

# かび毒・自然毒等専門調査会

## 第44回会合議事録

1. 日時 平成28年12月7日（水）10：00～12：30

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 「佐賀県及び佐賀県内事業者が提案する養殖から提供まで管理された方法により取り扱われる養殖トラフグの肝臓」に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

宮崎座長、久米田専門委員、小西専門委員、佐藤専門委員、 杉山専門委員、  
吉成専門委員

（専門参考人）

大島専門参考人、佐藤専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員長、熊谷委員、山添委員

（事務局）

川島事務局長、東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、田中課長補佐、  
神津係員、大谷評価専門職、小山技術参与、水谷技術参与

5. 配布資料

資料1 食品健康影響評価に係る補足資料の提出について  
（平成28年11月30日付け生食監発1130第3号）

資料2 第44回かび毒・自然毒等専門調査会 評価案たたき台

参考資料1 食品健康影響評価について

「佐賀県及び佐賀県内事業者が提案する養殖から提供まで管理された方法により取り扱われる養殖トラフグの肝臓」

（平成28年4月28日付け厚生労働省発生食0428第3号）

参考資料2 食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について

- (平成28年11月17日付け府食第693号)
- 参考資料3 食品健康影響評価に係る補足資料の提出について  
(平成28年11月8日付け生食監発1108第3号)
- 参考資料4 フグによる食中毒発生状況
- 参考資料5 「構造改革特別区域法（平成14年法律第189号）に基づき実施された第5次提案募集において佐賀県及び佐賀県嬉野町が提案した方法により養殖されるトラフグの肝」に係る健康影響評価について（平成17年8月5日付け府食第769号）
- 参考資料6 「フグの衛生確保について」（昭和58年12月2日付け環乳第59号）  
(厚生労働省発生食0428第3号平成28年4月28日)
- 参考資料7 麻痺性貝毒を含むフグについての関連情報

## 6. 議事内容

○宮崎座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第44回「かび毒・自然毒等専門調査会」を開催したいと思います。事務局、もう始めてよろしいでしょうか。

○田中課長補佐 そうですね、お願いします。

○宮崎座長 それでは、始めさせていただきます。

本日は、7名の専門委員が御出席でございます。欠席の専門委員は、荒川専門委員、川原専門委員、合田専門委員、豊福専門委員、長島専門委員、矢部専門委員、渡辺専門委員、それから、本日は鈴木専門委員は御出席の御予定でございましたけれども、急遽御都合ができて、鈴木専門委員も御欠席でございます。

また、本日は専門参考人として、2名の先生に御出席いただいております。

東北大学大学院名誉教授の大島泰克専門参考人です。よろしく願いいたします。

北里大学海洋生命科学部教授の佐藤繁専門参考人です。よろしく願いいたします。

さらに食品安全委員会からは、3名の委員に御出席をいただいております。よろしく願いします。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元の資料でございます「第44回かび毒・自然毒等専門調査会議事次第」をご覧くださいと思います。

それでは、議事に入ります前に、事務局より本日の資料の確認をお願いします。

○田中課長補佐 それでは、配付資料の確認をさせていただきます。

配付資料の一覧は、議事次第の裏にございます。議事次第、座席表、委員名簿のほかに資料1~参考資料7まで準備しております。

資料1「食品健康影響評価に係る補足資料の提出について（平成28年11月30日付け生食監発1130第3号）」

資料2「第44回かび毒・自然毒等専門調査会 評価案たたき台」

参考資料1「食品健康影響評価について「佐賀県及び佐賀県内事業者が提案する養殖か

ら提供まで管理された方法により取り扱われる養殖トラフグの肝臓」(平成28年4月28日付け厚生労働省発生食0428第3号)」

参考資料2「食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について(平成28年11月17日付け府食第693号)」

参考資料3「食品健康影響評価に係る補足資料の提出について(平成28年11月8日付け生食監発1108第3号)」

参考資料4「フグによる食中毒発生状況」

参考資料5「構造改革特別区域法(平成14年法律第189号)に基づき実施された第5次提案募集において佐賀県及び佐賀県嬉野町が提案した方法により養殖されるトラフグの肝臓」に係る健康影響評価について(平成17年8月5日付け府食第769号)」

参考資料6「フグの衛生確保について(昭和58年12月2日付け環乳第59号)」

参考資料7「麻痺性貝毒を含むフグについての関連情報」

以上9点準備しております。不足の資料はございませんでしょうか。

なお、これまでの評価書及び今回の評価に関する参照文献につきましては、既に先生方にはお送りしておりますが、机上にファイル及び一部はタブレットで用意しておりますので、必要に応じて適宜ご覧いただきますよう、お願いいたします。

机上にございます、フグ提出文献まとめ一覧も机上に準備させていただいております。こちらの表の整理番号と、iPadに入れてございますデータ番号が一致しておりますので、iPadで文献をご覧いただく際に、御活用いただければと思います。

また、傍聴の方に申し上げますが、専門委員のお手元にあるものにつきましては、著作権の関係と大部になりますことなどから、傍聴の方にはお配りしていないものがございます。調査審議中に引用されたもののうち、閲覧可能なものにつきましては、調査会終了後、事務局で閲覧できるようにしておりますので、傍聴の方で必要とされる場合には、この会議終了後に事務局までお申し出いただければと思います。

以上となります。

頭撮りのほうはここまでとさせていただきますので、よろしくお願いいたします。

(報道関係者退出)

○宮崎座長 それでは、事務局から、平成15年10月2日食品安全委員会決定の「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づいて、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告をお願いします。

○田中課長補佐 それでは、本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告します。

本日の議事である厚生労働省からの諮問案件、「佐賀県及び佐賀県内事業者が提案する養殖から提供まで管理された方法により取り扱われる養殖トラフグの肝臓」について、これまでの専門調査会においても御確認いただきましたが、荒川専門委員は本申請資料の作成に関与しており、また、長島専門委員及び豊福専門委員は本案件を評価するために佐賀県

が設置した第三者評価委員会の委員または関係者であり、今般の申請資料内の第三者評価委員会が作成した資料の作成に関与しております。このため、平成15年10月2日委員会決定の2の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当しております。

それ以外の専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

皆様から御提出いただきました確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの事務局からの報告を踏まえ、これまでの専門調査会においても御確認いただいたとおり、荒川専門委員、豊福専門委員、長島専門委員は、本諮問案件について、同委員会決定2の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由のうち、④の「特定企業からの依頼により当該調査審議等の対象品目の申請資料等の作成に協力した場合」等に該当すると認められます。そのため、荒川専門委員、豊福専門委員、長島専門委員におかれては、「佐賀県及び佐賀県内事業者が提案する養殖から提供まで管理された方法により取り扱われる養殖トラフグの肝臓」の調査審議に参加しないということになります。

それでは、本日の審議に入る前に、前回の専門調査会での審議内容について、振り返りたいと思います。

前回の専門調査会では、「佐賀県及び佐賀県内事業者が提案する養殖から提供まで管理された方法により取り扱われる養殖トラフグの肝臓」に係る食品健康影響評価に関して、厚生労働省から提出された補足資料について、事務局から説明が行われ、御審議いただき、さらに不明な点について、追加で資料要求を行うこととなりました。また、これまでの専門調査会での御意見を踏まえ、評価の論点について項目ごとに御審議いただきました。今後、これまでの御意見を踏まえ、評価書案たたき台を作成することとなりました。

以上が、前回の審議の内容の確認でございます。

それでは議事の(1)を開始いたします。まず、前回調査会においてご質問のあった事項について、厚生労働省に対して11月17日付けで補足資料の提出を依頼したところ、11月30日付けで、厚生労働省から補足資料が提出されたところです。

最初に、厚生労働省から提出された補足資料について、事務局から説明をお願いします。

○田中課長補佐 それでは資料1をご覧ください。前回の専門調査会での御指摘を踏まえ、平成28年11月17日付けで補足資料の提出依頼を行ったところです。今般、平成28年11月30日付けでその回答がまいりましたので、回答内容について説明をさせていただきます。

ます。回答については、資料1にございます。提出依頼につきましては、参考資料2にございますけれども、資料1にこちらの質問内容につきましても書いてございますので、資料1を中心に説明をさせていただきます。

まず1枚おめぐりいただきまして、大きな四角で囲ってございます1番、これがこちらのほうからの質問事項ということになってまいります。平成28年11月8日付けで提出されました「食品健康影響評価に係る補足資料の提出について」に記載されている提出資料1のマウス試験法における試験手順は、食品衛生検査指針のフグ毒マウス検定法、以下参考法とさせていただきますけれども、こちらの方法を一部改変している。このため、提出資料1の試験法による検査結果と、参考法による検査結果を比較した資料を示していただきたい。

提出資料1のマウス試験法といいますのは、その前も、もう少し前に厚生労働省から提出されました陸上養殖のトラフグの肝臓をマウス試験法で検査しておりますけれども、そのマウス試験法の方法が、食品衛生検査指針の方法と一部変わっているということで、その検査結果を比較した資料を示していただきたいとお願いしているものです。

その理由といたしましては、この提出資料1の試験法の手順では、試料の肝臓10gに対して0.1%酢酸水溶液10 mlを加えることでフグ毒を抽出して試験液としております。一方、参考法では、フグから採取した試料10 gを同じ水溶液25 mlを加えてフグ毒を抽出し、50 mlに定容したものを試験液とするという手順でございますので、この参考法と比べまして、試験液中に占める原臓器の割合が高いということになります。また、提出資料1の試験法の手順では、抽出物のろ過残渣の洗浄操作というものを省略しているということです。したがって、提出資料1の試験法では、抽出効率が低下する可能性があるのではないかとこの御指摘があったところです。

さらに、麻痺性貝毒のマウス試験法では、抽出液中に毒性を緩衝する物質が存在することが指摘されております。麻痺性貝毒とフグ毒テトロドトキシン（TTX）は、作用機序が同じであることから、毒性を緩衝する物質の影響により、高濃度の抽出液をマウスに投与することで、毒性が過小評価される可能性がある。

よって、これらの可能性の有無を確認し、試験法改変の妥当性を確認した試験結果を示していただきたいということで、補足資料を求めていたものになります。

回答といたしましては、その四角の下になります。現時点で試験法改変の妥当性を確認した試験データはないという回答をいただいております。ただ、この提出資料1の試験法において、こちらが指摘するような抽出効率が低下する可能性については、平成28年11月8日付けで提出した回答にあるとおり、提出資料1の試験法は、試験液中に占める原臓器の割合が高い点、抽出物ろ過残渣の洗浄操作を省略している点を含め、提出資料8に示した試験法における抽出試料2と同等であると捉えているという回答でございます。こちらにつきましては、前回の11月8日付けの回答をご覧いただければと思います。参考資料の3になります。

11月8日付けの「食品健康影響評価に係る補足資料の提出について」、前回提出された補足資料になりますけれども、こちらの中の最後のページです。非公開資料のため、傍聴の方にはお配りしていないのですけれども、非公開資料としておりまして、提出資料2ということで、参考法を改良法の比較を行った表が添付されております。こちらの中で、今回の回答で抽出比2と同等であると捉えているということにつきましては、この「改良法・抽出比2」というところがございますけれども、そちらと今般の提出資料1の試験法が類似しているということで、この抽出比2のものと同じであるというふうに捉えているという御回答でございます。

見方としましては、参考法が一番左にございまして、肝臓4つをそれぞれ測定した値になっております。「改良法・抽出比2」の測定値もございまして、参考法に対する相対値といたしまして、パーセントが記載されているというところになってまいります。

