

平成29年3月22日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

かび毒・自然毒等専門調査会

座長 宮崎 茂

「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する審議結果について

平成28年4月28日付け厚生労働省発生食0428第3号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた、「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、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

なお、本評価書について意見・情報の募集を行ったところ、リスク管理措置に関する意見が寄せられました。

別添

自然毒評価書

「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

2017年3月

食品安全委員会

かび毒・自然毒等専門調査会

目次	頁
目次.....	1
<審議の経緯>	3
<食品安全委員会委員名簿>	3
<食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿>	3
<かび毒・自然毒等専門調査会専門参考人>	4
要約.....	5
I. 諮問の経緯及び提案の内容	7
1. 諮問の経緯.....	7
2. 今回の提案の内容.....	8
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.....	11
1. 2005 年評価書における評価	11
(1) TTX の産生について	11
(2) 毒化機構について.....	11
(3) 麻痺性貝毒について.....	11
(4) 提案された養殖方法の妥当性について.....	11
(5) 結論.....	11
2. 2005 年評価書における評価以降の知見を中心としたフグの毒化機構に係る知見	12
(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	12
(2) フグの毒化及び TTX の動態に関する知見.....	14
① 有毒フグ卵摂取によるフグの毒化について.....	14
② 生体フグへの TTX 投与実験について.....	15
③ フグ肝臓組織における TTX の取り込みについて.....	17
④ フグの成長過程における TTX 量の変化.....	18
(3) TTX を産生すると報告された細菌についての知見.....	19
III. 個別の毒性検査による管理	22
1. HPLC-FL 法による TTX の分析	22
(1) HPLC-FL 法による分析	22
(2) HPLC-FL 法の妥当性	22
① マウス試験法と HPLC-FL 法の相関性.....	23
② 検出下限値について	23
2. 検査部位 (R4 部位) の妥当性.....	23

3. TTX 類縁体及び麻痺性貝毒 (PSP)	25
(1) TTX 類縁体	25
(2) 麻痺性貝毒 (PSP)	26
IV. 食品健康影響評価	28
1. 評価結果.....	28
(1) フグの毒化機構等.....	28
(2) 個別の毒性検査による管理.....	29
① HPLC-FL 法による TTX の分析	29
② 検査部位 (R4 部位) の妥当性	29
③ TTX 類縁体及び麻痺性貝毒 (PSP)	30
(3) まとめ.....	30
2. 安全性の確保のための管理体制	31
<略語一覧>.....	32
<参照>.....	33
<別添資料 1> フグによる食中毒発生状況.....	39
<別添資料 2> フグから分離されたテトロドトキシンを産生すると報告された細菌 (1987-2011 年)	40
<別添資料 3> 検査部位 (R4 部位) の妥当性について	41
<別添資料 4> 天然トラフグ肝臓における毒力の分布 (16 個体)	43
<別添資料 5> 天然トラフグ肝臓における毒力の分布 (42 個体)	44
<別添資料 6> テトロドトキシン類縁体の毒性.....	45

<審議の経緯>

- 2016年4月28日 厚生労働大臣から「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要請、関係書類の接受
- 2016年5月10日 第605回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2016年5月20日 第39回かび毒・自然毒等専門調査会
- 2016年9月12日 第41回かび毒・自然毒等専門調査会
- 2016年11月10日 第43回かび毒・自然毒等専門調査会
- 2016年12月7日 第44回かび毒・自然毒等専門調査会
- 2017年1月31日 第636回食品安全委員会（報告）
- 2017年2月1日 国民からの意見・情報の募集
- ～ 3月2日
- 2017年3月22日 かび毒・自然毒等専門調査会座長から
食品安全委員会委員長に報告

<食品安全委員会委員名簿>

(2016年1月6日まで)

佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

(2017年1月7日から)

佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）
吉田 緑
山本 茂貴
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

<食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿>

宮崎 茂（座長）
合田 幸広（座長代理）
川原 信夫
久米田裕子
小西 良子
佐藤 順子

渋谷 淳
杉山 圭一
鈴木 敏之
矢部希見子
吉成 知也

渡辺麻衣子

豊福 肇 *

荒川 修 *

長島 裕二*

*:「食品安全委員会における調査審議方法等について」（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）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として、調査審議等には参加していない。

<かび毒・自然毒等専門調査会専門参考人>

<第 39 回かび毒・自然毒等専門調査会専門参考人>

大島 泰克

山下 まり

佐藤 繁

<第 41 回かび毒・自然毒等専門調査会専門参考人>

大島 泰克

山下 まり

<第 43 回かび毒・自然毒等専門調査会専門参考人>

大島 泰克

佐藤 繁

<第 44 回かび毒・自然毒等専門調査会専門参考人>

大島 泰克

佐藤 繁

要約

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」という。）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。フグは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 6 条第 2 号に規定する「有毒な、若しくは有害な物質が含まれ、若しくは付着し、又はこれらの疑いがある」食品に当たるため、販売等が禁止されている。一方、同号ただし書において、「ただし、人の健康を損なうおそれがない場合として厚生労働大臣が定める場合においては、この限りではない」と規定されており、フグについては、「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 号厚生省環境衛生局長通知）において、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定められている。トラフグの肝臓は、不可食部位として、食品衛生法第 6 条第 2 号に基づき、販売等が禁止されている。

食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会は、厚生労働省から意見を求められたことから、食品衛生法第 6 条第 2 号ただし書の規定に基づき、同号ただし書に規定する「人の健康を損なうおそれがない場合」として、「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」を追加することに係る食品健康影響評価を実施した。評価においては、厚生労働省から提出された佐賀県及び佐賀県内の特定の事業者（以下「特定事業者」という。）による「養殖トラフグ肝臓の可食化に関する提案書」（以下「提案書」という。）、特定事業者による提出資料、公表されている各種参考文献等を用いて審議を行った。

特定事業者により提案された方法は、特定事業者の管理下で陸上養殖されたトラフグについて、特定事業者が個体ごとに肝臓の一部（R4 部位）の TTX 濃度を HPLC-FL 法により分析し、検出下限値以下（社内合格基準値以下）の場合、特定事業者経営の飲食店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というものである。

かび毒・自然毒等専門調査会では、主に、①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、②HPLC-FL 法による TTX の分析の妥当性、③検査部位（R4 部位）の妥当性、及び④分析対象物質を TTX のみとするものの妥当性の観点から評価を行った。

①については、毒化機構に関する未解明な点を考慮すると、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、その危害要因及び制御するべき点を特定することができず、現時点においては、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については、今回提案された HPLC-FL 法は、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。

さらに、特定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 法を用いる機器分析で分析したデータはない。

このため、提案された個別の毒性検査の方法が、特定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。

③については、提案書において検査部位である R4 部位の毒力が相対的に強いとされたが、解剖学的、生理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。

④については、今回の提案では、分析対象物質は TTX のみとしているが、陸上養殖トラフグの肝臓に、TTX に匹敵する強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。また、麻痺性貝毒（以下「PSP」という。）によるフグの毒化機構についても不明な点が多く、陸上養殖トラフグの肝臓に PSP 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、分析対象物質を 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上で妥当であるかについて判断することはできない。

以上のことから、現時点の知見及び提出された試験・検討結果からは、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。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 濃度が検出下限値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。このような管理体制の変更については、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。

I. 諮問の経緯及び提案の内容

1. 諮問の経緯

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」という。）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（別添資料 1 参照）。

フグは、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 6 条第 2 号に規定する「有毒な、若しくは有害な物質が含まれ、若しくは付着し、又はこれらの疑いがある」食品に当たるため、「これを販売し（不特定又は多数の者に授与する販売以外の場合を含む。以下同じ。）、又は販売の用に供するために、採取し、製造し、輸入し、加工し、使用し、調理し、貯蔵し、若しくは陳列してはならない」とされている。一方、このような「有毒な、若しくは有害な物質が含まれ、若しくは付着し、又はこれらの疑いがある」食品であっても、同号ただし書において、「ただし、人の健康を損なうおそれがない場合として厚生労働大臣が定める場合においては、この限りではない」と規定されている。

「人の健康を損なうおそれがない場合」としては、食品衛生法施行規則（昭和 23 年厚生省令第 23 号）第 1 条第 1 号において「有毒な又は有害な物質であつても、自然に食品又は添加物に含まれ又は附着しているものであつて、その程度又は処理により一般に人の健康を損なうおそれがないと認められる場合」とされている。フグについては、「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 号厚生省環境衛生局長通知。以下「第 59 号通知」という。）において、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定められている。第 59 号通知の発出前と発出後を比較すると、フグの食中毒による死者数は減少傾向にある。（別添資料 1 参照）

厚生労働大臣が食品衛生法第 6 条第 2 号ただし書に規定する「人の健康を損なうおそれがない場合」を定めようとするときは、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号に基づき、食品安全委員会の意見を聴かなければならないとされている。

2005 年 1 月、食品安全委員会は厚生労働省から、食品安全基本法の規定に基づき、食品衛生法第 6 条第 2 号ただし書の規定に基づき、同号ただし書に規定する「人の健康を損なうおそれがない場合」として定めている「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」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（参照 1）、同年 8 月、「佐賀県及び佐賀県嬉野町が構造改革特別区域法（平成 14 年法律第 189 号）

に基づき提案した方法により養殖されるトラフグの肝」に係る食品健康影響評価について」(以下「2005年評価書」という。)(参照 2)を厚生労働省へ通知した。

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いるが、佐賀県及び佐賀県嬉野町(以下「2005年提案者」という。)は、その提案の中で、「テトロドトキシン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している。それに基づき、長崎大学により研究されてきた、毒性のないトラフグの養殖技術とされる囲い養殖法を応用し、トラフグの餌となる有毒生物を遮断して養殖されたトラフグの肝は無毒である」と主張した。2005年評価書(参照 2)においては、「現在までの知見において、テトロドトキシン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」、「提案された養殖方法について安全性確認のための実験データが現時点では十分とはいえないため、本養殖方法が恒常的にトラフグの無毒化に有効であるかどうかの判断が難しい」ことから、「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た。

2016年2月、佐賀県及び佐賀県内の特定の事業者(以下「特定事業者」という。)から厚生労働省に対し、特定事業者の管理下で陸上養殖したトラフグについて、「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、トラフグの肝臓の販売等を行う提案書が提出された。

同年4月、食品安全委員会は厚生労働省から、食品安全基本法の規定に基づき、食品衛生法第6条第2号ただし書の規定に基づき、同号ただし書に規定する「人の健康を損なうおそれがない場合」として、「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」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た。

2. 今回の提案の内容

2016年4月に厚生労働省から提出された佐賀県及び特定事業者による「養殖トラフグ肝臓の可食化に関する提案書」(以下「提案書」という。)(参照 3)によると、今回の提案は、特定事業者が、特定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蛍光検出法(以

下「HPLC¹-FL 法」という。)により TTX の分析を行い、検出下限値以下（社内合格基準値以下）の場合、特定事業者が経営する特定の飲食店（以下「特定飲食店」という。）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ある。提案書及び提出された資料に記載されていた方法を以下に示す。（参照 3、4）

- ・ 陸上養殖に使用する水は、沖合約 50 m、水深約 10 m の海底に設置している架台に、6 本のパイプを取り付け、海水を取水して使用する。取水場所は海底から約 1 m 上のところにあり、6 本のパイプの先端はゴミ除けのカバーが取り付けられている。取水された海水は、浄水システムによりろ過・殺菌され、陸上の養殖場では当該海水を用いてトラフグを養殖する。
- ・ 検査対象物質は、特定事業者の管理下で提案された方法で陸上養殖されたトラフグの生の肝臓に含まれる TTX とする。
- ・ 検査部位は、「天然トラフグ肝臓の毒性分布」（参照 5）によると、トラフグの肝臓中の R4 部位²（肝臓右側中央下寄りの部位）が有意に強い毒性を示すことから、陸上養殖トラフグの R4 部位を採取して検査を行う。
- ・ 検査手順は、陸上養殖トラフグの肝臓の R4 部位を採取し、ホモジナイズ（破碎・均質化）を行い、調製したホモジネート（懸濁液）の一部を分取し、0.1%酢酸溶液を添加して加熱抽出し、抽出液から夾雑物を除去（クリーンアップ）したものを検査試料とする。HPLC-FL 法を用いて試料中の TTX を分析する。検査の結果が検出下限値以下（社内合格基準値以下）の場合、食品として提供可とする。なお、検査に使用しなかった残りの R4 部

¹ HPLC：高速液体クロマトグラフ（High performance liquid chromatography）。液体の移動相をポンプなどによって加圧してカラムを通過させ、分析種を固定相及び移動相との相互作用（吸着、分配、イオン交換、サイズ排除など）の差を利用して高性能に分離して検出する。（JIS K0124:2011 高速液体クロマトグラフィー通則）。

HPLC-FL：TTX はアルカリとの短時間の加熱では強い蛍光をもつ分解物を生成する。この蛍光化反応を利用した蛍光 - 高速液体クロマトグラフィー（HPLC-FL）が開発されている。（社団法人 日本食品衛生協会・厚生労働省監修・食品衛生検査指針 理化学編, 2005；661-666, Yotsu M et al. Agr. Biol. Chem, 1989; 53 (3) : 893-895）ここに示す HPLC-FL 法とは、研究者によりカラム、移動相、反応条件等が多少異なるが、原理的には逆相分配型カラムを用いるイオンペア法によって TTX 及びその類縁体を分離し、溶出液に連続的に高濃度の水酸化ナトリウム溶液を混合後、高温で加熱することにより蛍光物質に変換した TTX 及びその類縁体を検出する方法である。（Yasumoto T and Michishita T. Agr. Biol. Chem, 1985; 49: 3077-3080）

² R4 部位：トラフグの肝臓を、滑らかな面を表側、消化管との隣接面を裏側、肝門脈との結合部を上部として左右に 2 分割及び上下の全長を均等に 5 分割して 10 部位（L1～L5、R1～R5）に分け（別添資料 3 参照）、各部位の相対毒力をマウス試験法で求めて部位ごとに平均して比較した結果、肝臓右側中央下寄りの部位（R4 部位）が有意に強い毒性を示したと報告された（谷口香織 他. 食品衛生学雑誌, 2013; 54(4): 277-281）。

位のホモジネートは、再検査用として 30 日を限度として冷凍保管する。

- 分析の結果、R4 部位が検出下限値以下（社内合格基準値以下）であった陸上養殖トラフグの R4 部位以外の肝臓部位は、毒性検査合格品として特定飲食店へ移動させる。
- 特定飲食店では、天然のトラフグの提供は行わないこと、店舗内ではフグの解体を行わないこと、及び客に提供した肝臓を提供個体ごとに把握できるように使用記録を作成することを規則とする。
- 検査の評価フローは、以下のとおりとする。検査を行う日に取り上げた全ての肝臓が、分析の結果、検出下限値以下（社内合格基準値以下）の場合は、特定飲食店で提供を行う。同日に取り上げた肝臓のいずれかが社内合格基準値を超過した場合は、同日に取り上げた全ての肝臓の判定を保留とする（第一段階）。社内合格基準値を超過した全ての肝臓について、第一段階で用いた R4 部位のホモジネートを用いて再分析を行う。再分析の結果、検出下限値以下（社内合格基準値以下）である場合は、同日に取り上げた全ての肝臓について、特定飲食店で提供を行い、再度社内合格基準値を超過した肝臓があった場合は、同日に取り上げた全ての肝臓を不合格として特定飲食店での提供を停止する（第二段階）。再度社内合格基準値を超過した肝臓については外部機関にて分析を行い、外部機関の分析によって、基準値超過の肝臓で TTX が不検出であった場合は、同日に取り上げた肝臓について、不合格を取り消し、毒性検査合格品として特定飲食店において肝臓を提供する（第三段階）。
- なお、検査方法の適正さ確保のため、実施時期を設定した上で、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始めとしたバリデーションを実施する。また、分析試料の保存及び調製方法、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 1、2 回は専門的な知識を有する外部機関の確認を受ける。具体的な実施規定は今後作成される予定である。
- 検査を通過した肝臓と未検査の肝臓とが混同しないよう、管理システムを整備する計画がある。
- 現時点では、分析機器は導入していないが、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。

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

1. 2005年評価書における評価

2005年評価書における評価では、「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」される、また、「網生け簀養殖及び陸上養殖を行い、5,000匹のトラフグの毒性について調べた結果、全ての養殖トラフグの肝臓について毒性が認められず、提案の養殖方法による無毒化が実証できた」とする2005年提案者の主張に対し、以下の内容が取りまとめられた。

(1) TTXの産生について

2005年提案者は、TTXは*Vibrio alginolyticus*を始めとする細菌によって産生されるとしているが、その生合成機構などについて、詳細は不明である。また、*Vibrio alginolyticus*を中心とした細菌については検討が行われているが、全ての毒素産生菌について調査が行われていない可能性がある。TTXを産生することが知られている他の細菌についても考慮すべきである。

(2) 毒化機構について

フグの毒化機構については食物連鎖説が唱えられているが、細菌からどのようにフグに毒が移行するのか未だ不明な点が多く、本提案の安全性の評価を行うにあたり、フグの毒化機構が十分に解明されているとは言い難い。

(3) 麻痺性貝毒について

麻痺性貝毒を蓄積するフグも存在するため、TTXだけでなく麻痺性貝毒についても考慮すべきである。

(4) 提案された養殖方法の妥当性について

フグの毒化機構が解明されていない以上、どこを制御すべきかの判断が難しい。また、評価の対象となる本案件の養殖方法は陸上養殖であるが、2005年提案者から提出された実験データは網生け簀養殖トラフグと陸上養殖トラフグによる合計5,000匹の実験データであり、実験の条件が揃っていない。また、養殖を予定している施設でのデータを含め、実験データが少ない。さらに、稚魚を得るための卵は天然トラフグを用いており、卵は無毒ではなくトラフグの毒化に及ぼす影響が不明である。

(5) 結論

現時点(2005年)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。また、そのことに鑑み、提案された養殖方法について安全性確認のための実験データが現時点（2005年）では十分とは言い難いため、本養殖方法が恒常的にトラフグの肝臓の無毒化に有効であるかどうかの判断が難しい。

以上の問題により、現時点（2005年）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。（参照 2）

2. 2005年評価書における評価以降の知見を中心としたフグの毒化機構に係る知見

(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

今回の諮問では、2001年度から2015年度までの15年間にわたるマウス試験法³による陸上養殖トラフグの試験結果が厚生労働省へ提出された。特定事業者による提出資料及び参考文献に記載されていた内容について、以下に示す。

提案の養殖に用いられる陸上養殖水槽において無毒とされた餌で養殖された1歳齢から2歳齢までの陸上養殖トラフグ5,999個体（2005年評価書における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、新たに陸上養殖水槽において養殖された合計4,950個体）の肝臓を採取し、その毒性が調べられた。個体ごとに調製した肝臓試料の毒力⁴は2 MU⁵/g未満（<2 MU/g）、4個体の肝臓を合一して調製した試料は8 MU/g未満（<8 MU/g）としており、この2 MU/g及び8 MU/gという値は、試験で用いられた方法（Ⅲ 1.（2）①参照）において、検出下限値とされている。その結果、全5,999個体のうち、1,169個体の肝臓試料の毒力は<2 MU/g、4,830個体⁶を用いて、4個体の肝臓を合一して調製した試料の毒力は<8 MU/gであった。また、2004年度、2009年度及び2010年度には、陸上養殖トラフグ139個体の卵巣についてもマウス試験法によりその毒性が調べられた。その結果、個体ごとに調製した14個体の卵巣試料の毒力は<2 MU/g、125個体⁷を用いて4個体の卵巣を合一して調製した試料の毒力は<8 MU/gであった。

³ マウスの腹腔内に投与した毒量とマウスの死亡時間に一定の関係があることを利用した検査法。

⁴ 本評価書において用いられている「毒力」とは、単位量当たりの毒性を示し、この毒性は、マウスに対する毒性を指標としている。

⁵ MUとは、体重20gのマウスを30分で死亡させる毒量と定義され、TTX 0.22 µgに相当するとされている。

⁶ 4個体の肝臓を合一して試料を調製する際に、重複して試料として用いた個体も含まれている。

⁷ 4個体の卵巣を合一して試料を調製する際に、重複して試料として用いた個体も含まれて

さらに、2007年度、2008年度及び2009年度には、LC-MS（液体クロマトグラフ質量分析計）を使用して、各年度の個体ごとに調製した肝臓試料又は4個体の肝臓を合一して調製した試料の各1検体中のTTXの分析が行われた。LC-MS法の検出感度は個体ごとに調製した肝臓試料では0.1 MU/g、4個体の肝臓を合一して調製した試料では0.4 MU/gと算出され、いずれの試料からもTTXは検出されなかった。（参照4、6、7、8）

提出された文献によると、陸上養殖トラフグは主に魚粉から製造された市販の固形飼料を給与して養殖しており、2006年11月から2007年2月までの期間に養殖に使用された飼料について、マウス試験法を用いて毒力を調べたところ、養殖に用いられた固形飼料に毒力は認められなかった（<8 MU/g）（参照7）。

上述の試験で用いられたマウス試験法は、2005年に発行された厚生労働省監修の食品衛生検査指針 理化学編（参照9）で示されている「フグ毒マウス検定法（参考法）⁸」（以下「参考法」という。）に準じているが、マウスに投与する試験液の作製方法が参考法とは一部異なる。用いられたマウス試験法における試験液の作製方法の概要を以下に示す。

