

薬事・食品衛生審議会 食品衛生分科会

食品規格部会 議事次第

日時：平成22年 5 月18日（火）

13時00分～15時30分

場所：中央合同庁舎5号館共用第7会議室

1. 開 会

2. 議 題

(1) 審議事項

- ・食品中のアフラトキシンに係る規制について

(2) 報告事項

- ・食品への放射線照射についての科学的知見に関する調査結果について
- ・食用油等のグリシドール脂肪酸エステルの含有実態調査結果について
- ・食品中のカドミウムに係る規格基準について

(3) その他

3. 閉 会

<配布資料>

- 資料1-1 : アフラトキシンに係る加工用・直接消費用の規制値の設定について
- 資料1-2 : 食品中のアフラトキシンに係る規制について (案)
- 資料2 : 食品への放射線照射についての科学的知見に関する調査結果について
- 資料3 : 食品中のグリシドール脂肪酸エステルの含有実態調査結果について
- 資料4-1 : 食品中のカドミウムの規格基準改正に係るその後の動きについて
- 資料4-2 : 畑作物等指定要件検討基礎調査について (環境省)

<参考資料>

- 参考資料1 : 食品中の汚染物質に係る規格基準設定の基本的考え方
- 参考資料2 : かび毒に関する調査研究の進捗状況
- 参考資料3 : かび毒評価書「総アフラトキシン」 (平成21年3月19日府食第261号別添)
- 参考資料4 : Guidance Document for Competent Authorities for the Control of Compliance with EU Legislation on Aflatoxins (平成22年3月)
- 参考資料5 : 食品照射専門部会報告書「食品への放射線照射について」について (平成18年10月3日原子力委員会決定)
- 参考資料6 : (株)三菱総合研究所「食品への放射線照射についての科学的知見等のとりまとめ業務」報告書 (概要版)
- 参考資料7 : 食品規格部会報告書「食品中のカドミウムの規格基準の一部改正について」 (平成21年10月19日)
- 参考資料8 : 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について (平成22年4月8日食安発0408第2号 (通知))
- 参考資料9 : 「食品に含まれるカドミウム」に関するQ&A (平成22年4月改訂)

アフラトキシンに係る加工用・直接消費用の規制値の設定について

1. 経緯

食品中のアフラトキシンについては、コーデックス委員会において、平成 11 年に加工用の落花生、平成 20 年に加工用及び直接消費用の木の実（アーモンド、ヘーゼルナッツ及びピスタチオ）について、総アフラトキシン（アフラトキシン B₁、B₂、G₁及びG₂の合算）の最大基準値が採択されている。

これを受け、食品規格部会において、アフラトキシン規制のあり方について検討を行い、平成 20 年 9 月に食品安全委員会に食品健康影響評価を依頼し、その結果を踏まえ、昨年 6 月の食品規格部会において、落花生及び木の実については B G グループの複合汚染が増加していること、アフラトキシンについては輸入品の汚染が問題であること等に鑑み、コーデックス規格に準じて以下のとおり総アフラトキシンの成分規格を設定することが検討された。

食 品	総アフラトキシンの基準値（案）
落花生、アーモンド、ヘーゼルナッツ、ピスタチオ（加工用*1）	15 µg/kg
落花生、アーモンド、ヘーゼルナッツ、ピスタチオ（直接消費用*2）	10 µg/kg

*1：食品の原材料として使用され、若しくは加工され又は人の消費用に提供される前にアフラトキシンのレベルを低減可能な更なる加工／処理を行うことが意図されている木の実。アフラトキシンのレベルを低減可能な加工とは、殻剥き、湯通し後の色選別、比重及び色（傷）による選別をいう。ピスタチオ中のアフラトキシンは焙焼により低減するといういくつかの証拠があるが、他のナッツについての情報は無い。

*2：アフラトキシンのレベルを低減可能な更なる加工／処理を行うことが意図されていない木の実。

ただし、加工用、直接消費用の二段階の規制を行うに当たっては、加工用として輸入された落花生及び木の実が、国内において然るべき加工を経ないで直接消費用として販売に供されることのないよう、適切なリスク管理措置を講ずるべきであるとされた。

2. 検討結果

(1) EUにおける管理体制

コーデックス規格と同様、食品中のアフラトキシンについて加工用、直接消費用の二段階の基準値を設けているEUにおいては、当該規制の実効性を担保するため、規制当局における監視に関するガイダンス文書（参考資料4）を作成しており、この中で以下の事項が記載されている。

- ・加工用の食品である場合、その旨の表示の義務付け
- ・アフラトキシンの低減処理が可能な加工施設の指定（EU域内施設のリスト）
- ・加工用の食品を取扱う食品事業者におけるアフラトキシン低減の責務
- ・規制当局における監視（書類審査、分析検査等）

(2) 我が国における現状

一方、我が国における現状について、落花生及び木の実の輸入・加工に関連する国内業界団体より聴取したところ、以下の事情が明らかとなった。

- ・アフラトキシンの低減を目的とした処理を行う加工施設は現時点では国内に存在しない
- ・加工用として輸入された落花生及び木の実について、消費者への販売に供する段階では、確実に直接消費用のレベルまでアフラトキシンが低減されていることを担保するのは困難
- ・仮に加工用の規制値が設定されたとしても、実際には、輸入の段階で直接消費用の規制値を満たすもののみが国内流通すると想定

3. 対応方針

上記を踏まえると、アフラトキシン管理のための規制値は、加工用、直接消費用の別を問わず、一本化することが望ましいと考えられる。なお、この場合の規制値は、コーデックス規格で直接消費用の木の実に設定されている「総アフラトキシン 10 µg/kg」とすることが適当である。

食品中のアフラトキシンに係る規制について（案）

1. 経 緯

我が国においては、昭和 46 年、食品衛生調査会等の意見に基づき、アフラトキシンが検出された食品は食品衛生法第 4 条第 2 号（現第 6 条第 2 号：有害な又は有毒な物質を含む食品の販売等の禁止）に違反するものとして取り扱う旨通知され¹⁾、以降、当該通知に基づき、アフラトキシン B₁ を指標とし 10 µg/kg を規制値として管理を行ってきた。

一方、国際的には、コーデックス委員会において、個別食品、特にアフラトキシン B₁ に加えてアフラトキシン G グループ（アフラトキシン G₁ 又は G₂）の汚染も少なくない落花生及び木の实について、総アフラトキシン（アフラトキシン B₁、B₂、G₁ 及び G₂ の合算）に係る規格設定の動きがあり、これを受け、我が国においても平成 16 年度から厚生労働科学研究費等により食品中のアフラトキシンの汚染実態等について調査研究が行われてきた。

これらの状況を踏まえて、平成 20 年 3 月及び 7 月、当部会において食品中のアフラトキシンに係る規制について審議した結果、コーデックス規格と同様に落花生及び木の实について総アフラトキシンとして規制することを検討するとの結論が得られたことから、同年 9 月、厚生労働省から食品安全委員会に対し食品中の総アフラトキシンに係る食品健康影響評価を依頼し（食品安全基本法第 24 条第 1 項）、平成 21 年 3 月、その評価の結果が通知された。これを受けて、同月、厚生労働省から薬事・食品衛生審議会に対し、食品中のアフラトキシンに係る成分規格設定について諮問がなされた。

2. アフラトキシンの概要

アフラトキシンは、*Aspergillus flavus*、*A. parasiticus*、*A. nomius* 等が生産するかび毒であり、*A. flavus* はアフラトキシン B₁ 及び B₂ を、*A. parasiticus* 及び *A. nomius* はアフラトキシン B₁、B₂、G₁ 及び G₂ を生産する。

アフラトキシンは、遺伝毒性が関与すると判断される発がん物質であることが知られており、1997 年の JECFA（FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議）での評価において、耐容摂取量は示されず、「摂取は合理的に達成可能な値にまで低減されるべき」とコメントされている。

アフラトキシンの発がん性について、食品安全委員会の食品健康影響評価は、以下のとおりまとめられている。

¹⁾ 昭和 46 年 3 月 16 日付け環食第 128 号

アフラトキシン B_1 (AFB $_1$) の遺伝毒性については、*in vitro* 及び *in vivo* ともに広範な試験が実施されており、そのほとんどにおいて陽性の結果が得られている。

発がん性については、ほとんどの動物種において肝臓が標的器官であり、肝細胞癌が最も多く認められた。(中略)

人における疫学調査のほとんどにおいて AFB $_1$ 暴露と肝細胞癌との相関が指摘されている。これらの調査はアフラトキシンの暴露量が多く、かつ、HBV の罹患率が高い地域で実施されており、HBV 感染はリスク因子であることが示唆されている。

AFB $_1$ 以外のアフラトキシンについては、アフラトキシン G_1 では遺伝毒性及び発がん性が認められた。アフラトキシン B_2 及び G_2 に関するデータは限られている。

IARC では、自然界で生じるアフラトキシン混合物はヒトに対して発がん性がある物質 (グループ 1) と分類している。

3. 我が国における食品からのアフラトキシンの暴露状況

(1) 汚染実態

平成 16~18 年度の厚生労働科学研究による調査によれば、我が国に流通する食品中の総アフラトキシンの汚染実態は次頁の表のとおりであった。

アフラトキシンが検出されたのは、落花生、チョコレート、ピスタチオ、はとむぎ、そば粉、香辛料、ココア、ピーナッツバター、アーモンド及びコーングリッツであり (いずれも輸入品)、ごま油、米、ポップコーン、豆菓子、コーンフレーク、生トウモロコシ、スイートコーン、そば麺、せんべい、ビール、乾燥イチジク及び落花生粉については検出されたものはなかった。

- ① 検出した食品のうち、落花生及びはとむぎのそれぞれ一試料で総アフラトキシンが 28.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、9.71 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 検出されたが、この二試料以外は、概ねその濃度は低レベルであった。
- ② ピスタチオ、そば粉及びコーングリッツでは、Bグループ (アフラトキシン B_1 又は B_2 のみが検出されるもの) 汚染のみと考えられたが、落花生、チョコレート、はとむぎ、香辛料、ココア、ピーナッツバター及びアーモンドでは、BGグループ (Bグループに加えてアフラトキシン G_1 又は G_2 が検出されるもの) 汚染が見られた。
- ③ 落花生は、検出されたのは 1 検体のみであったが、Bグループよりも Gグループの汚染濃度のほうが高かった。

<平成16~18年度 国内流通食品のアフラトキシンの汚染実態調査結果>

品名	試料数				汚染件数	検出検体の平均汚染濃度(範囲)($\mu\text{g}/\text{kg}$)*1				
	H16年度	H17年度	H18年度	合計		アフラトキシン B ₁	アフラトキシン B ₂	アフラトキシン G ₁	アフラトキシン G ₂	総アフラトキシン
落花生	60	60	30	150	1	4.88	0.31	20.9	1.90	28.0
チョコレート(柳井チョコレートを含む)		40	24	64	34	0.27 (0.1~0.88)	0.13 (0.1~0.18)	0.13 (0.1~0.33)	0.1 (0.1)	0.33 (0.1~0.21)
ビスター			5	5	1	0.38	—	—	—	0.38
はとむぎ			17	17	6	2.45 (0.29~9.0)	0.38 (0.1~0.58)	0.16 (0.1~0.30)	—	2.77 (0.31~9.71)
そば粉	12	10	6	28	2	0.53 (0.24~0.81)	0.17 (0.173)	—	—	0.61 (0.238~0.987)
香辛料			21	21	5	0.36 (0.1~1.0)	—	0.2 (0.2)	—	0.44 (0.1~1.0)
ココア			11	11	8	0.33 (0.17~0.60)	0.13 (0.1~0.15)	0.11 (0.1~0.11)	—	0.40 (0.17~0.85)
ピーナッツバター	21	20	21	62	21	0.86 (0.1~2.59)	0.25 (0.1~0.52)	0.37 (0.1~0.81)	0.2 (0.12~0.46)	1.18 (0.1~3.92)
アーモンド(製菓材料含む)			24	24	6	0.37 (0.1~0.89)	0.14 (0.1~0.17)	0.1 (0.1~0.12)	—	0.43 (0.1~1.06)
コーンフリッツ	10	10	10	30	2	0.2	—	—	—	0.21
ごま油	10	10	10	30	0	/				
米	53	30	10	93	0					
ポップコーン	10	10	10	30	0					
豆菓子		20	10	30	0					
コーンフレーク	20	15	15	50	0					
生トウモロコシ	10			10	0					
スイートコーン*2	50	30	10	90	0					
そば麺	39	20	25	84	0					
せんべい			21	21	0					
ビール			20	20	0					
乾燥仔ゾク			5	5	0					
落花生粉	10			10	0					

*1: 定量限界 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (ビールのみ 0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$)

*2: 缶詰、冷凍食品等の加工品

(2) 暴露量推計

上記の汚染実態調査結果に基づき、アフラトキシンが含有されると思われる 11 種の食品（落花生、ピーナッツバター、チョコレート、ココア、ピスタチオ、白こしょう、レッドペッパー、アーモンド、はとむぎ、そば粉及びそば麺）を対象として、

- ① アフラトキシンB₁ : 10 µg/kg
- ② アフラトキシンB₁ : 4 µg/kg 及び総アフラトキシン : 8 µg/kg
- ③ アフラトキシンB₁ : 10 µg/kg 及び総アフラトキシン : 15 µg/kg
- ④ アフラトキシンB₁ : 10 µg/kg 及び総アフラトキシン : 20 µg/kg

の 4 通りの規制値を設定するシナリオを想定してモンテカルロ・シミュレーションによる暴露量の推計を行った結果、アフラトキシンB₁ の一日推定暴露量の分布は以下のとおりであった。

<平成 16~18 年度汚染実態調査に基づくアフラトキシンB₁ の一日推定暴露量の分布>

シナリオ	シナリオ①		シナリオ②		シナリオ③		シナリオ④	
	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B
下限値以下の仮定*								
10 パーセンタイル	0	0	0	0	0	0	0	0
50 パーセンタイル	0	0	0	0	0	0	0	0
80 パーセンタイル	0	0	0	0	0	0	0	0
90 パーセンタイル	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
95 パーセンタイル	0.003	0.004	0.003	0.003	0.003	0.004	0.003	0.004
97.5 パーセンタイル	0.009	0.010	0.009	0.010	0.010	0.010	0.009	0.010
99.0 パーセンタイル	0.045	0.051	0.041	0.048	0.043	0.049	0.042	0.049
99.5 パーセンタイル	0.305	0.307	0.259	0.261	0.283	0.285	0.285	0.286
99.9 パーセンタイル	2.063	2.063	1.881	1.880	1.956	1.956	1.895	1.958

(単位 : ng/kg/day)

- * 仮定 A : 検出下限未満の検体について、検出下限値である 0.1 µg/kg と仮定
 仮定 B : 検出下限未満の検体について、検出下限値の 0.1 µg/kg と 0 µg/kg の間の一様分布と仮定

日本人のアフラトキシンB₁ の暴露量は、99.9 パーセンタイル値で、現行規制の「アフラトキシンB₁ 10 µg/kg」とした場合で 2.06 ng/kg 体重/日であり、もっとも厳しい規制を仮定した「アフラトキシンB₁ 4 µg/kg、総アフラトキシン 8 µg/kg」とした場合でも 1.88 ng/kg 体重/日であった。

4. 食品健康影響評価

食品安全委員会の食品健康影響評価は、以下のとおりまとめられている。

発がんリスクについては、人の疫学調査の結果から、体重1kgあたり1ng/日の用量で生涯にわたり AFB1 に経口暴露した時の肝臓癌が生じるリスクとして、HBsAg 陽性者では0.3人/10万人/年(不確実性の範囲0.05~0.5人/10万人/年)、HBsAg 陰性者では0.01人/10万人/年(不確実性の範囲0.002~0.03人/10万人/年)となった。(中略)

2004年~2006年に実施された汚染実態調査結果からアフラトキシンが含有されると思われる11品目を対象に確率論的手法を用いて暴露量の推定を行った結果では、AFB1 に対して10 μ g/kg を検出限界として規制をしている現状においては、AFB1 で4又は10 μ g/kg 及び総アフラトキシンで8、15又は20 μ g/kg の基準値を設定したとしても、AFB1 一日推定暴露量はほとんど変わらなかった。よって、落花生及び木の実(アーモンド、ヘーゼルナッツ、ピスタチオ)について、総アフラトキシンの規格基準を設定することによる食品からの暴露量に大きな影響はなく、様々な条件を前提とし不確実性を含んでいる推計ではあるが、現状の発がんリスクに及ぼす影響もほとんどないものと推察された。しかしながら、アフラトキシンは遺伝毒性が関与すると判断される発がん物質であり、食品からの総アフラトキシンの摂取は合理的に達成可能な範囲で出来る限り低いレベルにするべきである。汚染実態調査の結果、BGグループの汚染率が近年高くなる傾向が見られていることを考慮すると、落花生及び木の実について、発がんリスク及び実行可能性を踏まえ適切に総アフラトキシンの基準値を設定する必要がある。なお、アフラトキシンは自然汚染であり、BG比率が一定しないと予想されることから、総アフラトキシンとAFB1の両者について規制を行うことが望ましい。

また、食品からの総アフラトキシンの摂取を合理的に達成可能な範囲で出来る限り低いレベルにするために、落花生及び木の実以外の主要な食品についても、汚染実態及び国際的な基準設定の動向等を踏まえ、総アフラトキシンの規格基準の必要性について検討を行うことが望ましいと考える。

5. 諸外国等における規制状況等

諸外国等における最大基準値等は以下のとおりである。なお、乳及び乳製品等のアフラトキシンM₁に係る最大基準値等は省略した。

(1) コーデックス委員会 (CODEX STAN 193-1995, REV. 3-2007)

食 品	総アフラトキシンの最大基準値 (µg/kg)
落花生 (加工用原料)	15
アーモンド、ヘーゼルナッツ、ピスタチオ (加工用原料 ²⁾)	15
アーモンド、ヘーゼルナッツ、ピスタチオ (直接消費用 ³⁾)	10

(2) 米国 (Compliance Policy Guides)

食 品	総アフラトキシンの規制値 (µg/kg)
すべての食品	20
ブラジルナッツ	20
落花生及び加工品	20
ピスタチオ	20

(3) オーストラリア (Food Standards Code 1.4.1)

食 品	総アフラトキシンの最大基準値 (µg/kg)
落花生	15
木の实	15

²⁾ 食品の原材料として使用され、若しくは加工され又は人の消費用に提供される前にアフラトキシンのレベルを低減可能な更なる加工/処理を行うことが意図されている木の实。アフラトキシンのレベルを低減可能な加工とは、殻剥き、湯通し後の色選別、比重及び色(傷)による選別をいう。ピスタチオ中のアフラトキシンは焙焼により低減するといういくつかの証拠があるが、他のナッツについての情報は無い。

³⁾ アフラトキシンのレベルを低減可能な更なる加工/処理を行うことが意図されていない木の实。

(4) EU (COMMISSION REGULATION(EC) No 165/2010)

食 品	最大基準値 (µg/kg)	
	アフラトキシン B ₁	総アフラトキシン
1. 落花生及びその他のオイルシードで、人が直接食べる又は食品の原材料として用いられる前に選別やその他の物理的処理が行われるもの（精製植物油の製造用に粉碎されるものを除く）	8.0	15.0
2. アーモンド、ピスタチオ及びアプリコット種子で、人が直接食べる又は食品の原材料として用いられる前に選別やその他の物理的処理が行われるもの	12.0	15.0
3. ヘーゼルナッツ及びブラジルナッツで、人が直接食べる又は食品の原材料として用いられる前に選別やその他の物理的処理が行われるもの	8.0	15.0
4. 2及び3以外の木の実で、人が直接食べる又は食品の原材料として用いられる前に選別やその他の物理的処理が行われるもの	5.0	10.0
5. 落花生、その他のオイルシード及びそれらの加工品で、人が直接食べるもの又は食品の原材料として用いられるもの（精製することが予定されている粗製植物油及び精製植物油を除く）	2.0	4.0
6. アーモンド、ピスタチオ及びアプリコット種子で、人が直接食べるもの又は食品の原材料として用いられるもの	8.0	10.0
7. ヘーゼルナッツ及びブラジルナッツで、人が直接食べるもの又は食品の原材料として用いられるもの	5.0	10.0
8. 6及び7以外の木の実で、人が直接食べるもの又は食品の原材料として用いられるもの	2.0	4.0
9. 乾燥果実で、人が直接食べる又は食品の原材料として用いられる前に、選別やその他の物理的処理が行われるもの	5.0	10.0
10. 乾燥果実及びそれらの加工品で、人が直接食べるもの又は食品の原材料として用いられるもの	2.0	4.0
11. 穀類及びそれらの加工品（穀類の加工品を含む製品を含む）（12、14及び15の食品を除く）	2.0	4.0

12. トウモロコシで、人が直接食べる又は食品の原材料として用いられる前に、選別やその他の物理的処理が行われるもの	5.0	10.0
13. 以下のスパイス類 唐辛子類（乾燥したものであって、チリ、粉唐辛子、カイエン及びパプリカを含む） コショウ類（白及び黒コショウを含む） ナツメグ ショウガ ターメリック 上記スパイスを一種類以上含む混合スパイス	5.0	10.0
14. 穀類を原材料とする食品及び乳幼児用ベビーフード	0.10	—
15. 乳幼児向け特殊医療目的の栄養食品	0.10	—

6. 我が国におけるアフラトキシンに係る規制のあり方

(1) 規制の方向性

3. (2) に示した厚生労働科学研究における暴露量推計によると、すべての食品についてアフラトキシンB₁を指標とし10 µg/kgを規制値として管理している現行の規制は、アフラトキシンB₁及び総アフラトキシンをより低いレベルで管理することとした場合と比較しても、総アフラトキシンの暴露量に顕著な差異は認められず、発がんリスクの違いもほとんどないものと考えられた。これは我が国に流通する食品において、規制値を超えてアフラトキシンB₁を含有するものの割合が少ないためと考えられ、すなわち、現行の規制が有効に機能していることを強く支持しているものと考えられる。

しかしながら、食品安全委員会の食品健康影響評価によると、「アフラトキシンは遺伝毒性が関与すると判断される発がん物質であり、食品からの総アフラトキシンの摂取は合理的に達成可能な範囲でできる限り低いレベルにするべきである。」とされている。また、これまでの調査研究の結果をみても、我が国で流通する食品について、

- ① Bグループの複合汚染が見られる食品があること
- ② 落花生においてBグループよりもGグループの汚染濃度のほうが高い場合があること

に加えて、アフラトキシンについては輸入品の汚染が問題であること等に鑑み、コーデックス規格と同様に総アフラトキシンで管理することは、アフラトキシンによる健康被害を未然に防止する上で妥当であると考えられる。

(2) アフラトキシン管理のための規制値

コーデックス規格は5. に示すとおり、落花生については加工用の、また、木の実（アーモンド、ヘーゼルナッツ及びピスタチオ）については加工用と直接消費用の二段階の最大基準値を設定している。また、EU においては、落花生、木の実、乾燥果実について、加工用と直接消費用の二段階の最大基準値を設定している。

一方で、米国、オーストラリアでは、そのような二段階の規制ではなく、一律の規制値を設定している。

このような国際動向を踏まえ、我が国でのアフラトキシン管理のための規制値について検討した結果、加工用及び直接消費用の二段階の規制とする場合は、加工用として輸入されたものが、国内において然るべき加工を経ないで直接消費用として販売に供されることのないよう、適切なリスク管理が講じられるべきであるとして、その実効性を担保する必要があると考えられた。

そこで、EU の実態について確認したところ、二段階の規制の実効性を担保するため、規制当局における監視に関するガイダンス文書⁴⁾を作成しており、以下の事項を規定して厳格に運用されていることがわかった。

- ・加工用の食品である場合、その旨の表示の義務付け
- ・アフラトキシン低減処理が可能な加工施設の指定（EU 域内施設のリスト）
- ・加工用の食品を取扱う食品事業者におけるアフラトキシン低減の責務
- ・規制当局における監視（書類審査、分析検査等）