この抽出比2の試験法につきまして、これまでの提出資料では、具体的な試験法がなかったのですけれども、もとの資料1に戻っていただきまして、1の最後のページにございます。2の四角の上のほうに、「一方で、参考法と改良法の抽出効率を確認するにあたっては、様々な抽出比を用いており、改良法において抽出比2を設定している。」と記載があります。その下が、抽出比2の試験法の手順となってまいります。

「手順としては、ホモジネートと同量の0.1%酢酸を加えて加熱抽出し、冷却した後、ホモジネートを含め、2倍量に定容したものである。」ということでございます。これが抽出比2の試験法なのですけれども、これと提出資料1、陸上養殖のトラフグの肝臓を測定したマウス試験法との厳密な違いとしましては、抽出試料の2のほうは、ろ過を行ってなくて、遠心分離を行っている。この提出資料1のほうはろ過を行っているのですけれども、そちらはろ過ではなくて、遠心分離を行っている。また、最後に定容をしている。提出資料1のほうは定容行っておりませんので、そういったところで若干の手順の違いがあるということでございますけれども、この抽出比と同等であるというふうな御回答でございます。また、資料1の四角の1.の下の方に戻っていただけますでしょうか。下の方になりますけれども、「また、麻痺性貝毒の毒性を解消して弱める物質としてNaClにより、致死時間が延びることが知られている」ということで、こちらの毒性を緩衝する物質の影響ということに対するお答えをいただいております。

麻痺性貝毒については、注意を要するのは注射液中の食塩含量で、1%の食塩が共存すると、マウスの致死時間が延び、毒性が半分に測定することがあるという記載があるということでございます。

また、次のページにまいりまして、Schantzは麻痺性貝毒についてNaCl濃度が0.1%未満の場合、問題ないとしているということでございます。

一方でTTXに関しては、TTXの相対毒性はNaCl濃度0.25%で83%、同0.5%で79%になると報告がある。また、陸上養殖されたトラフグ肝臓の灰分は0.3%程度であることから、NaCl含量は少なくとも0.3%以下であると言える。すなわち、抽出比2とした場合、抽出液

のNaCl濃度は、0.15%以下となる。灰分の全てがNaClであることは考えにくいことから、トラフグ肝臓自体のNaClによる影響は受けないものとする。以上のことから、試料が塩蔵品でない限り、工程にNaClが加わることのない今回の抽出法において、NaClの影響は問題ないと考えるということでございます。

また、AOACのPSP、麻痺性貝毒の試験法は、もともと上記のSchantzらの研究に基づいて確立されたものということございまして、PSPをTTX、0.1 M塩酸を0.1%酢酸と読み替えれば、改良法における抽出比には、現在世界標準となっているAOACのPSP試験法に相当する。TTXの毒性については、NaCl以外に糖、カルボン酸、アミノ酸等が緩衝することが知られているが、AOACのPSP試験法に相当する試験法であることを踏まえると、乾燥品や塩蔵品など、特殊な試料を扱うのでなければそれらの影響を考慮する必要はないと考えるということでございます。

ここまですべての回答になりまして、次に2といたしまして、先ほどの参考資料3の提出資料2で提出された抽出効率につきまして、追加で確認を行ったものです。

こちらにつきましては、高濃度のTTXについて調べておりますけれども、低濃度についても、試験結果を示していただきたいというものであります。現時点でそのようなデータはないということでございます。

以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から、厚生労働省から提出されました補足資料の内容について、説明がありました。提出されました補足資料、資料1につきまして、何かお気づきの点がございましたらば、よろしく申し上げます。いかがでしょうか。

大島先生。

○大島専門参考人 マウス試験をする際に、抽出液でどうしても混入してくる生体の抽出物の影響が、マウスの致死時間に影響するということが問題だと思います。それで、麻痺性貝毒の開発の際に、一番わかりやすいので、食塩を実際に添加して実験が行われておりますけれども、全体の考えとしては、それほどの高い食塩が二枚貝の抽出液に入っているわけではなくて、妨害物質の代表として食塩を検討しているというのが、麻痺性貝毒の場合です。

ですから、食塩含量がどうこうというのは、テトロドトキシンの試験については、実際に少なればNaClそのものが影響していないということはあるとは思いますが。

それから、回答の中でテトロドトキシンの対する共存物質の影響ということで、11月提出資料の5番というのがあります。これは、さまざまな食塩以外のアミノ酸だとか糖だとか、そういうものも影響するというものを試験した文献でして、要するに、抽出液中の相対的な生体成分の含量が、致死時間に影響するのだという事実は変わらないわけです。この改良法と参考法との比較は、抽出比で2.5倍の差があるわけです。この改良法というのは、0.5 g/mlで、公定法のほうが0.2 g/mlと、2.5倍の差があるわけですので、影響が全くない

ということは言えないというような気がします。ですから、何か実証していただければ、全然問題はないのですけれども、この回答にあるような根拠で影響がないと言い切ることは、ちょっとできないのではないかという気がします。

以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

ただいま、大島専門参考人からも御指摘いただきましたけれども、厚生労働省からの回答、資料1の大きな四角で囲ってございます1番の冒頭に、「現時点で試験法改変の妥当性を確認した試験データはない。」ただ、これとこれということで、いろいろ改良とここでは表現させていただきますけれども、試料の割合が、抽出液に対して高い方法のような改変をしても、大丈夫だろうというその根拠となるであろう情報が幾つか書かれていまして、なので、その改良法をとったということでございますけれども、そういう状況証拠と言いますか、一定の根拠はあるにしても、やはり今、大島先生からも御指摘ありましたし、厚労省の回答の冒頭に書いてあるとおり、直接改良法と参考法とを比較して妥当性を確認したデータはないということだろうと思います。この点について、ほかの皆様から、何か御意見ございますか。

よろしいでしょうか。こういう、いわゆる改良法をとっても大丈夫だろうという根拠として、提案者から今回、いろいろと情報の提出があったわけです。この点について、私の判断としては、何度も申しますけれども、回答の冒頭にあるように、現時点で、試験法改変の妥当性を確認した試験データはないということですが、今回提出されたので、提案者からの補足的な説明についても評価書に書き込むかどうかということもございますけれども、この点についてはいかがでしょうか。またこの後で、たたき台のところでも御議論いただくことも可能かと思っておりますけれども。

もう一つの質問です。HPLC-FL法を用いた試験の、低濃度領域での妥当性確認をしたデータというものも、現時点ではないという、そのような回答をいただいているということでございます。

では、この回答については、以上で、特に皆様からは御意見がないということでよろしいでしょうか。

はい、ありがとうございます。それでは、これまで提出されました関連知見等を踏まえて、「佐賀県及び佐賀県内事業者が提案する養殖から提供まで管理された方法により取り扱われる養殖トラフグの肝臓」に係る食品健康影響評価について、審議を進めたいと思っております。

これまで先生方からいただいた御意見、それから前回の論点についての御審議を踏まえ、評価書案たたき台について、先生方に御検討いただきました。本日お示しする評価書案たたき台は、前回調査会において御審議いただいた、これまでの主な御意見等で整理された項目に、関連知見等を追加し、さらに評価の案を記載しております。本日は、評価書案たたき台について、項目ごとに御審議いただきたいと思います。



まずは事務局から、説明をお願いします。

○田中課長補佐 それでは資料2をご覧ください。

前回の座長の御指示を踏まえまして、これまで調査会においていただいた御意見を整理し、評価書案のたたき台が作成されております。

資料2の1ページ目が目次となっております。項目ごとに説明をさせていただきますが、まず「I. 諮問の経緯及び提案の内容」につきまして、一枚おめくりいただきまして、2ページをご覧ください。

諮問の経緯及び提案の内容につきましては、前回の調査会においても案を示させていただいたところがございますので、今回は主に、大きな修正があった部分、追加した部分を中心に説明をさせていただきます。

まず、3行目から5行目に新たに記載を加えております。「フグによる食中毒は、フグの体内に含まれるテトロドトキシン（以下「TTX」と言う。）が主な原因であり、日本においてはほぼ毎年、フグによる食中毒が発生し、死亡例も報告されている。」

次は、食品衛生法のフグの規制の記載を行っております。最後の部分、通知で規制をしております。処理等により人の健康を損なうおそれがないと認められるフグの種類及び可食部位が厚生労働省の第59号通知、昭和58年12月2日付け厚生省環境衛生局長通知により、定められているという旨が記載されております。

23行目からになります。第59号通知の発出前と発出後と比較すると、フグの食中毒による死者数は減少傾向にあるということでございまして、フグの食中毒のデータを新たに追加しております。<別添資料1>をご覧ください。ページでいきますと、25ページになります。

<別添資料1> フグによる食中毒発生状況」となっておりますけれども、昭和38年～平成27年までのフグの食中毒発生状況をこちらにデータとして記載させていただいております。これを受けまして、先ほどの記載を入れさせていただいたところがございます。

2ページ目に戻っていただきまして、2005年1月になりますけれども、食品安全委員会は厚生労働省より、食品安全基本法に基づき、処理等により人の健康を損なうおそれがないと認められるフグの部位として、構造改革特区法により実施された、佐賀県及び佐賀県嬉野町が提案した方法により養殖されるトラフグの肝を追加することに係る食品健康影響評価について意見を求められ、8月に食品健康影響評価を厚生労働省へ通知しております。

3ページ目の4行目になります。トラフグの肝臓は第59号通知において、不可食部位とされております。2005年の提案では、TTXはトラフグ自らが体内で産生するのではなく、*Vibrio alginolyticus*等の海中の細菌が産生し、食物連鎖によりフグの体内に蓄積するとされております。それに基づいて、トラフグの餌となる有毒生物を遮断してトラフグの肝は無毒であるという主張でございました。

2005年評価書においては、「現在までの知見において、TTXによるトラフグの毒化機構は十分に明らかとは言えない」、「フグの毒化機構が十分に解明されていない以上、養殖方

法における危害要因及び制御すべきポイントを特定することが不可能である」ということで17行目にまいりまして、「現時点において、「提案された方法により養殖されたトラフグの肝」について、食品としての安全性が確保されていることを確認することはできない」との結論が取りまとめられました。

次に、2016年2月にまいりまして、佐賀県及び佐賀県内の特定の事業者から、厚生労働省に対し、「個別の毒性検査によって有毒でないことを確認した養殖トラフグの肝臓を料理として提供する」ことにより、管理された方法により陸上養殖されたトラフグの肝臓の販売等を行う提案書が提出されました。

同年4月、食品安全委員会は厚生労働省より、「佐賀県及び佐賀県内事業者が提案する養殖から提供まで管理された方法により取り扱われる養殖トラフグの肝臓」を追加することに係る食品健康影響評価について、意見が求められたところです。

31行目にまいりまして、「2.今回の提案の内容」です。提案の内容についても、前回ご説明をさせていただいたところですので、かいつまんで説明させていただきますけれども、34行目、「今回の提案は、当該事業者が、当該事業者の管理下で陸上養殖したトラフグについて、個体ごとに肝臓の一部を高速液体クロマトグラフィー蛍光検出法（以下、「HPLC-FL法」と言う。）により、TTXの検査を行い、検出下限以下（以下、「社内合格基準以下」と言う。）の場合、当該事業者の定められた飲食店（以下「当該飲食店」と言う。）でのみ提供する方法により、陸上養殖トラフグの肝臓の販売等を一貫して行うというもの」でございます。

それ以降、ポツで管理方法、提案方法について説明をしておりますけれども、提案の陸上養殖に使用する水は、沖合約50 mから採取して使用する。取水した海水は、浄水システムにより、ろ過・殺菌され、当該陸上養殖場では当該海水を用いてトラフグを養殖する。

