

かび毒・自然毒等専門調査会

第46回会合議事録

1. 日時 平成29年2月20日（月） 10：00～12：02

2. 場所 食品安全委員会小・中会議室

3. 議事

- (1) フモニシン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、荒川専門委員、川原専門委員、合田専門委員、小西専門委員、
渋谷専門委員、杉山専門委員、鈴木専門委員、長島専門委員、吉成専門委員、
渡辺専門委員

（専門参考人）

新井専門参考人

広瀬専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員長、山本委員、山添委員、吉田委員

（事務局）

東條事務局長、鋤柄評価第二課長、橘評価調整官、田中課長補佐、大谷評価専門職、
小山技術参与、井上（薫）補佐、山原専門官、比留間技術参与

5. 配布資料

資料1 「IV. 2. 毒性試験のまとめ」

資料2 フモニシンTDIの検討

資料3 <別添>BMDL₁₀の試算

資料4 「IV. 2. (7) 毒性発現の機序」

参考資料1 フモニシン評価書（骨子案）

参考資料2 亜急性毒性、慢性毒性、（全体）（【資料2】別添2）

参考資料3 FB1の主な毒性試験における最小毒性量等の比較（暫定版）

別冊 評価書（案） 「I. 背景、II. 評価対象、III. 評価対象物質の概要、

IV. 安全性に係る知見の概要

1. 実験動物等における体内動態 (1) ～ (2)、
2. 実験動物における毒性 (1) ～ (6)
3. ヒトにおける知見 (2) 疫学研究、
5. 諸外国における評価

＜別添＞ウマの白質脳軟化症 (ELEM) ブタの肺水腫 (PPE)」

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46回「かび毒・自然毒等専門調査会」を開催いたします。

本日は、11名の専門委員が御出席でございます。御欠席の専門委員は、久米田専門委員、佐藤専門委員、豊福専門委員、矢部専門委員の4名でございます。

また、本日は専門参考人として、東京大学大学院薬学系研究科研究科長の新井洋由専門参考人、国立医薬品食品衛生研究所安全性予測評価部長、評価技術企画ワーキンググループの専門委員の広瀬明彦専門参考人にも御出席いただいております。

さらに本日は食品安全委員会から、4名の委員に御出席をいただいております。よろしくをお願いいたします。

それでは、本日の会議全体のスケジュールですけれども、お手元の資料でございます「第46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。

本日の配付資料は議事次第、座席表、専門委員名簿のほかに9点でございます。

資料が資料1～5まで、参考資料が参考資料1～3まで、また、別冊としてこれまでの評価書の各項目に従って整理した知見を一つの冊子として整理させていただいた評価書（案）を準備させていただいております。

以上の資料を用意しております。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等は、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、必要に応じ適宜ご覧いただきますようお願いいたします。

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、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。

本日の議事について、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。

委員の皆様、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。

（「はい」と声あり）

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、本日の審議に入る前に、前々回になりますけれども、「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の進捗状況について御報告させていただきます。

本件につきましては、専門委員及び専門参考人の皆様から出された御意見に基づいて評価書案を修正の後、第636回食品安全委員会に報告され、現在パブリックコメントの募集が行われているところです。パブコメの締め切りは3月2日ということですが、今、パブコメの募集中というところでございます。

それでは、議事に入らせていただきます。

前回、第45回かび毒・自然毒等専門調査会では、事務局より、諸外国における評価及びフモニシンのウマ及びブタへの影響について説明を受け、それぞれの項目について御審議いただきました。その結果、ウマ及びブタへの影響に関わる知見については、参考として評価書別添に整理することとなりました。

本日は、第42回までの専門調査会での毒性試験の御審議を踏まえ、打ち合わせメンバーの先生方に御検討いただいておりますフモニシンのTDIの設定及び毒性発現の機序について御審議いただきたいと思います。

それでは、TDIの議論に入る前に、これまで御審議いただいた評価書案の各項目が、本日配付されております別冊としてまとめられておりますので、前回調査会等での御指摘を踏まえた修正等について、事務局から御説明をお願いします。

○大谷評価専門職 それでは、別冊評価書案について御説明いたします。

前回の調査会以降、御意見を踏まえて修正を行った部分に、下線又は取り消し線を引いております。そのうち、主な修正箇所について、簡単に御説明いたします。

まず、別冊評価書案の表紙になるのですが、これまで「その他（神経毒性、免疫毒性等）」としていた部分は、御指摘に基づいて項目名を「神経毒性及び免疫毒性」に修正しました。

次に、1ページめくっていただきまして、「I. 背景」の「1. 経緯」、12行目から22行目にかけて、フモニシン発見の経緯やウマの白質脳軟化症及びブタの肺水腫との関連について追記しました。これらウマ、ブタに関する知見は、88ページからの＜別添＞として整理しました。

＜別添＞内の92ページの8行目から29行目にかけて、これまで亜急性毒性の中にあったブタのPPEに関する試験を移動しました。

また、84ページを開いていただきまして、こちらについては、これまでの調査会で御指摘があったわけではないのですが、「(3)、IARCの評価」には、評価対象としてFB1、FB2及びフザリンCがある旨の記載があったのですが、フザリンCは、フモニシンとは別の化学物質であるということに気づきましたので、脚注に移動しました。

以上、です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

これまでの御審議を踏まえて、修正を行ったポイントを御説明いただきましたけれども、ただいまの事務局からの御説明に対して、御質問や御意見がありましたら、お願いします。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

特に御意見、御質問がなければ次に進めさせていただきます。

それでは、TDIの設定に関する説明について、事務局から説明をお願いします。その後引き続いてBMD法及びフモニシンにおけるBMDL₁₀の試算結果について、広瀬専門参考人に御講演いただきたいと思います。資料が大部になって時間がかなり長くなりますけれども、通して御説明をいただいて、その後で御審議いただければと思いますので、よろしくをお願いします。

○大谷評価専門職 まず、これまでの「(8) 毒性試験のまとめ」について御説明いたします。資料1をご覧ください。

本資料は打合せメンバーの先生に前回の調査会以降に御検討いただいた内容をもとに、事務局で作成したものです。

四角で囲まれた箇所は、本日特に御審議いただきたい内容です。この部分については、広瀬専門参考人の御講演の後、最後に御説明をいたします。

食品中のフモニシンに関する毒性試験については、精製物を経口投与した試験又は培養物を経口投与した試験が実施されています。フモニシンの経口摂取による特異的な毒性所見を明らかにするために、精製物を経口投与した毒性試験を中心に確認を行いました。

実験動物に対して精製FB1を経口投与した急性毒性試験では、初期に一過性のスフィンガニン(Sa)濃度の上昇が認められましたが、FB1の単回投与による死亡例の報告はありませんでした。

次に、亜急性毒性試験ですが、#162の実験ですが、実験動物に精製FB1を経口投与した試験では、実験動物のほとんどの肝毒性及び腎毒性が認められ、FB1の標的臓器や感受性には種差及び性差が認められました。

雄ラット（一群15匹）に0、1、3、9、27又は81 mg/kg 飼料の精製FB1を13週間混餌投与した結果、9 mg/kg 飼料以上の投与群の腎臓髓質外帯の髓放線に尿細管細胞の変性及び壊死が認められました。最も低い無毒性量（NOAEL）は、この雄ラットの腎毒性を指標とした3 mg/kg 飼料(0.21 mg/kg 体重/日)でした。

このNOAELに近い投与量で毒性が認められ、かつNOAELが確認できなかった試験がほかに2報、報告されております。

1報は、妊娠New Zealand Whiteウサギに妊娠3～19日目に強制経口投与した試験で、いずれの投与群においても妊娠11～21日の間に1匹以上の母動物が死亡し、死亡した母動物の肝臓及び腎臓にアポトーシスを含む変性が認められたというものです。この試験のLOAELは0.25 mg/kg 体重/日でした。

もう1報の試験は、p53+/-マウス及びその野生型マウス(C57BL/6、雄、一群それぞれ10匹)に0、5、50又は150 mg/kg 飼料の精製FB1を26週間混餌投与した亜急性毒性試験です。

p53+/-マウス及び野生型マウスの全ての投与群において、巨大肝細胞(megalocytic hepatocyte)が増加し、当該病変がみられる個体数が用量依存的に増加したことから、この試験のLOAELは0.4 mg/kg 体重/日でした。

慢性毒性試験では、げっ歯類に精製FB1を混餌投与すると、マウスでは雌で肝腫瘍が、ラットでは雄に腎腫瘍が発生しました。

雄ラットに0、5、15、50又は150 mg/kg 飼料の精製FB1を混餌投与したNTPにおける2年間発がん性試験では、15 mg/kg 飼料以上の投与群で雄ラットに腎臓尿細管上皮細胞のアポトーシスが観察されました。雄ラットの腎臓毒性を指標としたNOAELは0.25 mg/kg 体重/日でした。

また、同じ試験において雄ラットに用量依存的な腎腺腫及び腎細胞がんの増加が認められ、50 mg/kg 飼料以上の投与群では、腎腺腫及び腎細胞がんを合わせた腫瘍発生率が有意に増加しました。雌にFB1投与と関連した腫瘍は見られませんでした。発がんを指標としたFB1のNOAELは0.76 mg/kg 飼料でした。

次の30行目からのパラグラフについては、以前、慢性毒性・発がん性試験について御審議いただいた際に既に御確認いただいた記述になっております。

なお、ラットを用いてFB1のイニシエーション作用又はプロモーション作用を調べる試験が実施されています。報告されたFB1のイニシエーション試験及びプロモーション試験については、GGT又はGST-P陽性細胞巢の数を数えて増加が見られるとしていますが、プロモーション期間が不十分な試験が多く、陽性細胞巢の大きさが報告されていない試験及び陽性細胞巢の大きさも計測しているが大きさが非常に小さいものも計測している試験があります。高用量で26日間投与した試験で、イニシエーション作用が報告されていますが、同じ試験で低用量を投与した試験又は高用量の単回投与試験ではイニシエーション作用が認められませんでした。また、いずれの試験も使用している動物数が少ない。したがって、これらの試験の結果から、FB1にイニシエーション作用及びプロモーション作用があると

