

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):2021年11月30日

項 目	内 容
1 ハザードの名称/別名	<p>アザスピロ酸(AZA)群</p> <p>※アザスピロ酸群を原因とする二枚貝の食中毒は「アザスピロ酸食中毒:Azaspiracid shellfish poisoning)」と呼ばれる。</p> <p>※1998年にアザスピロ酸(AZA1)が単離・構造決定されて以来、これまで60種類以上のアザスピロ酸類縁体が同定されている。</p> <p>※本リスクプロファイルでは、渦鞭毛藻が主に産生するアザスピロ酸(AZA1)、アザスピロ酸2(AZA2)、アザスピロ酸3(AZA3)の3種について記載する。</p> <p>(別名)</p> <p>発見当初はアザスピロ酸群による食中毒が初めて報告されたヨーロッパの産地名(アイルランドキラリー湾)から”Killary-toxin”や”KT-3”と呼ばれた。</p> <p align="right">(Twiner M <i>et al</i>, 2008)</p> <p>アザスピロ酸2: (別名)8-methylazaspiracid アザスピロ酸3: (別名)22-demethylazaspiracid</p>
2 基準値、その他のリスク管理措置	<p>(1)国内 未設定</p> <p>(2)海外</p> <p>【Codex】 二枚貝可食部 0.16 mg/kg (分析法: 性能基準に適合した分析法) (Codex, 2008)</p> <p>【米国】 二枚貝可食部 0.16 mg AZA1 eq/kg (分析法: 機器分析法) (FDA, 2017)</p> <p>【EU】 生きた二枚貝(全体又は食用可能部に分けて測定[※]): 0.16 mg AZA1 eq/kg を超えてはならない。 (EU, 2004)</p> <p>EFSA が推奨する毒性等価係数(TEF): AZA1:1, AZA2: 1.8, AZA3: 1.4 (EFSA, 2008)</p>

		<p>分析法: EURL-LC-MS/MS(同等の性能を持つその他の方法の使用も認められている。)</p> <p>(EU, 2019)</p> <p>※EU 規則では、食用部だけを規制することを認めており、貝全体濃度が規制値を超えていても安全な適合食品を抽出できるとしている。なお、EFSA の評価では、ヨーロッパホタテ(<i>Pecten maximus</i>)については、統計的分析により、生殖巣濃度が EU 規制値である $160 \mu\text{g AZA1 eq/kg}$ を 99%の信頼確率で下回るには、貝全体における濃度が $217 \mu\text{g AZA1 eq/kg}$ を超えてはならないとされている。</p> <p>(EFSA, 2021)</p>																								
3	ハザードが注目されるようになった経緯	<p>1995 年にアイルランドの Killary 湾産イガイを原因とした食中毒(患者数少なくとも 8 名)がオランダで発生。症状は下痢性貝毒に類似するも、下痢性貝毒素の濃度は非常に低く、イガイ抽出物を使用したマウス試験では麻痺の進行が確認された。その後、佐竹らの研究グループによって、新しい貝毒としてアザスピロ酸が単離・同定された。</p> <p>(Satake <i>et al.</i> 1998; FAO, 2004)</p>																								
4	汚染実態の報告(国内)	<p>・ 二枚貝のアザスピロ酸の分析結果</p> <p>全国の 28 道府県から、1月-12 月にかけて採取した二枚貝(ホタテガイ、ムラサキイガイ、カキ等)1096 検体についてアザスピロ酸(AZA-1、AZA-2、AZA-3)を分析した結果、最大でもコーデックス基準値(0.16 mg/kg)をはるかに下回っていた。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>検体数</th> <th>LOQ 未満の検体数</th> <th>最小値 (mg/kg)</th> <th>最大値 (mg/kg)</th> <th>平均値 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AZA-1</td> <td>1096</td> <td>1085 (99%)</td> <td><0.0002</td> <td>0.0002</td> <td>0.0001</td> </tr> <tr> <td>AZA-2</td> <td>1096</td> <td>985 (89.9%)</td> <td><0.0002</td> <td>0.0023</td> <td>0.0001</td> </tr> <tr> <td>AZA-3</td> <td>1096</td> <td>1096 (100%)</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> <td>0.00005</td> </tr> </tbody> </table> <p>※ 平均値は、定量下限値未満の濃度を定量下限値の 1/2 として算出</p> <p>(農林水産省, 2008-2010)</p> <p>・奄美大島沖で採取した海綿から AZA-2 が検出された。</p> <p>(Ueoka <i>et al.</i>, 2009)</p>		検体数	LOQ 未満の検体数	最小値 (mg/kg)	最大値 (mg/kg)	平均値 (mg/kg)	AZA-1	1096	1085 (99%)	<0.0002	0.0002	0.0001	AZA-2	1096	985 (89.9%)	<0.0002	0.0023	0.0001	AZA-3	1096	1096 (100%)	<0.0001	<0.0001	0.00005
	検体数	LOQ 未満の検体数	最小値 (mg/kg)	最大値 (mg/kg)	平均値 (mg/kg)																					
AZA-1	1096	1085 (99%)	<0.0002	0.0002	0.0001																					
AZA-2	1096	985 (89.9%)	<0.0002	0.0023	0.0001																					
AZA-3	1096	1096 (100%)	<0.0001	<0.0001	0.00005																					
5	毒性評価																									
	(1)吸収、排出、分布及び代謝	<p>【経口摂取】</p> <p>経口投与後 4 時間以内で血中濃度が最大となった。</p> <p>(Marine Institute, 2014)</p>																								