また、検査対象物質は、生の肝臓に含まれるTTXとする。

検査部位はR4部位、肝臓右側中央下寄りの部位が有意に高い毒性を示すことから、R4部位を採取して検査を行うということです。

24行目ですけれども、「検査の結果が検出下限以下（社内合格基準以下）の場合、食品として提供可とする。」ということでございます。

また5ページ目にまいりまして、2行目になりますけれども、提供する飲食店では、天然のトラフグの提供は行わない、店舗内ではフグの解体は行わないといったことを規則とするとしております。

また、検査の評価フローについては、こちらに記載のとおり、3段階ございます。もし、陽性検体が出た場合の対応が3段階あるということで記載をされております。

19行目にまいりまして、検査方法の適正さ確保のために、年2回は食品衛生法上の登録検査機関によるマウス検定法を実施する。分析に使用する機器については、精度の確認を初めとしたバリデーションを実施する。また、分析試料の保存、調製方法、分析機器の機種及び取扱方法、測定結果の解析方法などの妥当性について、年に1、2回、専門的な知識

を有する外部機関の確認を受けるということで、具体的な実施規定は今後作成される予定ということでございます。

28行目ですけれども、「機器を導入した際は、陸上養殖トラフグの肝臓の提供を開始する前に、管理システムの運用について、専門的な知識を有する外部機関の確認を受ける。」ということでございます。

Iについては、以上になります。

○宮崎座長 ありがとうございます。

Iの「I. 諮問の経緯及び提案の内容」について、事務局から御説明いただきました。前回の調査会でも御確認いただいた部分になります。前回から追記された部分を中心に御説明いただきましたけれども、ただいまの説明について、御意見、御質問はございますか。

よろしいでしょうか。それでは「I. 諮問の経緯及び提案の内容」については、皆様に御確認いただきました。

それでは引き続いて、「II. フグの毒化機構並びに養殖方法における危害要因及び制御ポイント」の部分について、説明をお願いします。

○田中課長補佐 それでは、説明をさせていただきます。

5ページの32行目から、「II. フグの毒化機構並びに養殖方法における危害要因及び制御ポイント」になります。

「1 2005年の食品健康影響評価」については、先ほど説明いたしましたので割愛させていただきます。こちらでは、2005年の評価の結果をより詳細に記載しているところです。

6ページ目にまいりまして、結論部分になりますけれども、2005年の評価時点において、TTXによるトラフグの毒化機構は十分明らかと言えないという結論になってまいりまして、7ページ目になりますけれども、その理由が示されていて、最終的には「提案された方法により陸上養殖されたトラフグの肝」について、食品としての安全性が確保されていることを確認することができないということとされました。

これ以降の知見を中心といたしまして、フグの毒化機構に係る知見を整理したものが、以降になります。

まず、「(1) マウス試験法による陸上養殖トラフグの肝臓の検査結果」になります。

今回の諮問におきましては、2001年から2015年の15年間にわたるマウス試験法による陸上養殖トラフグの試験結果が提出されております。陸上養殖トラフグ5,999個体の肝臓を採取し、TTXの毒性が調べられました。

21行目に「その結果、全5,999個体のうち、1,169個体の試料の毒性は2 MU/g未満 (<2 MU/g)、4,830個体から調製した合一試料の毒性は8 MUg未満 (<8 MU/g) であった。」ということでございます。

また、14個体の卵巣の毒性も調べられておりまして、「14個体の卵巣の毒性は、<2 MU /g、125個体の卵巣の毒性は<8 MU /gであった。さらに、2007年度、2008年度及び2009年度には、試験の一部について、液体クロマトグラフ (LC) と質量分析計 (MS) を連結させ

たLC・MS法を併用して、各年度の個体別試料又は4個体合一試料の各1検体についても毒性が調べられた。この時の個体別試料及び4個体合一試料のLC-MS法の検出感度は0.1 MU/g及び0.4 MU/gとされ、いずれの試料からもTTXは検出されなかったとされている。」。

次のページにまいりまして、8ページ目6行目になります。陸上養殖トラフグの飼料についても検査を行った旨、記載されております。「マウス試験法を用いて毒性を調べたところ、養殖に用いられた固形飼料に毒性は認められなかった（均一化して調製、<8 MU/g）」とされております。

11行目にいきまして、「なお、従来実施されているフグ毒の検定では、食品衛生検査指針で示されている「フグ毒マウス検定法（参考法）」（以下、「参考法」と言う。）が用いられるが、上述の試験で用いられたマウス試験法では、マウスに投与する試験液の作製方法が参考法から一部変更されている。」こちらが、先ほど資料1で説明させていただきました回答を記載しているところです。

具体的には9ページにまいりまして、今回の試験に用いられたマウス試験法の手順、作成方法の概要を示しておりますけれども、6行目になりますが、10 gの肝臓を、等量の0.1%酢酸水溶液とともにフラスコに入れて均一化し、10 分間加熱したものを吸引ろ過して得たる液を、試験液としたということでございます。

また、14行目にまいりまして、残りの検体については、4個体分、計40 gの肝臓片を合一して十分に均一化した後、そこから10 gをとって合一試料として試験したところ、合一試料の毒性は全て<8 MU/gであったということでございます。

「以上のように、提出された試験法の手順では、マウスに投与する試験液中に占める原臓器の割合が参考法よりも高く、また、抽出物のろ過残渣の洗浄操作が省略されているが、トラフグの肝臓からの有毒成分の抽出効率が参考法と同等であるかについて確認されたデータはない。」これは、先ほどの回答を記載しているものでございます。

また、種苗につきまして、26行目に記載しております。今回の諮問では、提出された種苗生産履歴によると、陸上養殖トラフグの稚魚は、養殖場で生育したトラフグを親魚として自家採卵を行った種苗であるとされております。

「(2) フグの毒化及びTTXの動態に関する知見」になります。

「①有毒フグ卵摂取によるフグの毒化について」ということで、最初の知見については、前回も御説明しました。天然クサフグの消化管内から見つかった卵からTTXが検出され、これが別種のフグであるヒガンフグと高い相同性を示したということで、食物連鎖によって毒化することを示唆するとした報告が提出されております。データについては前回御説明しましたので、割愛いたしますけれども、14行目から、こちらでもItoiらの研究でございますけれども、トラフグの稚魚にTTXを含有する毒化した天然トラフグの卵を与え飼育することにより、毒化の有無を確認する実験も行われております。無毒とされた養殖トラフグの稚魚52個体に対し、市販の無毒とされた試料と共に有毒フグ卵を与え、循環式水槽で飼育した。有毒フグ卵を与えて2日以上経過後、稚魚から肝臓、皮膚、筋肉などを採取し、

フグ毒を抽出後、LC-MS/MS 法により、TTX量を測定した。その結果、稚魚の体重に依存して毒化が認められることが示唆され、31個体、体重の平均±標準偏差は21.9±12.8 gからTTXが検出され、毒化が認められたが、残りの21個体、体重の平均±標準偏差が14.7±11.1 gからはTTXが検出されず、毒化が認められなかったということでございます。

33行目にいきまして、「なお、市販の固形飼料のみを与えた対照群38個体（体重 3.1-57.9 g、平均±標準偏差：15.6±15.6 g）からは、TTXは検出されず、毒化は認められなかった。」ということでございます。

次に、11ページ目にまいりまして、生体フグへTTXを投与した実験になります。試料にTTXを添加して、養殖トラフグ50個体ずつに給与した結果が報告されております。TTXはナシフグ由来の粗抽出液と、純度95%の精製TTXは1用量だけでございますが、これをそれぞれ餌に添加したということで、粗抽出液は0.1 MU/g、0.2 MU/g、1.0 MU/gでそれぞれ調製されております。

結果につきましてはaからeに記載をされておりでございます、dの1.0 MU/g 体重/日 相当量を添加した飼料給与群では、「少なくとも15日目以降では、全ての部位で飼育期間を通じてTTXの蓄積が認められた。特に肝臓では時間の経過とともに蓄積量が増え、60日目には20~40 MU/gのTTXが検出された。」ということです。一方対照群では毒性は確認されなかったということでございます。

35行目から、こちらはTTXを添加した飼料を、単回経口投与を行いまして、体内のTTXの分布を見たものになります。それぞれ、前回は説明させていただいておりますので、割愛をさせていただきます。

次に、12ページ34行目にまいりまして「③フグ肝臓組織におけるTTXの取り込みについて」ということで、こちら前回説明はさせていただきましたけれども、TTXがどのようにトラフグの肝臓に取り込まれるかを調べるために、トラフグと、フグ毒非保有魚であるイシダイやアイナメなどの肝臓組織切片を用いてTTXを添加した培養液中で培養し、組織中のTTX量を経時的にHPLCで測定した報告がございます。

その結果が9行目以降になりますけれども、「トラフグでは、25 µgTTX/mlを培養液に添加培養後1時間ではTTXは検出されなかったが、2時間では3.9 µg/g組織、24時間では12.1 µg/g組織、48時間では15 µg/g組織のTTXが検出された。48時間の時点で、一度培養液を交換し、一方には引き続き25 µg/gTTX/mlの培養液を、もう一方にはTTXを含まない培養液を加えて96時間まで培養したところ、TTX添加群では18.9 µg/g組織のTTXが検出され、TTX非添加群においても12.9 µg/g 組織のTTXが検出された。」ということでございます。

一方、対照のフグ毒非保有魚の肝臓組織切片に、25 µg TTX/mlを添加培養したところ、トラフグよりも早く、0.5時間の時点でTTXが検出されたが、それ以降はわずかな変動が観察される程度であったと。

24行目になります。「これらの結果から、TTXは*in vitro*で細胞膜を透過し、フグの肝臓組織に蓄積されることが示唆された。」ということでございます。

次に「(3) TTXを産生すると報告された細菌についての知見」になります。

TTXを産生すると報告された細菌については、1983年に沖縄で採取されたカニ（スベスベマンジュウガニ及びヒメイワオウギガニ）、サザエの内臓及び中腸腺から分離された細菌の培養から、HPLC-FL法により、TTX及びアンヒドロテトロドトキシシンが検出されたことが初めて報告されたということでございます。その後もTTXを産生すると報告された細菌はヒトデのようなTTX保有生物の腸内容物や、海底堆積物などにも広く分布していることが報告されているところでございます。また、フグからもTTXを産生すると報告された多様な細菌が分離されたとしております。こちらは別添資料2にも示しているところでございます。

5行目以降になりますけれども、代表的な海洋細菌について、TTX産生能の有無をHPLC法により確認したところ、TTXの類縁体であるanhydroTTXの産生を示す結果が得られたというところでございます。

また、16行目にまいりまして、TTXを産生すると報告された細菌を用いた養殖フグの毒化を試みた実験も行われています。クサフグの腸から分離された *Shewanella putrefaciens* について、TTX産生能の有無をHPLC-FL法により確認したところ、TTX及びanhydroTTXの産生を示す結果が得られた。こちらを、養殖のトラフグに1カ月間投与したところ、1個体のみ、肝臓全体の毒量として、1.4 MU相当のTTXと考えられるピークが検出されたということございました。この1個体以外では、TTX及びTTX類縁体は検出されなかったということでございます。

2005年評価以降も、「TTX保有生物から分離されている多様な細菌（Vibrio 属、Bacillus 属、Pseudomonas 属等）がTTXを産生するとされているものの、TTX保有生物から高レベルのTTXが検出されることと比較し、研究室で培養されたTTXを産生すると報告された細菌から検出されるTTXの量は、通常はかなり少ないとされている。」ということでございます。