一方、我が国における加工の実態については、関係業界からの情報によれば、国内にはアフラトキシン低減を目的とした加工施設は現時点では存在せず、アフラトキシン低減加工を行うことは現実的に困難であるとされている。

こうした現状を踏まえると、アフラトキシン管理のための規制値は、加工用、直接消費用の別を問わず、一本化することが望ましいと考えられる。なお、この場合の規制値は、コーデックス規格で直接消費用の木の実に設定されている「総アフラトキシン 10 µg/kg」とすることが適当である。

⁴⁾ Guidance Document for Competent Authorities for the Control of Compliance with EU Legislation on Aflatoxins
<http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/contaminants/guidance-22-03-2010.pdf>

(3) 食品衛生法第6条第2号に基づく規制の整備

(1) に記載したとおり、現行の食品衛生法第6条第2号に基づくアフラトキシンの規制は十分に有効と考えられ、引き続き、これにより管理を行うことが適当と考えられるが、落花生及び木の実（アーモンド、ヘーゼルナッツ及びピスタチオ）については、国際動向及び汚染実態等に鑑み、これまでのアフラトキシンB₁を指標とした規制から総アフラトキシンを指標とした規制に移行することが適当である。

また、落花生及び木の実以外の食品についても、引き続き、BGグループの複合汚染の動向を把握するとともに、総アフラトキシンを指標とした分析法の整備を進めていくべきである。

食品への放射線照射についての科学的知見に関する調査結果について

1. 経緯

平成 17 年 10 月の原子力政策大綱、平成 18 年 10 月の原子力委員会決定「食品照射専門部会報告書『食品への放射線照射について』について」を受け、平成 18 年 12 月に薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会において、食品安全行政の観点から食品への放射線照射について検討することが了承された。その後、平成 19 年 6 月に食品規格部会で報告事項として議題に挙げられ、

- (1) 食品健康影響評価に必要な科学的知見
- (2) 食品（特に香辛料）への放射線照射のニーズ
- (3) 食品への放射線照射に関する消費者の理解

等について外部委託調査を実施することとされた。

当該調査については、(株) 三菱総合研究所に委託して実施し、今般、その調査結果が「食品への放射線照射についての科学的知見のとりまとめ業務報告書」としてとりまとめられた。

2. 調査結果

上記 (1) ~ (3) について、(株) 三菱総合研究所の報告書によれば、以下のとおりであった。

(1) 食品健康影響評価に必要な科学的知見

食品への放射線照射に関するリスク要因として以下の項目を選定して情報を収集整理し、リスクプロファイルを作成した。

1. 照射食品の安全性に係るリスク

1.1 有害物質等の生成

(過酸化物、放射線分解生成物、アルキルシクロブタノン)

1.2 微生物の増殖

(マイコトキシン産生菌、放射線抵抗微生物)

1.3 誘導放射能の生成

2. 照射食品の栄養適性、加工適性、保存性に係るリスク

2.1 栄養成分の変性

(栄養価等の損失、食品の加工適性・食味・風味への影響)

2.2 食品包装への影響

このうち、少なくとも、アルキルシクロブタノンについては、以下のデータが不足していると考えられた。

- ・各照射食品中のアルキルシクロブタノンの生成量及びその推定暴露量
- ・アルキルシクロブタノンの毒性（特に、遺伝毒性、発がんプロモーション作用）

(2) 食品（特に香辛料）への放射線照射のニーズ

平成18年の原子力委員会決定において、香辛料への照射については有用性があるとされているが、食品関連事業者等を対象とした今回の意識調査の結果、以下の点が明らかとなった。

- ・放射線照射を行いたいと思っている食品、あるいは利用・取り扱いを行いたいと考えている照射食品については、「ない」が62.6%、「わからない」が25.2%、「ある」が10.8%。「ある」と回答した者に、具体的な食品を訊ねたところ、「香辛料（スパイス）」（22件中10件）が最も多かった。
- ・科学的知見に基づく安全性の評価を行った上で、有効性が確認された食品への放射線照射技術を導入することについて、「導入すべき」と回答した者に、放射線照射技術を導入するための条件を訊ねたところ（複数回答可）、「既存の技術より有用性が認められるならば導入すべき」（72.4%）、「消費者が受容するのであれば導入すべき」（70.7%）の二項目について同意する者が多かった。

香辛料を対象とした放射線照射については、一部にニーズがあるが、その導入に当たっては、有用性の確認とともに、消費者の理解が得られることが前提と考えられる。

(3) 食品への放射線照射に関する消費者の理解

平成18年の原子力委員会決定においては、「食品照射に関して国民との相互理解を一層進めるための国民にわかりやすい形でのデータの提供等の情報公開及び広聴・広報活動の推進」が必要とされているが、一般消費者を対象とした今回の意識調査の結果、以下の点が明らかとなった。

- ・食品への放射線照射の技術としての認知度¹⁾は、最もよく知られている「ばれいしょ等の発芽防止」であっても28.2%と低かった。
- ・食品への放射線照射の我が国への導入については、「どちらともいえない」が39.7%、「反対²⁾」が34.5%、「賛成²⁾」25.9%であり、態度を決めかねている人が多かった。
- ・照射食品の購入については、「どちらともいえない」が41.2%、「購入したくない²⁾」が38.9%、「購入したい²⁾」が20.0%であり、態度を決めかねている人が最も多いものの、否定的な意見が多かった。
- ・自由意見における記載では、安全性、必要性、対象となる食品、海外における状況等、食品への放射線照射に関する基本的事項についてのわかりやすい情報提供の不足を指摘するものが多かった。

原子力委員会を中心に、食品照射に関する社会受容性の向上に向けた取組がなされているが、消費者の理解は進んでいないと考えられる。

1) 「よく知っている」と「少し知っている」の合計

2) 「どちらかといえば」を含む数

3. 今後の方針

○ アルキルシクロブタノン類に関する科学的知見の収集等

科学的知見が不足しているとされる以下の事項について、関係者に情報の収集を要請する。

- ・ 照射食品中のアルキルシクロブタノンの生成量及びその推定暴露量
- ・ アルキルシクロブタノンの毒性（特に、遺伝毒性、発がんプロモーション作用）

○ 消費者の理解

原子力委員会に対し、国民との相互理解を一層進めるためのさらなる取組を要請する。

食用油等のグリシドール脂肪酸エステルの含有実態調査結果について

平成 22 年 5 月 18 日
食品安全部基準審査課

1. 経緯

高濃度にジアシルグリセロール (DAG) を含む食品 (花王 (株) 「健康エコナクッキングオイル」等) については、発がんプロモーション作用についての懸念から、平成 17 年以降、食品安全委員会において食品健康影響評価が継続されている。

昨年 7 月、高濃度に DAG を含む油 (DAG 油) の製造過程において、意図せず不純物として、一般の食用油 (植物油をいう。以下同じ。) に比べ、高濃度のグリシドール脂肪酸エステルが生成することが判明し、当該物質は発がん物質であるグリシドールの関連物質であることから、食品安全委員会において、DAG と併せて評価を行うこととされた。このため、昨年 8 月、食品安全委員会より食品健康影響評価に係る補足資料として、以下を提出するよう依頼があった。

- ・食用油等に含まれるグリシドール脂肪酸エステルの分析法を検討すること
- ・グリシドール脂肪酸エステルについて、DAG 油以外の食用油等の含有量の実態調査を行い、グリシドール脂肪酸エステルの高い含有が DAG 油に特有なものか否か考察すること

これを受け、国立医薬品食品衛生研究所食品部において、食用油等のグリシドール脂肪酸エステル含有実態調査を実施した。

2. 調査概要

・調査対象食品

DAG 油については市販品を入手し、その他の食用油については (社) 日本植物油協会、マーガリン及びファットスプレッドについては日本マーガリン工業会、乳幼児用調製粉乳については (社) 日本乳業協会より入手した (各 2 製品 3 ロット)。

・分析対象物質

食用油中の含量割合の高い脂肪酸上位 3 種 (パルミチン酸、オレイン酸、リノール酸) の各グリシドール脂肪酸エステルとした。

・分析方法

常温下で液状の食用油を対象として妥当性確認した抽出法により得られ

た試料を LC/MS により分析した (定量限界 5ppm)。常温下で固形のマーガリン及びファットスプレッドについては日本農林規格、乳幼児用調製粉乳については食品衛生法に記載されている油脂含有率に係る規格試験法により油脂を抽出し、以降の操作は食用油の分析法に従った (別紙 1 参照)。

・分析結果

DAG 油については、すべての製品からその他の食品に比較して高濃度のグリシドール脂肪酸エステル (3 種の脂肪酸エステルの合計値 166~286 ppm) が検出された。その他の食用油については、こめ油から定量限界をわずかに上回る検出が確認されたが (3 種の脂肪酸エステルの合計値 10.3~16.1ppm)、マーガリン、ファットスプレッド及び乳幼児用調製粉乳については、すべて定量限界未満であった (別紙 2 参照)。

4. 結 論

食用油等に含まれるグリシドール脂肪酸エステルの分析法を検討し、これにより分析を行ったところ、DAG 油のみにその他の食用油等に比べ、高濃度のグリシドール脂肪酸エステルの含有が認められた。

<別紙1> グリシドール脂肪酸エステル分析法の概要

1. 食用油の分析フロー

試料

- ↓ サンプル (100 mg) を遠心管に採取
- *常温下で固体の試料は加温 (55°C) して溶解

抽出

- ↓ アセトニトリル (4 mL) を加え混合
- *常温下で固体の試料は加温 (55°C) したアセトニトリルを加え混合
- ↓ 遠心 (3,500 rpm、室温) 10分

上清

↓

オクタデシルシリル化シリカゲル (ODS) カートリッジカラム

- ↓ メタノール (1 mL)、アセトニトリル (2 mL) を順次添加しコンディショニング
- ↓ 上清を全量添加
- ↓ アセトニトリル (4 mL) で溶出

溶媒留去

- ↓ 窒素ガスで溶媒を留去
- ↓ 残渣はクロロホルム (2 mL) に溶解

シリカゲルカートリッジカラム

- ↓ クロロホルム (2 mL) を添加しコンディショニング
- ↓ 試料液を一部採取 (200 μ L) し添加
- ↓ クロロホルム (8 mL) で溶出

溶媒留去

- ↓ 窒素ガスで溶媒を留去
- ↓ 残渣はメタノール/2-プロパノール混合溶液 (1:1) (1 mL) に溶解

LC/MS 分析

2. マーガリン及びファットスプレッドの分析フロー

試料

- ↓ サンプル (1.5 g) をビーカーに秤量
- ↓ 分液ロートにジエチルエーテル (80 mL) で洗い込む

抽出

- ↓ 無水硫酸ナトリウム 10 g を加え、4~5 秒激しく振り混ぜて放置
- ↓ この浸とう操作を 5 回程度繰り返す

ろ過

↓ ジエチルエーテル溶液をナスフラスコにろ過

溶媒留去

*日本農林規格では恒温水槽（50～80℃）を使用するが、GEを構成している脂肪酸の酸化を防ぐため、下記の操作に変更した。

↓ 減圧下、40℃で溶媒を留去

↓ 窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去（60℃）

乾燥

*日本農林規格では恒温乾燥器（105℃）を使用するが、GEを構成している脂肪酸の酸化を防ぐため、下記の操作に変更した。

↓ デシケーター内で減圧下、一晚以上放置

抽出油脂

↓ 秤量

食用油中のGE分析法に従い分析

3. 乳幼児用調製粉乳の分析フロー

試料

*分析に必要な油脂を十分に確保するため、食品衛生法に記載されている試料量の5倍量を試験に供した。従って、抽出操作に用いる全ての溶媒についても食品衛生法に記載されている5倍量を使用した。

↓ サンプル（5g）をビーカーに秤量し、温水20mLに溶解

抽出

*食品衛生法ではレーリッヒ管を使用しているが、本研究では分液ロートを代わりに使用した。また、抽出液に含まれる水分を除去するため、無水硫酸ナトリウムによる脱水操作を本試験で追加した。

↓ 全量を分析ロートに移し、温水（15mL×2回）、アンモニア水（10mL）、エチルアルコール（50mL）でビーカーを順次洗い込み、良く混和

↓ ジエチルエーテル（125mL）を加え、静かに回転した後、振とう（30秒）

↓ 石油エーテル（125mL）を加え、振とう後（30秒）、2時間以上静置

↓ 上清を採取

↓ 下層にジエチルエーテル（125mL）、石油エーテル（125mL）を加え、振とう後（30秒）、2時間以上静置

↓ 上清を採取

↓ 下層にジエチルエーテル（125mL）、石油エーテル（125mL）を加え、振とう後（30秒）、2時間以上静置

↓ 上清を採取

↓ 得られた上清を無水硫酸ナトリウムで脱水後、ろ過

溶媒留去

*食品衛生法では恒温水槽（約75℃）を使用するが、GEを構成している脂肪酸の酸化を防ぐため、下記の操作に変更した。

↓ 減圧下、40℃で溶媒を留去

↓ 窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去（60℃）

乾燥

*食品衛生法では恒温乾燥器（100～105℃）を使用するが、GEを構成している脂肪酸の酸化を防ぐため、下記の操作に変更した。

↓ デシケーター内で減圧下、一晩以上放置

抽出油脂

↓ 秤量

食用油中のGE分析法に従い分析

4. LC/MS 分析条件

LC 条件

カラム：L-column ODS（4.6 mm×150 mm, 5 μm）

ガードカラム：L-column ODS（4.6 mm×10 mm, 5 μm）

移動相 A：アセトニトリル：メタノール：水=17：17：6（v/v/v）

移動相 B：2-プロパノール

グラジエント：0.0 min（A98%, B2%）→15.0 min（A55%, B45%）→15.1 min（A0%, B100%）→25.0 min（A0%, B100%）→25.1 min（A98%, B2%）→35.0 min（A98%, B2%）

流速：1 mL/min

注入量：20 μL

カラム温度：40℃

MS 条件

イオン化法：APCI ポジティブ

コロナ電流：5.0 μA

ベーパーライザ温度：500℃

シースガス：40

AUX ガス：5

キャピラリー温度：340℃

SIM モニターイオン：m/z 313（パルミチン酸グリシジル）

m/z 337（リノール酸グリシジル）

m/z 339（オレイン酸グリシジル）

Dwell time：約0.3秒

<別紙2> グリシドール脂肪酸エステル分析結果

1. 食用油中のグリシドール脂肪酸エステル類濃度

食用油	製品情報		グリシドール脂肪酸エステル類, ppm ¹⁾			
			パルミチン酸 グリシジル	オレイン酸 グリシジル	リノール酸 グリシジル	合計 ²⁾
DAGを主成分とする油	製品A	ロット1	5.7	105	139	249
		ロット2	5.2	117	156	277
		ロット3	(4.0)	74	96	174
	製品B	ロット1	5.5	100	129	234
		ロット2	5.6	119	161	286
		ロット3	(3.7)	70	93	166
なたね油	製品A	ロット1	- ³⁾	-	-	-
		ロット2	-	-	-	-
		ロット3	-	(1.1)	-	(1.1)
	製品B	ロット1	-	-	-	-
		ロット2	-	-	-	-
		ロット3	-	-	-	-
大豆油	製品A	ロット1	-	-	-	-
		ロット2	-	-	-	-
		ロット3	-	-	-	-
	製品B	ロット1	-	-	-	-
		ロット2	-	-	-	-
		ロット3	-	-	-	-
コーン油	製品A	ロット1	-	(1.9)	(3.3)	(5.2)
		ロット2	-	(1.4)	(1.9)	(3.3)
		ロット3	-	(1.7)	(3.1)	(4.8)
	製品B	ロット1	-	(1.8)	(3.0)	(4.9)
		ロット2	-	(1.9)	(3.0)	(4.9)
		ロット3	(0.77)	(1.7)	(2.7)	(5.2)
こめ油	製品A	ロット1	-	(2.3)	(2.2)	(4.5)
		ロット2	-	(2.1)	(2.0)	(4.1)
		ロット3	-	(2.1)	(1.9)	(4.1)
	製品B	ロット1	(1.3)	(4.6)	(4.3)	(10)
		ロット2	(2.1)	7.4	6.7	16
		ロット3	(1.5)	5.4	(4.6)	11
紅花油	製品A	ロット1	-	(0.75)	-	(0.75)
		ロット2	-	-	-	-
		ロット3	-	-	-	-
	製品B	ロット1	-	(0.93)	-	(0.93)
		ロット2	-	-	-	-
		ロット3	-	(1.3)	-	(1.3)
ごま油	製品A	ロット1	-	-	-	-
		ロット2	-	-	-	-
		ロット3	-	-	-	-
	製品B	ロット1	-	-	-	-
		ロット2	-	-	-	-
		ロット3	-	-	-	-
綿実油	製品A	ロット1	-	(0.82)	-	(0.82)
		ロット2	-	(0.85)	-	(0.85)
		ロット3	-	-	-	-
	製品B	ロット1	-	(1.5)	(0.86)	(2.4)
		ロット2	-	(1.6)	(0.99)	(2.6)
		ロット3	-	(1.6)	(1.0)	(2.6)
ひまわり油	製品A	ロット1	-	(1.6)	-	(1.6)
		ロット2	-	(1.4)	-	(1.4)
		ロット3	-	(1.3)	-	(1.3)
	製品B	ロット1	-	(1.6)	(0.85)	(2.5)
		ロット2	-	(1.6)	(0.82)	(2.4)
		ロット3	-	(1.6)	(0.85)	(2.5)
オリーブ油	製品A	ロット1	-	-	-	-
		ロット2	-	-	-	-
		ロット3	-	-	-	-
	製品B	ロット1	-	-	-	-
		ロット2	-	-	-	-
		ロット3	-	-	-	-
パーム油	製品A	ロット1	-	-	-	-
		ロット2	-	-	-	-
		ロット3	-	-	-	-
	製品B	ロット1	-	-	-	-
		ロット2	-	-	-	-
		ロット3	-	-	-	-

1) 試料の定量限界は5ppm、検出限界は0.75ppmとした。試料濃度が定量限界未満であるが、検出限界以上である場合は、測定値に () を付した。

2) 定量限界未満の数値もそのままの値を用いて合計した。各測定値がいずれも定量限界未満である場合は、合計値に () を付した。

3) 検出限界未満

4) 本試験法は常温下で液状の植物油を適用範囲としている。したがって、常温下で固体のパーム油(製品A)については本試験法の適用範囲外である。

2. 食用油を原料に含む食品中のグリシドール脂肪酸エステル類濃度

食用油脂を原料に含む食品 ¹⁾	製品情報		抽出油脂中のグリシドール脂肪酸エステル類, ppm ²⁾				製品中のグリシドール脂肪酸エステル類, ppm ³⁾			
			パルミチン酸 グリシジル	オレイン酸 グリシジル	リノール酸 グリシジル	合計 ⁴⁾	パルミチン酸 グリシジル	オレイン酸 グリシジル	リノール酸 グリシジル	合計 ⁴⁾
マーガリン	製品A	ロット1	- ⁵⁾	(1.2)	-	(1.2)	- ⁵⁾	(0.87)	-	(0.87)
		ロット2	-	(1.1)	-	(1.1)	-	(0.80)	-	(0.80)
		ロット3	-	(1.3)	-	(1.3)	-	(1.0)	-	(1.0)
	製品B	ロット1	-	-	(0.97)	(0.97)	-	-	(0.71)	(0.71)
		ロット2	-	-	(0.89)	(0.89)	-	-	(0.68)	(0.68)
		ロット3	-	-	(0.94)	(0.94)	-	-	(0.72)	(0.72)
ファット スプレッド	製品A	ロット1	-	-	-	-	-	-	-	-
		ロット2	-	-	-	-	-	-	-	-
		ロット3	-	-	-	-	-	-	-	-
	製品B	ロット1	-	-	(0.87)	(0.87)	-	-	(0.60)	(0.60)
		ロット2	-	-	(0.82)	(0.82)	-	-	(0.56)	(0.56)
		ロット3	-	(0.82)	(1.2)	(2.1)	-	(0.56)	(0.85)	(1.4)
乳幼児用 調整粉乳	製品A	ロット1	-	-	-	-	-	-	-	-
		ロット2	-	-	-	-	-	-	-	-
		ロット3	-	-	-	-	-	-	-	-
	製品B	ロット1	-	(0.85)	-	(0.85)	-	(0.22)	-	(0.22)
		ロット2	-	(0.96)	-	(0.96)	-	(0.24)	-	(0.24)
		ロット3	-	(0.84)	-	(0.84)	-	(0.21)	-	(0.21)

1) 本試験法は常温下で液状の食用油を適用範囲としている。したがって、食用油を原料に含むマーガリン、ファットスプレッド及び乳幼児用調整粉乳については本試験法の適用範囲外であるため、得られた分析値の信頼性は低い。

2) 抽出油脂中の定量限界は5ppm、検出限界は0.75ppmとした。試料濃度が定量限界未満であるが、検出限界以上の場合は、測定値に()を付した。

3) 抽出油脂含量に基づく算出した製品中濃度。定量限界及び検出限界は、それぞれマーガリン(約3.7ppm、約0.56ppm)、ファットスプレッド(約3.3ppm、約0.50ppm)、乳幼児用調整粉乳(約1.2ppm、約0.18ppm)。試料濃度が定量限界未満であるが、検出限界以上の場合は、測定値に()を付した。

4) 定量限界未満の数値もそのままの値を用いて合計した。各測定値がいずれも定量限界未満である場合は、合計値に()を付した。

5) 検出限界未満

食品中のカドミウムの規格基準改正に係るその後の動きについて

平成 22 年 5 月 18 日
食品安全部基準審査課

1. 経 緯

昨年 10 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会食品規格部会において審議いただいた「食品中のカドミウムの規格基準の一部改正」については、同年 12 月の食品衛生分科会での審議を経て、本年 2 月に答申を得たところである。

本年 3 月初旬、平成 19 年度及び 20 年度に環境省が実施した「畑作物等指定要件検討基礎調査」について、カドミウム汚染地域の畑作物のカドミウム含有濃度データが含まれているにもかかわらず、当該調査結果が薬事・食品審議会での審議の際に提出されていないかったことは問題であるとの指摘がなされた。

2. 厚生労働省の対応

○ 平成 22 年 3 月

「食品に含まれるカドミウム」に関する Q & A に環境省調査結果への対応に関する質問を追加（Q12 及び Q13）。

○ 平成 22 年 4 月

- ・米のカドミウムに関する規格基準を改正（1.0ppm → 0.4ppm）。
- ・地方自治体に対して通知し、食品からのカドミウム摂取について、消費者への情報提供を要請。特に汚染地域を有する地方自治体においては、当該地域等で収穫される農産物を自家消費等により継続的に摂取する住民に配慮した情報提供を要請。
- ・農林水産省及び環境省に対して通知し、関係者による低減対策が推進されるよう要請。

○ 平成 22 年 5 月

薬事・食品衛生分科会食品規格部会に環境省調査結果を報告。

○ 平成 22 年 6 月

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会に環境省調査結果を報告予定。

畑作物指定要件等検討基礎調査について

環境省水・大気環境局土壌環境課

1 経緯

今後、米以外の食品についてもカドミウムに係る成分規格が設定され、農用地土壌汚染対策地域の指定要件を検討する必要があることを想定し、土壌と農作物のカドミウム含有量の相関関係を把握するための基礎データを取得するため、平成 19 から 20 年度にかけて、標記調査を実施したところ。

2 概要

《調査設計》

- 米以外の幅広い品目を対象として農作物と土壌中のカドミウム等を測定。
- 土壌と作物の相関を見極めることを優先し、個別地点情報については取得しないこととした。

《結果》

- 63 品目について、それぞれ 1 ～ 218 の土壌及び作物の試料が収集され、カドミウム含有量等のデータが得られた。
- 現在、収集した調査結果を基に、作物中カドミウム含有量に関連すると推定される土壌の性質（複数の抽出法による土壌中カドミウム含有量、陽イオン交換容量、リン酸吸収係数、土壌 pH(H₂O)、土壌 pH(KCl)、全炭素) と作物中のカドミウム含有量の相関関係を検討しているところ。

