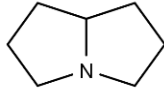


食品安全に関するリスクプロファイルシート
(化学物質)

作成日(更新日):2016年1月15日

項目	内容
1 ハザードの名称/別名	<p>ピロリジジナルカロイド類/Pyrrolizidine alkaloids (PAs)</p> <p>※ ピロリジジン骨格を有する化合物の総称。ピロリジジンとは、2つの5員環が、窒素原子及び炭素原子を共有して結合している構造(右図)を指す。 </p> <p>PAs のほとんどは、プラチネシン、レトロネシン、ヘリオトリジン、オトネシンの4つのネシン(1-ヒドロキシメチルピロリジジン)のいずれかを基本骨格としている。</p> <p>※ ネシン骨格に結合するエステルにより、モノエステル、ジエステル、大環状ジエステルに分類される。</p> <p>※ PAs は遊離塩基とN-オキシド体(窒素原子に酸素原子が結合)の2つの形態で存在する。</p> <p>※ PAs は 600 種類程度あるとの報告があるため、本プロファイルでは総論として記述するが、必要に応じて個別のPAについて記述する。 (主なPA種は5(2)を参照)</p>
2 基準値、その他のリスク管理措置 (1)国内	<p>【食品】</p> <ul style="list-style-type: none"> 厚生労働省 コンフリー及びこれを含む食品については、食品衛生法第6条第2号(有毒な、若しくは有害な物質が含まれ、若しくは付着し、又はこれらの疑いがあるもの)に該当するものとして販売等を禁止 (厚生労働省, 2004) バターバー(西洋フキ)又はバターバーを含む製品の販売を行わないように関係事業者に指導 (厚生労働省, 2012a) 農林水産省 農産物規格規程において、各農産物中の異種穀粒の含有量を規定 (農林水産省, 2001) <p>【飼料】</p> <ul style="list-style-type: none"> 農林水産省 シンフィツム(いわゆるコンフリー)並びにPAを含むと考えられている <i>Heliotropium</i>(ヘリオトロピウム属またはキダチルリソウ属*)、<i>Crotalaria</i>(タヌキマメ属)、<i>Senecio</i>(セネシオ属またはキオン属)について、該当植物を飼料または飼料原料として意図的に使用しないよう畜産農家等に指導。 * 通知原文では「キダチルリソウ属」と記載しているが、ここでは「キダチルリソウ属」とした。 (農林水産省, 2004) <p>【その他】</p> <ul style="list-style-type: none"> 環境省

		<p>PA 含有植物の一種であるナルトサワギク (<i>Senecio madagascariensis</i>) は特定外来生物として駆除 (環境省, 2005)</p> <p>【食品】</p> <ul style="list-style-type: none"> • Codex 以下の穀類の食品規格において、品質要件 (quality factors) の一つとして、タヌキマメ属 (<i>Crotalaria</i>) のものを含む有毒、有害な種子を含有してならないことを規定。 ✓ トウモロコシ (CODEX STAN 153-1985, rev. 1995) ✓ 特定の豆類 (CODEX STAN 171-1989, rev. 1995) ✓ ソルガム穀粒 (CODEX STAN 172-1989, rev. 1995) ✓ 小麦及びデュラム小麦 (CODEX STAN 199-1995) ✓ エン麦 (CODEX STAN 201-1995) <p>「食品及び飼料の PAs 汚染防止・低減のための雑草管理に関する実施規範 (CAC/RCP 74-2014)」を策定。 (Codex, 2014)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 米国 FDA はサプリメント事業者に対し、コンフリー又は PAs 含有植物を含む製品回収を勧告。 それらの製品の使用中止を消費者に注意喚起。 (FDA, 2001) • カナダ コンフリー又はコンフリーを含むハーブ製品を使用しないよう消費者に勧告。 エチミジン (注: PA の一種) 又はプリックリーコンフリー及びロシアンコンフリーを含む製品の販売を禁止。 コンフリーを含む製品を販売する場合には、当該製品にエチミジン及びコンフリーが含まれていないことを事業者が証明しなければならない。 (Health Canada, 2003) • ベルギー ボラージの食用を禁止、PA を含有しない場合に限りボラージオイルのサプリメント利用を認可。 • ドイツ 食品中のピロリジジンアルカロイドに関する Q&A を公表、消費者、事業者に注意喚起を実施。 (BfR, 2014) • オランダ ハーブ製品及びハーブ抽出液の PAs 濃度 (N-オキシド体含む) が 1 µg/kg (µg/L) を超えてはならない。 (Warenwetbesluit Kruidenpreparaten*, 2001) *ハーブに関する法令 • 英国 英国医薬品庁 (MHRA) が、バターバー (西洋フキ) を含む製品の自主回収の指示及び消費者への注意喚起。 (MHRA, 2012)
--	--	---

