

カビ毒リスク評価に関する 国際的動向と 我が国の今後の展望

国立医薬品食品衛生研究所
衛生微生物部
小西良子

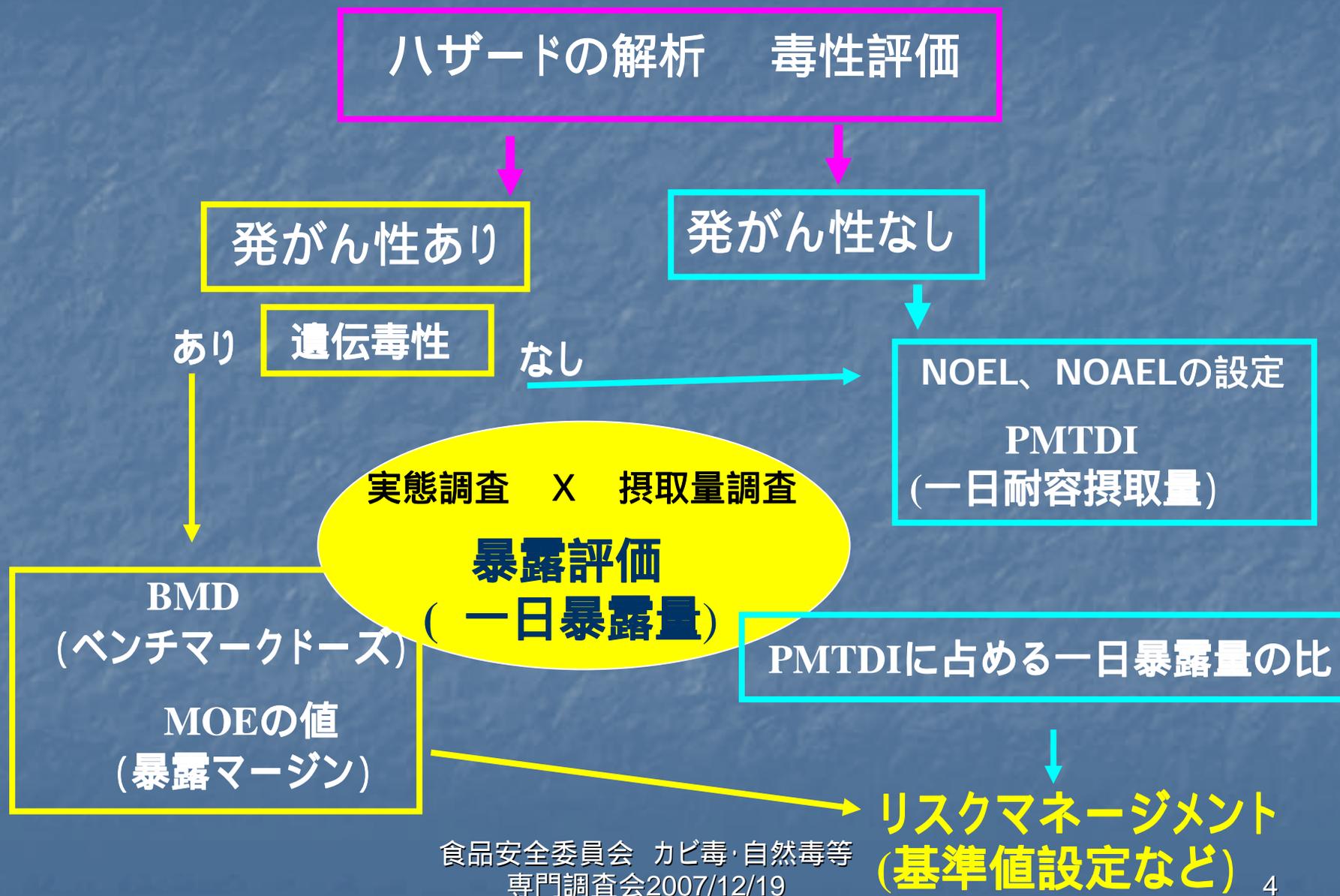
今日お話しすること

- ◆ 第68回JECFA報告
 - 木の実からのアフラトキシン暴露評価
 - オクラトキシンAの毒性・暴露評価
- ◆ わが国でのカビ毒リスク評価
 - アフラトキシン
 - トリコテセン系マイコトキシン

