



平成28年度

食品健康影響評価技術研究 成果発表会

日時：平成28年10月6日（木）

14：00～16：30

場所：食品安全委員会 中会議室

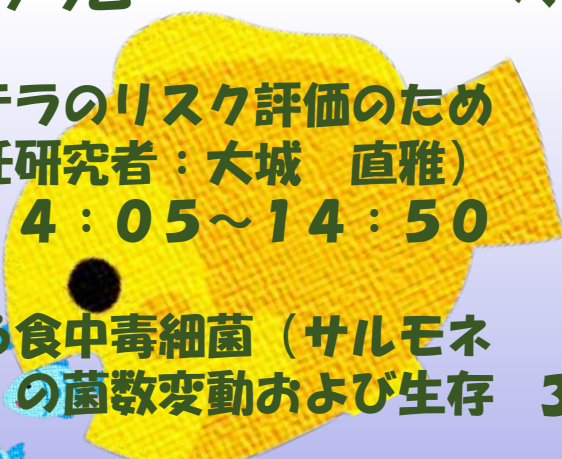
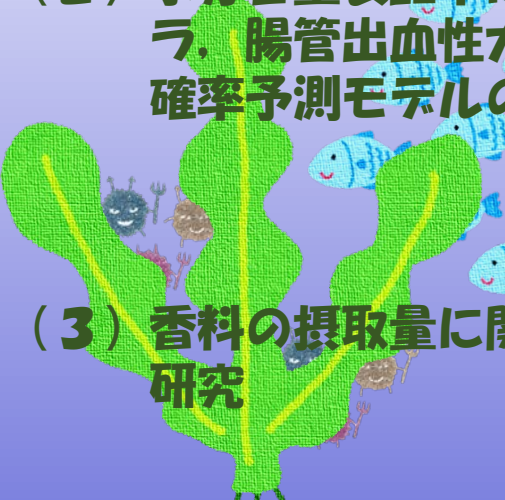
（東京都港区赤坂5-2-20

赤坂パークビル22階）



～プログラム～

ページ

- 
- 
- (1) 熱帯性魚類食中毒シガテラのリスク評価のための研究
（主任研究者：大城 直雅） 1
14：05～14：50
- (2) 水分含量食品中における食中毒細菌（サルモネラ、腸管出血性大腸菌）の菌数変動および生存確率予測モデルの開発
（主任研究者：小関 成樹） 33
14：50～15：35
- (3) 香料の摂取量に関する評価方法の確立に関する研究
（主任研究者：佐藤 恭子） 65
15：35～16：20

熱帯性魚類食中毒シガテラのリスク評価のための研究

大城 直雅（おおしろ なおまさ）

国立医薬品食品衛生研究所 食品衛生管理部 第二室長



1992年3月 琉球大学理学部化学科卒業
1994年3月 琉球大学大学院理学研究科海洋学専攻 修士課程修了
1994年4月 沖縄県衛生環境研究所 衛生科学部 微生物室 研究員
1998年4月 衛生動物室 研究員
2002年4月 環境生活部 保健化学室 研究員
(' 05～主任研究員)
2009年9月 東京海洋大学大学院 海洋科学技術研究科
応用環境システム学専攻 博士後期課程 修了 博士(海洋科学)
2010年4月 沖縄県文化環境部 環境保全課 主任技師
2012年10月 国立医薬品食品衛生研究所 食品衛生管理部 第二室 室長（現職）
2013年1月 国立保健医療科学院 併任（併任講師）
2014年5月 明治薬科大学非常勤講師

<研究成果概要>

シガテラはシガトキシン類を原因物質とする世界最大規模の魚類による自然毒食中毒で、主に熱帯・亜熱帯の海域で採取された魚類を喫食することで発生する。シガトキシン類（CTXs）は *Gambierdiscus* 属の渦鞭毛藻（微細な藻類）が産生し、食物連鎖によって渦鞭毛藻から藻食動物、肉食魚へと伝搬される。そのため、魚類の毒性は、魚種、生息海域によって大きく異なり、さらには個体間の差も著しい。シガテラの多発地域は南太平洋の島嶼国で、日本では沖縄・奄美地方から毎年発生報告があるが、近年本州から九州にかけての太平洋沿岸域で採取された魚類による事例の報告も散見される。本研究では、シガテラのリスク評価に必要な科学的情報を収集するために、以下の項目について取り組んだ。

1) シガテラ発生実態の解析

シガテラに特化した食中毒調査票を作成し、沖縄県で発生した食中毒等事例において調査した。その結果、本調査票がシガテラの食中毒調査実施時に有益であることが示され、沖縄県において併用されることになった。本調査票はシガテラ以外の自然毒による食中毒調査票を作成する際のプロトタイプとなるものである。さらに、国内で発生したシガテラについて症状及び原因魚等の傾向に関して有用な知見を得ることができた。

2) シガトキシン類の解析手法開発

沖縄で漁獲されたシガテラの原因魚であるバラフェダイ、バラハタ等の魚肉をLC-MS/MS分析した結果、CTXsの含量や組成と生物学的データ（魚種、採取地、体長、体重、年齢）との関係性が見いだされた。またCTXs含量の多い試料は、入手が極めて困難なCTXs標準品調製用として使用した。

3) 沿岸海域の生物における汚染実態の解明

本州沿岸域で採取した魚類、藻類、藻食動物についてLC-MS/MSによるCTXs分析を実施したが、いずれの試料からもCTXsは検出されなかった。海外試料としてトリニダード・トバゴ、台湾、タイ、フィリピン及びフィジーの市場で入手した魚類試料についてもCTXs分析した結果、フィジー産の3試料のみからCTXsが検出された。

4) シガトキシン類の毒性評価

天然試料から調製されたCTX1BとCTX3Cについて、マウスへの腹腔内投与と経口投与での毒性を検討した。両物質とも投与経路による毒性に大きな違いはないのが特徴であった。CTX1Bを投与したマウスの致死時間は24時間以内であったが、CTX3Cは数日後に死亡するものもあった。そのためCTX3Cを含む試料の毒性を評価する際には、過小評価を防ぐために24時間以上の経過観察が必要と考えられた。

5) シガトキシン類のリスク評価、リスク管理アプローチの検討

シガテラのリスク評価に関する情報をFAO、EFSA及びフランスから収集した。FAO及びEFSAではデータ不足が指摘されており、フランスの評価は地域限定的データに基づくため、日本への適用は慎重に検討する必要がある。沖縄県で発生した疫学データを基に暫定的ARfD（急性参照用量）を推定した。また、リスク管理に関する情報をFAO、EU、米国及び豪州から入手し、日本への適用の可能性を検討した。

2年間という期間であったが、シガテラのリスク評価に必要な科学的情報を得ることができた。また、食中毒調査票など、今後も継続的に科学的データを収集するシステムを構築することができた。さらに、シガテラのリスク評価に必要な課題等についても提案した。このように評価に必要なデータを収集し、枠組みを作ることができたが、評価の際の不確実性を少なくするために、継続的な疫学データの収集が必要と思われる。なお、本課題で実施した手法や結果、課題は、将来必要となる他の自然毒のリスク評価にも応用できるものである。

熱帯性魚類食中毒シガテラの リスク評価のための研究

研究代表者
国立医薬品食品衛生研究所
大城 直雅

シガテラ (Ciguatera Fish Poisoning: CFP)

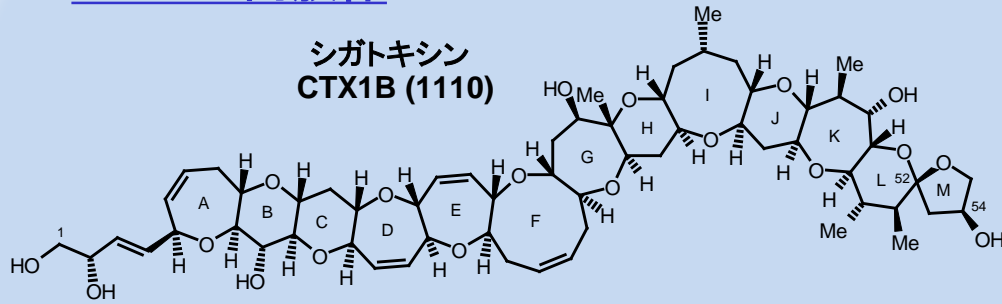
- 主に熱帯・亜熱帯のサンゴ礁域に生息する魚に起因する食中毒
- 自然毒によるものとしては**世界最大規模**で、**毎年2～6万人**が罹患
- 原因物質は**渦鞭毛藻** (*Gambierdiscus* spp.) が産生する**シガトキシン**類
- 日本では南西諸島を中心に**毎年発生**
- 症 状
 - 消化器系： 嘔吐、下痢、吐き気、腹痛など
 - 神経系： **温度感覚異常***、知覚異常、関節痛、筋肉痛、掻痒など
 - 循環器系： **徐脈、低血圧**など
- 死亡例は極めてまれ
- 3日程度で回復するが、倦怠感、温度感覚異常などは**数週間～数年間継続**することもある。

* ドライアイスセンセーション

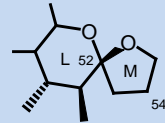
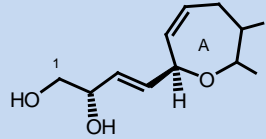
太平洋域における主要なCTXs

CTX1B 同族体

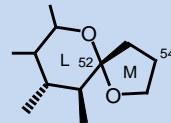
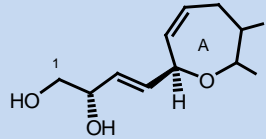
シガトキシン
CTX1B (1110)



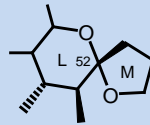
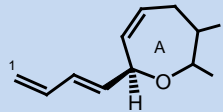
54-deoxyCTX1B
(1094)



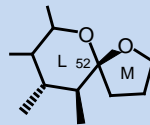
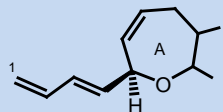
52-*epi*-54-deoxyCTX1B
(1094)



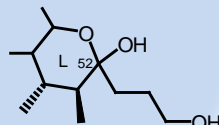
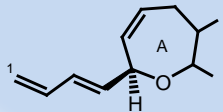
CTX4A
(1060)



CTX4B
(1060)

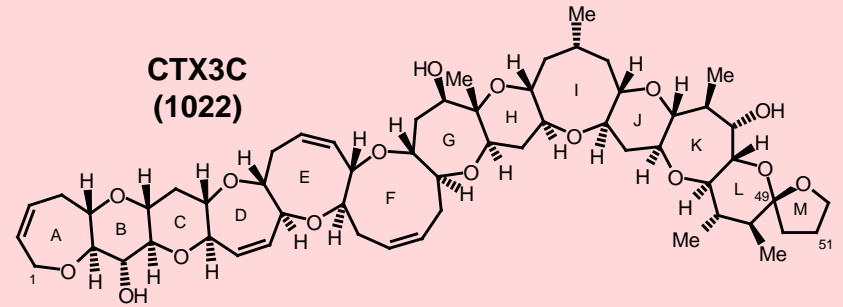


M-*seco*-CTX4A/B
(1078)

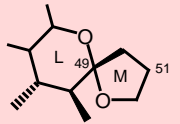
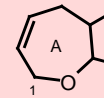


CTX3C 同族体

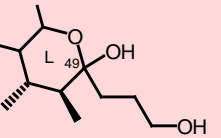
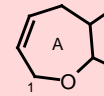
CTX3C
(1022)



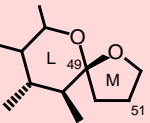
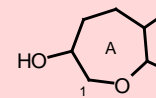
49-*epi*CTX3C
(1022)



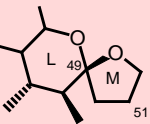
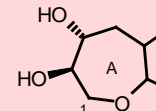
M-*seco*-CTX3C
(1040)



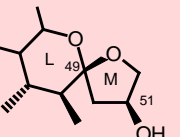
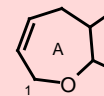
2-hydroxyCTX3C
(1040)



2,3-dihydroxyCTX3C
(1056)



51-hydroxyCTX3C
(1038)



食物連鎖による

シガトキシンの伝搬・蓄積



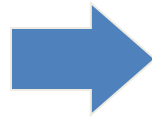
渦鞭毛藻

G. toxicus

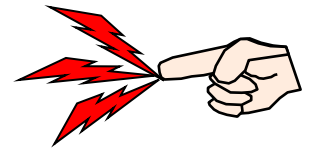
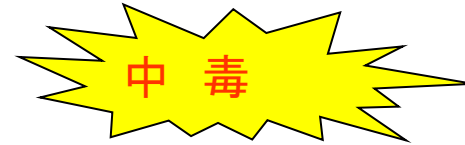
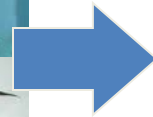
写真提供：安元健博士



藻食動物

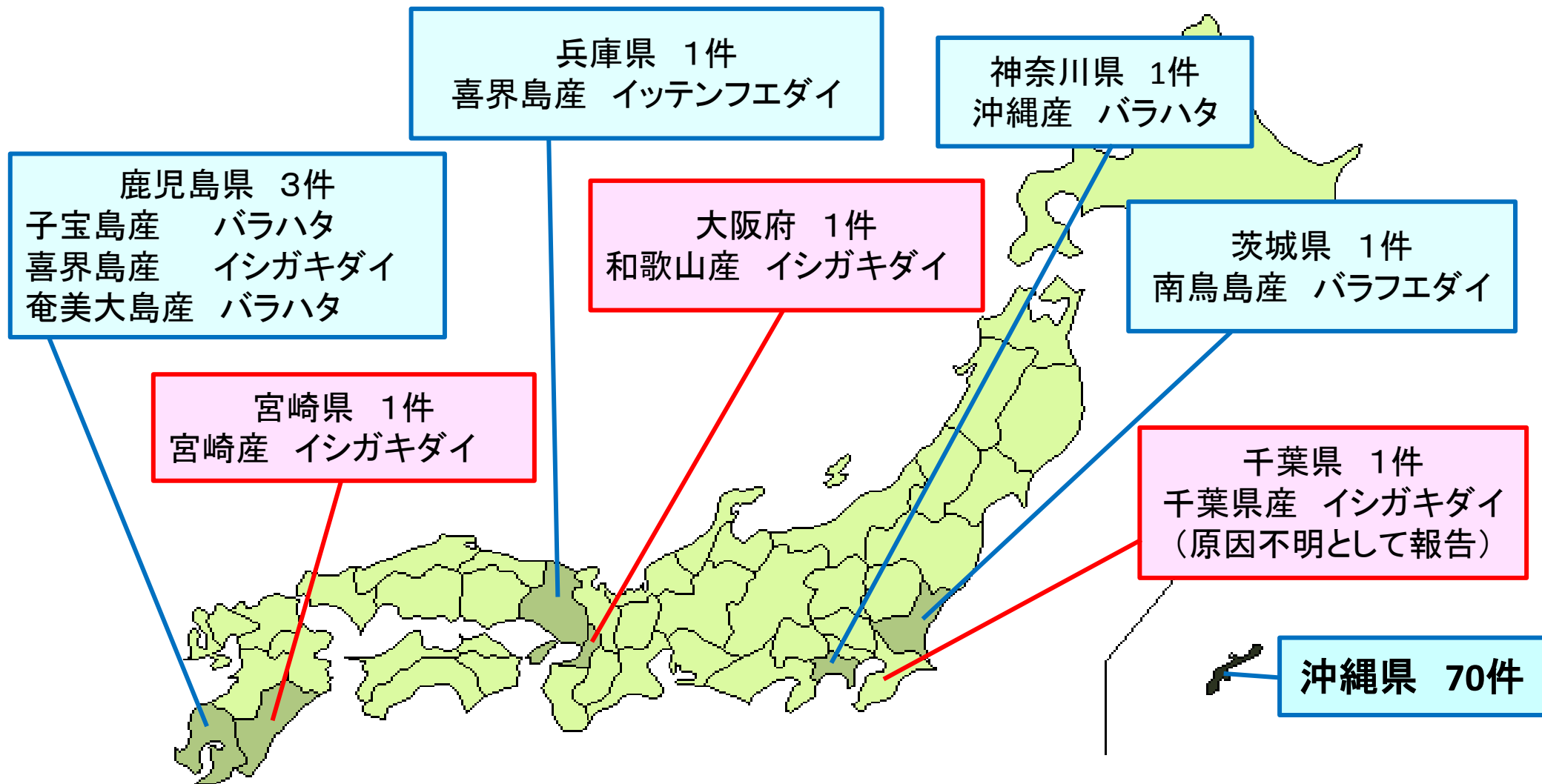


肉食魚

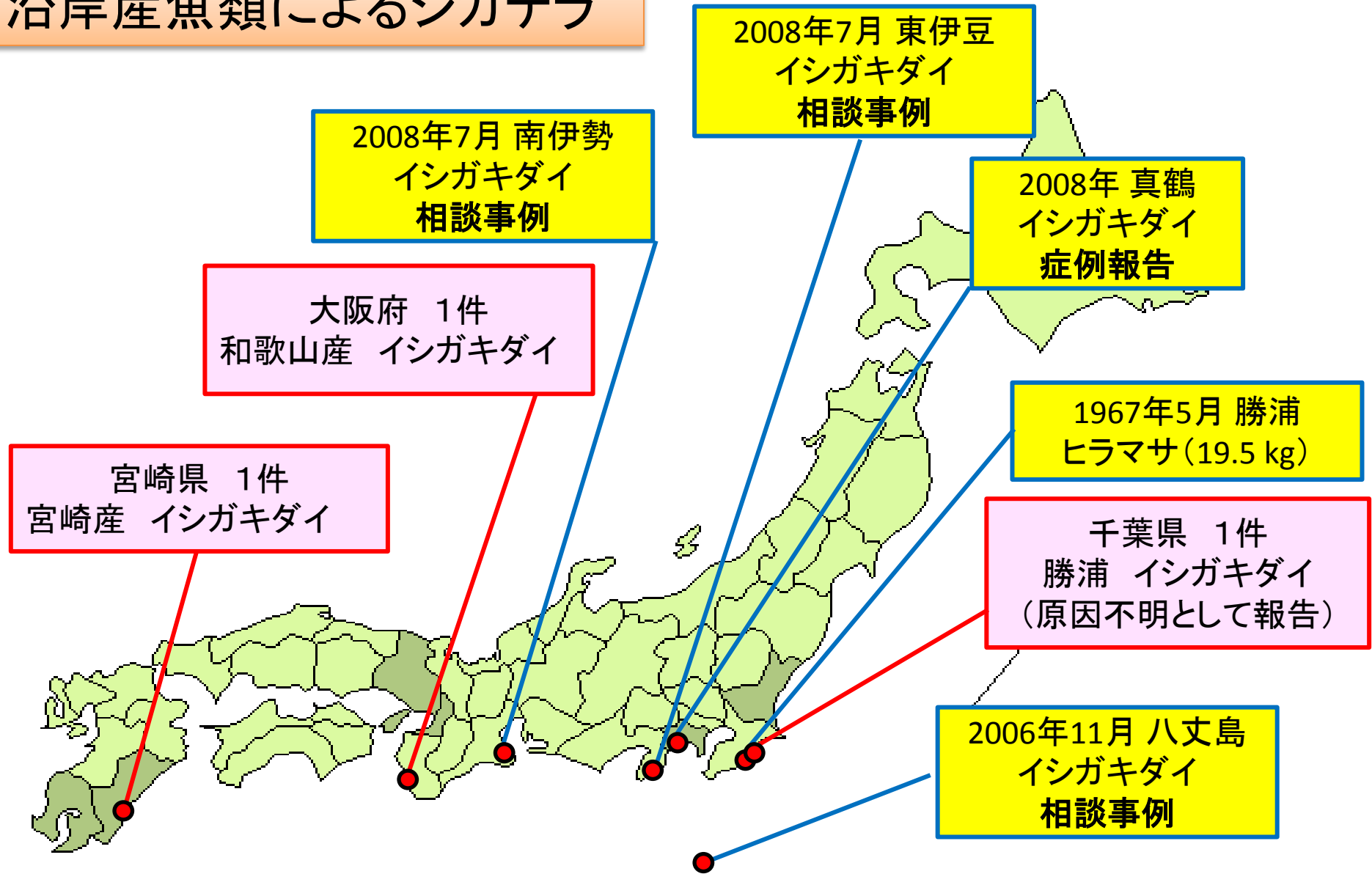


ドライアイス
センセーション

シガテラの食中毒事件発生状況(1988~2010年): 計78件(原因不明1件)



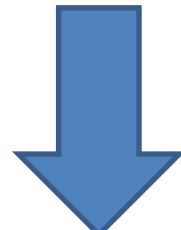
本州沿岸産魚類によるシガテラ



本州にもシガテラが潜在する!?

シガトキシン対策の課題

- シガトキシン類 (CTXs) **標準品の入手が困難**
(ドクウツボ 4t の内蔵 350 kg から 350 μg)
 - **国立衛研は所有** (天然物および合成品)
- **極微量成分** ($\sim 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 程度で食中毒)
- LC-MS/MS法による**微量分析法を開発**



- **分析が可能となった事で、リスク評価に必要なデータ取得が期待できる !!**

研究分担者と役割

臨床疫学班 『シガテラ発生実態の解析』

登田美桜(国立医薬品食品衛生研究所)

- 食中毒事件、届出外事例、臨床像の解析

分析班 『シガトキシンの解析手法開発』

大城直雅(国立医薬品食品衛生研究所)

- LC-MS/MS分析、細胞毒性試験、免疫学的試験

生物班 『沿岸海域の生物における汚染実態の解明』

石川 輝(三重大学大学院)

- シガトキシン類の産生生物(渦鞭毛藻)と、ベクター(魚類、底生生物)

毒性班 『シガトキシン類の毒性評価』

鈴木穂高(国立医薬品食品衛生研究所)

- CTXs類縁体ごとの毒性評価、投与経路による毒性評価

リスク評価班 『シガトキシン類のリスク評価、リスク管理アプローチの検討』

豊福 肇(山口大学)

- リスク推定、データギャップの特定、海外のリスク評価およびリスク管理措置の情報収集

研究分担者と役割

臨床疫学班 『シガテラ発生実態の解析』

登田美桜(国立医薬品食品衛生研究所)

- 食中毒事件、届出外事例、臨床像の解析

分析班 『シガトキシンの解析手法開発』

大城直雅(国立医薬品食品衛生研究所)

- LC-MS/MS分析、細胞毒性試験、免疫学的試験

生物班 『沿岸海域の生物における汚染実態の解明』

石川 輝(三重大学大学院)

- シガトキシン類の産生生物(渦鞭毛藻)と、ベクター(魚類、底生生物)

毒性班 『シガトキシン類の毒性評価』

鈴木穂高(国立医薬品食品衛生研究所)

- CTXs類縁体ごとの毒性評価、投与経路による毒性評価

リスク評価班 『シガトキシン類のリスク評価、リスク管理アプローチの検討』

豊福 肇(山口大学)

- リスク推定、データギャップの特定、海外のリスク評価およびリスク管理措置の情報収集

1 過去の食中毒事例のまとめ (協力: 沖縄県衛生環境研究所)

期間: 昭和62年～平成25年

事例: ① 沖縄県衛生環境研究所に検査依頼されたシガテラ事例
② 保健所作成の食中毒調査票等

事例29件、有症者113名、無症者27名、不明1名

方法: ① 全患者の症状のまとめ

② シガトキシン類の摂取量推定

(刺身摂食数量の記録がある患者22名)

①症状と発症率

症状	件数	発症率 ^{※1}
神経系	216	-
ドライアイスセンセーション ^{※2}	74	65.5%
関節痛	40	35.4%
しびれ	29	25.7%
かゆみ	26	23.0%
麻痺 ^{※3}	18	15.9%
痛み	14	12.4%
筋肉痛	12	10.6%
知覚異常	2	1.8%
けいれん ^{※3}	1	0.9%
消化器系	216	-
下痢 ^{※3}	71	62.8%
吐き気 ^{※3}	47	41.6%
腹痛 ^{※3}	42	37.2%
嘔吐 ^{※3}	39	34.5%
しぶりばら ^{※3}	12	10.6%
げっぷ ^{※3}	3	2.7%
悪心、吐血	各1	0.9%
循環器系	12	-
血圧低下	5	4.4%
徐脈	5	4.4%
脈拍低下	2	1.8%

循環系症状の発症率は低い？

症状	件数	発症率 ^{※1}
その他	232	-
倦怠感 ^{※3}	56	49.6%
脱力感 ^{※3}	49	43.4%
臥床 ^{※3}	33	29.2%
悪寒 ^{※3}	25	22.1%
だるさ	15	13.3%
頭痛	14	12.4%
ふるえ ^{※3}	10	8.8%
発熱 ^{※3}	6	5.3%
発汗	6	5.3%
気分不良	3	2.7%
腹痛 ^{※3}	2	1.8%
めまい、運動失調	各2	1.8%
胸痛、歩行困難、瞳孔散乱、 体のほてり、目のかすみ、発 疹によるかゆみ、不眠症、ふ らつき、身動きできないほど の痛み	各1	各0.9%

※1 発症率は有症者113名に対する割合とした。

※2 口唇から喉のかゆみ、しびれ等はドライアイスセンセーションとして計上。

※3 食中毒調査票に予め項目化されている症状

②初発症状

症状	件数	割合
消化器系	41	52.6%
水様性下痢	17	21.8%
腹痛	13	16.7%
下痢	6	7.7%
吐き気	3	3.8%
しぶりばら、粘液下痢	各1	1.3%
神経系	16	20.5%
麻痺	5	6.4%
ドライアイスセンセーション	4	5.1%
しびれ	3	3.8%
かゆみ、痛み、筋肉痛、関節痛	各1	各1.3%
その他	21	26.9%
倦怠感	5	6.4%
脱力感、頭痛	各4	各5.1%
頭痛	4	5.1%
悪寒	3	3.8%
気分不良	2	2.6%
ふるえ、だるさ、ふらつき	各1	各1.3%
総計	78	

症状の経過がわかる(順番が記載)有症者 78名

③原因魚種別の患者数と症状(1)

原因魚の種類※1	患者数	症状の件数※2				計
		神経系	消化器系	循環器系	その他	
フェダイ科						
イッテンフェダイ	28	32 20.1%	64 40.3%	4 2.5%	59 37.1%	159
バラフェダイ	12	17 19.8%	34 39.5%	3 3.5%	32 37.2%	86
ゴマフェダイ	7	15 39.5%	13 34.2%	1 2.6%	9 23.7%	38
ヤマトビー※3	3	3 33.3%	6 66.7%			9
小計	50	67 22.9%	117 40.1%	8 2.7%	100 34.2%	292
ハタ科						
バラハタ	17	53 47.7%	22 19.8%	4 3.6%	31 27.9%	110
アーラミーバイ※4	9	16 44.4%	9 25.0%		11 30.6%	36
マダラハタ	7	25 30.5%	23 28.0%		34 41.5%	82
アズキハタ	4	8 53.3%	6 40.0%		1 6.7%	15
バラハタまたはオジロバラハタ	3	1 20.0%	3 60.0%		1 20.0%	5
オジロバラハタ	2	8 42.1%	1 5.3%		10 52.6%	19
小計	42	111 41.6%	64 24.0%	4 1.5%	88 33.0%	267



フェダイ科
 神経系 22.9%
 消化器系 40.1%

ハタ科
 神経系 41.6%
 消化器系 24.0%



③原因魚種別の患者数と症状(2)

原因魚の種類※1	患者数	症状の件数※2			
		神経系	消化器系	循環器系	その他
イシダイ科					
イシガキダ	8	15 23.8%	20 31.7%	28 44.4%	63
ウツボ科					
ウツボ類	7	15 44.1%	11 32.4%	8 23.5%	34
ブダイ科					
イラブチャー	2	4 40.0%	2 20.0%	4 40.0%	10
ニザダイ科					
トカジャー※	1	1 20.0%	2 40.0%	2 40.0%	5
魚種不明	3	3 75.0%		1 25.0%	4

食中毒症状等調査票の例

潜伏時間	症 状														転帰 (治療・死亡) 日時	備 考 服薬の有無 渡航歴 加療入院 医療機関名 既往症(病名)							
	下痢		発熱		はいき あいき (げっぷ)	おう吐	頭痛	悪感 (さむけ)	戦り (ふるえ)	腹痛		けん怠感 (だるさ)	脱力感	裏急後重 (しぶりばら)			けいれん	まひ	眼症	が	関節痛		
	有無	所見回数	有無	有無						回数	有無											部位 軽激	有無
8:00	①	水様 10回								②	D 軽・激	④		③						⑤	⑥		
8:00										①	D 軽・激	③		②						⑤	④		

食中毒症状等調査票の例

潜伏時間	症 状														転帰 (治癒・死亡) 日時	備 考							
	下痢	発熱	あいき (げっぶ)	はき 気	おう吐		頭 痛	悪 感 (さむけ)	戦 り つ (ふるえ)	腹 痛		けん怠感 (だるさ)	脱 力 感	裏 急 後 重 (しぶりばら)			け い れ ん ひ	ま ひ	眼 症 状	か 床	関節痛	ドライアイス感	
					有	回数				有	回数												有
8:00	①	水様							②	①	軽・激	④		③					⑤	⑥			
8:00		10回以上								①	②	軽・激	③		②					⑤	⑥		

温度感覚異常、関節痛、筋肉痛、徐脈、血圧低下など
特徴的な症状は追加記載が必要



バイアスがかかり見落とす可能性

正確な臨床像が見えない



診断基準があいまい

シガテラ調査票

①調査記録が1枚で可能。

②項目の明記(取りこぼしが無い)

- ・ **症状**(ドライアイスセンセーション、
血圧、心拍、症状の継続性など)
- ・ **シガテラの認識と経験**
- ・ **原因食品摂取量の数値の記入**

刺身(枚数)

煮付(魚肉の大きさを提示)

汁物(飲食容器の大きさを提示)

- ・ **患者の身長、体重**
- ・ **摂食時の飲酒の有無**

調査担当者、患者本人も記入しやすい。

シガテラ調査票										
都道府県 市町村						調査票番号				
性別	<input type="checkbox"/> 男	<input type="checkbox"/> 女	年齢(歳)			調査日	年	月	日	
喫食日時	年	月	日	時	分	身長(cm)	体重(kg)			
発症日時	年	月	日	時	分	喫食時の飲酒		<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	
初発症状						現病歴	<input type="checkbox"/> 糖尿病	<input type="checkbox"/> 高血圧	<input type="checkbox"/> 心疾患	
入院	<input type="checkbox"/> 有	日数:	日	<input type="checkbox"/> 無						
症状の継続期間	日数:	日		シガテラを 知っていたか			<input type="checkbox"/> 知っていた			
継続症状						<input type="checkbox"/> 知らなかった				
心拍数			瞳孔			シガテラ罹患歴			回数: 回	
血圧	/							<input type="checkbox"/> 無		
● 症状について										
症状							発症の有無		発症の順番	
1. 水に触れた時に焼けるような感じや痛み							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし		
2. 水を口に含んだ時に刺すような感じ							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし		
3. 四肢のチクチクする感じやしびれ							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし		
4. 味覚異常							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし		
5. 排尿困難や排尿痛							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし		
6. 皮膚のかゆみや発赤							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし		
7. 呼吸困難							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし		
8. 歩行困難							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし		
9. 言語障害							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし		
10. 眼症状							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし		
11. 唾液分泌過剰							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし		
12. 発汗							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし		
13. 腹痛							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし		
14. 下痢							「あり」と答えた場合: <input type="checkbox"/> 水様 <input type="checkbox"/> 粘液 <input type="checkbox"/> 混血		<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
15. 吐気							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし		
16. 嘔吐							「あり」と答えた場合: 1日 _____ 回		<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
17. 発熱							「あり」と答えた場合: 最大 _____ °C		<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
18. 頭痛							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし		
19. 関節痛							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし		
20. 筋けいれん							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし		
21. その他「あり」と答えた場合: (_____)							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし		
● 原因食品について										
食品	(種類)	<input type="checkbox"/> 魚 (_____)	<input type="checkbox"/> エビ・カニ (_____)							
		<input type="checkbox"/> 巻貝 (_____)	<input type="checkbox"/> イカ・タコ (_____)							
	(大きさ)	<input type="checkbox"/> 二枚貝 (_____)	<input type="checkbox"/> その他 (_____)	<input type="checkbox"/> 不明						
		体長	cm	体重	g					
捕獲場所	伊平屋一文字									
入手方法	<input type="checkbox"/> 購入 <input type="checkbox"/> 自ら釣った <input type="checkbox"/> 知人が釣った魚をもらった <input type="checkbox"/> 知人が買った魚をもらった									
喫食場所										
喫食量 (g、数量等)	g	刺身の場合			煮付等の肉		汁物の場合			
		切れ			親指大 個	半身の1枚の		汁碗	杯	
残品	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無								
喫食部位 (複数可)	<input type="checkbox"/> 頭部	<input type="checkbox"/> 身	<input type="checkbox"/> 皮	<input type="checkbox"/> 肝臓	<input type="checkbox"/> 卵					
原材料の保存方法 (複数可)	<input type="checkbox"/> 生	<input type="checkbox"/> 冷凍	<input type="checkbox"/> 塩蔵	<input type="checkbox"/> 乾物	<input type="checkbox"/> 燻製	<input type="checkbox"/> 酢漬け				
喫食方法 (複数可)	生	<input type="checkbox"/> 刺身	<input type="checkbox"/> マリネ	<input type="checkbox"/> その他 (_____)						
	加熱	<input type="checkbox"/> 焼	<input type="checkbox"/> 煮	<input type="checkbox"/> 茹	<input type="checkbox"/> 蒸	<input type="checkbox"/> 揚	<input type="checkbox"/> その他 (_____)			

シガテラ調査票

- ①調査記録が1枚で可能。
- ②項目の明記(取りこぼしが無い)
 - ・**症状**(ドライアイスセンセーション、
血圧、心拍、症状の継続性など)
 - ・**シガテラの認識と経験**

シガテラ調査票									
都道府県 市町村					調査票番号				
性別	<input type="checkbox"/> 男	<input type="checkbox"/> 女	年齢(歳)		調査日	年	月	日	
喫食日時	年	月	日	時	分	身長(cm)		体重(kg)	
発症日時	年	月	日	時	分	喫食時の飲酒		<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
初発症状					現病歴	<input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> 高血圧 <input type="checkbox"/> 心疾患 <input type="checkbox"/> その他 ()			
入院	<input type="checkbox"/> 有		日数:	日	<input type="checkbox"/> 無		シガテラを 知っていたか		<input type="checkbox"/> 知っていた <input type="checkbox"/> 知らなかった
症状の継続期間	日数:		日		シガテラ罹患歴		回数: 回		
継続症状					心拍数		瞳孔		<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
心拍数					血圧		/		
● 症状について									
症状							発症の有無		発症の順番
1. 水に触れた時に焼けるような感じや痛み							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
2. 水を口に含んだ時に刺すような感じ							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
3. 四肢のチクチクする感じやしびれ							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
4. 味覚異常							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
5. 排尿困難や排尿痛							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	
6. 皮膚のかゆみや発赤							<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし	

沖縄県で食中毒調査票として併用

煮付(魚肉の大きさを提示)

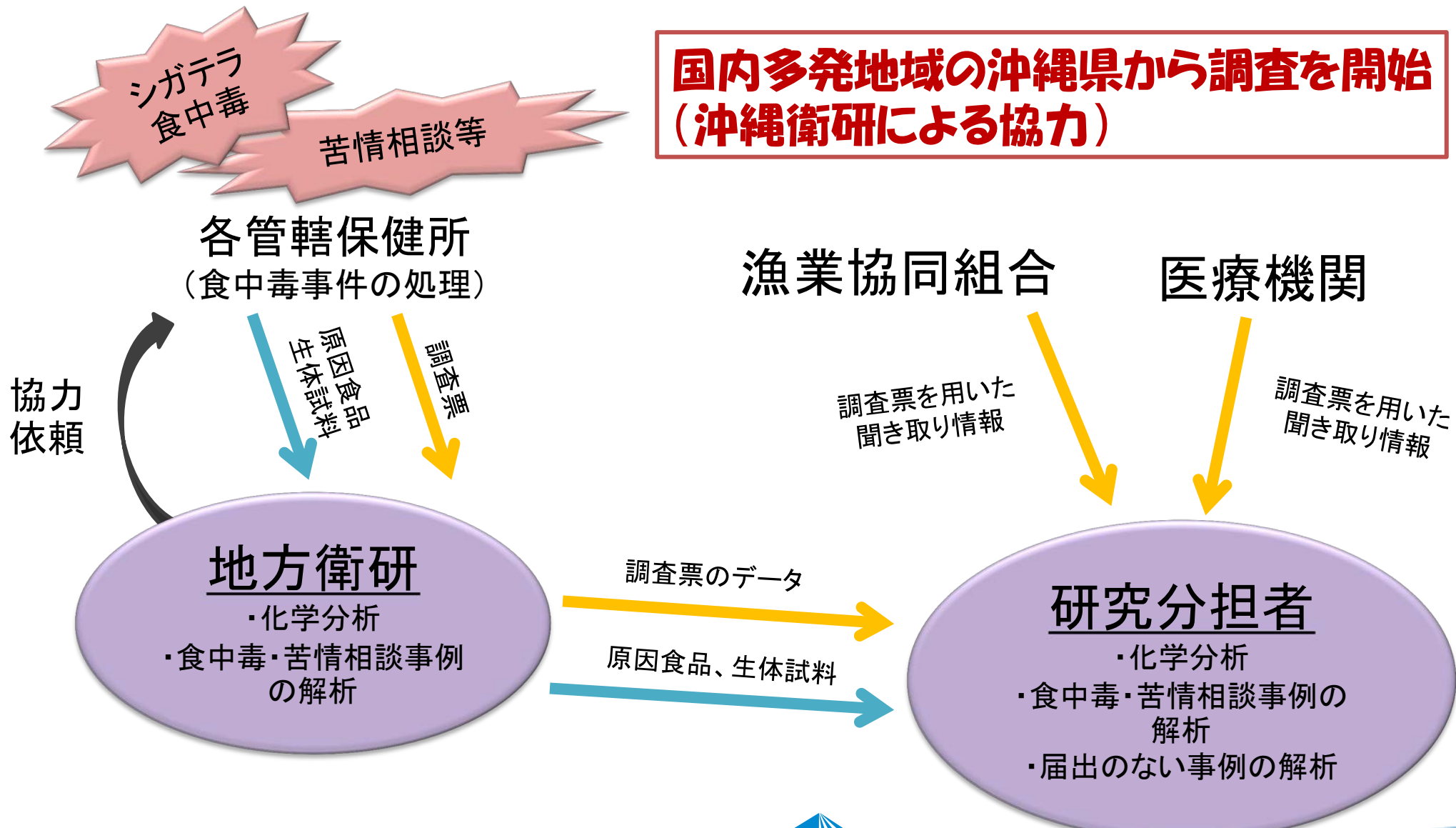
汁物(飲食容器の大きさを提示)

- ・**患者の身長、体重**
- ・**摂食時の飲酒の有無**

調査担当者、患者本人も記入しやすい。

15. 吐気	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
16. 嘔吐	「あり」と答えた場合: 1日 _____ 回	
17. 発熱	「あり」と答えた場合: 最大 _____ °C	
18. 頭痛	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
19. 関節痛	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
20. 筋けいれん	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
21. その他	「あり」と答えた場合: ()	
● 原因食品について		
食品	(種類)	<input type="checkbox"/> 魚 () <input type="checkbox"/> エビ・カニ () <input type="checkbox"/> 巻貝 () <input type="checkbox"/> イカ・タコ () <input type="checkbox"/> 二枚貝 () <input type="checkbox"/> その他 () <input type="checkbox"/> 不明
	(大きさ)	体長 _____ cm 体重 _____ g
	捕獲場所	伊平屋一文字
入手方法	<input type="checkbox"/> 購入 <input type="checkbox"/> 自ら釣った <input type="checkbox"/> 知人が釣った魚をもらった <input type="checkbox"/> 知人が買った魚をもらった	
喫食場所		
喫食量 (g、数量等)	g	刺身の場合 切れ 半身の1枚の / 煮付等の肉 親指大 個 汁物の場合 汁椀 杯 井 杯
残品	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
喫食部位 (複数可)	<input type="checkbox"/> 頭部 <input type="checkbox"/> 身 <input type="checkbox"/> 皮 <input type="checkbox"/> 肝臓 <input type="checkbox"/> 卵 <input type="checkbox"/> その他 () <input type="checkbox"/> 不明	
原材料の保存方法 (複数可)	<input type="checkbox"/> 生 <input type="checkbox"/> 冷凍 <input type="checkbox"/> 塩蔵 <input type="checkbox"/> 乾物 <input type="checkbox"/> 燻製 <input type="checkbox"/> 酢漬け <input type="checkbox"/> その他 () <input type="checkbox"/> 不明	
喫食方法 (複数可)	生 <input type="checkbox"/> 刺身 <input type="checkbox"/> マリネ <input type="checkbox"/> その他 () 加熱 <input type="checkbox"/> 焼 <input type="checkbox"/> 煮 <input type="checkbox"/> 茹 <input type="checkbox"/> 蒸 <input type="checkbox"/> 揚 <input type="checkbox"/> その他 ()	

2) シガテラ事例の調査：概要図



3. 平成26年～平成27年の食中毒事例

食中毒事例① 発生日：平成26年7月20日

原因食品 バラハタ(7月19日～20日、患者甥が伊江島で釣った魚。
魚種は、図鑑確認と半身の皮の色、斑点などから推定。)
2尾(体長60cm、体長80cm)の刺身と魚汁

摂食者数11名、患者数5名

7月20日の夜に、親戚との会食で喫食した。1名は22日夕食で食べた。

検体：半身



マウス毒性試験	0.05 MU/g
LC-MS/MS結果換算	0.12 MU/g

検体：魚汁残飯



マウス毒性試験	0.2 MU/g
LC-MS/MS結果換算	0.13 MU/g

研究分担者と役割

臨床疫学班 『シガテラ発生実態の解析』

登田美桜(国立医薬品食品衛生研究所)

