

食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会

第 11 回会合議事録

1. 日時 平成 20 年 12 月 3 日（水） 14:00～16:20

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) 北米におけるかび毒のリスク評価

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

佐竹座長、荒川専門委員、熊谷専門委員、小西専門委員、渋谷専門委員、
高鳥専門委員、豊田専門委員、伏谷専門委員、矢部専門委員、山浦専門委員、
芳澤専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、本間委員

(参考人)

クイッパー博士

(事務局)

栗本事務局長、日野事務局次長、猿田評価調整官、横田課長補佐

5. 配布資料

資料 Natural toxicants in food

(食品中の自然毒について)

6. 議事内容

○佐竹座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから、第 11 回「かび毒・自然毒

専門調査会」を開催いたします。

本日は、かび毒・自然毒等専門調査会の専門委員 11 名に御出席していただいております。欠席は大島先生、河合先生、合田先生、塩見先生の 4 名です。

食品安全委員会から、見上委員長、小泉委員、長尾委員、本間委員に御出席をいただいております。

本日は、海外のかび毒・自然毒のリスク評価の専門家として、カナダ保健省健康製品・食品部門食品自然毒リスク評価チームリーダーのクイッパー博士をお招きいたしまして、お話を伺うことになりました。

では、議題に入る前に、事務局より資料の確認をお願いしたいのですけれども、よろしくお願いたします。

○猿田評価調整官 議事次第に基づきまして、配付資料の確認をさせていただきたいと思っております。

配付資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿ほかに「第 11 回かび毒・自然毒調査会資料」となっております。

なお、配付資料と本日御講演いただくスライドの一部が異なっておりますけれども、御了承いただきたいと思います。資料の不足等ございましたら、事務局までお知らせください。

事務局からは、以上でございます。

○佐竹座長 資料の方は大丈夫ですか。

それでは、講演に先立ちまして、クイッパー博士のプロフィールを簡単に御紹介させていただきます。

クイッパー博士は、オタワ大学で博士号を取得後、カナダ保健省健康製品・食品部門毒性評価科学顧問、同部長を経て、2003 年よりカナダ保健省健康製品・食品部門食品自然毒リスク評価チームリーダーとして、カナダにおけるかび毒・自然毒等のリスク評価の中心的な役割を担っておられます。

御専門分野はかび毒・自然毒等のリスク評価で、国際的にもかび毒の評価を行った 2001 年の JECFA、2004 年に開催された貝毒に関する FAO/IOC/WHO 合同専門会議に専門家として参加されております。

また、近年では、かび毒・植物毒に関する IUPAC シンポジウムや、世界マイコトキシンフォーラムにおいて、確率論的手法を用いたかび毒のリスク評価に関する講演をされるなど、幅広く御活躍されております。

本日は、当専門調査会でリスク評価を行う上で、参考になる貴重なお話が聞けるものと考えております。

まずは博士から、カナダにおけるかび毒等のリスク評価について御講演をいただいた後、質疑応答をしていただきたいと思います。

それでは、先生、よろしくお願ひいたします。

○クイッパー博士 佐竹様、皆様、本当にお招きいただきありがとうございます。私のキャリアもそろそろおしまいに近いというときに、また東京に戻ってくることができてうれしく思います。20年ほど前に東京に来たことがあります。そのときは IUPAC の会議に参加するために来たのですが、その当時にお会いした方もいらっしゃるかと思います。それ以降は本当にいろいろなことが起きました。ここ東京だけではなくて、国際的にもいろんな変化がありました。

本日の講演は、リスク評価、リスク低減、リスク認知と題を付けております。これは化学物質というのは実際にこの世界の中に実存しているわけであって、それを受け入れていかなければいけない。そういう意味でリスク認知というタイトルを付けています。それを受け入れないと、食べるものが全くなくなってしまうということだからです。

(P P)

カナダ保健省には、3つの局があり、その中の一つが食品総局で、さらにその下に3つの部局があります。

自然毒については、化学物質の安全性に関するプログラムとして扱われています。貝毒についても、微生物ハザードではなくて、化学物質の安全性として扱われておりますので、すべてこちらで化学物質として、このスライドの真ん中の局の下で行われています。

それから、リスク評価も行っております。我々のこの部門においては標準の設定も行っております。つまり、ガイドラインレベルの基準を設定しております。それらを行うときには暴露及び毒性に基づいて、レベル設定をしています。

農業省の下に CFIA とありますが、カナダ食品検査庁というのがありまして、この CFIA がガイドラインを実際に使用しまして、コンプライアンスの担当をしているところです。彼らが企業や食料品店などに出かけて行って、きちんと売られているか、そして何か問題があるようであればリコールをするという役割を持っています。

この2つの部門の間では、コミュニケーションが常にとられているのですが、いつもうまくいっているというわけではありません。しかし、この2つの部門では同じ目標を持っている、つまり、食品の安全を担保するという目標を持っています。

(P P)

次に、私たちはガイドラインの設定を行っており、これはそれぞれの食品ごとに違ってきます。例えばオクラトキシンだと非常にさまざまな食品の中に見つかるわけで、ガイドラインは本当にさまざまな食品ごとに設定がされております。

それから、消費量によってもガイドラインの量が決まってくる。例えばたくさん消費する、たくさん食べられる食品については、それぞれに含まれているオクラトキシンの量は小さくなくてはいけない。一方、少ししか食べないものであれば、もっと入っていてもいいわけです。ということで、消費量とリスクに基づいてガイドラインが決められていきます。また、そのほかの食品類についても検討をしています。

こうした数量的なガイドラインだけではなく、以下のような、ほかの省庁に対しても、例えば農業省などに対してもコラボレーションをしたりとか、我々の方から勧告を出したり、推薦事項を申し伝えたりします。

例えば下にあるような HACCP などですけれども、この HACCP は、例えばマイコトキシンのときに、どのように保管されているのか、倉庫の状況はどのように梱包されて、どのように乾燥されて保管されているのかという、穀物の状態を担保するというのが非常に重要でありますので、このようにマイコトキシン並びにその他の自然毒についても、HACCP のガイドラインについても勧告をしたりします。

(P P)

次に単位なのですが、しばしば単位については混乱される方が多いようです。こちらに書いてあるものとしては、まず食品に関してのものは発生とガイドラインという単位を使っているのですけれども、これは食品のグラムでの重さになっています。