- オーストラリア、ニュージーランド
ヒレハリソウ属、タヌキマメ属、キオン属、キダチルリソウ属、エキウム属、ルリジサの植物の食用販売及び意図的な食品への使用を禁止、シャゼンムラサキ (*Echium plantagineum*) 由来蜂蜜は、他の蜂蜜と混合するよう指導。

(ANZFA, 2001; FSANZ, 2011)

- 南アフリカ
コンフリー及びコンリーを含む食品の販売を禁止。
(Department of Health, South Africa, 2003)

(参考) 生薬に関する規制等

- オーストリア
最新の分析法において、PA を含有しないことが証明された生薬のみ認可。
- EU
欧州医薬品庁 (EMA) は生薬製剤由来の毒性がある不飽和 PA の暴露 (経口及び経皮) に関して以下を勧奨。
14 日以内の短期間の服用 : 0.35 µg/日以下 (成人)
" : 0.14 µg/日以下 (子供)
妊婦及び授乳婦向けには警告表示

(EMA, 2014)

【飼料】

- EU (2002/32/EC)
飼料中に含まれることが望ましくない物質に関する指令

植物の種類等	最大含有濃度* (mg/kg) (ppm)
アルカロイド、配糖体又はその他の毒性物質を含む果実 (つぶしていないもの) 及び種子 (下記(a)、(b)を除く) 上記のうち、	3000
(a) ドクムギを含むもの	1000
(b) アマドクムギを含むもの	1000
(c) シロバナヨウシュチョウセンアサガオを含むもの	1000
タヌキマメ属植物	100

*水分含量 12%換算

(EU, 2002)

- 英国
「サワギク (ragwort) の拡散を防ぐための実施規範」において、飼料へのサワギクの混入を防ぐために、畜産農家、飼料製造者及び土地所有者がすべきことを指導。
(DEFRA, 2004)

【その他】

- オーストラリア

		皮膚に対する使用は「要注意(caution)」、それ以外の治療、美容目的としての使用は「危険性があるため、販売、供給、使用を禁止する物質」に分類。
3	ハザードが注目されるようになった経緯	PAs 含有植物の摂取による健康被害の報告は以前から国内外で確認されていたが、近年、健康食品として利用されていたコンフリーによる健康被害の原因物質として、国内外で規制が行われたことで注目されるようになった。
4	汚染実態の報告(国内)	国産のフキ、ツワブキ、ヤブレガサ、サワオグルマ、ハンカイソウ、マルバタケブキ及びハンゴンソウからの PAs 単離等の報告はあるが、定量的な調査は未実施。
5	毒性評価 (1)吸収、分布、排出及び代謝	<p>①経口摂取 速やかに消化管から吸収され、肝臓で初回通過効果※を受ける。 ※消化管から吸収された化学物質は、門脈に入り肝臓を通過する際にその一部分が代謝される。これを「初回通過効果」という。</p> <p>②分布 消化管から吸収後、主に赤血球、肝臓、腎臓、肺に分布。一部の PA 種及び代謝物は胎盤を通過。乳にも移行。</p> <p>③排出 主に尿中に速やかに排出される。ほとんどが親化合物のまま排出されるが、少量は N-オキシド体として排出。また、ピロール及びその他の代謝物として胆汁にも排出。一部の PA はわずかだが気道からも排出。</p> <p>④代謝 腸管から吸収された後、主に肝臓で代謝。 不飽和 PAs は、主に以下 3 つの経路で代謝。</p> <p>(1) エステル結合している C7 及び C9 位が肝ミクロソーム又は一ゼにより、ネシン骨格と対応するネシン酸に加水分解される(ネシン骨格、ネシン酸は毒性がないことから、PA を無毒化する経路と考えられている。)</p> <p>(2) レトロネシン型及びヘリオトリジン型 PAs は、シトクローム P450(CYP) 及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ(FMO)により触媒されて、ネシン骨格が N-オキシド化され、N-オキシド体が生じる。オトネシン型 PAs は、窒素原子がメチル化されているため、N-オキシド化は起きない。</p> <p>(3) レトロネシン型及びヘリオトリジン型 PAs は、CYP により、ネシン骨格の C3 又は C8 位が水酸化され、自然に脱水素化され、反応性が高いアルキル化剤として働く 6, 7-脱水素ピロリジン(ピロール)エステルとなる。オトネシン型 PAs でも同様の酸化経路が有効であり、ピロールエステルの形成に先立ち、脱ホルムアルデヒドを伴う酸化的 N-脱メチル化が生じ、閉環反応が生じ、脱水素ピロリジンエステルとなる。</p> <p>脱水素ピロリジンエステルは、化学的、生物学的に反応性が高く、加水分解されて強いアルキル化活性を持つ</p>