- 食中毒事件、届出外事例、臨床像の解析

分析班 『シガトキシンの解析手法開発』

大城直雅(国立医薬品食品衛生研究所)

- LC-MS/MS分析、細胞毒性試験、免疫学的試験

生物班 『沿岸海域の生物における汚染実態の解明』

石川 輝(三重大学大学院)

- シガトキシン類の産生生物(渦鞭毛藻)と、ベクター(魚類、底生生物)

毒性班 『シガトキシン類の毒性評価』

鈴木穂高(国立医薬品食品衛生研究所)

- CTXs類縁体ごとの毒性評価、投与経路による毒性評価

リスク評価班 『シガトキシン類のリスク評価、リスク管理アプローチの検討』

豊福 肇(山口大学)

- リスク推定、データギャップの特定、海外のリスク評価およびリスク管理措置の情報収集

シガトキシン類の解析手法開発

国立医薬品食品衛生研究所 大城直雅

個別課題1:シガトキシン分析法の検討

- LC-MS/MS法、細胞毒性試験法、ELISA法等について検討し、各分析法を比較検討。
- 妥当性評価に向けて、各種試料における抽出法・前処理法の検討。

個別課題2:シガトキシン類の標準試料等の調製

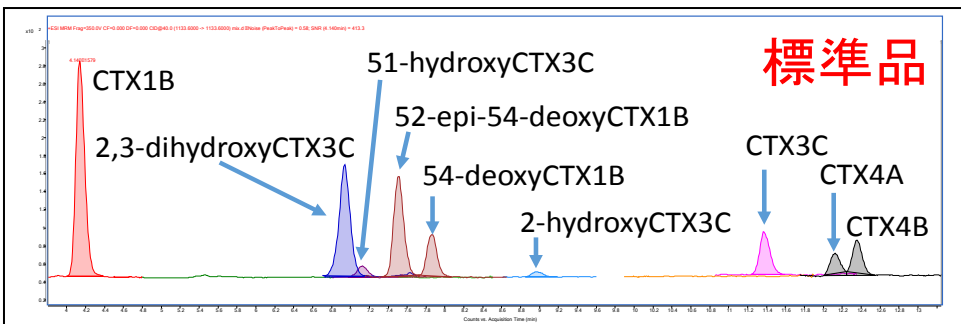
- 有毒試料等を探索し、標準品及び標準試料調製のための材料確保。
- これらの材料を基にした標準品の調製法等について検討。

個別課題3:シガトキシン類の汚染度調査

- 食中毒原因食品や各種海産生物試料について汚染度調査の手法を確立。

個別課題1： シガトキシン分析法の検討

LC-MS/MS法



定量限界：

~0.025 ng/mL ⇒ ~0.005 ng/g

検出限界：

~0.01 ng/mL ⇒ ~0.005 ng/g

EUおよび、FDAのガイドライン値：

0.01 ppb CTX1B当量

抽出物

Florisil (500mg)

酢酸エチル：メタノール(9:1) 7mL

溶媒除去 (N₂吹付、40°C)

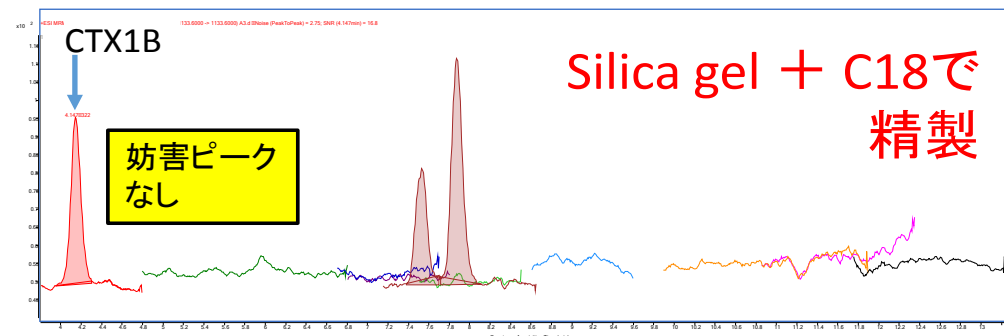
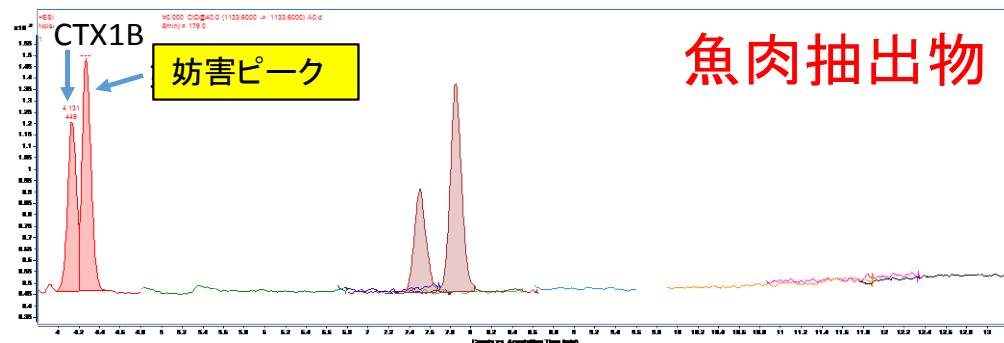
PSA (200mg)

アセトニトリル 7mL

メタノール 3mL

LC-MS/MS

精製の追加



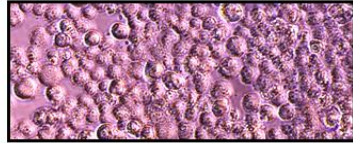
添加標準品を調製後に妥当性を確認

医薬品食品衛生研究所

個別課題1:シガトキシン分析法の検討

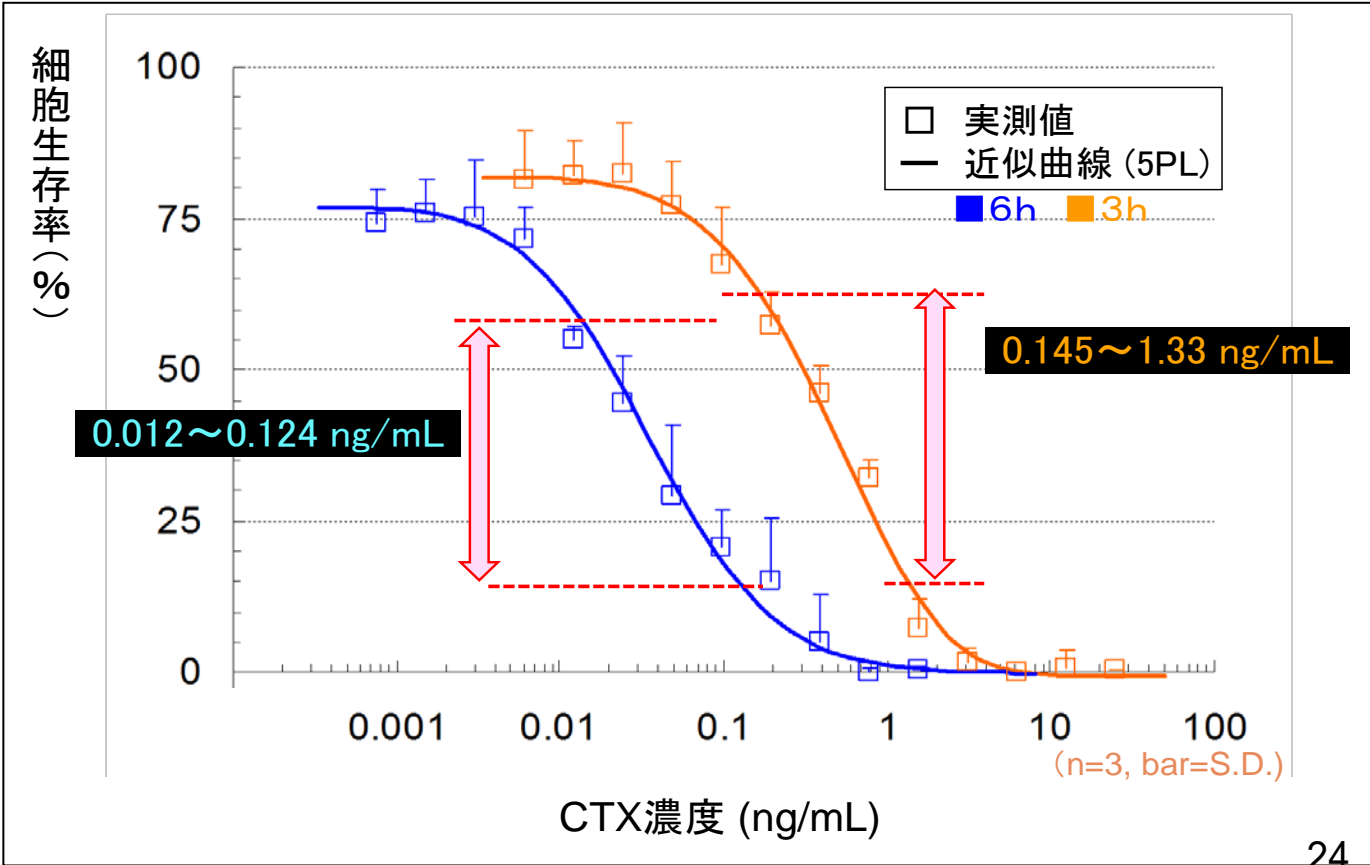
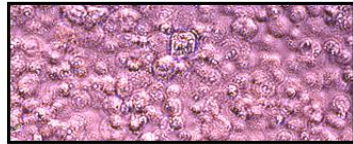
ウアバイン(O)+ベラトリジン(V)

O+V → 細胞内Na⁺濃度

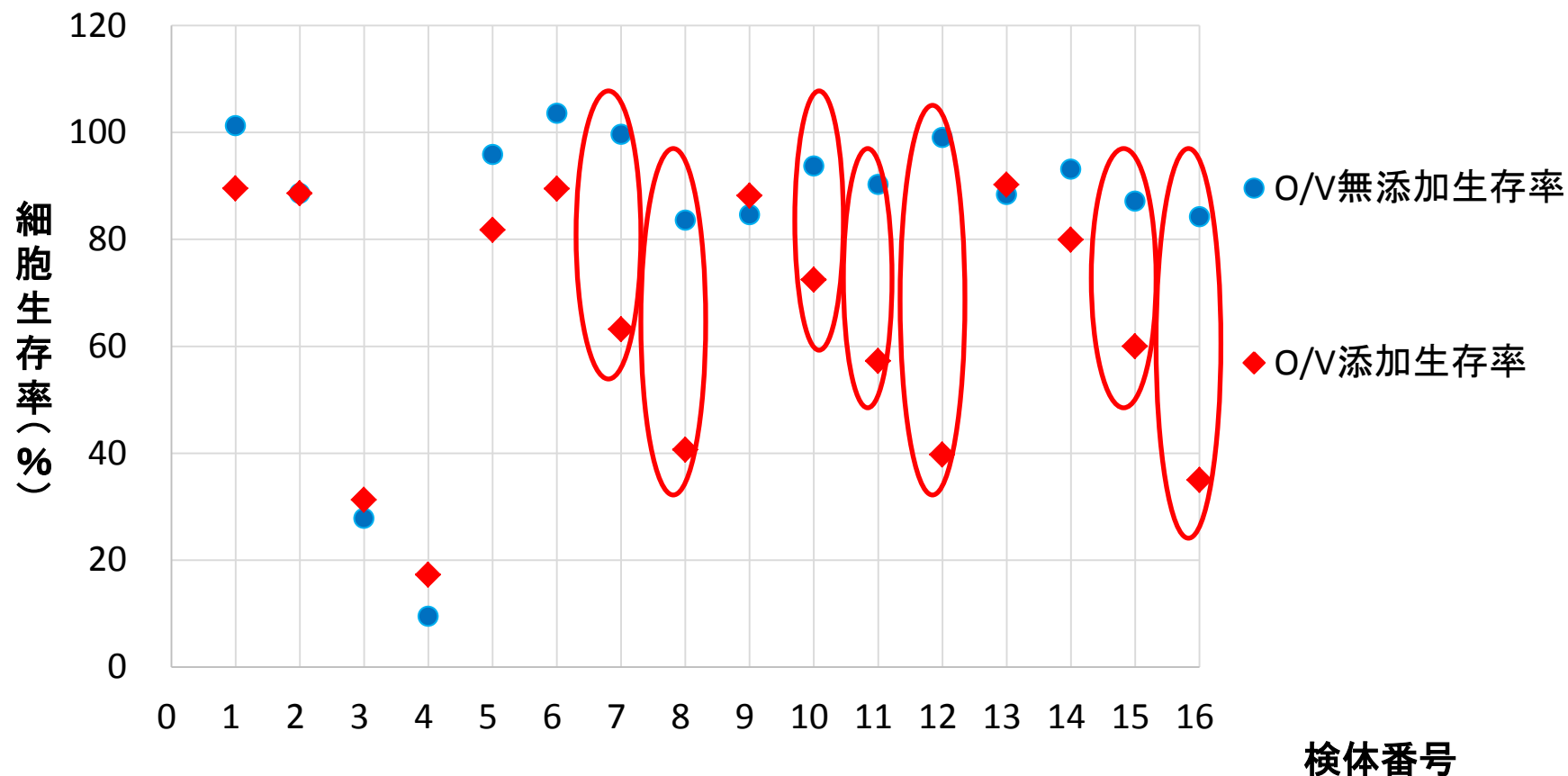


(O) + (V) + CTX

+CTX → 細胞内Na⁺濃度

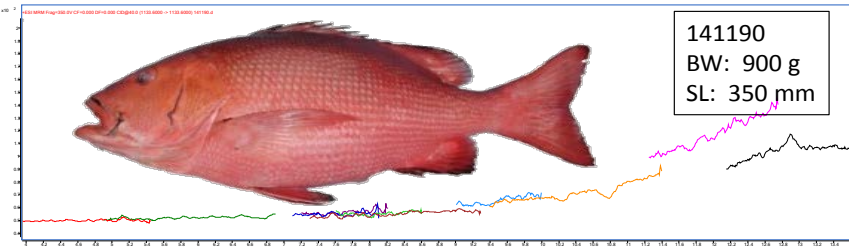


検体細胞毒性試験

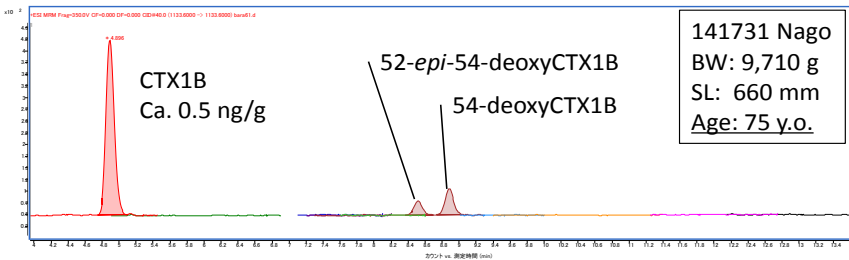
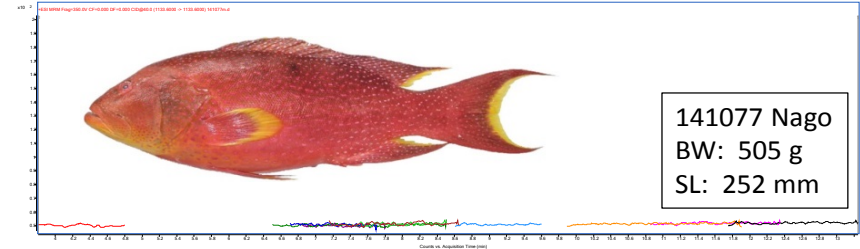


O/V無添加で生存率が高く、O/V添加で生存率が低い検体は
CTX含有の可能性 …………… LC-MS/MSでは検出されず

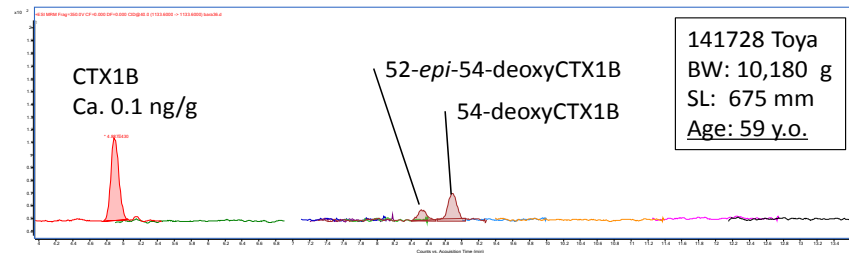
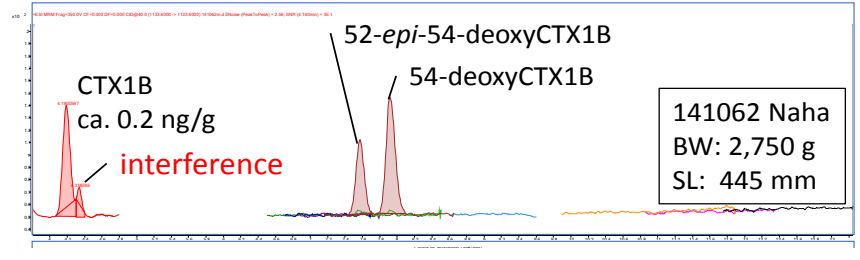
個別課題2: シガトキシン類の標準試料等の調製



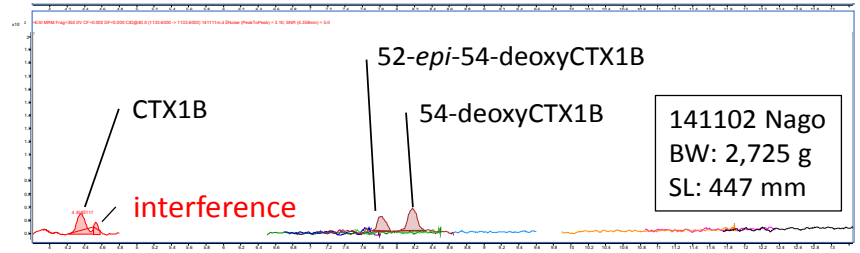
ブランク試料



CTXs 精製用



魚肉標準試料



CTXs 精製例

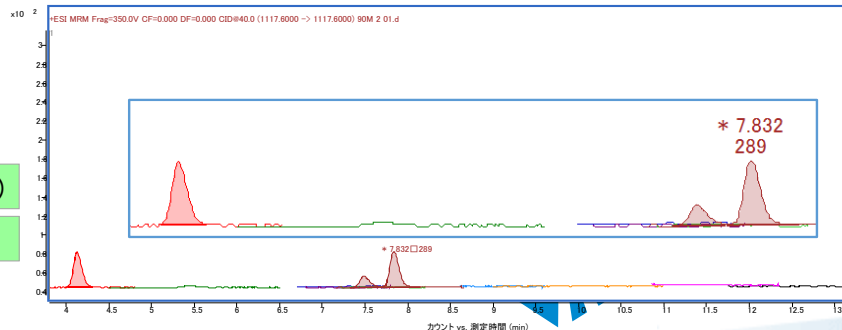
魚肉 120g

粗抽出物

SPE- Florisil (10 g)

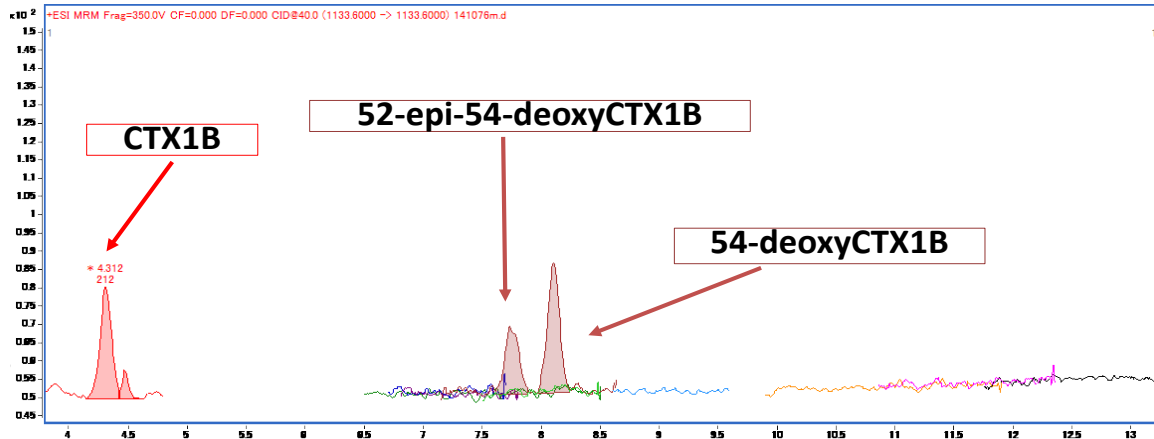
SPE- C₁₈ (500 mg)

Fr. 1 ~ 4



試料収集
精製法の検討を継続

CTX類精製の操作



予備試験液残品

HPLC分取①

ODSカラム (3.5 μ m 4.6 \times 100mm)

40%MeOH \rightarrow 75%MeOH \rightarrow 90%MeOH (グラジエント)

LC-MS/MSで測定

CTX1B

HPLC分取②

ODSカラム (3.5 μ m 4.6 \times 100mm)

80%MeOH

LC-MS/MSで測定

I

54-deoxyCTX1B
52-epi-54-deoxyCTX1B

HPLC分取③

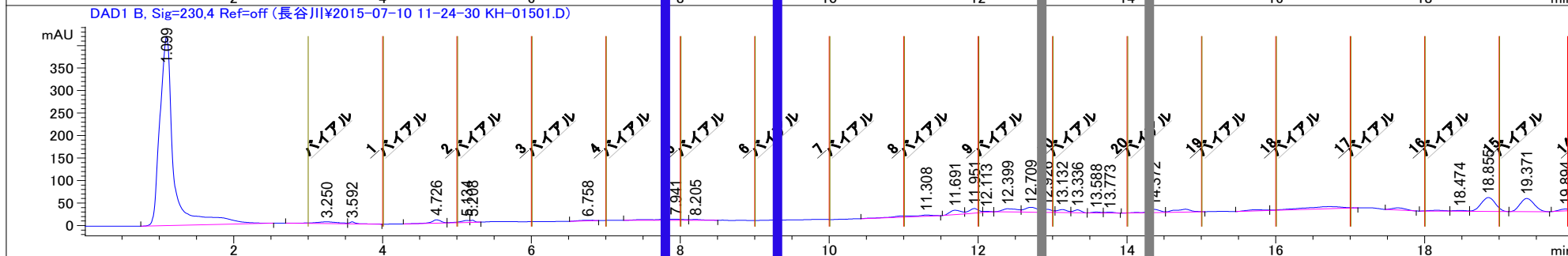
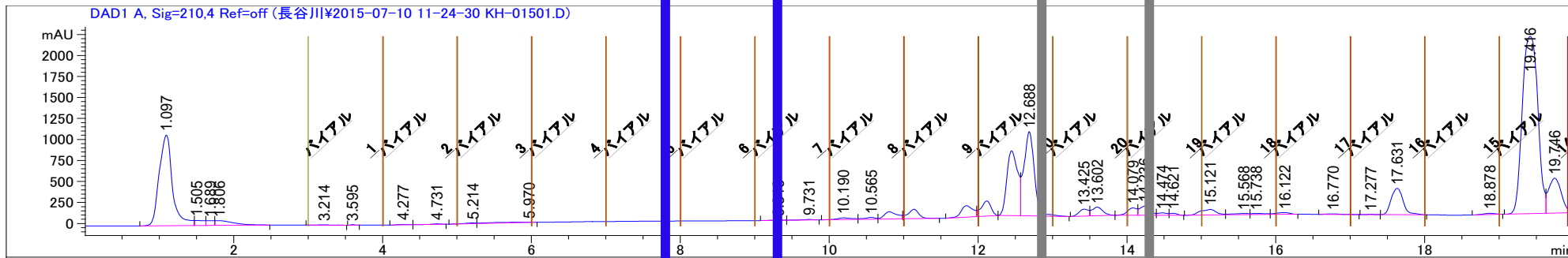
ODSカラム (3.5 μ m 4.6 \times 100mm)

80%MeOH

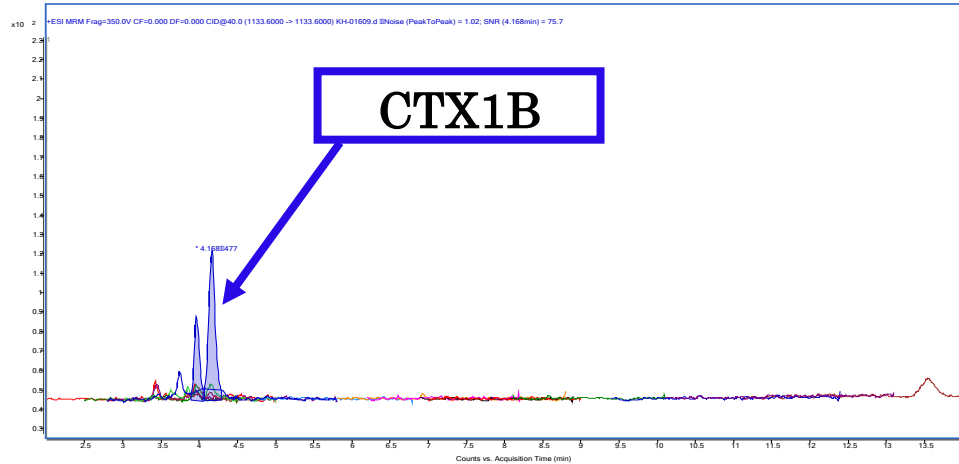
LC-MS/MSで測定

II

III



KH-01609

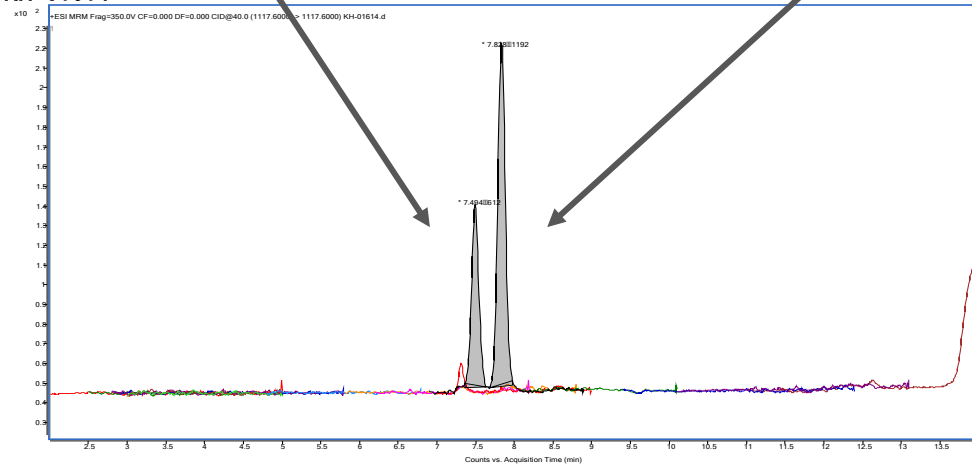


RT	3.96	4.168
Area	215	477
SNR	42.4	75.7

52-epi-54-deoxyCTX1B

54-deoxyCTX1B

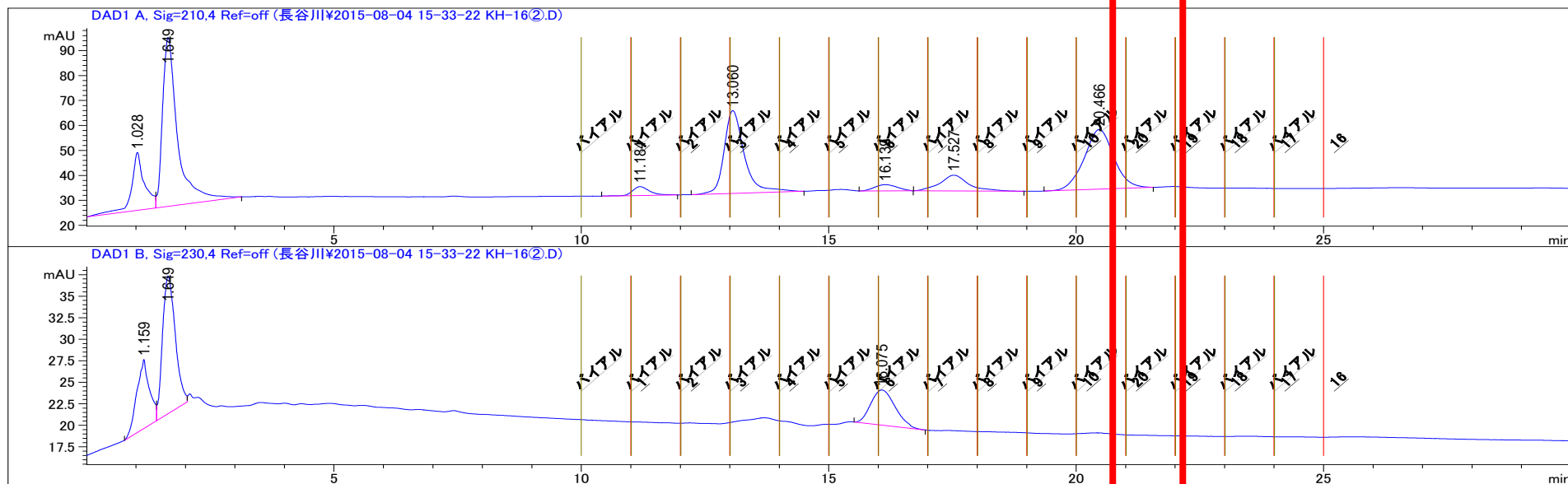
KH-01614



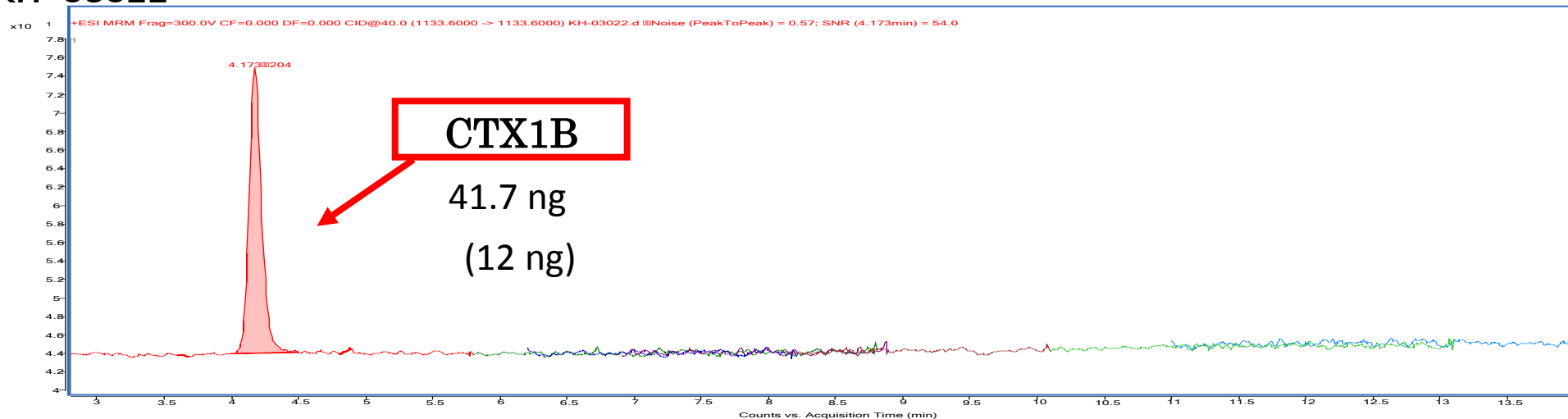
RT	7.494	7.828
Area	612	1192
SNR	116.3	218.5

CTX1Bの精製

HPLCで分取



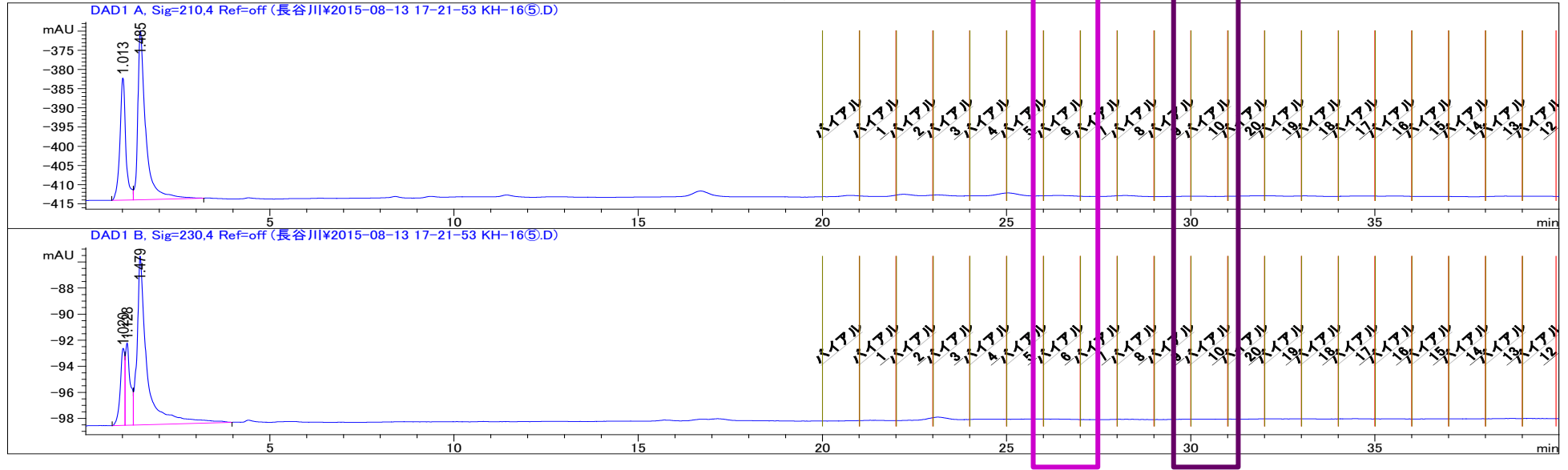
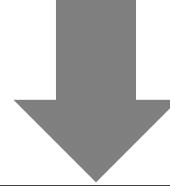
KH-03022



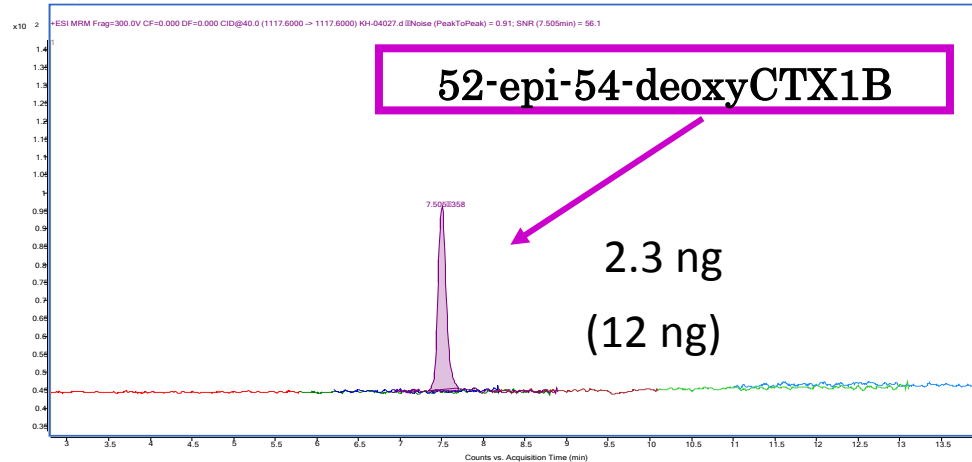
RT 4.17
Area 204
SNR 54

deoxy CTX1Bの精製

HPLCで分取



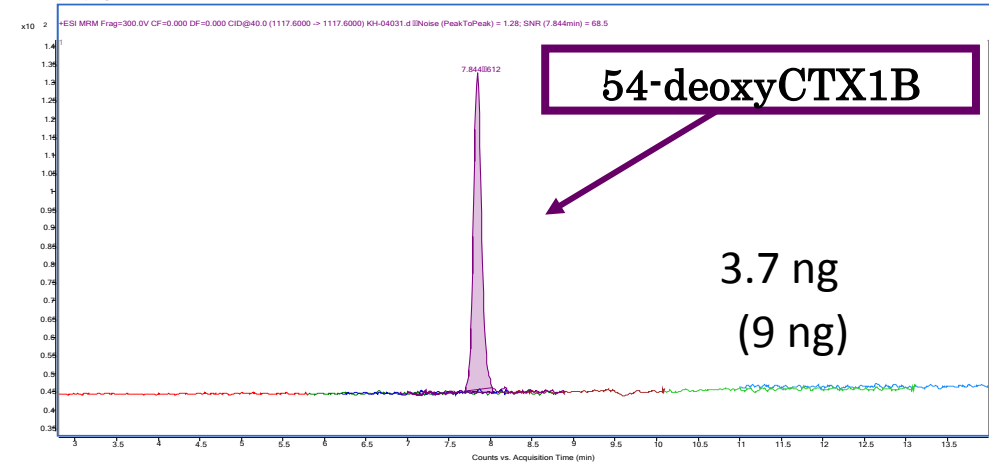
KH-040 27



RT
Area
SNR

7.505
358
56.1

KH-040 31



RT
Area
SNR

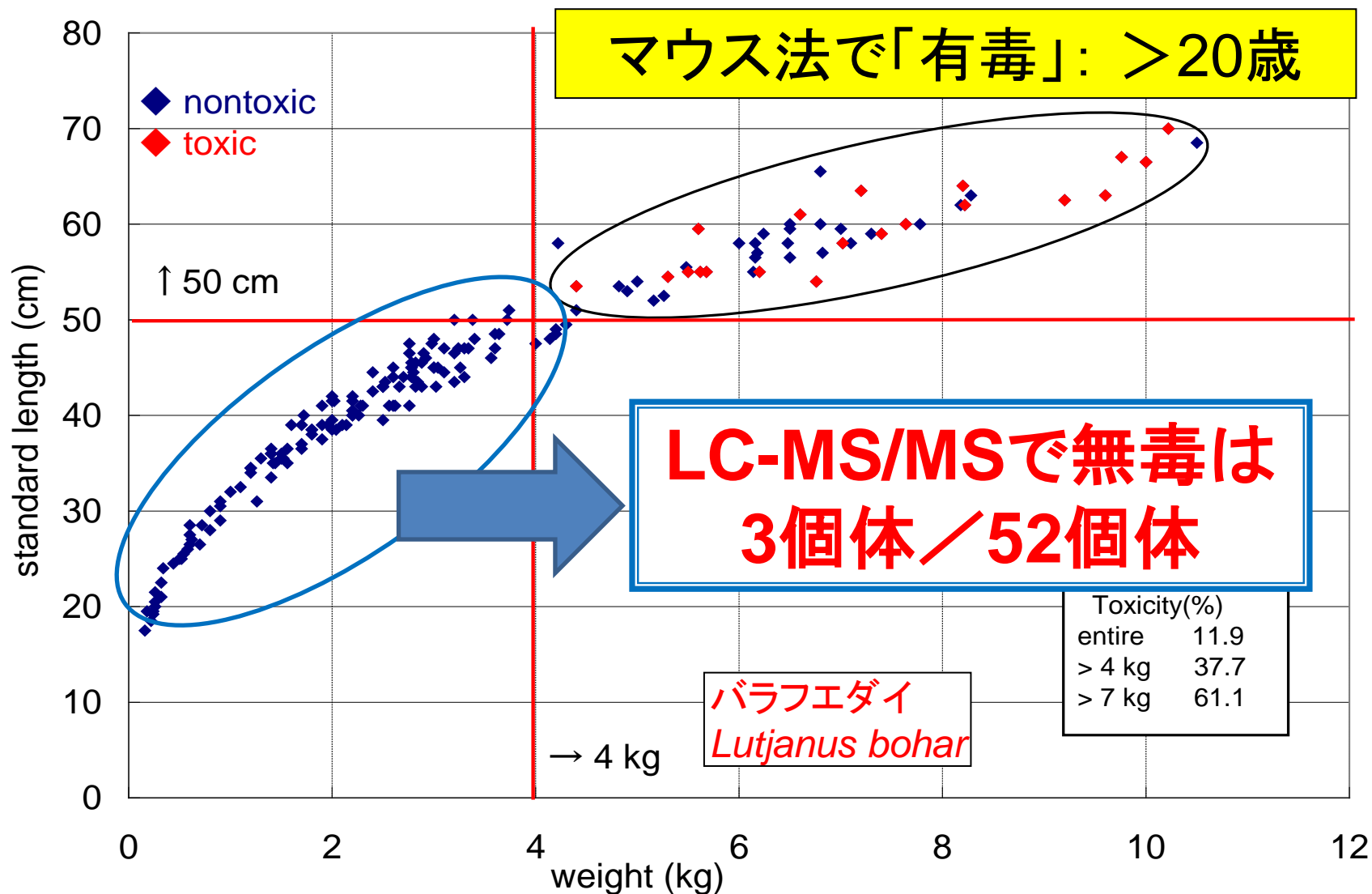
7.84
612
68.5

Reference Material

(一財)日本食品分析センターが、**世界で初めて**
Ciguatoxin-1B (CTX1B) および Ciguatoxin-3C (CTX3C) を
調製した

