pISSN 1229-1153 / eISSN 2465-9223 *J. Food Hyg. Saf.*
Vol. 38, No. 6, pp. 409~419 (2023)
https://doi.org/10.13103/JFHS.2023.38.6.409

Journal of Food Hygiene and Safety
Available online at http://www.foodhygiene.or.kr

Review

오카다익산 군 독소: 독성, 분석법 및 관리 동향

이경아[1] · 김남현[1] · 김장균[2] · 김연정[2,3,4] · 이정석[1] · 한영석[1]*
[1](주)네오엔비즈 환경바이오연구센터, [2]인천대학교 해양학과,
[3]인천대학교 기초과학연구소, [4]인천대학교 황해연구소

Okadaic Acid Group Toxins: Toxicity, Exposure Routes, and Global Safety Management

Kyoungah Lee[1], Namhyun Kim[1], Jang Kyun Kim[2], Youn-Jung Kim[2,3,4], Jung Suk Lee[1], Young-Seok Han[1]*
[1]*Institute of Environmental Protection and Safety, NeoEnBizCo., Bucheon, Korea*
[2]*Department of Marine Science, College of Natural Sciences, Incheon National University, Incheon, Korea*
[3]*Research Institute of Basic Sciences, Incheon National University, Incheon, Korea*
[4]*Yellow Sea Research Institute, Incheon, Korea*

(Received September 22, 2023/Revised October 30, 2023/Accepted November 13, 2023)

ABSTRACT - Okadaic acid (OA) group toxins, including OA and its analogs, such as dinophysis toxins (DTXs), have been reported to cause diarrheal shellfish poisoning (DSP). These toxins are primarily produced by dinoflagellates and are accumulated in bivalves. Recently, the presence of *Dinophysis* sp., a causative alga of DSP, has been reported along the coasts of Korea, posing a potential risk of contamination to domestic seafood and exerting an impact on both the production and consumption of marine products. Accordingly, the European Food Safety Authority (EFSA) and the World Health Organization (WHO) have established standards for the permissible levels of OA group toxins in marine products for safety management. Additionally, in line with international initiatives, the domestic inclusion and regulation of DTX2 among the substances falling under the purview of management outlined by the 2022 diarrheal shellfish toxin standard have been implemented. In this study, we reviewed the physicochemical properties of OA group toxins, their various exposure routes (such as acute toxicity, genotoxicity, reproductive and developmental toxicity), and the relative toxicity factors associated with these toxins. We also performed a comparative assessment of the methods employed for toxin analysis across different countries. Furthermore, we aimed to conduct a broad review of human exposure cases and assess the international guideline for risk management of OA group toxins.

Key words: Marine biotoxin, Okadaic acid, Diarrheal shellfish poison, Dinophysistoxin

해양생물독소(Marine biotoxins)

해양 미세조류는 일차 생산자로서 상위 영양단계의 생물에 먹이를 공급하는 중요한 역할을 한다. 해양 미세조류는 대량으로 번식하여 환경과 식물 및 동물의 건강을 위협할 수 있는데, 이를 유해조류의 대번식(harmful algal blooms, HAB)이라 한다. 최근 지구온난화로 해수의 온도가 상승하면서 전세계적으로 HAB의 발생이 확대되고 있다[1]. 특정 미세조류는 독성 대사물질(marine biotoxins)을 생성하며, 미세조류에 의해 생성된 독소는 미세조류를 섭식하는 이매패류(bivalves)에 축적되고, 독화된 이매패류를 사람이 다량 섭취할 경우 인간의 건강에도 악영향을 미칠 수 있다[2].

해양생물독소는 중독 증상에 따라 분류하여 마비성패류독소(paralytic shellfish poisoning, PSP), 설사성패류독소(diarrhetic shellfish poisoning, DSP), 기억상실성패류독소

*Correspondence to: Young-seok Han, Institute of Environmental Protection and Safety, NeoEnBizCo., Bucheon 14523, A-1306, Korea
Tel: +82-32-718-9450, Fax: +82-32-718-9409
E-mail: hanulva@neoenbiz.com

Copyright © The Korean Society of Food Hygiene and Safety. All rights reserved. The Journal of Food Hygiene and Safety is an Open-Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License(http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution,and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

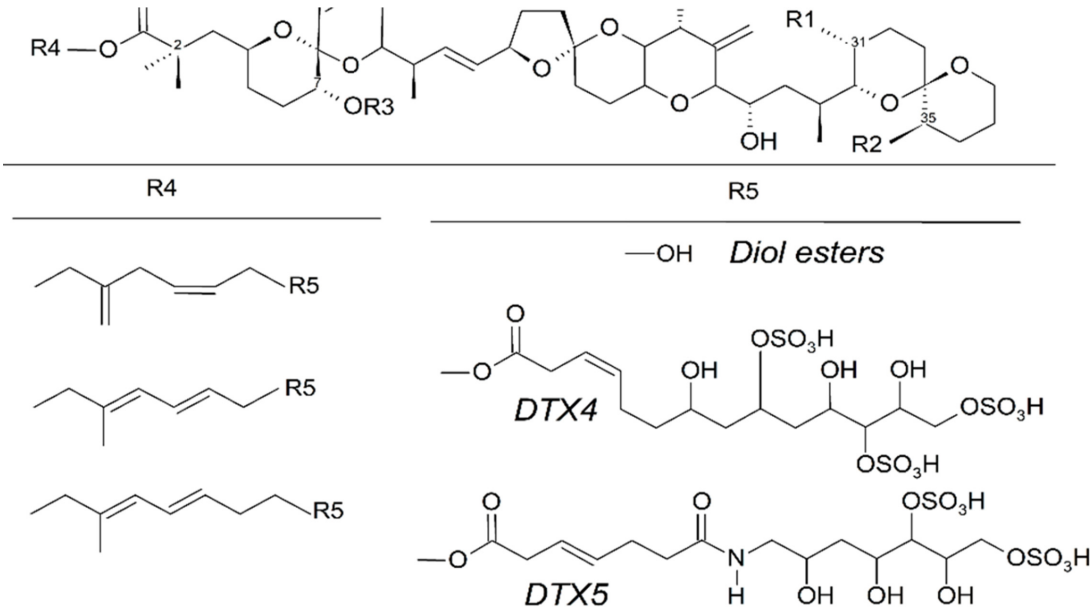
(amnesic shellfish poisoning, ASP), 신경성패류독소(neurotoxic shellfish poisoning, NSP) 등으로 나눌 수 있다[3]. 이 네 분류군의 독소 중 전 세계적으로 많이 발생하는 것은 마비성패류독소로, 국내에서는 정기적인 모니터링을 통하여 수산물 생산 해역 및 유통 수산물에 대한 안전관리 기준을 설정하여 관리하고 있다.