	<p>【排出】 血中濃度の半減期は、経口投与後 24 時間である。 (Twiner J.M. <i>et al.</i>, 2014; FAO/WHO, 2016)</p> <p>【分布】 AZA 群を経口投与した 24 時間後、肝臓、腎臓、胃、脾臓などに分布した。腸以外の組織にも分布したことから、AZA 群は消化管バリアを透過し、血流に乗って全身へ分布することが示唆された。 (Marine Institute, 2014)</p> <p>【代謝】 第Ⅱ相抱合代謝を受ける可能性がある。 (Twiner J.M. <i>et al.</i>, 2014)</p>
(2)急性毒性	<p>【LD₅₀ (マウス、経口投与)】 AZA-1: 443 µg/kg bw AZA-2: 626 µg/kg bw AZA-3: 875 µg/kg bw (Marine Institute, 2014; FAO/WHO, 2016)</p>
(3)短期毒性	<p>心臓への影響(血圧降下、心筋の病理変化) (Ferreiro <i>et al.</i>, 2016)</p>
(4)長期毒性	—
6 耐容量	
(1)耐容摂取量	—
①PTDI/PTWI/PTMI	—
②PTDI/PTWI/PTMI の根拠	—
(2)急性参照量(ARfD)	<p>【FAO/IOC/WHO】 0.04 µg AZA-1 eq/kg bw (FAO/IOC/WHO, 2004)</p> <p>【EU】 0.2 µg AZA-1 eq/kg bw (EFSA, 2008)</p>
7 暴露評価	
(1)推定一日摂取量	<p>【EU】 [点推定] 0.25 µg AZA-1 eq/kg bw(95%ile 値) [確率論的推定] 0.03 µg AZA-1 eq/kg bw(中央値) 0.05 µg AZA-1 eq/kg bw(平均値) 0.2 µg AZA-1 eq/kg bw(95%ile 値)</p>

