

かび毒・自然毒等専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた乳中のアフラトキシンM₁（平成22年12月13日付け厚生労働省発食安1213第2号）及び農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められた飼料中のアフラトキシンB₁（平成22年12月13日付け22消安第7337号）に係る食品健康影響評価については、第20回（平成23年3月8日）、第21回（平成23年9月16日）、第22回（平成23年11月30日）、第23回（平成24年10月15日）及び第24回（平成25年3月18日）に開催されたかび毒・自然毒等専門調査会において審議され、審議結果（案）が取りまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. 乳中のアフラトキシンM₁及び飼料中のアフラトキシンB₁に係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成25年4月22日（月）開催の食品安全委員会（第472回会合）の翌日の平成25年4月23日（火）から平成25年5月22日（水）までの30日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、かび毒・自然毒等専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

かび毒評価書

乳中のアフラトキシンM₁ 及び 飼料中のアフラトキシンB₁

2013年4月

食品安全委員会

かび毒・自然毒等専門調査会

目次

＜審議の経緯＞	3
＜食品安全委員会委員名簿＞	3
＜食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿＞	4
要 約	5
I. 背景	7
1. 経緯	7
2. 現行規制等	7
(1) 国内規制	7
(2) 諸外国等の規制又はガイドライン値	8
II. 評価対象物質の概要	10
1. 名称、分子式、分子量、構造式	10
(1) AFM1	10
(2) AFB1	10
2. 物理化学的特性	10
(1) AFM1	10
(2) AFB1	11
3. AFB1 及び AFM1 の産生	12
4. 発見の経緯	12
III. 安全性に係る知見の概要	13
1. 実験動物等における体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）	13
(1) AFB1 から AFM1 等への代謝と排泄	13
(2) AFM1 の吸収・分布・代謝・排泄	16
2. 実験動物等における主な毒性	17
(1) AFM1 の毒性	18
(2) その他の AFB1 代謝物の毒性	21
3. ヒトにおける知見	22
4. 畜産物中のアフラトキシン	23
(1) 飼料中のアフラトキシンと畜産物中の残留	23
(2) 乳の製造・加工・保存による AFM1 の挙動・消長	39
5. 諸外国等における評価	40
(1) 国際がん研究機関（IARC）	40
(2) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）	40
(3) 欧州食品安全機関（EFSA）	41
6. 暴露状況	42
(1) 汚染実態	42
(2) 乳からの AFM1 暴露量の推定	48
(3) 乳からの AFM1 暴露によるヒトへの影響	50

IV 食品健康影響評価.....	53
＜別紙 1：略称＞.....	56
＜参照文献＞.....	57
＜参考資料 1＞.....	67
＜参考資料 2＞.....	70

<審議の経緯>

2010 年 12 月 14 日 厚生労働大臣から食品中のアフラトキシン M₁ 及び農林水産大臣より飼料中のアフラトキシン B₁に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受

2010 年 12 月 16 日 第 360 回食品安全委員会（要請事項説明）

2011 年 3 月 8 日 第 20 回かび毒・自然毒等専門調査会

2011 年 9 月 16 日 第 21 回かび毒・自然毒等専門調査会

2011 年 11 月 30 日 第 22 回かび毒・自然毒等専門調査会

2012 年 10 月 15 日 第 23 回かび毒・自然毒等専門調査会

2013 年 3 月 18 日 第 24 回かび毒・自然毒等専門調査会

2013 年 4 月 22 日 第 742 回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

2011 年 1 月 6 日まで

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

2011 年 1 月 7 日から

小泉直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理※）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

※ 2011 年 1 月 13 日から

2012 年 7 月 1 日から

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平淑子
村田容常

＜食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿＞

2011年1月6日まで

熊谷 進（座長）	渋谷 淳
高鳥浩介（座長代理）	長島裕二
荒川 修	伏谷伸宏
大島泰克	矢部希見子
川原信夫	山浦由郎
久米田裕子	山崎寛治
合田幸広	山田雅巳
小西良子	芳澤宅實

2011年3月1日から

芳澤宅實（座長**）	渋谷 淳
久米田裕子	長島裕二
合田幸広	伏谷伸宏
高鳥浩介（座長代理）	宮崎 茂
荒川 修	矢部希見子
大島泰克	山浦由郎
川原信夫	山崎寛治
小西良子	山田雅巳

** 2011年3月8日から

2011年10月1日から

芳澤宅實（座長）	長島裕二
久米田裕子	宮崎 茂（座長代理）
高鳥浩介	矢部希見子
大島泰克	山浦由郎
川原信夫	山崎寛治
小西良子	山田雅巳
渋谷 淳	

要 約

乳中のアフラトキシン M₁ (AFM₁) 及び飼料中のアフラトキシン B₁ (AFB₁) について、体内動態試験、急性毒性試験、遺伝毒性試験、慢性毒性・発がん性試験、飼料及び畜産物の汚染実態調査等の資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

AFB₁ はかびの二次代謝物であり、農作物を汚染することがある。AFM₁ は、AFB₁ の代謝物で、AFB₁ を摂取した動物の乳に含まれる。

AFB₁ は、2009 年 3 月のかび毒評価書「総アフラトキシン (アフラトキシン B₁、B₂、G₁ 及び G₂)」にあるとおり、遺伝毒性が関与すると判断される発がん物質であり、動物試験の結果、ほとんどの動物種に肝臓を標的器官としたがんが認められ、総アフラトキシンのうち最も強い発がん性を有するとされている。AFB₁ の発がんリスクについては、ヒトの疫学的調査の結果に基づいて、体重 1 kg 当たり 1 ng の AFB₁ を生涯にわたり毎日摂取した場合の肝臓癌が生じるリスクとして、B 型肝炎ウイルス抗原 (HBsAg) 陰性者では 10 万人当たり 1 年間で 0.01 人、HBsAg 陽性者では 0.3 人とされている。なお、国際がん研究機関 (IARC) では、ヒト及び実験動物における AFB₁ の発がん性について、十分な証拠があるとされている (IARC 発がん性分類のグループ 1)。