국내에서는 관리하고 있지 않으나 외국에서는 관리기준을 마련한 해양생물독소로는 설사성패류독소에 속하는 펙테노톡신(pectenotoxin, PTX), 예소톡신(yessotoxin, YTX), 아자스필산(azaspiracid, AZA)군 독소와 신경성패류독소에 속하는 브레베톡신(brevetoxin, BTX)군 독소 등이 있다[4]. 이 독소들은 국내 수산물에서 검출된 사례는 있으나 기준치 이하인 것으로 보고되었다[5,6].

오카다익산 군 독소(Okadaic acid group toxin)

해양생물독소 중 설사성패류독소로 분류되는 오카다익산(okadaic acid; OA)군 독소는 주로 *Alexandrium* sp., *Gymnodinium* sp., *Phyrodinium* sp., *Dinophysis* sp., *Prodocentrum* sp., 등의 와편모조류가 생성하는 것으로 알려져 있으며[7], 이매패류는 독화된 미세조류를 섭취하여 독소를 축적하고, 이를 사람이 섭취함으로써 설사성패류독소에 노출되는 것으로 알려져 있다[8].

OA군 독소는 친유성 폴리에테르 화합물로, 안정적인 특성을 가지고 있어 열을 가해도 쉽게 구조가 변성되지 않는다[4]. Yasumoto 등[9]에 따르면 0.3 M 메탄올성 NaOH 용액 및 0.3 M 메탄올성 HCl 용액에 용해된 OA군 독소는 76°C에서 20분 이상 분해되지 않는 것으로 보고되어 넓은 pH에서도 안정적임을 확인하였다[9]. OA군 독소는 크게 오카다익산(OA)과 그 유사체인 디노피시스톡신(dinophysistoxin) 군으로 구분할 수 있다. 디노피시스톡신군 독소로는 DTX1, DTX2 및 아실기가 결합된 형태인 DTX3 등이 있으며, 최근 연구에 의하면 OA군 독소에 DTX4, DTX5 및 diol ester, hybrid ester 형태의 유사체가 존재하는 것으로 알려지고 있다(Fig . 1)[10].



	R1	R2	R3	R4	R5
Okadaic acid	CH_3	H	H	-	-
DTX2	H	CH_3	H	-	-
DTX1	CH_3	CH_3	H	-	-
"DTX3"			-Acyl	-	-
Diol esters			H	-diol-	OH
"DTX4" , "DTX5"			H	-diol-	figure
Hybrid esters 1			-Acyl	-diol-	OH
Hybrid esters 2			H	-diol-	-Acyl

Fig. 1. Structure of OA and various analogues.

Table 1. Concentrations of OA in shellfish samples reported previously

Shellfish	Analyzed toxin	Concentrations of OA (μg/kg)	Major analogue	Country	Reference
Mytilus edulis Crassostrea gigas	OA, DTX1, DTX3	30-230	DTX1	Korea	[11]
Mytilus galloprovincialis Crassostrea gigas	OA, DTX1	1.0-12.0	DTX1	Korea	[12]
Crassostrea sp.	OA, DTX1	6.4-7.6	DTX1	China	[13]
Mytilus galloprovincialis Cerastoderma edule	OA, DTX2, DTX3	273-946	DTX2, DTX3	Portugal	[14]

OA군 독소의 국내외 오염 현황

OA군 독소에 대한 국내외 수산물 오염 모니터링 연구는 많이 보고되지 않고 있다. 국내에서는 남해안 일대에서 수집한 이매패류로부터 OA군 독소가 검출된 연구 결과가 보고된 적 있으며, 농도는 1.0-230 μg/kg으로 알려지고 있다(Table 1)[11,12]. Kim 등[12]과 Lee 등[13]에 따르면 OA군 독소가 검출된 홍합(*Mytilus galloprovincialis*)과 굴(*Crassostrea gigas*) 중 국내 수산물 관리기준인 160 OA equivalent μg/kg을 초과하는 시료가 확인되어, 지속적인 모니터링을 통한 안전관리가 필요하다고 사료된다.

국내외 이매패류에서 검출되는 OA군 독소는 OA의 형태보다는 DTX의 형태로 존재하는것으로 조사되었다[13,14].

OA군 독소의 분석법

OA군 독소를 검출하는 방법으로는 대표적으로 마우스를 이용한 검사법(mouse bioassay, MBA)이 주로 이용되고 있으나, 이는 생물 검정법으로서 오차가 크고 감도가 낮으며 독소의 유무만 판단할 수 있을 뿐, 유사체의 구성과 함량 측정이 불가능하다는 단점이 있다[15]. 이러한 문제점을 보완하기 위하여 최근에는 유사체 구분이 가능하며 미량 분석이 가능한 LC-MS 또는 LC-MS/MS법이 검토되고 있으며[16-20], 독성등가계수(toxicity equivalency fasctors, TEFs)값을 적용한 기준독소의 당량(equivalent)으로 결과를 표현할 수 있는 장점이 있다(Table 2).

현재 국제적으로 사용되는 방법은 LC-MS/MS법으로, 국내에서는 기존 OA 및 DTX1만을 관리하였으나 2022년 국내 유통 패류의 안전관리 강화 및 국제기준과의 조화를 위하여 관리 독소에 DTX2를 포함하였다. DTX3은 OA군 독소가 아실화된 형태로, 체내에서 대사하여 OA군 독소로 전환된다. 현재 국내 식품공전법에서는 DTX3을 가수분해하여 OA, DTX1, DTX2로 전환한 뒤 분석하는 방법을 채택하여 활용하고 있다[21-23].

OA군 독소의 독성 및 상대독성계수

OA군 독소는 체내의 단백질 탈인산화효소(protein phosphatase)에 결합하여 활성을 억제하는 것으로 알려져 있으며, 특히 1형(PP1) 및 2A형(PP2A)의 저해능이 큰 것으로 확인되었다[24,25]. 탈인산화효소의 억제를 통해 장내 과인산화가 발생하게 되고, 나트륨 농도의 교란에 의한 삼투압 차이로 설사 증상이 나타나는 것으로 알려져 있었으나[26,27], OA군 독소가 분비 촉진제에 대한 장 세포 단층 저항을 약화시킨다는 연구가 보고되기도 하였다[28].

OA는 1형 탈인산화효소보다 2A형 탈인산화효소에 약 4,800배, DTX1은 약 8,700배 더 높은 친화도를 나타내었으며, DTX1이 OA보다 1.58배 높은 친화도를 나타내는 것으로 보고되었으며[29,30], OA군 독소의 2A형 탈인산화효소에 대한 억제 기전은 비경쟁적 방식으로 확인되었다[31].