3 今後の課題

土壌の種類が農作物のカドミウム吸収に及ぼす影響や、カドミウム含有量以外の土壌の性質について測定することのプラス・マイナスといった課題もあり、今後も引き続き、収集した調査結果を基に、土壌中のカドミウム含有量と農作物中のカドミウム含有量との相関等について、検討を実施する予定である。

食品中の汚染物質に係る規格基準設定の基本的考え方

平成 20 年 7 月
食品規格部会決定

第 1 趣旨

現在、食品中の汚染物質低減対策については、国内に流通する食品（国産品、輸入品の別を問わない）中の汚染物質の汚染実態及び暴露状況等に鑑み、必要に応じ食品衛生法第 11 条に基づき、食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号。以下「規格基準」という。）が設定されているところであるが、規格基準の設定が直ちに必要でない汚染物質であっても、食品の安全性確保対策を推進するには、食品からの汚染物質の暴露を可能な限り低減することが有効であると考えられる。

については、食品中の汚染物質について、我が国における規格基準の設定に係る基本的な考え方を定めるとともに、規格基準が定められていない汚染物質の低減対策について整理することにより、より一層の食品の安全性の確保を図るものとする。

第 2 基本方針

我が国の食品中の汚染物質の規格基準の設定にあたっては、コーデックス規格が定められている食品については、我が国でも規格基準の設定を検討することとし、コーデックス規格を採用する。その際、国内に流通する食品中の汚染物質の汚染実態及び国民の食品摂取量等を踏まえ検討を行うが、それを採用することが困難である場合等は、以下の取り扱いとする。

- 一 我が国の食料生産の実態等からコーデックス規格を採用することが困難な場合は、関係者に対し汚染物質の低減対策に係る技術開発の推進等について要請を行うとともに、必要に応じて、関係者と連携し、ALARA の原則*に基づく適切な基準値又はガイドライン値等の設定を行うこと

* 「合理的に達成可能な範囲でできる限り低くする (ALARA の原則: As low as reasonably achievable)」との考え方。コーデックス委員会の食品汚染物質部会 (CCCF) において、食品中の汚染物質の最大基準値設定の際に用いられている。

とする。

- 一 国内に流通する食品中の汚染物質の汚染実態及び国民の食品摂取量等を踏まえると直ちに規格基準の設定が必要でないと判断される場合は、将来にわたって、適宜見直しの検討を行うこととする。

なお、コーデックスにおいて規格基準が定められていない場合においても、汚染物質の暴露に寄与の高い食品や、我が国に特有の汚染実態が見られる汚染物質については、その都度、規格基準の設定を検討することとする。

第3 規格基準の設定について、今後、検討を行う汚染物質の例

- (1) カドミウム
- (2) トータルアフラトキシン
- (3) アフラトキシンM1
- (4) 鉛
- (5) その他（健康被害の発生等により、緊急的に規格基準の設定が必要な汚染物質は、優先的に検討する）

第4 自主的な取組みの推進

厚生労働省は、我が国で食品中の汚染物質に係る各規格基準が策定されるまでの間、食品等事業者が、コーデックス委員会の食品中の汚染物質及び毒素の一般規格（**CODEX GENERAL STANDARD FOR CONTAMINANTS AND TOXINS IN FOODS : CODEX STAN 193-1995**）に定められている最大基準値（我が国で基準値が定められているものは除く。）を準拠するよう努めること等により、食品中の汚染物質の低減対策に努めるよう、推進することとする。

Codex における食品中の汚染物質低減及び基準値作成の考え方 (食品中の汚染物質及び毒素に関する Codex 一般規格 (GSCTF) 前文より抜粋)

1. 一般原則

食品中の汚染物質濃度は、合理的に達成可能な範囲で出来る限り低くなければならない。汚染を防止又は低減するために以下が有効。

- (1) 環境汚染対策等の汚染源対策
- (2) 生産・貯蔵・加工等における適切な技術の適用
- (3) 食品中の汚染物質等を除去するための適切な手法を適用

2. 規格の検討のために必要な情報

- － 毒性情報
- － 統計的に有意な実態調査データ
- － 食品の消費量データ
- － 汚染工程、製造・生産法、汚染の管理のための経済的な事項に関する情報
- － リスク評価、リスク管理の選択肢等に関する情報

3 基準値作成の規準

- (1) 重要な健康リスクがあり、貿易問題があるもののみに設定
- (2) 汚染物質等の摂取寄与が大きな食品に対してのみ設定
- (3) **ALARA** の原則に従って設定
- (4) 主たる生産国を含む複数の地域からの実態調査結果に基づいて設定

かび毒に関する調査研究の進捗状況

1 アフラトキシン M1* (AFM1)

(1) 調査研究の状況

- ① 平成 13 年度
 - ・国産牛乳の汚染実態調査 (2001 年の JECFA による毒性評価結果を受けて)
- ② 平成 15 年度
 - ・国産生乳の汚染実態調査 (飼料中のアフラトキシン B1 汚染の汚染頻度増加を受けて、飼料中のアフラトキシン B1 汚染が与える影響を考察)
- ③ 平成 19 年度
 - ・チーズ、バター中の AFM1 の分析法の確立および加工品への AFM1 の移行に関する文献調査
- ④ 平成 20 年度
 - ・輸入乳製品の汚染実態調査
 - ・モデル製品での加工品への AFM1 移行調査 (生乳→チーズ)
- ⑤ 平成 21 年度
 - ・乳中 AFM1 の機器分析法に関するコラボスタディ等
 - ・乳中 AFM1 の簡易試験法の検討

(2) 今後の予定

5 月 18 日の乳肉水産食品部会での審議を経て、食品安全委員会へ食品健康影響評価依頼を行う予定。

2 デオキシニバレノール (DON) 及びニバレノール (NIV)

(1) 調査研究の状況

- ① 平成 16~18 年
 - ・実験動物を用いた NIV の毒性実験 (ラットの 90 日間反復投与毒性試験)
 - ・小麦摂取による DON の暴露量推定
- ② 平成 19~21 年度
 - ・国産小麦中の DON/NIV の共汚染実態調査と加工による減衰に関する研究
 - ・トリコテセン系マイコトキシンの毒性評価の生物学的アプローチに関する研究 (DON/NIV の複合毒性に関する研究)
 - ・実験動物を用いた NIV 誘発 IgA 腎症モデルによる NIV の毒性影響及び評価・予防に関する研究
 - ・国産小麦摂取による NIV の暴露量推定

(2) 今後の予定

食品安全委員会の食品健康影響評価 (自ら評価) の結果を踏まえ、今後の対応について検討を行う予定。

*アフラトキシン B1 の代謝物

3 オクラトキシンA

(1) 調査研究の状況

- ① 平成 16～18 年度
 - ・ 毒性評価資料の収集
 - ・ 汚染実態調査（基礎調査）
- ② 平成 19～21 年度
 - ・ 汚染実態調査（詳細調査）
 - ・ 発がん性機序の動物実験系による解析など、毒性に関する研究
 - ・ 暴露評価
- ③ 平成 22 年度
 - ・ 遺伝毒性試験

(2) 今後の予定

食品安全委員会の食品健康影響評価（自ら評価）の結果を踏まえ、今後の対応について検討を行う予定。

4 フモニシン

(1) 調査研究の状況

- ① 平成 16～18 年度
 - ・ 毒性評価資料の収集
 - ・ 汚染実態調査（基礎調査）
- ② 平成 19～21 年度
 - ・ 汚染実態調査（詳細調査）
 - ・ 新生児ラットへのフモニシン暴露の薬物代謝機能に及ぼす影響など、毒性に関する研究
 - ・ 暴露評価
- ③ 平成 22 年度
 - ・ 汚染実態調査（フォローアップ調査）

(2) 今後の予定

調査研究結果が取りまとめ次第、今後の対応について検討を行う予定。

5 T-2 トキシン、シトリニン、ゼアラレノン

(1) 調査研究の状況

- 平成 22～24 年度
 - ・ 毒性評価資料の収集
 - ・ 汚染実態調査（基礎調査）

(2) 今後の予定

調査研究結果が取りまとめ次第、今後の対応について検討を行う予定。

府 食 第 2 6 1 号
平成 2 1 年 3 月 1 9 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 2 0 年 9 月 3 日 付 け 厚 生 労 働 省 発 食 安 第 0 9 0 3 0 0 1 号 を も っ て 貴 省 か ら 当 委 員 会 に 意 見 を 求 め ら れ た 総 ア フ ラ ト キ シ ン (ア フ ラ ト キ シ ン B₁、 B₂、 G₁ 及 び G₂) に 係 る 食 品 健 康 影 響 評 価 の 結 果 は 別 添 の と お り で す の で、 食 品 安 全 基 本 法 (平 成 1 5 年 法 律 第 4 8 号) 第 2 3 条 第 2 項 の 規 定 に 基 づ き 通 知 し ま す。

かび毒評価書

総アフラトキシン (アフラトキシン B₁、 B₂、 G₁ 及び G₂)

2009年3月

食品安全委員会

目次

	頁
○食品安全委員会委員名簿	6
○食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿	6
○他の専門調査会に属する専門委員	6
要約	6
I. 背景	7
1. 経緯	7
2. 現行規制等	7
(1) 国内規制	7
(2) 諸外国等の規制またはガイドライン値	7
II. 評価対象物質の概要	9
1. 名称、分子式、分子量、構造式	9
(1) アフラトキシン B ₁ (AFB ₁)	9
① 化学名	9
② 分子式	9
③ 分子量	9
④ 構造式	9
(2) アフラトキシン B ₂ (AFB ₂)	9
① 化学名	9
② 分子式	9
③ 分子量	9
④ 構造式	9
(3) アフラトキシン G ₁ (AFG ₁)	9
① 化学名	9
② 分子式	10
③ 分子量	10
④ 構造式	10
(4) アフラトキシン G ₂ (AFG ₂)	10
① 化学名	10
② 分子式	10
③ 分子量	10
④ 構造式	10
2. 物理化学的特性	10
3. 産生生物	11
4. 発見の経緯	11

III. 安全性に係る知見の概要	12
1. 実験動物等における体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)	12
(1) 実験動物及び動物組織	12
① 吸収	12
② 分布	12
③ 代謝	12
④ 排泄	13
(2) ヒト組織	14
2. 実験動物等における毒性 (AFB ₁)	15
(1) 急性毒性	15
(2) 慢性毒性・発がん性	16
① 82週間発がん性試験 (ラット、混餌投与)	16
② 104週間発がん性試験 (ラット、混餌投与)	16
③ 生涯投与発がん性試験 (ラット、混餌投与)	17
④ 生涯投与発がん性試験 (ラット、混餌投与)	17
⑤ 88週間発がん性試験 (ラット、混餌投与)	18
⑥ 82週間発がん性試験 (ラット、強制経口投与)	18
⑦ 78週間発がん性試験 (ラット、強制経口投与)	18
⑧ 86週間発がん性試験 (ラット、強制経口投与)	18
⑨ 500日間発がん性試験 (ラット、強制経口投与)	19
⑩ 104週間発がん性試験 (ラット、強制経口投与)	19
⑪ 104週間発がん性試験 (ラット、強制経口投与)	19
⑫ 66週間発がん性試験 (ラット、強制経口投与)	20
⑬ 90週間発がん性試験 (ラット、飲水投与)	20
⑭ 46週間発がん性試験 (ラット、腹腔内投与)	20
⑮ 65週間発がん性試験 (ラット、皮下投与)	20
⑯ 58週間発がん性試験 (ラット、皮下投与)	20
⑰ 70週間発がん性試験 (マウス、混餌投与)	21
⑱ 24週間発がん性試験 (マウス、腹腔内投与)	21
⑲ 24週間発がん性試験 (マウス、腹腔内投与)	21
㉑ 82週間発がん性試験 (マウス、腹腔内投与)	21
㉒ 15カ月間発がん性試験 (トランスジェニックマウス、腹腔内投与)	22
㉓ 78週間発がん性試験 (ハムスター、強制経口投与)	22
㉔ 発がん性試験 (サル、腹腔内及び経口投与)	22
㉕ 172週間発がん性試験 (ツバイ、混餌投与)	22
㉖ その他	23
(3) 生殖発生毒性	25
① 生殖毒性試験 (ラット、強制経口投与)	25

- ② 生殖毒性試験（ラット、強制経口投与） 25
- ③ 生殖毒性試験（ラット、腹腔内投与） 25
- ④ *in vitro* 生殖毒性試験（ラット） 25
- ⑤ 生殖毒性試験（マウス、混餌投与） 25
- ⑥ 生殖毒性試験（ウサギ、強制経口投与） 25
- ⑦ 生殖毒性試験（ミンク、混餌投与） 26
- ⑧ 発達神経毒性試験（ラット、皮下投与） 26
- ⑨ 発達神経毒性試験（ラット、腹腔内投与） 26
- ⑩ 発生毒性試験（ラット、皮下投与） 26
- ⑪ *in vitro* 発生毒性試験（ラット） 26
- ⑫ 発生毒性試験（マウス、腹腔内投与） 27
- ⑬ 発生毒性試験（マウス、強制経口投与） 27
- ⑭ 発生毒性試験（マウス、強制経口投与） 27
- ⑮ 発生毒性試験（ニワトリ） 27
- (4) 遺伝毒性 27
 - ① AFB1 の遺伝毒性試験 27
 - ② AFB1 の遺伝毒性の活性への修飾因子に関する試験 28
 - ③ AFB1 誘発腫瘍における癌原遺伝子及び腫瘍抑制遺伝子に関する試験 28
- (5) その他 29
 - ① AFB1 の発がん性を修飾する因子 29
 - ② 免疫毒性 30
- 3. ヒトにおける知見（AFB1） 31
 - (1) 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄） 31
 - (2) 急性毒性 32
 - (3) 発がん性 33
 - ① 記述調査 33
 - ② コホート調査 33
 - ③ 症例対照調査 35
 - (4) 生殖発生毒性 35
 - (5) 遺伝毒性等 36
 - ① 尿中及び組織中における DNA 付加体 36
 - ② タンパク質付加体 37
 - ③ DNA への結合の修飾因子 38
 - ④ ヒト肝細胞癌における p53 腫瘍抑制遺伝子の突然変異 38
 - ⑤ ヒト肝細胞癌におけるその他の遺伝的変化 38
 - (6) その他 39
- 4. AFB1 以外のアフラトキシンに関する知見 39
 - (1) アフラトキシン B₂ (AFB2) 39

- ① 代謝 39
- ② 遺伝毒性 39
- ③ 発がん性 40
- (2) アフラトキシン G₁ (AFG1) 40
 - ① 代謝 40
 - ② 遺伝毒性 40
 - ③ 発がん性 41
- (3) アフラトキシン G₂ (AFG2) 41
 - ① 遺伝毒性 41
 - ② 発がん性 42
- 5. 発がんリスクの推定（AFB1） 42
 - (1) JECFA 43
 - (2) EFSA 44
- 6. 暴露状況 44
 - (1) 汚染実態 44
 - (2) 暴露量の推計（AFB1） 48
- IV. 食品健康影響評価 50
 - <別紙1：検査値等略称> 52
 - <別紙2：2004～2006 年度に実施されたアフラトキシン汚染実態調査結果> 53
 - <参照> 54
 - <参考資料>我が国におけるアフラトキシンの暴露量及び発がんリスクの試算 55

<審議の経緯>

- 2008年 9月 3日 厚生労働大臣より食品中の総アフラトキシンに係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
- 2008年 9月 11日 第254回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 10月 14日 第9回かび毒・自然毒等専門調査会
- 2008年 11月 17日 第10回かび毒・自然毒等専門調査会
- 2009年 2月 5日 第272回食品安全委員会（報告）
- 2009年 2月 5日 より 3月 6日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 3月 16日 かび毒・自然毒等専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
第278回食品安全委員会（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

<食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿>

佐竹元吉（座長）	塩見一雄
高島浩介（座長代理）	渋谷 淳
荒川 修	豊田正武
大島泰克	伏谷伸宏
河合賢一	矢部希見子
熊谷 進	山浦由郎
合田幸広	芳澤宅賢
小西良子	

<他の専門調査会に属する専門委員>

広瀬明彦
本間正充
（2008年11月17日 第10回かび毒・自然毒等専門調査会）

要 約

総アフラトキシン（アフラトキシン B₁、B₂、G₁及び G₂）について、JECFA、EFSA 及び IARC の資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、体内動態試験、急性毒性試験、慢性毒性・発がん性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、ヒトにおける疫学調査結果等である。

アフラトキシン B₁（AFB₁）の遺伝毒性については、*in vitro*及び *in vivo*ともに広範な試験が実施されており、そのほとんどにおいて陽性の結果が得られている。

発がん性については、ほとんどの動物種において肝臓が標的器官であり、肝細胞癌が最も多く認められた。

非発がん毒性については、実験動物において生殖パラメーターの異常、催奇形性、免疫毒性などが認められた。

人における疫学調査のほとんどにおいて AFB₁ 暴露と肝細胞癌との相関が指摘されている。これらの調査はアフラトキシンの暴露量が多く、かつ、HBV の罹患率が高い地域で実施されており、HBV 感染はリスク因子であることが示唆されている。

AFB₁ 以外のアフラトキシンについては、アフラトキシン G₁ では遺伝毒性及び発がん性が認められた。アフラトキシン B₂ 及び G₂ に関するデータは限られている。

IARC では、自然界で生じるアフラトキシン混合物はヒトに対して発がん性がある物質（グループ1）と分類している。

上記のことから、総アフラトキシンは遺伝毒性が関与すると判断される発がん物質であり、発がんリスクによる評価が適切であると判断された。一方、非発がん影響に関しては、TDI を設定するための定量的評価に適用できる報告はなく、非発がん性を指標とした TDI を求めることは困難と判断された。発がんリスクについては、人の疫学調査の結果から、体重 1kg あたり 1 ng/日の用量で生涯にわたり AFB₁ に経口暴露した時の肝臓癌が生じるリスクとして、HBsAg 陽性者では 0.3 人/10 万人/年（不確実性の範囲 0.05～0.5 人/10 万人/年）、HBsAg 陰性者では 0.01 人/10 万人/年（不確実性の範囲 0.002～0.03 人/10 万人/年）となった。

暴露量の推定結果から、AFB₁ に対して 10 µg/kg を検出限界として規制をしている現状においては、落花生及び木の実（アーモンド、ヘーゼルナッツ、ピスタチオ）について、総アフラトキシンの規格基準を設定することによる食品からの暴露量に大きな影響はなく、現状の発がんリスクに及ぼす影響もほとんどないものと推察された。しかしながら、アフラトキシンは遺伝毒性が関与すると判断される発がん物質であり、食品からの総アフラトキシンの摂取は合理的に達成可能な範囲で出来る限り低いレベルにするべきである。汚染実態調査の結果、BG グループの汚染率が近年高くなる傾向が見られていることを考慮すると、落花生及び木の実について、発がんリスク及び実行可能性を踏まえ適切に総アフラトキシンの基準値を設定する必要がある。

1. 背景

1. 経緯

現在、我が国においては、アフラトキシン B₁ (AFB₁) を検出した食品は食品衛生法第 6 条第 2 号に違反するものとして規制されているところであるが、コーデックス委員会における木の実へのアフラトキシンの規格策定の動き等を受け、厚生労働省では平成 16 年度から厚生労働科学研究費等で食品中のアフラトキシンについて調査研究を行ってきた。

当該調査研究の結果を踏まえ、2008 年 7 月 8 日に厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会食品規格部会において審議が行われた結果、

- ① 落花生について、AFB₁、アフラトキシン B₂ (AFB₂)、アフラトキシン G₁ (AFG₁) 及びアフラトキシン G₂ (AFG₂) の複合汚染が増加していること
- ② 我が国で流通する落花生において AFB₁ より AFG₁ の汚染濃度が高い場合があること
- ③ 我が国は、木の実の輸入国であること

等に鑑み、現在の規制に加えて、今後、落花生及び木の实 (アーモンド、ヘーゼルナッツ、ピスタチオ) について、コーデックス規格と同様に総アフラトキシン (AFB₁、AFB₂、AFG₁ 及び AFG₂) の規格基準の設定を検討すると結論が得られた。

この結論を受け、食品安全委員会は、厚生労働省より、食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品中の総アフラトキシンに係る食品健康影響評価について意見を求められた。(参照 1)

2. 現行規制等

(1) 国内規制

全ての食品において、AFB₁ が不検出 (昭和 46 年 3 月 16 日付環食第 128 号) (総アフラトキシンに関する規制なし)

(2) 諸外国等の規制またはガイドライン値

諸外国等における規制またはガイドライン値は表 1～4 に示すとおりである。

表 1 コーデックス委員会 (CODEX STAN 193-1995, REV. 3-2007)

食品	総アフラトキシンの最大基準値 (µg/kg)
落花生 (加工原料用)	15
直接消費用の実 (アーモンド、ヘーゼルナッツ、ピスタチオ)	10
加工用木の实 (アーモンド、ヘーゼルナッツ、ピスタチオ)	15

表 2 米国 (Compliance Policy Guide)

食品	総アフラトキシンの最大基準値 (µg/kg)
全ての食品	20
ブラジルナッツ	20
落花生及び加工品	20
ピスタチオ	20

表 3 オーストラリア (Food Standards Code 1.4.1)

食品	総アフラトキシンの最大基準値 (µg/kg)
落花生	15
木の实	15

表 4 EU (COMMISSION REGULATION (EC) No 1881/2006)

食品	最大基準値 (µg/kg)	
	AFB ₁	総アフラトキシン
1. 落花生であって、人が直接食べる、または食品の原材料として用いられる前に、選別やその他の物理的処理が行われるもの	8.0	15.0
2. ナッツ類であって、人が直接食べる、または食品の原材料として用いられる前に、選別やその他の物理的処理が行われるもの	5.0	10.0
3. 落花生、ナッツ類及びそれらの加工品で人が直接食べるもの、または食品の原材料として用いられるもの	2.0	4.0
4. 乾燥果実であって、人が直接食べる、または食品の原材料として用いられる前に、選別やその他の物理的処理が行われるもの	5.0	10.0
5. 乾燥果実及びそれらの加工品で人が直接食べるもの、または食品の原材料として用いられるもの	2.0	4.0
6. 穀類及びそれらの加工品 (穀類の加工品を含む製品を含む) (7、9 及び 10 の食品を除く)	2.0	4.0
7. トウモロコシであって、人が直接食べる、または食品の原材料として用いられる前に、選別やその他の物理的処理が行われるもの	5.0	10.0
8. 以下の種類のスパイス類 唐辛子類 (乾燥したものであって、チリ、粉唐辛子、カイエン、パプリカを含む) コショウ類 (白及び黒コショウを含む) ナツメグ ショウガ ターメリック	5.0	10.0
9. 穀類を原材料とする食品及び乳幼児用ベビーフード	0.10	
10. 乳幼児向け特殊医療目的の栄養食品	0.10	

(参照 3)

11. 評価対象物質の概要

1. 名称、分子式、分子量、構造式

(1) アフラトキシン B₁ (AFB₁)

① 化学名

CAS (No. 1162-65-8)

和名：(6a*R*,9a*S*)-2,3,6a,9a-テトラヒドロ-4-メトキシシクロペンタ[d]フロ-
[3',2':4,5]フロ[2,3-*h*][*L*]ベンゾピラン-1,11-ジオン(9CI)

英名：(6a*R*,9a*S*)-2,3,6a,9a-Tetrahydro-4-methoxycyclopenta[d]furo-
[3',2':4,5]furo[2,3-*h*][*L*]benzopyran-1,11-dione (9CI)

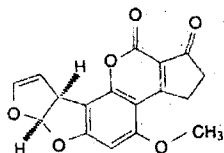
② 分子式

C₁₇H₁₂O₆

③ 分子量

312.3

④ 構造式



(2) アフラトキシン B₂ (AFB₂)

① 化学名

CAS (No. 7220-81-7)