	<p>(±)6,7-dihydro-7-hydroxy-1-hydroxymethyl-5H-pyrrolizine(DHP)を生じ、ピロールエステルとDHPは、核酸やたんぱく質の求核部位を含む幅広い細胞内物質と容易に反応する。</p> <p>飽和 PA_s(プラチネシン型)は、反応性の高いピロール誘導体は生成しない。</p> <p style="text-align: right;">(EFSA, 2011)</p> <p>⑤畜産物への移行 PA_sを含む植物を家畜が摂取した場合、僅かであるが、乳、卵、家畜の筋肉、内臓に移行。みつばちがPA_sを含む植物を蜜源とした場合、蜂蜜に移行。</p> <p style="text-align: right;">(EFSA, 2007,2011,2015)</p>																																														
(2)急性毒性	<p>LD₅₀ (LD₅₀が小さいものから記載)</p> <table border="1" data-bbox="711 723 1386 1968"> <thead> <tr> <th>PA 種名</th> <th>LD₅₀ (mg/kg bw)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>レトルシン</td> <td>34-38(雄ラット、腹腔内注射) 153(雌ラット、腹腔内注射)</td> </tr> <tr> <td>セネシオニン</td> <td>50(雄ラット、腹腔内注射) 85(雄ラット、腹腔内注射) 64(マウス、静脈内注射)</td> </tr> <tr> <td>ヘリオスピン</td> <td>60(雄ラット、腹腔内注射)</td> </tr> <tr> <td>ラシオカルピン</td> <td>77(雄ラット、腹腔内注射)</td> </tr> <tr> <td>セネシフィリン</td> <td>77(雄ラット、腹腔内注射) 90(マウス、静脈内注射)</td> </tr> <tr> <td>リデリイン</td> <td>105(マウス、静脈内注射)</td> </tr> <tr> <td>シンフィチン</td> <td>130(雄 ACI ラット、腹腔内注射) 300(雄ラット、腹腔内注射)</td> </tr> <tr> <td>ヘレウリン</td> <td>140(雄ラット、腹腔内注射)</td> </tr> <tr> <td>ジャコビン</td> <td>77(マウス、静脈内注射) 138(雌ラット、腹腔内注射)</td> </tr> <tr> <td>モノクロタリン</td> <td>175(雄ラット、腹腔内注射)</td> </tr> <tr> <td>エチミジン</td> <td>200(雄ラット、腹腔内注射)</td> </tr> <tr> <td>スペクタビリン</td> <td>220(雄ラット、腹腔内注射)</td> </tr> <tr> <td>センキルキン</td> <td>220(雄 ACI ラット、腹腔内注射)</td> </tr> <tr> <td>レトルシン-N-オキシド</td> <td>250(雄ラット、腹腔内注射)</td> </tr> <tr> <td>ヘリオトリン</td> <td>296(雄ラット、腹腔内注射) 478(雌ラット、腹腔内注射)</td> </tr> <tr> <td>エチナチン</td> <td>350(雄ラット、腹腔内注射)</td> </tr> <tr> <td>スピニン</td> <td>450(雄ラット、腹腔内注射)</td> </tr> <tr> <td>ラシオカルピン-N-オキシド</td> <td>181(雌ラット、腹腔内注射) 547(雄ラット、腹腔内注射)</td> </tr> <tr> <td>ユーロピン</td> <td>>1000(雄ラット、腹腔内注射)</td> </tr> <tr> <td>ヘリオトリジン</td> <td>1200(Wistar ラット、腹腔内注射)</td> </tr> <tr> <td>インターミジン</td> <td>1500(雄ラット、腹腔内注射)</td> </tr> <tr> <td>リコプサミン</td> <td>1500(雄ラット、腹腔内注射)</td> </tr> </tbody> </table> <p>大量摂取した場合、出血性の肝細胞壊死が発生</p>	PA 種名	LD ₅₀ (mg/kg bw)	レトルシン	34-38(雄ラット、腹腔内注射) 153(雌ラット、腹腔内注射)	セネシオニン	50(雄ラット、腹腔内注射) 85(雄ラット、腹腔内注射) 64(マウス、静脈内注射)	ヘリオスピン	60(雄ラット、腹腔内注射)	ラシオカルピン	77(雄ラット、腹腔内注射)	セネシフィリン	77(雄ラット、腹腔内注射) 90(マウス、静脈内注射)	リデリイン	105(マウス、静脈内注射)	シンフィチン	130(雄 ACI ラット、腹腔内注射) 300(雄ラット、腹腔内注射)	ヘレウリン	140(雄ラット、腹腔内注射)	ジャコビン	77(マウス、静脈内注射) 138(雌ラット、腹腔内注射)	モノクロタリン	175(雄ラット、腹腔内注射)	エチミジン	200(雄ラット、腹腔内注射)	スペクタビリン	220(雄ラット、腹腔内注射)	センキルキン	220(雄 ACI ラット、腹腔内注射)	レトルシン-N-オキシド	250(雄ラット、腹腔内注射)	ヘリオトリン	296(雄ラット、腹腔内注射) 478(雌ラット、腹腔内注射)	エチナチン	350(雄ラット、腹腔内注射)	スピニン	450(雄ラット、腹腔内注射)	ラシオカルピン-N-オキシド	181(雌ラット、腹腔内注射) 547(雄ラット、腹腔内注射)	ユーロピン	>1000(雄ラット、腹腔内注射)	ヘリオトリジン	1200(Wistar ラット、腹腔内注射)	インターミジン	1500(雄ラット、腹腔内注射)	リコプサミン	1500(雄ラット、腹腔内注射)
PA 種名	LD ₅₀ (mg/kg bw)																																														
レトルシン	34-38(雄ラット、腹腔内注射) 153(雌ラット、腹腔内注射)																																														
セネシオニン	50(雄ラット、腹腔内注射) 85(雄ラット、腹腔内注射) 64(マウス、静脈内注射)																																														
ヘリオスピン	60(雄ラット、腹腔内注射)																																														
ラシオカルピン	77(雄ラット、腹腔内注射)																																														
セネシフィリン	77(雄ラット、腹腔内注射) 90(マウス、静脈内注射)																																														
リデリイン	105(マウス、静脈内注射)																																														
シンフィチン	130(雄 ACI ラット、腹腔内注射) 300(雄ラット、腹腔内注射)																																														
ヘレウリン	140(雄ラット、腹腔内注射)																																														
ジャコビン	77(マウス、静脈内注射) 138(雌ラット、腹腔内注射)																																														
モノクロタリン	175(雄ラット、腹腔内注射)																																														
エチミジン	200(雄ラット、腹腔内注射)																																														
スペクタビリン	220(雄ラット、腹腔内注射)																																														
センキルキン	220(雄 ACI ラット、腹腔内注射)																																														
レトルシン-N-オキシド	250(雄ラット、腹腔内注射)																																														
ヘリオトリン	296(雄ラット、腹腔内注射) 478(雌ラット、腹腔内注射)																																														
エチナチン	350(雄ラット、腹腔内注射)																																														
スピニン	450(雄ラット、腹腔内注射)																																														
ラシオカルピン-N-オキシド	181(雌ラット、腹腔内注射) 547(雄ラット、腹腔内注射)																																														
ユーロピン	>1000(雄ラット、腹腔内注射)																																														
ヘリオトリジン	1200(Wistar ラット、腹腔内注射)																																														
インターミジン	1500(雄ラット、腹腔内注射)																																														
リコプサミン	1500(雄ラット、腹腔内注射)																																														