人に関してのものについてのガイドラインについての単位は、まずこちらに4つありますけれども、1つ目が急性の基準用量ですから、これは1日の量になります。次の短期の一日摂取量については、これは比較的新しくできたものなのですが、3週間かあるいはそれより少し長い期間を対象とします。次に TDI ですけれども、これはライフタイムにおける暴露を表し、次の negligible cancer risk intake、これを縮めて NCRI と呼んでいるのですが、これはカナダで考えられたものであって、まだ皆さんの方にあまり知られていないとは思いますが、これは非常に小さなリスクを見ている単位で、我々が使っている単位は10万分の1です。

(P P)

では、本日の講義の内容なのですけれども、幾つかの原則について幾つか新しいものも

あるので、それを御紹介した後に、毒物についての例を幾つか挙げていきます。ただ、順番を皆様のお手元の資料とは少し変えております。ソラニンの後にオクラトキシンが来て、その後でパツリンになって、最後に PSPs になるという順番です。その後、Q&A です。

皆さんはリスクアセスメントに関わっていらっしゃる専門家ですから、この Hazard x Exposure = Risk というのは御存じだと思いますが、ときにはハザードとは何ぞやとか、リスクとは何だっけというように混乱をされる方もいらっしゃるようです。

我々の場合はというと、我々が関心を持っているのは人に対してのハザードです。まず、このハザードというのは2つの部分に分かれると考えています。

最初の部分ですけれども、いろいろな試験をラット及びマウスを使って行われると思います。その中で、そうした試験というのは何回も反復して行っても、内在的な特性があつて、それをインヒアレント・プロパティと呼んでいますけれども、そのために必ず同じ結果が出るはずだ、同じ答えが出るはずだと考えます。それでインヒアレント・プロパティを得て、そして今度はそうした試験から得られたデータについては、人への外挿をしなければなりません。そうして TDI などを含めた測定基準が得られるようにするわけです。こういった意味で、ハザードの認知とハザードの特徴付けという2つの部分からなっています。

今度はヒト暴露になりますけれども、その中を構成しているのは発生のレベル、食品の消費量、どのぐらいその食品の消費が続いていたのかの期間、年齢グループ、特別な部分母集団、この中には例えば妊婦やそのほかの特別な問題を抱えていらっしゃる方などが含まれます。

このハザードとヒトの曝露量を合わせてリスクが出されるわけです。もちろん、それぞれに不確実性があつて、リスクにも不確実性があるわけです。人におけるリスクでは、人における有害事象の確率などが入っております。リスクはそれよりも高くなったり、あるいは低くなったりということも考えられます。

(P P)

我々が対象として話をしている自然毒については、こちらに書いてあるとおりです。主に3つのグループに分けられます。

1つ目はフィコトキシンです。これは植物由来のもので、ストレスメタボライトとも呼ばれております。

次がファイトトキシンですが、これは海藻、藻類に見られるもので、例えば渦べん毛藻など海藻で見られます。これらは、太平洋岸や大西洋岸における赤潮の発生しているところ

ろなどで発生をします。食品としては貝類に見られます。

3番目のグループがマイコトキシンで、これは真菌類ですけれども、さまざまな食品の中に見られます。それらの幾つかの例を右下に書いておきました。

(P P)

健康へのリスクの比較に関してですが、このマイコトキシンというのが慢性のところだと多く、ほかと比較して高くなっています。しかし慢性の場合、ほかの例えばマイクロシステンのような慢性なものになりますと、ハードデータベースというものがあって、これは Ames 試験に基づいたデータベースなのですけれども、このデータベースの中に含まれているのはげっ歯類の可能性と人の曝露が含まれているデータベースです。

そのデータベースに基づいて順位づけが段階的に示されています。このデータベースで見ていくと、順番がマイコトキシン、ファイトトキシン、フィコトキシンなどなど下の方に向かって行って、リスクが低くなります。

一方、急性の方を見ていきますと、その慢性で見ていたリスクの高い低い順番が変わります。勿論、その食品添加物については発がん物質が入ってはいけません。この急性のものについては、私たちは上市前の審査を行っていますので、何か問題があったときには上市はされないようになっています。しかし、一方で慢性のものでは、上市の部局というのがありません。

(P P)

こちらのスライドは大変複雑なチャートのように見えますが、そんなに複雑なものではありません。緑色のところで書いてあるのが、リスクアセスメントの4つの項目になります。あと、リスクマネジメントの2つの部分について、今日は主にお話をしようと思っております。

まず、最初にリスクアセスメントから、ハザードの認知を行っていきます。そこで疫学的な試験が行われていきます。それから、ハザードの特徴付けに行きますが、ここで化合物が外挿を行っていくのですけれども、もし発がん性のないものであるということであれば重大影響、閾値があれば左側のアプローチをとって行って、安全性の因子と不確実性の因子を当てはめて、NOAEL といって、そして TDI に外挿されていくわけです。

一方、その化合物が、これが非常に外挿をするというのはスピーディーにおこなえる方法なのですが、その化合物が発がん性のものであったとすれば、作用機序それから、人への関連性などを見て行って、その閾値があるのであれば、作用機序から外挿をして NOAEL、最終的には TDI を出して行く。閾値がないものであれば TD_{05} 、これは私たちが使っている

5%の動物にがんが現れるという単位なのですけれども、ここからNCRIを導出をしていきます。ここで、TDIとNCRIに使っている単位は同じです。これが違ってしまうと、リスクコミュニケーションをしていく上でとても重要なことで、人々が比較できなくなってしまうので、単位を同じにするということは重要なことです。

その後でもう一つの分野であるリスクマネジメントの方のお話をします。これでその曝露の評価の話の後で詳しくしたいと思います。

(P P)

まずソラニンです。これは植物毒ですが、もし皆さんがジャガイモを食べていらっしゃる方々であれば、毎日、口にしているものです。このソラニンはTGAと書いてありますが、これは総グリコアルカロイドの略ですけれども、幾つかグリコアルカロイドがありますので、TGAと言っています。

(P P)

