



府食第261号
平成21年3月19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

かび毒評価書

食品健康影響評価の結果の通知について

平成20年9月3日付け厚生労働省発食安第0903001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(A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15年法律第48号)第23条第2項の規定に基づき通知します。

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

○食品安全委員会名簿	頁	12
○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	5	12
○他の専門調査会に属する専門委員	5	12
要約	6	12
I. 背景	7	13
1. 経緯	7	14
2. 現行規制等	7	15
(1) 国内規制	7	15
(2) 諸外国等の規制またはガイドライン値	7	16
II. 評価対象物質の概要	9	16
1. 名称、分子式、分子量、構造式	9	17
(1) アフラトキシンB ₁ (AFB1)	9	17
① 化学名	9	18
② 分子式	9	18
③ 分子量	9	18
④ 構造式	9	18
(3) アフラトキシンG ₁ (AFG1)	9	19
① 化学名	9	19
② 分子式	9	19
③ 分子量	9	20
④ 構造式	9	20
(4) アフラトキシンG ₂ (AFG2)	10	20
① 化学名	10	20
② 分子式	10	21
③ 分子量	10	21
④ 構造式	10	21
(4) アフラトキシンG ₂ (AFG2)	10	21
① 化学名	10	21
② 分子式	10	22
③ 分子量	10	22
④ 構造式	10	22
2. 物理化学的特性	10	22
3. 産生生物	11	23
4. 発見の経緯	11	25
III. 安全性に係る知見の概要		
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 (AFB1)		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
⑳ 82週間発がん性試験 (マウス、腹腔内投与)		21
㉑ 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
㉒ 78週間発がん性試験 (ハムスター、強制経口投与)		22
㉓ 発がん性試験 (サル、腹腔内及び経口投与)		22
㉔ 172週間発がん性試験 (ツパイ、混餌投与)		22
㉕ 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	① 代謝	39
③ 生殖毒性試験 (ラット、腹腔内投与)	25	② 遺伝毒性	39
④ <i>in vitro</i> 生殖毒性試験 (ラット)	25	③ 発がん性	40
⑤ 生殖毒性試験 (マウス、混餌投与)	25	(2) アフラトキシン G ₁ (AFG1)	40
⑥ 生殖毒性試験 (ウサギ、強制経口投与)	25	① 代謝	40
⑦ 生殖毒性試験 (ミンク、混餌投与)	26	② 遺伝毒性	40
⑧ 発達神経毒性試験 (ラット、皮下投与)	26	③ 発がん性	41
⑨ 発達神経毒性試験 (ラット、腹腔内投与)	26	(3) アフラトキシン G ₂ (AFG2)	41
⑩ 発生毒性試験 (ラット、皮下投与)	26	① 遺伝毒性	41
⑪ <i>in vitro</i> 発生毒性試験 (ラット)	26	② 発がん性	42
⑫ 発生毒性試験 (マウス、腹腔内投与)	27	5. 発がんリスクの推定 (AFB1)	42
⑬ 発生毒性試験 (マウス、強制経口投与)	27	(1) JECFA	43
⑭ 発生毒性試験 (マウス、強制経口投与)	27	(2) EFSA	44
⑮ 発生毒性試験 (ニワトリ)	27	6. 暴露状況	44
(4) 遺伝毒性	27	(1) 汚染実態	44
① AFB1 の遺伝毒性試験	27	(2) 暴露量の推計 (AFB1)	48
② AFB1 の遺伝毒性の活性への修飾因子に関する試験	28	IV. 食品健康影響評価	50
③ AFB1 誘発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	<別紙 1: 検査値等略称>	52
(5) その他	29	<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
① AFB1 の発がん性を修飾する因子	29	<参照>	54
② 免疫毒性	30	<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
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变化	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 B ₂ (AFB2)	39		

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
加工用の実 (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) コンショウ類 (白及び黒コンショウを含む) ナツメグ シヨウガ 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)

II. 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)

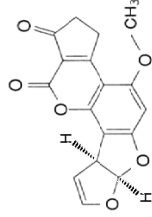
和名：(6a*R*,9a*S*)-2,3,6a,9a-テトラヒドロ-4-メトキシシクロペンタ[*c*]フロロ-
(3',2':4,5)フロ[2,3-*h*][*l*]ベンゾピラン-1,11-ジオン(9CI)

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

② 分子式

C₁₇H₁₂O₆

④ 構造式



③ 分子量

312.3

(2) アフラトキシンB₂ (AFB₂)

① 化学名

CAS (No. 7220-81-7)

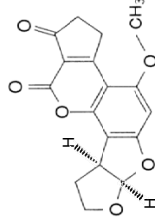
和名：(6a*R*,9a*S*)-2,3,6a,8,9,9a-ヘキサヒドロ-4-メトキシシクロペンタ[*c*]-
フロ[3',2':4,5]フロ[2,3-*h*][*l*]ベンゾピラン-1,11-ジオン(9CI)

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

② 分子式

C₁₇H₁₄O₆

④ 構造式



③ 分子量

314.3

(3) アフラトキシンG₁ (AFG₁)

① 化学名

CAS (No. 1165-39-5)

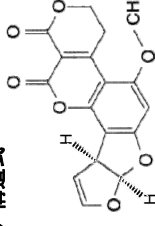
和名：(7a*R*,10a*S*)-3,4,7a,10a-テトラヒドロ-5-メトキシ-1*H*,12*H*-フロロ-
[3',2':4,5]フロ[2,3-*h*]ピラノ[3,4-*d*][*l*]ベンゾピラン-1,12-ジオン(9CI)

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*]pyranol[3,4-*c*][*l*]benzopyran-1,12-dione (9CI)

② 分子式

C₁₇H₁₂O₇

④ 構造式



③ 分子量

328.3

(4) アフラトキシンG₂ (AFG₂)

① 化学名

CAS (No. 7241-98-7)

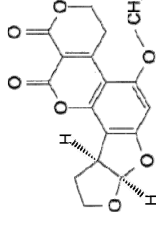
和名：(7a*R*,10a*S*)-3,4,7a,9,10,10a-ヘキサヒドロ-5-メトキシ-1*H*,12*H*-フロ
[3',2':4,5]フロ[2,3-*h*]ピラノ[3,4-*d*][*l*]ベンゾピラン-1,12-ジオン(9CI)

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*]pyranol[3,4-*c*][*l*]benzopyran-1,12-dione (9CI)

② 分子式

C₁₇H₁₄O₇

④ 構造式



③ 分子量

330.3

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生し青色 (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生する。

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、可逆的反応である (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部吸収

名称	融点 (°C)	紫外部吸収 (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ッ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) のトキシシン (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) に比べ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 はミクロゾーム系により、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