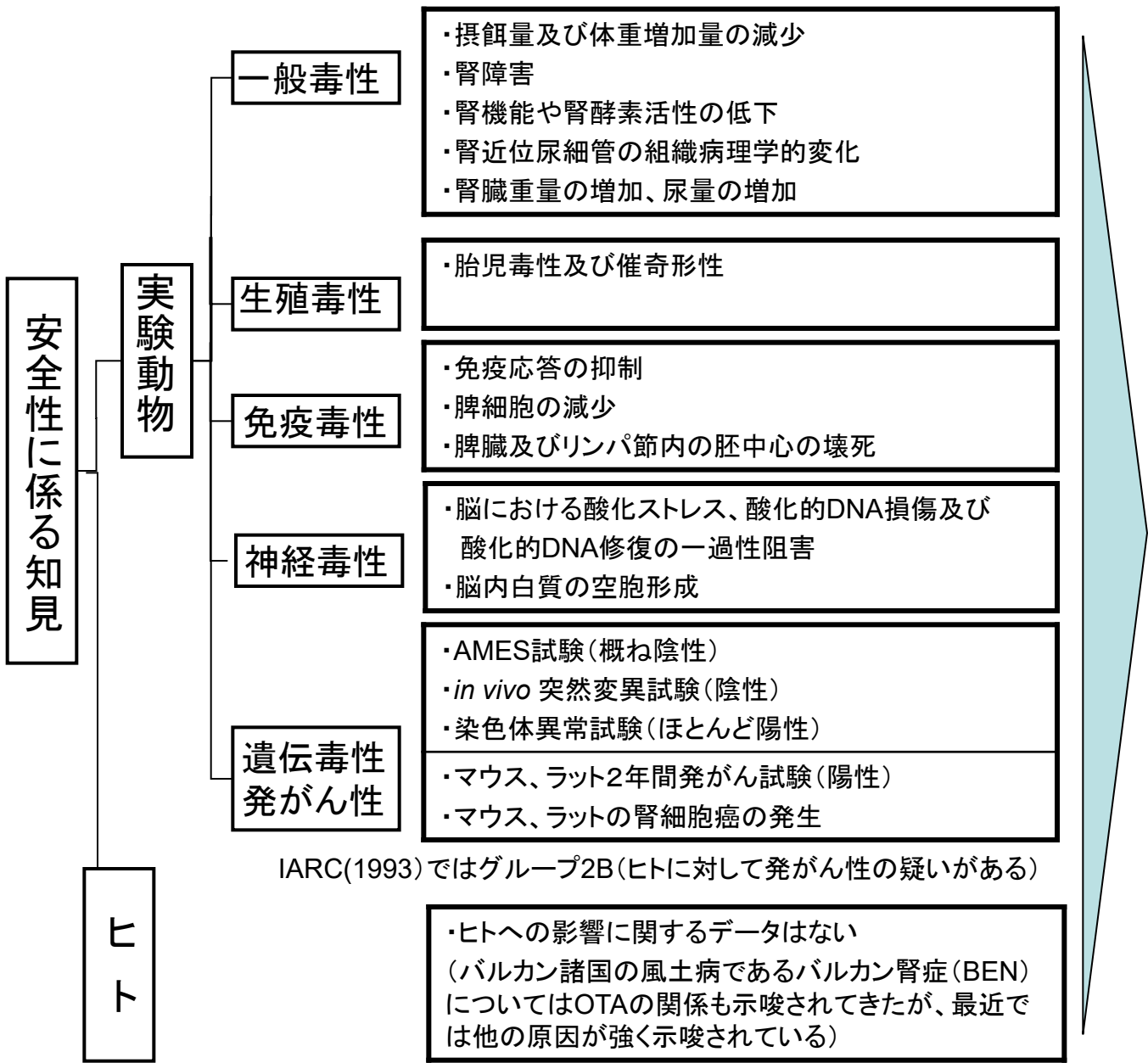


OTAの食品健康影響評価の考え方(2014年評価)