AFM₁ は、AFB₁ と同様に肝臓を主な標的器官として毒性が認められている。AFM₁ の遺伝毒性は *in vitro* 及び *in vivo* で認められ、その活性は AFB₁ よりも弱い。AFM₁ は実験動物において主に肝細胞癌を誘発し、ラットを用いた発がん試験の結果、AFM₁ の発がん性は AFB₁ の発がん性の 2~10% であった。IARC では、実験動物を用いた AFM₁ の発がん性は十分な証拠があるとされている。また、構造活性が AFB₁ に似ていること等が根拠とされ、AFM₁ はヒトに対して証拠は不十分であるが、発がん性の可能性があるとされている (IARC 発がん性分類のグループ 2B)。

以上により、AFM₁ については、遺伝毒性が関与する発がん物質である十分な証拠があり、ヒトの健康影響においても発がん物質としてのリスク評価が適切であると考えられた。体重 1 kg 当たり 1 ng の AFM₁ を生涯にわたり毎日摂取した場合の発がんリスクについては、AFM₁ と AFB₁ の発がんメカニズムが同等であること及びラットにおける AFM₁ の発がん性が AFB₁ の約 1/10 であることに基づき、HBsAg 陰性者では 10 万人当たり 1 年間で 0.001 人、HBsAg 陽性者では 0.03 人と推定されている。

乳中の AFM₁ について、日本で実施された市販牛乳及び生乳の AFM₁ 汚染実態調査の結果、AFM₁ の平均濃度±標準偏差は市販牛乳が 0.009±0.0004 µg/kg、生乳が 0.0074±0.0047 µg/kg であった。乳児用調製粉乳の AFM₁ 汚染実態調査では、調乳として換算した AFM₁ の平均濃度は 0.002 µg/kg であった。これらの値を用いて AFM₁ 生涯総摂取量を推定し、発がんリスクを推計した結果、現状における発がんリスクは極めて低いと考えられた。

飼料中の AFB1 について、日本で実施された飼料等の汚染実態調査の結果、農林水産省が配合飼料中の AFB1 について暫定的な指導基準値を定めている現状において、配合飼料中の平均 AFB1 濃度は、AFB1 の指導基準値に比して低いレベルを維持していた。

移行試験の結果、飼料中の AFB1 から乳への移行については、ウシの AFB1 摂取量の増加に比例して乳中の AFM1 濃度が増加することが示されており、飼料の AFB1 汚染を抑制することにより乳中の AFM1 濃度を低下させることができるものと考えられた。

また、これまでに各種家畜及び家畜への AFB1 汚染飼料の投与試験により求められた AFB1 及びその代謝物の組織等における残留によるヒトへのリスクは、乳を除くと無視できる程度であると考えられた。さらに、日本で実施された食品における汚染実態調査の結果、配合飼料中の AFB1 濃度が指導基準値以下である現状においては、畜産物に AFB1 を含むアフラトキシン類の残留は認められなかった。

上記のことから、現状においては、飼料中の AFB1 の乳及びその他の畜産物を介するヒトへの健康影響の可能性は極めて低いものと考えられる。

しかし、それら畜産物中に含まれる可能性のある AFM1 及びその他一部代謝物が遺伝毒性発がん物質であることを勘案すると、飼料中の AFB1 及び乳中の AFM1 の汚染は、合理的に達成可能な範囲で出来る限り低いレベルに抑えるべきである。特に乳幼児の単位体重当たりの乳摂取量が他の年齢層に比べて多いことに留意する必要がある。

I. 背景

1. 経緯

アフラトキシン M₁ (AFM₁) は、アフラトキシン B₁ (AFB₁) の水酸化誘導体で、AFB₁ に汚染された飼料を摂取した動物の乳に検出される AFB₁ の代謝産物である。現在、日本においては、食品中の AFM₁ の規格基準は設定されていないが、コーデックス委員会における乳の最大基準値設定の動き等を踏まえて、厚生労働省では平成 13 年度より食品中の AFM₁ の汚染実態調査等を行ってきた。当該調査研究の結果を踏まえ、2010 年 5 月 18 日に厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品部会において、国際的な規制状況及び日本の汚染実態調査等に基づき、乳中の AFM₁ について議論が行われ、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づく規格基準設定の検討をすることについて了承が得られた。

また、農林水産省においては、家畜の健康保護及び畜産物の安全性の確保を図るため、アフラトキシンの飼料における汚染実態及び家畜に対する毒性の強さを考慮して、配合飼料を対象とした AFB₁ の指導基準を暫定的に設定し、運用してきた。しかしながら、今般、飼料中の AFB₁ については、必要なデータ等を整理した上で、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 3 条第 1 項の規定に基づく基準・規格等として設定することとした。

以上の経緯により、食品安全委員会は、厚生労働省及び農林水産省から食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号及び第 5 号の規定に基づき、乳中の AFM₁ 及び飼料中の AFB₁ に係る食品健康影響評価について意見を求められた。

2. 現行規制等

（1）国内規制

①食品中の AFM₁

食品中の AFM₁ の規制は行われていない。なお、総アフラトキシン（AFB₁、AFB₂、AFG₁ 及び AFG₂ の総和）が 10 µg/kg を超えて検出された食品は、食品衛生法第 6 条第 2 号に違反するものとして取り扱うこととされている。

②飼料中の AFB₁

配合飼料については、表 1 のとおり指導基準値（昭和 63 年 10 月 14 日付 63 畜 B 第 2050 号）が設定されている。

表 1 日本における配合飼料の AFB1 指導基準

対象となる飼料	AFB1 指導基準値 (mg/kg)
配合飼料（牛用（ほ乳期子牛用及び乳用牛用を除く）、豚用（ほ乳期子豚用を除く）、鶏用（幼すう及びブロイラー前期用を除く）、うずら用）	0.02 ^(注1)
配合飼料（ほ乳期子牛用、乳用牛用、ほ乳期子豚用、幼すう用、ブロイラー前期用）	0.01 ^(注1)

（２）諸外国等の規制又はガイドライン値

①食品中の AFM1

諸外国等における食品中の AFM1 の規制又はガイドライン値は、表 2 のとおりである。

表 2 諸外国等における食品中の AFM1 の規制又はガイドライン値

国又は地域等	対象食品	AFM1 最大基準値 (µg/kg)	根拠文書
コーデックス委員会	乳	0.5	CODEX STAN193-1995
米国	牛乳（液状乳製品）	0.5	Compliance Policy Guide
EU	生乳、加熱処理乳、乳を原材料とする食品の原料乳	0.050	COMMISSION REGULATION(E C)No 1881/2006
	調製粉乳及びフォローアップ調製粉乳（乳児用乳及びフォローアップ乳を含む）	0.025	
	乳幼児向け特殊医療目的の栄養食品	0.025	

