

◆ ピロリジジナルカロイドについて（「食品安全情報」から抜粋・編集）

－2011年11月～2017年7月－

「食品安全情報」（<http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/foodinfonews/index.html>）に掲載した記事の中から、ピロリジジナルカロイドに関連する記事を抜粋・編集したものです。古い記事から順に掲載しています。

記事のリンク先が変更されている場合もありますので、ご注意ください。

---

1. 食品と飼料中のピロリジジナルカロイドに関する科学的意見

Scientific Opinion on Pyrrolizidine alkaloids in food and feed

EFSA Journal 2011;9(11):2406 [134 pp.] 8 November 2011

欧州食品安全機関（EFSA）

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2406.htm>

**「食品安全情報」No.23 (2011)**

ピロリジジナルカロイド（PA）は植物が生成する毒素で、これまで約 600 の異なる PA が知られている。加盟国 1 か国から 13,280 のバルクハチミツと 1,324 の小売りハチミツ検体の結果と、別の国からの 351 の飼料検体の結果が EFSA に報告されている。EFSA の CONTAM パネルは 3 つの年齢集団でのハチミツによる急性及び慢性 PA 暴露推定を行った。他にも PA 暴露源はあるがデータがないためハチミツ以外の食品からの食事暴露量推定はできなかった。食品や飼料中で特に重要な PA は多数同定されている。代謝、活性化、DNA 付加体形成、遺伝毒性、発がん性に関する現在の知見から、1,2-不飽和 PA はヒトで遺伝毒性発がん物質の可能性があると結論した。従って耐容一日摂取量（TDI）の設定ではなく、暴露マージン（MOE）アプローチを採用すると決定した。推定食事暴露量と比較するための参照ポイントとして、雄ラットにおけるラシオカルピン誘発性肝血管肉腫の 10%過剰発がんリスク（BMDL<sub>10</sub>）70  $\mu$ g/kg 体重/日を算出した。

小売りされているハチミツについて、成人の MOE は平均で 57,000～3,500,000、95 パーセンタイルで 7400～>7,000,000 である。幼児については、それぞれ 14,000～7,000,000 と 1200～>7,000,000、幼児ではない子どもについては 25,000～1,800,000 と 3900～>7,000,000 である。地元産のブレンドされていないハチミツを定期的に食べている場合には、小売りハチミツを食べているヒトより PA 摂取量が最大 2 倍になる可能性がある。EFSA は動物実験の BMDL<sub>10</sub> を用いた場合、MOE が 10,000 以上なら一般の人々の健康という観点からは懸念が低いと結論している。CONTAM パネルは、ハチミツをたくさん摂取する幼

児や子どもにとって健康上の懸念となると考えられる (possible health concern) と結論した。

家畜やペットが PA 中毒となるリスクは一般的には低く、最近報告されている PA 中毒のほとんどは事故による暴露である。

## 2. プレスリリース：未承認ハーブレメディは肝臓や臓器に傷害を与える可能性がある

Press release: Unlicensed herbal remedy could cause liver and organ damage

01 February 2012

英国医薬品・医療製品規制庁 (MHRA )

<http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON143514>

### 「食品安全情報」 No.3 (2012)

MHRA は、フキ (*Petasites hybridus* : バターバー) を含む未承認ハーブ製品が英国内で販売されていることを知り、英国ハーブ業界に市場から製品を排除するよう通知した。

フキ (バターバー) は、偏頭痛や花粉症の治療に良く用いられ、重大な肝障害や臓器不全を誘発するピロリジジナルカロイド類 (PA) を含む。

英国ではフキを含む登録製品はなく、多くのヨーロッパ諸国ではフキの販売は禁止または制限されている。英国ではこれらの製品による有害事象報告はないが、ヨーロッパでは肝障害の事例が報告されている。これらの製品を使用している人は使用を中止し、心配があれば医師または薬剤師に相談すること。

## 3. 消費者は未承認バターバー(*Petasites hybridus*)ハーブレメディを使用しないように

Consumers are advised not to take unlicensed Butterbur (*Petasites hybridus*) herbal remedies

27 January 2012

英国医薬品・医療製品規制庁 (MHRA )

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Generalsafetyinformationandadvice/Herbalmedicines/Herbalsafetyupdates/Allherbalsafetyupdates/CON140849>

### 「食品安全情報」 No.3 (2012)

フキ (バターバー) 製品は肝毒性と関連し、文献には 40 の症例が報告されている。40 症例中 9 症例は急性肝炎であり、そのうちの 2 例は肝不全を呈して肝臓移植を必要とした。肝障害は、ピロリジジナルカロイドを取り除いて僅かしか残っていない抽出物でも生じることが報告されている。フキに含まれるペタシンのようなセスキテルペンなど、他の成分が毒性に関与する可能性もある。

\*関係者向け文書

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con140851.pdf>

4. フェヌグリークの葉の束に毒草 *Senecio vulgaris* (ノボロギク) が混入している可能性  
Bunches of FENUGREEK LEAVES may be contaminated with the toxic weed *Senecio vulgaris*

February 11, 2012

カナダ食品検査庁 (CFIA )

<http://www.inspection.gc.ca/english/corpaffr/recarapp/2012/20120211e.shtml>

**「食品安全情報」 No.4 (2012)**

CFIA 及び Fruiticana Produce 社は、消費者に対し、ある種のフェヌグリーク (葉) の束に有毒植物である *Senecio vulgaris* (ノボロギク) が混入している可能性あるため摂取しないよう警告している。当該製品は、2012年2月5~11日にかけてブリティッシュコロンビア及びアルバータの Fruiticana ショップで販売されていたものである。摂取による被害は報告されていない。有毒植物である *Senecio vulgaris* は、十分量を摂取すると肝障害を誘発することが知られているピロリジジナルカロイドを含む。(本ウェブサイトにはフェヌグリーク及び *Senecio vulgaris* の写真が掲載されている)

5. 食品中ピロリジジナルカロイドについての FAQ

Frequently asked questions on Pyrrolizidine alkaloids in food

04.06.2012

ドイツ連邦リスクアセスメント研究所 (BfR)

<http://www.bfr.bund.de/cm/349/frequently-asked-questions-on-Pyrrolizidine-alkaloids-in-food.pdf>

**「食品安全情報」 No.12 (2012)**

ピロリジジナルカロイド (PA) は、ある種の植物が作る二次代謝物である。健康への有害影響がある可能性があることから、食品及び飼料中に存在することが望ましくはない。ドイツでは、*Senecio* 属の PA 含有植物 (サワギク、ノボロギク) がサラダに混入する事例がある。産地によっては、ある種のハチミツにも PA 含量の高いものがある。BfR の意見では、PA の汚染を減らす努力が必要とされている。ハチミツの摂取が消費者にただちにリスクとなることはない。サラダについては、ノボロギクが混入しないように採取や準備の時に特別な注意を払うことを勧める。以下に Q & A を示す。

ピロリジジナルカロイド (PA) とは何か？

ある種の植物は捕食者から自分を守るために PA を作る。6,000 以上の植物から 500 以上

の異なる PA が見つかっている。PA 含有植物の多くは、デージー、わすれな草、ポリジ及びマメの仲間である。ドイツ原産植物としては、*tansy ragwort* (サワギク)、*common groundsel* (ノボロギク)、*viper's bugloss* (エキウム) などがある。化学的には、ピロリジジンアルカロイドは 1-ヒドロキシメチルピロリジジン (ネシン塩基) と脂肪族モノまたはジカルボン酸 (ネシン酸) からなるエステルである。