第68回JECFA報告

- 2007年6月19日～28日
- ジュネーブ
- 議題
 - アフラトキシンー木の実からの暴露評価
 - オクラトキシンA - 毒性・暴露評価

カビ毒の基準値策定までの流れ



JECFAにおける暴露評価手順

1. 摂取量およびカビ毒汚染量のデータベース

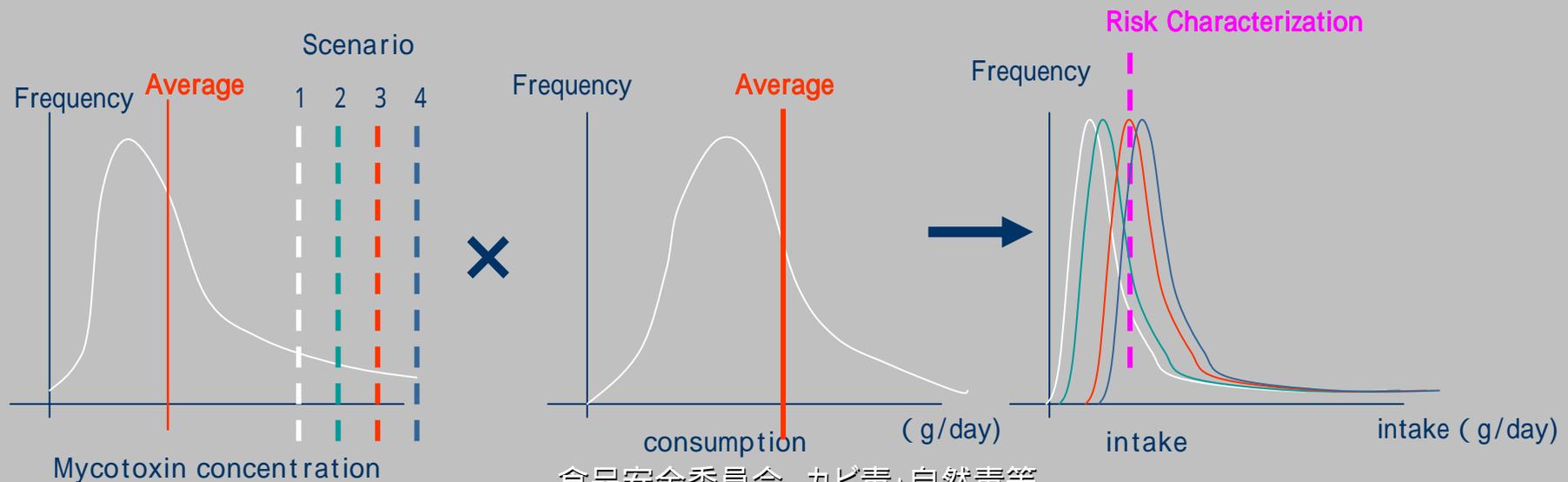
Global Environment Monitoring System/Food Contamination Monitoring and Assessment Programme (GEMS FOOD)

Lower bound (<LODを0と仮定)

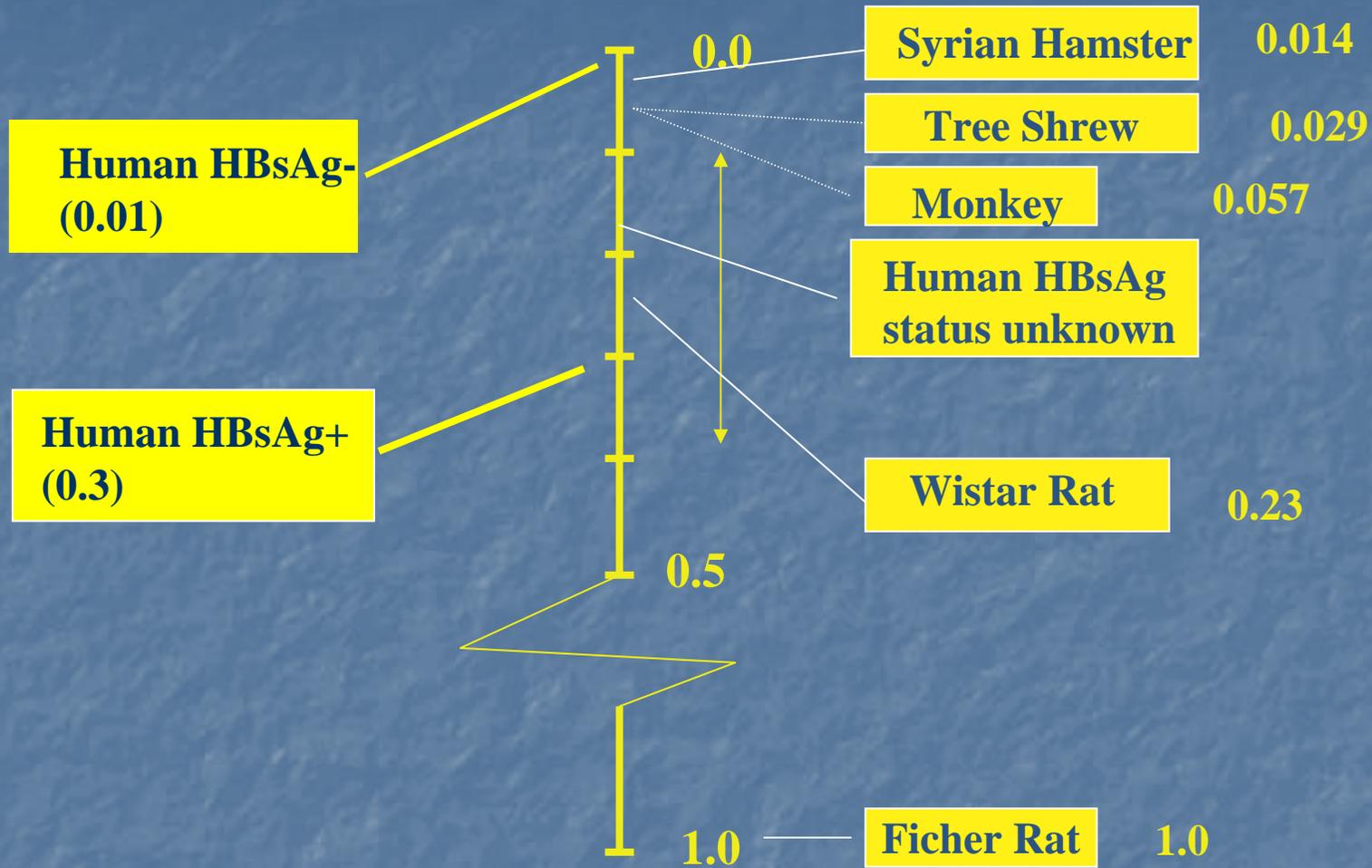
Upper bound (<LODをLODと仮定)