2001年度から2006年度までの試験に用いられた陸上養殖トラフグの肝臓

いる。

⁸ フグ毒のマウス検定法（参考法）：社団法人 日本食品衛生協会、厚生労働省監修、食品衛生検査指針 理化学編 2005; 661-666）に掲載されている参考法におけるマウスに投与する試験液の作製方法の概要を以下に示す。採取した試料をはさみで細切後、乳鉢でよくすりつぶした磨砕物 10 g をビーカーに入れ、0.1% 酢酸溶液 25 ml を加え、沸騰浴中で時々攪拌しながら 10 分間加熱し、冷却後、減圧ろ過する。ろ紙上の残渣を 0.1% 酢酸溶液で反復洗浄し、ろ液と洗液を合わせて 50 ml に定容する。本抽出液 1 ml は原臓器、組織の 0.2 g に相当する。本抽出液 1 ml を生後 4 週 of 健康な ddY 系雄マウス（体重 19～21 g）の腹腔内に投与する。試料が皮、肝臓、卵巣の場合、抽出液のろ過は著しく困難なことが多いので、加熱抽出した磨砕物を冷却後遠沈管に移し、遠心分離で抽出液を採る。遠沈管の残渣を 0.1 % 酢酸溶液で洗い、再度遠心分離を行って、抽出液と洗液を合わせて 50 ml に定容する。その際に、遠心分離液の表層に分離したゼラチン様物質や脂質は抽出液に含めない。また、低毒力の試料の測定のために、洗液の量を減ずること及び抽出液を濃縮することは、精度の低下を招くので、好ましくないとされている。1 MU とは、体重 20 g のマウスを 30 分で死亡させる毒量と定義され、TTX 0.22 µg に相当するとされており、得られた MU に希釈倍率を乗じ、原検体 1 g 当たりの MU を求める。なお、本試験法では、5 MU/g 以下の検体を測定することはできないとされている。

試料は、凍結状態の肝臓は流水中で解凍後、冷蔵状態の肝臓はそのまま用いた。個体別に肝臓の各 5 か所（門脈を上にした状態で上部、中心部、下部それぞれ 1 か所及び裏内部 2 か所）から均一に 2 g ずつ計 10 g の肝臓片をはさみで細切し、秤取した。等量（10 ml）の 0.1 % 酢酸水溶液とともに三角フラスコ（栓付）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。各試験液 1 ml ずつを各 2 匹の ddY 系雄マウス（体重 18～21 g）の腹腔内に投与し、30 分間経過観察をした結果、死亡した個体はなかったため、毒力を < 2 MU/g と判定した。2007 年度以降は、試料総数の 1 割については 2001 年度から 2006 年度までの試験と同様に個体別に試験したところ、毒力は全ての検体で < 2 MU/g であった。残りの検体については、4 個体分、計 40g（1 検体当たり 10g）の肝臓片を合一して十分に均一化した後、そこから 10 g を秤取して合一試料として試験したところ、合一試料の毒力は全て < 8 MU/g であった。（参照 8）

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（参照 8、10）。

また、2005 年評価書における評価では、養殖トラフグの稚魚を得るための卵は天然トラフグを親魚とした種苗であったが、今回の諮問では特定事業者の種苗生産履歴書（2014 年出荷分）によると、陸上養殖トラフグの稚魚を得るための卵は、養殖場で成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ったとされている（参照 11）。

（2）フグの毒化及び TTX の動態に関する知見

① 有毒フグ卵摂取によるフグの毒化について

2005 年評価書における評価以降、食物連鎖によってフグが毒化することを示唆する新たな知見として、2012 年から 2015 年までに捕獲・採集した天然の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、これらの卵の遺伝子がクサフグとは別種のフグであるヒガンフグと高い相同性を示したことから、クサフグが食物連鎖によって毒化することを示唆するとして参考文献が提出された。

2015 年に採集したクサフグについて、消化管内からヒガンフグの卵が確認されたとする卵摂食群（18 個体）と、ヒガンフグの卵が確認できなかったとする卵非摂食群（29 個体）において、LC-MS/MS（液体クロマトグラフタンデム質量分析計）法で分析した消化管内容物中の TTX 総量は、卵摂食群で $4,139 \pm 6,023$ ng、卵非摂食群で 216 ± 374 ng であった。卵摂食群のクサフグ個体の皮、肝臓、生殖器官、腸及びその他の組織を LC-MS/MS 法

で分析した TTX 総量 (1 MU は 0.22 μg TTX 相当量として換算) は、雌個体群が 2,803 \pm 10,361 MU (TTX: 617 \pm 2,279 μg)、雄個体群が 1,901 \pm 1,856 MU (TTX: 418 \pm 408 μg) であった。なお、卵非摂食群の個体の TTX 総量のデータは記載されていない。(参照 12)

また、この研究では、トラフグ稚魚に有毒の天然トラフグの卵⁹(以下「有毒フグ卵」という。)を給与して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いる。無毒¹⁰とされた養殖トラフグの稚魚 52 個体(体重の範囲: 3.1~49.6 g、平均 \pm 標準偏差: 19.0 \pm 12.7 g)に対し、市販の無毒¹¹とされた飼料と共に有毒フグ卵を給与し、20 $^{\circ}\text{C}$ の循環式水槽で飼育した。有毒フグ卵を給与して 2 日以上経過後 (more than two days)¹²、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 量を分析した。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、52 個体中 31 個体(体重の範囲: 3.1~49.6 g、体重の平均 \pm 標準偏差: 21.9 \pm 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(体重の範囲: 3.1~42.0 g、体重の平均 \pm 標準偏差: 14.7 \pm 11.1 g)からは TTX が検出されず、毒化が認められなかった。有毒フグ卵を給与されて毒化が認められた稚魚体内においては、皮では 47.5 \pm 38.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、肝臓では 31.8 \pm 31.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、消化管(腸)では 19.9 \pm 29.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ の TTX が検出された。なお、市販の固形飼料のみを給与した対照群 38 個体(体重の範囲: 3.1~57.9 g、体重の平均 \pm 標準偏差: 15.6 \pm 15.6 g)からは TTX は検出されず、毒化は認められなかった。(参照 12)

② 生体フグへの TTX 投与実験について

生体フグへの TTX 給与実験として、飼料に TTX を添加して各実験群で養殖トラフグ(孵化した後に飼育した養殖トラフグ当歳魚¹³(体重 61.2 \pm 8.6 g)) 50 個体ずつに給与した結果が報告されており、その詳細を以下に示す。

UV 照射ろ過海水を満たした屋内の容積 1,000 L の掛け流し水槽において、各濃度の TTX を含むように添加、調製した飼料(ナシフグ由来の TTX 粗抽出液を 0.1、0.2 若しくは 1.0 MU/g 体重/日、又は純度 95%の精製 TTX を 0.2 MU/g 体重/日の用量となるように調整)を養殖トラフグに給与した。

⁹ TTX 量不明、toxic egg とのみ記載。

¹⁰ 無毒の定義については記載されていない。

¹¹ 無毒の定義については記載されていない。

¹² 予備的試験として、有毒卵を与えて飼育後 2、4、9 日の時点で各稚魚の個体全体の毒量を比較したところ、有意な差は認められなかったとしており、トラフグでは有毒フグ卵を摂取後の体内の毒レベルがしばらくの間維持されていることが示唆されたとしている。

¹³ 当歳魚: 受精後 1 年目までの魚の呼び方。

TTX を添加しない飼料を給与した群を対照群とした。各濃度の飼料を 60 日間給与し、15 日ごとに各投与群 5~10 個体の各部位（筋肉、皮、肝臓及びその他の内臓）の毒性を参考法に準じた方法で測定したところ、以下の a ~ e の結果であった。この結果から、低濃度の TTX 添加飼料給与群では主として皮に少量の TTX が、高濃度の TTX 添加飼料給与群では肝臓及び卵巣に多量の TTX が蓄積されることが示唆された。

- a. TTX 粗抽出液を 0.1 MU/g 体重/日 相当量添加した飼料給与群では、30 日目まではいずれの部位においても毒力が認められなかった (<2 MU/g)。45 日目以降では皮の毒力は <2.0 ~2.4 MU/g であった。
- b. TTX 粗抽出液を 0.2 MU/g 体重/日 相当量添加した飼料給与群では、30 日目以降では皮及び肝臓の毒力は <2.0 ~4.2 MU/g、60 日目ではその他の内臓の毒力は <2.0 ~4.2 MU/g であった。
- c. 純度 95% の精製 TTX を 0.2 MU/g 体重/日 相当量添加した飼料給与群では、30 日目以降では皮及び肝臓の毒力は <2.0 ~6.7 MU/g であった。
- d. TTX 粗抽出液を 1.0 MU/g 体重/日 相当量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毒力が認められた。特に肝臓では時間の経過とともに毒力が強くなり、60 日目の毒力は 20 ~40 MU/g であった。
- e. 対照群では、毒力はいずれの部位も <2 MU/g であった。（参照 13）

別の研究では、トラフグ及びマフグを人工的に掛け合わせた torama に 1 個体当たり 400 MU までの TTX を添加した飼料ホモジネートを単回強制経口投与（oral gavage）し、毒性を参考法により継時的に測定した結果が報告されている。消化管の毒力（MU/g 組織）は投与後速やかに減少した。肝臓の毒力は投与 1 時間後から 24 時間後まで増加し（24 時間後に最大 6.1 MU/g）、投与 24 時間後から 120 時間後まで次第に減少した。皮からは投与後 72 時間目で 1.4 MU/g の毒力が検出された。筋肉からは毒力が認められなかった。この結果から、フグでは、TTX を含む飼料を摂取した後、まず肝臓に毒性物質が蓄積し、その後血液を介して皮へ移行することが示唆された。また、筋肉内に TTX を単回投与した実験群でも同様の傾向が認められた。（参照 14）

その他の研究として、TTX を含む飼料を無毒¹⁴とされた養殖トラフグ（6 か月齢及び 15 か月齢）に 40 MU（8.8 µg）/20 g 体重の TTX 用量で単回強制経口投与（oral gavage）し、皮及び肝臓中の TTX 量を LC-MS 法により分析した結果が報告されている。TTX 投与後 24 時間では、6 か月齢の養殖トラフ

¹⁴ 無毒の定義については記載されていない。

グでは皮及び肝臓から TTX 量として 0.37 ~ 0.79 µg/g 検出され、これは消化管における TTX 量の 0.39 µg/g とほぼ同じレベルであった。投与した TTX 量の 31%が養殖トラフグの体内に存在し、そのうちの 71%が皮に存在した。15 か月齢の養殖トラフグでは肝臓から検出された TTX 量が有意に高く、3.3 µg/g であった。投与した TTX 量の 84%が養殖トラフグの体内に存在し、そのうちの 83%が肝臓に存在していた。この結果から、肝臓が未発達な若いトラフグでは、主に皮に TTX が移行するが、成長して肝臓が発達すると、大部分の TTX は肝臓に蓄積することが示唆された。(参照 15)

このほか、フグ体内の TTX の動態に関する研究において、0.25 mg/kg 体重の TTX をトラフグの肝静脈、門脈又は消化管に単回投与してから、投与 300 分後までの血中 TTX 濃度を継時的に LC/MS 法で分析するとともに、投与 300 分後に肝臓の TTX 濃度を分析した結果が報告されている。各経路の投与後の肝臓中に、肝静脈投与では投与量の 84±6%、門脈投与では 70±9%、消化管投与では 49±17%の TTX が検出された。投与 300 分後までの血中 TTX 濃度の結果も合わせて、著者らは、TTX は消化管から循環系に入り、300 分以内に肝臓に蓄積することが示唆されたとした。(参照 16)

③ フグ肝臓組織における TTX の取り込みについて

TTX がどのようにトラフグの肝臓に取り込まれるのかを *in vitro* で調べるため、フグ毒保有魚であるトラフグ (8 個体) 及びヒガンフグ (6 個体)、対照としてフグ毒非保有魚であるイシダイ (3 検体)、アイナメ (2 検体) 及びウマヅラハギ (6 検体) の肝臓組織切片を用い、それぞれを、ヒガンフグの卵巣から抽出した TTX を 25 µg TTX/ml の濃度で添加した培養液中で 20°C で培養し、組織中の TTX 量を HPLC-FL 法により継時的に分析した結果が報告されている。その詳細を以下に示す。

肝臓組織切片は、2 mm 厚 × 10 mm 径の丸型スライスとした。実験に使用した肝臓組織切片について、実験前に TTX 量を分析したところ、いずれも TTX は検出されなかった (<0.3 µg/g)。12 穴の培養プレートを用いて、肝臓組織切片を入れた培養液中に TTX を添加し、肝臓組織切片中の TTX 量を継時的に分析した。その結果、トラフグでは、TTX を添加後 1 時間目では TTX は検出されなかったが、2 時間目には 3.9 µg/g 組織、24 時間目には 12.1 µg/g 組織、48 時間目には 15 µg/g 組織の TTX が検出された。48 時間目に培養液を交換し、一部には引き続き 25 µg TTX/ml の培養液 (TTX 添加群) を、残りには TTX を含まない培養液 (TTX 非添加群) 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 非添加群で 12.9 µg/g 組織の TTX が検出された。ヒガンフグではより高濃度の

TTX が検出され、TTX を添加後 48 時間目に 36.4 $\mu\text{g/g}$ 組織、96 時間目に 37.0 $\mu\text{g/g}$ 組織の TTX が検出された。対照として用いたフグ毒非保有魚の肝臓組織切片では、トラフグよりも早く、TTX 添加後 0.5 時間目の時点で TTX が検出された（イシダイ：3.9 $\mu\text{g/g}$ 組織、アイナメ：4.3 $\mu\text{g/g}$ 組織、ウマヅラハギ：2.7 $\mu\text{g/g}$ 組織）が、それ以降はわずかな変動が観察される程度で、48 時間目においても、0.5 時間目の TTX 量と有意な変化は認められなかった。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。（参照 17）

④ フグの成長過程における TTX 量の変化

国内で捕獲した天然のトラフグ 2 個体（親魚）から得たそれぞれの卵を人工授精させた受精卵（第 1 群及び第 2 群）を用いて、孵化後のトラフグの成長過程における TTX 量の変化を調べた参考文献がある。

受精卵から孵化したトラフグ幼生を、砂ろ過した海水を利用した屋内のタンク（9 m × 5 m × 1.5 m）で 50 日間飼育した。その後成長したトラフグの稚魚を海上の網生け簀（5 m × 5 m × 5 m）で約 50 日間飼育した。飼料は、孵化後 2～30 日にはワムシを、12～40 日にはブラインシュリンプを、25～50 日には市販のオキアミ、フィッシュミール及び squid meal（イカ粉）を、50 日からは市販の固形飼料をそれぞれ給与した。これらの飼料中 TTX 含量を HPLC-FL 法により分析したが、TTX は検出されなかった（< 0.04 $\mu\text{g TTX/g}$ ）。

第 1 群及び第 2 群の成長過程における TTX 量の変化を HPLC-FL 法により分析した結果を表 1 及び表 2 に示す。

表 1. 「第 1 群」の TTX 量

飼育日数	検体数	個体当たりの TTX 量 ($\mu\text{g TTX/個体}$)	体重当たりの TTX 量 ($\mu\text{g TTX/g 体重}$)
受精卵	549	0.016	13.0*
幼生			
3 日目	204	0.025	64.5
4 日目	141	0.030	67.6
5 日目	94	0.006	19.9
9 日目	98	0.008	15.0
10 日目	141	0.012	12.0
12 日目	73	0.014	8.38
16 日目	73	0.019	6.58
30 日目	41	0.029	0.74

40 日目	5	0.650	1.17
50 日目	3	0.632	0.64
稚魚			
70 日目	3	1.77	0.44
80 日目	3	2.84	0.40
98 日目	3	4.80	0.28

*受精卵については、体重当たりの TTX 量 ($\mu\text{g TTX/g}$ 卵重量) を示す。

(参照 18 から引用、作成)

表 2. 「第 2 群」の TTX 量

飼育日数	検体数	個体当たりの TTX 量 ($\mu\text{g TTX/個体}$)	体重当たりの TTX 量 ($\mu\text{g TTX/g}$ 体重)
受精卵	639	0.005	4.72*
幼生			
3 日目	60	0.006	16.0
4 日目	121	0.003	7.04
5 日目	119	0.001	2.42
8 日目	122	0.001	1.00
20 日目	71	0.003	0.52
50 日目	3	0.526	0.69
61 日目	3	1.07	0.46
稚魚			
71 日目	3	1.13	0.27
81 日目	3	1.42	0.24
88 日目	3	3.04	0.25

*受精卵については、体重当たりの TTX 量 ($\mu\text{g TTX/g}$ 卵重量) を示す。

(参照 18 から引用、作成)

この結果、孵化した幼生及び稚魚が成長する過程で、体重当たりの TTX 量は減少することが示された一方で、個体当たりの TTX 総量は、トラフグの幼生後期の孵化後 40 日目又は 50 日目から増加し始めることが示された。孵化後 50 日目まではろ過した海水を用いて室内で養殖したにもかかわらず、個体当たりの TTX 総量が増加しているが、この機構については、不明であるとしている。(参照 18)

(3) TTX を産生すると報告された細菌についての知見

TTX を産生する細菌を各種の試料から分離したとの報告がある。沖縄で採

集されたカニ（スベスベマンジュウガニ及びヒメイワオウギガニ）並びにサザエの内臓及び中腸腺から分離された *Pseudomonas* 属細菌（参照 19）を培養すると、HPLC-FL 法により細菌の培養液から TTX 及びアンヒドロテトロドトキシン（anhydroTTX）¹⁵が検出されたことが、1986年に初めて報告された（参照 20）。その後もヒトデ腸内容物中から TTX を産生するとされた細菌が分離されたとの報告（参照 21）、海底堆積物等に TTX を産生するとされた細菌が分布しているとの報告（参照 22）がある。また、フグからも、TTX を産生するとされた多様な細菌が分離されたとの報告がある（別添資料 2、参照 23）。

代表的な海洋細菌 24 菌株について、培養後に HPLC 法で TTX を分析したところ、*V. alginolyticus*、*V. parahaemolyticus*、*V. anguillarum* 又は *Photobacterium phosphoreum* から TTX の類縁体である anhydroTTX が検出されたとの報告がある。*V. alginolyticus*¹⁶を 24 時間培養した培養液 400 ml から調製した粗毒抽出液を 1978 年のマウス試験法（参照 24）に基づいてマウスに腹腔内投与した結果、マウス 5 匹が死亡したとの報告がある。なお、*Alteromonas* 属菌及び大腸菌 *Escherichia coli* からは、TTX 及び anhydroTTX は検出されなかった。（参照 25）

また、TTX を産生すると報告された細菌を養殖のフグに経口投与する実験も行われている。クサフグの腸から分離された *Shewanella putrefaciens* を、HPLC-FL 法により確認し、TTX 及び anhydroTTX の産生を示す結果が得られた（参照 26）。このため、*S. putrefaciens* を市販の飼料に添加・混合し、無毒¹⁷であるとされた養殖のトラフグ及びクサフグに経口投与することによりフグの毒化の有無を調べた。*S. putrefaciens* を添加した飼料を 1 か月間給与したトラフグ 10 個体の肝臓が毒化しているかについて、HPLC-FL 法により TTX を分析したところ、1 個体のみ TTX と考えられるピークが検出され、肝臓全体の毒量として 1.4 MU 相当と算出された。この 1 個体を除いた他の個体では、皮、腸及び肝臓を含む全ての検体で TTX 及び TTX 類縁体は検出されなかった。（参照 27）

今回の諮問では、2005 年評価書における評価後に TTX を産生すると報告された細菌に関する新たな知見として、2011 年及び 2013 年に公表された参考文献が提出された。これらの報告によると、2013 年の時点において、TTX

¹⁵ 本評価書内における「anhydroTTX」については、原著の記載のままとしているが、「4,9-anhydroTTX」と同一の TTX 類縁体とされている。本類縁体は、化合物そのものの毒性は弱いが、容易に TTX に変換するとされている（松居 隆，酒井 浄．医学のあゆみ，1980;112（13）：852-860）。

¹⁶ マウス試験に使用した *V. alginolyticus* は ATCC 17749 株とされている。

¹⁷ 無毒の定義については記載されていない。

を産生すると報告された細菌として 23 の細菌属があるとしている。TTX 保有生物等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、実験室で培養されたこれらの細菌の培養液から検出される TTX の量はかなり少ない。また、本文献が公表された 2013 年時点において、これらの細菌での TTX の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いる。(参照 4、28、29)

Ⅲ. 個別の毒性検査による管理

1. HPLC-FL 法による TTX の分析

(1) HPLC-FL 法による分析

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いる(参照 9、30、31)。

特定事業者は、陸上養殖トラフグの肝臓を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値等については、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であるとしている(参照 3、5)。また、HPLC-FL 法に使用する TTX の認証標準物質¹⁸は最近、海外で供給されるようになったが、世界的に広く普及しているわけではない。

今までに特定事業者が実施した、HPLC-FL 法で TTX を分析するための検討試験における試料の調製法の概要を以下に示す。

陸上養殖トラフグ各個体の肝臓の一部¹⁹を採取し、ホモジナイズ後、10 g を秤量し、20 ml の 0.1%酢酸溶液を加え、加熱抽出後に同溶液で定容し、遠心分離を行い、上層の油分を除去後、肝臓抽出液(抽出比は 3。以下「肝臓抽出試料溶液」という。)を採取する。C18 ミニカラムを用いて肝臓抽出試料溶液をクリーンアップし、ろ過したろ液(以下「試料溶液」という。)を試料として HPLC-FL 法(参照 32)により、TTX を分析した。

特定事業者が、陸上養殖トラフグ 9 個体の肝臓から調製した試料溶液を HPLC-FL 法で分析した結果、TTX の溶出位置にピークはみられなかった(参照 32、33)。

(2) HPLC-FL 法の妥当性

特定事業者が使用している HPLC-FL 法については、フグの有毒部位の TTX を分析することにより、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。しかし、HPLC-FL 法とマウス試験法²⁰との相関性、及び個別検査の検出下限値について特定事業者により検討されているので、その結果を以下に示す。

¹⁸ 十分均質かつ安定で、計量学的に妥当な手順によって値付けされ、認証値やその不確かさ、及び計量学的トレーサビリティを記載した認証書が付随した標準物質。

¹⁹ 特定の部位ではない。

²⁰ 社団法人 日本食品衛生協会. 厚生労働省監修. 食品衛生検査指針 理化学編 2005 年版、フグ毒マウス検定法(参考法)の試料の調製方法が記載のとおり一部変更されているマウスを用いた毒性試験法。

