

FAO/IOC/WHO及び EFSAのリスク評価

山口大学共同獣医学部 豊福 肇

1

プレゼンの内容

- FAO/IOC/WHO 専門家会合(2004, オスロ)
- Codex 魚類・水産製品部会
- EFSA のリスク評価



Joint FAO/IOC/WHO Expert Consultation on Biotoxin in Bivalve Molluscs, Oslo 26-30, September, 2004

FAO/IOC/WHO合同二枚貝中のバ
イオトキシンに関する専門家会合

2004年9月26-30日、オスロ

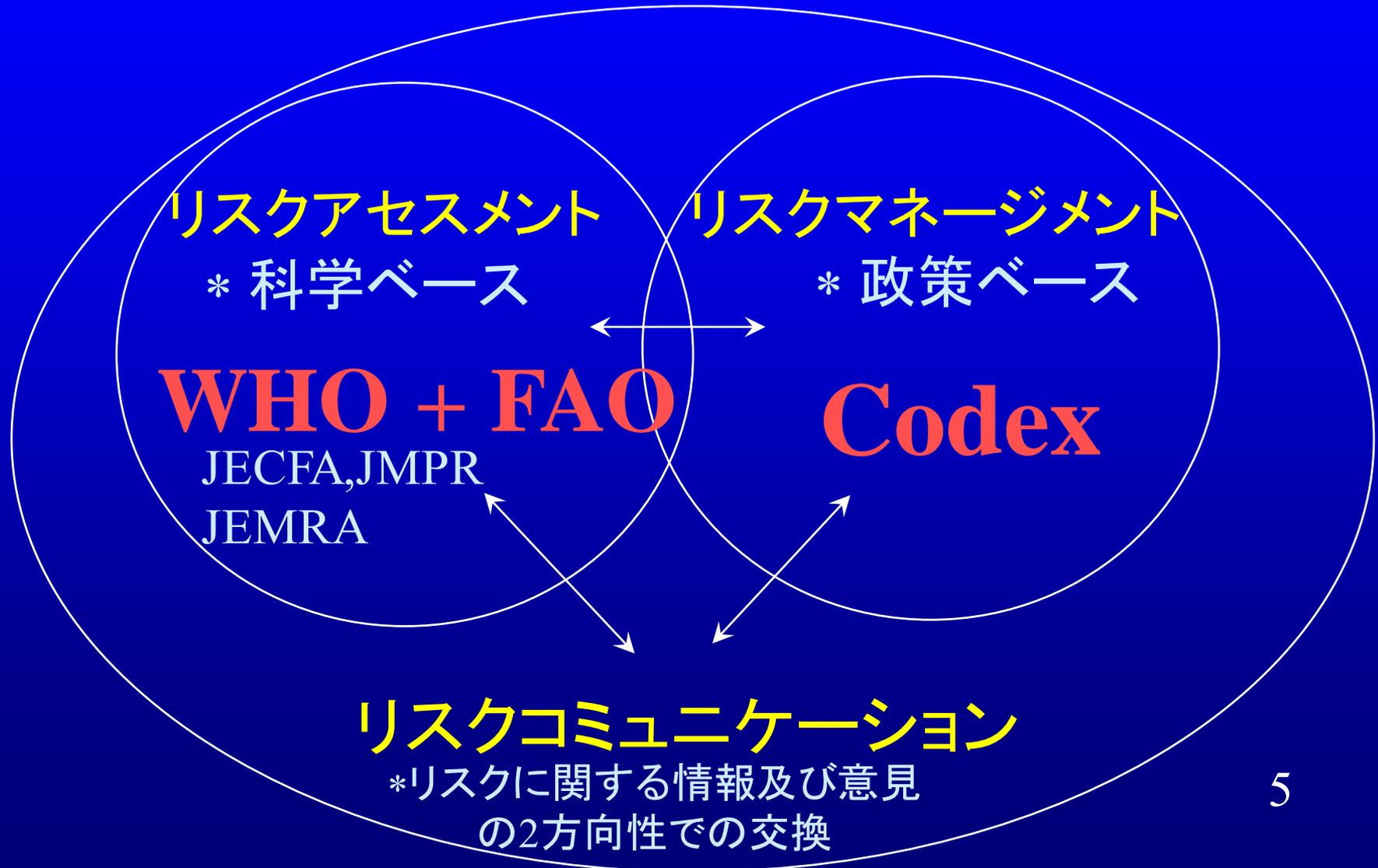


背景

- コーデックス魚類・水産製品部会 (CCFFP) は**魚類・水産製品の実施規範(二枚貝部分)原案** 及び **活及び生鮮の二枚貝の規格原案**を検討中、第25回CCFFPにおいてバイオトキシンに関する科学的アドバイスの提供依頼をFAO/WHOに対し表明、さらに第26回会合において、CCFFPはFAO/WHOの専門家会合のスコープを明確化；
 - 安全な上限値 (Safe Upper Limits) の設定のための科学的アドバイスの提供:
 - 各トキシングループの異なる分析法の適用に関するガイダンスの提供:
 - モニタリング:
 - トキシンの地理的分布