	(WHO-IPCS, 1988; EFSA, 2011)
(3)短期毒性	<p>[リデリン] NOAEL: 70 µg/kg bw/day (ラットを用いた 13 週間経口投与試験、肝細胞の核肥大及び細胞質中の好酸球増加)</p> <p>(参考) ヒトでの急性的な健康影響</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAs を含むハーブの浸出液を 4 日間摂取した少年(体重不明)が、ライ症候群を発症、そして黄疸や腹水等の症状を呈し、最終的に入院 6 日後に死亡。PAs の摂取量は 3 mg PA/kg bw/day と推定(体重 5.5 kg として)。 • PAs を含むハーブの浸出液を 2 週間摂取した 6 ヶ月齢の少女(体重 6 kg)が、肝静脈閉塞を発症。PAs の摂取量は 0.8–1.7 mg PA/kg bw/day と推定。 <p>(EFSA, 2011)</p>
(4)長期毒性	<p>レトロネシン型、ヘリオトリジン型及びオトネシン型 PAs の代謝物であるピロールエステル又はピロールが DNA と結合して、ヌクレオシド付加体形成、DNA 架橋生成、DNA-たんぱく質架橋生成が起き、遺伝毒性影響を引き起こす可能性がある。</p> <p>動物試験で主として肝腫瘍の発生が確認されている。</p> <p>(EFSA, 2011)</p> <p>IARC による分類は以下のとおり。(括弧内はモノグラフの巻号)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Group 2B ラシオカルピン(Vol.10, Sup 7)、モノクロタリン(Vol.10, Sup 7)、リデリン(Vol.10, Sup 7, 82) • Group 3 ヒドロキシセンキルキン(Vol.10, Sup 7)、イサチジン(=レトロルシン-N-オキシド)(Vol.10, Sup 7)、ジャコビン(Vol.10, Sup 7)、ペタシテニン(Vol.31, Sup 7)レトロルシン(Vol.10, Sup 7)、セネシフィリン(Vol.10, Sup 7)、センキルキン(Vol.31, Sup 7)、シンフィチン(Vol.31, Sup 7) <p>(IARC, 1976, 1983, 1987, 2002)</p>
6 耐容量	第 80 回 JECFA(2015)は PAs に遺伝毒性があるので健康影響に基づく指標値(HBGV)は算出しないとしているが、海外のリスク評価機関では以下のように耐容量を設定している事例あり。
(1)耐容摂取量	
①PTDI/PTWI/PTMI	<p>[PAs] PTDI: 1 µg/kg bw (ANZFA, 2001)</p> <p>[リデリン] TDI: 0.1 µg/kg bw (COT(UK), 2008; RIVM, 2005)</p>
②PTDI/PTWI/PTMI の根拠	<p>[PAs] PTDI NOEL: 10 µg/kg bw/day(PAs を含むサプリメントを継続的に摂取し、肝静脈閉塞となった患者の事例より) 安全係数: 10</p>