① マウス試験法と HPLC-FL 法の相関性

天然トラフグの肝臓 23 検体（部位不明）について、以下の a 及び b の試験が特定事業者により実施された。ただし、マウス試験法で毒力が検出されなかった 7 検体の肝臓については、HPLC-FL 法による TTX の定量は実施されなかった。

- a. マウス試験法：(1) の方法で調製された肝臓抽出試料溶液をマウスに腹腔内注射し、参考法に基づいて毒力を算出する。
- b. HPLC-FL 法：(1) の方法で調製された試料溶液中の TTX を HPLC-FL 法で定量する。

マウス試験法で毒性が検出された 16 検体の毒力は、HPLC-FL 法による TTX 定量値を、 $0.22 \mu\text{g}$ の TTX が 1 MU に相当する²¹として MU/g に換算した値とほぼ一致し、その相関係数は 0.994 であった。この結果の中で、1 検体について、マウス試験法では 3.8 MU/g が検出されたが、HPLC-FL 法で定量したところ、 $<1.3 \text{ MU/g}$ との結果が得られている。（参照 34）

② 検出下限値について

社内合格基準とされる検出下限値は、分析機器導入後に設定予定であり、現時点では設定されていない。今までに特定事業者によって検討された 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す。

TTX 標準品（詳細不明）を 0.1%酢酸溶液で希釈し、TTX 毒力が 0.972～3.89 MU/ml である 3 点の TTX 標準溶液を用いて検量線を作成した結果、相関係数は 0.999、定量下限値は 0.08 MU/ml (S (Signal) / N (Noise) = 10)、検出下限値は 0.03 MU/ml ($S/N=3$) であった。陸上養殖トラフグの肝臓 10 g から試料溶液約 30 ml (抽出比 3) を調製し、この試料溶液に TTX 標準品を添加して、0.389～2.37 MU/ml (肝臓中 TTX 1.17～7.02 MU/g に相当) の範囲で TTX を含む 4 点の試料を試験に用いた。最小濃度 0.389 MU/ml (肝臓中 TTX 1.17 MU/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。（参照 32、34、35）

2. 検査部位 (R4 部位) の妥当性

今回の提案では、陸上養殖トラフグの肝臓の検査において、R4 部位を採取

²¹ 社団法人 日本食品衛生協会. 厚生労働省監修. 食品衛生検査指針 理化学編, 2005 年版、663 ページ及び厚生省環境衛生局監修 食品衛生検査指針Ⅱ 1978 年版、232-240 ページに「MU と毒量 (μg) を関係づける変換係数 (CF value) は、 $0.22 \mu\text{g}/\text{MU}$ である」と記載されている。

して検査を実施し、その毒力が検出下限値以下であることを社内合格基準とするとされている。その根拠として、提案書、提出された資料及び参考文献から以下の2点が示されている。

- ① 2012年に日本近海で漁獲された天然トラフグ58個体の肝臓（冷蔵されたもの。以下「生肝臓」という。）を試料とし、生肝臓を左右5部位ずつ計10部位（L1～L5、R1～R5）に分け、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。58個体の生肝臓のうち42個体について、10部位全ての毒力を調べた結果、16個体は10部位全てに毒力が認められ、22個体は全ての部位で毒力が不検出であった。4個体は一部の部位に毒力が認められた。10部位全てをマウス試験法により調べた42個体について、肝臓全体の総毒力を肝臓の重量（g）で割って求めた最高平均毒力は709 MU/gであり、100～999 MU/gが10個体、10～99 MU/gが5個体、10 MU/g未満が27個体であった。このうち、肝臓の10部位全てに毒力が認められた16個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部位の毒力が他の部位に比べて有意に強い値となった（別添資料3、4参照）。なお、58個体の生肝臓のうち、これらの42個体を除いた残りの16個体については、1部位のみのマウス試験法に基づき無毒とした。（参照5）
- ② ①で得られた、42個体の天然トラフグの肝臓のデータ（別添資料5参照）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部位の相対毒力が強いことが確認された。さらに、R4部位の毒力から肝臓全体の毒力を推計した。R4部位の毒力が検出下限値以下²²の試料について、その毒力が0～3 MU/gの間をとる一様乱数と仮定すると、肝臓全体の最大毒力が10 MU/g以下であることが確率99%で保証されるR4部位の毒力の中央値は6.23 MU/g、最小値は5.91 MU/g、最大値は6.50 MU/gと推計された。さらに、R4部位の毒力が検出下限値（3.85 MU/g）以下の場合、99.9999%の確率で個体の最大毒力が10 MU/g以下となることを示している。（参照3、4、5、36）

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、相対的な毒力が統計的に有意に強いとの結果が得られている（参照5）。しかし、R4部位の毒力が強いことを示す解剖学的及び生理学的なデータは報告されておらず（参照4）、「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」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。

²² 特定事業者らは検出下限値を3 MU/gとしている。

トラフグ 6 個体の肝臓の毒力分布について調べられた別の研究結果（1999 年の博士論文の研究（参照 37））がある。肝臓重量 161~189 g の 3 個体のトラフグの肝臓内で毒力の分布変動がみられたが、生物学的測定法を用いていることを考慮すると測定誤差の範囲内としている。しかし、肝臓重量 246~827 g の 3 個体のトラフグ肝臓²³では、消化管側と反対の下端部位では<3 MU/g であるのに対し、他の部分では、159~170 MU/g と、肝臓内での毒力の分布に大きな変動があったとしている。（参照 37）。

3. TTX 類縁体及び麻痺性貝毒（PSP）

（1）TTX 類縁体

フグの有毒部位に含まれる主要な毒性物質は TTX であるが、HPLC-FL 法を用いた分析により、トラフグの肝臓等から 4-*epi* TTX、アンヒドロテトロドトキシン（4,9-anhydro TTX）、テトロドン酸等の類縁体もわずかに検出されている。TTX は、中性水溶液中で長時間加熱すると徐々に構造が変化し、4-*epi*TTX、4,9-anhydroTTX を経て毒性の極めて弱いテトロドン酸となることが報告されている。（参照 38、39、40）

Takifugu 属のフグでは、ヒガンフグ、コモンフグ及びクサフグから、4-*epi* TTX、4,9-anhydroTTX、6-*epi* TTX、4-CysTTX、5-deoxyTTX、6-deoxyTTX、11-deoxyTTX、5,11-dideoxyTTX、6,11-dideoxyTTX、5,6,11-trideoxyTTX、11-norTTX-6 (*S*)-ol、11-norTTX-6 (*R*)-ol 及び 11-oxoTTX といった類縁体が検出されたとの報告がある（参照 41、42、43、44、45）。

マウスを用いた毒性試験の結果から、TTX の毒性が最も強いと考えられ、TTX より量は少ないが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、6,11-dideoxyTTX 及び 5,6,11-trideoxyTTX は類縁体の中でも毒性が弱いとされている。このほかにも、TTX 類縁体の毒性が報告されている。（別添資料 6、参照 30、38、46）

一方、11-oxoTTX は、TTX と比較し、*in vitro* 試験により Na チャンネル阻害作用が同等~5 倍強いことが報告されており、類縁体のなかでも毒性が強いことが示唆されている（参照 47、48）。

また、コモンフグの卵巣で 11-oxoTTX がごく微量検出されたが、ヒガンフグの肝臓及び卵巣では、11-oxoTTX は検出下限値未満であったとの報告がある（参照 42、43）。

長崎県、熊本県等では、小型巻貝のキンシバイによる TTX 中毒が報告されて

²³ 上記①のトラフグの部位分けとは異なる分け方により試料を採取している。

いる（厚生労働省「平成 20 年（2008 年）及び平成 19 年（2007 年）食中毒発生事例」）。長崎県で採集したキンシバイを用いて、LC-MS により有毒成分を分析した結果、TTX 及び 11-oxo TTX と推定される成分が検出された。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-oxoTTX 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する報告がある（参照 49）。

（2）麻痺性貝毒（PSP）

麻痺性貝毒（以下「PSP」という。）は、主に有毒渦鞭毛藻が産生する神経毒で、サキシトキシン（以下「STX」という。）とその類縁体群からなる。PSP は神経筋細胞上にある TTX が結合する受容体と同じ受容体に結合して毒性を発現する。（参照 50）

PSP は、フグにも存在することが報告されている。トラフグ属では、日本沿岸部で採取されたヒガンフグ、コモンフグ及びナシフグから STX が検出されている。フグから PSP が初めて検出されたのは、ヒガンフグの肝臓から TTX と共存して 0.01 %程度の STX が検出されたとする報告である（参照 51）。また、ほぼ同時期に、コモンフグ及びナシフグの肝臓からも、TTX と共存して 1 %以下の STX が検出され、さらに、「未知の毒」とされる毒も検出されたと報告されている（参照 52）。ヒガンフグについては、2006 年にも STX 及び decarbamoyl STX²⁴（以下「dcSTX」という。）が検出されたとの報告がある（参照 41）。

さらに、HPLC 法によりホシフグの卵巣の TTX 及び PSP を分析した結果、検出された毒素の 84～100%が PSP（STX 及び dcSTX）であった例（参照 53）、及びキタマクラの皮から 1～2.8 MU/g 相当の STX 及び dcSTX が検出された例が報告されている（参照 54）。また、沖縄産サザナミフグの皮からは、LC-MS 法で、STX 及び dcSTX（3.46 µg STX 当量（equivalent（eq.））/g）が検出されている（参照 55）。

海外では、フィリピンにおいてケショウフグ、サザナミフグ、モヨウフグ及びワモンフグの肝臓から STX 及び neoSTX²⁵が主要な毒成分（全体の 80～100%）として検出された。また、スジモヨウフグ及びコクテンフグでは TTX と PSP がほぼ同比率で含まれ、オキナワフグでは TTX が主要成分である等、フグの種類によって毒の組成が異なるとされている。（参照 56）

²⁴ dcSTX (decarbamoyl-saxitoxin) : STX 類縁体群のうち脱カルバモイル毒群の 1 つ。比毒性は STX の 50～60%の強さとされている。（社団法人 日本食品衛生協会、厚生労働省監修、食品衛生検査指針 理化学編（社団法人日本食品衛生協会、2005；678-679）

²⁵ neoSTX (neosaxitoxin) : STX 類縁体群のうち STX と同じカルバメート毒群の 1 つ。比毒性はほぼ STX に等しいとされている。（社団法人 日本食品衛生協会、厚生労働省監修、食品衛生検査指針 理化学編（社団法人日本食品衛生協会、2005；678-679）

また、海外では、フグに含まれる PSP による食中毒も発生している。2002 年から 2004 年まで、アメリカ東海岸でフグによる食中毒が多発し、その原因がフロリダ州の限定された海域で捕獲されたヨリトフグ属の 1 種 *Sphoeroides nephelus* であることが明らかになった。本種は筋肉に高濃度の PSP (STX を主成分、dcSTX、GTX5²⁶を微量成分とする) を含み、TTX は極微量であったとされている。同海域から採取された他 2 種 *S. testudineus* 及び *S. spengleri* にも *S. nephelus* より低濃度ではあるが STX が検出されている。同じ毒成分を含むことから同海域に発生していた有毒渦鞭毛藻 *Pyrodinium bahamense* が起源であると推定されている。この中毒については、一般の TTX によるものと区別して「STX フグ中毒 (saxitoxin puffer fish poisoning)」と呼ぶことが提唱されている。(参照 50、57、58)

フグ類は淡水に生息する種類も多い。東南アジア (タイ、バングラデシュ及びカンボジア) 及びブラジルの淡水フグの多くが PSP をその毒性の主成分として含むとされているおり、食中毒の原因となることもある。報告された全ての種が STX を含んでいるが、他の STX 類縁体を含む複雑な毒組成を示すものも多いとされている (参照 59、60、61、62、63、64)。

トラフグの肝臓については、現時点では、国内外で PSP が検出された例は報告されていない。*in vitro* の試験としては、肝臓組織切片を用いて TTX 又は PSP の蓄積が調べられたものがある。0.13 mM の TTX 又は 0.13 mM の PSP を含む培養液中でインキュベートすると、TTX は 12 時間後に $21.5 \pm 7.3 \mu\text{g/g}$ 肝臓重量、48 時間後に $55.3 \pm 8.2 \mu\text{g/g}$ 肝臓重量 検出されたのに対し、PSP は 12 時間後に $6.3 \pm 0.9 \mu\text{g/g}$ 肝臓重量で検出されたものの、その後増加しなかったことから、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察している。(参照 65)

²⁶ GTX5 (Gonyautoxin) 5 : STX 類縁体群のうち側鎖カルバモイル基がスルホン化された N-スルホカルバモイル毒群の 1 つ。比毒性はカルバメート型毒の数分の 1 から十数分の 1 と極めて低いとされている。(社団法人 日本食品衛生協会、厚生労働省監修、食品衛生検査指針 理化学編 (社団法人日本食品衛生協会、2005; 678-679)

IV. 食品健康影響評価

1. 評価結果

特定事業者の管理下で陸上養殖されたトラフグについて、特定事業者が個体ごとに肝臓の一部を HPLC-FL 法により分析を行い、検出下限値以下（社内合格基準値以下）の場合、特定飲食店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、食品衛生法第 6 条第 2 号に基づき、販売等が禁止されている。しかしながら、第 59 号通知において認められているフグの種類及び可食部位以外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 年評価書では、フグ毒の主体である 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」という 2005 年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。

陸上養殖トラフグ肝臓の毒性については、今回、2005 年評価書における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 年度から 2015 年度までの計 5,999 個体の肝臓について、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力は < 2 MU/g 又は < 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 日間給与した結果、添加した TTX 量が高濃度であるほどトラフグの肝臓から強い毒力が検出された一方、TTX が添加されていない飼料を給与された養殖トラフグの体内からは毒力は検出されなかったとの報告がある。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、2005 年評価書における評価以降の知見からも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 が蓄積する機構も不明であり、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未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、産生物の同定は HPLC 法によるものがほとんどで、また検出された TTX も極めて微量である。単離された産生物の化学構造を、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、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、その危害要因及び制御すべき点を特定することができず、現時点においては、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

① HPLC-FL 法による TTX の分析

今回の提案によると、陸上養殖トラフグの肝臓について、部位別の毒力が相対的に強いとされる肝臓の R4 部位の TTX 濃度を HPLC-FL 法を用いて分析し、検出下限値以下（社内合格基準値以下）である場合に、特定飲食店において提供するとしている。

しかし、今回提案された HPLC-FL 法は、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。

また、今回の提案においては、特定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、分析に用いる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分析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、特定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 法を用いる機器分析で分析したデータはない。

このため、提案された個別の毒性検査の方法が、特定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。

② 検査部位（R4 部位）の妥当性

トラフグの肝臓の R4 部位の毒力が相対的に強いことについて、特定事業者から、以下の 2 点の根拠が示された。

- ・ 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 部位全てで毒力が検出された合計 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 以外の部位が強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強い結果となった。
- ・ さらに、毒力が不検出とされ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、R4 部位の相対毒力が他の部位に比べて強いこと、また、R4 部位の毒力の値が検出下限（3.85 MU/g）以下の場合、99.9999%の確率で個体の最大毒力が 10 MU/g 以下となることを示している。

しかしながら、R4 部位の毒力が相対的に強いことについては、解剖学的、生理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證できると判断することはできない。

③ TTX 類縁体及び麻痺性貝毒（PSP）

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分析する際の分析対象物質は TTX のみとしている。

TTX には様々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-anhydro TTX、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蓄積量について網羅的に分析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弱いとされているが、11-oxo TTX については TTX より毒性が強いことを示唆する報告もある。したがって、陸上養殖トラフグの肝臓に、TTX に匹敵する強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。

PSP については、2005 年評価書において、「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。現時点ではトラフグの肝臓から PSP を検出し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。PSP によるフグの毒化機構についても不明な点が多く、陸上養殖トラフグの肝臓に PSP 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、分析対象物質を 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上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、現時点の知見及び提出された試験・検討結果からは、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 号通知において、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 6 条第 2 号ただし書に規定する「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併せて、その毒力がおおむね 10 MU/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等が禁止されてきたフグの部位について、個別検査を行うことで販売等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 濃度が検出下限値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。このような管理体制の変更については、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、特定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、検査の信頼性を確保する業務は、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。

<略語一覧>

略称	名称
GTX	ゴニオトキシン (Gonyautoxin)
HPLC	高速液体クロマトグラフ (High Performance Liquid Chromatography)
HPLC-FL	高速液体クロマトグラフ蛍光検出
LC-MS	液体クロマトグラフ質量分析計 (Liquid Chromatograph-Mass Spectrometer)
LC-MS/MS	液体クロマトグラフタンデム質量分析計 (Liquid Chromatograph-tandem Mass Spectrometer)
LD ₅₀	半数致死量 (Lethal Dose 50)
LD ₉₉	99%致死量 (Lethal Dose 99)
LD ₁₀₀	100%致死量 (Lethal Dose 100)
MLD	最小致死量 (Minimum Lethal Dose)
MU	マウスユニット (Mouse Unit)
PSP	麻痺性貝毒 (Paralytic Shellfish Poison)
STX	サキシトキシン (Saxitoxin)
TTX	テトロドトキシン (Tetrodotoxin)

< 参照 >

- 1 厚生労働大臣通知. 平成 17 年 1 月 11 日付け 厚生労働省発食安第 0111001 号 「食品健康影響評価について」
- 2 食品安全委員会. 「佐賀県及び佐賀県嬉野町が構造改革特別区域法（平成 14 年法律第 189 号）に基づき提案した方法により養殖されるトラフグの肝」に係る食品健康影響評価について. 2005
- 3 佐賀県, 株式会社萬坊. 養殖トラフグ肝臓の可食化に関する提案書. (非公開資料)
- 4 厚生労働省 医薬・生活衛生局 生活衛生・食品安全部監視安全課長通知. 平成 28 年 8 月 30 日付け 生食監発 0830 第 1 号 「食品健康影響評価に係る補足資料の提出について」
- 5 谷口香織, 高尾秀樹, 新名真也, 山中祐二, 岡田幸長, 中島梨花 他. 天然トラフグ肝臓の毒性分布. 食品衛生学雑誌, 2013; 54(4): 277-281
- 6 厚生労働省 医薬・生活衛生局 生活衛生・食品安全部監視安全課長通知. 平成 28 年 8 月 30 日付け 生食監発 0830 第 1 号 「食品健康影響評価に係る補足資料の提出について」内 提出資料「1981-2015 年度: 毒性試験数 (萬坊陸上養殖ほか)」
- 7 大貫和恵, 野口玉雄, 荒川修. 開放系循環水槽において養殖されたトラフグ肝臓の無毒確認とその脂質中の機能性成分. 日食化誌, 2009; 16: 157-162
- 8 厚生労働省 医薬・生活衛生局 生活衛生・食品安全部監視安全課長通知. 平成 28 年 11 月 8 日付け 生食監発 1108 第 3 号 「食品健康影響評価に係る補足資料の提出について」
- 9 社団法人 日本食品衛生協会. 厚生労働省 監修. 食品衛生検査指針 理化学編, 2005: 661-666
- 10 厚生労働省 医薬・生活衛生局 生活衛生・食品安全部監視安全課長通知. 平成 28 年 11 月 30 日付け 生食監発 1130 第 3 号 「食品健康影響評価に係る補足資料の提出について」
- 11 厚生労働省 医薬・生活衛生局 生活衛生・食品安全部監視安全課長通知. 平成 28 年 8 月 30 日付け 生食監発 0830 第 1 号 「食品健康影響評価に係る補足資料の提出について」内 提出資料「種苗生産履歴書 H26. 平成 26 年 8 月 18 日」
- 12 Itoi S, Kozaki A, Komori K, Tsunashima T, Noguchi S, Kawane M et al. Toxic *Takifugu pardalis* eggs found in *Takifugu niphobles* gut : Implications for TTX accumulation in the pufferfish. *Toxicon*, 2015; 108: 141-146 and Appendix A (supplementary data)
- 13 本田俊一, 荒川 修, 高谷智裕, 橘 勝康, 八木基明, 谷川昭夫 他. テトロ

- ドトキシン添加飼料投与による養殖トラフグ *Takifugu rubripes* の毒化.
日本水産学会誌, 2005; 71: 815-820
- 14 Wang J, Araki T, Tatsuno R, Nina S, Ikeda K, Takatani T et al. Transfer profile of orally and intramuscularly administered tetrodotoxin to artificial hybrid specimens of pufferfish, *Takifugu rubripes* and *Takifugu porphyreus*. Food Hyg. Saf. Sci, 2012; 53: 33-38
 - 15 Tatsuno R, Shikina M, Shirai Y, Wang J, Soyano K, Nishihara GN et al. Change in the transfer profile of orally administered tetrodotoxin to non-toxic cultured pufferfish *Takifugu rubripes* depending of its development stage. Toxicon, 2013; 65: 76-80
 - 16 Matsumoto T, Nagashima Y, Kusuhara H, Ishizaki S, Shimakura K, Shiomi K. Pharmacokinetics of tetrodotoxin in puffer fish *Takifugu rubripes* by a single administration technique. Toxicon, 2008; 51: 1051-1059
 - 17 Nagashima Y, Toyoda M, Hasobe M, Shimakura K, Shiomi K. *In vitro* accumulation of tetrodotoxin in pufferfish liver tissue slices. Toxicon, 2003; 41: 569-574
 - 18 Nagashima Y, Mataka I, Toyoda M, Nakajima H, Tsumoto K, Shimakura K et al. Change in tetrodotoxin content of puffer fish *Takifugu rubripes* during seed production from fertilized eggs to juveniles. FoodHyg Saf Sci, 2010; 51: 48-51
 - 19 Kotaki Y, Oshima Y, Yasumoto T. Bacterial transformation of paralytic shellfish toxins in coral reef crabs and a marine snail. Bulletin of the Japanese Society of Scientific Fisheries, 1985; 51(6): 1009-1013
 - 20 Yasumoto T, Yasumura D, Yotsu M, Michishita T, Endo A, Kotaki Y. Bacterial production of tetrodotoxin and anhydrotetrodotoxin. Agr. Biol. Chem, 1986; 50: 793-795
 - 21 Narita H, Matsubara S, Miwa N, Akabane S, Murakami M, Goto T et al. *Vibrio alginolyticus*, a TTX-producing bacterium isolated from the starfish *Astropecten polyacanthus*. Bull. Jap. Soc. Sci. Fish, 1987; 53: 617-621
 - 22 Kogure K, Do HK, Thuesen EV, Nanba K, Ohwada U, Shimidu U. Accumulation of tetrodotoxin in marine sediment. Marine Ecol. Prog. Ser, 1988; 45: 303-305
 - 23 Yu V C-H, Yu P H-F, Ho K-C, Lee F W-F. Isolation and identification of a new tetrodotoxin-producing bacterial species, *Raoultella terrigena*, from Hong Kong marine puffer fish *Takifugu niphobles*. Mar Drugs, 2011; 9:

