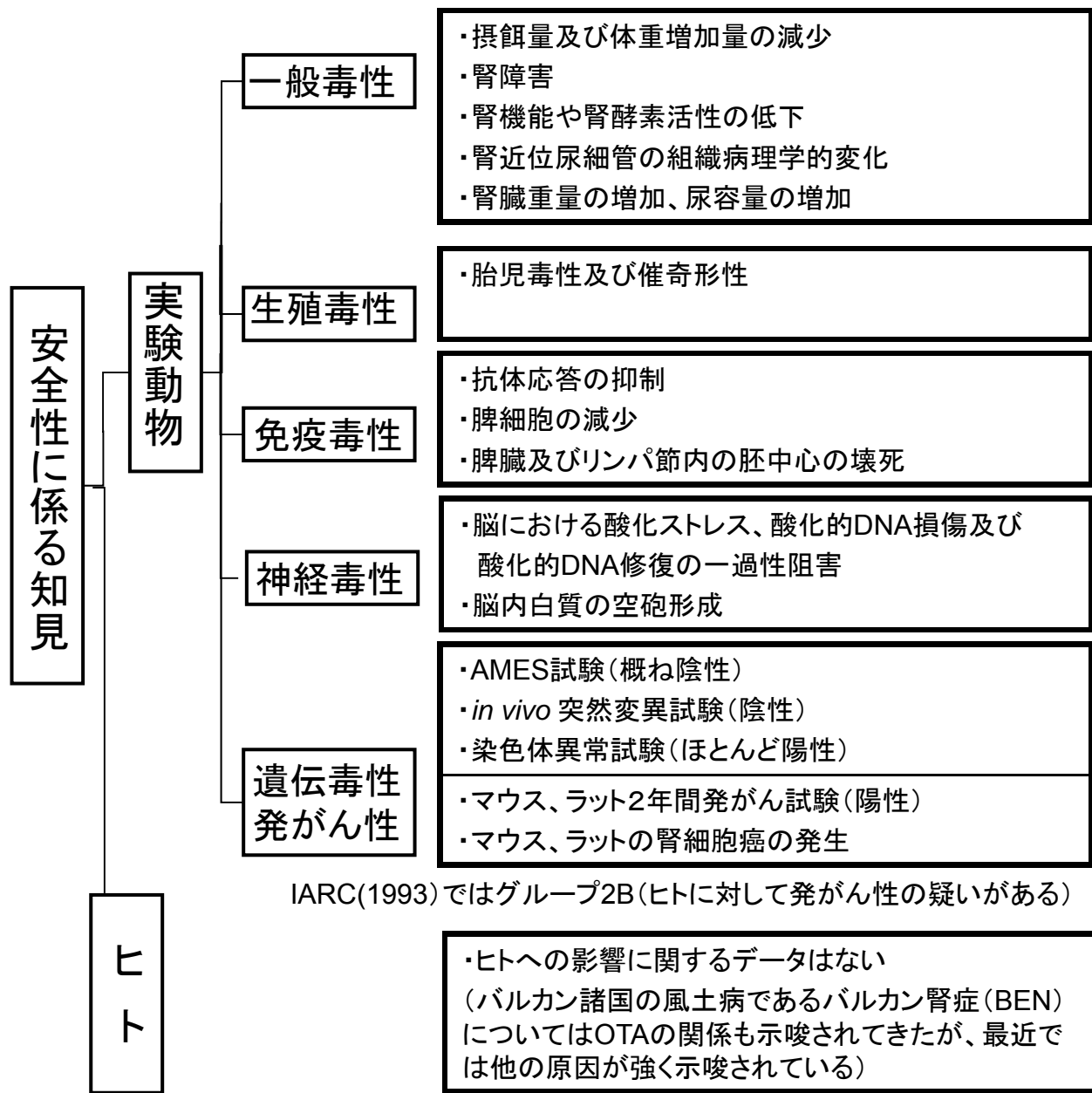


OTAの食品健康影響評価の考え方(案)



【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(不確実係数の検討)

LOAEL ブタ 0.008 mg/kg体重/日

【発がん物質】
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(不確実係数の検討)

NOAEL ラット 0.021 mg/kg体重
(1週間に5回投与)

②BMD法を用いて数理モデルによる発がんリスクの推定

汚染実態、暴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>

- 実験動物において、非発がん毒性として、低用量から腎臓への影響が認められているが、ヒトへの影響に関する利用できる疫学データはない。(バルカン諸国の風土病であるバルカン腎症(BEN)についてはOTAの関係も示唆されてきたが、最近では他の原因が強く示唆されている。)
- 発がん性については、腎臓腫瘍の発生増加がラット及びマウスにおける経口投与及び混餌投与試験においてみられた。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。
- 遺伝毒性についてはAMES試験では概ね陰性、*in vivo* 突然変異試験では陰性、染色体異常試験ではほとんど陽性と報告されている。
- 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。

<OTAの評価の方向性(案)>

① OTAがDNAと直接反応する遺伝毒性の関与は不確実であり、明確な根拠がない

(参考資料1: IIのTDI/TWI算出〔参考として数理モデルを用いて検討〕)

→TDI/TWIの設定 及び 参考までに数理モデルを用いて検討

現時点ではOTAがDNAと直接反応する遺伝毒性の関与があることを示す明確な証拠がないことから、閾値があると判断し、TDI/TWIを設定する。なお、TDI/TWIの設定にあたっては、発がん性に関するNOAEL及び/又はBMDL₁₀を用いて行う。