#### PA の急性中毒事例は知られているか？

高用量では致死的な肝不全につながる。動物では牧場のノボロギクの摂取により中毒になる事例が知られている。ヒトでも高用量の PA の摂取による事例が知られている。例として、パキスタン、インド及びアフガニスタンにおける *Heliotropium* 或いは *Crotalaria* 種の種子が混入した小麦による事例、ジャマイカで *Crotalaria* 及びサワギクの一部が混入したいわゆるブッシュティーによる事例が報告されている。

#### PA の慢性影響は何か？

ある種の不飽和 PA は遺伝毒性発がん性であることが動物実験で確認されている。ヒトで確認された事例はない。動物では胎児毒性もある。

#### なぜ食品に PA が含まれるのか？

植物由来食品経路で食品に入る。例えばハーブティー、シリアル、サラダ、ハチミツなどである。アフガニスタンでは小麦にも汚染が報告されている。ハチミツの PA 汚染のもととなる植物は、花粉に PA を含む *Echium*、*Senecio* 及び *Borago* 種である。中南米やアジアの一部の国のハチミツでは、ヨーロッパ産のものよりも PA 濃度が高いことがある。

#### 食品の PA 規制値はあるか？

薬品とは異なり、食品や飼料に PA の法的基準はない。

BfR は既存のデータに基づいて食品中 (特にハチミツ) の PA による健康リスクについて暫定的リスク評価を行った。評価では慢性及び急性の両方の影響を考慮し、各種食品からの遺伝毒性及び発がん性をもつピロリジジンアルカロイドは可能な限り低くすべきだと結論している。慢性暴露については、不飽和ピロリジジンアルカロイドの一日摂取量は  $0.007 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重を超えないこと。国産ハチミツの平均的な量を摂取する場合には、この量には到達しない。

#### なぜ PA の検出はそんなに難しいのか？

構造の多様性、濃度が低いこと、食品を構成する成分が複雑であることが分析を難しくしている。現在信頼できる検出法があるのはほんの僅かの PA のみである。従って検出法の開発の必要がある。

#### 消費者にリスクはあるか？

ハチミツの摂取による急性リスクはない。サラダについては注意が必要である。

#### ピロリジジンアルカロイド汚染低減のために必要なことは？

特に子どもに大量の PA を食べさせないようにするための努力が必要であり、賢明なのは混合ハチミツを使用することである。可能な限り食品から PA 含有植物を排除し、PA 含有

植物を含むサプリメントや花粉の摂取は避けるべきである。野菜やハーブの栽培と収穫には注意する。

#### PA 汚染を最少化するために消費者ができることは？

サラダ、葉物野菜およびハーブに注意する。食用でない植物を排除する。特定地域のハチミツに注意する。サプリメントに注意する。動物由来食品に PA のリスクはない。

### 6. ハーブティー及び茶のピロリジジナルカロイド量は過剰

Levels of pyrrolizidine alkaloids in herbal teas and teas are too high

15.07.2013

ドイツ連邦リスクアセスメント研究所 (BfR)

[http://www.bfr.bund.de/en/press\\_information/2013/18/levels\\_of\\_pyrrolizidine\\_alkaloids\\_in\\_herbal\\_teas\\_and\\_teas\\_are\\_too\\_high-187319.html](http://www.bfr.bund.de/en/press_information/2013/18/levels_of_pyrrolizidine_alkaloids_in_herbal_teas_and_teas_are_too_high-187319.html)

#### **「食品安全情報」 No.15 (2013)**

BfR は現在「食品及び飼料中のピロリジジナルカロイド測定」という研究プロジェクトを実施している。最初に各種茶（既製品、ハーブ、医療用）を調べた。全体を代表するものではないが、最初の調査ではピロリジジナルカロイド (PA) 0~3.4 mg/kg が検出された。BfR の Dr. Andreas Hensel 長官は、「茶やハーブティーから予期せぬ高濃度の PA が検出された。動物実験により PA は遺伝毒性発がん物質であることがわかっており、検出された濃度は高すぎるため低減すべきである」と述べた。予期せぬ高濃度が検出されたものの、成人や子どもへの急性健康障害はおこりそうにない。しかしながら、PA が平均以上の濃度で検出された製品を長期にわたり摂取すると、特に子ども、妊婦及び授乳中の女性に対し、健康リスクがある。個々のサンプルの濃度には相当な幅があるため、摂取による健康リスクについて明確に述べることはできない。従って、まず保護者は子ども達に茶やハーブティーのみを与えるべきではない。妊娠及び授乳中の女性も、ハーブティーだけではなく他の飲料も交互に飲むべきである。

プロジェクトの一環として測定したのは、茶 221 検体であった。暴露推定に使用したのはベビーフェンネルティー、フェンネルティー、カモミールティー、ハーブティー、ペパーミントティー、イラクサティー、メリッサティーであり、検体が少なく暴露推定に使用しなかったのは緑茶、紅茶、ルイボスティーであった。

PA を含む茶を高頻度に大量に飲むと、暴露マージンが 10,000 以下になる。一般原則として、BfR は、食品に各種有害物質が混入する可能性がある場合の影響を予防するため、多様な食品を交互に選ぶことを薦める。

**意見：ハーブティー及び茶のピロリジジナルカロイド**

Pyrrolizidine alkaloids in herbal teas and teas

<http://www.bfr.bund.de/cm/349/pyrrolizidine-alkaloids-in-herbal-teas-and-teas.pdf>

2008年に英国毒性委員会（COT）により行われた評価\*では、発がん性の累積影響としてPAグループで考慮するのが適切だとされた。このアプローチでは、検出された全てのPAと発がん性が同等であると仮定したラシオカルピンのベンチマーク用量下限値（BMDL<sub>10</sub>）を0.073 mg/kg bw/dayとして暴露マージン（MOE）推定に用いた。しかしながら、このアプローチは実際のリスクよりも過剰に見積もっている。

BfRによる評価でもBMDL<sub>10</sub>（0.073 mg/kg bw/day）を採用し、茶又はハーブティーを介したPAの摂取について平均的摂取から高用量摂取（最悪ケース）を想定した各種シナリオについて算出したMOEは、成人が474~36,803、子ども（0.5ヶ月~5才）は308~14,155であった。PAを高濃度を含む特定ブランドの茶及びハーブティーを高頻度に摂取するという最悪ケースの場合に、MOEが小さくなった。

\*参考：COT Statement on Pyrrolizidine Alkaloids in Food

<http://cot.food.gov.uk/pdfs/cotstatementpa200806.pdf>

## FAQ

Frequently asked questions on Pyrrolizidine alkaloids in food

15. Juli 2013

[http://www.bfr.bund.de/en/frequently\\_asked\\_questions\\_on\\_pyrrolizidine\\_alkaloids\\_in\\_food-187360.html](http://www.bfr.bund.de/en/frequently_asked_questions_on_pyrrolizidine_alkaloids_in_food-187360.html)

ピロリジジンアルカロイド（PA）とは何か？

PAは植物が作る二次代謝物で、一部の植物は害虫を追い払うために合成する。6,000種以上の植物が500以上の異なるPAを作る。ワスレナグサ、ポリジ、マメ科植物などが作る。化学的にはピロリジジンアルカロイドは1-ヒドロキシメチルピロリジジン（ネシン塩基）と脂肪族一あるいは二炭素酸（ネシン酸）のエステルである。