和名：(6a*R*,9a*S*)-2,3,6a,8,9,9a-ヘキサヒドロ-4-メトキシシクロペンタ [d]-
フロ[3',2':4,5]フロ[2,3-*h*][*L*]ベンゾピラン-1,11-ジオン(9CI)

英名：(6a*R*,9a*S*)-2,3,6a,8,9,9a-Hexahydro-4-methoxycyclopenta[d]-
furo[3',2':4,5]furo[2,3-*h*][*L*]benzopyran-1,11-dione (9CI)

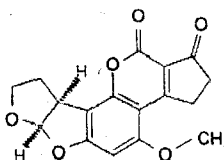
② 分子式

C₁₇H₁₄O₆

③ 分子量

314.3

④ 構造式



(3) アフラトキシン G₁ (AFG₁)

① 化学名

CAS (No. 1165-39-5)

和名：(7a*R*,10a*S*)-3,4,7a,10a-テトラヒドロ-5-メトキシ-1*H*,12*H*-フロ-
[3',2':4,5]フロ[2,3-*h*]ピラノ[3,4-*d*][*L*]ベンゾピラン-1,12-ジオン(9CI)

英名：(7a*R*,10a*S*)-3,4,7a,10a-Tetrahydro-5-methoxy-1*H*,12*H*-furo-
[3',2':4,5]furo[2,3-*h*]pyrano[3,4-*d*][*L*]benzopyran-1,12-dione (9CI)

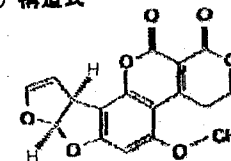
② 分子式

C₁₇H₁₂O₇

③ 分子量

328.3

④ 構造式



(4) アフラトキシン G₂ (AFG₂)

① 化学名

CAS (No. 7241-98-7)

和名：(7a*R*,10a*S*)-3,4,7a,9,10,10a-ヘキサヒドロ-5-メトキシ-1*H*,12*H*-フロ
[3',2':4,5]フロ[2,3-*h*]ピラノ[3,4-*d*][*L*]ベンゾピラン-1,12-ジオン(9CI)

英名：(7a*R*,10a*S*)-3,4,7a,9,10,10a-Hexahydro-5-methoxy-1*H*,12*H*-furo
[3',2':4,5]furo[2,3-*h*]pyrano[3,4-*d*][*L*]benzopyran-1,12-dione (9CI)

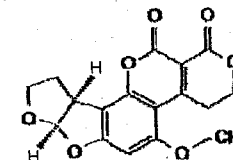
② 分子式

C₁₇H₁₄O₇

③ 分子量

330.3

④ 構造式



(参照13)

2. 物理化学的特性

物理的性状：無色から淡黄色の結晶。紫外線照射下で強い蛍光を発し青色 (Blue) のものが B グループ、緑色 (Green) のものが G グループと命名された。AFB₁ 及び AFB₂ は青色、AFG₁ は緑色、AFG₂ は青緑色の蛍光を発する。

融点：表 5 参照

吸収スペクトル：表 5 参照

溶解性：水にはわずかに溶解 (10~30 µg/mL)

非極性溶媒には不溶性

中程度の極性を有する有機溶媒 (クロロホルム等)、メタノール及びジメチルスルホキシドには易溶性

安定性：食品中のアフラトキシンは安定性が極めて高く、通常の加熱調理条件等

ではほとんど分解されない。純粋なアフラトキシンは酸素存在下での紫外線照射、強酸条件下 (pH 3 以下) や強アルカリ条件下 (pH 10 以上) 等の強い条件下では分解されるとされている。

反応性：アルカリ条件下では、ラクトン環が開くが、可逆的反應である (酸を加えると閉環する)。アルカリ条件下で加熱すると、ラクトン環が開いて、脱炭酸が起こり分解し、さらにメトキシル基が脱離して芳香環化する。

表 5 アフラトキシンの融点及び紫外外部吸収

名称	融点 (°C)	紫外外部吸収 (エタノール)	
		λ_{\max} (nm)	ϵ (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)
AFB1	268~269 (分解)	223	25,600
		265	13,400
		362	21,800
AFB2	286~289 (分解)	265	11,700
		363	23,400
AFG1	244~246 (分解)	243	11,500
		257	9,900
		264	10,000
		362	16,100
AFG2	237~239 (分解)	265	9,700
		363	21,000

(参照9、13)

3. 産生生物

アフラトキシンは主に真菌類の不完全菌類に属するかびである *Aspergillus flavus* 及び *Aspergillus parasiticus* によって産生される二次代謝産物の毒素である。これらの菌は、土壌や食品など自然界に広く分布する。アフラトキシンを産生する主要な菌の種類及び産生するかび毒については表 6 に示されている。

表 6 食品ににおけるアフラトキシンの産生に関連する主要な *Aspergillus* 属かびの種類

	かび毒の産生		主要な発生源	地理的分布
	AFB	AFG		
<i>A. flavus</i>	+	-	各種食品	温暖な地域
<i>A. parasiticus</i>	+	+	落花生	特定の地域
<i>A. nomius</i>	+	+	蜂	米国、タイ

AFB: アフラトキシン B グループ AFG: アフラトキシン G グループ (参照13)

4. 発見の経緯

アフラトキシンは、1960年に英国で10万羽以上の七面鳥が死亡した中毒事件の原因物質として、飼料に使用されていたブラジル産ピーナツミールから発見された。主な産生菌である *A. flavus* (アスペルギルス フラバス) の毒素 (毒: toxin) という意味から、アフラトキシン (Aflatoxin) と命名された。(参照9)

III. 安全性に係る知見の概要

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) (1998 及び 2008 年)、欧州食品安全機関 (EFSA) (2007 年)、国際がん研究機関 (IARC) (1993 及び 2002 年) の資料等を基に、安全性に関する主な科学的知見を整理した。(参照11, 12, 13, 14, 15)

検査値等略称は別紙1に示されている。

1. 実験動物等における体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)

(1) 実験動物及び動物組織

① 吸収

AFB1 は、ヒツジ及びラットでは消化管から吸収され、血液を介して輸送された。ラットでは、AFB1 の気管内注入後の吸収は経口投与よりも速やかであったが、体内分布及び排泄パターンには、投与経路の影響はみられなかった。

AFB1 をラット血漿と混和、または AFB1 をラットに腹腔内投与した結果、AFB1 は主要な輸送タンパク質であると考えられているアルブミンと非共有結合した。(参照12)

② 分布

静脈内投与後の AFB1 の挙動を動物種間で比較した結果、ラット及びサル (AFB1 の急性毒性に対して感受性が高い) では、マウス (感受性が低い) に比してアフラトキシンの分布容積は大きく、血漿及び肝臓中濃度が高く、血漿での消失半減期も長かった。

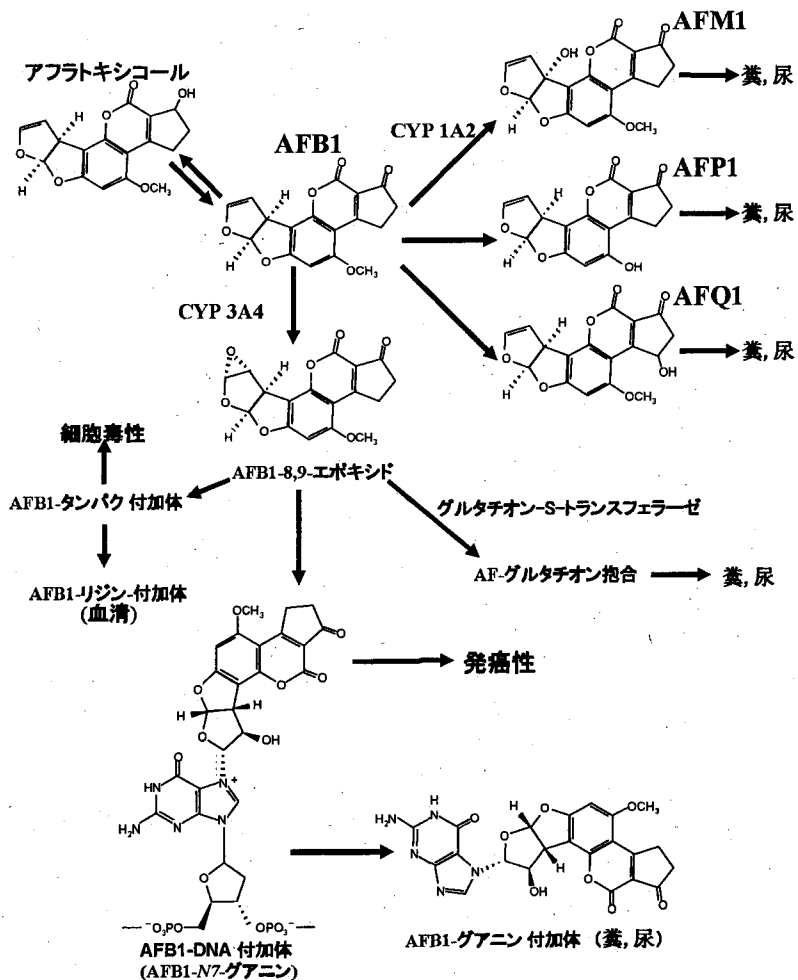
ラットに 20 µg の ¹⁴C-AFB1 を腹腔内投与した結果、乳汁中に主として AFB1 の水酸化体であるアフラトキシン M₁ (AFM1) (図1参照) が排泄された。AFM1 は、乳児ラットの肝臓及び肺にタンパク質及び RNA 等の高分子化合物と結合した形で存在したが、DNA との結合は検出されなかった。AFM1 は種々の哺乳動物 (ヒツジ、ヤギ、乳牛) において乳汁中に排泄されることが認められている。

ラットに 7 mg/kg 体重の ¹⁴C-AFB1 を腹腔内または経口投与した結果、投与30分後に肝臓で AFB1 及び AFM1 の濃縮が認められたが、24時間後にはいずれも痕跡量に減少した。マウスを用いた全身オートラジオグラフィによる体内分布試験では、AFB1 及び代謝物は鼻腺、網膜色素細胞、ハーダー腺色素中に濃縮された。ウシのメラニンを用いた *in vitro* の試験では、未変化の AFB1 と色素との可逆的結合が認められた。(参照12)

③ 代謝

生体内において AFB1 はミクロソーム系により、AFM1、アフラトキシン P₁ (AFP1)、アフラトキシン Q₁ (AFQ1) 及び活性代謝物と推定される AFB1-8,9-エポキシド等、種々の代謝物に代謝される (図1参照) が、動物種間でこれら代

図1 AFB1の主な代謝経路



2. 実験動物等における毒性 (AFB1)

(1) 急性毒性

経口投与による半数致死量 (LD₅₀) は表7に示されている。

AFB1はヒト及び実験動物で急性肝毒性を引き起こすことが認められている。

雄のウサギにAFB1及びAFB2の混合物が、総量として0~10mg/kg体重となるように24時間間隔で半量ずつ皮膚に局所投与され、初回投与48時間後の肝臓の所見が評価された。16 µg/kg体重以上の投与では、いずれも肝障害が誘発さ

れ、グリコーゲンの減少がみられた。さらに、1,400 µg/kg体重以上の場合には、10匹中8例に肝細胞の脂肪変性を伴う小葉中間帯壊死、細胞質の硝子様好酸性変化が認められた。一方、50 µg/kg体重未満の投与では肝臓に病変は認められなかった。(参照2、9、12)

表7 各種動物におけるAFB1のLD₅₀

動物種	LD ₅₀ 値 (mg/kg体重)
ラット (雄)	5.5~7.2
ラット (雌)	7.4~17.9
マウス	9.0
ウサギ	0.3-0.4
サル	2.2~7.8
ブタ	0.62~1.0
イヌ	0.5~1.0
ヒツジ	1.0~2.0
ニワトリ	6.5
ニジマス	0.8

(2) 慢性毒性・発がん性

① 82週間発がん性試験 (ラット、混餌投与)

Fischer ラット (一群雌雄各25匹)に、AFB1を0、15、300、1,000 µg/kg飼料の濃度で52週間または腫瘍発生時まで混餌投与 (基礎飼料: 半合成飼料) する発がん性試験が実施された。さらに一群 (雌雄各25匹) を設定し、AFB1を1,000 µg/kg飼料の濃度で14週間混餌投与した後、15週から試験終了まで対照飼料で飼育した。

肝細胞癌の発生頻度及び発生時期は表8に示されている。

15 µg/kg飼料以上投与群の雌雄で肝細胞癌、肝細胞腺腫、肝前癌病変 (変異肝細胞巢) が認められた。また、15 µg/kg飼料投与群の雄1例に、投与68週で結腸腺癌が認められた。1,000 µg/kg飼料の14週間投与群の試験82週における肝細胞癌の発生頻度は、雄で1/16、雌で1/13であった。(参照12)

表8 肝細胞癌の発生頻度及び発生時期

投与量 (µg/kg 飼料)	0	15	300	1,000	
雄	発生頻度	0/25	12/12	6/20	18/22
	発生時期 (週)		68	35~52	35~41
雌	発生頻度	0/25	13/13	11/11	4/4
	発生時期 (週)		80	60~70	64

② 104週間発がん性試験 (ラット、混餌投与)

雄のFischer ラットに、0、1、5、15、50、100 µg/kg飼料の濃度でAFB1を混餌投与 (基礎飼料: 半合成飼料) し、臨床症状の悪化が観察されるまで投与を継続する発がん性試験が実施された。

肝細胞癌及び過形成細胞巢の発生頻度及び発生時期は表9に示されている。

全投与群において、肝前癌病変（過形成細胞巣及び変異肝細胞巣）及び肝細胞癌の発生頻度が用量及び投与期間に依存して増加した。（参照12）

表9 肝細胞癌及び過形成細胞巣の発生頻度及び発生時期

投与量 (µg/kg 飼料)	0	1	5	15	50	100	
過形成細胞巣	発生頻度	1/18	7/22	5/22	13/22	15/25	12/28
肝細胞癌	発生頻度	0/18	2/22	1/22	4/21	20/25	28/28
	発生時期 (週)	-	104	93	96	82	54

③ 生涯投与発がん性試験（ラット、混餌投与）

Wistar ラット（一群雄 16～26 匹）に、0、250、500 または 1,000 µg/kg 飼料の AFB1 を 147 日間混餌投与し、その後は死亡まで基礎飼料を摂取させる発がん性試験が実施された。

肝細胞癌及び腎細胞腫瘍の発生頻度及び平均発生時期は表 10 に示されている。

0、250、500 及び 1,000 µg/kg 飼料 投与群における 100 日以上生存率は、それぞれ 24/26、13/16、18/18 及び 14/17 であった。無処置群を除く全投与群で肝細胞癌及び腎細胞腫瘍が認められた。100 日以上生存した投与群の動物の肝臓には、過形成結節も観察された。また、腎細胞腫瘍では明細胞及び顆粒細胞を含む種々の細胞から構成される乳頭状、管状及び胞巣状の増殖巣を形成し、一部の腎臓では尿細管の好塩基性の過形成性尿細管も観察された。（参照 12）

表 10 肝細胞癌及び腎細胞腫瘍の発生頻度及び平均発生時期

投与量 (µg/kg 飼料)	0	250	500	1,000	
肝細胞癌	発生頻度	0/24	8/13	13/18	12/14
	発生時期 (日)	-	742	622	611
腎細胞腫瘍	発生頻度	0/24	3/13	5/18	8/14
	発生時期 (日)	-	783	696	603

④ 生涯投与発がん性試験（ラット、混餌投与）

Porton ラット（一群雌雄各 6～36 匹）に、0、100 または 500 µg/kg 飼料のアフラトキシン（AFB1：10,000 µg/kg 飼料、AFB2：200 µg/kg 飼料を含む飼料を用いて調製）を生涯混餌投与、または雄ラットに 5,000 µg/kg 飼料の AFB1 を最初の 1～9 週間投与し、その後対照飼料を摂取させる発がん性試験が実施された。

生涯投与における肝細胞癌の発生頻度は表 11 に示されている。

雄ラットに 5,000 µg/kg 飼料の AFB1 を 1～9 週間投与した結果、肝細胞癌の発生頻度が投与期間に関連して増加した（1 週で 0/13、3 週で 3/20、6 週で 12/19、9 週で 6/6）。本試験では肝細胞癌のほかにも少数であるが腎臓（腎盂の移行上皮腺腫及び癌：5/53）、胃（腺胃癌：2/53）、肺及び唾液腺にも腫瘍が認められた。（参照 12）

表 11 生涯投与における肝細胞癌発生頻度

投与量 (µg/kg 飼料)	0	100	500
雄	0/46	17/34	25/25
雌	0/34	5/30	26/33

⑤ 88 週間発がん性試験（ラット、混餌投与）

ラット（系統不明、一群雄 30 匹）に、0 または 1,000 µg/kg 飼料の AFB1 を 15 週間混餌投与後、16 週から 88 週まで対照飼料を摂取させる発がん性試験が実施された。

投与開始 16 週後で投与群の動物に空胞化した肝細胞巣が観察され、68 週後には肝細胞癌が認められた。88 週間における肝細胞癌の累積発生数は 40% に達した。（参照 12）

⑥ 82 週間発がん性試験（ラット、強制経口投与）

Fischer ラット（一群雌雄各 30 匹）に、0 または 80 µg/ラット/日の AFB1 を溶媒としてジメチルスルホキシド（DMSO）を用いて 5 日間強制経口投与、または 40 µg/ラット/日の AFB1 を 10 日間強制経口投与する発がん性試験が実施された。

80 µg/ラット/日投与群では、最終投与後 14 日間投与群の雄全例が死亡した。雌の死亡率は試験 35 週で 11/30 であった。82 週まで生存した雌 16 匹中 2 例に肝細胞腺腫、3 例に肝前癌病変（変異肝細胞巣）が認められた。

40 µg/ラット/日投与群では、急性毒性による死亡はみられなかった。試験 35 または 82 週まで生存した動物における肝細胞癌の発生率は、雄で 4/20、雌で 0/20、82 週での肝細胞腺腫の発生率は雄で 1/19、雌で 6/17 であり、雌雄に肝前癌病変（変異肝細胞巣）が認められた。

雄ラット（20～22 匹）に 5 mg/kg 体重（LD₅₀ 値）の AFB1 を単回強制経口投与した結果、69 週まで生存した 5 匹中 1 例に肝細胞腺腫、3 例に肝前癌病変（変異肝細胞巣）が認められた。（参照 12）

⑦ 78 週間発がん性試験（ラット、強制経口投与）

Fischer ラット（一群雄 10～20 匹）に、0、25、37.5 または 70 µg/ラット/日の AFB1 を 2～8 週間強制経口投与（4～5 回/週、溶媒：DMSO）する、発がん性試験が実施された。なお、各群の AFB1 の総投与用量は 0、500、630、1,000、1,500 µg/ラットであった。

肝細胞癌の発生頻度及び発生時期は表 12 に示されている。

全投与群において肝細胞癌が高頻度に認められ、肝前癌病変（過形成細胞巣及び変異肝細胞巣）も観察された。（参照 12）

表 12 肝細胞癌の発生頻度及び発生時期

総投与量 (µg/ラット)	0	500	630	1,000	1,500
発生頻度	0/10	7/7	2/4	18/18	17/17
発生時期 (週)	-	74	75	42～58	42～46

⑧ 86 週間発がん性試験（ラット、強制経口投与）

Wistar ラット（一群雄 18～36 匹）に、0 または 50 µg/ラットの AFB1 を週 2

回4週間強制経口投与(溶媒:DMSO)した後、0または75 µg/ラットのAFB1を週2回10週間強制経口投与し、最長86週間飼育する発がん性試験が実施された。

投与開始44週以降、総投与量1,900 µgで70%の動物に肝細胞癌及び肝細胞・胆管細胞癌が誘発された。投与開始15週後から変異肝細胞巢(明細胞、好酸性細胞及び強好塩基性細胞のγ-グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)陽性巢)が認められ、時間と共にその数及びサイズが増大し、過形成性結節の形成が認められた。(参照12)

⑨ 500日間発がん性試験(ラット、強制経口投与)

Wistarラット(一群雌雄各25匹)に、0、100 µg/ラット(雄)または75 µg/ラット(雌)のAFB1を週2回5週間強制経口投与(溶媒:DMSO)した後、0、20 µg/ラット(雄)または15 µg/ラット(雌)のAFB1を週2回10週間強制経口投与し、投与群の動物は最長486日間、対照群は最長500日間飼育する発がん性試験が実施された。

AFB1投与群の腫瘍発生頻度及び発生時期は表13に示されている。

AFB1投与群では、投与休止184日後からすべての動物に前癌性巣状病変(増殖性)が認められ始め、386日以降には肝細胞癌の発生が認められた。肝細胞癌の多くが胆管細胞腺腫を伴っていた。AFB1によって誘発された肝細胞癌発生過程では、肝臓及び糞中のポルフィリン増加、肝臓のGGT濃度の上昇を伴った。(参照12)

表13 腫瘍発生頻度及び発生時期

	良性肝腫瘍		悪性肝腫瘍	
	発生時期(日)	発生頻度	発生時期(日)	発生頻度
雄	265	14/22	386	8/8
雌	295	10/26	417	5/8

⑩ 104週間発がん性試験(ラット、強制経口投与)

Wistarラット(一群雌66~120匹)に、0または5,000 µg/kg体重のAFB1を単回強制経口投与(溶媒:オリーブオイル)する発がん性試験が実施された。

AFB1投与群では、投与数日後に29匹が死亡し、52~104週後までに8匹が死亡した。投与8週後には変異肝細胞巢(虎斑状細胞巢)が認められ、その数及びサイズは104週後まで増加した。投与78週後まで生存した動物の10/26に肝細胞腺腫(腫瘍性結節)の発生がみられた。(参照12)

⑪ 104週間発がん性試験(ラット、強制経口投与)

Wistarラット(一群15~30匹)に、0または50 µg/ラットのAFB1を週2回4週間強制経口投与(溶媒:DMSO)した後、0または75 µg/ラットのAFB1を10週間投与する発がん性試験が実施された。

AFB1投与群では、投与開始22週後から前癌性肝細胞巢(明細胞、混合細胞、及び慢性好塩基性及び虎斑状細胞巢)が認められた。(参照12)

⑫ 66週間発がん性試験(ラット、強制経口投与)

Fischerラット(一群雄56匹)に、0または25 µg/ラットのAFB1を週5回8週間強制経口投与(溶媒:DMSO)、もしくは0または70 µg/ラットのAFB1を2週間に9回強制経口投与する発がん性試験が実施された。

肝の腫瘍性結節と肝細胞癌の発生頻度及び発生時期は表14に示されている。

25 µg/ラットの8週間投与群では、前癌性肝細胞巢が最終投与2週後に観察されたのに対して、70 µg/ラットの2週間投与群で同所見が認められたのは6~14週後であった。(参照12)

表14 肝の腫瘍性結節と肝細胞癌の発生頻度及び発生時期

投与量(投与期間)	25 µg/ラット(8週間)		70 µg/ラット(2週間)	
	発生時期(週)	発生頻度	発生時期(週)	発生頻度
肝の腫瘍性結節	32	6/10	66	3/13
肝細胞癌	47	3/10	66	1/13

⑬ 90週間発がん性試験(ラット、飲水投与)

MRCラット(一群雌雄各10~15匹)に、AFB1を0または20 µg/ラットの用量で10または20週間飲水投与(5日/週、遮光給水瓶使用)する発がん性試験が実施された。

AFB1投与群の試験90週における生存率は、10週間投与群で4/10(雄のみ)、20週間投与群で12/30(雌雄合計)であった。AFB1投与により肝細胞腫瘍が誘発され、その発生頻度は20週間投与群の雄で8/15、雌で11/15、10週間投与群の雄で3/10であった。投与群の動物の肝臓には過形成結節及び嚢胞腺腫も観察された。その他に、2例に腎細胞腫瘍が認められた。(参照12)

⑭ 46週間発がん性試験(ラット、腹腔内投与)