TGAというのは通常100g当たり6~14mgがジャガイモの中に含まれています。料理、熱を通して安定性を持っています。大変面白いことにTGAがなければ、いも類の味はよくないわけです。従って、一定量は必要なものと言えます。日焼けをしたり、ジャガイモに対しての損傷があった場合にこのTGAは増えます。

ですから、長い間貯蔵していたりとか、気温の変化が激しいときとか、つぶれたりとかすると、ソラニンはストレスメタボライトですので、ストレスによって発生する代謝物ですから、発生するわけです。ダメージとか日焼けによって収穫の後でも、その損傷を受けることによって増えていきます。

このTGAですけれども、人の疾病の原因にもなります。カットオフ値ですけれども、100g当たり22mgを超えると疾患の原因となります。これはほかとそんなに大きく違わないと思います。いわゆるカットオフ値で、これ以下であれば食べてもOKという値になります。

そして、過去においては人の死をもたらしたこともありました。昔はたくさんジャガイモを食べていたということもあって、それで人の死亡に至ったこともあったわけです。幾つかの種類によっては、こちらにあるレナペ種などだとストレスがかかった途端に高いTGAが発生するものですから、これは禁止されております。

最近では非常に高いレベルのTGAが見つかったことがありまして、それらは新種のものでした。分析をしたところ、TGAが40~50mgほども見つかっておりますので、それらの新種に関してのテストのプロトコールがあまりよくなかったと。そこで農業省の方と協力

をしまして、この状況の改善をはかっております。

(P P)

次にマイコトキシンに移りたいと思います。赤い四角で囲ってある4つがカナダにとって懸念となっているマイコトキシンです。この4～5年ほど前からですが、その確率的な曝露の評価に関して研究をするための助成金を得ました。

私はトキシコロジスト、毒物学者ではありますが、その仕事をするためには正確な用量に関する数字も必要です。ですから、トキシコロジーだけではなくて暴露と用量に関しても正確な数字が必要なのです。

一方、下の方にあるフモニシンとアフラトキシンの2つは、輸入品に関するものなので、国内の助成金の対象が国内のマイコトキシンに限られていますので、我々の研究はこの4つに絞られています。下のものについては、輸入品はナッツとかコーンであるので、カナダ国内では問題にはなっていません。

(P P)

このスライドは申し訳ありません。皆さんの配付資料にはないのですが、これはIARCの発がん性に関するエビデンスの表なのです。上の横軸にヒトとアニマルと分類となっていて、その下にマイコトキシンの種類が左側に書かれています。

一番下を見ていただきますと、Sはサフィシエント、Lは限定、Iが不十分、Nはネガティブというふうに書かれています。これを見ていくと、一番上のアフラトキシンB1ですが、ヒトは十分なデータ、アニマルもサフィシエントですのでクラシフィケーションが1となっています。

以下2Bが続いていますけれども、これはデータが不足しているからということがわかります。デオキシニバレノールですと、こちらはデータがないということになっています。ゼアラレノンですとLということで限られたデータしかない。パツリンは3のクラシフィケーションになっております。

(P P)

次にTDIです。こちらのスライドも皆さんのお手元にはないと思いますが、さまざまなマイコトキシンに関するTDI及び参照が右側に書いてあります。

まずpotency estimate (和訳: 効力評価) とあるところですが、アフラトキシンB1のTDIですが、これらの数値についてはすべて単位をTDIと同じにするためにトランスポーズしているものです。単位をそろえています。

オクラトキシンAというのは本日お話を予定にしておりますけれども、こちらの4

と5というのと14と17と2つ違うセットの数字があります。4と5についてはがんに関して、14と17については腎障害に関しての数値になっています。

次のデオキシニバレノールです。これは下側の1,000というのが世界中で受け入れられている数値ですけれども、カナダにおいて、もともと保健省では3,000という高い数値を持っていたのですけれども、カナダで非常に大きな問題が発生するようになりまして、これを下げていくことになっています。ヘルスカナダ、1987年に行った2年間のスタディーがあるのですが、それを基にして出した数値だったわけです。

次にゼアラレノンです。1987年の100、ノルディックカウンシルにおいても100、JECFAにおいてはアナボリックステロイドに注目をしまして500という数値を設定しています。EC欧州委員会の方ではその100と500の間の200を設定しております。我々としては、こちらのゼアラレノンについては、コンサバティブなスタンスを持っておりました。

次のパツリンです。これは全世界この400でアグリーしています。

フモニシンについては2,000としては、我々としてはこの数値はもっと低くした方がいいのではないかと考えています。

(P P)

では、今日のメインのオクラトキシンAという毒についてお話をしたいと思います。これは本当にたくさんの試験も行われて、私たちが試験を行ったし、またたくさんの食品の中に含まれています。アスペルギウス属のカルボナリウスですとか、そのほかの菌に見られます。

例えば食品としてはシリアルにもあるし、コーヒー、ワイン、レーズン、ビールにもあるし、肉は特に豚肉なのですけれども、肉にはそんなにないのですが、腎とか肝には見られるものです。

(P P)

先ほどのチャートのリスクアセスメントのうち、ハザードの認知とハザード特徴付けという、まず2つの最初の様子を見ていきます。

まずはこのリスクアセスメントですが、これは腎の発がん物質、雌及び雄のマウスとラットで行われたものです。発がんの機序については、まだ明確になっていません。

α 2u グロブリンについては、関与が認められていません。もしこれが陽性だったとすれば、腫瘍はそんなに重度なものではないはずなのですけれども、これは認められていませんでした。

病理については、その機序については閾値のない作用機序ということで、非常にシビア

な重度な、そして大きな腫瘍であって、また動物は寿命に達する前に死んでしまうようなひどい腫瘍であって、また転移も非常に大きいので、かなり嫌な腫瘍ということになります。

また、その遺伝毒性については意見が分かれています。催奇形性があって、免疫毒性があって、腎障害性がある。実はラットよりも豚の方がより感受性が高かった。

代謝動態についてすけれども、チトクロム p450 の関与については、ラットとヒトとで類似性が見られました。ヒトと霊長類においては残留物の半減期が長いということが確認されました。これはラットと豚に比べるとヒトと霊長類の方が半減期が長かったので、外挿するときには、この長い半減期を考慮しなければいけないということです。

(P P)