2. 基準値案のシナリオを複数作る

3. 各シナリオから推定された暴露量を用いてリスク評価する



発ガンリスクの評価に用いられた指標 (JECFA 1997)



1ng/体重1kg/一日のアフラトキシンB₁を一生涯食べ続けた場合のリスク 健常
 人 10 万人に0.01人 B型、C型肝炎キャリアー 10 万人に0.3人

発ガンリスク評価指標 (EFSAで採用)

暴露マージン (MOEs)

BMDL 10=170 ng/kg b.w./day from animal data

BMDL 10=870 ng/kg b.w./day from epidemiological data

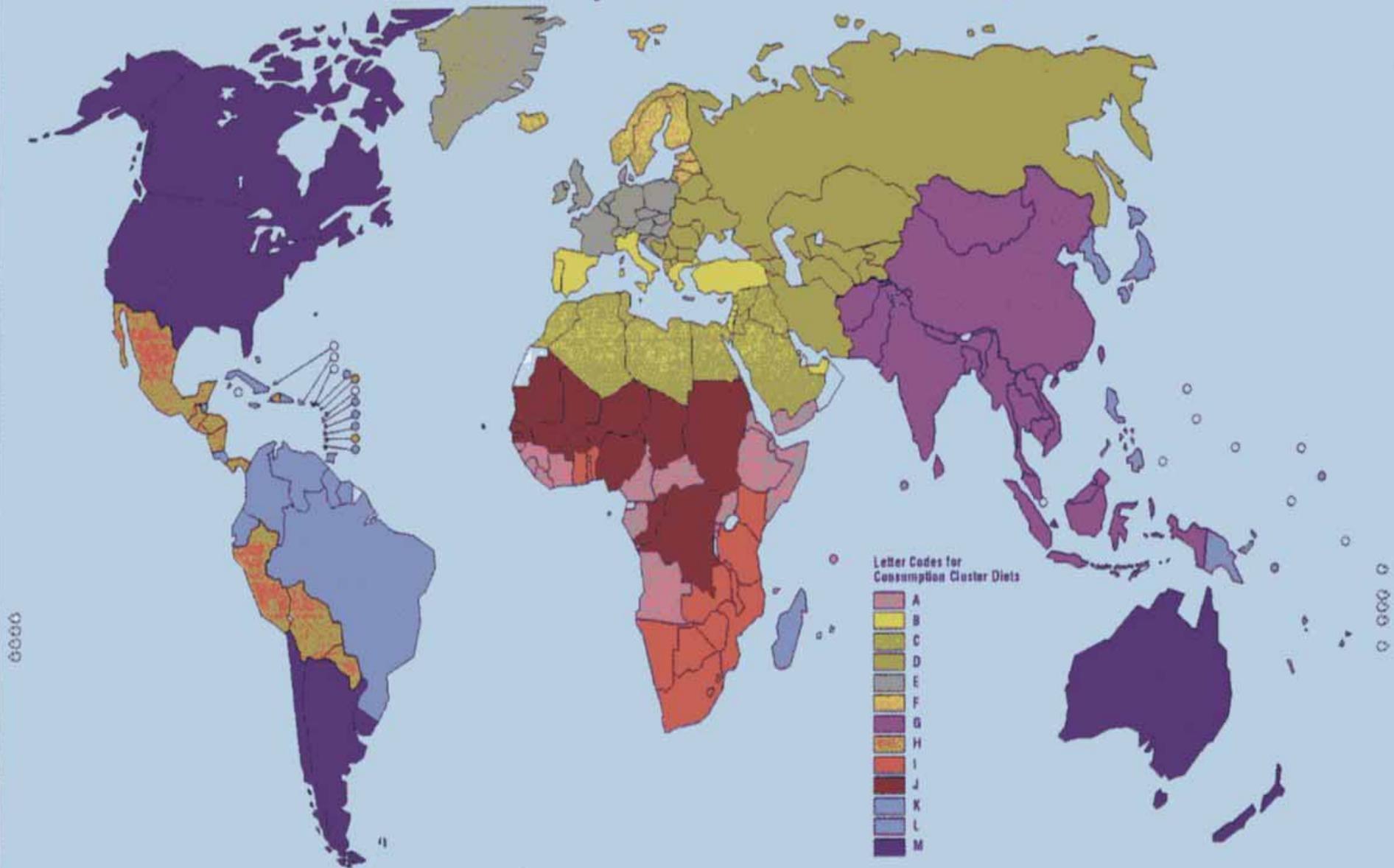
BMDL 1= 78 ng/kg b.w./day from epidemiological data