OA군 독소의 체내 대사에 대한 연구는 매우 제한적이다. 마우스에 경구 투여한 결과 투여량의 49%는 장내 및 장 조직에서 발견되었으며, 12%는 24시간 뒤 소변으로 배출되었다. 상대적 분포도는 장내>소면>장 조직>폐>간>위>신장>혈액 순으로 나타났으며, 장내에서 OA군 독소의 제거 속도가 상대적으로 느린 것을 확인하여 OA독소의 장간 순환이 발생함이 보고되었다[32,33].

OA, DTX1, DTX2의 아실화된 형태인 DTX3이 체내에서 DTX1의 형태로 대사된다는 보고가 있다. HPLC-MS를 이용하여 홍합 추출물에서는 DTX3이 검출되었으나, 홍합을 섭취한 인간의 대변에서는 DTX1이 검출되었다. 인체를 대상으로 한 연구의 한계점 때문에 대사 경로 및 독성동력학이 명확하게 밝혀지지는 않았으나, 체내에서 대사됨이 보고되었다[34].

OA군 독소 및 유사체의 *in vivo* 연구의 경우 대부분 마우스를 이용하여 반수치사량을 확인하고, 유사체체에 따른 상대독성을 계산하는 급성독성 연구가 이루어졌다(Table 3). OA군 독소에 노출된 마우스는 5분 이내로 설사, 메스꺼움, 구토, 복통, 발열, 오한 등의 증상을 나타냈으며, 고농도에 노출되었을 시 장기 손상과 사망에까지 이를 수 있다.

경구투여에 따른 마우스의 LD_{50}은 760-880 μg/kg b.w,

Table 2. Analytical methods of OA group toxin by different contries

Country	Regulatory toxin	Instrumental condition				Purification condition					References
		Instrument	Column	Gradient condition	Mobile phases	Extraction solvent	Centrifuge	Hydrolysis	Defatting	Clean up	
Korea	OA, DTX1, DTX2, DTX3	LC/MS/MS	C18 (Xbridge, 3.5 μm, 2.1×100 mm)	Acidic	A : 100% water B : 95% acetonitrile containing 2mM ammonium formate and 50mM formic acid	100% methanol (2 times)	2000 × g, 10 min	NaOH	2.5 mL of Hexane	SPE (Sep-pak C18) PVDF syringe filter	[21]
Japan	OA, DTX1, DTX2, DTX3	LC-MS/MS	C18 (Octadecyl-silyl silica gel column, 2 μm, 2.1×75 mm)	Acidic	A : 100% water B : 95% acetonitrile containing 2mM ammonium formate and 50mM formic acid	100% methanol + 90% methanol	2000 × g, 10 min	NaOH	2.5 mL of Hexane (2 times)	Octadecyl-silyl silica gel column (200 mg)	[22]
EU	OA, DTX1, DTX2, DTX3	LC-MS/MS (3200 Qtrap)	C8 (BDS-Hypersil, 3.0 μm, 2.0×50 mm) C18 (Xbridge, 2.5 μm, 2.1×50 mm)	Acidic Basic	A : 100% water B : 95% acetonitrile containing 2mM ammonium formate and 50mM formic acid	100% methanol (2 times)	2000 × g, 10 min	NaOH	clean up step liquid-liquid partitioning, SPE, etc.		[23]
			C18 (Xbridge, 3.5 μm, 3.0×150 mm) C18 (Xbridge, 3.5 μm, 2.0×150 mm)	Basic	A : water B : 90% acetonitrile containing 0.05% ammonia						[23]

Table 3. *In vivo* toxicity of OA group toxins

Toxin	Species	Administration pathway	LD50 (μg/kg b.w)	Reference
OA	Mouse	Oral (gavage)	880	[35]
			760	[36]
		Intraperitoneal	192	[37]
			210	[38]
			225	[39]
			204	[40]
			150.4	[41]
DTX1	Mouse	Oral (gavage)	300	[42]
			487	[36]
		Intraperitoneal	185.6	[41]
DTX2	Mouse	Oral (gavage)	2,262	[43]
		Intraperitoneal	352	[40]

DTX1 : 487-300 μg/kg, DTX2 : 2,262 μg/kg b.w로 나타났으며, 복강내투여에 따른 마우스의 LD_{50}은 OA : 150-225 μg/kg b.w, DTX1 : 185.6 μg/kg b.w, DTX2 : 352 μg/kg b.w로 나타나 투여경로 및 유사체에 따른 차이가 있었다[35-43].

OA군 독소에 노출된 마우스의 대표적인 증상은 설사였으며, 간 손상 및 내피 세포 내벽의 변성, 조면소포체에서의 리보솜 분리, 간세포의 팽창 및 세포 괴사 등의 증상이 확인되었다. OA군 독소는 위, 소장, 대장에 점막 손상을 발생시키며 최대 7일까지 지속됨이 보고되었다[32,33,44].

[3H]-OA를 임신 11일차의 마우스에 경구투여하여 산모에게서 태아로의 전달을 확인한 결과 태아 조직에서 OA가 검출되어, OA군 독소가 태반을 통하여 전달될 수 있음이 확인되었다[45].

OA군 독소의 *in vivo* 만성독성연구의 경우 마우스와 랫드를 대상으로 저농도, 반복노출에 대한 발암성 연구 결과가 존재하며, 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) 또는 N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG)와 동시에 노출하였을 때 종양의 발생을 유도하는 촉진제로 작용함이 보고되었다[46-48].

OA군 독소의 *in vitro* 연구의 경우 Neuro-2a, NG 108-15, MCF-7 등의 세포를 활용한 연구가 다수 보고되고 있으며, EC50은 OA가 11.2-137.8 nM, DTX1이 5.5-192.9 nM, DTX2가 21.44-202.9 nM로 나타났다(Table 4)[49-52].

OA군 독소가 염색체이상과 DNA 부가물을 유도할 수 있다는 연구 결과가 존재한다. OA군 독소 자체가 변이 원성으로 작용하는 것이 아니라 염색체 수준에서 변화를 유도하는 물질로 작용함을 확인하였다[53-58].

독성등가계수(toxic equivalency factor; TEF)는 위해평가를 시행할 때 안전관리에 활용할 수 있도록 기준 독성물질인 OA와 동일한 작용 방식을 가지는 DTX1, DTX2의 상대적인 독성을 산출한 값이다.