の判断は困難であると考えられました。

次に、遺伝毒性試験の結果、フモニシンは細菌を用いた復帰突然変異試験、DNA損傷・修復試験では、いずれも陰性結果を示しますが、哺乳類細胞を用いたin vitro試験及びげっ歯類を用いたin vivo試験では、陰性、陽性の結果が混在します。しかしながら、in vivo試験では明確なDNA損傷性は観察されず、DNA損傷に伴う小核の誘発も観察されませんでした。また、FB1はDNA付加体を形成しませんでした。以上のことから、フモニシンには遺伝毒性はないと判断されました。

最後に、生殖発生毒性試験では、マウスに精製フモニシンを経口投与したところ、胎児に水頭症の発現が確認され、そのNOAELは12.5 mg/kg 体重/日でした。また、免疫毒性試験では免疫能の低下を示唆する所見が認められた試験があり、そのNOAELは15 mg/kg 体重/日でした。生殖発生毒性試験、免疫毒性試験いずれも亜急性毒性試験や慢性毒性試験における腎臓や肝臓障害のNOAELに比べるとはるかに高い用量で毒性が発現しているという結果でした。

次に、資料2をご覧ください。フモニシンについては、遺伝毒性がないこと、生殖発生毒性及び免疫毒性のNOAELは亜急性毒性と比較して高用量であることなどが確認されました。したがって、フモニシンのTDIについては亜急性毒性試験及び慢性毒性試験の結果から検討を行うことといたしました。

亜急性毒性試験及び慢性毒性試験は、試験数が約40弱ありますので、毒性試験の選択条件として以下①～⑤の条件を設定しました。

①投与物質が精製フモニシンであること、②一群の動物数が十分かつ投与量設定が適切であること、③生化学的な異常だけではなく、実際に標的臓器に毒性影響が見られ、かつ組織学的検査が行われていること、④毒性影響に用量相関が見られること、⑤として、上記①～④は満たさないけれども、TDI設定根拠に用いるのに適当と判断される試験があればそれも選択をすることといたしました。

参考資料2をご覧ください。こちらが40弱の亜急性毒性試験・慢性毒性試験を①～⑤の選択条件に従って優先順位別に並べ直したものになります。一番右側の行に「TDI設定根拠」がありますが、①～⑤の条件を満たさない試験については青くセルを塗って不選定とする理由を記載しました。選択条件を満たし、TDI設定根拠とすべき試験は、1ページ目の6試験が残りました。

一番左側の番号は文献番号ですが、#103は慢性毒性・発がん性試験で、B6C3マウスに精製フモニシンを混餌投与したNTPによる2年間毒性試験です。一般毒性として、相対肝臓重量及び肝細胞アポトーシスの発生頻度に有意に増加が見られ、発がん影響として、肝細胞腺腫及び肝細胞がんの増加が見られ、NOAELは2.1 mg/kg 体重となります。

#77は、B6C3マウスに精製フモニシンを28日間混餌投与した亜急性毒性で、肝細胞アポトーシスと小葉中心性の肝細胞肥大が見られました。NOAELは2.2 mg/kg 体重となります。

#162は、F344ラットに精製FB1を13週間混餌投与した亜急性毒性試験で、腎臓髄質外層、特に髄放線部に障害が見られました。NOAELは0.21 mg/kg 体重となります。

次の#103と#187は、それぞれ同じ試験を扱った文献で、F344ラットに対して、2年間混餌投与を行った試験です。腫瘍発生率が有意に増加したという所見についてはNOAEL は0.76 mg/kg 体重となり、細胞毒性、再生病変のスコア化の所見については、NOAEL は0.25 mg/kg 体重となりました。

#144は、p53+/-マウス及び野生型マウスに対して、精製FB1を26週間混餌投与を行った毒性試験です。巨大肝細胞の増加及びアポトーシスの増加が見られましたが、NOAELは得られませんでした、LOAELは最も低い0.4 mg/kg 体重でした。

以上の6試験を整理したものが参考資料3の「FB1の主な毒性試験における最小毒性量等の比較」です。

一番左側の線は、現在JECFA及びEFSAで設定されているTDIの0.2 mg/kg 体重/日です。大体この線のあたりで、NOAELがとれる試験、比較的低用量で毒性発現が見られる試験が多いということがわかります。

7、8に、生殖発生毒性と免疫毒性試験も記載していますが、これらのNOAELは、1～6と比べると、かなり高い用量で毒性が出ています。

次に、資料2の2ページをご覧ください。こちらは遺伝子改変動物を用いた#144の試験については検討が必要ということで整理をしております。

6試験のうち、LOAELが最も低かった#144は、JECFAでBMD法を用いたPMTDIの検討に用いられた試験ではありますが、次のことを考慮する必要があります。

(1) 本試験は、フモニシンによる毒性・発がんメカニズムの解明を目的とし、遺伝子改変動物である雄のp53+/-マウス及びその野生型を用いて、フモニシンが非遺伝毒性発がん物質であることの確認をしている試験です。本試験で用いられた野生型マウスはp53+/-マウスをつくる過程で得られるp53+/+マウスで、毒性試験で広く用いられている野生型マウスとは遺伝的背景が異なる可能性があります。

遺伝子改変動物を用いた試験は、現在、食品安全委員会において一部リスク評価に用いられている事例はございますが、JECFA等でもほとんど利用されておらず、参照用量の設定根拠とする毒性試験として用いるには、慎重な取扱いが必要となってまいります。

(2) 本試験では、雄の野生型マウスについて、26週間でHepatocellular adenomaが合計4例出ていますが、#103で用いられているB6C3マウスを用いたNTPの2年間発がん性毒性試験では、24週間では雄雌ともに肝腫瘍発生が見られず、2年間で雌に肝腫瘍の発生頻度が用量依存的に上昇した。雄には肝腫瘍の発生頻度に用量依存性は見られなかったと言う結果になっております。また、非腫瘍性病変についても、本試験では0.4 mg/kg 体重/日以上以上の投与量で、雄の野生型マウスに巨大肝細胞の増加及びアポトーシスの増加がみられておりますが、同じく#103のB6C3マウスを用いた2年間発がん毒性試験では、雄に24週間で0.7 mg/kg 体重/日以上、17 mg/kg 体重/日以下の全ての用量で非腫瘍性病変は認め

られず、2年間で初めて肝細胞のアポトーシスが最高用量で認められたという結果になっています。

このように、#144については、低用量かつ短い期間で雄の野生型マウスの肝臓に腫瘍性及び非腫瘍性病変が確認されました。しかし、この試験を除けば、精製フモニシンを投与した亜急性毒性試験及び慢性毒性・発がん性試験において同程度の用量及び期間で、雄マウスの肝臓に、腫瘍性又は非腫瘍性病変が認められたという試験は確認できませんでした。

打ち合わせ会においては、本試験を参照用量の設定根拠とする妥当性についての説明は困難と言えるのではないかという結論となりました。

ここまですがLOAEL/NOAEL法で毒性影響について考えた場合の御説明となります。

次にBMDの試算についてご説明いたします。資料3をご覧ください。

近年、JECFAでは、アクリルアミドや、デオキシニバレノールを評価する際に、ベンチマークドーズ法(BMD法) が用いられたほか、フモニシンの再評価においても、BMD法による毒性評価が行われました。

一報、食品安全委員会では、BMD法による検討が行われた事例としては、グリシドールやアクリルアミドなど限られております。

かび毒の毒性評価では2014年にオクラトキシンAの実験動物における発がん影響についてBMDL₁₀の試算が行われましたが、最終的に、発がん性についてはNOAELをもとに算出し、BMD法による試算結果は用いませんでした。

そこで、今回のフモニシンの評価においても、これらを踏まえてフモニシンの毒性についてBMDL₁₀を用いて算出することとしました。

試算の対象としては、EFSAのBMDガイダンス（2009年）では、NOAEL同定することが難しいときや、遺伝毒性や発がん性を有する物質などでばく露マージンのための基準値を提供したいときなどにBMD法が活用でき、毒性学的毒性学的意義のある所見について用量反応相関が認められない場合には、BMD法が適用できないことに留意する必要があるとされています。

このことを踏まえると、#144のフモニシンのマウスを用いた26週間亜急性毒性試験はNOAELが得られなかったこと、また、この毒性所見のうち、肝細胞の傷害と再生の過程で認められた巨大肝細胞の増加について、毒性学的意義及び用量相関性が認められたこと、また、本所見についてJECFAでもBMDL₁₀が試算されていることから、今回、BMD法を活用可能な事例として本試験を用いてBMDL₁₀を試算することとしました。

その際、JECFA（2011年）と同様に、p53⁺/マウスと野生型マウス(C57BL/6)の病変の発生頻度を合算して試算をしております。なお、こちらの1行目に（P）ありますが、こちらは削除漏れですので、削除をお願いします。失礼いたしました。

なお、NOAELが最小であった#162のF344ラットを用いた13週間亜急性毒性試験の毒性所見についてもBMDL₁₀の算出を試みました。適切な用量反応を推定するには、0%と100%以外に、発生頻度を示す用量が2用量以上必要となりますが、本試験の毒性所見の発生頻

度は、0、0、0、90、100、100%で、用量相関反応モデルを適切に算定できる用量反応を示す所見ではなかったため、 $BMDL_{10}$ は得られませんでした。

次に、(2) 設定した条件以下の詳細については、この後広瀬専門参考人から詳しくお話をいただきますので、簡単な御説明にとどめさせていただきます。オの $BMDL_{10}$ の選択方法は、現在、選択し得る方法として、以下 (a) ~ (d) の4種類の考え方があり、今回、 $BMDL_{10}$ はこれらの選択方法により、検討しました。