$MOE = BMDL \div \text{Aflatoxin B1 intake (ng/kg bw/day)}$

トータルアフラトキシンの暴露評価 (JECFA1997)

- トータルアフラトキシン暴露の原因となる食品群はなにか？
- その食品に基準値を設定した場合、アフラトキシン摂取量がどの程度減少するか
- 減少した量によるリスクはどの程度か？

GEMS/ Food Consumption Cluster Diets – January 2006



The designations employed and the presentation of material on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dashed lines represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

トータルアフラトキシン暴露汚染の原因となる食品群 (GEMS FOOD) (ng/kg bw/day)

	Mean exposure											upper bound	
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Overall exposure	1.7	2.4	2.0	1.0	1.9	1.1	1.6	2.7	2.7	3.7	0.7	1.3	2.2
Maize	0.7	1.0	0.9	0.2	0.3	0.1	0.2	2.1	1.7	0.4	0.5	0.4	0.7
Groundnuts	0.7	0.4	0.3	0.1	0.5	0.2	1.0	0.3	0.6	2.9	0.1	0.1	0.9
Oilseeds	0.2	0.6	0.3	0.5	0.6	0.3	0.2	0.2	0.2	0.1	0.04	0.6	0.2
Cocoa product	0.04	0.2	0.1	0.1	0.4	0.4	0.04	0.1	0.04	0.03	0.1	0.1	0.3
Peanut oil	0.03	0.01	0.01	0.0	0.02	0.01	0.05	0.0	0.02	0.1	0.0	0.0	0.01
Spices	0.08	0.03	0.07	0.03	0.1	0.03	0.1	0.1	0.04	0.04	0.01	0.02	0.1

トータルアフラトキシン基準値シナリオによるインパクトの違い (JECFA 1997)

低汚染地域(ヨーロッパ)

高汚染地域(中国)

HB_sAg+

1%

25%

HB_sAg-

99%

75%

Scenario

Total AF 10 ug/kg	平均暴露量	18 ng/person (60kg bw)	103 ng/person (60kg bw)
	10万人当たりのリスク率	0.0039	0.14

Total AF 20 ug/kg	平均暴露量	19 ng/person (60kg bw)	125 ng/person (60kg bw)
	10万人当たりのリスク率	0.0041	0.17

インパクト
(基準値の違いによるリスクの差)

2/1000 million

300/1000
million

食品安全委員会 カビ毒・自然毒等
専門調査会2007/12/19

木の実(アーモンド, ブラジルナッツ, ヘーゼルナッツ, ピスタチオ)および乾燥イチジクの基準値設定によるインパクトの検討(2007 JECFA)

- GEMS FOODからの統計結果

全食品からのアフラトキシン暴露量において、木の実・乾燥イチジクからの暴露量は1 - 5%に過ぎない。

- 木の実のトータルアフラトキシン基準値シナリオを20, 15, 10, 8, 4 ug/kgに設定

各シナリオに設定したときの暴露量を比較する(インパクト)

木の実のトータルアフラトキシン基準値シナリオと暴露量 (JECFA 2007)

Upper bound

B C D E M

No limited

Total Aflatoxin	3.2	2.5	1.8	2.3	2.5
Tree nuts(%TAF)	24.6	20.0	45.0	16.8	9.3

TAF 20 ug/kg

Total Aflatoxin	2.5	2.0	1.1	2.0	2.3
Tree nuts(%TAF)	4.7	2.6	6.3	3.2	1.1

TAF 4 ug/kg

Total Aflatoxin	2.5	2.0	1.1	2.0	2.3
Tree nuts(%TAF)	2.3	1.1	1.9	1.7	0.5

JECFAの結論(2007)

- 20ug/kgに基準値を設定した場合、寄与率の多い5つのクラスターにおいてのみ多少のインパクトがあると考えられたが、全アフラトキシン暴露量へのインパクトは非常に低かった(なかではピスタチオの寄与率が大き)。
- 国際的なマーケットにおいて、20ug/kgに基準値設定すると、ピスタチオは40%(4ug/kg基準値の場合は60%)が拒否されることになる。
- 乾燥イチジクに基準値を設定しても全アフラトキシン暴露量へのインパクトはなかった。

木の実の基準値を4 ug/kg とした場合のヨーロッパ地域における発ガンリスク

EFSA 2007

Upper boundで計算

GEMS/ FOOD Cluster	Intake TAF (ng/kg bw/day)	発ガンリスク			
		(JECFA)		(暴露マージン)	
		HB _s Ag+ (0.2%) cancer/yr	HB _s Ag+ (7%) 100000	BMDL10 (human)	BMDL1 (human)
F	0.687	0.0073	0.021	1266	114
B	1.934	0.0205	0.059	450	40