Risk Analysis





活及び生の二枚貝の規格原案の構成

1. スコープ Scope
2. 記述 (Description)
3. 必須の構成要素
(Essential composition)
及び品質ファクター
4. 食品添加物 Food
Additives
5. 衛生及び取扱い Hygiene
and Handling
5.3 (iv) – (ix) , バイオトキシン
6. 表示 (Labelling)
7. サンプルング、検査及び
解析 examination and
analyses
7.7 バイオトキシンの決定
8. 不良品の定義 (Definition
of Defectives)
9. ロットの許容性 (Lot
acceptance)



魚類・水産製品の実施規範

- Section 7 – 活及び生鮮二枚貝

- 7.1 概論、前提条件プログラムへの追加

- 7.2 生育区域の分類とモニタリング

- 7.2.1 Classification of growing areas 生育区域の分類

- 7.2.2 Monitoring of growing areas 生育区域のモニタリング

- 7.2.2.3 Marine biotoxin control 海洋生物毒素コントロール

- 7.3 活二枚貝の採捕と輸送

- 7.4 中継 (Relaying)

- 7.5 二枚貝の浄化

- 7.6 流通施設又は施設における二枚貝の処理

- 7.7 [標的生物を低減する又は制限するための処理 Post harvest treatment] (生のみ)

- 7.8 書類作成

- 7.9 ロット確認とリコール手順 Lot identification and recall procedures 7



安全な上限値 (Safe Upper Limits) の設定のための科学的アドバイスの提供:

- 毒性学的情報をレビューし、どのトキシンがどのトキシン群に属するか明確にするための暫定的な科学的アドバイスを提供し、さらに次のトキシン群の安全な上限値設定のための勧告を行う: PSP-、DSP-、ASP-、AZP-、NSP- toxin、YTXs 及び PTXs.
- 新規トキシン及び既存のトキシンの新規発見アナログの管理に関するアドバイスを提供すること;
 - i. ヒトの疾患の疫学的エビデンスがない場合、または
 - ii. 疫学的なエビデンスが存在する場合。



専門家会合の目的

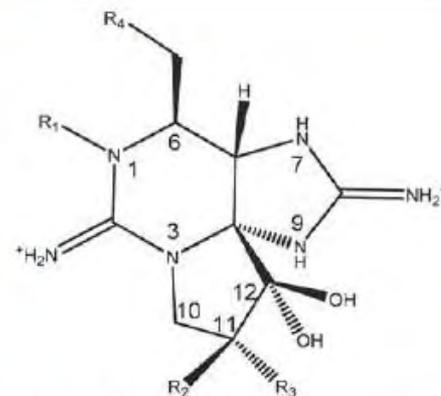
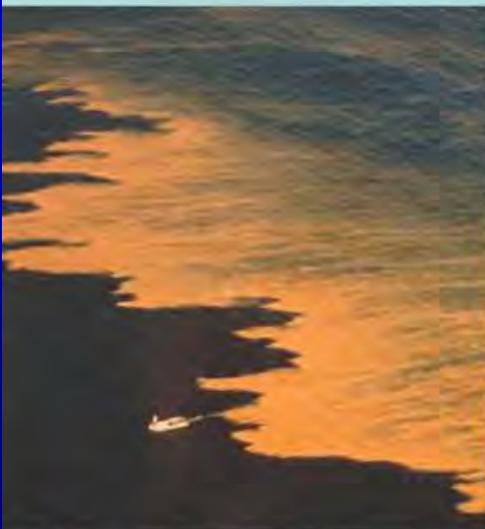
1. 既存の文献、出版物及び専門家会合における討議を通じ、リスク評価手法を用いて、貝中の下記の毒群の最大許容レベルの設定、分析法及び栽培海域の管理及びマネジメントプログラムに関する科学的アドバイスをFAO・WHO加盟国に提供するため
 - Saxitoxin 群(neosaxitoxin等のアナログを含む)
 - Domoic acid 群
 - Okadaic acid 群 (diol- and 7-O-acyl-esters等を含む)
 - Pectenotoxin 群
 - Yessotoxin 群
 - Brevetoxin 群
 - Azaspiracid 群
 - Cyclic Imine 群(spirolides, pteriatoxin, pinnatoxin 等を含む)
2. コーデックス魚類・水産製品のリスク管理のニーズに応えるため