②飼料中のアフラトキシン

諸外国等における飼料中のアフラトキシンの規制又はガイドライン値は、表 3 のとおりである。総アフラトキシン（AFB1、AFB2、AFG1 及び AFG2 の総和）で規制している場合と AFB1 のみで規制している場合がある。

(注1) 有効数字の考え方は、残留農薬に関する FAO マニュアルに基づく。

表3 諸外国等における飼料中のアフラトキシンの規制又はガイドライン値

国又は地域	対象飼料	対象物質	基準値 ($\mu\text{g/kg}$)	参照文書
米国	肉用牛の仕上げ（肥育）用トウモロコシ及び落花生製品	AFB1、AFB2、AFG1、AFG2 (総アフラトキシン)	300	Compliance Policy Guide
	肉用牛用、豚用又は家きん（年齢又は繁殖状況にかかわらず）用の綿実粕		300	
	体重 100 ポンド以上の豚の仕上げ用のトウモロコシ及び落花生製品		200	
	繁殖肉用牛用、繁殖豚用又は成鶏用トウモロコシ及び落花生製品		100	
	幼獣用のトウモロコシ、落花生製品及び綿実粕以外の飼料並びに飼料原料		20	
	乳用家畜用、上記以外の動物種・用途の、あるいは、用途が特定されていないトウモロコシ、トウモロコシ製品、綿実粕、並びにその他の動物性原料と飼料原料		20	
EU	飼料原料	AFB1	20	DIRECTIVE 2002/32/EC
	完全配合飼料及び補助飼料（以下を除く）		10	
	・ 乳用牛用、乳用羊用、乳用山羊用及び幼畜用配合飼料		5	
	・ 牛用、羊用及び山羊用の配合飼料（乳用牛用、乳用羊用、乳用山羊用及び幼畜用の配合飼料を除く）		20	

II. 評価対象物質の概要

1. 名称、分子式、分子量、構造式

(1) AFM1

①化学名

CAS (No. 6795-23-9)

和名：(6a*R*,9a*R*)-2,3,6a,9a-テトラヒドロ-9a-ヒドロキシ-4-メトキシシクロペンタ
[d]フロ(3',2':4,5)フロ[2,3-*h*][*L*]ベンゾピラン-1,11-ジオン(9CI)

英名：(6a*R*,9a*R*)-2,3,6a,9a-Tetrahydro-9a-hydroxy-4-methoxycyclopenta
[d]furo(3',2':4,5)furo[2,3-*h*][*L*]benzopyran-1,11-dione (9CI)

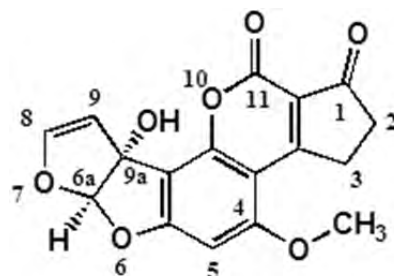
②分子式

C₁₇H₁₂O₇

③分子量

328.3

④構造式



(2) AFB1

①化学名

CAS (No. 1162-65-8)

和名：(6a*R*,9a*S*)-2,3,6a,9a-テトラヒドロ-4-メトキシシクロペンタ
[d]フロ-(3',2':4,5)フロ[2,3-*h*][*L*]ベンゾピラン-1,11-ジオン(9CI)

英名：(6a*R*,9a*S*)-2,3,6a,9a-Tetrahydro-4-methoxycyclopenta
[d]furo-(3',2':4,5)furo[2,3-*h*][*L*]benzopyran-1,11-dione (9CI)

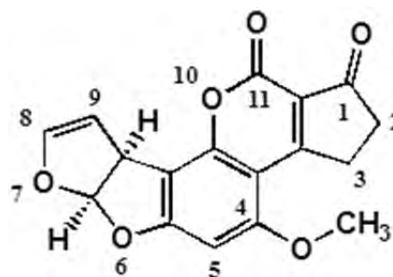
②分子式

C₁₇H₁₂O₆

③分子量

312.3

④構造式



(参照 1)

2. 物理化学的特性

(1) AFM1

物理的性状：淡黄色の結晶。青紫色の蛍光を発する。

融点：表 4 参照

吸収スペクトル：表 4 参照

溶解性：水にわずかに溶解。中程度の極性を有する有機溶媒（クロロホルム等）、メタノール及びジメチルスルホキシドには易溶性。

安定性：食品中のアフラトキシンは安定性が極めて高く、通常の加熱調理条件等ではほとんど分解されない。純粋なアフラトキシンは酸素存在下での紫外線照射、強酸条件下（pH3 以下）や強アルカリ条件下（pH10 以上）又は酸素存在下での紫外線照射等の強い条件下では分解される。

反応性：アルカリ条件下では、ラクトン環が開くが、可逆的反応である（酸を加えると閉環する）。アルカリ条件下で加熱すると、ラクトン環が開いて、脱炭酸が起こり分解し、さらにメトキシ基が脱離して芳香環化する。

（2）AFB1

物理的性状：白色の結晶。青色の蛍光を発する。

融点：表 4 参照

吸収スペクトル：表 4 参照

溶解性：AFB1 は、水及び非極性溶媒には不溶性。中程度の極性を有する有機溶媒（クロロホルム等）、メタノール及びジメチルスルホキシドには易溶性。

安定性：食品中のアフラトキシンは安定性が極めて高く、通常の加熱調理条件等ではほとんど分解されない。純粋なアフラトキシンは酸素存在下での紫外線照射、強酸条件下（pH3 以下）や強アルカリ条件下（pH10 以上）又は酸素存在下での紫外線照射等の強い条件下では分解される。

反応性：アルカリ条件下では、ラクトン環が開くが、可逆的反応である（酸を加えると閉環する）。アルカリ条件下で加熱すると、ラクトン環が開いて、脱炭酸が起こり分解し、さらにメトキシ基が脱離して芳香環化する。