これらのオクラトキシンに関してのこれまでの試験の所見のまとめになります。

まず1つ目については、完全な発がん物質であるということ。それはイニシエーターとしてもプロモーターとしても発がん性物質として完全なものであるということで、この試験の中では、ラットの試験ではほぼ7割の動物が腫瘍を呈したと。ですので、非常に高い率だと言えます。また、低用量であったにもかかわらずです。ですので、このオクラトキシンというのは NTP の中でも最も強力な発がん性物質だということが言えます。

次に *unequivocal*。ですから、もう明らかな決定的なエビデンスが見られたということで、アプローチは閾値なしということになりました。

次にミュータジェネシティ。変異原性と遺伝毒性に関してです。こちらについてはネガティブ、ポジティブと試験結果がそれぞれ出ておりますので、これは決定的というわけではなく、まだあいまい、決定的ではないということでもあります。

DNA 結合に関しては、実は2つのグループが論戦を闘っているところであって、それぞれ違うテクニックを使っているのので、結果も陰性、陽性というふうに2つ出てきているのですけれども、面白いことにこのエビデンスが決定的なものは出ていないときには、カナダの保健省もそうですが、EPA また欧州委員会も初期値では閾値無しのアプローチにしているということです。私たちもこれを閾値無しにしています。

3番目がこの仮説。酸化ストレスについては仮説をいろいろと出しています。その高いオクラトキシンのレベルにおける MDA の形性など、いろいろな仮説が出ていて、*in vitro* と *in vivo* で見るべきものがないと。一番下に赤字で書いてありますが、ないということで、それでこの仮説は立証されていないとなっていて、閾値のアプローチになっています。

最後の細胞増殖に関してですけれども、これは仮説もいろいろ出していますが、業界側ができるだけ問題を起こしてほしくない、閾値を低い数値にしたいということで、いろいろなリサーチ研究のための資金を企業が提供して、それでいろんな仮説を証明しようとしているところでもあります。

しかしながら、細胞増殖については1番目のところでも増殖が見られたわけであって、完璧にフィットする一貫性のあるものではないと。もしないということであれば、そんなに腫瘍が重度なものになるはずもないので、フィットするものではないということです。閾値無しのアプローチ・メカニズムをとっていきます。

(P P)

機序に関してですが、こちらに示したとおりです。早い段階のところにも可逆性ですとか、そこら辺りの早期の腫瘍形成のところにはばかり注目が行くとは思うのです。しかし、このイニシエーションとか腫瘍発生といったところに注目がいきますが、オクラトキシンの場合は、一旦アデノーマの段階まで達してしまうと進行が極めて早くなるのが特徴です。非常に大きくなるし、転移も大きくなるし、たくさんのアデノーマはないのですけれども、多くはがんになっていきます。ですから、腺腫というのはあまり多くありません。また、転移のところまで進むのも極めて早いので、非常に悪性のがんになります。今のところは是非理解をしておく必要があります。

(P P)

次にそのハザードのところでは、これは先ほどの大きな全体像を示したところで見せた2つ目の特徴付けのスライドです。まず閾値があるであれば、不確実性の因子のアプローチをとっていきます。もし閾値がないのであれば、さまざまなアプローチが外挿に使われております。

1つ目としては、数学的なモデルを使いまして外挿していく。そのほかのアプローチとしては、それらの外挿のプロセスをバイパスして飛ばしてしまいます。直接リスクの特等付けに行きます。そのときに暴露マージンを使っていきます。これは新しいものなのかどうか分かりませんが、このマージン・オブ・エクスポージャー、暴露マージンを使ってリスクの特性づけを行っていきます。マージン・オブ・エクスポージャーのアプローチを使うことによって、外挿の部分をバイパスすることができる感覚を素早くつかむことができるという方法です。

もう一つは、ALARAです。これは合理的に達成可能な限りの低いレベルということで、これを使うか、または技術的に達成可能なレベルを使うかして、リスクマネジメントへす

ぐに飛んでしまう。もういきなりリスクマネジメントをやると。これらのアプローチが現在使われております。もし1つ目のアプローチが信頼のであれば、ALARAの方に飛んでしまうということもあります。

(P P)

こちらはオクラトキシンに関するリスク測定です。こちらのグラフには2つの用量反応カーブが書かれております。左側の緑の曲線が豚の腎障害の閾値を示しもので、右側がラットの腎障害になります。

まず1つ目の緑色のラインの豚の腎障害を見ていきます。これは低用量であったにもかかわらず、豚の5割が腫瘍を発生したということですから、これは最低の狭量ではないということで、ベンチマークドースの10%まで下げました。これをNOAELとして、これは10%の豚が腫瘍を発生したという意味なのですけれども、ベンチマークドース10%にしたところ、そして安全係数を100以上に設定をしました。

なぜかという、これが非常に強力な発がん性物質であるということと、トキシコキネティックな毒物動態に関するパラメーターをヒトにおけるものを考慮しましたために、この値にしたところ、そして、これはまた90日だけであったと。その寿命を全部一生カバーしたものではなかったため、それらも考慮したところ、TDIは3となりました。これはEFSAよりも低い値になったのです。彼らにはミスがあったために、私たちの方でこの値を出しまして、今後間もなく公表することにしております。提出はもうしてあります。

次に2つ目のラット、右側の赤い線です。これは外挿しまして、TD05、これは5%のラットが腫瘍を呈したという値なのです。しかし、そこで強制栄養の部分の修正をかけなければなりません。なぜかという1週間に5日間だけの栄養だったので、これを7日に修正しました。

それから10万分の1の腫瘍発生率に外挿をしていきましたところ、用量は4、3.9ですけれども、これは丸めて4にしまして、無視できる程度の発がんリスクの摂取という値になりました。

あと5,000の因子も使っております。このようながんの試験におきましては、右側に行きますと、高い用量になります。

(P P)

では、次に暴露の評価に移りたいと思います。暴露のアセスメントについて、この暴露の数字を扱うときには2つの要素を扱わなければなりません。1つが不確実性で、もう一つがばらつきです。

不確実性に関しては、我々はこの不確実性をできるだけ下げることができるように、一生懸命研究をしているわけです。いろんなよい実験をしたりとか、優れたサンプリングの抽出をしたりとかして、不確実性を下げようとするわけです。