雄のFischerラットに、0または32.5 µg/ラットのAFB1を週5回8週間腹腔内投与(総投与量:1,300 µg/ラット、溶媒:DMSO)した結果、投与群では46週で9匹中9例に肝細胞癌が認められた。(参照12)

⑮ 65週間発がん性試験(ラット、皮下投与)

雄ラット(系統不明6匹)に、0または20 µg/ラットのAFB1を週2回65週間皮下投与(溶媒:落花生油)した結果、投与群では18~37週で6匹中6例に皮下肉腫が認められた。(参照12)

⑯ 58週間発がん性試験(ラット、皮下投与)

雄のFischerラットに、0または10 µg/ラットのAFB1を週2回20週間皮下

投与（溶媒：トリオクタノイン）した結果、投与群では58週で9匹中9例の投与部位の皮下に肉腫が認められた。（参照12）

⑪ 70週間発がん性試験（マウス、混餌投与）

3系統（Swiss、C3H、C57BL）のマウスに、AFB1を1,000 µg/kg 飼料の濃度で70週間混餌投与した結果、発がん性は認められなかった。（参照12）

⑫ 24週間発がん性試験（マウス、腹腔内投与）

A/He マウス（一群雌16匹）に、0または2,000 µg/kg 体重のAFB1を週3回4週間腹腔内投与（総平均投与量：5,600 µg/ラット、溶媒：DMSO）する発がん性試験が実施された。試験は投与開始24週後で終了した。

AFB1投与群において、肺腺腫が14匹中14例（平均5.6個/マウス）に認められた。溶媒対照群では15匹中4例（平均0.3個/マウス）に肺腺腫が認められた。（参照12）

⑬ 24週間発がん性試験（マウス、腹腔内投与）

A/J マウス（投与群：一群雌雄各8匹、溶媒対照群：雌雄各16匹、無処置対照群：雄136匹、雌131匹）に、0、5,000、12,500または25,000 µg/kg 体重のAFB1を週1回6週間腹腔内投与（溶媒：DMSO）する発がん性試験が実施された。試験は投与開始24週後で終了した。

肺腺腫の発生頻度は表15に示されている。

AFB1投与群では、いずれの用量でも全例に肺腺腫が認められ、1匹当たりの肺腺腫の数には用量相関性がみられた。（参照12）

表15 肺腺腫の発生頻度

試験群		無処置対照	溶媒対照	5,000 µg/kg 体重	12,500 µg/kg 体重	25,000 µg/kg 体重
肺腺腫 (%)	雄	38	17	100	100	100
	雌	25	50	100	100	100
1匹当たりの 肺腺腫の数(平均)	雄	0.29~0.57		6.56	15.75	20.20
	雌			11.57	16.13	28.80

⑭ 82週間発がん性試験（マウス、腹腔内投与）

(C57BL×C3H)F₁ マウス（新生児雌雄）に、0、250、1,000、2,000または6,000 µg/kg 体重のAFB1を、生後1~16日に単回、3日おきに3または5回腹腔内投与（総投与量：1,250、2,000、3,000または6,000 µg/kg 体重、溶媒：トリオクタノイン）する発がん性試験が実施された。試験52週及び82週で剖検を行った。

52週では、2,000 µg/kg 体重の単回投与群を除いたすべてのAFB1投与群で肝細胞癌の発生頻度増加（31/71）が認められた。82週では、総投与量1,250 µg/kg 体重を含む全投与群で肝細胞癌の発生頻度増加（82/105）が認められた。対照群（82週）における肝細胞癌の発生頻度は3/100であった。（参照12）

⑮ 15カ月間発がん性試験（トランスジェニックマウス、腹腔内投与）

HBVの外膜タンパクの過剰発現を示すC57BL/6系統のトランスジェニックマウス（一群雌9~10匹）に、0または250 µg/kg 体重のAFB1を単回または隔日で5回、もしくは2,000 µg/kg 体重を週1回3週間腹腔内投与（溶媒：トリカブリン）する発がん性試験が実施された。

15カ月の試験終了時における生存動物数は各群で7~9匹であった。2,000 µg/kg 体重の3回投与群では、肝細胞癌が2例、肝細胞腺腫が10例認められた。肝細胞腺腫は250 µg/kg 体重の5回投与群で4例、250 µg/kg 体重の単回投与群で6例認められた。

非トランスジェニックマウスのAFB1投与群では肝細胞癌の発生はみられず、肝臓に非腫瘍性の結節が認められた。トランスジェニックマウスの対照群においても、肝臓に種々の大きさの結節が認められた。（参照12）

⑯ 78週間発がん性試験（ハムスター、強制経口投与）

雄のシリアンハムスターに、AFB1を0または2,000 µg/kg 体重の用量で6週間（5日/週）強制経口投与（溶媒：DMSO・トリオクタノイン）する発がん性試験が実施された。一部の動物には、最終投与24時間後から0.1%フェノバルビタール（PB）を飲水投与した。

AFB1投与群では、試験46週まで生存した動物の33匹中9例に胆管癌が、21例に嚢胞性胆管腫が認められた。AFB1投与後PBを投与した群においても、同様の腫瘍の発生がみられた。

AFB1投与群の動物には、限局性胆管増生及び変異肝細胞巣も観察され、試験78週でと殺した動物の2例に肝細胞癌が認められた。（参照12）

⑰ 発がん性試験（サル、腹腔内及び経口投与）

アカゲザル、カニクイザル及びアフリカミドリザル（総数47匹）に、125~250 µg/kg 体重（腹腔内投与）または100~800 µg/kg 体重（経口投与）のAFB1を2カ月間以上投与（溶媒：DMSO）する発がん性試験が実施された。

総投与量99~1,354 mg（平均709 mg）、試験47~147カ月（平均114カ月）で、35匹中13例に腫瘍が発生した。13例の内訳は、肝細胞癌2例、肝血管肉腫3例、骨肉腫2例、胆嚢または胆管の腺癌6例、膵腺癌2例、未分化型膵腫瘍1例、膀胱乳頭癌1例であった。

総投与量0.35~1,368 mg（平均363 mg）、試験2~141カ月（平均55カ月）で、腫瘍がみられなかった動物22匹中15例に中毒性肝炎、肝硬変、過形成結節等の肝障害が認められた。（参照12）

⑱ 172週間発がん性試験（ツバイ、混餌投与）

ツバイ（投与群：雄8匹、雌10匹；対照群：雄5匹、雌3匹）に、AFB1を

2,000 µg/kg 飼料の濃度で 172 週間混餌投与した結果、投与 74~172 週間（総投与量：24~66 mg）において、生存した雄 6 匹中 3 例に、雌 6 匹中 6 例に肝細胞癌が発生した。（参照 12）

㊦ その他

a. 100 週間発がん性試験（ラット、強制経口投与）

Fischer ラット（一群雄 10~30 匹）に、0 または 25 µg/ラットの AFM1 または AFB1 を 8 週間（5 日/週）強制経口投与（溶媒：蒸留水）する発がん性試験が実施された。

AFM1 投与群では、96 週で 29 匹中 1 例（3%）にのみ肝細胞癌が認められ、100 週でと殺した残りの動物のうち 8 例（28%）に肝前癌病変（過形成細胞巣及び変異肝細胞巣）が認められた。AFB1 投与群では 47~53 週で 9 匹中 9 例に肝細胞癌が発生した（参照 12、14）

b. 21 カ月間発がん性試験（ラット、混餌投与）

Fischer ラット（一群雄 42~63 匹）に、AFM1 を 0、0.5、5 または 50 µg/kg 飼料の濃度で、もしくは AFB1 を 50 µg/kg 飼料の濃度で混入した飼料を 21 カ月間摂取させる発がん性試験が実施された。

AFM1 及び AFB1 の 50 µg/kg 飼料 投与群では投与 16 カ月から肝腫瘍が発症した。肝腫瘍（直径 2 mm より大きい肝細胞癌及び腫瘍性結節の合計）の発生頻度は、AFM1 投与群では 16 カ月で 1/6、17 カ月で 0/6、19 カ月で 2/19、21 カ月で 6/18 であり、21 カ月に認められた 6 例の肝腫瘍のうち 2 例が肝細胞癌であった。AFB1 投与群では 16 及び 17 カ月にそれぞれ 9/9 及び 19/20 に肝腫瘍が発生し、すべてが肝細胞癌であった。（参照 12）

c. 21 カ月間発がん性試験（ラット、混餌投与）

Fischer ラット（一群雄 42~62 匹）に、AFM1 を 0、0.5、5 または 50 µg/kg 飼料、もしくは AFB1 を 50 µg/kg 飼料の濃度で混入した飼料を 21 カ月間摂取させる発がん性試験が実施された。

AFM1 の 50 µg/kg 飼料投与群では、21 カ月で 2/18 に肝細胞癌が発症し、19~21 カ月でと殺した 37 匹中 6 例に腫瘍性結節が認められた。AFB1 投与群では 17 カ月で 19/20 に肝細胞癌が発生した。（参照 12、14）

以上のように、ほとんどの動物種において肝臓が標的器官であり、肝細胞癌が最も多く認められた。その他に肺及び腎臓にも腫瘍が観察された。AFB1 の肝発がん性に対する感受性には動物種間で大きなばらつきがみられ、ラットで最も高いことが示された。ラットにおける混餌投与による発がん性試験概要は表 16 に示されている。TD₅₀²の比較から、発がん性に対する感受性は、Fischer ラットで最も高く、

雌より雄の方がやや高かった。（参照 14）

表 16 ラットにおける AFB1 混餌投与による発がん性試験概要

動物種	投与量		投与期間	肝腫瘍発生頻度	TD ₅₀ (µg/kg 体重/日)
	µg/kg 飼料	µg/kg 体重/日			
Fischer ラット (雄)	0	0	80 週	0/25	
	15	0.75	68 週	12/12	
	300	15	35-52 週	6/20	
	1,000	50	35-41 週	18/22	
	1,000	50	2 週	1/16 (82 週後)	
Fischer ラット (雌)	0	0	80 週	0/25	
	15	0.75	80 週	13/13	
	300	15	60-70 週	11/11	
	1,000	50	64 週	4/4	
	1,000	50	2 週	1/13 (82 週後)	
Porton ラット (雄)	0	0	104 週	0/46	TD ₅₀ =3.52
	100	4	104 週	17/34	
	500	20	104 週	25/25	
Porton ラット (雌)	0	0	104 週	0/34	TD ₅₀ =12.5
	100	5	104 週	5/30	
	500	25	104 週	26/33	
Wistar ラット (雄)	0	0	147 日	0/24	
	250	12.5	147 日	8/13 (742 日後)	
	500	25	147 日	13/18 (622 日後)	
	1,000	50	147 日	12/14 (611 日後)	
CDR ラット (雄)	0	0	104 週	0/50	TD ₅₀ =4.19
		4	104 週	24/50	
Fischer ラット (雄)	0	0	104 週	0/16	TD ₅₀ =1.13
		0.8	104 週	5/13	
Fischer ラット (雌)	0	0	104 週	0/15	TD ₅₀ =9.93
		1	104 週	1/15	
Fischer ラット (雄)	0	0	104 週	0/18	TD ₅₀ =0.932
	1	0.04	104 週	2/22	
	5	0.2	93 週	1/22	
	15	0.6	96 週	4/21	
	50	2.0	82 週	20/25	
Fischer ラット (雌)	0	0	104 週	1/144	TD ₅₀ =49.9
	0.2	0.2	104 週	0/23	
	0.6	0.6	104 週	0/24	
	1.8	1.8	104 週	1/23	
Fischer ラット (雌)	0	0	104 週	0/144	TD ₅₀ =50.7
	0.25	0.25	104 週	0/24	
	0.75	0.75	104 週	0/24	
	2.25	2.25	104 週	1/24	

2: 標準期間（その動物種の標準的な寿命）にわたって慢性投与した場合に、腫瘍がその期間を通じて存在しない確率の死亡補正後の推定値が半分になる用量 (Tumorigenic dose rate 50)

(3) 生殖発生毒性

① 生殖毒性試験 (ラット、強制経口投与)

雌の Druckrey ラットに、7.5 mg/kg 体重/日の AFB1 を 14 日間強制経口投与した結果、卵巣及び子宮の小型化、胎児吸収率増加、発情周期の乱れ、ロードシス³の抑制、妊娠率低下、同腹児数減少といった重篤な生殖障害を示唆する影響が認められた。投与後の血中濃度は 86.2 µg/L であった。(参照13)

② 生殖毒性試験 (ラット、強制経口投与)

雌の Druckrey ラットに、7.5 または 15 mg/kg 体重/日の AFB1 を 21 日間強制経口投与した結果、卵巣の卵母細胞及び大型卵胞数の用量依存的減少、血中ホルモン濃度及び生殖臓器重量減少が認められた。(参照13)

③ 生殖毒性試験 (ラット、腹腔内投与)

雄のラット (系統不明、16 匹) に、約 60 µg/kg 体重の AFB1 を腹腔内投与した結果、精巣の変性及び精子形成障害が認められた。(参照12)

④ *in vitro* 生殖毒性試験 (ラット)

アルビノラットの卵母細胞及び精巣上体精子を、2~16 µg/L の濃度の AFB1 で処理し、*in vitro* での授精能が検討された。その結果、平均受精卵数の減少及び精子運動性低下が認められた。(参照13)

⑤ 生殖毒性試験 (マウス、混餌投与)

ddy マウス (妊娠雌) に、0.8 ng/kg 体重/日の AFB1、4.8 ng/kg 体重/日の AFG1 または両者を混餌投与する条件で出産させ、児動物に 6 カ月齢まで母動物と同様の飼料を摂取させて生殖毒性試験が実施された。

AFB1 投与群では、児動物の肝臓における中性脂肪及び脂肪酸の蓄積、肝、腎における細胞毒性が認められた。AFG1 投与群では、肝臓における中性脂肪の蓄積、血清トリグリセリドの軽度増加、肝、腎における炎症及び壊死の増強、胆管増生が認められた。

AFG1 の投与量は AFB1 の 6 倍量であったが、肝、腎に対する影響は、AFG1 より AFB1 の方が強かった。(参照11)

⑥ 生殖毒性試験 (ウサギ、強制経口投与)

雄の成熟ウサギに、15 または 30 µg/kg 体重/日の AFB1 を隔日で 9 週間強制経口投与後、9 週間の回復期間が設定された。

体重増加抑制、精巣比重量、血清テストステロン濃度、射精量、精子濃度及び精子運動性の低下、奇形精子の増加が用量依存的に認められた。これらの影響は回復期間中も持続した。また、投与期間及び回復期間中を通じて、アスコルビン

酸 (20 mg/kg 体重/日) の同時投与によりこれらの影響は緩和された。(参照13)

⑦ 生殖毒性試験 (ミンク、混餌投与)

雌ミンクに、自然汚染トウモロコシから得られた総アフラトキシンを 5 または 10 µg/kg 飼料の濃度で 90 日間混餌投与し、生殖毒性試験が実施された。

10 µg/kg 飼料 投与群で出生時の児動物に低体重が認められ、3 週齢時には両投与群の児動物に低体重が認められた。また、10 µg/kg 飼料投与群では児動物の死亡率が上昇し、3 週齢時で 33% に達した。10 µg/kg 飼料投与群の乳汁試料の分析では、アフラトキシンの代謝物の濃度はかなり低かった。(参照13)

⑧ 発達神経毒性試験 (ラット、皮下投与)

Wistar ラットに、0.3 mg/kg 体重/日の AFB1 を妊娠 11~14 または 15~18 日に皮下投与した後出産させ、児動物の発達神経毒性試験が実施された。

妊娠、哺育期間を通じて、母動物の体重に影響はみられなかったが、出生児数の減少が認められた。児動物では、出生時の低体重、初期反応形成 (early response development) の遅延、協調運動障害、学習能力障害が認められた。妊娠 11~14 日投与群における影響の方が妊娠 15~18 日投与群より強かった。(参照13)

⑨ 発達神経毒性試験 (ラット、腹腔内投与)

Fischer ラット (一群雌 10 匹) の妊娠 8~10 日または 15~17 日に、2 mg/kg 体重の AFB1 を腹腔内投与した後出産させ、児動物の発達神経毒性試験が実施された。

妊娠 8~10 日投与群の児動物では、1 及び 2 カ月齢で肝臓トリグリセリドが増加した。いずれの投与群においても、1 カ月齢で自発運動量の減少が認められた。2~3 カ月齢で児動物の行動は正常となったが、脳に不可逆的な神経細胞変性が認められた。(参照12)

⑩ 発生毒性試験 (ラット、皮下投与)

ラット (一群雌 10 匹) の妊娠 8 または 16 日に、0.7、1.4、3.5、7.0 mg/kg 体重のアフラトキシン (AFB1 : AFB2 = 75 : 25) を皮下投与した結果、胎児に低体重、皮膚のしわ及び頭部の軽度腫大がみられた。奇形は認められなかった。(参照12)

⑪ *in vitro* 発生毒性試験 (ラット)

10 日齢のラット胚に 15 µM [4.7 mg] もしくはそれ以上の濃度の AFB1 で処理したところ、神経管欠損が誘発された。代謝活性化系存在下では、異常形態発生の誘発能に影響はみられなかったが、胚死亡率が上昇した。(参照12)

3: 哺乳類の雌の発情期において、触覚的刺激に対して脊柱を背屈させる反射のこと。

⑫ 発生毒性試験（マウス、腹腔内投与）

ICR マウス（一群雌 8～12 匹）の妊娠 6～13 日間の任意の 2 日間に、16 または 32 mg/kg 体重の AFB1 を腹腔内投与する発生毒性試験が実施された。

32 mg/kg 体重投与群において、母動物に死亡、体重増加抑制、腎重量増加が、胎児に低体重、外表奇形（口蓋裂、眼瞼開裂）、骨格奇形（波状肋骨、長管骨湾曲）が認められた。（参照 12）

⑬ 発生毒性試験（マウス、強制経口投与）

NMRI マウス（一群雌 19～36 匹）の妊娠 12～13 日に、0、15、45、90 mg/kg 体重の AFB1 を腹腔内投与、または 45 mg/kg 体重の AFB1 を強制経口投与する発生毒性試験が実施された。

腹腔内投与では、45 mg/kg 体重以上投与群の胎児に発達遅延、口蓋裂（4.1～5.6%）及び横隔膜の奇形（18%）が認められた。経口投与群では横隔膜の奇形（13%）が認められた。また、90 mg/kg 体重の AFG1 を腹腔内投与した結果、横隔膜の奇形（14.7%）及び腎奇形（5.5%）が認められた。（参照 12）

⑭ 発生毒性試験（マウス、強制経口投与）

CBA マウス（一群雌 7～8 匹）の妊娠 8 または 9 日に、4 mg/kg 体重の AFB1 を強制経口投与する発生毒性試験が実施された。

妊娠 8 日投与群では、胎児 61 匹中 7 例に奇形が認められた（外脳症 4 例、眼瞼開裂 3 例、小腸脱 2 例）が、妊娠 9 日投与群の胎児 51 匹には奇形はみられなかった。（参照 12）

⑮ 発生毒性試験（ニワトリ）

ニワトリの発育卵に AFB1 を投与した結果、胚死亡、胚重量及び体長の減少が認められたが、異常胚の有意な増加はみられなかった。（参照 13）

（4）遺伝毒性

① AFB1 の遺伝毒性試験

AFB1 の遺伝毒性については、*in vitro* 及び *in vivo* ともに広範な試験が実施されており、そのほとんどにおいて陽性の結果が得られている。

細菌において遺伝子突然変異、DNA 損傷、DNA との共有結合、真菌類において遺伝子突然変異、遺伝子変換、有糸分裂組換え、ショウジョウバエにおいて伴性劣勢致死、体細胞突然変異及び組換えが誘発された。また、ニワトリおよび魚類細胞の DNA との共有結合が *in vitro* で観察された。他の培養細胞を用いた *in vitro* 試験では、げっ歯類細胞において細胞形質転換、染色体異常、姉妹染色分体交換（SCE）、遺伝子突然変異、不定期 DNA 合成（UDS）、DNA 鎖切断が、ヒト細胞において染色体異常、小核形成、遺伝子突然変異、SCE、UDS、DNA

との共有結合が誘発された。*in vivo* 試験では、げっ歯類動物において染色体異常、小核形成、SCE、UDS、DNA 鎖切断及び DNA との共有結合が誘発された。また、アカゲザルにおいて骨髄での染色体異常の誘発が観察された。（参照 12）

最近の報告では、AFB1 は点突然変異だけでなく、組換え反応を誘発することが酵母と哺乳類細胞を用いた試験系で報告された。特にヒトリンパ芽球細胞において組換えを介して LOH（ヘテロ結合体の消失）型突然変異を誘発した。*in vivo* 試験においては遺伝子突然変異の誘発が報告された。ラットにおいては脾臓リンパ球でのヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HPRT）遺伝子突然変異が誘発された。また、BigBlue[®]トランスジェニックマウスでは肝臓での *lacI* 遺伝子突然変異は誘発されなかったが、BigBlue[®]トランスジェニックラットにおいてはマウスへの投与量の 10 分の 1 の用量で、肝臓に強い突然変異の誘発が観察された。また、遺伝子解析の結果からそのほとんどが G から T への転換であった。（参照 13）

② AFB1 の遺伝毒性の活性への修飾因子に関する試験

マウスにおいて、酢酸レチニル（ビタミン A）補助食の摂取により AFB1 による SCE の誘発が低下した。チャイニーズハムスターでは、亜セレン酸ナトリウムを 2 mg/L の濃度で 14 日間飲水投与、マウスではアスコルビン酸を 10 mg/kg 体重の用量で 6 及び 12 週間投与した結果、骨髄細胞における染色体異常の誘発率は低下した。

その他にも、AFB1 の遺伝毒性の活性は、ビタミン A、フェノール化合物（没食子酸、クロロゲン酸、コーヒー酸、ドーパミン、オイゲノール、*p*-ヒドロキシ安息香酸）、植物フラボノイド（ケンペロール、モリン、フィセチン、ピオカニン A、ルチン）、アリキシン及び *p*-アセチルゲンイポシドのような種々の食品成分によって抑制されることが認められている。（参照 12）

③ AFB1 誘発腫瘍における癌原遺伝子及び腫瘍抑制遺伝子に関する試験

雄の CF1 マウスに 6 µg/kg 体重の AFB1 を単回腹腔内投与した試験において、24 週以降に発生した 8 例の肝腫瘍のうち 1 例に *c-Ha-ras* 癌原遺伝子のコドン 61 における CAA から CTA への転換が、2 例に CAA から AAA への転換が認められた。

雄の Fischer ラットに AFB1 を 1 mg/kg 飼料、AFG1 を 0.3 mg/kg 飼料の濃度で混餌投与することで誘発された肝細胞腫瘍から採取した DNA 及び、その肝細胞腫瘍由来の 2 つの細胞株から調製した DNA を、NIH3T3 マウス細胞株に遺伝子導入し、免疫不全ヌードマウスに対する移植による選別とそれに引き続く *in vitro* のフォーカス・アッセイで導入細胞の選別を行った。その結果、1/7 で

Ha-ras, 1/7 で Ki-ras, 5/7 で N-ras 癌原遺伝子の活性化が見出されたが、突然変異 (コドン 12 における G から A への転移) は Ki-ras の 1 例にのみ認められた。

雄の Fischer ラットに 25 µg の AFB1 を 8 週間 (5 日/週) 腹腔内投与した試験において、投与 1~2 年後に発生した 8 例の肝細胞癌のうち 3 例に c-Ki-ras 癌原遺伝子のコドン 12 における突然変異が認められ、1 例は GGT から TGT への転換、2 例は GGT から GAT への転移が認められた。

AFB1 を投与したアカゲザル及びカニクイザル (各 4 匹) に発生した、肝細胞癌 4 例 (2 例はカニクイザル)、胆管癌 1 例、紡錘細胞癌 1 例、血管内皮細胞肉腫 1 例、骨肉腫 1 例において、p53 遺伝子のエクソン 5、7、8 ではコドン 249 の突然変異は認められず、肝細胞癌 1 例でコドン 175 における G から T への転換が認められた。(参照 12)