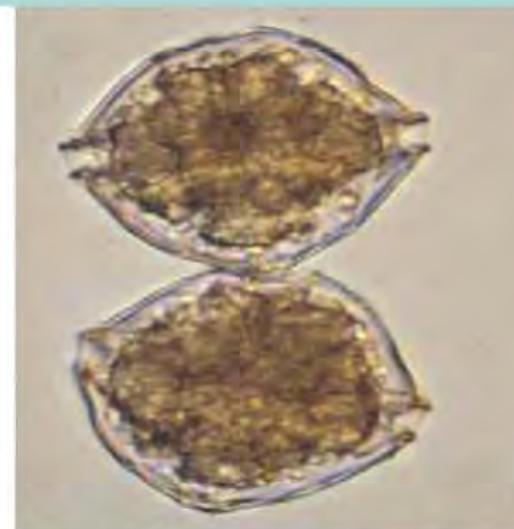
専門家会合の成果物

- 30 ページの会議の報告書（CCFFP向け）
 - 主な研究知見（ギャップを含む）
 - 勧告（recommendations）
 - CCFFPからの質問に対する回答 及び
 - 専門家会合の結論
- 各毒群のモノグラフ（トキシン毎の作業部会が準備したものをまとめ、編纂したもの）
 - FAO Fisheries and Aquaculture Technical Paper No. 551
 - Assessment and management of biotoxin risks in bivalve molluscs

Assessment and management of biotoxin risks in bivalve molluscs



| R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | Toxin |
|----------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------|-------|
| H | H | H | | STX |
| H | H | OSO ₃ ⁻ | | GTX2 |
| H | OSO ₃ ⁻ | H | | GTX3 |
| OH | H | H | | NEO |
| OH | H | OSO ₃ ⁻ | | GTX1 |
| OH | OSO ₃ ⁻ | H | | STX1 |





過程

- 2004年3月: 二枚貝の安全性に関する国際会議において作業の計画を検討する Workshop
- 同年4月: Call for Data (データの公募)
- 同年5 – 9月: 電子的専門家起草作業部会
- 同年9月- 専門家会合 – オスロ
 - —科学的文書の要旨、討議の要旨、専門家会合の勧告及びCCFFPからの質問に対する回答を含む報告書を作成
- 2005年2月- 27th CCFFPにおいて 報告書を提示
- CCFFPは報告書を検討する物理的作業部会設置
- 2005年4月- FAO/WHOはモノグラフの案を公表



Customers 顧客

- Codex; 特に魚類・水産製品
 - FAO/IOC/WHO 専門家会合の結果は本件のCCFFPにおけるその後のアクションの基礎を提供
- 加盟国
 - 二枚貝中のバイオトキシンによる食品安全リスク管理のための科学的アドバイスを提供



アプローチ

- 1度の食事で摂取した結果による急性症状
 - 毎日、一定量ずつ一生涯摂取し続ける性格ではない
- ヒトのアウトブレイクデータがあれば優先的に使用
 - ✓ データの性質に応じた安全係数を適用
- NOAEL又はLOAELから暫定急性参照用量(ARfD)を設定
- 各国の1回の食事での二枚貝の摂取量調査
 - 95%信頼限界値
 - 最大摂取量
 - 一部の国で用いられている摂取量
- 摂取しても、健康被害がおきる可能性は極めて低い貝中のマリントキシンの“基準値案”を提言



Okadaic acid (OA)-群

- *Dinophysis* spp. 及び *Prorocentrum* spp., 属に属する渦鞭毛藻 dinoflagellates (microscopic planktonic algae) によって産生される
- 色々な種のろ過摂食性の二枚貝(カキ、イガイ、ホタテ及びハマグリ等)から検出される。
- トキシンを産生する藻類の細胞数は大幅に季節変動する。
- 爆発的増殖期(“algae bloom”)は気候条件の変動時に起きるが、他の因子(例:海水の湧昇(upwellings), 気温、透度, 乱流(turbulence)または塩分濃度及び溶解栄養素の濃度)も因子になり得る (FAO, 2004)。
- 従ってろ過摂食性の二枚貝中のマリンバイオトキシンのレベルも年間を通じて変動する。
- OA-群は、汚染された二枚貝を喫食後短時間にヒトに下痢、嘔吐、吐き気、腹痛等の症状を起こすことで特徴付けられている下痢性貝毒を起こすため、しばしば下痢性貝毒(DSP-トキシン)と呼ばれる。下痢性貝毒をおこすトキシンは最初に日本で1978年に報告され、それ以降、二枚貝におけるOA-グループの発生は世界中で報告されている。



