

令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 食品の安全確保推進研究事業

国際食品規格策定プロセスを踏まえた食品衛生規制の国際化戦略に関する研究 研究分担報告書

食品汚染物質部会における国際規格策定の検討過程に関する研究

研究分担者 山口治子 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨

コーデックス食品汚染物質部会（CCCF）は、食品にかかわる消費者の健康保護と国際貿易における公正な取引の保証を目的として、食品及び飼料中の汚染物質及び天然由来の毒素について、科学的根拠をもとに国際基準（最大基準値、ガイドライン値）、分析・サンプリング法、実施規範（COP：Code Of Practice）等の検討や勧告を行っている。WTO/SPS 協定では、貿易産品である食品の安全に関する WTO 加盟国の措置は、コーデックス委員会の規格等が存在する場合にはそれらに基づくべきとしており、我が国の規制も、より厳しくすることの科学的根拠を示すことができなければコーデックス委員会の規格に合わせることを求められる。しかしながら、我が国の関連規制にはコーデックス規格と整合性がとれていないものが複数あり、解決しなければならない課題となっている。

したがって、本研究では、我が国の食品安全行政の国際対応の改善に役立てるため、CCCF の議論の動向をまとめ、我が国の国際貿易への影響と課題について整理した。

A. 研究目的

コーデックス委員会の一般問題部会の一つであるコーデックス食品汚染物質部会（以下、CCCF とする）は、食品にかかわる消費者の健康保護と国際貿易における公正な取引の保証を目的として、食品及び飼料中の汚染物質及び天然由来の毒素についての国際基準の検討や勧告を行っている。CCCF は、科学的根拠をもとにして、食品中に含まれる汚染物質の最大基準値やガイドライン値、さらには、分析・サンプリン

グ法、そして、実施規範（COP：Code Of Practice）を検討し、コーデックス総会（以下、CAC とする）に提案する。CAC で最終採択されることによりコーデックス規格となる。WTO/SPS 協定のもとでは、国際的ハーモナイゼーションの規定により、加盟国による貿易産品の食品安全性の措置は、コーデックス規格が存在する場合にはそれらに基づくべきであるとされている。加盟国がコーデックス規格より水準の高い保護をとる場合は科学的に正当な理由が求め

られることになっている。

現在の我が国の関連規制をみると、コーデックス規格と整合性がとれていないものが複数あり、課題となっている。そこで、本研究では、我が国の食品安全行政の国際対応の改善に役立てるため、CCCFでの議論の動向をまとめ、我が国の国際貿易への影響と課題について整理することを目的とした。

B. 研究方法

B-1. 対象課題

今年度は第13回CCCF会合が平成31年4月末に開催された。また、第14回CCCF会合の電子的作業部会（以後、EWG）が行われた。本報告では、第13回、第14回会合での議題に上がっている課題のこれまでの経緯についてとりまとめるとともに、JECFAの有害性情報と有害性評価を別添資料に整理した。なお、第14回の議題については、EWG提供されている作業文書（Working paper）を参考に整理した。

第13回、第14回CCCFでとりあげられた最大基準値（ML）に関する議題は次のとおりである。

○第13回CCCFの議題

- ・特定品目中の鉛（議題 5）
- ・チョコレート及びカカオ製品中のカドミウム（議題 6）
- ・直接消費用の落花生中の総アフラトキシン（議題 8）

- ・スパイス中の総アフラトキシン及びオクラトキシン A（議題 9）
- ・魚類中のメチル水銀（議題 15）
- ・キャッサバ、キャッサバ製品中のシアン化水素（議題 16）
- ・穀類及び乳幼児用の穀類加工品中の総アフラトキシン（議題 17）

○第14回CCCF

<最大基準値 (ML) 案>

- ・チョコレート及びカカオ製品中のカドミウム（議題 5、6）
- ・穀類及び穀類加工品（乳幼児用食品を含む）中の総アフラトキシン（議題 10）
- ・直接消費用の落花生中の総アフラトキシン（議題 11）
- ・スパイス中の総アフラトキシン及びオクラトキシン A（議題 12）

<ディスカッションペーパー>

- ・魚類中のメチル水銀（議題 13）
- ・キャッサバ、キャッサバ製品中のシアン化水素（議題 14）
- ・キノア中のカドミウムと鉛（議題 15）

このうち、本報告書では、鉛、カドミウム、アフラトキシン、水銀を対象に整理する。

B-2. 参考資料

CCCF 及びコーデックス食品添加物汚染物質部会（CCFAC）報告書、JECFA

報告書及び以下の参考資料を参考にし、CCCF の動向と我が国の国際貿易における課題を整理した。

・食品衛生研究

西嶋康浩 (2008) FAO/WHO 合同食品規格計画第 2 回食品汚染物質部会, 食品衛生研究, 58(7), 31-39.

西嶋康浩 (2009) FAO/WHO 合同食品規格計画第 3 回食品汚染物質部会, 食品衛生研究, 59(7), 35-41.

入江芙美 (2010) FAO/WHO 合同食品規格計画第 4 回汚染物質部会, 食品衛生研究, 60(8), 33-41.

内海宏之 (2011) FAO/WHO 合同食品規格計画第 5 回汚染物質部会, 食品衛生研究, 61(7), 35-45.

仲川玲 (2012) FAO/WHO 合同食品規格計画第 6 回食品汚染物質部会, 食品衛生研究, 62(8), 39-51.

登田美桜 (2013) FAO/WHO 合同食品規格計画第 7 回食品汚染物質部会, 食品衛生研究, 63(9), 47-62.

登田美桜 (2014) FAO/WHO 合同食品規格計画第 8 回食品汚染物質部会, 食品衛生研究, 64(10), 17-33.

登田美桜 (2015) FAO/WHO 合同食品規格計画第 9 回食品汚染物質部会, 食品衛生研究, 65(7), 29-43.

柳澤真央, 井河和仁, 登田美桜(2016) FAO/WHO 合同食品規格計画第 10 回食品汚染物質部会, 食品衛生研究, 66(9), 27-43.

酒井義瑛, 山口治子 (2018) FAO/WHO 合同食品規格計画第 12 回食品汚染物質部会 (CCCF) 食品衛生研究 68(10) 39-58.

出口晴之, 今井美津子 (2020) FAO/WHO 合同食品規格計画第 13 回食品汚染物質部会, 食品衛生研究, 70(3), 39-52.

・コーデックス連絡協議会

コーデックス連絡協議会 (2015) 第 38 回総会(CAC)議題及び第 38 回総会 (CAC)概要, 第 65 回コーデックス連絡協議会

コーデックス連絡協議会 (2016) 第 39 回総会(CAC)議題及び第 39 回総会 (CAC)概要, 第 71 回コーデックス連絡協議会

コーデックス連絡協議会 (2017) 第 40 回総会(CAC)議題及び第 40 回総会 (CAC)概要, 第 77 回コーデックス連絡協議会

コーデックス連絡協議会 (2018) 第 12 回食品汚染物質部会 (CCCF) 仮議題及び第 12 回食品汚染物質部会 (CCCF) 主な検討議題, 第 79 回コーデックス連絡協議会

コーデックス連絡協議会 (2018) 第 12 回食品汚染物質部会 (CCCF) 結果報告 第 81 回コーデックス連絡協議会

コーデックス連絡協議会 (2018) 第 41 回総会(CAC)議題及び概要 第 82 回コーデックス連絡協議会

コーデックス連絡協議会 (2019) 第 13 回食品汚染物質部会 (CCCF) 結果報告 第 88 回コーデックス連絡協議会
コーデックス連絡協議会 (2019) 第 42 回総会(CAC)議題及び概要 第 89 回コーデックス連絡協議会

・その他

登田美桜, 森川想, 畝山智香子 (2016) 食品汚染物質部会における国際規格策定の検討過程に関する研究, 厚生労働科学研究費補助金 (食の安全確保推進研究事業), 国際食品規格策定プロセスを踏まえた食品衛生規制の国際化戦略に関する研究, 分担研究報告書
登田美桜, 畝山智香子 (2017) 食品汚染物質部会における国際規格策定の検討過程に関する研究, 厚生労働科学研究費補助金 (食の安全確保推進研究事業), 国際食品規格策定プロセスを踏まえた食品衛生規制の国際化戦略に関する研究, 分担研究報告書

C. D. 結果及び考察

C.D.-1. 特定品目中の鉛

概要

第 14 回 CCCF 会合では特定品目中の鉛に関する議題は含まれていない。第 13 回会合では下記のように議論され、第 42 回 CAC (2019) で、原案のとおり最終採択された。ただし、キューバによる意見表明 (本データは地理的に代表的なものではないため、もう 1 年デ

ータ提出期間を延ばすべき) について、留意することとしている。

第 13 回会合での議論

第 13 回会合では、ワイン・強化ワインおよび食用内臓 (牛・豚・家禽) について議論が行われた。

これまでの会合では、GEMS/Foods のデータベースより入手可能なデータを構成する食品を対象に集団全体の健康を保持しつつ、かつ、貿易への影響を最低限にするため、ALARA (As low as reasonably achievable : 合理的に達成可能な限り低く、以下 ALARA) の原則に従って ML の改訂案が示されてきている。これまでは ML 根拠として、大抵、違反率 2-3% がとられてきたが、近年では、5% 未満の違反率を満たす一般的な値として定めている。食品及び飼料中の汚染物質及び毒素に関する一般規格 (CXS193-1995) (以後、GSCTFF) では、ML の値は、許容される範囲で幾何学的な数値 (0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5 など) が望ましいとされているため、代表的な仮の ML 値の違反率を求め、5% 未満になる最大の数値を ML 案とするアプローチがとられる。具体的には、いくつかの幾何学的数値をとる仮の ML を定め、入手された汚染実態データの濃度分布から、仮の ML での超過確率を算出する。これが違反率となる。違反率が 5% 未満となる最大の濃度が ML 案として提案される。た

だし、違反率は品目ごとの消費量や輸出量、希少性や価格を加味して変わってくる値となっている。第13回会合で合意された ML 案を表1に示す。

ワイン

2019年 GEMS/Food データベースにおけるワインのデータは、2003年から2018年に収集および/または分析された14,492サンプルからなる。このうち、現在のML (0.2 mg/kg) を超えるLOQを持つ39サンプルを除外し、14,453サンプルの2019-LOQ 限定データセット (2019 LOQ-limited dataset) を用いた。ワインの種類は、ブドウから作られたものとして、赤ワイン、白ワイン、ローズワイン、スパークリングワイン、デザートワイン、アイスワインを採用している。MLが現行の0.2 mg/kg、または、0.15 mg/kgの場合でも違反率は0%となる。MLが0.1 mg/kgで1%、0.05 mg/kgで3%となる。これらのデータから、EWGでは、MLの設立日以後に収穫されたブドウから作られた製品については、MLを3%の違反率である0.05 mg/kgもしくは1%の違反率である0.1 mg/kgに下げることが望ましいとされた。第13回会合では、この2案に対する議論が行われた。個々のカテゴリーデータを見た場合、デザートワインや白ワインなど、3%違反率である0.05 mg/kgを達成できず、5%~11%に近い違反率を示すことが論点となった。そ

の結果、①0.05 mg/kgとした場合、ワインの入手可能性やワイン産業の経済的利益に大きな影響を与える可能性があり、また、②鉛の悪影響が特に懸念されている子供は、ワインを消費しないため、厳格なMLをワインのために確立する必要はなく、さらに、③代替案の0.1 mg/kgのMLは、現在のOIV (国際ぶどう・ぶどう酒機構)のML案と矛盾していないことから、1%の違反率である0.1 mg/kgに下げることによって合意された。

強化ワイン

2019年 GEMS/Food データベースは、2003年から2018年に収集および/または分析された601サンプルからなる。このうち、現在のML (0.2 mg/kg) を超えるLOQを持つ1サンプルを除外し、600サンプルのデータを用いている。シェリー、ポート、ベルモット、さらには、GEMS/Food上で強化ワインまたはリキュールワインとして識別されたものを用いた。MLが現行の0.2 mg/kgでは違反率は0%、0.15 mg/kgで2%、0.1 mg/kgで6%となっている。これらのデータからMLの設立日以後に収穫されたブドウから作られた製品については、違反率が2%であるMLを0.15 mg/kgに下げることによって合意された。

食用内臓

定義

CODEX STAN 89-1981、98-1981、「食品および飼料のコーデックス分類」(CXM 4-1989)に準拠すると、食用内臓は、「卸売用または小売用に調製された、食肉の筋肉(肉)および動物性脂肪以外の食用組織および臓器を含む」とされる。例として、肝臓、腎臓、タン、心臓、胃、スイートブレッド(胸腺)、および脳があげられている。MLは一次産品に適用されるため、ソーセージ、パテ、ヘッドチーズ、ミートペースト、調理済みと表示されている製品のデータは使用していない。さらに、種が同定されていないデータは分析から除外している。

食用内臓(牛)

2019年GEMS/Foodデータベースには、食用内臓(牛)のデータは、2003年から2018年に収集および/または分析された13,196サンプルからなる。現行のML(0.5 mg/kg)より大きいLOQを持つデータを除外して、13,193のデータが用いられた。ほとんど腎臓(49%)、肝臓(51%)で、脳、心臓、舌および胃として記載される製品は1%未満であった。MLが現行の0.5 mg/kgでは違反率が0%、0.2 mg/kgでは2%、0.15 mg/kgで4%となる。EWGでは、2%の違反率である0.15 mg/kgが提案された。

食用内臓(豚)

2019年GEMS/Foodデータベースには、

食用内臓(豚)のデータは、2003年から2018年に収集および/または分析された27,377サンプルからなる。MLが現行のML(0.5 mg/kg)より大きいLOQを持つデータを除外して27,352のデータが用いられた。ほとんど腎臓(50%)、肝臓(50%)で、血液、心臓、タンとして記載される製品は1%未満であった。MLが現行の0.5 mg/kgでは違反率が1%、0.15 mg/kgでは3%、0.1 mg/kgで5%となる。EWGでは、3%の違反率である0.15 mg/kgが提案された。

食用内臓(家禽)

2019年GEMS/Foodデータベースには、食用内臓(家禽)のデータは、2003年から2018年に収集および/または分析された9,090サンプルからなる。現行のML(0.5 mg/kg)より大きいLOQを持つデータを除外して2,089のデータが用いられた。ほとんど肝臓(74%)、腎臓(16%)で、他の臓器として記載される製品は10%未満であった。MLが現行の0.5 mg/kgでは違反率が0%、0.1 mg/kgでは2%、0.05 mg/kgで5%となる。EWGでは、2%の違反率である0.1 mg/kgが提案された。

第13回会合では、国際的な生産と貿易を表すデータが使われていないこと、さらに、食用内臓由来の鉛曝露はごくわずかであることから、MLの引き下げに対する支持が得られなかった。また、3つの食品カテゴリーのMLが非常に近

いことから、食用内臓の単一 ML を 0.15 mg/kg とする提案も検討されたが、「食品および飼料のコーデックス分類 (CXM 4-1989)」では、哺乳動物の食用内臓と家禽の食用内臓に関して個々の定義があるため、推奨されなかった。牛の寿命は豚や家禽より長く、流通過程で農場や牧草地を移動する時間が増え、鉛の濃度が高くなる可能性があることを踏まえ、牛の食用内臓は他の値より高い ML 0.2 mg/kg (違反率 2%) で提案され、合意された。特定の国では腸が大量に消費されているため、腸を含めるか否かの検討をしたが、現在の分類の定義に腸が含まれていなかったため、現在の分類の定義に従い、CCPR と CCRVDF で調和を諮りながら継続的な議論を行うこととなった。

表 1 第 13 回 CCCF で合意された特定品目中の鉛の ML 案と違反率

品目	ML(mg/kg)		
	現行 値	改訂案	
		値	違反率
ワイン (ML 設定後収穫されたブドウから作られた製品)	0.2	0.1	1%
強化ワイン (ML 設定後収穫されたブドウから作られた製品)	—	0.15	2%
食用内臓 (牛)	0.5	0.2	2%
食用内臓 (豚)	0.5	0.15	1%
食用内臓 (家禽)	0.5	0.1	2%

参考：REP19/CF (2019.7)

我が国の対応と課題

鉛に汚染される可能性がある食品は

非常に多様であり、汚染実態データの充足度が ML 設定に大きく依存している状態にある。我が国は(i)汚染実態データの統計学的信頼性を考慮に入れて ML 設定を行うこと、もし、データが不十分であれば、データが揃った後に議論を行う、もしくは、食品カテゴリーを統合して ML 設定を行うこと、また、(ii) ALARA の原則に則り ML を設定すること、(iii)過去で議論されたことの一貫性を保つことを基本方針として対応している。

データの充足度に関しては、第 11 回会合で十分なデータが利用できない場合は、現在の ML を維持し、十分なデータが得られてから議論することに合意している。いくつかのコーデックスの報告書をみると、ML 設定値の根拠を違反率が約 5%とすると、最低でも 50 から 60 のサンプルが必要であるとされている。一方、ML 設定の保留は公衆衛生上の懸念に対するリスク管理上の判断を先送りにすることを意味している。JECFA (2010) により用量反応関係から閾値が導き出せず新規 PTWI 設定は不可能であるとされているが、鉛の健康影響は無視できるほど小さくはない。したがって、現行のリスク管理措置による公衆衛生上の健康影響を考慮に入れた上で ML 設定の必要性を議論する必要がある。