		(EFSA, 2008) [点推定] 16 μg AZA1 eq/人 (0.3 μg AZA1 eq/kg bw) (95%ile 値)、貝類を食べたときに EFSA が設定した ARfD を超える確率は 4%と試算。 (EFSA, 2009)
	(2)推定方法	【EU】 [点推定] マウス試験法で陰性であった試料中の AZAs 含有実態データの 95%ile 値(40 $\mu\text{g}/\text{kg}$)と、1985-1988 にドイツで実施された調査で得られた貝の摂取量データの 95%ile 値(400 g/日)から算出 [確率論的推定] 試料中の AZA 群含有実態データと、貝の摂取量データをもとに、AZA 群摂取量分布を推定 (EFSA, 2008) [点推定] EU の規制に適合し EU 市場に出荷されうる貝類濃度の 95%ile 値相当の試料を 400 g 摂取すると仮定して算出 (EFSA, 2009)
8	MOE(Margin of exposure)	—
9	調製・加工・調理による影響	熱に安定で非水溶性のため、通常の加熱調理では安定で除去しにくい。 (日本食品衛生協会, 2005)
10	ハザードに汚染される可能性がある水産物/食品の生産実態	
	(1)水産物/食品の種類	原因プランクトンを捕食する海産二枚貝等及びそれらの加工品
	(2)国内の生産実態	○海産二枚貝の年間生産量 2019 年(生重量:千トン) あさり類(採捕) 8.0 ほたてがい(採捕) 339.4 ほたてがい(養殖) 143.0 かき(養殖) 162.1 (注)生産量は全て殻付き重量 (農林水産省, 2020)
11	汚染防止・リスク低減方法	・生産段階における汚染回避の方策として、筏につるす垂下式養殖の二枚貝については、原因プランクトンの発

		<p>生海域から筏ごと未発生海域へ避難する等がある。しかしながら、全ての養殖に適用できるものではない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・また、原因プランクトンそのものを低減させる方策はこれまでのところない。 ・ホタテ類等の大型の貝類については、毒素が蓄積しやすい部位(中腸線など)を除去するとともに、食べないように指導する。
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"> ・我が国近海でアザスピロ酸を産生する渦鞭毛藻類の種類と分布 ・アザスピロ酸を蓄積する二枚貝等の種類及び体内分布 ・分析値の信頼性確保のため、分析用標準試薬、認証標準物質、外部技能試験の供給体制等の確立
13	消費者の関心・認識	日本でアザスピロ酸食中毒が発生していないこともあり関心は低い。
14	その他	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 30～令和4年度の安全な農畜水産物安定供給のための包括的レギュラトリーサイエンス研究推進委託事業のうち課題解決型プロジェクト研究「海洋生物毒生成藻類と海洋生物毒に関する研究」において、アザスピロ酸の標準物質製造を目的とした原因藻類の探索及びアザスピロ酸の精製手法の開発を実施中。日本近海でアザスピロ酸を産生する新たな原因プランクトンを発見。 (農林水産省, 2018) ・海外においては、近年は EU をはじめとして機器分析が導入されつつある。しかしながら、国内においては、機器分析のための各種毒成分の標準品等の供給体制が整っていない状況にあり、供給体制の検討が必要。
15	出典・参考文献	<p>Aasen 2008. Manuscript in preparation.</p> <p>Aasen <i>et al.</i> 2010. Sub-lethal dosing of azaspiracid-1 in female NMRI mice. <i>Toxicol</i>, 56(8): 1419-1425.</p> <p>Aasen <i>et al.</i> 2011. Combined oral toxicity of azaspiracid-1 and yessotoxin in female NMRI mice. <i>Toxicol</i>, 57(6): 909-917.</p> <p>Aune 2008. Personal communication.</p> <p>Aune <i>et al.</i> 2009. Oral toxicity of mixtures of lipophilic marine algal toxins in mice. In: 7th International Conference on Molluscan Shellfish Safety, Nantes, France. Lassus, P. (Ed.). Quae Publishing, Versailles, France, 2009.</p>