Okadaic Acid (OA) 群

| LOAEL μg/kg bw | 安全係 数 | 暫定 急性参照 用量 (ARfD) | 得られるガ イダンスレ ベル (mg/kg SM) | 2004年当 時いくつか の国で規 制されてい たレベル mg/kg SM | Codex Maximum level /kg of mollusc flesh |
|----------------------|------------------------------|--|--|--|--|
| 1.0 | 3 (ヒトの データ のため) | 0.33μg OA equ/kg b.w. 20 μg/adult ^a | 0.2 mg/kg SM (1) 0.08 mg/kg SM (2) 0.05 mg/kg SM(3) | 0.16 mg/kg SM | ≤0.16 milligrams of okadaic equivalent |

a: 体重60kgのヒトとする

Risk assessments

喫食量100g (1), 250g (2) 及び380g (3)に基づく



Pectenotoxin(PTX)-群

- ペクテノトキシン は頻繁にOA-群と同時発生
- 2004年当時、一部地域におけるOA-群の規制リミットに含まれていた。
- しかし、ペクテノトキシンのアクシヨンのメカニズムはOA-群のそれとは異なる。
- 従って、これらの毒性はOA-equivalents として表現されるべきではない、またOA-群の規制リミットに含まれるべきではない。
- **PTXによるヒトの健康被害の報告はない**



Pectenotoxin(*PTX*)-群

| LOAEL µg/kg bw | 安全係数 | 暫定 急性参照用量 (ARfD) | 得られるガイダンス レベル (mg/kg SM) | 2004年当時い くつかの国で 規制されてい たレベル (mg/kg SM) |
|-------------------|------|------------------------|--------------------------------|--|
| | | N/A | | |



Yessotoxin (YTX)-群

- Yessotoxin はその脂溶性 抽出物をマウスの腹腔内接種することにより高い急性毒性を示すことで貝類から発見された。経口投与では毒性は低く、下痢を起こさない。
- ヒトでの中毒、疾病の報告はない。
- YTXはOA-群と別に記載されるべき
- YTXはもともと*Protoceratium reticulatum* (元の *Gonyaulax grindleyi*) から分離された代謝物としてニュージーランドで1997年に発見された。
- YTX の産生は日本、イタリア、ノルウェー、スペイン、米国、チリ及びカナダで分離された *P. reticulatum* から確認されている。



Yessotoxin (YTX)-群

| LOAEL µg/kg bw | 安全係数 | 暫定 急性参照用量 (ARfD) | 得られるガイダンス レベル (mg/kg SM) | 2004年当時い くつかの国で 規制されてい たレベル (mg/kg SM) |
|----------------------|---------------|-------------------------------------|---|--|
| 5,000 (2) | 100(動物実 験) | 50 µg/kg 3 mg/adult ^a | 30 mg/kg SM(1) 12 mg/kg SM(2) 8 mg/kg SM(3) | 1 mg/kg SM ↓ ^b 3.75 mg/kg of yessotoxin equiv. |

a: 体重60kgのヒトとする

b: COMMISSION REGULATION (EU) No 786/2013
of 16 August 2013



Azaspiracid (AZA)-群

- 症状: 吐き気、嘔吐、下痢 及び胃痙攣.
- 約20 のアナログが特定されており、その中でAZA₁、AZA₂ 及び AZA₃が発生及び毒性上最も重要
- これらのトキシンは色々な種(カキ、ホタテ、イガイ、アサリ等)のろ過摂食性の二枚貝に蓄積
- AZAsは最初にアイルランド産ムラサキイガイ(*Mytilus edulis*)から検出された(1995年)。ドイツの研究者グループが当時知られていなかった、AZAを産生する、小さな渦鞭毛藻(dinoflagellate)を発見
- 2001年以來、アイルランドにおける貝のAZAに対する継続的なモニタリングにより、イガイがこの化合物による影響を最も受けやすい貝であることが判明、しかしカキ(*C. gigas*)からの検出可能な濃度のAZAが見つかる