我が国の鉛のリスクアセスメントは、2012 年食品安全委員会化学物質・汚染

物質専門調査会鉛ワーキンググループにおいて、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度が示されている（食品安全委員会 2012）。胎児及び小児に加え、妊婦、授乳中の女性、妊娠可能な年齢層の女性をハイグループとして 4 µg/dl 以下、さらに、ハイグループを除く一般成人で 10 µg/dL 以下としている。この血中濃度に基づく摂取量はその変換に必要なデータが不十分であるとして定められていない。また、食物からの鉛曝露量は 1978 年では 100 µg/day 以上であったが、それ以降減少し 1999 年から 2008 年の 10 年間の平均曝露量は 27.6 µg/day（体重 53.3 kg で 3.6 µg/kg/day）であると評価している。JECFA による暫定耐容週間摂取量 (PTWI) 25 µg/kg (2010 年第 73 回会合で取り下げ) と比較すると、約 14% である。

一方、曝露経路別にみると、食事由来は 22.3%、その他土壌、室内塵、大気がそれぞれ 21.4%、54.4%、1.9%とされている（食品安全委員会 2012）。JECFA による PTWI は全曝露経路によるものであるため、現在の鉛のリスクは無視できるほど小さいとはいいがたい。また食事由来の鉛の寄与率は米類 27.2%、嗜好品 13.1%、野菜・海藻 11.6%、乳・乳製品 9.0%、その他 21.3%とされている。

第 73 回 JECFA の評価結果をみると（別添資料を参照）、子供の神経発達障害が最も血中鉛濃度の低いところで発

現されるとされ、WOE も大きい。血液中の鉛濃度あたりに示す IQ 低下は、個々の子供の影響で見ると小さい（2.4～30µg/dl で 6.9 ポイント）が、集団での IQ 低下と解釈すると顕著となり、平均 IQ が 100 から 97 に 3 ポイント減少すると、スコアが 100 未満の個人の数が増加し、さらに、IQ スコアが 70 未満の個人数は 57% 増加するとされている（JECFA 2011）。さらに、曝露評価では、約 1～4 歳の子供の平均食事曝露量は 1 日あたり 0.03～9µg/kgbw と推定され、上限値 (9µg/kgbw) では、IQ が 3 ポイント減少すると計算された 1.9µg/kgbw/day よりも高く、リスクが懸念されると判定されている（JECFA 2011）。

第 13 回で議論となった食品は、日本では比較的消費量の少ない商品であったが、今後の対応として、鉛曝露量の継続的モニタリングの必要性、さらには、室内、土壌を含めた包括的曝露量の把握、さらには個人レベルだけではなく集団を対象とした悪影響の増加レベルを評価する必要がある。利用可能な曝露データ、有害性データを用いて、我が国における包括的リスクアセスメント、耐容摂取量の設定の必要性を議論する必要がある。

前述したように、ALARA の原則に関しては、近年では、5%未満の違反率を一般的な値として定めている傾向があるが、今年度の ML は 1～2%の違反率

で採択された。違反率の低下は曝露量を増加させる可能性がある。また、食事由来の鉛の健康へのリスクは無視できるほど小さくはなく、ハイリスクグループに対する懸念があることから、ML の設定で違反率を小さくした場合に、包括的曝露量や健康リスクがどれほど変わりうるのかという定量的観点
を考慮に入れる必要があると考える。

C.D-2. チョコレート及びカカオ由来製品中のカドミウム

概要

チョコレート及びカカオ由来製品中のカドミウムの ML は、過去の会合で表 2 のように設定されている。第 13 回会合では、総乾燥カカオ固形分含有率 30%未満のチョコレート、30%以上 50%未満のチョコレートおよびカカオパウダーについて議論がなされた。その結果、30%未満のチョコレートに対して ML を 0.3 mg/kg と定めることで合意がなされた。30%以上 50%未満のチョコレートおよびカカオパウダーについては次回で再度議論することになった。しかし、その後の第 42 回 CAC で意義があり、非公式会合が行われ、最終的にステップ 5 で採択された。第 14 回会合では、30%以上 50%未満のチョコレート、カカオパウダーについて検討することになっている。

表 2 第 12 回会合で議論されたチョコレート及びカカオ由来製品中のカドミウム

の ML 案と違反率

品目	総乾燥ココア固形分含有率	ML 案	違反率 (PTMI%)
チョコレート	30%未満	第 13 回 CCCF 会合で再検討	—
	30%以上 50%未満		—
	50%以上 70%未満	0.8 mg/kg	2.4% (2.5%)
	70%以上	0.9 mg/kg	2.4% (4.2%)
調整ココア	29%未満	作業中止	—
	29%以上 50%未満		—
	50%以上		—
カカオパウダー	100%	第 13 回 CCCF 会合で再検討	—

※色付きは第 13 回議題

第 13 回会合での議論

第 13 回会合では、総乾燥カカオ固形分含有率 30%未満、30%以上 50%未満、カカオパウダーの ML 原案が提示された。

EWG では、総乾燥カカオ固形分含有率が 30%未満のチョコレートでは、全世界のデータで違反率が 1.4%、ラテンアメリカとカリブ地域のデータで 4.7%の違反率となる 0.4 mg/kg が提案された。総乾燥カカオ固形分含有率が 30%以上 50%未満のチョコレートでは、全世界のデータで違反率が 5%となる値は 0.9 mg/kg となるが、カドミウムの濃度は固形分含有率に依存しているため、含有率が低い方が低いカドミウムの ML をとると考えられるが、総乾燥ココア固形分含有率 70%以上 (0.9 mg/kg)、50%以上 70%未満(0.8 mg/kg) と同等である

ため、この値は検討が必要であるとした。さらに、カカオパウダーにおいては、MLを3.2 mg/kgとした場合、全世界のデータの違反率は4.7%、ラテンアメリカとカリブのデータでは11.9%となる。これは5%を超えているため、この地域の貿易に大きな影響を与える可能性があるとした。

EWGでは、原案が合意に至らなかったことから、議長からデータ収集にむけた議論の延期や前回採択されたカテゴリー（総乾燥カカオ固形分含有率50%以上のチョコレート）の再検討などの提案があった。しかし、部会の代表団から、最近採択されたMLの再検討は、コーデックスの標準設定プロセスおよびコーデックスの信頼性を損なう可能性があるため、適切ではないとされ、議論が続けられた。特に、総乾燥カカオ固形分が50%以上70%未満、70%以上を含むチョコレートに対する既存のMLと比例するように残りのカテゴリーのMLを設定するよう考慮すべきとされた。

これをうけて、CCCFは、以下のように新たなML案を提示した。

- (i) 総乾燥カカオ固形分 30%未満のチョコレート : 0.3 mg/kg
- (ii) 総乾燥カカオ固形分 30%以上 50%以下のチョコレート : 0.5 mg/kg
- (iii) カカオパウダー（総カカオ固形分 100%） : 1.5 mg/kg

提案されたMLの違反率は、作業文書

CX/CF 19/13/6 (2019)に従えば、(i) 0.3 mg/kgで3.2%（世界的データ）、12%（ラテンアメリカとカリブ海地域）、(ii) 0.5 mg/kgで、21.7（世界的データ）、22.1%（ラテンアメリカおよびカリブ海地域）、(iii) 1.6 mg/kgで、9.3%（世界的データ）、22.1%（ラテンアメリカおよびカリブ海地域）となる。

また、作業文書CX/CF 19/13/6 (2019)では、JECFAによって評価されたPTMIを25 µg/kgbwとし、それぞれのMLを設定した場合のPTMI%を以下のように導出している。GEMS/foodにおけるcluster dietsのうちカカオおよびカカオ製品が含まれるcluster dietsは17あり、摂取量は0.2-7.5 g/dayとされる。このうち、ワーストケースであるcluster diets 7の7.5 g/day（WHO 2012）を使って、ワーストケースにおけるPTMI比率を算出すると、(i) MLを0.3 mg/kgと定めた場合、カカオ製品に含まれる平均カドミウム含有率は0.037 mg/kgとなり、本製品からの1か月あたりのカドミウム摂取量は、 $0.037 \text{ mg/kg} \times 0.0075 \text{ kg/day} \times 30 \text{ day/month} \div 60 \text{ kg} = 0.139 \text{ µg/kgbw./month}$ と算出される。これは、PMTIの0.555%（≒0.6%）に相当する。同じように(ii) 0.5 mg/kgでは3.0%、(iii) 1.6 mg/kgでは2.2%となっている（CX/CF 19/13/6 (2019)）。

EUは、EU域内でより厳しいHBGV（健康影響に基づく指標値）が実施されているため、提案されたMLを支持する

ことはできないとした。EU のリスクアセスメントでは、特定の脆弱なグループでは HBGV の最大 6 倍まで超える可能性があることが示されている。また、エクアドルは、ラテンアメリカとカリブ海地域の違反率が高いため、この ML 案を支持できないとした。

JECFA 事務局は、CCCF に対する科学的助言の必要性に応える準備をしているが、カドミウムの新たなリスクアセスメントを行うための利用可能な有害影響に関する新しいデータはないと述べた。

議論の結果、(i) 総乾燥カカオ固形分 30%未満のチョコレートの ML を 0.3 mg/kg とし、第 42 回 CAC にステップ 5/8 で最終採択を諮ることに合意した。この決定に対し、EU、ノルウェーおよびエクアドルが留保を表明した。(ii) 総乾燥カカオ固形分 30%以上 50%以下のチョコレートおよびチョコレート製品、(iii) カカオパウダーについては、エクアドルが議長を務め、ガーナが共同議長を務める EWG を再設置し、ML の作業を継続することとなった。なお次回部会では次のように議論を進めることに合意した。

- ・既存の ML とカカオ含有率に対して比例関係を持たせることと、違反率のバランスを考慮すること。また、そのために必要となるデータ提出を継続的に行うこと。

- ・既存の ML を修正しないこと。

- ・CCCF14 で合意が得られなかった場合、カカオ中のカドミウム汚染の予防と削減に関する COP が完成し実施されるまで作業を中止すること。

表 3 第 13 回会合で議論されたチョコレート及びカカオ由来製品中のカドミウムの ML 案と違反率

品目	総乾燥カカオ固形分含有率	ML 案	違反率 (PTMI %)
チョコレート	30%未満	0.3 mg/kg (ステップ 5/8 で合意)	3.2 % (0.6 %)
	30% 以上 50%未満	0.5 mg/kg (次回検討)	21.7 % (3.0 %)
カカオパウダー	100%	1.5 mg/kg (次回検討)	9.3 %* (2.2 %*)

*ML が 1.6 mg/kg の場合の値 (作業文書に 1.5 mg/kg の時の違反率、PTMI%の値が記載されていない)

第 42 回 CAC での議論

第 13 回 CCCF で合意された ML 案 0.3 mg/kg (総乾燥カカオ固形分 30%未満のチョコレート) は、ステップ 5 で採択された。しかし、ML 案の採択については、意見がわかれた。

(i) ML 案を支持する意見

- ・ML 案は貿易に悪影響を与えることもなく、十分に健康保護ができる値である。

- ・ML 案は GEMS/Foods を通じて入手可能な世界的データに基づいており、JECFA の評価として科学的根拠がある。

- ・カドミウムは地域ごとに異なるレベルで自然に発生しており、食品安全性の懸念がない限り、ML はすべての生産

地域のニーズを満たすように設定する必要がある。

- ・ML案は、チョコレートのカテゴリーですでに採用されている総乾燥カカオ固形分50%以上70%未満および70%以上のMLとの比例原則に基づいている。

- ・Codexによって設定された米のMLの方が高く、また、コメの消費量はチョコレート製品の消費量よりも多い。

- ・ML案は、子供を含む消費者の健康に影響を与えないレベルである。

- ・ML案は、JECFAのリスクアセスメント、CCCFによるEWGの作業、CCCFでの合意があり、さらにCCEXECによる勧告を考慮したものである。

(ii) ML案の採択に反対の意見

- ・ML案では、このカテゴリーのチョコレートを多く消費する子供にとって、特に十分な健康保護がないため、MLが低い方が好ましい。

- ・JECFAは、カカオ中のカドミウムは0.3 mg/kgで健康上の問題を引き起こさないことを示したが、25 µg/kgbwというPTMIを確立している。カドミウムの慢性毒性は十分に文書化されており、カドミウムは腎臓に蓄積し、不可逆的な尿細管性腎機能障害およびその他の非感染性疾患（NCD）につながる事が知られている。

- ・アフリカの生産国からのデータは、0.3 mg/kgのML設定をサポートしていない。この地域で得られた結果は、0.01～0.02 mg/kgのMLを示した。輸出国で

あるカメルーン、コートジボワール、ガーナ、ナイジェリアは、世界のカカオ生産の75%を占めている。達成可能なものよりも15倍高いMLの設定は消費者の利益にならず、商品に対して高い基準を維持するアフリカ諸国の取り組みを台無しにする。

- ・厳しいML設定をしても、カドミウムレベルが0.075 mg/kgの高品質のカカオが不足することはない。

さらに、EUは、EFSAからの助言に基づき、0.1 mg/kgのより厳しいMLのみ、すべての消費者、特に子供たちの十分な保護を確保できると表明した。

第42回CACは、CCCFが各国において0.3 mg/kgのMLを達成するのを支援することのためのカカオ中のカドミウム汚染の防止と削減のための行動規範（COP）を開発するよう示した。また、コーデックス事務局は、現時点でカドミウムにMLを採用することができない場合、この作業は、数年かかるCOPの最終化と実施を待つて中断または中止される可能性があることを明らかにした。

JECFA事務局はJECFA評価（JECFA77）の結果を説明し、カカオ含有製品からのカドミウムへの食事曝露は他の食事曝露源と比較して重要ではなく、公衆衛生のための大きな懸念事項ではないと述べた。

議論が膠着状態になったため、非公式

会合を進めることになった。非公式会合の結果、提案された ML 案はステップ 5 で採択されたが、EU、ノルウェー、スイスの留保に留意し、CCCF でのさらなる議論を行えることとした。ただし、次回 CAC では更なる議論はせず採択することにした。この決定に、ベニン、EU、ナイジェリア、ノルウェー、スイスが留保を示している。

第 14 回会合での議題

第 14 回 CCCF 会合に向けた EWG では、第 13 回会合で合意されたとおり、総乾燥固形分が 30%以上 50%未満、および、カカオパウダーの ML 案が提示された。比例的アプローチを使用して、総乾燥カカオ固形分 30%以上 50%未満では、ML として 0.6 mg/kg～0.7 mg/kg が提案された。これは、世界的データを用いた場合、違反率は 0.6 mg/kg で 12.6 %、0.7 mg/kg で 6.82 %となる。ヨーロッパ、アジア、北アメリカおよび南西太平洋 (NASWP) の地域の違反率は 0%となるが、ラテンアメリカおよびカリブ海地域の違反率はそれぞれ 15.8%、8.90%となる。

また、カカオパウダーでは、世界的データに基づいて違反率が 5.5%となる 2.0 mg/kg から、違反率が 3.65%となる 3.0 mg/kg までの ML が提案された。これは、ヨーロッパ、アジア、北アメリカおよび南西太平洋での違反率は 0%となるが、ラテンアメリカおよびカリ

ブ海地域の違反率はそれぞれ 17.8%および 12.2%となる値である。

表 4 第 14 回 CCCF の EWG で議論されたチョコレート及びカカオ由来製品中のカドミウムの ML 案と違反率

品目	総乾燥カカオ固形分含有率	ML 案	違反率 (PTMI%)
チョコレート	30% 以上 50%未満	0.6 mg/kg	12.6 % (3.0 %)
		0.7 mg/kg	6.82% (3.4 %)
カカオパウダー	100%	2 mg/kg	5.46 % (2.2 %)
		3 mg/kg	3.65 % (2.2 %)

我が国の対応と課題

第 77 回 JECFA の評価(別添資料を参照)でチョコレートからのカドミウムの人健康リスクはわずかであるとされていることから、消費者の健康保護より、国際貿易での公平性が論点となる。

カドミウムに関して我が国は、1959 年厚生省告示第 370 号、食品、添加物等の規格基準において、コメに含まれるカドミウムおよびその化合物が Cd として 1.0 ppm 未満であることを定めている。このような中、2003 年国際規格策定の検討が開始されたことを機に厚生労働省は国内の基準値の検討のため食品安全委員会に諮問し、2009 年食品安全委員会は PTWI を 7μg/kg/week (JECFA の PTMI は 0.025 mg/kg/month =6.25 μg/kg/week) と評価した(食品安全委員会 2009)。この答申を受けて、厚生労働省は食品からの摂取量を求めるために確率論的曝露評価を行い、曝

露量が PTWI の約 4 割程度であり、最も寄与率の高い食品はコメで、PTWI の約 2 割を占めることを示し、さらに、ALARA の原則から、国際規格に準じ、米中のカドミウムの最大基準量を 0.4 mg/kg と定めている(厚生労働省 2009)。このことから、我が国のチョコレートおよびカカオ由来製品のカドミウムによる人健康影響は懸念するほどではないと考えられる。