		(ANZFA, 2001)																																																																																																	
		[リデリン] TDI NOAEL: 10 µg/kg bw/day(ラットを用いた2年間経口投与試験より) 安全係数: 100 (COT(UK), 2008; RIVM, 2005)																																																																																																	
	(2)急性参照量(ARfD)	-																																																																																																	
7	暴露評価																																																																																																		
	(1)推定一日摂取量	<p>EUにおける市販蜂蜜からの PAs 暴露量推定 (単位: ng/kg bw/day)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">幼児</th> <th colspan="2">子供</th> <th colspan="2">成人</th> </tr> <tr> <th>平均値</th> <th>P95</th> <th>平均値</th> <th>P95</th> <th>平均値</th> <th>P95</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">短期暴露シナリオ(平均濃度)</td> </tr> <tr> <td>Min LB</td> <td>0.80</td> <td>3.32</td> <td>0.95</td> <td>3.81</td> <td>0.31</td> <td>0.92</td> </tr> <tr> <td>Max UB</td> <td>48.6</td> <td>114</td> <td>29.1</td> <td>73.5</td> <td>18.2</td> <td>49.3</td> </tr> <tr> <td colspan="7">短期暴露シナリオ(P95濃度)</td> </tr> <tr> <td>Min LB</td> <td>2.80</td> <td>11.7</td> <td>3.40</td> <td>13.5</td> <td>1.10</td> <td>3.20</td> </tr> <tr> <td>Max UB</td> <td>108</td> <td>254</td> <td>64.7</td> <td>163</td> <td>40.4</td> <td>110</td> </tr> <tr> <td colspan="7">長期暴露シナリオ(蜂蜜摂取者のみ・平均濃度)</td> </tr> <tr> <td>Min LB</td> <td>0.40</td> <td>1.06</td> <td>0.20</td> <td>0.54</td> <td>0.10</td> <td>0.33</td> </tr> <tr> <td>Max UB</td> <td>37.4</td> <td>77.8</td> <td>18.0</td> <td>47.0</td> <td>9.03</td> <td>26.0</td> </tr> <tr> <td colspan="7">長期暴露シナリオ(全消費者・平均濃度)</td> </tr> <tr> <td>Min LB</td> <td>0.01</td> <td>0</td> <td>0.04</td> <td>0</td> <td>0.02</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Max UB</td> <td>5.10</td> <td>56.7</td> <td>2.76</td> <td>17.9</td> <td>1.22</td> <td>9.41</td> </tr> </tbody> </table> <p>P95: 95 パーセンタイル値 Min LB: 定量限界未満のデータを0として算出した濃度を用いた最低推定摂取量 MAX UB: 定量限界未満のデータを定量限界値又は検出限界値として算出した濃度を用いた最大推定摂取量</p> <p>PAs 含有植物を原材料として用いた健康食品を摂取した場合は、蜂蜜よりも PAs 暴露量が多くなる可能性がある(データがないため、健康食品からの暴露評価はできない)。</p> <p>(EFSA, 2011)</p>		幼児		子供		成人		平均値	P95	平均値	P95	平均値	P95	短期暴露シナリオ(平均濃度)							Min LB	0.80	3.32	0.95	3.81	0.31	0.92	Max UB	48.6	114	29.1	73.5	18.2	49.3	短期暴露シナリオ(P95濃度)							Min LB	2.80	11.7	3.40	13.5	1.10	3.20	Max UB	108	254	64.7	163	40.4	110	長期暴露シナリオ(蜂蜜摂取者のみ・平均濃度)							Min LB	0.40	1.06	0.20	0.54	0.10	0.33	Max UB	37.4	77.8	18.0	47.0	9.03	26.0	長期暴露シナリオ(全消費者・平均濃度)							Min LB	0.01	0	0.04	0	0.02	0	Max UB	5.10	56.7	2.76	17.9	1.22	9.41
	幼児			子供		成人																																																																																													
	平均値	P95	平均値	P95	平均値	P95																																																																																													
短期暴露シナリオ(平均濃度)																																																																																																			
Min LB	0.80	3.32	0.95	3.81	0.31	0.92																																																																																													
Max UB	48.6	114	29.1	73.5	18.2	49.3																																																																																													
短期暴露シナリオ(P95濃度)																																																																																																			
Min LB	2.80	11.7	3.40	13.5	1.10	3.20																																																																																													
Max UB	108	254	64.7	163	40.4	110																																																																																													
長期暴露シナリオ(蜂蜜摂取者のみ・平均濃度)																																																																																																			
Min LB	0.40	1.06	0.20	0.54	0.10	0.33																																																																																													
Max UB	37.4	77.8	18.0	47.0	9.03	26.0																																																																																													
長期暴露シナリオ(全消費者・平均濃度)																																																																																																			
Min LB	0.01	0	0.04	0	0.02	0																																																																																													
Max UB	5.10	56.7	2.76	17.9	1.22	9.41																																																																																													
	(2)推定方法	<ul style="list-style-type: none"> EU 各国における蜂蜜摂取量データと、ドイツの蜂蜜中の PAs 含有濃度のデータから算出。 蜂蜜摂取量データを 1-3 歳(幼児)、3-10 歳(子供)及び 18-65 歳(成人)の 3 区分に分けて、それぞれの摂取量の平均値と 95%ile 値を試算に使用。 短期暴露評価では、ある 1 日における蜂蜜摂取量を、長期暴露評価では、平均して求めた 1 日当たりの蜂蜜摂取量をそれぞれ使用。 <p>(EFSA, 2011)</p>																																																																																																	
8	MOE(Margin of exposure)	<ul style="list-style-type: none"> JECFA 計算した MOE から、成人における茶及び蜂蜜の多食者、子供の平均的な茶摂取には健康への懸念があると結論(モノグラフが未公表のため MOE 値は不明)。 <p>(JECFA, 2015)</p>																																																																																																	