Table 4. *In vitro* toxicity of OA group toxins

Toxin	Cell	Incubation	EC50 (nM)	Reference
OA	Primary hepatocytes	48 h	18.3	[49]
	Neuro-2a	24 h	11.2	[50]
	NG 108-15	24 h	13.3	
	MCF-7	24 h	46.9	[51]
	Neuro-2a	24 h	23.0	
	NG 108-15	24 h	22.9	
	CCD 841 CoN	12 h	54.4	[52]
	Sw480	12 h	89.1	
	Sw620	12 h	137.8	
DTX1	Neuro-2a	24 h	5.5	[50]
	NG 108-15	24 h	5.7	
	MCF-7	24 h	12.3	[52]
	Neuro-2a	24 h	5.5	
	NG 108-15	24 h	8.4	
	CCD 841 CoN	12 h	43.5	[52]
	Sw480	12 h	113.8	
	Sw620	12 h	192.9	
DTX2	Primary hepatocytes	48 h	33.1	[49]
	Neuro-2a	24 h	21.4	[50]
	NG 108-15	24 h	25.8	
	MCF-7	24 h	64.7	[51]
	Neuro-2a	24 h	34.4	
	NG 108-15	24 h	28.9	
	CCD 841 CoN	12 h	81.2	[52]
	Sw480	12 h	187.2	
	Sw620	12 h	202.9	

EFSA에서는 마우스의 복강내투여 결과와 OA군 독소의 PP2A 저해능의 상대적인 독성값이 유사한 것을 고려하여 OA및 DTX1, DTX2의 독성등가계수를 산출하였다. 마우스 복강내 독성 평가 결과 검토 결과 DTX2의 독성은 OA보다 명백하게 낮았으나, OA와 DTX1 간 독성의 차이가 다르다는 것을 뒷받침할 근거가 충분하지 않다고 결론지었다[40,59]. WHO/FAO에서는 EFSA에서 설정한 TEF값을 바탕으로 세포 독성과 PP2A 저해능 및 장 점막 투과도에 따른 독성등가계수를 각각 산출하였다. DTX1의 독성은 평가 방법에 따라 산출된 계수가 1.0-15로 많은 차이가 있는 반면, DTX2의 독성은 상대적으로 낮은 경향을 보이는

Table 5. TEF value of OA group toxins

Toxin	TEF value	
	EFSA [59]	WHO/FAO [4]
OA	1.0	1.0
DTX1	1.0	1.0
DTX2	0.6	0.5
DTX3	-	-

것이 확인되었다. 이를 종합하여 최종적으로 독성등가계수를 산출하였다[4]. DTX3은 OA, DTX1, DTX2가 아실화된 형태로 존재하기 때문에 단독으로 독성을 파악할 수는 없으나, 장에서 가수분해되어 독성을 나타낼 수 있으므로 아실화되지 않은 해당 독소의 독성등가계수와 동일한 것으로 간주하였다(Table 5)[4,59].

OA군 독소의 인체 노출 사례

OA군 독소로 인한 인체 노출 사례는 1978년 일본에서 최초로 보고된 이후로 꾸준히 보고되고 있다. 대부분의 인체 노출 사례에서 독화된 이매패류를 섭취한 것으로 확인되었으나, 이매패류 내 독소를 제외하면 섭취 용량과 독소 정량에 대한 정보는 매우 제한적이었다. 따라서 EFSA 등에서는 이매패류의 24%를 가식부로 산정하여 섭취 용량을 추정하였다[59].

인체 노출 사례에서 독소 함량을 확인하기 위하여 시행한 분석법은 대부분 MBA와 LC-MS로, 기기분석법 확립 전의 사례에서는 MBA를 이용하였기 때문에 OA군 독소의 유사체에 대한 정보는 확인되지 않았다.

OA군 독소로 인한 인체 노출 사례 결과 주로 홍합(*Mytilus* spp.)의 섭취로 인한 것이었으며, 국내에서는 현재까지 이매패류 등의 섭취로 인한 중독 사례는 보고되지 않고 있다.

OA군 독소의 인체 노출 사례를 연구한 15건의 자료 중 증상을 나타냈던 가장 낮은 독소 섭취 용량은 25 μg OA eq./kg person 으로 확인되었으나, 대부분의 독소가 DTX3의 형태로 검출되었기 때문에 체내에서의 전환율 파악에 한계가 있다. 이를 제외하면 40 μg OA eq./kg person 이 가장 낮은 독소 섭취 용량으로 확인되었다(Table 6)[4,8,60-71].

OA군 독소의 국내외 관리 동향

OA군 독소의 수산물 오염과 인체 노출을 예방하기 위하여 국내외에서는 수산물 내 독소 함량 기준치를 설정하여 관리하고 있다. 대부분의 국가와 기관에서 이매패류 가식부 내 OA군 독소 함량 160 OA equivalent μg /kg 이하를 기준치로 설정하고 있지만 캐나다의 경우 200 OA equivalent μg/kg 이하를 기준치로 채택하여 관리하고 있다.

일반적으로 설사성패독의 수산물 내 안전관리 기준은 OA군 독소 중 OA와 DTX1, DTX2의 독성등가계수를 적용하여 OA 당량으로 나타낸 값을 기준으로 하나, 캐나다의 경우에는 OA와 DTX1만을 기준으로 하고 있으며, 유럽 연합에서는 펙테노톡신 군 독소까지 관리기준에 포함하고 있다(Table 7)[72-76].

우리나라에서는 2009년 수산물 내 설사성패독의 기준규격을 설정하였으며, 2022년 관리 대상 물질에 DTX2를 추가하여 체계적으로 관리하고 있다. 수산물 내 설사성패독 함량 기준은 OA와 DTX1 및 DTX2의 합이 160 OA equivalent μg/kg 이하로 지정되어 있으며, DTX3은 가수

Table 6. Human exposure and epidemiology data of OA group toxins

Toxin	Method	Shellfish	Estimated consumption (μg OA eq./person)	Reference
OA	MBA	Mytilus edulis	48-280	[8], [60]
OA	MBA	Mytilus edulis	40-60	[61]
OA	-	Mytilus edulis	40-60	[62]
OA, DTX3	HPLC	Donax trunculus	117-130	[63]
OA	-	Mytilus edulis	-	[64]
OA, DTX3	LC-MS	Solen marginatus,	25-175	[65]
OA, DTX3	LC-MS	Carcinus maenas	45	[65]
OA	-	Mytilus edulis	-	[66]
OA, DTX3	-	Cancer pagurus	75-150	[67]
OA	MBA	Mytilus galloprovincialis	-	[68]
OA, DTX3	LC-MS	Mytilus sp.	45	[69]
OA	-	Mytilus trossulus	-	[70]
OA, DTX2	LC-MS	Mytilus sp.	41	[71]