表 4 アフラトキシンの融点及び紫外外部吸収

名称	融点（℃）	紫外外部吸収（エタノール）	
		$\lambda_{\max}$ （nm）	ϵ （L mol ⁻¹ cm ⁻¹ ）
AFB1	268～269（分解）	223	25,600
		265	13,400
		362	21,800
AFM1	299（分解）	226	23,100
		265	11,600
		357	19,000

（参照 1）

3. AFB1 及び AFM1 の産生

アフラトキシン (AFB1、AFB2、AFG1 及び AFG2) は、真菌類の不完全菌類に属するかび *Aspergillus flavus* (*A. flavus*) 及び *Aspergillus parasiticus* (*A. parasiticus*) 等によって産生される二次代謝産物の毒素である。これらの菌は、熱帯から亜熱帯の地域を中心に温帯域にかけて広く分布し、トウモロコシ、ピーナッツ、綿実、穀類等の農産物に繁殖すると、収穫前及び貯蔵期間におけるアフラトキシン汚染の原因となることがある(参照 2, 3)。*A. flavus* は、アフラトキシンの生合成に係る酵素群をコードする AF クラスターのうち、G 群アフラトキシン (AFG1 及び AFG2) の生合成経路に関する *cypA* 遺伝子が存在している 1~1.5 kb の領域を欠損している(参照 4)。このため、*A. flavus* は、G 群のアフラトキシンは産生しない。一方、*A. parasiticus* は、B 群 (AFB1 及び AFB2) 及び G 群のアフラトキシンを産生する。AFM1 は、AFB1 に汚染された飼料を摂取した動物の肝臓で産生される AFB1 代謝産物のひとつで、尿及び乳中に認められる。また、*A. flavus* 又は *A. parasiticus* の培養条件によりわずかに AFM1 が産生されることが報告されている(参照 5, 6, 7, 8)。

4. 発見の経緯

AFB1 の発見の経緯については、「かび毒評価書 総アフラトキシン (アフラトキシン B₁、B₂、G₁ 及び G₂)」(2009 年 3 月 19 日付府食第 261 号。以下「総アフラトキシン評価書」という。)に記載されている。(参照 7)

AFM1 は、ヒトや動物に摂取された AFB1 が体内で水酸化された代謝物であり、自然汚染飼料を摂取した牛の乳中に認められたことより AFM1 と名付けられた。1963 年に、アフラトキシンを摂取したウシの乳中に認められるアフラトキシン残留物をアヒルのヒナに摂取させるとアフラトキシンと同様の毒性を示すことが報告された。AFM1 は、AFB1 を単回投与した動物の肝臓、腎臓、血液及び尿中にも認められる。アフラトキシンが投与されたウシの乳中から AFM1 の他にアフラトキシン M₂ (AFM2)^(注2)も抽出されている。AFM2 の乳中濃度は AFM1 に比べて極めて低く、毒性等の知見も少ない。また、ウシの乳から AFB1 の代謝物であるアフラトキシン M₄ (AFM4) が検出されたとする報告があるが、現時点における AFM4 の知見は限られている。したがって、乳に移行するアフラトキシンのなかで、ヒトへの健康影響を検討するうえで最も優先度の高いアフラトキシン代謝物は AFM1 と考えられている。(参照 6, 9, 10)

(注2) AFB2 の代謝物。

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

公表文書、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA、1998 年及び 2001 年)、欧州食品安全機関(EFSA、2004 年)、国際がん研究機関(IARC、1993 年及び 2002 年)の資料等を基に安全性に関する主な科学的知見を整理した。

1. 実験動物等における体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)

(1) AFB1 から AFM1 等への代謝と排泄

アフラトキシンの代謝については総アフラトキシン評価書に記載されており、本評価書では、主に家畜における AFB1 の代謝を中心にまとめた。なお、AFB1 以外の飼料中アフラトキシンについては、家畜における吸収、代謝、排泄、代謝物の毒性等に関する入手可能な知見が限られていた。

経口摂取された AFB1 は、消化管で吸収され、主に肝臓で代謝されて糞尿中に排泄される。一部の AFB1 及びその代謝物は、AFB1 を摂取した直後に組織中に認められている。AFM1 は、主に尿及び乳に検出され、ウシ、水牛、ヒツジ、ヤギ及びラクダの乳中並びにヒトの母乳中に認められている。(参照 7)

AFB1 は、ヒツジ及びラットでは消化管から吸収されることが示されており、単胃動物では投与量の約 90%が吸収される。(参照 7, 11)

ウシに^[3H]-AFB1(0.5 mCi)を経口投与した実験により、投与 2 時間後には血液に^[3H]-AFB1 が認められ、24 時間後まで血中濃度が経時的に上昇することが認められたことより、ウシでは、AFB1 が前胃で速やかに吸収されと考えられた(参照 12)。また、ウシでは、アフラトキシンが第 1 胃の細菌叢(フローラ)によりアフラトキシコール(AFL)に変換されることが報告されているが、知見は限られている。(参照 11, 13, 14, 15)

吸収された AFB1 は肝臓でシトクロム P450 (CYP) 等により、AFM1、アフラトキシン P₁ (AFP₁)、アフラトキシン Q₁ (AFQ₁)、AFL、アフラトキシン B_{2a} (AFB_{2a}) 又は、アフラトキシン B₁-8,9-エポキシド (AFB₁-8,9-エポキシド) 等に代謝される(図 1 参照)。AFL は、水酸化されるとアフラトキシコール M₁ (AFLM₁) となる。また、AFL は、肝臓で AFB1 に代謝されることが、赤血球で AFL と AFB1 の相互変換が起こることが多くの動物種で見出されている(参照 16, 17)。AFB₁-8,9-エポキシドにはエキソ体とエンド体の異性体が存在する。エキソ体 AFB₁-8,9-エポキシドは反応性が高く、細胞内でタンパク質や DNA と付加体を生成し、AFB1 の細胞毒性に関与していることが示されている。エキソ体 AFB₁-8,9-エポキシドは主にグアニンヌクレオチドの N⁷ 位に結合し、8,9-ジヒドロ-8- (N⁷-グアニン)-9-ヒドロキシ-アフラトキシン B₁ (AFB₁-N⁷-グアニン) が生成される。AFB1 の代謝物の量比には、動物種間で差異が認められている。(参照 1, 18, 19, 20, 21, 22)