2384-2396

- 24 厚生省環境衛生局監修. 食品衛生検査指針. 1978: 232-240
- 25 Simidu U, Noguchi T, Huang D-F, Shida Y, Hashimoto K. Marine bacteria which produce tetrodotoxin. *Appl. Environm. Microbiol*, 1987; 55: 1714-1715
- 26 Matsui T, Taketsugu S, Kodama K, Ishii A, Yamamori K, Shimizu C. Production of tetrodotoxin by the intestinal bacteria of a puffer fish *Takifugu niphobles*. *Nippon Suisan Gakkaishi*, 1989; 55(12): 2199-2203
- 27 Matsui T, Taketsugu S, Sato S, Yamamori H, Kodama K, Ishii A et al. Toxicification of cultured puffer fish by the administration of tetrodotoxin producing bacteria. *Bull. Jap. Soc. Sci. Fish*, 1990; 56(4): 705
- 28 Chau R, Kalaitzis JA, Neilan BA. On the origins and biosynthesis of tetrodotoxin. *Aquatic Toxicology*, 2011; 104: 61-72
- 29 Chau R, Kalaitzis JA, Wood SA, Neilan BA. Diversity and Biosynthetic Potential of Culturable Microbes Associated with Toxic Marine Animals. *Mar. Drugs*, 2013; 11: 2695-2712
- 30 Yasumoto T, Michishita T. Fluorometric determination of tetrodotoxin by high performance liquid chromatography. *Agr. Biol. Chem*, 1985; 49: 3077-3080
- 31 Yotsu M, Endo A, Yasumoto T. An Improved Tetrodotoxin Analyzer. *Agricultural and Biological Chemistry*, 1989. 53(3): 893-895
- 32 株式会社 萬坊. 高速液体クロマトグラフィー蛍光分析法によるトラフグ肝臓中のテトロドトキシン分析下限値. 2011
- 33 厚生労働省 医薬・生活衛生局 生活衛生・食品安全部監視安全課長通知. 平成 28 年 8 月 30 日付け 生食監発 0830 第 1 号 「食品健康影響評価に係る補足資料の提出について」内 提出資料「養殖トラフグ肝臓の HPLC-FL 分析概要」
- 34 株式会社 萬坊. 高速液体クロマトグラフィー蛍光法とマウス毒性試験による天然トラフグ中のテトロドトキシン測定値の相関. 2011
- 35 厚生労働省 医薬・生活衛生局 生活衛生・食品安全部監視安全課長通知. 平成 28 年 8 月 30 日付け 生食監発 0830 第 1 号 「食品健康影響評価に係る補足資料の提出について」内 提出資料「HPLC クロマトグラム (TTX 分析下限値)」
- 36 佐賀県におけるトラフグ肝の可食化に関する第三者評価委員会. トラフグ肝臓の食品安全性評価について
- 37 瀧 祐一. 西日本産フグの毒性に関する研究. 1998 年 12 月. 長崎大学学術研究成果リポジトリ (1999-0331) : 1-151

- 38 渚 祐一, 森崎澄江, 長田 忠, 嶋崎晃次, 野口玉雄, 大友信也 他. 高速液体クロマトグラフィーによる魚貝類中のテトロドトキシンの定量. 食品衛生学雑誌, 1988; 29(5): 306-312
- 39 長島裕二, 荒川 修, 佐藤 繁, 松浦啓一, 長島裕二 編. 第 2 章 フグ毒, “毒魚の自然史”. 北海道大学出版会, 2015: 33-103
- 40 Nakamura M, Yasumoto T. Tetrodotoxin derivatives in puffer fish. *Toxicon*, 1985; 23(2): 271-276
- 41 Jang J, Yotsu-Yamashita M. Distribution of tetrodotoxin, saxitoxin, and their analogs among tissues of the puffer fish *Fugu pardalis*. *Toxicon*, 2006; 48: 980-987
- 42 Kudo Y, Finn J, Fukushima K, Sakugawa S, Cho Y, Konoki K et al. Isolation of 6-deoxytetrodotoxin from the pufferfish, *Takifugu pardalis*, and a comparison of the effects of the C-6 and C-11 hydroxy groups of tetrodotoxin on its activity. *J Nat Prod*, 2014; 77: 1000-1004
- 43 Yotsu-Yamashita M, Abe Y, Kudo Y, Ritson-Williams R, Paul VJ, Konoki K et al. First identification of 5,11-dideoxytetrodotoxin in marine animals, and characterization of major fragment ions of tetrodotoxin and its analogs by high resolution ESI-MS/MS. *Mar Drugs*, 2013; 11: 2799-2813
- 44 Jang JH, Lee JS, Yotsu-Yamashita M. LC/MS analysis of tetrodotoxin and its deoxy analogs in the marine puffer fish *Fugu niphobles* from the southern coast of Korea, and in the brackishwater puffer fishes *Tetraodon nigroviridis* and *Tetraodon biocellatus* from Southeast Asia. *Mar Drugs*, 2010; 8: 1049-1058
- 45 Endo A, Khora SS, Murata M, Naoki H, Yasumoto T. Isolation of 11-Nor tetrodotoxin-6(*R*)-ol and other tetrodotoxin derivatives from the puffer *Fugu Niphobles*. *Tetrahedron Letters*, 1988; 29(33): 4127-4128
- 46 厚生労働省 医薬・生活衛生局 生活衛生・食品安全部監視安全課長通知. 平成 28 年 8 月 30 日付け 生食監発 0830 第 1 号 「食品健康影響評価に係る補足資料の提出について」内 提出資料「TTX 類縁体について」
- 47 Wu BQ, Yang L, Kao CY, Levinson SR, Yotsu-Yamashita M, Yasumoto T. 11-oxo tetrodotoxin and a specifically labelled ³H-tetrodotoxin. *Toxicon*, 1996; 34(4): 407-416
- 48 Saruhashi S, Konoki K, Yotsu-Yamashita M. The voltage-gated sodium ion channel inhibitory activities of a new tetrodotoxin analogue, 4,4a-anhydrotetrodotoxin, and three other analogues evaluated by colorimetric cell-based assay. *Toxicon*, 2016; 119: 72-76

- 49 谷山茂人, 諫見悠太, 松本拓也, 長島裕二, 高谷智裕, 荒川 修. 腐肉食性巻貝キンシバイ *Nassarius (Alectrion) glans* に認められたフグ毒の毒性と毒成分. 食品衛生学雑誌, 2009; 50(1): 22-28
- 50 Landsberg JH, Hall S, Johannessen JN, White KD, Conrad SM, Abbott JP et al. Saxitoxin Puffer Fish Poisoning in the United States, with the First Report of Pyrodinium bahamense as the Putative Toxin Source. Environmental Health Perspectives, 2006; 114(10): 1502-1507
- 51 Kodama Y, Ogata T, Noguchi T, Maruyama J, Hashimoto K. Occurrence of saxitoxin and other toxins in the liver of the pufferfish *Takifugu pardalis*. Toxicon, 1983; 21(6): 897-900
- 52 Nakamura M, Oshima Y, Yasumoto T. Occurrence of saxitoxin in puffer fish. Toxicon, 1984; 22(3): 381-385
- 53 Nakashima K, Arakawa O, Taniyama S, Nonaka M, Takatani T, Yamamori K et al. Occurrence of saxitoxins as a major toxin in the ovary of a marine puffer *Arothron firmamentum*. Toxicon, 2004; 43: 207-212
- 54 仲谷 正, 清水 充, 山野哲夫. キタマクラ (*Canthigaster rivulata*) 中のテトロドトキシシン (TTX), および麻痺性貝毒 (PSTs) の含有量と組成について. 食品衛生学雑誌, 2016; 57(2): 51-56
- 55 Puilingi CG, Kudo Y, Cho Y, Konoki K, Yotsu-Yamashita M. Tetrodotoxin and Its Analogues in the Pufferfish *Arothron hispidus* and *A. nigropunctatus* from the Solomon Islands: A Comparison of Their Toxin Profiles with the Same Species from Okinawa, Japan. Toxins, 2015; 7: 3436-3454
- 56 Sato S, Ogata T, Borja V, Gonzales C, Fukuyo Y, Kodama M. Frequent occurrence of paralytic shellfish poisoning toxins as dominant toxins in marine puffer from tropical water. Toxicon, 2000; 38: 1101-1109
- 57 Quilliam M, Wechsler D, Marcus S, Ruck B, Wekell M, Timothy Hawryluk T. Detection and identification of paralytic shellfish poisoning toxins in Florida pufferfish responsible for incidents of neurologic illness. in "Harmful Algae 2002" (Proceedings of Xth International Conference, St. Pete Beach, Florida, USA, October 21-25, 2002), Eds. Steidinger KA, Landsberg JH, Tomas CR, Vargo GA, IOC of UNESCO), 2004: 116-118
- 58 Deeds JR, White KD, Etheridge SM, Landsberg JH. Concentrations of saxitoxin and tetrodotoxin in three species of puffers from the Indian River Lagoon, Florida, the location for multiple cases of saxitoxin puffer poisoning from 2002-2004. Transactions of the American Fisheries Society, 2008; 137: 1317-1326

- 59 Sato S, Kodama M, Ogata T, Saitanu K, Furuya M, Hirayama K et al. Saxitoxin as a toxic principle of a freshwater puffer, *Tetraodon fangi*, in Thailand. *Toxicon*, 1997; 35(1): 137-140
- 60 Zaman L, Arakawa O, Shimosu A, Shida Y, Onoue Y. Occurrence of paralytic shellfish poison in Bangladeshi freshwater puffers *Toxicon*, 1997; 35(3): 423-431
- 61 Kungsuwan A, Arakawa O, Promdet M, Onoue Y. Occurrence of paralytic shellfish poisons in Thai freshwater puffers. *Toxicon*, 1997; 35(8): 1341-1346
- 62 Ahmed MS, Jaime E, Reichelt M, Luckas B. Paralytic shellfish poison in freshwater puffer fish (*Tetraodon cutcutia*) from the River Burigonga, Bangladesh. in "Harmful Algal Bloom 2000" (Proceedings of the Ninth International Conference on Harmful Algal Blooms, Hobart, Australia, 7-11 February 2000) eds. Hallegraeff GM, Blackburn SI, Bolch CJ, Lewis RJ, Intergovernmental Oceanographic Commission of UNESCO, 2001: 19-21
- 63 Oliveira JS, Rego Fernandes SC, Schwartz CA, Bloch C, Taquita Melo JA, Pires OR et al. Toxicity and toxin identification in *Colomesus asellus*, an Amazonian (Brazil) freshwater puffer fish. *Toxicon*, 2006; 48: 55-63
- 64 Ngy L, Tada K, Yu CF, Takatani T, Arakawa O. Occurrence of paralytic shellfish toxins in Cambodian Mekong pufferfish *Tetraodon turgidus*: selective toxin accumulation in the skin. *Toxicon*, 2008; 51: 280-288
- 65 Matsumoto T, Nagashima Y, Takayama K, Shimakura K, Shiomi K. Difference between tetrodotoxin and saxitoxins in accumulation in puffer fish *Takifugu rubripes* liver tissue slices. *Fish Physiol. Biochem*, 2005; 31: 95-100

<別添資料1> フグによる食中毒発生状況

	総数		
	件数	患者数	死者数
昭和38年	108	164	82
昭和39年	100	148	79
昭和40年	106	152	88
昭和41年	113	198	86
昭和42年	123	191	83
昭和43年	83	133	62
昭和44年	69	105	43
昭和45年	46	73	33
昭和46年	39	70	22
昭和47年	39	72	22
昭和48年	51	102	27
昭和49年	72	139	36
昭和50年	52	75	30
昭和51年	36	55	14
昭和52年	41	71	22
昭和53年	39	60	26
昭和54年	30	43	10
昭和55年	46	90	15
昭和56年	30	46	12
昭和57年	26	33	8
昭和58年	18	34	6
昭和59年	23	41	6
昭和60年	30	41	9
昭和61年	22	38	6
昭和62年	35	52	4
昭和63年	26	46	5
平成元年	31	45	5
平成2年	32	52	1
平成3年	29	45	3
平成4年	33	57	4
平成5年	28	44	4
平成6年	16	23	1
平成7年	30	42	2
平成8年	21	34	3
平成9年	28	44	6
平成10年	27	39	4
平成11年	20	34	2
平成12年	29	40	0
平成13年	31	52	3
平成14年	37	56	6
平成15年	38	50	3
平成16年	44	61	2
平成17年	40	49	2
平成18年	26	33	1
平成19年	29	44	3
平成20年	40	56	3
平成21年	24	50	0
平成22年	27	34	0
平成23年	17	21	1
平成24年	14	18	0
平成25年	16	21	0
平成26年	27	33	1
平成27年	29	46	1
計	2166	3395	897

昭和38年～昭和55年：
厚生省 食中毒事件録から
引用、作成

昭和56年～平成27年：
厚生労働省 食中毒統計か
ら引用、作成

<別添資料 2> フグから分離されたテトロドトキシンを産生すると報告された細菌（1987-2011年）

年	TTX を産生すると報告された細菌	起源
1987	<i>Pseudomonas</i> 属	コモンフグの皮
1987	<i>Vibrio alginolyticus</i>	ナシフグの腸
1989	<i>Shewanella putrefaciens</i>	クサフグの腸
2000	<i>Vibrio</i> 属	ナシフグの腸
2004	<i>Microbacterium arabinogalactanolyticum</i>	クサフグの卵巣
2004	<i>Serratia marcescens</i>	オキナワフグの皮
2004	<i>Vibrio alginolyticus</i>	コモンダマシの腸
2005	<i>Actinomyces</i> 属	トラフグの卵巣
2005	<i>Bacillus</i> 属	トラフグの卵巣、肝臓及び腸
2005	<i>Nocardiosis dassonillei</i>	トラフグの卵巣
2007	<i>Proteobacteria</i> , CFB group*, <i>Spirochaetales</i>	メフグの皮、腸、卵巣及び肝臓
2010	<i>Aeromonas</i> 属	メフグの卵巣
2010	<i>Bacillus</i> 属	メフグの卵巣
2010	<i>Lysinibacillus fusiformis</i>	メフグの肝臓
2011	<i>Raoultella terrigena</i>	クサフグの腸

*CFB group: Cytophage-Flavobacterium-Bacteroidetes

（別添資料 2 参照 1）から引用、作成

<別添資料 2 参照>

1. Yu V C-H, Yu P H-F, Ho K-C, Lee F W-F. Isolation and identification of a new tetrodotoxin-producing bacterial species, *Raoultella terrigena*, from Hong Kong marine puffer fish *Takifugu niphobles*. *Mar Drugs*, 2011; 9: 2384-2396

<別添資料 3> 検査部位（R4 部位）の妥当性について

2012年に日本近海で漁獲された天然トラフグの肝臓71検体を試料として（うち58検体は冷蔵（生肝臓）、13検体は採取後直ちに凍結）、肝臓の滑らかな面を表側、消化管との隣接面を裏側、肝門脈との結合部を上部として左右に2分割し、更に上下の全長を均等に5分割して10部位（L1～L5及びR1～R5）に分けた（図1）。

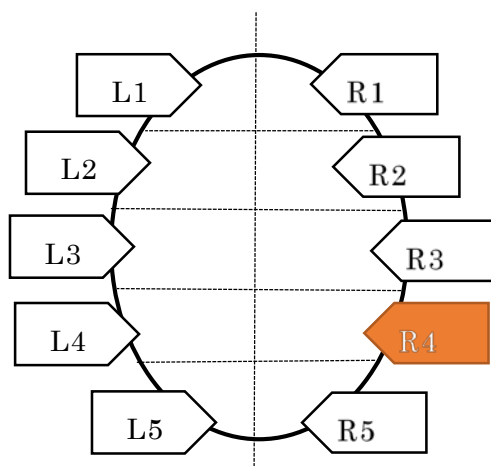


図1. 肝臓の検査部位概要：消化管との隣接面が裏側、肝門脈との結合部を上部とする
（別添資料3 参照1の図1を引用、改変して作図）

厚生労働省監修 食品衛生検査指針 理化学編 フグ毒マウス検査法（参考法）
27（別添資料3 参照2）に準じ、各部位をホモジナイズ後、通常はホモジネート（懸濁液）の2倍量又は試料量が少ない場合は3～5倍量の0.1%酢酸溶液を加えて加熱抽出し、それぞれホモジネートを含め、4、5又は6倍量に定容した後、遠心分離し、上清を試験液とし、必要に応じて適宜希釈の上、ddY系雄マウス（体重19～21g）の腹腔内に投与し、マウスの致死時間から1g当たりの毒力を算出した²⁸。

その結果、生肝臓58個体のうち、16個体は10部位全てがマウスに毒性を示し、22個体は全ての部位で毒力が未検出であった。4個体は一部の部位で毒力が認められ、残り16個体は1部位のみのマウス試験法に基づき無毒とされた。

全10部位にマウス毒力が認められた生肝臓（n=16（検体番号 No.1～14、32、

²⁷ 社団法人 日本食品衛生協会．厚生労働省監修．食品衛生検査指針 理化学編，2005；661-666。

²⁸ 3、4、5又は6倍量の定容により、検出下限値はそれぞれ3、4、5又は6 MU/g としている。

33) 別添資料 4 参照) について、個体別に平均毒力を 1 とし各部位の相対毒力を求め、それらを部位ごとに平均して比較したところ、おおむね中央部の毒力が強く、両端の毒力が弱い傾向がみられた。各部位の相対毒力について、左右と上下の 2 要因に分けて二元配置分散分析により解析したところ、有意水準 5 % で要因間の交互作用は認められなかった ($p=0.054$)。そこで、要因ごとに評価したところ、左右では右の方の相対毒力が強く ($p=0.0007$)、上下では中央の部位 4 の毒力が他の部位よりも強かった ($p=0.00005$)。また、R4 の毒力を 1 とすると他の部位の相対毒力の平均 (\pm 標準偏差) は 0.88 ± 0.21 、最大値は 1 個体における L1 部位の 1.7 であった。

<別添資料 3 参照>

1. 谷口香織, 高尾秀樹, 新名真也, 山中祐二, 岡田幸長, 中島梨花 他.天然トフラグ肝臓の毒性分布. 食品衛生学雑誌, 2013; 54(4): 277-281
2. 社団法人 日本食品衛生協会. 厚生労働省 監修. 食品衛生検査指針 理化学編. 2005: 661-666

<別添資料 4> 天然トラフグ肝臓における毒力の分布（16 個体）

個体 番号	生/ 凍結	肝臓重量 (g)	平均毒力 (MU/g)*	部位別毒力 (MU/g)										最大値 /R4	最大値 /最小値
				R1	R2	R3	R4	R5	L1	L2	L3	L4	L5		
1	生	101.28	709.050	824.850	829.035	703.950	830.250	602.370	385.920	650.100	707.655	685.020	744.000	1.000	2.151
2	生	68.18	540.721	467.325	477.240	577.830	581.400	426.420	455.070	518.565	609.000	622.425	391.400	1.071	1.590
3	生	79.32	384.328	373.500	404.363	441.330	437.580	424.778	325.177	307.988	365.670	298.350	293.760	1.009	1.502
4	生	74.42	346.902	506.625	429.345	386.325	419.738	366.030	360.000	267.900	285.158	239.828	258.825	1.207	2.112
5	生	140.23	283.443	294.201	296.676	297.198	336.474	212.040	233.376	278.883	279.450	226.575	201.960	1.000	1.666
6	生	72.03	236.555	226.908	248.220	231.240	264.216	197.600	248.352	230.346	237.510	216.788	221.760	1.000	1.337
7	生	136.86	214.569	189.090	254.363	271.961	219.555	215.678	163.875	189.360	185.895	212.726	172.328	1.239	1.660
8	生	61.27	194.664	175.224	221.160	223.440	218.400	163.800	158.148	168.192	174.420	209.898	185.250	1.023	1.413
9	生	64.05	135.791	128.115	122.304	179.046	144.750	159.705	86.658	132.696	143.820	146.250	88.140	1.237	2.066
10	生	99.28	97.304	94.620	84.390	91.542	121.191	67.053	80.850	92.316	100.800	118.656	89.388	1.000	1.807
11	生	71.72	78.839	119.808	100.464	82.416	88.128	55.224	51.216	54.506	67.704	74.970	77.805	1.359	2.339
12	生	71.04	34.224	37.572	33.233	33.316	38.025	9.686	21.645	38.894	40.689	29.997	41.688	1.096	4.304
13	生	73.24	11.593	11.172	12.043	12.418	12.106	7.644	9.850	11.567	11.052	12.778	10.388	1.056	1.672
14	生	71.26	10.346	13.317	7.081	8.767	8.550	10.138	14.625	11.464	12.168	11.290	9.552	1.711	2.065
32	生	697.42	642.164	347.400	479.200	820.500	672.600	586.200	316.900	637.900	740.000	695.000	644.400	1.220	2.589
33	生	152.78	8.859	8.583	10.654	9.747	10.231	6.577	8.613	9.727	6.832	8.309	7.391	1.041	1.620