Table 7. Regulatory limit of OA group toxins

Organization	Maximum level of toxin (μg/kg)	Regulartory food	Toxin	Reference
United States.	£160 of okadaic acid equivalent	Bivalve shellfish edible tissue	OA+DTX1+DTX2 (DTX3 hydrosis)	[72]
European Union	≤160 of okadaic acid equivalent	Edible parts of live bivalve molluscs	OA+DTX1+DTX2+PTX1+PTX2 (DTX3 hydrosis)	[73]
Japan	≤160 of okadaic acid equivalent	Edible parts of live bivalve molluscs	OA+DTX1+DTX2 (DTX3 hydrosis)	[22]
Australia,	≤160 of okadaic acid equivalent	Bivalve molluscs	-	[74]
Newzealand	≤160 of okadaic acid equivalent	Bivalve molluscs	OA+DTX1+DTX2 (DTX3 hydrosis)	[75]
Canada	≤200 of okadaic acid equivalent	Bivalve shellfish edible tissue	OA+DTX1+DTX2 (DTX3 hydrosis)	[76]
Korea	≤160 of okadaic acid equivalent	Edible parts of live bivalve molluscs	OA+DTX1+DTX2 (DTX3 hydrosis)	[21]

Table 8. Health based guidance value of OA group toxins

Organization	LOAEL	Uncertainty factor			aRfD	Reference
		Interspecies uncertainty factor	Intraspecies uncertainty factor	Extrapolation uncertainty factor		
EFSA	0.8 μg/kg b.w	1	1	3	0.3 μg/kg b.w	[59]
FAO/WHO/IOC	1 μg/kg b.w	1	1	3	0.33 μg/kg b.w	[3]

분해하여 OA, DTX1, DTX2로 전환하여 포함한다. 이는 국내에서 관리하는 해양생물독소 4종 중 유사체를 고려하여 안전관리 기준을 설정한 유일한 독소이다[21].

해외에서는 수산물 내 기준뿐 아니라 섭취를 고려한 인체노출안전기준을 설정하여 관리하고 있다(Table 8). FAO/WHO/IOC 연합에서는 일본과 노르웨이에서 발생한 2건의 인체노출 사례를 종합한 결과 영향이 있었던 가장 낮은 섭취량이 각각 1.2-1.6 μg/kg b.w과 1.0-1.5 μg/kg b.w인 것을 확인하여, 최소유해용량(LOAEL)을 1 μg/kg b.w으로 설정하였다. 설사성패독의 중독 증상은 단발성이고 만성독성연구 데이터가 부족하기 때문에 일일섭취한계량(TDI)을 설정할 수 없다고 판단하여 급성독성참고치(aRfD)를 설정하였다. 따라서 최소유해용량을 바탕으로 급성독성참고치는 0.33 μg/kg body weight (b.w)로 설정하였다[3].

European Food Safety Association (EFSA)에서는 약 800명의 인체노출사례를 종합하여 최소유해용량을 50 μg OA eq./ human로 설정하였고, 성인 몸무게를 60 kg로 가정하여 환산한 결과 최소유해용량은 0.8 μg OA eq./kg b.w로 확인되었다. 설사성패독 증상이 경미하기 때문에 불확실성계수 3을 적용하여 최대무독성용량(no observed adverse effect level, NOAEL)은 0.3 μg OA eq./kg b.w로 결정하였다. 이를 적용하여 급성독성참고치 또한 0.3 μg OA eq./kg b.w로 설정하였다[59].

현재 우리나라에서는 인체노출 및 위해성평가에 대한 기준은 명시되어 있지 않다. 기후변화에 따라 OA군 독소를 비롯한 해양생물독소의 발생에 대응하기 위하여, 여러 국가들과 발맞추어 국내에서도 안전관리를 위한 위해성 평가와 인체노출안전기준이 필요할 것으로 사료된다.

Conclusion

기후변화로 인한 해양생태계 변화로 해양생물독소 중 설사성패류독소로 분류되는 OA군 독소의 출현이 보고되고 있다. EFSA, WHO등 제외국에서는 OA군 독소를 대상으로 수산물뿐 아니라 인체노출안전기준을 설정하여 체계적인 관리를 시행하고 있다. 국내에도 OA군 독소를 생성하는 조류가 발견되고 있으며, 조류를 섭취하여 독화된 수산물이 나타나고 있으나 수산물의 섭취와 노출량에 대한 기준은 현재 명시되어 있지 않다. 이에 수행된 OA군 독소의 독성 정보 및 분석법, 노출 사례와 관리현황 등 폭넓은 조사는 OA군 독소의 안전관리 강화를 위한 기반으로 활용될 것으로 기대된다.

Acknowledgements

본 연구는 2023년도 식품의약품안전처의 연구개발비

(20163MFDS641)로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

국문요약

Okadaic acid (OA) 군 독소는 설사성 패류중독(diarrhetic shellfish poison, DSP)을 유발하는 해양생물독소이다. 설사성패독은 오카다익산(OA)과 그 유사체인 디노피시스톡신(DTX)으로 구성되어 있으며, 주로 와편모조류에서 생성되어 이매패류의 체내에 축적되어 독화된다. 이에 EFSA, WHO에서는 안전관리를 위하여 수산물 내 OA군 독소 함량 기준을 설정하였다. 최근 우리나라 연안에서도 원인조류인 *Dinophysis* sp.의 출현이 보고된 바 있으며, 국내 수산물 생산과 소비에도 영향을 미치고 있다. 또한 국제적인 움직임에 발맞추어 국내에서도 2022년 설사성 패독 기준 관리 대상 물질에 DTX2를 추가하여 관리하고 있다. 본 연구는 OA군 독소의 이화학적 특성, 분석법, 인체 노출 사례와 국내외 관리 현황 등의 자료를 검토하여 OA군 독소의 체계적인 모니터링과 안전관리의 기반을 마련하고자 수행되었다.

Conflict of interests

The authors declare no potential conflict of interest.