ニジマスに 250 µg/kg 飼料の AFB1 を 7 日間給餌して、肝臓及び筋肉への分布と消失速度が調べられた。肝臓の組織中 AFB1 濃度は、筋肉の 165~342 倍であった。ニジマスでは、AFB1 の主な代謝物は AFL であり、給餌終了後 12 時間までの筋肉における AFB1、AFL 及び AFM1 濃度は、それぞれ 3,500~4,100、2,000~2,900 及び 30~60 ng/kg であった。AFB1 及び AFL の消失速度は速く、肝臓及び筋肉における消失半減期 ($t_{1/2}$) は、AFB1 で、それぞれ 0.5 日及び 0.38 日、AFL では、それぞれ 0.29 日及び 0.34 日であった。(参照 23)

ウシにおける AFB1 の代謝を調べる目的で、 $[^{14}\text{C}]$ -AFB1 をウシ肝細胞から調製した S9 画分あるいはミクロソーム画分と *in vitro* で 1 時間インキュベートすると、15%~22%が AFQ1、AFM1 及び 2 種の未同定代謝物に変換された。AFM1 に代謝されたのは約 4%~10%であった。61%~64%が、水溶性画分中の代謝物に変換された。AFB2a、AFP1 及び AFL は認められなかった。(参照 24)

AFB1 の代謝には、CYP3A4、3A5 及び 1A2 の関与が報告されており、ヒトでは CYP1A2 により AFB1 が酸化反応を経て主に AFB1-8,9-エポキシド及び AFM1 に代謝されることが示されている。AFB1-8,9-エポキシドは、更にグルタチオントランスフェラーゼ (GST) により、グルタチオン (GSH) と結合することにより解毒化されて排泄される。また、AFB1-8,9-エポキシドは加水分解されて AFB1-8,9-ジヒドロジオールとなり、解毒される。マウスでは、AFB1-8,9-エポキシドに対し強い活性を持つ α -GST が発現し、AFB1-GSH 抱合体を生成し、解毒する。ラットでは、 α -GST 活性が低いいためアフラトキシンに対する感受性が高いとされている。サル (*Macaca fascicularis*) の肝臓では μ クラスの GST が、AFB1-8,9-エポキシドの代謝に関与していることが報告されている(参照 18, 25, 26, 27)。ヒト肝臓の α -GST は、AFB1-8,9-エポキシドを解毒する作用をほとんど示さず、ミクロソームエポキシド加水分解酵素が AFB1-8,9-エポキシドの解毒に関与していることが示唆されている(参照 28)。

アフラトキシンに対する感受性が、ヒト、動物種間で異なるのは、アフラトキシンの吸収量や代謝の違いによってアフラトキシン DNA 付加体の生成割合が異なることによると考えられている。(参照 18, 20, 21, 29, 30)

ラット、ヒツジ、ブタ及びウシにおいて非抱合体として尿中に認められる AFB1 代謝物の主なものは AFM1 であり、投与量の約 2%~9%を占める。(参照 21)

Sprague-Dawley ラット (雌、3 匹/群) に 2 µCi の $[^{14}\text{C}]$ -AFB1 (125 µCi/µmol) を経口投与すると、投与後 6 時間目までに採集された尿、糞及び投与後 6 時間目に採集された乳腺・乳から 8.8%、65.0%及び 2.6%の ^{14}C がそれぞれ回収された。(参照 31)

ヤギ (2 頭/群) に 196 µCi の $[^{14}\text{C}]$ -AFB1 を経口投与すると、120 時間目までに

尿、乳及び糞からそれぞれ 30.9%、1.05%及び 52.3%の ^{14}C が回収された。乳では、主に AFM1 が認められ、乳から回収された ^{14}C の約 27%が AFM1 であり、この量は投与された ^{14}C の 0.28%であった。乳中には、AFM1 の他に AFB1、AFQ1 及び AFL がごく微量検出された。ヤギは投与 120 時間後にと殺され、組織中のアフラトキシン残留が調べられた。最も残留が多かったのは肝臓で、投与された ^{14}C の 4.9%が回収された。肝臓から回収された ^{14}C の 90%は不溶性画分に存在した。腎臓から回収された ^{14}C は投与量の 0.09%、心臓及び脾臓からはそれぞれ 0.02%及び 0.07%であった。(参照 31)

Fischer 344 ラット (雄、1 匹) に 91 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の AFB1 が 1 日 1 回、2 日間腹腔内投与され、最終投与から 18 時間目までに尿中に排泄された AFB1 の代謝物の分析が行われた。尿中の AFB1、AFM1 及び AFP1 濃度は、それぞれ 1.38、48.8 及び 41.4 ng/ml で、18 時間目までの排泄総量は、それぞれ 5.52、195.2 及び 165.6 ng であった。尿中にはアフラトキシン B₁-8,9-ジヒドロジオール及び AFQ1 も検出された。(参照 32)

ブロイラー(雌雄不明、9 羽/群)に 0.1 mg/kg 体重の ^{14}C -AFB1 を 14 日間投与すると、経時的に ^{14}C の糞への排泄が増加し、糞中濃度は 24 時間後から一定値となった。投与した ^{14}C の 90.64%が、糞から排泄された。最終投与 5 時間後に採取した血液、肝臓、心臓、筋胃、胸肉及びモモ肉から回収された ^{14}C の割合はそれぞれ 11.04%、9.83%、4.30%、12.52%、31.66%及び 30.63%であった。採取した排泄物、血液、臓器、組織をプールして化学分析したところ、 ^{14}C の 81.2%は、酢酸ナトリウム緩衝液抽出画分に認められ、その 31.5%が AFM1 のグルクロン酸抱合体と考えられた。(参照 33)

ウシ (種不明、1 頭) に ^3H -AFB1(0.5 mCi)を経口投与し、投与後 98 時間にわたり乳、尿及び糞への排泄が調べられた。尿中へは ^3H の半量が投与後 24 時間以内に排泄された。糞への排泄速度のピークは投与後 36~60 時間目、乳への排泄速度のピークは投与後 40~60 時間目であった。投与された AFB1 の 15%が投与後 96 時間のうちに排泄されたが、主な排泄経路は糞であり、乳への移行は調べられた経路のうち最も少なかった。(参照 12)