(5) その他

① AFB1 の発がん性を修飾する因子

a. カロリー制限食

雄の Fischer ラットにカロリー制限 (自由摂取させた対照群の 60%) された飼料を 6 週間摂取させた結果、肝または腎細胞における AFB1 の核 DNA への結合量減少及び AFB1 誘発性の肝細胞障害の減少が認められた。AFB1 の反復投与によって肝及び腎細胞の DNA 合成は抑制されたが、DNA 合成率はカロリー制限食群よりも対照群の方が高かった。AFB1 投与 3 日後には対照群のレベルに回復した。腎細胞におけるフローサイトメトリーでの細胞周期解析では、カロリー制限食群及び対照群の S 期の細胞集団に有意な差は認められなかった。AFB1 投与により細胞増殖は平均で 33% 阻害されたが、投与 3 日後には腎細胞で回復がみられた。細胞増殖率は、カロリー制限食群に比して対照群でわずかに高かった。肝臓及び腎臓における AFB1 誘発性の DNA 合成には、カロリー制限食群で遅延がみられた。(参照 11)

b. 低タンパク食

Fischer ラットに 0.3 mg/kg 体重/日の AFB1 を 15 日間投与後、6、14 または 22% のカゼイン (タンパク質量: 5.2、12.2 または 19.1%) を含む飼料を 6、12、40、58 または 100 週間摂取させ、肝腫瘍と GGT 陽性肝細胞癌の発生について検討された。

肝細胞癌 (12 週) 及び肝腫瘍 (40、58 及び 100 週) は、タンパク質の摂取量に依存して発生が増加した。低タンパク食群では、肝細胞癌及び肝腫瘍の発生率、腫瘍の大きさ、動物あたりの腫瘍の数は減少し、腫瘍出現までの時間は増加した。

肝臓以外の腫瘍発生率も、最低量のタンパク質を含む飼料を与えた動物では低かった。58 及び 100 週では、肝細胞癌発生の指標 (細胞癌の数、肝体積に占める百分比) と腫瘍発生頻度に高い相関関係がみられた ($r = 0.90-1.00$)。腫瘍及び肝細胞癌は、エネルギー摂取が比較的多い場合でも、低タンパク食によって抑制されることが認められた。

ヒトの原発性肝癌は主に HBV 感染を伴うことが示唆されており、血漿コレステロール濃度を上昇させて、癌の成長を促進する栄養的要因 (例、動物性タンパク質) と結び付けられている。この仮説を検証するため、HBV トランスジェニックマウスを用いて、腫瘍の進行に対する食餌中の動物性タンパク質の影響について検討された。

50:4 HBV トランスジェニックマウスの F₂ 児動物 (雄) に、6、14 または 22% のカゼインを含む飼料を摂取させた結果、通常量のタンパク質 (22%) 摂取群では、3 カ月で S-導入遺伝子の遺伝子産物である HBsAg 濃度の増加が認められた。これに対して、中量及び低量のカゼイン制限群の HBsAg は、それぞれ 42 及び 72% 抑制され、有意な用量反応関係が示された。血清グルタミン酸・ピルビン酸トランスアミナーゼの活性には、タンパク質量の影響はみられなかった。以上の結果から、これらの実験動物においてカゼイン制限飼料は S-導入遺伝子発現を制御することが示唆された。(参照 11)

c. 脂肪・炭水化物

Fischer ラットに、低脂肪・高炭水化物飼料、等カロリー脂肪含有飼料、高カロリー脂肪含有飼料、または市販のげっ歯類用標準飼料を与え、AFB1 の外因性 DNA への結合、肝の GST、CYP2B1 及び 1A1 の活性に対する影響について検討された。

ミクロソームを介した AFB1 の外因性 DNA への結合は、標準飼料または低脂肪・高炭水化物飼料群で有意に低下し、低脂肪・高炭水化物飼料が AFB1 のミクロソーム媒介のエポキシ化を抑制する可能性があることが示唆された。肝の GST 活性には群間で差はみられなかった。高脂肪飼料群では標準飼料または高炭水化物飼料よりも CYP1A1 及び 2B1 活性が増加し、AFB1 の解毒作用が増大することが示唆された。(参照 11)

② 免疫毒性

離乳したラット (系統不明) に、60、300 または 600 µg/kg 体重の AFB1 を隔日で 4 週間混餌投与し、免疫抑制について検討された。細胞性免疫については、遅延型過敏症反応分析法により、体液性免疫についてはプラーク形成法により測定された。また、T 及び B 細胞に対してリンパ増殖反応の分析も行われた。

成長中のラットでは、300 µg/kg 体重以上投与群で細胞性免疫の抑制が認めら

れた。成長中の宿主に対する AFB1 の持続的な低用量暴露が、感染症と腫瘍化に対する感受性を高める可能性がある」と結論された。

Fischer ラット (雄) 及び Swiss マウス (雌) に、エアロゾルによる鼻部吸入または気管内滴下のいずれかにより AFB1 を投与し、免疫抑制効果について検討された。

吸入投与では、推定用量 16.8 µg/kg 体重で肺胞マクロファージ食作用が抑制され、この作用は 2 週間持続した。気管内滴下では、吸入投与による摂取量より 1 桁少ない用量で、用量依存的な肺胞マクロファージ食作用の抑制が認められた。気管内滴下投与では、肺胞マクロファージからの腫瘍壊死因子-α の放出が抑制され、全身の先天性及び後天性の免疫防御が阻害されたが、これらはそれぞれ腹腔マクロファージ食作用と脾臓の抗体産生の一次応答の抑制によって示されている。以上より、AFB1 の経気道暴露は、肺及び全身の宿主防御機構を抑制したと結論された。(参照11)

3. ヒトにおける知見 (AFB1)

(1) 体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)

体内に摂取された AFB1 は、ヒトにおいても他の動物種と同様に CYP により AFB1-8,9-エポキシドに代謝され、AFB1-DNA 付加体を形成することで、発がん性を示すとされている。AFB1-8,9-エポキシドは半減期は短いが高い反応性を有し、グアニンの N7 位に結合し DNA 付加体を形成する。AFB1 の代謝活性化の程度には個人差がみられ、子供と成人とで異なる。

ヒトにおける AFB1 の代謝は、主に CYP1A2 や CYP3A4 などの CYP によって行われる。CYP3A4 により AFB1-エキソ-エポキシド及び AFQ1 が生成され、CYP1A2 によって少量の AFB1-エキソ-エポキシド、多量の AFB1-エンド-エポキシド及び AFM1 が生成される。AFM1 及び AFQ1 は尿中に排泄される。AFB1-N7-グアニン付加体は、AFB1-エキソ-8,9-エポキシドによって形成され、付加体の 98% 超を占める。CYP3A5 は主として AFB1 をエキソ-エポキシドに代謝し、AFQ1 の生成は少ない。肝臓の CYP3A5 発現には個人差があり、アフリカ系アメリカ人の 40% には発現がみられない。CYP3A5 発現の差は AFB1 に対する感受性に影響を与える可能性がある。CYP3A5 についてはプロモーター部位の多型が検出されているが、感受性と遺伝子多型との関係については明らかでない。

胎児の肝臓における主要な CYP は CYP3A7 (P450 HFLa) であり、この酵素は AFB1 を 8,9-エポキシドに代謝活性化する。このことは、ガンビアにおいて、AFB1 を摂取した母親から生まれた新生児の臍帯血から AFB1-アルブミン付加体が検出されたことと合致する。

ヒトではエキソ-、エンド-エポキシドの解毒経路がいくつかある。一つは GST による抱合化である。また、水酸化により 8,9-ジヒドロジオールが生成され、塩

基による開環を受けてジアルデヒドフェノラートイオンとなる。AFB1 及び AFG1 から生成されたジアルデヒドは、リジンなどの第一級アミン基とシッフ塩基を形成し、アルブミン付加体などのタンパク質付加体となる。さらに、タンパク質付加体は AFB1 アルデヒドリダクターゼによる代謝を受けてジアルコールが生成される。この酵素はラットにおいても認められている。

住血吸虫治療薬であるオルチプラズ (Oltipraz) は、ラットで AFB1 誘発肝癌の発生を抑制することが認められている。中国の健康者 234 人に対してオルチプラズ 500 mg を毎週、または 125 mg を毎日投与した結果、500 mg 投与群では尿中の AFM1 量が 51% 減少し、125 mg 投与群では AFM1 排泄量に変化はみられず、アフラトキシン-メルカプツール酸の排泄量が増加した。したがって、高用量のオルチプラズは AFB1 の代謝活性を抑制するが、低用量では AFB1-8,9-エポキシドのグルタチオン抱合を増加させると結論された。(参照13)

(2) 急性毒性

ヒトのアフラトキシン中毒に関する報告は少ないが、2004 年にケニアで発生した大規模なアフラトキシン中毒では、中毒患者 317 人中 125 例が死亡した。中毒発生地域で販売されたトウモロコシ製品 55% が、ケニアの規制基準である 20 µg/kg よりも高濃度のアフラトキシンを含んでおり、35% ではアフラトキシン濃度が 100 µg/kg 以上、7% では 1,000 µg/kg 以上であった。中毒患者数の最多地域におけるアフラトキシン濃度 (平均 52.91 µg/kg) は、患者数の少ない地域における濃度 (平均 7.52 µg/kg) に比して有意に高かった。急性アフラトキシン中毒患者を対象とした症例対照調査から、過去の報告値の最高値 (0.25 ng/mg アルブミン) を上回る濃度の AFB1-リジン付加体がリスク因子であるとされた。(参照14)

アフラトキシン摂取の結果起こりうる急性肝毒性は、成人よりも子供の方が深刻である。嘔吐、発作、黄疸などの症状に加え、肝機能障害や血清肝酵素の上昇が認められる。

1992 年に報告された、南アフリカにおける調査では、タンパク質エネルギー欠乏症の子供がアフラトキシンに暴露された場合、対照群に比して血清中のアフラトキシン濃度が高かった。しかし対照群の子供では尿中のアフラトキシン濃度が高かった。アフラトキシンに暴露されたタンパク質エネルギー欠乏症の子供では、ヘモグロビンの低下、水腫回復の遅延、感染症の増加、入院期間の延長が認められた。また、アフラトキシンに暴露された子供ではマラリア感染が増加した。(参照13)

(3) 発がん性

1960年代初頭から、主にサハラアフリカとアジアを対象に、アフラトキシンの摂取と肝癌のリスクに関係について疫学調査が進められ、1980年代には高リスク地域で症例対照研究が実施され、1980年代半ばにはコホート研究が行われるようになった。IARCでは、ヒト及び実験動物におけるAFB1の発がん性について、十分な証拠があるとしている。また、総合評価として、自然界で生じるアフラトキシン混合物はヒトに対して発がん性がある物質(グループ1)と分類している。

① 記述調査

原発性肝細胞癌の発生が多い台湾の8地域で横断的研究が実施され1993年に報告された。成人250人を対象に聞き取り調査を行うと共に、尿及び血液試料を採取し、血清中のHBsAbの検出、尿中のAFB1、AFG1及び代謝物(AFM1、AFP1等)の測定が行われた結果、アフラトキシン摂取量と肝細胞癌の発生との関連性は認められたが、喫煙やアルコール等他の190項目については関係が排除された。

スーダンの2地域について、1995年にアフラトキシン汚染落花生と肝細胞癌発生の関係が調査された。肝細胞癌の発生率は中央部よりも西部で高いとされた。両地域で市販されているピーナッツバターを試料とし、落花生製品の保存状態とAFB1濃度の関連を調査した結果、多湿である西部地方の試料中AFB1濃度は、中央部をはるかに上回り、消費量も多いことが明らかになった。(参照13)

② コホート調査

原発性肝細胞癌の発生率が世界で最も高い地域の一つである中国の広西チワン自治区南部で1982年7月から1983年6月に25~64歳の男性7,917人を対象に原発性肝細胞癌の発生におけるHBVとAFB1の関与について調査が実施された。30,188人年の観察の結果、149例の死亡が認められ、76例は原発性肝細胞癌が原因であった。HBsAg陽性率はコホート全体では23%であったが、死亡例では91%(76例中69例)であった。また、AFB1暴露量を推定するために1978~1984年に主要な食品を定期的にサンプリングし、AFB1汚染の検査が実施された。各集団における推定AFB1暴露量と原発性肝細胞癌の死亡率をプロットしたところ、ほぼ完全な線形の正の相関関係が認められた。(参照11、14)

上海の45~64歳の男性を対象として、1986~1992年に実施された調査では、18,244人中364例の癌発症があり、55例が原発性肝癌であった。アフラトキシンバイオマーカーとして尿中のAFB1代謝物(AFP1、AFM1、AFB1-N7-グアニン付加体)が測定され、HBsAgの有無が検査された。肝癌患者50人中32例、

対照群267人中31例でHBsAg陽性が認められた。バイオマーカーは多くの症例で検出され、AFB1-N7-グアニン付加体が検出された患者では最も発がんリスクが高かった。リスク因子がバイオマーカー単独の場合の相対リスクは3.4、HBsAg陽性単独では7.3、両者がリスク因子である場合は59であった。

台湾のポンプ諸島では肝細胞癌の発症率が高いとされている。1991年5月から1992年6月にスクリーニングが実施され、30~65歳の男性4,691人及び女性1,796人を対象に前向きコホート調査が実施された。その結果、1993年までに33人が肝細胞癌と診断され、2例ではHBsAg陰性であった。血液試料については、血清マーカーとしてHBsAg、抗HCV抗体、AFB1-アルブミン付加体の分析が行われた。ロジスティック回帰分析の結果、AFB1-アルブミン付加体の存在と肝細胞癌との比(OR)は3.2、他の共変量(HBsAg、抗HCV抗体、家族の肝癌及び肝硬変の病歴)を含めた場合にはORは5.5に上昇した。HBsAg陽性の場合には最もリスクが高くなり、ORは129であった。この集団のアフラトキシンの主な汚染源は落花生であると推定された。

台湾の7つの町の25,618人の男性を対象に、1991~1995年に実施された調査では、56例に肝細胞癌の発症が認められた。血清中のHBsAg、 α -フェトプロテイン、抗HCV抗体、AFB1-アルブミン付加体等及び尿中のAFB1代謝物を測定し、ロジスティック回帰分析が行われた結果、HBsAg陽性患者においてバイオマーカーが大きな影響を与えることが示された。

台湾のHBsAg陽性患者79人を対象に、1991~1997年に実施された調査では、AFB1-アルブミン付加体と肝細胞癌との間に有意な関連性が認められた。GSTM1及びGSTT1欠失遺伝子型は、肝細胞癌のリスクの低下に関連しており、GSTT1遺伝子型とAFB1-アルブミン付加体の間には統計学的に有意な相互作用が認められた。

台湾の30~65歳の男性、HBsAg陽性4,841人、陰性2,501人を対象に、1988~1992年に実施された調査では、50例に肝細胞癌の発症が認められ、1例(抗HCV抗体陽性)を除きHBsAg陽性であった。尿中のアフラトキシン代謝物の分析では、AFM1はすべての患者で検出され、AFP1は81%、AFB1-N7-グアニン付加体は43%、AFB1は12%、AFG1は12%の患者で検出された。アフラトキシンを含むと考えられる食品の摂取量と尿中AFM1濃度との間には有意な相関関係が認められた。AFM1、AFP1、AFB1、AFG1、AFB1-N7-グアニン付加体の5種類のバイオマーカーのうち、AFG1を除く4種類のバイオマーカーが肝細胞癌のリスクの増加と関連していた。

中国における HBsAg キャリアの男性を対象に、1987～1997 年に実施された調査では、肝細胞癌を発症した患者の AFB1-アルブミン付加体濃度が有意に高かった。

中国における慢性 B 型肝炎の男性患者 145 人を対象に、1981～1982 及び 1987～1998 年に実施された調査では、22 例に肝細胞癌の発症が認められた。抗 HCV 抗体陽性及び家族に肝細胞癌の病歴がある場合、発がんリスクが増加した。また、尿中 AFM1 濃度が高い患者で肝細胞癌の相対リスクが増加した。(参照 13)

③ 症例対照調査

ナイジェリアの肝細胞癌患者 22 人及び対照 22 人を対象に、1998 年に原発性肝細胞癌における HBV 及びアフラトキシンとの関係について調査された。患者 16 例及び対照 8 例に HBsAg が検出された。血中のアフラトキシン (B₁、B₂、M₁、M₂、G₁、G₂) 及びアフラトキシコールの分析の結果、肝細胞癌患者の 5 例 (23%)、対照の 1 例にアフラトキシン濃度の増加が認められ、この差は有意なものであった。

スーダンの肝細胞癌患者 150 人、及び対照 205 人を対象に、1996 年から 1998 年にかけて肝細胞癌の病因におけるアフラトキシン汚染ピーナッツバター摂取量と GSTM1 遺伝子型との関係について調査された。癌患者ではピーナッツバターの摂取量が多く、肝細胞癌発生リスクとピーナッツバター摂取量には明らかな用量反応関係が認められた。スーダン西部ではピーナッツバター摂取量によるリスクの増加がみられたが、スーダン中央部ではみられなかった。GSTM1 遺伝子型は肝細胞癌発生のリスク因子ではなかった。ピーナッツバター摂取による過剰リスクは GSTM1 欠失遺伝子型の患者に限定されていた。(参照 13)

(4) 生殖発生毒性

タイにおいて、アフラトキシンの胎盤通過と胎児への蓄積について検討された。1987 年に採取された臍帯血清の 35 試料中 17 例 (48%) で 0.064～13.6 nmol/mL (平均 3.1 nmol/mL) のアフラトキシンが検出されたのに対して、出産直後の母体血清では 35 試料中 2 例 (6%) で平均 0.62 nmol/mL のアフラトキシンが検出されたにすぎなかった。このことから、アフラトキシンは胎盤を通過し、胎児-胎盤系に蓄積されることが示された。

ベニンとトーゴにおいて、アフラトキシン暴露と子供の成長の関係について調査され 2002 年に報告された。480 人 (1～5 歳) の子供を対象に検査した結果、血中のアフラトキシン-アルブミン付加体の平均濃度は、授乳期の子供に比べて離乳した子供で高かった。アフラトキシン-アルブミン付加体の血中濃度と WHO のデータによる発育状態の指標 (身長年齢比及び体重年齢比) との関係は負の関係

にあった。これらのデータから、東アフリカにおいてアフラトキシンは子供の成長を阻害することが示唆された。

ナイジェリアにおける新生児黄疸とアフラトキシンとの関係について検討するために、1989 年 4 月～1991 年 4 月に新生児の黄疸患者 327 人と非黄疸患者 60 人から血液が採取された。アフラトキシンは黄疸患者の 24.7%、非黄疸患者の 16.6% に検出された。データの分析の結果、新生児黄疸のリスクファクターは、グルコース-6-ホスファターゼデヒドロゲナーゼ欠乏と血清中アフラトキシンであることが示唆された。

胎盤及び臍帯血におけるイミダゾール環の開環した AFB1 の DNA 付加体の測定結果から、AFB1 は胎盤を通過し、代謝物は子供に移行する可能性が示唆された。

ナイジェリアにおける男性不妊症患者及び正常者各 50 人の精液を検査結果が 1994 年に報告され、不妊症患者の試料の 40%、正常者の 8% に AFB1 が検出された。不妊症患者の精液中の AFB1 濃度は正常者より有意に高く、異常精子の割合 (50%) も正常者 (10～15%) より高かった。(参照 13)

(5) 遺伝毒性等

① 尿中及び組織中における DNA 付加体

AFB1 のグアニン付加体の尿中排泄量について、中国広西チワン族自治区の 25～64 歳の男性 30 人及び女性 12 人を対象に、それぞれ 1985 年 9 月及び 10 月に 1 週間ずつモニターされた。AFB1 の平均摂取量及び総摂取量は男性でそれぞれ 48.4 µg/日及び 276.8 µg、女性で 77.4 µg/日及び 542.6 µg であった。1 日当たりの AFB1 の摂取量と AFB1-N⁷-グアニンの尿中排泄量の線形回帰分析では、相関係数 (r) は 0.26 で、有意な相関はみられなかった。前日からの比較では r=0.65 であり、曜日変動を平滑化した 7 日間の総摂取量と総排泄量の比較では r=0.80 であった。

ガンビアにおいて、年齢、性別及び HBsAg の有無で区分けした 15～56 歳の男女各 10 人を対象に、アフラトキシンの摂取量と AFB1 の代謝物及び AFB1-N⁷-グアニンの尿中排泄量が 1988 年 10 月に 1 週間モニターされた。また、HBV の保菌の有無についても検査された。総アフラトキシンの平均摂取量は男性で 8.2 µg、女性で 15.7 µg であった。アフラトキシンの尿中排泄量と 1 日当たりの AFB1 の摂取量の線形回帰分析では、r=0.65 であった。尿中代謝物としては AFG1 が優位を占めていた。他に AFP1、AFQ1 及び AFB1-N⁷-グアニン付加体が認められた。AFB1-N⁷-グアニンの総量と AFB1 の総摂取量との比較では、r=0.82 であった。HBsAg 陽性及び陰性者間で、AFB1-N⁷-グアニンの尿中排泄

量に差はみられなかった。

ヒト肝組織中における AFB1-N7-グアニンについて、台湾の肝細胞癌患者 9 人を対象に調査され 1991 年に報告された。酵素免疫測定法 (ELISA) による試験では、腫瘍 DNA の 7 試料及び隣接する正常組織 DNA 試料の 8 例中 2 例に抗体抑制が認められた。さらに、肝細胞癌患者 27 人を対象とした免疫蛍光染色法による試験では、腫瘍の 8 例 (30%) 及び非腫瘍肝組織の 7 例 (26%) に陽性シグナルが認められ、これらの試料の一部では ELISA でも陽性結果が得られた。ヒト組織中の AFB1-グアニン付加体については、同様の結果が旧チェコスロバキア (1988 年) 及び米国 (1989 年) において報告されている。

DNA 修復酵素である XRCC1 (X-ray repair cross-complementing group 1) と AFB1-DNA 付加体との関係について、台湾の産院における胎盤 DNA 試料を用いて検討され、1999 年に報告された。コドン 399 (Arg) のホモ接合型に比して、399 (Glu) を対立遺伝子に持つ場合は AFB1-DNA 付加体の検出されるリスクが 2~3 倍高かった。しかし、遺伝子多型と AFB1-DNA 付加体濃度の三分位値の関連について検討された結果、399 (Glu) 対立遺伝子と AFB1-DNA 付加体濃度との直接的な関連はなく、修復経路の飽和状態を反映していることが示唆された。(参照 12, 13)

② タンパク質付加体

ガンビアにおいて、環境による影響及び年齢、性別並びに HBV の保因等の宿主要因との関連を調べるために、181 人の HBV キャリアを含む 357 人の血中 AFB1-アルブミン付加体濃度が調査され、2000 年に報告された。GSTM1、GSTT1、GSTP1 及びエポキシドヒドロゲナーゼ遺伝子型との関係について検討された結果、GSTM1 欠失遺伝子型のみが AFB1-アルブミン付加体の増加と関連しており、この影響は HBV 非感染者に限定されたものであった。尿中コルチゾル代謝物の割合による評価では、CYP3A4 表現型と付加体濃度との関連性はみられなかった。AFB1-アルブミン付加体濃度に影響を与える主要因は、居住地域 (都会より地方で高い) 及び採血時の季節 (雨季より乾季で高い) であった。中国における調査では、AFB1-アルブミン付加体濃度と GSTM1 遺伝子型との関連性はみられなかった。

中国の患者を対象に、血清 AFB1-アルブミン付加体濃度によって AFB1 暴露量を高用量と低用量に分類し、リンパ球における HPRT 突然変異の発生頻度が比較された結果が 1999 年に報告された。高用量暴露群で HPRT 突然変異の増加が認められた (OR: 19)。ガンビアにおける調査では、AFB1-アルブミン付加体と染色体異常及び DNA 損傷との関連性は認められなかった。(参照 13)