清涼飲料水(ミネラルウォーター類)に関しては、2014 年、これまでミネラルウォーター以外の清涼飲料水を含めていたが、これらの製品中のカドミウム含有に伴う摂取量が非常に限られていることから、ミネラルウォーター類のみを対象にカドミウムの基準を 0.003 mg/L と定めている(厚生労働省, 2014)。これは水質基準、および、コーデックス基準と同等のレベルである。

我が国の食品中のカドミウムの基準値、および、コーデックスによる最大基準値を表 4-1、表 4-2 に整理した。

表 4-1 Maximum levels of Cadmium in some foods in Japan

品目	基準値
玄米及び精米	0.4 ppm (mg/kg)
清涼飲料水(ミネラルウォーター類)	0.003 mg/L

表 4-2 Maximum levels of Cadmium in some foods in Codex

品目	ML (mg/kg)
鱗茎野菜	0.05
アブラナ科の野菜	0.05
うり科とそれ以外の果実(トマトとキノコを除く)	0.05
葉野菜(アブラナ科の葉野菜を含む)	0.2
マメ科の野菜	0.1
豆類, 豆	0.1
根菜, 塊茎野菜(根セロリは除く)	0.1
茎野菜	0.1
穀物	0.1
精米	0.4
小麦	0.2
海洋二枚貝	2
頭足類	2
ナチュラルウォーター	0.003
食塩	0.5
乾燥カカオ固形分が 50%以上 70 未満のチョコレート製品	0.8
乾燥カカオ固形分が 70%以上のチョコレート製品	0.9

Reference: CAC (2018) GSCTFF: General Standard For Contaminants And Toxins In Food And Feed, CXS 193-1995

C.D-3. 直接消費用の落花生中の総アフラトキシンおよびスパイス中の総アフラトキシン及びオクラトキシン A

直接消費用の落花生

第 13 回会合での議論

第 12 回 CCCF で、落花生中のアフラトキシン汚染の防止および低減に関する実施規範(COP)(CXC55-2004)が確実に実行された後の JECFA による評価を待つことになった。しかし、第 75 回 CCEXEC でこれらの製品中の ML 設定およびサンプリングプランを完成させるプロセスを加速するように推奨されたため、第 13 回 CCCF の議題となったが、第 13 回 CCCF では、第 12 回の会合での結論の通り、ML 案をステップ 4

に留め、3年後に JECFA がデータコールを行い、第 15 回会合（2021）で再検討することに合意された。

スパイス

第 13 回会合での議論

第 12 回 CCCF で、香辛料中のカビ毒の防止および低減に関する実施規範（COP）（CXC55-2004）が確実に実行された後の JECFA による評価を待つことになった。しかし、第 75 回 CCEXEC でこれらの製品中の ML 設定およびサンプリングプランを完成させるプロセスを加速するように推奨されたため、第 13 回 CCCF の議題となったが、第 13 回 CCCF では、第 12 回の会合での結論の通り、ML 案をステップ 4 に留め、3 年後に JECFA がデータコールを行い、データが提出された段階で EWG を再設置することに合意された。

C.D-4. 魚類中のメチル水銀

魚類中のメチル水銀の議論は 1992 年に遡る。第 11 回 CCCF (2017) では、GSCTFF の ML 設定の規準に従い、ALARA の原則を適用することに合意した。第 12 回 CCCF (2018) では、マグロ類、キンメダイ、カジキ類およびサメ類の ML が合意され、第 41 回 CAC (2018) で最終採択された。また、今後の魚類中メチル水銀の ML 設定に適用される ALARA の原則の枠組みが確立された。

第 13 回会合での議論

魚類中のメチル水銀の ML 設定においては、ALARA アプローチを適用することを確認し、さらに、特定の魚種では総水銀に対するメチル水銀の比率が非常に低く、データ分析では、必ずしも総水銀量がメチル水銀を表していないことが示されているため、メチル水銀と総水銀の両方のデータを入手する必要があるとした。さらに、EWG では、優先順位付けされた魚種/分類学的分類に基づく ML 設定に関する作業が奨められたが、この作業には GEMS/Food への総水銀およびメチル水銀濃度に関するさらなるデータ提出が要件になるため、新しいデータが利用可能になるまで作業を延期することが合意された。議論された具体的な内容は以下の通りである。

- データに関する留意事項
 - メチル水銀と総水銀の両方、および、できれば paired analysis のものを登録すること。
 - 理想的には少なくとも 2 つの海域からのデータを含むこと。
 - 理想的には代表的な漁業区のサンプルからのものであること。そして、
 - データのグループ化の一貫性を向上させるために、魚種の二項名または FAO の分類コードを使用要請すること。
- 総水銀の試験に対するメチル水銀の

試験費用と、実験室能力の改善の必要性に対して注意をはらうべきであるとする意見があった。

・国際貿易を評価する閾値についての質問があり、貿易の選択基準は、第12回会合で ML を設定したキンメダイの平均漁獲量に基づくと説明された。これに対して、メチル水銀の ML を設定すべき追加の魚種については、魚種の貿易取引量を考慮する必要があるとの意見があった。

・CCCF はまた、ML を設定すべき魚種の選択に関する 0.3 mg/kg メチル水銀のカットオフレベルに異論はないが、0.3 mg/kg を超えるメチル水銀の平均値を示す種のみが、PTWI を超過する曝露リスクを表すというのは適切ではないとするコメントに注意をはらう必要があると述べた。これは、低濃度の種も全体的な曝露に寄与する可能性があるためである。

魚類中のメチル水銀のサンプリングプラン

残っている課題

(i) メチル水銀が同時にサンプリングされた個々の魚間で大きく異なる可能性があるという根拠はあるか、および、(ii) 魚全体または食用部の特定の部分のみを分析する必要があるか。

これらについては、次回会合で対応することで合意された。

第14回会合での議論

第14回 EWG では、追加の魚種に対する ML 設定、および、サンプリングプランについての議論が行われた。

追加の魚種に対する ML 設定

次の5項目について議論がなされた。

(i) 総水銀データセットの使用

追加する魚種の選択基準と総水銀に基づいた ML 選択について、メチル水銀と総水銀の比率の使用が奨められた。総水銀とメチル水銀との paired analysis により、有意に相関していると推定される場合、メチル水銀と総水銀の関係を回帰式でモデル化した。この式をその種の対になっていない総水銀に適用することにより、メチル水銀データセットと組み合わせることができるのではないかという議論があった。

(ii) アンコウのデータセットの解釈

アンコウのデータセットでは、総水銀の平均は選択基準 (0.3 mg/kg) を下回るが、データ数の少ないメチル水銀の平均値は選択基準を超えていた。サンプル数の大きい総水銀のデータを使用することが妥当だという意見があったが、この違いを解決するためには、メチル水銀のデータが必要になるという意見があった。アンコウの追加データは収集中であり、2020年に提出される。

(iii) 最小サンプル数

スクリーニング方法を使用して、最小

サンプル数を明確にした。4%の違反率を設定するためには、最低 74 のサンプルが必要であるとされた。

(iv) 貿易情報

取引されている重要な種を特定する必要があると指摘した国があった。

(v) 選択基準

ML 設定の追加の魚種を特定するために、選択基準 (0.3 mg/kg) に依存すべきではないと指摘する国があった。

サンプリングプラン

次の 3 項目について議論がなされた。

(i) 同時にサンプリングされた魚類中のメチル水銀の変動

EWG は、魚のサイズ（長さまたは重量）とメチル水銀の変動に関する関数を示す情報を検討した。データがオレンジラフィーとキングクリップ（pink cusk-eel）についてのみであったため、他の魚種の変動は異なる可能性があるとして指摘された。サイズがメチル水銀の変動の規定因子であることには合意を得たが、特に固有の変動がサイズに起因していない可能性があるところで処理されたものを含んでいる場合、代表するサンプルを取り出すアプローチの難しさについて指摘があった。ML がすでに設定されている、4 つの魚種/グループのサイズの違いは、通常、キンメダイが <50 cm で、最大は 500cm のアトランティックブルーカジキとなる。これらのグループには、サイズの変動が

大きい物もある（マグロ約 50 cm、クロマグロは約 200 cm）。したがって、ML を定める種に対して、その典型的なサイズでロットの変動を定義することは困難であるとされた。このことから一般的なサンプリングプランを使用することは、目的に適さない場合があると指摘された。

(ii) 魚全体を分析するか、食用部分の特定部のみを分析するか

ほとんどのメンバーから、サンプリングで大きい魚の一部を使用することについての支持が得られた。ただし、更なる情報を収集すべきという意見もあった。死後の魚体のメチル水銀の分布変動は小さいため、経済的損失を限定的にするために、ある特定の部位を使用できるとの指摘があり、頭と尾で対応できることを示した。(i)の議論と同様、ML 設定において、すべての魚種をカバーするアプローチは、目的に合致しないため、各魚種の特性に基づいて最も適切なサンプリング片の特定を行うことが必要になるとした。

(iii) サンプリングプラン案

GSCTFF における他のサンプリングプランとの調和を確立するため、魚類中のメチル水銀におけるサンプリング案に対してコメントをした。参照として用いられたマイコトキシンのサンプリングプランに用いられている語は、魚類の専門用語に変更する必要があるとされた。小売業者でのサンプリングは適切ではないと

いう合意があったため削除された。

(iv) 今後の課題

さらなる科学的情報または有用なデータベースの収集が必要であるとされた。国家当局により採択されたサンプリングプランの根拠と見識を獲得することに価値があるという意見もあった。すべての魚種/グループの要件をカバーするサンプリングプランを開発するには、さらなるデータ収集が不可欠であると結論付けられた。

我が国の対応と課題

CCCFでML設定が必要だとされ、データ収集されている魚種を表5に示す。

我が国は第14回EWGにて、①総水銀でMLが定められている魚種に対して、メチル水銀で設定すべきであること、②MLを設定する魚種の選択基準に対して貿易取引量をベースにすること、③サンプリングプランは、GSCCTFFに記載されているカビ毒を土台にすることには科学的根拠がないため、再検討すべきであるなどの提案を行った。

現在、Codexで定められているMLと日本における暫定的規制値を表6-1、表6-2に示す。第14回EWGでは平均が0.3 mg/kg以下の魚についてもMLを検討すべきだとする意見が出された。しかし、JECFA(2010)による魚のリスクベネフィット評価(別添資料を参照)では、メチル水銀が0.3 mg/kg以下においては、DHAによる魚摂取によるベネ

フィットが上回ると結論付けられている。JECFA(2010)で評価された魚由来のベネフィットはDHAのみで限定的ではあるが、魚の摂取にはIQ増加以外のベネフィットも含まれている。以上を踏まえ、我が国は、今後、コーデックスで設定されたMLに対して、メチル水銀による国民の公衆衛生上の健康影響、及び、魚由来の栄養学的ベネフィットの観点から、どのように魚類中のメチル水銀対策に対処していくかについての課題が残っている。我が国で消費されている魚類に対する汚染実態データ、および、消費量データを用いて、集団ごとの曝露量推定を行うことが求められる。

表 6-1 我が国のメチル水銀濃度の暫定的規制値

対象	暫定規制値	備考
魚介類の総水銀	0.4 ppm	マグロ類、深海魚類、淡水魚類(湖水産魚介類を除く)については適用対象外
魚介類のメチル水銀	0.3 ppm(水銀換算)	

(注) 昭和48年厚生省通知「魚介類の暫定的規制値」による。行政上の指導指針であり、食品衛生法の規格基準ではない。

表 6-2 魚類中のメチル水銀のコーデックスのML

魚種	ML (mg/kg)	違反率
すべてのマグロ類	1.2	4%
キンメダイ	1.5	4%
カジキ類	1.7	4%
サメ類	1.6	4%

表 5 CCCF で検討されている魚類一覧 (CX/CF/20/14, Appendix I)

Common name	Scientific name	Taxonomic grouping	FAO taxonomic code	Mean methylmercury [total mercury] concentration (mg/kg)	Date of review and recommendation
Anglerfish アンコウ	<i>Lophius sp.</i>	Genus	1,95(01)001,xx	0.60 [0.18]	2020: Data collection- low sample numbers and wide disparity between methylmercury and total mercury
Barracuda カマス	<i>Sphyraena sp.</i>	Genus	1,77(10)001,xx	[0.69]	2019: Data collection – low sample numbers and no methylmercury results
Cardinalfish カージナルフィッシュ	<i>Epigonus telescopus</i>	Species	1,70(96)373,01	[1.27]	2019: Data collection– no methylmercury results
Catfish ナマズ	<i>Siluriformes sp.</i>	Order	1,41(xx)xxx,xx	[0.41]	2020: Data collection – wide disparity in means for species, low sample numbers and no methylmercury results
Cusk-eel アシロ科	<i>Ophidiidae</i>	Family	1,58(02)xxx,xx	0.46 [0.46]	2020: Average methylmercury exceeds selection criteria; proposed for ML setting
Cutlassfish タチウオ	<i>Trichiuridae sp.</i>	Family	1,75(06)xxx,xx	[0.16]	2019: Data collection – wide disparity in means for species, low sample numbers and no methylmercury results
Greenling アイナメ	<i>Hexagrammidae</i>	Family	1,78(07)xxx,xx	[0.28]	2020: Data collection – low sample numbers and no methylmercury results
Hapuku ニュージーランドオオハタ	<i>Polyprion oxygeneios</i>	Species	1,70(05)058,02	[0.33]	2019: Data collection – low sample numbers and no methylmercury results
Ling リング	<i>Lotidae sp.</i>	Sub-family	1,48(04)xxx,xx	[0.28]	2019: Data collection for individual species – cusk and blue ling
Orange Roughy オレンジラフィ	<i>Hoplostethus atlanticus</i>	Species	1,61(05)002,02	0.43 [0.56]	2020: Average methylmercury exceeds selection criteria; proposed for ML setting
Sablefish ギンダラ	<i>Anoplopoma fimbria</i>	Species	1,78(08)004,01	[0.43]	2020: Data collection– no methylmercury results
Short nosed chimera ギンザメ	<i>Chimaeridae sp.</i>	Family	1,12(01)xxx,xx	[0.38]	2019: Data collection – no methylmercury results
Snake mackerel クロタチカマス科	<i>Gempylidae sp.</i>	Family	1,75(05)xxx,xx	[0.39]	2020: Data collection– no methylmercury results
Snapper フエダイ属	<i>Lutjanus sp.</i>	Genus	1,70(32)xxx,xx	[0.30]	2019: Data collection– low sample numbers and no methylmercury results
Toothfish メロ	<i>Dissostichus sp.</i>	Genus	1,70(92)015,xx	[0.41]	2020: Data collection– no methylmercury results

C.D-5. 穀類中の総アフラトキシン

経緯

穀類および穀類加工品中の総アフラトキシンの ML の確立については、第 7 回 CCCF (2013) から議論を行っている。第 7 回 CCCF(2013)では、利用可能な文献が提示され、穀類中のアフラトキシン汚染の現状、曝露濃度、および、人健康を適切に評価するために、コメ、トウモロコシ、小麦などの世界の様々な地域の生データを得ることが必要であることが指摘された。最終的に JECFA がデータコールを行い、データを GEMS/Food に提出することを要請し、次回会合でデータを解析し、議論を続けることとなった。第 8 回 CCCF (2014) では、コメ、トウモロコシ、ソルガム、および、小麦について得られた文献情報と GEMS/Food の解析による評価が提示された。その中で、コメのアフラトキシン汚染防止および低減のための実施規範 (COP) 策定の優先度が高いとされ、ML を設定する作業を中止すること、さらに、GEMS/Food データベースに穀類のアフラトキシンの汚染実態データを要請することに合意した。第 11 回 CCCF (2017) では、第 83 回 JECFA (2016)による評価において、アフラトキシン、または、アフラトキシン B1 いずれについても、5 つの食品のみ (トウモロコシ、落花生、コメ、ソルガム、および、小麦) で国際的食事曝露推定量の 10%以上の寄与があることが示された。JECFA の評価では、トウモ

ロコシや落花生と比較して、米や小麦ではアフラトキシンの量が少ないことが指摘されているが、米や小麦の消費量が多い国では曝露量に対するアフラトキシンの寄与率が高いことが示された。JECFA はコメ、小麦、ソルガム中のアフラトキシンについて考慮すべきであると勧告した。第 12 回 CCCF (2018) では、穀類中のアフラトキシンとステリグマトシステンの主要な曝露は、トウモロコシ、米、小麦およびそれらの関連製品であることを示し、穀類中のアフラトキシンの ML を策定することに合意した。さらに、粒粉だけでなく、幼児や小児向けの加工品を対象にすることを提案した。

第 13 回会合の議論

第 13 回会合では、アフラトキシンの曝露量を減らすために、トウモロコシ、米、ソルガム、小麦、および、これらの穀粉の総アフラトキシンに対する ML 設定によるインパクトを示すこと、および、ML 設定のためのデータが GEMS/Food データベースで利用可能かどうかを示すことが目的とされた。

穀類および穀類加工品のアフラトキシンに関しては、広範なデータセットがあった。データに基づき穀類および穀類加工品の総アフラトキシンの ML 案を設定した。ML 設定により、すでに JECFA (TRS 1002-JECFA 83/11) によって示されているように、アフラトキシンの世界的な曝露量は大幅に減少することができること

を示した。ただし、作業を進めるにあたり、より地理を代表するデータに基づくべきであるが、用いられた汚染実態データは数か国の地域のみデータに大きく依存していることが指摘された。なお、穀類および穀類加工品におけるアフラトキシンの汚染実態データは2014年以降から要求されていることが指摘された。