ウシ (Holstein-Friesian、5 頭/群) に 350~450 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 飼料の濃度でアフラトキシンを含む自然汚染トウモロコシを混合した飼料が 15 週間投与され、投与 4 週目から血液と尿を採集し、AFB1 及び AFM1 が測定された。投与終了後、2.5 週間の回復期間が設定された。投与期間中の血液には AFM1 が 0.16~0.38 $\mu\text{g}/\text{L}$ 認められ、AFB1 は痕跡程度であった。尿中には 5 週目から AFB1 及び AFM1 が 0.56 及び 5.60 $\mu\text{g}/\text{L}$ 認められ、12 週目まで次第に増加し、それぞれ 1.62 及び 15.32 $\mu\text{g}/\text{L}$ となった。回復期間終了時には AFB1 及び AFM1 は検出限界以下 (それぞれ 0.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満) となった。(参照 34)

ヒトにおいて、AFB1 摂取量と尿に排泄された AFM1 量及び AFB1 摂取量と尿に排泄された AFB1-N⁷-グアニン量にはそれぞれ相関が認められ、相関係数はそれぞれ $r=0.55$ ($P<0.00001$) 及び $r=0.65$ ($P<0.000001$) であった。男性では摂取された AFB1 の 7.6%が、女性では 4.4%が尿より代謝物となって排泄されたと推定している(参照 35)。JECFA では、摂取された AFB1 のおよそ 2~7%が尿中に AFM1 として排泄されると推定された。(参照 18)

(2) AFM1 の吸収・分布・代謝・排泄

AFM1 の吸収・分布・代謝・排泄に関するデータは限られている。AFM1 の一部は、グルクロン酸と結合して胆汁を経て排泄される。また、一部は体循環系に入り、乳中へ移行あるいは尿中に排出される。(参照 15)

NADPH 存在下で、ヒト肝臓ミクロソームによる *in vitro* での[³H]-AFB1 又は[³H]-AFM1 の代謝が調べられている。[³H]-AFB1 は、NADPH 依存的にヒト肝臓ミクロソームにより主に AFQ1 に代謝され、生成量を比較すると AFM1 は AFQ1 の約 5%であった。ヒト肝臓ミクロソームによる *in vitro* での代謝では、エポキシドの代謝物とされているアフラトキシン M₁-8,9-エポキシド及び AFM1-GSH 抱合体の生成量がそれぞれ AFB₁-8,9-エポキシド及び AFB1-GSH 抱合体の生成量より少なかった。マウス肝臓ミクロソームは、NADPH 存在下で[³H]-AFB1 又は[³H]-AFM1 とインキュベートするとそれぞれのエポキシドの生成を触媒し、サイトゾルはグルタチオンとの結合を触媒した。ヒト肝臓ミクロソームではエポキシド生成能は弱く、サイトゾルはグルタチオン抱合能を欠いていた。(参照 20, 36)

AFM1 は *in vitro* でウサギの細胞質酵素で還元されると AFLM1 となる。一方、AFLM1 は、NADP-依存的にヒト肝臓ミクロソームにより酸化されて AFM1 となる。また、AFL はイヌの肝ミクロソームにより酸化されて AFLM1 となる。(参照 19)

AFB1 及び AFM1 の主な代謝経路を図 1 に示した。(参照 19, 36, 37)

