

## オクラトキシン A 評価書（第 2 版）に係る 「ヒトにおける知見」（疫学関連知見）の対応方針（案）

オクラトキシン A 評価書（第 2 版）の疫学関連知見については、第 56 回かび毒・自然毒等専門調査会でご審議いただいた評価の考え方（案）に基づき、2014 年 1 月評価の見直しを基本に検討することとし、以下のとおり、Ⅲ. 安全性に係る知見の概要 3. ヒトにおける知見 の記載方針を検討することとしてはいかがか。

- （1）第 1 版では、「3. ヒトにおける知見」内に「各国におけるばく露量」に関する内容が記載されているが、別途ばく露状況に関する項目が存在するため、別添 1 の通り目次の構成について再検討してはいかがか。

また、第 1 版における「各国におけるばく露量」では、血液中、尿中、母乳中のオクラトキシン A（以下「OTA」という。）濃度に係る知見について、諸外国においてばく露指標として位置づけられているバイオマーカーに係る情報を整理している。当該知見は、ばく露に関する内容であることから、「5. 日本におけるばく露状況」に記載を移動するとともに、今般の評価がリスク管理機関から依頼を受けた国内における規格基準設定に係る評価であることを踏まえ、第 2 版では、近年の日本における研究成果を中心に、諸外国の状況を補足することとしてはいかがか。

- （2）OTA は、かつてはバルカン風土病腎症（以下「BEN」という。）との関連が示唆されていたことから、第 1 版の当該項目では主に BEN に関する知見をまとめているが、近年では、OTA、BEN 及び関連する尿路腫瘍との病因的関連性を確立することはできないとされており、現在では、OTA 以外の毒素、例えばアリストロキア酸へのばく露に関連しているという見解が広く認められている（EFSA, 2020、Health Canada, 2025）。このため、当該項目における BEN の記述を削除し、現在は、BEN の発症に関しては、OTA 以外の原因を支持する見解が一般的であることの記述にとどめてはいかがか。

- （3）現状では、IARC、EFSA、Health Canada においても、OTA と人の発がんとの関連性を結論付けることはできないとされているが、実験動物においては発がん性が確認されていること、また、実験動物における各種試験成績において毒性の高発臓器は腎臓であることを踏まえ、がん及び腎疾患に焦点を当て、別添 2 に基づき OTA と人の健康影響に関連する知見を収集し、その内容を記載することとしてはいかがか。

## 目次 (案)

### 要 約

#### I. 背景

1. 経緯
2. 現行規制等
  - (1) 国内規制等
  - (2) 諸外国等の規制又はガイドライン値

#### II. 評価対象物質の概要

1. 名称、分子式、分子量、構造式
2. 物理化学的特性
3. 産生生物
4. 発見の経緯

#### III. 安全性に係る知見の概要

1. 実験動物等における体内動態
  - (1) 吸収、分布、代謝、排泄
    - ① 消化管での代謝・変換
    - ② 吸収
    - ③ 分布
    - ④ 代謝
    - ⑤ 排泄
  - (2) 酵素及び他の生化学的パラメータへの影響
  - (3) 吸収、分布、代謝、排泄に係る OTA 評価書第 1 版以降の追加知見 (案)
  - (4-3) 実験動物等における体内動態のまとめ
2. 実験動物等における毒性
  - (1) 急性毒性
  - (2) 亜急性毒性
    - ① マウス
    - ② ラット
    - ③ ニワトリ
    - ④ ウサギ
    - ⑤ イヌ
    - ⑥ ブタ
  - (3) 急性毒性・亜急性毒性に係る OTA 評価書第 1 版以降の追加知見 (案)
    - ① マウス
    - ② ラット

(4-3) 慢性毒性・発がん性

- ① 44 週間発がん性試験（マウス、混餌投与）
- ② 70 週間発がん性試験（マウス、混餌投与）
- ③ 24 か月間発がん性試験（マウス、混餌投与）
- ~~④ 13 週間発がん性試験（ラット、強制経口投与）~~
- ~~⑤ 9 か月間発がん性試験（ラット、強制経口投与）~~
- ~~⑥ 15 か月間発がん性試験（ラット、強制経口投与）~~
- ④90 日間発がん性試験（ラット、強制経口投与）
- ⑤⑦2 年間発がん性試験（ラット、強制経口投与）
- ~~⑧90 日間発がん性試験（ラット、強制経口投与）~~
- ⑥⑨2 年間発がん性試験（ラット、混餌投与）
- ⑦⑩2 年間発がん性試験（ラット、混餌投与）
- ⑧⑪2 年間発がん性試験（ラット、混餌投与）
- ⑨1 年間慢性毒性試験（ブタ、混餌投与）
- ⑩⑫2 年間発がん性試験（ブタ、混餌投与）