これを使って二次標品を値付けし、使用することが可能

個別課題3: シガトキシン類の汚染度調査



試料採集の継続

妥当性確認



適応性確認

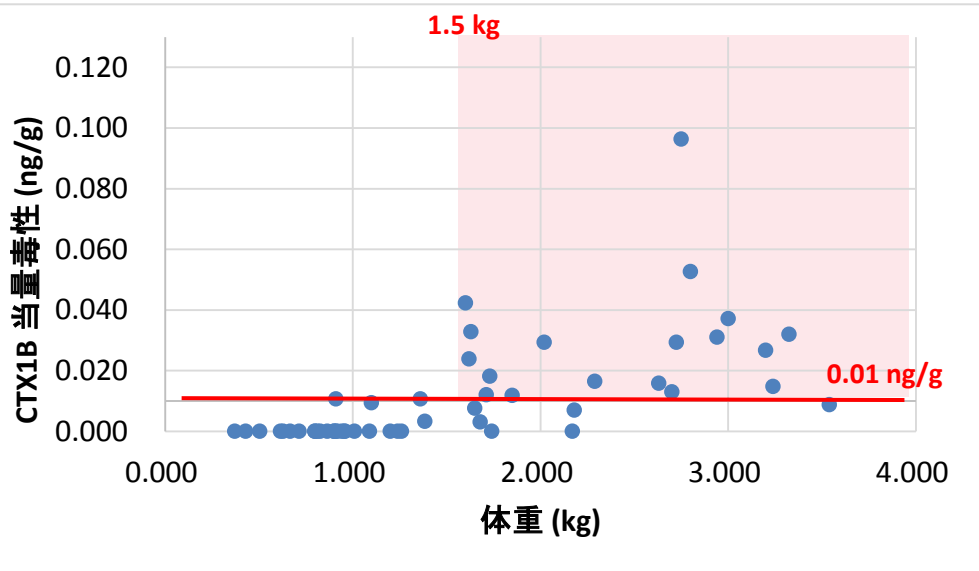


試料分析

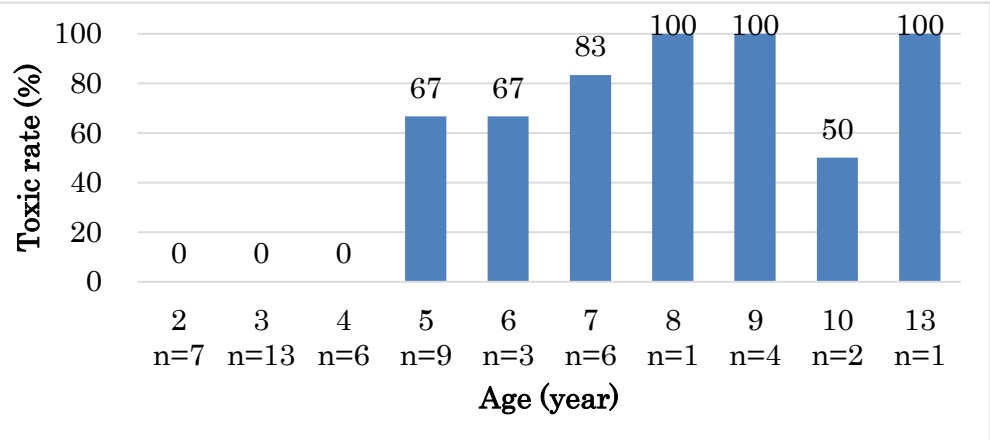
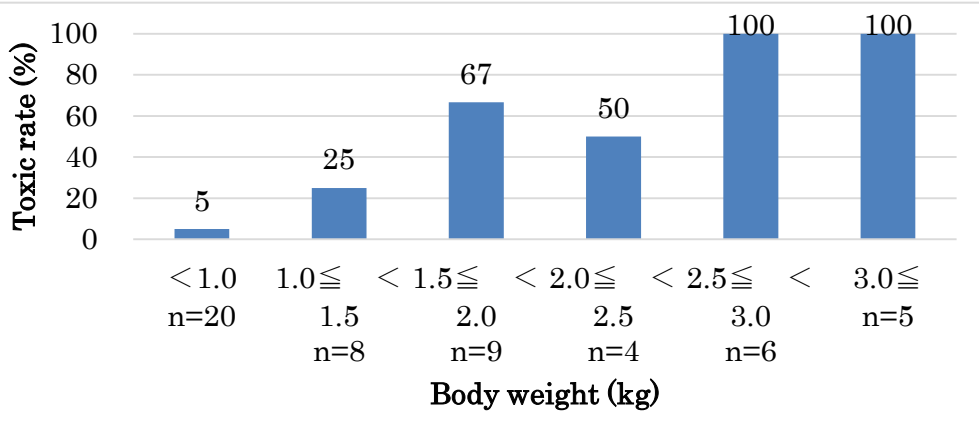
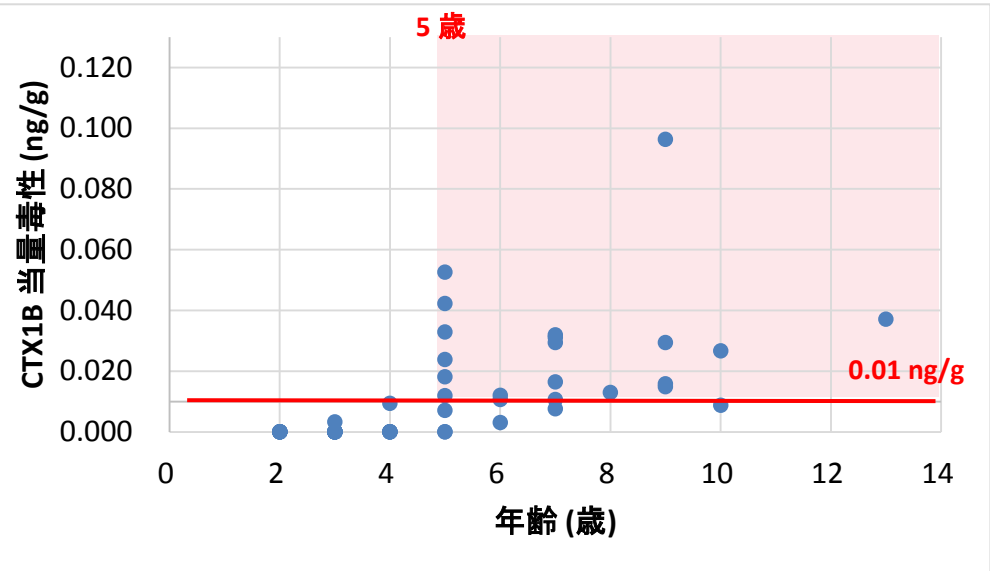
生物学的データを加味した解析

生態学的データと毒性の関係性

体重と毒性 n = 52



年齢と毒性 n = 52



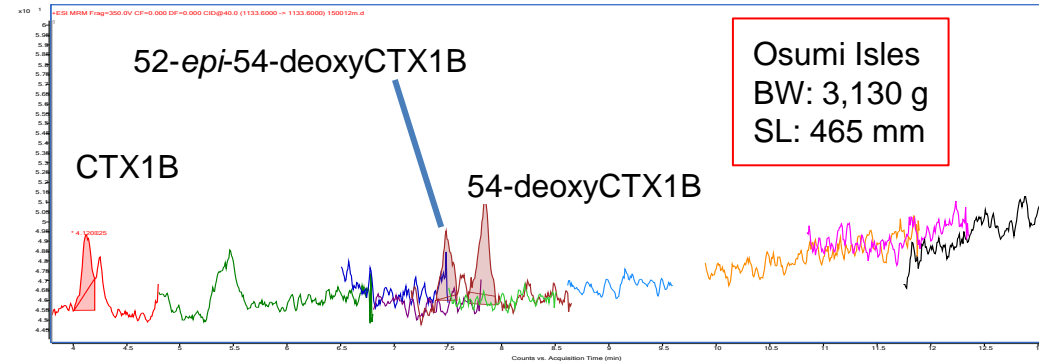
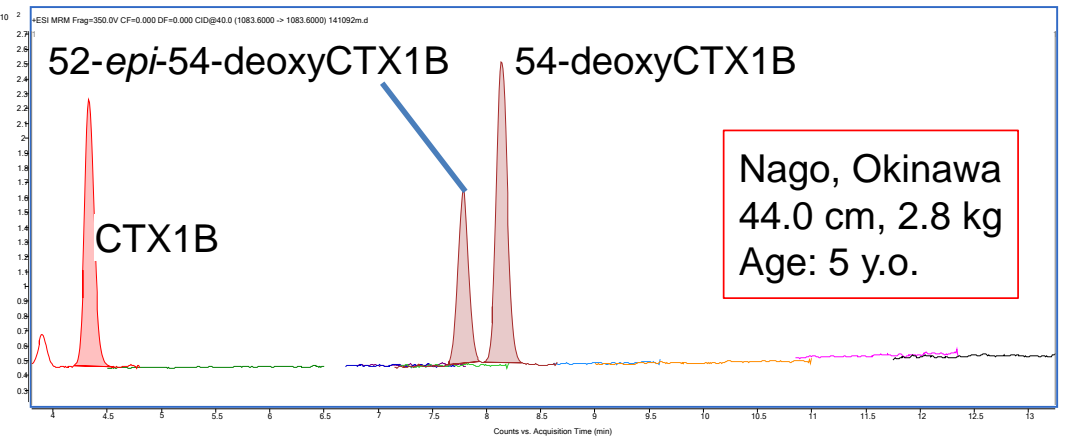
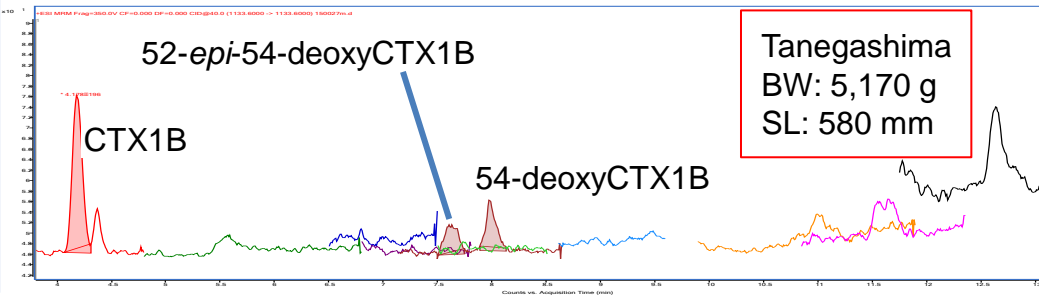
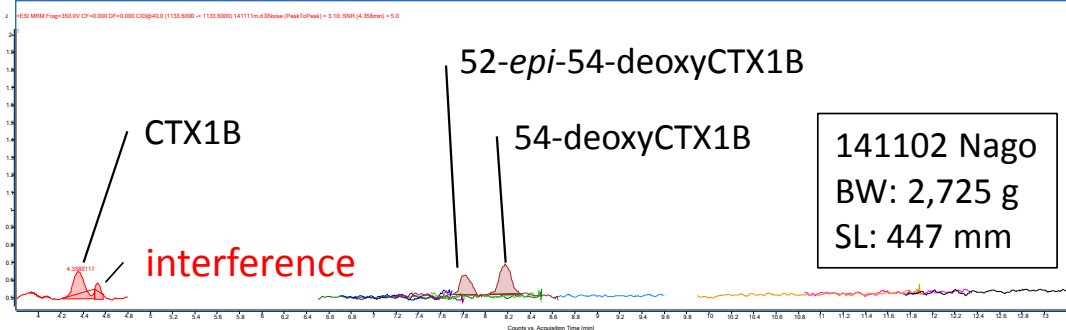
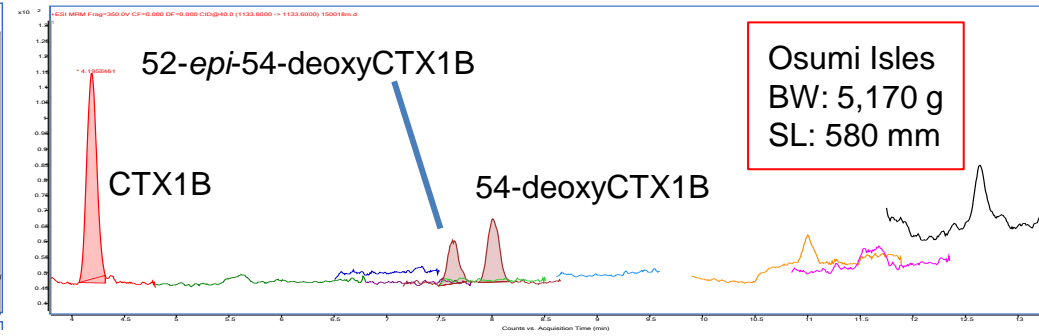
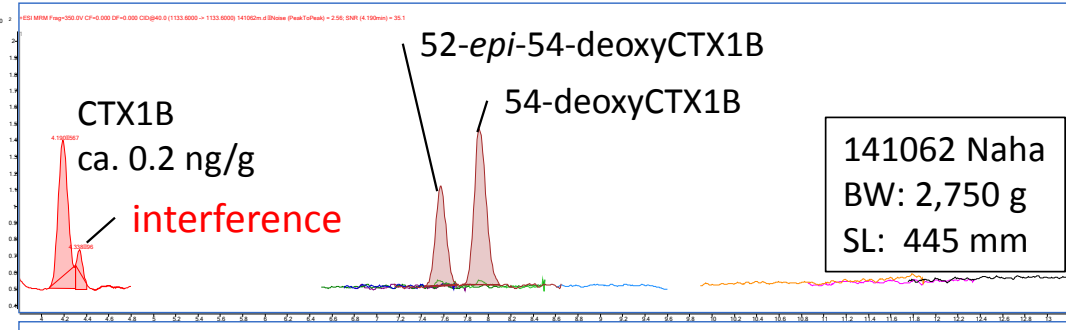
体重、標準体長、年齢が増加すると毒性も増加する傾向が見られた

↳ リスク評価を行う際の重要な知見となる



Okinawa

Kagoshima



No low polar nor CTX3C congeners were detect.

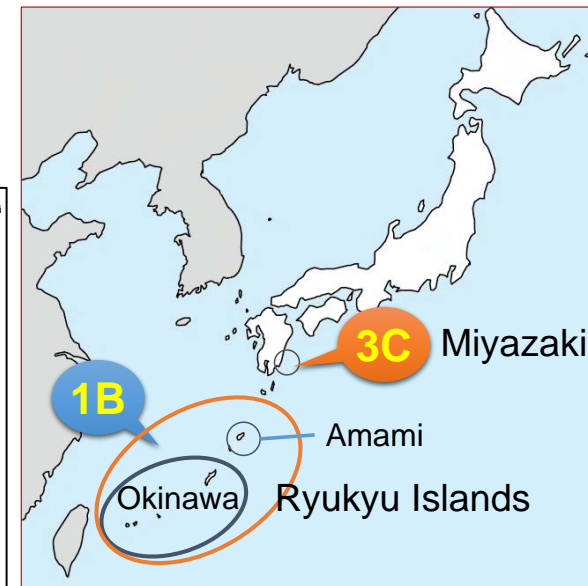
CTXs Profiles of Islands in Kagoshima are similar

Toxicity of *V. louti* collected from Okinawa and Kagoshima.



Toxicity (CTX1B eq./g)	Okinawa	Kagoshima	Remarks
0.2 ng/g ~	0 (0%)	0 (0%)	MBA Positive
0.01 ~ 0.2 ng/g	17 (31%)	2 (29%)	
~0.01 ng/g	23 (43%)	1 (14%)	FAD Action Level
<LOD	14 (26%)	4 (57%)	
total	54	7	

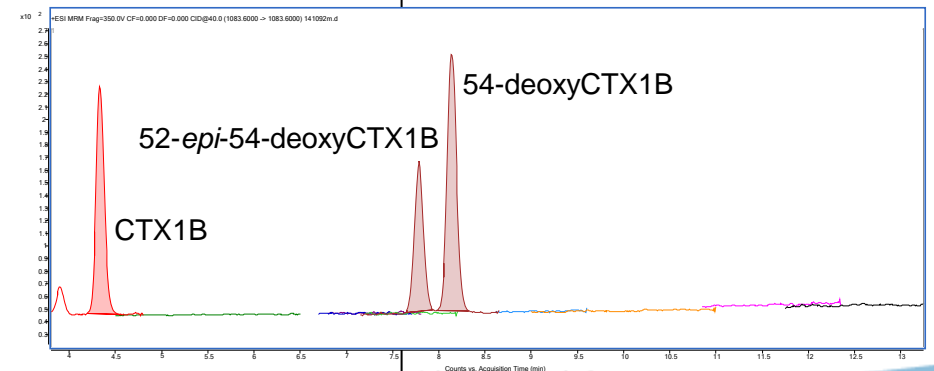
Variola louti



1B

Kagoshima Tanegashima
Yakushima

Okinawa



研究分担者と役割

臨床疫学班 『シガテラ発生実態の解析』

登田美桜(国立医薬品食品衛生研究所)

- 食中毒事件、届出外事例、臨床像の解析

分析班 『シガトキシンの解析手法開発』

大城直雅(国立医薬品食品衛生研究所)

- LC-MS/MS分析、細胞毒性試験、免疫学的試験

生物班 『沿岸海域の生物における汚染実態の解明』

石川 輝(三重大学大学院)

- シガトキシン類の産生生物(渦鞭毛藻)と、ベクター(魚類、底生生物)

毒性班 『シガトキシン類の毒性評価』

鈴木穂高(国立医薬品食品衛生研究所)

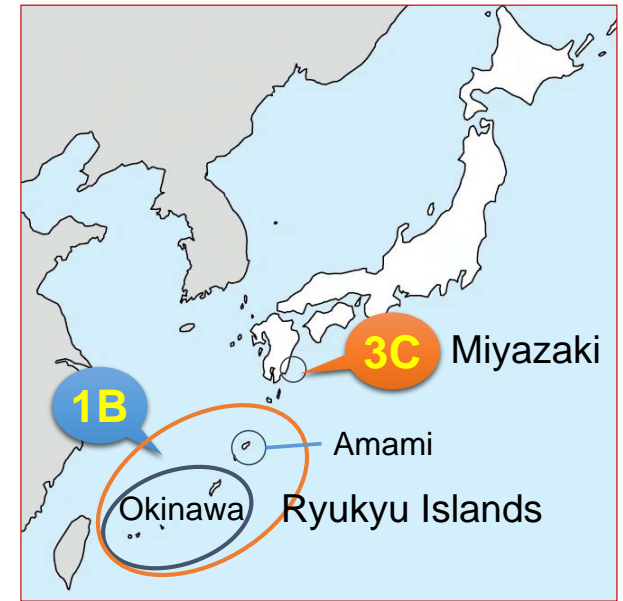
- CTXs類縁体ごとの毒性評価、投与経路による毒性評価

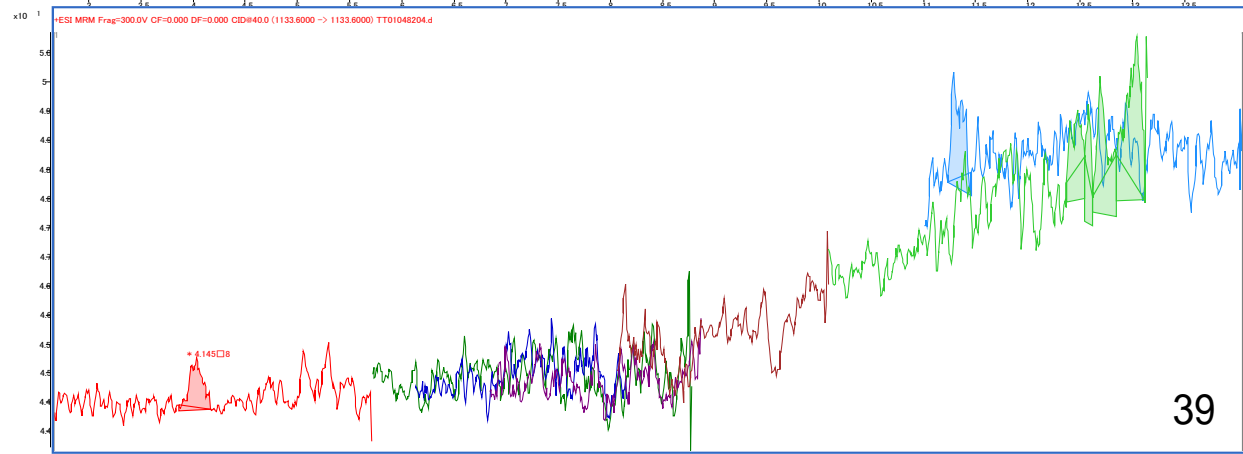
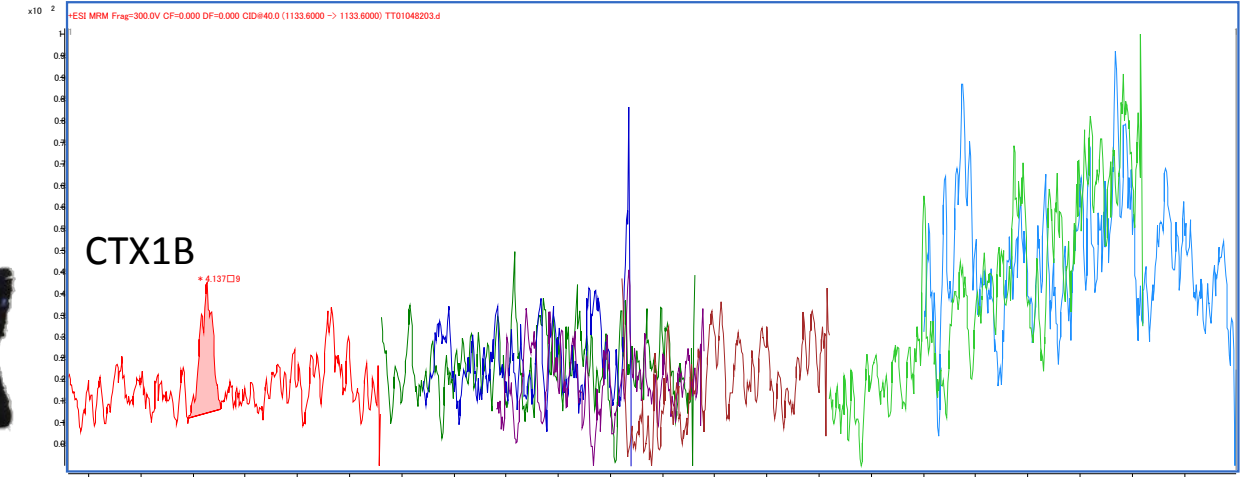
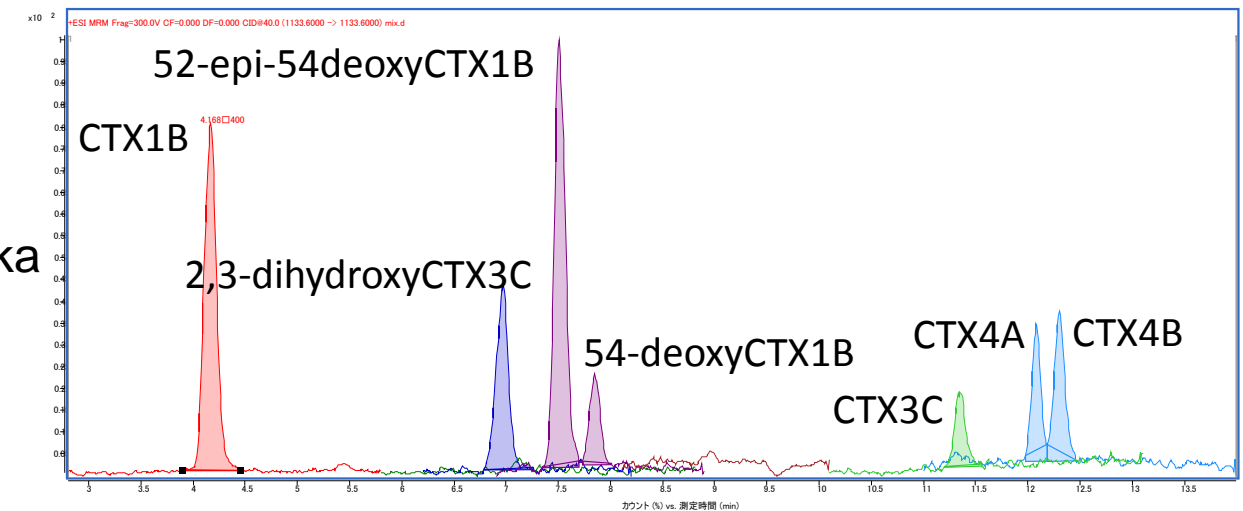
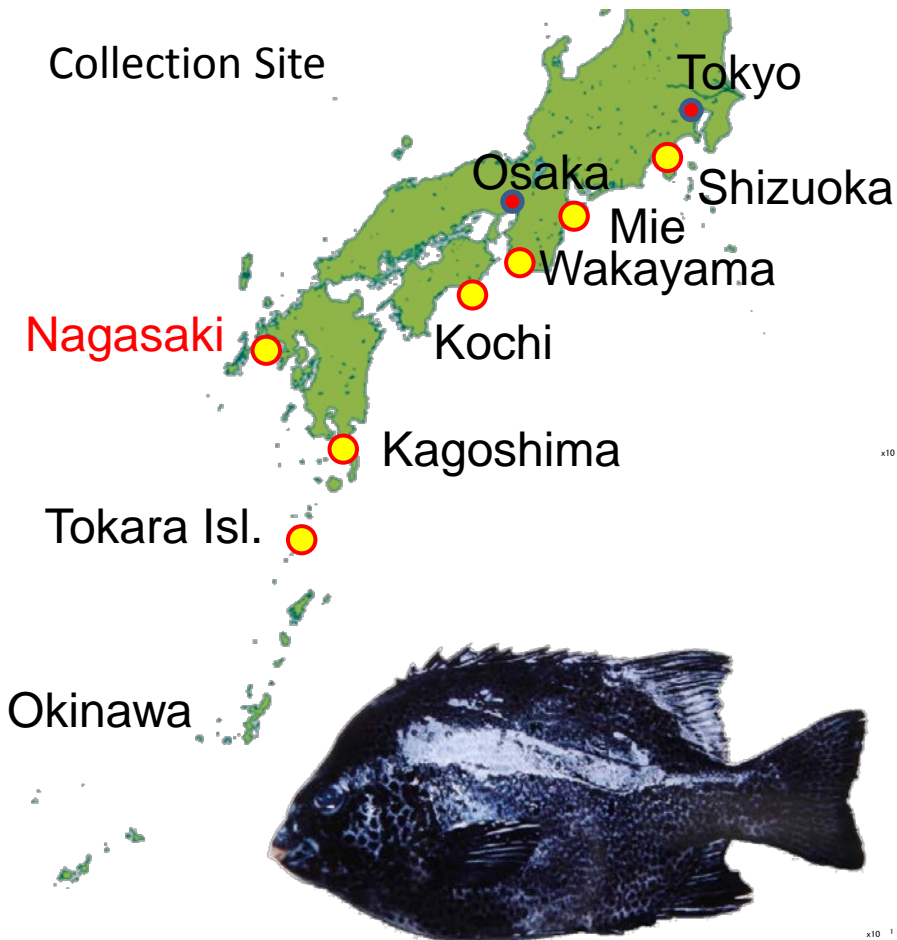
リスク評価班 『シガトキシン類のリスク評価、リスク管理アプローチの検討』

豊福 肇(山口大学)

- リスク推定、データギャップの特定、海外のリスク評価およびリスク管理措置の情報収集

Oplegnathus punctatus





シガテラに関するデータを集積するために

- 諸外国との連携
- シガテラ多発地帯からの検体入手
- シガテラ多発地帯からの症例入手

海外からの検体等の入手は容易ではないが、
委託期間にこだわらず長期的視野で進める

試料の採取地



No.	種	採取地
151001	カマス属	フィリピン
151002	シモフリフェフキ	フィリピン
151003	ミゾレブダイ	フィリピン
151004	ヒメアイゴ	フィリピン
151005	ヒメアイゴ	フィリピン
151006	モヨウハタ	フィリピン
151007	オジロバラハタ	フィリピン
151008	クラカケヒラアジ	トリニダードトバゴ
151009	アオハタモドキ	トリニダードトバゴ
151010	オオサワラ	トリニダードトバゴ
151011	海産ナマズの種類	トリニダードトバゴ
151012	バラハタ	台湾

No.	種	採取地
151013	バラハタ	台湾
151014	オジロバラハタ	台湾
151015	オジロバラハタ	台湾
151016	アカマダラハタ	台湾
151017	クロホシフェダイ	タイ
151018	クロホシフェダイ	タイ
151019	コクテンヒレハタ	タイ
151020	オオモンハタ	タイ
151021	コクテンヒレハタ	タイ
151022	ミナミフェダイ	タイ
151023	チャイロマルハタor アオハタ	タイ
151024	ヨコシマサワラ	タイ

No.	種	採取地
151025	ヨコシマサワラ	タイ
151026	ミナミフェダイ	タイ
151027	フェダイor ナミフェダイ	台湾
151028	ゴマフェダイ	フィジー
151029	イッテンフェダイ	フィジー
151030	スジアラ	フィジー
151031	スジアラ	フィジー
151032	スジアラ	フィジー
151033	ヨコフェダイor ヒメフェダイ	フィジー
151034	アズキハタ	フィジー
151035	バラハタ	フィジー

No.	種	採取地
151036	コハクヒメジor ミナミヒメジ	フィジー
151037	チョウチョウコショウダイ	フィジー
151038	スジアラ	フィジー
151039	スジアラ	フィジー
151040	バラハタ	フィジー
151041	ニセクロホシフェダイ	フィジー
151042	ニセクロホシフェダイ	フィジー
151043	ニセクロホシフェダイ	フィジー
151044	バラフェダイ	フィジー
151045	アカマダラハタ	フィジー
151046	ドクウツボ	フィジー



2) シガテラ原因魚採捕海域における生物汚染調査

採集・購入した藻食動物
(志摩市、南伊勢町、尾鷲市)
季節的に試料確保

- ガンガゼ
- ウニ
- アワビ
- サザエ

いずれの試料からも
検出されなかった。



環境が渦鞭毛藻の生育に
適していない？

研究分担者と役割

臨床疫学班 『シガテラ発生実態の解析』

登田美桜(国立医薬品食品衛生研究所)

- 食中毒事件、届出外事例、臨床像の解析

分析班 『シガトキシンの解析手法開発』

大城直雅(国立医薬品食品衛生研究所)

- LC-MS/MS分析、細胞毒性試験、免疫学的試験

生物班 『沿岸海域の生物における汚染実態の解明』

石川 輝(三重大学大学院)

- シガトキシン類の産生生物(渦鞭毛藻)と、ベクター(魚類、底生生物)

毒性班 『シガトキシン類の毒性評価』

鈴木穂高(国立医薬品食品衛生研究所)

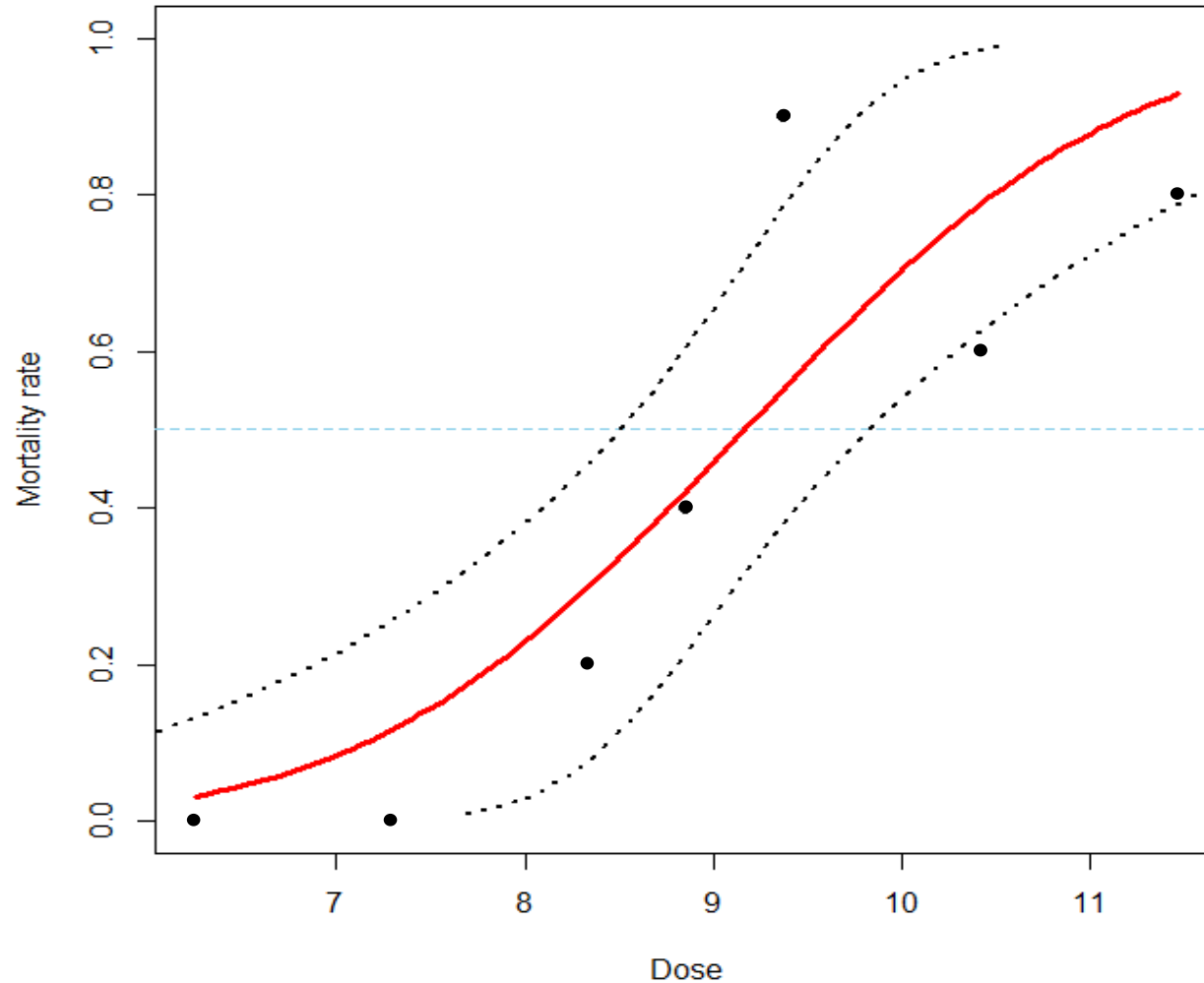
- CTXs類縁体ごとの毒性評価、投与経路による毒性評価

リスク評価班 『シガトキシン類のリスク評価、リスク管理アプローチの検討』

豊福 肇(山口大学)

- リスク推定、データギャップの特定、海外のリスク評価およびリスク管理措置の情報収集

CTX1Bのi.p.投与のLD₅₀値



CTX3Cの腹腔内投与によるLD₅₀ (24時間後と1週間後の比較)

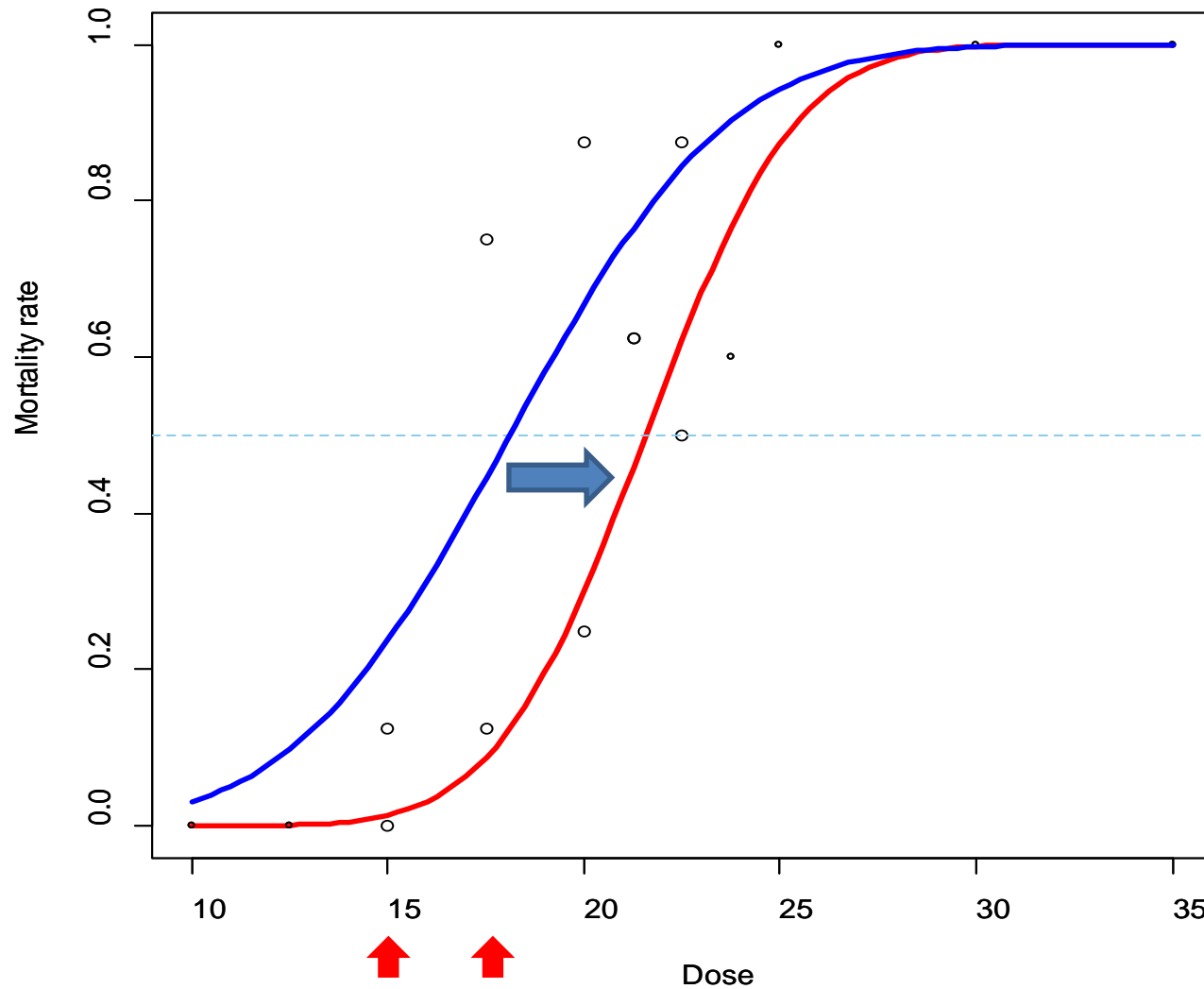
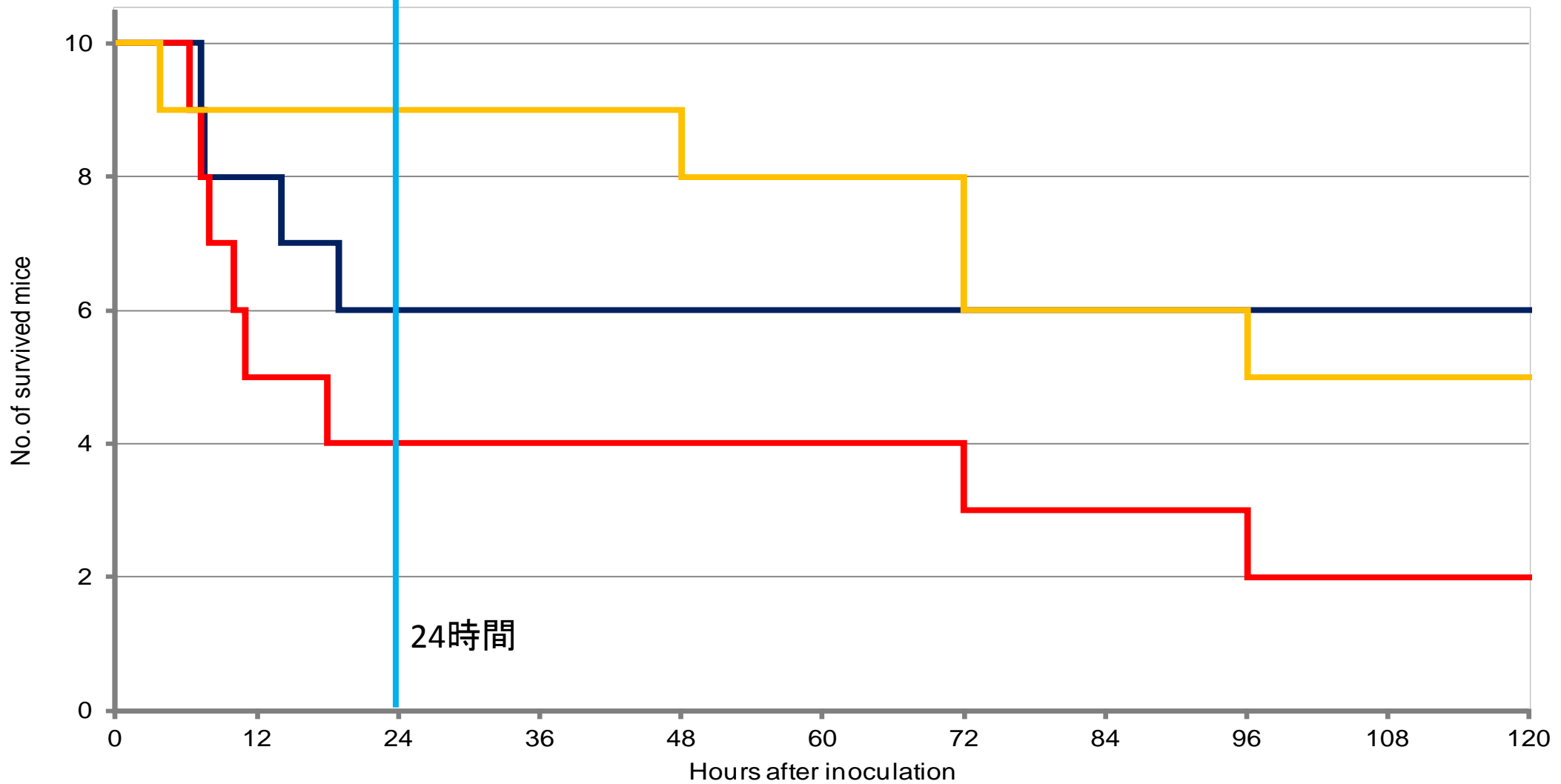


Fig. 1 Survival curves of CTX i.p.