(a) は食品安全委員会のアクリルアミドの毒性評価において採択した選択方法、(b) はJECFAで示された選択方法、(c) はEPAテクニカルガイダンスで示されている選択方法、(d) はEFSAのガイダンスによる選択方法です。これらの選択方法によって $BMDL_{10}$ を試算したものが(3) 結果で、選択方法によっては、BMDが0.043~0.146とかなり開きのある結果になりました。

以上、事務局からの資料の御説明となります。

次に、広瀬専門参考人から $BMDL_{10}$ の概要及び $BMDL_{10}$ の試算について御説明をお願いいたします。

○広瀬専門参考人 それでは、国立衛研の広瀬です。

私のほうから、ただいま事務局から説明のあったベンチマークドーズ法についての説明について、別添3では試算方法に大きな違いのある値が算出されるということについて、どうしてそういうことになるかという説明の前に、そもそもベンチマークドーズはどういう計算方法あるいはどういう考え方でできているかということを説明したいと考えているところです。

(PP)

ベンチマークドーズにつきましては、皆様いろいろところでひょっとしたら耳にしていらっしゃると思うので、もう既に御存じのことかもしれませんが、基本的には毒性発現の発現率を数値変化について曝露量との相関性を数理モデルを適用して、統計学的に最もフィットしたモデル、これが実は肝でして、生理学的にフィットしたモデルとは言ってはいません。統計学的に最もフィットしたモデルにおいて、有意義な影響を検出できる反応レベル、これをBMRと設定しているわけですが、今回の場合、10%発現率をBMRとしています。

それに対する信頼限界、これはフィッティングするときに、統計学的手法である種の乱数を発生させて、例えば、用量反応の実験モデル、このポイントが実験のポイントだとすると、これに適用するように、フィッティングをソフトウェア上、統計学モデル上で書きます。それで、実は1本の線ではなく、いろいろな線が書き下されるわけですが、そのときの分布がまたできます。その信頼限界95%の曝露量、先ほどのBMRとの交点、これをBMDとして定義して算出する方法です。

この値が今までは経験的に一般毒性では10%、発生毒性では5%でのNOAELに近い値が出てくる。それは当然なのですが、一般毒性は大体10%、発生毒性は子供ができる

のでかなりの母集団になるので、生物学的な反応を有意に検出できる発現率というのは大体このぐらいになります。その**95%**信頼限界なので、検出できるかどうかという値を統計学的に算出する値として算出できる。そういったことで、これを**NOAEL**のかわりの**Point of Departure**と言いますけれども、**TDI**の算出の出発点、簡単に言うと**NOAEL**に不確実性係数を掛けると同じように、不確実係数を掛けて**TDI**を算出する出発点として、ベンチマークドーズを使うということが基本的な原理となっています。

今回は、主目的ではないのですが、この手法を実は発がん性のモデルのリスク評価に用い始めた、本格的に用い始めたのが資料3にありましたけれども、**JECFA**が2010年から発がん性のアクリルアミドに対してのモデルに適用し始めました。それまでは一般毒性で使われていたわけですが、最近は遺伝毒性、発癌物質のリスク評価にもこの手法が使われるということで、これは蛇足になりますけれども、そういった方法であります。

(PP)

これを使うとどういう利点があるかについて、ごく簡単に説明しますが、これは有害性反応率と、ヒトの曝露分布を**mg/kg**当たりで下に並べると、ヒトの曝露量と動物の反応曲線がどのくらい違うか。これが安全マージンと設定されるわけですが、動物反応が、例えば、今回の#144の例のように、通常は**NOAEL**あるいは中用量の変化と最高用量の変化、こういう用量変化のデータが実験動物で得られるわけですが、今回の場合は**NOAEL**が求められない。そうすると、どういうことが起きるかということ、この**LOAEL**をもとに通常の場合は不確実係数をさらに加えて、大体この矢印をしたのが大体10だと考えていただければいいのですが、 $10 \times 10 \times 10$ で大体1,000分の1の不確実係数を適用して、**LOAEL**から**TDI**を選定するというのが通常のやり方です。

これにベンチマークドーズを適用すると、これは**95%**限界の信頼限界の曲線だと見ていただくと、これに10%の発現率の**BMDL**というのは計算上求められます。これを**NOAEL**のかわりとして**TDI**の出発点とすると、この値から100分の1、この図はうまくできているのですが、**LOAEL**でやるよりは動物実験の欠落を補正して、より適切な**TDI**を計算できるだろうと。これがベンチマークドーズを**LOAEL**に適用する利点になると考えられます。

(PP)

以上のことから、ベンチマークドーズの特徴として幾つか項目立てて使えますけれども、基本的には**LOAEL**しか得られないときに、ベンチマークドーズを使えば**NOAEL**に相当する投与量を設定することができるということ。

今回は特に使用しませんが、**BMDL**といういろいろな生体のエンドポイントを求めることができるし、動物の種を越えて求めることができます。そういった場合に、いろいろなエンドポイントに対しての毒性の強度を比較するといった観点から、統計学的手法として使うことができるのではないかと。

あるいは統計学的手法の意味を持っているので、例えば動物例数が少ない場合はより

幅を持った95%信頼限界が算出され、低いBMDLが設定される。動物の例数が多い場合は、信頼幅が狭まるので、高めのBMDLになるというように、統計学的な値を考慮に入れて、生物学的反応の閾値のような値を算出することができる。こういった利点があるわけです。

ただ、事務局の説明にもありましたけれども、病理学所見データの場合、特に発生頻度だけではなくて、重篤度も変わるような、有害性の発現率に2次元的な要素が入っている場合、ベンチマークドーズを見てわかるように、用量と反応率だけの2次元のグラフから求めるので、そういったものがある場合には、一律には適用できないといった欠点があるところです。

(PP)

本来ならば左の重篤度も考慮するわけですがけれども、用量反応に肝細胞肥大が起きた例数だけということで、値を2次元化して、それでベンチマークドーズを適用するといった方法もとることができます。この場合は、生の値そのままではないけれども、一種の用量反応を求めてベンチマークドーズを計算するといったやり方で、計算することができるということになるわけです。

では、ベンチマークドーズはどのように計算するかということについて、簡単に説明したいと思います。

(PP)

統計学的にフィットすると言って、難しい計算をするということになるわけですがけれども、実際、今はソフトウェアが整備されていまして、特に最も有名なのは米国のEPAで開発されたBMDSと言われるソフトがフリーで公開されています。これを用いてベンチマークドーズを計算する。それ以外に、オランダの公衆衛生研究所でも開発していますし、最近では、最後に少し触れますけれども、これらの値を平均化してベンチマークドーズを計算するという、大きく分けて3つの種類で計算します。

ただ、用いるモデルはそれぞれ実際には生物統計でよく使われるGammaやLogistic、ProbitあるいはMultistageというような統計モデルを使います。このモデルを使うということは、多少のずれはありますがけれども、どのソフトでも共通ですので、実際には計算される値、細かいレベルでは違うのですがけれども、大きなところでは違う値が計算されます。

ただ、BMDSを例にとって説明します。

(PP)

実際にはJECFAのときに、アクリルアミドやヒ素など、いろいろな物質についてBMDSを計算しました。そのときにも実際は物質によってばらばらで、実はこれはどの機関がドラフトを書いたかということに依存しているだけなのですが、上4つはBMDS、下2つはPROASTという、どのソフトを使ったかということを説明しています。

説明したいのは、このソフトで計算できる計算結果は、実はBMDLは1つではなく、LogisticあるいはProbitについても、BMDLが計算されます。それをフィッティングした

グラフが横に並んでいるわけですが、問題は、この中から最もフィッティングしたモデルを選ぶというところで、先ほど言った違いが発生するといったことになっていきます。

(PP)

ちょっと古いのですが、それぞれの評価機関のガイダンスでどうそれを選んでいくかというのを簡単に示したものになります。

細かくは示しませんけれども、EPAのTechnical Guidance、あるいはEFSA、これは2009年の古いものですが、今は2016年で新しくなっていますが、そのときのモデル。あるいはWHOでもガイダンスを出しています。

そういったところで、実際には、これは二値データ、連続データと2つありますけれども、二値データというのは、毒性が発現したか、動物個体で発現した個体、発現しない個体と、ある意味陰性陽性だけで有害性のデータを記述する場合と、体重あるいは血清学的検査値のように、連続的なデータとして用量相関性が出ている場合で、やり方が違うのですけれども、今回の場合は二値データで計算しています。その場合にも、先ほど言った10%発がん率を使うとか、あるいはモデルの適合度、これはp値と言われる値を使いましたが、この後説明いたしますが、これが0.1以上の場合、EFSAの前のバージョンでは0.05以上の場合、あるいは最終的にどのモデルを使うかについては、EPAの場合はAICと呼ばれる統計学的基準値で最も低いものを選ぶし、EFSAの場合は最も低いBMDLを選ぶ。

ここで、統計学的な選択のポリシーの違いがここで発生してきているということになるわけです。

では、細かい話に移りますが、こういったp値あるいはAICというのはどういう値のものなのか。

(PP)

どのモデルが最もふさわしいかということを選択するわけですが、まず、全てのモデルでフィッティングがうまくいくわけではなく、フィッティングするモデルか、しないモデルかをまず選別する必要があります。そのときに使えるのが、p値と言われる統計情報量です。これは皆様統計学的に有意な変化が起きたときに、0.05あるいは0.1以下であれば有意に変化しているという、統計学的によく使われていますけれども、この場合は逆に使っていて、フィッティングしたモデルと実際の実験データが乖離しているということを検定します。

つまり、p値が小さい統計モデル、0.1とか0.05以下ということは、数理モデルと実験データが乖離している。実は乖離していなければ、大きな意味でそれはフィッティングしたモデルであろうという取り方をしています。なので、これはフィッティングの度合いを示すのではなく、フィッティングしていないということを証明しているというデータになるわけです。