【非発がん物質】
一般毒性に関する動物実験の結果などを基に、TDI/TWIを算出(不確実係数を検討)

【発がん物質】
「ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き」

Ⅱ. 発がん性に対する遺伝毒性の関与が不確実

- ① 発がん性に関する動物実験の結果などを基に、TDI/TWIを算出(不確実係数を検討)
- ② 数理モデルを用いた発がんユニットリスクの算出

①又は、①②の両方を算出し、同等に扱う

↓

汚染実態、ばく露量の推計結果など踏まえ、ヒトへのリスクについて推定

<OTAに関する知見のまとめ(2014年評価)>

- 亜急性毒性試験では、OTAを投与した全ての実験動物種において尿細管部位特異的な腎毒性。ラットでは雌雄いずれも用量及び投与期間依存的に所見が増強。最も低い用量で毒性が認められたのはブタ(雌)で、尿細管における退行性変性が観察。
- 慢性毒性・発がん性試験では、げっ歯類にOTAを経口投与すると主に腎臓髓質外層外帯に腎細胞腺腫及び腎細胞がんが雄に多く発生。ブタを用いた慢性毒性試験では、がんの誘発は認められなかった。
※ヒトでの発がんに関するデータはないが、IARCでは2Bに分類されている。
- 生殖発生毒性及び免疫毒性は、腎臓への影響と比べ1～2桁高い用量で観察。
- *in vitro*遺伝毒性試験において、遺伝子突然変異は概ね陰性、コメットアッセイ、染色体異常試験では陽性の結果が確認。トランスジェニックラット(*gpt delta*)を用いた*in vivo*遺伝毒性試験では、腎臓髓質外層外帯にDNAの欠失変異が検出されているが、同部位に点突然変異は認められない。
- OTAがDNAと直接反応することを示唆する報告はあるが、直接的な証拠は確認ができていない。
- 非遺伝毒性発がん物質としてのメカニズムとして、がんに関与する様々な原因が報告。

OTA又はOTA代謝物がDNA付加体を形成する遺伝毒性発がん物質ではなく、DNAに間接的に作用する非遺伝毒性発がん物質と考えることが妥当であると判断された。

発がん性に関しては、「ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き(清涼飲料水を対象)」の考え方を参考に、*in vitro* 遺伝毒性試験では陽性、*in vivo*遺伝毒性試験でのDNAへの直接的な作用が確認されず、2.「発がん性に対する遺伝毒性の関与が不確実」と判断される場合の評価(Ⅱ)に基づき、(1)TDIを算出

【非発がん毒性に関するTDI】ブタにおける亜急性毒性試験から得られたLOAELの最小値 0.008 mg/kg体重/日に不確実係数500を採用(種差10、個体差10、LOAELを使用5) **<16 ng/kg 体重/日>**

【発がん毒性に関するTDI】ラットにおける2年間発がん性試験から得られたNOAELの最小値0.021 mg/kg体重(1週間に5回投与)に不確実係数1000を採用(種差10、個体差10、発がん性10) **<15 ng/kg 体重/日>**

<今般のOTA評価の方向性(案)>

【2014年の評価結果】

OTAはラットの腎臓髄質外層外帯に欠失変異を誘発するものの、DNAへの直接的な作用に起因することを示す証拠はない。したがって、OTAを遺伝毒性発がん物質と結論付けることはできないと考えた。OTAの非遺伝毒性発がん物質としてのメカニズムに関しては、細胞周期の破綻、細胞増殖とアポトーシスの変化、酸化ストレス、ミトコンドリアの機能低下、MAPキナーゼ等のシグナル伝達の変化、フェニルアラニンtRNA合成酵素、タンパク合成酵素阻害、ヒストン等のアセチル化阻害等、がんに関与する様々な原因が寄与している報告が多数ある。

これらの知見より、OTA又はOTA代謝物がDNA付加体を形成する遺伝毒性発がん物質ではなく、DNAに間接的に作用する非遺伝毒性発がん物質と考えることが妥当であると判断された。