CTX3Cでは、投与後24時間以降もマウスが死亡する。

研究分担者と役割

臨床疫学班 『シガテラ発生実態の解析』

登田美桜(国立医薬品食品衛生研究所)

- 食中毒事件、届出外事例、臨床像の解析

分析班 『シガトキシンの解析手法開発』

大城直雅(国立医薬品食品衛生研究所)

- LC-MS/MS分析、細胞毒性試験、免疫学的試験

生物班 『沿岸海域の生物における汚染実態の解明』

石川 輝(三重大学大学院)

- シガトキシン類の産生生物(渦鞭毛藻)と、ベクター(魚類、底生生物)

毒性班 『シガトキシン類の毒性評価』

鈴木穂高(国立医薬品食品衛生研究所)

- CTXs類縁体ごとの毒性評価、投与経路による毒性評価

リスク評価班 『シガトキシン類のリスク評価、リスク管理アプローチの検討』

豊福 肇(山口大学)

- リスク推定、データギャップの特定、海外のリスク評価およびリスク管理措置の情報収集

EFSA (2010)

- CTXsの毒性学的データベースは限られている, ほとんどが急性毒性試験
- CTXsの急性参照用量(ARfD)の設定を検討(CONTAM Panel)データが非常に限られているため設定は不可能
- 数か月経過後の再びく露で蓄積効果がありえる
⇒ ARfD では適切にヒトの健康を守るとは限らない
- 魚料理を1回摂取したときの、感受性のある人に影響を及ぼさないと予測される濃度は、 $0.01\mu\text{gP-CTX-1}$ 当量/kg魚類とみられる。(中毒症例に基づく)

米国食品医薬品庁 (FDA)

シガトキシンの対策レベル (Action Level)

- 太平洋産魚類 : 0.01ppb P-CTX-1当量
(注 P-CTX-1:CTX1B)
- カリブ海産魚類 : 0.1ppb C-CTX-1当量
(注 C-CTX-1:カリビアンシガトキシン-1)

主なリスク管理措置の例

FDA

- 管理基準: シガテラ毒に関して州から警告が出されている地域及び科学的知見によってシガテラ毒に関して問題があると指摘されている地域で漁獲された魚類でないこと。
- モニタリング: 受領した従業員が、漁獲地域をロットごとに漁獲した漁師に尋ねる。
- 改善措置: 漁獲地域を変更したことの証拠を得るまで、(管理基準を満たしていない魚を)供給した業者の供給品の使用を拒否する。

EU

- 現在、EUにはCTXsに対する規格基準は存在しない。
- EU 規則のもとで、シガトキシンまたは筋肉を麻痺させる毒素等を含む魚の製品を市場で販売は禁止されている。(Regulation 853/2004/EC; Regulation 854/2004/EC).

フランス領ポリネシア

以下の魚類の販売は違法。

- ・ハタ科: スジアラ、マダラハタ
- ・フエダイ科: バラフエダイ、イッテンフエダイ、ナミフエダイ
- ・ベラ科: メガネモチノウオ
- ・カマス科: オニカマス(ドクカマス)
- ・ニザダイ科: サザナミハギ
- ・ウツボ科: 全てのウツボ
- ・モンガラカワハギ科 全てのモンガラカワハギ

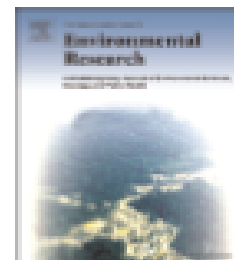
フランスチームの評価



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Environmental Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envres



Contribution to the risk characterization of ciguatoxins: LOAEL estimated from eight ciguatera fish poisoning events in Guadeloupe (French West Indies)

Virginie Hossen^a, Lucia Soliño^b, Patricia Leroy^a, Eric David^c, Pierre Velge^d, Sylviane Dragacci^{a,*}, Sophie Krys^a, Harold Flores Quintana^e, Jorge Diogène^b

^a Université Paris-Est, ANSES-Laboratory for Food Safety, National Reference Laboratory for the Control of Marine biotoxins, 14 rue Pierre et Marie Curie, 94701 Maisons-Alfort, France

^b Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries (IRTA), Ctra. Poble Nou km 5.5, Sant Carles de la Rapita, Spain

^c Ministry of Agriculture, Direction de l'Alimentation de l'Agriculture et de la Forêt de Guadeloupe, Abymes, France

^d Ministry of Agriculture, General Directorate for Food, Paris, France

^e U.S. Food and Drug Administration (FDA), Division of Seafood Science and Technology, Gulf Coast Seafood Laboratory, 1 Iberville Drive, Dauphin Island, AL 36528, USA



疫学情報

- すべてグルドグループ海域で採れた魚を喫食
- 詳細な調査ができたのは12中毒、41名の患者 (Table1)
- 患者年齢: 3から71歳
- 症状: 感覚異常 (72%)、四肢の知覚異常 (64%)、下痢 (67%)、腹部痙攣 (64%)、嘔吐 (56%)、脱力感 (44%)、吐き気 (22%)、腫脹 (28%)、掻痒 (19%)。
- 喫食量: 患者の50%は100~200 gを喫食
- 魚種: Lutjanus (8 例), Caranx (3 例), Mycteroperca (1 例)。
- 潜伏期間: 魚喫食後 2~9.5 時間。
- 調査を強化: 魚の喫食量、残品の分析
- 質問票: 患者数、発症日、特定された症状、症状の重篤性、回復するまでの時間、可能なら喫食魚量、患者の個人情報 (年齢、性別、体重)

LOAEL

LOAEL: 48.4pgP-CTX-1eq/.kg 体重
4.2 ng P-CTX-1 eq./人

52歳 (男性)

体 重 : 87 kg

喫食量 : 100 g

CTXs濃度 : 0.0421 μ g P-CTX-1eq/kg

64.2 pg P-CTX-1eq./kg bwで発症

LOAELは、FDA guidance levels

(0.01 mg P-CTX-1eq/kg fishとも整合性あり)

沖縄の症例からのLOAEL計算

期間: 昭和62年～平成25年

事例: 沖縄県衛生環境研究所に検査依頼されたシガテラ事例
保健所作成の食中毒調査票等

事例29件、有症者113名、無症者27名、不明1名

- 原因食品中のCTXs毒力(MU/g)が判明している
- 原因食品の摂取量推定が可能な症例
- 1MU = 7 ng CTX1B 当量として算出
- 文科省H21年度体力・運動能力調査結果の平均体重を適用

最少発症量

12 MU/人 (84 ng CTX1B当量/人).....事例2症例2

1.6 ng CTX1B 当量/kg体重.....事例2症例1

管理措置として可能性のあるもの

- 魚種指定による禁止
 - バラフエダイ、イッテンフエダイ、バラハタ、イシガキダイ
 - これらの禁止した場合の影響は？
- 魚の大きさによる規制
 - 疫学データに基づく体長または体重規制
- 魚種と大きさの組合せ

ま と め

- 本課題については、2年間という短期間ではあったが、シガテラに関する課題と新知見を得ることができた
- 海外試料の入手や連携体制を構築することができた
- 本州におけるイシガキダイによるシガテラは環境的要因によりホットスポットが存在することが示唆される
- 本課題のアプローチや成果は、貝毒やフグ毒など
他の自然毒のリスク評価に応用できるプロトタイプ

「二枚貝中のオカダ酸群」の食品健康影響評価について

食品安全委員会は、厚生労働省からの要請を受け、「二枚貝中のオカダ酸群」について食品健康影響評価（リスク評価）を行いました。

COLUMN

本評価の今後の課題

自然毒リスク評価に必要なこと

共に考えよう、食の科学。

食品安全

食品安全委員会季刊誌

2014
40
平成26年10月発行
(年4回発行)

特集
「二枚貝中のオカダ酸群」の食品健康影響評価

ホットピックス
第41回
日本毒性学会学術年会
平成26年度
食品健康影響評価
技術研究成果発表会

リスクコミュニケーション
第9回
食育推進全国大会
「訪問学習」
食の安心・安全フォーラム

キッズボックス
季節の伝統食（秋・冬）

内閣府 食品安全委員会

本評価を行うにあたり、利用可能な毒性データ及び疫学データが限られていました。今後、次のような知見、データが収集されることにより、より詳細な食品健康影響評価が可能になると考えています。

- 長期毒性試験を含む各種毒性試験のデータ
- 下痢性貝中毒発症者の体重、二枚貝の喫食量及び貝毒摂取量等の詳細な疫学データ
- 貝種ごとの二枚貝の喫食量及び喫食頻度に関するデータ
- 国内流通二枚貝全体におけるオカダ酸群の濃度分布を推計するための実態調査データ

食中毒発生時の

- 発症者の体重
- 喫食量
- 原因物質の摂取量

食品中の

- 自然毒含有量調査

低水分含量食品中における食中毒細菌（サルモネラ，腸管出血性大腸菌）の菌数変動および生存確率予測モデルの開発

小関 成樹（こせき しげのぶ） 北海道大学 准教授



1996年3月 北海道大学農学部卒業
1998年3月 北海道大学大学院農学研究科修士課程修了
1998年4月 三栄源エフ・エフ・アイ株式会社
2002年3月 北海道大学大学院農学研究科生物資源生産学専攻博士課程修了（博士（農学））
2003年4月 日本学術振興会特別研究員（独立行政法人食品総合研究所）
2005年2月 独立行政法人食品総合研究所研究員
2008年2月 農研機構 食品総合研究所 主任研究員
2010年3月 タスマニア大学農学部 客員研究員
2013年8月 北海道大学大学院農学研究院 准教授（現職）
2010年3月 第14回 安藤百福賞 発明発見奨励賞

Editorial Board member (Journal of Food Protection / International Journal of Food Microbiology / Applied and Environmental Microbiology)、内閣府食品安全委員会微生物・ウイルス専門調査会専門委員、内閣府食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ専門委員

<研究成果概要>

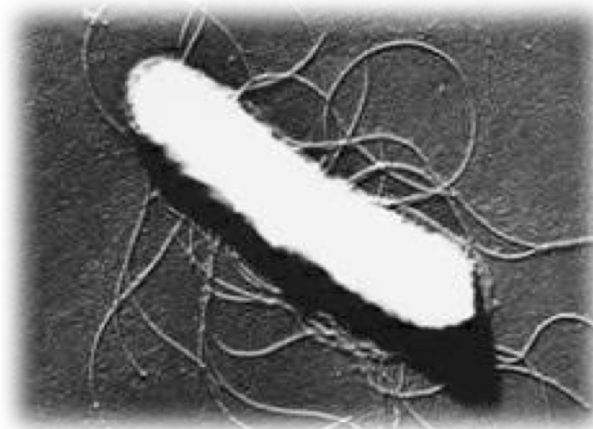
本研究では低水分活性食品（いわゆる乾き物）におけるサルモネラ属菌および腸管出血性大腸菌の生存／死滅に及ぼす水分活性（Water activity, a_w ）の影響を詳細に検討した。*Salmonella enterica* 4血清型（*S. Stanley*, *S. Typhimurium*, *S. Chester*および *S. Oranienburg*）と腸管出血性大腸菌3血清型（*Escherichia coli* O26, *E. coli* O111および *E. coli* O157:H7）を対象として、水分活性（ a_w 0.22～0.93）が当該細菌の生存に及ぼす影響を、食品成分の影響を排除したプラスチック表面上および食品表面上の両面から検討した。細菌集団の食品表面上とプラスチック表面上における生残の結果から、サルモネラおよび腸管出血性大腸菌の死滅に及ぼす a_w の影響は $0.22 < a_w < 0.68$ においては認められないことが明らかになった。この結果は、従来考えられてきた a_w と細菌の死滅速度との間に何らかの関係性がある、といった見解に反する新たな知見である。また、 $a_w = 0.93$ において顕著な死滅速度の増大を見出したことは、これまでの知見からは想定できない新規な結果である。 a_w が比較的高い（ $a_w = 0.8$ 程度）食品上で細菌の死滅が速い傾向は、他の研究結果においても報告がある。プラスチック表面上における生残結果とも合致することから、細菌は増殖限界程度の高い a_w 環境下（ $a_w = 0.9$ 程度）において、死滅が速くなることを明らかにした。

サルモネラおよび腸管出血性大腸菌の死滅挙動に対する a_w の影響は限定的であり、 a_w を死滅挙動の予測のための環境因子とするのは不相当と考えられた。一方で、保存温度の影響が明確に認められたことから、死滅挙動の数値モデル化において保存温度を関数としてモデル化することで、保存温度の情報から死滅挙動の予測推定を検討した。しかし、プラスチック表面上における生残とそれぞれの食品表面上での生残を比較すると大きな差異が認められた。食品上に付着した細菌は a_w の影響以外の食品成分の影響が大きいことが示唆された。今後は、低 a_w 食品として包括的に検討するのではなく、個別の食品（あるいは食品グループ）毎に食品成分の影響を加味した検討が課題である。

他方、個々の細菌細胞レベル（single cell）での生存／死滅の確率予測を検討した結果、実験で供した7血清型すべてにおいて、指数関数により、乾燥時間をパラメータとする生残確率の変化を記述するモデルを構築できた。本モデルより任意の乾燥時間において細菌の生残確率の分布を表記することが可能となった。また、全ての条件で細菌集団の生残確率推移を累積ガンマ分布でフィッティングが可能であり、細菌集団が死滅に至る時間のばらつきをガンマ分布で記述できた。温度が低いほど細菌集団の生残時間が長く、細菌集団が死滅に至る時間のばらつきが大きかった。本研究で示した細菌集団が死滅に至る時間のばらつきは、ランダムな細菌挙動を加味した予測を可能とし、少数の細菌で感染する食中毒のリスク評価に活用できる。

以上の結果から、低水分活性食品におけるサルモネラおよび腸管出血性大腸菌の食中毒リスクを推定するために必要な、細菌数の変化ならびに、少菌数における細菌の死滅確率のばらつきを的確に推定することを可能とした。これらの知見は今後の低水分活性食品におけるサルモネラおよび腸管出血性大腸菌のリスク評価のばく露評価において極めて重要な役割を果たすことが期待される。

低水分含量食品中における食中毒細菌 (サルモネラ,腸管出血性大腸菌)の菌数変動および 生存確率予測モデルの開発

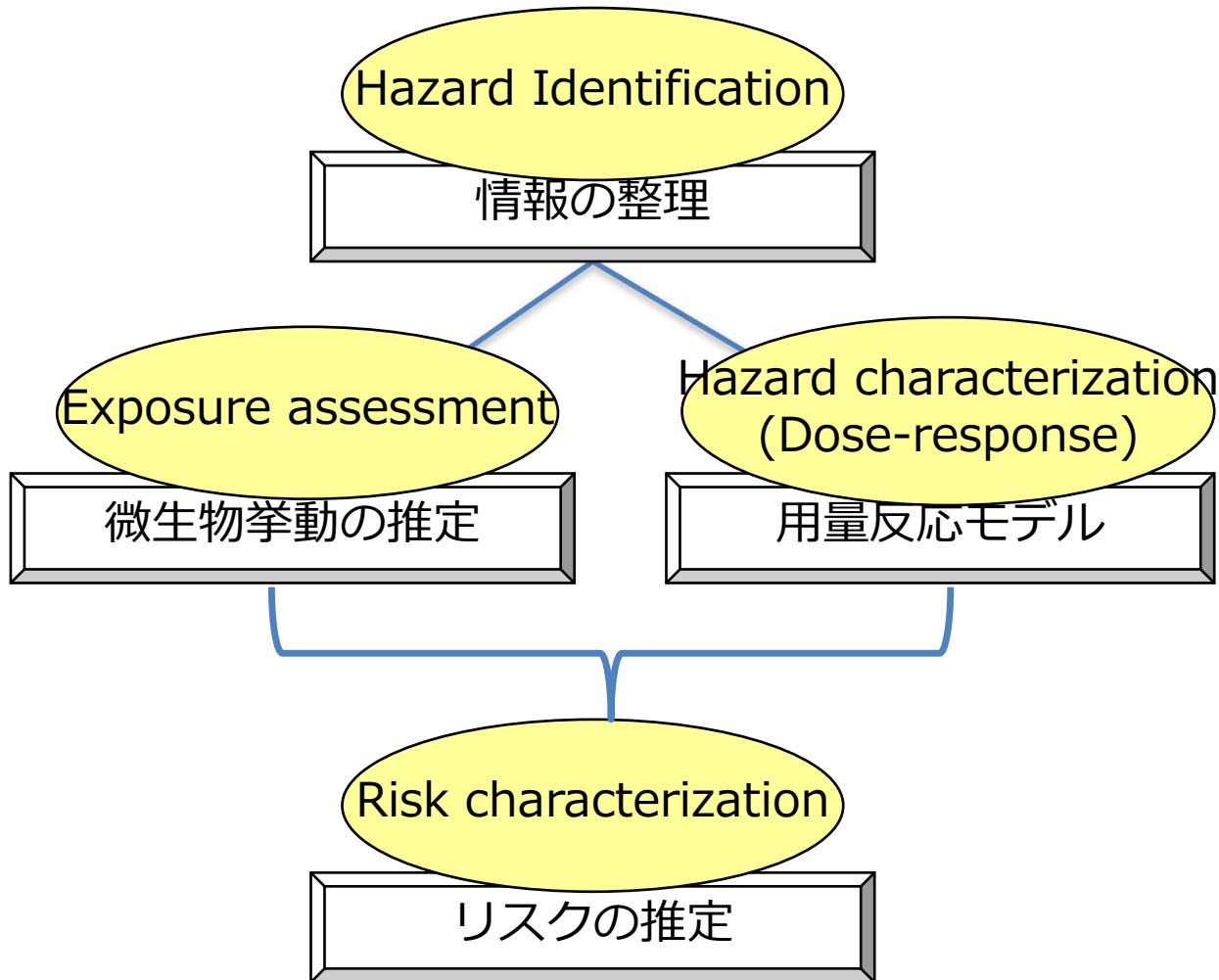


北海道大学大学院農学研究院

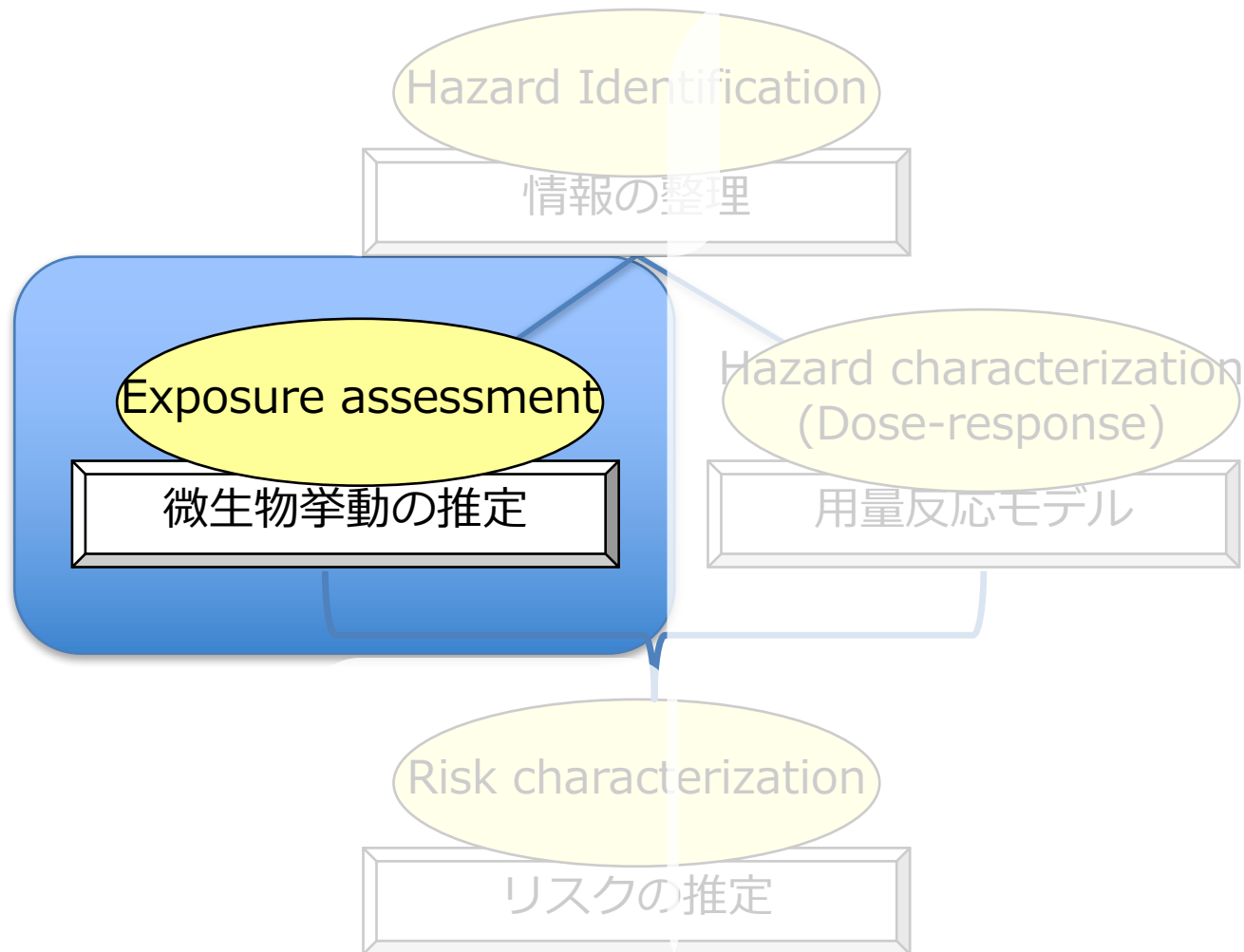
こせき しげのぶ
小関 成樹



リスク評価における 本研究のターゲットは？



リスク評価における 本研究のターゲットは？



本研究の目指したこと



低水分活性環境／食品における
サルモネラおよび腸管出血性大腸菌の生残挙動の解明



細菌集団としての生残挙動の数理モデルの開発



個々の細菌細胞の挙動の違いを確率的に捉えるための
数理モデルの開発



低水分活性環境／食品における サルモネラおよび腸管出血性大腸菌の 生残挙動の解明

背景：低水分活性食品とは？

低水分活性食品 \equiv 乾き物
(Water activity, a_w)

大規模食中毒事故が世界中で多数報告



チョコレート
イギリス, ドイツ



アーモンド
アメリカ



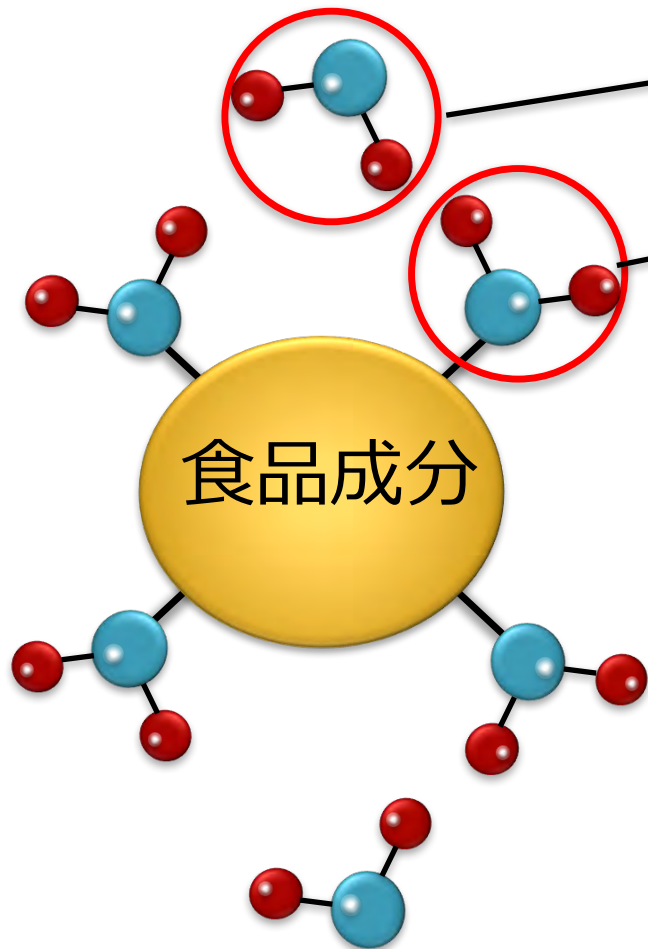
イカの燻製
日本(青森)

7,315 件の食中毒事故が報告 (Sofia, 2014)

2007 - 2012

背景：水分活性（Water activity, a_w ）とは？

水分活性とは食品に含まれる自由水の割合



自由水：微生物が利用**可能**

結合水：微生物が利用**不可能**

$$0 < a_w < 1$$



$$a_w = 0.43$$



$$a_w = 0.98$$

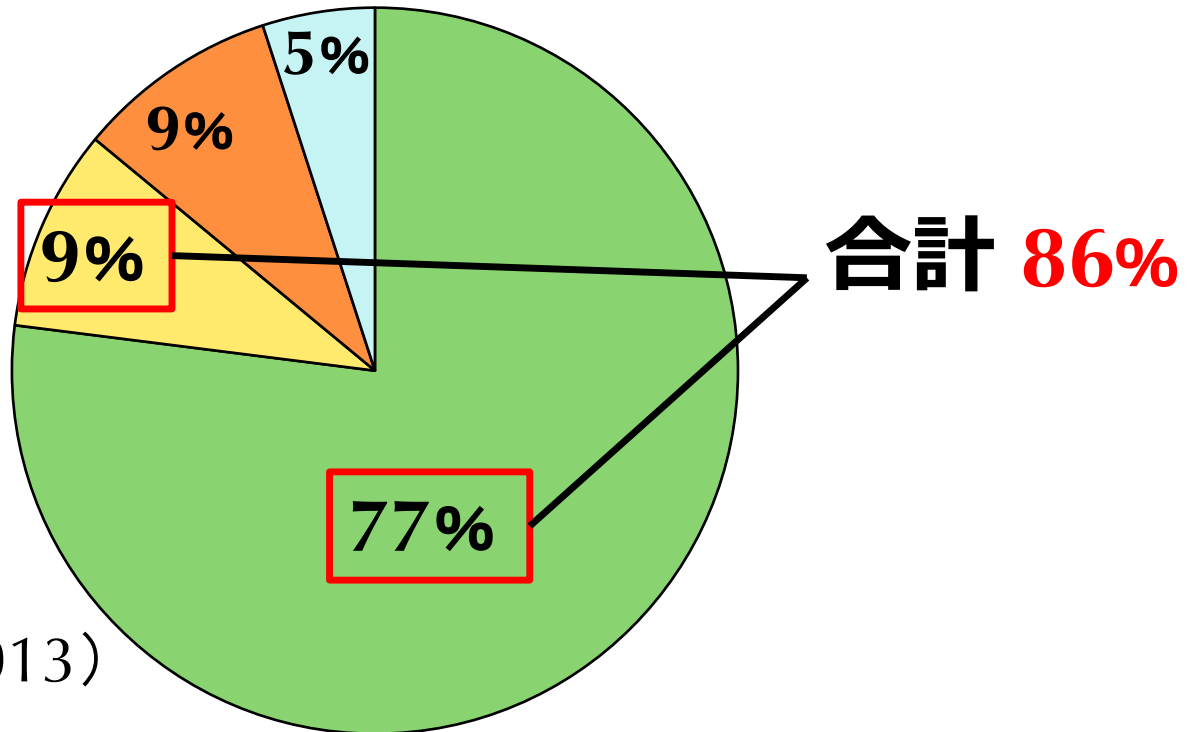
背景：問題となっている細菌は？

☆ **サルモネラ** (*Salmonella enterica*)

☆ **腸管出血性大腸菌** (enterohemorrhagic *Escherichia coli*, EHEC)

- **1~100 個**程度の少量でも感染成立
- 他の菌よりも**重篤度が高く、致死率も高い**

■ *Salmonella* ■ EHEC ■ *S.aureus* ■ the others



(Beuchat et al., 2013)

背景： a_w と細菌の死滅との関係性は？

a_w が低いほど、**死滅速度が減少**

(Lian et al., 2015, Park and Beuchat, 2000)



a_w が低いほど、**死滅速度が増加**

(Deng et al., 1998, Rojas et al., 2013)



サルモネラと
腸管出血性大腸菌に対する
 a_w の影響は未解明

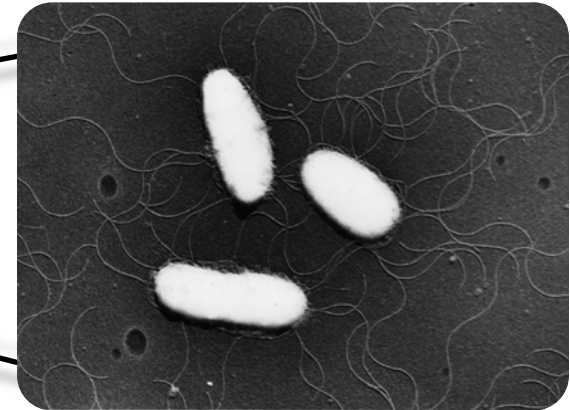
背景：これまでの研究の問題点は？

食品上での死滅挙動の検討

a_w の影響？ / 食品成分の影響？



サルモネラ



腸管出血性大腸菌



研究全体の目指す目標

食中毒菌の死滅 = $f(a_w)$



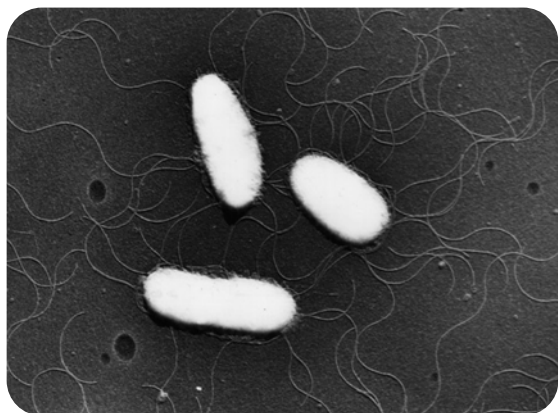
低 a_w 食品での食中毒リスクの推定



具体的なリスク管理措置の提言

本研究の目的

サルモネラと腸管出血性大腸菌の死滅における食品成分の影響を排除した正味 a_w の影響の解明



サルモネラ

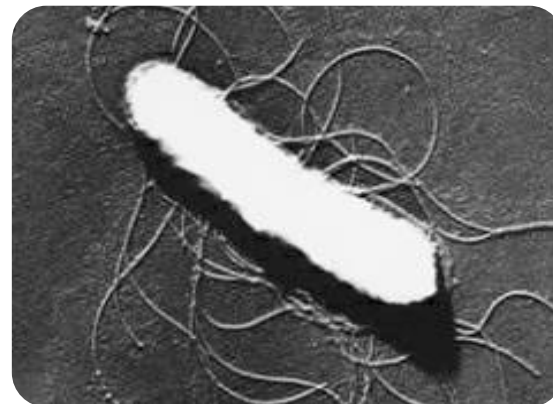
serotype

S. Stanley

S. Typhimurium

S. Chester

S. Oranienburg



腸管出血性大腸菌

serotype

***E. coli* O26**

***E. coli* O111**

***E. coli* O157:H7**

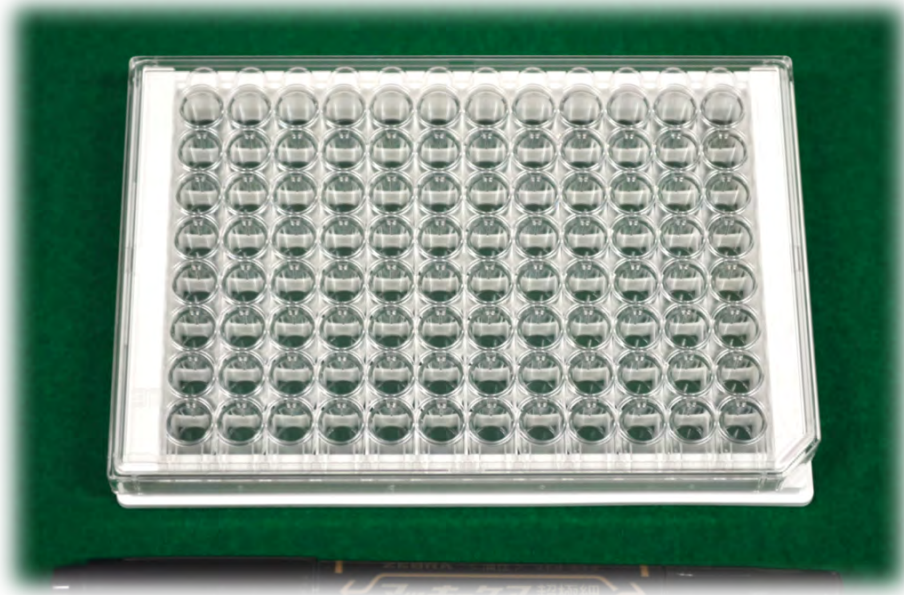
※ 全て過去に食中毒を引き起こした菌株

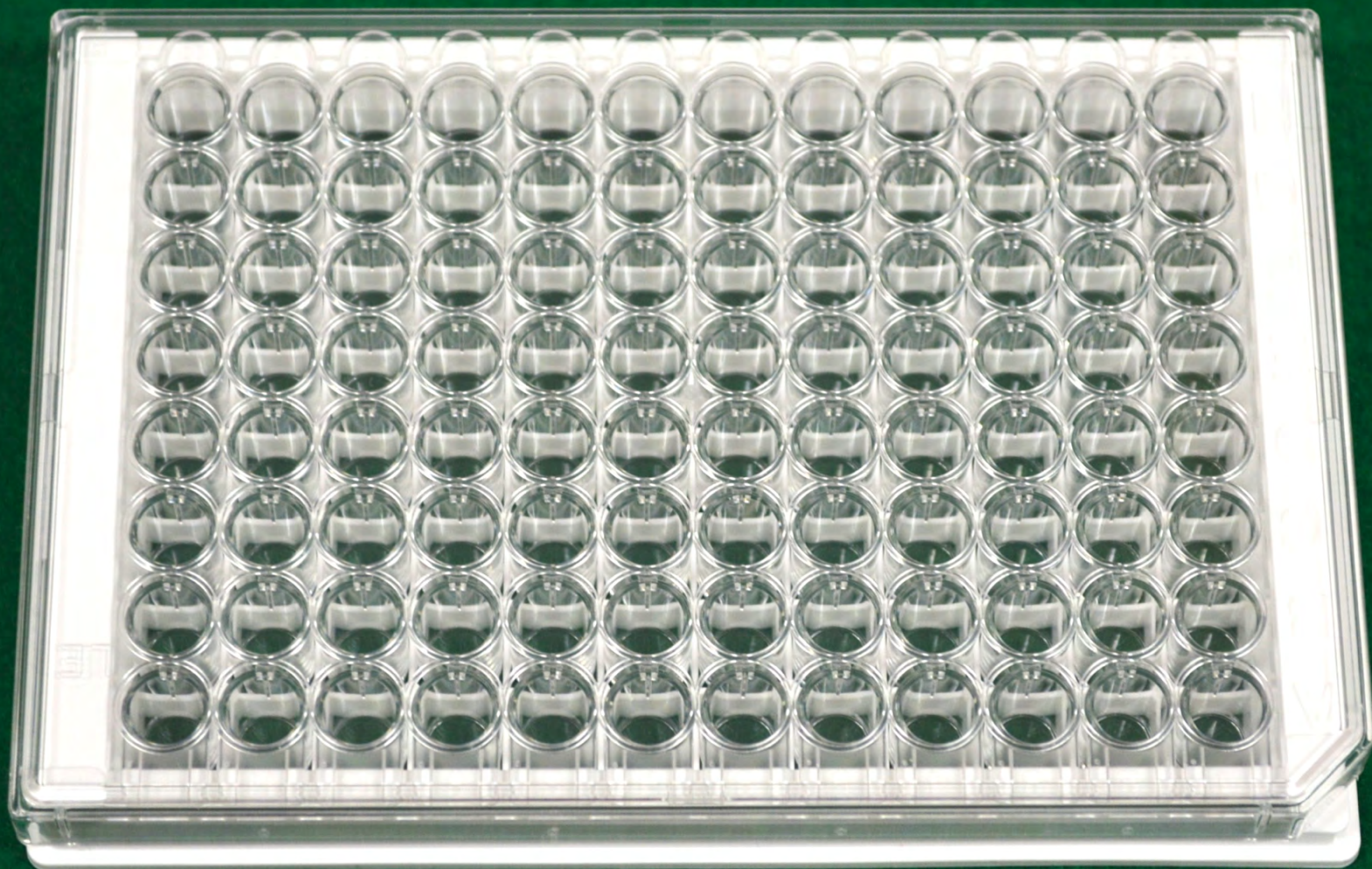
- **プラスチックプレートに細菌を付着させる実験**

食品成分の影響を排除して 細菌の死滅挙動を評価

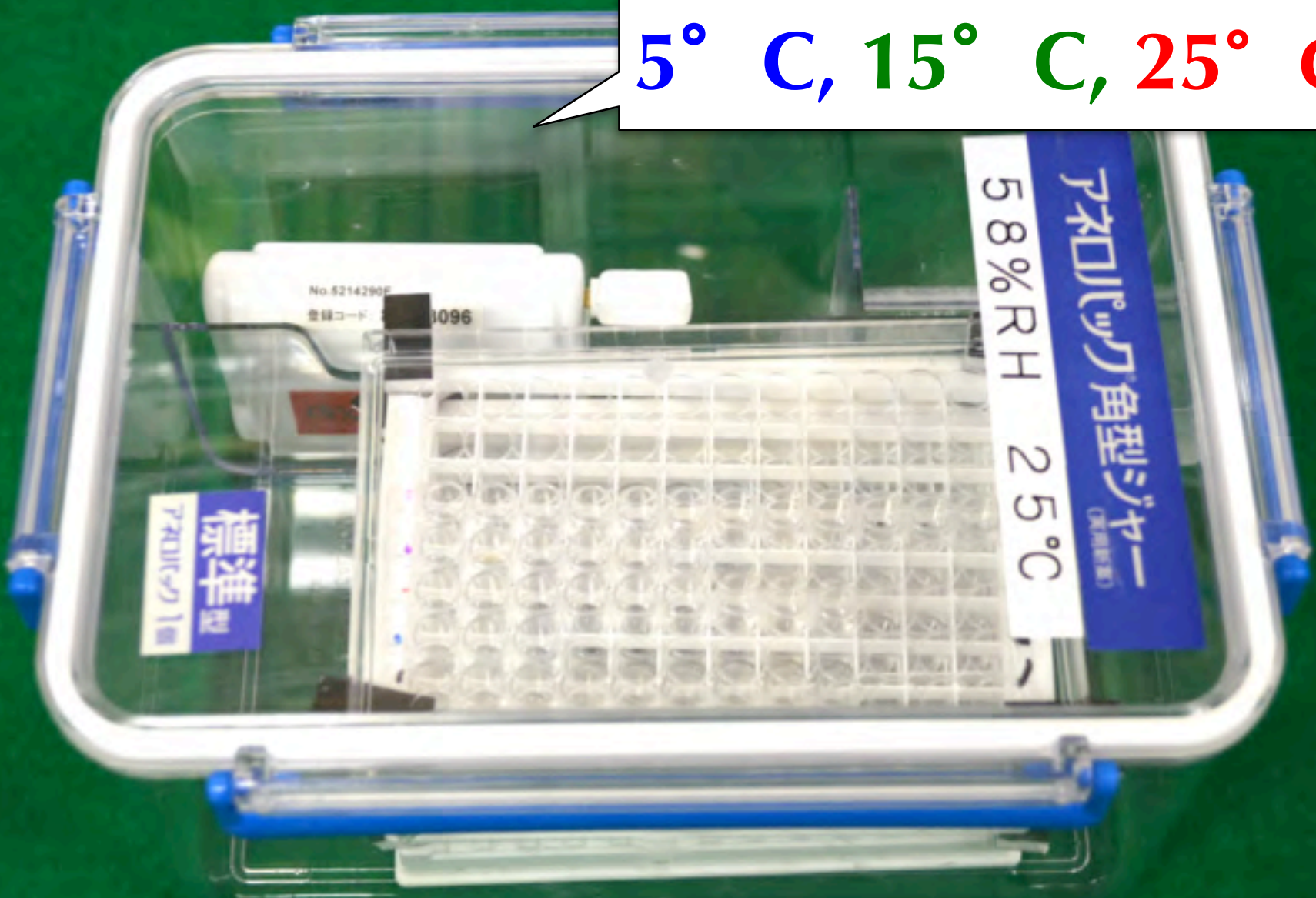
- **実際の食品に細菌を付着させる実験**

プレート上の実験結果と一致するのか比較検討





5° C, 15° C, 25° C



$a_w = 0.22, 0.43, 0.58, 0.68, 0.93$



$$a_w=0.43$$



$$a_w=0.60$$

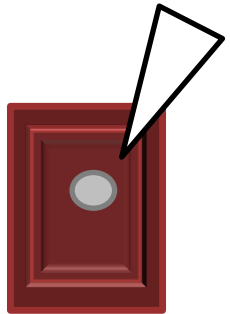


$$a_w=0.93$$

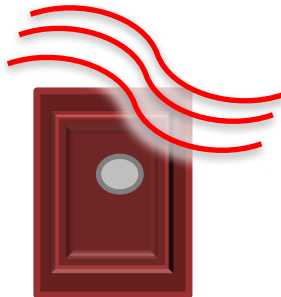
- 世界中で食されている食品
- 過去に食中毒事例の報告がある食品

方法：接種方法

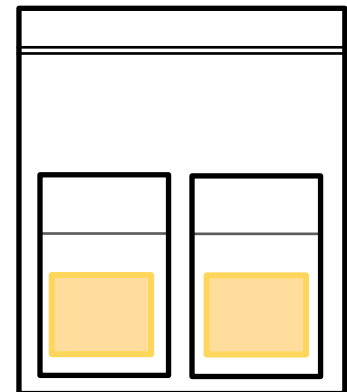
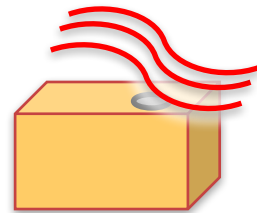
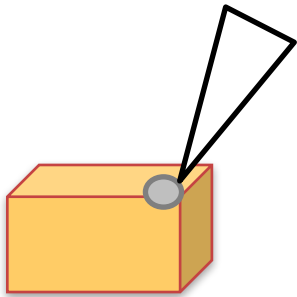
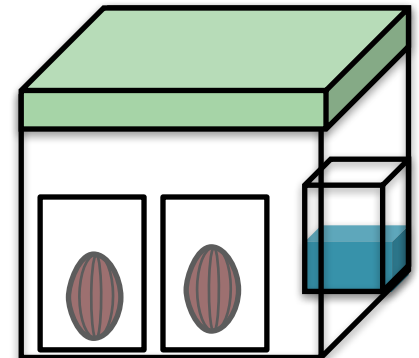
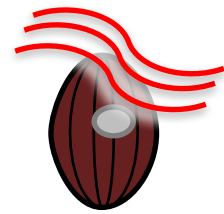
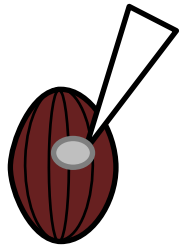
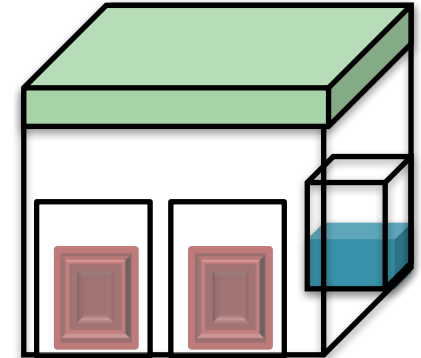
菌液付着