次回14回では、トウモロコシ(加工品)、トウモロコシの粉、ミール、セモリナ、および、フレーク、玄米、精米、小麦(加工品)小麦の粉、ミール、セモリナ、および、フレーク、乳幼児向け穀類加工品を対象とした総アフラトキシンのML案を示すことが提案された。委員会はさらに、リストの中にソルガムを含めることに合意した。

第42回CAC(2019)はこれらの新しい作業について承認した。

第14回CCCFでの議論

第14回CCCF会合に向け、EWGでは、次の3項目が議論された。

(i) サンプルの地理的代表性

・穀物および穀物加工品におけるアフラトキシンの汚染実態データが2014年から要請されているにもかかわらず、GEMS/Foodデータベース上で利用可能なデータが主にアメリカ合衆国(USA)およびEUのものであること。

・サンプリングされた地域、国、年でそれぞれグループ化したデータを解析しても、総アフラトキシンの平均値が、ア

フラトキシンの曝露量へのインパクトに大きく影響を与えないこと。

・総アフラトキシンの毒性学的妥当性、および、これらの食品カテゴリーに対するML設定がマイコトキシンへのヒト曝露を大幅に減少させることを検討する必要があること。

(ii) ML案に用いられた根拠データ

・当初、ML設定に用いられた根拠は、各食品カテゴリーのプロファイルに基づいていた。これに対して、ヒストグラムを作成し、GEMS/Foodデータベースの95%タイル値を決定してML案を提示することが提案され、それに基づく値が提示された。提案された各MLでの摂取量の削減率を示すため、予備的な曝露評価が行われた。

(iii) 外れ値の扱い

データセットの外れ値の処理手順がいまだに一貫性をもっていないことを考慮にいれ、高濃度のアフラトキシンの汚染されている可能性を想定し、外れ値を除外しないことにした。データセットに外れ値を含めた場合でも、95パーセントタイル値を増加させず、ML案にも影響を与えなかった。

第14回EWGで提案されたML案と違反率を表7に示す。

表7 第14回 EWG で提案された ML 案と違反率

食品カテゴリー	ML 案 (µg/kg)*	違反率 (%)	ML 設定に用いた高消費クラスター
Maize grain, destined for further processing トウモロコシ粉 (加工用)	10	3.8	G10
Flour, meal, semolina and flakes derived from maize トウモロコシ由来の粉、ミール、セモリナ、および、フレーク	5	4.3	G03
Husked rice 玄米	5	3.2	G03
Polished rice 精米	3	1.7	G09
Rice flour コメ粉	3	1.9	G07
Wheat grain, destined for further processing 小麦粉 (加工用)	2	1.8	G06
Flour, meal, semolina and flakes derived from wheat 小麦由来の粉、ミール、セモリナ、そして、フレーク	1	(記載なし)	(記載なし)
Whole wheat flour 全粒小麦粉	2	0.4	G06

※ 決定されたものではなく、新しいデータが利用可能になった場合変更する可能性がある。

我が国の対応と課題

我が国の総アフラトキシン曝露は、適切に管理された製品が流通していることを鑑みるとそれほど懸念するほどではないと考えられる。しかし、アフラトキシンは遺伝毒性を有する発がん物質であり、リスクをゼロにすることはできない。JECFA の評価においては、疫学研究を中心に盛んに調査が行われている。最近では、発がん性に加え、急性肝不全などのアフラトキシン中毒症や成長阻害が報告されている。現在、これらの影響に対する科学的根拠は不足している。また、JECFA の発がん性評価には、第

49 回会議 (1999) と同様、限界を認めているものの、中国で行われた大規模コホートのデータが用いられた。その結果、先進国の穀類由来のアフラトキシンの曝露は少ない地域としている。

しかし、ML 設定の対象として、玄米、精白米、および、コメ粉があげられていることから、それらの消費量が多い我が国は、今後、新しい毒性学的情報を踏まえ、消費量、および、輸入量を加味し、日本人を対象とした ML 設定による曝露量への影響、および、リスク増加量を評価する上で対応していくことが望ましい。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

謝辞

CCCF での我が国の対応について、多くの貴重なご助言をいただいた山田友紀子博士にこの場をかりて心から厚くお礼申し上げます。

第13回 CCCF の報告書 (REP19/CF) を基に、鉛、カドミウム、メチル水銀、アフラトキシンの議題の背景と経緯を、特に有害性評価に着目して、次表に整理をした。

議題	背景
(1)特定品目中の鉛 (1-1) 経緯	<p><u>リスクアセスメントの背景</u></p> <p>第 73 回 JECFA 会合 (2010) での鉛の評価で、血中の鉛の濃度が 10μg/dL 以下の用量反応を検討した結果、PTWI が 25μg/kgbw では子どもの IQ が少なくとも 3 ポイント低下、成人の収縮期血圧が 3 mm Hg 上昇すると推定された。この評価を受けて、これまでの PTWI 25μg/kgbw では健康保護の側面から懸念があるとして取り下げられた。</p> <p>新しい PTWI は設定されなかったが、リスク低減のために鉛の曝露量を減らす対策をとるべきだと勧告された。</p> <p><u>第 6 回 CCCF (2012)</u></p> <p>第 73 回 JECFA (2010) のリスクアセスメントの結果を受けて、第 6 回 CCCF (2012) は、特に影響を受けやすい乳児と子どもにとって重要な食品である果実飲料、乳及び乳製品、乳幼児用調整乳、果実・野菜缶詰、果実、穀類 (そば、キノア及びココアをのぞく) を優先的に取り扱うことになった。以後、米国を議長国とする EWG を発足し、食品及び飼料中の汚染物質及び毒素に関する一般規格 (GSCTFF) (CXS193-1995) に記載されている品目の鉛の MLs の改訂作業を進めている。</p> <p><u>第 13 回 CCCF (2019)</u></p> <p>牛、豚および家禽の食用内臓、および収穫されたブドウから作られたワイン及び強化ワインの最大基準値 (ML) の改訂案を議論し、以下のように採択された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・第 42 回 CAC に提案 (ステップ 5/8) <p><u>ワイン</u></p> <p><ML 採択後に収穫されたブドウから作られたもの></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ワイン 0.1 mg/kg (改定前 0.2 mg/kg) ・強化ワイン/リキュール 0.15 mg/kg <p><ML 採択前に収穫されたブドウから作られたもの></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ワイン 0.2 mg/kg (改定前 0.2 mg/kg) (ML 採択前に収穫されたブドウから作られたワインは、貿易上、これまでの国際基準で継続させることに合意) <p><u>食用内臓</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・牛の内臓 0.5 mg/kg (改定前 0.2 mg/kg)

	<ul style="list-style-type: none"> ・豚の内臓 0.5 mg/kg (改定前 0.15 mg/kg) ・家禽の内臓 0.5 mg/kg (改定前 0.1 mg/kg) <p>なお、食用内臓の分類は、食品及び飼料のコーデックス分類 (CXM 4-1989) に基づく。</p>
<p>(1) 特定品目 中の鉛 (1-2) 食品ごとの議題</p>	<p><u>ワイン</u></p> <p>第 12 回会合において、わが国は、ワインは幼児や子供が摂取するものではないと考えられるため、改訂原案である 0.05 mg/kg という果実ジュース等と同様の低い ML は不要であると主張した。同様の主張を行う国が多くあり、また、ビンテージワインの取扱いについても議論された。国際政府間組織である国際ぶどう・ぶどう酒機構 (OIV) は、OIV の自主基準値 (0.15 mg/kg) との違いにより、貿易に混乱を生じること懸念を表明した。議論の結果、OIV の ML の設定日以降に収穫されたぶどうを原料とするワイン及び強化ワインを対象として引き続き追加データを収集し、ML の検討を行うこととなった。</p> <p>第 13 回会合において、違反率が 1% となる 0.1 mg/kg、3% となる 0.05 mg/kg の 2 つの ML が議論された。0.1 mg/kg に賛成の意見は、①貿易に対する影響が少ないこと、②0.05 mg/kg をとると、サブカテゴリー (デザートワインや白ワイン) の違反率が 5-11% となってしまう、ワイン産業に多大な影響を与えること、③子供はワインを消費しないため (子供への悪影響が特に懸念されている鉛に) 厳格な ML は必要ないこと、④OIV の修正案と矛盾しないこと、があげられた。0.05 mg/kg に賛成していた加盟国は、この 0.1 mg/kg の意見を支持した。また、ML 採択前の貿易を継続するため、CCCF は、第 42 回 CAC による ML の採択後に収穫されたブドウから作られたワインについて、ML を 0.2 mg/kg から 0.1 mg/kg に引き下げることに合意し、改定前に収穫されたブドウから作られたワインについては 0.2 mg/kg を維持することになった。</p> <p><u>強化ワイン/リキュールワイン</u></p> <p>第 42 回 CAC による採択後に収穫されたブドウから作られた強化ワイン/リキュールワインについて、0.15 mg/kg の ML を確立することに合意した。</p> <p>以上の議論を踏まえ OIV は、OIV の ML を 0.10 mg/L、強化ワイン/リキュールワインについては 0.15 mg/L に変更することを決定したと述べた。</p> <p><u>食用内臓</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・EWG からの提案：牛：0.5 mg/kg から 0.15mg/kg に、豚：0.5 mg/kg

	<p>から 0.15mg/kg、家禽：0.5mg/kg から 0.1mg/kg に引き下げる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国際的な生産と貿易を代表するデータが使われていないこと、さらに、食用内臓由来の鉛曝露はごくわずかであることから、ML を引き下げることに對して支持が得られなかった。 ・3つの食品カテゴリーの ML が非常に近いことから、食用内臓の単一 ML を 0.15 mg/kg とする提案も検討されたが、食品および飼料のコーデックス分類 (CXM 4-1989) では、哺乳動物の食用の内臓と家禽の食用の内臓に関して個々の定義があるため、推奨されなかった。 ・牛の寿命は豚や家禽より長く、流通過程で農場や牧草地を移動する時間が長くなるため、鉛の濃度が高くなる可能性があることを踏まえ、牛の食用内臓は他のより高い ML 0.2 mg/kg (違反率 2%) で提案された。 ・特定の国では腸が大量に消費されているため、腸を含めるか否かの検討をしたが、現在の分類の定義に腸が含まれていなかったため、現在の分類の定義に従い、CCPR と CCRVDF で調和を諮りながら継続的な議論を行うこととなった。
<p>(1)特定品目中の鉛 (1-3) 第 73 回 JECFA による有害性評価 (WHO, TRS 960)</p>	<p><u>概要</u></p> <p>第 73 回会議 (JECFA、2010) で行われた有害性評価では、鉛による曝露は、神経発達影響、腎機能障害、高血圧、生殖障害、および妊娠成績への悪影響など、広範な悪影響に関連しているとした。神経発達影響では、胎児、幼児、子供が鉛に対して最も感受性の高いサブグループとなる。この評価結果を受け、JECFA はこれまでの暫定耐容週間摂取量 (PTWI) 25µg/kgbw を撤回し、健康保護のための新しい PTWI を確立することは不可能であると結論付けた。また、JECFA は食事を通して高レベルの鉛を長期的に曝露される可能性がある集団に対して、主要な発生源と食品を特定し、食事曝露量を低減する適切な対策を講じるべきであると結論付けた。</p> <p><u>背景</u></p> <p>鉛 (Pb) は主に方鉛鉱 (硫化鉛 (II)) として地球の地殻に存在する。自然に発生するが、大部分は採掘や製錬、電池製造、鉛ガソリンの使用により人工的にも発生する。食品の鉛汚染は、主に環境または食品加工、食品の取り扱い、食品の包装由来である。大気中の鉛が、農作物への沈着により食料を汚染する可能性がある。鉛は有機体と無機体の両方で存在するが、食品では無機体のみが検出されている。</p> <p>鉛の評価は第 16 回、第 22 回、第 30 回、第 41 回、第 53 回の会議で行われた。第 16 回会議では、成人の PTWI を 3 mg/ヒト、50 µg/kgbw と</p>

設定し、この値は乳幼児には適用しないとした。第 22 回会議では、これまでの PTWI を維持し、科学的データが不十分であることから、子供の PTWI を設定できないと述べた。乳児と子どもの鉛の健康リスクは第 30 回会議で評価され、乳幼児に対して PTWI を 25 $\mu\text{g}/\text{kgbw}$ と設定した。これは、幼児および小児に対して、鉛の一日平均曝露量が 3-4 $\mu\text{g}/\text{kgbw}$ では、血中鉛濃度の増加との関係性が見られなかったことによる。第 41 回会議で、成人の 50 $\mu\text{g}/\text{kgbw}$ の PTWI を撤回し、25 $\mu\text{g}/\text{kgbw}$ の PTWI をすべての年齢層に拡大した。第 53 回会議では、乳幼児の食事由来の鉛の曝露を評価した。現在の食品中の鉛の濃度では、乳幼児の神経行動発達にほとんど影響を与えないと結論づけたが、他の曝露源を考慮に入れるべきであることが強調された。

第 73 回会議では、CCCF の要請をうけ、血中鉛濃度が 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 未満の用量反応分析を行うための鉛に関する科学的知見の検討を行った。鉛に関する文献は膨大にあったが、EFSA (2010) のレビューを評価の出発点として、有益であると考えられた新しい研究とともに使用した。

ADME (吸収、分布、代謝、排泄)

消化管からの鉛の吸収：生理学的因子（年齢、空腹、カルシウムと鉄の濃度、妊娠）および摂取した物質の物理化学的特性に影響をうける。吸収率は大人よりも子供のほうが高く、食品を介した摂取で低くなる。

分布：吸収された鉛は、肝臓や腎臓などの軟組織や骨組織に移行し、加齢とともに蓄積する。妊娠や骨粗鬆症などの条件下では、骨からの吸収により血液中の鉛濃度が増加する可能性がある。鉛は容易に胎盤を通過し、さらに、母乳に移行する。

代謝・排泄：ヒトでは、鉛の半減期は血液で約 30 日、骨で 10~30 年である。尿と糞便が主要な排泄経路となる。

毒性学的データ (動物のデータ)

鉛の急性毒性は低い。実験動物を用いた無機鉛の慢性経口曝露試験では、腎臓や肝臓などの複数の臓器、および、心血管系、血液系、免疫系、生殖系、神経系などへの影響を示す結果がある。発がん性については、IARC が、腎および脳腫瘍の原因となる無機鉛化合物による発がん性への十分な根拠があり、有機鉛化合物の発がん性の根拠は不十分であると結論付けている。遺伝毒性研究では、DNA 修復の阻害に対して DNA 反応性はないとの示唆を示している。

ヒトでの観察

広範な疫学的研究に関する文献がある。鉛への曝露推定には血液が最

も頻繁に使用される。一部の国で、最近の数十年間でヒトの血中鉛濃度が大幅に低下していることが示されている。これは、有鉛ガソリンの使用を廃止したことが原因であると考えられており、実施後5年間で平均血中鉛濃度が39%減少している。その他の国でも血中鉛濃度が低下しており、これは食品缶詰での鉛はんだの使用中止に関連している。

鉛の曝露は、神経学的影響および行動影響、死亡率（主に心血管疾患による）、腎機能障害、高血圧、生殖障害および妊娠への悪影響、性的成熟の遅延および障害、歯の健康を含む幅広い影響に関連することが示されている。発がん性について、IARCは、動物には十分な根拠があるが、ヒトに対する無機鉛の発がん性については限られた根拠しかないことことから、無機鉛化合物はヒトに対しておそらく発がん性がある（グループ2A）と分類している。

小児では、血中鉛濃度と神経発達障害、特に知能指数（IQ）の低下に関連性があり、WOE（Weight Of Evidence：根拠の重み）が最大であり、研究全体で一貫している。この影響は他の影響より低い血中鉛濃度で発現する。血液中の鉛濃度あたりに示すIQ低下は、個々の子供の影響で見ると小さい（2.4～30μg/dlで6.9ポイント）が、集団でのIQ低下と解釈すると顕著となる。例えば、平均IQが100から97に3ポイント減少すると、分布の標準偏差やその他の特性が同じ場合では、スコアが100未満の個人の数に8%増加する。さらに、IQスコアが70未満の個人の数に57%増加する。また、鉛によるIQ減少は、根拠はそれほど強いものではないが、ほぼ同じ血中鉛レベルの子供で観察されている他の多くの神経発達影響（注意欠陥、多動性障害、読書障害、実行機能障害、微細運動障害）のマーカーとなる可能性があるとして指摘した。

成人では、WOEが最も大きく一貫性のあるのは血圧上昇である。IQ低下と同様、個人の血圧への影響はわずかだが、集団として血圧分布の変化を観察すると顕著となる。血圧上昇は、心血管死亡のリスク増加と関連している。100万人以上の成人を対象とする61件の前向き研究を用いたメタアナリシスでは、血圧上昇は、虚血性心疾患と脳卒中による年齢別死亡率の上昇に関係しており、血圧の差が収縮期血圧では115 mmHg（15 kPa）、拡張期血圧が75 mmHg（10 kPa）を超える場合にリスクの増加がみられた。