ORCID

Kyoungah Lee https://orcid.org/0009-0007-1115-2420
Namhyun Kim https://orcid.org/0009-0006-6973-2674
Jang Kyun Kim https://orcid.org/0000-0001-7008-6768
Youn-Jung Kim https://orcid.org/0000-0003-1482-8506
Jung Suk Lee https://orcid.org/0000-0002-3850-8438
Young-Seok Han https://orcid.org/0000-0002-1897-292X

References

1. Paz, B., Daranas, A.H., Norte, M., Riobo, P., Franco, J.M., Fernandez, J.J., Yessotoxins, a group of marine polyether toxins: an overview. *Mar. Drugs*, **6**, 73-102 (2008).
2. Wang, L., Chen, W., Xu, D., Shim, B.S., Zhu, Y., Sun, F., Liu, L., Peng, C., Jin, Z., Xu, C., Kotov, N.A., Simple, rapid, sensitive, and versatile SWNT-paper sensor for environmental toxin detection competitive with ELISA. *Nano Lett*., **9**, 4147-4152 (2009).
3. Toyofuku, H., Joint FAO/WHO/IOC activities to provide scientific advice on marine biotoxins (research report). *Mar. Pollut. Bull.*, **52**, 1735-1745 (2006).
4. World Health Organization (WHO), 2016. Toxicity equivalence factors for marine biotoxins associated with bivalve molluscs, WHO, Geneva, Switzerland.
5. Ha, K.S., Lee, K.J., Jeong, Y.J., Mok, J.S., Kim, P.H., Kim, Y.K., Lee, H.J., Kim, D.W., Son, K.T., Evaluation of sanitary safety for shellfish in Hansan · Geojeman, Korea. *J. Food Hyg. Saf.*, **33**, 404-411 (2018).
6. Yun, S.M., Jang, J.H., Shin, I.S., Lee, J.O., Lee, J.S., Detection of diarrhetic shellfish poisons by LC-MS/MS. *J. Korean Soc. Food Sci. Nut.*, **36**, 926-931 (2007).
7. Van Egmond, H.P., Marine biotoxins: FAO food and nutrition paper. 80, Food and Agriculture Organization (FAO), Rome, Italy (2004).
8. Yasumoto, T., Oshima, Y. and Yamaguchi, M., Occurrence of a new type of toxic shellfish poisoning in the Tohuku District. *Bull. Jap. Soc. Sci. Fish*., **44**, 1249-1255 (1978).
09. Yasumoto, T., Murata, M., Oshima, Y., Sano, M., Matsumoto, G., Clardy, J., Diarrhetic shellfish toxins. *Tetrahedron*, **41**, 1019-1025 (1985).
10. Blanco, J., Accumulation of Dinophysis Toxins in Bivalve Molluscs. *Toxins (Basel)*, **10**, (2018).
11. Kim, J.H., Suzuki, T., Lee, K.J., Kim, P.H., Kamiyama, T., Lee, T.S., The first detection of okadaic acid and its derivatives in Korean bivalves by liquid chromatography-mass spectrometry. *Fish. Sci.*, **74**, 433-438 (2008).
12. Lee, K.J., Mok, J.S., Song, K.C., Yu, H., Jung, J.H., Kim, J.H., Geographical and annual variation in lipophilic shellfish toxins from oysters and mussels along the south coast of Korea. *J. Food Prot.*., **74**, 2127-2133 (2011).
13. Jiang, T., Liu, L., Li, Y., Zhang, J., Tan, Z., Wu, H., Jiang, T., Lu, S., Occurrence of marine algal toxins in oyster and phytoplankton samples in Daya Bay, South China Sea. *Chemosphere*, **183**, 80-88 (2017).
14. Manita, D., Alves, R.N., Braga, A.C., Fogaca, F.H.S., Marques, A., Costa, P.R., In vitro bioaccessibility of the marine biotoxins okadaic acid, dinophysistoxin-2 and their 7-O-acyl fatty acid ester derivatives in raw and steamed shellfish. *Food Chem. Toxicol.*, **101**, 121-127 (2017).
15. Association of Official Analytical Chemists (AOAC), 2000. AOAC Official Method 959.08. Paralytic shellfish poison, biological method. Final cation. AOAC official methods of analysis, 17th ed., Gaithersburg, MD, USA, 59-61.
16. Suzuki, T., Beuzenberg, V., Mackenzie, L., Quilliam, M., Discovery of okadaic acid esters in the toxic dinoflagellate Dinophysis acuta from New Zealand using liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **18**, 1131-1138 (2004).
17. Pizarro, G., Paz, B., Franco, J. M., Suzuki, T., Reguera, B., First detection of Pectenotoxin-11 and confirmation of OA-D8 diol-ester in Dinophysis acuta from European waters by LC–MS/MS. *Toxicon*, **52**, 889-896 (2008).
18. Doucet, E., Ross, N.N., Quilliam, M.A., Enzymatic hydrolysis of esterified diarrhetic shellfish poisoning toxins and pectenotoxins. *Anal. Bioanal. Chem.*, **389**, 335-342 (2007).
19. Vale, P., Detailed profiles of 7-O-acyl esters in plankton and shellfish from the Portuguese coast. *J. Chromatography A*, **1128**, 181-188 (2006).
20. Suzuki, T., Kamiyama, T., Okumura, Y., Ishihara, K., Matsushima, R., Kaneniwa, M., Liquid-chromatographic hybrid