PAの急性中毒は知られているか？

1,2-不飽和PAは、高用量で致死的肝不全を誘発する。いくつか実際の症例もある。例として、バターバー（*Petasites*）及びフキタンポポ（*Tussilago farfara*）を伝統的レシピに従って調理したものを喫食した女性が重篤な肝不全を呈した。同様に、パキスタン、インド及びアフガニスタンの人々がニオイムラサキ属（*Heliotropium*）及びタヌキマメ属（*Crotalaria*）の種子が混入した小麦の摂取により中毒となった。ジャマイカでは、タヌキマメ属及びサワギクを含む茶（bush tea）で中毒が発生している。動物では放牧されている牛などで中毒事例が報告されている。

PAの慢性影響は？

典型的には、肝臓と肺に影響する。動物試験では、特定の不飽和PAが遺伝毒性発がん物質であることが確認されている。そのような影響がヒトでも存在するという確証はないが、動物試験のデータはヒトのリスク評価に関係すると見なされる。特定のPAについて動物試

験では胎児毒性影響も観察されているが、データは不十分で、ヒトの発達への毒性影響については不明である。

#### 何故食品に PA が含まれるのか？

植物性食品に由来する。例として、ハーブティー、シリアル、サラダ、葉物野菜、及びハチミツからも検出されている。アフガニスタンでは小麦畑でのニオイムラサキ属の発生、ドイツではサワギク及びノボロギクがサラダに混入した事例などがある。ハチミツについては、他の植物であるシャゼンムラサキ属 (*Echium*)、シロタエギク属 (*Senecio*) 及びルリジサ属 (*Borago*) に由来し、PA 含有の花粉をミツバチが採集する。

#### 食品中 PA に基準値はあるか？

食品及び飼料について、PA の規制値はない。BfR による暫定リスク評価の結果に基づき、食品を介した PA への暴露は可能な限り低くすべきと結論した。

#### PA の分析は難しいのか？

多様な構造のものが低濃度存在するので難しい。

#### 消費者に健康リスクはあるか？

直ちに健康リスクとはならないが、PA 低減化対策がとられるまで子どもにハーブティーなどを飲ませないよう薦める。

#### BfR の意見によれば汚染レベルを下げるにはどうすればいいか？

製造原料の確認、PA 汚染の原因究明、PA を分散させるための混合（ハチミツ）などの方法がある。

#### PA 汚染を最小化するために消費者ができることは？

多様な食品を摂取するという一般的助言で最小化できる。子ども、妊婦及び授乳中の女性は、ハーブティーを別の飲料で補うべきである。サラダを作る場合には、食用でない植物は避ける必要がある。花粉含有サプリメントには高濃度の PA が含まれている可能性があることを認識すべきである。

## 7. ハーブ製品のピロリジジンアルカロイド

### Pyrrolizidine alkaloids in herbal preparations

2015-04-08

オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM )

[http://www.rivm.nl/en/Documents\\_and\\_publications/Scientific/Reports/2015/april/Pyrrolizidine\\_alkaloids\\_in\\_herbal\\_preparations](http://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Scientific/Reports/2015/april/Pyrrolizidine_alkaloids_in_herbal_preparations)

#### **「食品安全情報」 No.8 (2015)**

ピロリジジンアルカロイド (PA) はハーブを含む多様な植物に天然に存在する毒素で、発がん性と肝毒性があるため過剰に摂取するとヒトにとって有害である。ハーブの PA は 1  $\mu$ g/kg を超えないように定めている。RIVM はこの基準値が現在の科学的知見に照らして

妥当かどうかを評価した。特にハーブティーとハーブを含む食品サプリメントについて検討した。科学的見地からは規制を緩めることも可能ではあるが (5  $\mu$  g/kg) PA は遺伝毒性発がん物質なので暴露量は最小限にすべきである。ハーブ抽出物を含むソフトドリンクや菓子類などにもこの規制値はあてはまる。「その他ハーブ製品」の正確な組成や摂取量についてはわからないので、現時点では結論を出せない。

\* 報告書本文 (オランダ語)

この報告書で参考に行っている各国での評価の参照値等は次の通り。

- ・ 暫定耐容一日摂取量 (PTDI) : 1  $\mu$  g/kg bw/day (総 PA)
- ・ TDI : 0.1  $\mu$  g/kg bw/day (リデリン)
- ・ 実質安全量 (VSD) :  $0.43 \times 10^{-6}$  mg/kg bw/day (リデリン)
- ・ BMDL<sub>10</sub> : 0.3 mg/kg bw/day (リデリン)、0.073 mg/kg bw/day (ラシオカルピン)、0.07 mg/kg bw/day (ラシオカルピン)
- ・ サプリメントやハーブティーの PA 含量 : 10~4200  $\mu$  g/kg
- ・ BMDL<sub>10</sub> として 0.3 mg/kg bw/day を用いた場合の暴露マージン (MOE) : ハーブティーを飲むヒトの MOE は中位推定で 2,333~101,449、最悪シナリオで 1,167~27,668、サプリメントは順に 5,000~700,000、500~210,000

## 8. 食品中のピロリジジンアルカロイド : 農業と消費者保護の課題

Pyrrolizidine alkaloids in food: A challenge for agriculture and consumer protection

03.12.2015

ドイツ連邦リスクアセスメント研究所 (BfR)

[http://www.bfr.bund.de/en/press\\_information/2015/37/pyrrolizidine\\_alkaloids\\_in\\_food\\_a\\_challenge\\_for\\_agriculture\\_and\\_consumer\\_protection-196007.html](http://www.bfr.bund.de/en/press_information/2015/37/pyrrolizidine_alkaloids_in_food_a_challenge_for_agriculture_and_consumer_protection-196007.html)

**「食品安全情報」 No.26 (2015)**

ー第 16 回 BfR 消費者保護フォーラムー

州当局により行われた各種研究が食品と飼料の各種検体からピロリジジンアルカロイド類を検出していて、一部では高濃度である。発がん性があることから、特に 1・2 不飽和ピロリジジンアルカロイドは、食品や飼料に含まれるべきではない。このことを背景に第 16 回 BfR 消費者保護フォーラムを開催した。ピロリジジンアルカロイド類を含む植物は環境や農業中にどこまで存在するか確認する必要がある。これらが食品や飼料に含まれることを避けて最小化する効果的対策を開発することが消費者の健康保護のためには最も重要なゴールになる。

ピロリジジンアルカロイド類の含有は植物種や部位が大きく関係しており、他に気候や土壌の質も影響する。もし高濃度に摂取した場合には、急性肝臓障害となる。ヒトでは、中程度の量を毎日数ヶ月摂取した後に肝臓障害が観察されている。ピロリジジンアルカロ



イド類のいくつかは動物試験で遺伝毒性と発がん性も追加で観察されている。

ピロリジジナルカロイド類が特に検出されているのは各種ハーブやその他お茶やハチミツである。ハーブティーには特に高濃度である。

## 9. ハチミツの天然汚染物質

Natural contaminants in honey

(January 2016)

オーストラリア・ニュージーランド食品基準局 (FSANZ)

<http://www.foodstandards.gov.au/consumer/chemicals/patersonscurse/Pages/default.asp>

[x](#)

### 「食品安全情報」 No.3 (2016)

ある種のハチミツには高濃度の天然毒素、健康に有害な可能性のあるピロリジジナルカロイド (PAs) が含まれる。PAs は多くの食品に含まれ、600 以上の植物が自然に作る。