評価

小児の神経発達障害が、最も血中鉛濃度が低いところで発現し、WOE

	<p>も大きい。成人では、収縮期血圧の増加となる。この結果から、子供の神経発達影響と成人の収縮期血圧への影響から、用量反応分析を行った。</p> <p>用量反応分析に基づくと、これまでの PTWI 25μg/kgbw では、子供の IQ が少なくとも 3 ポイントの減少し、成人の収縮期血圧が約 3 mmHg (0.4 kPa) 増加すると推定された。この結果を用いて、PTWI 25μg/kgbw を撤回すると結論づけた。</p> <p>さらに、用量反応分析では、鉛の閾値を示せなかったため、健康影響に対する新しい PTWI を確立することができなかった。</p> <p>委員会は、神経発達影響では、胎児、乳児、および、子供が鉛に最も敏感なサブグループであることを再確認した。約 1~4 歳の子供の平均食事曝露量は、1 日あたり 0.03~9μg/kgbw となる。この下限値での健康影響は、IQ が 0.5 ポイント減少すると計算された 1 日あたりの曝露量 0.3μg/kgbw を下回っているため、リスクは無視できると評価した。</p> <p>一方、上限値では、IQ が 3 ポイント減少すると計算された 1.9μg/kgbw/day よりも高いため、リスクが懸念されると評価された。</p> <p>成人の場合、食事による鉛の平均曝露推定値は、1 日あたり 0.02~3μg/kgbw である。この下限値は、1 mmHg (0.1333 kPa) の収縮期血圧の増加に関連すると推定された 1 日あたり 1.2μg/kg 体重の曝露レベルをかなり下回っていたため、懸念がないと評価された。一方、上限値では、収縮期血圧が約 2 mmHg (0.3 kPa) 増加すると推定された。この血圧増加は、メタアナリシスでは、虚血性心疾患と脳血管疾患のリスクのわずかな増加に関連している。以上により、何らかの懸念があると結論付けたが、これは、子供で観察された神経発達影響より小さいと評価された。</p> <p>以上により、特定された上限値に相当する長期の食事由来の曝露量を示す集団において、主要な発生源と食品を特定し、食事曝露を減らす適切な対策を講じるべきであると結論付けた。</p>
<p>(2) チョコレート及びカカオ由来製品中のカドミウム (2-1) 経緯 (CL 2019/81/OCS -CF, 2019)</p>	<p><u>第 73 回 JECFA (2010)</u> 第 3 回 CCCF (2009) の要請により、食品中のカドミウムを再評価した。結果は、さまざまな年齢層と食習慣を考慮した推定曝露量が JECFA によって確立された暫定耐容月間摂取量 (PTMI) 25 μg/kgbw を超えないことを示した。</p> <p><u>第 5 回 CCCF (2011)</u> GSCTFF (CXS 193-1995) における食品中のカドミウムの ML に関連するフォローアップは不要であると合意した。</p>

第6回 CCCF (2012)

カカオおよびカカオ製品中のカドミウムの曝露評価を JECFA 事務局に要請した。

第77回 JECFA (2013)

カカオ及びカカオ由来製品のカドミウムの評価がなされ、高いレベルの消費者を鑑みても健康影響に対して懸念がないとの結論を得た。

第8回 CCCF (2014)

第77回 JECFA を踏まえ、エクアドルからチョコレートおよびカカオ由来製品のカドミウムの ML を確立する提案がなされた。エクアドルは、第77回 JECFA の結論では、チョコレートとカカオ由来製品の消費による健康影響に対する懸念はないとされるが、ML が設定されていないことにより、特にカカオの主要輸出国である発展途上国の輸出に影響を与える可能性があることを指摘し、貿易への悪影響を最小限に抑えた達成可能性のある ML を設定すると説明した。チョコレートおよびカカオ由来製品中のカドミウムに関する ML 設定の新しい作業を開始することが合意され、第37回 CAC (2014) で承認された。

第9回～第12回 CCCF (2015) ～CCCF (2019) で、ML 設定を行うカテゴリーを検討した。

第11回 CCCF (2017)

ML 設定を行うチョコレートのカテゴリーについて合意が得られた。

第12回 CCCF (2018)

次のチョコレートおよびカカオ由来製品の ML に対して合意した。さらに第41回 CAC (2018) に最終採択を諮った。

- ・ 総乾燥カカオ固形分 70%以上のチョコレート : 0.9 mg/kg
- ・ 総乾燥カカオ固形分 50%以上 70%未満のチョコレート : 0.8 mg/kg

第41回 CAC (2018)

第12回 CCCF で提案された ML を採択した。

さらに、第41回 CAC では、「ML は制限が厳しく、カカオ生産者、特に小規模農家に社会経済的な悪影響を与える」という、ペルーによる留保に注意を払うことを指摘した。ペルーは、PTMI は暫定的な性質をもつ値であるため、新しい科学的根拠に照らして、再評価できるかどうかを尋ねた。さらに、COP の適用がカカオ豆中のカドミウム汚染を削減し、各国を支援することができると指摘した。これに対して、JECFA 事務局は、「暫定」は標準的な用語であり、その値が一時的な状態を意味するものではないことを説明した。PTMI は最後の評価以降に利用可能になった新しいデータの影響を受ける可能性があるが、

カドミウムの PTMI は、最近レビューされたものであるため、数年にわたる広範な世界規模のデータセットに基づいていると説明した。

第 13 回 CCCF(2019)

残りのチョコレートおよびカカオ由来製品の ML について検討した。

- ・ JECFA 事務局は、新たな評価を行うために必要なカドミウムの有害性影響を示すデータを認識していないと述べた。

- ・ 第 41 回 CAC で採択された既存の ML に比例して検討することに合意した。比例アプローチをとることでチョコレートカテゴリーの ML が非常に高い違反率となるのを避けるために、柔軟性をもちつつ比例性を考慮することとなった。

- ・ 総乾燥カカオ固形分 30%未満のチョコレートおよびカカオ由来製品の ML に対して 0.3 mg/kg が支持された。地理的データの配分が適切であり、さらに、ラテンアメリカとカリブ海地域では違反率が 12%、世界的データベースでは 3.2%であった。

- ・ 総乾燥カカオ固形分 30 未満のチョコレートに対して、第 42 回 CAC にステップ 5/8 での採用を諮ることに合意した。しかし、この決定に対して、EU、ノルウェー、エクアドルが留保をしていることに留意することとなった。

- ・ EU ではより厳しい健康影響に基づく指標値 (HBGV) が実施されており、提案された ML をサポートできなかった。EU のリスクアセスメントでは、特定の悪影響を受けるグループについて、HBGV が最大 6 倍を超える可能性があることが示している。そして、子供のカドミウム曝露に関して、総乾燥カカオ固形分 50%未満のチョコレート製品と、子供によって消費されるチョコレートミルクの原料として使用されているカカオパウダーに対して、EU ではより厳しい値を設定している。

- ・ エクアドルは、ラテンアメリカとカリブ海地域の違反率が高いため、この ML をサポートしなかった。

- ・ 第 42 回 CAC に提案 (ステップ 5/8) :

- ・ 総乾燥カカオ固形分含有率 30%未満のチョコレート 0.3 mg/kg

- ・ 次回検討

- ・ 総乾燥カカオ固形分含有率 30%以上 50%未満のチョコレート、カカオパウダーについては、合意が得られなかったため、次回会合で検討。次回会合で合意に至らなければ、実施規範の策定、実行まで作業中止。

第 42 回 CAC (2019)

	<p>総乾燥カカオ固形分含有率 30%未満のチョコレートの 0.3 mg/kg に対して提案された ML について広範な議論を行った。最終採択には合意が得られなかったため、ステップ 5 で採択された。これにより、CCCF でさらなる議論が行えるようにした。EU、ノルウェー、スイスは、欧州食品安全機関（EFSA）の意見に基づいて、0.1 mg/kg のより厳密な ML のみが、すべての消費者、特に子供を十分に保護できるとしての留保を示した。また既に採択されている ML については、比例の概念を維持するべきだとした。新しい情報によって ML の変更が正当化されない場合は、CCCF14 は CAC に 0.3 mg/kg の採択を諮るが、次回 CAC ではその ML を採択し、これ以上の議論を行わないこととなった。しかし、この決定には留保が表明された。</p>
<p>(2) チョコレート及びカカオ由来製品中のカドミウム (2-2) 第 73 回 JECFA の有害性評価 (WHO, TRS 960)</p>	<p><u>背景</u> 食品中のカドミウム（Cd）の存在は、自然由来と人工由来があり、土壌と水の汚染に起因する。作物の濃度はカドミウムの吸収率に応じて異なり、カドミウムは陸生動物の組織（特に肝臓と腎臓）および水生動物（特に軟体動物など）に蓄積することが知られている。</p> <p>カドミウムは、第 16 回、第 33 回、第 41 回、第 55 回、第 61 回、第 64 回の会議で委員会によって評価された。第 33 回会議で、400～500µg または 7µg/kgbw（体重 60 kg と仮定）の暫定耐容週間摂取量（PTWI）が導出された。この値は、尿中の β2-マイクログロブリン（β2MG）濃度の増加を引き起こす腎臓（200 mg/kg 組織）のカドミウム濃度、および、尿中濃度から食事の曝露量を推定する腎臓のカドミウムの生体蓄積を考慮した薬物動態（トキシコキネティクス）モデルから導出された。1992 年、Environmental Health Criteria 134（IPCS, 1992a）で、PTWI の導出に用いたモデルとそのさまざまな仮定を説明している。第 41 回会議では、委員会は PTWI の導出に使用されたモデル推定値は安全側推定であると結論付けたが、議論として、安全係数が含まれておらず、食事による曝露量と、有害影響を引き起こす曝露量の安全マージンがわずかしかないという議論が繰り返された。</p> <p>第 55 回会議で、委員会は、カドミウムの食事曝露に対する腎尿細管機能障害の疾病影響は依然としてリスクアセスメントに適切であり、一般集団における腎尿細管機能障害のリスクは尿からの排出量が 2.5µg/g クレアチニン以下では無視できると結論付けた。ただし、この 2.5µg/g クレアチニンの推定値は職業データに基づいており、クレアチニンの排泄量、カドミウムの吸収率とバイオアベイラビリティ、および、カドミウムの曝露量と排出量の比に対して多くの仮定が含まれて</p>

いる。

第 61 回会議で、委員会は、ベルギーのカドミベル (CadmiBel) 研究や日本の文献など、カドミウムへの環境曝露の疫学的調査を含む研究を検討した。委員会は、尿細管機能不全がカドミウムに対する重大な健康影響であり、尿中のカドミウム濃度が $2.5\mu\text{g/g}$ クレアチニンを超えなければ腎尿細管機能不全の過剰な発生は予想されないことを再確認し、PTWI を $7\mu\text{g/kgbw}$ で維持すると結論付けた。

第 64 回会議で、曝露に寄与する食品中のカドミウムのさまざまな最大基準値 (MLs) の影響を評価した。評価では、食品ごとのカドミウム濃度分布、MLs の影響、および、

食品によるカドミウムの食事曝露量を考慮した。委員会は、提案されたコーデックス委員会の ML の変更では、カドミウムの食事曝露量は 1~6% しか変化しないことを述べ、カドミウムの曝露量は、 $7\mu\text{g/kg}$ 体重の PTWI の 40~60% であることを鑑み、総食事曝露量を考慮して人健康リスクの観点から重要ではないと結論付けた。

ADME (吸収、分布、代謝、排泄)

消化管からのカドミウムの吸収：摂取されたカドミウムのほとんどが吸収されずに消化管を通過する。マウス、ラット、サルでは、消化管からのカドミウムの吸収は、カドミウム化合物の種類、投与量と頻度、月齢、および、さまざまな食品成分との相互作用に依存する。

分布：吸収後、カドミウムはメタロチオネインに結合し、主に肝臓、腎臓、胎盤に分布している。ヒトのカドミウムの体内負荷量は、約 50% が腎臓である。その他、肝臓 (15%)、筋肉 (20%) であり、骨中はほとんど存在しない。

代謝、排泄：カドミウムは緩やかに排泄され、生物学的半減期は長く、10~33 年と推定されている。最近では、56 歳から 70 歳までの 680 人の女性からなるスウェーデンのコホートから 20 年間にわたる長期の食事曝露データに基づき、腎臓カドミウムの見かけの半減期は 11.6 年 (標準偏差は 3.0 年) であると推定された。

毒性学的データ (動物のデータ)

カドミウムへの長期経口曝露は、近位尿細管の上皮細胞損傷、間質性線維症、および、限定的な尿細管細胞の再生を伴う糸球体基底細胞損傷など腎臓における尿細管機能障害を主とした様々な進行性組織病理学的変化をもたらす。尿細管機能障害はカドミウムの尿中排泄の増加を引き起こす。

ヒトでの観察

カドミウムの長期影響の主要な標的器官は腎臓である。近位尿細管の上皮細胞損傷、間質性線維症、糸球体基底細胞の損傷など、腎尿細管機能障害を主とするさまざまな進行性組織病理学的変化を示す。カドミウムによる毒性の最も初期的徴候は腎尿細管機能障害であり、ほとんどの場合、 β 2MG、レチノール結合タンパク質 (RBP)、 α 1-ミクログロブリン、そして、N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼなどの低分子量のタンパク質や酵素が尿から排泄される。尿中の β 2MG 値は腎尿細管機能障害の最も広範囲に用いられているマーカーである。

カドミウム曝露による初期の腎臓影響に対する可逆性の研究が行われている。尿中排泄のクレアチニン中の β 2MG または RBP が 300～1000 μ g/g の範囲でわずかに増加しても、腎機能の低下を示す可能性は低く、通常、カドミウムへの曝露が減った後に元に戻ることを示されている。 β 2MG または RBP 排泄量が 1000 μ g/g クレアチニンを超えると、糸球体濾過率は異常を示さず、もしくは、わずかに損傷するのみであるが、腎尿細管機能障害が不可逆になる。尿中排泄が 1 万 μ g/g クレアチニンまで増加すると、腎尿細管機能障害が進行し、通常は糸球体濾過率の低下を伴う顕性腎症となる。この値は、カドミウムの腎毒性のカットオフ値として使用されている。カドミウムの尿中排泄と尿中 β 2MG または RBP 濃度のようなバイオマーカーには関係性を示す根拠があるが、カドミウム誘発性腎障害に関連して、これらの非特異的バイオマーカーを用いることにはやや不確実な点が残っている。

骨への影響は一般に腎障害の発生後のみ生じる。カルシウム、リンおよびビタミン D の代謝に続発して生じる可能性が高い。その他、骨のミネラル密度、骨粗しょう症、骨折との関係を示す研究があるが、現時点での全体的な根拠は、その影響が腎尿細管機能障害に続発するものかどうかは明らかではない。したがって、これらのデータではカドミウムの用量反応関係を示す直接的な影響を示すことができない。

カドミウムは、国際がん研究機関 (IARC) により、ヒトに対する発がん性は、グループ 1 として分類されており、肺がんの根拠は十分あるが、腎臓がん、肝臓がん、前立腺がんの根拠は限定的であるとされている。この根拠のほとんどが吸入による労働者の高曝露集団から得られたものである。いくつかの症例対照研究では、膀胱がんと血中カドミウム濃度、乳がんと尿中カドミウム排泄量、および、前立腺がんと足指爪のカドミウム濃度に関係があると報告されている。

いくつかの横断的研究で、血液または尿で測定されたカドミウムのレベルが様々な心血管疾患に関連していることを明らかにしているが、

これらの疫学的根拠は弱い。

カドミウムの環境曝露による死亡率の増加に関して、いくつかの研究報告がある。

- ・米国での9年間の追跡調査で、平均尿中カドミウム濃度が2倍になった(0.64対0.32 $\mu\text{g/g}$ クレアチニン)ことで、全死因による死亡率が28%、がんが55%、心臓血管疾患が21%、そして、冠状動脈性心臓病が36%増加したと結論付けられた。これは、男性で統計的に有意であったが、女性に有意な影響は見られなかった。

- ・ベルギーでの20年間の追跡調査でカドミウム汚染地域と対照地域の被験者を対象とした研究では、平均尿中カドミウム濃度(1.36対0.68 $\mu\text{g/g}$ クレアチニン)が2倍になると、全死因による死亡率が20%、がんでは43%、非心血管疾患での死亡率が44%と有意に増加した。

- ・日本における汚染レベルの高い地域の住民コホートにおける死亡率、腎尿細管機能障害、およびカドミウムへの環境曝露を評価した例では、20年間の追跡調査の後、地域の参照死亡率と比較して、 β2MG 排泄が1000 $\mu\text{g/g}$ クレアチニン以上で、被験者の死亡率が41%と大幅に増加したことを報告している。

- ・同じく、15年のフォローアップを行った他の研究では、 β2MG の尿中濃度が1000 $\mu\text{g/g}$ クレアチニンで、男性で27%、女性で46%と全死因の死亡率が大幅に増加した。さらに、 β2MG の尿中濃度が300~1000 $\mu\text{g/g}$ クレアチニンでは、脳梗塞、消化器疾患(男性)、心不全(女性)による死亡リスクが大幅に増加した。

評価

尿中の β2MG とカドミウム排泄の用量反応関係を示したメタアナリシスが利用可能であるとした。ヒトの腎臓でのカドミウムの見かけの半減期が約15年であるため、曝露後45~60年で定常状態となる。したがって、50歳以上の個人の尿中 β2MG の排泄量を示すデータは、尿中のカドミウムの主要な濃度を決定する。結果として、クレアチニン1グラムあたりのカドミウム量が5.24 μg 未満の尿中排泄では、 β2MG の排泄の増加と関連していないとされた。一方、より高い尿中カドミウムでは、 β2MG の排泄の急激な増加に関連しているとされた。