木の実の基準値を4,8,10 ug/kg とした場合、最大1%までの暴露量の増加にすぎなかった。

木の実の多量者においてはアフラトキシンの影響を受けやすい。

オクラトキシンA

(JECFA 2001)－加工前の穀類汚染データを使用

- ヨーロッパ型食事形態におけるオクラトキシンAの暴露量は 43 ng/kg bw/week
- 穀類からの暴露は 25 ng/kg/week (58 %)

(JECFA 2007)－加工した穀類汚染データを使用

- GEMS FOOD ヨーロッパ諸国の平均
8 ng/kg bw/week
- GEMS FOOD 13 クラスターの平均
17 ng/kg bw/week



基準値シナリオ－5 ug/kg, 20 ug/kgを設定してインパクトを検討

オクラトキシンAの毒性再評価

一週間耐容摂取量

(LOEL:8 ug/kg bw/day)

PTWI 100 ng/kg bw/week

(14 ng/kg bw/day)

BMD (rat)

BMDL 10 25 ug/kg bw/day (best fit)

- JECFAとしては、今まで通りのPTWIをリスク評価に用いることとした。
- 今回の暴露評価の結果は、100 ng/kg bw/weekより低かった。

穀類中のオクラトキシンAの平均濃度と基準値シナリオ (加工した穀類として)

基準値シナリオ	Lower bound	Upper bound
基準値なし	0.31	0.39
5 ug/kg	0.20	0.29
20 ug/kg	0.30	0.38

- 今回のデータからは、20 ug/kg 以上汚染した穀類の比率が非常に低かったため (データの提供が限られた地域であった) 基準値なし、5 ug/kg と20 ug/kgの基準値シナリオに大きな違いはみとめられなかった
- 開発国の汚染状況は、汚染データが提供されなかったことから結論には達せなかった。

わが国のアフラトキシンのリスク評価

(平成16 - 18年度 厚生労働科学研究事業)

✓汚染実態

✓基準値案

(トータルアフラトキシンVSアフラトキシンB1)

✓暴露評価

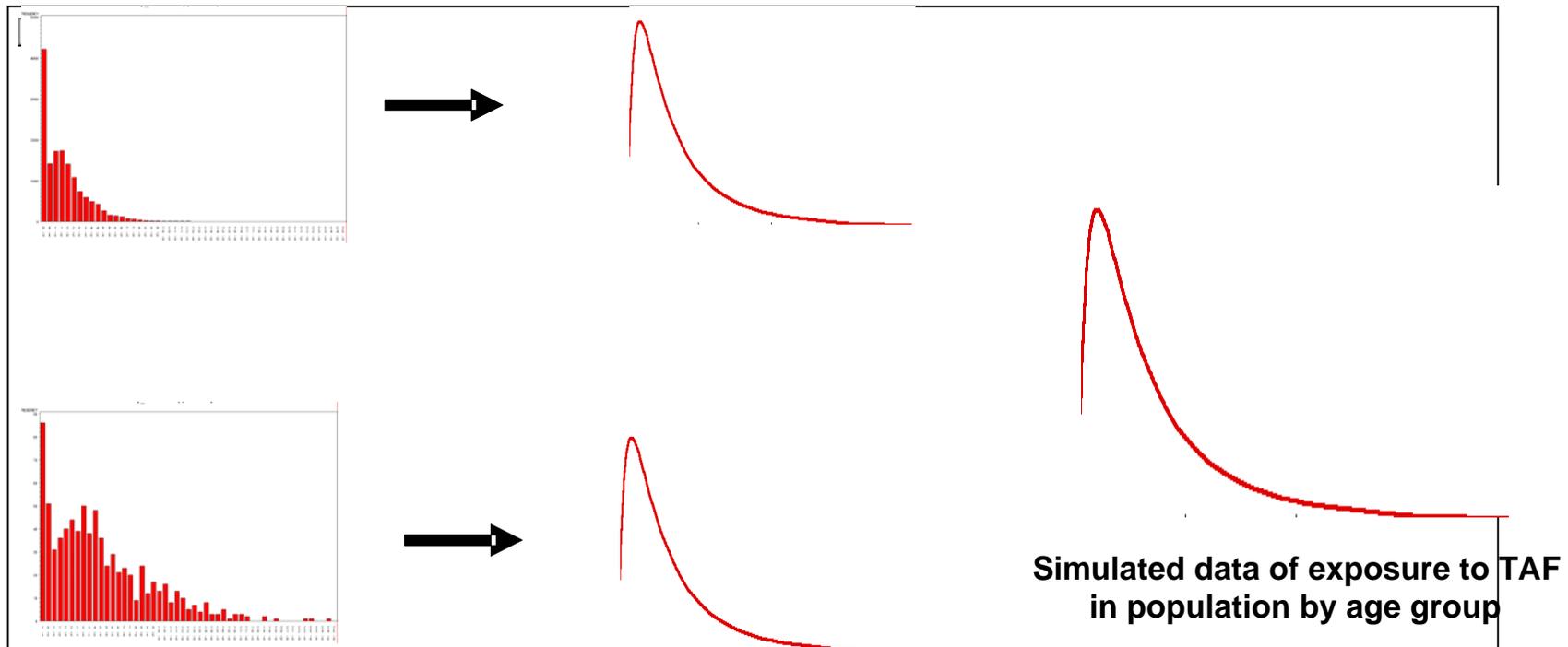
わが国のアフラトキシン汚染実態結果 (2004-2006)