ベンチマークドーズはいろいろな可能性をとりあえず検証しているわけで、乖離してい

るけれどもフィッティングしているといった条件として設定し、採用します。その中でどれが最も適合しているかということになるわけですが、その場合には赤池情報量基準、これがモデルと実際の値との適合性をはかる指標の一つとしてよく知られているものです。

これは、モデルの複雑さ、これはモデルを計算で示すときに、幾つもパラメーターを置けば、最終的にはぴっちり合うデータをとることができることがありますけれども、それでは実際には複雑な曲線になってしまいますし、逆にパラメーターの複雑さと適合度、これはどれだけ近いかということとのバランスを取るためにこの値を2つ足し算しています。

AICが小さいほどバランスがよい統計モデルということでこの値が設定されるようになっています。

もう一つ、実は、BMDLの値がモデルによって変わる原因がもう一つあります。

(PP)

これは、ここに各モデルがどんな数式を当てはめてフィッティングしているかということを一覧したものです。このときに、例えば α 、 β を統計学的にフィッティングするときに、ある意味ランダムな数字を入れて、一番いいフィッティングを探してくるということをコンピュータ上で行うわけですが、その時にいろいろな計算モデルが出ているわけですが、生物学的にあり得ないようなモデル、例えば原点付近でいきなり傾きが無限大になるような曲線をフィッティングさせるようなときもあります。あるいは、単調増加でない曲線になることを防ぐということがあります。

こういったときで、 α 、 β の数字に制限をかける、これを**Restriction**と言います。制限をかけてフィッティングをかけるといった操作を、実は細かいところでしています。

この制限をかけるかかけないかは、プログラム上選択できますので、それは統計学的モデルの選択のポリシーによって、このon、offは使い分けられることになります。

一つの例として、単調増加でない曲線がどういうことを意味するか。

(PP)

これは、あるモデルがこういうモデルで用量相関の曲線が出たときに、これは何となく合っていそうに見えますけれども、こういうモデルもあります。これはなぜこういうことが起きるかという、 α 、 β などの数をだんだんふやしていけば、最終的には全部にフィッティングさせるモデルというのをつくることができます。そういうことをある程度防ぐために、係数に制限をかけるといったことが起きるわけです。

以上のように、いろいろな統計学上の選択の基準があるわけです。

(PP)

今回の場合、これが#144のモデルについて、ここはちょっと赤くしましたが、右下はアクリルアミドのときに採用した選択基準ですが、食品安全委員会でとりあえず使った例があるという意味で出ています。それで言うと、このLog-logisticのモデルで**Restriction**をonにしたときにBMDが一番小さい値として計算されたBMDLがこういうふ

うに0.1以上と計算されます。

資料3を見ていただくと、選択基準は書いてあるわけですが、**Restriction**はoffでAICが最も小さいあるいは**Restriction**関係なくてAICが最も小さい値というモデルを選択しますと、実は0.043が選択されるといったように、統計学的なパラメーターの設定の選択のポリシーということで、実際には、資料3で言うEPAとEFSAで選択するとうなってしまう。新しいEFSAの方法ですね。JECFAのやり方あるいは食品安全委員会のアクリルアミドの前でやると、この選択方法になるという原因はここで発生することになります。

これは#144以外に、実際にはNOAELがとれた場合でもベンチマークドーズというのは計算しているので、#162の場合にもできるのではないかということがあるわけです。

(PP)

これは、どんなモデルになったかというのをグラフで示しているだけです。

(PP)

それについて計算すると、実はp値が1になってしまいます。p値が1になるということはどういうことかということ、完全にフィッティングしてしまった。

皆様、完全にフィッティングしてしまうと一番いいモデルのように思われるかもしれませんが、データを見ていただければわかるように、0、0、9、10。

(PP)

0と最大と90%の発現率が1個しかない。こんなグラフなわけです。

容易に想像できると思いますけれども、中間点の発現の用量はあるわけですが、1点しかないの、どんな曲線でもフィッティングさせることができるわけです。

こういった場合は、ベンチマークドーズを適用するということは、モデルによって単にBMDLを選択するのと等しいことなので、通常は余り使いません。少なくとも、この間に2点がないと、傾きということで計算することができませんので、そういった観点から、今回、#162の場合はBMDLの採用は適当ではないかなということになり、資料3の補足説明ということになります。

最後に、スライドは作成しませんでしたけれども、口頭だけの説明で恐縮ですが、こういったモデルを、実はAICの適合度にウェートをかけて、平均化して、これはどれか一つを選ぶということでこういう問題が起きるわけですが、平均化してBMDLを計算するという手法も開発されてきています。実際に新しいEFSAのガイダンスでは、その使用もある程度推奨されているということで、ベンチマークドーズの使い方は、国際的にまだ整合性はとれていないところではありますけれども、今、議論の最中であるということで、今回の値のずれがありました。

ただ、アクリルアミドの場合は、ここまでの議論をなぜしなかったかということ、いい用量相関の値が出ると、実は**Restriction**をonにしてもoffにしても変わらない値になってしまいます。その場合は、今回のような議論が生まれないわけですが、今回のデータの場合は、ベンチマークドーズの適用に関しての問題があるといったことで、資料3の値の

乖離の違いということを説明させていただきました。

以上です。

○大谷評価専門職 ありがとうございました。

それでは、再び資料3、3ページにお戻りください。

今、広瀬専門参考人から御説明いただきました今回のBMD法の試算から見えてきた課題を整理しております。

今回、マウスの26週間亜急性毒性試験を対象にして試算をしたところ、BMDL₁₀の選択方法の違いによって、二通りのBMDL₁₀が得られるという結果になりました。このように、BMD法はモデルの選択法及び専門家の判断によって、異なるBMDL₁₀が選択される場合があります。

このことを解消するため、EFSAは「モデルの平均化」を重視すべきとするガイダンスを2017年に公表しました。モデルの平均化とは、複数の統計モデルをそれぞれの適合度から加重平均する方法で、単一のBMD及びBMDL₁₀が得られる方法となっております。

JECFA(2016年)においても、モデルの平均化について検討するよう議論が進められており、統計学的に最も適切な選択方法について海外の専門家の間で検討がなされているという状況です。

また、今回試算を行ったマウスの#144の巨大肝細胞の増加については、その発生頻度に用量反応性が認められ、BMDL₁₀の算出が可能ということでしたが、肝細胞のアポトーシスのように病変の程度にのみ用量反応相関がある病理所見に対してはBMD法は適用できなかったということでした。

このように、BMD法を適用する際は、統計学的妥当性と生物学的妥当性の両面を勘案する必要があります。最終的なモデルの採用は専門家の判断に依存しています。このことについては、海外の評価機関の間でも具体的に統一化された考え方は示されておられません。

以上の状況を鑑み、食品安全委員会では、今後、海外機関での議論を注視しつつ、評価技術企画ワーキンググループにおいて、定量的なリスク評価におけるBMD法の利点を生かすための適切な活用に向けた議論を開始する予定となっております。

これまでの御説明の総括といたしまして、資料1に戻っていただきたいのですが、【資料1】「(8) 毒性試験のまとめ」の亜急性毒性試験の部分について、20行目からになりますが、NOAELはとれないものの、低い値でLOAELがとれた試験が2つあるということで、記載が20行目からございます。

まず、20行目からの試験というのが、妊娠ウサギに対して精製フモニシンを投与した試験となっておりますが、こちらについては、この四角の部分になりますが、しかしながら、本試験は、各投与群の死亡率が不明であり、毒性影響を判断する十分なデータが示されていないということになります。

参考資料2、A3の紙になりますが、こちらの3ページ目の上から2つ目がこちらの試験になります。#135ですが、New Zealand Whiteの妊娠ウサギに対して精製フモニシンを強制

経口投与したという試験になりますが、動物数の群のところを見ていただければわかるとおり、こちらの文献についてはそもそも使っている動物数も恐らく5匹使っていると思われますが、はっきりと書かれていないということで、各投与群の死亡率を求められなかったということで、先ほどの資料1の四角に書いたとおり、こちらの試験は取り扱いには注意する必要があるのではないかとということで記載をしております。

次に資料1の31行目からになりますが、こちらは先ほど御説明した遺伝子改変動物をつかった#144に関する記述になっております。先ほどの記述のまとめを2ページの四角の中に整理しておりますが、本試験については、フモニシンによる毒性・発がんメカニズムの解明のために遺伝子改変マウス及びその野生型を用いた試験であり、このような遺伝子改変動物を用いた試験は、現在、食品安全委員会において一部リスク評価に用いられている事例はあるものの、JECFAなどでもほとんど利用されておらず、参照用量の設定根拠とする毒性試験として用いるには、慎重な取扱いが必要と考えられます。

また、本試験で用いられた野生型マウスは、p53+/-マウスをつくる過程で得られるp53+/+マウスであり、毒性試験で広く用いられている野生型マウスとは遺伝的背景が異なる可能性がある。さらに本試験においては、低用量かつ短い期間で雄の野生型マウスの肝臓に腫瘍性及び非腫瘍性病変が確認されましたが、本試験を除けば、精製フモニシンを投与した亜急性毒性試験及び慢性毒性・発がん性試験において、同程度の用量及び期間で雄の肝臓にこれらの病変が認められた試験は確認できなかったということを整理しております。

これまでの御説明を踏まえまして、3ページの一番後の四角になりますが、毒性のまとめの結論として、以上を踏まえ、フモニシンによる毒性影響に関しては、最も低い用量で腎毒性がみられたラットにおける13週間の亜急性毒性試験、こちらは#162になりますが、こちらのNOAELに基づき、TDIを設定することとした。