この結果から、カドミウムのブレイクポイントを5.24(5~95パーセントイル4.94~5.57) $\mu\text{g/g}$ クレアチニンとした。この値に相当する食事曝露量を決定するために、ワンコンパートメントトキシコキネティックモデルを用いた。ブレイクポイントに相当する5パーセントタイ

	<p>ルの集団の食事カドミウム曝露の下限值は、1日あたり 0.8μg/kgbw または、1か月あたり約 25μg/kgbw と推定された。カドミウムの半減期が長いことを考慮にいれ、既存 PTWI 7μg/kgbw を廃止し、PTMI を 25μg/kgbw とした。</p>
<p>(2) チョコレート及びカカオ由来製品中のカドミウム (2-3) 第 77 回 JECFA によるカカオ製品の曝露評価 (WHO, TRS 983)</p>	<p><u>背景</u></p> <p>カドミウムは、第 16 回、第 33 回、第 41 回、第 55 回、第 61 回、第 64 回、および、第 73 回会議で評価された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・第 61 回および第 64 回の会議で、GEMS /Food の 5 つの地域別食事摂取量からすべての食品によるカドミウムの推定平均食事曝露量を推定した。暫定耐容週摂取量 (PTWI) として 7μg/kgbw を適用し、PTWI の 40%~60% の範囲であることに注意を促した。カドミウムの総食事曝露量に大きく寄与した食品のグループは、米、小麦、根菜、塊茎野菜、葉菜、その他の野菜および軟体動物であった (カドミウムの総食事曝露量の 40~85%)。 ・第 73 回会議でカドミウムを再評価し、ヒトのカドミウムの半減期が長いことを踏まえ、暫定耐容月間摂取量 (PTMI) を 25 μg/kgbw とした。成人の平均食事曝露量の推定値は 2.2~12 μg/kgbw/month と推定され、PTMI の 9~48% の範囲であった。ヨーロッパの 12 歳未満の子供では、カドミウムへの平均食事曝露量は 11.9 μg/kgbw/month で、PTMI の 47% であった。成人のカドミウムの高パーセンタイルの食事曝露は、1 か月あたり 6.9~12.1 μg/kgbw (PTMI の 28~48%) で、0.5~12 歳の子供は 20.4~22.0 μg/kgbw (PTMI の 82~88%) の範囲であることが報告された。これらの推定値には、カカオ及びカカオ由来製品のカドミウムの汚染実態データと摂取量が含まれている。 ・第 6 回 CCCF でカカオおよびカカオ由来製品からのカドミウムへの食事曝露の評価を実施するよう要請され、委員会はこれを検討した。 <p><u>カカオおよびカカオ由来製品におけるカドミウムに対する汚染実態データ</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・2002 年から 2011 年に収集された 13 カ国 (オーストラリア、チェコ共和国、デンマーク、エクアドル、エストニア、フランス、ドイツ、ニュージーランド、ルーマニア、シンガポール、スロバキア、スウェーデン、および米国) からのカカオおよびカカオ製品のカドミウムの汚染実態データ 3919 を使用した。 ・汚染実態データをカカオ豆、カカオパウダー、カカオマス、カカオ飲料、および、その他のカカオ製品 (チョコレートを含む) に分類した。この中にカカオバターが含まれていないことに注意が必要である。

汚染実態データの分布に歪みがあり、非検出数が少なかったため幾何平均を使用した。

食事曝露評価 | 国際的曝露量

「The guidelines for conducting international dietary exposure assessments for contaminants in foods using GEMS/Food diets」では、各クラスターダイエットの一人当たりのデータは、そのクラスターの国ごとの汚染実態データにより要約値として導出された食品中の平均汚染物質濃度と一致させるよう推奨している。しかし、カカオは限定的な地域のみで栽培されているため、国際的に流通しているカカオおよびカカオ由来製品は生産国から輸出されたカカオマスから作られている。したがって、カカオとカカオ由来製品の曝露推定に用いる汚染実態データは、国際的に収集された汚染実態データの要約値が最も良く表現されているとした。カカオおよびカカオ由来製品の1人あたりの消費量は、17クラスターダイエット全体で0.1~7.5 g/dayであった。カカオ製品からのカドミウムの食事による平均曝露量は、カカオおよびカカオ由来製品の汚染実態データの幾何平均値に、各国のクラスターごとに、対応する一人当たりの消費量を掛けて推定した。さらに30を掛けてPTMIと比較した。

カカオおよびカカオ由来製品によるカドミウムの平均食事曝露量の推定値は、60 kgの体重を仮定して、0.005 µg/kgbw/month（クラスター13）から0.39 µg/kgbw/month（クラスター7）の範囲となり、PTMIの0.2~1.6%となった。

食事曝露評価 | 国家的曝露量

加重平均と高パーセンタイルの摂食量データを、幾何平均または高パーセンタイル汚染実態データと組み合わせることで、国家レベルの食事曝露量を推定した。

- ・カカオ由来製品の消費者のみの平均食事曝露量：カカオ由来製品の消費者のみの平均食品消費データと、カカオ飲料、カカオパウダー、および、その他のカカオ製品のカドミウムの幾何平均汚染実態データと組み合わせて推定

- ・カカオ由来製品の消費者のみの97.5パーセンタイル値での食事曝露量：カカオ由来製品の消費者のみの97.5パーセンタイルの食品消費データと、カカオ飲料、カカオパウダー、および、他のカカオ製品のカドミウムの幾何平均汚染実態データと組み合わせて推定

- ・食品消費データ：ブラジル、中国、および、欧州食品安全機関（EFSA）から提出された合計36の調査から得られた食品消費量の要約値を用

	<p>いた。EFSA データセットから得られた 6 つの年齢群の食事曝露推定値を用いた (幼児 (2~6 歳)、その他の子供 (7~11 歳)、青年 (12~19 歳)、成人 (20~65 歳)、高齢者 (65~75 歳)、後期高齢者 (75 歳以上))。さらに、ブラジルと中国による、一般製品と出産適齢期の女性、および、子供の食事曝露量を用いた。</p> <p><u>評価</u></p> <p>GEMS/Food の 17 クラスタダイエットの 카카오と 카카오加工品によるカドミウムへの平均食事曝露量の推定値は、0.005 ~ 0.39 $\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{month}$ の範囲で、PTMI の 0.02~1.6%に相当する。</p> <p>国家レベルで、カカオ製品 (カカオ飲料、カカオパウダー、および他のカカオ製品) の消費者のみの食事曝露を推定すると、平均食事曝露よりも高くなり、カカオ飲料およびカカオパウダーの消費者の推定平均および 97.5 パーセントが、その他のカカオ製品の消費者の曝露量よりも高くなった。成人の場合、カカオとカカオ由来製品の高消費者の総カドミウム食物曝露は 1 か月あたり 7.4~17.2 $\mu\text{g}/\text{kgbw}$ (全食品群からの平均曝露量 2.2~12 $\mu\text{g}/\text{kgbw}$ にカカオ飲料による最大 97.5% タイル値の曝露量 5.2 $\mu\text{g}/\text{kgbw}$ を加算) と推定された。これは、PTMI の 30~69%にあたる。0.5~12 歳の子供については、カカオとカカオ由来製品の高消費者の総カドミウム食事曝露は、23.9 $\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{month}$ (全食品群からの平均曝露量 11.9 $\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{month}$ にカカオ飲料による最大 97.5% タイル値の曝露量 12 $\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{month}$ を加算)、これは、PTMI の 96%に相当する。ただし、食事全体からのカドミウムへの食事曝露の推定には、カカオおよびカカオ加工品からの寄与も含まれていたため、カカオおよびカカオ製品の高消費者に対するこの総カドミウム食事曝露は過大評価される可能性が高い。JECFA は、カカオおよびカカオ加工品から、これらの製品の高消費者に対する総カドミウム曝露への寄与が懸念されるとは考えていない。</p>
<p>(3) 魚介類中のメチル水銀 (3-1) 1992 年以降の 2016 年までの JECFA と CCFAC、CCCF の主な評価結果</p>	<p>メチル水銀の全議論は 1992 年に遡るが、1992 年からのメチル水銀の議論の歴史は「Working document for information and use in discussions related to contaminants and toxins in the GSCTFF」(2017) (CF/11 INF/1)に記載されている。</p> <p><u>第 53 回 JECFA (1999)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 地域の食事由来のメチル水銀の曝露量は、0.3~1.5$\mu\text{g}/\text{kgbw}$ /week と評価した。国別に報告されている食事中曝露量は 0.1~2.0$\mu\text{g}/\text{kgbw}$ /week であった。 ・ 前回の JECFA 会議で設定されたメチル水銀の PTWI 3.3μgbw に維

持し、新しいコホートデータが利用可能であれば、2002年にメチル水銀を再評価するよう推奨した。

- ・ 魚類摂取量が制限される場合、魚の摂取による栄養上ベネフィットを考慮に入れることを推奨した。

第 67 回 JECFA (2006)

感受性の高い種（ヒト）における最も感受性の高い毒物学的エンドポイント（発生神経毒性）に基づいて、2003年に設定された1.6µg/kgbwのPTWIを確認した。委員会は、胚と胎児以外のライフステージはメチル水銀の悪影響に対してそれほど影響をうけないかもしれないとし、胎児と出産年齢の女性を除き、既存のPTWIの約2倍までの摂取量では、成人の神経毒性のリスクをもたらすことはないとした。約17歳までの幼児と子供に関しては、胚または胎児より影響をうけないことは明らかであるが、確固たる結論がでなかった。脳の著しい発達が幼児期および小児期にあるため、大人より敏感であり得る。したがって、既存のPTWIを超えるレベルは、乳児と小児では特定できなかった。

・ 魚は特定の地域および民族食として栄養に重要な役割を果たすため、魚のベネフィットは、様々な集団ごとの助言を考慮に入れる必要がある。

・ 魚類中のメチル水銀のGL設定は一般集団の曝露量を減らす効果的な方法ではないかもしれないが、リスクにさらされている集団のサブグループへの助言はPTWIより高い曝露量を示す人の数を減らすための効果的な方法となる可能性がある。

第 11 回 CCCF (2017)

GSCTFFにおけるMLを確立するための基準（REP 17/CF、para 126）に沿って、ALARAの原則に基づいて魚種のメチル水銀のMLを確立するという考え方に合意した。委員会は、オランダが議長を務め、ニュージーランドとカナダが共同議長を務めるEWGを、すべてのマグロ群、キンメダイ、ブリ類、カジキ、サメ（shark and dogfish）、およびメカジキを対象にML案を準備することで合意した。

EWGで、CX/CF 17/11/12に含まれる魚種のうち、MLが必要かどうかを検討するためにさらなるデータ収集が推奨される種が特定された。さらに、GEMSデータベースにある他の種のMLを検討することで議論を開始できるとされ、補足された討議文書で予備分析が提示された。

第 12 回 CCCF

鉛の ML 設定で採択されたアプローチと同様、メチル水銀 ML 案は、違反率が 5%未満でより高い ML に基づくことに合意がされた。第 12 回 CCCF は、マグロ種 (1.2 mg/kg)、キンメダイ (1.5 mg/kg)、カジキ類 (1.7 mg/kg) およびサメ類 (1.6 mg/kg) で合意された。メカジキの ML の合意は得られず、ML の作業を中止することが合意された。EWG によって使用された新しいデータセットに基づいて、カンパチの総水銀およびメチル水銀の平均および中央値の濃度がすべて 0.3 mg/kg を下回ることが確認され、これが MLs を設定する魚種を選択するための選択基準であるため、カンパチの ML に取り組むことは中止することが合意された。さらに、メチル水銀と総水銀の比が非常に低い魚種に対しては、総水銀のほとんどがメチル水銀として存在するとは必ずしも想定できないため、今後の ML 設定では、メチル水銀と総水銀の両方のデータが利用可能である必要があることに言及した。マグロ、キンメダイ、カジキ類、サメ類の ML の合意とともに、魚類中のメチル水銀の今後の ML 設定に対して ALARA アプローチを適用するためのフレームワークが確立された。他の魚種の ML を検討する際には、CX/CF17/11/12 でなされた勧告に留意し、ニュージーランドが議長、カナダが共同議長を務める EWG を設立すること、追加の魚種の ML の確立することに合意した。

第 13 回 CCCF (2019)

議長は、魚類中のメチル水銀の ML 設定においては、ALARA アプローチを適用すること、さらに、特定の魚種では総水銀に対するメチル水銀の比率が非常に低く、データ分析では、必ずしも総水銀量がメチル水銀を表していないことが示されているため、メチル水銀と総水銀の両方のデータを入手する必要があるという前回会合での決定を強調した。また、総水銀に対するメチル水銀比が小さい魚種があることから、GEMS/Food の現在のメチル水銀データに基づいて、分類グループでのまたは個々の魚種ごとの ML を提案することはできない。しかし、総水銀に基づき、将来の ML 開発の種を特定できると述べた。さらに、EWG では、優先順位付けされた魚種/分類学的分類に基づく ML 設定に関する作業を推奨しているが、この作業には GEMS/Food への総水銀およびメチル水銀濃度に関するさらなるデータ提出が要件になるため、EWG 議長は、新しいデータが利用可能になるまで作業を延期することを提案した。以上により本会合では、EWG の推奨事項と EWG 議長の提案を検討した。

会合では、現時点で新しい作業を進めるのは時期尚早である可能性が

あり、メチル水銀データが不足していることを考慮してさらなる討議文書を作成し、魚類中のメチル水銀に関するデータを提出するようメンバーに奨励する必要があるという合意を得た。

・データに関する留意事項

- ・メチル水銀と総水銀の両方、および、できれば **paired analysis** のものを登録すること。
- ・理想的には少なくとも2つの海域からのデータを含むこと。
- ・理想的には代表的な漁業区のサンプルからのものであること。そして、
- ・データのグループ化の一貫性を向上させるために、魚種の二項名または **FAO** の分類コードを使用要請すること。
- ・必要なデータの形式には他にもいくつかの点に考慮する必要があるため、**EWG** の議長および **JECFA** 事務局がデータコールに必要なすべての要素について議論することに合意があった。
- ・データの重要性に合意する一方、総水銀の試験に対するメチル水銀の試験費用と、実験室能力の改善の必要性に対して注意を払うべきであるとする意見があった。
- ・国際貿易を評価する閾値についての質問があり、貿易の選択基準は、第12回会合で **ML** を設定したキンメダイの平均漁獲量に基づくと説明された。これに対して、14種の取引量を示し、**ML** が既に確立されているカジキとの取引量の比較をした **CRD16** を用いて、メチル水銀の **ML** を設定すべき追加の魚種については、魚種の取引量を考慮する必要があるとの意見があった。
- ・**CCCF** はまた、**ML** を設定すべき魚種の選択に関する **0.3 mg/kg** メチル水銀のカットオフレベルに異論はないが、**0.3 mg/kg** を超えるメチル水銀の平均値を示す種のみが、**PTWI** を超過する曝露リスクを表すというのは適切ではないとするコメントに注意を払う必要があると述べた。これは、低濃度の種も全体的な曝露に寄与する可能性があるためである。

魚類中のメチル水銀のサンプリングプラン

- ・議長は、**CRD35** を参照し、非公式での討議の結果について通知した。また、**GSCTFF** における他のサンプリングプランと矛盾する分野があり、それに対処する必要があるため、サンプリングプランの提示ができないとした。さらに2つの質問がまだ残っていることを示した：(i) メチル水銀が同時にサンプリングされた個々の魚間で大きく異なる可能性があるという根拠はあるか、および、(ii) 魚全体または食用部の

	<p>特定の部分のみを分析する必要があるか。これについては、次回会合で対応することに合意された。</p> <p>結論</p> <p>以下に合意した。</p> <p>(i) JECFA にデータコールをするよう要請する。</p> <p>(ii) ニュージーランドが議長を務め、カナダが共同議長を務める EWG を再設立し、GEMS /Food に提出される新しいデータに基づいてディスカッションペーパーを改定し、追加の魚種の ML の確立を進めることが可能かどうかを検討する。ML を確立すべき魚種を明確に識別する必要がある。そして</p> <p>(iii) 魚のメチル水銀のサンプリング計画に関連する課題を検討する。</p>
<p>(3)魚介類中のメチル水銀</p> <p>(3-2)FAO/WHOによるリスクベネフィット評価(2011)</p>	<p><u>【The Joint FAO/WHO Expert Consultation on the Risks and Benefits of Fish Consumption】 (2011)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 一般的な成人において、魚の摂取、特に脂肪の多い魚は、冠動脈性心疾患の死亡リスクを低減するというベネフィットがある。 ・ 妊娠可能年齢の女性、妊婦、授乳婦において、DHA のベネフィットとメチル水銀のリスクを考慮すると、魚の摂取は、評価したほとんどの状況において、魚を摂取しない場合よりも子どもの神経発達リスクを下げる。 ・ 乳児、小児、若者について、魚食によるリスク/ベネフィットを定量化するには入手可能な情報が不十分である。 ・ 魚食回数が1週間に1、2、4、7回の場合について、母親が摂取する魚類中のDHA濃度ごとのIQポイント増加とメチル水銀濃度別でのIQポイント減少の相関性を比較。結論として、 <ul style="list-style-type: none"> ・ メチル水銀リスクの中央推定では、魚を食べないことによる神経発達リスクが、週に100gを少なくとも7回までの喫食量で、魚類中のメチル水銀濃度が少なくとも1μg/gまでの場合に、魚食によるリスクを上回る。(表b) ・ メチル水銀リスクの最大推定では、魚を食べないことによる神経発達リスクが、週に100gを少なくとも7回までの喫食量で全魚類中のメチル水銀濃度が0.5 μg/g未満の場合、あるいは、週に100gを少なくとも2回までの喫食量で魚類中のEPA+DHA濃度が8 mg/kg以上、メチル水銀濃度が1 μg/gまでの場合に、魚食によるリスクを上回る。(表c) <p>魚摂取によるリスクを最小化しベネフィットを最大限に得られるリスク管理/コミュニケーション対策を行うこと。</p>