ミツバチが Paterson's Curse (ムラサキ科：シャゼンムラサキ)、別名 Salvation Jane のような PAs の多い花から蜜を集めるとハチミツに毒素が含まれる。何年も前に FSANZ はこれらのアルカロイドの安全な摂取量を、ヒトでの毒性をもとに 1  $\mu$ g/kg 体重/日と設定した。通常 Paterson's Curse 以外の花のハチミツを食べる人の PA 摂取量は懸念とはならない。妊娠女性や授乳中の女性を含む誰に対しても、1 日にテーブルスプーン 2 杯以上のハチミツを食べる人は、Paterson's Curse ハチミツのみを食べるべきではない。純粋な Paterson's Curse ハチミツは比較的希で、通常特別な市場やオンライン業者が販売している。ほとんどのハチミツ業者は他のハチミツを混合してピロリジジナルカロイド濃度を安全な量に減らしている。

オーストラリアとニュージーランドのハチミツの Pas が最も高いという報告への FSANZ の対応は？

FSANZ は最近の報告を承知している。しかし存在する PA の種類と現在のオーストラリアとニュージーランドでのハチミツの摂取量から、健康リスクとはなりそうにない。

FSANZ は Luckhart らの培養細胞への PA の影響についての論文はレビューしていない。しかし培養細胞の結果をヒトに当てはめることには注意が必要である。

小麦や他の作物の PA 汚染による他国での中毒事故はおこっているが、ハチミツでの中毒報告はなく、オーストラリアとニュージーランドで他に中毒の報告はない。

この問題についての FSANZ の対応は？

FSANZ とオーストラリアとニュージーランドのハチミツ業界はハチミツの PA の毒性解明には相当な努力をしてきた。特にこの作業で、オーストラリアとニュージーランドのハチミツに主に存在する PA はエチミジンであり、他の当局が基準値を設定するのに使用した PA より毒性が低いことを示した。FSANZ は最近の研究を考慮するとともに JECFA での

PA 評価の結果を待っている。今年 JECFA によるリスク評価が完了し、それを受けてコーデックスがハチミツやその他食品中の PA について国際基準を設定すべきかを検討するだろう。

\*参考：

下記の研究報告がメディア報道されて FSANZ が対応した。

・Development of a fast isocratic LC-MS/MS method for the high-throughput analysis of pyrrolizidine alkaloids in Australian honey

Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2015;32(2):214-28

<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19440049.2014.996789#.VqCLN5YVha>

[Q](#)

・Disturbance of gene expression in primary human hepatocytes by hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids: A whole genome transcriptome analysis

Claudia Luckert et al.

Toxicol In Vitro. 2015 Oct;29(7):1669-82.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887233315001575>

## 10. プレスリリース 予防的リコール—6 バッチのセントジョーンズワート錠剤

Precautionary recall - six batches of St John's Wort Tablets

8 February 2016

英国医薬品・医療製品規制庁 (MHRA)

<https://www.gov.uk/government/news/precautionary-recall-six-batches-of-st-johns-wort-tablets>

### 「食品安全情報」 No.4 (2016)

セントジョーンズワート錠剤について、ハーブ医薬品委員会 (HMPC) の推奨する閾値を超える濃度のピロリジジナルカロイド (PA) が含まれるため 6 バッチをリコールする。PA はヒトに肝臓障害を誘発することで知られている。セントジョーンズワートそのものには PA は含まれない。この汚染は収穫の時に雑草が混入した可能性が高い。製品情報は本ウェブサイトを参照。

クラス 2 医薬品リコール：Asda, セントジョーンズワート, HRI Good Mood および Superdrug セントジョーンズワート錠剤 THR 02231/0002

Class 2 medicines recall: Asda, St John's Wort, HRI Good Mood and Superdrug St John's Wort tablets THR 02231/0002

8 February 2016

<https://www.gov.uk/drug-device-alerts/class-2-medicines-recall-asda-st-john-s-wort-hri-good-mood-and-superdrug-st-john-s-wort-tablets-thr-02231-0002>

48 時間以内に対応：患者、薬局、小売店レベルでのセントジョーンズワート錠剤リコール。検査の結果、ハーブ医薬品委員会（HMPC）の推奨する閾値を超える有毒ピロリジジナルカロイド(PA)が存在する。対象製品は、Herbal Research Company 社のセントジョーンズワート錠剤 6 バッチ。

（注：クラス 2 リコールは健康に有害な可能性があるもの。命に関わる重大なものはクラス 1。THR（Traditional Herbal Registration）の製品なので伝統ハーブ医薬品としての登録があり番号が付与されている。しかし、日本にはそのような制度はないため食品として販売される可能性がある）

## 1 1 . BfR の 100 秒：消費者用新オンライン映像

100 seconds of BfR: New online film format for consumers

02.02.2016

ドイツ連邦リスクアセスメント研究所（BfR）

[http://www.bfr.bund.de/en/press\\_information/2016/06/100\\_seconds\\_of\\_bfr\\_new\\_online\\_film\\_format\\_for\\_consumers-196509.html](http://www.bfr.bund.de/en/press_information/2016/06/100_seconds_of_bfr_new_online_film_format_for_consumers-196509.html)

### 「食品安全情報」 No.4 (2016)

－BfR のインターネット上の映像が茶とハチミツのピロリジジナルカロイドについての情報を提供する－

どのような物質が体に害となりうるか？健康リスクから自分を守るのに最良の方法とは？そのような質問により迅速により効率よく答えられるように、BfR はインターネット上で新しい映像シリーズを開始した。「BfR の 100 秒」と名付けられ、その映像は食品、製品、化学物質の安全性の分野の最新の話題についての最も重要な情報を、専門家が簡単に簡潔に説明する様子を示す。「私たちの調査では人々は特定の健康リスクについての認知が不十分だと指摘している」と BfR 長官 Dr. Andreas Hensel 氏は述べた。「このため、消費者に素早く直接伝えることのできるオンラインフォーマットを開発した。」

このシリーズは茶とハチミツのピロリジジナルカロイドに関するエピソードで始まる。ピロリジジナルカロイド（PA）は、肝臓や時には肺にダメージを与えることがある。動物実験ではピロリジジナルカロイドは変異原性と発がん性がある。検査により、ハーブティー、紅茶、ハチミツが PA を比較的少量に含む可能性があることが示されている。ハーブティー、紅茶、ハチミツ摂取による消費者の PA による急性影響は起こりそうにないが、原則として、ハチミツとハーブティー、茶の生産と製造は、長期にわたりこれらの製品を多く摂取した場合でも起こりうる健康リスクを最大限可能な限り確実に減らすために、PA 含有量を最小化する方法を具体化するべきである。食品企業が PA 含有量を最小化するまで、

親は子供たちにハーブティーや紅茶のみを勧めないように。妊婦と授乳中の女性も、一方でハーブティーと紅茶とほかの飲み物を交互に飲むべきである。これは水分摂取の大部分をハーブティーでとる人にも当てはまる。

PA は、多くの植物が捕食者に対する防御として形成する天然の植物性物質である。中でも、フキ、ノボロギク、エキウム、ルリジサの仲間、アスター、マメ科植物に含まれる。もし紅茶やハーブティーの葉に収穫時に PA を含む植物の一部が混入したり、ミツバチが PA を含む植物から花粉を集めていた場合には、茶やハチミツが PA で汚染されることがある。