なお、後述するようにFAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)においては、2001年にNOAELに基づきPMTDIを設定した後、2011年にBMD法を用いて、フモニシンの再評価を行いました。JECFAがBMD法を適用した#144のp53+/-マウス及び野生型マウスにFB1を26週間混餌投与した試験については、今回のかび毒・自然毒等専門調査会のリスク評価においてはTDIの設定根拠として用いないものの、JECFAにおいてBMD法を用いてPMTDIの検討がなされた試験であることから、参考としてBMD法を用いてBMDL₁₀の試算を行ったというのが毒性のまとめについて、打ち合わせメンバーの先生方に御議論いただいた結論として整理させていただきました。

長くなりましたが、以上で説明を終わります。

○宮崎座長　ありがとうございました。

説明の都合上、長時間にわたりましたが、ただいまの事務局、それから広瀬専門参考人からの御説明に対して、御質問や御意見がありましたら、お願いします。

順を追って御議論いただければと思いますけれども、まず、TDIを設定するのに使う毒

性試験の選択条件というのが、資料2の1ページの真ん中辺に示されていますけれども、この辺から御議論いただければと思いますが、ここで①から⑤という5つの条件が事務局から提示されていますけれども、いかがでしょうか。

小西先生。

○小西専門委員 先ほどこの議論の前のお話で、参考資料3を見ていただきたいのですが、今、対象になっているのは#162と#144の文献だと思うのですが、#162ではNOAELが出ていますね。#144の場合は、ベンチマークドーズで計算したNOAEL相当のものは0.043か0.146 mg/体重と認識してよろしいでしょうか。

○大谷評価専門職 はい、そうです。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、先ほど申しましたように、資料2の1ページ目の真ん中ちょっと上にある四角で囲んだところにあります、「TDI設定根拠となる毒性試験の選択条件（案）」につきまして、まず、ここから御議論いただければと思いますが、いかがでしょうか。

特に御異議がないようでしたら、この5つの条件に基づいて選択していくということになりますけれども、それに基づいて選択したのが参考資料2の横長の紙にあります1枚目の6試験になるということでございます。

この6試験になるというところで、資料1の1ページ目の下のほうの囲みの記事にありますけれども、ウサギの試験は除外するということで、本試験は各投与群の死亡率が不明であり、毒性影響を判断する十分なデータが示されていないということから、TDIの検討には用いないということになっていきますけれども、この囲みのところについても、御意見いただければと思います。よろしいでしょうか。

渋谷先生。

○渋谷専門委員 この試験は、事務局が説明されたように、動物数が不明で、動物数も多分少ない。あと出ている病変の発生頻度も不明ということで、やはりこの試験を採用するのはちょっと無理があると判断します。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今、渋谷先生から御意見が提示されて、このとおり、これをTDI算定の根拠にするには無理があるという試験であるという御説明がありましたけれども、いかがでしょうか。

特に皆様から御異議がなければ、資料1の1ページの下にある囲みの記載、これはこのとおりでよろしいということにさせていただきます。ありがとうございました。

続いて、資料1の2ページ目の上にある囲みの記載にありますように、#144の遺伝子改変マウスを用いた試験については、遺伝子改変動物を用いているということと、ほかの試験に比べて毒性の出方が異なるということ等があって、TDIの設定への根拠には用いないという結論づけに案としてはなっておりますけれども、この点について、御議論いただければと思います。いかがでしょうか。

合田先生。

○合田専門委員 全く専門ではないので、教えていただきたいのですが、+/-マウスをつくる過程は、明らかに遺伝子改変で、+/+マウスについて、これが野生型とどう違うかぐらいの情報というのはどのぐらいわかっているのですか。そこがわからない。基本的には野生型は+/+のはずですね。ただ、改変でどういう作業をしているかというのがわからない。それでさわっているからまずいという話ですか。+/+マウスのデータに対しての一般的な議論というのはどうなっているのですか。

○新井専門参考人 これは、基本的には遺伝的背景は違うと考えるほうが常識なのですが、どこか違うかと言うと、それは全ゲノム配列でもしないと今はわかりませんが、なぜかと言いますと、最初はESの1個の細胞に遺伝子をdisruptionしたベクターを入れて、そこからまずヘテロをつくっていくのですが、それだと全部最初のときは、ESの遺伝的背景になるのですね。しかも、ESのある1個のクローンの遺伝的背景であって、かなりES細胞とかかっている間、全ての我々の体もそうなのですが、ミューテーションはいつも入る可能性があるということで、ES細胞みたいなものをどういうミューテーションが本来のマウスとは違うミューテーションが入っているかと言ったら、余りわからないところがありまして、そのために一生懸命バッククロスというものをして、できるだけもとのマウスの遺伝子に置きかえるのですが、ノックアウトマウスをした場所から相同組み換えの距離が大体決まっているので、遺伝子変異を起こしたところから、ある適当な距離までのところは余り相同組み換えで、本当の野生マウスのものに置きかわる確率は非常に低いだろうと言われているのです。そこに関しては、確率的にはこれで大分戻っているとは言えるのですが、実際、我々がやっても、幾ら戻しても本体とは違うなというのが結構いたりして、やはりそれは遺伝子組換えの距離の問題でかわれないところがある。それでヘテロができていて、そこからつくったホモは、そういう意味で、いわゆる本体のマウスとは明らかに違うとは言えないのですが、違う可能性はあってもおかしくはないというのが正しい説明かと思います。

○合田専門委員 ありがとうございます。

○宮崎座長 よろしいでしょうか。

大分難しい話ですが、基本的に、p53の+/+というのは、厳密な意味での野生型とは、遺伝的背景が異なっている可能性があるということですね。ありがとうございます。

そのほか、いかがでしょうか。

佐藤委員長。

○佐藤委員長 今の話を聞いていてよくわかったのですが、評価書を見ると野生型というのが2つの意味で使われているのですね。それがわかりにくいのではないかと思いますので、+/+のほうは例えば鉤括弧の野生型にしてみようとか、表現の仕方を工夫していただかないと、同じ野生型だとちょっとわかりにくいように思うのです。

○宮崎座長 御指摘ありがとうございました。

多分、#144には+/+のワイルドタイプと書いてあったということだろうと思いますけれど

ども、それは私が厳密な意味でというような表現をしましたけれども、いわゆる野生型とは違うという意味で表現を工夫していただいて、区別をするような表現をしていただく方向で事務局、検討をよろしくお願いします。

多少、文章表現について修正の必要があるという御指摘をいただきましたけれども、基本的に#144の遺伝子改変マウスを用いた試験をTDIの設定に用いるかどうかということについては、遺伝的背景が野生型とは異なる可能性があるので、今回は採用しないという、四角の囲みの中ですけれども、この結論についてはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、そのほかこの辺、資料1の1ページ、2ページあたりについて、何か御意見ございませんでしょうか。

山添先生。

○山添委員 何も反対というわけではないのですが、表現の問題だけなのですが、p53の+/+を条件が違うという言い方をするか、あるいは、この動物についてのバックグラウンド、背景値の情報がないということから使えないという表現の仕方にするのか。

すなわち、使っている動物、例えばBCFのF1などは、バックグラウンドデータがあって、どこ臓器にそれだけの頻度で出てくるという情報があった上で使っているわけですね。

今回のこの動物は、一応p53については、両方とも持っているけれども、実はこの動物の発がん試験なり、長期の毒性試験に対する背景のデータがないということのほうが実際的なような気もするのです。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今、山添先生がおっしゃったように、確かに、漠然と書くよりははっきりとp53+/+マウスの背景データがないという表現という御指摘でしたけれどもね。

渋谷先生。

○渋谷専門委員 自信がないのですが、このp53ノックアウトマウスというのは結構有名なマウスですので、多分、背景データはあるのではないかと思います。

○山添委員 いや、p53のノックアウトはあると思うのです。

○渋谷専門委員 そのワイルドタイプを含めてですね。

○山添委員 それがあるのですかね。

○吉田委員 先生、これはあるブリーダーからのものですから、例のバリデーションをしたときに、このブリーダーだったかどうかというのもわかりませんので、そのあたりも調べてみないといけないというのが、例のいわゆる医薬品のほうでバリデーションをしたときと同じブリーダーかどうかは一回、事務局に確認していただいて、それをもとにもう一回少しリバイスする必要があるかもしれません。まず、その確認が必要ではないかというように思いますが、いかがでしょうか。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今、渋谷専門委員、吉田委員からも御発言いただきましたけれども、まず、事務局に

p53+/+の背景データがあるのかどうかを確認していただいて、その有無にしたがって表現は変える必要があるかと思えますけれども、いずれにしてもp53+/+と正確な意味での野生型との違いが確認できないということで、こういう四角囲みの結論にするということについては、御同意いただけたと思えますので、文章表現に関することについて、事務局から情報収集をしていただいて、最終的に表現を考えたいということによろしいでしょうか。ありがとうございました。

それでは、先ほどの私の質問に戻りますけれども、資料1の1、2ページ目あたりの表現について、よろしいでしょうか。そのほかに御指摘がなければ、ベンチマークドーズ法についてどうするかということでございます。

#144については、TDIの設定には、今、御議論いただきましたように、使わないということになったわけですが、JECFAではこれをベンチマークドーズ法の計算の根拠にしているということで、試算をしていただきました。ただ、先ほど広瀬先生から詳細に御説明いただいたように、どのモデルを使うかということでその値も大きく変わっているということで、まだ議論の最中であるということもあります。それから、NOAELが出ている#162については、slopeのところでは2点のデータがないということで、ベンチマーク法は適用できないというような御説明をいただきました。

ということを踏まえて、資料1の3ページ目の下にありますけれども、一応、この専門調査会でもベンチマークドーズ法の計算については議論をしたけれども、実際にTDIの設定に使うのは#162の13週間の亜急性毒性試験のNOAELに基づくという結論になっておりますけれども、この辺について改めて御議論いただければと思います。