15ページにまいりまして、TTX生合成機構及び関連する遺伝子の特定には至っていないとしております。

説明は以上になります。

○宮崎座長 ありがとうございます。

「Ⅱ. フグの毒化機構並びに養殖方法における危害要因及び制御ポイント」の部分について、事務局から御説明をいただきました。

それでは、今の説明について、御意見、御質問等ありましたらお願いします。いかがでしょうか。

熊谷先生。

○熊谷委員 文言なのですけれども、6ページの（1）で、ここの6行ぐらひは前回の評価書のままだののでしょうか。文言がわかりにくいと思うのですが。もとのままでしたら、このまま掲載で、もし省略等をしているとすると、もうちょっとわかりやすくできる気が

します。いかがですか。

○田中課長補佐 2005年の評価書の記載ぶりですね。少し言葉を補っている部分もございますけれども、基本は2005年の評価書の記載になっています。

○熊谷委員 3行目の、提案の中で何々を中心とした細菌については検討が行われているというものの、その検討というのが余りよくわからないのと、それから「全ての毒素産生菌については調査が行われていない」のその「調査」ですね。ですから、何と申しますか、提案書の中の記載を指しているのかなという気はするのですけれどもね。いや、それは後で検討していただければ、文言だけの話ですので、いいと思います。

○田中課長補佐 わかりました。前回の提案書のほうも確認した上で、補足できる部分があれば補足したいと思います。

○熊谷委員 それからもう1点、私は余り早くてフォローできていないのですけれども、13ページの19行目の「対照のフグ毒非保有魚」これは、対照でないものは何になるのですか。

○田中課長補佐 この実験では、トラフグ、ヒガンフグの切片を用いて、その対照として、フグ毒非保有魚であるイシダイ、アイナメ、ウマズラハギを使ったということになります。

○熊谷委員 そういうことですか。

そうしましたら、対照として用いたフグ毒非保有魚である何々としたほうがわかりやすいのではないかと。

○田中課長補佐 はい、ではそのように修正させていただきます。

○宮崎座長 熊谷委員、その2点でよろしいでしょうか。

○熊谷委員 はい、済みません、今、言っているそばからあれなのですが、12ページの前段のところに確かに書いてありますね。ということは、必要ないですね。済みません、取り消します。

○宮崎座長 それでしたら、最初に御指摘のあった2005年の評価のところの引用部分、6ページの上のほうの(1)の中の表現については、もう一度事務局に確認していただいて、必要があれば修文をしていただくということをお願いしたいと思います。

そのほか、いかがでしょうか。

はい、小西先生。

○小西専門委員 確認をさせていただきたいのですが、フグのTTXは、TTXがフグに蓄積されるために毒化が起こるということをこの評価書は述べていると思うのですけれども、その結論と、それから14ページの1行目から3行目まで書かれている、フグからもTTXを産生すると報告された多様な細菌が分離されたとしているところの、これは今回は否定してもいいということになるわけでしょうか。細菌がフグに生息していて、そこからつくるということは今回の評価書ではないというふうに考えてよろしいでしょうか。

○大島専門参考人 もう一度原報を読み直さないといけないのですけれども、フグからとられた細菌にTTX生産能があるということが直接フグの毒化の原因になっているとは著

者は言っていないと思うのです。そういう事実があったということで、例えば感染したみたいな形で、フグの体内でTTXがつくられてたまるのだとか、まで踏み込んだ結論は述べていないのだらうと思います。

ただ、いろいろなバクテリアを見た中で、フグからとったものにも同じようがありましたということだらうと思います。

○小西専門委員 そうすると、それはもうごくわずかなので無視できると。ほとんどの毒化の原因はTTXが入りこんだものだというふうに考えてよろしいということですか。

○大島専門参考人 わかりません。

○宮崎座長 佐藤先生。

○佐藤専門参考人 済みません。

まず、テトロドトキシンそのものを細菌がつくるかつからないかという、この14ページの記載ですけれども、あくまでこれはHPLCで測ってごく微量のピークが見えたというところで、テトロドトキシンそのものの存在を明確に、はっきりと、100%の確証で示しているものではないというところは、一つの注意点なのです。あくまでHPLCのデータですよというところで書いてありますが、いずれにしても微量にしか検出されていません。もう一つは、テトロドトキシンはそれだけの化合物ではなくて、一連の類縁体がありまして、それがどう変わっていくかということは、その構造を見れば類推はできるのです。

でも、実際に生物の体の中で、HPLC上で測れていないような前駆体みたいなものが変わってきて、実証されているわけではなくて例えばですが、バクテリアみたいなものがそれをつくって、あるいは餌生物がそうものを持っていて、それがフグの体の中でどう変わるかというような、蓄積機構というか、生体内の変換機構というか、そういうものもはっきりしていないのですので、バクテリアや餌生物に見いだされているTTXのみがフグのテトロドトキシンの量を反映しているかどうかというところは、今のところ全くわからないのです。そういたしますと、例えばバクテリアが原因だとして、そこにごく微量のテトロドトキシンしかないのです、だから安全だとかというところは、現時点では言い切れないと考えています。以上です。

○宮崎座長 よろしいでしょうか。

今、佐藤専門参考人から整理していただきましたけれども、テトロドトキシンを産生する菌を分離したという報告は別添資料2にもあるわけですが、それらの培養から検出されるTTXというのは非常に微量であるということ。それから、それらの細菌の中で、テトロドトキシンが生合成されていくメカニズムもまだよくわかっていないというようなことで、細菌の関与も指摘されているけれども、まだ細かいところはわかっていないというところだらうと思います。

そのほか、皆様からございますか。

久米田先生。

○久米田専門委員 前回の評価書では「TTX産生菌」と書いてあったところを、今回は「TTX



を産生すると報告された細菌」という書き方に変えられたというのは、私はたいへん的確な表現でよいと思っています。しかし、そう変換したために文言が結構二重になって読みにくい箇所がありますので、その辺の整理をしたほうがよいと思います。

一つだけ例を上げますと、「TTXを産生すると報告された細菌として23の細菌属に関する報告があるとしている」みたいに、報告報告というのが重なってきていますので、その辺を整理して、読みやすくしていただければと思います。

○田中課長補佐 ありがとうございます。

○宮崎座長 ありがとうございます。

また、修文については、事務局にお願いしたいと思います。

そのほか、ございますか。

杉山先生。

○杉山専門委員 私のほうから一点、確認いただきたい資料がございまして、お手元ですと多分、125になろうかと思うのです。

これは2005年以降の毒化機構の新たな知見になろうかと思うのですけれども、今回のたたき台には、事務局の方は加えられていないと思うのです。こちらを少し読みますと、トラフグの養殖時における、これは稚魚だと思えますけれども、フグが成長するに従いまして、個体のTTXの濃度というのは減少している。ただし、個体レベルで比較しますと、総量はふえているというように読み取れる。これは実際に著者もそう書いているのですけれども、その原因について、私、養殖の専門家ではございませんので、専門家の先生方から御意見いただければと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○宮崎座長 125番の論文ですね。皆様に御確認いただきたいと思えますけれども、お手元のiPadで、125番の論文。

○杉山専門委員 補足ですけれども、資料のほうには、餌にはHPLCでTTXというのは検出未満というようなことが書いてはございます。

○宮崎座長 この論文で、50ページにあるテーブル2というのがわかりやすいと思うのですけれども、成長にしたがって、g当たりのテトロドトキシンは減少しているのですけれども、表の一番右の部分です。テトロドトキシン総量というところがふえているというところが、杉山先生の御指摘だと思います。こういう報告もあるということで、食物連鎖でテトロドトキシンが増えていくというところが50日までというのは、インドアタンクの中で養殖されているにもかかわらずふえているというような実験データが出ているということです。

この原因についてはわからないので、繰り返しになりますが、こういった情報も含めて、毒化のメカニズムがまだまだ不明なところが多いというような結論になるのかと思います。これは、観察結果として事実で、今、大島専門参考人、それから佐藤専門参考人お二人で御議論いただきましたけれども、何ともそのメカニズムについては、現時点ではちょっとわからないけれども、これは観察結果としては事実だろうということです。やはり、イン

ドアタンクのところでも、もともとのあった量に比べたら2桁ばかり高い量に50日になっているというのは気になるころではございますので、こういった観察結果も含めて、毒化のメカニズムはまだよくわかっていないという確認になるかと思えます。ほかの委員の先生方、いかがでしょうか。

それでは、この論文のこういうデータについても、評価書に書き込むかどうかということで、その知見の中に加えたほうがいいのかどうかということですが、この点についてはいかがでしょうか。なるべく情報は多くということで、こういうことも報告されるということで、これも取り込むという方向で事務局に修文していただくことでよろしいでしょうか。

それから、久米田先生からも御指摘があった、TTXを産生すると報告された細菌についてですが、この中では先ほども言いましたけれども、生合成機構、テトロドトキシンを生合成するメカニズム、それからそこにどういった遺伝子が関連しているのかということも特定されてはいないということについて、こういう記載でよろしいかということを変更して確認させていただきたいと思えますけれども、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○宮崎座長 ありがとうございます。それでは、「Ⅲ. 個別の毒性検査による管理」について、事務局から説明をお願いします。ここの部分は多岐にわたっておりますので、「1. HPLC法によるTTXの測定」からそれぞれ項目ごとに説明をお願いします。

○田中課長補佐 それでは、15ページから説明をさせていただきます。

「Ⅲ. 個別の毒性検査による管理」、「1. HPLC-FL法によるTTXの測定」、「(1) HPLC-FL法による検査」。

HPLC-FL法は、フグやフグ毒を保有するその他の生物に存在するTTXの類縁体を精度よく分離、定量することができるとされております。

当該事業者は、養殖トラフグの肝臓に用いた具体的な検査の作業手順、精度管理の実施規定及び社内合格基準等については、今回の提案が認められた後、分析機器を導入し、予備的に分析を行った後に策定する予定としております。また、HPLC-FL法に使用するTTXの標準品につきましては、最近まで認証標準物質は開発されておらず、我が国で入手することは困難でありましたが、最近、海外で開発されたという情報がございましたので、その旨追記をさせていただきました。

これまでに事業者らが実施したHPLC-FL法でTTXを定量するための調整法については下に記載のとおりとなっております。また、実際に陸上養殖トラフグの肝臓9個体を用いて、HPLC-FL法で分析した結果、TTX検出位置にピークは見られなかったということがございます。

次に「(2) HPLC-FL法の妥当性」といたしまして、「当該事業者が使用しているHPLC-FL法について、フグの有毒部位のTTXを測定し、食品の安全性を確認する試験法としての妥当性は確認されていない。」としております。しかし、HPLC-FL法とマウス試験

法との相関性、及び個別の毒性検査の検出下限値について検討がされていますので、その結果を以下に示します。

「①マウス試験法とHPLC-FL法の相関性」になります。こちらは、天然トラフグの肝臓23検体について、マウス試験法とHPLC-FL法を用いて試験を実施しました。ただし、マウス試験法で毒力は検出されなかった7検体については、HPLC-FL法によるTTXの定量が実施されておりません。

マウス試験法で毒性が検出された16個体の毒力と、HPLC-FL法定量値を、1MUが0.22 µgのTTXに相当するとして、MU/gに換算した値はほぼ一致し、相関係数は0.994であった。この結果の中で、1検体につきましては、マウス試験法では3.8 MU/gが検出されておりましたが、HPLC-FL法で定量したところ、<1.3 MU/gとの結果が得られておりました。

「②検出下限値について（添加回収試験）」。今回の提案では、社内合格基準値は、検出下限値とするというところでございますけれども、こちらにつきましては、分析機器導入後に設定予定であり、現在は設定していないということでございます。今までに検討された標準添加法により、HPLC-FL法における陸上養殖トラフグ肝臓のTTX分析下限値の結果を以下に示しております。