Azaspiracid - 群

既存の化学物質に対する、単一暴露リスク評価のアプローチを用い (e.g. 残留農薬)、暫定急性参照用量(ARfD)の設定を試みた。

| LOAEL µg/kg bw | 安全係数 | 暫定 急性参照用量 (ARfD) | 得られるガイダンスレベル (mg/kg SM) | 2004年当時いくつかの国で規制されていたレベル (mg/kg SM) | Codex Maximum level /kg of mollusc flesh |
|-------------------|----------------|---|---------------------------------------|--|--|
| 0.4 | 10 (ヒトのデータのため) | 0.04 µg/kg 2.4 µg/adult ^a | 0.024 (1) 0.0096 (2) 0.0063 (3) | 0.16 | ≤0.16 milligrams |

a: 体重60kgのヒトとする

Risk assessments
喫食量100g (1), 250g (2) 及び380g (3)に基づく



Brevetoxin -群

- 神経性貝毒Neurotoxic shellfish poisoning (NSP) は*Karenia*属のmarine dinoflagellates による Brevetoxins (BTXs)を蓄積した二枚貝の喫食によって起きる。近年、marine raphidophytes (e.g. *Chattonella* spp.) もBTXs を産生し、NSPをおこしているという証拠がある。
- 1987年まで、NSPはメキシコ湾岸に限られていると考えられていた。1987年、Floridaでの *K. brevis* bloom が海流に乗り北上し、米国のNorth Carolinaにまで到着、患者48人のNSP食中毒の原因となった。それ以降、*K. brevis* はNorth Carolinaの海水に常にみられるようになった。
- 1992/1993年、ニュージーランドにおける最初のNSPアウトブレイク(患者180人以上)が発生。このアウトブレイクの原因となった藻類は特定されなかったし、その存在に至った状況も不明。
- 徹底的なレビューにより *K. mikimotoi* が最も可能性の高い原因藻類と考えられたが、そのほかにも少なくとも3種の疑い種がその時期存在していた。(Todd, 2002).
- 確認されたNSP の発生は北米のメキシコ湾岸、米国の南東海岸、ニュージーランドのHauraki 湾地域に限定されている。しかし、新しいBTX-産生藻類の発見及び有害藻類の大量発生が拡大傾向にあることから、新興の公衆衛生ハザードが他の地域で起こる可能性は考えられる。
- 症状: 胃腸炎と口周囲の感覚異常、高温と低温の温度の逆感知、めまい、協調運動失調も報告されている。重症例では除脈、頭痛、散孔、けいれんも
- 死亡例の報告はない。



Brevetoxin - 群

| LOAEL µg/kg bw | 安全係 数 | 暫定 急性参照 用量 (ARfD) | 得られるガ イダンスレ ベル (mg/kg SM) | 2004年当時い くつかの国で 規制されてい たレベル (mg/kg SM) | Codex Maximum level /kg of mollusc flesh |
|-------------------|----------|----------------------------|------------------------------------|--|--|
| N/A | N/A | N/A | N/A | 0.8 mg/kg SM as PbTx-2 | ≤200 mouse units or equivalent |

Risk assessments



Cyclic Imines-群

- Spirolides (SPXs)、gymnodimines (GYMs)、pinnatoxin (PnTXs) 及び pteriatxin (PtTXs) は cyclic imines (CIs) であり、二枚貝に存在するマリンバイオトキシンの仲間である。
- CIs はその脂溶性 抽出物をマウスの腹腔内接種することにより高い急性毒性を示すことで貝類から発見された。
- 高いレベルで貝類に存在する場合、速やかにマウスを死に至らしめるため、OA-, brevetoxin, YTX- 及び AZA-群のマウスバイオアッセイを妨害する。
- SPXs は1990年代初めに、カナダのNova Scotiaで採捕されたホタテとイガイから分離、特徴づけられた。
- SPXs、GYMs、PnTXs 及び PtTXs は世界のいくつかの地域(カナダ、デンマーク、ニュージーランド、ノルウェー、スコットランド、チュニジア、米国及び日本)の微細藻類及び貝類から 発見されているが、ヒトの中毒とこれらのトキシンの関連性を結びつける報告はない。



Cyclic Imines-群

| LOAEL µg/kg bw | 安全係数 | 暫定 急性参照用 量 (ARfD) | 得られるガ イダンスレベ ル (mg/kg SM) | 2004年当時い くつかの国で 規制されてい たレベル (mg/kg SM) |
|-------------------|------|-------------------------|------------------------------------|--|
| | | N/A | | |