また、広瀬先生から御説明いただきましたけれども、先生への御質問でも結構です。いかがでしょうか。

小西先生、お願いします。

○小西専門委員 広瀬先生の、先ほどの資料3の3ページにあるように、PODの値が0.146と0.043ですね。JECFAは0.146のモデルを使ったというお話だったのですが、細かいところで恐縮なのですが、別冊の83ページで、「5. 諸外国における評価」の20行目に165 µg/kgという数字が出てきているのですが、165 µg/kgだったら丸めて200 µg/kgになるということで、腎毒性と同等だというのがJECFAの言い分になっているのですが、146 µg/kgというのでも丸めて200 µg/kgになるのでしょうか。

○広瀬専門参考人 JECFAで行ったときのデータと、今回使った論文からとったデータは微妙に違うのです。それで実は違う計算結果が出ているわけです。同じやり方をすると同じデータが出る。

○小西専門委員 計算方法が違う。

○広瀬専門参考人 いや、データが少しずれているのです。

○田中課長補佐 83ページの注釈1に記載がございますけれども、Bondyらの26週間亜急性毒性試験は、2012年に公表されているのですが、JECFAは2011年時点では未公

表であったデータに基づいて評価を行ったとあります。その未公表データが今回公表されているデータと若干違っていただという事で、同じやり方で試算したけれども、数値が少し変わってきているということの理由でございます。

○小西専門委員 結局、日本ではこれで評価しないということにはなると思えるのですけれども、この場合146 µg/kgがより正しい結果だとすると、それは丸めると100 µg/kgになるのですか。

○広瀬専門参考人 それは評価書をつくる時のポリシーの問題です。切り上げるか、切り下げるかは、この評価書をどうするかの問題です。

○小西専門委員 わかりました。ありがとうございます。

○宮崎座長 よろしいでしょうか。

そのほか、いかがでしょうか。

吉成先生。

○吉成専門委員 質問なのですが、資料3の課題で、今このようにばらばらになったときに平均化をする方法を、今後検討されるということで、今回、資料3の3ページの結果のところで、ちょうど146と0.043という2つの値が出ていまして、平均化をやってみる例としてちょうどいいように思うのです。今回の評価書ではこういったAICに基づく平均化というのはまだしないという方針になっているのでしょうか。

○広瀬専門参考人 平均化を使う、使わないも含めまして、それは各評価機関がどのやり方をやるかと決めた後で大体やっています。統計学的手法のポリシーの問題ですので、どれをとるかは、その評価機関がどのポリシーを設定するか。例えばEFSAは平均化を使う方向でいきます。食品安全委員会はどうしますかという話になってきますので、そういう意味では食品安全委員会はまだ固まっていません。EFSAもまだ検討中で、EPAも平均化の手法は今持っていません。ですから、平均化に向かった動きはあるのですけれども、まだ、国際的に使う雰囲気には、私としてはなっていないと思います。

○吉成専門委員 わかりました。ありがとうございます。

○宮崎座長 済みませんが、広瀬先生、私から今の吉成先生の質問に追加の質問ですけれども、平均化の手法にもいろいろあって、その議論が今、あるということでしょうか。

○広瀬専門参考人 今、知られているソフトは1つなのですけれども、別なソフトを入れたら別の平均化が出てくる可能性がありますし、あのソフトも使い方でどのモデルを外すか外さないかというのは微妙にありまして、使い方で変わることが実際には起きます。

○宮崎座長 ありがとうございます。

佐藤先生。

○佐藤委員長 今の座長の質問とほぼ同じなのですが、平均化するときのモデルの選択というのはあるわけなのですか。計算したものは全部ぶち込んでしまおうとか、今、選択がソフトによって違うのではないかなというようにお話をされていましたがね。

○広瀬専門参考人 今はちょっとわからない。今のモデルは全部入れています。EPAが使

っているモデルを全部入れて、かなりずれているものも、AICで極端に補正しているので、現状のソフトは、ある委員にとって、そういうやり方は好ましくないという意見も聞いています。

○佐藤委員長 では、確認ですけれども、今、数値が出された0.146と0.043だけから計算するわけでもないわけですね。

○広瀬専門参考人 全てのモデルを使います。

○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。よろしいでしょうか。

#144の報告については、そもそも遺伝子改変動物ということもあって、TDIの設定の根拠にはしないということですから、BMD法を適用して試算しても、モデルによってこのような開きがあるということが確認できたということとを別添として記載していくという方向で、特に皆さん、御異議はないかと思います。

ということで、このところの結論としては、BMD法は、今回はTDIの設定には用いないということになります。

それで、NOAELが確認できている試験が幾つかありますので、NOAELに基づいてTDIを設定するということで進めたいと思いますけれども、この点について、御議論いただいて、御確認いただければと思います。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしますと、参考資料3にありますけれども、FB1の主な毒性試験における最小毒性量の比較のところで、一番上にあります#162のF344ラットを用いた13週間の試験、これによるNOAELが0.21 mg/kg 体重/日という値が出ておりますけれども、これをNOAELとして用いるということでよろしいでしょうか。いかがでしょうか。

合田先生。

○合田専門委員 ちょっと気になっていたことが一つだけあります。

##135のところで、A3の2枚目で、事務局がお話をされたのですけれども、これは匹数がわからないからこの数字を使われなかったという説明ですね。一応、論文をもう一回見たのですけれども、どの群も5だとこの論文を読むと思うのですけれどもね。数字は0.25になるので、0.21という今の推定には余り影響がないかもしれないのですけれども、そこが大丈夫かなと思ったのです。これは数字が割と低いので、説明のときに気になって見ていたのです。

最初のアブストラクトのところには5と書いてあって、本文のほうには匹数5というのが。2ページの論文なので非常に簡単なのですけれどもね。それは大丈夫ですかね。

○田中課長補佐 匹数については、確かに用量によっては5という記載もあるので、それかなと思うのですけれども、5（推定）としたのです。

○合田専門委員 多分、推定ではなくて5だと思いますね。最初のアブストラクトには書いてあるから。

○田中課長補佐 わかりました。

ただ、一方で、各群1匹以上が死んでいるという部分で、何頭。

○合田専門委員　　というか、死んでいるのは最初に5のうち2と書いてあり、アブストラクトは出だしにそうになっている。

○田中課長補佐　1.75 mg/kg 体重/日の群は2と出ているのですけれども、ほかの群で何頭ずつというところまでは読み取れていなかったもので、そういった意味で正確な死亡率がわからないという意味でこちらに記載をさせていただきました。

○合田専門委員　　専門家ではないので、毒性学的な方がこれがそうだとわれれば、私は全然問題ありませんが。

○宮崎座長　　山添先生、お願いします。

○山添委員　　実は今の論文のところをFDAがもう一度チェックし直した書類がありまして、皆さんに見せていなかったかもしれないですけれども、ありまして、個体差が非常に大きく、実際のところ、最高の投与量のデータだけは、確かに先生がおっしゃったようになったデータがあるのです。その記載があるのです。その翌年に『Fundamental and Applied Toxicology』にもう一報論文がありまして、ウサギではembryo toxicityは出ないという論文が出ていまして、実はFDAはそのデータを採用しています。

その論文が、実は今回のときうちでは採録されていないのを、私もさっき気がついて、たまたまこれも変なところに公表されたFDAの書類なので、natural toxinなのですけれども、多分、うちでは取りにくいのです。私がたまたまあるところから取ったので、情報が入ったのですが、そういう事情が恐らくあるのだと思いまして、翌年にそのことに気づいて、dose finding studyが最初の5頭なのです。後で治験をしたときに、表もここにあるのですけれども、それでは出ていないということが出ていますので、それでこのデータを採用する必要は、少なくともないと思います。

○合田専門委員　　わかりました。ありがとうございます。

○宮崎座長　　ありがとうございました。

今、山添先生から情報をいただきましたけれども、そうしますと、確認ですけれども、資料1の1ページ目の下3分の1ぐらいの囲みのところで、「しかしながら、本試験は、各投与群の死亡率が不明であり、毒性影響を判断する十分なデータが示されていないと考えられた」という記載を特に改める必要はないということですか。

○山添委員　　はい。個体によっては取り直しますけれども、翌年のこういう論文がそのことを引用して記載されているということを書けばいいのかなと思います。

○合田専門委員　　それを書いたほうがいいと思いますね。

○吉田委員　　よろしいでしょうか。

先ほど御指摘の2枚の論文につきましては、Result and Discussionのところ、1.75という一番高い用量が2匹というのはアブストに書いてあるのですけれども、そのほかのドーズでもmost doses caused death of one or more damsと書いてあるので、ほかの用量も多分死んでいるのだらうな、そこは詳細はわからないので、やはりこの内容は使えないと、

私は今、拝見して思いました。

渋谷先生、そういう御理解でよろしいですね。

○渋谷専門委員 私もそう思っております。

○宮崎座長 ありがとうございます。

では、このウサギの試験については、追加の論文情報があつたら、必要に応じてそれを書き加えてということで、事務局に対応をお願いしたいと思いますが、また基本的な御議論に戻っていただいて、そういうこともあって、#135は使わないということで、TDIの設定には#162のラットを用いた13週間の試験によって求められたNOAELを使うということでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、そういう方向で整理をしていきたいと思いますが、その場合には、もう一つ確認していただきたいこととして、NOAELがきちんと出ているデータですので、安全係数としては、種差10、個人差10から100ということでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、フモニシンのTDIについては、F344ラットを用いた13週間混餌投与試験の腎毒性のNOAELに基づいて設定するという事にさせていただきます。ありがとうございます。

それでは、次に、もう一つ、本日の議題であります毒性発現の機序について、事務局から説明をお願いします。

○田中課長補佐 それでは、「(7) 毒性発現の機序」、資料5をご覧ください。

毒性発現の機序につきましては、第37回かび毒・自然毒等専門調査会において、細胞内での毒性発現や血液脳関門の通過等に関する一部知見については御説明をさせていただいたのですが、今般、それらの知見に加えまして、脂質代謝異常やヒトの神経管閉鎖不全の機序、ウマやブタのELEM、PPEの機序に関連する知見で報告されているものを整理いたしました。