commodities	sample	n>LOD (%)	Maximum level of AFs (ng/g)	AFB1mean (ug/kg)		AFs mean (ug/kg)	
				ND=0	ND=LOQ	ND=0	ND=LOQ
peanut	150	1(0.67)	28.0	0.03	0.13	0.19	0.39
peanut butter	62	23(37.1)	3.92	0.30	0.37	0.45	0.58
cocoa	11	8 (72.7)	0.85	0.24	0.26	0.29	0.35
chocolate	64	26 (61.9)	1.21	0.15	0.19	0.18	0.28
pistachio	5	4(80.0)	0.38	0.08	0.16	0.08	0.24
white pepper	5	1(20.0)	0.5	0.16	0.22	0.24	0.42
red pepper	6	5(83.3)	1.0	0.20	0.36	0.20	0.52
almond	24	19(79.1)	1.06	0.09	0.17	0.11	0.26
job's tears	17	11(35.3)	9.71	0.86	0.93	0.98	1.11
buckwheat	28	2(7.1)	0.987	0.04	0.13	0.04	0.23
corn grits	30	2 (0.6)	0.21	0.01	0.11	0.01	0.2
sesami oil	30	0(0.0)	-	-	-	-	-
rice	93	0(0.0)	-	-	-	-	-
pop corn	30	0(0.0)	-	-	-	-	-
peanut sweets	40	0(0.0)	-	-	-	-	-
corn flake	50	0(0.0)	-	-	-	-	-
raw corn	10	0(0.0)	-	-	-	-	-
sweet corn	90	0(0.0)	-	-	-	-	-
buckwheat noodle	84	0(0.0)	-	-	-	-	-
rice cake	20	0(0.0)	-	-	-	-	-
beer	20	0(0.0)	-	-	-	-	-
cynamon	5	0(0.0)	-	-	-	-	-
blachpepper	5	0(0.0)	-	-	-	-	-

暴露評価の出し方

Analysis of occurrence

Simulated data set of occurrence



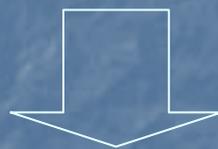
Application of national data

Simulated data set

規制値シナリオのシミュレーション

各パーセンタイルの値（単位ng/体重1Kg per day）の比較

	90%	95%	97.50%	99%	99.50%	99.89%	99.90%
B1:4 total:8	0.001	0.003	0.009	0.047	0.270	1.033	1.884
B1:10 total:15	0.001	0.004	0.009	0.049	0.293	1.103	1.961
B1:10 total:20	0.001	0.003	0.009	0.049	0.295	1.100	1.963
B1:10 total:規制なし	0.001	0.004	0.010	0.051	0.315	1.168	2.067



それぞれさほどの差はないが、B1が10ngのみ（現状通り）：新規制なし）が一番暴露量大きい。

わが国でのアフラトキシンB1摂取による原発性肝臓ガン（1）
 -JECFA の発ガン可能性予測式によると-

percentile	95 %	99%
B1 4ug Total 8ug	0.00005	0.0316
B1 10 ug Total 15 ug	0.00007	0.0338
B1 10 ug Total 20 ug	0.00007	0.0338
B1 10 ug Total なし	0.00007	0.0356



1億人に
2人

1ng/体重1kg/一日のアフラトキシンB 1 を一生涯食べ続けた場合のリスク （10万人当たり）

健常人 10 万人に0.01人 B型、C型肝炎キャリアー 10 万人に0.3人

食品安全委員会 カビ毒・自然毒等

専門調査会2007/12/19

わが国でのアフラトキシンB1摂取による 原発性肝臓ガンのリスク（2） - 暴露マージンによる評価 -

B1 10 μ g/kg 規制の場合

分布	アフラトキシンB1 摂取量 (ng/体重1kg/日)	MOE for animal BMDL 10	MOE for human BMDL 10	MOE for human BMDL 1
95 % タイル	0.003	56667	290000	29000
99% タイル	0.045	3777	19333	1733

わが国のデオキシニバレノールのリスク評価 (平成16 - 18年度 厚生労働科学研究事業)