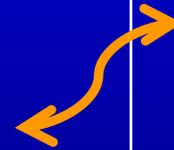
Domoic Acid (DA)-群

- 症状; 記憶喪失性貝毒 amnesic shellfish poisoning (ASP) の症状は DA に汚染された貝類を喫食後24時間以内におきる胃腸炎症状 (吐き気、嘔吐、下痢または腹部痙攣) 及び喫食後48時間以内におきる神経症状または兆候 (混乱、記憶の喪失またはその他の重篤な症状 発作または昏睡)。
- DA は水様性 環状のアミノ酸で、主に *Pseudo-nitzschia* 属の *Chondria* 及び *diatoms* 種の紅藻類によって産生されるが、その他の種の藻類も DA を産生することが知られている。
- 最初の ASP によるヒトのアウトブレイクはカナダで1987年に *Pseudonitzschia f. multiseries* の大量発生の影響を受けたイガイの喫食により報告された。
- DA は米国及びいくつかの欧州の国で検出が報告されている。



Domoic Acid (DA)-群

| LOAEL µg/kg bw | 安全係 数 | 暫定 急性参照 用量 (ARfD) | 得られるガ イダンスレ ベル (mg/kg SM) | 2004年当 時いくつか の国で規 制されてい たレベル mg/kg SM | Codex Maximum level /kg of mollusc flesh |
|----------------------|---------------------------|-------------------------------------|---|--|--|
| 1,000 | 10 (ヒトの データ による) | 100 µg/kg 6mg/adult ^a | 60 mg/kg SM(1) 24 mg/kg SM(2) 16 mg/kg SM(3) | 20 mg/kg SM | ≤20 milligrams domoic acid |



Risk assessments

a: 体重60kgのヒトとする

喫食量 100g (1), 250g (2) 及び 380g (3)に基づく



Saxitoxin (STX)-群

- ヒトに麻痺性貝毒 (PSP) を起こす。
- ヒトのPSPの症状: 軽くチクチク[ヒリヒリ]する感じから、口唇の周りのしびれ、さらには呼吸器の麻痺による致死まで 幅広い。呼吸麻痺による死亡例はSTX-群 トキシンに汚染された貝の喫食から2~12時間で起きる。
- STX-群トキシン tetrahydropurinesに密接に関連するグループ。
- 主に the genus *Alexandrium*: e.g. *Alexandrium tamarenis*, *A. minutum* (syn. *A. excavata*), *A. catenella*, *A. fraterculus*, *A. fundyense* 及び *A. cohorticula* に属する渦鞭毛藻 (dinoflagellate) が産生するが、*Pyrodinium bahamense* 及び *Gymnodinium catenatum* などのその他の渦鞭毛藻 (dinoflagellate) もSTX-群トキシンのソースとして特定されている。
- これらの藻類を喫食する貝が本トキシンを蓄積するが、貝自体は有害影響に対し抵抗性。
- STX-を産生する藻類は、東アジア、豪州及びニュージーランドを含む熱帯および中程度の気候地域の世界中で発生。



Saxitoxin (STX)-群

| LOAEL μg/kg bw | 安全係 数 | 暫定 急性参照 用量 (ARfD) | 得られるガ イダンスレ ベル (mg/kg SM) | 2004年当時 いくつかの国 で規制されて いたレベル (mg/kg SM) | Codex Maximum level /kg of mollusc flesh |
|-------------------|--------------------------|---------------------------------------|---|---|--|
| 2 | 3 (ヒトの データ による) | 0.7 μg/kg 42 μg/adult ^a | 0.42 mg/kg SM(1) 0.17 mg/kg SM(2) 0.11 mg/kg SM(3) | 0.8 mg/kg SM | ≤0.8 milligrams (2HCL) of saxitoxin equivalent |

Risk assessments

a: 体重60kgのヒトとする

喫食量100g (1), 250g (2) and 380g (3)に基づく



加盟国: 185カ国、1加盟機関(EU)



Codex 魚類・水産製品部会内に設置された物理的作業部会、カナダのオタワ, 2006

作業部会のTerm of Reference

- どのように CCFFPが専門家のアドバイスを利用できるか評価し、CCFFPがアドバイスを活及び生の二枚貝の規格原案及び魚類・水産製品の実施規範及び魚類・水産製品の実施規範に取り入れるか勧告する。
- CCFFP がFAO/WHOに投げる新規の質問を特定する
- 報告書でさらに説明が必要な分野を特定する。
- 適切であれば、検査法の妥当性確認について勧告する(例. この分野で作業をしているその他の国際機関の特定)。
- 適切であれば、専門家からのアドバイス及び作業部会で上がったその他の問題に基づき、活及び生の二枚貝の規格原案及び魚類・水産製品の実施規範及び魚類・水産製品の実施規範への可能性のある変更について勧告する。