「BfR の 100 秒一茶とハチミツの PA」の映像は BfR のホームページ上でアクセスできる(ドイツ語) [www.bfr.bund.de/](http://www.bfr.bund.de/)

「ピロリジジンアルカロイド」の話題は、2015 年 12 月の消費者保護に関する第 16 回 BfR フォーラムで議論された。

## 1 2. 茶のピロリジジンアルカロイド汚染モニタリング

Surveillance de la contamination des thés et tisanes par les alcaloïdes pyrrolizidiniques  
- 26/04/2016

フランス競争・消費・不正抑止総局 (DGCCRF)

<http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/surveillance-contamination-des-thés-et-tisanes-par-alcaloïdes-pyrrolizidiniques>

### 「食品安全情報」 No.10 (2016)

茶やハーブティーのピロリジジンアルカロイド汚染を調査したところ、38 検体中 6 検体の 16%から検出された。得られたデータは ANSES を介して EFSA に提出される。ピロリジジンアルカロイドの消費者暴露に関する EFSA の意見がそのうち公表されるだろう。

(フランス語)

## 1 3. 欧州人のピロリジジンアルカロイドへの食事暴露評価

Dietary exposure assessment to pyrrolizidine alkaloids in the European population

EFSA Journal 2016;14(8):4572 [50 pp.]. 26 August 2016

欧州食品安全機関 (EFSA)

<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4572>

### 「食品安全情報」 No.19 (2016)

ピロリジジンアルカロイド (PAs) は 6000 種以上の植物に遊離塩基型や N-オキシド型として含まれている。PAs の人への毒性は、ハーブ薬品や茶などに含まれる PA の摂取による様々な中毒症例からよく知られている。死亡事例もあり、主な標的臓器は肝臓と肺である。

2011年にEFSAのCONTAMパネルが食品及び飼料中のPAsに関する科学的意見を出し、慢性リスク評価の参照値として雄ラットでのラシオカルピン誘発性肝血管肉腫の10%過剰発がんリスク(BMDL<sub>10</sub>) 70 μg/kg 体重/日を算出した。さらに今回の科学的意見では、急性リスク評価のために、ヒトでの急性/短期毒性に関連するとされる最小PA用量約2 mg/kg 体重/日を選択した。

PAsの暴露評価を行うにあたり、28種のPAsを対象にして植物由来食品4,581検体のデータ(うち市販ハチミツ1,966検体、茶及びハーブティー2,307検体)を用いた。

PAsへの慢性及び急性の食事暴露は欧州人では植物由来食品の摂取からと推定されている。「若者(乳児、幼児、他の子ども)」(LB-UB)の平均慢性食事暴露の最高推定量は34.5~48.4 ng/kg 体重/日、高暴露集団では154~214 ng/kg 体重/日(LB-UB、「幼児」でも)となっている。より保守的なシナリオに従い、「幼児」について急性平均暴露の最高推定量と95パーセンタイル暴露を計算すると、最大平均暴露量311ng/kg 体重/日、最大95パーセンタイル暴露量821 ng/kg 体重/日だった。

茶とハーブティーがPAsへの総暴露への圧倒的に主要な平均的要因である。消費者の中でも、成人では、ハチミツの摂取による平均慢性暴露は0.1~7.4 ng/kg 体重/日の範囲で(最小LB-最大UB)、一方多量摂取者では0.4~18 ng/kg 体重/日だった(最小LB-最大UB)。若者では、ハチミツの平均的な摂取者の推定量は0.3~27 ng/kg 体重(最小LB-最大UB)、多量摂取者では0.7~31 ng/kg 体重/日(最小LB-最大UB)だった。

花粉をベースにしたサプリメントの摂取による食品サプリメントの特別な暴露シナリオでは0.7~12 ng/kg 体重/日の範囲のPAsへの慢性暴露を示し(最小LB-最大UB)、一方急性暴露は2.8~44 ng/kg 体重(最小LB-最大UB)であり、どちらの場合も消費者のみを対象にしている。同様に特定の植物抽出物2gの150mlの浸出液を摂取すると最大67,000 ng/kg 体重/日のPAs暴露につながる(例えば、ルリジサの浸出液)。

食品中のPAsのより感度の高い分析法の開発と性能基準の決定、ハチミツや茶・ハーブティーなどの食品とハーブ食品サプリメントに関する汚染実態データの収集が必要である。さらに、茶(緑茶、紅茶)からPAsが検出されていることから、その原因(例:雑草の混入)に関する情報を得ることも必要である。

#### 14. ピロリジジンアルカロイド: 食品中の濃度はできるだけ低く維持すべき

Pyrrolizidine alkaloids: Levels in foods should continue to be kept as low as Possible

28 September 2016

ドイツ連邦リスクアセスメント研究所(BfR)

<http://www.bfr.bund.de/cm/349/pyrrolizidine-alkaloids-levels-in-foods-should-continue-to-be-kept-as-low-as-possible.pdf>

「食品安全情報」No.22 (2016)

ドイツ連邦リスク評価研究所(BfR)はここ数年、1,2 不飽和ピロリジジナルカロイド (PAs) による食品汚染問題に取り組んでいる。PAs は捕食者を回避するために植物が産生する二次代謝物である。それらは肝臓への毒性影響や動物実験で変異原性と発がん性があるため食品には好ましくない。この全体的評価は PAs の毒性に関するデータ、各種食品の摂取データ、関連する食品グループとして牛乳、卵、肉、フルーツティー、ハチミツ、ハーブティー、紅茶、緑茶、スパイス、粉、食品サプリメントの濃度についての最新データを考慮している。

紅茶、緑茶、ハチミツと同様にルイボスティーを含む汚染されたハーブティーが、消費者が PAs を摂取する可能性のある主な摂取源である。食品に含まれる PAs は長期間（慢性的に）摂取されると子供と成人にとって潜在的な健康ハザードになりうるが、急性健康リスクはない。

餌投与試験では、動物の飼料からの PAs は牛乳と卵には少量しか移行しないことが示され、一方肉には全く検出されなかった。それゆえ、PA の全摂取量へのこれらの食品の寄与は無視できる。フルーツティーは PAs を含む植物で汚染されることはほとんどなく、そのため全摂取量にあまり影響を及ぼさない。

ある種の植物ベースの食品サプリメントは PAs の摂取源となりうる。成人はこの種の製品から大量の PAs を摂取することがある。BfR の見解では、高濃度の PA を含む製品とともに食品サプリメントから摂取される量は食品から摂取する PAs の平均量を明らかに超える可能性がある。そのためこの種の製品の短期及び特に長期摂取は健康リスクとなる。

ある種のスパイス、ハーブ、粉は PAs に汚染されていて、さらなる摂取源となりうる。だが、これらの製品を個別に評価するのに不十分なデータしかない。レタスマックスと葉物野菜は PAs を含む植物成分で汚染されることもありうる。

BfR は食品の PA 汚染の低減方法を助言している。これには栽培、収穫、洗浄方法の改善によって食品中の PA 濃度をさらに減らすための継続した取り組みが含まれている。これは主にハーブティー、紅茶、緑茶、ある種の食品サプリメントに適用される。消費者の総 PA 摂取量は、潜在的により PA 濃度の高い食品を大量に摂取する消費者、及び特に健康リスクの高い子供たちを守るためにできる限り低くするべきである。レタスマックスと葉物野菜は食品会社、流通業者、食品監視機関が適切な方法で継続的に検査するべきである。