表 a 魚類中に含まれる水銀と DNA

		DHA			
		≦3mg/g	3-8mg/g	8-15mg/g	>15mg/g
水銀	≦0.1μg/g	マナガツオなど	カレイなど	サーモンなど	ニジマスなど
	0.1-0.5μg/g	ハタ, ロブスターなど	マグロ, ビンナガマグロ, バス(淡水)など	スペイン産のサバ, バス(海水)など	ウナギ, サバ(太平洋)
	0.5-1μg/g	マグロ(メバチ), カジキ	サワラ	キンメダイ	太平洋クロマグロ
	>1 μg/g		メカジキ		

表 b リスクベネフィット評価の結果、中央値での推定 (1 週間当たり 2 回魚を食べると仮定、上段：メチル水銀による IQ ポイントの変化、下段：DNA による IQ ポイントの変化)

		DHA			
		≦3mg/g	3-8mg/g	8-15mg/g	>15mg/g
水銀	≦0.1μg/g	-0.04 +1.5	-0.04 +4.2	-0.04 +5.8	-0.04 +5.8
	0.1-0.5μg/g	-0.2 +1.5	-0.2 +4.2	-0.2 +5.8	-0.2 +5.8
	0.5-1μg/g	-0.6 +1.5	-0.6 +4.2	-0.6 +5.8	-0.6 +5.8
	>1 μg/g	-1.2 +1.5	-1.2 +4.2	-1.2 +5.8	-1.2 +5.8

表 c リスクベネフィット評価の結果、最大値での推定 (1 週間当たり 2 回魚を食べると仮定、上段：メチル水銀による IQ ポイントの変化、下段：DNA による IQ ポイントの変化)

		DHA			
		≦3mg/g	3-8mg/g	8-15mg/g	>15mg/g
水銀	≦0.1μg/g	-0.2 +1.5	-0.2 +4.2	-0.2 +5.8	-0.2 +5.8
	0.1-0.5μg/g	-0.9 +1.5	-0.9 +4.2	-0.9 +5.8	-0.9 +5.8
	0.5-1μg/g	-2.3 +1.5	-2.3 +4.2	-2.3 +5.8	-2.3 +5.8
	>1 μg/g	-4.7 +1.5	-4.7 +4.2	-4.7 +5.8	-4.7 +5.8

*赤字はリスクがベネフィットを上回る濃度

(4) 穀類および穀類加工品中の総アフラトキシン (AFs：すなわちアフラ

<p>び穀類加工品 中の総アフラ トキシン (4-1) 経緯 (CX/CF 19/13/15, CX/CF 20/14/10)</p>	<p>トキシン B1、B2、G1 および G2 の合計) の ML については、第 7 回 CCCF (2013)から議論を行っている。</p> <p><u>第 7 回 CCCF (2013)</u></p> <p>利用可能な文献データの要約が提示され、穀類中のアフラトキシンに関する討議文書として委員会に提出された。穀類中のアフラトキシン汚染の現状、曝露濃度、および、人健康を適切に評価するために、コメ、トウモロコシ、小麦などの世界の様々な地域の生データを得る必要があることが指摘された。最終的に JECFA がデータコールを行い、GEMS/Food に提出することを要請し、次回会合で、議論を続けることとなった。</p> <p><u>第 8 回 CCCF (2014)</u></p> <p>穀類中のアフラトキシンの討議文書が更新され、GEMS/Food に登録されたデータに基づく予備的なリスクアセスメントと曝露評価が示された。この評価には、トウモロコシ、ソルガム、小麦およびコメに関する情報を含んでいる。議論の末、新しい大量の利用可能なデータの入手や、穀類中のカビ毒の汚染防止及び削減に関する実施規範 (COP) の改訂計画のために、ML を設定する作業を中止することとなった。穀類中のアフラトキシンについては、穀類中のアフラトキシンに関する汚染実態データを GEMS/Food データベースに提出するよう要求することに合意した。</p> <p><u>第 11 回 CCCF (2017)</u></p> <p>JECFA はアフラトキシンとステリグマトシスチン (STC) に関する評価の結果を発表した(83rd JECFA, 2016)。第 83 回 JECFA は、総アフラトキシンまたは AFB1 のいずれについても、5 つの食品のみ (トウモロコシ、落花生、コメ、ソルガムおよび小麦) が、国際的食事曝露量推定の 10%以上に寄与することを示した。また、トウモロコシや落花生と比較して、コメや小麦はアフラトキシンの含有量が少ないことが指摘されているが、コメや小麦の消費量が多い国ではいくつかの GEMS/Food クラスタダイエットのうち最大 80%がアフラトキシン摂取量に寄与していた。得られた情報に基づいて、JECFA はコメ、小麦、ソルガムがアフラトキシンの将来のリスク管理活動において考慮されるべきであると勧告した。CCCF は、穀類 (主にトウモロコシ、コメ、ソルガム、小麦) におけるカビ毒の発生についての討議文書を作成し、次回会合で検討することに合意した。</p> <p><u>第 12 回 CCCF (2018)</u></p> <p>穀類中のアフラトキシンとステリグマトシスチンに関する討議文書が</p>
---	--

提出された。討議文書には、トウモロコシ、コメ、小麦およびそれらの加工品が、食事による総アフラトキシンの全曝露量に最も寄与していることが示された。さらに、これらの食品カテゴリーの ML を設定することで、世界中の総アフラトキシンの曝露を大幅に減らすことができるとした。この結果、CCCF は、穀類中の総アフラトキシンの ML 設定に関する新規作業を進めることに合意した。また、データが限られており、国際的に検証された分析方法や認証された参考資料がないため、穀類中のステリグマトシスチン(STC)の ML を設定するのは尚早であると結論付けた。

次回 13 回 CCCF 会合では、討議文書の提示のためブラジルを議長とし、インドを共同議長とする電子作業部会 (EWG) を設立することで合意した。穀類及び穀類加工品における総アフラトキシン、乳幼児用の穀類加工品を含み、トウモロコシ、コメ、ソルガム、小麦、これらの穀粉に焦点を当てることとなった。

第 13 回 CCCF (2019)

乳幼児用穀類加工品を含めて、トウモロコシ、コメ、ソルガム、小麦、および、これらの穀粉に焦点を当て、総アフラトキシンの発生に関する討議文書が提示された。本文書では、主に EU、シンガポール、およびカナダによって登録された GEMS/Food データベース (17000 サンプル以上) の穀類および穀類加工品の総アフラトキシンの発生に関する大規模な利用可能なデータが用いられた。トウモロコシから精製されたトウモロコシ粒、トウモロコシ粉、ミール、セモリナおよびフレーク、玄米および精白米、小麦から精製された小麦粒、小麦粉、ミール、セモリナ、および、フレークの総アフラトキシンの ML を設定した。FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) (TRS 1002-JECFA 83/11) ですでに述べられているように、ML の設定により、総アフラトキシンの世界的な曝露量が大幅に減少することができることを示した。使用された汚染実態データが、限定された国、地域のデータに大きく依存していることが指摘された。穀類および穀類加工品中の総アフラトキシンの汚染実態に関するデータ要求は 2014 年から行われている。しかし、CCCF は、利用可能なデータが、すべての GEMS/Food クラスタダイエットにおける穀類加工品を十分に代表していないと指摘した。さらに、ブラジルが議長を務め、インドが共同議長を務める EWG を設立することに合意し、次回会合で、トウモロコシ由来の加工品、トウモロコシ粉、ミール、セモリナ、そして、フレーク、玄米および精白米(パーボイルドライスを除く)、乳幼児用の穀類加工品、

	<p>ソルガムにおける総アフラトキシンの ML を提案することに合意した。ソルガムは世界の多くの地域で主食であるためリストに加えることとなった。さらに、上記の食品カテゴリーの作業の完了後、ML 設定する他の穀類や穀類加工品を検討する必要があることに合意した。また、適切に評価するために、全粒小麦粉とパーボイルドライスについてのデータ要求に対する合意があった。</p> <p><u>第 42 回 CAC</u></p> <p>穀類および乳幼児用穀類加工品のアフラトキシンの ML 設定に関する新しい作業を承認した。</p>
<p>(4)穀類および穀類加工品中の総アフラトキシシン</p> <p>(4-2) 第 83 回 JECFA による有害性評価 (WHO, TRS 1002)</p>	<p><u>概要</u></p> <p><i>Aspergillus flavus</i> は、家畜にアフラトキシシン中毒症を引き起こすと最初に認識された真菌であり、食品の中で世界的に最も重要なアフラトキシシン産生種である。<i>Aspergillus flavus</i> はアフラトキシシン B1 (AFB1) とアフラトキシシン B2 (AFB2) を産生し、多くの食品に影響を与えるが、ヒトへの曝露のほとんどは、汚染されたトウモロコシ、落花生、および、コメに由来する。アフラトキシシンのもう 1 つの産生種は <i>A. parasiticus</i> であり、AFB1、AFB2、アフラトキシシン G1 (AFG1) およびアフラトキシシン G2 (AFG2) を産生し、主にアメリカ大陸産の落花生に由来するが、トウモロコシ、イチジク、そして、ピスタチオにも発生する。これらの 4 つのアフラトキシシン (AFB1、AFB2、AFG1、AFG2) のうち、AFB1 は汚染されたサンプルに最も頻繁に存在する。通常、AFB1 が存在しなければ、AFB2、AFG1、および、AFG2 は報告されていない。さらに、アフラトキシシン M1 (AFM1) は、AFB1 の水酸化代謝産物である。アフラトキシシンが高濃度に曝露されている地域では、ヒトは多かれ少なかれ、母乳や乳製品を含む乳製品を介して AFM1 に曝露される。利用可能なほとんどの毒性データは AFB1 に関連している。ただし、アフラトキシシン同族体の相対強度 (relative potency) に関する情報がニジマスとラットの細菌の変異原性と肝発がん作用から利用でき、AFB1 > (AFG1、AFM1) >> (AFB2、AFG2) の順となっている。この見かけの順序は、代謝を考慮すると DNA 反応性エポキシドに変換される反応型二重結合の有 (AFB1、AFM1 および AFG1)、無 (AFB2 および AFG2) に一致している。これらの生合成、構造、および、毒性学的特性に基づき、第 83 回 JECFA のリスクアセスメントは主に AFB1 の毒性と、AFB1 および総アフラトキシシン (AFT) の曝露に焦点を当てる。</p> <p><u>背景</u></p>

アフラトキシンは、JECFA により第 31、46、49、56、68 回会議で評価された。

第 31 回会議 (1987)

アフラトキシンを潜在的なヒト発がん性物質であると見なし、潜在的なリスクを可能な限り低減するため、アフラトキシンへの食事による曝露量を実行可能な最低限のレベルに減らすよう要請した。

第 46 回会議 (1997)

アフラトキシンの発がんポテンシーの推定とその摂取量に対する潜在的なリスクを検討し、詳細な評価を推奨した。

第 49 回会議 (1999)

詳細な評価が行われ、B 型肝炎ウイルスの表面抗原 (HBsAg) の状態を考慮し、AFB1 曝露に起因するヒト肝がんポテンシーの推定を行い、トウモロコシと落花生の汚染に AFT の仮想的な最大基準値 (ML) (10 および 20 µg/kg) を適用した場合の影響が分析された。結果として、ML を 20 µg/kg から 10 µg/kg に減らしても、集団の発がんリスクに顕著な差異がみられないと結論づけられた。ただし、HBsAg 陽性者が多く、かつ、アフラトキシンの平均摂取量が高い集団では、アフラトキシン摂取量を減少させることによるベネフィットが得られるとした。

第 56 回会議 (2002)

乳中の AFM1 に対してさまざまな ML の影響を評価した。

第 68 回会議 (2007)

乾燥木の実とイチジク中の AFM1 に対してさまざまな ML の影響を評価した。

第 83 回会議 (2017)

CCCF の要請により、アフラトキシンのリスクアセスメントを更新した。毒物学的レビューでは、国際がん研究機関 (IARC) による 3 つの文献、Eaton らによるレビュー、世界疾病負荷 (Global burden) によるアフラトキシン誘発肝がんのレビュー、および、アフラトキシンと子供の健康に関する最近の IARC の文献を用いた。

物理化学的特徴

JECFA の第 49 回会議(1999)で、アフラトキシンの発がん性は反応性エポキシドへの代謝活性化によるものであり、代謝における種差が動物でのアフラトキシン曝露による毒性影響の感受性の差異に起因していると考えられた。

その後追加された根拠のほとんどが、毒性の化学的および代謝的決定

要因に関するものである。アフラトキシンの毒性は、AFB1 と AFG1 の酸化可能な 8,9-二重結合の存在に起因する。多くの肝シトクロム P450 (CYP) 分子種が AFB1 に作用すると、反応性の高い代謝物 AFB1-8,9-エキソ-エポキシドが生成される。DNA グアニン残基の N7 位での AFB1-8,9-エキソ-エポキシドの反応が、持続的な病変を引き起こす。同時に、AFB1-8,9-エキソ-エポキシドは、加水分解、グルタチオンとの酵素媒介反応、および、ウリジン二リン酸-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) とスルホトランスフェラーゼ (SULT) によるグルクロン酸と硫酸との抱合などの他の (代謝) 経路で起こる可能性があり、それぞれ排泄を増進させる。いくつかの CYP 分子種は、酸化反応を通じて AFB1 を直接解毒し、アフラトキシシン Q1、AFM1、アフラトキシシン P1 および AFB1-8,9-エンド-エポキシドなどの代謝産物を生成させる。エキソまたはエンドエポキシドのいずれかの加水分解により、AFB-ジオールが生成され、これが血清アルブミンのリジン残基と反応して、付加体を形成する (この付加体が、AFB1 の曝露の貴重なバイオマーカーであることが証明されている)。AFB1 とその代謝産物は、尿と糞便の排泄により体外に排出され、AFM1 は授乳により排泄される。肝臓に存在するグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) 分子種による AFB1-8,9-エキソ-エポキシドの解毒作用が、AFB1 の毒性に対する感受性の種差を決定づけているようである。マウスは比較的耐性があり、ラットとマスで非常に感受性が高い。AFB1-8,9-エキソ-エポキシドの解毒作用が構成的に高いとされているアルファクラスの GST がマウスの肝臓に存在する。対照的に、ラット、マス、およびヒトでは、AFB1-8,9-エキソエポキシドがはるかに低い肝 GST 活性を示す。サルはその中間である。血清アルブミンに結合した AFB1 の量、尿および糞便中のその代謝産物、および、その DNA 付加体の量を測定すると、活性化と解毒のバランスに関連する豊富な情報が得られ、毒性影響に対する感受性と AFB1 の曝露に関する関係を最も良く表す。明らかに、ヒトの個体差は CYP 分子種で作用される AFB1 の活性化と解毒の酵素多型、および、GST 分子種によって作用される AFB1-8,9-エキソ-エポキシドの解毒に起因している。

毒性学的データ (動物のデータ)

第 49 回会議 (1999) では、アフラトキシシンがげっ歯類に肝障害および肝発がん性を引き起こしたとされる膨大な文献を検討した。特に、AFB1 の発がん影響に対して雄 F344 ラットに高い感受性が認められた。

その後追加された毒性学的根拠をレビューした。雄 F344 ラットにおける AFB1 の発がん影響は、生涯にわたる混餌投与試験を通じて定量化され、1 µg/kg という低い濃度で肝腫瘍が発生した。同様に感受性が高いのはニジマスであり、AFB1 を 0.8 µg/kg で混餌投与すると、20 か月後に肝発がん性の影響がみられた。

AFB1 に対する ED₀₀₁ 応答（腫瘍発生率 0.1%の増加をもたらす用量）を試験するために設計された大規模な研究では、0.05～110 µg/kg の投与濃度で 4 週間の曝露期間で、1 年間実施された。マスの腫瘍形成データは、対数線形の用量と腫瘍形成反応の関係からの逸脱を示さなかった。マスとラットの肝臓における AFB1 投与量と DNA 付加物の形成の間には、低用量でも対数線形の関係が観察された。この腫瘍反応の低用量での対数直線性は、おそらくこれらの種の AFB1 エポキシドに対する非常に低い構成的肝 GST 活性の結果である。