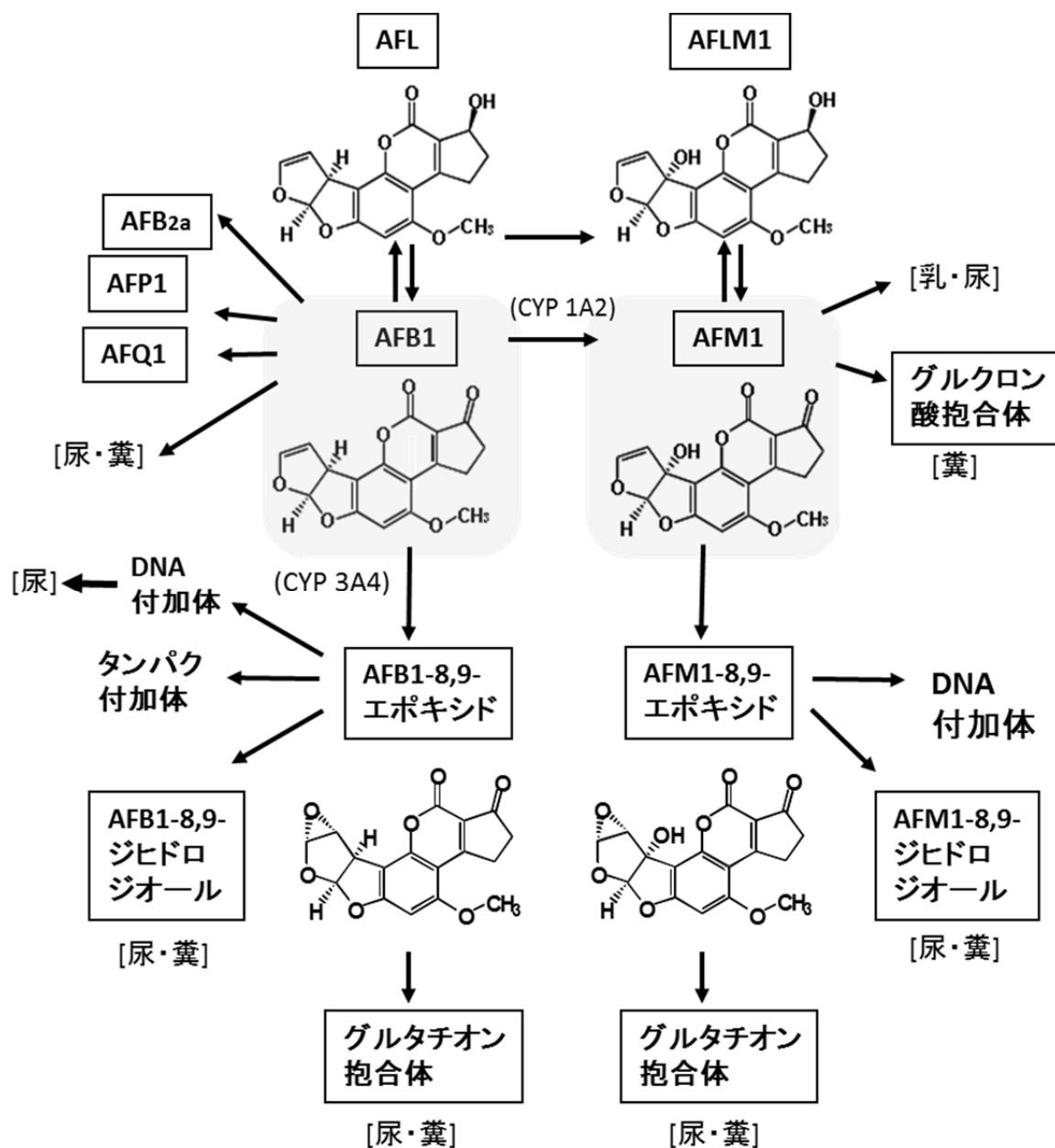


図 1 AFB1 及び AFM1 の主な代謝経路

2. 実験動物等における主な毒性

AFB1 は、「総アフラトキシン（アフラトキシン B₁、B₂、G₁ 及び G₂」評価書に記してあるように、遺伝毒性が関与すると判断される発がん物質であり、動物実験の結果、ほとんどの動物種に肝臓を標的器官としたがんが認められ、総アフラトキシンのうち最も強い発がん性を有するとされている。AFB1 の実験動物等における毒性の詳細については、総アフラトキシン評価書に明記されており、新しい知見はみられない。（参照 7）

AFM1 及び動物体内で生成されるその他の AFB1 代謝物に関する毒性と発がん性については、以下にとりまとめた。

(1) AFM1 の毒性

①急性毒性

ふ化したばかりのアヒルのヒナ(初生ヒナ)は、AFB1 及び AFM1 に極めて高い感受性があり、経口投与による半数致死量 (LD₅₀) は AFB1 及び AFM1 でそれぞれ 12 及び 16 µg/羽 (それぞれ約 270 及び 360 µg/kg 体重^(注3)) であった。AFM1 摂取により肝障害と腎障害を示す病理組織学的所見が認められ、それらの所見は AFB1 によるものと同様であった(参照 38)。尿細管の壊死は AFM1 投与群のみに認められた。AFM1 は水酸基を有するため AFB1 より極性が高く、尿中から排泄されやすいと考えられている。(参照 6, 20)。

②遺伝毒性

ニジマス肝臓ミクロソーム存在下での *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*) TA98 を用いた Ames 試験において、AFB1 の遺伝子突然変異の誘発を 1 とすると AFM1 は 0.016 であった(参照 39, 40)。*S. typhimurium* TA98、TA100、又は TA1537 を用いた Ames 試験において AFM1 は変異原性を示した。*S. typhimurium* TA98 又は TA100 における遺伝子突然変異誘発の程度は、AFB1 を 1 とすると AFM1 はそれぞれ 0.032 又は 0.023 であった。(参照 21, 41, 42)

ラット初代培養肝細胞において不定期 DNA 合成が認められた最低濃度を比較すると、AFM1 は AFB1 の 2 倍であった。(参照 43)

キイロショウジョウバエを用いた DNA 修復試験の結果、AFM1 は DNA 損傷を誘発したが、その活性は AFB1 の 1/3 であった。ウィングスポット試験の結果、AFM1 と AFB1 の毒性は同等であった。(参照 44)

ニジマスから分離した肝細胞と AFB1 又はその代謝物を *in vitro* で 1 時間インキュベートし細胞から DNA を抽出して付加体生成が調べられた。AFM1 の付加体生成は、AFB1 を 1 とすると 0.81±0.20 であり、AFB1 と比較すると有意に少なかった。(参照 45)

ニジマスの稚魚に[³H]-AFB1 又は[³H]-AFM1 を 2 週間投与した実験では、いずれの場合も肝臓に投与量依存的な DNA 付加体生成が認められた。投与量当たりの DNA 付加体生成率は、相対 DNA 結合係数として、飼料 1 g あたりのアフラトキシン量 (pmol) に対する、1 mg DNA あたりのアフラトキシン量 (pmol)

(注3)初生ヒナの体重を 45 g として事務局換算。

(注4)であらわすと、AFB1 及び AFM1 でそれぞれ 20.7×10^3 及び 2.35×10^3 であった（本報告から推定すると、AFM1 の活性は AFB1 の約 1/9 であった）。(参照 29)

ラット (ZUR:SIV-Z) に ^{14}C -AFB1 又は ^{14}C -AFM1 を経口投与したところ、6～8 時間後の肝臓で両物質の DNA 付加体が検出された。投与量当たりの付加体生成率を共有結合係数として、体重 1 kg あたりのアフラトキシン投与量 (mmol) に対する、ヌクレオチド (mol) あたりのアフラトキシン結合量 (μmol) で表わすと(注5)、AFB1 では 10,400、AFM1 では 2,100 であり、AFM1 は AFB1 の 1/5 であった。同じ論文では、マウス (ZUR:ICR-Z) 及びブタ (Hampshire と Deutsches Edelschwein の交雑種) にも ^{14}C -AFB1 を経口投与し、マウス、ラット及びブタの肝臓における DNA 付加体生成を比較している。ラットと同様に換算した投与量当たりの DNA 付加体生成率はマウスでは、経口投与 6～8 時間後に 240 であり、これはラットの 1/100 であった。ブタの付加体生成率は 24 時間後に 10,199 及び 48 時間後に 13,300 と、ラットとほぼ同じであったが、ピークとなる時間はラットより遅かった。(参照 46)

③慢性毒性・発がん性

a. ニジマス

ニジマスに 0、4、16、32 又は 64 $\mu\text{g/kg}$ 飼料の AFM1 あるいは 4 $\mu\text{g/kg}$ 飼料の AFB1 を含む飼料を 12 か月間給餌し、その後、回復期間としてアフラトキシンを含まない飼料を 16 か月又は 20 か月間給餌する慢性毒性試験が実施された。投与開始 12 か月後の肝臓癌の発生率は、4 及び 64 $\mu\text{g/kg}$ 飼料の AFM1 投与群並びに 4 $\mu\text{g/kg}$ 飼料の AFB1 投与群でそれぞれ 13%、60%及び 48%であった。AFM1 で肝臓癌が誘発された雌のニジマスは、成熟期間(16～20 か月)に雄よりも有意に致死率が高かった。ニジマスを用いた本研究では、AFM1 は肝臓に対して発がん性を示すが、その活性は AFB1 より低いと結論づけている。(参照 47)