triple–quadrupole linear-ion-trap MS/MS analysis of fatty-acid esters of dinophysistoxin-1 in bivalves and toxic dinoflagellates in Japan. *Fish. Sci.*, **75**, 1039-1048 (2009).
21. Ministry of Food and Drug safety (MFDS), 2013. Korean food standard. Chapter 8., MFDS, Cheongju, Korea.
22. Minister of Health Labour and Welfare (MHLW), 2015. Guidelines for risk management of shellfish toxins in Bivalves, MHLW, Tokyo, Japan.
23. European Reference Raboratory for Marine Biotoxins (EURLMB), 2015. Harmonised Standard Operating Procedure for determination of Lipophilic marine biotoxins in molluscs by LC-MS/MS, Ver. 5., EURLMB, Vigo, Spain, pp. 1-33.
24. Bialojan, C., Takai, A., Inhibitory effect of a marine-sponge toxin, okadaic acid, on protein phosphatases. Specificity and kinetics. *Biochem. J.*, **256**, 283-290 (1988).
25. Cohen, P., Holmes, C. F., Tsukitani, Y., Okadaic acid: a new probe for the study of cellular regulation. *Trends Biochem. Sci.*, **15**, 98-102 (1990).
26. Nishiwaki, S., Fujiki, H., Suganuma, M., Furuya-Suguri, H., Matsushima, R., Iida, Y., Ojika, M., Yamada, K., Uemura, D., Yasumoto, T., Schmitz, F.J., Sugimura, T., Structure-activity relationship within a series of okadaic acid derivatives. *Carcinogenesis*, **11**, 1837-1841 (1990).
27. Rossini G., 2000. Neoplastic activity of DSP toxins: The effects of okadaic acid and related compounds on cell proliferation: Tumor promotion or induction of apoptosis? in: Luis, M, B (Ed), Seafood and freshwater toxins, Marcel Dekker, New york, NY, USA, pp.257-287.
28. Tripuraneni, J., Koutsouris, A., Pestic, L., De Lanerolle, P., Hecht, G., The toxin of diarrheic shellfish poisoning, okadaic acid, increases intestinal epithelial paracellular permeability. *Gastroenterology*, **112**, 100-108 (1997).
29. Takai, A., Murata, M., Torigoe, K., Isobe, M., Mieskes, G., Yasumoto, T., Inhibitory effect of okadaic acid derivatives on protein phosphatases. A study on structure-affinity relationship. *Biochem. J.*, **284**, 539-544 (1992).
30. Takai, A., Ohno, Y., Yasumoto, T., Mieskes, G., Estimation of the rate constants associated with the inhibitory effect of okadaic acid on type 2A protein phosphatase by time-course analysis. *Biochem. J.*, **287**, 101-106 (1992).
31. Takai, A., Mieskes, G., Inhibitory effect of okadaic acid on the p-nitrophenyl phosphate phosphatase activity of protein phosphatases. *Biochem. J.*, **275**, 233-239 (1991).
32. Matias, W.G., Traore, A., Creppy, E.E., Variations in the distribution of okadaic acid in organs and biological fluids of mice related to diarrhoeic syndrome. *Hum. Exp. Toxicol.*, **18**, 345-350 (1999).
33. Ito, E., Yasumoto, T., Takai, A., Imanishi, S., Harada, K., Investigation of the distribution and excretion of okadaic acid in mice using immunostaining method. *Toxicon*, **40**, 159-165 (2002).
34. Garcia, C., Truan, D., Lagos, M., Santelices, J.P., Diaz, J.C., Lagos, N., Metabolic transformation of dinophysistoxin-3 into dinophysistoxin-1 causes human intoxication by consumption of O-acyl-derivatives dinophysistoxins contaminated shellfish. *J. Toxicol. Sci.*, **30**, 287-296 (2005).
35. Aune, T., Espenes, A., Aasen, J.A., Quilliam, M.A., Hess, P., Larsen, S., Study of possible combined toxic effects of azaspiracid-1 and okadaic acid in mice via the oral route. *Toxicon*, **60**, 895-906 (2012).
36. Abal, P., Louzao, M.C., Suzuki, T., Watanabe, R., Vilarino, N., Carrera, C., Botana, A.M., Vieytes, M.R., Botana, L. M., Toxic action reevaluation of okadaic acid, dinophysistoxin-1 and dinophysistoxin-2: toxicity equivalency factors based on the oral toxicity study. *Cell. Physiol. Biochem.*, **49**, 743-757 (2018).
37. Tachibana, K., Scheuer, P.J., Tsukitani, Y., Kikuchi, H., Van Engen, D., Clardy, J., Gopichand, Y., Schmitz, F.J., Okadaic acid, a cytotoxic polyether from two marine sponges of the genus Halichondria. *J. American Chem. Soc.*, **103**, 2469-2471 (1981).
38. Dickey, R.W., Bobzin, S.C., Faulkner, D.J., Bencsath, F.A., Andrzejewski, D., Identification of okadaic acid from a Caribbean dinoflagellate, Prorocentrum concavum. *Toxicon*, **28**, 371-377 (1990).
39. Tubaro, A., Sosa, S., Carbonatto, M., Altinier, G., Vita, F., Melato, M., Satake, M., Yasumoto, T., Oral and intraperitoneal acute toxicity studies of yessotoxin and homoyessotoxins in mice. *Toxicon*, **41**, 783-792 (2003).
40. Aune, T., Larsen, S., Aasen, J.A., Rehmann, N., Satake, M., Hess, P., Relative toxicity of dinophysistoxin-2 (DTX-2) compared with okadaic acid, based on acute intraperitoneal toxicity in mice. *Toxicon*, **49**, 1-7 (2007).
41. Suzuki, H., Okada, Y., Comparative toxicity of dinophysistoxin-1 and okadaic acid in mice. *J. Vet. Med. Sci.*, **80**, 616-619 (2018).
42. Ogino, H., Kumagai, M., Yasumoto, T., Toxicologic evaluation of yessotoxin. *Nat. Toxins*, **5**, 255-259 (1997).
43. Abal, P., Louzao, M.C., Cifuentes, J.M., Vilarino, N., Rodriguez, I., Alfonso, A., Vieytes, M.R., Botana, L.M., Characterization of the dinophysistoxin-2 acute oral toxicity in mice to define the Toxicity Equivalency Factor. *Food Chem. Toxicol.*, **102**, 166-175 (2017).
44. Vieira, A.C., Rubiolo, J.A., Lopez-Alonso, H., Cifuentes, J. M., Alfonso, A., Bermudez, R., Otero, P., Vieytes, M.R., Vega, F.V., Botana, L.M., Oral toxicity of okadaic acid in mice: study of lethality, organ damage, distribution and effects on detoxifying gene expression. *Toxins (Basel)*, **5**, 2093-2108 (2013).
45. Matias, W.G., Creppy, E.E., Transplacental passage of [3H]-okadaic acid in pregnant mice measured by radioactivity and high-performance liquid chromatography. *Hum. Exp. Toxicol.*, **15**, 226-230 (1996).
46. Fujiki, H., Suganuma, M., Suguri, H., Yoshizawa, S., Takagi, K., Uda, N., Wakamatsu, K., Yamada, K., Murata, M., Yasumoto, T., Sugimura, T., Diarrhetic shellfish toxin, dinophysistoxin-1, is a potent tumor promoter on mouse skin. *Jpn. J. Cancer Res.*, **79**, 1089-1093 (1988).
47. Suganuma, M., Fujiki, H., Suguri, H., Yoshizawa, S., Hirota,