例えば一番下にあるような LOD 検出限界以下の数値について、どのように扱うかということを検討したりして、またよい分析手法を活用するによって不確実性を下げていく。これについては、そのサンプリングというのがマイコトキシンの場合、極めて重要なので、次のスライドで詳しく御説明したいと思います。

もう一つのばらつきの方なのですけれども、こちらは当然、ばらつきというのは自然にあり得るということです。これは周期的に高いときがあったり、低いときがあったりということもありますが、当然あるべきことなので、これを我々は測定したいと考えるわけです。

例えば食品の消費パターンのばらつきがあります。上にあるのは同じ個人であっても、毎日同じものを私だって食べませんから、そうした意味で消費のばらつきがあります。

2つ目は、個人差です。違った人の中での消費パターンの違いというものがあります。我々のアセスメントにおいては、調整という言葉の後からお話することになりますけれども、これはこのばらつきを下げていくための調整です。つまり同一個人の中におけるばらつきはなくして、しかしながら、個人間の差については、このばらつきはキープしていくという、これがアジャストメントです。

(P P)

サンプリング、先ほど申し上げたとおりですが、サンプリングプランというのがマイコトキシンの場合は重要になってきます。非常に異質性が大きいからなのです。例えば小さな人形があったとします。ほんのちょっとの湿度の高い環境に置いておくと、もうそこでマイコトキシンが発生してしまうことがありますから、非常にたくさんの異質性があるということがあります。

また、サンプルサイズも大きくなってはいけないし、複合物についても考慮しなければいけないし、穀物の場合ですと、その準備の仕方がどうだったのか。非常に小さく引いて粉にしているということも考慮しなければいけない。

これらを検討しなければいけないのですけれども、あとはマトリクス、基質との結合についても検討しなければいけない。

化学者の中には、しばしばこのサンプリングプランの重要性をあまり理解していないとか、あまり関心を持っていない人がいます。これがアフラトキシンの場合に問題にな

っていて、今回このマイコトキシンにおいても同じことが言えると思います。

(P P)

次に、エクスポージャーのアセスメントのチャートです。まずは発生を見て行きます。ここでは、まず平均値としてディターミニスティック。この D の汚染というのはディターミニスティック、決定性のということを表しています。それを使うか、または汚染の分布を使う。それが P の汚染と右側書いてある四角ですが、P はプロバビリスティック、確率的分布を見ていく。このどちらの数字を使ってもいいわけです。

今度は次に消費量を見ていきますが、消費量については P の分布だけを使っていきます。この P のコンサンクションと P の汚染をコンバインします。そのときに使うのがモンテカルロ分析を行ってコンバインしていきまして、シグマの上の 37 というのは 37 食品を検討対象にしておりますので、それからデータベースの中にいる 2 万人を対象としている。

そうするとデータポイントの数としては、分析対象は 30 億になります。今度はこうして出てきたものが確率論的な調整。未調整の確率性の曝露ということになります。

今度はこれをまだ調整前ということで、リコールされた 2 日間だけのデータなわけです。これを今度は調整、先ほどの調整を使うことによって、1 年間の曝露にします。こうして出てきたのが一番下にありますアジャスティッドの確率論的な P^*P という値ですけども、これが最も現実的な値と考えています。さまざまなこうしたメソッドを我々は使っております。

(P P)

今までお話した内容の繰り返しになりますけれども、1 番は汚染データ、発生データをとるということ。その検出限界以下の値について入れていくときには、分布の値か、または平均値か、どちらを使ってもいいということでした。

2 番目は、コンサンクションのパターン。消費パターンですけれども、24 時間のリコールのパターン。これは 2 日間ということをやっておりました。この中には食品摂取の頻度とか何人くらいが食べている。あるいは食べていない人は何人なのか。主食なのか否か。しばしば食べるものか。あるいは滅多に食べないものなのか。

というのは、これらによって使う方法論が違ってきます。それから、それぞれの体重当たりの消費量の分布。あとはレシピのデータベース。これは例えば私が毎日パンを 2 枚食べるとしますと、その小麦に使われている中でどれくらいのマイコトキシンがあるのかということがあって、データベースの中でパンを 2 枚食べると、どれくらいのマイコトキシンの消費があるのかということがわかるようになっています。

先ほどのスライドにお話ししたとおり、さまざまな推定値があって、これらの値と実際のリスクの評価指標との比較をしていきます。

(P P)

こちらのスライドは本当にたくさんのデータが載っているのですが、全部を見ていただく必要はありません。申し上げたいのは、一番左のカラムです。ECMLとあります。これはECのガイドラインです。最大限度のマキシマムリミットの値で、私たちはカナダではガイドラインがありませんので、こちらをサロゲートとしてECのガイドラインを使っております。実際にはガイドラインは役に立っているのかどうかということを見るためのものなのですけれども、上がヘルスカナダの下に書いているデータというのは、我々保健省、カナダのデータで、下の方に小麦に関してのカナダの穀物委員会のデータで、彼らは本当にカナダから出ていくすべての船に積まれているものについては、全部調べている。非常に広範囲にわたるサンプルを集めたデータで、過去15年分をさかのぼって持っているデータです。

見ていただきたいのは、右側の **collected for recover** ですが、これは汚染の発生のデータで、左側にあるのはガイドラインがない場合の汚染で、右側がガイドラインがある場合です。この2つのデータセットを比較をすることによって、ガイドラインはどんなインパクトを与えているのかということを見るものです。

(P P)

ステップ2ですけれども、こちらは消費の頻度を示しています。例えば上から5つ目の1歳のところを見ていただきますと、全人数で1,000人を超えていますので、サンプルとして非常に大きいので、統計的に強力なデータということになります。

この表から読み取れることは、オクラトキシンについてはほとんど毎日食べている人ばかりだということと言えます。100%で、1日だけではなくて2日間とも食べている人ばかりですので、毎日何らかの形で少しのオクラトキシンは摂取しているということがわかります。血清中のレベルというのは、カナダでは低いところがあっても、毎日食べているということがわかります。

勿論こういったデータというのは、国によって違います。消費のパターンが国によって違うので、このデータの場合は北米に適用可能と考えてください。

(P P)