ヒトの曝露レベルに近い用量を含んだ関係を示す実証はあまりないが、AFB1 のような遺伝毒性のある発がん物質にとっては重要である。重要な代謝プロセスには、哺乳動物種全体の共通性があるため、実験動物での管理された投与試験の影響と効力をヒトのものに関連付け、ヒト肝がんに対するアフラトキシン曝露の役割を研究する分子疫学のアプローチの手段を提供することになる。AFB1-N7-グアニン DNA 付加体の形成は、最も一般的な AFB1 関連の変異、GC→AT トランスバージョンを引き起こす。動物モデルではこの事象を再現しなかった。AFM1 の発がん性に関する新しいデータは入手できなかったため、JECFA の第 49 回会議で推定されたように、AFB1 に比べておおよそ 1 桁低い発がんポテンシーとした。

家畜での観察/獣医毒物学

第 49 回会議（1999）では、家畜におけるアフラトキシンの毒性を特に考慮していない。本リスクアセスメントでは、北米と西ヨーロッパで用いられている家畜に対するアフラトキシンの影響情報を評価した。AFB1 は、さまざまな動物種、特に鶏にさまざまな悪影響を及ぼす。家禽では、これらの影響には、肝臓障害、生産性と生殖率の低下、産卵の減少、卵殻質の低下、枝肉の質の低下、その他の疾病への感受性の増加などがある。ブタもアフラトキシンの影響を強く受け、慢性的な影響は主に肝臓障害である。牛では、主な症状は体重増加の減少と肝臓と腎臓の障害がみられ、牛乳の生産量が減少する。アフラトキシンが慢性的な問題となっている多くの発展途上国では、最も質の悪い穀類が動物の飼料として用いられる可能性がある。この傾向は、牛乳

中の AFM1 の一般的な発生減となる。アフリカでは、これらの影響は家禽や牛に大きな影響を与える可能性がある。

ヒトでの観察

毒性バイオマーカー

アフラトキシン曝露とヒト健康エンドポイントとの関連性に関する疫学的評価は、通常、バイオマーカーを利用する。前回の JECFA の評価の間、委員会は AFB1-アルブミン (alb) バイオマーカーが食事由来の AFB1 曝露に直線関係があることを確認した。しかし、肝細胞発がんリスクの指標として、それをを用いることに関する重要な問題があると指摘した：(1) 食事曝露と AFB1-alb の線形関係は、曝露量の多い集団でのみ調べられている (2) AFB1-alb と肝臓 AFB1-DNA 付加体との間に相関関係を示す根拠がない (3) AFB1-alb と代謝物質の曝露による遺伝的影響との関係性が結論付けられていない (4) アフラトキシンと B 型肝炎ウイルス (HBV) および C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染などの他の主要なリスク因子との相互作用が理解されていない。本 JECFA 会議で、委員会はこれらの問題のいくつかはまだ残っていると指摘し、連続的な高曝露、および/または、HBV および HCV 感染による遺伝的影響に起因する代謝および AFB1 -alb 量の違いは、まだ結論付けられていないとした。ヒトのコホート研究 (n = 39) では、AFB1 -alb と肝臓 AFB1 - DNA 付加体との線形関係を示している。前回の JECFA 評価以後、AFB1 -alb 付加体 (AFB1-リジン[lys]) のより特定の成分を検出できるように、AFB1-alb バイオマーカーを検出するための分析方法論が改良された。AFB1-alb と AFB1-lys バイオマーカーの値は一般に相関関係があると認識されているが、AFB1-lys バイオマーカーはより特異的であり、通常、その値は AFB1 -alb バイオマーカーよりも 2.6 倍低い値となる。研究を比較する際は、これらの 2 つの付加体の違いを考慮に入れる必要がある。

p53 249ser DNA 変異は、アフラトキシン誘発肝細胞がんの影響を示す潜在的なバイオマーカーとして特定されている。肝細胞がんにおける p53 249ser 変異の存在はアフラトキシン曝露に関連していることが多いが、まだ因果関係を示す根拠はなく、HBsAg の存在はこの変異の発症にとって重要な観点である。AFB1 がこれらの変異を引き起こすかどうか、または AFB1 がヒト集団の変異を獲得する細胞の分化促進につながるかどうかは不明のままである。

ヒトへの影響

第 49 回会議 (1999) は、特に発展途上国における原発性肝がんの発

生率に関する多くの疫学文献を評価し、主要な疾病の決定要因が肝炎ウイルス、特に HBV との共曝露であることを示した。HBV はアフラトキシン曝露におけるリスクを大幅に高める可能性がある。ヒトで観察されたアフラトキシンの影響は、急性アフラトキシン中毒症、成長阻害、免疫毒性、肝細胞がんの発生などがある。

アフラトキシン中毒症

急性肝不全（黄疸、嗜眠、吐き気、死亡）の歴史的な発生がアフラトキシン中毒症として特定され、1960 年代以降、ヒト集団で観察されている。病気の発症に関連する一次食品の主食（トウモロコシや落花生など）におけるアフラトキシンの同定がインドとケニアの事件で文書化された。委員会は、2016 年夏にタンザニア連合共和国でアフラトキシンに起因する死亡があったことを指摘したが、会議の時点では食事曝露のデータが入手できなかった。過去のアフラトキシン中毒症の発生を評価した報告では急性毒性があり、致死の可能性がある AFB1 用量は、1～3 週間の消費で、1 日あたり 20～120 $\mu\text{g}/\text{kgbw}$ と推定されている。また、1 mg/kg 以上の濃度のアフラトキシンを含む主食の消費が、急性アフラトキシン中毒症を引き起こすことが疑われている。

成長阻害

歴史的に、成長抑制は動物でのアフラトキシンの主要な健康エンドポイントと考えられており、出生前および出生後の曝露は毒性作用を誘発する可能性がある。サブサハラにおける横断的および前向き研究においてヒトの成長抑制が観察されており、アフラトキシン曝露と、WHO により算出された z スコア（主に年齢群ごとの身長）との間に有意な関係がある。しかし、ネパールとタンザニア連合共和国の集団では、アフラトキシン曝露と子供の z スコアの間に関係は見られなかった。出生前の研究では、母親の曝露バイオマーカー（AFB1-alb）が 110 から 10 pg/mg アルブミンに減少すると、52 週齢の乳児の身長が 2 cm 増加し、体重が 800 g 増加した。アフラトキシンの成長に及ぼす影響については、感染やエネルギー損失のようなリスクの増加に伴う免疫機能障害、栄養素の吸収不良に伴う腸の健全性の変化、微生物叢の破壊、インスリン様成長因子（IGF）軸の発現の変化など、多くのメカニズムが提案されている。Castelino et al. は、ケニアの子供コホートで、インスリン様成長因子 1（IGF1）および IGF 結合タンパク質 3（IGFBP3）の双方と、AFB1-alb に逆の関係があることを示した。IGF1 値の低下は、子宮内曝露および IGF1 遺伝子の CpG（5'-C-リン酸-G-3'）部位の DNA メチル化から生じる可能性があるとする。

ヒトの研究データは、子供の成長に対するアフラトキシンの悪影響を示唆している。ただし、因果関係はまだ特定されていない。子供の成長の衰退と慢性的なアフラトキシンの曝露に最も影響を受けている人々は、低社会経済的状態、慢性下痢、感染症、栄養失調など、他の多くの病因リスク要因にさらされている。これらの潜在的な危険因子のすべてを統計分析に含める疫学研究は現在ない。したがって、研究の多くは成長に対するアフラトキシンの影響を過大評価している可能性がある。提案されている作用機序は、アフラトキシンの曝露が主要な作用物質である可能性があることを示している。これは、アフラトキシンの免疫系や腸の健全性に悪影響を及ぼし、下痢や感染症の速度、栄養素の取り込みに影響を与える可能性があるためである。ヒト集団におけるアフラトキシンの曝露と免疫系機能障害または腸の健全性との関連はまだ特定されていない。実際、いくつかの研究ではアフラトキシンの曝露と免疫機能の特定の測定値との間に負の関連が報告されているが、他の研究ではそのような負の関連を見出すことはできなかった。

発がん性

第 49 回会議 (1999) では、1989 年の Yeh らによる研究を含む、いくつかのアフラトキシンの肝細胞がんに関する疫学研究を説明した。中国の大規模コホート (n = 7917) で実施されたこの前向き研究は、6 年間のアフラトキシンの食事曝露データが収集され、アフラトキシンの曝露と肝細胞がんによる死亡率、および、HBV 感染症に対して、統計的有意性が示され、ほとんど完全な線形関係が提示された。第 49 回会議で委員会が述べているように、この研究には限界があるが、最終的にアフラトキシンのポテンシーの推定値を計算するために、最も信頼できるデータセットであると結論づけられた。

この JECFA 評価後に行われた疫学研究のほとんどが、アフラトキシンのバイオマーカーと肝細胞がんとの間に正の相関を示している。一部の研究では、アフラトキシンの曝露は、HBV 感染などの他のリスク因子が存在する場合にのみ重大なリスクをもたらすことが示されている。歴史的に肝細胞がんの局地的流行を示した集団での食事の変化をみると、アフラトキシンの曝露が減少したことにより、HBV とは無関係に肝細胞がんの発生率が顕著な減少した。肝細胞がんに関するアフラトキシンの世界規模的リスクは Liu & Wu によって計算され、世界規模的肝細胞がんの症例の 4.6 から 28.2% がアフラトキシンの単独 (HBV なし) に起因している。「Global Burden of Foodborne Disease」と題された WHO の報告では、世界的な食品由来のアフラトキシンの疾病の発生率、死亡

率、および疾病負荷を推定した。アフラトキシンは、HBV とアフラトキシンの間の相乗作用を調整したもので、世界的疾病（肝細胞がん）の発生の 8,967–56,776 症例/年に関与していた。世界中では、多くの管理されていないアフラトキシンによる曝露が存在し、慢性 HBV 感染リスクが高いまま残っている。

中国（台湾省を含む）とアフリカからの症例対照研究およびコホート研究報告では、アフラトキシン曝露のみの場合のアフラトキシン誘発肝細胞がんの相対リスクが 0.3–17.4 の範囲であると報告されている。この値は、HBV とアフラトキシンの相対リスクの合計で 1.57–70.0 に増加する。利用可能なデータのメタアナリシスは、肝細胞がんの発生に対するアフラトキシンと HBV 感染の相乗作用を示している。

疫学研究の大部分が AFB1–alb バイオマーカーを用いたアフラトキシン曝露と肝細胞がん発生率の評価に焦点を当てている。このことが、用量反応関係の有用性に限界を与えている。血清 AFB1–alb バイオマーカーの半減期は比較的短く（約 30 日）、これにより肝がんなどの生涯健康エンドポイントのリスクアセスメントに不確実性が生じる。さらに、このバイオマーカーの代謝が遺伝的差異と食事曝露の影響を受ける可能性があり、集団内での変動が大きくなる。したがって、短期のバイオマーカーは潜伏期間が長い疾病の因果関係を確立する能力が限られているため、アフラトキシンへの慢性的な食事曝露と肝細胞がんとの関連をこのバイオマーカーを使用して推定することは難しい。

評価

第 49 回会議の結論として、アフラトキシンは既知の最も強力な変異原性および発がん性物質の 1 つであり、さらに、実験動物での研究およびヒトでの疫学研究に基づいて、HBV 感染は肝がんの誘発に対するアフラトキシンのポテンシーに寄与する主要な因子であることを再確認した。代謝酵素（CYP、SULT など）におけるヒトの多型に関する最近の情報では、アフラトキシンの活性化プロセスと解毒プロセスの間のバランスにおける個体群の変動性を明らかにした。この知見は、発がんリスクを低減することを目的とした薬理学的効果と食事介入を評価するために、バイオマーカーと組み合わせて使用されている。

アフリカの地域での急性アフラトキシン中毒症のアウトブレイクの報告と同定が増加したため、委員会は、急性曝露に関する利用可能なデータを検討した。実際、最近になってアフラトキシンに起因する生命喪失が、2016 年夏にタンザニア連合共和国で報告された。1–3 週間で 20–120 $\mu\text{g}/\text{kgbw}$ の AFB1 曝露または 1 mg/kg 以上の濃度を含む主

食を摂取すると急性アフラトキシン中毒症を引き起こし、場合によっては死亡する可能性がある。委員会は急性の食事曝露を評価しなかったが、慢性の食事曝露の推定値は急性影響に関連する用量よりも少なくとも 2~5 桁低いことを示した。

第 49 回会議後、子宮内および幼少期でのアフラトキシン曝露が成長に悪影響を及ぼすという仮説を裏付ける疫学的データが利用可能になった。特に、身長減少は、最もよく使われる身体測定のパラメーターである。利用可能なデータからは成長を遅らせるような顕著なリスクがあるとする曝露レベルの根拠は手に入らなかった。

開発途上国からの汚染実態データが限られており、アフラトキシンの発生をより包括的かつグローバルに評価することができず、これらの国での食事曝露の過小評価をもたらした可能性がある。総アフラトキシンまたは AFB1 のいずれかは、5 つの食品のみ（トウモロコシ、落花生、米、モロコシ、小麦）で、複数の GEMS/Food クラスタードアエットの国際的な食事曝露推定値に 10%以上寄与していた。国際的な食事曝露推定値（総アフラトキシンおよび AFB1）は、第 68 回会合で報告されたものよりも概して高かった。これは主に、コメ、モロコシ、小麦の濃度データが入手可能となり、それらが国際的な食事曝露推定に含まれたためである。コメと小麦のアフラトキシンの全体的な濃度はトウモロコシと落花生の濃度よりも低い（アフラトキシンのリスク管理の伝統的な焦点）、一部の国ではコメと小麦の消費量が多いため、これらの穀物が、これらの GEMS/Food クラスタードアエットの食事曝露の最大 80%を占める可能性がある。GEMS/Food 汚染物質データベースからのソルガムの平均 AFB1 濃度をみると、トウモロコシの濃度より高くなっている。一部の GEMS/Food クラスタードアエットではソルガムの消費量が高いため、ソルガムは 6 つの GEMS/Food クラスタードアエットにおいて、食事曝露の 16~59%を占める。ソルガムのデータベースは、トウモロコシのデータベースよりもかなり限定されている。

AFB1 の曝露に対して、1 ng/kgbw/day での人口 10 万人あたりの発がんポテンシーを推定した。結果の中央推定値は、HBsAg 陰性者の集団では 10 万人あたり 0.01 の発がん症例を追加し、HBsAg 陽性者の集団では 10 万人あたり 0.3 の発がん症例を追加する。上限値は、HBsAg 陰性者、陽性者でそれぞれ、10 万人あたり 0.049、0.562 の発がん症例を追加すると推定した。

現在の用量反応分析および国際的な食事曝露量の推定値からの新し

い発がんポテンシーの中央および上限推定値に基づいて、世界規模でのアフラトキシンに関わる肝細胞発がんリスクを算定した。アフラトキシン由来のがん発生率が算出され、GEMS/Food クラスタごとのHBsAg陽性者の発生率が明らかになった。推定範囲の下限値は、食物由来の平均AFB1曝露量、クラスタ内の国ごとのHBsAg陽性者割合の最小値、および、発がんポテンシーの中央推定値を用いたLB（下限値）を指す。推定範囲の上限値は、食事由来の90パーセンタイルでのAFB1曝露量、クラスタ内の国ごとのHBsAg陽性者割合の最大値、および、発がんポテンシーのUB推定値で推定された上限値を指す。最も低い発がんリスクはクラスタG07およびG08（ヨーロッパおよびその他の先進国）で推定され、発がんリスク推定値は人口10万人あたり年間0.01~0.10アフラトキシン誘発がんであり、小麦が主要な食品となる。これらのクラスタの国では、HBsAg陽性率では0.01~1.2%であった。最も高いがんリスクはクラスタG13（サブサハラのアフリカ諸国とハイチ）で、発がんリスクの推定値は10万人あたり年間0.21~3.94アフラトキシン誘発がんであり、ソルガムとトウモロコシが主要な食品である。このクラスタの国では、HBsAg陽性率は5.2~19%であった。発がんリスクが比較的高い他のクラスタは、G03（サブサハラのアフリカ諸国とパラグアイ、トウモロコシとソルガムが主要な食品）、G05（主に中南米諸国、トウモロコシ、コメ、ソルガムと小麦が主要な食品）とG16（サハラ以南のアフリカ諸国、トウモロコシとモロコシが主要な食品）である。委員会は、ここで計算されたアフラトキシン関連肝細胞がんのリスク率は、WHOが発表したアフラトキシン関連食中毒（肝細胞がん）の発生率の範囲内であると指摘した。

発がんポテンシーの推定に、同じ発がん発生率のバックグラウンドが使用されたことに留意を表す。ただし、感度分析では、バックグラウンドのがん発生率を変更しても分析への影響は最小限であることが示された。また、AFB1とAFM1の相対的な発がんポテンシーと国際的な食事曝露の推定値を考慮すると、AFM1は一般にアフラトキシンによって誘発されるがんリスクへの寄与はごくわずか(<1%)である。

さらに、委員会は、直接消費用落花生のMLを10、8、または4µg/kgに変更しても、MLが15µg/kgに設定する場合と比較して、一般集団の総アフラトキシンへの食事曝露にほとんど影響がないと結論付けた。MLが4µg/kgの場合、直接消費用の落花生での世界市場での違反率が、MLが15µg/kgでの違反率の約2倍となる（約20%対10%）

	ことを示した。
--	---------