#### BfR リスクプロファイル

ハチミツ、茶（フルーツティー除く）、ダイエタリーサプリメント由来の PA 摂取について

- A. 影響を受ける集団：一般人
- B. 高濃度 PA を含むハチミツ等の長期摂取による健康障害の可能性：可能性がある  
(possible : 5 段階の 3 番目)
- C. 重篤度：重篤度は多様
- D. 既存データの有効性：高い（最も重要なデータはある）
- E. 消費者が自分でコントロール可能か：予防措置や摂取を控えることでコントロール可

能（BfR は、リスク低減のためのリスク管理措置を薦めており、食品中の PA 濃度は可能な限り低くすべきだと考えている）

## 15. 食品中のピロリジジナルカロイドについての FAQ

### Frequently Asked Questions on Pyrrolizidine Alkaloids in Foods

11.10.2016

Updated BfR FAQ of 28 September 2016

ドイツ連邦リスクアセスメント研究所（BfR）

[http://www.bfr.bund.de/en/frequently\\_asked\\_questions\\_on\\_pyrrolizidine\\_alkaloids\\_in\\_foods-187360.html](http://www.bfr.bund.de/en/frequently_asked_questions_on_pyrrolizidine_alkaloids_in_foods-187360.html)

#### 「食品安全情報」 No.4 (2017)

高濃度の 1,2-不飽和ピロリジジナルカロイド（PAs）が様々な検査プロジェクトで茶とハーブティーに検出されている。産地によるが、ある種のハチミツにも PA 濃度の高いものがある。これに加えて、ドイツではキオン属（ragwort、ノボロギク）の PAs を含む植物がレタスに混入した事例が 1 件発生している。

PAs は、健康を害する可能性があり食品と飼料に好ましくないため、BfR は、全ての食品事業者が PAs の食品汚染を低減するための措置をとらなければならないという意見である。BfR はこの問題に関する Q&A をまとめた。

#### ピロリジジナルカロイドとは？

ピロリジジナルカロイド（PAs）は植物の二次代謝物である。ある種の植物は捕食者を回避するためにこれらの物質を産生すると考えられている。今日まで、660 以上の様々な化合物とその N-オキシドが知られている。全世界で 350 種以上の植物から検出されている。だが全体では、化学分類学的な見解を考慮すると、6000 種以上の植物に PAs が存在すると考えられている。PAs を含む植物は主にキク科、ざらざらした葉やルリジサ植物（ムラサキ科）、マメ科植物の仲間属に属している。在来種の PA 産生植物の例として、ヤコブサワギク、ノボロギク、シベナガムラサキがある。

化学的には、PAs はネシン塩基と脂肪族モノまたはジカルボン酸（ネシン酸）からなるエステルである。動物試験では、ある種の PAs は肝毒性、発がん性、変異原性がある。これは少なくとも 1 分枝の C5-カルボン酸でエステル化した 1,2-不飽和ネシン構造をもつ PAs に当てはまる。その健康危害の可能性により、食品と飼料には望ましくない。

#### PA 中毒の知られている事例はある？

中毒事例は、動物では「walking disease」、「dunzietke」、「Winton 病」、「Schweinsberger 病」、「Zdar 病」という名で知られている。ヒゴオミナエシで汚染された干し草とサイレージを与えられた屠牛の影響として中でも肝硬変は頻繁に生じている。

高用量のピロリジジナルカロイドを摂取したヒトでの症例が医学文献にも記述されて

きたが、十分に記録された症例は少ない。多くの場合、症状は肝臓で見られる。パキスタン、インド、アフガニスタンではキダチルリソウ属とタヌキマメ属の種子に汚染された穀類の喫食後に発症している。ジャマイカでの中毒事例はタヌキマメ属と ragwort の一部を含む、いわゆるブッシュティーが原因である。

「Ärztliche Mitteilungen bei Vergiftungen」の報告で、BfR は PAs を含む植物素材を食べた成人の重篤な肝臓機能障害を認識した。

#### ピロリジジナルカロイドはどのような慢性の健康影響を起こしうるか？

肝臓は慢性的な摂取でも PA の健康影響の主な標的臓器であるが、その他の臓器（特に肺）も影響を受ける可能性がある。特定のピロリジジナルカロイドは動物試験で遺伝毒性発がん物質だと証明された（長期試験）。動物試験と細胞モデルでの研究から、とりわけ特定のピロリジジナルカロイドの代謝物質が肝臓への毒性と遺伝毒性発がん影響の原因であることが示された。ヒト及びラットの肝細胞での研究からも PAs の代謝による毒性物質の発生は、ラットとヒトの細胞で同様であることが示された。これは PAs によるラットでの発がん性の試験結果がヒトにもあてはまる兆候とみなされる。毒性学的リスク評価では、この種の結果から、通常ヒトに外挿される。ヒトでは PA 誘発がんに関する疫学研究はない。特定の PAs の胎児毒性影響（子宮内の子どもへの毒性影響）は動物試験で知られているが、そのデータは十分ではない。

#### BfR はピロリジジナルカロイドの毒性試験に関する研究の必要性をどこに見ているか？

660 以上の様々な PA 化合物とその N-オキシドが現在知られている。少なくとも既知の PAs のうち少なくとも半数は遺伝毒性があると考えられている。遺伝毒性発がん性影響に関して今日までに十分確認されている PAs とその N-オキシドは少ししかないため、個別の PAs の発がん性に関する比較は現時点ではできない。BfR はここに個々の PAs の相対的毒性を区別できるように追加の毒性試験を行う必要を理解した。これに加えて、BfR は、発がん性のある PAs と非発がん性の PAs とを区別できる血中及び尿中の暴露マーカーを特定する新しいアプローチを追求している。この種の検査は、PA 代謝物質を特定し記録するための研究と同様、現在 BfR で取り組んでいる作業の主な焦点分野の一つである。

#### PAs はどのように食品に混入するのか？

入手可能な最新知見によると、PAs がヒトのフードチェーンに混入する経路は 4 つある：

1. PAs は、作物の栽培地域で、PA を産生する野生ハーブの汚染により食品に混入する。PA を産生する ragwort/ノボギクで汚染されたレタスがドイツで確認されている。小麦畑でのキダチルリソウ属植物の深刻な広がりや原因とする大量汚染がアフガニスタン産の小麦に生じることが知られている。茶やハーブティー各種の PA 汚染は、栽培地域で PA を産生する雑草と一緒に収穫される原料汚染のせいだと考えられている。
2. ハチミツや花粉のようなミツバチ製品は、ミツバチが汚染された花粉を集めることにより、シャゼンムラサキ属、キオン属、ルリジサ属のような野生植物に由来する PAs で汚染されることがある。中米及び南米の特定の国由来の生ハチミツは欧州各国由来



のものと比べて PA 濃度が高い。

3. 家畜に与える汚染飼料を通して、後に牛乳や卵など動物由来食品に移行し、フードチェーンのあらゆる食品へ PA が混入する。だが、現在、動物由来食品に消費者に健康リスクを引き起こす濃縮が生じるという兆候はない。
4. 食品生産で使用する原料そのものが PA を生産する植物である。PA 産生植物でありスターフラワーとも呼ばれるルリジサは「フランクフルトグリーンソース」の特徴的なハーブ原料の一つとして使用されている。食品サプリメント (DS) は PA 産生植物を主原料にしたり、それら植物の一部や抽出物から製造されたりすることもある。例えば、キク科の PA 産生植物であるヘンプアグリモニーから作られるカプセルが市販されている。これら DS のいくつかは PA 濃度がかなり高いことがある。オイルベースの DS にはこれまで PA は確認されていない。