		<p>Aune <i>et al.</i> 2012. Study of possible combined toxic effects of azaspiracid-1 and okadaic acid in mice via the oral route. <i>Toxicon</i>, 60(5): 895–906.</p> <p>Codex Alimentarius. Standard for Live and Raw Bivalve Molluscs CODEX STAN 292–2008. Revision: 2014 and 2015.</p> <p>Dai, X, et al. 2019. The effect of temperature and salinity on growth rate and azaspiracid cell quotas in two strains of <i>Azadinium poporum</i> (Dinophyceae) from Puget Sound, Washington State.” <i>Harmful algae</i> 89</p> <p>EFSA. 2008. Scientific Opinion, Marine biotoxins in shellfish – Azaspiracid group. <i>EFSA J.</i>, 723, 1–52.</p> <p>EFSA. 2009. Scientific Opinion, Marine biotoxins in shellfish – Summary on regulated marine biotoxins. <i>EFSA J.</i>, 1306, 1–23.</p> <p>EFSA. 2021. Evaluation of the shucking of certain species of scallops contaminated with domoic acid with a view to the production of edible parts meeting the safety requirements foreseen in the Union legislation. <i>EFSA J.</i>, 19(8). 1–57.</p> <p>Elgarch <i>et al.</i> 2008. Detection of diarrhetic shellfish poisoning and azaspiracid toxins in Moroccan mussels: comparison of the LC–MS method with the commercial immunoassay kit. <i>Marine Drugs</i>, 6, 587–594.</p> <p>EU–RL–MB. 2015. EU–Harmonised Standard Operating Procedure for determination of Lipophilic marine biotoxins in molluscs by LC–MS/MS Version 5</p> <p>EU. 2004. Regulation (EC) No 853/2004 of the European Parliament and of the Council of 29 April 2004.</p> <p>EU 2019. COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) 2019/627, laying down uniform practical arrangements for the performance of official controls on products of animal origin intended for human consumption in accordance with Regulation (EU) 2017/625 of the European Parliament and of the Council and amending Commission Regulation (EC) No 2074/2005 as regards official controls</p>
--	--	--

		<p>FAO. 2004. Marine Biotoxins. FAO Food and Nutrition Paper 80.</p> <p>FAO/IOC/WHO. 2004. Report of the Joint FAO/IOC/WHO ad hoc Expert Consultation on Biotoxins in Bivalve Molluscs (Oslo, Norway, Sept. 26–30, 2004).</p> <p>FAO/WHO. 2016. Technical Paper on Toxicity equivalence factors for marine biotoxins associated with bivalve molluscs</p> <p>FDA. 2017. National Shellfish Sanitation Program Guide for the Control of Molluscan Shellfish 2017 Revision. https://www.fda.gov/food/federalstate-food-programs/national-shellfish-sanitation-program-nssp (accessed Jun 15, 2020).</p> <p>Ferreiro <i>et al.</i> 2014. In vivo arrhythmogenicity of the marine biotoxin azaspiracid-2 in rats. <i>Arch. Toxicol.</i>, (88) 425–34.</p> <p>Ferreiro <i>et al.</i> 2016. Subacute Cardiovascular Toxicity of the Marine Phycotoxin Azaspiracid-1 in Rats. <i>Toxicol. Sci.</i>, 151 (1), 104–14.</p> <p>Furey <i>et al.</i> 2003. Geographical, temporal, and species variation of the polyether toxins, azaspiracids, in shellfish. <i>Environ Sci Technol.</i>, 37(14): 3078–84.</p> <p>Fux E. 2008. PhD-thesis. Development and evaluation of passive sampling and LC-MS based techniques for the detection and monitoring of lipophilic marine toxins in mesocosms and field studies, Dublin Institute of Technology, Ireland.</p> <p>Giuliani <i>et al.</i>, 2019. Biological effects of azaspiracid-producing dinoflagellate <i>azadinium dexteroporum</i> in <i>Mytilus galloprovincialis</i> from the Mediterranean sea. <i>Marine Drugs</i>. 17(10), 595.</p> <p>Hess P <i>et al.</i> 2014. 27 Azaspiracids: Chemistry, Biosynthesis, Metabolism, and Detection. In <i>SEAFOOD and FRESHWATER TOXINS</i>. Third Edition; Luis M, Eds.; CRC Press: Florida; 799–821. ISBN 978-1466505148.</p>
--	--	---