こちらのスライドも皆さんのお手元にはないのですが、1つのある食品に関するグラフです。その1つの食品とは硬質小麦を対象にしています。これもカナディアングレイン

のコミッティーのデータに基づいたものですが、一番左上は発生のデータですが、ほとんどが位置よりも低いと。ECの値であります5よりも低いというのを含めると、ほとんどがカバーされるということです。

右上の消費頻度については、これを見ていただきますと2日間とも食べていたという人がほとんどです。従って、毎日、硬質小麦を何らかの形でとっていました。パンとかピザに使われる小麦です。あとはスパゲティーなどに使われているグラム小麦についてはまた違うし、軟質小麦についてはクッキーやケーキなどに使われておりますので、消費のパターンが違いますから、これらの小麦の質によっても私たちは分けたデータを使っております。

左下に行って、消費量です。これは体重kg当たり何gの摂取量だったかということを示しております、平均値並びに90%の100分位のグラフが書かれています。曝露ですが、こちらにはML、すなわちガイドラインがあることによってどんな影響があったのかということを示していますが、この作業については大変複雑なので、ここでは割愛します。

(PP)

次ですけれども、これは食べる人、食べない人を含めてのすべての人のオクラトキシンの曝露に、それぞれの食品がどのくらいの寄与度があるかということを示したものです。左側が1歳児で、トータルの曝露量は体重kg当たり4.42ngになります。一方、成人が右側で31~50歳の弾性で、こちらの曝露については1歳児に比べると3分の1くらい低くなっている。これはなぜかということ、小さい子どもの方が早く成長しているし、食べる量も多いし、体重当たりという比率で考えると、はるかな多くのオクラトキシンを食べてしまっているということが言えます。

こちらの内訳ですけれども、ほとんど半分近くほどがシリアルです。穀物になっていて、小麦などが主な寄与度が高いものになります。また、カナダでは小さい子どもはオーツ麦も食べますし、お米はそのくらいで、レーズンも結構食べます。

大豆をベースにしたベビーフードですけれども、こちらはそんなに悪くはない。もしこれだけ食べていたとしたら、曝露がkg体重当たり5~8ngくらいになってしまうのではないかと思います、そんなに寄与度は悪くない。ベビーフードのインファントシリアルについても小さい。

母乳についてなんですけれども、母乳についても現在試験を行っているところですので、多分大豆をベースにしたフードよりも母乳の方が曝露は低いのだろうという想定の下で、今、研究を続けているところです。

成人はと言いますと、大体左側の子どもの場合の比率と似ていると思います。ただ、ビールとコーヒーとワインが入ってきますけれども、ワインはかなり少ないです。カナダにおいてはワインをあまり飲まないし、カナダ産のワインはオクラトキシシンが入っておりませんので、地中海地方などから輸入されるワインが多分入っていると思います。コーヒーについてもオールパーソンのベースで、コーヒーを1日2～3杯飲む人と飲まない人との間で比較をするというアセスメントを現在行っているところです。

(P P)

では、アジャストしたものとアジャストしていないものの暴露についての分布のグラフをお見せしております。1歳児のもので、赤のラインで書かれているのが2日間だけあってアジャストされていないもので、ブルーのラインが1年にするために2日のデータからアジャストしたものになります。この2つを比べていただきますと、平均は同じなのですが、100分位については減っていますので、アジャストした方が現実的ということになります。

日本とか我々のような市場経済の国であれば、あまり右側の端っこのテールと呼ばれる部分については気にしなくてもいいんです。そのテールがどんどん離れていけばいくほど高いリスクが含まれているのです。つまりテールが右側に行けば行くほど暴露も高くなるということです。

ただ、このグラフ上で見ていただきますと、14とかの値でも、まだ JECFA の値よりも低いです。しかしながら、地方経済に限って見ていきますと、非常に高い値が出てくることがあります。今、バルカン半島の諸国で、彼らの諸国で腎障害の地方病とも呼べるような障害が出ておりますので、そういった国々においては、このテールの非常に離れたところの高い値が見られているという研究を行っています。

(P P)

今、我々としては、こういったカナダでのマキシマムリミットの設定をして、提案をしているところです。内容を見ていただきますと、ヨーロッパのものと似ていると思うのですが。ただ例外は、小麦についてもう少し明確にしたということです。

例えば4番目を見ていただきますと、小麦のふすまも付けておりますし、あとヨーロッパと違うのは EC の場合にあったコーヒーのガイドラインをなくしています。なぜかというとコーヒーによる暴露はそんなに大きなものではないだろうと考えたものと、あとコーヒーを飲むのは成人ですから、そもそも暴露が低いと考えたからです。このスライドは以上です。

現在、さまざまな利害関係者の方にこの意見を求めて、提案を見せているところです。1月に会合を予定しておりまして、その場で同意が得られるのかどうか。また、このガイドラインの扱いをどうしていくのかということ、これらは新しいガイドラインですので、会合でアグリーできるかを見ていきます。いわゆるピュアレビューのようなプロセスなのですが、本当の意味ではピュアレビューではないんですけれども、承認あるいは合意が得られるかということをしている最中です。

(P P)

このオクラトキシンに関してのまとめです。新しい調整の方法が開発されて、この37品目の食品について使われているということです。コーヒーとワインとビールについては、成人のグループに対しては寄与度がありましたけれども、これらについては我々は重要なファクターとは考えておりません。

そして、乳幼児の大豆ベースのベビーフードについてはかなりの大きな寄与があり、これは問題視をしております。

朝食用シリアル、乳幼児用シリアル、その他のベビーフードについては、それほど大きな暴露はないと考えていますので、あまり大きな懸念ではない。MLについてですが、このガイドライン、マキシマムリミットを設けることによって、カナダにおいてはこれまであまり規制を入れてこなかったのですけれども、我々のアセスメントによって、このMLを入れることによって、ばらつきを減らすことができるとわかりました。

特に暴露のテールの部分を大きく下げようになったということがわかりました。なので特に高い暴露については、個々人におけるばらつきを減らし、暴露を減らすことができるということが結論としてあります。

(P P)

パツリンです。2年間のガバージの強制栄養の試験によってTDIを出しました。その試験から出されてきたTDIはこちらの0.4 μ gです。

(P P)

このスライドは皆さんのお手元にはありません。こちらの消費の頻度については、先ほどオクラトキシンのスライドをお見せしましたが、そのときにはみんながほぼ毎日オクラトキシンをとっていると。