オタワでの物理的作業部会の勧告

- 物理的作業部会は、Codexの二枚貝規格(セクション5-衛生及び取扱い並びにセクション7-分析法及びサンプリング)において次のバイオトキシンググループについては要件を特定することを勧告した。

ヒトの疾患が知られているトキシン;

- Saxitoxin (STX) –群 (PSP)
- Domoic Acid (DA) –群 (ASP)
- Okadaic Acid (OA) –群 (DSP)
- Azaspiracid (AZA) –群 (AZP)
- Brevetoxin –群 (NSP)

物理的作業部会は次のトキシンググループについてはCodex規格(セクション5-及び7)において、次のトキシンググループについては要件を求めないことを勧告した。

ヒトの疾患が知られていないトキシン;

- Pectenotoxin (PTX) –群
- Yessotoxin (YTX) –群
- Cyclic Imines –群

STANDARD FOR LIVE AND RAW BIVALVE MOLLUSCS

CODEX STAN 292-2008

I-5.2 The following provisions apply to the edible parts of live bivalve mollusc (the whole part or any part intended to be eaten separately)

| Name of biotoxin 群 | Maximum level /kg of mollusc flesh |
|---------------------|--|
| Saxitoxin (STX) 群 | ≤ 0.8 milligrams (2HCL) of saxitoxin equivalent |
| Okadaic acid (OA) 群 | ≤ 0.16 milligrams of okadaic equivalent |
| Domoic acid (DA) 群 | ≤ 20 milligrams domoic acid |
| Brevetoxin (BTX) 群 | ≤ 200 mouse units or equivalent |
| Azaspiracid (AZP) 群 | ≤ 0.16 milligrams |

リスク評価結果とコーデックス規格等との比較

| | LOAEL ($\mu\text{g}/\text{kg}$ bw) | 安全係数 | 暫定 急性参照 用量 (ARfD) | 得られるガイダンスレ ベル (mg/kg Shellfish Meat) 、100g (1),250 g (2) 及び 380 g (3)の喫 食量に基づく | 2004年当時いく つかの国・地域 で設定されてい た基準値 (mg/kg Shellfish Meat) | Codex 最大レ ベル /kg of貝 の肉中 |
|-----------------|--|--------------------|---|--|--|---|
| Azaspiracid | 0.4 | 10 (Human data) | 0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}$ | 0.024 mg/kg SM (1) | 0.16 mg/kg | ≤ 0.16 mg/kg |
| | | | 2.4 $\mu\text{g}/\text{adult}$ | 0.0096 mg/kg SM (2) | | |
| | | | | 0.0063 mg/kg SM (3) | | |
| Brevetoxin | NA | NA | NA | NA | 0.8 mg/kg SM as PbTx-2 | ≤ 200 mouse units または 同等 |
| Domoic Acid | 1,000 | 10(human) | 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 6mg/adult | 60 mg/kg SM(1) 24 mg/kg SM(2) 16 mg/kg SM(3) | 20 mg/kg SM | ≤ 20 mg /kg domoic acid |
| Okadaic Acid | 1 | 3 (human) | 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 42 $\mu\text{g}/\text{adult}$ | 0.2 mg/kg SM(1) 0.08 mg/kg SM (2) 0.05 mg/kg SM(3) | 0.16 mg/kg SM | ≤ 0.16 mg/kg of okadaic equivalent |
| Saxitoxin | 2 | 3 (human) | 0.33 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 21 $\mu\text{g}/\text{adult}$ | 0.42mg/kg SM (1) 0.17mg/kg SM (2) 0.11mg/kg SM(3) | 0.8 mg/kg SM | ≤ 0.8 mg/kg (2HCL) of saxitoxin 当 量 |

Table 1. 現在の EU 基準値, EU 市場の貝類の喫食による曝露レベル, EFSA による ARfDs 及び対応する貝類中の濃度.