		<ul style="list-style-type: none"> • EFSA 算出した蜂蜜摂取による MOE 値は次のとおり。 <table border="1" data-bbox="699 309 1412 533"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">MOE</th> </tr> <tr> <th>市販蜂蜜摂取量の 平均値を用いた場合</th> <th>市販蜂蜜摂取量の 95%ile 値を用いた場合</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>幼児</td> <td>$1.4 \times 10^4 - 7.0 \times 10^6$</td> <td>$1.2 \times 10^3 - 7.0 \times 10^6$</td> </tr> <tr> <td>子供</td> <td>$2.3 \times 10^5 - 1.8 \times 10^6$</td> <td>$3.9 \times 10^4 - 7.0 \times 10^6$</td> </tr> <tr> <td>成人</td> <td>$5.8 \times 10^5 - 3.5 \times 10^6$</td> <td>$7.4 \times 10^4 - 7.0 \times 10^6$</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">(EFSA, 2011)</p>		MOE		市販蜂蜜摂取量の 平均値を用いた場合	市販蜂蜜摂取量の 95%ile 値を用いた場合	幼児	$1.4 \times 10^4 - 7.0 \times 10^6$	$1.2 \times 10^3 - 7.0 \times 10^6$	子供	$2.3 \times 10^5 - 1.8 \times 10^6$	$3.9 \times 10^4 - 7.0 \times 10^6$	成人	$5.8 \times 10^5 - 3.5 \times 10^6$	$7.4 \times 10^4 - 7.0 \times 10^6$
	MOE															
	市販蜂蜜摂取量の 平均値を用いた場合	市販蜂蜜摂取量の 95%ile 値を用いた場合														
幼児	$1.4 \times 10^4 - 7.0 \times 10^6$	$1.2 \times 10^3 - 7.0 \times 10^6$														
子供	$2.3 \times 10^5 - 1.8 \times 10^6$	$3.9 \times 10^4 - 7.0 \times 10^6$														
成人	$5.8 \times 10^5 - 3.5 \times 10^6$	$7.4 \times 10^4 - 7.0 \times 10^6$														
9	調製・加工・調理による影響	<ul style="list-style-type: none"> • PAs 含有植物を原料とする錠剤、粉末、茶等は、PAs が濃縮される。 • 乳や蜂蜜については、バルク品を調製する際に混合されて PAs 濃度は低くなる。 • 保管により乾燥状態の飼料中の PAs 濃度が減少することはない。サイレージでは酵素的反応により PAs 濃度が減少したとする報告がある。(COT(UK), 2008) • 乳中の PA は乳の加工及びチーズ製造においては比較的安定。(Patric Mulder, 2015) 														
10	ハザードに汚染される可能性がある農作物/食品の生産実態 (1)農産物/食品の種類 (2)国内の生産実態	<ul style="list-style-type: none"> • 農林水産省による文献等調査では、PA を含有する可能性がある植物種が確認された、食用植物種を含む科属は以下のとおり。 <ul style="list-style-type: none"> ✓ キク科: アザミ属、ムサラキバレンギク属、ツワブキ属、サンシチソウ属、コウモリソウ属、ペリカリス属、フキ属 ✓ ムラサキ科: ボラゴ属、ハマベンケイソウ属、ヒレハリソウ属 ✓ ヒルガオ科: サツマイモ属 <p style="text-align: right;">(農林水産省、2014)</p> • 少なくともフキ (<i>Petasites japonicus</i>) に PAs が含有することを農林水産省の委託研究により確認。 • 特に高濃度で汚染される可能性があるのは、蜂蜜及びハーブティー。(なお、様々な市販茶類から PAs の検出の報告があるが、チャノキ (<i>Camellia sinensis</i>) に PAs が含まれるとの科学的なデータは得られていない。) • ふき及びふきのとうの生産量 (農林水産省平成 25 年特用林産基礎資料より) ふき(人工): 12,400 トン ふき(天然): 2,015 トン ふきのとう(人工): 27.7 トン ふきのとう(天然): 46.2 トン ふきの主産地は、愛知県、群馬県、北海道、大阪府、福岡県、徳島県など、ふきのとうの主産地は、群馬県、新潟県及び東北各県 • 蜂蜜の生産量(農林水産省畜産振興課調べ) 														