* 平均毒力 (MU/g) : 肝臓の個々の部位の毒力を足しあげた総毒量を、肝臓重量で割って算出する。

提案者から提出された資料を基に作成

<別添資料5> 天然トラフグ肝臓における毒力の分布（42 個体）

個体番号	生/凍結	肝臓重量 (g)	平均毒力 (MU/g)*	部位別毒力 (MU/g)										最大値 /R4
				R1	R2	R3	R4	R5	L1	L2	L3	L4	L5	
1	生	101.28	709.050	824.850	829.035	703.950	830.250	602.370	385.920	650.100	707.655	685.020	744.000	1.000
2	生	68.18	540.721	467.325	477.240	577.830	581.400	426.420	455.070	518.565	609.000	622.425	391.400	1.071
3	生	79.32	384.328	373.500	404.363	441.330	437.580	424.778	325.177	307.988	365.670	298.350	293.760	1.009
4	生	74.42	346.902	506.625	429.345	386.325	419.738	366.030	360.000	267.900	285.158	239.828	258.825	1.207
5	生	140.23	283.443	294.201	296.676	297.198	336.474	212.040	233.376	278.883	279.450	226.575	201.960	1.000
6	生	72.03	236.555	226.908	248.220	231.240	264.216	197.600	248.352	230.346	237.510	216.788	221.760	1.000
7	生	136.86	214.569	189.090	254.363	271.961	219.555	215.678	163.875	189.360	185.895	212.726	172.328	1.239
8	生	61.27	194.664	175.224	221.160	223.440	218.400	163.800	158.148	168.192	174.420	209.898	185.250	1.023
9	生	64.05	135.791	128.115	122.304	179.046	144.750	159.705	86.658	132.696	143.820	146.250	88.140	1.237
10	生	99.28	97.304	94.620	84.390	91.542	121.191	67.053	80.850	92.316	100.800	118.656	89.388	1.000
11	生	71.72	78.839	119.808	100.464	82.416	88.128	55.224	51.216	54.506	67.704	74.970	77.805	1.359
12	生	71.04	34.224	37.572	33.233	33.316	38.025	9.686	21.645	38.894	40.689	29.997	41.688	1.096
13	生	73.24	11.593	11.172	12.043	12.418	12.106	7.644	9.850	11.567	11.052	12.778	10.388	1.056
14	生	71.26	10.346	13.317	7.081	8.767	8.550	10.138	14.625	11.464	12.168	11.290	9.552	1.711
15	生	106.76	n.d.	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
16	生	79.90	n.d.	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
17	生	102.50	n.d.	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
18	生	88.48	n.d.	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<5.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
19	生	72.05	n.d.	<3.0	<3.0	<4.0	<3.0	<3.0	<4.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
20	生	70.68	n.d.	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<4.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
21	生	56.15	n.d.	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
22	生	63.55	n.d.	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
23	生	92.73	n.d.	<4.0	<3.0	<3.0	<3.0	<5.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
24	生	98.11	n.d.	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
25	生	111.23	n.d.	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<5.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
26	生	93.65	n.d.	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<5.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
27	生	60.35	n.d.	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<6.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
28	生	144.80	n.d.	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
29	生	135.92	n.d.	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
30	生	161.28	n.d.	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
31	生	176.58	n.d.	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
32	生	697.42	642.164	347.400	479.200	820.500	672.600	586.200	316.900	637.900	740.000	695.000	644.400	1.220
33	生	152.78	8.859	8.583	10.654	9.747	10.231	6.577	8.613	9.727	6.832	8.309	7.391	1.041
34	生	532.40	n.d.	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
35	生	113.59	n.d.	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
36	生	104.10	n.d.	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
37	生	158.30	n.d.	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
38	生	88.41	n.d.	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
39	生	71.41	n.d.	3.558	<3.0	<3.0	<3.0	<4.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
40	生	109.17	n.d.	3.069	<3.0	<3.0	<3.0	<5.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	-
41	生	304.36	n.d.	3.2130	<3.0	<3.0	3.3465	3.6414	3.3915	3.1968	3.7926	3.7149	3.6456	1.133
42	生	120.70	n.d.	<3.0	<3.0	3.499	3.690	3.107	<3.0	<3.0	3.475	3.272	3.276	1.000
43	凍結	674.6	392	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44	凍結	537.4	202	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45	凍結	430.1	183	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46	凍結	514.6	153	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47	凍結	361.6	148	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48	凍結	541.7	125	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
49	凍結	404.6	115	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	凍結	264.6	82.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
51	凍結	373.3	25.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
52	凍結	348.9	n.d.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
53	凍結	242.5	n.d.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
54	凍結	127.7	n.d.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
55	凍結	241.1	n.d.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* 平均毒力 (MU/g) : 肝臓の個々の部位の毒力を足しあげた総毒量を、肝臓重量で割って算出する。

** マウスに投与する試験液の作製方法により検出下限値が異なる場合がある。

提案者から提出された資料を基に作成

<別添資料 6> テトロドトキシン類縁体の毒性

TTX 又は類縁体	試験方法	毒性	用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重)	マウスの系統
TTX	腹腔内投与	MLD	8	CF1 マウス
		LD ₅₀	8.5	ddY マウス
		LD ₅₀	10.7	Kunming マウス
		LD ₁₀₀	12	CF1 マウス
	経口投与	LD ₅₀	332	ddY マウス
		LD ₅₀	532	Kunming マウス
		LD ₁₀₀	600	BALB/c マウス
	静脈内投与	LD ₅₀	8.2	詳細記載なし
11-oxo-TTX	腹腔内投与	LD ₉₉	16	ddY マウス
4- <i>epi</i> -TTX	腹腔内投与	LD ₅₀	64*	ddY マウス
6- <i>epi</i> -TTX	腹腔内投与	LD ₅₀	60	ddY マウス
5-Deoxy-TTX	腹腔内投与	MLD	>320	ddY マウス
11-Deoxy-TTX	腹腔内投与	LD ₅₀	71	詳細記載なし
6,11-Dideoxy-TTX	腹腔内投与	LD ₅₀	~420	ddY マウス
8,11-Dideoxy-TTX	腹腔内投与	MLD	>700	ddY マウス
5,6,11-Trideoxy-TTX	腹腔内投与	MLD	750	詳細記載なし
4,9-Anhydro-TTX	腹腔内投与	LD ₅₀	490*	ddY マウス
11-nor-TTX-6(<i>S</i>)-ol	腹腔内投与	LD ₅₀	54	詳細記載なし
11-nor-TTX-6(<i>R</i>)-ol	腹腔内投与	LD ₉₉	70	詳細記載なし
Chiriquitoxin	腹腔内投与	LD ₅₀	14*	ddY マウス
4- <i>S</i> -Cysteinyl-TTX	腹腔内投与	MLD	>140	ddY マウス
4- <i>S</i> -Glutathionyl-TTX	腹腔内投与	MLD	>860	ddY マウス

(別添資料 6 参照 1) から引用、作成

MLD：最小致死量, LD₅₀：50%致死量, LD₉₉：99%致死量, LD₁₀₀：100%致死量

*：本文献の表中に引用されている参照文献では、MUで報告されている。

類縁体の中で、テトロドン酸の毒性については、マウスの静脈内投与試験において、300 mg / kg の投与量でも致死とならなかったことから、テトロドン酸の MLD の値は、300 mg / kg よりも大きいとされている(別添資料 6 参照 2)。

<別添資料 6 参照>

1. Botana LM. SEAFOOD and FRESHWATER TOXINS. PHARMACOLOGY, PHYSIOLOGY, and DETECTION, Third Edition, CRC Press, 2014: 248-253
2. Tsuda K, Ikuma S, Kawamura M, Tachikawa R, Sakai K, Tamura C et al. Tetrodotoxin. VII. On the structures of tetrodotoxin and its derivatives. Chem Pharm Bull, 1964; 12 (11): 1357-1374

自然毒評価書

「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変更点

修正箇所	食品安全委員会第 644 回会合資料 (変更後)	食品安全委員会第 636 回会合資料 (変更前)
P10 L↓15	外部機関の分析によって、 <u>基準値超過</u> の肝臓で TTX が不検出であった場合は、同日に取り上げた肝臓について、不合格を取り消し、毒性検査合格品として特定飲食店において肝臓を提供する（第三段階）。	外部機関の分析によって、 <u>全ての不合格</u> の肝臓で TTX が不検出であった場合は、同日に取り上げた肝臓について、不合格を取り消し、毒性検査合格品として特定飲食店において肝臓を提供する（第三段階）。

※修正箇所は、第 636 回会合資料におけるページ数、行数。

P ; ページ数、L↓ ; 当該ページの下から数えた行数

「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する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成29年2月1日～平成29年3月2日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 12通

4. 頂いた意見・情報及びかび毒・自然毒等専門調査会の回答

頂いた意見・情報のうち、内容が共通する意見につきましては、冒頭部分で「（1）かび毒・自然毒等専門調査会の回答（共通部分）」として、回答しています。

頂いた各意見・情報については、「（1）かび毒・自然毒等専門調査会の回答（共通部分）」の後に「（2）個別の意見・情報に対するかび毒・自然毒等専門調査会の回答」で記載し、回答が共通する意見・情報については「（1）かび毒・自然毒等専門調査会の回答（共通部分）」Ⅰ～Ⅶ参照として整理しています。また、頂いた各意見・情報については、内容ごとに分割し、それぞれについて回答しています。

なお、各意見・情報は頂いたものをそのまま掲載しています（下線含む）。

（1）かび毒・自然毒等専門調査会の回答（共通部分）

Ⅰ 毒化機構に対する意見・情報の回答

食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会は、厚生労働省から諮問を受け、科学的知見に基づいて客観的かつ中立公正に審議を行っています。

食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会は、厚生労働省からの、「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関する食品健康影響評価の依頼を踏まえ、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ついて、提案者（佐賀県及び佐賀県内事業者）から提出された資料を用いて検討を行いました。その結果、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等、不明な点が多いことが確認されました。

以上の毒化機構に関する未解明な点を考慮すると、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、その危害要因及び制御すべき点を特定することができず、現時点においては、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結論付けました。

II 個別検査の方法（HPLC-FL法）に対する意見・情報の回答

今回提案された方法は、特定事業者の管理下で陸上養殖されたトラフグについて、特定事業者が個体ごとに肝臓の一部（R4部位）のTTX濃度をHPLC-FL法により分析し、検出下限値以下（社内合格基準値以下）の場合、特定事業者経営の飲食店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というものです。

今回の評価では、HPLC-FL法が、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いることは確認しております。

しかしながら、特定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法を用いる機器分析で分析したデータはありません。

また、今回フグの有毒部位のTTXを分析する方法として提案されたHPLC-FL法について、食品の安全性を日常的に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ありません。

今回の提案のように、食品が安全であることを確認するための試験を実施する場合は、試験法の妥当性確認、すなわちデータの信頼性を客観的に証明すること

が重要となります。さらに、日々の分析の操作や分析結果が正常に保たれているかどうかを確認する内部精度管理を実施することや、自らの分析結果を客観的に評価するため、外部精度管理を実施することも重要です。

しかしながら、今回の提案においては、分析に用いる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、特定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りません。また、提案された検査法の妥当性及び分析の精度管理については、今後検討することとしています。

以上のことから、提案された個別の毒性検査の方法が、特定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と結論付けました。

本提案は、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濃度が検出下限値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す。このような管理体制の変更については、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ります。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ます。

III 肝臓の検査部位（R4部位）に対する意見・情報の回答

提案者から提出された天然トラフグ 42 個体の肝臓を用いた解析の結果では、トラフグ肝臓の R4 部位が、相対的な毒力が統計的に有意に強いとの結果が示されています。

しかしながら、R4 部位の毒力が強いことについては解剖学的、生理学的に説明可能な知見は報告されておりません。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ります。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、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としました。

IV TTX 類縁体に対する意見・情報の回答

TTX には様々な類縁体が報告されており、トラフグの肝臓においては、TTX の他、4-*epi* TTX、4,9-anhydro TTX、テトロドン酸等の類縁体が検出されたとの報告があります。コモンフグ (*Takifugu poecilonotus*) からは 11-oxoTTX が検出されたとの報告がありますが (参照 43)、11-oxoTTX は、TTX と比較し、*in vitro* 試験により Na チャンネル阻害作用が同等～5 倍強いことが報告されており、類縁体のなかでも毒性が強いことが示唆されています (参照 47, 48)。

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蓄積量については網羅的に分析したデータは報告されていません。

これらのことから、分析対象物質を 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上で妥当であるかについて判断することはできないと結論付けました。

V 麻痺性貝毒に対する意見・情報の回答

麻痺性貝毒 (PSP) については、現時点ではトラフグの肝臓から PSP を検出し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ます。PSP によるフグの毒化機構についても不明な点が多く、陸上養殖トラフグの肝臓に PSP が蓄積する可能性を否定できないとされました。

これらのことから、分析対象物質を 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上で妥当であるかについて判断することはできないと結論付けました。

VI 専門調査会の審議体制に対する意見・情報の回答

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 11 条第 3 項においては、食品安全委員会が行う食品健康影響評価は、その時点において到達されている水準の科学

的知見に基づき客観的かつ中立公正に行われなければならないことが規定されています。

専門調査会における調査審議等に当たっては、当該調査審議等を行う専門調査会の専門委員が調査審議等の対象品目の申請資料の作成に密接に関与している場合等、中立公正な評価の確保の観点から、専門調査会における当該調査審議等に当該専門委員が参加することが適当でない場合もあります。

今回の諮問案件は、佐賀県及び佐賀県内事業者からの提案を受け、厚生労働省から食品健康影響評価を依頼されたものであり、本諮問案件の調査審議等を行った食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会の3名の専門委員のうち、1名は本諮問案件に係る申請資料の作成に関与しており、他2名は提案者である佐賀県が本提案を審議するために設置した「第三者評価委員会」の委員又は関係者として、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した。

よって、食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会においては、「食品安全委員会における調査審議方法等について」（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づき、上記3名の専門委員は本諮問案件の調査審議等に参加できないことを確認しました。

一方、フグ毒に関する最新の科学的知見に基づき評価を行う観点から、フグ毒に関係する分野の学識経験者として、新たに3名の専門家を専門参考人として招聘し、ご意見を伺っております。

VII 諮問の必要性に対する意見・情報の回答

食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会は、厚生労働省から諮問を受け、科学的知見に基づいて客観的かつ中立公正に審議を行っています。

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号では、関係各大臣は、食品衛生法第6条第2号ただし書に規定する「人の健康を損なうおそれがない場合」を定めようとするときは、食品安全委員会の意見を聴かなければならないとされています。

2016年4月、食品安全委員会は厚生労働省から、食品安全基本法の規定に基づ

き、食品衛生法第 6 条第 2 号ただし書に規定する「人の健康を損なうおそれがない場合」として、「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」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たことから、食品健康影響評価を実施したものです。

頂いたご意見はリスク管理機関である厚生労働省へ情報提供します。

(2) 個別の意見・情報に対するかび毒・自然毒等専門調査会の回答

※同じ<番号>は、同じ方から頂いた意見・情報を示しています。

枝番号は、頂いた意見・情報を、便宜上内容ごとに分割したものととなります。

< 1 > 個別の意見・情報

ふぐ肝の禁止。当然の事であり、そういう結果を出して頂いたことに感謝いたします。条件付きであっても、流通を認めた場合、必ず「ふぐ肝に毒はない、食べられる」と誤解する人が出てきます。私自身、そう思うかも知れません。結果、条件を逸脱した製品が消費者の口に入ることとなり、中毒が出て、最悪死者が出てしまう。人の命に関わる食べ物である以上、今後も万全の安全対策を講じる必要があると思います。

< 1 > かび毒・自然毒等専門調査会の回答

食品安全委員会では、今後も、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、科学的知見に基づき、客観的かつ中立公正に食品についてリスク評価を行ってまいります。

リスク管理措置については、食品安全委員会の答申を踏まえ、リスク管理機関において検討されるものであるため、頂いたご意見はリスク管理機関である厚生労働省に情報提供します。

< 2 > 個別の意見・情報

無理矢理解禁する必要性があるのでしょうか。美味しいかも知れないし、もし解禁になれば地域振興に繋がるかも知れない。でも、安全性が科学的に100%証明されていない以上、解禁はあり得ないと思います。仮に個別検査で安全性が確認されるとしても、消費者に対し、ふぐ肝臓の毒性・危険性が誤って伝わる可能性があるのではないのでしょうか。亡くなった命は戻ってきません。今後も禁止のままをお願いします。

< 2 > かび毒・自然毒等専門調査会の回答

食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会は、厚生労働省から諮問を受け、科学的知見に基づいて客観的かつ中立公正に審議を行っています。

今回の提案のうち、個別の毒性検査の方法については「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」Ⅱを御参照ください。

リスク管理措置については、食品安全委員会の答申を踏まえ、リスク管理機関において検討されるものであるため、頂いたご意見はリスク管理機関である厚生労働省に情報提供します。

< 3 > - 1 個別の意見・情報

対象となるべき海面は、佐賀県唐津市呼子におけるトラフグ陸上養殖場で、その環境で養殖されたトラフグ肝臓の毒性試験法としての機器分析検査法の妥当性であって、天然の海水面も熱帯海水域も対象外である。この対象となる養殖水槽における養殖トラフグの魚介毒汚染リスクについての議論がなかったのは残念である。

Academic comments

1) 提案者の陸上フグ養殖水槽で飼育されるトラフグのPSP毒化はありうるか

提案者のトラフグ養殖に使用される海水は玄界灘から採水され、殺菌濾過されていることから、飼育水にはPSP産生プランクトン渦鞭毛藻 dinoflagellate や

ラン藻類 cyanobacterium の混入がなく、これらによるブルーム（水の華）の発生はない。トラフグはプランクトン feeder でないこと、また、これら有毒プランクトンの発生はこれまで玄界灘でないこともあり、水槽内のトラフグの PSP の毒化は、二重、三重にもありえないのでトラフグの肝臓の PSP 検査は理論的には必要ない。

本提案の中で、フグ毒の分析は常時機器で行い、定期的にフグ毒の公定法マウス assay で validation を確認する。この際、万が一にも PSP があれば加算されるので検出可能である。

2) フグの毒化機構は不明でなく食物連鎖

(1) 無毒の餌で養殖したトラフグは無毒であった。

長年にわたって文部科学省の科学研究：個人研究 C（数回）：ツムギハゼにかかわる（フグ毒）研究：代表者野口玉雄、総合研究 A（昭和 58, 59 年）重要貝類の毒化機構とその有毒成分に関する研究：研究代表者橋本周久、研究分担者野口玉雄他、総合研究 A（平成 2, 3 年）：フグ毒保有動物の毒化機構とくにフグ毒の動態に関する研究：研究代表者宮澤啓輔、研究分担者野口玉雄他、地域連携推進研究（2）（平成 12, 13 年）：フグ毒などを用いたフグ養殖—免疫力上昇と魚病予防：研究代表者野口玉雄、研究分担者荒川 修他、基盤研究（A）（2）（平成 14, 15, 16 年）：フグ毒を用いたフグ養殖—免疫力上昇と魚病研究：研究代表者荒川 修、研究分担者野口玉雄他、厚生科学研究：研究代表者熊谷 進、研究分担者野口玉雄他など、フグの毒化機構解明などフグ毒にかかわる研究に従事した。

その中で、1979 年に静岡県清水で発生したボウシュウボラ中毒の原因物質がフグ毒であることが分かり、その毒化はボウシュウボラが食べる餌のフグ毒保有のトゲモミジガイ（ヒトデ）による食物連鎖であることが想定され、そのモデル実験により証明された。このことから、フグの毒化も食物連鎖によることが予測され、これを裏付ける東京湾で採取された有毒種ヒガンフグの消化管からフグ毒保有が明らかにされた小型巻貝アラレガイの殻およびワレカラの断片が発見された。

当時トラフグの乱獲による資源の枯渇により、トラフグ養殖が盛んに行われていた九州を中心に8つの県の網生簀（海面）で養殖された成魚（4258 個体）の肝臓（主として）につき、フグ毒検査（マウス assay、一部 LC-MS 分析）したところ、全てが無毒で、フグの食物連鎖による毒化説が支持された。

次いで人の管理下に置かれた佐賀県唐津市呼子の陸上養殖で、2001-2016 年にわたって出荷サイズの肝臓、一部の卵巣につき毎年マウスを使って毒性検査（一部 LC-MS 分析）したところ、6138 個体（5999 個体：肝臓、139 個体：卵巣）が無毒であった。すなわち、無毒の餌を与えればフグは毒化しないというフグ毒化の食物連鎖理論の必要条件をモデル実験で確認した。モデルを使って仮説を16回確認したことは、仮説が理論的に正しいと証明されたことになる。別途、無毒フグにフグ毒を含む餌を与えると毒量依存的に毒化すること（T. Noguchi, O. Arakawa: Mar. Drug 2008, 6, 220-242）が実証された。さらに、フグの毒化が実際に自然界でも、食物連鎖によることが Itoi らにより実証された。

(Itoi S, Kozaki A, Komori K, Tsunashima T, Noguchi S, Kawane M, Sugita H. Toxic Takifugu pardalis eggs found in Takifugu niphobles gut: Implication for TTX accumulation in pufferfish. *Toxicon*, 2015; 108:141-146 and Appendix A (Supplementary data)。

天然のクサフグがヒガンフグ卵捕食によるフグ毒毒化について2012年から2015年にかけて得られた天然のクサフグの消化管内から TTX が検出されたことからクサフグが自然界で実際に食物連鎖による毒化が示唆された。

(2) フグの毒化機構が食物連鎖でないことを示す実例がない

フグの毒化について外因説は証明できるが内因説であるフグ自身が作る生合成は知られていない

(3) フグ毒産生菌でフグの毒化は説明できない

フグの毒化が餌以外の外的要因として考えられるのは、寄生または共生するフグ毒産生菌であるが、これまでに、フグ毒を保有するスベスベマンジュウガニの腸内にいるフグ毒産生菌 *Vibrio alginolyticus* などから僅かな TTX 並びにその誘