風乾



保存





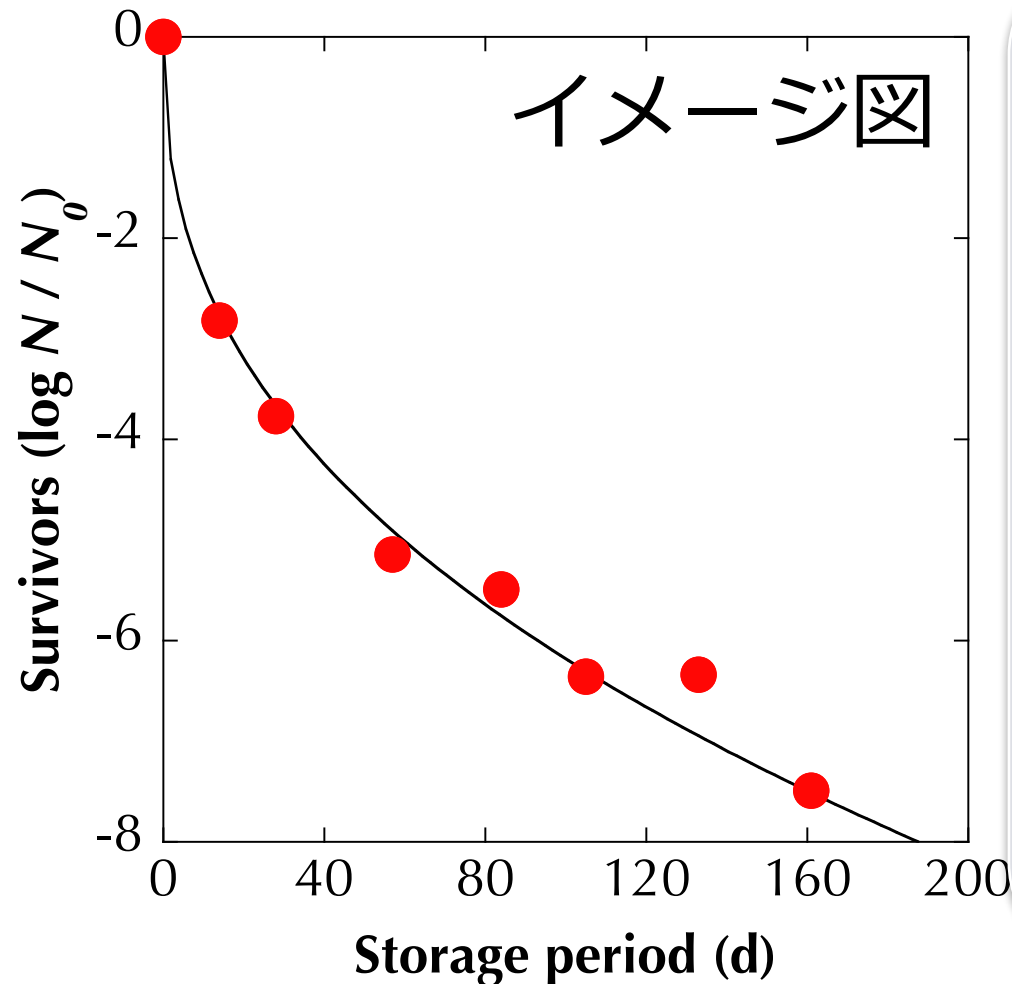
437

NEPTUNE





実際の菌数ではなく、細菌の死滅の割合で評価



Weibull モデル

$$\log \frac{N(t)}{N_0} = -b \times t^n$$

N_0 : 初期菌数

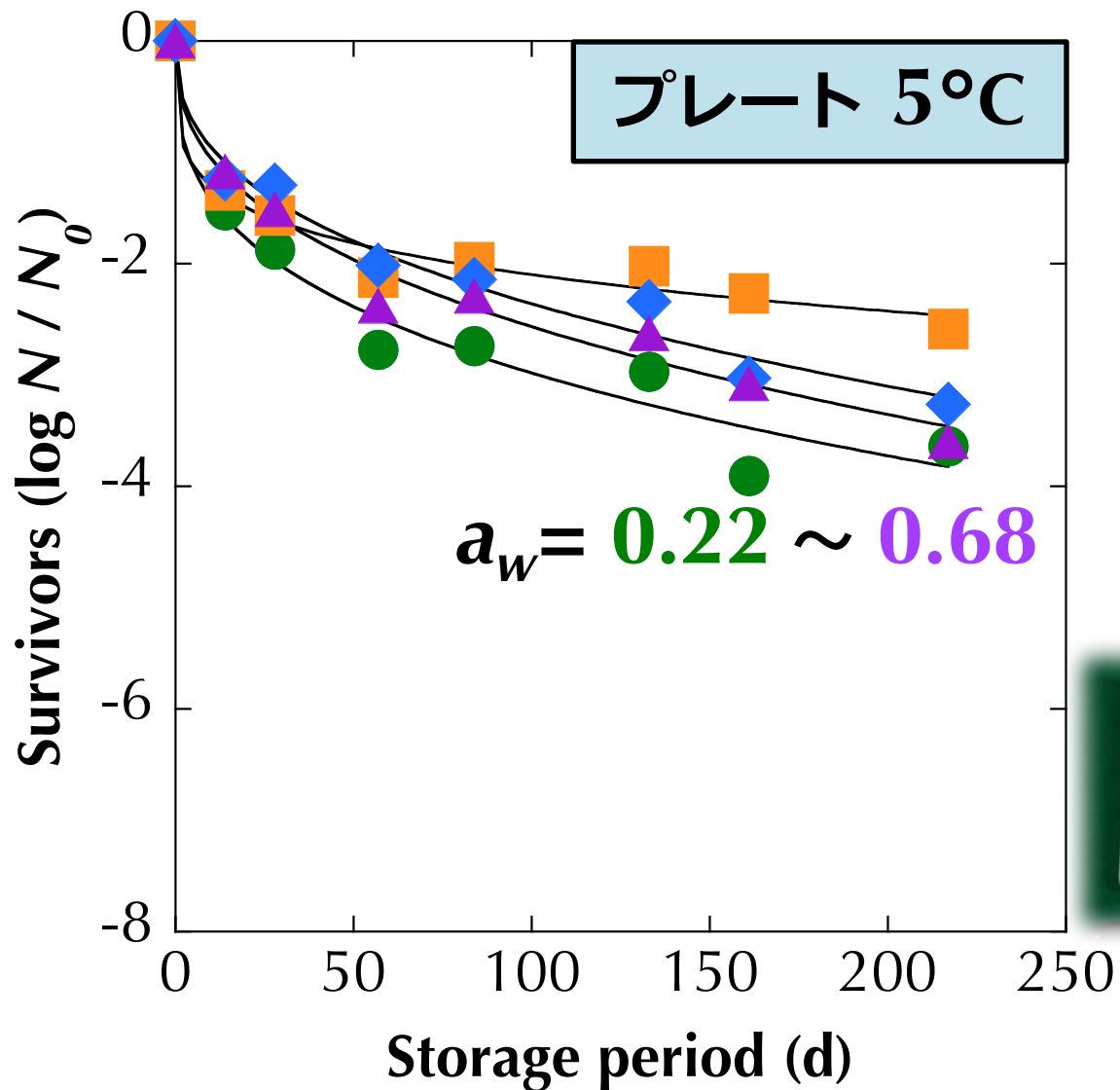
b : 速度係数

n : 形状係数

t : 経過日数

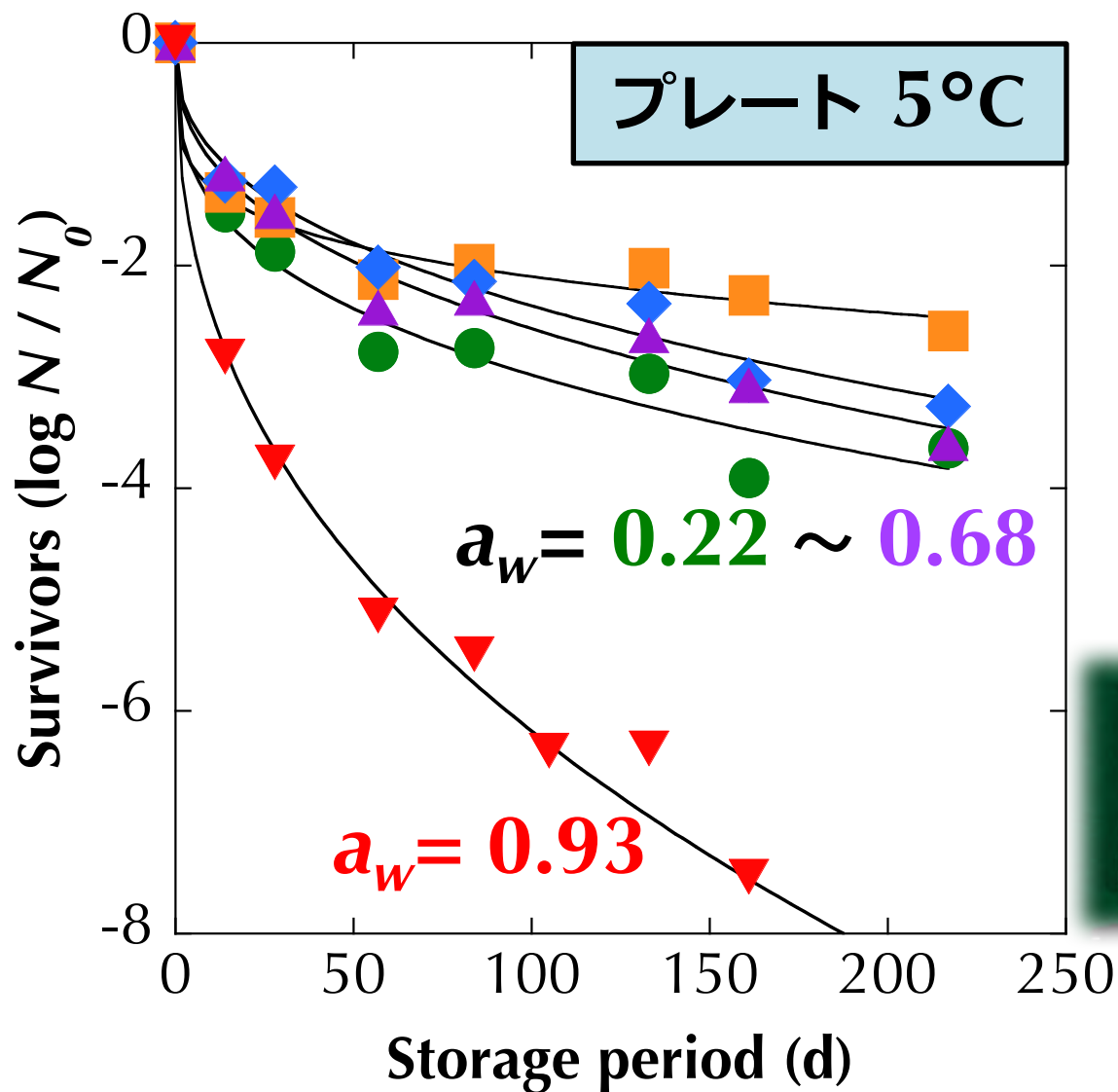
$N(t)$: 時間 t における生菌数

$a_w(0.22 \sim 0.68)$ の影響は限定的

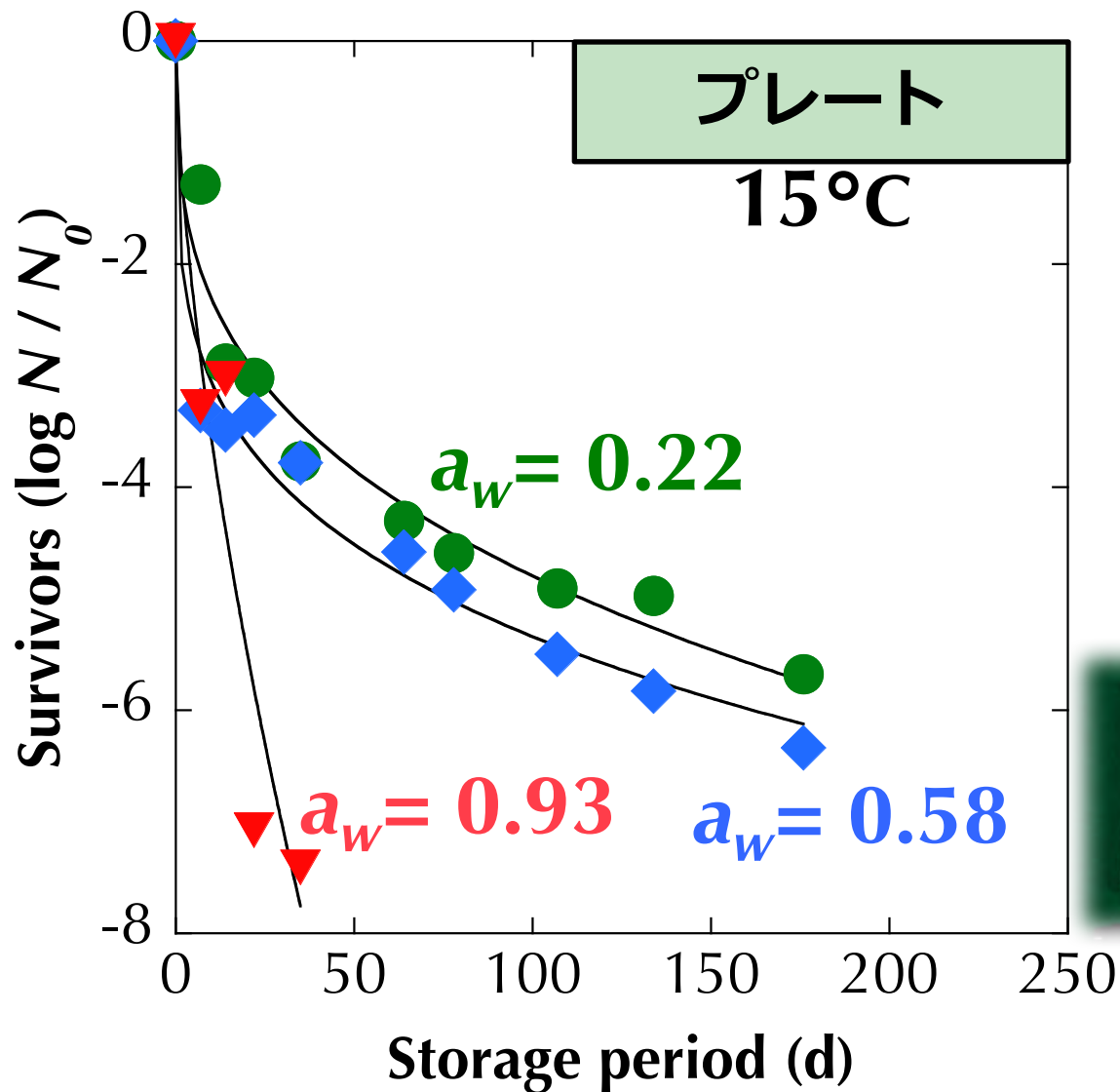


結果と考察：S. Typhimurium の死滅挙動

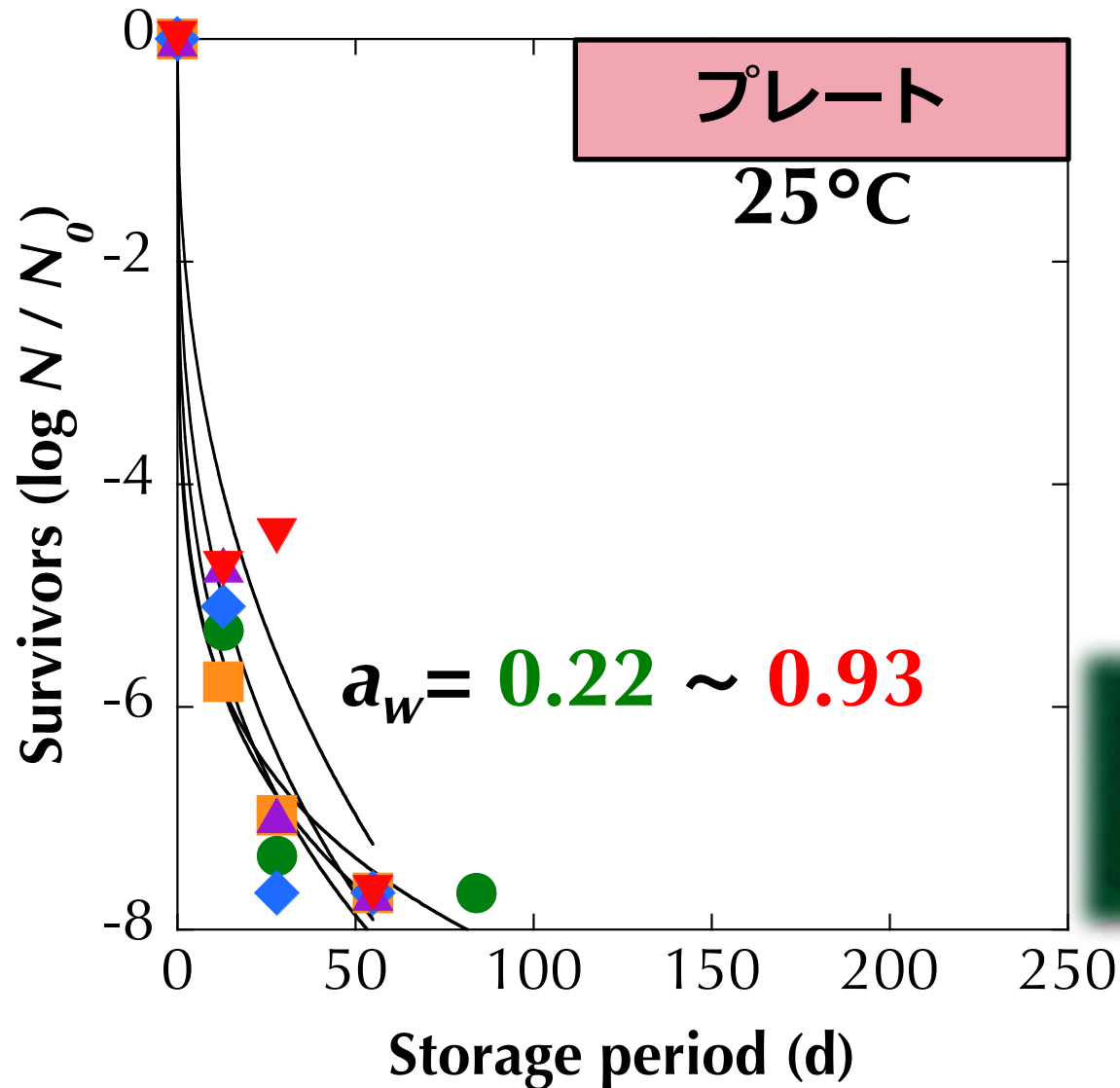
$a_w = 0.93$ 死滅が急速



$a_w(0.22\sim0.58)$ の影響は限定的



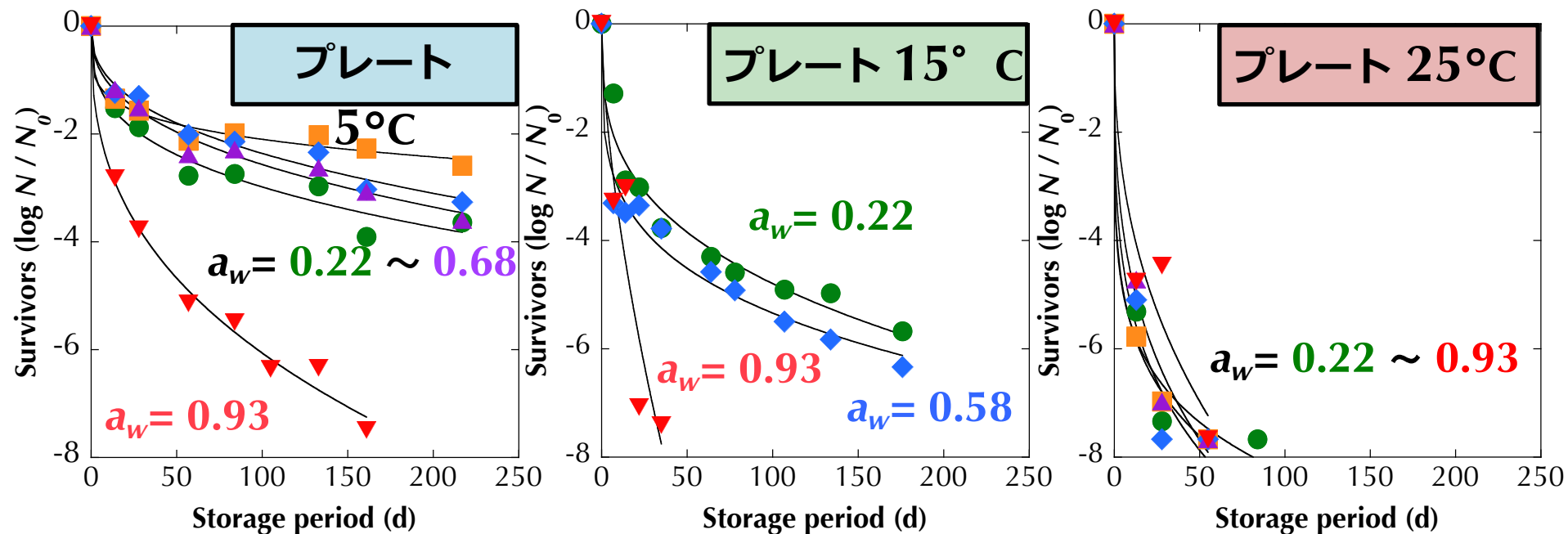
a_w の影響なし



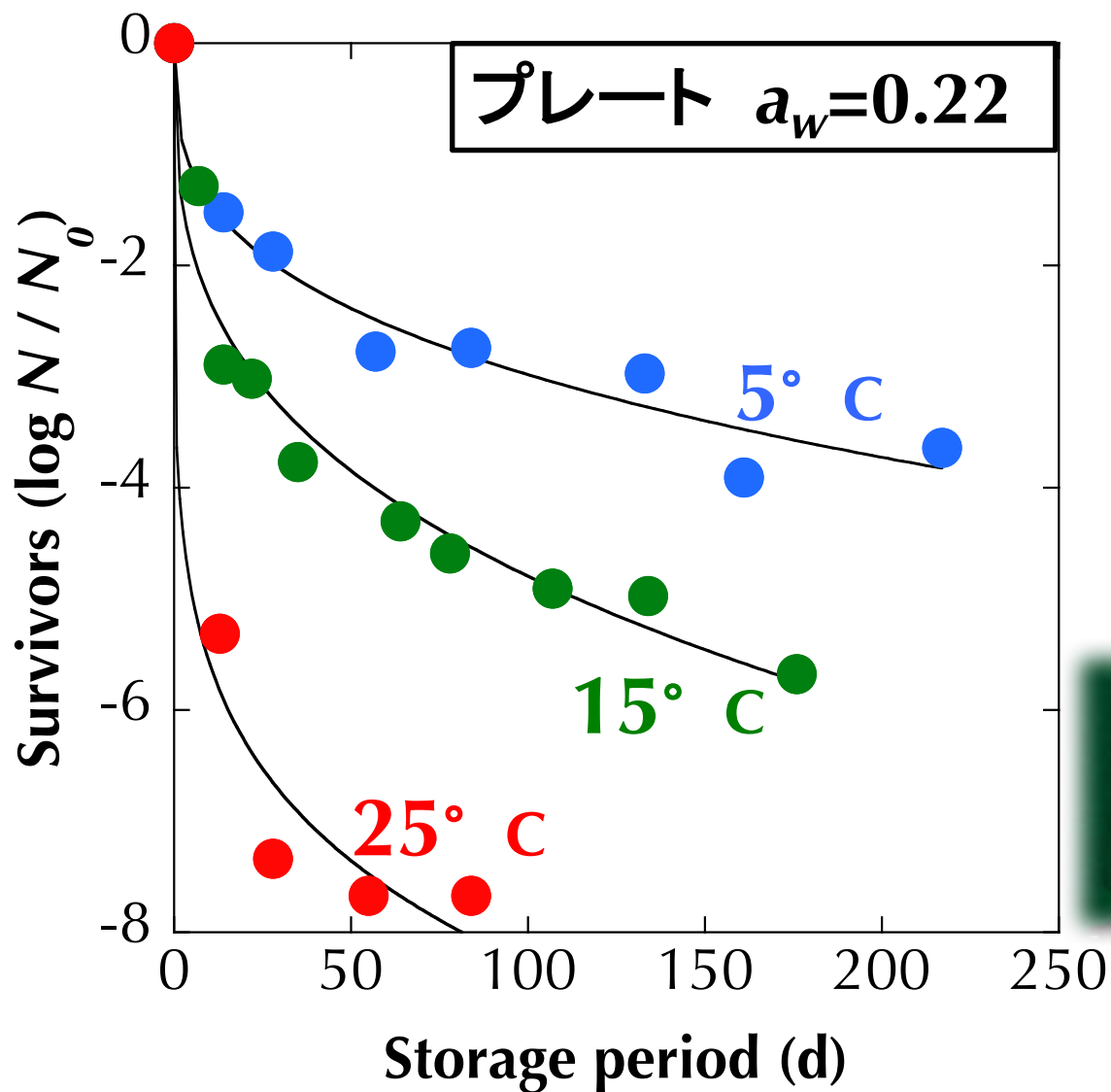
死滅挙動に対する a_w の影響を解明

$a_w = 0.22 \sim 0.68$ 温度によらずで死滅に影響無し

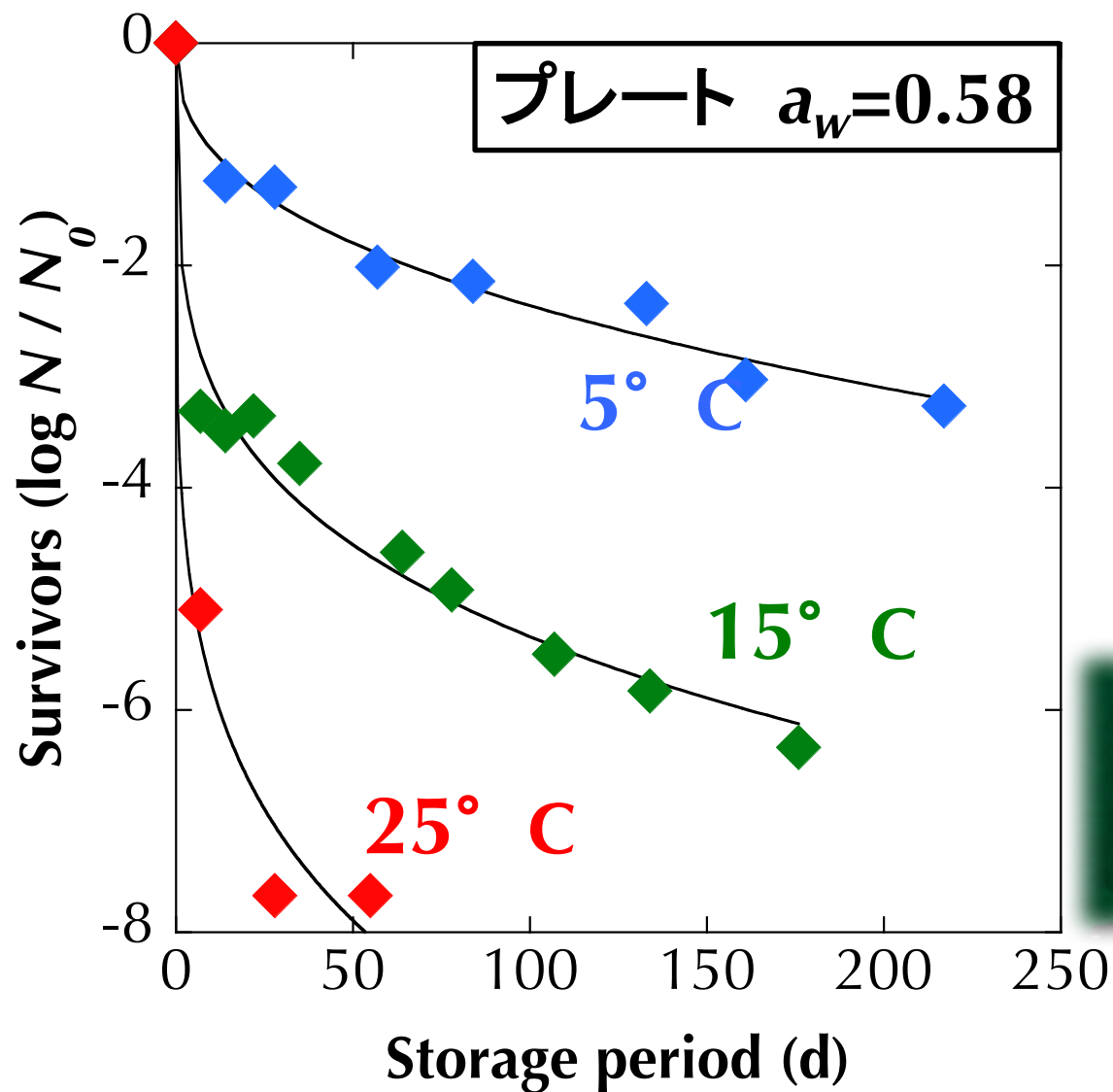
$a_w = 0.93$ において死滅速度が増大



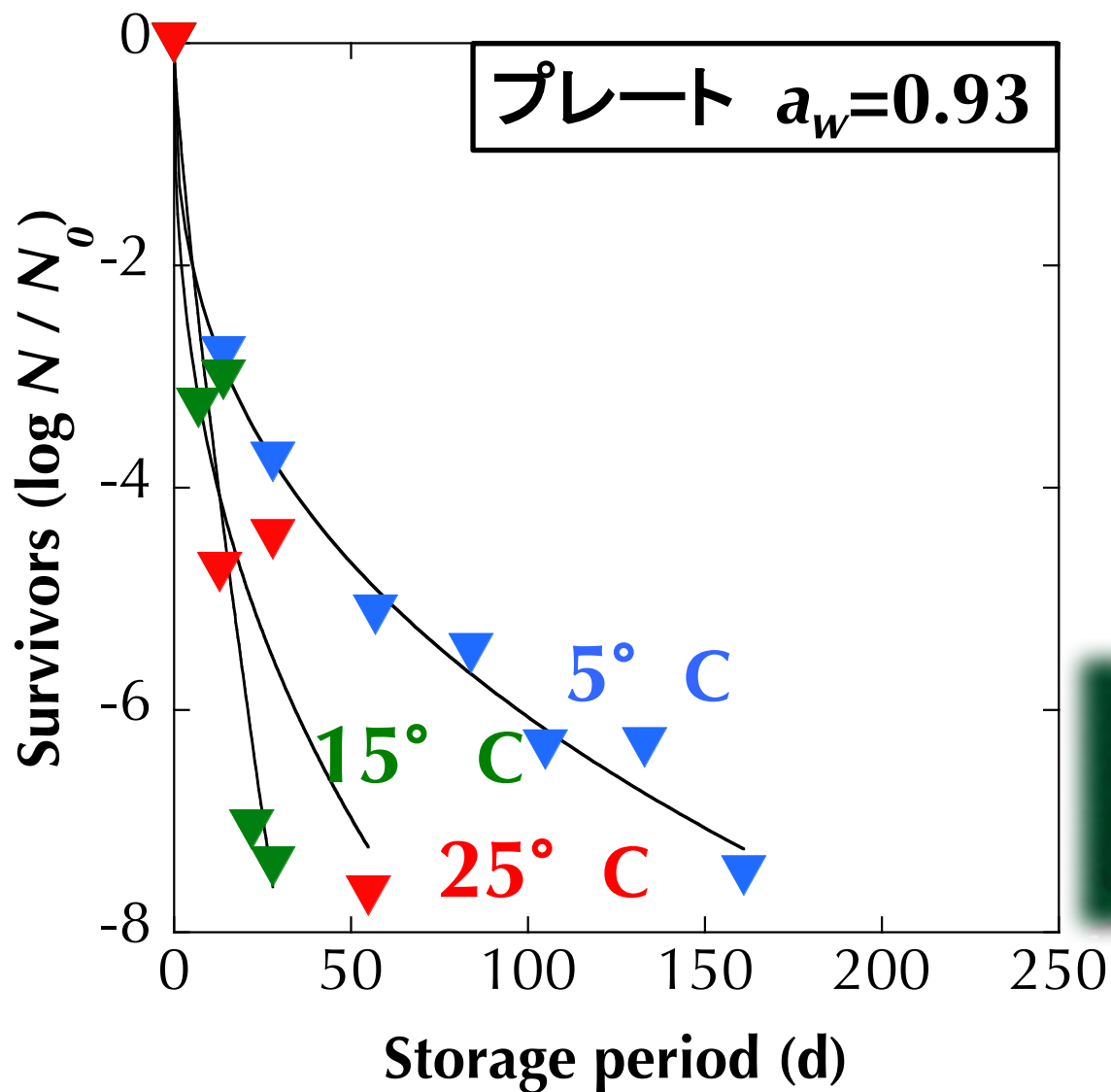
冷蔵保存で死滅が遅い



冷蔵保存で死滅が遅い

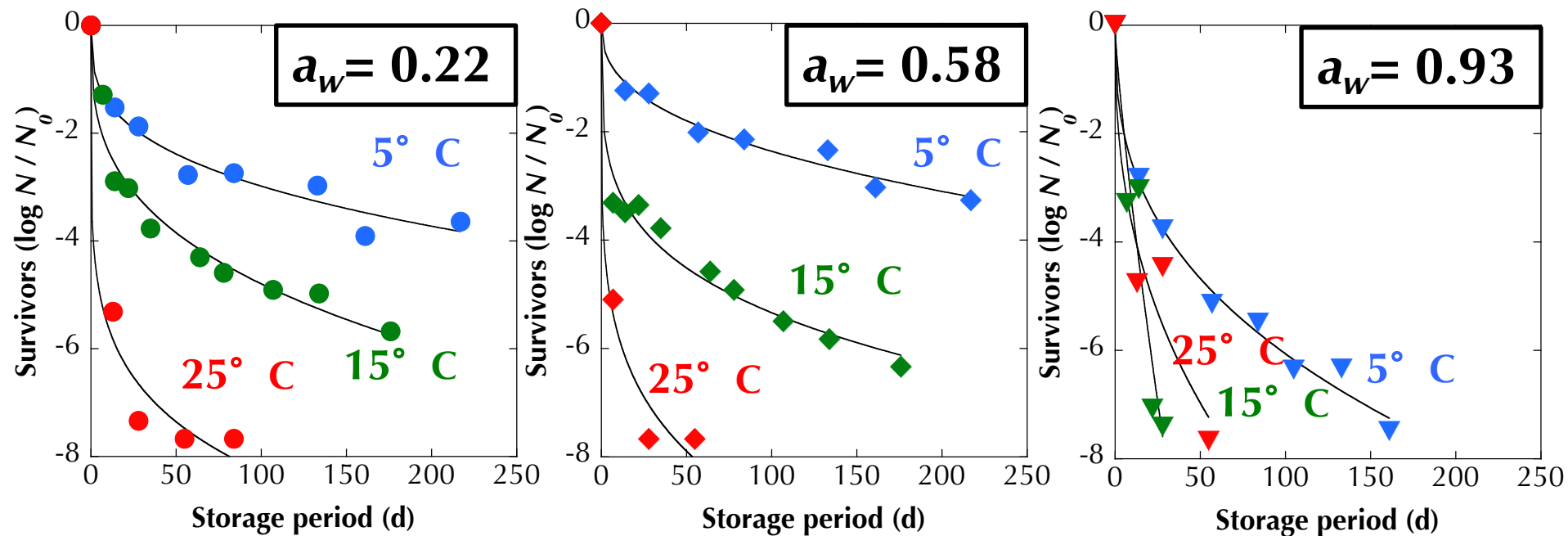


高 $a_w \rightarrow$ 温度の影響は小

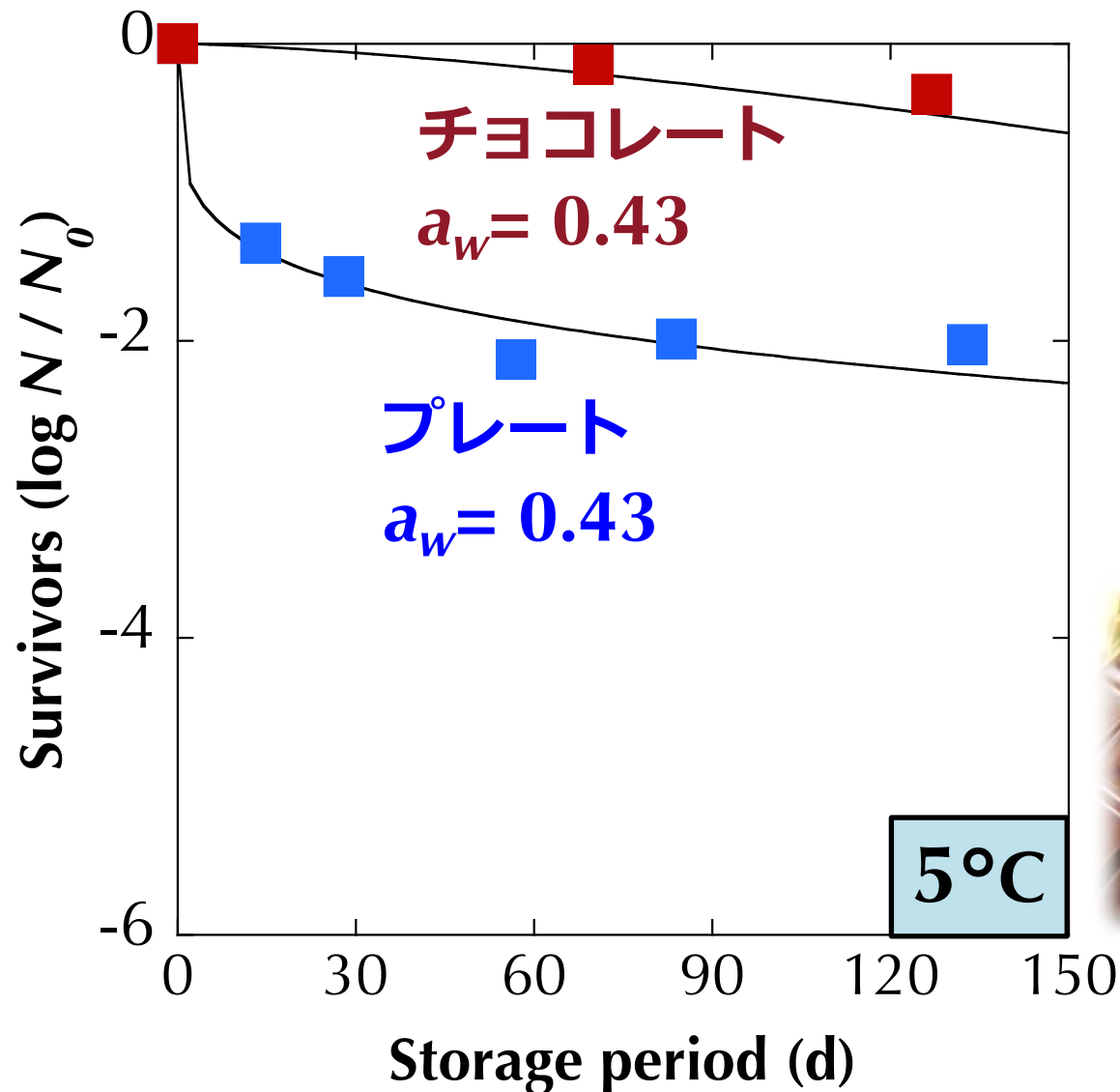


死滅挙動に対する温度依存性は明確に現れた

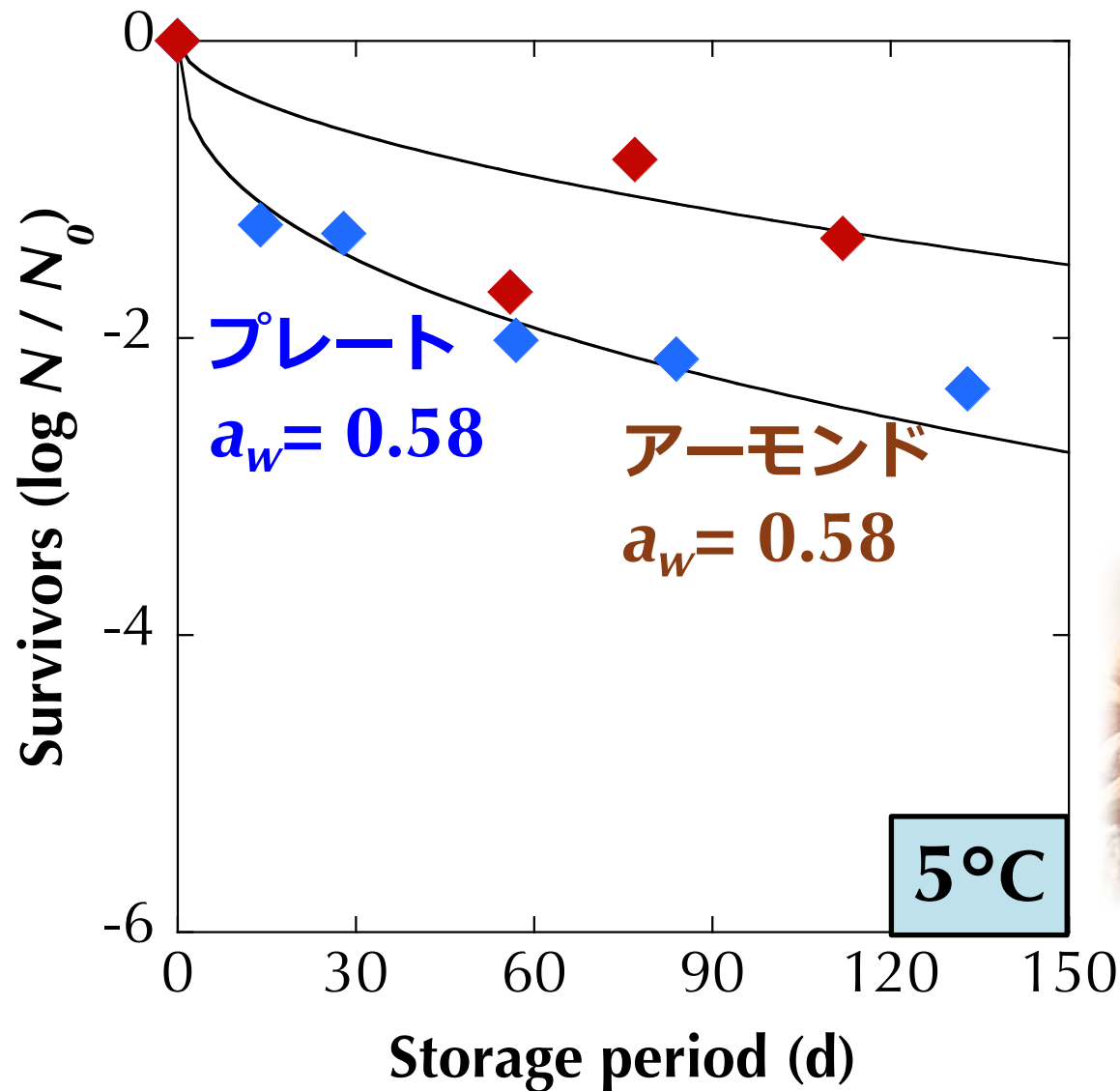
冷蔵保存5°Cで最も遅く，温度の上昇に伴い死滅速度が増大



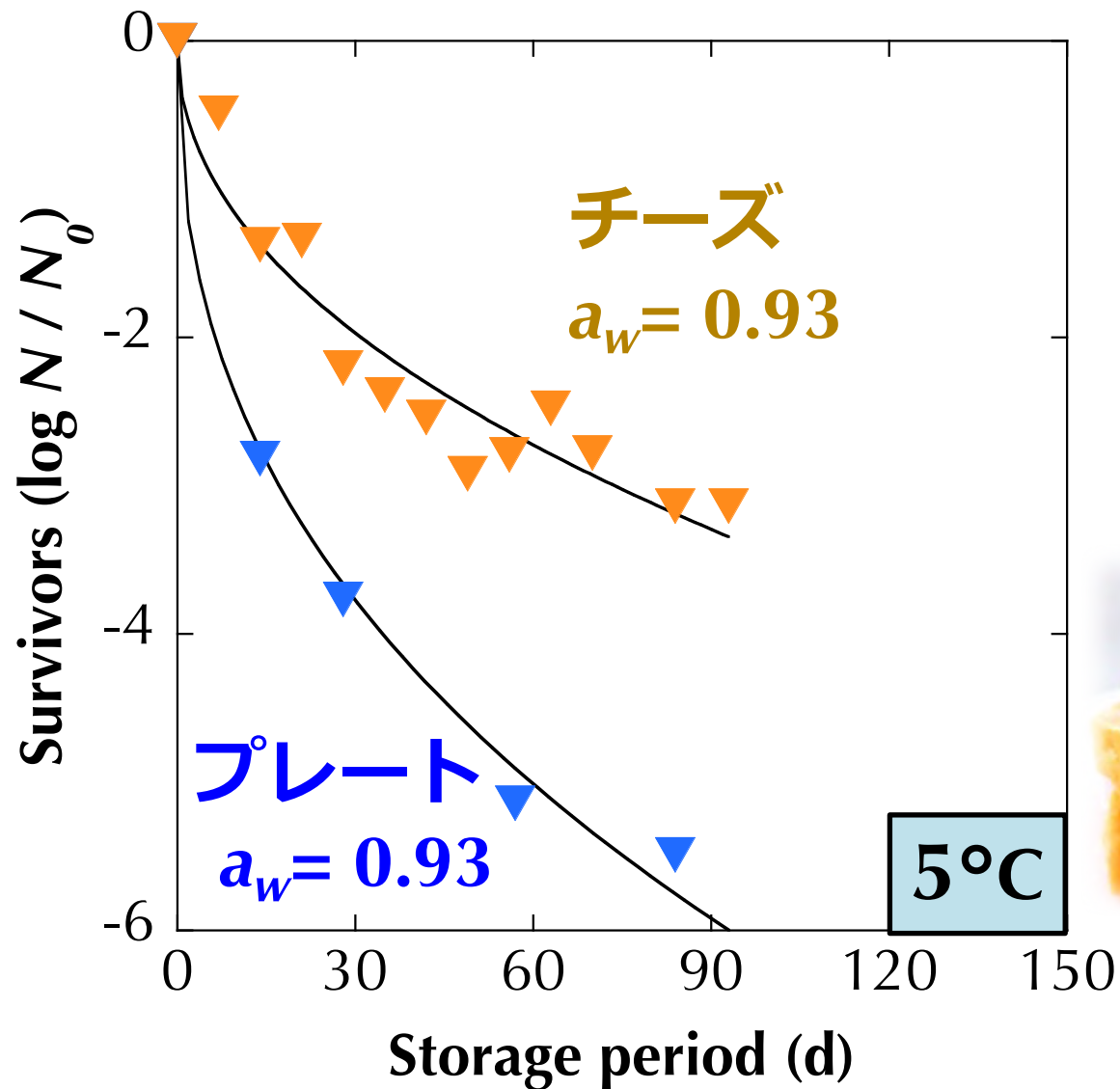
チョコレートとプレート上の死滅挙動の違い



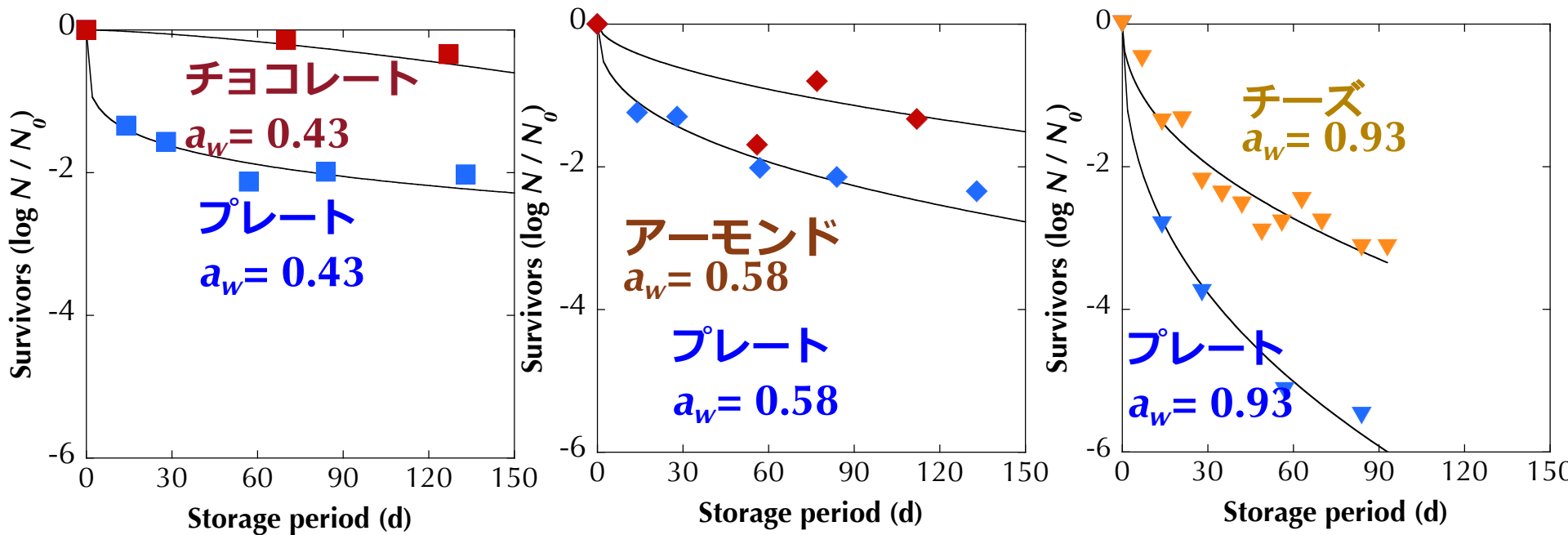
アーモンドとプレート上の死滅挙動に違い



チーズとプレート上の死滅挙動に違い



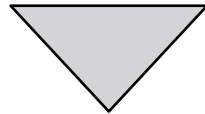
a_w だけでは低 a_w 環境下における 細菌の死滅を説明不可能



食品成分／組織構造等が影響

本研究の目的

サルモネラと腸管出血性大腸菌の死滅における食品成分の影響を排除した正味 a_w の影響の解明



- ✓ $a_w = 0.22 - 0.68$ の範囲で死滅挙動に影響無し
- ✓ $a_w = 0.93$ において死滅速度が増大
- ✓ 食品毎の差が顕著で、 a_w だけでは説明不能
- ✓ 保存温度の影響大→冷蔵庫内では長期間生残

研究全体の目指す目標

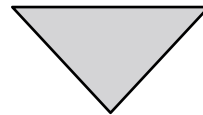
× 食中毒菌の死滅 = $f(a_w)$



低 a_w 食品での食中毒リスクの推定



具体的なリスク管理措置の提言



食品毎，温度別の死滅挙動データの蓄積
データベース化による情報提供



論文掲載されました！



Survival Kinetics of *Salmonella enterica* and Enterohemorrhagic *Escherichia coli* on a Plastic Surface at Low Relative Humidity and on Low–Water Activity Foods

HIDEKAZU HOKUNAN, KENTO KOYAMA, MAYUMI HASEGAWA, SHUSO KAWAMURA, AND SHIGENOBU KOSEKI*

Graduate School of Agricultural Sciences, Hokkaido University, Kita 9, Nishi 9, Kita-ku, Sapporo 060-8589, Japan

MS 16-081: Received 21 February 2016/Accepted 23 May 2016

ABSTRACT

We investigated the survival kinetics of *Salmonella enterica* and enterohemorrhagic *Escherichia coli* under various water activity (a_w) conditions to elucidate the net effect of a_w on pathogen survival kinetics and to pursue the development of a predictive model of pathogen survival as a function of a_w . Four serotypes of *S. enterica* (Stanley, Typhimurium, Chester, and Oranienburg) and three serotypes of enterohemorrhagic *E. coli* (*E. coli* O26, *E. coli* O111, and *E. coli* O157:H7) were examined. These bacterial strains were inoculated on a plastic plate surface at a constant relative humidity (RH) (22, 43, 58, 