31行目になりますけれども、「最小用量0.389 MU/ml（肝臓中TTX1.17MU/gに相当）のTTXを添加した試料からもTTXの検出は可能であった。」という結果が得られているということでございます。

HPLC-FL法については以上になります。

○宮崎座長 ありがとうございます。

「Ⅲ．個別の毒性検査による管理」の1番の部分ですね。「HPLC-FL法によるTTXの測定」について御説明いただきましたけれども、この部分について、皆様から御意見、御質問ありましたらお願いします。いかがでしょうか。

この提案では、HPLC-FL法でTTXを測定するということですがけれども、分析機器は今回の提案が認められたら導入をする予定で、検査の作業手順それから精度管理等の実施規定それから検出下限等については、今後策定する予定であるということであるということと、前回からの追記部分では、認証標準物質について情報が新しく入りまして、海外ではどうも供給されているようだというようなことが付け加えられております。いかがでしょうか。

吉成先生。

○吉成専門委員 今回15ページの一番下の35行目に「妥当性は確認されていない。」というふうに書いてありまして、一方同じく16ページの20行目の②のところ、検出限界値を調べる試験で、一応（添加回収試験）と括弧書きで書いてありまして、添加回収試験をやっているが、これは回収率を求めて妥当性を評価したものではないということよろしいのでしょうか。普通、添加回収試験を行うと、回収率というものが求まって、分析法が妥当かどうか判断できるのです。これはそこまで求めていないということを確認したかっ

たのです。

○宮崎座長 吉成先生、分析法の妥当性確認ということについて、もちろん添加回収試験は最低限のことでしょうけれどもね。

○吉成専門委員 そこをやっていないのが驚きなのです。

○宮崎座長 15ページの一番下の行、「食品の安全性を確認する試験法としての妥当性は確認されていない。」、いわゆる分析法のバリデーションというと、かなり広い範囲の分析の専門家であればあなたがやってもちゃんと再現よくできるとか、いろいろな妥当性の確認をする項目がございますね。そういうことはされていないという表現だと思います。一部添加回収試験はやっているけれどもということだろうと思いますけれどもね。

○吉成専門委員 それと、もう一点確認なのですが、添加回収試験というのは、トラフグの肝臓から試料溶液を調整したその調整液に、TTX溶液を添加しているということなのですか。トラフグの肝臓に直接。

○大島専門参考人そこはそうだと思います。

○吉成専門委員 添加回収試験とって、広い範囲の意味では、添加試験になるのですか。その言葉遣いがいいのかなというところが。

○大島参考人 報告されているところから、詳細がなかなか読み取れないのですけれども、多分、抽出して前処理したところに加えて、レスポンスを見て、検出限界、SNのところを探るためにやった実験であって、抽出効率、ホモジェネートに加えるなり、もっと前での添加回収ではないと私は推定しています。

○吉成専門委員 ありがとうございます。

すると、この添加回収試験という言葉が妥当なのか微妙なところであるなと思います。

○宮崎座長 事務局、お願いします。

○田中課長補佐 これのもとになりました提出文献のほうが、37番と94番でございます。iPadのほうですね。

こちらで、ずっと見ていきますと、94はクロマトになりますので、37のほうに、実質この試験がどういうふうに行われたかというのが記載されているというところになってまいります。

○宮崎座長 例えば、37番のページ4というところで標準添加法によるという、この辺のところですかね。

○田中課長補佐 そうですね。

○宮崎座長 ですから、あくまでホモジェネートにTTXを加えてということですね。

○佐藤専門参考人 御指摘の37番の文献の日本語の6ページになりますか。フローチャートみたいなものが描いてあって、5-3-1、5-3-2、5-3-3と。これは全部、無毒とされている養殖トラフグの肝臓の抽出液を処理した後で、HPLCに打つ直前に、毒の標準品を加えているというふうな手順で理解できます。

○宮崎座長 ということですので、我々が言っている添加回収試験ではないということに

なりますので、この16ページの20行目の「②検出下限値について（添加回収試験）」という部分について、この辺の表現は事務局で確認を。

○吉成専門委員 ほかの分析の先生の方にも御意見を聞いて、この言葉が妥当かどうか。

○宮崎座長 そのほかの先生方、どうでしょうか。言い方を変えたとしたら、どういう表現がいいのか。

○吉成専門委員 普通に下限値を求めただけの試験ですので、

○宮崎座長 いわゆる正式な添加回収試験ではないので、ここはあえて何も書かないということですか。

○吉成専門委員 あと、31行目にも同じように添加回収試験という言葉がありますので、ここも試料を調製したとか、特に添加回収試験という言葉は必要ないと思います。

○宮崎座長 今、吉成先生から、添加回収試験という言葉削除するという御提案がありましたけれども、そういう方向で修正していただくということによろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○宮崎座長 ありがとうございます。

そのほかいかがでしょうか。

小西先生。

○小西専門委員 印象なのですけれども、この37番と94番というのは、株式会社萬坊が行った実験で、ここは養殖業者でもあるのですね。だから、自分のところで出したデータということで、第三者的に評価されていないものを評価書に載せるということ、前例をつくるというのはどういうふうに考えたらいいのかなという懸念がありました。

○宮崎座長 事務局、今、小西委員から御指摘のあった点についてはいかがでしょうか。要は、いわゆる科学論文のデータではなくてということですね、小西先生。

○小西専門委員 はい。

○鋤柄評価第二課長 御指摘のとおりだと思います。ただ、ほかに試験のデータがない中で、これをどう扱うかということについては、ぜひ先生方に御議論いただければと思います。

○小西専門委員 この文章の中に、自分のところで出したデータであるとか、そういう一文を加えて、特殊な、なぜそうなのかという説明も入れたら、読む方はこれを正当な評価がされていないものなのだなということがわかるのではないかと思います。

○宮崎座長 今、小西先生から御提案いただきましたけれども、査読がある科学論文と、今回、提案業者が自ら検討して今回提出されたデータとは、明確に区別するような表現を、本文の中に取り込むという御提案ですけれども、よろしいでしょうか。

それでは、全体を含めて、この辺について修正を事務局のほうにお願いしたいと思います。

そのほか、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、引き続いて、「2. 検査部位（R4部位）の妥当」について、事務局から説明を

お願いします。

○田中課長補佐 それでは、17ページ4行目「2. 検査部位（R4部位）の妥当性」になります。

提案では、養殖トラフグの肝臓の検査において、R4部位を採取して検査を実施し、その毒力が検出限界以下ということを示しているとしております。R4部位をなぜ検査部位とするかという根拠につきましては、以下の①と②、2つ示されております。

一つは、天然トラフグの肝臓を用いてその分布を調べたという報告ということになります。この天然トラフグ58個体、これを10個の部位（L1~L5、R1~R5）に分けて、それぞれの部位の毒力を、マウス試験法により調べ、比較したということになります。

この中で10部位、L1~L5、R1~R5を全てマウス試験により調べた42検体について、肝臓全体の総毒力を肝臓の重量によって割って求めた最高平均毒力が709 MU/gであった。100~99MU/gが10検体、10~99MU/gが5検体、10MU/g未満が27検体であった。このうち、肝臓の10部位全てに毒力が認められた16検体のデータを用いて、各部位の相対毒力を比較すると、肝臓のR4部位の毒力がほかの部位に比べて有意に高い値となったということで、別添資料3と4にその詳細が示されております。

27ページ目になります別添資料3ということで、L1~L5、R1~R5をどのように分割しているか、どの部位かということを示してございまして、その中でどのようにR4部位が有意であったかということがこの中に示されております。また、それのもとに使った16個体の肝臓の毒性分布につきましては、別添資料4に記載をしております。この中の二重枠で囲ってありますのがR4の部位ということになってまいります。それぞれの毒力が示されているというところがございます。このデータをもとに、R4部位の毒力がほかの部位に比べて有意に高い値となったという報告があるということがございます。これがまず一つ。

次に①で得られました42個体の天然トラフグの肝臓データを用いて、トービット回帰モデルを用いて解析した結果、毒力の分布についてはR4部位の相対毒力が高いことが確認された。また、R4部位が検出限界以下の試料も使っておりますけれども、肝臓全体の最大毒力が10 MU/g以下であることが確率99%で保障されるR4部位の毒力の中央値は、6.23 MU/g、最小値が5.91 MU/g、最大値が6.50 MU/gと推計されております。R4部位の毒力が検出限界（3.85 MU）以下であれば、99.9999%の確率で個体の最大毒力が10MU/g以下となるということが、この提出された解析からは示されているというところがございます。

18ページにまいりまして、「このように、天然トラフグ42個体の肝臓を用いた解析の結果、トラフグ肝臓のR4部位が、相対的な毒性が統計的に有意に高いとの結果が得られている。しかし、R4部位の毒性が高いことを示す解剖学的及び組織化学的なデータは報告されておらず、前述のⅡ. で示したように、フグのTTX蓄積の動態も十分に明らかになっていない。」

また、もう一つ別の論文が学位論文になりますけれどもございます。10行目からになりますけれども、肝臓重量246~827gの3個体のトラフグ肝臓では、下端部が<3 MU/gである

のに対し、ほかの部位では159~170 MU/gと変動差が大きかったというような報告もあるというところでございます。

説明は以上になります。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは「2. 検査部位（R4部位）の妥当性」の部分について、御意見、御質問ありましたらお願いします。いかがでしょうか。

R4部位の妥当性については、この業者が42検体を使って検査をして、しかるべき統計解析もして、このデータから見る限りは、R4部位の毒力が検出限界以下であれば、99.9999%の確率で個体の最大毒力が10 MU/g以下となるということを確認されているということでございます。

私、気づいたのはですね、18ページの3行目~4行目に、「R4部位の毒性が高いことを示す解剖学的及び組織化学的なデータは報告されておらず」という表現でございます。これは、解剖学的も組織化学的もどちらも形態学的なところが中心になっていますので、解剖学的事実はもちろんでしょうけれども、生理学的な意味、なぜこの部位が多くつくのか、そのメカニズム的なところもわかっていないということで、「解剖学的及び生理学的なデータは報告されておらず」というふうに修文していただいたほうがいいかと思います。この点について、いかがでしょうか。

よろしければそのように修文していただいて、いずれにしても、提案業者から提出いただいている資料では、42検体を用いて試験をして、しかるべき統計解析もして、このような結果になっているけれども、なぜそうなるのかを裏付けるような解剖学的、生理学的なデータがないということ。それから一方、ピアレビューをされた論文ではございませんけれども、部位の毒性がかなり大きく違うというような報告もあるという記載になっております。この点について、御意見、御質問よろしいでしょうか。

それでは、引き続き「3. TTX類縁体及び麻痺性貝毒」について、事務局から説明をお願いします。

○田中課長補佐 それでは18ページの15行目から説明させていただきます。

フグの主な毒はTTXでございますけれども、フグの肝臓等からHPLC-FL法を用いた解析により、4-*epi*-TTX、アンヒドロテトロドトキシシン（4,9-anhydroTTX）、テトロドン酸などの類縁体もわずかに検出されるということでございます。また、そのほか*Takifugu*属のフグでは、ヒガンフグ、コモンフグ、クサフグから、以下に示すような類縁体が検出されたといった報告もございます。

マウスを用いた毒性試験の結果から、TTXの毒性が最も高いと考えられること、またトラフグ属で比較的多く検出される類縁体である4,9-anhydroTTX等々は、毒性も弱いため、これらのTTX類縁体が全体の毒性に寄与する割合は極めて低いとされております。こういった類縁体の毒性については、別添6に示しております。