#### 分析法で PA は簡単に検出できる？

非常に多くの食品に存在し構造が多様であることから、PA の分析は特別な挑戦である。BfR は近年優れた検出法を開発し、室間共同試験で妥当性を確認した。これらの方法は地方の食品及び飼料の検査機関や企業が利用できる。現在、標準品となる PA の数は限られているので、BfR では PA の総量を推定するための追加の分析法を開発した。

#### ごく少量の PA のみ検出される食品、あるいは全く検出されない食品はある？

BfR が参加した最新の EU 計画では各種食品の PA 濃度について非常に多くのデータが集められた。PA 濃度のかかなり低いものや全く検出されないものは次の通り：

- ・ ヨーグルト、チーズ(ゴーダ/エメンタール、ブリー/カマンベール)
- ・ 幼児用粉ミルク (粉ミルク：生後 0~6 ヶ月用)、フォローアップミルク (粉ミルク：生後 6~36 ヶ月用)
- ・ 牛肉、豚肉、家禽肉
- ・ 牛レバー、豚レバー、鶏レバー
- ・ 卵

#### 子どもと成人の PA 摂取の最大原因となる食品は？

生後 6 ヶ月から 5 歳までの子どもの PA 摂取は、ハーブティー(ルイボスティーを含む)、紅茶、ハチミツが主な原因である。特定の食品サプリメント (DS) を別にすると、成人にも同様の傾向が見られる。成人では全 PA 摂取に対するハチミツの寄与は低く、緑茶が子どもより高くなっている。成人にとって追加の暴露源であり、濃度が高い DS が食品由来の総 PA 摂取量の最大原因となっている。

#### PA を含む食品は消費者に健康リスクを引き起こす？

現在、BfR は関連食品群の汚染実態に関する最新データを用いた総摂取量の推定に基づき、食品中の 1,2-不飽和 PA による健康リスクの評価を行っている。それによると、食品(ハーブティー、ルイボスティー、紅茶・緑茶、ハチミツ)に含まれる PA 量は長期間摂取すると子どもと成人に健康リスク(慢性)を起こす恐れがあるが、急性の健康リスクはな

い。

### 食品中の PA 基準値あるいは食品中の PA 濃度を最小化するための規制はある？

現時点で食品及び飼料中の PA に関して規制値はないが、コーデックス委員会が関連の実施規範の策定作業を行っている。

EU では、遺伝毒性発がん物質への暴露に関する一般的な勧告、合理的に達成可能な限り低くすべき (ALARA 原則) が適用される。特に定期的に摂取した場合には低い摂取量でも健康リスクが増す可能性がある。このため BfR は、全食品からの PA の総暴露量はできる限り低く保つよう助言している。

### BfR の見解では PA 汚染を下げるためにどんな措置が必要？

ハチミツ、ハーブティー、茶を多く飲む人 (特に子ども、妊婦及び授乳中の母親) に起こりうる健康リスクを最小化するために、汚染された食品中の PA 濃度を低減するための様々な措置を行うべきである：

- ・ 食品の安全性のための基本的要件は、茶やハーブティー用の植物、レタス、葉物野菜、ハーブの栽培及び収穫時には十分注意するということである。例えば PA を含む ragwort 各種は、大変目立ち、大抵の栽培では簡単に見分けることができるので適切な措置で効果的に管理する必要がある。
- ・ 販売前に、食品事業者は問題となる食品カテゴリー全て、特に茶とハーブティーのバッチには十分な検査を、そして高濃度の原因の調査をすべきである。
- ・ 例えば、混合製品の製造に用いる原料のハチミツを注意して選ぶことで、製品となった (そのまま喫食可能な) ハチミツの PA 濃度の低減に寄与できる。
- ・ BfR は、PA 含有植物に関連したコーデックス委員会の実施規範に含まれる勧告に整合した適用を支援する。

### PA 汚染を最小化するために消費者ができることは？

消費者に起こりうるリスクは、食品を選ぶ際に、多様な、幅広いものを含めるという一般的な助言に従えば減らすことができる。この方法で、少量で時折発生する、様々な健康を損なう可能性のある物質への一方的な汚染を防ぐことができる。

特に親達には、子ども達に茶とハーブティーだけを与えるのではなく、水や水で薄めたフルーツジュースなど他の飲み物も勧めるように助言する。妊婦と授乳中の母親も茶及びハーブティーと他の飲み物を交互にするべきである。これは日常必要とする液体を主にハーブティーで摂取する人にも当てはまる。

サラダ、葉物野菜、ハーブを調理する際の基本原則として、既知の食用可能な植物に属すると思われない植物の部分は取り除くべきである。一部の人達に見られる、公園・森林・牧草地で野生のハーブやその他の植物を収穫してサラダやグリーンスムージーにする傾向に、BfR は批判的である。ここではルリジサ、フキタンポポ、その他の PA 含有植物を避けるために特別な知見が求められている。

花粉や PA を産生する植物を主原料にした食品サプリメントを摂取する人は、当該製品が

高濃度の PAs を含む可能性があることに気付くべきである。これは欧州食品安全機関 (EFSA) が提出したデータで確認されている。

最新の入手可能な知見によると、現在、動物由来食品には PA 濃度が消費者に健康リスクをもたらすほど存在しているという兆候はない。

#### 追加情報

- All BfR publications on the subject of PAs

[http://www.bfr.bund.de/en/a-z\\_index/pyrrolizidine\\_alkaloids-192891.html](http://www.bfr.bund.de/en/a-z_index/pyrrolizidine_alkaloids-192891.html)

- BfR Opinion No 030/2016 of 28 September 2016

Pyrrrolizidine alkaloids: Levels in foods should continue to be kept as low as possible  
PDF-File (42.4 KB)

<http://www.bfr.bund.de/cm/349/pyrrolizidine-alkaloids-levels-in-foods-should-continue-to-be-kept-as-low-as-possible.pdf>

- Press Release 18/2013, of 15 July 2013

Levels of pyrrolizidine alkaloids in herbal teas and teas are too high

[http://www.bfr.bund.de/en/press\\_information/2013/18/levels\\_of\\_pyrrolizidine\\_alkaloids\\_in\\_herbal\\_teas\\_and\\_teas\\_are\\_too\\_high-187319.html](http://www.bfr.bund.de/en/press_information/2013/18/levels_of_pyrrolizidine_alkaloids_in_herbal_teas_and_teas_are_too_high-187319.html)

- BfR Opinion No. 018/2013 of 5 July 2013

Pyrrrolizidine alkaloids in herbal teas and teas PDF-File (313.6 KB)

<http://www.bfr.bund.de/cm/349/pyrrolizidine-alkaloids-in-herbal-teas-and-teas.pdf>

## 16. 低レベルと高レベルの間—個々のピロリジジナルカロイドのハザードの可能性は？

Between low and high - what is the hazard potential of individual pyrrolizidine alkaloids?