| トキシン群 | 現在の貝類中の EU 基準値 (A) | EU 基準値の貝を 400g 食べたときの曝露量 (c) | 現在の EU 市場の 95th パーセンタイルの濃度の貝を 400g 食べたときの曝露量 | ARfD | 60kg の成人の対応する用量 | 400g を喫食したときに ARfD を超えない貝中の最大濃度 (B) | B/A の比 |
|------------------|-------------------------|--|--|-------------------------|--------------------|-------------------------------------|--------|
| OA and analogues | 160 µg OA eq./kg SM | 64 µg OA eq./ヒト (1 µg OA eq./kg b.w.) | 96 µg OA eq./ヒト (1.6 µg OA eq./kg b.w.) | 0.3 µg OA eq./kg b.w. | 18 µg OA eq./ヒト | 45 µg OA eq./kg SM | 0.28 |
| AZA | 160 µg AZA eq.(c)/kg SM | 64 µg AZA1 eq./ヒト (1 µg AZA1 eq./kg b.w.) | 16 µg AZA1 eq./ヒト (0.3 µg AZA1 eq./kg b.w.) | 0.2 µg AZA1 eq./kg b.w. | 12 µg AZA1 eq./ヒト | 30 µg AZA1 eq./kg SM | 0.19 |
| PTX | 160 µg OA eq./kg SM(a) | 64 µg PTX2/ヒト (1 µg PTX2 eq./kg b.w.) | 32 µg PTX2/ヒト (0.5 µg PTX2 eq./kg b.w.) | 0.8 µg PTX2 eq./kg b.w. | 48 µg PTX2 eq./ヒト | 120 µg PTX2 eq./kg SM | 0.75 |
| YTX | 1 mg YTX eq./kg SM (※) | 400 µg YTX eq./ヒト (6.7 µg YTX eq./kg b.w.) | 320 µg YTX eq./ヒト (IT) (5.3 µg YTX eq./kg b.w.) 125 µg YTX eq./ヒト (NO) (2.1 µg YTX eq./kg b.w.) | 25 µg YTX eq./kg b.w. | 1500 µg YTX eq./ヒト | 3.75 mg YTX eq./kg SM | 3.75 |
| STX | 800 µg PSP/kg SM(b) | 320 µg STX eq./ヒト (5.3 µg STX eq./kg b.w.) | < 260 µg STX eq./ヒト (< 4.3 µg STX eq./kg b.w.) | 0.5 µg STX eq./kg b.w. | 30 µg STX eq./ヒト | 75 µg STX eq./kg SM | 0.09 |
| DA | 20 mg DA/kg SM | 8 mg DA(d)/ヒト (130 µg DA/kg b.w.) | 1 mg DA(d)/ヒト (17 µg DA/kg b.w.) | 30 µg DA(d)/kg b.w. | 1.8 mg DA(d)/ヒト | 4.5 mg DA(d)/kg SM | 0.23 |

SM: shellfish meat; eq.: equivalents; b.w.: body weight; ARfD: acute reference dose; PSP: paralytic shellfish poison; EU: European Union; IT: Italy; NO: Norway; OA: okadaic acid; PTX: pectenotoxin; YTX: yessotoxin; STX: saxitoxin; DA: domoic acid

※ 現在、786/2013/EU (16 Aug 2013)により、3.75 mg YTX eq/kg SM

Table 2. ARfDs とEU加盟国及びノルウェーによって提供された発生データと現在の喫食の分布から推定された喫食曝露との比較並びにARfDに準拠した濃度を超えるサンプルの割合

| トキシン群 | EUの市場にある貝を1回食べたとき、ARfDを超える確率 (a) | EU基準値に適合しているが、ARfDに準拠した濃度を超えているサンプルの割合 (b) |
|-----------|--|--|
| OA 及びアナログ | 20 % | 32 % (c) |
| AZA | 4 % | 8.5 % |
| PTX | 0.2 % | 0.3 % |
| YTX | <0.2 % | – |
| STX | ARfD を超えることはおきるが、暴露を信頼性をもって推定することはできない | 25 % (c) |
| DA | 1 % | 3.5 % |

EU: European Union; LB: lower bound; UB: upper bound; ARfD: acute reference dose
 (a): probabilistic estimate based on the distributions of both occurrence and consumption
 (b): The concentration was based on the 400 g portion size.
 (c): based on lower bound estimate



結論

- 1度の食事で摂取した結果による急性症状
 - データ不足で、長期毒性を評価するにはデータ不足
 - 多くのデータはマウスのi.p またはGavage試験
- ヒトのアウトブレイクデータがあれば優先的に使用
 - ✓ データの性質に応じた10または3の安全係数を適用
- 主にLOAELから**暫定急性参照用量(ARfD)**を設定
- 各国の1回の食事での二枚貝の摂取量調査
 - 95%信頼限界値
 - 最大摂取量
 - 一部の国で用いられている摂取量
- 摂取しても、健康被害がおきる可能性は極めて低い貝中のマリントキシンの“**基準値案**”を提言
- 比較的古い規制値は、MBAの検出限界から派生
- 規制値と実際の健康被害の発生する濃度との間のマージンは他の化学物質にくらべ小さい(<1から3, 4)