68, or 93% RH, corresponding to the a_w) or on a surface of almond kernels (a_w 0.58), chocolate (a_w 0.43), radish sprout seeds (a_w 0.58), or Cheddar cheese (a_w 0.93) at 5, 15, or 25°C for up to 11 months. Under most conditions, the survival kinetics were nonlinear with tailing regardless of the storage a_w , temperature, and bacterial strain. For all bacterial serotypes, there were no apparent differences in pathogen survival kinetics on the plastic surface at a given storage temperature among the tested RH conditions, except for the 93% RH condition. Most bacterial serotypes were rapidly inactivated on Cheddar cheese when stored at 5°C compared with their inactivation on chocolate, almonds, and radish sprout seeds. Distinct trends in bacterial survival kinetics were also observed between almond kernels and radish sprout seeds, even though the a_w s of these two foods were not significantly different. The survival kinetics of bacteria inoculated on the plastic plate surface showed little correspondence to those of bacteria inoculated on food matrices at an identical a_w . Thus, these results demonstrated that, for low- a_w foods and/or environments, a_w alone is insufficient to account for the survival kinetics of *S. enterica* and enterohemorrhagic *E. coli*.

Key words: Bacterial pathogen; Desiccation; Inactivation; Low–water activity foods; Weibull model



個々の細菌細胞の挙動の違いを 確率的に捉えるための数理モデルの開発

なぜ少数だけ生き残る細菌の振舞いが重要か？

- 食中毒の原因となる細菌数が(< 100)であるケースが多い
([Hara-kudo and Takatori, 2010](#))
- 少数菌数の場合, $10^7 \sim 10^9$ 個を基礎とする死滅予測モデルから予測して大丈夫？ ([Aspridou and Koutsoumanis, 2015](#)).
- 集団からの外挿は無理がある。リスク評価のためには、個別に少数細菌でのバラツキを含んだ予測が必要
([Ross and McMeekin, 2003](#)).
- 個々の細菌の死滅をモニタリングすることは技術的に難しい

細菌の死滅予測モデルの課題

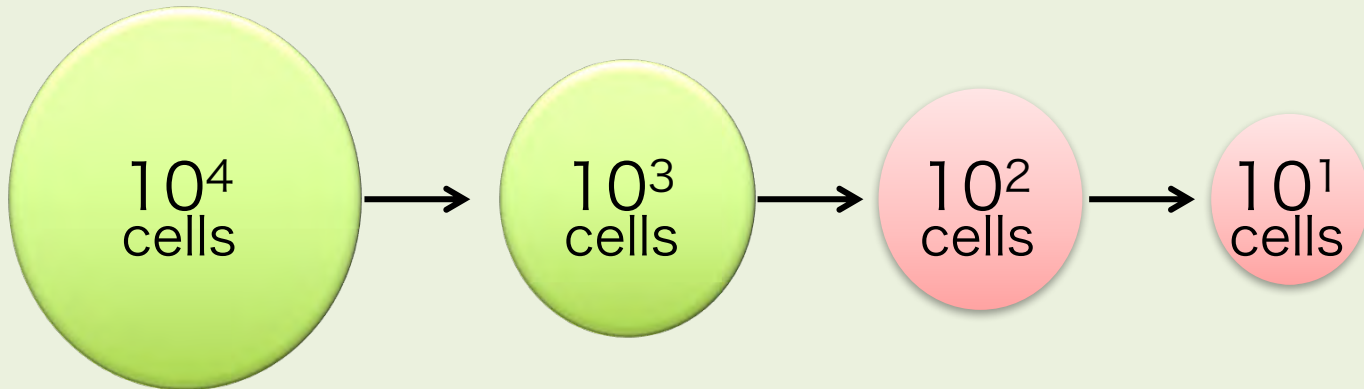
少数細菌数の細菌挙動の予測精度が低い

特に100個未満 (Aspridou, 2015)

少数細菌の細菌挙動

細菌数が減少すると

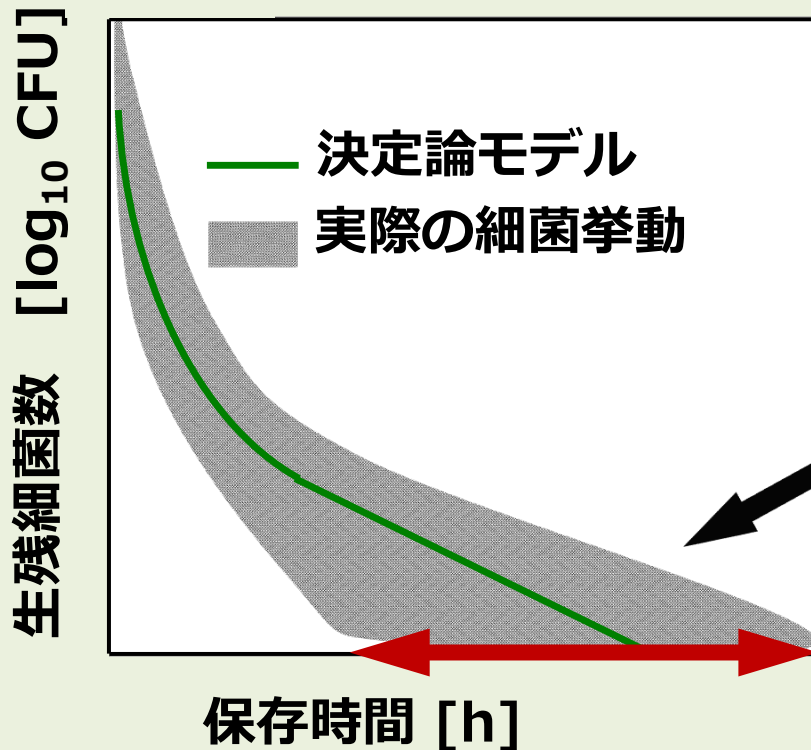
個々の細菌の個体差が大きく見える



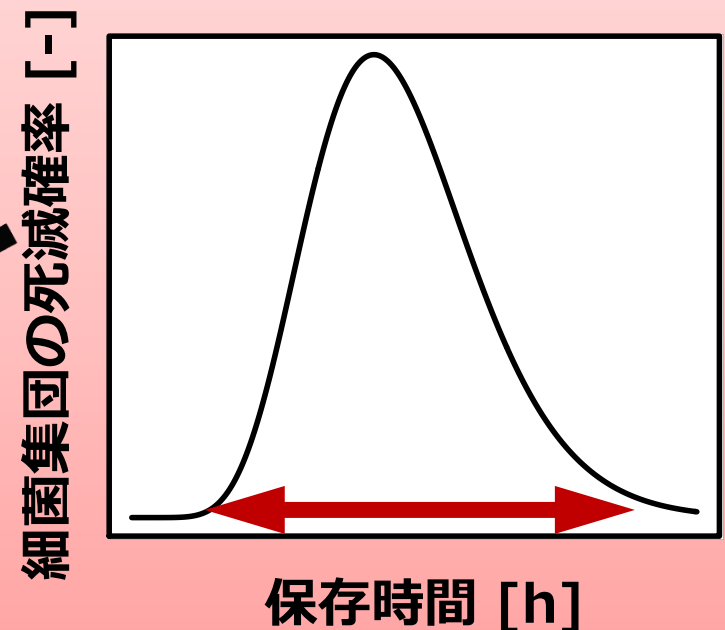
本研究の着眼点

細菌集団が死滅に至る時間を確率分布で表記
個体差が最も顕著に見られる部分

細菌集団の死滅予測モデル



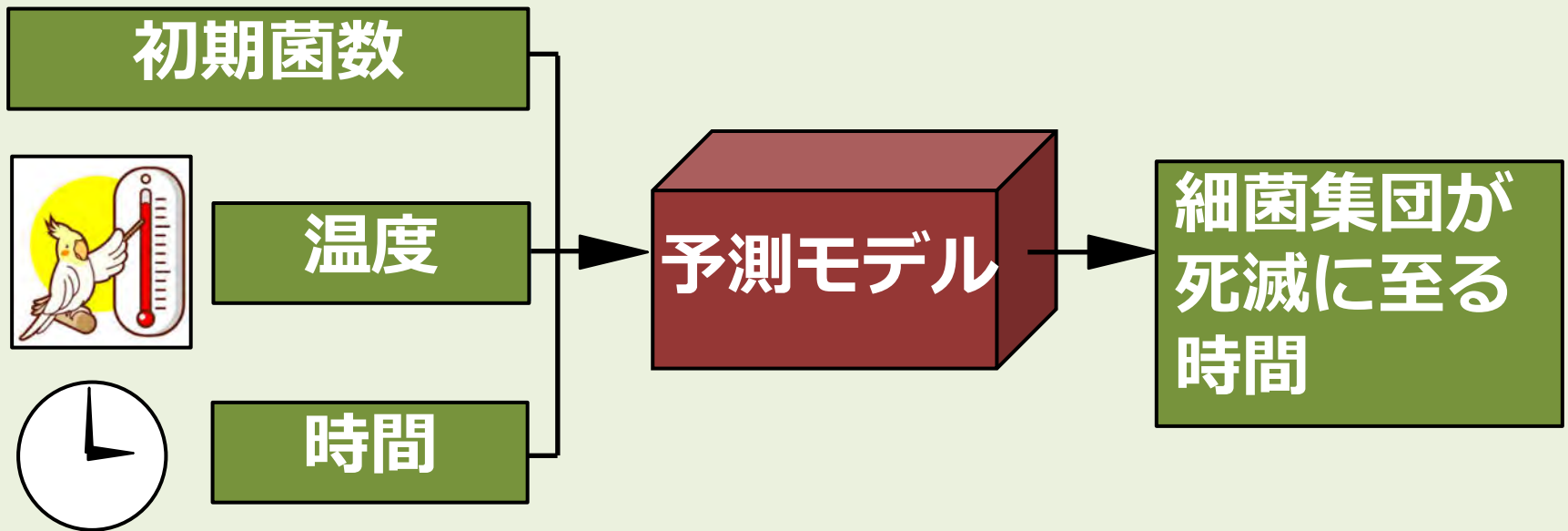
細菌集団が
死滅に至る時間を
確率分布で表記



本研究の目的

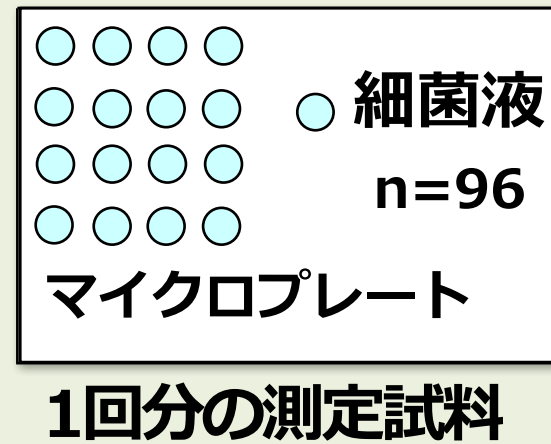
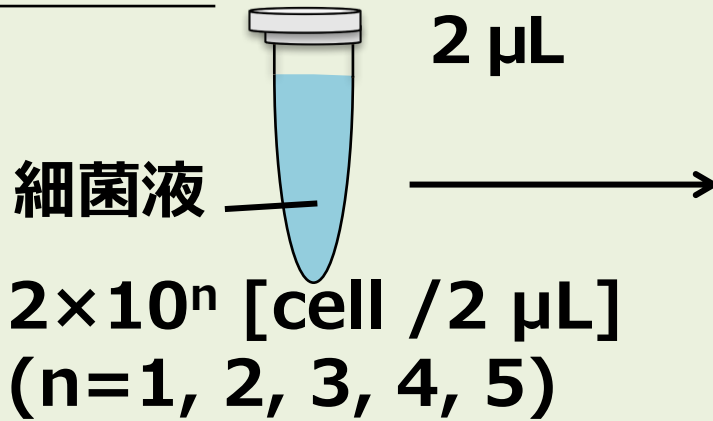
乾燥環境下で細菌集団が死滅に至る時間を確率で表記するモデルの開発

本研究で開発する予測モデル



測定試料の作成: Salmonella Typhimurium

測定サンプル

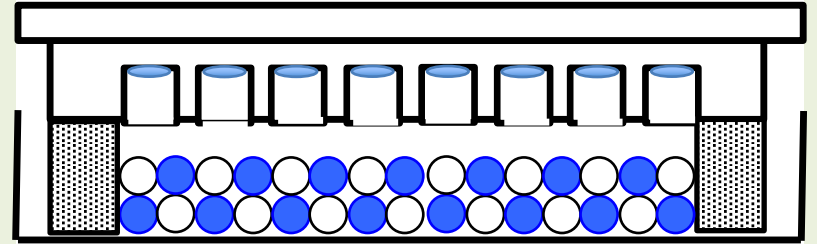


細菌液の乾燥と測定試料の保存

細菌液の乾燥

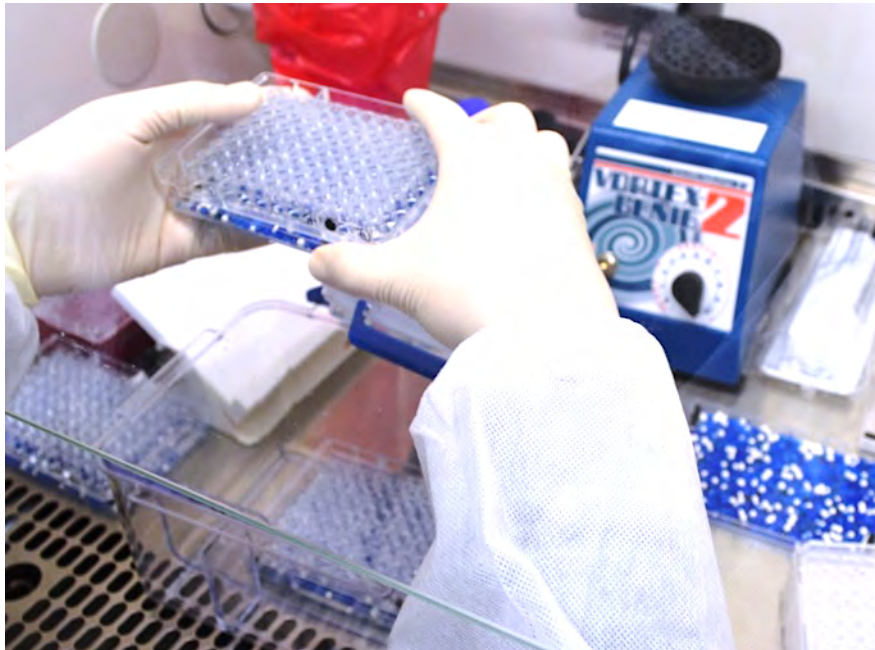
マイクロプレート (逆さ) →

マイクロプレート蓋 →



● 菌液 ○ シリカゲル

1回分の測定試料

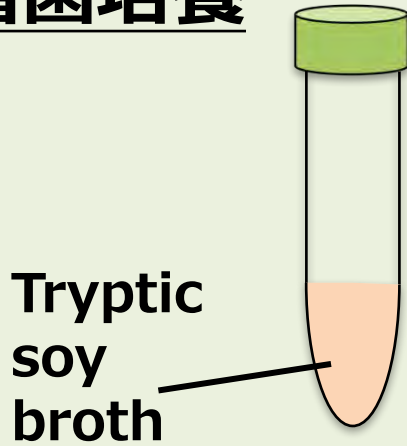


温度: 5, 15, 25°C
相対湿度: 10~20%

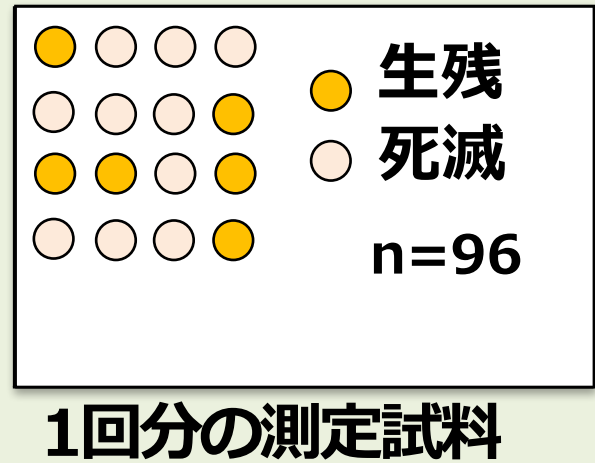


細菌集団の生残／死滅判定

増菌培養



100 μ L
25°C
1週間



解析方法

累積ガンマ分布でのフィッティング

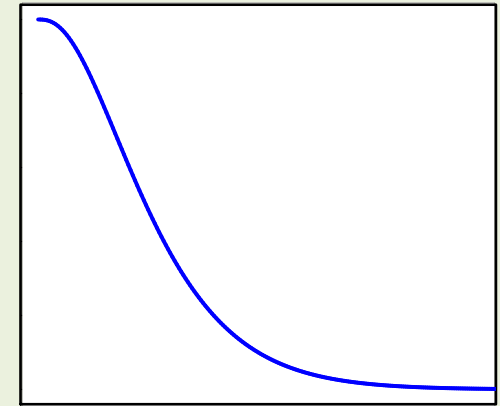
例)