② OTAがDNAと直接反応する遺伝毒性の関与は不確実であることから、両方を算出し、同等に扱う

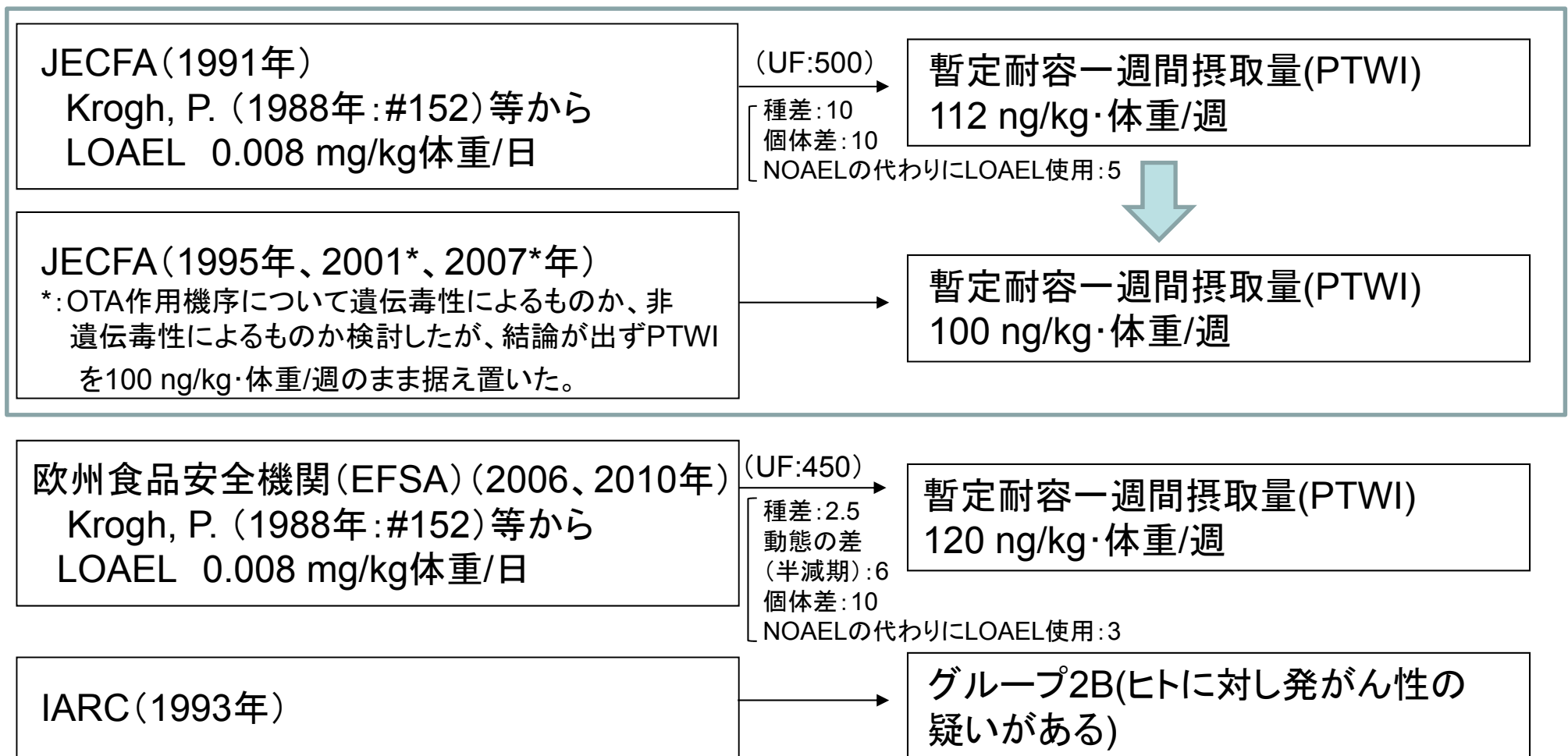
(参考資料1: IIの両方算出)

→TDI/TWIの設定 及び 数理モデルによる発がんリスクの推定

現時点では遺伝毒性の関与は否定できないので、非遺伝毒性とみなした場合と遺伝毒性とみなした場合両方を並列に述べる。

- ・非遺伝毒性とみなした場合として、閾値があると判断し、TDI/TWIを設定
- ・遺伝毒性とみなした場合として、閾値はないとし、数理モデルによる発がんリスクを推定

<OTAの国際的な評価状況(概要)>



欧州食品安全機関(EFSA)(2006年)において、閾値設定を可能とした根拠

OTAによるDNA損傷および遺伝影響ならびに部位特異的な腎毒性が、各種の*in vivo*と*in vitro*試験で観察され、そのほとんどは、細胞の酸化的損傷に起因することが示されている。さらに、最新の化学分析手法では、特異的なOTA-DNA付加体の存在が確認されていない。OTA-DNA付加体の存在に関する科学的証拠がないことを考慮して、EFSAは、OTAのリスク評価において閾値に基づく手法を使用した。

<各国際機関の評価書における考え方>

JECFA, 2007

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, 2006

特異的アダクト形成に関する証拠はなく、酸化ストレスにより誘発されるDNA損傷の可能性があるため閾値に基づく評価が可能としている。

IARC, 1993

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。