それでは、資料5を説明指させていただきます。

「(7) 毒性発現の機序」。

フモニシンの毒性として、家畜及び実験動物に肝毒性及び腎毒性を示すとともに、マウスに肝腫瘍、ラットに腎腫瘍、ウマに白質脳軟化症(ELEM)、ブタに肺水腫(PPE)を誘導するなど、種により臓器特異的な影響が認められている。ヒトへの健康影響としては、この後のIVの3に記載するように、フモニシンに汚染されたトウモロコシの喫食と、胎児の神経管閉鎖阻害との関連についての報告がある。このように多岐にわたるフモニシンの毒性の発現機序は、不明な点が多いが、フモニシンのセラミド合成酵素阻害に起因する脂質代謝異常とフモニシンの毒性との相関が示唆されている。以下に報告されている概要をまとめた。

「①脂質代謝異常」。

フモニシンは、セラミド合成酵素であるスフィンガニン又はスフィンゴシンへのアシル転移酵素を阻害する。こちらは最初のIIIの1の(2)のほうに詳細な機序が記載されています。フモニシンの実験動物への投与により、肝臓、腎臓等でスフィンガニン(Sa)及びスフィンゴシン(So)濃度が高い値になる一方、セラミドの濃度は低下し、セラミドから合成/代謝されるスフィンゴミエリン、スフィンゴ糖脂質濃度も低下する。このようなスフィンゴ脂質代謝異常は、FB1による肝毒性、腎毒性等が発現する前に検出され、フモニシン暴露の指標ともされている。

細胞膜には脂質ラフトと呼ばれる微小領域が存在し、この脂質ラフトにスフィンゴ脂質及びコレステロールが多く存在する。脂質ラフトには細胞膜受容体、GPIアンカー型タンパク質が集積し、シグナル伝達、細胞間コミュニケーション、免疫応答等、細胞の生存に関与する機能調節を担っている。フモニシンによるスフィンゴ脂質代謝異常は、脂質ラフトを構成するスフィンゴ脂質等の成分変化を招き、これらの細胞調節機能に影響を与えていると考えられている。また、フモニシンは、スフィンゴ脂質の代謝物であるリン酸化物、セラミド等、生理作用を有する脂質メディエータの細胞内外の濃度変化を招き、細胞増殖及び細胞死を含む細胞の生理的な機能にかかるシグナリングや制御経路にも影響を与えていると考えられている。

「②特異的なフモニシンの毒性」。

「a. 発がんの機序」。

フモニシンの発がん機序についてはよくわかっていないが、上記に示したようなフモニシンのセラミド合成酵素阻害によるスフィンゴ脂質の代謝異常が細胞増殖とアポトーシスのバランスに影響を与え、発がんに関与している可能性が示されている。

セラミド合成酵素ノックアウトマウスに観察される肝障害は、FB1により誘発される肝障害に類似していた。1カ月齢で血清中ALT、AST、ALP活性の増加、及びコレステロール濃度の増加とともに、肝細胞アポトーシス発生頻度の増加及び肝細胞の増殖が見られ、10カ月齢では巨大肝細胞の増加及び肝細胞がんが見られた。しかしながら、このマウスの腎臓では、機能障害及び病理所見は認められなかった。このため、腎臓と肝臓では発がんの機序が異なる可能性が示唆される。

フモニシンは*in vitro*及び*in vivo*で酸化ストレスを誘発することが示されている。フモニシンは脂質、タンパク質及びDNAの酸化を誘導し、これが発がんに関与する可能性も指摘されている。

また、フモニシンは*in vitro*でDNA及びヒストンのメチル化を低下させ、染色体を不安定化することで発がんに関与している可能性も報告されている。

「b. ヒトの神経管閉鎖不全(NTD)の機序」。

マウスへのFB1経口投与によりNTDが誘導されるFB1用量は20 mg/kg 体重/日であるが、この用量は母マウスに肝毒性を誘導する用量でもあり、胎児への影響は母マウスの毒性を介した二次的なものとする報告がある。

胎盤の通過については、FB1は胎盤を通過しないとする報告がある一方、通過している報告もあり、胎児がFB1に暴露されるかどうかは不明である。

ヒトのNTDの原因のひとつとして母体の葉酸不足が挙げられている。FB1は、母動物の脂質代謝異常を招き、葉酸受容体を介した胎児への葉酸の移行を阻害することが示唆されている。FB1をCaco-2細胞に暴露させる*in vitro*試験では、FB1により細胞のスフィンゴ脂質は最大40%減少し、葉酸受容体を介した5-メチルテトラヒドロ葉酸の細胞内移行が阻害されることが観察されている。妊娠マウスにFB1を腹腔内投与すると、胎盤のSa濃度並びに胎児のSa及びSo濃度が有意に高い値となり、胎児への葉酸の分布はFB1を投与しない対照群に比べて有意に減少した。FB1投与群では、脂質ラフトの構成成分であるガングリオシドの一種であるGM1の減少とともに脂質ラフトに局在する葉酸受容体も減少し、胎児の神経管の形成時期に、胎児に葉酸を適切に供給できない可能性が示唆された。一方、NTDの発現にはホモシステイン濃度、ビタミンB12濃度、胎児のスフィンゴ脂質構成等、複雑な要因が関与しており、NTD発現率と葉酸との正確な関連性は不明であるとの報告もある。

FB1はスフィンゴシン1-リン酸 (S1P) の受容体作動薬であるFTY720をそれぞれ妊娠マウスに投与すると、いずれもNTDが認められ、FB1は、SIP受容体を介してNTDに関与しているとの報告もある。

FB1をLM/Bcマウス胎児線維芽細胞に暴露させる*in vitro*試験では、核内にスフィンガニン1-リン酸(Sa1P)が蓄積した。Sa1Pの核内蓄積は、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)活性の阻害を介してヒストンをアセチル化していた。HDAC阻害剤がマウスやヒトで胎児の二分脊椎を誘導する可能性も報告されており、FB1がヒストンアセチル化を介してNTDに関与している可能性も報告されている。

「c. ウマの白質脳軟化症 (ELEM) の機序」。

ラットに、FB1を8 mg/kg体重の用量で皮下投与すると、脳内にFB1が検出され、脳内Sa濃度及びSa/So比ともに増加した報告がある。一方、¹⁴C-FB1をラットに胃内投与又は静脈内投与した試験並びに同じくブタに経口投与した試験では、脳からFB1は検出されておらず、FB1が直接脳に移行するかどうかは不明である。

精製FB1を0.2 mg/kg 体重/日の用量で静脈内投与してELEMの神経症状が認められたウマでは、脳脊髄液のタンパク質、アルブミン及びIgG濃度が高く、アルブミン/グロブリン比が対照群と比べて有意に上昇し、血液脳関門の透過性が亢進したことを示唆していた。

ウマに0.2 mg/kg 体重/日のFB1を7～9日間投与して、ELEMの神経症状が認められたウマでは、心拍数の減少、心拍出量の低下、右心不全等の心血管疾患も報告されており、これらとELEMとの関連が示唆された。

また、ウマが飼料を採食したり水を飲んだりするために頭を下げる時に、フモニシンの影響で脳への血液循環を制御できず、脳浮腫を起こした結果、ELEMになるという仮説も提唱されている。

「d. ブタの肺水腫 (PPE) の機序」。

Sa及びSoは、ブタの血管平滑筋を弛緩させ、S1Pはブタの血管平滑筋を収縮させると考えられている。S1Pは、細胞膜のGタンパク質共役型受容体であるS1P2及びS1P3に結合し、S1P3は、大動脈及び肺血管を含む血管に発現していることが示されている。フモニシンによる血中Sa及びSo濃度の上昇はブタに低血圧を誘導し、血中S1P濃度の上昇は、肺における血圧上昇に関与している可能性が示されている。

また、スフィンゴシンの蓄積は、心筋でL-タイプCa²⁺チャネルを阻害し、左心不全を誘導する。ウマでも同様の障害を誘導する。

資料の説明は以上になりますが、事前に新井専門参考人より修正の御意見をいただきましたので、紹介させていただきます。

まず1ページ目の13、14行目に記載がございます、セラミド合成酵素であるスフィンガニン-N-アシル転移酵素という記載をしておりますけれども、こちらはスフィンガニンへのアシル転移酵素及びスフィンゴシン-N-アシル転移酵素を阻害するという事で、2つ別の酵素なので、きちんと2つ記載したほうがよいという修正意見をいただいております。

また、26行目の部分です。「スフィンゴ脂質の代謝物であるリン酸化物」の後ですけれども、特にスフィンゴシン1リン酸、S1P等の脂質メディエータや、セラミド等の細胞内セカンドメッセンジャーといった生理作用を有する脂質の細胞内外の濃度変化を招き、細胞増殖などにも影響を与えると考えられるということで、細胞外の生理活性脂質は脂質メディエータ、細胞内の生理活性脂質はセカンドメッセンジャーと言われているということで、このような書き分けをしたほうがよいのではないかという御指摘をいただいております。

そのほか、最後の4ページ目の文献につきまして、「心筋でL-タイプCa²⁺チャネルを阻害し」という部分ですけれども、ウマでも同様の障害を誘導するという報告があるという記載としたほうがよいということで、あと、引用文献をもう一度確認するようにと、同じ論文からの引用かどうかを確認するようにということで、ここは今、確認中でございます。