		平成 25 年:2,841トン 主産県は、北海道、秋田県、熊本県、長野県、青森県、岐阜県、和歌山県、愛知県、静岡県、鹿児島県
11	汚染防止・リスク低減方法	<ul style="list-style-type: none"> • 穀物、ハーブや飼料に PAs 含有植物及びその種子が混入しないようにする。 • PA 含有植物の食用作物生産ほ場や飼料作物生産草地への侵入防止を図るとともに、侵入した PA 含有植物を収穫前に除去する。 • 蜜源への PAs 含有植物の意図的な使用を防ぐとともに、可能な限り、PAs 含有植物の採蜜範囲内への侵入防止を図る。 • PAs 含有植物を食利用しない。やむを得ず食利用する場合には加工、調理工程で PAs の除去(一般的に PAs は水溶性であるため、アク抜きが PA の低減に有効と考えられる。)を行う。 • 蜂蜜やハーブティーの過剰な摂取を避ける。
12	リスク管理を進める上で不足しているデータ等	<ul style="list-style-type: none"> • 国内における PAs 含有植物の生息実態及び PAs 含有濃度に関するデータ • 国内流通食品(野菜、山菜、蜂蜜、ハーブティ等)及び飼料に含まれる PAs の種類及び含有濃度に関するデータ • 飼料から畜産物への PAs の移行に関するデータ • PAs 各分子種の毒性に関するデータ • PA の分析用標準物質、認証標準物質及び技能試験の供給 • PA 含有が想定される食品及び飼料に適用可能な妥当性が確認された分析法(直接法及び間接法) • 調製・加工等による食品中の PAs 含有濃度への影響
13	消費者の関心・認識	JECFA でリスク評価が行われたことなどから、消費者、事業者の関心は高い。
14	その他	<ul style="list-style-type: none"> • 一般的に、ヒト、ウシ、ウマ、ブタ、ニワトリ、ラット、マウスは PAs に対する感受性が高く、ヒツジ、ヤギ、ウサギ、モルモットは感受性が低い。 • EFSA によるリスク評価の結論は以下のとおり。 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 蜂蜜の摂取量が多い乳幼児については、含有する PAs により健康に悪影響を及ぼす可能性がある。 ✓ ブレンドされていない蜂蜜を日常的に摂取している集団は、市販の蜂蜜を摂取している集団よりも PAs の摂取量が 2 倍になる可能性がある。 ✓ 暴露量の推定から、蜂蜜に由来する PAs の短期暴露により急性中毒を引き起こすことはない。 ✓ なお、花粉やハーブサプリメント由来の PAs の暴露量は、蜂蜜由来よりもはるかに多い可能性がある。 • (EFSA, 2011) • 食品安全委員会による「シンフィツム(いわゆるコンフリー)及びこれを含む食品の食品健康影響評価」の概要 <ul style="list-style-type: none"> ✓ コンフリーが原因と考えられる健康被害例が海外で多数報告、一部の国は PAs の耐容摂取量を設定 ✓ 日本においてコンフリーを使用した健康食品等が販

		<p>売されており、健康被害が生じるおそれ</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 日本においてコンフリーが栽培されており、摂食による健康被害が生じる可能性が否定できないため、注意喚起など適切なリスク管理措置を講じるべき ✓ コンフリー以外の PAs 含有食品は、日本において一般的に大量又は長期的に摂取する実態がないものと考えられ、これらの食品を摂取することによるリスクはコンフリーに比べて低いと推察 <p>(食品安全委員会, 2004)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 農林水産省は平成 25-26 年度レギュラトリーサイエンス新技術開発事業において、PAs 分析用標準試薬の作製と分析法の検討を実施し、コンフリー及びフキから、分析用標準試薬として使用できる高純度の PA16 種を単離。
出典・参考文献		<ul style="list-style-type: none"> • ANZFA. 2001. Pyrrolizidine alkaloids in food, a toxicological review and risk assessment. Technical Report Series No. 2. • BfR. 2014. Frequently asked questions on Pyrrolizidine alkaloids in food (Updated BfR FAQ, 4 August 2014) • Codex. 2014 Code of Practice for Weed Control to Prevent and Reduce Pyrrolizidine Alkaloid Contamination in Food and Feed (CAC/RCP 74-2014) • COT (Committee on Toxicity, UK). 2008. Committee on Toxicity of Chemical in Food, Consumer Products and the Environment. http://cot.food.gov.uk/cotstatements/cotstatementsyrs/cotstatements2008/cotstatement200806 (accessed Jan 23, 2013) • DEFRA (Department for Environment Food and Rural Affairs). 2004. Code of practice on how to prevent the spread of ragwort. • Department of Health, South Africa. 2003. The regulations relating to the prohibition of the sales of comfrey, foodstuffs containing comfrey and jelly confectionery containing kojic. R 1408 of 10, October 2003. • EFSA, 2007. Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the European commission related to pyrrolizidine alkaloids as undesirable substances in animal feed. EFSA J., 447, 1-51. • EFSA. 2011. Scientific Opinion on Pyrrolizidine alkaloids in food and feed. EFSA J., 9(11), 2406. • EFSA. 2015. Occurrence of Pyrrolizidine Alkaloids in food(EFSA-Q-2013-00337)EFSA supporting publication 2015:EN-859 • EMA. 2014. Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs) EMA/HMPC/893108/2011