✓汚染実態

✓暴露評価

✓ニバレノールとの共汚染対策

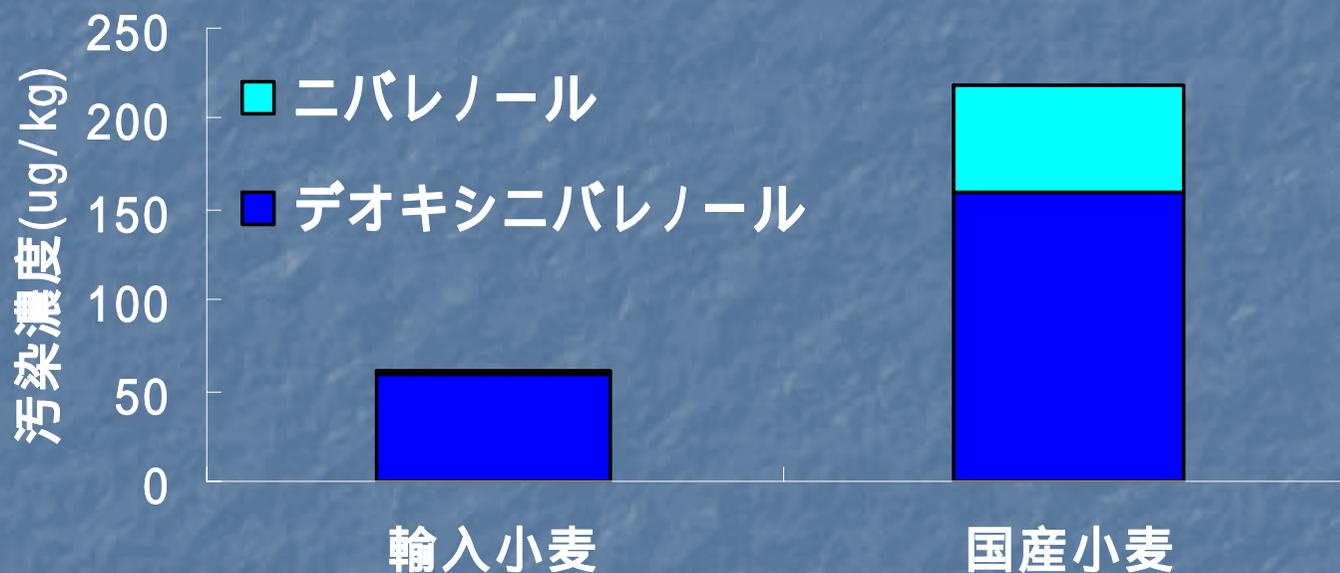
我が国のデオキシニバレノールの 小麦製品からの暴露評価

DON : 一日耐容摂取量 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$

年齢層	90パーセンタイル	95パーセンタイル	99パーセンタイル
1-6	0.407	0.703	1.840
7-14	0.288	0.496	1.255
15-19	0.227	0.390	0.960
20-	0.141	0.242	0.604

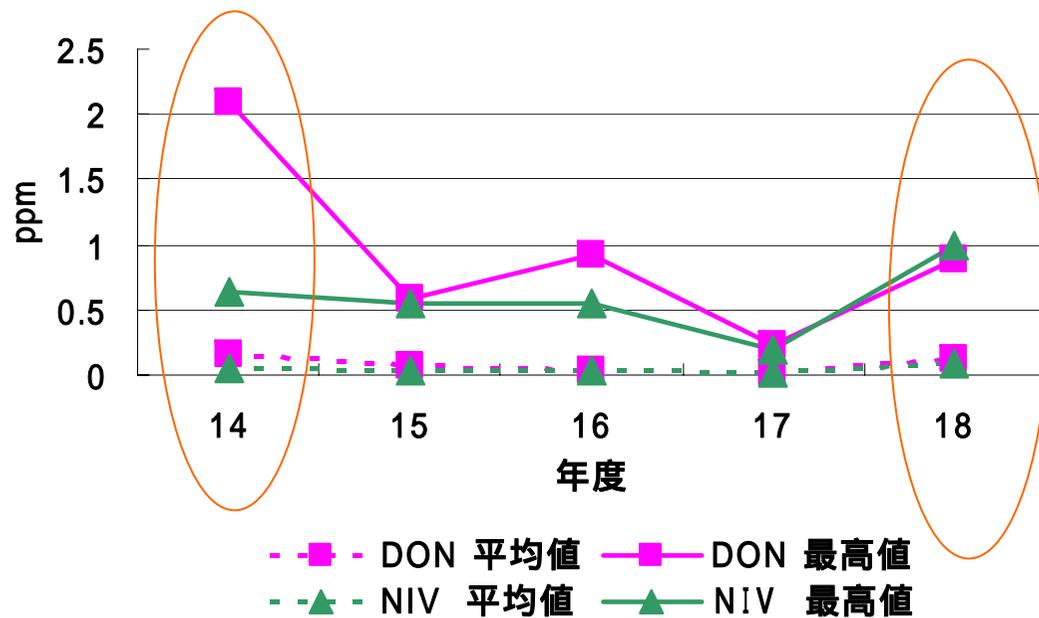
$\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$