導体が産生された。これまで最大の TTX として、石垣島スベスベマンジュウガニの腸内から分離した *Vibrio* V111 500ml 培養で 30MU TTX があるが、僅かな毒量で、天然トラフグがもつフグ毒量をフグ毒産生菌で説明するには天文学的な数の細菌が必要で、あり得ない。

< 3 > - 1 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」 I 及びIV参照

なお、食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会における調査審議において、養殖場で使用する海水における菌の除去がどの程度行われているのか等について確認したい旨の意見が専門委員より出されました。これらの意見を踏まえ、平成28年6月9日付け府食第396号「食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について」において補足資料の提出の依頼を行ったところ、「滅菌・殺菌方法及び滅菌・殺菌後の海洋細菌の除去率等の検査データを示していただきたい」という専門調査会からの質問に対しては、提案者側から「検査データはない」という回答がありました。

また同じく補足資料として、検査法の適正さ確保のため、実施時期を設定した上で、年2回マウス検定法を実施するとの提案内容について、詳細な実施規定の提出を依頼したところ、提案者側からは、詳細な実施規定は今後作成する予定との回答がありました。

Itoi et al. の論文については、食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会においても確認いたしました (参照 12)。本論文では、消化管内からヒガンフグの卵が確認されたとする卵摂食群と卵が確認できなかったとする卵非摂食群の消化管内容物の TTX 総量を LC/MS-MS 法で分析したところ、卵摂食群が卵非摂食群に比べて高い結果が得られています。一方、卵摂食群の皮、肝臓等のその他の組織の TTX 総量のデータは記載されていましたが、卵非摂食群の個体の TTX 総量のデータは記載されておりました。このため、本論文からは、フグの卵の摂食がトラフグの毒化にどのような影響をおよぼしているのかについて情報が得られませんでした。

TTX を産生すると報告された細菌の論文については、食品安全委員会かび毒・

自然毒等専門調査会においても確認いたしました。今回の諮問では、2005年評価書における評価後に TTX を産生すると報告された細菌に関する新たな知見として、2011年及び2013年に公表された参考文献が提案者側から提出されました（参照 28、29）。TTX 保有生物等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、実験室で培養されたこれらの細菌の培養液から検出される TTX の量はかなり少なく、また、本文献が公表された 2013年時点において、これらの細菌での TTX の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されています。

< 3 > - 2 個別の意見・情報

Conclusion

本提案による陸上養殖環境下で養殖されるトラフグの PSP 毒化は、上記の理由で考えられない上、2001-2016年にわたるマウス毒性試験（6138 個体）と一部試行した LC-MS 分析の結果、無毒（<10 MU/g）で、毒化が内因的でなく外因的な食物連鎖である必要条件を満たした。

前述のように、提案した環境下では、フグ肝の毒性試験に PSP 毒性試験をする必要はなく、機器による TTX 検査法（定期的に TTX 定量法の公定法マウス assay で validation を確認する）で十分である。

一つの現象を実証するのに直接再現できない場合、そのモデルを構築し、仮説を立てて、その現象が再現できれば、その仮説は正しい。これが学術的証明である。かくして本提案による無毒の餌で養殖したトラフグの肝臓は、無毒であることを 16 回証明した。この提案の前にすでに 8 県の海面で、1981-2003 年にかけて無毒の餌で養殖したトラフグ 4258 個体の肝臓がマウス assay と LC-MS 分析から無毒であることを確認した。他方、クサフグについて、実験的に卵から無毒の餌で養殖されたクサフグは無毒で、TTX を与えると毒化する食物連鎖による毒化が確かめられている。

フグや PSP の毒量測定に常用しているマウス assay、LC-MS 法に加えて、最近、ラットの海馬ニューロンを使って、これらの毒の生体内の Na チャンネルに

おける Na 電流の阻害から毒量を測定するパッチクランプ法により、当該の海面及び陸上養殖されたトラフグの肝臓の毒性が測定され、無毒と確認された（熊本保健科学大学 data）。この結果は、本提案のデータを支持している。

フグ肝の規制解除に対して、現状維持（禁止）ではリスクはないが発展はない。リスクのない食品はない、本提案の養殖フグの肝臓を検査して無毒ならば許可すべきである。新しい事態には不振産業の発展、地域振興などを考慮すべきである。フグ毒の研究歴があり、実績経験ある専門家（食品安全委員会、専門委員）の正しいリスク評価を期待したい。

1983 年以降すべてのフグ肝は焼却するよう規制されている。我々の先祖が開発した伝統食品フグ肝を無毒フグの生産によって安心安全なフグ肝として復活させて、フグ食文化の発展に貢献することを期待したい。

< 3 > - 2 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答（共通部分）」 I 及び II 参照

リスク管理措置については、食品安全委員会の答申を踏まえ、リスク管理機関において検討されるものであるため、頂いたご意見はリスク管理機関である厚生労働省に情報提供します。

< 4 > - 1 個別の意見・情報

今回の佐賀県の提案は、現行の規制の下でトラフグ肝臓を食として提供しようとするものであり、規制の部分的緩和を求めた特区の提案とは基本的に異なる。

昭和 58 年に発出された「フグの衛生確保について」の局長通知では、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部位を規定し、それ以外の部位については、「個別の毒性検査により有毒でないことを確認した上で販売等する場合」を除き、販売等が認められないものであること、とされている。言い換えれば、個別の毒性検査により有毒でないことを確認すれば販売等してもよい、ということになる。同様に、「フグの衛生確保について」の課長通知でも、局長通知で規定された可食部以外の部位は、食品として販売等が認

められないものとして取り扱うが、「個別の毒性検査によりその毒力がおおむね 10 MU/g 以下であることを確認した部位のみを販売等する場合は、この限りでないこと」と明記されている。佐賀県の提案は、個別の検査により有毒でないことを確認することを前提としているので、当該提案により取り扱われる養殖トラフグの肝臓を「人の健康を損なうおそれがない場合」として新たに定める必要はない。したがって、そもそも食品安全委員会の意見を聴く必要のない事項と考えられる。

< 4 > - 1 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」 VII 参照

< 4 > - 2 個別の意見・情報

2005 年の評価書では、毒化機構が十分に解明されていないので、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できず、またデータが不十分なため当該養殖方法が恒常的にトラフグの無毒化に有効であるかどうかの判断が難しいとされたが、今回の提案ではこれらの点への対処として個別の毒性検査を導入している。最終的に個別の検査によって毒の有無を確認する以上、フグの毒化機構が解明されているか否かは問題にならないはずである。

一方、フグ毒検査の標準的な方法として、「食品衛生検査指針」のフグ毒試験法(参考法)がある。この試験法は、TTX を検査対象としたものであり、「注解および留意点」の項に「熱帯産のフグの場合、フグ毒テトロドトキシンのほかに別項で述べる麻痺性貝毒の一成分サキシトキシンがしばしばかなりの濃度で混在するので、マウス試験の結果には注意を要する。しかし、日本産フグの場合、麻痺性貝毒の含量はテトロドトキシンの比べて著しく小さく、マウス試験の結果にはほとんど影響を与えない」と明記されている。また、同項には「アルカリとの短時間の加熱では強い蛍光をもつ分解物を生成し、この反応を利用した蛍光-高速クロマトグラフィーが開発されている。--中略--これらの機器分析を用いることにより、フグやフグ毒をもつそのほかの生物に存在するテトロドトキシンの同族

体を精度よく分離、定量することができる」との記述もある。すなわち、厚生労働省が指針としていおり、かつ評価書でも標準的な方法として取り扱われているフグ毒の検査法には、日本産フグの場合、麻痺性貝毒を考慮する必要はなく、HPLC-FL 法でも問題がないと記載されていることになる。

< 4 > - 2 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」Ⅱ及びⅤ参照

< 4 > - 3 個別の意見・情報

以上のように、評価書の内容と現行のフグ食規制との間にはきわめて大きな齟齬がある。「フグの衛生確保について」の通知で、可食とされているフグの種類及び部位の中には、弱毒のものも含まれる。また、同通知の別表1の注には、「ここに掲載されていないフグであっても、今後、鑑別法及び毒性が明らかになれば追加することもある」と記載されている。さらに、フグ輸出の要望も高く、ゼロリスクを求めて必要以上にハードルを上げると、今後フグの関連産業の発展に大きな陰を落とすことになりかねない。

< 4 > - 3 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

本諮問案件は厚生労働省から食品安全委員会へ、食品衛生法第6条第2号ただし書の規定に基づき、「人の健康を損なうおそれがない場合」として、「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」を追加することについて、食品健康影響評価が依頼され、意見を求められたものです。

食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会は、国民の健康保護が最も重要との認識の下、食品の安全性について、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に審議を行っています。フグの伝統食以外に、これまで可食部位ではないとして販売等が禁止されてきたフグの部位について、個別検査を行うことで販売等が認められた事例はありません。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 濃度が検出下限値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ります。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ります。

< 4 > - 4 個別の意見・情報

かび毒・自然毒等専門調査会には、日本を代表するフグ毒研究者であり、直近の 10 年間、厚生労働省の研究事業でフグ等の安全確保推進に寄与してきた専門委員が 2 名在籍しているが、佐賀県側の関係者ということで今回の審議からは外れている。従って、専門参考人としてはフグ毒研究者も出席していたものの、フグ毒を研究主体とする専門委員不在の中で審議が進められており、審議の内容や方向性が偏っていたように思われる。すなわち、安全性を示すようなポジティブなデータはほとんど考慮されることがなく、リスクの“可能性”の追究（しかもほとんどが枝葉末節に関する議論）に終始していたという印象を受ける。佐賀県は、今回の提案に先立ち、厚生労働省の指導の下で第三者評価委員会を立ち上げている。同委員会は、現場での検証も含めて、3 年近い歳月をかけて綿密な評価や改善策の提示・再評価を行っており、最終的には、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ついて、条件付きで「妥当」と判断している。この第三者評価委員会の委員長（日本学術会議会員）は日本水産学会を代表する研究者（学会長経験者）で、委員には前述の専門委員 1 名のほか、フグ毒の専門家や衛生管理の専門家等、各分野の第一人者が加わっており、佐賀県が立ち上げたとはいえ、きわめて中立性が高く、かつ学識の高い組織である。

しかしながら、専門調査会では、冒頭に委員長の形式的な説明があったのみで、その後の審議では、第三者評価委員会での審議の過程や結論について、ほとんど顧みられることがなかった。少なくとも専門参考人として第三者評価委員会委員を招聘し、意見を聴取する機会を設けるべきであったし、関係者を排除したことで、かえって公平性が損なわれていたように思われる。

< 4 > - 4 かび毒・自然毒等専門調査会の回答
「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」 VI参照

< 4 > - 5 個別の意見・情報
<p>今回提案の事業者が陸上養殖したトラフグ肝臓については、2001年から2015年の15年間にわたり、計5999個体の毒性が調べられ、いずれも毒性未検出 (< 2 MU/g 又は < 8 MU/g) との結果が得られている。しかしながら、評価書では「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、その妥当性を確認した試験データはない」とされ、暗に当該毒性調査には信頼性がないという評価を与えている。確かに、参考法と一部変更した方法では、得られる毒性値が多少異なる可能性があることを否定できない。しかしながら、この調査結果の本質は「15年にわたりまったく毒が検出されなかった」という点にあり、検出限界値 (2 MU/g 又は 8 MU/g) が参考法で行った場合の値と正確に一致するのかどうかは枝葉末節である。一部変更した方法は、基本的には AOAC の PSP 試験法とほぼ同等のものであり、調査結果に信頼性がないとする評価は、現在、世界中で行われている貝毒の検査は信頼できないと断じることに等しいと考える。いずれにしても、「15年間にわたりまったく毒が検出されなかった」という事実を著しく軽視しているように思われる。</p>
< 4 > - 5 かび毒・自然毒等専門調査会の回答
「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」 II参照

< 4 > - 6 個別の意見・情報
<p>これまで、トラフグから PSP が検出された例はないし、トラフグ以外のトラフグ属フグから検出された PSP も微量成分でしかない。さらに、トラフグの肝臓は</p>

TTX を顕著に取り込むが、他の一般魚同様、PSP は取り込まないとの研究もある。しかしながら、評価書では「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。PSP によるフグの毒化機構についても不明な点が多く、陸上養殖トラフグの肝臓に PSP が蓄積する可能性を否定することはできない」とされた。フグは種によって毒蓄積能が異なる。食中毒の原因になるほど高濃度の PSP をもつのは、淡水産のフグもしくはトラフグ属とは異なる属のフグに限られる。前述のとおり、「食品衛生検査指針」にも「日本産フグの場合、麻痺性貝毒の含量はテトロドトキシンに比べて著しく小さく、マウス試験の結果にはほとんど影響を与えない」記載されている。しかしながら、審議では「フグに PSP が検出された例がある」ことのみ強調された。食品にゼロリスクはあり得ないのであって、むやみに“可能性”を持ち出すべきではないと考える。11-oxoTTX についても同様である。

< 4 > - 6 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」IV及びV参照

< 5 > - 1 個別の意見・情報

今回の審議結果及び審議進行に疑問を抱きます。

1、審議委員の選出について

まずフグ毒の専門家の出席停止の件です。規定にあるとは言っても 現役 2 人ものふぐ毒の専門委員を出席停止により審議を進められ又、意見も聞かず、そして代理は入れてありましたが計 3 人もの委員を出席停止させ審議を進めふぐ毒の事が専門でない人達で審議結果をだされ事は納得いきません。又審議の提案内容の核心とは違う事に誘導し知識人の会議には程遠い会議でした。国の機関はこのようなして物事を決めて行くのか?と思えば失望いたしました。審議をやり直していただきたい。強く要望いたします。

しかしながらコメントいたします。

< 5 > - 1 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」 VI参照

< 5 > - 2 個別の意見・情報

2、卵巣と肝臓の扱いの平等性について

ふぐの衛生確保について昭和 58 年 12 月 27 日の厚生省環境衛生局長通知は下記の通りです。

記

(1) フグについて食品衛生法第 4 条第 2 号の運用を全国的の統一する観点から、有毒部位の除去という処理により人の健康を損なうおそれがないと認められる部位〔以下「可食部位」という〕並びに長期間塩蔵という処理により人の健康を損なうおそれがないと認められる部位をそれぞれ別表に定めた。

その部位は次の場合を除き、販売がみとめられないものであること。

別表 1 及び別表 1 の 2 に掲げる種類のフグの可食部位以外の部位にあつては、個別の毒性検査により有毒でないことを確認した上で販売等する場合又は別表 2 の塩蔵処理を行った上で、若しくはその原料として販売する場合

(2) 別表 1 及び別表 1 の 2 に掲げる種類以外の積類のフグにあつては、個別の毒性検査により有毒でないことを確認された部位を販売などする場合。

以上

上記のフグは「天然フグ」を想定して、毒性検査により有毒でないことを確認して販売すると考えます。以前は天然トラフグの肝臓を毒性検査なしで食べていたことは事実です。卵巣は肝臓以上に毒が強いとされております。しかしながら塩蔵処理をして毒性検査をして販売が認められております。この方法はどのようなメカニズムでどれくらい毒量が減るのか説明できるデータを公表して頂きたい。卵巣が毒性検査をして販売されているのに肝臓はみとめられない、というのは納得いきません。

絶対平等に認めるべきです。

< 5 > - 2 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

ご指摘の長期間塩蔵処理された卵巣は、食品衛生法第 6 条第 2 号ただし書の規定に基づき、「長期間塩蔵という処理により人の健康を損なうおそれがないと認められる部位」として「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 号厚生省環境衛生局長通知）に定められています。

一方、トラフグの肝臓は、食品衛生法第 6 条第 2 号に基づき、不可食部位として、販売等が禁止されています。

本諮問案件は厚生労働省から食品安全委員会へ、食品衛生法第 6 条第 2 号ただし書の規定に基づき、「人の健康を損なうおそれがない場合」として、「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」を追加することについて、食品健康影響評価が依頼され、意見を求められたものです。

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 濃度が検出下限値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ります。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ります。

< 5 > - 3 個別の意見・情報

3、食中毒者の出ていない肝臓の販売の実績について

評価書のまとめのところで、「個別の毒性検査を行うことで販売が認められた事例はない」としてありますが、現実には個別の毒性検査を行わず販売されていた事例を紹介します。

昨年の 11 月に食品衛生法第 6 条第 2 号の違反で検挙された大阪とらふぐの会の事例です。この料理店はオープン 6 年以上になります。会員制で 6 万人の会員がいます、オーナーの話では肝臓生刺身約 5 グラムと鍋用 10 グラム合計 15 グラムを 1 人前としています。

この 6 年間には延べ 18 万食以上の肝臓を提供され食中毒はまったく発生して

おりません。この事例は最近であり、すでに処罰も受け大阪の府警に報告書があります。他にも大分県の事例です。大分県は県条例で認められている人が多いほどです

大分県では九州ではふぐの消費量が多く 1 年に 30 万尾以上と考えます。その肝臓はすべて提供されております。20 年前からです。

さかのぼると 600 万尾と莫大な数字になります。このことにつきましても養殖トラフグにかんしては個別の毒性検査をしないで提供されております。しかしながら食中毒はおきておりません。データ、が少ないといわれるがすでに現実が先行しております。国はこのような現実に向き合い、違反者がでない規則に改正すべきである。

なぜ改正を進められないのか？なにか問題がおきたら食品安全委員会や厚労省の責任になるから？と考えられているのでしょうか？責任は提供者がとります。

< 5 > - 3 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

トラフグの肝臓は、食品衛生法第 6 条第 2 号に基づき、不可食部位として、販売等が禁止されています。

食品安全基本法上、食品関連事業者は、食品の安全性を確保するために必要な措置を適切に講ずる責務があり、法律の遵守が求められます。

頂いた事例は、直ちに厚生労働省へ情報提供しました。

< 5 > - 4 個別の意見・情報

4、新しい産業の発展に向けて

日本の養殖トラフグは無毒の餌をやることで毒を持たない、これはふぐの概念を変える活気的なことです。トラフグの肝臓は魚体重の 15%-20%もあります。捨てなければならない物と商品になるのとは雲泥の差があります。

現在日本での養殖トラフグ生産量約 5000 トン肝臓は 750 トン 1000 トン以上にもものぼります。金額にすれば 100 億円にはなります。又消費拡大も期待でき相乗

効果を考えれば計り知れない金額にのぼります。あたらしい産業の発展につながることは間違いありません。この肝臓が堂々と安全に食べられるようになれば、水産業はもちろん観光産業の発展につながることは間違いありません。外国の観光客にアピールしたい。日本に旅行に行き日本の伝統料理である「ふぐ料理」を食べ、あの「海のフォアグラ」を食べてみたい、と言う時代を1日でも早く迎えましょう。

< 5 > - 4 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

食品安全委員会は、食品安全基本法に基づき、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に食品のリスク評価を行う機関であり、資源の有効活用や観光産業の発展等の観点から審議を行うものではありません。

今回の諮問案件については、現時点の知見及び提出された試験・検討結果からは、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と結論付けました。

< 6 > 個別の意見・情報

養殖とらふぐの肝臓の販売・提供は、認められない、との結果ですが、私と私の会社「株式会社大阪とらふぐの会」では、約6年間、約10数万食のとらふぐの肝臓の提供の事実（大阪府警に供述調書あり）があり、結果として中毒事故0件であり、又、当方の約6万人の会員からの可食の強い要望もある事から、提供の方法、責任の所在を決め、限定的にふぐ肝の可食を再度検討して頂きたい旨、宜しくお願い申し上げます。

< 6 > かび毒・自然毒等専門調査会の回答

< 5 > - 3 かび毒・自然毒等専門調査会の回答参照

< 7 > - 1 個別の意見・情報

フグとフグ毒について、食中毒原因の特定、毒化機構の解明、分析法の開発等の研究と教育を行っている専門家として、自然毒評価書（案）について、意見ならびに質問を述べます。

1) 7 ページ 24～27 行目「厚生労働大臣が～（略）～、食品安全委員会の意見を聞かなければならないとされている」について

「フグの衛生確保について」（厚生省環境衛生課長通知、昭和 58 年 12 月 2 日環乳第 59 号）において、「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部位」以外の部位については、「個別の毒性試験によりその毒力がおおむね 10MU/g 以下であることを確認した部位を販売等する場合は、この限りではない。」と明確に記載されています。このため、提案は現行の法的規制に基づいたものであり、「新たな管理体制への移行を求めるもの」（31 ページ 12 行目）として「食品安全委員会の意見を聞かなければならない。」に該当しないものと考えます。

< 7 > - 1 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答（共通部分）」Ⅶ参照

< 7 > - 2 個別の意見・情報

2) 28～29 ページ (1) フグの毒化機構等について

食品安全委員会では、4つの観点から評価を行い、①「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」を最初に挙げています。フグ体内における毒化機構の詳細はまだ解明されていません。評価書では、これを理由に、「以上の毒化機構に関する～（略）～、食品としての安全性が確保されていると確認はできない」（29 ページ 5～8 行）と結論付けています。しかし、フグの毒化機構が未解明であるがゆえに、個別に毒性を調べることで「食品としての安全性を確保す

る」、というのが今回の提案であると認識しています。提案の発想（土台）と違うところから議論されているように見えます。

陸上養殖フグ肝臓の毒性について、5000 個体を超えるトラフグ試料の肝臓から毒性が検出されなかったという調査結果は、何を示しているのでしょうか。これこそが安全性を科学的に証明した重要な証拠であると考えます。貴委員会では、この調査結果の価値と重要性に対する認識が欠けていると感じます。反対に、フグ毒の抽出法が参考法を一部変更されている点を指摘して、「その変更の妥当性を確認した試験データはない。」（28 ページ 24 行目）と記述しています。これは、抽出法を一部変更したから安全性評価に値しないという指摘なののでしょうか。「変更の妥当性を確認した試験データ」は評価に必須の項目でしょうか。食品衛生検査指針 理化学編に記載されているフグ毒のマウス検定法は参考法であり、公定法ではありません。陸上養殖トラフグ肝臓が毒性を示さないことを多数の試料を用いて測定したデータ以上に、貴委員会が求める安全性を評価するための科学的根拠は何かを伺います。