③ DNA への結合の修飾因子

種々の酸化防止剤や食餌因子等、AFB1 の DNA への結合を修飾する種々の因子が特定されている。*in vitro* 試験では、レチノイド、インドール-3-カルピノール、アリキシンが、*in vivo* 試験では、プチルヒドロキシトルエン、プチルヒドロキシアニソール、エトキシキン、ジチオールチオン、オルチプラズ及び 1,2-ジチオール-3-チオンが AFB1 の DNA への結合を減少させることが認められた。

肝臓のグルタチオン濃度の低下は、AFB1 の DNA への共有結合を増加させ、グルタチオンが欠乏した場合には、AFB1 の DNA への共有結合が 30 倍になることが認められた。大部分の試験において、AFB1 の DNA 結合は種々の酵素系の活性変化に伴って修飾されたが、防御作用は抱合酵素、特に GST の誘導と強く連動していた。(参照 12)

④ ヒト肝細胞癌における p53 腫瘍抑制遺伝子の突然変異

様々なヒト腫瘍において、p53 腫瘍抑制遺伝子の突然変異 (主としてミスセンス突然変異) が高頻度に認められている。アフラトキシン暴露のリスクが高いと考えられている地域に住む肝細胞癌患者では、p53 遺伝子のエクソン 7 のコドン 249 の第 3 スクレオチドに高頻度で突然変異が認められた。高濃度暴露地域 (中国、モザンビーク、ベトナム及びインド) の腫瘍患者 101 人中 40 例で、p53 遺伝子のエクソン 7 のコドン 249 における G から T への転換 (AGG (Arg) から AGT (Ser)) が認められた。これに対して、低濃度暴露地域 (台湾、オーストリア、日本、南アフリカ、ドイツ、スペイン、イタリア、トルコ、イスラエル、サウジアラビア、英国、米国) の肝細胞癌患者においてこの突然変異が認められたのは 205 人中 1 例であった。低濃度暴露地域である東京における進行性肝細胞癌患者では、22 人中 7 例に 8 種類の異なる突然変異が認められ、そのうち 6 例はコドン 249 以外での塩基置換、2 例は欠失であった。初期肝細胞癌 21 例では突然変異は認められなかった。低濃度暴露地域である英国の肝細胞癌患者では、19 人中 2 例に p53 遺伝子の突然変異が認められたが、コドン 249 での変異ではなかった。

HBV と p53 遺伝子のコドン 249 の突然変異との関連性については明らかでない。モザンビークの HBsAg 陽性患者 7 人中 4 例、HBsAg 陰性患者 8 人中 4 例で p53 遺伝子のコドン 249 の突然変異が認められ、陰性患者 1 例では p53 遺伝子のコドン 157 の突然変異が認められた。オーストリア及び英国の肝細胞癌患者では、HBV 感染の有無にかかわらず p53 遺伝子の突然変異は認められなかった。(参照 12)

⑤ ヒト肝細胞癌におけるその他の遺伝的変化

AFB1 暴露が p53 遺伝子の突然変異のみではなく、他の遺伝子の変化も誘発し

ている可能性があることが示唆されている。1994年に報告された中国での調査では、p53遺伝子のコドン249の突然変異は北京に比して啓東（Qidong）で多く検出されたが、啓東ではLOHのパターンにも差がみられた。啓東では、第4染色体（4p11-q21）、染色体16q22.1及び16q22-24におけるLOHがそれぞれ28、90及び58%の症例に検出されたが、北京では認められなかった。

中国の上海（HBV陽性）並びに香港（HBV陽性）、日本（HCV陽性）及び米国（HBV陰性）の肝癌患者の治癒的切除により得られた肝細胞癌試料では、上海の試料に染色体4q、8p、16q及び5pにおける欠失を主とする変異が認められた。（参照13）

(6) その他

ガンビアの小児及びガーナ人を対象とした試験から、AFB1の食品からの摂取によって細胞性免疫が障害され、感染症に対する宿主抵抗性が低下する可能性が示唆された。

アフラトキシンの慢性暴露は、動物の栄養状態に大きく影響するが、ヒトにおいては、ベナン及びトーゴの5歳未満の小児（小児の99%でAFB1-アルブミン付加体濃度が5~1,064 pg/mgアルブミン）におけるアフラトキシン暴露と発育不全及び低体重の程度との用量反応関係が報告されている。（参照14）

4. AFB1以外のアフラトキシソに関する知見

(1) アフラトキシソ B₂ (AFB₂)

① 代謝

ラットに1 mg/kg体重のAFB₂を腹腔内投与した結果、AFB₂はAFB₁に転換され、次いで肝臓において代謝活性化されてAFB₁-N₇-グアニン付加体が形成された。ラット由来の代謝活性化系を用いた*in vitro*の試験では、DNAへの結合は減少し全体の代謝活性が低下し、アフラトキシソールの生成が増加した。（参照12）

このようにAFB₂が代謝系酵素によってAFB₁に変換される可能性を報告した論文があることから、関連文献調査を行った結果、アヒル肝臓のポストミトコンドリア上澄液においてAFB₂からAFB₁への変換が確認されたが、マウス及びヒトの上澄液、さらにラットにおける上澄液でもそのような変換は検出されなかったとする報告があった。これらのことから、動物種によりAFB₂からAFB₁への変換は起こるが、ヒトにおいて変換が起こる可能性は低いと考えられる。（参照7）

② 遺伝毒性

細菌で遺伝子突然変異及びDNA損傷が誘発されたが、アカパンカビでは代謝

活性化系非存在下で遺伝子突然変異は誘発されず、出芽酵母においても遺伝子変換及び有糸分裂組換えは認められなかった。げっ歯類の細胞では、シリアンハムスター胚細胞で細胞形質転換、チャイニーズハムスター細胞でSCE、ラット肝細胞でUDSが誘発され、シリアンハムスター細胞では*in vitro*で細胞間情報伝達が抑制された。ヒト線維芽細胞を用いた*in vitro*のUDS試験では陰性であった。*in vivo*では、ラット肝細胞のDNAとの共有結合が認められた。（参照11、12）

③ 発がん性

MRCラット（対照群：雄30匹、投与群：雄10匹）に、0または20 µg/ラットのAFB₂を10週間（5日/週）飲水投与（遮光給水瓶使用）した結果、試験90週における生存率は対照群で26/30、投与群で8/10、試験100週では投与群の動物は全例が死亡した。投与群の動物には過形成性の肝内小結節が認められたが、肝細胞癌または腎細胞腫瘍の発生はみられなかった。

Fischerラット（一群雄10匹）に、0、50または100 µg/ラットのAFB₂を10週間（5日/週）強制経口投与（溶媒：DMSO）し、試験62~78週でと殺した結果、78週で投与群の動物に肝前癌病変（過形成巣）発生頻度の増加（対照群：0/10、50 µg群：6/9、100 µg群：5/7）が認められたが、肝細胞癌の発生はみられなかった。

雄のFischerラットに、0または300 µg/ラットのAFB₂を週2回20週間皮下投与（溶媒：トリオクタンイン）した試験では、試験78または86週まで生存した20匹に腫瘍は認められなかった。

雄のFischerラットに、0または3,750 µg/ラットのAFB₂を週5回8週間腹腔内投与（総投与量：150 mg/ラット、溶媒：DMSO）した結果、試験57~59週において、投与群の9匹中2例に肝細胞癌が認められた。

IARCでは、実験動物におけるAFB₂の発がん性について限定的な証拠があるとしている。（参照12）

(2) アフラトキシソ G₁ (AFG₁)

① 代謝

ヒト肝ミクロソームによりAFG₁は代謝活性化され、AFG₁-N₇-グアニン付加体が形成された。代謝活性化の割合はAFB₁の1/3~1/2であった。（参照12）

② 遺伝毒性

細菌で遺伝子突然変異及びDNA損傷、アカパンカビで遺伝子突然変異が誘発

されたが、出芽酵母では遺伝子突然変異及び遺伝子変換は認められなかった。*in vitro*の試験では、ヒト線維芽細胞及びラット肝細胞でUDS、チャイニーズハムスター細胞で染色体異常及びSCEが誘発された。*in vivo*では、チャイニーズハムスター及びマウスの骨髄細胞で染色体異常が誘発され、ラットで腎及び肝細胞DNAとの結合が認められている。(参照11、12)

③ 発がん性

MRCラット(一群雄10~15匹、雌15匹)に、0、20または60 µg/ラットのAFG1を10週間(5日/週)(低用量群のみ)または20週間(低用量及び高用量)飲水投与(遮光給水瓶使用)し、動物の状態悪化または死亡が認められるまで観察された。生存率及び腫瘍発生頻度は表17に示されている。

AFG1投与群では雌雄で肝細胞癌、雄で腎細胞腫瘍の発生頻度が用量依存的に増加した。また、投与群の動物では他の臓器にも種々の腫瘍が認められた。

表17 生存率及び腫瘍発生頻度

投与量 (µg/ラット)	0		20		60	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
生存率	26/30 (90週)		17/30 (20週)		9/28 (20週)	
肝細胞癌	0/15	0/15	2/15	1/15	9/11	12/15
腎細胞腫瘍	0/15	0/15	5/15	0/15	6/11	0/15

Fischerラット(一群雄30匹)に、0、50または100 µg/ラットのAFG1を週4回2.5~8週間強制経口投与(総投与量:0、700、1,400、2,000 µg/ラット; 溶媒: DMSO)し、68週まで観察された。

総投与量1,400及び2,000 µg/ラット投与群では、肝細胞癌がそれぞれ3/5(68週)及び18/18(45~64週)の頻度で認められた。試験4~20週にと殺された全投与群の動物の大部分に肝前癌病変(過形成巣及び変異肝細胞巣)が観察された。また、AFG1投与群では68週までに26匹中4例に腎腺癌が認められた。

ラット(雄6匹)に、20 µgのAFG1を週2回65週間皮下投与(溶媒: 落花生油)した結果、30~50週で6匹中4例に皮下肉腫が認められた。

IARCでは、実験動物におけるAFG1の発がん性について十分な証拠があるとされている。(参照12)

(3) アフラトキシンG₂ (AFG2)

① 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験では、代謝活性化系存在下で一試験の一菌株に陽性の結果が認められたが、それ以外の試験では陰性であり、DNA損傷も認められなかった。げっ歯類の培養細胞及び真菌類では、遺伝子突然変異は誘発されなかった。チャイニーズハムスター細胞でSCEが、ラット及びシリアンハムス

ター肝細胞では*in vitro*でUDSが誘発されたが、ヒト線維芽細胞では*in vitro*でUDSの誘発はみられなかった。(参照11、12)

② 発がん性

哺乳動物を用いた発がん性試験は実施されていない。ニジマスに20 µg/kg 餌料の濃度でAFG2を16カ月間混餌投与した試験において、肝細胞癌の発生は認められなかった。

IARCでは、実験動物におけるAFG2の発がん性について証拠が不十分であるとしている。(参照12)

5. 発がんリスクの推定 (AFB1)

実験動物を用いた試験では、ほとんどの動物種において肝臓が主要標的臓器であったが、AFB1による発がんに対する感受性には動物間でかなりのばらつきがみられた。混餌投与の場合、肝腫瘍を誘発するAFB1の有効量(飼料中濃度)は、魚類及び鳥類で10~30 µg/kg 飼料、ラットで15~1,000 µg/kg 飼料、ツパイで2,000 µg/kg 飼料であったが、マウスでは系統による変動が大きく、150,000 µg/kg まで肝腫瘍を誘発しない系統もあった。リスザルでは2,000 µg/kg 飼料の13カ月間投与で肝腫瘍を発生したのに対して、アカゲザル、アフリカミドリザル、カニクイザルに平均摂取量99~1,225 mg/頭で28~179カ月投与した場合の肝腫瘍発生率は低かった(7~20%)。

遺伝毒性については広範な試験が実施されており、そのほとんどにおいて陽性の結果が得られている。AFB1は最も強力な変異原性物質の一つとみなされており、その活性代謝物がDNAと容易に反応しDNA付加体を形成し、この付加体またはその分解生成物が変異を引き起こすことで、細胞を造腫瘍性にすることが示唆されている。

代謝に関するデータから、AFB1は生体内で多数のCYP分子種によりDNA結合性の化合物に変換されることが示された。CYP分子種活性の差は、遺伝的多型または発現環境の変化によるため、AFB1に対するヒト感受性に対して重要な寄与因子の可能性があると考えられている。代謝に影響を与える他のリスク因子として、HBV及びHCV感染、肝吸虫、飲酒、喫煙、経口避妊薬の長期使用、栄養状態等が指摘されている。

疫学研究のほとんどが、AFB1暴露と肝癌との相関を指摘しているが、AFB1暴露は検出可能な独立したリスクではないとし、HBV感染などの他のリスク因子の存在下でのみAFB1暴露はリスクとなることを示唆しているものもある。原発性肝癌リスクには多くの要因が影響を及ぼしているが、特に注目されているのがHBVの保因である。AFB1の肝癌誘発能は、HBV同時感染者において有意に増大すると考えられている。ほとんどの疫学データは、HBsAg陽性患者とAFB1汚染率の高い地域から得たものであるため、AFB1汚染もHBV有病率も低い地域にお

けるこれらのリスク因子の関係については不明である。(参照11)

なお、肝臓癌の発生に関しては、これらの影響に加えて、HCV、ミクロシスチン、アルコール、喫煙等の関与を示唆する報告がある。

JECFA (1998年)及びEFSA (2007年)では発がんリスクを以下のように推定している。

(1) JECFA

JECFA (1998年)では、表18に示す研究結果に基づき、体重1kgあたり1ng/日の用量で生涯にわたりAFB1に経口暴露した時のHBV感染を考慮した発がんリスクの推定を行っている。その結果、HBsAg陽性者では0.3人/10万人/年(不確実性の範囲0.05~0.5人/10万人/年)、HBsAg陰性者では0.01人/10万人/年(不確実性の範囲0.002~0.03人/10万人/年)となった。

なお、本リスク計算に用いられている中国の疫学調査は、極めて高い暴露量によるものであると共に、低用量暴露群でも約10%という高い発がん率を示すものであったことや、HBsAg陽性率が高い集団でアフラトキシン暴露量の情報も極めて限られた調査に基づいて用いて行われたという不確実性を含んでいる。(参照10)

表18 疫学データに基づく人の肝臓癌のリスクの推定 (AFB1の暴露量を1ng/kg/日とした場合)

文献	HBsAgの有無	10万人当たりの発生率 ^(注)
Croy & Crouch (1991)*	-	0.036 (0.079)
	+	0.50 (0.77)
Wu-Williams et al. (1992)*		
乗法線形モデル	-	0.0037 (0.006)
(バックグラウンド2.8/100,000)	+	0.094 (0.19)
加法線形モデル	-	0.031 (0.06)
	+	0.43 (0.64)
Hosenyi (1992)*	-	0.0018 (0.0032)
	+	0.046 (0.08)
Bowers et al. (1993)*	-	0.013
	+	0.328
Qian et al. (1994)**	-	0.011
(バックグラウンド3.4/100,000)	+	0.11
Wang et al. (1996)***	-	0.0082
(バックグラウンド3.4/100,000)	+	0.37

注：括弧内は高い方の95%信頼限界を表す。
*：中国チワン族自治区南部で実施された同一のデータ(1989)を用いた推計。
：上海で実施 *：台湾で実施
※：JECFA Monograph Food Additives Series 40 (1998)p50 Table 4より引用

また、JECFA (2008年)において、その後公表された疫学調査などの毒性学的評価に関連する調査結果は、従来の評価結果を変えるものではないとされている。(参照15)

(2) EFSA

EFSAでは、動物実験及び疫学調査の結果から、用量反応をベンチマーク用量(BMD)モデルにより推定している。BMDの計算に用いた動物実験の結果は表19に、疫学調査の結果は表20に示されている。

<EFSA (2007)におけるベンチマークドーズ法による計算結果>

ラット	BMDL10	170 ng/kg 体重/日
ヒト	BMDL10	870 ng/kg 体重/日
	BMDL1	78 ng/kg 体重/日

(参照14)

表19 AFB1を混餌投与した雄のFischerラットにおける肝細胞癌の発生頻度

AFB1の用量	投与期間(週)	投与期間で調整した用量	肝細胞癌の発生頻度
0	104	0	0/18
0.04	104	0.040	2/22
0.2	93	0.179	1/22
0.6	96	0.554	4/21
2.0	82	1.58	20/25
4.0	54	2.1	28/28

表20 肝臓癌の発生率が高い国における疫学調査結果

国名	地域	AFB1摂取量 (ng/kg 体重/日)	肝臓癌発生率 (年間100万人当たり)
ケニア	Highland	4.2	14
	Midland	6.8	43
	Lowland	12.4	58
スワジランド	High veldt	14.3	35
	Middle veldt	40.0	85
	Lebombo	32.9	89
	Low veldt	127.1	184
トランスカイ	Four districts	16.5	91
モザンビーク	Manhica Mangud	20.3	121
	Massinga	38.6	93
	Inhambane	77.7	218
	Inharrime	86.9	178
	Morrumbene	87.7	291
	Homoine-Maxixe	131.4	479
Zavala	183.7	288	
中国	広西チワン族自治区A	11.7	1,754
	広西チワン族自治区B	90.0	1,822
	広西チワン族自治区C	704.5	2,855
	広西チワン族自治区D	2,027.4	6,135

6. 暴露状況

(1) 汚染実態

アフラトキシンの汚染は、トウモロコシ、落花生、豆類、香辛料、木の実類に

特に高頻度で認められてきたが、大豆、小麦、米などの穀類にも低頻度ながら汚染が認められている。わが国においても、市販食品の汚染実態調査によって、米製品、トウモロコシ、ゴマ製品、落花生類、香辛料にアフラトキシン汚染が既に報告されている。これら既報の汚染実態をふまえ、汚染の可能性が考えられる食品について、3年間通年（2004～2006年度）で調査が行われた。

結果は別紙2に示されている。

わが国に流通している市販のそば類、生トウモロコシ、スイートコーン（缶詰や冷凍食品など加工されたもの）、コーンフレーク、ポップコーン、米、ごま油、豆菓子、せんべい、乾燥イチジク、ビール及び粉落花生からは定量限界以上のアフラトキシンは検出されなかった。一方、落花生、ピーナッツバター、アーモンド、ピスタチオ、そば粉、コーングリッツ、はと麦、香辛料、ココア、チョコレートからは、定量限界以上のアフラトキシンが検出された。はと麦の一試料で総アフラトキシンが9.71 µg/kg (AFB1: 9.0 µg/kg) 検出されたが、他のはと麦試料では概ねその濃度は低レベルであった。総アフラトキシンとしての最高濃度の汚染は、落花生の一試料における28.0 µg/kg (AFB1: 4.88 µg/kg, AFG1: 20.9 µg/kg) であった。この二試料を除き、3年間で測定した試料数を用いて求めた平均汚染濃度は、いずれの汚染食品目においても2 µg/kgを超えることはなかった。

検出された食品におけるAFB1、AFB2、AFG1及びAFG2の割合については、コーングリッツ、ピスタチオ、そば粉、香辛料ではBグループ（AFB1又はAFB2のみが検出されるもの）が主流と考えられたが、その他の食品目ではBGグループ（Bグループに加えて、AFG1又はAFG2が検出されるもの）が多く、特に落花生では、BよりGグループの汚染濃度の方が高かった。

個々のAFB1と総アフラトキシンとの濃度の関係について、ピーナッツバターの例で見ると、大部分の試料でAFB1の占める割合が最も高く、総アフラトキシンとの比は1:2 (AFB1: 総アフラトキシン) 程度であった。（参照4、5、6、7）

2007年度に市販ナッツ類（落花生、アーモンド、くるみ、ヘーゼルナッツ、ピスタチオ）における総アフラトキシンの汚染実態について調査が行われた。

結果は表21に示されている。

我が国に流通している落花生、アーモンド、ピスタチオの一部から総アフラトキシンが検出されたが、検出濃度は極めて低いレベルであった。検出されたアフラトキシンの種類については、落花生では、AFB1とAFG1が同等のレベルであった。アーモンドではBGグループの汚染が認められたが、ピスタチオではBグループが主流と考えられた。

また、落花生は、AFB1の汚染が多く検出されることから輸入時に命令検査の対象とされている。そこで、輸入落花生中の各アフラトキシンの割合について、

任意の1検査機関での1972～1989年までのデータと2002～2006年までのデータでの比較検討が行われた。

輸入落花生の検査検体数については、1972～1989年では米国からの小粒落花生が主流であったが、2002～2006年では中国からの大粒落花生が主流となっている。

各輸入国からの落花生におけるアフラトキシン検出率は、収穫される年により変動があるが、全体的に輸入量の1%程度に検出限界以上のアフラトキシンが検出されている。BグループとBGグループの汚染比率についても年ごとに異なっているが、全体的にはBGグループの汚染率が年々高くなる傾向が見られた（図2）。

アフラトキシン汚染輸入落花生における各アフラトキシン濃度の比率については、表22、23及び図3・1～3・3に示されている。中国からの大粒落花生においてはAFB1よりAFG1の汚染が高い傾向が認められた。また、小粒落花生については、各国とも1972～1989年と比較して、2002～2006年ではAFG1の比率が高くなる傾向が見られた。（参照8、10）

表21 ナッツ類における総アフラトキシンの汚染実態調査結果

品名	検体数	汚染件数	平均汚染濃度 ^注 (範囲) (µg/kg)			
			AFB1	AFB2	AFG1	AFG2
落花生	192	1	0.2	—	0.2	—
アーモンド	36	24	0.04 (痕跡~0.09)	0.01 (痕跡~0.02)	0.03 (0.02~0.03)	0.01 (痕跡~0.01)
くるみ	8	0	—	—	—	—
ヘーゼルナッツ	7	0	—	—	—	—
ピスタチオ	9	2	0.51(0.3~0.71)	0.06	—	—

検出限界：落花生0.1-0.5 µg/kg、アーモンド0.01 µg/kg、それ以外0.04 µg/kg
注) 痕跡については、0.01 µg/kgとして平均汚染濃度を算出した。

図2 命令検査となった落花生におけるアフラトキシンBGグループの汚染頻度の推移

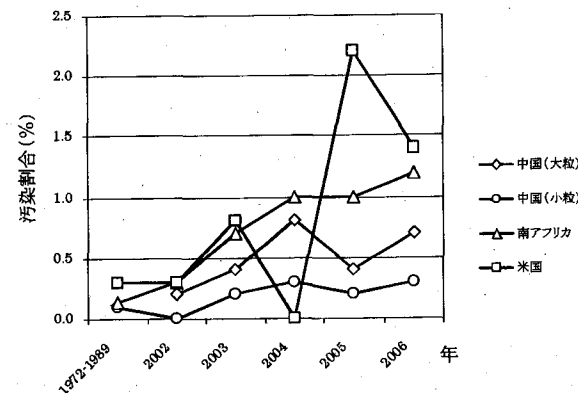


表 22 命令検査となった落花生におけるアフラトキシン検出数及び検出割合

年	サンプル数	アフラトキシン検出数及び検出割合 (%)	
		B グループ*	BG グループ**
中国 (大粒)	2002	1 (0.1)	2 (0.2)
	2003	8 (0.4)	7 (0.4)
	2004	17 (1)	14 (0.8)
	2005	9 (0.6)	5 (0.4)
	2006	15 (0.9)	12 (0.7)
中国 (小粒)	2002	2 (0.5)	0 (0)
	2003	2 (0.4)	1 (0.2)
	2004	1 (0.2)	2 (0.3)
	2005	2 (0.3)	1 (0.2)
	2006	2 (0.3)	2 (0.3)
南アフリカ	2002	6 (1.6)	1 (0.3)
	2003	6 (1.3)	3 (0.7)
	2004	1 (0.5)	2 (1)
	2005	4 (1.3)	3 (1)
	2006	2 (0.8)	3 (1.2)
米国	2002	5 (1.7)	1 (0.3)
	2003	16 (6.2)	2 (0.8)
	2004	1 (0.6)	0 (0)
	2005	3 (2.2)	3 (2.2)
	2006	6 (4.3)	2 (1.4)

