

## 下痢性貝毒に関する FAO/IOC/WHO 及び EFSA の評価概要

## 【FAO/IOC/WHO】

## 1. オカダ酸 (OA) 群

- ・ OA 及び DTX 群には動物試験で発がんプロモーター作用が示されている。
- ・ 動物試験において慢性毒性に関するデータが不十分であり、TDI が設定できなかった。
- ・ 専門家会議では、ヒトの発症事例に基づいて暫定的な急性参照用量 (ARfD) を  
0.33  $\mu\text{g}$  OA 当量/kg 体重と設定した。

LOAEL 1.0  $\mu\text{g}$  OA /kg 体重

安全係数 3

→暫定的な急性参照用量 (ARfD) を 0.33  $\mu\text{g}$  OA 当量/kg 体重と設定

## 2. ペクテノトキシン (PTX) 群

- ・ 専門家会議により、データが不十分であるため、ARfD 又は TDI は設定できなかった。
- ・ ARfD を設定するために、亜慢性経口毒性データが必要である。
- ・ TDI を設定するためには、長期の発がん性、遺伝毒性及び生殖毒性のデータのほか、吸収、代謝、排泄に関する情報も必要である。

## 3. エツトキシシン (YTX) 群

- ・ 慢性毒性、長期の発がん性、遺伝毒性、生殖毒性等のデータが不十分であるため、TDI は設定できないとされた。
- ・ 専門家会議では、ARfD を 50  $\mu\text{g}$  YTX 当量/kg 体重と設定した。  
マウス経口投与試験における NOAEL 5 mg YTX/kg 体重  
安全係数 100 (種間差及び個体差)  
→ARfD を 50  $\mu\text{g}$  YTX 当量/kg 体重と設定
- ・ TDI を設定するためには、長期の発がん性、遺伝毒性及び生殖毒性のデータが必要である。

## 4. 暴露評価

- ・ 大人の 1 食当たりの二枚貝摂取量として、日本は 133 g、オーストラリアは 188 g、米国は 225 g、ニュージーランドは 263 g が報告された。
- ・ 1 食当たりの二枚貝摂取量を 100 g、250 g 又は 380 g とする 3 つのシミュレーションが行われた。なお、250 g という量は、データが利用可能な大部分の国の消費者の 97.5% をカバーする量である。
- ・ 以下の表に示したように、大人による 250 又は 380 g の貝の摂取は、0.08 又は 0.05 mg OA 当量/kg 貝肉となるとされた。

FAO/IOC/WHO2004 において急性参照用量の導出に使用したデータ及び現行の規制レベルの要約

毒素群	LOAEL(1) NOAEL(2) ( $\mu\text{g}/\text{kg bw}$ )		安全係数 ヒトデータ (H) 動物データ (A)	暫定 急性参 照用量 ARfD (成人：体重 60 kg の大人 に基づく)	規制レベル/ 最大レベル 喫食量 100 g(1)、 200 g(2)、300 g(3)	いくつかの国 における現行 の規制レベル/ 最大レベル*
	LOAEL	NOAEL				
OA	1		3 (H)	0.33 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (20 $\mu\text{g}/\text{成人}$ )	0.2 mg/kg 貝肉(1) 0.08 mg/kg 貝肉(2) 0.05 mg/kg 貝肉(3)	0.16 mg/kg 貝肉
PTX				N/A**		
YTX		5,000	100 (A)	50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (3 mg/成人)	30 mg/kg 貝肉(1) 12 mg/kg 貝肉(2) 8 mg/kg 貝肉(3)	1 mg/kg 貝肉

\*これらのレベルは国際的基準と考えられるが、いくつかの国では異なるレベルを設定している。

参照#26 FAO/IOC/WHO 2004 report 及び参照#27 Toyofuku H 2006 より引用、作成

\*\*N/A = not applicable 該当せず

## 【EFSA】

### 1. OA 群

- OA 群による急性毒性を考慮し、ヒトの発症事例に基づいて、ARfD を 0.3  $\mu\text{g}$  OA 当量/kg 体重と設定した。

LOAEL 0.8  $\mu\text{g}$  OA 当量/kg 体重

安全係数 3 (LOAEL を用いることによる)

→ARfD を 0.3  $\mu\text{g}$  OA 当量/kg 体重と設定

- 慢性毒性に関するデータが不十分であるため、TDI は設定しないこととされた。
- EFSA 加盟国の 5 ヶ国が提出した貝類の摂取データに基づくと、平均的な 1 人当たりの摂取量は 100 g と推定されたが、急性毒性のリスク評価に用いる 1 人当たりの摂取量は、高摂取量として 400 g が適切と考えられた。
- EU における OA 群の規制値は 160  $\mu\text{g}$  OA 当量/kg であり、OA 群を含有する貝類を 1 食当たり 400 g 喫食すると、体重 60 kg の成人における OA 群の摂取は約 1  $\mu\text{g}$  /kg 体重に相当し、ARfD の 3 倍以上摂取することとなる。  
→感受性の高い摂食者には健康に影響する懸念がある。
- EU における現行の OA 群の公定法は、マウス及びラットを用いたバイオアッセイであるが、この方法では EU における規制値を評価するには不適切と考えられた (規制値以下の OA 群は検出できず、マウス毒性試験では DTX2 は検出できない)。
- 現行の EU 法規では、実験動物を削減し、国際的に認められた代替法による試験を用いることを勧めている。タンパク質ホスファターゼ試験及び LC-MS 法はバイオアッセイの