		<ul style="list-style-type: none"> • EU. 2002. Directive 2002/32/EC of the European Parliament and of the Council of 7 May 2002 on undesirable substances in animal feed. Off. J. Eur. Commu, L140, 10–21. • FDA. 2001. Alerts: FDA advises dietary supplement manufacturers to remove comfrey products from the market (July 6, 2001). http://www.fda.gov/Food/DietarySupplements/Alerts/ucm111219.htm (accessed 15 Jan, 2012) • FSANZ. 2011. Food Standard Code: Standard 1.4.4 – Prohibited and Restricted Plants and Fungi (Jul 11, 2011). • Health Canada. 2003. Regulations: Health Canada advises consumers not to use or ingest the herb comfrey or health products that contain comfrey (Dec 19, 2003). http://www.nutraingredients-usa.com/Regulation/Health-Canada-reviews-comfrey-products (accessed Jan 15, 2012) • IARC. 1976. Some Naturally Occurring Substances. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 10. • IARC. 1983. Some Food Additives, Feed Additives and naturally Occurring Substances. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 31. • IARC. 1987. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 1–42, Supplement 7. • IARC. 2002. Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 82. • JECFA. 2015. Summary report of eightieth meeting of JECFA • MHRA. 2012. All herbal safety warning and alerts (Jan 27, 2012) “Consumers are advised not to take unlicensed Butterbur (<i>Petasites hybridus</i>) herbal remedies.” http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Generalsafetyinformationandadvice/Herbalmedicines/Herbalsafetyupdates/Allherbalsafetyupdates/CON140849 (accessed Jan 11, 2013). • Patric Mulder, 2015. Carry Over von PA in Milch und Fleisch(16. BfR–Forum Verbraucherschutz 講演資料) http://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/pyrrolizidinalkaloi-de-127028.html(accessed 22 Dec, 2015) • RIVM (The Dutch National Institute for Public Health and the Environment). 2005. Advisory report on
--	--	--

	<p>pyrrolizidine alkaloids in herb preparations.</p> <ul style="list-style-type: none"> • RIVM. 2015. Pyrrolizidine alkaloids in herbal preparations • Warenwetbesluit Kruidenpreparaten Besluit van 19 januari 2001. houdende vaststelling van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. http://wetten.overheid.nl/BWBR0012174 (accessed Jan 29, 2013). • WHO-IPCS. 1988. Environmental Health Criteria 80: Pyrrolizidine Alkaloids. http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc080.htm (accessed Jan 28, 2013) • 環境省. 2005. 特定外来生物指定第二次指定種(公布:平成 17 年 12 月 14 日、施行:平成 18 年 2 月 1 日) • 厚生労働省. 2004. 医薬食品局食品安全部基準審査課「シンフィツム(いわゆるコンフリー)及びこれを含む食品の取扱いについて(その 2)」(2004 年 6 月 18 日). http://www.mhlw.go.jp/topics/2004/06/tp0618-2.html (accessed Jan 11, 2013) • 厚生労働省. 2012. 医薬食品局食品安全部基準審査課「バターバー(西洋フキ)を含む食品の摂取に関する注意喚起についての対応」(2012 年 2 月 8 日). http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002293g.html (accessed Jan 11, 2013) • 食品安全委員会. 2004. 平成 16 年 6 月 17 日付け府食第 667 号「厚生労働省発食安第 0324001 号におけるシンフィツム(いわゆるコンフリー)及びこれを含む食品の食品健康影響評価の結果の通知について」 • 農林水産省. 2001. 農産物規格規程(平成 13 年 2 月 28 日 農林水産省告示第 244 号) • 農林水産省. 2004. 平成 16 年 7 月 6 日付け農林水産省消費・安全局衛生管理課長通知 16 消安第 3101 号「シンフィツム(いわゆるコンフリー)、アカネ色素等の飼料における取扱いについて」. • 農林水産省. 2009. 養ほうをめぐる情勢について(2009 年 7 月). • 農林水産省. 「牛乳乳製品統計」. • 農林水産省. 「養蜂をめぐる事情」. • 農林水産省. 「平成 25 年特用林産基礎資料」 • 農林水産省. 2014. 「野菜や山菜に含まれるピロリジジナルカロイド類のリスク管理の必要性に関する考察」第 108 回日本食品衛生学会学術講演会.
--	---