小麦中のデオキシニバレノールとニバレノールの平均汚染濃度

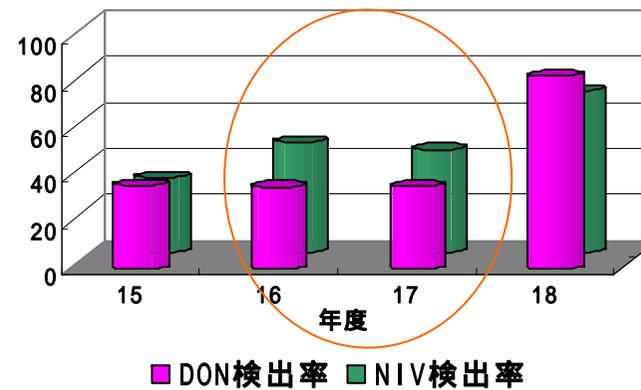


国産小麦にはデオキシニバレノールとニバレノールを同時に産生するカビが寄生しており、共汚染していることが多い。

DON / NIV小麦汚染実態



DON/NIV 検出率



今後の展望

- アフラトキシンB1の規制の見直し
- デオキシニバレノールの基準値検討(ニバレノールの共汚染および毒性を考慮)
- オクラトキシンA, フモニシン、ゼアラレノンの基準値設定への検討

TABLE 1. LIST OF COUNTRIES BY GEMS/FOOD CONSUMPTION CLUSTER DIETS

FINAL CLUSTER COUNTRY	FINAL CLUSTER COUNTRY
A	Angola
A	Burundi
A	Cameroon
A	Central African Republic
A	Comoros
A	Côte d'Ivoire
A	Djibouti
A	Eritrea
A	Ethiopia
A	Gabon
A	Guinea
A	Guinea Bissau
A	Liberia
A	Mauritius
A	Rwanda
A	Sao Tome & Principe
A	Seychelles
A	Sierra Leone
A	Somalia
A	Uganda
A	Yemen
B	Cyprus
B	Greece
B	Israel
B	Italy
B	Lebanon
B	Portugal
B	Spain
B	Turkey
B	United Arab Emirates
C	Algeria
C	Egypt
C	Iraq
C	Jordan
C	Kuwait
C	Libya Arab Jamahiriya
C	Morocco
C	Saudi Arabia
C	Syrian Arab Republic
C	Tunisia
D	Albania
D	Armenia
D	Azerbaijan
D	Belarus
D	Bosnia and Herzegovina
D	Bulgaria
D	Georgia
D	Iran, Islamic Rep of
D	Kazakhstan
D	Kyrgyzstan
D	Moldova, Republic of
D	Romania
D	Russian Federation
D	Serbia and Montenegro
D	Tajikistan
D	The former Yugoslav Republic of Macedonia
D	Turkmenistan
D	Ukraine
D	Uzbekistan
E	Austria
E	Belgium
E	Croatia
E	Czech Republic
E	Denmark
E	France
E	Germany
E	Hungary
E	Ireland
E	Luxembourg
E	Malta
E	Netherlands
E	Poland
E	Slovakia
E	Slovenia
E	Switzerland
E	United Kingdom
F	Estonia
F	Finland
F	Iceland
F	Latvia
F	Lithuania
F	Norway
F	Sweden

TABLE 1. LIST OF COUNTRIES BY GEMS/FOOD CONSUMPTION CLUSTER DIETS

FINAL CLUSTER	COUNTRY	FINAL CLUSTER	COUNTRY
G	Afghanistan	J	Burkina Faso
G	Bangladesh	J	Chad
G	Cambodia	J	Congo, Democratic Republic of
G	China	J	Congo, Republic of
G	India	J	Gambia
G	Indonesia	J	Mali
G	Laos	J	Mauritania
G	Malaysia	J	Niger
G	Mongolia	J	Nigeria
G	Myanmar	J	Senegal
G	Nepal	J	Sudan
G	Pakistan	K	Antigua & Barbuda
G	Sri Lanka	K	Bahamas
G	Thailand	K	Barbados
G	Viet Nam	K	Belize
H	Bolivia	K	Brazil
H	El Salvador	K	Colombia
H	Guatemala	K	Costa Rica
H	Haiti	K	Cuba
H	Honduras	K	Dominica
H	Mexico	K	Dominican Republic
H	Nicaragua	K	Ecuador
H	Panama	K	Grenada
H	Paraguay	K	Guyana
H	Peru	K	Jamaica
H	Saint Kitts & Nevis	K	Saint Lucia
H	St. Vincent & Grenadine	K	Suriname
I	Benin	K	Trinidad and Tobago
I	Botswana	K	Venezuela
I	Cape Verde	L	Brunei Darussalam
I	Ghana	L	iji
I	Kenya	L	Japan
I	Lesotho	L	Kiribati
I	Malawi	L	Democratic People's Republic of Korea
I	Mozambique	L	Republic of Korea
I	Namibia	L	Madagascar
I	South Africa	L	Maldives
I	Swaziland	L	Papua New Guinea
I	Togo	L	Philippines
I	United Republic of Tanzania	L	Solomon Islands
I	Zambia	L	Vanuatu
I	Zimbabwe	M	Argentina
		M	Australia
		M	Canada
		M	Chile
		M	New Zealand
		M	United States
		M	Uruguay