加えて、「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。」まで持ち出すのは論理のすり替えに等しい。

フグの毒化機構等については、議論の対象にはならず、これは評価のポイントにはならないはずです。あえて、貴委員会がフグの毒化機構が未解明であることを最初の評価のポイントにする見解を伺います。

< 7 > - 2 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答（共通部分）」 I 参照

< 7 > - 3 個別の意見・情報

3) 29 ページ (2) 個別の毒性検査による管理について

①HPLC-FL 法による TTX の分析について

29 ページ 15～16 行目「HPLC-FL 法は、～（略）～、その妥当性の確認が行われたことはない。」や、同 21～22 行目「トラフグの肝臓の～（略）～分析したデータ

はない。」は、まったく関係ないことで、これをもって「このため、～（略）～資料から判断することはできない。」と結論するのは無理があります。

HPLC-FL 法は、食品衛生検査指針 理化学編に記載され、「フグやフグ毒をもつそのほかの生物に存在するテトロドトキシンの同族体を精度よく分離、定量することができる。」と記載されています。貴委員会はこれを否定するのでしょうか。貴委員会でどのように議論されてこのような評価に至ったのか伺います。

現在、フグ毒の機器分析、定量に LC-MS/MS が広く用いられるようになり、HPLC-FL 法に比べて、検出の特異性と感度が高いため、研究用装置として HPLC-FL 法を使用することは少なくなっています。しかしながら、LC-MS/MS は高価で、精密機器のため装置の維持管理に負担が大きく、だれもがルーチンに使える検査装置とは言えません。将来的には、抗 TTX（フグ毒）抗体を用いた ELISA 法やイムノクロマト法に基づいた検査キットが開発され、一次スクリーニングとして普及するものと考えますが、それまでの移行的機器装置として、現状では HPLC-FL 法が最も有効かつ実用的な手段です。

< 7 > - 3 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答（共通部分）」 II 参照

< 7 > - 4 個別の意見・情報

3) ②検査部位 (R4) の妥当性について

天然トラフグの肝臓の部位における毒力差について、私は詳細に調べたことはありませんが、養殖トラフグの TTX を単回強制投与した実験では肝臓の部位によって毒力が大きく異なることはありませんでした（未発表）。

30 ページ 4～5 行目に「しかしながら、R4 部位の～（略）～、解剖学的、生理学的に説明可能な知見は報告されていない。」と記載され、これが「提案の方法で、～（略）～トラフグ肝臓全体の安全性を保障できると判断することはできない」（30 ページ 8～9 行目）ことの理由とされています。

肝心なのは、トービット回帰モデルによる統計解析で、R4 部位の毒力の値が検

出下限 3.85 MU/g 以下の場合は、99.9999%の確率で個体の最大毒力が 10 MU/g 以下になることが明らかになった点です。R4 の毒力が高いことの解剖学的、生理学的意義については、今回の提案ならびに安全性評価に全く関係のないことです。R4 部位の毒力が相対的に高いことを説明する解剖学的、生理学的な知見の必要性和、貴委員会が求める理由を伺います。

< 7 > - 4 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」 III 参照

< 7 > - 5 個別の意見・情報

3) ③ TTX 類縁体及び麻痺性貝毒について

30 ページ 18~20 行目「したがって、～(略)～可能性を否定することはできない。」、同 25~26 行目「PSP による～(略)～可能性を否定することはできない」のように、“可能性”を心配し始めたら、今後未知の強力な TTX 類縁体が出現する可能性さえ否定できません。生き物である動植物を直接または調理加工された食品のリスク評価にゼロリスクを求めることは不適切であることは言うまでもありません。提案に対して、30 ページ 18~20 行目に「したがって、陸上養殖トラフグが～(略)～否定できない。」と記載され、結論として、「これらのことから、～(略)～判断することはできない。」(30 ページ 27~29 行目)は無理があります。麻痺性貝毒についても同様です。

25 ページ 8 行~26 ページ 6 行目に、11-oxo TTX に関する記述があります。11-oxo TTX は他の TTX 類縁体とは異なり、毒力が TTX 並みに強いため、これが陸上養殖トラフグ肝臓に混入した場合、TTX だけを検査対象とした場合、毒力を過小評価することになります。11-oxo TTX は HPLC-FL 法で検出できます。フグ類で TTX が存在しないで 11-oxo TTX が検出された事例、あるいは TTX 比べて 11-oxo TTX を著量含む事例があるのでしょうか。11-oxo TTX を懸念しなければならない文献等の根拠を伺います。

なお、麻痺性貝毒については、わが国沿岸で注意すべき有毒微細藻類が特定さ

れているため、養殖に用いる飼育水（環境水）にこれら有毒微細藻類が存在するか否かを検査項目に加えれば、麻痺性貝毒の出現と毒化は管理できます。強力な TTX 類縁体を含む可能性と麻痺性貝毒が蓄積される可能性から「これらのことから、分析対象を TTX のみとすることが、～（略）～妥当であるかについては判断することはできない。」（30 ページ 27～29 行目）と結論するのは、これまでの研究成果と多くの知見、ならびにそれらから科学的に推論、予測される事柄から目を背けたものとの印象を受けます。強力な TTX 類縁体を含む可能性と麻痺性貝毒が蓄積される可能性が、食品安全委員会として導き出す結論の理由になりうるのか伺います。

< 7 > - 5 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答（共通部分）」Ⅱ、Ⅳ及びⅤ参照

< 8 > - 1 個別の意見・情報

要旨

食品安全委員会、かび毒・自然毒専門調査会（専門調査会）では、2016年5月20日の審議冒頭において、佐賀県、第三者評価委員会委員長による説明が行われたのみで、全般に亘り本提案の関係者の発言が認められず、関係者は、厚生労働省を介した質問、資料請求に対応することしかできなかった。

特に、(案) 自然毒評価書「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」にかかる食品健康影響評価（評価書）の要約②高速液体クロマトグラフ蛍光分析法（HPLC-FL法）によるテトロドトキシン（TTX）の分析については、提出した実験データに関しての事実誤認が修正されないまま、「（その妥当性は）提出された資料から判断することはできない」とされ、最終的に、本提案は妥当ではないと結論付けられた。このような事態を招いた主な原因は、関係者の発言が一切認められなかったことにある。このような審議の方法に疑問を感じざるを得なかった。

専門調査会は、正確に判断するには、関係者であっても発言を認め、疑義に関して説明を求めて、関係者から説明を受ける必要があるのではないだろうか。本文書では、疑義を指摘された箇所について、また、これに関連する TTX 分析の経緯について主に説明する。構成は以下の通りである。

要旨

経緯

1. 検査の対象とする毒の種類と検査部位
 - (1) 検査の対象とする毒の種類
 - (2) 検査部位
2. TTX 分析
 - (1) 事業者における TTX 分析の経緯と提出した実験データについて
 - (2) 添加回収試験と事前運用を実施していない理由
3. 提出資料に関する疑義についての説明と評価書修正のお願い
 - (1) 保持時間の安定性
 - (2) 不検出の確認
 - (3) 偽陰性と偽陽性
 - (4) 評価書修正のお願い・管理システム（検査段階）
4. 安全性の確保のための管理体制
5. 最後に

経緯

今回は、株式会社萬坊（事業者）が養殖したトラフグの肝臓について、養殖から分析、飲食店まで作業手順書に従って取り扱うことと、危機管理対応や教育訓練などを盛り込んだ、一連の管理システムに対して安全評価を求めた。提案書は、肝臓の取り違いや混入を防止し、毒性検査で無毒と確認して合格した肝臓のみが料理で提供される内容となっている。

2011年10月、事業者が佐賀県に対し第一次提案書を提出し、提案の事業者が

養殖したトラフグ肝臓の販売等は妥当ではないとの結論が出た。

この後、事業者は天然トラフグの肝臓中の毒性の分布状況を調査して、二元配置分散分析による統計解析の結果、特定の部位（R4 部位）が他の部位に比べ有意に毒性が高いことが分かった。また、第二次提案書提出後にトービット回帰モデルによる統計解析を実施し、R4 部位の毒性が有意に高いこと、R4 部位の毒性の値と個体全体の毒性の関係が示された。

2013 年 7 月、事業者が佐賀県に対し第二次提案書を提出し、第三者評価委員会への提示と説明、第三者評価委員会における審議と改善策の提示、提案内容の改善と説明、現地視察と現地におけるシミュレーションを基に、さらに作業手順書を改善するなどの作業を経て、事業者において実行可能な管理システムを構築し、2015 年 10 月に、一部条件付きで妥当と評価された。

妥当と評価されたのは、検査対象の毒の種類は TTX のみとし、検査方法は HPLC-FL 法で実施すること、検査時のサンプリングの部位を R4 部位とすることである。ただし、検査については、事業者による自社検査であるため、外部専門機関の監査を受けること、検査合格基準を検出下限値以下とすること、安全管理システムについては、販売前に専門機関の確認を受けるという、条件付きの項目もある。

しかし、専門調査会は、毒化機構が解明されていない、安全性の検査について肝臓全体の安全性を保証するには不十分であるとし、提案は妥当ではないという評価を下した。

1 検査の対象とする毒の種類と検査部位

検査の対象とする毒の種類を TTX のみとすることと、検査部位を R4 部位とすることについて、第三者評価委員会において妥当と評価されたが、専門調査会は第三者評価委員会の評価と異なるものであった。

第三者評価委員会委員のうち 3 名、提案者の研究協力者 2 名がフグ毒専門家である。また、トービット回帰モデルによる統計解析では、統計学専門家が検証した。いずれも第一線の専門家であり、少なくとも、第三者評価委員会の委員や、統計学専門家を専門参考人として意見を聞くべきであったと考えている。

(1) 検査の対象とする毒の種類

専門調査会では、陸上養殖のトラフグの肝臓に TTX の毒性に匹敵する高い毒性を持つ TTX の類縁体が含まれる可能性を否定することができない、また、麻痺性貝毒が蓄積する可能性を否定することができないとした。

しかし、食品衛生検査指針^{*1}の「熱帯産のフグ毒の場合、フグ毒テトロドトキシンのほかに次項で述べる麻痺性貝毒の一成分サキシトキシンがしばしばかなりの濃度で混在するので、マウス試験の結果には注意を要する。しかし、日本産フグの場合、麻痺性貝毒の含量はテトロドトキシンに比べ著しく小さく、マウス試験の結果にはほとんど影響を与えない。」の記載とは矛盾する。

提案では麻痺性貝毒を HPLC-FL 法による検査の対象外としている。ただし、気候変動により周辺海域の変化には注意を払うことは必要であり、また、HPLC-FL 法の妥当性確認の一環として、定期的にマウス試験を実施することを手順書に規定している。このマウス試験により、麻痺性貝毒や毒性の高い TTX の類縁体を含めた毒性評価を補うことは可能である。

*1 公益社団法人 日本食品衛生協会. 食品衛生検査指針 理化学編 2015.
p. 817.

< 8 > - 1 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」IV及びV参照

< 8 > - 2 個別の意見・情報

(2) 検査部位

R4 部位の検査を提案する基となった統計解析については、審議において試料数などについて疑義の発言が認められたが、統計解析を実施した専門家への確認はなされたのか不明である。

また、トラフグ肝臓内の毒性の分布に大きなばらつきがあるとする報告がある

が、提案した分割方法と異なる方法での結果である。

評価書に挙げられた肝臓3個体のうち、ばらつきが大きいとされたトラフグの肝臓は1個体であり、最下端<3 MU/g に対して上端の部位 170 MU/g であると指摘された。

図示された比率どおりに分割されたと仮定すると、上下を5等分に分割した場合の、下部5分の1に相当する部位の毒力は、<3 MU/g (部位の重量 9 g), <3 MU/g (12 g), 85 MU/g (5 g), 59 MU/g (3 g), 90 MU/g (8 g), 107 MU/g (4g) であり、<3 MU/g を0 MU/g として計算すると平均毒力は43 MU/g となる*2。

他の2個体についても分割方法は提案の方法と異なっており、全重量827 gの肝臓では、下部40gの平均毒力は213 MU/g*3 に対し、上部20 g以上の部位の毒力は278、272、265 MU/g であった。また、全重量246 gの肝臓では、下部47gの平均毒力は29.9 MU/g*4 に対し、上部43 gの平均毒力は40.1 MU/g *5 であった。

分割方法が異なるため正確に比較することは困難だが、可能な限り対応する箇所を確認していただきたい。

なお、提案している検査部位は最下端ではなく、中央寄りの部位である。

$$\begin{aligned} *2 & (0 \times 9 + 0 \times 12 + 85 \times 5 + 59 \times 3 + 90 \times 8 + 107 \times 4) / (9 + 12 + 5 + 3 + 8 + 4) \\ & = 42.7 \text{ MU/g} \end{aligned}$$

$$*3 (265 \times 13 + 289 \times 12 + 158 \times 9 + 33 \times 6) / (13 + 12 + 9 + 6) = 213 \text{ MU/g}$$

$$*4 (35 \times 17 + 37 \times 15 + 17 \times 15) / (17 + 15 + 15) = 29.9 \text{ MU/g}$$

$$*5 (42 \times 15 + 37 \times 13 + 41 \times 15) / (15 + 13 + 15) = 40.1 \text{ MU/g}$$

< 8 > - 2 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」Ⅲ参照

< 8 > - 3 個別の意見・情報

2. TTX 分析

事業者単独の設備導入は資金や人的側面から容易ではなく、事業者は実験施設や検査機器を保有していないため、TTX 分析のデータは、2009 年からこれまで外部機関の協力を得て実行可能な範囲で取得してきた*6。

審議では様々な意見が出たが、提案者側が説明をすることができなかったため、これまでに実施した TTX 分析についてと現時点でデータ取得が困難である理由をそれぞれ（1）と（2）で、3.において疑義を指摘された実験データ等について説明する。

*6 佐賀県、株式会社萬坊. 平成 28 年 8 月 30 日付け 食品健康影響評価に係る補足資料の提出について（回答）. 食品安全委員会専門調査会 資料要求等 回答, p. 1～4.

（1）事業者における TTX 分析の経緯と提出した実験データについて

検査方法の妥当性を示すには、添加回収ブランク試験を実施して回収率が 70～120%であること等*7、予め確認しておくことが必要であることは承知している。HPLC-質量分析法（HPLC-MS 法）による測定だったが、改良法について、添加回収試験の予備試験は実施しており、回収率が条件を満たすことは確認していた。

続いて、HPLC-FL 法による TTX 測定値とマウス試験による毒性値の相関が良好であること、食品衛生検査指針*1に記載された通り、導入予定の HPLC-FL 装置における検出感度がマウス試験以上であることを確認し、佐賀県へ提案書と共に挙証資料として実験報告書と実験データを提出した。

この時点では、検出下限値の目安になるピークの検出は確認したものの、肝臓に由来する夾雑成分ピークの検出状況を把握するため、陸上養殖トラフグ肝臓のデータも取得していた。今回、食品安全委員会へ、これを「養殖トラフグ肝臓の HPLC-FL 分析概要」（評価書・参照 33）として提出した。ただし、これらのデータを取得した時期は、「天然トラフグ肝臓の毒性分布」（評価書・参照 5）を調査する前であり、まだ、R4 部位の毒性が有意に高いことは把握していなかった。なお、相関関係、分析下限値および夾雑成分ピークについてのデータとその一部は導入予定

の装置により取得することができた。

基本的に、使用可能な検査機器の感度に応じた実験を行っている。

ひとは、分析条件の検討である。一般的に ODS（オクタデシルシリル基の略）カラムの推奨使用 pH 範囲は 2~7 程度であるが、移動相は 100%の水溶液で pH は 7.0 であるため、ODS カラムの基材シリカゲルへの負担を懸念したことによる。保持時間の点から、研究において分析する条件としては良いが、ルーチン分析として採用するためには、pH を少し下げて頑健性の高い条件を設定する事が必要であった。そして、TTX の酸解離定数（pKa）は 8.3、また、水中では 8.76 であることから^{*8}、移動相の pH を下げ十分に解離させて、1-ヘプタンスルホン酸ナトリウムとイオン対を形成させるようにし、移動相の pH に適した緩衝液、有機溶媒の種類と濃度を検討していた。

また、肝臓中の TTX 濃度が中~高濃度の場合の参考法と改良法によるそれぞれの TTX の抽出効率を比較し、改良法による抽出率は参考法に比べて同等以上であることを確認した。なお、低濃度域においては、2014 年以降に、天然トラフグの肝臓 44 個体の毒性を調査したが、規制値の 10 MU/g^{*9} に該当する肝臓が無かったことから実施できなかった。TTX が極性の高い物質であることから、対水溶解度が高く、高濃度の場合に比べて低濃度における抽出率は低下する可能性は低いと予測しているが、専門調査会における指摘のとおり、低濃度の肝臓が確保でき次第、当方でも確認が必要であると考えている。

*7 厚生労働省 「食品衛生検査施設等における検査等の業務の管理の実施について」(H9.4.1) (衛食第 117 号)

厚生労働省 「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドラインについて」(H19.11.15) (食安発第 1115001 号)

厚生労働省 「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドラインの一部改正について」(H22.12.24) (食安発 1224 第 1 号)

厚生労働省 「下痢性貝毒（オカダ酸群）の検査について」(H27.3.6) (食安基発 0306 第 4 号) (食安監発第 2 号)、等。

*8 後藤俊夫、岸義人、高橋徹、平田義正. テトロドトキシシンとアンヒドロロエピテトロドトキシシンの構造. 日本化学雑誌, 85, 661-666 (1964).

*9 「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 号厚生省
環境衛生局長通知

「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 号厚生省
環境衛生局乳肉衛生課長通知

(2) 添加回収試験と事前運用を実施していない理由

本提案が認可されない限り検査機器は導入できない。そして、肝臓を検査する際の具体的な手順、すなわち詳細な前処理法は、第三者評価委員会から若干の変更をすることを要求されている。また、ルーチン分析として頑健性が高い条件については、継続的に検討を行っている。

これらのことから、現時点において、機器の仕様や詳細な前処理法を記載した標準操作手順書の作成、正式な妥当性評価試験の実施や事前運用（R4 部位を検査部位としたモニタリング）は困難である。

このように実施不可能な試験の種類は把握しており、しかし、安全性を確保するため、検査に関する手順書には、検査法の妥当性確認を外部専門機関から受けること、また、肝臓の食提供を始める前に現場で管理システムの運用について外部専門機関の確認を受けることを明記している。分析手法の正式な妥当性評価試験や事前運用は、検査機器を導入し、第三者評価委員会から求められた前処理法で、より、頑健性の高い分析条件を採用して、外部専門機関の指導や確認のもとで、データを取得する。

(1) の通り、HPLC-FL 法とマウス試験法が良好な相関関係にあること、導入予定の HPLC-FL 装置ではマウス試験より検出感度が良好であること、改良法における TTX の抽出効率が参考法と同等以上であること、採用した改良法における予備的な添加回収試験では TTX の回収率が十分であることは確認している。

また、事業者の管理下で養殖したトラフグの肝臓 5999 個体について、マウス試験により無毒（ $<2\sim 8$ MU/g）であることを確認している。

それでも、提案した方法で R4 部位を分析したデータが無いという理由で、なぜ本提案を却下されるのか、ご説明いただきたい。

< 8 > - 3 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」 II 参照

< 8 > - 4 個別の意見・情報

3. 提出資料に関する疑義についての説明と評価書修正のお願い

専門調査会において、TTX の保持時間の安定性や TTX を不検出としたクロマトグラムについて疑義を指摘された。この指摘には、提案書や実験データの確認不足と思われる点もあり、その場において修正や補足説明がされることなく審議が進んだ。

資料についての疑義が生じた場合は十分に確認を行い、提案者側に質問して説明を求めることによって疑義を解消するべきである。提案者は、要求された質問に関してのみ回答することしかできず、疑義について説明の機会を求めたが受け入れられなかった。審議中の疑義や、データ不足と指摘された点についても、委員と提案者の疑義応答が実施されていれば、審議内容と提案内容が乖離することなく、審議を進めることができたのではと思われた。

(1) 保持時間の安定性

「養殖トラフグ肝臓の HPLC-FL 分析概要」(評価書・参考文献 33) の TTX 標準溶液の HPLC-FL クロマトグラムについて、TTX の保持時間が安定していないと指摘を受けた。

これは様々な試料を 3 日間にわたり分析したデータから、陸上養殖トラフグ肝臓と各分析日の代表とした TTX 標準溶液の HPLC-FL クロマトグラムを抜粋したものである。これらデータの分析日が異なるため、資料の項目 4. HPLC-FL クロマトグラムと、クロマトグラム自体に分析日を記載した。クロマトグラムには、標準溶液の分析日時が 9 月 5 日 11 時 21 分、9 月 6 日 10 時 40 分、9 月 7 日 13 時

21 分と印字されており、分析日が異なるにもかかわらず、TTX の保持時間が短くなる方向へ大きくずれていると指摘された。

保持時間の安定性は、「高速液体クロマトグラフィー蛍光分析法によるトラフグ肝臓中のテトロドトキシン分析下限値」(評価書・参照 32) において確認できる。この時の HPLC-FL 分析はすべて 2011 年 9 月 5 日に実施し、TTX の保持時間は、標準溶液を示した Fig. 2 では、13.30、13.31、13.29 分であり、標準添加法で示した Fig. 3 では、13.27、13.27、13.27、13.28 分、Fig. 4 では 13.28 分であった (13.28±0.02 分)。

< 8 > - 4 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」 II 参照

< 8 > - 5 個別の意見・情報

(2) 不検出の確認

同じく「養殖トラフグ肝臓の HPLC-FL 分析概要」(評価書・参照 33) の陸上養殖トラフグ肝臓の HPLC-FL クロマトグラムにおいて、TTX 保持時間の位置 に不検出 (n. d.) と記載したことについて疑義を指摘された。