16/2017, 27.04.2017

ドイツ連邦リスクアセスメント研究所 (BfR)

[http://www.bfr.bund.de/en/press\\_information/2017/16/between\\_low\\_and\\_high\\_what\\_is\\_the\\_hazard\\_potential\\_of\\_individual\\_pyrrolizidine\\_alkaloids\\_-200556.html](http://www.bfr.bund.de/en/press_information/2017/16/between_low_and_high_what_is_the_hazard_potential_of_individual_pyrrolizidine_alkaloids_-200556.html)

### **「食品安全情報」 No.10 (2017)**

ドイツ研究振興協会 (DFG) は個々の食品関連ピロリジジナルカロイドの毒性を調査する BfR 研究計画を支援する

ピロリジジナルカロイド (PAs) はキク科やムラサキ科のような特定の顕花植物に存在する二次植物成分である。野生植物は数百種類の PAs を形成する。そのうちのいくつかはおそらく重篤な健康ハザードをもたらすが、他のものはより弱い影響しか持たない。これが個々の PAs の毒性の知見がリスク評価過程で必要となる理由である。ドイツ連邦リスク評

働研究所(BfR)とドイツ研究振興協会(DFG)が資金提供するカイザースラウテルン大学の共同研究計画は、現在このハザードの可能性を特定しようとしている。この目標に向けて、*in vitro* 試験は個々の PAs の代謝経路の分析を行い、一方でそれと同時に代謝された様々な PAs の毒性影響を決める予定である。その目的は様々な PAs や PA グループの有害性を予測するための根拠として構造活性相関を引き出すことである。「私達の研究アプローチは食品中のピロリジジナルカロイドの健康評価用のデータ状況をさらに改善するためにデザインされている」と BfR 長官 Dr. Andreas Hensel 教授は述べた。高濃度で PAs は肝臓を損傷し、遺伝毒性発がん物質としての作用が疑われている。結果として、これらの物質は食品と飼料双方に望ましくない。だが、それらはハチミツや数種類の茶、ハーブティーのような食品に、あるいは青刈飼料や干し草のような飼料に、汚染物質として存在する可能性がある。

この三年間の DFG 研究計画「肝毒性、遺伝毒性の可能性、食品関連のピロリジジナルカロイドの代謝の調査」の焦点は、生物中の個々の PAs の代謝とその毒物の強さとの関連である。この背景に、PAs それ自体は化学的に不活性だが、代謝されて毒性を示すようになるという一般的な想定がある。この研究計画の目的は、特定の PAs の代謝が他の PAs より生体内で毒性が強くなる理由を理解するために代謝産物を特定することである。この目的のために、この計画では、まず個々の PAs の特定の代謝物についてのデータを収集することにした。これは代謝の過程で中心となる酵素を含む肝臓細胞の溶液(「S9 Mix」として科学的に知られている)で、試験管内(*in vitro*)で各種 PAs の変換をシミュレーションすることで達成できるだろう。この方法で得られた代謝産物は質量分析を通して分析され、その構造-特徴が発見できる。その後、やはり *in vitro* で、細胞システムで分析された PAs の毒性が様々なエンドポイントで研究されるだろう。科学者らは両方の試験でプールしたデータを使用して様々な PAs の毒性に関する結論を出すことができる—あるいは説明ができるような構造活性相関を導き出す予定である。

近年 BfR の組織内で行われた研究がこの研究プロジェクトの基礎を築いてきた。この作業には分子レベルの個々の PAs の毒性メカニズムと、ハチミツ、茶、ハーブティー、粉類のような様々な食品の PAs の検出方法の開発の両方の基礎分析が含まれる。これらの方法で、例えば、茶とハーブティーに予想外に高い PA 濃度が明らかになり、個々の食品から消費者が摂取した PA 濃度が評価できるようになった。BfR が PAs のリスク評価を作成できたのはこの作業のおかげである。

## 17. 茶、ハーブティー、食品サプリメントのピロリジジナルカロイド

Pyrrrolizidine alkaloids in tea, herbal infusions and food supplements

27 July 2017

欧州食品安全機関 (EFSA)

<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/170727>

**「食品安全情報」 No.16 (2017)**

食品中のピロリジジンアルカロイドへの暴露には、特に茶とハーブティーを頻繁に多く摂取する消費者には、発がん性の可能性があるため、ヒトの健康に長期の懸念が起これると EFSA の専門家は述べた。

ピロリジジンアルカロイドを生産する植物を原料にした食品サプリメントの摂取も、有害健康影響をもたらす短期毒性を引き起こす暴露量になることがある。

EFSA は、意図せずフードチェーンに入り込む可能性のある様々な植物種が生産する毒性の大グループである、ピロリジジンアルカロイドによるヒトと動物の健康リスクに関する 2011 年の助言を改訂した。

欧州委員会は、ハチミツ、茶、ハーブティー、食品サプリメントの毒性量に関するより最新のデータを用いて概算した暴露を考慮して、リスク評価を改訂するよう求めた。2011 年に EFSA は、当時十分なデータを入手できる唯一の食品カテゴリーだった、ハチミツを多く摂取する幼児と子供に長期の健康懸念の可能性があると結論した。

EFSA の専門家は、食品に最も一般的に存在し、モニタリングと毒性・発がん性のさらなる研究が継続的に望まれる食品と飼料中の 17 のピロリジジンアルカロイドを同定した。

**・ハチミツ、お茶、ハーブティー、食品サプリメントのピロリジジンアルカロイドの存在に関するヒトの健康リスク**

Risks for human health related to the presence of pyrrolizidine alkaloids in honey, tea, herbal infusions and food supplements

EFSA Journal 2017;15(7):4908 [34 pp.]. 27 July 2017

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4908>

EFSA は、ハチミツ、茶、ハーブティー及び食品サプリメント中のピロリジジンアルカロイド (PAs) に関連したヒト健康リスクに関する科学的意見と、これらの品目を含む食品と飼料中に存在する PAs を同定するよう EC から要請された。2011 年、EFSA の CONTAM パネルは、食品及び飼料中の PAs の存在に関連するリスクを評価した。ハチミツに限定された汚染実態データをもとに、CONTAM パネルはハチミツの摂取量が多い幼児と子供への健康影響の懸念の可能性があると結論した。2016 年には、新たな汚染実態データを含んだ新しい暴露評価を公表し、リスクキャラクター化の更新に利用された。今回 EFSA は、新たな慢性 (発がん) リスク評価の結果として、PAs のうちリデリイン (riddelliine) への暴露による雌ラットの肝血管肉腫の発生増加をもとに参照ポイントとして BMDL<sub>10</sub> 237  $\mu$ g/kg 体重/日を設定した。この BMDL<sub>10</sub> にもとづく平均暴露量に対する慢性暴露の MOE は、成人が > 1,000,000 から 5,700、若い集団は > 10,000,000 から約 4,900 であった。喫食者のみの 95th パーセンタイルの MOE は、茶及びハーブティーでは成人が 395,000 から 1,500、若い集団で 43,000 から 770、ハチミツでは成人が 593,000 から 13,500、若い集

団が 339,000 から 7,600 であった。パネルは、特に茶及びハーブティーの摂取頻度及び量が多いヒトでは PA<sub>s</sub> への暴露に関連した健康影響の懸念の可能性があると結論した。PA 産生植物の食品サプリメントの摂取は、急性/短期毒性を生じる暴露量になりうることも指摘した。入手可能な汚染実態データの分析により、CONTAM パネルは、食品及び飼料中のモニタリング用として 17 の PA<sub>s</sub> を同定した。パネルは、食品及び飼料中の PA<sub>s</sub> を継続的なモニタリングとより感度が高い特定分析法の開発を推奨した。

\*\*\*\*\*

最終更新： 2017 年 9 月

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

食品安全情報ページ (<http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/index.html>)