ある時間まで“機械”が“壊れない”確率

本研究では

“細菌集団”が“生残する”確率を示す

細菌集団の生残確率



保存時間

↓ 微分

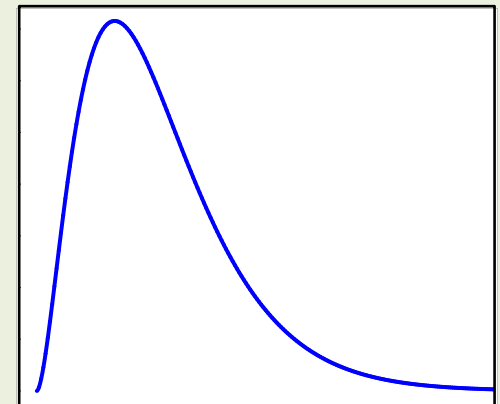
ガンマ分布で表記

例) いつ“機械”が“壊れるか”を示す

本研究では

いつ“細菌集団”が“死滅に至るか”を示す

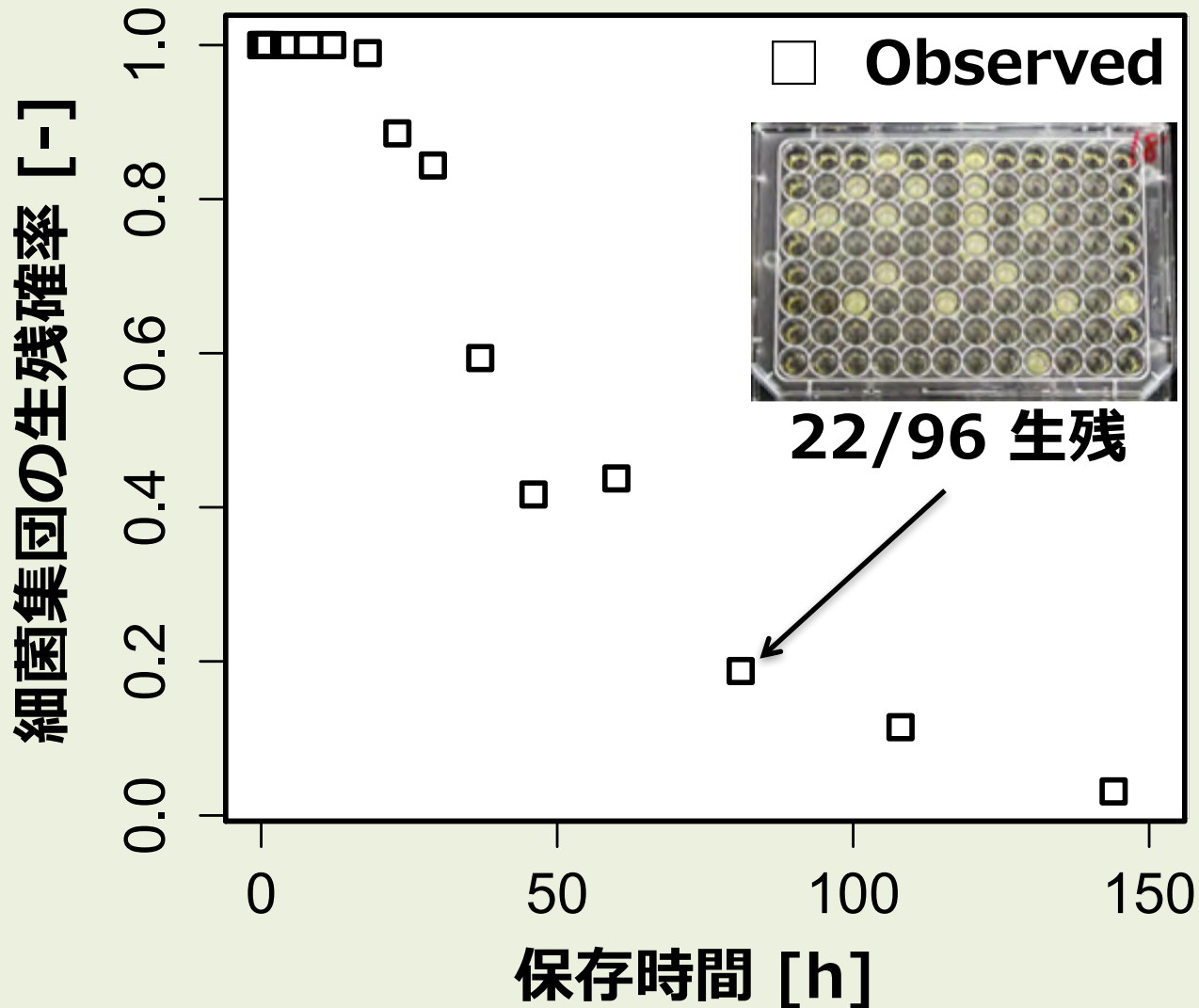
細菌集団の死滅確率



保存時間

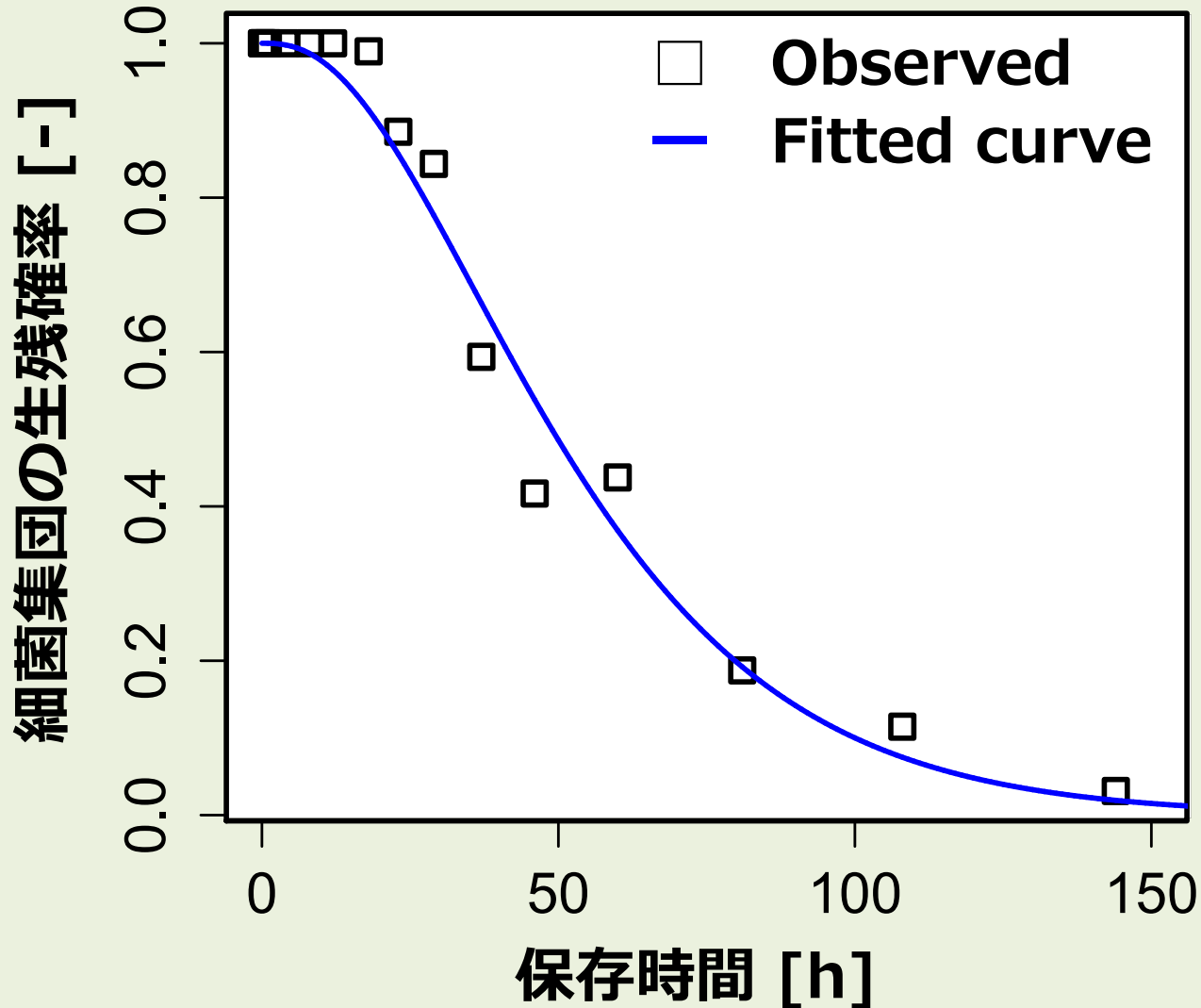
測定データ

2×10⁵cell集団が生残する確率@5°C



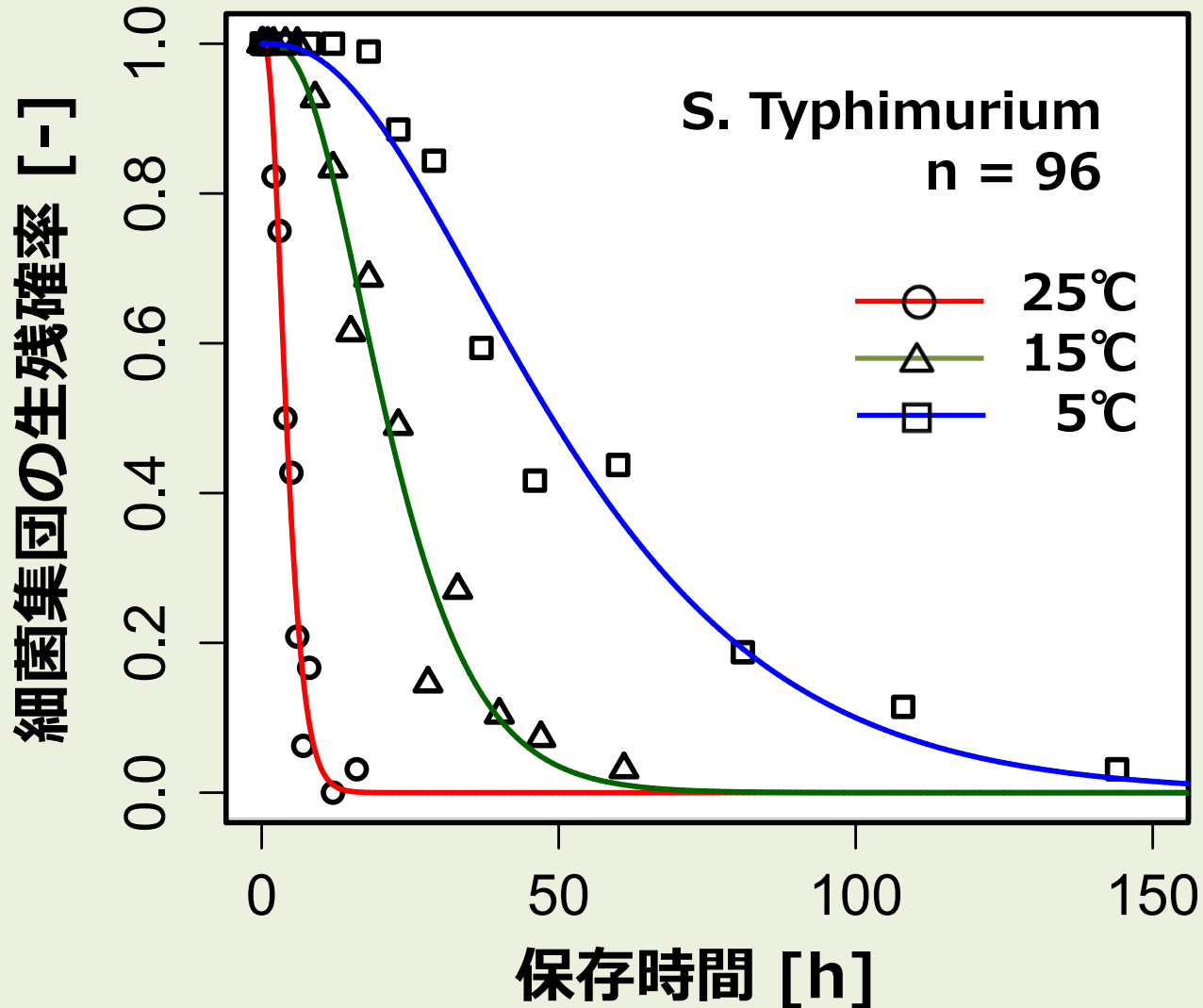
累積ガンマ分布でのフィッティング

2×10⁵cell集団が生残する確率@5°C



累積ガンマ分布でのフィッティング

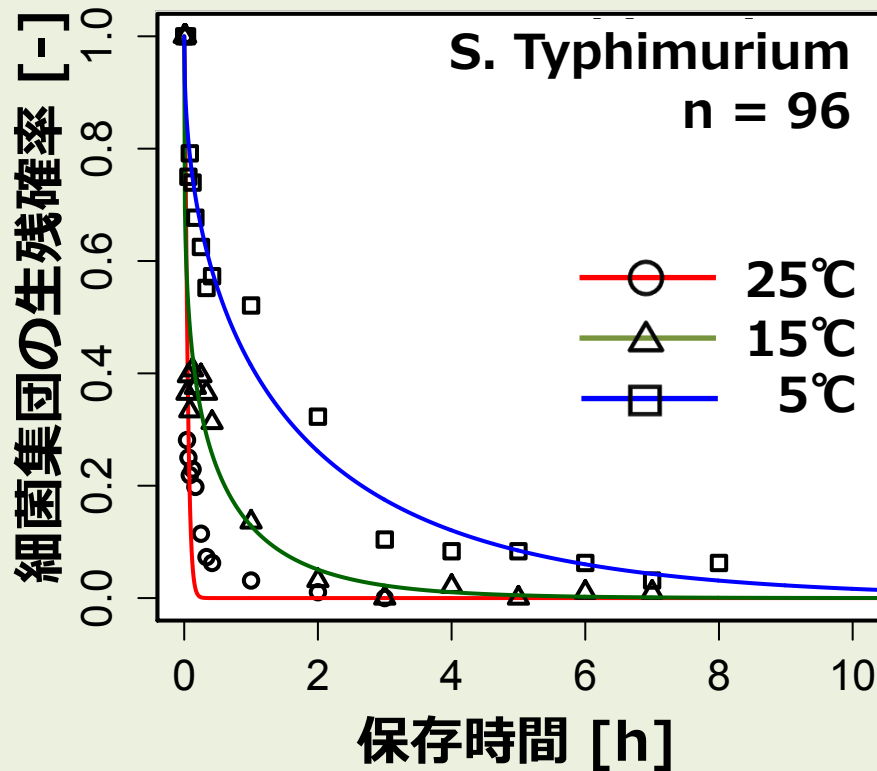
2×10⁵cell集団が生残する確率



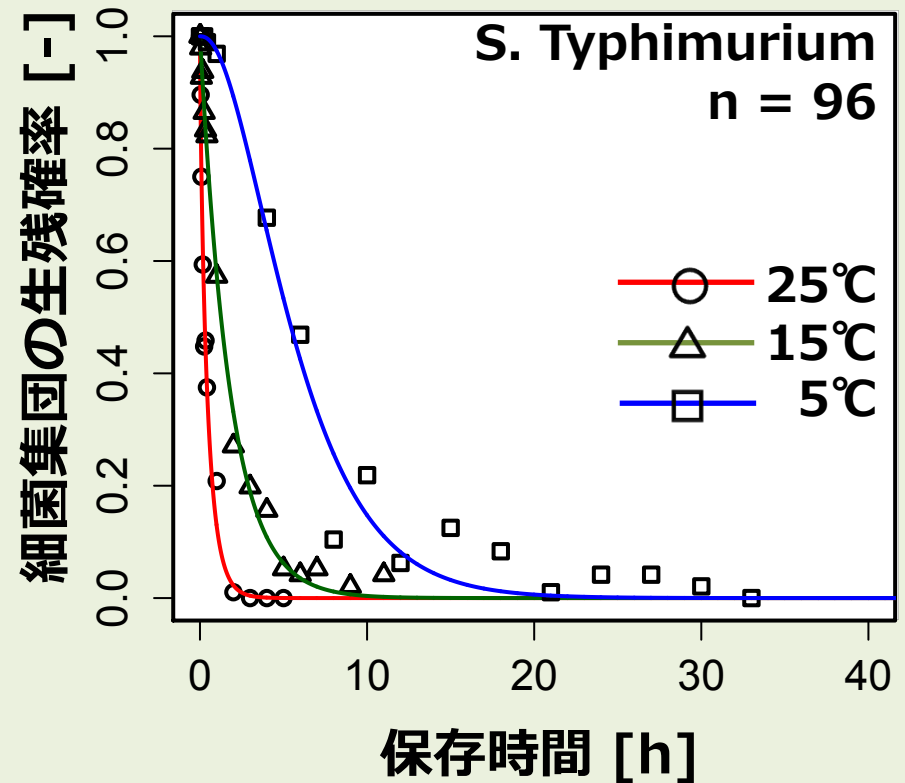
累積ガンマ分布でのフィッティング

すべての条件において累積ガンマ分布で細菌集団の生存確率を**フィッティング**が可能

2×10^1 cellsが生存する確率



2×10^2 cellsが生存する確率

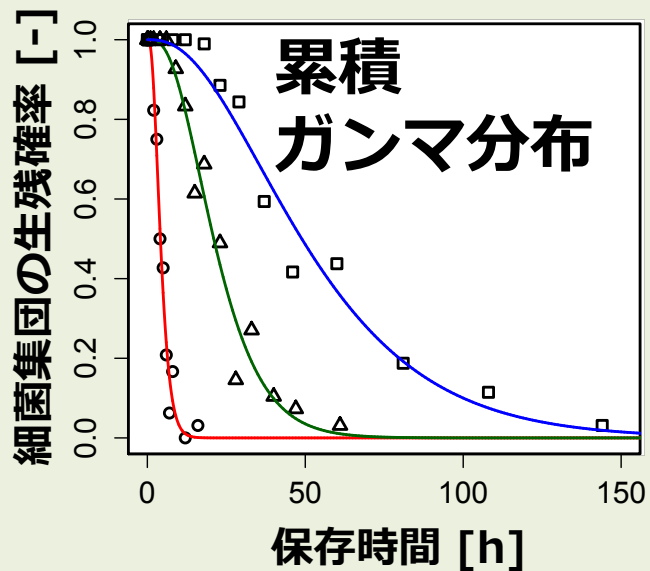


細菌集団が死滅に至る時間

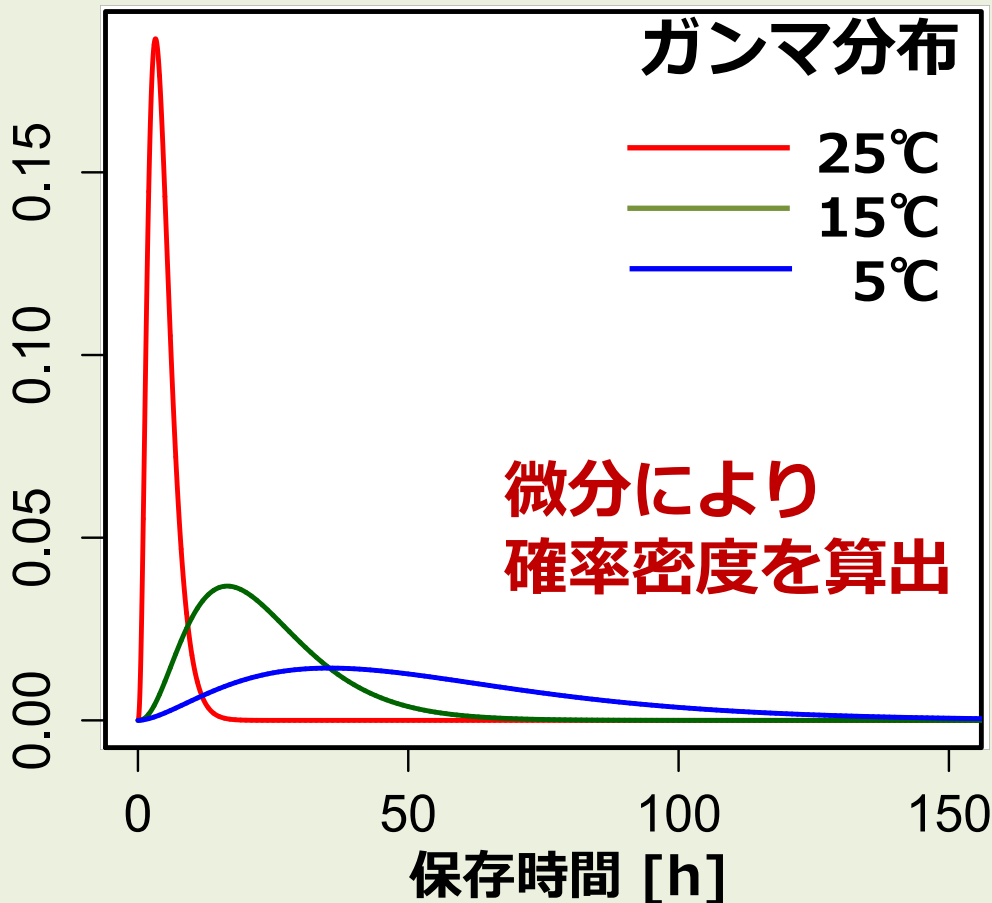
ガンマ分布で細菌集団が死滅する時間の分布を表記

細菌集団が生残する確率

2×10^5 cellsの死滅時間の確率分布



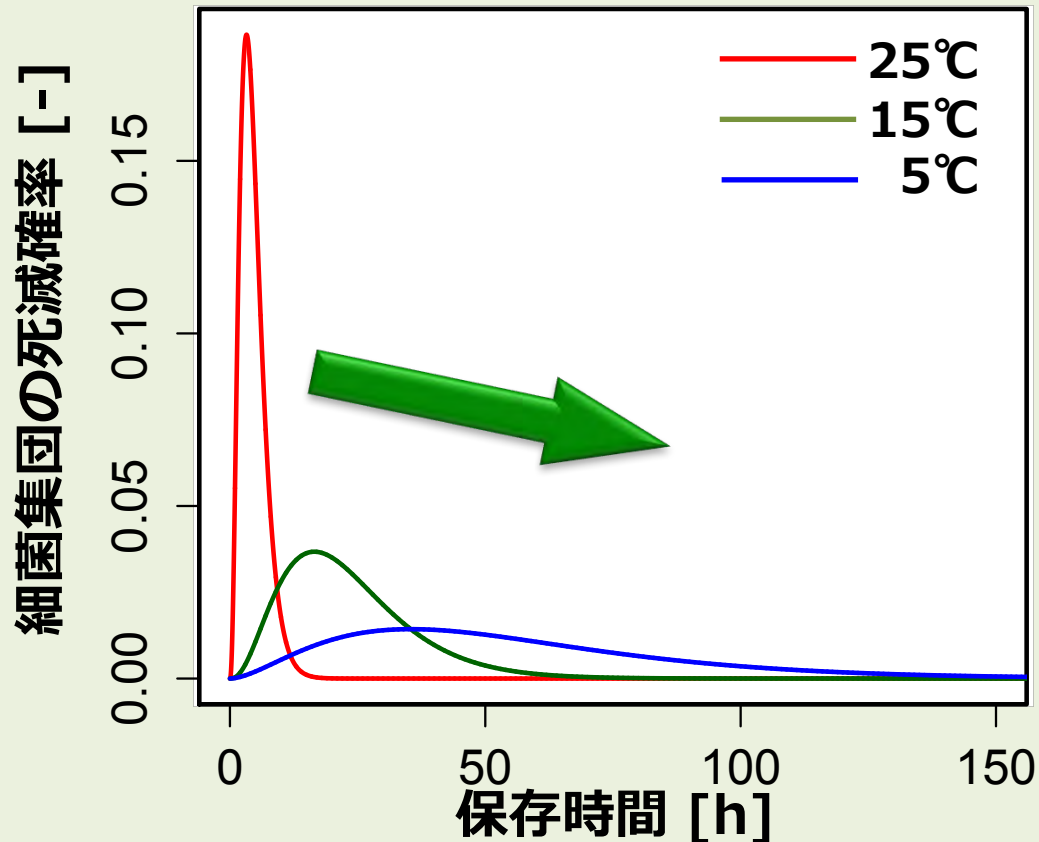
細菌集団の死滅確率 [-]



温度と細菌集団が死滅に至る時間

温度が低くなるほど、
細菌集団の生存時間は**長く**、死滅時間は**広く分布**

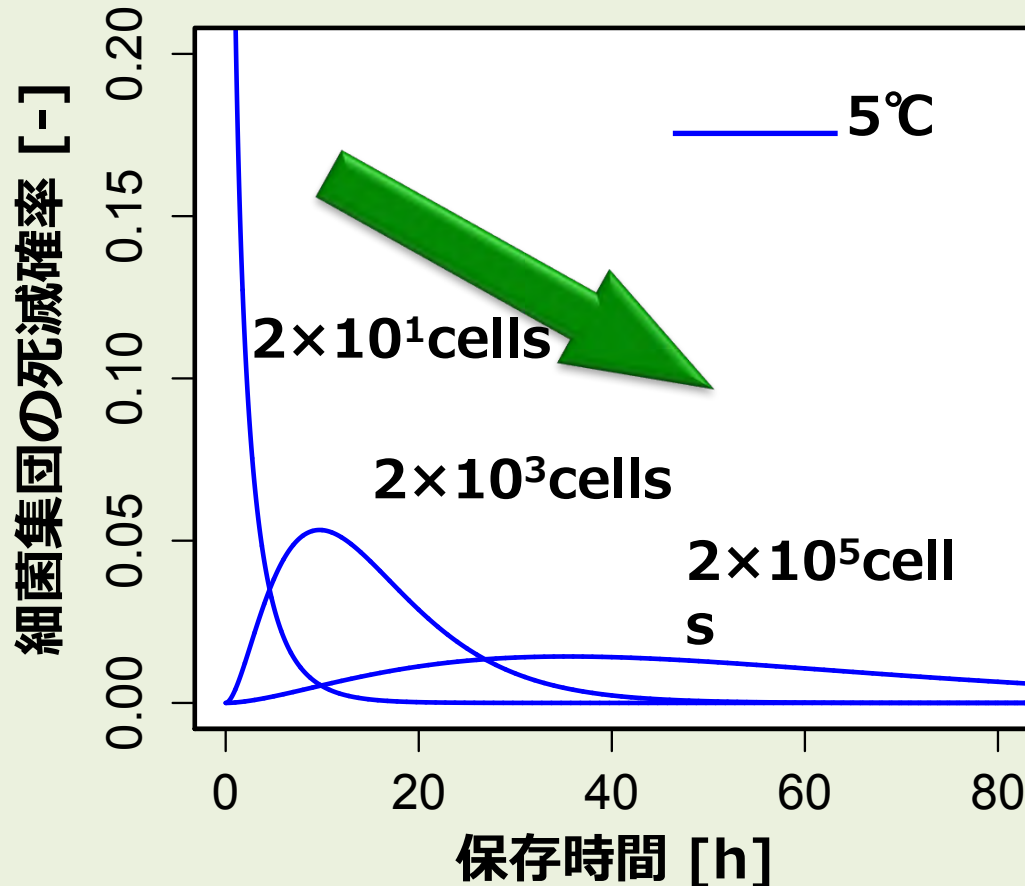
2×10^5 cellsの死滅時間の確率分布



細菌数と細菌集団が死滅に至る時間

細菌集団が大きくなるほど，細菌集団の
生存時間は**長く**，死滅する時間は**広く分布**

細菌集団の死滅時間の確率分布



目的

細菌集団が死滅に至る時間を予測するモデルの開発

結果

細菌集団の平均死滅時間が長いほど、
死滅時間が**広く分布し**，“点”での推定が困難

結論

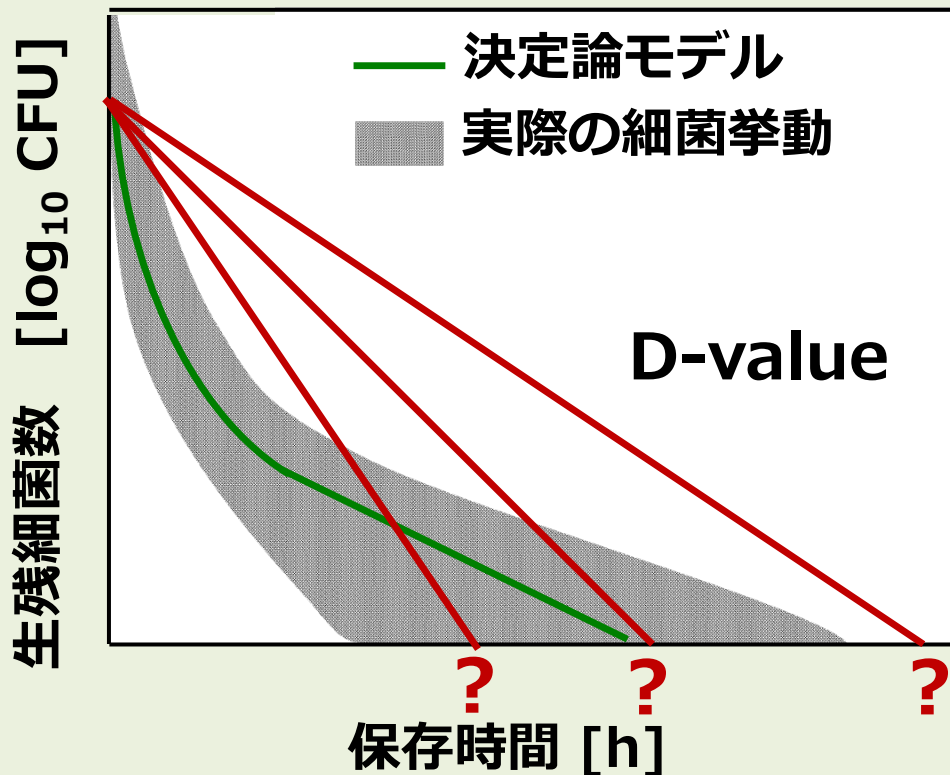
“点”で表記されてきた細菌集団が死滅に至る時間を
“**ガンマ分布**”を用いて表記することが可能

本研究の展望

D値に代わる新たな殺菌指標の作成

従来の決定論的予測モデルにおいての問題点

“点”推定をベースとした殺菌時間の設定



<問題>
細菌挙動から
大きく乖離

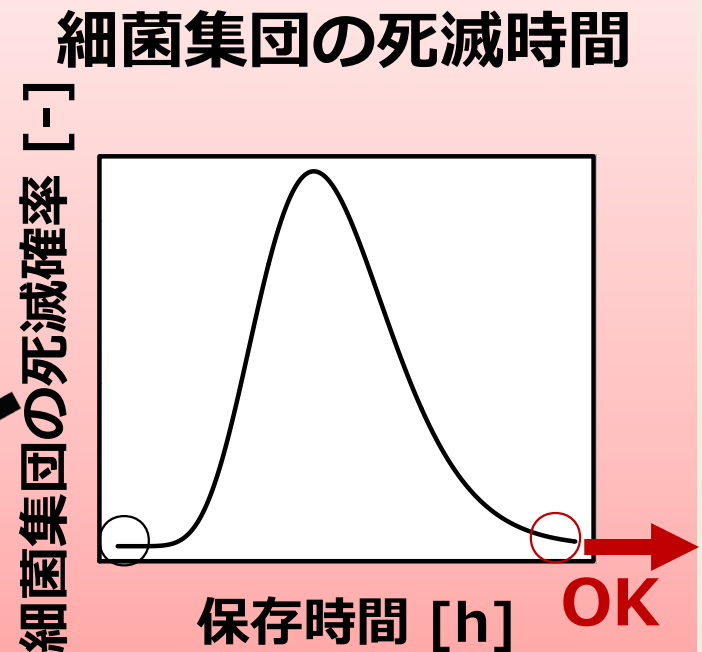
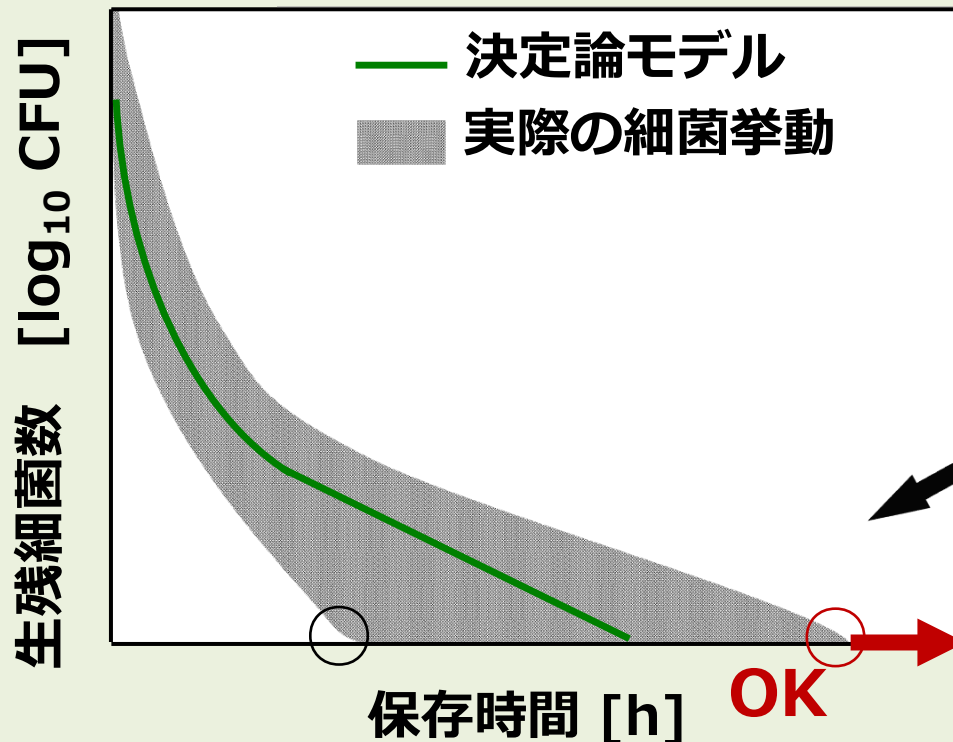
<原因>
“点”による推定

本研究の展望

D値に代わる新たな殺菌指標の作成

→ 例) 確率に基づき, **99.99%**細菌集団の滅菌を保証する死滅時間の設定

確率を根拠とした殺菌時間の設定





Contents lists available at ScienceDirect

Food Microbiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/fm

論文掲載されました！

Do bacterial cell numbers follow a theoretical Poisson distribution?
Comparison of experimentally obtained numbers of single cells with
random number generation via computer simulation



Kento Koyama, Hidekazu Hokunan, Mayumi Hasegawa, Shuso Kawamura,
Shigenobu Koseki*

Graduate School of Agricultural Science, Hokkaido University, Kita-9, Nishi-9, Kita-ku, Sapporo 060-8589, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 February 2016

Received in revised form

16 May 2016

Accepted 19 May 2016

Available online 22 June 2016

Keywords:

Individual cell modelling

Single-cell

Poisson distribution

ABSTRACT

We investigated a bacterial sample preparation procedure for single-cell studies. In the present study, we examined whether single bacterial cells obtained via 10-fold dilution followed a theoretical Poisson distribution. Four serotypes of *Salmonella enterica*, three serotypes of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* and one serotype of *Listeria monocytogenes* were used as sample bacteria. An inoculum of each serotype was prepared via a 10-fold dilution series to obtain bacterial cell counts with mean values of one or two. To determine whether the experimentally obtained bacterial cell counts follow a theoretical Poisson distribution, a likelihood ratio test between the experimentally obtained cell counts and Poisson distribution which parameter estimated by maximum likelihood estimation (MLE) was conducted. The bacterial cell counts of each serotype sufficiently followed a Poisson distribution. Furthermore, to examine the validity of the parameters of Poisson distribution from experimentally obtained bacterial cell counts, we compared these with the parameters of a Poisson distribution that were estimated using random number generation via computer simulation. The Poisson distribution parameters experimentally obtained from bacterial cell counts were within the range of the parameters estimated using a computer simulation. These results demonstrate that the bacterial cell counts of each serotype obtained via 10-fold dilution followed a Poisson distribution. The fact that the frequency of bacterial cell counts follows a Poisson distribution at low number would be applied to some single-cell studies with a few bacterial cells. In particular, the procedure presented in this study enables us to develop an inactivation model at the single-cell level that can estimate the variability of survival bacterial numbers during the bacterial death process.

本研究のまとめ



低水分活性環境／食品における サルモネラおよび腸管出血性大腸菌の生残挙動の解明



awレベルの高低は死滅挙動に影響を与えない。
保存温度が低いほど、長期間（1年以上）にわたり生残する。



個々の細菌細胞の挙動の違いを確率的に捉えるための 数理モデルの開発



Single cellレベルでの死滅挙動を確率分布の変化で表現可能に
細菌集団が死滅に至る時間を確率分布で表現可能に



お問合せ先

北海道大学大学院農学研究院 食品加工工学研究室

こせき しげのぶ
小関 成樹

koseki@bpe.agr.hokudai.ac.jp

香料の摂取量に関する評価方法の確立に関する研究



佐藤 恭子 (さとう きょうこ)

国立医薬品食品衛生研究所 食品添加物部 部長

1984年3月 千葉大学卒業
1984年4月 国立衛生試験所食品添加物部非常勤職員
1987年4月 国立衛生試験所食品添加物部研究員
1994年7月 千葉大学博士（薬学）取得
1997年4月 国立衛生試験所食品添加物部主任研究官
2005年4月 国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
2015年7月 国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長（現職）

内閣府食品安全委員会（専門委員）、内閣府消費者委員会（専門委員）、厚生労働省薬事・食品衛生審議会（臨時委員）、農薬資材審議会（臨時委員）、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（専門委員）

<研究成果概要>

国際汎用香料54品目の安全性評価は、平成15年より、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」（旧指針）に基づいて行われてきたが、昨年終了した。食品安全委員会は、食品健康影響評価に関するガイドラインの作成に努めることとなっており、毒性試験等に供される動物の適切な利用に配慮することが国際的に求められていることから、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）及び欧州食品安全機関における香料の安全性評価の考え方を参考に、新たな香料に関する食品健康影響評価指針（指針）が検討された。香料の評価においては、摂取量推計を踏まえ、一般毒性の評価が行われる。旧指針においては、摂取量の推計法として、JECFAにならい、the maximized survey-derived intake (MSDI) 法（per capita intake times ten (PCTT) 法ともいう）を採用したが、JECFAでは、近年、安全性評価のための摂取量推定方法として、使用量調査に基づくMSDI法に加え、single portion exposure technique (SPET法) を検討、導入しており、国際整合性の観点から、我が国でもSPET法を併用することが望ましいと考えられる。しかしながら、JECFAのSPET法は欧米の食習慣に対応したものであることから、我が国の食習慣を反映させた日本版SPET法に関する検討を行った。

SPET法は、業界が推奨する対象香料の使用率に食品分類の標準一食分量を乗じ、対象香料の最大摂取量に寄与するとみられる食品分類を1つ特定する。食品分類は、食品添加物に関するコーデックス一般規格（GSFA、CODEX STAN 192-1995）の食品分類システムに準拠し、標準一食分量は米国FDAのサービングサイズを基にしている。ところが、我が国では、GSFAの食品分類は採用しておらず、サービングサイズが示されている食品は限られている。そこで、我が国の食習慣を反映させた食品分類の標準一食分量を設定するため、国民健康・栄養調査の食品番号表の食品名をGSFAの食品分類システムに従って分類した。次に、一日摂取量をサービングサイズと仮定し、食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書（2005-2007）のデータをもとに、食品毎に喫食者の一日摂取量の中央値を求め、各食品をSPET法で設定されている76食品分類に分類した。日本独自食品については、欧米の食品とは香料の使用濃度が異なる可能性が高いことから、新たな食品分類の設定が必要と考えられた。各食品分類の中の中央値の最大値を仮の一食分量とし、データの精査により、日本版SPET法のための日本人の標準一食分量を設定したところ、4つの食品分類でJECFAのSPET法の標準一食分量を超えた。しかし、日本人の標準一食分量を用いて209品目の香料の日本版SPET推定値を算出し、JECFAの安全性評価手順に従って評価を行った結果、日本版SPET推定値は2つの香料でJECFAのそれより高かったが、評価結果は変わらなかった。

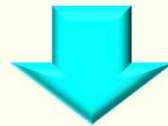
以上より、日本独自食品については、新たな食品分類の設定が必要であるが、欧米で使用されている香料の安全性評価における摂取量推定法としては、JECFAの標準一食分量を用いたSPET法を使用できると考えられた。

香料の摂取量に関する評価方法の
確立に関する研究
(課題番号1508)

研究者名：佐藤恭子（国立衛研）
西信雄（医薬基盤・健康・栄養研）
吉池信男（青森県立保健大学）

研究の概要

- 香料の安全性評価では、摂取量推定が重要
- JECFAで新たに開発されたSPET法 (single portion exposure technique) で用いられる食品分類と標準一食分量は欧米の食生活を反映
- 日本でSPET法を採用するには検証が必要



- 日本における食物摂取状況調査のデータを元にした日本版SPET法
- 日本版SPET法の安全性評価への影響を検討

香料の特徴

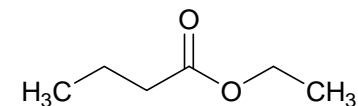
多くが食品の常在成分

食品を手本として
香りを再現



単純な構造の有機化合物

構成元素はCHONS
主に分子量300以下の化合物
構造が単純



微量で多成分

通常10から50品目を配合
それらを0.01~1%使用
⇒各成分はごく微量

自己規制

入れすぎると食べられない
⇒入れすぎることはない

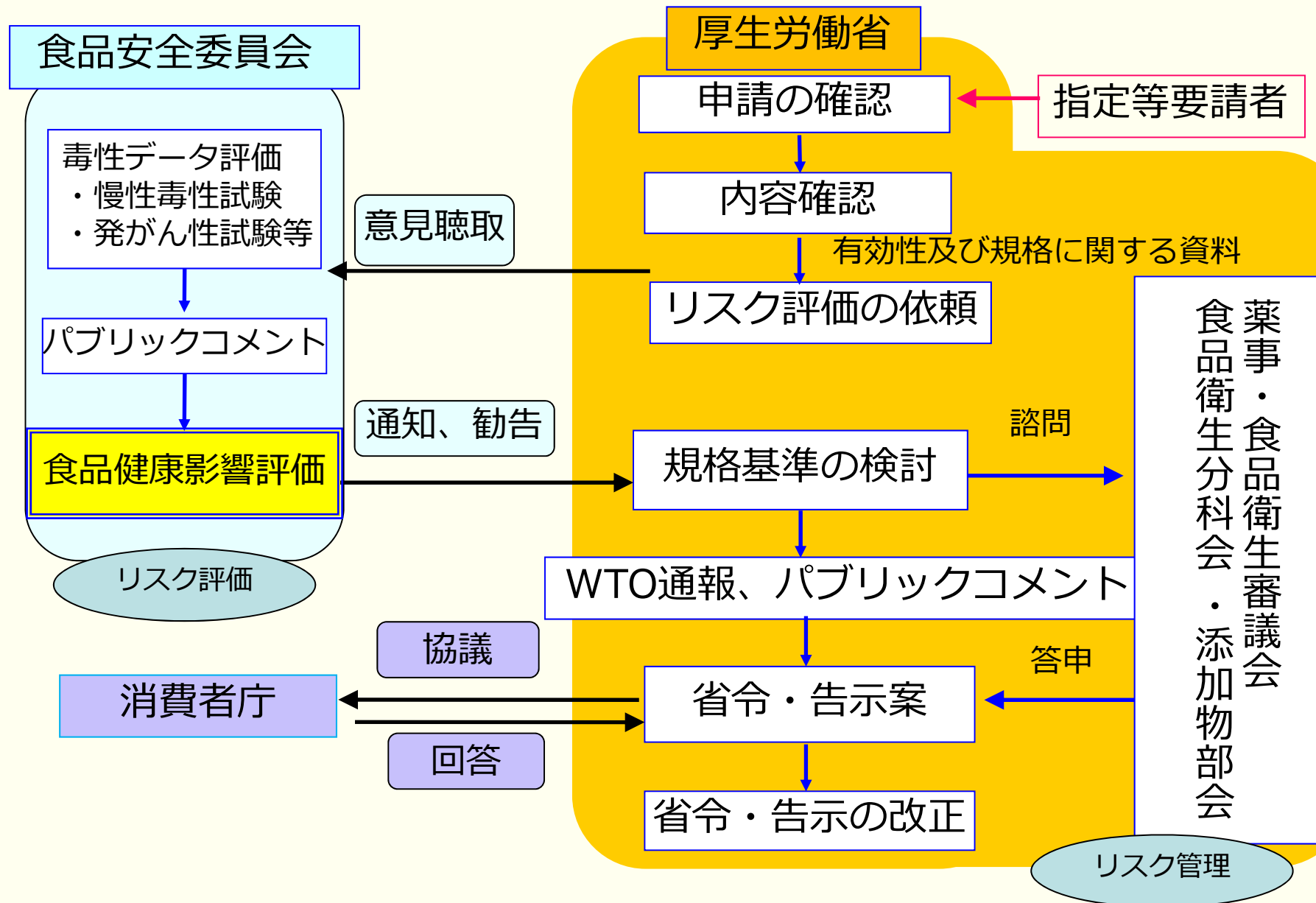
日本における香料の位置づけ

香料（食品香料）：
着香の目的で使用される食品添加物

食品添加物

- 原則として**厚生労働大臣が指定したもののみの使用**が認められている（食品衛生法第10条）
例外：天然香料、一般飲食物添加物、既存添加物
- 厚生労働大臣は、食品添加物の**成分規格**や**使用基準**等を定めることができる（食品衛生法第11条）

食品添加物の指定の流れ



国際的に汎用されている香料

未指定添加物の報道事例 平成14年(2002年)春～

香料 アセトアルデヒド、イソプロパノール、
プロピオンアルデヒド、ヒマシ油

2002年 5月31日 協和香料化学の香料製剤 (15-30年)

プロパノール、ブタノール、イソアミルアルコール

2002年 6月11日 富士フレーバーの香料製剤 等



国際的な整合性を図るため、①国際的に安全性評価が終了*し、
②米国及びEU諸国等で使用が広く認められる香料についても
国主導で指定に向けた検討を行うことになった・・・54品目

* 国際的な食品添加物の評価機関である**FAO/WHO食品添加物専門家
会議 (JECFA)** による安全性評価が終了

国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法

JECFAにおける
香料の評価法
・・・参考

遺伝毒性の評価：

- 評価対象物質毎の遺伝毒性試験データ

一般毒性の評価：

- 評価対象物質毎の反復投与試験データ
- 推定される摂取量とNOAEL*の安全マージンの目安：
90日間反復投与試験のNOAEL→1000
 - 塩違いの場合や速やかに同一の物質に代謝される場合等、合理的理由がある場合には、類縁物質の試験データの利用可。
 - 「内分泌かく乱作用を有すると疑われる化学物質」等は対象外。

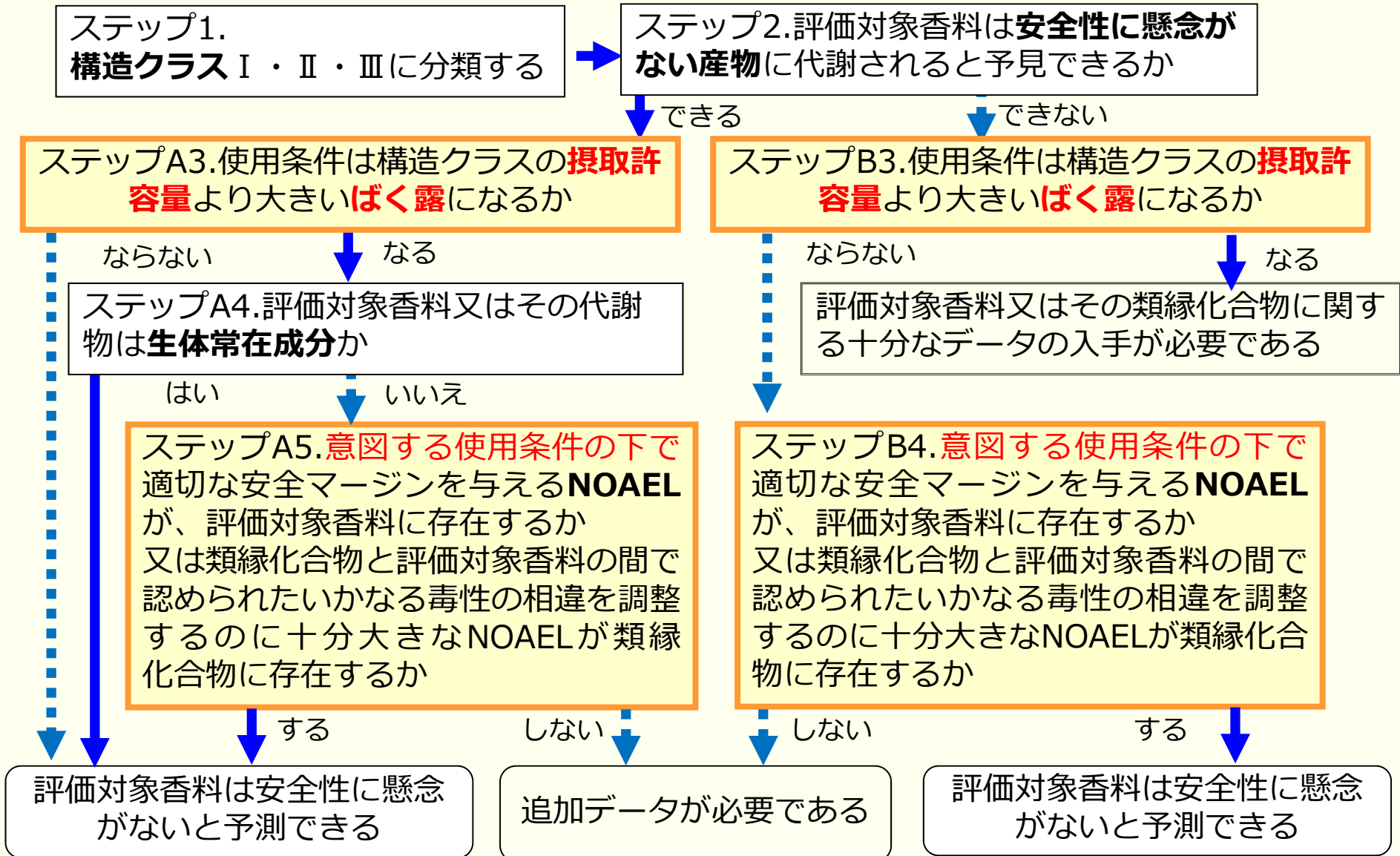
54品目の安全性評価終了

→食品添加物として指定

*NOAEL：No observed adverse effect level、無毒性量
動物実験の結果、健康に悪影響がでなかった量

香料に関する食品健康影響評価指針 一般毒性の評価の流れ

JECFAにおける香料の評価法



NOAELに係る安全マージンの目安は1,000 8

香料の評価手法

許容ばく露閾値／摂取許容値 (Threshold of Toxicological Concern、**TTC**) 手法を採用

TTC手法

- ✓ 食品等に微量に含まれる物質について、あるばく露量以下ではヒトの健康への悪影響を引き起こす確率が極めて低く、閾値を設定できるという考え方に基づいて、類縁物質の値から、明らかな健康被害の懸念はないとされるばく露量を求める方法。
- ✓ 動物実験等によって、毒性データを得ることが困難で、摂取量（又はばく露量）が微量な化学物質の評価において近年用いられている。

香料の評価手法

TTC手法

- 香料をその構造及び推定代謝経路などからCramerの構造クラス (I、II、III) に区分 毒性 : I < II < III
- 構造クラスごとに設定されたTTC値と評価対象香料のばく露量 (推定摂取量) とを比較

国際的に汎用されている香料の安全性評価で採用 (PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法)

TTC値

Class I	1800 µg/人/日
Class II	540 µg/人/日
Class III	90 µg/人/日

ばく露量 (推定摂取量)

算出方法

MSDI (Maximized Survey-Derived Intake) 法

SPET (Single Portion Exposure Technique) 法

- ✓ 反復投与毒性試験データを必ずしも必要とはしないため多数の香料化合物の安全性評価を実施することが可能

MSDI 法

- ある地域で1年間に使用された香料を、その地域の10%の人口が均等に消費したと仮定し、香料の年間生産量を人口の10%及び補正係数で割ることによる推定法

$$\text{MSDI} = \frac{\text{年間使用量} \times 10}{\text{人口数} \times 365 \text{日} \times \text{補正值}^*}$$

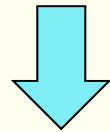
*使用量調査回答率による補正。通常0.6-0.8

- 喫食量データを入手する必要がなく、比較的簡易に摂取量を推定することができる。

MSDI 法

MSDI法は著しく過小評価となる場合がある。
これは消費人口が10%より少ない場合、特に一部の食品にし
か使われない場合や、食品の消費が一様でない場合に起こり
うる (JECFA)

使用率に基づく新たな摂取量推定値が求められた。



SPET法の開発

(JECFA会合第67回 (2006年)~第69回 (2008年))