(1) の記載のように、標準溶液の TTX 保持時間が大きくずれていると見なされたこと、肝臓由来の夾雑成分のピークが TTX 保持時間以外の位置に現れていたことによる指摘と思われた。しかし、TTX 保持時間は安定していることと、これらの陸上養殖トラフグ肝臓試料の直前には TTX を含有する試料を分析しており、この直前試料のクロマトグラムにおける TTX 保持時間と同じ位置に、検出下限以上のピークが認められなかったことから、n. d. と記載した。

なお、HPLC-FL 分析を行った陸上養殖トラフグ肝臓うち数個体は HPLC-MS 分析において、TTX の不検出を確認している。

また、提案書に分析スケジュール例も示しているが、一定数の肝臓試料毎に標準溶液を分析することにしており、保持時間の安定性や感度変動も確認できるようにしている (評価書・参照 3、p. 72、73、76、79、82.)。

< 8 > - 5 かび毒・自然毒等専門調査会の回答
「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」 II 参照

< 8 > - 6 個別の意見・情報
<p>(3) 偽陰性と偽陽性</p> <p>肝臓試料について HPLC-FL 分析を実施する際、予め標準溶液とブランク試料を分析し、同日において、TTX の保持時間、面積値の再現性が良好であるか、TTX を含有しない試料では TTX 保持時間の位置にピークが不検出であることを確認する。これは、提案書に記載しており記録を取ることにしている (評価書・参照 3、p. 62、68.)。</p> <p>HPLC 分析の場合の偽陰性は、①検出感度が低下して、分析対象物質が検出されない場合、②保持時間の変動が大きくなり TTX の検出位置が保持時間想定位置からずれる場合が考えられる。①については、日々の TTX 標準溶液の分析で、検量線作成時や、それまでの分析の時と同程度の面積値が得られているかと、ベースラインのノイズが大きくなっていないかを確認することにより、感度低下による偽陰性が無いことが分かる。②については、前述の(2)のとおり、一定肝臓試料数毎に TTX 標準溶液を分析することから、保持時間の安定性を確認しながら、肝臓試料中の TTX を検出することができる。なお、面積値や保持時間の変動の許容範囲は妥当性評価試験ガイドライン等を参考にし、導入した検査機器で実際に測定したデータを基に設定することになる。</p> <p>ただし、HPLC 分析においてはゴーストピークの影響が避けられず、また、導入予定の装置は自動分析であるため、キャリーオーバーの可能性もある。これが、偽陽性を想定した分析段階を設定した理由である。</p>
< 8 > - 6 かび毒・自然毒等専門調査会の回答
<p>「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」 II 参照</p> <p>なお、提出された資料において、天然トラフグ肝臓中の TTX 濃度を、HPLC-FL</p>

法又はマウス試験法によって求めた試験結果では、同じ検体においてマウス試験法では 3.8 MU/g が検出されましたが、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。

< 8 > - 7 個別の意見・情報

(4) 評価書修正のお願い・管理システム (検査段階)

評価書 I. 2. 今回の提案内容 (10 頁) に記載された検査の評価フローについて、修正していただきたい箇所がある。

「外部機関の分析によって、全ての不合格の肝臓で TTX が不検出であった場合は、同日に取り上げた肝臓について、不合格を取消、毒性検査合格品として特定飲食店において肝臓を提供する (第三段階)。」を「外部機関の分析によって、基準値超過の肝臓で TTX が不検出であった場合は、同日に取り上げた肝臓について、不合格を取消、毒性検査合格品として特定飲食店において肝臓を提供する (第三段階)。」へ修正していただきたい。

不合格の肝臓には基準値超過の肝臓と同じロットの TTX 不検出の肝臓が含まれるが、この TTX 不検出の肝臓は外部機関の分析の調査対象外である (評価書・参照 3、p.64、69.)。

< 8 > - 7 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

頂いたご意見を踏まえ、文言については修正いたします。

< 8 > - 8 個別の意見・情報

4. 安全性の確保のための管理体制

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提案書に示しており、事業者の実状に合った実行可能な管理システムとなっている。これは、第三者評価委員会により現地視察を受け、実際に、肝臓の

代わりにフグの筋肉を用いて養殖場から料理店まで試験運用を実施して、委員や佐賀県の助言も受けて改善を重ね、実際に運用できると確認したものである。

事業者の規模上、分析機関のように信頼性保証部門を独立させて業務を行うことは困難だが、担当者が単独で行うことがないようにチェックが入る仕組みにしている。

検査機器等の導入後の外部機関から受ける確認や協議の中で、安全性を確保した、事業者で実行可能な具体案を策定すべきであるが、専門調査会の評価によると、安全確認のために試験を実施できるのは、実質的には資金が潤沢にある事業者か分析機関しかないという内容となった。

< 8 > - 8 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

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す。

今回の提案については、一連の審議の中で、管理体制に関する議論があったことから、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を行う必要があるとして、管理に関する議論を記載しました。

頂いたご意見はリスク管理機関である厚生労働省へ情報提供します。

< 8 > - 9 個別の意見・情報

5. 最後に

フグ毒による中毒は、誤った知識から不用意に喫食したことから起こることが大きな原因と考えられる。

提案は、事業者の管理下で養殖したトラフグの肝臓を、取り違えること無く、個別の毒性検査で無毒と判定した肝臓のみを、事業者の料理店で提供するものである。「フグの衛生確保について」^{*9}における無毒の基準は 10 MU/g 以下であるが、提案した毒性検査の合格基準は検出下限以下である。標準添加法による標準

溶液の分析結果から、現在、下限値は1.2 MU/gと見積もっている。また、フグの肝臓について正確な情報を社内共有して、来客者に対しても正確な情報を伝えるように教育訓練等を規定しており、誤った知識による喫食を防止することにも繋がる。検査設備や装置を導入した後は、事業者単独でなく、外部専門機関の指導と確認も受けて、検査や管理システムを運用する。

提案書のどの部分が不十分であるかは言及されず、提出した実験データに不信感を抱かれて分析の信頼性が低いという雰囲気となり、今回の「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」という評価につながったという印象を禁じ得ない。

< 8 > - 9 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」 II 参照

< 9 > - 1 個別の意見・情報

「日本の伝統食」である「ふぐ肝」の「食」の解禁に関心を持つ者の一人として、また、HPLC分析を専門として長年業務に携わってきたものとして今回専門委員会に傍聴者として参加させてもらいました。

以下に意見を書きます。

1. 今回審れる中心点が「ふぐ肝」の毒性にあるにもかかわらず、専門委員会に参加される委員の中に、ふぐの専門家、中でも毒性を専門とされる先生方が一人もメンバーとして参加されていない。ということが、とても不自然でした。専門委員会への参加要件が、提案者に関係のないところからという決まりがあるのはよく理解できるのですが、今回は「ふぐ毒TTX」という、一つ間違えば人の生命にかかわるような案件を審議しなければならないわけで、そこに「ふぐ毒TTX」研究の第一人者の先生方が参加されていないということは、その審議自

体が何の意味もなさないということだと思えます。

今回の評価書が今回の審議を通して否定的な内容となったのは、専門外の先生たちばかりの中で審議されたが故であり、理解なきままのある意味当然の結果だったと思えます。

あるまじき審議のお手本のようなものです。

< 9 > - 1 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」 VI参照

< 9 > - 2 個別の意見・情報

2. 上記内容と重なることになろうかと思えますが、厚労省の指示で佐賀県が第三者委員会を立ち上げ、数年にわたって提案の内容を検討し、一部条件付きではあるものの、今回の提案についての妥当性は評価されています。

第三者委員会は「ふぐ毒TTX」研究の第一人者及び食品の「安全衛生管理」の分野の第一線で活躍されている先生方で構成されています。この第三者委員会で妥当とされた評価は、今回の専門委員会の中では全く議論されていません。

この点は、第三者委員会を立ち上げて検討するよう指示された厚労省としてどう考えられているのか疑問です。

< 9 > - 2 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会は、厚生労働省から諮問を受け、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に審議を行いました。

「第三者評価委員会」に関して頂いたご意見は、リスク管理機関である厚生労働省へ情報提供します。

< 9 > - 3 個別の意見・情報

3. 今回の提案は厚労省課長通知に従い、ふぐ肝の1個体1個体を分析すること

でその安全性を確認し、無毒であると判定された物だけを提供するシステムであり、お客様へ提供されるまでの工程もしっかりとした作業標準で管理されたもので、第三者委員会に置いて評価されています。従って、このシステムは通達に従ったやり方（方法）で、合法であるはずです。

よって、このシステムで実施するにあたっては、ふぐの毒化機構やTTX産菌がいまだに解明されていなくても、なにも問題のないことであるはずです。

4. 今回の専門委員会の中でも「ふぐの毒化機構は不明である」と発言されていた委員の方がいらっしゃるが、現状において日本水産学会の中ではふぐの毒化の「食物連鎖」説とはすでに定説とされており、厚労省が管轄する管理栄養士の国家試験問題の中でも、ふぐの毒化機構の回答として「食物連鎖」説を正解だとしており、これは厚労省も承知していることだと思います。

このような矛盾点に対しての厚労省の対応が必要だと思います。

5. 「食物連鎖説」からすると「無毒のエサで養殖されたふぐの肝は無毒である」といえる。

このことは、野口、大貫等の十数年、数千検体に及ぶ検証により統計学的に証明されています。

< 9 > - 3 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答（共通部分）」 I 参照

頂いたご意見は、リスク管理機関である厚生労働省へ情報提供します。

< 9 > - 4 個別の意見・情報

6. R4部位が他の部位に比べて統計学的に優位に高いTTXを含有するという結果が、専門委員会の中では全く評価されていません。

統計学は一つの完成された学問であり、その結果は信頼されるべきですが、統計を理解されている先生方がメンバーの中にはおられなかったようで誠に残念です。

R4部位の評価は今回の提案の中でも核心的な内容の一つであり、統計の専門

家の先生方の出席も必要だったのではないのでしょうか。

< 9 > - 4 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」Ⅲ参照

< 9 > - 5 個別の意見・情報

7. T T XのH P L C - F L分析は、かなり以前から、マウス試験の代替え法として数々の論文の中でも分析精度の面や試験の簡便さでL C - M Sなどが現れるまで使用されてきた信頼性の高いT T X分析法です。

にも関わらず、リテンションタイムが大きくずれるとか偽陰性、偽陽性の件など実際にT T Xの分析のクロマトグラムを見たことのない先生方の話がさも真実のような話で進んでいくことが本当に情けなく思いました。

提出されたクロマトグラムをしっかりと見て意見を言ってもらいたいと思いました。

< 9 > - 5 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」Ⅱ参照

< 9 > - 6 個別の意見・情報

8. 前記とかかわりますが、全体の審議を通じて、委員会へ出席されている先生方が提案書を熟読されているとは到底思えませんでした。

少なくとも、専門委員会の先生方なのだから、提案書だけでもしっかりと目を通してもらいたいと思えますし、それが先生方の最低限の仕事だと思います。

日本の食の安全衛生に関する最高峰の審議機関での審議のあり方があまりにも低俗的で、傍聴させてもらったこちらの方が恥ずかしくなるような思いでした。

< 9 > - 6 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

専門調査会の調査審議においては、調査審議に必要な資料について、事前に専門委員へ送付しており、各専門委員は、当該資料を事前に確認した上で調査審議に参加しています。

< 9 > - 7 個別の意見・情報

9. 審議のあり方として、通常の審議事項とは違い、今回は外部の営利企業及び佐賀県という行政からの提案に対する審議となることから、例外的にでも提案者との質疑応答形式で進めるのが正しい評価を行うためには必要不可欠なことだったと思います。

審議の入り口から、提案者の提案の意図とは全く違った方向性で審議が進められていき、一度として提案者への確認もないまま全く違った方向性で出口から結論を出されてしまい、とても困惑しているというのが、我々の現状です。

< 9 > - 7 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 11 条第 3 項においては、食品安全委員会が行う食品健康影響評価は、その時点において到達されている水準の科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に行われなければならないことが規定されています。

諮問時には、食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会において、厚生労働省、提案者である佐賀県、佐賀県が本提案を審議するために設置した「第三者評価委員会」委員長から諮問内容の説明をいただいております。さらに、調査審議の中で評価を行うために必要とされた科学的知見や情報等は、適宜、厚生労働省に対して、補足資料の提出を依頼し、厚生労働省及び提案者から補足資料をご提出頂いた上で調査審議を行っております。

これらを踏まえ、科学的知見に基づき、客観的かつ中立公正に審議を行った結果、現時点の知見及び提出された試験・検討結果からは、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と結論付けました。

< 10 > 個別の意見・情報

佐賀県が設置した「佐賀県におけるトラフグ肝の可食化に関する第三者評価委員会」の委員長として以下のコメントと質問をお送りします。

上述した委員会はフグ毒研究あるいは食品衛生の専門家から構成されたもので、「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の妥当性について」、第三者的、中立的な視点による議論、評価を行ったものです。「有毒でない」と確認されるは「トラフグの肝臓は有毒な物質が含まれる」として食品衛生法によって販売等が禁止されているが、「個別の毒性検査」により有毒でないことを確認した上での販売等は認められている（昭和 58 年 12 月 2 日付け環乳第 59 号厚生省環境衛生局長通知「フグの衛生確保について」）を根拠とするものです。この局長通知を踏まえて「検査の対象とすべき毒の種類」、「検査法」、「有毒でないことが確認できた部位のみの販売等について」について議論し、評価を行いました。今回の提案を妥当とする評価は、提案者が取り扱う養殖トラフグ及びそのシステムに限定したものであり、養殖トラフグの肝臓すべてに適用されるものではないこと、また、提案者は養殖トラフグの肝臓の提供を行う場合は、「養殖トラフグの肝臓は安全」との誤解を与え、他の飲食店等で個別の毒性検査が行われていない養殖トラフグの肝臓が提供されることがないように正確な情報提供を行うこと」の補足意見を付けて委員会では提案は妥当と判断しました。今回、貴委員会の審議結果を拝読させて頂き、とくに「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」をご議論されて「IV. 食品健康影響評価」の「(1) フグの毒化機構等」をご報告された点に疑問があります。今回の佐賀県に寄せられた提案は個別の毒性検査によって安全を確認したトラフグの肝臓を提供するもので、この確認はトラフグの毒化機構が明らかでないこととは直接関係しない事項です。どうしてこのような議論を行わなければならないのか、「昭和 58 年 12 月 2 日付け環乳第 59 号厚生省環境衛生局長通知「フグの衛生確保について」」の内容からその趣旨を理解するのが困難です。その他、佐賀県の第三者委員会から妥当と認めた理由につ

き、貴委員会から種々のコメントを頂きましたが、これらに対する第三者委員会の見解は佐賀県および委員会メンバーからコメントが寄せられますので、ここでは省かせて頂きます。上述した疑問につき、ご回答を頂きたく、よろしくお願い申し上げます。

< 1 0 >かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」 I、II、IV、V、VII参照

< 1 1 > - 1 個別の意見・情報

【「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」について】

○ トラフグの肝臓を販売等することについては、食品衛生法第 6 条及び関係規則等により禁じられていますが、一方で、同法の関係通知「フグの衛生確保について (昭和 5 8 年 1 2 月 2 日付け環乳第 5 9 号厚生省環境衛生局長通知)」において、個別の毒性検査により有毒でないことを確認した上での販売等については認められているものと承知しています。

< 1 1 > - 1 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」 VII参照

< 1 1 > - 2 個別の意見・情報

○ 今回の提案は、この通知の規定を抛り所として、個別の毒性検査を行い有毒でないこと確認した上で販売等を行うという提案であり、「陸上養殖されたトラフグだからその肝臓は安全」との提案ではありません。①の観点で、毒化機構 (毒化のメカニズム) が未解明だから、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とする議論、評価は、今回の提案の論点ではないと理解しております。このことは、12 月 7 日に開催され

た食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会においても一部の委員が指摘をされています。

< 1 1 > - 2 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」 I 参照

< 1 1 > - 3 個別の意見・情報

【「HPLC-FL 法による TTX の分析の妥当性」について】

○ 今回提案された HPLC-FL 法は、「食品の安全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」という評価をされていますが、「食品衛生検査指針 (理化学編) 2015」 p. 818 には、「(前略) 蛍光—高速クロマトグラフィーが開発されている。さらに LC-MS もしくは LC-MS/MS による分析法が解析されている。(中略) これらの機器分析を用いることによりフグやフグ毒をもつその他の生物に存在するテトロドトキシンの同族体を精度よく分離、定量することができる」と記されています。この点及びマウス検定法が検査指針において「参考法」となっている点を踏まえたうえで、機器検査法の妥当性を評価していただきたい。

< 1 1 > - 3 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」 II 参照

< 1 1 > - 4 個別の意見・情報

○ HPLC 法と対比されるマウス検定法は、食品衛生検査指針においてもあくまで「参考法」となっており、また、世界的に動物福祉の観点からマウス検査は行わないとする流れ (機器検査が主流。日本は立ち遅れている。) の中で、今回提案された HPLC 法については、以上の観点から再度ご議論いただきたい。

< 1 1 > - 4 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」Ⅱ参照
頂いたご意見はリスク管理機関である厚生労働省へ情報提供します。

< 1 1 > - 5 個別の意見・情報

【「検査部位 (R4 部位) の妥当性」 について】

○ 今回、①毒化機構 (メカニズム) が解明されていないことを前提に個別の毒性検査において有毒でないことを確認した上での販売等は認められるとする厚生労働省局長通知を拠り所として一団体ごとに毒性検査を行うこと、②その毒性検査に当たっては、トラフグ肝臓の毒性分布のデータを集め、統計解析に基づく安全評価を行っていること、を踏まえて提案を行っているものです。そのことに鑑み、統計解析を用いて安全評価を行ったことに対する検討や評価を行っていただきたい。

< 1 1 > - 5 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答 (共通部分)」Ⅲ参照

< 1 1 > - 6 個別の意見・情報

【「分析対象物質を TTX のみとするものの妥当性」 について】

○ 「食品衛生検査指針 (理化学編) 2015」 p. 817 には、フグ毒の注解及び留意点として 「熱帯産のフグの場合、フグ毒テトロドキシンのほかに別項で述べる麻痺性貝毒の一成分サキシトキシンがしばしばかなりの濃度で混在するので、マウス試験の結果には注意を要する。しかし、日本産フグの場合、麻痺性貝毒の含量はテトロドキシンの比に著しく小さく、マウス試験の結果にはほとんど影響を与えない」とされている中で、今回の提案に対しては、麻痺性貝毒に関して「可能性を否定できない」と評価される具体的、科学的な根拠を明確にいただきたい。

○ TTX 類縁体に関しては、平成 28 年 8 月 30 日付けで提案者から提出された資料に、類縁体についての知見を示しています。その中で、TTX に近い中程度の毒性の類縁体（4-epiTTX など）は微量にしか検出されないこと、また比較的多く検出される類縁体（4, 9-anhydroTTX など）は毒性が非常に弱いことを説明しています。また、評価書案の中で毒性が TTX よりも強いとされている 11-oxo TTX については、トラフグ属フグからはほとんど検出されていないことを併せて示している中で、今回の提案に対して「TTX に匹敵する強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」と評価される、具体的、科学的な根拠を示していただきたい。

< 1 1 > - 6 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

「(1) かび毒・自然毒等専門調査会の回答（共通部分）」IV及びV参照

< 1 1 > - 7 個別の意見・情報

【その他】

○ 本提案については、佐賀県が設置した「佐賀県におけるトラフグ肝の可食化に関する第三者評価委員会」により「妥当」との評価を受けたことを踏まえてのものとなっています。この第三者評価委員会では、第三者的、中立的な視点による議論、評価が行われています。また、第三者評価委員会による評価書は提案書の p. 137～141 に添付し、提案の中でその内容を明らかとしています。食品安全委員会においては、この第三者評価委員会による専門的な観点から「妥当」に至った根拠も踏まえて評価を行っていただきたい。

○ 今回の評価書案がまとめられるにあたり、4 回の専門調査会が開催されていますが、提案者からの発言機会は、最初の提案説明のみで、その後はそのような機会がありませんでした。

そうした状況での審議において、例えば、専門家による統計解析を踏まえ、統計

的な観点から R4 部位が、有意に毒性が高いことを示したことに對し、専門調査会では、「R4 部位は本当に最も毒性が高いのか」などといった統計学の観点からではない議論が展開され、評価に至っているものと受け止めています。

議論に必要なかどうかは貴委員会が判断することですが、提案の趣旨に沿った議論とするためにも、審議における提案者の発言・説明の機会を設けていただきたい。

< 1 1 > - 7 かび毒・自然毒等専門調査会の回答

< 9 > - 7 かび毒・自然毒等専門調査会の回答参照

第三者評価委員会の評価書につきましては、提出資料に含まれており、食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会でも確認しております。

< 1 2 > 個別の意見・情報

養殖トラフグからは、大量の肝が生じ、現在はそれらが廃棄されています。個別の検査が必要とはいえ、これまで食べるができなかったものを食べられるようになることに道が開けるとすれば、歴史的な進歩です。

TTX の毒力や、「トラフグでも養殖なら安全」と誤認されて事故が生じる可能性を感じ、慎重になるお気持ちはよくわかります。しかし、慎重なリスク評価をする一方で、どうすれば道が開けるのかを示すことも、食品安全委員会の大切な使命ではないでしょうか。

たとえば、今回提案された HPLC-FL 法について「食品の安全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」と評価されていますが、妥当性の確認を行う道筋を示すべきと思います。

なお私は、佐賀県の依頼を受けて、「第三者評価委員会」に参加していた（とくに流通行程での管理の評価をする立場でした）ことを申し添えます。

< 1 2 > かび毒・自然毒等専門調査会の回答

食品安全委員会は、食品安全基本法に基づき、国民の健康の保護が最も重要で

あるという基本的認識の下、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に食品のリスク評価を行う機関であり、資源の有効活用や観光産業の発展等の観点から審議を行うものではありません。

今回の提案方法は、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 濃度が検出下限値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す。このような管理体制の変更については、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ります。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ております。その旨は評価書の食品健康影響評価において明記しております。