M., Nakayasu, M., Ojika, M., Wakamatsu, K., Yamada, K., Sugimura, T., Okadaic acid: an additional non-phorbol-12-tetradecanoate-13-acetate-type tumor promoter. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,*, **85**, 1768-1771 (1988).
48. Suganuma, M., Tatematsu, M., Yatsunami, J., Yoshizawa, S., Okabe, S., Uemura, D., Fujiki, H., An alternative theory of tissue specificity by tumor promotion of okadaic acid in glandular stomach of SD rats. *Carcinogenesis*, **13**, 1841-1845 (1992).
49. Rubiolo, J.A., Lopez-Alonso, H., Vega, F.V., Vieytes, M.R., Botana, L.M., Comparative study of toxicological and cell cycle effects of okadaic acid and dinophysistoxin-2 in primary rat hepatocytes. *Life Sci.*, **90**, 416-423 (2012).
50. Solino, L., Sureda, F.X., Diogene, J., Evaluation of okadaic acid, dinophysistoxin-1 and dinophysistoxin-2 toxicity on Neuro-2a, NG108-15 and MCF-7 cell lines. *Toxicol In Vitro*, **29**, 59-62 (2015).
51. Bodero, M., Bovee, T.F.H., Wang, S., Hoogenboom, R., Klijnstra, M.D., Portier, L., Hendriksen, P.J.M., Gerssen, A., Screening for the presence of lipophilic marine biotoxins in shellfish samples using the neuro-2a bioassay. *Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.*, **35**, 351-365 (2018).
52. Jimenez-Carcamo, D., Garcia, C., Contreras, H.R., Toxins of okadaic acid-group increase malignant properties in cells of colon cancer. *Toxins (Basel)*, **12**, (2020).
53. Aonuma, S., Ushijima, T., Nakayasu, M., Shima, H., Sugimura, T., Nagao, M., Mutation induction by okadaic acid, a protein phosphatase inhibitor, in CHL cells, but not in *S. typhimurium*. *Mutat. Res.*, **250**, 375-381 (1991).
54. Tohda, H., Nagao, M., Sugimura, T., Oikawa, A., Okadaic acid, a protein phosphatase inhibitor, induces sister-chromatid exchanges depending on the presence of bromodeoxyuridine. *Mutat. Res.*, **289**, 275-280 (1993).
55. Fessard, V., Grosse, Y., Pfohl-Leszkowicz, A., Puiseux-Dao, S., Okadaic acid treatment induces DNA adduct formation in BHK21 C13 fibroblasts and HESV keratinocytes. *Mutat. Res.*, **361**, 133-141 (1996).
56. Le Hegarat, L., Nesslany, F., Mourot, A., Marzin, D., Fessard, V., Lack of DNA damage induction by okadaic acid, a marine toxin, in the CHO-Hprt and the in vitro UDS assays. *Mutat. Res.*, **564**, 139-147 (2004).
57. Carvalho, P.S., Catian, R., Moukha, S., Matias, W.G., Creppy, E.E., Comparative study of Domoic Acid and Okadaic Acid induced-chromosomal abnormalities in the Caco-2 cell line. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **3**, 4-10 (2006).
58. Fieber, L.A., Greer, J.B., Guo, F., Crawford, D.C., Rein, K.S., Gene expression profiling of human liver carcinoma (HepG2) cells exposed to the marine toxin okadaic acid. *Toxicol. Environ. Chem.*, **24**, 1805-1821 (2012).
59. European Food Safety Authority, Marine biotoxins in shellfish-okadaic acid and analogues. *The EFSA J.*, **589** (2008).
60. Murata, M., Shimatani, M., Sugitani, H., Oshima, Y., and Yasumoto, T., Isolation andstructural elucidation of the causative toxin of the diarrhoetic shellfish poisoning. *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish,* **48**, 549-552 (1982).
61. Underdal, B., Yndestad, M., Aune, T. DSP intoxication in Norway and Sweden, autumn 1984-spring 1985. International Conference on Toxic Dinoflagellates, Elsevier, St. Andrews, New Brunswick, Canada (1985).
62. Scoging, A., Bahl, M., Diarrhetic shellfish poisoning in the UK. *Lancet*, **352**, 117 (1998).
63. Vale, P., Sampayo, M.A., Esters of okadaic acid and dinophysistoxin-2 in Portuguese bivalves related to human poisonings. *Toxicon*, **37**, 1109-1121 (1999).
64. Aune, T., Risk assessment of toxins associated with DSP, PSP and ASP in seafood. Mycotoxins and Phycotoxins in Perspective at the Turn of the Millennium, Guaruja, Brazil, 515-526 (2001).
65. Vale, P., de, M. Sampayo, M.A., First confirmation of human diarrhoeic poisonings by okadaic acid esters after ingestion of razor clams (Solen marginatus) and green crabs (Carcinus maenas) in Aveiro lagoon, Portugal and detection of okadaic acid esters in phytoplankton. *Toxicon*, **40**, 989-996 (2002).
66. Vale, P., Maia, A.J., Correia, A., Rodrigues, S.M., Botelho, M.J., Casanova, G., Silva, A., Vilarinho, M.G., Silva, A.D., An outbreak of diarrhetic shellfish poisoning after ingestion of wild mussels at the northern coast in summer 2002. Electron. *J. Environ. Agric. Food Chem*., **2**, 449-452 (2003).
67. Torgersen, T., Aasen, J., Aune, T., Diarrhetic shellfish poisoning by okadaic acid esters from Brown crabs (Cancer pagurus) in Norway. *Toxicon*, **46**, 572-578 (2005).
68. Economou, V., Papadopoulou, C., Brett, M., Kansouzidou, A., Charalabopoulos, K., Filioussis, G., Seferiadis, K., Diarrheic shellfish poisoning due to toxic mussel consumption: The first recorded outbreak in Greece. *Food Addit. Contam.*, **24**, 297-305 (2007).
69. Hossen, V., Jourdan-da Silva, N., Guillois-Becel, Y., Marchal, J., Krys, S., Food poisoning outbreaks linked to mussels contaminated with okadaic acid and ester dinophysistoxin-3 in France, June 2009. *Euro Surveill*., **16**, (2011).
70. Lloyd, J.K., Duchin, J.S., Borchert, J., Quintana, H.F., Robertson, A., Diarrhetic shellfish poisoning, Washington, USA, 2011. *Emerg. Infect. Dis.*, **19**, 1314-1316 (2013).
71. Young, N., Robin, C., Kwiatkowska, R., Beck, C., Mellon, D., Edwards, P., Turner, J., Nicholls, P., Fearby, G., Lewis, D., Hallett, D., Bishop, T., Smith, T., Hyndford, R., Coates, L., Turner, A., Outbreak of diarrhetic shellfish poisoning associated with consumption of mussels, United Kingdom, May to June 2019. *Euro Surveill.*, **24**, (2019).
72. Codex Alimentarius Commission (CAC), General standard for contaminants and toxins in food and feed. CXS 193-1995, FAO/WHO, Rome, Italy (2019).
73. European Union (EU), Commission regulation (EU) No 15/2011 of 10 January 2011 amending Regulation (EC) No 2074/2005 as regards recognised testing methods for detecting marine biotoxins in live bivalve molluscs. *OJEU*, **6**, 3-9 (2011).
74. Food Standards Australia New Zealand (FSANZ), 2021.

Application to FSANZ for harmonization of marine biotoxin standards for bivalve shellfish, FSANZ, Wellington, New Zealand, pp. 1-56.
75. Ministry for Primary Industries (MPI), 2022. Animal products notice: regulated control scheme - bivalve molluscan shellfish for human consumption, MPI, Wellington, New Zealand, pp. 1-69.
76. Government of Canada, (2023, October 30). Health Canada's maximum levels for chemical contaminants in foods. Retrieved from https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/food-safety/chemical-contaminants/maximum-levels-chemical-contaminants-foods.html