		<p>Jauffrais T. et al. 2012. Azaspiracid accumulation, detoxification and biotransformation in blue mussels (<i>Mytilus edulis</i>) experimentally fed <i>Azadinium spinosum</i>. <i>Archimer</i>, 60(4): 582–595.</p> <p>Klontz <i>et al.</i> 2009. Mussel-associated azaspiracid intoxication in the United States. <i>Ann. Intern. Med.</i>, 150(4): 361–361.</p> <p>López-Rivera <i>et al.</i> 2010. First evidence of azaspiracids (AZAs): A family of lipophilic polyether marine toxins in scallops (<i>Argopecten purpuratus</i>) and mussels (<i>Mytilus chilensis</i>) collected in two regions of Chile. <i>Toxicon</i>. 55(4): 692–701.</p> <p>Magdalena A. B. <i>et al.</i> 2003. The first identification of azaspiracids in shellfish from France and Spain. <i>Toxin</i>. 42(1), 105–108.</p> <p>Marine Institute, 2014. Azaspiracids – Toxicological evaluation, Test Methods and identification of source organisms (ASTOX II).</p> <p>McCarron P. <i>et al.</i> 2007a. Feasibility of gamma irradiation as a stabilisation technique in the preparation of tissue reference materials for a range of shellfish toxins. <i>Anal. Bioanal. Chem.</i> 387, 2487–2493.</p> <p>McCarron P. <i>et al.</i> 2007b. Freeze-drying for the stabilisation of shellfish toxins in mussel tissue (<i>Mytilus edulis</i>) reference materials. <i>Anal. Bioanal. Chem.</i> 387(7), 2475–2486.</p> <p>Percopo, I. <i>et al.</i>, 2013. A new potentially toxic <i>Azadinium</i> species (Dinophyceae) from the Mediterranean Sea, <i>A. dexteroporum</i> sp. nov. <i>Journal of Phycology</i> 49, 950–966.</p> <p>Satake M. <i>et al.</i> 1998. Azaspiracid, a New Marine Toxin Having Unique Spiro Ring Assemblies, Isolated from Irish Mussels, <i>Mytilus edulis</i>. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1998, 120, 9967–9968.</p> <p>Tillmann U. <i>et al.</i> 2009. <i>Azadinium spinosum</i> gen. et sp. nov. (Dinophyceae) identified as a primary producer of azaspiracid toxins.</p>
--	--	---

		<p><i>European Journal of Phycology</i>. Volume 44, Issue 1, pp 63–79</p> <p>Twiner J.M. <i>et al.</i> 2008. Azaspiracid shellfish poisoning: a review on the chemistry, ecology, and toxicology with an emphasis on human health impacts. <i>Marine Drugs</i>. 6, 39–72.</p> <p>Twiner J.M. <i>et al.</i> 2012. Marine Algal Toxin Azaspiracid Is an Open-State Blocker of hERG Potassium Channels. <i>Chem. Res. Toxicol.</i>Articles ASAP.</p> <p>Twiner J.M. <i>et al.</i> 2014. Azaspiracids: toxicology, pharmacology and risk assessment. pp. 824–855, in L.M. Botana (ed). <i>Seafood and Freshwater Toxins: Pharmacology, Physiology and Detection</i>, 3rd ed. CRC Press, Boca Ratón, USA.</p> <p>Ueoka R. <i>et al.</i> 2009. Isolation of azaspiracid-2 from a marine sponge <i>Echinoclathria</i> sp. as a potent cytotoxin. <i>Toxicon</i>. 53, Issue 6, 680–684.</p> <p>農林水産省の調査結果(まとめ)(平成20年～22年度海洋生物毒安全対策事業)</p> <p>https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000014156.pdf (accessed July 28, 2020)</p> <p>農林水産省.2018. 海洋生物毒生成藻類と海洋生物毒に関する研究の概要. https://www.affrc.maff.go.jp/docs/project/seika/2018/project_h30_gaiyozu_07-07.pdf (accessed Oct 28, 2020)</p> <p>農林水産省. 2020. 令和元年漁業・養殖業生産統計.</p> <p>日本食品衛生協会, 2005. アザスピロ酸中毒. <i>食品衛生検査指針 理化学編</i>. 日本食品衛生協会: 東京; 685–690. ISBN 978-4889250718.</p>
--	--	---