また、11-oxo TTXは、TTXと比較しまして、*in vitro*の試験になりますけれども、Naチ

チャンネル阻害作用が同じぐらい、または5倍ぐらいまで高いということが報告されておりますので、類縁体の中では毒性が高いということが示唆されております。

フグではございませんけれども、小型巻貝のキンシバイでは、TTX中毒が報告されたものもございます。キンシバイをLC/MS法で調べますと、TTXと11-oxo TTXが検出されたということで、マウス毒性試験によるキンシバイの総毒力は6~7割をTTXが占めており、マウスに対する11-oxo TTXの比毒性をTTXの2倍と仮定すると、残りの毒力が説明できるというような報告もあるということでございます。また、コモングの卵巣、ヒガング等でも11-oxo TTXが見つかった、あるいは検出限界未満であったというような報告がございます。

次に「(2) 麻痺性貝毒」にまいりますけれども、主に有毒渦鞭毛藻が産生する神経毒で、主なものにPSP（サキシトキシン；STX）がでございます。

STXは、日本沿岸部で採取されたヒガング等から検出されたというような報告があるということでございます。また、先ほども説明しましたように、肝臓の切片を*in vitro*でTTXと麻痺性貝毒の蓄積が調べられたというところで、TTXのほうは、徐々に蓄積が認められてTTXが検出されましたけれども、PSPのほうは12時間後に $6.3 \pm 0.9 \mu\text{g/g}$ ということで、飽和状態に達したと。著者らはトラフグの肝臓ではTTXを特異的に蓄積するものと考えしているという報告がございます。

こちらの麻痺性貝毒につきましては、参考資料7のほうに、大島専門参考人より、知見のほうを御提出いただいております。参考資料7をご覧くださいと思います。こちらにつきましては、麻痺性貝毒を含むフグについての関連情報ということで、簡単に説明をさせていただきます。

まず、三陸産の高毒力のヒガング肝臓からTTXに混じって0.01%程度のSTXが検出された。これが初めての例ということでございます。また、ほかのコモング、ナシフグからも検出されている。そのほか、東北産等でもSTXが微量に検出されているという報告がございます。また、ホシフグの卵巣が84-100%の高比率で麻痺性貝毒を含む例が報告されております。さらに、LC-MS法で南太平洋や沖縄産のフグのTTX同族体群を調査した最近の文献で、サザナミフグの皮からSTXが報告されているということです。

また、海外においては、フィリピンになりますけれども、記載のフグの肝臓からSTX、neoSTXがTTXを凌駕して主要毒成分であったという報告もでございます。スジモヨウフグ、コクテンフグではほとんど同量であったり、オキナワフグではTTXが主成分であるなど、種類によってその組成は異なっているという報告があるということです。

また、2002年から2004年にかけて、アメリカ東海岸でフグによる食中毒が多発し、その原因が限定された海域で捕獲されたヨリトフグの1種であることが明らかになりました。本種は筋肉に高濃度の麻痺性貝毒（STXを主成分、dcSTX、GTX5を微量成分とする）を含み、TTXはごく微量であった。同海域から採取されたほかの2種より低濃度ではあるが、STXが検出されているということでございます。



最後の方になりますが、フグは淡水に生息する種類も多いですけれども、東南アジア（タイ、バングラデシュ、カンボジア）、ブラジルの淡水フグの多くが麻痺性貝毒を主成分として含んでいる。STXは全て含んでいるということですが、ほかのSTX同族体を含む複雑な毒組成を示すものも多いということですのでございます。

説明は以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

ただいま、事務局から説明がありましたけれども、大島先生、御提出いただきました参考資料7について、先生から補足していただくことがありましたら、お願いします。

○大島専門参考人 その資料のとおりで、補足することはございませんけれども、一番下のほうにある、塩見さんの総説がウェブに出ておりまして、専門委員会の前委員だった塩見一雄先生ですが、最近の方法で、麻痺性貝毒もあわせて分析すれば、多分いろいろなものから出てくる可能性はあるだろうと、引っかかってくる可能性があるだろうということもおっしゃっていらして、それは事実だろうと思います。ただ、フグ毒自身もそうですけれども、それ以上に麻痺性貝毒がなぜそんなところにたまってくるのだということについてのメカニズムとか、どういう形で入っていったのかについては、まだまだ不明なところが多いというのが実情です。以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今、大島先生から補足の御説明をいただきました。参考資料7を先生にまとめていただきましたけれども、補足のところでお話しいただきましたように、まだまだ機器分析法、LC-MS/MSのようなきちんとした分析法でその実態が把握されているわけではないので、きちんと調べればほかのフグからも麻痺性貝毒が検出される可能性があるということと、今まで報告されている麻痺性貝毒の蓄積のメカニズムもわかっていないという状況にあるという御説明でした。

それでは、ただいまの事務局の説明、それから大島先生の補足の説明に関して、御意見、御質問等ございますか。

佐藤先生。

○佐藤専門参考人 細かいことなのですが、19ページの「(2) 麻痺性貝毒」というところに「毒力を比較するとTTXの毒力は」と毒力毒力と書いてあって、これは多分全体の毒性に占める割合のことだと思うのですが、毒力というのはわかりにくいので、今すぐ思いつきませんが、何か表現に工夫が必要かなと。ここは多分、TTXとかその誘導体による毒性がほとんどを占めていたということを書いた文章だと思うので、毒力と言うと、比毒性みたいなふうにとられかねませんので、ここは何か文面を考えたほうがいいと思います。

○宮崎座長 この表現。

○佐藤専門参考人 19ページの24、25、26行目ですね。

○宮崎座長 これは、毒力という表現になっているということは、この部分はマウスバイ

オアッセイをしたという意味だったのでしょうか。論文をきちんと読んでいないのであれ  
ですけれどもね。

○佐藤専門参考人 これはHPLCかLC/MSで調べて定量して、それを毒性換算で計算する  
ところなるということだと思えるのですけれどもね。マウスアッセイでは区別できないです  
から。

○宮崎座長 わかりました。

それではこの毒力という表現が19ページに3カ所でてきますけれども、この表現につい  
ては、また佐藤先生とも御相談差し上げて、表現については修文する方向でよろしいでし  
ょうか。

(「はい」と声あり)

○宮崎座長 ありがとうございます。

そのほか、この部分についていかがでしょうか。それと、麻痺性貝毒については、参考  
資料7のように、大島先生にまとめていただきましたけれども、事務局案では、19ページ  
の下半分程度の記述でありますけれども、大島先生からいただいた情報も含めて、この評  
価書の中に取り込んではどうかと思えますけれども、この辺についてはいかがでしょうか。

表現の仕方、書き込み方については、いろいろ御意見もあるかと思えますけれども、大  
島先生と事務局とで調整しながら、この参考資料7の1枚目に記載されている文言を適切に  
評価書案に取り込むということについては、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○宮崎座長 ありがとうございます。

取り込み方については、大島先生の御意見も伺いながら、事務局で挿入をお願いします。

そのほか、この部分につきましていかがでしょうか。

よろしければ、この評価書の取りまとめの部分になります「IV. 食品健康影響評価」の  
部分について、審議に入りたいと思います。

まずは、事務局から読み上げをお願いします。

○神津係員 それでは、「IV. 食品健康影響評価」の部分について、読み上げさせていただきます。  
ページは資料2の20ページをご覧ください。

#### 「IV. 食品健康影響評価

##### 1. 評価結果

佐賀県内の特定の事業者（以下、「当該事業者」と言う。）の管理下で陸上養殖されたト  
ラフグについて、当該事業者が個体ごとに肝臓の一部をHPLC-FL 法により検査を行い、  
検出下限値以下の場合、当該事業者の定められた飲食店（以下、「当該飲食店」と言う。）  
でのみ提供する方法により、陸上養殖トラフグの肝臓の販売等を行うことが提案された。  
トラフグの肝臓は、不可食部位として、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第六条第2  
号に基づき、流通販売が禁止されている。しかしながら、フグの不可食部位の喫食による  
食中毒が散発的に発生しており、死亡する事例が現在でも報告されている。

### (1) フグの毒化機構等

2005年の食品健康影響評価（以下、「2005年評価」と言う。）では、テトロドトキシン（以下、「TTX」と言う。）はトラフグ自らが体内で産生するのではなく、*Vibrio alginolyticus*等の海中の細菌が産生し、食物連鎖にフグの体内に蓄積するという提案者の主張について、2005年時点までの知見において、TTXによるトラフグの毒化機構は十分に明らかといえないとされた。

陸上養殖トラフグの肝臓に含まれるTTXの毒性については、今回、2005年評価時に提出された陸上養殖トラフグ1,049個体の試験結果に加え、新たに陸上養殖トラフグ4,950個体の試験結果を含めた、2001年から2015年までの計5,999個体の肝臓について、前述の参考法を一部変更したマウス試験法による試験結果が提出された。これによると、いずれの陸上養殖トラフグの肝臓も毒性は<2 MU/gまたは<8 MU/gであったと報告されている。この試験で実施されたマウス試験法は、マウスの腹腔内に投与する試料を調製する際、参考法を一部変更した方法が用いられたが、その変更の妥当性を確認した試験データはない。

フグの毒化機構に係る知見については、TTXが添加された飼料を養殖トラフグに60日間投与した結果、添加したTTX量が高濃度であるほどトラフグの肝臓に多量のTTXの蓄積が認められた一方、TTXが添加されていない飼料を投与された養殖トラフグの体内からはTTXは検出されなかった。この結果は経口摂取されたTTXがトラフグの肝臓に蓄積することを示唆しているものの、トラフグの毒化機構がTTXの経口摂取以外に存在しないのかについては不明である。また、天然トラフグに高濃度のTTXが蓄積するメカニズムも不明であり、トラフグ体内でTTXが肝臓に選択的に蓄積される機構についてもいまだ明らかになっていない。さらに、TTXを産生するとされる菌株が複数報告されているが、TTXの同定は極微量のTTXをHPLC法等により同定した報告例にとどまる。TTX産生菌を培養し、単離された生産物の化学構造を、核磁気共鳴法等の、より高精度な同定法を用いて決定し、TTXであると確定した報告はない。また、TTXを産生すると報告された細菌におけるTTXの生合成経路、TTXを産生すると報告された細菌からトラフグ体内にTTXが蓄積されるまでの経路、TTXを産生すると報告された細菌のトラフグ体内における分布を含めた生息域について等、不明な点が多い。

以上の毒化機構に関する未解明な点を考慮すると、現時点において、提案された方法により陸上養殖されたトラフグの肝臓について、食品としての安全性が確保されていると確認することはできない。

### (2) 個別の毒性検査による管理

陸上養殖トラフグの肝臓については、今回の提案によると、TTX蓄積量が相対的に高いとされる肝臓のR4部位のTTX濃度をHPLC-FL法を用いて測定し、検出下限値以下である場合に、当該飲食店において提供するとしている。

今回提案されたHPLC-FL法は、これまでフグの有毒部位のTTXを測定し、食品の安全性を確認する試験法として、その妥当性の確認が行われたことはない。

今回の提案においては、当該事業者の管理下で陸上養殖されたトラフグの肝臓を検査する際の具体的な手順は示されておらず、検査で用いる分析機器は今回の提案が認められた後に導入する予定であり、提案された検査法の妥当性及び検査の精度管理については、今後検討することとしている。さらに、当該事業者の管理下で陸上養殖されたトラフグの肝臓のR4部位を、提案されたHPLC-FL法で用いる分析機器で測定したデータはない。このため、提案された個別の毒性検査の方法が、当該事業者の管理下で陸上養殖されたトラフグの肝臓の食品としての安全性を確保するために十分な方法であるかについて、今回提出された資料から判断することはできない。