* : AFB1 又は AFB2 の両方もしくはどちらか一方が検出されたもの。

** : B グループに加え、AFG1 又は AFG2 の両方もしくはどちらか一方が検出されたもの。(B グループのみが検出されたものは含まない。)

表 23 アフラトキシンが検出された中国からの輸入大粒落花生の各アフラトキシンの比率

年	各アフラトキシンの比率 (%)			
	AFB1	AFB2	AFG1	AFG2
2002	15.6	0.0	69.1	15.3
2003	14.1	3.1	66.8	16.0
2004	18.5	2.5	63.9	15.1
2005	39.3	6.2	41.5	13.0
2006	16.4	2.8	65.7	15.1

図 3-1 アフラトキシンが検出された中国からの輸入小粒落花生の各アフラトキシンの比率

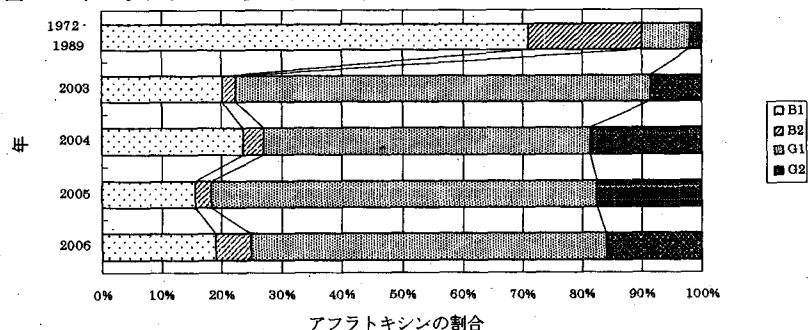


図 3-2 アフラトキシンが検出されたアメリカからの輸入小粒落花生の各アフラトキシンの比率

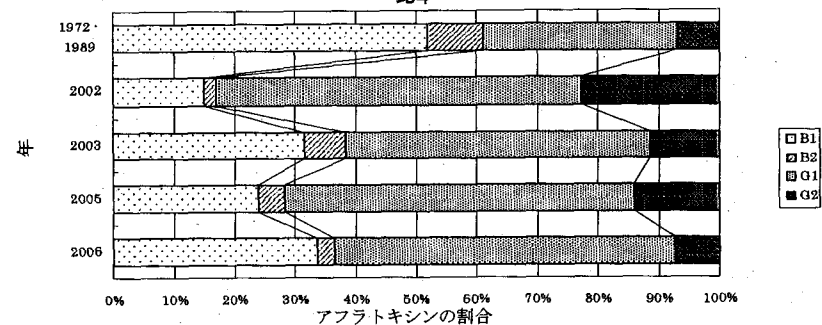
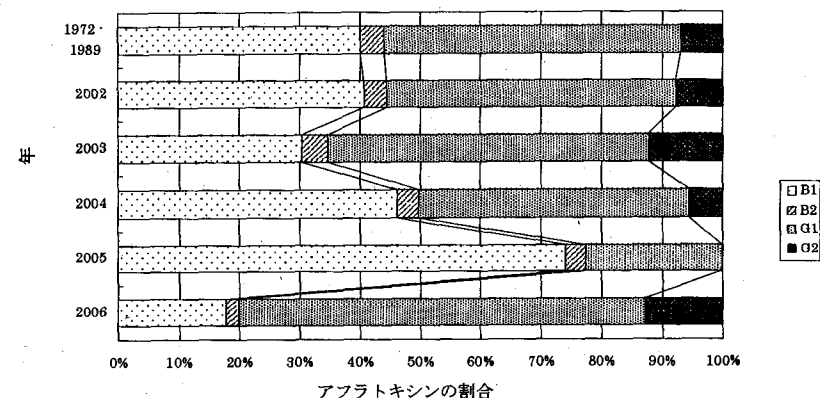


図 3-3 アフラトキシンが検出された南アフリカからの輸入小粒落花生の各アフラトキシンの比率



(2) 暴露量の推計 (AFB1)

2005 年度の「食品摂取頻度・摂取割合調査」による食品別の摂取量及び先に示した 2004~2006 年度の 3 年間の汚染実態調査結果からアフラトキシンが含有されるとと思われる 11 品目 (落花生、ピーナッツバター、チョコレート、ココア、ピスタチオ、白こしょう、レッドペッパー、アーモンド、はと麦、そば粉、そば) を組合わせて、下記の 4 つの基準値を設定するシナリオを想定しモンテカルロ・シミュレーションの手法を用いて暴露量の推定を行った。

シナリオ a : 現状 (AFB1 のみ 10 µg/kg)

シナリオ b : AFB1 : 4 µg/kg 及び総アフラトキシン : 8 µg/kg

シナリオ c : AFB1 : 10 µg/kg 及び総アフラトキシン : 15 µg/kg

シナリオ d : AFB1 : 10 µg/kg 及び総アフラトキシン : 20 µg/kg

結果は表 24 に示されている。

シナリオ a (現状) では 99.9 パーセントイル値が 2.06 ng/kg 体重/日であり、最も少なめに見積もられるシナリオ b でも 99.9 パーセントイル値は 1.88 ng/kg 体重/日であった。1 ng/kg 体重/日を超える割合はいずれのシナリオにおいても 0.2%程度となった。(参照7)

表 24 AFB1 一日推定暴露量の分布

	(ng/kg 体重/日)							
	シナリオ a		シナリオ b		シナリオ c		シナリオ d	
下限値以下の仮定 ^{甲)}	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B
10 パーセントイル	0	0	0	0	0	0	0	0
50 パーセントイル	0	0	0	0	0	0	0	0
80 パーセントイル	0	0	0	0	0	0	0	0
90 パーセントイル	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
95 パーセントイル	0.003	0.004	0.003	0.003	0.003	0.004	0.003	0.004
97.5 パーセントイル	0.009	0.010	0.009	0.010	0.010	0.010	0.009	0.010
99.0 パーセントイル	0.045	0.051	0.041	0.048	0.043	0.049	0.042	0.049
99.5 パーセントイル	0.305	0.307	0.259	0.261	0.283	0.285	0.285	0.286
99.9 パーセントイル	2.063	2.063	1.881	1.880	1.956	1.956	1.895	1.958

注) 仮定 A: 検出下限未満の検体について、検出下限値である 0.1 µg/kg と仮定

仮定 B: 検出下限未満の検体について、検出下限値の 0.1 µg/kg と 0 µg/kg の間の一様分布と仮定

IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて総アフラトキシンの食品健康影響評価を実施した。

経口投与された AFB1 は生体内で水酸化体で代謝され、AFM1、AFP1、AFQ1 として、または抱合体に転換されて尿中または糞中に排泄される。哺乳動物では、乳中にも AFM1 などが排泄される。また、AFB1 は CYP 分子種により反応性の高い化合物である AFB1-8,9-エポキシドに変換され、DNA 付加体が形成される。この付加体またはその代謝物が変異を引き起こして細胞を造腫瘍性にすることが示唆されている。AFB1-8,9-エポキシドは主として GST による抱合化を受けて排泄される。

AFB1 の遺伝毒性については、*in vitro* 及び *in vivo* とともに広範な試験が実施されており、そのほとんどにおいて陽性の結果が得られている。

AFB1 の実験動物を用いた試験では、ほとんどの動物種において肝臓が標的器官であり、肝細胞癌が最も多く認められた。その他に肺及び腎臓などにも腫瘍が観察された。AFB1 の肝発がん性に対する感受性には動物種間で大きなばらつきがみられ、ラットで最も感受性が高かった。一方、非発がん毒性については、実験動物において生殖パラメーターの異常、催奇形性、免疫毒性などが認められた。

人における疫学調査のほとんどにおいて AFB1 暴露と肝細胞癌との相関が指摘されている。これらの調査はアフラトキシンの暴露量が多く、かつ、HBV の罹患率が高い地域で実施されており、HBV 感染はリスク因子であることが示唆されている。

AFB1 以外のアフラトキシンの場合は、AFG1 ではヒト肝ミクロソームにより代謝活性化されて DNA 付加体が形成され、遺伝毒性も認められた。代謝活性化の割合は AFB1 の 1/3~1/2 であった。雌雄ラットで肝細胞癌が、雄ラットで腎細胞腫瘍が誘発された。AFB2 と AFG2 に関するデータは限られている。AFB2 は、げっ歯類の細胞を用いた遺伝毒性試験では陽性結果が得られた。発がん性についてはラットの一試験で肝細胞癌が認められた。また、ラット体内で AFB1 に転換され、肝臓で代謝活性化を受けて DNA 付加体が形成されるとの報告がある。AFG2 では、遺伝毒性試験の一部で陽性結果が得られたが、ヒト培養細胞を用いた系では陰性であった。哺乳動物を用いた発がん性試験は実施されていないが、ニジマスを用いた試験で発がん性は認められなかった。

IARC では、実験動物における発がん性について、AFB1 及び AFG1 は十分な証拠がある、AFB2 は限定的な証拠がある、AFG2 は証拠が不十分であるとしている。また、AFB1 及び自然界で生じるアフラトキシン混合物はヒトにおいて発がん性を示す十分な証拠があるとしており、総合評価として、自然界で生じるアフラトキシン混合物はヒトに対して発がん性がある物質 (グループ 1) と分類している。

なお、評価の参考に供した 2008 年の JECFA の報告書の後に公表された関連文献についても調査を行ったが、これらの評価結果に変更を加えるべき根拠となる知見は確認されなかった。

上記のことから、総アフラトキシンは遺伝毒性が関与すると判断される発がん物質であり、発がんリスクによる評価が適切であると判断された。一方、非発がん影響に関しては、TDI（耐容一日摂取量）を設定するための定量的評価に適用できる報告はなく、非発がん性を指標としたTDIを求めることは困難と判断された。

発がんリスクについては、人の疫学調査の結果から、体重1kgあたり1ng/日の用量で生涯にわたりAFB1に経口暴露した時の肝臓癌が生じるリスクとして、HBsAg陽性者では0.3人/10万人/年（不確実性の範囲0.05～0.5人/10万人/年）、HBsAg陰性者では0.01人/10万人/年（不確実性の範囲0.002～0.03人/10万人/年）となった。なお、このリスク計算結果には、使用された中国の疫学調査結果が極めて高い暴露量によるものであると共に、低用量暴露群でも約10%という高い発がん率を示すものであったことや、HBsAg陽性率が高い集団でアフラトキシン暴露量の情報も極めて限られた調査に基づいて用いて行われたという不確実性を含んでいることに留意すべきである。

2004年～2006年に実施された汚染実態調査結果からアフラトキシンが含有されると思われる11品目を対象に確率論的手法を用いて暴露量の推定を行った結果では、AFB1に対して10μg/kgを検出限界として規制をしている現状においては、AFB1で4又は10μg/kg及び総アフラトキシんで8、15又は20μg/kgの基準値を設定したとしても、AFB1一日推定暴露量はほとんど変わらなかった。よって、落花生及び木の実（アーモンド、ヘーゼルナッツ、ピスタチオ）について、総アフラトキシンの規格基準を設定することによる食品からの暴露量に大きな影響はなく、様々な条件を前提とし不確実性を含んでいる推計ではあるが、現状の発がんリスクに及ぼす影響もほとんどないものと推察された。しかしながら、アフラトキシンは遺伝毒性が関与すると判断される発がん物質であり、食品からの総アフラトキシンの摂取は合理的に達成可能な範囲で出来る限り低いレベルにするべきである。汚染実態調査の結果、BGグループの汚染率が近年高くなる傾向が見られていることを考慮すると、落花生及び木の実について、発がんリスク及び実行可能性を踏まえ適切に総アフラトキシンの基準値を設定する必要がある。なお、アフラトキシンは自然汚染であり、BG比率が一定しないと予想されることから、総アフラトキシンとAFB1の両者について規制を行うことが望ましい。

また、食品からの総アフラトキシンの摂取を合理的に達成可能な範囲で出来る限り低いレベルにするために、落花生及び木の実以外の主要な食品についても、汚染実態及び国際的な基準設定の動向等を踏まえ、総アフラトキシンの規格基準の必要性について検討を行うことが望ましいと考える。

<別紙1：検査値等略称>

略称	名称
AFB1	アフラトキシン B ₁
AFB2	アフラトキシン B ₂
AFG1	アフラトキシン G ₁
AFG2	アフラトキシン G ₂
AFM1	アフラトキシン M ₁
AFP1	アフラトキシン P ₁
AFQ1	アフラトキシン Q ₁
BMD	ベンチマーク用量
CYP	シトクロム P450
DMSO	ジメチルスルホキシド
ELISA	酵素免疫測定法
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ(=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP))
GST	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
HBsAg	B型肝炎ウイルス表面抗原
HBV	B型肝炎ウイルス
HCV	C型肝炎ウイルス
HPRT	ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
LD ₅₀	半数致死量
LOH	ヘテロ接合体の消失
OR	オッズ比
PB	フェノバルビタール(ナトリウム)
SCE	姉妹染色分体交換
TAR	総投与放射能
TDI	耐容一日摂取量
UDS	不定期DNA合成

<参照>

- 1 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料1：食健康影響評価について（平成20年9月3日付け厚生労働省第安第0903001号）
- 2 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料2：アフラトキシンに関するリスクリスクプロファイル
- 3 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料3：コーデックス委員会及び各国のアフラトキシン規制状況
- 4 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料4：平成16年度厚生労働科学学術報告書（アフラトキシン関係抜粋）
- 5 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料5：平成17年度厚生労働科学学術報告書（アフラトキシン関係抜粋）
- 6 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料6：平成18年度厚生労働科学学術報告書（アフラトキシン関係抜粋）
- 7 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料7：平成16年度～18年度厚生労働科学学術報告書（アフラトキシン関係抜粋）
- 8 第9回かび毒・自然毒等専門調査会資料8：平成19年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等の実施について（規格基準関係）食品中のかび毒に係る汚染実態調査（ピーナツトータルアフラトキシン実態調査）
- 9 宇田川 俊一，中里 光男，田端 節子，細貝 祐太郎，松本 昌雄：食品安全性セミナー（5）マイコトキシン，中央法規，東京，2002：79
- 10 岡野 清志，富田 常義，久米田 裕子，松丸 恵子，一戸 正勝：輸入落花生におけるアフラトキシンBG群汚染とその原因菌類としてのAspergillus section Flaviについて。マイコトキシン2008；58(2)：107-114
- 11 JECFA Monograph Food Additives Series 40 (1998)
- 12 IARC Monograph vol.56 (1993)
- 13 IARC Monograph vol.82 (2002)
- 14 EFSA Opinion Of The Scientific Panel On Contaminants In The Food Chain On A Request From The Commission Related To The Potential Increase Of Consumer Health Risk By A Possible Increase Of The Existing Maximum Levels For Aflatoxins In Almonds, Hazelnuts And Pistachios And Derived Products (2007)
- 15 JECFA Monograph Food Additives Series 59 (2008)

<別紙2：2004～2006年度に実施されたアフラトキシン汚染実態調査結果>

品名	試料数				汚染件数	検出検体の平均汚染濃度（範囲）(μg/kg)				
	2004年度	2005年度	2006年度	合計		AFB1	AFB2	AFG1	AFG2	Total
落花生	60	60	30	150	1	4.88	0.31	20.9	1.90	28.0
チョコレート(ホワイトチョコレートを含む)		40	24	64	34	0.27(0.1~0.88)	0.13(0.1~0.18)	0.13(0.1~0.33)	0.1(0.1)	0.33(0.1~0.21)
ピスタチオ			5	5	1	0.38	-	-	-	0.38
はと麦			17	17	6	2.45(0.29~9.0)	0.38(0.1~0.58)	0.16(0.1~0.30)	-	2.77(0.31~9.71)
そば粉	12	10	6	28	2	0.53(0.24~0.81)	0.17(0.173)	-	-	0.61(0.238~0.987)
香辛料			21	21	5	0.36(0.1~1.0)	-	0.2(0.2)	-	0.44(0.1~1.0)
ココア			11	11	8	0.33(0.17~0.60)	0.13(0.1~0.15)	0.11(0.1~0.11)	-	0.40(0.17~0.85)
ピーナツバター	21	20	21	62	21	0.86(0.1~2.59)	0.25(0.1~0.52)	0.37(0.1~0.81)	0.2(0.12~0.46)	1.18(0.1~3.92)
アーモンド(菓菓材料含む)			24	24	6	0.37(0.1~0.89)	0.14(0.1~0.17)	0.1(0.1~0.12)	-	0.43(0.1~1.06)
コーンリッツ	10	10	10	30	2	0.2	-	-	-	0.21
ごま油	10	10	10	30	0					
米	53	30	10	93	0					
ポップコーン	10	10	10	30	0					
豆腐子		20	10	30	0					
コーンフレーク	20	15	15	50	0					
生トウモロコシ	10			10	0					
スイートコーン*	50	30	10	90	0					
そば麺	39	20	25	84	0					
せんべい			21	21	0					
ビール			20	20	0					
乾燥ｲﾝｸ			5	5	0					
粉落花生	10			10	0					

定量限界：0.1 μg/kg（ビールのみ0.005 μg/kg）

*：缶詰、冷凍食品等の加工品

＜参考資料＞

我が国におけるアフラトキシンの暴露量及び発がんリスクの試算

1. 我が国でのアフラトキシン暴露量の推定

(1) モンテカルロ法による日本人のアフラトキシン_{B₁} (AFB₁) 暴露量の推定結果
(平成18年度厚生労働科学研究報告書)

＜規制値のシナリオ＞

シナリオ a : 現状 (AFB₁のみ) 10 μg/kg
シナリオ b : AFB₁ : 4 μg/kg及び総アフラトキシン : 8 μg/kg
シナリオ c : AFB₁ : 10 μg/kg及び総アフラトキシン : 15 μg/kg
シナリオ d : AFB₁ : 10 μg/kg及び総アフラトキシン : 20 μg/kg

下限値以下の仮定 ^{注1)}	シナリオ a		シナリオ b		シナリオ c		シナリオ d	
	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B
10パーセンタイル	0	0	0	0	0	0	0	0
50パーセンタイル	0	0	0	0	0	0	0	0
80パーセンタイル	0	0	0	0	0	0	0	0
90パーセンタイル	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
95パーセンタイル	0.008	0.004	0.008	0.008	0.008	0.004	0.008	0.004
97.5パーセンタイル	0.009	0.010	0.009	0.010	0.010	0.010	0.009	0.010
99.0パーセンタイル	0.045	0.051	0.041	0.048	0.048	0.049	0.042	0.049
99.5パーセンタイル	0.305	0.307	0.259	0.261	0.283	0.285	0.285	0.286
99.9パーセンタイル	2.063	2.063	1.881	1.880	1.956	1.956	1.895	1.958

仮定 A : 検出下限未満の検体について、検出下限値である0.1 ppbと仮定
仮定 B : 検出下限未満の検体について、検出下限値の0.1 ppbと0 ppbの間の一様分布と仮定

(2) 総アフラトキシン一日推定暴露量の推定

＜前提＞

総アフラトキシン量をAFB₁の2倍と仮定^{注1)}し、(1)のAFB₁暴露量の推定結果を2倍したものを総アフラトキシン一日暴露量と推定

下限値以下の仮定	シナリオ a		シナリオ b		シナリオ c		シナリオ d	
	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B
90パーセンタイル	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
95パーセンタイル	0.006	0.008	0.006	0.006	0.006	0.008	0.006	0.008
99.0パーセンタイル	0.090	0.102	0.082	0.096	0.086	0.098	0.084	0.098

2. 我が国でのアフラトキシン摂取による肝臓癌の発生リスク

(1) JECFAの推定結果に基づく試算

＜前提＞

・AFB₁の発がんリスク HBsAg陽性の場合 0.3人/10万人/年
HBsAg陰性の場合 0.01人/10万人/年
・日本人の全人口を1億2771万人^{注2)}、B型肝炎キャリアーを140万人^{注3)}と推定

①AFB₁摂取による肝臓癌の発生リスク

下限値以下の仮定	シナリオ a		シナリオ b		シナリオ c		シナリオ d	
	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B
90パーセンタイル	0.00001	0.00001	0.00001	0.00001	0.00001	0.00001	0.00001	0.00001
95パーセンタイル	0.00004	0.00005	0.00004	0.00004	0.00004	0.00005	0.00004	0.00005
99.0パーセンタイル	0.00059	0.00067	0.00054	0.00063	0.00057	0.00065	0.00055	0.00065

②総アフラトキシン摂取による肝臓癌の発生リスク

＜前提＞

・総アフラトキシンの発がんリスクをAFB₁と同等と仮定^{注1)}

下限値以下の仮定	シナリオ a		シナリオ b		シナリオ c		シナリオ d	
	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B
90パーセンタイル	0.00003	0.00003	0.00003	0.00003	0.00003	0.00003	0.00003	0.00003
95パーセンタイル	0.00008	0.00011	0.00008	0.00008	0.00008	0.00011	0.00008	0.00011
99.0パーセンタイル	0.00119	0.00134	0.00108	0.00127	0.00113	0.00129	0.00111	0.00129

(2) EFSAの推定結果に基づく暴露マージン (MOE) の試算

＜前提＞

・ラット BMDL₁₀ 170ng/kg体重/日
ヒト BMDL₁₀ 870ng/kg体重/日
BMDL₁ 78ng/kg体重/日

・暴露マージン(MOE) = ベンチマーク用量(BMD) ÷ 暴露量

①AFB₁暴露量とベンチマーク用量の間の暴露マージン (MOE)

下限値以下の仮定	シナリオ a		シナリオ b		シナリオ c		シナリオ d	
	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B
90パーセンタイル	ラット BMDL ₁₀	170000	170000	170000	170000	170000	170000	170000
	ヒト BMDL ₁₀	870000	870000	870000	870000	870000	870000	870000
	ヒト BMDL ₁	78000	78000	78000	78000	78000	78000	78000
95パーセンタイル	ラット BMDL ₁₀	56667	42500	56667	56667	56667	42500	56667
	ヒト BMDL ₁₀	290000	217500	290000	290000	290000	217500	290000
	ヒト BMDL ₁	26000	19500	26000	26000	26000	19500	26000
99.0パーセンタイル	ラット BMDL ₁₀	3778	3333	4146	3542	3953	3469	4048
	ヒト BMDL ₁₀	19333	17059	21220	18125	20233	17755	20714
	ヒト BMDL ₁	1733	1529	1902	1625	1814	1592	1857

②総アフラトキシン暴露量とベンチマーク用量の間の暴露マージン (MOE)

＜前提＞

・総アフラトキシンの発がんリスクをAFB₁と同等と仮定^{注1)}

下限値以下の仮定	シナリオ a		シナリオ b		シナリオ c		シナリオ d	
	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B	仮定 A	仮定 B
90パーセンタイル	ラット BMDL ₁₀	85000	85000	85000	85000	85000	85000	85000
	ヒト BMDL ₁₀	435000	435000	435000	435000	435000	435000	435000
	ヒト BMDL ₁	39000	39000	39000	39000	39000	39000	39000
95パーセンタイル	ラット BMDL ₁₀	28333	21250	28333	28333	28333	21250	28333
	ヒト BMDL ₁₀	145000	108750	145000	145000	145000	108750	145000
	ヒト BMDL ₁	13000	9750	13000	13000	13000	9750	13000
99.0パーセンタイル	ラット BMDL ₁₀	1889	1667	2073	1771	1977	1735	2024
	ヒト BMDL ₁₀	9667	8529	10610	9063	10116	8878	10357
	ヒト BMDL ₁	867	765	951	813	907	796	929

注1) EFSA, Opinion Of The Scientific Panel On Contaminants In The Food Chain On A Request From The Commission Related To The Potential Increase Of Consumer Health Risk By A Possible Increase Of The Existing Maximum Levels For Aflatoxins In Almonds, Hazelnuts And Pistachios And Derived Products (2007) より

注2) 総務省統計局人口推計月報 (平成20年10月) より

注3) 厚生労働省健康局疾病対策課肝炎対策推進室ホームページより