資料5の説明は以上になります。

○宮崎座長 ありがとうございます。

フモニシンの毒性発現機序に関して、現在報告されている情報について、事務局から整理したものを御説明いただきました。

ただいまの事務局からの説明に対して、御意見、御質問ありましたら、よろしく願います。いかがでしょうか。

杉山先生。

○杉山専門委員 細かいところです。大体文には問題はないと思うのですが、念のためということで、3ページです。16行目からのカラムですけれども、これは多分、エピジェネティックなところの変化をお書きになられていると思うのです。例えば、18行目ですね。ヒストンのアセチル化、ここには上昇というような単語があったほうがよりわかりいいかなと思います。あと、17行目のほうも同じくという感じで、上昇という単語ではなく、例えば亢進とか、アセチル化について上がったのだということは一応明確にされたほ

うが文としてはわかりがいいかなと。これはサジェスションです。

以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それではこの部分は、杉山先生の御助言に対応して、事務局で修正をお願いします。

そのほか、いかがでしょうか。

渋谷先生。

○渋谷専門委員 一つ細かい点なのですが、3ページ目の下から2行目の「脳せき髄液中」の「せき」は漢字でよろしいのではないのでしょうか。

あと、4ページ目のウマの白質脳軟化症で、ウマが頭を下げたときに脳浮腫が進行するという話ですけれども、基本的に頭を下げて、人間も動物もそうなのですが、オートレギュレーションの機構が働いて、血圧が維持されておりますので、頭を下げたからといって脳浮腫が進行するというのは仮説としては突飛過ぎるかなと思います。削除したほうがいいのではないかと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今、渋谷先生から字句の表記の修正と、4ページ目のウマのところの一番後の段落のところですね、これについては削除したほうがいいのではないかという御提案ですけれども、事務局、何かありますか。確かに、ここまで言っているのかわかりませんがね。

山添先生。

○山添委員 あくまでも私の妄想なのですが、最終的に脂質が全身で足りなくなると、そのために肺水腫も結局、界面活性剤のリピートがなくなることによって起きる。脳のところも、脳関門のところでリピート後の供給が足りなくなる可能性が一つありまして、そのために圧力でつぶれてしまうということは、ふだんでは考えにくいはずなのですが、そういうことを想定しているのではないかという可能性が否定できないので、しかもこれはVossさんが言っているのも、まるっきり違うとは言えないかなというので残しているということだと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今、山添先生から御説明ありましたけれども、この点についてはいかがでしょうか。

渋谷先生、いかがでしょうか。

○山添委員 渋谷先生がおっしゃるように、非常に考えにくい。キリンでも同じでという議論をこの間したのです。キリンはもっと下がるではないかと。あれは佐藤先生によれば特殊な器官があるという話なのですが、ウマにそういう話は聞いたことがないのです。結局、ホスファチジルコリンの供給が非常に欠乏しているのが、動物種全てに通じてのところで、そのために肝障害が起きると、腎障害は胆汁酸が経由して、二次的に起きる障害と考えたと説明がついてくるということがあります。

ざっと調べていくと、ここだけの話ですけれども、私の妄想だと思ってください。最初にパンクレアスがやられて、結局、ホスフォリパーゼが使えなくなるということで、吸収

不全が引き起こされ、**pancreas insufficiency**という症状がイヌなどでは多少あるらしいのですけれども、そういうことが極端な形で出てくるというのではないかと考えると、大体説明がつくということです。そのフェノタイプですね、ラットやマウスなどの毒性の兆候も胆汁酸と脂質の関係で説明が、症状としては非常によく合っているのです、そこからいくとそういう感じになるのではないかと考えています。

○宮崎座長 ありがとうございます。

佐藤先生。

○佐藤委員長 渋谷先生がおっしゃるように、多分、動脈系であれば制御は効いているのだと思うのですけれども、静脈系の場合には制御がないわけで、鬱血は起こるのだと思うのですね。

フモニシンの影響でと書いてあるので、それと中身はよく承知していませんけれども、書いてあるジャーナルもちゃんとしたものみたいだから、仮説ということで置いておいてもよろしいのではないかと考えるのですけれども、いかがでしょうか。

○宮崎座長 ありがとうございます。

全体の毒性の発現機序のまとめ方にもかかわることですけれども、事務局にこの資料5にありますように、現在の知見を整理していただきましたが、いろいろ一定の情報はあるのですけれども、いずれにしても、例えば実験動物、マウスの雌だったら肝臓に、ラットの雄だったら腎臓に影響が出るだとか、あるいはウマでは議論にもありますように、白質脳軟化になる。ブタでは肺水腫になるとか、ヒトでは神経管閉鎖不全が起こる可能性があるというようなことについて、直接これに結びつくような知見というのはまだ明らかになっていないということだろうと思います。基本的にこのところでは報告を列挙して、こういう情報があるけれども、わかっていないというようなまとめ方にならざるを得ないのかなと思います。そういうことも踏まえて、御議論いただければと思いますけれども、いかがでしょうか。

○渋谷専門委員 最後にコメントなのですが、脳浮腫の場合は、細胞原性と血管原性があるのですね。山添先生がおっしゃられているような内容ですと、血管原性の脳浮腫を想起しないといけないのですが、多分、そういう証拠は得られないと思うのです。

○山添委員 どこかに脳のあれが出ている論文がありましたかね。私は病理ではないので。

○宮崎座長 渋谷先生、今、おっしゃったのは、病理所見からいってという。

○渋谷専門委員 血管原性の脳浮腫の場合には、血管の閉塞などがありまして、そういうことから始まる脳浮腫なのです。

○山添委員 細かいことは何も見えない、このような写真しかないのです。

○渋谷専門委員 ですので、無理があるかなと思います。

○宮崎座長 そのほかの先生方、御意見ございますでしょうか。

新井先生、お願いします。

○新井専門参考人 表現は全然問題ないのですが、毒性発現のメカニズムを考える上で、

スフィンゴミエリンというのは、細胞単位で考えますと、ほとんどの場合は形質膜にだけ存在してしまっていて、しかも、極性を持った内皮細胞、上皮系細胞、肝臓も肝実質細胞は上皮細胞ですけれども、腎臓も上皮系細胞が非常にリッチなところですが、そういった細胞では、特にアピカル側にもスフィンゴミエリンはたまっているということがわかっています。そういうことを考えると、肝臓、腎臓で非常に障害が起きやすいというのは、ある意味何となく納得できるなど。もちろん動態の問題もありますけれども、メカニズム的にもアピカル側では非常に重要な機能を持っていますので、極性細胞の毒性というのは非常にスタートになり得るかと思います。これはただのコメントです。

○宮崎座長　ありがとうございます。

基本的に資料5に提案されています「(7) 毒性発現の機序」の取りまとめ方向ですけれども、先ほど私が御説明したとおり、一定の文献情報はあるのですが、細かいことについてはまだ明らかになっていないということで、ここでは専門調査会でいろいろ調べた文献情報を整理して、ここまではわかっている、あるいはここまでは推測されているけれども、今後さらに詳しく検討が必要で、その知見を待たなければ毒性の発現機序は何とも言えないというようなことになるというスタンスだろうと思いますので、渋谷先生がおっしゃったように、確かにある意味突飛な仮説かもしれませんが、ここは一定の根拠に基づいて論文に記載されているということで、原案どおりにしてはどうかと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

これで最終確定ということではないですけれども、そういう議論があったということも踏まえて、本日のところは事務局の原案どおりウマが頭を下げて云々のところは残しておくということで整理させていただければと思いますけれども、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そのほか、毒性発現機序のところで御意見、御指摘、もし追加すべき知見等ありましたら、ぜひお願いしたいと思います。いかがでしょうか。

渋谷先生。

○渋谷専門委員　資料1に戻るのですが、「(8) 毒性試験のまとめ」の2ページ目で、FB1のイニシエーション作用とプロモーション作用の下りが結構なボリュームであるのですが、イニシエーション作用があるかどうかというのは大事なのですが、一応これは遺伝毒性試験結果ではネガティブということですので、ここは割と成立していない試験が多いことから、こんなに細かく書く必要はなく、簡単に記載する程度でよろしいのではないかと思います。

○宮崎座長　今、渋谷先生から資料1の2ページ目の30行目から、3ページ目の3行目まで、イニシエーション作用とプロモーション作用の記載について、全体の毒性試験のまとめの中のボリュームからいって多いということもあって、整理が必要ではないかという御意見をいただきましたけれども、いかがでしょうか。

確かに、随分全体の中では書きぶりが長くなっておりますので、皆様の御異議がなけれ

ば、渋谷先生から御助言いただくことになるかもしれませんが、ここをもう少し簡略な表現にするということで、修正を事務局に検討していただくということでよろしいでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、資料5の毒性発現の機序についてですけれども、新井先生からも先ほど事務局から紹介ありましたように、修正の御指摘をいただいておりますし、本日も幾つか修正の御意見をいただきましたので、これに従って事務局のほうで修正をしていただくということでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

佐藤先生。

○佐藤委員長 事務局に質問なのですけれども、資料3の別添というのは評価書に入るのですか。それとも、今日の討議資料だけなのです。

○田中課長補佐 毒性試験のまとめの最後の部分で、BMD法を用いてBMDLの試算を行ったことについては、別添資料参照としておりまして、全く同じにするかどうかは精査が必要かと思うのですけれども、この資料をベースに、別添として評価書につけるということを考えております。

○佐藤委員長 それでは、「1. 経緯」の9行目から11行目まで、認識が違うので直してほしいのですけれども。これは中身に関係がないので、後で事務局と相談させていただきます。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今、佐藤委員長から御確認いただきましたけれども、BMDL₁₀の試算については、別添資料として評価書につけるということで、御指摘がありましたけれども、表記等については事務局で適宜修正をしていただくということでよろしいでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、本日の予定された議事は以上です。次回は、ばく露評価の項目について御審議いただければと思います。

本日予定されていた議事は一通り御議論いただきましたけれども、事務局から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 ありがとうございました。

それでは、本日の審議は以上とさせていただきます。次回につきましては、日程調整の上、お知らせいたしますので、よろしくお願いいたします。

どうもありがとうございました。