トラフグの肝臓のR4部位の毒力が相対的に高いことについて、当該事業者から、以下の根拠が示された。

マウス試験法により天然トラフグの肝臓を部位別（L1～L5 及び R1～R5）に測定し、肝臓の10部位全てで毒性が検出された合計16個体について、肝臓の部位別毒力の測定データを用い、各部位の相対毒力を比較すると、R4部位に比べてR4以外の部位が高い毒力を示す個体もあるが、統計的にR4部位の毒力が、他の部位に比べて有意に高い値となったとされている。

さらに、当該事業者からは、毒力が検出されなかった個体の肝臓を含む合計42個体の部位別毒力の測定データを用い、トービット回帰モデルによる統計解析を行った結果が示された。その結果において、R4部位の相対毒力が他の部位に比べて高いこと、また、R4部位の毒力の値が検出下限(3.85 MU)以下の場合には、99.9999%の確率で個体の最大毒力が10 MU/g以下であることが保証されるとしている。

しかしながら、トラフグ肝臓内の毒性分布のデータは42検体と少なく、R4部位の毒力が相対的に高いことについては、解剖学的、組織学的に説明可能な知見は報告されていない。また、トラフグ肝臓内の毒力の分布に大きなばらつきがあるとする報告もある。

よって、今回提出された資料をもって、R4部位をHPLC-FL法を用いて検査することにより、提案の方法で陸上養殖されたトラフグの肝臓全体の安全性を保証できると判断することはできない。

今回の提案では、陸上養殖トラフグの肝臓の一部を、提案された検査法により個別に検査する際の測定対象物質はTTXのみとしている。

TTXにはさまざまな類縁体が報告されている。トラフグの肝臓においては、TTXのほか、4-*epi*-TTX、4,9-anhydroTTX、テトロドン酸等の類縁体が検出されたとの報告がある。しかしながら、トラフグの肝臓に蓄積される類縁体の種類及び類縁体の蓄積量について網羅的に測定したデータは報告されていない。また、TTXと比較して類縁体の毒性は低いとされているが、TTXより高い毒性を示唆する11-oxo TTX 等の類縁体の報告もある。したがって、陸上養殖トラフグの肝臓に、TTXに匹敵する高い毒性を持つ類縁体が含まれる可能性を否定することはできない。

麻痺性貝毒については、2005年評価において、「麻痺性貝毒を蓄積するフグも存在する

ため、テトロドトキシンだけでなく麻痺性貝毒についても考慮すべき」とされている。麻痺性貝毒については、現時点ではトラフグの肝臓で検出された報告はないものの、他の種類のフグでは食中毒の原因になるほど高濃度の存在が報告されている。麻痺性貝毒によるフグの毒化機構についても不明な点が多く残されており、陸上養殖トラフグの肝臓に麻痺性貝毒が蓄積する可能性を否定することはできない。

これらのことから、検査対象をTTXのみとすることが、陸上養殖トラフグの肝臓の安全性を確保するうえで妥当であるかについて判断することはできない。

### (3) まとめ

以上のことから、現時点において、提案された方法により陸上養殖されたトラフグの肝臓について、個別の毒性検査を行うことにより、食品としての安全性が確保されると確認することはできない。

厚生労働省は、第59号通知により、処理等により人の健康を損なうおそれがないと認められるフグの種類及び可食部位を定め、それら以外の種類や部位を食用とすることを禁止することにより、フグの安全性を確保してきた。第59号通知の発出前と発出後と比較すると、フグの食中毒による死者数は減少傾向にある。また、フグの伝統食については、過去の食経験を前提に、食品衛生法第六条第2号ただし書きに規定する「人の健康を損なうおそれがない場合」として、製造方法等による管理とあわせて、その毒力がおおむね10MU/gを超えないことを確認する管理が行われている。このような伝統食以外に、これまで可食部位ではないとして販売・流通が禁止されてきたフグの部位について、個別検査を行うということで流通が認められた事例はない。今回の提案は、従来、可食部位ではなかった部位の一部分を機器分析により個別検査し、TTX濃度が検出下限以下であれば販売等を認めるという、新たな管理体制への移行を求めるものである。このような管理方法の変更については、下痢性貝毒の管理方法の変更の際と同様、まずは、機器分析のデータを十分に蓄積する必要がある。その上で、致死以外の影響も含め、詳細な毒性データに基づいて人への健康影響について検討を行う必要があると考える。

## 2. 安全性の確保のための管理体制

食品の安全性の確保については、一義的には食品関連事業者が必要な措置を適切に講じる責務を有し、その管理体制については、リスク管理機関において検討されるべきものであるが、今回の提案については一連の審議の中で、管理体制に関する以下の議論があった。食品関連事業者及びリスク管理機関は、フグの管理体制の変更について検討を行う場合は、これらについても具体的に検討する必要があると考える。

- ・ TTXは毒性が非常に強い物質であるため、当該事業者の管理下で陸上養殖されたトラフグの肝臓の食品としての安全の確保については、最終製品の検査だけに頼るのではなく、生産から流通に至る工程全体において、例えば有毒物質の混入を防ぐといった食品防御の観点なども含めて、厳格な管理体制が重要である。
- ・ 検査法の妥当性の確認については、過去にマウス試験法から機器分析へ移行した下痢

性貝毒と同様に、リスク管理機関における十分な検討が必要である。この場合、認証標準物質についても、適切に指定する必要がある。

- ・検査の実施手順や精度管理の実施規定等については、検査が安定的かつ正確に行われていることを確認する上で非常に重要であり、検査実施者においては、規定等をあらかじめ整備し、安定的に運用できることを確認する必要がある。また、信頼性確保業務は検査等の業務から独立させ、客観的に検査及び検査体制の妥当性を確認する必要がある。」

以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

評価結果について、今、読み上げていただきました。大きく3つに分かれておりまして、「(1) フグの毒化機構等」、それから「(2) 個別の毒性検査による管理」、それから「(3) まとめ」ということになっております。

それで、「(1) フグの毒化機構等」については、2005年の評価書と同様に、毒化機構が未解明なところを考えると、現時点において提案された方法によって、陸上養殖されたトラフグの肝臓について、食品の安全性を確保するということは確認できないというまとめになっております。

それを踏まえて「(2) 個別の毒性検査による管理」については、用いるとされているHPLC-FL法が、食品の安全性を確認するための試験法として、妥当性が確認されている方法ではないということ。それから、この方法でトラフグの肝臓の相対的に高いとされているR4部位を、この提案された方法で測定したデータがないということ。それから、相対的に毒性が高いとされているR4部位が、なぜここが高くなるかということについて、そのメカニズムは解明されていないということなどから、今回提出された資料をもってR4部位をHPLC-FL法で検査することによって、この養殖されたトラフグの肝臓の安全性を保証できると判断することはできないというまとめになっております。

それから、類縁体と麻痺性貝毒の蓄積の可能性についても否定できないということから、今回、TTXだけを測定、分析してということが、トラフグの肝臓の安全性を確保する上で妥当かどうか判断することができないというまとめになっております。

それから「(3) まとめ」のところ、以上のことから、今回のトラフグの肝臓について、個別の毒性検査を行うことによって、食品としての安全性が確保されていると確認することはできないというふうに結論づけています。

それから、その下の部分になりますけれども、今回の提案のような管理方法の変更については、下痢性貝毒の場合の管理方法の変更の際と同じように、機器分析のデータを十分に蓄積する必要があるというふうに指摘しています。その上で、致死以外の影響も含めて、詳細な毒性データに基づいて、人の健康影響について検討する必要があるというふうに考えているとまとめております。

それから最後に、「2. 安全性の確保のための管理体制」ということで、リスク管理機関

あるいは提案業者に対する要望を取りまとめている。今回、御議論の中で出ましたことについてお示ししているということでございます。

それでは、この評価案について御議論いただく前に、本日御欠席の専門委員からも御意見をいただいているようですので、事務局から紹介をお願いします。

○神津係員 本日欠席の専門委員からの御意見を読み上げさせていただきます。

欠席の専門委員の意見等として、矢部専門委員から御意見を承っております。以下読み上げます。

「私の印象としては、本方法では食用として提供される肝臓の一部を直接切り取って測定することから、測定結果の信頼性が確認できれば提供される肝臓の安全性は十分に確保されるように感じております。」

その測定結果の信頼性というのは、先生が3つ挙げてくださっているのですけれども、1つ目は測定手法が妥当であること。2つ目が、測定技能が適切に保持、管理されていること。3つ目が、測定されて合格となった残りの肝臓が、適切に管理されて客に提供されること。以上の測定結果の信頼性の確保については、先ほどお話した評価の「(2) 個別の毒性検査による管理」の前半で指摘されており、適切な判断と考えます。こちらが1つ目の御意見です。

御意見は4つありまして、2つ目、「(1) フグの毒化機構等」の部分で、毒化機構が未解明の点を考慮すると、食品の安全性が確保されていると確認することはできないと記載している点ですが、今回、提案者も個別の毒性検査について、提案に重きをおいて申請してきていると思います。「(3) まとめ」の最後に、機器分析への移行の際に、必要なデータは示されていますが、現在の評価の記載の順番ですと、毒化機構が不明であることは、「食品としての安全性が確保されていると確認できない」ことの一番の理由であるように誤解される可能性があります。今回の提案が、個別検査で最終産物の安全性を確認する提案である以上、個別検査についての評価を先に記載し、毒化機構については省くか、特段記載する必要がある場合には、「不明な部分も多いので、より正確な知見の蓄積が望ましい」などと、軽く触れるだけに留めることはできないでしょうか。こちらが2つ目です。

3つ目が、TTX類縁体の毒性や、麻痺性貝毒については、マウス試験法とHPLC-FL法によるTTXの相関データを見る限り、全体の毒性への寄与があったとしても、極めて小さいことが推定されます。データの信頼性及び測定精度の向上は必要であると思いますが、麻痺性貝毒の測定や、寄与解明が必須であると言えないと感じております。一方で、TTX類縁体や麻痺性貝毒が、実際にどの程度含まれるのかについては、さらなるデータが必要と考えます。

4つ目です。R4部位について、42検体は少ないと記載できるかどうか、検討が必要かと思えます。確かに、多いほうがよいと推定されますが、この結果から有意のことが言えるか否かは、専門家の判断に委ねた表現が适当ではないかと考えます。また、R4部位以外で最高値が検出された場合でも、R4部位の1.7倍程度であることから、データの信頼性につ

いての議論は必要であるものの、許容可能な値に収まるのではないかと考えます。」

なお、矢部専門委員のほかにも、本日欠席された鈴木専門委員からの御意見も承っておりますので、読み上げさせていただきます。

「評価書はよく書かれていますので、私としては、これ以上の意見はございません。リスク評価について、科学的に厳密に検討した結果、今回の養殖トラフグの肝臓の喫食が認められなかったという結論で、同時に長年の食経験に裏付けられた食文化であるフグの喫食の伝統を守るという意味においても、有意義な評価書案であり、多くの国民は安心するであろうと考えております。」

このような御意見をいただいております。以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、事務局から読み上げていただきました食品健康影響評価についてと、本日御欠席の矢部委員、鈴木委員からの御指摘について、御意見、御質問等ありましたら、よろしくお願ひします。いかがでしょうか。特に矢部委員からは4点にわたって御指摘いただいております。