(5-4) 生殖発生毒性

- ① マウス
- ② ラット
- ③ ウサギ
- ④ ウシ

(6) 生殖発生毒性に係る OTA 評価書第 1 版以降の追加知見（案）

(7-5) 遺伝毒性

- ① 遺伝子突然変異
- ② 染色体異常試験及び小核試験
- ③ DNA 損傷及び修復

(8) 遺伝毒性に係る OTA 評価書第 1 版以降の追加知見（案）

~~(9-6) その他（神経毒性、免疫毒性）~~

~~① 神経毒性~~

- ① マウス
- ② ラット

(10) 神経毒性に係る OTA 評価書第 1 版以降の追加知見（案）

(11) ②免疫毒性

(12) 免疫毒性に係る OTA 評価書第 1 版以降の追加知見（案）

(13-7) 腫瘍形成の機序等

- ① OTA の腎毒性とトランスポーター
- ② OTA の発がん性メカニズム

(14-8) 毒性試験のまとめ

- 3. ヒトの疫学研究ヒトにおける知見
  - ~~（１）各国におけるばく露量~~
    - ~~① 血液中 OTA 濃度~~
    - ~~② 尿中 OTA 濃度~~
    - ~~③ 母乳中 OTA 濃度~~
    - ~~④ OTA ばく露のバイオマーカー~~
    - ~~⑤ OTA ばく露量の推定~~
  - ~~（２）疫学研究~~
  - ~~（３）ヒトにおける知見のまとめ~~
- ~~4. 諸外国における評価~~
  - ~~（１）FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）~~
  - ~~（２）国際がん研究機関（IARC）~~
  - ~~（３）欧州食品安全機関（EFSA）~~
- IV. ~~5. 日本における小麦及び大麦からのばく露状況~~
  - ~~1. （１）汚染実態~~
  - ~~2. （２）ばく露量の推定~~
  - ~~3. （３）加工・調理による OTA の減衰~~
  - 4. 血液及び尿中の OTA 濃度
- V. 諸外国における評価
  - 1. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）
  - 2. 国際がん研究機関（IARC）
  - 3. 欧州食品安全機関（EFSA）
  - 4. カナダ保健省（Health Canada）
- VI. 食品健康影響評価

## オクラトキシン A のヒトの疫学知見として引用可能な文献選定の方法（案）

安全性に係る知見の概要（実験動物等における体内動態及び実験動物における毒性）における文献選定を参考に、以下の手順に従い文献の選定を進めてはいかかがか。

### 1. 第1版以降の主な知見

第1版以降のヒトの疫学に係る知見については、各種試験成績に係る知見と同様にリスク管理機関へ必要な情報の提出を求めることとし、併せて、「食品中の OTA に関するリスク評価」（EFSA, 2020）の関連項目（4.2.6. Observations in humans）に掲載されている文献を確認するとともに、追加調査を実施してはいかかがか。

追加調査としては、第1版以降の新たな知見を幅広く検索するため、2013 年以降に公表された文献について、商用データベース（PubMed、Web of Science）において以下の検索式に基づき収集する（2013 年 1 月 1 日以降の文献を 2026 年 6 月 8 日に検索）。その後、リスク管理機関から提出された文献を含め確認し、文献リストを作成する。文献リストについては、スクリーニング方針に基づき本調査の目的から大きく外れるものについて、事務局にて除外し、確認対象文献リストとする。

確認対象文献リストについて、その後さらに追加が必要な文献があれば、ご提供いただくこととする。

### 【文献リストの作成】

- （1）リスク管理機関から提出された文献一覧
- （2）EFSA, 2020 に掲載の文献（16 報）
- （3）追加調査

商用データベースにより、検索式に基づき収集した結果は以下の通り。

| 検索式                                                                                  | データベース         | 検索数 |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----|
| Ochratoxin AND “human OR clinical OR epidemiology”<br>AND “cancer OR kidney disease” | PubMed         | 227 |
|                                                                                      | Web of Science | 239 |
| 合計                                                                                   | 373            |     |

### 【スクリーニング方針】

- ・ 2014 年 1 月評価書に掲載済みのもの
- ・ ヒト以外を対象としたもの
- ・ OTA の評価と関係しない文献（かび毒の一例として掲載されているもの等）
- ・ 総説、レビュー（メタアナリシス以外）、ガイダンス文書、書籍
- ・ 学会要旨、ポスター、会議録

- ・生態系への影響、ヒト健康影響と関連のない生態学的種の研究
- ・バイオレメディエーション、化学的又は物理的处理（廃水处理技術及び浄化又は汚染された水と土壌の方法の評価を含む）
- ・精製に関する研究
- ・環境/食品モニタリング・実態調査
- ・構造解析や分析法開発、測定手法に関する研究
- ・基礎工学系、工学系分野
- ・新規合成法や基礎化学の観点で記載された論文
- ・政策、社会、経済分析に関する論文
- ・農産物等の生産、流通に関する論文
- ・特許関連文献
- ・リスク評価に使用できる新規のデータが提示されていない意見書
- ・その他（例：雑誌情報の誤り）

## 2. 文献の選定方法

1. において作成した確認対象文献リストから、専門家によりリスク評価に利用可能な文献を選定し、OTA の評価書（案）に追記することとしてはいかがか。ついては、リスク評価に利用可能な文献を選定するにあたり必要な視点及び担当分野についてご検討いただきたい。

### （1）リスク評価に使用可能な文献選定の視点

#### <全般>

- ・コホート研究又は症例対照研究
- ・アウトカムが適切

#### <ばく露測定の信頼性>

- ・全対象者に対して適切な時期に適切な方法でばく露の測定が実施されている

#### <アウトカム測定の信頼性>

- ・アウトカムの測定が確立した方法によって行われている
- ・アウトカムの測定は、そのエンドポイントの特徴に照らして適切な時期に行われている

#### <統計解析の信頼性>

- ・適切な統計解析が実施されている

### （2）文献確認の担当分野

OTA の評価書（案）の疫学に関する文献の確認については、専門分野の専門参考人を招致することとしてよろしいか。