代替法となり、現行の EU 規制限界値以下の OA 群を検出できる可能性が最も高い。

## 2. PTX 群

- ・貝中の PTX 群毒素には OA 群毒素が常に伴うということが EU の規制における PTX 群毒素と OA 群毒素をグループ化する根拠であると考えられたが、PTX 群毒素と OA 群毒素が同じ作用機序ではないことから、EFSA のパネルは PTX 群を OA 群の規制値に含めるべきではないとした。
- ・PTX 群毒素に関するデータは限定的で、主にマウスにおける急性毒性データであり、致死性に関するものは腹腔内投与試験の情報のみである。
- ・ヒトへの有害作用に関する報告はない。
- ・動物試験での慢性毒性に関するデータがないことより、TDI は設定しないこととされた。
- ・PTX 群の急性毒性を考慮し、入手可能な動物試験データに基づいて、ARfD が設定された。
- ・経口毒性は明らかではないが、マウスの腸管毒性に関する PTX2 の LOAEL が 250 µg /kg 体重であることに基づいて ARfD を設定することは妥当と考えられた。
  
- ・パネルは ARfD を 0.8 µg PTX2 当量/kg 体重と設定した。
  - LOAEL 250 µg /kg 体重
  - 不確実係数 300 (種間差、個体差及び LOAEL を用いることより)
  - ARfD を 0.8 µg PTX2 当量/kg 体重と設定
- ・急性毒性を考慮すると、暴露量の推計にあたっては、貝の長期平均摂取量よりも大量摂取時の摂取量を用いることが重要である。EU 全域において貝種の摂取量データが乏しいことから、EFSA は貝種の摂取量データの提出を加盟国に要請した。
- ・パネルは、OA 群と同様に大量摂取量を貝肉 400 g としている。
- ・体重 60 kg の成人が ARfD を上回る PTX 群の摂取を避けるためには、貝 400 g が 48 µg PTX2 当量 /kg 体重を超えてはならない。(フランス 1999, 2004、イタリア 1994-1996、ドイツ 1985-1988、英国 2000-2001、オランダ 1997-1998 の貝の喫食データに基づく)現時点における欧州の市場に出回っている貝を摂取する場合の PTX 暴露量を推定した結果、ARfD を上回る確率は低かった (約 0.2%)。
- ・EU ではマウス及びラットを用いたバイオアッセイが公定法とされてきたが、適切ではない。
  - マウス毒性試験→変動性が大きい、定量できない、PTX 群に特異的ではない、検出力が不十分など。
  - ラット毒性試験→水溶性便を指標としているため、OA 群のような下痢原性をもつものは検出できるが、下痢原性がない PTX 群の検出には不適。
- ・現行の EU 法規では、実験動物を削減し、国際的に認められた代替法による試験を用いることを勧めている。タンパク質ホスファターゼ試験及び LC-MS 法はバイオアッセイの代替法となり、現行の EU 規制限界値以下の OA 群を検出できる可能性が最も高い。

### 3. YTX 群

- YTX 群に関する毒性データは限定的で、主にマウスにおける急性毒性データのみ。
- ヒトへの有害作用に関する報告はない。
- 動物試験における慢性毒性に関するデータがなく、パネルは TDI を設定できなかった。
- YTX 群の急性毒性を考慮し、入手可能な動物実験データに基づいて、ARfD を設定することとした。
- マウスへの経口投与において、単回投与量で光学顕微鏡による心臓毒性（心筋細胞の変化）が観察されたのは 7.5 mg/kg 体重までで、5 mg/kg 体重では影響は見られなかったことから、パネルは ARfD を算出するにあたり、NOAEL を 5 mg/kg 体重とした。
- パネルは ARfD を 25  $\mu$ gYTX 当量/kg 体重と設定した。

NOAEL 5 mg/kg 体重

不確実係数 100

安全係数 2 (心筋の微細構造の変化\*に対してデフォルトの 100 に追加)

\*有害作用かどうかは考慮すべきであり、不確実であるとされている。

→ARfD を 25  $\mu$ gYTX 当量/kg 体重と設定

- パネルは、OA 群と同様に大量摂取量を貝肉 400 g としている。
  - 体重 60 kg の成人が 1500  $\mu$ gYTX 当量/1 食 (ARfD である 25  $\mu$ gYTX 当量/kg 体重に相当する) を上回る摂取を避けるためには、貝 400 g が 3.75 mg YTX 当量/kg 貝肉よりも多く YTX を含有してはならないとパネルは結論付けた。
  - この 3.75 mg YTX 当量/kg 体重という値は、(本評価書作成) 当時の EU の基準値である 1 mg/kg 貝肉を上回る値であった\*。
- \*EFSA の意見書が出された後に、2013 年 8 月に EU の基準値が 3.75 mg YTX 当量/kg 体重へ引き上げられた。