パツリンの場合とは言いますと、一番左側に年齢層がありまして、オールパーソンに占めるイーターの割合のパーセントのところ、右から2つ目の列ですけれども、こちらを見ると大体オールパーソンの37、38、39%くらいが最も暴露の高いグループにおいて食べて

いるということがわかります。

そのうち 40% くらいの人が一番右端のカラムですけれども、2 日間とも食べているということなので、フリークエントイーターは若い年齢層に多いということが示されています。

(P P)

こちらはパツリンのアセスメントで、オールパーソンと左上に書いてあります。オールパーソンベースでアセスメントをやりますと、ノンイーターもかなりたくさん入ってしまうということになります。

例えば 1 歳児のところを見ていただきたいのですが、そして平均値を見ていただくと 6.17 とありますから、かなり大多数の子どもが食べていないということになります。

(P P)

では、イーターズオンリーのデータを見てみますと、この値がかなり高くなりました。1 歳児のミーンのところを見ると 16.84 ですから、非常に高くなっている。これはアップルジュースの消費量です。体重 kg 当たり何 g のジュースを飲んでいるかなので、暴露ではないと御理解ください。これを見ていきますと赤字で示してあるように、ほとんど 20 を超えている。最も高い暴露の年齢は小さな子どもの層になります。

我々は結論として、アップルジュースを摂取している子どもを対象として、暴露のアセスメントをしようということにしました。

(P P)

1 歳児に関してです。まずガイドラインがない。No ML の上から 2 つ目のところですが、これは決定性を使ったものですから、コンビネーションが PD です。それと次のものが 2 日間のもので、最後の P*P が確率論的調整済みのもので、一番下になります。

これを見ていきますと、90% の 100 分位のところまでは、すべて TDI が 0.4 ですが、この 0.4 よりも下回っているということがわかります。しかし、今度は ML50 という一番上を見ていただきますと、95%、97.5%、90% の 100 分位よりも右側の方でも 0.4 以下という数字が出ていますので、これが非常に極めて高い暴露のところを与えるガイドラインの影響ということになります。

カナダにおいては、そんなにマキシマムリミットを低く設定する必要はないと考えています。ヨーロッパにおいては特に子ども向けについては低い値を設定をしたいと考えていますけれども、カナダではこのデータを見る限り、その値そのものを低くする必要性はそんなにないと考えています。

あと幾つか右下の方には高い数値が出ていましたけれども、これは本当に大量のアップ

ルジュースを飲む子どもたちがいるという事実があるからなのです。これは本当に異常なまでに大量のアップルジュースを飲む子どもがいるのです。医者としては、できるだけ希薄して飲ませることを推奨しています。その中に含まれる糖分もよくないものですから、希薄して減らすことも推奨しています。それらがすべて遵守されていけば、右下の数字も下がっていくことと思います。

(P P)

もう一つ、デオキシニバレノールについては、このスライド1枚で終わりですけれども、私たちがこの評価については、ほぼ完了しつつあるところであって、主な寄与は主に穀物の食品から来ているということ。それから、乳幼児の暴露については、それほど大きな懸念ではないようである。母乳から蓄積ということは考えられないので、母乳についても懸念ではないようである。

ニバレノールについても、これは関連するマイコトキシンですけれども、カナダでは問題ではありません。違った種ですので、つくられておりません。

(P P)

最後は PSP です。麻痺性の甲殻類の毒ですが、これは急性です。

(P P)

ヒトにおける症状としては軽症から重症まで、高用量であれば死に至ることもある。

国際的ガイドラインにおいては、生の甲殻類の肉 1 kg 当たり 0.8mg というガイドラインで、そこではその身の部分は 350g の消費を想定しています。

PSP に関しては、更に 70% の PSP の毒が通常の加熱料理によって取り除かれると考えております。なので 60kg の体重のヒトであれば、我々の推定では $1.4 \mu\text{g STXequ/kg}$ 体重という 1 kg 当たりの体重のユニットを使っていますが、 $1.4 \mu\text{g}$ であれば大丈夫な値であると考えています。

これは長年にわたる観測、また観察を経てきたもので、つまりマウスのバイオアッセイが使われ始めてから蓄積されたデータ、また最近のものとのケースヒストリーとの照合もした結果、 $1.4 \mu\text{g}$ であれば大丈夫と結論づけています。

(P P)

次に PSP、ロブスターのトマリーに関してです。もともと先ほどの話ですと、PSP の甲殻類の場合は受動的にえらから毒素を摂取しているのですけれども、ロブスターの場合は肉食なので、ほかの魚介類についても摂取をしますので、そうすると間接的に PSP が肝臓の中で蓄積をされていくという懸念があります。身のところはそんなにないのですけれ

ども、肝臓において蓄積をされていく。

しかしながら肝臓（トマリー）というのはあまり大量に食べるものではありません。肝臓の重さというのは、ロブスター1匹当たり13gしかありません。トマリーを料理した中で、先ほどのサキシトキシンのエクイバレントのユニットで100g当たり250 μ gあるとします。これは50%なくなるという想定に基づいてです。体重60kgのヒトが2つのトマリーを食べるであろうという想定に基づくと、1.08 μ gというのが用量になります。

チャウダーのスープになりますと、今度は毒素が恐らくスープの中に溶け込みますし、またほかの材料もそのスープの中に入っておりますので、チャウダーの場合は1つだけのトマリーしか食べないと想定すると、0.87 μ gということに用量が決められます。

ですから、このトマリーについては、カナダでは心配はあまりないのですが、もしかしたら日本人にとっては心配なのではないかと思って、このスライドを今回持ってきました。99%以上のカナダのロブスターのトマリーは、この検出限界よりも下になっております。ですから、0.4よりも下になっております。

あとカナダのロブスターに問題がないのにはもう一つ理由があって、カナダにいる間はロブスターはまだ小さいのです。だから、その肝臓においてもPSPの量はそんなに多くはないのですが、例えば海底をはってアメリカのメイン州までロブスターが行ってしまうと大きくなってしまいます。従って、トマリーも大きくなって、用量も大きくなってしまいうから、あまりメイン州の方でロブスターを食べない方がいいのではないかと思います。カナダの方は大丈夫です。ただ、カナダはロブスターを好きな人があまりいないので、あまり食べられていないのですが、確認だけはしておきたいと思っております。