それでは、順を追って確認させていただきますけれども、まず、「(1) フグの毒化機構等」についての、特にこういうことがあってということで、最後に取りまとめということで、例えば毒化機構であれば、21ページの9行目からですね。「以上の毒化機構に関する未解明な点を考慮すると、現時点において、提案された方法により陸上養殖されたトラフグの肝臓について、食品としての安全性が確保されているとは確認することはできない。」というような取りまとめになっていますけれども、その前段となるデータが十分であるかということと、その取りまとめの表現等について、御意見があれば御指摘いただければと思いますが、いかがでしょうか。

この毒化の部分については、2005年のときから一定のデータの蓄積はあるけれども、やはりわからないところは多いということで、陸上養殖だけで安全性が確保できるとは確認できないというまとめです。

それでは、続いて「(2) 個別の毒性検査による管理」のところについてですけれども、いかがでしょうか。提案者はHPLC-FL法でR4部位のTTX濃度を検査することによって、安全性が確認できるのではないかという提案ですけれども、それに対して、我々の結論としては、手法の妥当性が確認されていないということ、あとR4部位が妥当であるかについても、十分な根拠がないということが、これまでの評価書で述べてきたことから今回の資料ではこの方法で十分安全が確保できるとは確認できないということと、TTX、類縁体それから麻痺性貝毒の情報もないというようなことが記載されております。いかがでしょうか。矢部先生からいただいた御意見も踏まえてですけれどもね。

久米田先生、お願いします。

○久米田専門委員 戻って申しわけないのですが、毒化機構がわからないとなぜだめかというところなのですが、前回の評価書のところには、毒化機構が十分に解明されていない



以上、養殖方法における危害要因及び制御するポイントを特定することが不可能であるという文章がありますので、そういった説明があればわかりやすいのかなと思うのです。食品の安全性を担保できないといきなり進むとわかりにくいかなと。

○宮崎座長 今、御指摘のところは21ページの9、10、11行目のところをもう少し丁寧にということですね。

○久米田専門委員 はい。

○宮崎座長 今、久米田委員から御指摘ありましたけれども、よろしいでしょうか。では、2005年の評価書を参考に、もう少しこのところを丁寧に修文するというところでよろしいでしょうか。そのほかございますか。

矢部委員からは、毒化機構についての扱い方について御指摘がありましたけれども、今、久米田委員からも御指摘ありましたように、やはり管理すべきポイントをはっきりさせるためには、ある程度毒化機構がわかっている必要があるのですが、その順番としては、毒化機構がどの程度明らかになっているかということを経路に記載するというのがふさわしいかなと思います。この辺について、皆さん、御意見はいかがでしょう。ありがとうございます。

そのほか、矢部委員からはR4部位についての御指摘もいただいていますけれども、R4部位については、提案者から42個体の毒力の測定データを使って、しかるべき統計解析もされて、R4部位が有意に高いということは言えると思いますけれども、繰り返しになりますけれども、こここのところの表現ですね。先ほども申しましたけれども、23ページの10行目「解剖学的、組織学的に」ではなく、「解剖学的、生理学的に」というふうに修文するというのを先ほど御確認いただきましたけれども、なぜR4部位が有意に高くなるのかという説明ができるような情報がないということと、学位論文ではありますけれども、他の部位がかなり高いというような報告もあるので、やはりR4部位を代表させるということについても、安全性を確保するとは判断できないという表現になっております。この辺についても。

吉成先生。

○吉成専門委員 やはり、私も矢部先生から御指摘のあった「42検体と少なく」という表現が気になりまして、向こうは一応統計的計算を根拠に99.9999%と、いろいろなデータを出してきていまして、それに対してただ少なくという一言で返していいのか、少ないというのは何らかの根拠を示したほうが評価書としてはわかりやすいのではないかと思います。

○宮崎座長 今、吉成委員から少ないという表現について。吉成先生、少なくと記載するのであればその根拠を示すということですね。

○吉成専門委員 難しいですね。42検体でなければ何検体でいいのかと。難しいですけれども何かいい表現がないですかね。

○宮崎座長 基本は42検体が少ないか多いかですけれども、42検体については、こういう

検査結果が得られて、それについてきちんと統計解析も行われているということですから、それはそれで一定の情報ではあるけれども、一方、別の情報もあるということだろうと思います。どうでしょうか、ここであえて「少なく」と記載するかどうかということかなと思いますけれどもね。それでは、42個体についてはきちんと統計解析もされているということもございますので、22ページの9行目の最後になりますか。「42検体と少なく」というところを削除するような形で修文ということにしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

○佐藤委員長 先生、よろしいですか。

確かに42個体というのが多いのか少ないのか、それから多分肝臓を開けて測っていると思うので、実際のサンプル数はもっと多くなっていると思うのです。ただ、ここで評価書の17ページで示している確率、例えば99%とか、33行目で99.9999%の確率でというようなことをおっしゃっているわけですがけれども、もとのものがこんなに少なくてそういう確率を出している意味がどれくらいあるのかなという感じがするわけなのです。

私はトービット回帰モデルというのはよく知りませんが、モデルはモデルで確かにそういう数値は出るでしょうけれども、そのもとになったものの数が少ない場合には、信頼区間というのが大きくなるというのが、普通の統計の考え方だと思うのです。そういう意味で、これが一点でしか数値が出されていないのでいいのかどうかというのはちょっと疑問に思っておりますけれどもね。信頼区間がどれくらいあるのか。

○宮崎座長 今、佐藤委員長から御指摘ありましたけれども、このモデルの統計解析の部分についての御懸念ということで、ただ、一応トービット回帰モデルというのに当てはめてしかるべく解析した結果だというふうに思います。この評価のまとめとしては、この42個体のデータとそのしかるべき統計解析からは、そのデータだけからは99.9999%という結果が出る。一つは、その学位論文ではあるけれども、そうではない部位によって毒性に偏りがあるという情報もあるということと、では、なぜR4部位に特異的に高くなるのかというような解剖学的、生理学的な情報もないということなので、R4部位を測り、全体を代表させるということについての確認はできないという文言になっておりますと思うのですが、修文あるいはさらに統計解析について別のモデルでやり直すとか、そういうことが必要だということでしょうか。

○佐藤委員長 いえ、そう申し上げているのではなくて、統計解析で出てくる結果は多分この数値でいいのだと思うのですけれども、その信頼性みたいなものをきっちり議論しておかないといけないのではないのでしょうかということと、もし、そういうことを考えるのだとすると、信頼区間を出さなければいけないのだろうなというのが普通の統計だと私は思っているのです。

○宮崎座長 山添先生。

○山添委員 少し関連することですが、これは、フグの肝臓の中での分布が全ての個体においてほぼ均等の同様の分布をするという仮定のもとにおいて統計が成り立っているんで

すね。この42例のもので実際には例外的な分布をするものがあるかないかについては数値としては議論されていないのです。だから、そのところでこの数が実際にほぼ全ての肝臓が、同様の分布傾向を示すのかどうかということが判断できないというのも一つの要因になるのではないのでしょうか。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今、佐藤委員長、山添委員から御指摘ありましたけれども、それではもう一度、信頼限界と言いますか、信頼範囲とかについて改めてこの調査会でも確認して、この部分の表現を検討した方がいい、という御指摘だと思います。

単純に、「42検体と少なく」というところを削除するのではなくて、きちんとこの調査会でもこの統計解析について確認して、その結果をもとにしてこの部分を書き直すということにしたいと思いますが、いかがでしょうか、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○宮崎座長 ありがとうございます。

それから矢部先生からはそのTTXの類縁体や、麻痺性貝毒のことについても御指摘いただいておりますけれども、この評価書では、非常に毒性が高いものであって今まで食経験がないものについて、食に供するということで、懸念のあるものについては、きちんと分析した方がいいだろうという判断ですけれども、この辺についていかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それで、以上を踏まえまして、まとめとしては23ページの上前半に書いてあるようなまとめになって、さらに今回議論をする上で、ここでのリスク評価だけではなくてリスク管理のところ、いろいろ考えていただかなければいけないこと、提案業者あるいはリスク管理機関に考えていただかなければいけないことについて審議の過程で皆様からいただいたものについてまとめているという、この部分についての書きぶりについても御確認いただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○神津係員 済みません、補足をさせてください。

信頼区間の話なのですけれども、提案書類の中に、信頼区間99%といった文言を見つけましたので、御確認をお願いいたします。文献番号は40番になります。40番のページが、154ページと155ページあたりを見ていただきますと、当てはめ直線と予測値の99%信頼区間を図1に示しているというような文言がありますので、これが該当するか、御確認いただけたらと思います。

○宮崎座長 今、事務局から紹介ありました、すみません何番でしたか。

○神津係員 文献40番です。

○宮崎座長 40番ですね。40番の154ページから155ページにある。

佐藤委員長、この辺を確認いただいて。

○佐藤委員長 にわかにはなかなか難しいですね。

○宮崎座長 この辺の確認は、時間の都合もありますし、この場で難しいということであ

れば改めて確認いただいて、22ページの3行目からの下りですね。3行目から12行までの下りですね。この表現について再検討するというにしたいと思えますけれども、いかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○宮崎座長 ありがとうございます。

そのほか、この最後のまとめのところですね、「IV. 食品健康影響評価」のところについてお気づきの点ありましたら、よろしく願いいたします。

個別にいろいろ御指摘をいただいておりますけれども、特に最後の結論部分ですね、ここが肝になりますので、この部分について改めて皆様に確認いただければと思います。

佐藤先生。

○佐藤専門委員 23ページのまとめの最初の3文なんですけれども、この通りなのですけれども、この文だけを読んでも、未来永劫、個別の毒性検査では安全性が確保されているというふうに判断することはできない、みたいに読み取れるような気もするのです。

ですので、言ってみればこれはこの、現時点の知見や、検討試験では安全性は確保されたと言えないということなので、その一文を現時点の後に加えた方がよりわかりやすいかなと思うんですけれども、どうでしょうか。

○宮崎座長 「以上のことから、現時点において提案された方法により陸上養殖されたトラフグの肝臓について、個別の毒性検査を行うことにより」ということで、この判断は、現在提案されている方法に対する判断であるというふうに読めると思うんですけれども、それをよりもう少し明確にできるような修文ということでしょうか。

○佐藤専門委員 現時点の知見や検討試験ではとか加えたほうがわかるかなと思ったのです。

○宮崎座長 わかりました。よりわかりやすくするために、もちろん個別の毒性検査によって安全性を確認するというところをこの評価書で否定しているわけではございませんので、あくまでこの提案された方法で安全が確保されるかどうか確認できないということでございますので、ここのところはもう少し丁寧に誤解のないような表現に修文する方向で事務局に検討していただきたいと思えます。

そのほかいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

特になければ、今日、皆様にこの評価書案のたたき台、御議論いただきまして、かなりの部分、修文については御指摘をいただきました。ただ、この結論ということについて、特に御異議がなかったと判断したいと思えますけれども、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○宮崎座長 ということでございましたら、皆様から御指摘いただいた部分については、事務局、それから麻痺性貝毒のところなどについては大島先生にもご助言いただいたりして、修文あるいは追記をするということにしたいと思えます。それを修文した後、皆様に御確認いただき、あらためて修文の内容を皆様に御確認いただきまして、その結果を踏ま

えて、皆様から最終の御了解をいただきましたらば、御了解をいただき次第、食品安全委員会に報告するという方向で取りまとめたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、必要な修文をした後、皆様にまた御意見を伺って御了解をいただき次第、食品安全委員会にこの方向で報告したいと思います。

ありがとうございました。それでは予定された議事については一通り御議論いただきました。事務局からほかに何かありますでしょうか。

○田中課長補佐 特にございません。

○宮崎座長 それでは、本日の審議は以上とさせていただきます。次回の調査会については日程調整のうえお知らせしますので、よろしくお願ひします。

本日はどうもありがとうございました。