について、新たな知見を踏まえた検討を行うことでいかがか。

検討のポイント

- DNAとの直接反応について
- 遺伝毒性に関する新たな知見について
- メカニズムに関する新たな知見について
(主に非遺伝毒性のメカニズム(DNA修復過程、細胞周期、シグナル伝達等)の関与)

<OTAの国際的な評価状況(概要)>

JECFA(1991年)

Krogh, P. (1988年:#152)等から
LOAEL 0.008 mg/kg体重/日

(UF:500)

種差:10
個体差:10

NOAELの代わりにLOAEL使用:5

暫定耐容週間摂取量(PTWI)
112 ng/kg・体重/週

JECFA(1995年、2001*、2007*年)

*:OTA作用機序について遺伝毒性によるものか、非
遺伝毒性によるものか検討したが、結論が出ずPTWI
を100 ng/kg・体重/週のまま据え置いた。

暫定耐容週間摂取量(PTWI)
100 ng/kg・体重/週

欧州食品安全機関(EFSA)(2006、2010年)

Krogh, P. (1988年:#152)等から
LOAEL 0.008 mg/kg体重/日

(UF:450)

種差:2.5
動態の差
(半減期):6
個体差:10

NOAELの代わりにLOAEL使用:3

耐容週間摂取量(TWI)
120 ng/kg・体重/週

欧州食品安全機関(EFSA)(2020年)

腎臓発がん性の作用機序に関する不確実性から、
HBGVを設定することは適切ではないと判断し、OTAの
非腫瘍性及び腫瘍性影響の両方について、MOEアプ
ローチを適用。

2006年に設定したTWI
120 ng/kg・体重/週 は有効としない

IARC(1993年)

グループ2B(ヒトに対し発がん性の
疑いがある)

<各国国際機関の評価書における考え方>

JECFA, 2007 ※2014年評価から更新なし

OTAの発がん作用機序について遺伝毒性作用、非遺伝毒性作用等の新しい知見が検討されたが、OTAのDNAへの作用については、共有結合により直接OTAがDNAに結合している証拠が確認出来なかったこと等から、結論は出なかった。リスク評価のための追加情報を得るためにJECFAでは、NTPのラットOTA発がん性試験データを用いてベンチマークドーズ(BMD)法により、定量的な評価を実施した。求められたBMDL10値は、現行の根拠となっているブタにおける腎臓毒性を指標としたLOAEL 8 µg/kg体重/日と比較し、PTWI設定のために参照する出発点として低い値とはならなかった。

OTAの腎毒性及び発がん性の作用機序は不明ではあるが、いくつかの哺乳動物種における低用量での悪影響が腎毒性であり、これがヒトにも同様に起こりうると考えられ、PTWIを100 ng/kg体重/週に据え置いた。

EFSA, 2020

非腫瘍性影響では、豚で観察された腎臓病変から BMDL₁₀ を 4.73 µg/kg 体重/日と算出。腫瘍性影響では、ラットで見られる腎臓腫瘍から BMDL₁₀ を 14.5 µg/kg 体重/日と算出。

非腫瘍性エンドポイントに基づくBMDL₁₀とばく露量を比較したところ、ほとんどの消費者グループでMOEが200を超え、健康への懸念は低いことが示唆された。腫瘍性エンドポイントに基づくBMDL₁₀と比較すると、母乳栄養児を含むほぼすべてのばく露シナリオにおいてMOEは10,000未満であった。これは、遺伝毒性が直接的なものである場合、健康への懸念の可能性を示唆するものである。

※ MOEは直接的に遺伝毒性および発がん性を示す化合物に適用され、OTAとDNAの直接的な相互作用に関する証拠は決定的ではないことから、本評価は不確実性が高く、リスクが過大評価されている可能性があることに言及。

IARC, 1993 ※2014年評価から更新なし

マウスの雌雄で肝細胞腫瘍の発生頻度を増加させ雄マウスとラットの雌雄において腎臓細胞の腺腫と癌の発生頻度を増加したこと、ヒトにおける遺伝的影響及び関連した影響については利用できる適当なデータがないことから、グループ2B(ヒトに対して発がん性の疑いあり)としている。