WHO Technical Report Series 940 p3-6, 947 p6-19, 952 p5-15

SPET法

- ある香料を含む食品を1品のみ毎日食べると想定された推定法

SPET値 = (標準一食分量 × 添加率)の最大値*

- * 食品分類毎に(標準一食分量 × 添加率)を計算して比較し、最大値を採用

標準一食分量 (Standard Portion Size) : JECFAにおいて選択された76の食品分類のそれぞれに設定された標準的な一食分の量

添加率 : その食品分類への標準的な添加率・・・業界から提出

- 欠点 : 複数の食品に同一の香料が含まれる場合を想定していない。我が国の摂取量推定に適用するには、標準一食分量の検証が必要。

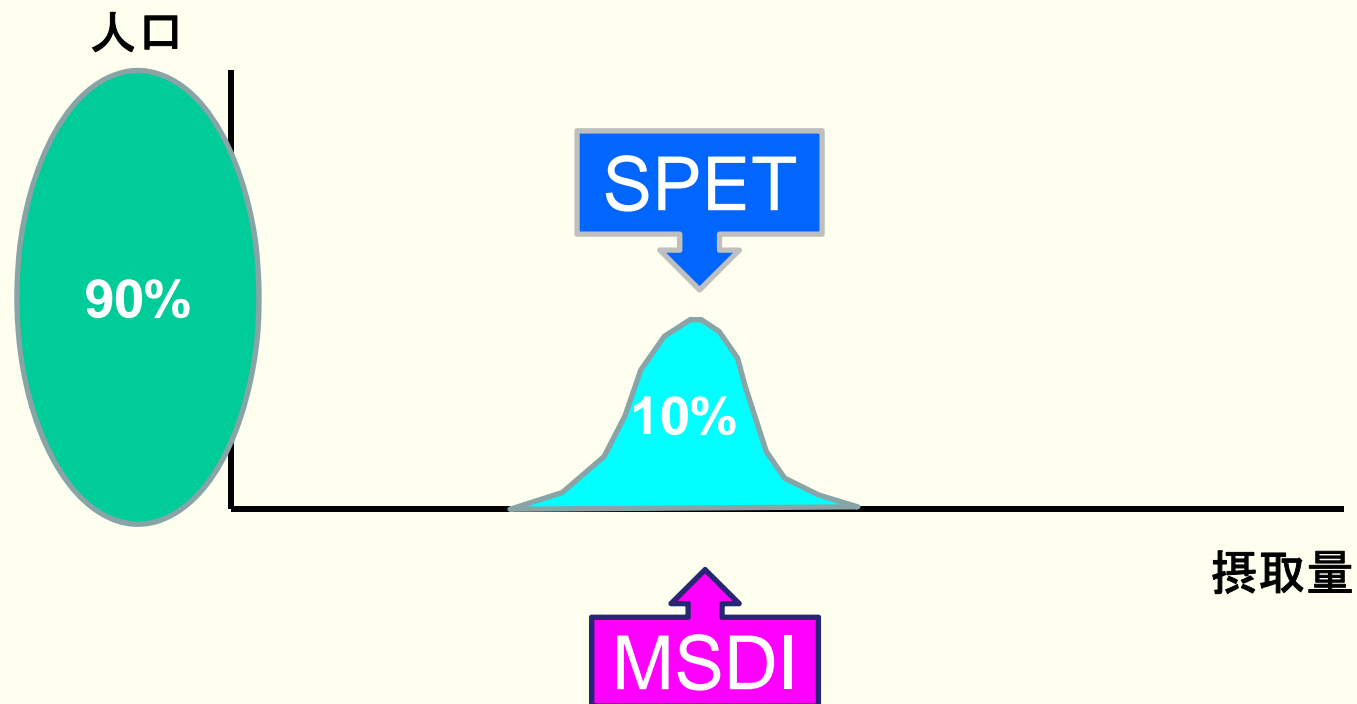
MSDI と SPET の比較

イメージ版

どのような状況で、どのような推定値が出るか？

ケース1：

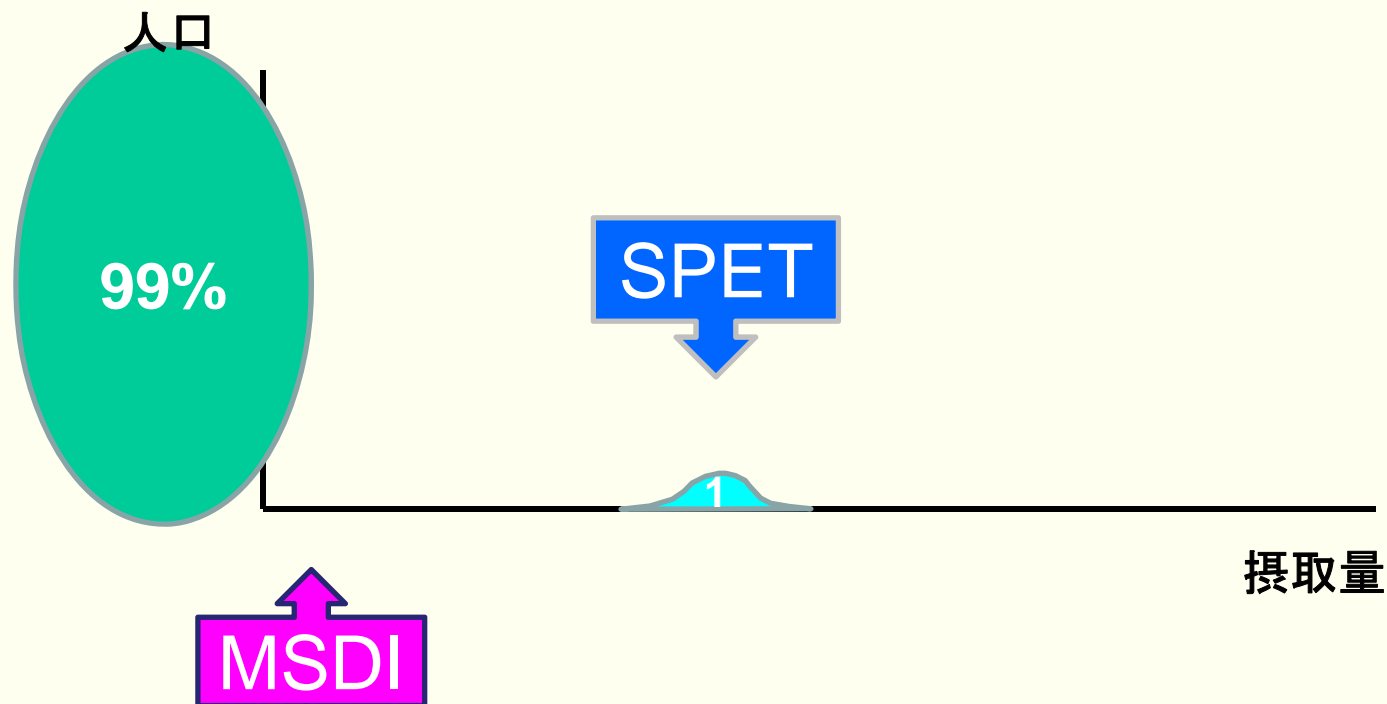
- ・ 1種類の食品だけに使用されている
- ・ 人口の10%が消費



イメージ版

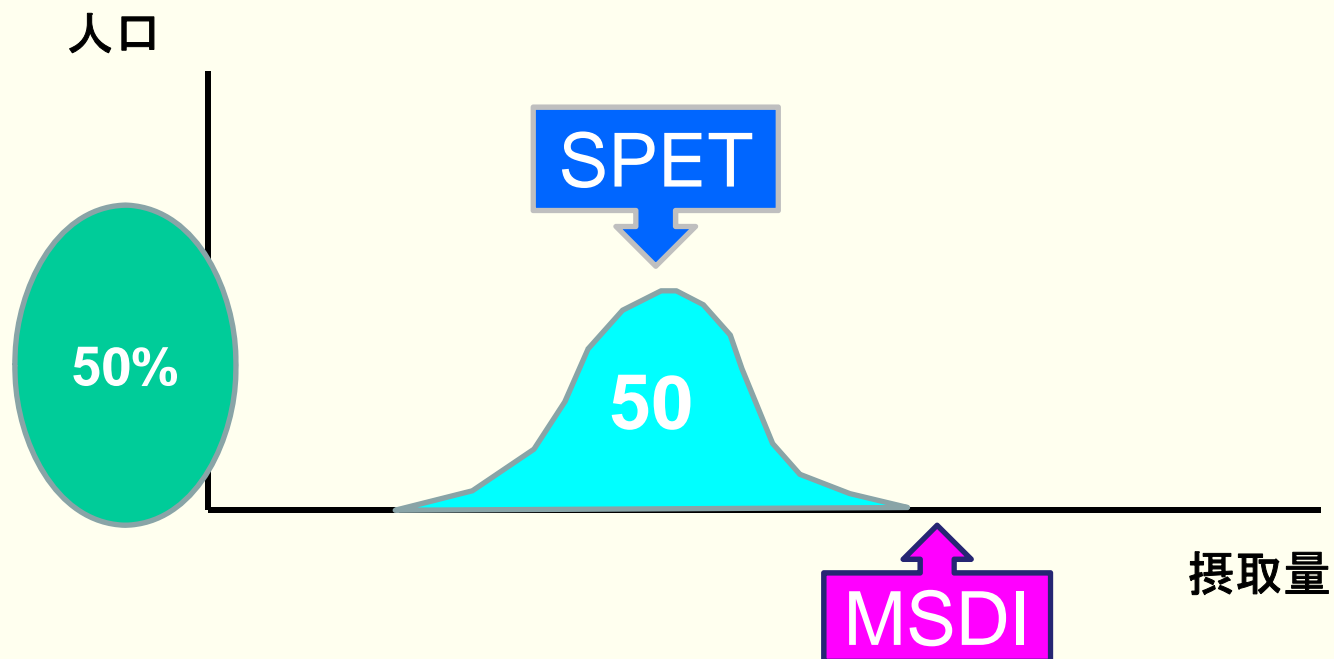
ケース2：

- ・ 1種類の食品だけに使用されている
- ・ 人口の**1%**が消費



ケース3：

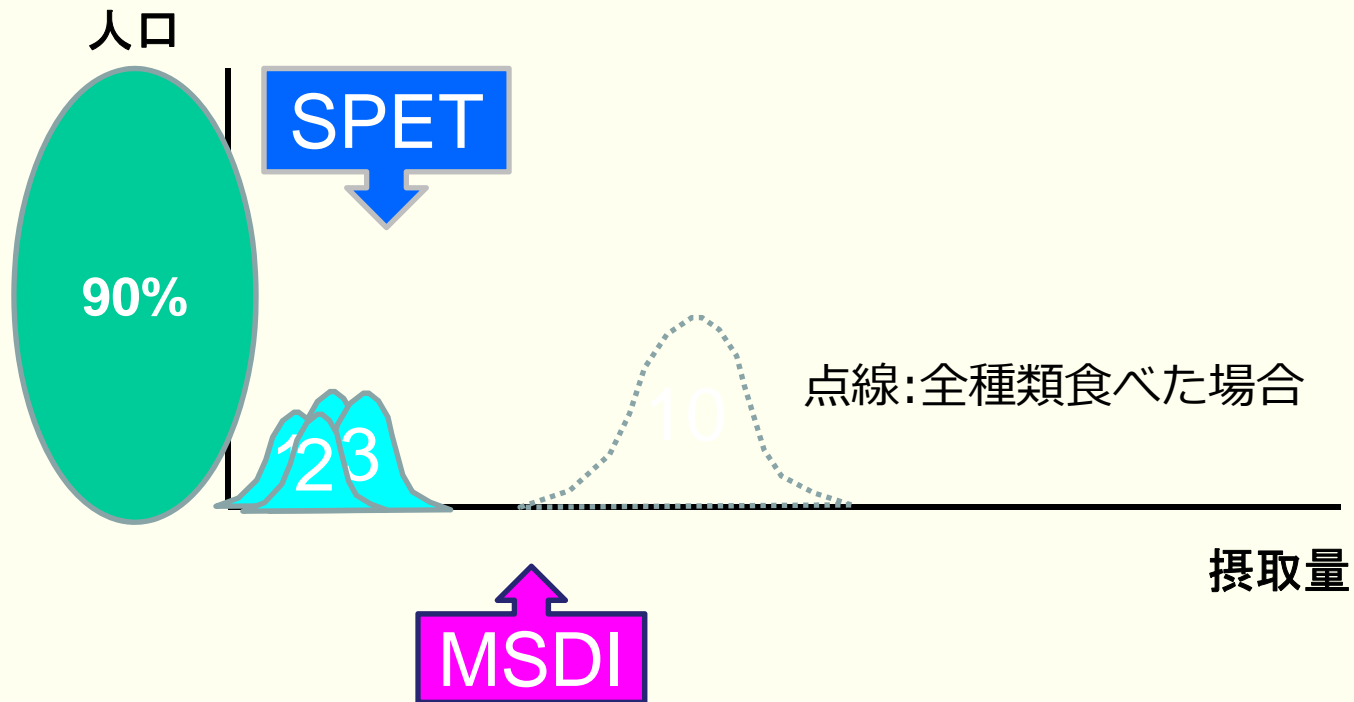
- ・ 1種類の食品だけに使用されている
- ・ 人口の50%が消費



イメージ版

ケース6：

- ・ 色々な食品に使用されている
- ・ 人口の10%が消費



標準一食分量

- SPET法で用いられる**標準一食分量**は、食品添加物に関するコーデックス一般規格（GSFA）の食品分類に準拠した76の食品分類に対して、FDAのサービングサイズ*（1回食事量）を基に設定
- **標準一食分量**は食品分類の国内食事調査で報告されている**高い食品消費量を反映するものではなく**、長期消費パターンの現実的な予測値

問題点

- 我が国の食品分類は、GSFAと異なる。
- 我が国では、サービングサイズは規定されていない。
- 我が国と欧米では、食生活が異なる可能性があるため、我が国の摂取量推定に適用するには検証が必要

*米国の全国的な食物消費調査の結果を基にしたもの

過小評価 ×

香料の摂取量に関する評価方法の 確立に関する研究

目的

SPET法を我が国の摂取量推定に適用するため、日本人の食品摂取の実態を反映させた日本版SPET法について検討

- **食物摂取状況調査***で得られた、食品の種類と喫食量を基に、SPET法の食品分類ごとの日本人の標準一食分量（ポーションサイズ）を設定
 - 1.食品分類への食品の振り分け
 - 2.食品の単位喫食量の推定
 - 3.ポーションサイズの設定
- 日本版SPET法による香料の摂取量推定、JECFAにおける摂取量の評価結果との比較

***食物摂取状況調査**（平成22年度 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課受託事業 食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書）

1.食品分類への食品の振り分け

食物摂取状況調査の食品番号表（≒日本食品標準成分表の食品番号表）の食品番号とSPET法の食品分類の元となっているGSFAの食品分類との対比表の作成

食物摂取状況調査

食品番号	食品名
01001	アマランサス
01002	あわ
01004	オートミール
	・
13003	普通牛乳
13004	濃厚加工乳
	・
	・
19601	スポーツ飲料

GSFAの食品分類

	食品分類番号	
→	06.1	米を含む全粒の、粉碎された、又はフレーク状の穀粒
→	06.1	
→	06.3	ロールドオートを含む朝食用シリアル
→	01.1.1.1	乳（プレーン）
→	01.1.1.1	
→	14.1.4	「スポーツ」、「エネルギー」又は「電解質」飲料、及び粒子を含む飲料などの水を主原料とする香料入り飲料

2. 食品の単位喫食量の推定

食物摂取状況調査

- 平成17年度から19年度にかけて、**全国25自治体**で実施
 - **各季節非連続3日間の食事記録法**（比例案分法）による食事調査（1歳以上、4510人、延べ40,394人日）
-
- **20歳以上**の3,614人、**延べ32,814人日**の食品摂取データを対象
 - 計**1,647食品**について、食品毎の摂取された度数（延べ人日数）及び1日当たり摂取重量（喫食量）の平均値、中央値、最小値、最大値を算出

食物摂取状況調査のデータを元にした 食品の単位喫食量の推定

- 各食品の喫食量の**平均値**と**中央値**を比較したところ、95%は平均値が中央値の2倍以内であったが、2食品は平均値が中央値に対して10倍以上高く、**平均値は極端な最大値の影響**を受けると考えられた。
→ 各食品の**単位喫食量**として、喫食量の**中央値**を採用

(g)

食品名	度数	平均値	中央値	最小値	最大値
生とうがらし	165	10.4	1.7	0.1	102.2
とうもろこし(玄穀)	41	15.0	1.3	0.1	135.0
鶏がらだし	599	51.0	3.8	0.2	666.7
純米酒	90	85.2	13.8	1.0	360.0

3. ポーションサイズの設定

ポーションサイズ (仮) の検討

1日当たり摂取量
一食分より多い可能性あり

SPET法の
食品分類

32,814人日 / 1000
32人日以上

(g)

食品分	食品番号	食品名	度数	単位喫食量	市販品の 一食分量	SPET 標準 一食分量
01.1 乳及 び乳製品	13003	普通牛乳	14726	182.0	200	200(30*)
	13004	濃厚加工乳	155	187.0	200	
	13005	低脂肪加工乳	1975	200.0	200	
	13007	コーヒ-乳飲料	210	210.0	200	
	13008	フルーツ乳飲料	33	189.0		
	13027	ヨーグルトドリンク	768	135.0	240	
	13028	乳酸菌飲料(乳製品)	1406	80.0		
	13029	乳酸菌飲料(殺菌乳製品)	185	45.0	60	
	13030	非乳製品乳酸菌飲料	53	80.0		

* In parentheses, the amount is applicable for powder.

標準一食分量は長期消費パターンの現実的な予測値 24(1)

3. ポーションサイズの設定

ポーションサイズ (仮) の検討

1日当たり摂取量
一食分より多い可能性あり

SPET法の
食品分類

32,814人日 / 1000
32人日以上

(g)

食品分	食品番号	食品名	度数	単位喫食量	市販品の 一食分量	SPET 標準 一食分量
01.1 乳及 び乳製品	13003	普通牛乳	14726	182.0	200	200(30*)
	13004	濃厚加工乳	155	187.0	200	
	13005	低脂肪加工乳	1975	200.0	200	
	13007	コーヒ-乳飲料	210	210.0	200	
	13008	フルーツ乳飲料	33	180.0		
	13027	ヨーグルトドリンク	768		240	
	13028	乳酸菌飲料(乳製品)	1406			
	13029	乳酸菌飲料(殺菌乳製品)	185			
	13030	非乳製品乳酸菌飲料	53			

食品分類中の最大値
↓
ポーションサイズ (仮)

* In parentheses, the amount is applicable for powder.

3. ポーションサイズの設定

ポーションサイズ（仮）の検討

- 食品分類毎の単位喫食量（一日喫食量の中央値）の最大値
→ ポーションサイズ（仮）
- 該当する食品がなかった食品分類・・・18/76食品分類
→ SPET法の 標準一食分量を採用
- SPET法の食品分類には含まれていない食品・・・149/1647食品

例外

日本独自食品：

当該食品分類の他の食品とは使用する香料の種類や濃度が異なる可能性が高い（水ようかん、せん茶等）

肉まん、あんまん等：

GSFA食品分類システムでは、焼菓子類等において、皮とフィリングを分けて分類しているが、皮とフィリングのデータ不明

3. ポーションサイズについての検討

ポーションサイズ（案）の設定

SPET法の食品分類に該当する食品のあった58食品分類中

48分類：0.1～1倍

ポーションサイズ（仮） \leq SPET法の標準一食分量

→ SPET法の標準一食分量を採用

10分類：1.1～2.3倍

ポーションサイズ（仮） $>$ SPET法の標準一食分量

- 同じ食品分類に含まれるその他の食品の喫食量、標準一食分量及び一般的な一食分量等との比較検討等

→ ポーションサイズ（案）を設定

ポーションサイズ（案）の設定

ポーションサイズ（仮） > SPETの標準一食分量

(g)

食品分類	食品番号	食品名	度数	単位喫食量	市販品の 一食分量	SPET 標準 一食分量
01.1 乳及 び乳製品	13003	普通牛乳	14726	182.0	200	200(30*)
	13004	濃厚加工乳	155	187.0	200	
	13005	低脂肪加工乳	1975	200.0	200	
	13007	コーヒ-乳飲料	210	210.0	200	
	13008	フルーツ乳飲料	33	189.0		
	13027	ヨーグルトドリンク	768	135.0	240	
	13028	乳酸菌飲料(乳製品)	1406	80.0		
	13029	乳酸菌飲料(殺菌乳製品)	185	45.0	60	
	13030	非乳製				

ポーションサイズ（仮）

食品分類	食品番号	食品名	度数	単位喫食量	一食分量 (g)	SPET 標準 一食分量
03.0 食用氷	13049	シャーベット	260	80	90	50

食用氷：シャーベット及びソルベを含む

ポーションサイズ (案) の設定

ポーションサイズ (仮) > SPETの標準一食分量

(g)

食品分類	食品番号	食品名	度数	ポーションサイズ (案)		SPET 標準 一食分量
				単位喫食量	一食分量	
01.1 乳及 び乳製品	13003	普通牛乳	14726	182.0	200	200(30*)
	13004	濃厚加工乳	155	187.0	200	
	13005	低脂肪加工乳	1975	200.0	200	
	13007	コーヒー乳飲料	210	210.0	200	
	13008	フルーツ乳飲料	33	189.0		
	13027	ヨーグルトドリンク	768	135.0	240	
	13028	乳酸菌飲料(乳製品)	1406	80.0		
	13029	乳酸菌飲料(殺菌乳製品)	185	45.0	60	
	13030	非乳製				

ポーションサイズ (仮)

食品分類	食品番号	食品名	度数	単位喫食量	一食分量 (g)	SPET 標準 一食分量
03.0 食用氷	13049	シャーベット	260	80	90	50

03.0 食用氷 季節により喫食量変動→ポーションサイズ (案) 50 g

ポーションサイズ（仮）の設定

ポーションサイズ **ポーションサイズ（仮）** 量

食品分類	食品番号	食品名	度数	食量	SPET 標準 一食分量 (g)
06.2. 穀物 粉及びデ ンプン(大 豆粉を含 む)	04029	きな粉(全粒)	1150	6.0	30
	04030	きな粉(脱皮)	50	8.8	
	01015	薄力粉	11415	5.0	
	01018	中力粉	61	13.0	
	01020	強力粉	329	48.0	
	01114	上新粉	96	7.0	
	01120	白玉粉	129	16.7	
	02036	くずきり(乾)	55	12.0	
	02039	緑豆はるさめ	95	8.6	
	02040	はるさめ	807	9.9	
	02029	くず粉	102	8.8	
	02034	かたくり粉	6250	3.0	
	02035	コーンスターチ	37	2.5	

ポーションサイズ（案）の設定

ポーションサイズ **ポーションサイズ（仮）** 量

食品分類	食品番号	食品名	度数	喫食量	SPET 標準 一食分量 (g)
06.2. 穀物 粉及びデ ンプン(大 豆粉を含 む)	04029	きな粉(全粒)	1150	6.0	30
	04030	きな粉(脱皮)	50	8.8	
	01015	薄力粉	11415	5.0	
	01018	中力粉	61	13.0	
	01020	強力粉	329	48.0	
	01114	上新粉	96	7.0	
	01120	白玉粉	129	16.7	
	02036	くずきり(乾)	55	12.0	
	02039	緑豆はるさめ	95	8.6	
	02040	はるさめ	807	9.9	

同じ食品分類に含まれるその他の食品（12食品）の単位喫食量は16,7以下であり、最も度数の高い薄力粉の喫食量の中央値が5 gであることから、標準一食分量（30 g）をポーションサイズ（案）とした。

ポーションサイズ（案）の設定

ポーションサイズ（仮） > SPETの標準一食分量

(g)

食品分類	食品番号	食品名	度数	単位喫食量	市販品の 一食分量	SPET 標準 一食分量
07.1 パン 並びに通 常のベー カリー製 品及び ミックス	01026	食パン	9700	60	60	50
	01028	コッパパン	821	60	80	
	01031	フランスパン	441	50	50	
	01032	ライ麦パン	210	60	30	
	01033	ぶどうパン	480	60	40	
	01034	59	80	
	010...	44	40	
	150...	45	60	
	150...	14	9	
	01036	イングリッシュマフィン	49	64		
	01076	ピザクラスト	254	42		
	01077	生パン粉	75	9		
01079	乾燥パン粉	6649	4			

食品分類中の最大値
↓
ポーションサイズ（仮）

ポーションサイズ（案）の設定

ポーションサイズ（仮） > SPETの標準一食分量

ポーションサイズ（案）

(g)

食品分類	食品番号	食品名	度数	標準食量	市販品の 一食分量	SPET 標準 一食分量
07.1 パン 並びに通 常のベー カリー製 品及び ミックス	01026	食パン	9700	60	60	50
	01028	コッパパン	821	60	80	
	01031	フランスパン	441	50	50	
	01032	ライ麦パン	210	60	30	
	01033	ぶどうパン	480	60	40	
	01034	ロールパン	1200	59	80	
	01035	44	40	
	15036	45	60	
	15037	14	9	
	01036	イングリッシュマフィン	49	64		
	01076	ピザクラスト	254	42		
01077	生パン粉	75	9			
01079	乾燥パン粉	6649	4			

食品分類中の最大値
↓
ポーションサイズ（仮）

ポーションサイズ (仮) > SPETの標準一食分量

(g)

食品分類	食品番号	食品名	度数	単位喫食量	SPET 標準 一食分量
14.2.6 蒸留酒	16016	ウイスキー	258	70.0	30
	16017	ブランデー	45	6.0	
	16018	ウオッカ	28	19.3	
	16019	ジン	6	47.5	
	16020	ラム	42	3.2	

- ウイスキーは、嗜好性が高く、摂取状況は個人差が大きい
- 厚生労働省は「健康日本21」の中で「通常のアルコール代謝能を有する日本人においては、節度ある適度な飲酒として、1日平均純アルコールで20g（ウイスキー60 mL）程度である。」と定義

ポーションサイズ (仮) > SPETの標準一食分量

(g)

食品分類	食品番号	食品名	度数	単位喫食量	SPET 標準 一食分量
14.2.6 蒸留酒	16016	ウイスキー	258	70.0	30
	16017	ブランデー	45	6.0	
	16018	ウオッカ	28	19.3	
	16019	ジン	6	47.5	
	16020	ラム	42	3.2	

14.2.6 蒸留酒については、
60 mLをポーションサイズ (案) とした。

ポーションサイズ (仮) > SPETの標準一食分量

(g)

食品分類	食品番号	食品名	度数	単位喫食量	SPET 標準 一食分量
05.3 チュー インガム	15118	板ガム	83	6.0	3
	15119	糖衣ガム	141	4.5	

食品分類	食品番号	食品名	度数	単位喫食量	SPET 標準 一食分量
06.8 大豆 製品	04052	豆乳	279	150.0	100
	04053	調整豆乳	903	150.0	
	04054	豆乳飲料・麦芽コーヒー	67	200.0	
	04059	生湯葉	80	27.5	
	04060	干し湯葉	36	2.5	
	04032	木綿豆腐	10371	50.0	
	04033	絹ごし豆腐	3992	60.0	
	

ポーションサイズ (仮) > SPETの標準一食分量

(g)

食品分類	食品番号	食品名	度数	単位喫食量	SPET 標準 一食分量
05.3 チューインガム	15118	板ガム	83	6.0	3
				4.5	

05.3 チューインガム

- 1日に複数回喫食 → ポーションサイズ (案) 3 g
- 1枚は3 g

食品分類	食品番号	食品名	度数	単位喫食量	SPET 標準 一食分量
06.8 大豆製品	04052	豆乳	279	150.0	100
	04053	調整豆乳	903	150.0	
	04054	豆乳飲料・麦芽コーヒー	67	200.0	
	04055	牛湯葉	22	27.5	

06.8 大豆製品

- 豆乳の200 gは、一般的な一食分量
- 大豆製品については、欧米と我が国の嗜好の違いが影響
→ ポーションサイズ (案) 200 g

ポーションサイズ (仮) > SPETの標準一食分量

食品分類	食品番号	食品名	度数	単位喫食量	SPET 標準 一食分量
14.1 ノンアルコール(「ソフト」)飲料	07143	ゆず果汁	693	5	300 (お茶 以外)
	07156	レモン果汁	1824	5	
	16053	コーラ	363	250	
	16054	サイダー	478	200	
	19601	スポーツ飲料	1027	350	
	16044	紅茶(浸出液)	2796	200	
	16045	コーヒー(浸出液)	7254	200	
	16046	インスタントコーヒー(粉末)	8450	2	
	16047	コーヒー飲料	1693	190	

14.1 ノンアルコール“ソフト”飲料

- コーラ、サイダーなど300 g以下の飲料が多数存在



ポーションサイズ (案) 300g

ポーションサイズ (案)

(g)

食品分類		標準一食分量 (第69回JECFA会議)	ポーションサイズ (案)
01.1	Milk and dairy-based drinks	200 (30*)	200 ← 210
03.0	Edible ices, including sherbert and sorbet)	50	50 ← 80
05.3	Chewing gum	3	3 ← 6
06.2	Flours and starches (including soya bean powder)	30	30 ← 48
06.8	Soya bean products	100	200
07.1	Bread and ordinary bakery wares	50	60
12.6	Sauces and like products	30	30 ← 35
14.1	Non-alcoholic "soft" beverages (includes fruit/ juices, coffee, tea)	300 (12 for coffee or drink mix powders)	300 ← 350
14.2.1	Beer and malt beverages	300	350
14.2.6	Spirituos beverages	30	60

食品分類に含まれる食品の一日喫食量の中央値の最大値を基に、度数等を加味して日本版SPET法におけるポーションサイズ (案) を設定

ポーションサイズ（日本独自食品）

(g)

食品分類		標準一食分量 (第69回JECFA会議)	ポーションサイズ (案)
05.2	Confectionery (Hard and soft candy)	30	30
<i>05.2.2a</i>	<i>Sweet bean jelly (yokan)</i>		<i>70</i>
14.1	Non-alcoholic "soft" beverages (includes fruit/juices, coffee, tea)	300 (12 for coffee or drink mix powders)	300
<i>14.1.5a</i>	<i>Green tea</i>		<i>400</i>
14.2	Alcoholic Beverages, including alcohol-free and low-alcoholic counterparts		
14.2.1	Beer and malt beverages	300	350
14.2.3	Grape wines	150	150
<i>14.2.4a</i>	<i>Wines (other than grape)</i>		<i>180</i>
14.2.6	Spirituos beverages	30	60
<i>14.2.6a</i>	<i>Spirituos beverage(shoochuu)</i>		<i>120</i>
<i>14.2.7a</i>	<i>Aromatized alcoholic beverages</i>		<i>50</i>

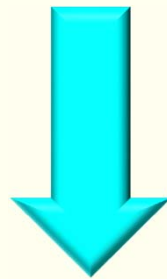
食品分類に含まれる食品の一日喫食量の中央値の最大値を基に、日本版SPET法におけるポーションサイズ（案）を設定

日本版SPET法による香料の摂取量推定、 JECFAのSPET法による摂取量の評価結果との比較

SPET法

食品分類の標準一食分量×業界が推奨する対象香料の標準使用率

対象香料の最大摂取量に寄与するとみられる食品分類を1つ特定



ポーションサイズ（案）は、
香料の摂取量の推定結果に
どの程度影響するか？

- 第73回JECFA会議に提出された香料179品目について、標準一食分量をポーションサイズ（案）に置き換え、食品分類毎のポーションサイズ（案）と香料の添加率の積を計算し、積の最大値を日本版SPET法の推定値とした

香料179品目

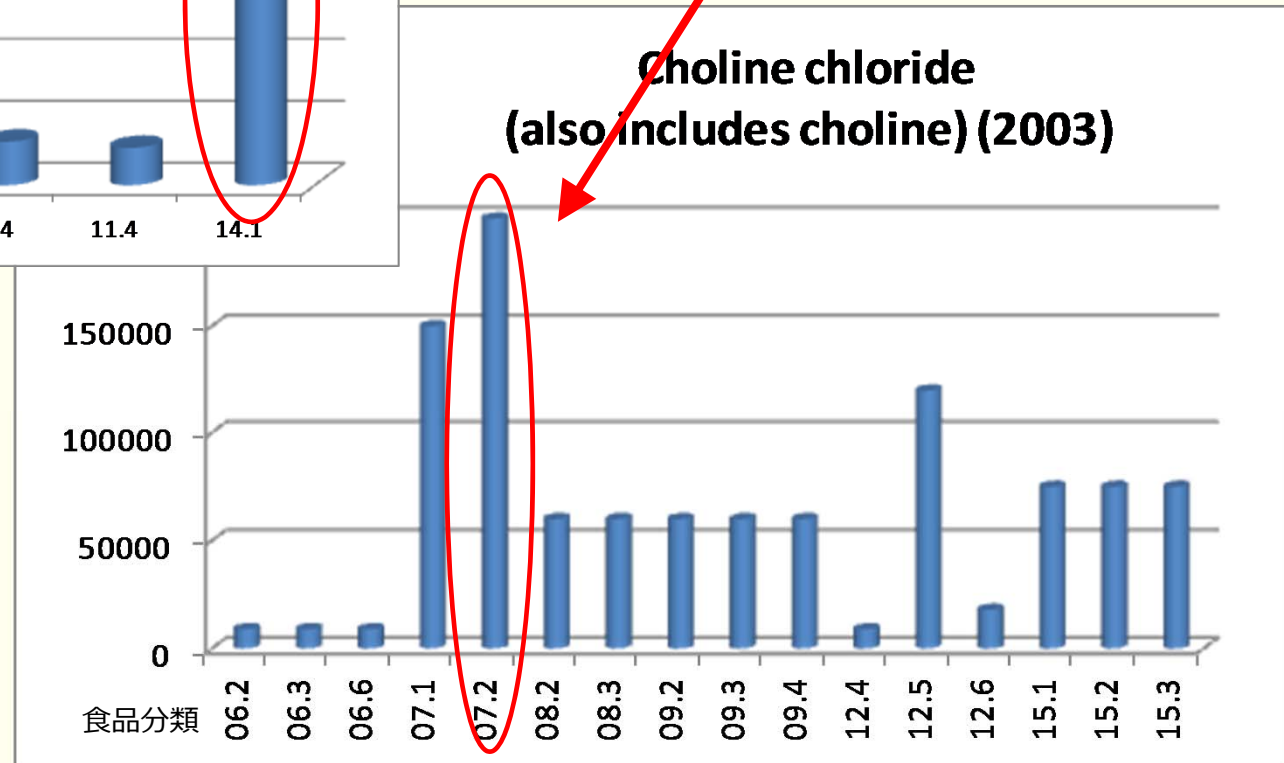
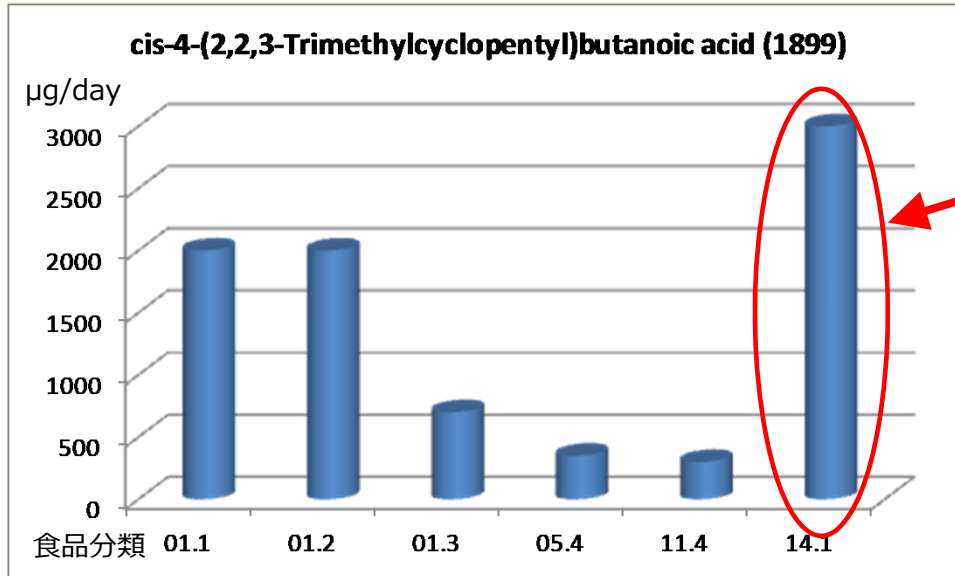
ポーションサイズ (案) ×食品分類毎の香料の添加率

Added use level data, SPET calculations and indication of food categories with highest SPET as used in exposure estimations of flavourings at the 73rd JECFA meeting (2010)	Use levels (mg/kg)							
GSFA Main Category	(1) Dairy Products							
Food Category and Survey Notes	01.1 - 01.3 - Correspond to industry survey category "Milk and Milk Products"							
GSFA Sub Food Category	01.1 Milk and dairy-based drinks	01.2 Fermented and renneted milk products (plain)	01.3 Condensed Milk and analogues	01.4 Cream (plain)	01.5 Milk/cream powders and analogues	01.6 Cheese and analogues	01.7 Dairy-based desserts	01.8 Whey and whey products
#	1	2	3	4	5	6	7	8
JP Portion Size	200	200	70	15	30	40	125	200
Flavouring agent (No.)								
Methyl dihydrojasmonate (1898)	×	0	0			0.4	0.2	
cis-4-(2,2,3-Trimethylcyclopentyl)butanoic acid (1899)	10	10	10			0	0	
(2,4) and (3,5) and 3,6-Dimethyl-3-cyclohexenylcarbaldehyde (1900)	0	0	0			0	0.5	

2000 µg/day

ポーションサイズ (案) × 食品分類毎の香料の添加率

SPET値 (香料の摂取量)



香料179品目

日本版SPET法による香料の摂取量 (SPET値)

香料 (No.)	SPET 73rd JECFA (A)		JP SPET (B)		B/A
	µg/day	食品分類	µg/day	食品分類	
Cubebol (2028)	3.3	14.2.6 蒸留酒	6.6	14.2.6	2.0
3-(4-Hydroxy-phenyl)-1-(2,4,6-trihydroxy-phenyl)-propan-1-one (2022)	480	14.1 ノンアルコール飲料	750	14.2.6	1.6
Choline chloride (also includes choline) (2003)	200000	07.2 ベーカリー製品	200000	7.2	1.0
N-(2-hydroxyethyl)-2,3-dimethyl-2-isopropylbutanamide (2010)	48000	05.2 キャンディー類	48000	5.2	1.0
N-Ethyl-2,2-diisopropylbutanamide (2005)	27000	05.2 キャンディー類	27000	5.2	1.0
N-(1,1-dimethyl-2-hydroxyethyl)-2,2-diethylbutanamide (2011)	27000	05.2 キャンディー類	27000	5.2	1.0
(+/-) N-Lactoyl tyramine (2007)	20000	12.5 スープ、ブロス	20000	12.5	1.0
Dihydrogalangal acetate (2046)	10000	08.2 食肉等加工品; 08.3 ひき肉加工品; 09.2	10000	08.2 ; 08.3 ; 09.2 ;	1.0
4-(2-Propenyl)phenyl-beta-D-glucopyranoside (2018)	6000	14.1 ノンアルコール飲料	6000	14.1	1.0
Magnolol (2023)	6000	05.2 キャンディー類; 05.3 チューインガム	6000	05.2 ; 05.3	1.0

日本版SPET法による香料の摂取量

name	JECFA73 (A)		JP SPET (B)		B/A
	推定摂取量 µg/day	食品分類	推定摂取量 µg/day	食品分類	
Cubebol (2028)	3.3	14.2.6 蒸留酒	6.6	14.2.6 蒸留酒	2.0
3-(4-Hydroxy-phenyl)-1-(2,4,6-trihydroxy-phenyl)-propan-1-one	480	14.1 ノンアルコール飲料	750	14.2.6 蒸留酒	1.6

- 179品目の香料について、日本版SPET値とJECFA SPET値を比較
→ 177品目のSPET値は同じ
- 日本版SPET法の食品分類はいずれも「14.2.6 蒸留酒」
- 日本版SPET法による香料の摂取量推定において、4食品分類のポーションサイズ（案）について、SPET法の標準一食分量よりも大きな値を設定したにもかかわらず、3食品分類はSPET値に影響せず

JECFAの評価手順による安全性評価

香料	B/A	JECFA 評価				日本の喫食量を使用した場合の評価結果				
		構造 クラス	Step 2	Step	詳細	Step	NOAEL	マージン JECFA	マージン JP SPET	評価結果
Cubebol (2028)	2.0	I	A	A3:Y		A3:Y				変更なし
3-(4-Hydroxy-phenyl)-1-(2,4,6-trihydroxy-phenyl)-propan-1-one (2022)	1.6	III	A	A5:Y	NOAEL of approx 750 mg/kg/d for neohesperidin dihydrochalcone in 90-day rats.	A5:Y	750	93,750	60,000	変更なし

ステップA3.使用条件は構造クラスの**摂取許容量**より大きい**ばく露**になるか
 ステップA5.**意図する使用条件の下で** 適切な安全マージンを与える**NOAEL**が、
 評価対象香料に存在するか・・・

SPET法による香料の摂取量推定においては、
 JECFAの標準一食分量を用いることが可能

JECFAの評価手順による安全性評価

香料	B/A	JECFA 評価				日本の喫食量を使用した場合の評価結果				
		構造 クラス	Step 2	Step	詳細	Step	NOAEL	マージン JECFA	マージン JP SPET	評価結果
Cubebol (2028)	2.0	I	A	A3:Y		A3:Y				変更なし
3-(4-Hydroxy-phenyl)-1-(2,4,6-trihydroxy-phenyl)-propan-1-one (2022)	1.6	III	A	A5:Y	NOAEL of approx 750 mg/kg/d for neohesperidin dihydrochalcone in 90-day rats.	A5:Y	750	93,750	60,000	変更なし

- 日本版SPET値がJECFA SPET値よりも高かった2香料について、日本版SPET値を用いた安全性評価を行ったところ、評価結果はJECFAと同じであった

SPET法による香料の摂取量推定においては、JECFAの標準一食分量を用いることが可能