(P P)

では、まとめさせていただきます。確率的な評価の方がリスクのキャラクターゼーション及びリスクマネジメントのためによりよい洞察を与えてくれる。また、優先づけに注力をしており、この確率的な評価においては適切な最大限度を提供してくれる。

小さな子ども、1歳児が体重1kg当たりベースであれば、マイコトキシンの暴露が高いと言える。調整のプロシージャー及びMLを導入することによって、暴露のテールの高い端、一番右端の方の高い値のところを大きく減らすことができる。

最後に市場経済であれば、今日はこのお店で買って、明日はまた同じでなくて、違う店に行っても買ったりしますので、そうすると地方経済のみで生活をしているような場合と比べると、その問題が起きる可能性は低くなるということです。

(P P)

我々の曝露及び化学物質に関する毒性学のチームのメンバー並びにたくさんの学生も受け入れてございます。

御清聴ありがとうございました。（拍手）

○佐竹座長 どうもありがとうございました。ただいま大変多くの資料を使ってお話しただいたのですけれども、特に御質問や御意見のある方はございますか。

○小西専門委員 どうも大変教育的な、また情報をたくさんいただきまして、ありがとうございます。

1つ、オクラトキシシン A についてお聞きしたいのですけれども、オクラトキシシン A はカナダでは発がん性が非常に強いものであるという判断をされていると理解しました。ですから閾値がつかれないと。そうしますと、ガイドラインのところに数値が入っているのは、これは発がん物質であっても閾値を作ることができるという考えから作っていらっしゃるということでしょうか。

○クイッパー博士 やはりガイドラインというのは必要だと考えているからなのです。いわゆる無知と言いましょうか。産業界に対しての無知と呼べるものだと思うんですが、何もなければ企業側は何もしないものであって、ガイドラインを入れることによって、業界及び企業は少なくともそのガイドラインに準拠しようという努力をします。

先ほどお見せしたとおり、ほとんどのデータはガイドラインの値よりも下回っています。曝露に関しても極めて低い。たとえ発がん性物質についても、やはり自然界には存在しているという事実がありますので、多分お聞きになりたかった質問の趣旨としては、発がん性物質なのになぜガイドラインがあるのかということだと思っておりますけれども、やはり完全になくしてしまうことはできないと考えています。ただし、リスクは極めて低いです。10万分の1ですし、あるいはその値よりも更に低い値になっていますから、我々としては懸念するべきものではないとは考えております。

○小西専門委員 ありがとうございます。

○佐竹座長 そのほかにもございますか。

○本間委員 暴露評価をするときに、何かの栄養調査を使っておられるのだろうと思うのですけれども、どのようなものをお使いになっているのでしょうか。国民の食べている量ですね。

○クイッパー博士 大変興味深い質問だと思います。御質問は消費の特徴に関してのカナダのデータは何を使っているかという質問だと思うのですが、確かにカナダのデータもあるのですが、今は調査中ということがあるので、アメリカの USDA のデータを現在は使っ

ております。カナダでのサーベイは現在3万人を対象に行っておりまして、ただし、そのデータと調理法のデータベースと紐づけをして、より有益なデータに変えていかなければいけない作業がありますので、当座の間はアメリカのデータを使っていますが、カナダとアメリカの間にも少し違いがありますので、検証も行っています。

ですから、今、使われているのは古いカナダのデータ。それは2日間のデータではなくて、1日のデータなのですけれども、それを使って相互検証をアメリカのデータにかけておりますので、かなり信頼性の高いデータだとは思っています。

○本間委員 そうすると、そういう中には、例えば日本よりはいろいろな民族がいますか。

○クイッパー博士 アメリカに比べれば、カナダは民族とか人種の違いはそれほど多くはないです。アメリカにはメキシコ人とかラテン系の人たちが結構いますけれども、カナダにはそういう人がいません。ただ、北の方に行きますとイヌイットがおりますので、彼らの食品の摂取についてはかなりパターンが違ふとは思っています。ただ、この調査については、より南の方の人口に注目をした調査になっています。

○本間委員 わかりました。

○佐竹座長 そのほかにございませんか。

○芳澤専門委員 オクラトキシンのことなのですけれども、現在、母乳中のオクラトキシンのレベルを研究中ということですが、オクラトキシンの曝露を見ますと、子どもが大人よりも多いと。これを例えば血液の中のオクラトキシンのレベルで、子どもと大人の間に違うようなエビデンスを追求されているかどうかをお聞きしたいです。

○クイッパー博士 いい質問だと思います。私たちも是非その調査をしたいと思っておりますが、実際にこれまで成人については、私たちがやった人の成人に関しての調査と別の成人の調査との比較相関関係の調査をしたことはあるんです。

ただし、子どもの曝露が高いということはわかっていても、実際に正確に何を食べて、その子どもと大人との関係を見たいと思っておりますが、血清中のデータというのがないので。だれもこのデータを持っている人はいない。実はアティックスコミッティーの規制のために、子どもの血液に関してのデータをとってはいけないという規制があるので、このデータを入手するのは大変難しい。これがネックとなっています。

ただ、母乳に関しては数年前から研究をやっておりまして、これは母乳における我々の対象としているものだけではなくて、汚染物質いろいろなものを対象にしたものもやっています。ただ、私たちはオンタリオの調査でもあるように、母乳についてはそれほど悪い結果は出ないのではないかと思います。つまり、そんなに粉ミルクと比べれば、悪い

数値は出ないだろうと思っています。

○佐竹座長 そのほかに御質問はございませんでしょうか。御質問がないようですので、先生、どうもありがとうございました。（拍手）

それでは、本日のクイッパー博士からいただいた貴重なお話を今後、当専門調査会におきまして、リスク評価に大いに役立てていきたいと思っております。また今後とも情報交換等を行っていきたいと思いますので、クイッパー先生におかれましては、御協力のほど、よろしく願いいたします。

事務局の方から、何かございますか。

○横田課長補佐 特にございません。

○佐竹座長 それでは、本日の議題は以上です。次回については日程調整の上お知らせいたしますので、よろしく願いいたします。

どうもありがとうございました。