ニジマスにおける AFM1 の発がん作用を検証する目的で、0、5.9 又は 27.3 $\mu\text{g/kg}$ 飼料の AFM1 あるいは 5.8 $\mu\text{g/kg}$ 飼料の AFB1 が 16 か月混餌投与された。5、9 及び 12 か月後に、腫瘍及び前がん状態は観察されなかった。16 か月後では 27.3 $\mu\text{g/kg}$ 飼料の AFM1 及び 5.8 $\mu\text{g/kg}$ 飼料の AFB1 投与群で肝細胞癌及び小結節過形成が認められた。それぞれの発生頻度は、AFM1 投与群で 2%及び 6%並びに AFB1 投

(注4) $\frac{\text{pmol アフラトキシン/mg DNA}}{\text{pmol アフラトキシン/g 飼料}}$

(注5) $\frac{\mu\text{mol アフラトキシン結合量 /mol DNA ヌクレオチド}}{\text{mmol アフラトキシン投与量 /kg 体重}}$

与群で 13%及び 23%であった。(参照 48)

b. ラット

Fischer 344 ラット (雄、62 匹/群) に、0、0.5、5 又は 50 µg/kg 飼料の AFM1 を 21 か月間混餌投与する発がん性試験が実施された。陽性対照として 50 µg/kg 飼料の AFB1 (42 匹/群) が投与された。50 µg/kg 飼料の AFM1 を試験終了まで摂取したラットの AFM1 総摂取量は約 1 mg/匹 であった。AFM1 及び AFB1 とともに 50 µg/kg 飼料投与群では、投与 16 か月から肝腫瘍が認められた。肝腫瘍 (直径 2 mm より大きい肝細胞癌及び腫瘍性結節の合計) の発生頻度を表 5 に示した。AFM1 投与群で 21 か月に認められた 6 匹の肝腫瘍のうち 2 匹が肝細胞癌であった。0.5 及び 5 µg/kg 飼料の AFM1 投与群では肝腫瘍は認められなかった。50 µg/kg 飼料 AFB1 投与群では 16 及び 17 か月に認められた肝腫瘍のすべてが肝細胞癌であった。50 µg/kg 飼料の AFM1 投与群では、腸の腺癌が 3 匹に認められた。報告書では、この原因として、AFM1 は AFB1 に比べて極性が高いために腸管粘膜から吸収されにくく、腸管内に長くとどまるためではないかと考察している。(参照 5, 49)

表 5 Fischer 344 ラットにおける肝腫瘍の発生率

試験中濃度 (μg/kg 飼料)	期間(月)	肝腫瘍発生数/投与期間におけると殺ラット数							ラット総数
	3	6	10	16	17	19	21		
対照群	0	0/3	0/3	0/6	1/8	0/12	0/10	0/21	63
AFM1	0.5	0/3	0/3	0/7	0/5	0/12	0/24	0/8	62
	5	0/3	0/3	0/4	0/2	0/3	0/22	0/25	62
	50	0/3	0/3	0/7	1/6	0/6	2/19	6/18	62
AFB1	50	0/3	0/3	0/7	9/9	19/20	—	—	42

(参照 49)より引用

また、Fischer 344 ラットを用いた発がん性試験において、肝細胞癌の認められた飼料中濃度に基づいて、AFM1 と AFB1 の発がん性の強さが比較された。表 5 に示されているように、肝細胞癌の認められた AFM1 濃度は 50 µg/kg 飼料であった(参照 49)。AFB1 については、既に報告されている雄の Fischer 344 ラット(18~28 匹/群)を用いた発がん試験の結果が用いられた(参照 50)。これらの結果より、肝細胞癌の認められた濃度は AFM1 で 50 µg/kg 飼料、AFB1 で 1~

5 µg/kg 飼料^(注6)であることから、濃度の比較より AFM1 の発がん性の強さは AFB1 の 2~10%と推定されている(参照 5, 49)。

④その他

シトクロム P450 を発現しているヒト B リンパ芽球由来細胞株 MCL-5 細胞を、0、0.05、0.1、0.5、1.0、5.0 µg/ml の AFB1 あるいは 0、0.05、0.1、0.5、1.0 µg/ml の AFM1 存在下で培養した結果、AFB1 は 0.1 µg/ml 以上で用量依存的に細胞毒性を示したが、AFM1 は細胞の生存率に影響を及ぼさなかった。一方、シトクロム P450 を発現していない cHol 細胞を用いた同様の試験では、AFB1 は細胞毒性を示さなかったのに対し、AFM1 は 0.5 µg/ml 以上で細胞の生存率を低下させた。(参照 36)

AFB1 及び AFM1 の造血細胞コロニー形成能に及ぼす影響が調べられた。AFB1 及び AFM1 共に *in vitro* でマウス及びヒトの顆粒球/マクロファージ系前駆細胞 (CFU-GM) 及び赤芽球系前駆細胞 (BFU-E) のコロニー形成能を阻害した。造血細胞の感受性はマウスよりヒトで強かった。造血細胞に対する AFM1 の影響は、AFB1 の影響とほぼ同じであった。(参照 51)

(2) その他の AFB1 代謝物の毒性

①AFL

AFL の急性毒性は AFB1 に比して若干低いことがウサギで認められている(参照 52)。発がん性はニジマスとラットにおいて認められているが、いずれの動物種においても AFB1 に比して若干低いことが認められている。すなわち、ニジマスの稚魚に 0、29 µg/kg の AFL 又は 20 µg/kg の AFB1 を給餌した結果、肝細胞癌の発生率は、4 か月目にそれぞれ 0/80 (0%)、20/80 (25%) 及び 45/80 (57%)、12 か月目にそれぞれ 0/76、46/57 (81%) 及び 62/75 (83%) であった(参照 53)。また、Fischer 344 ラット (4 週齢、雄、20 匹/群) に 0、50 及び 200 µg/kg の AFL 又は 50 µg/kg の AFB1 を含む飼料を 12 か月給餌した結果、24 か月目の生存率はそれぞれ 11/20 (55%)、5/20 (25%)、0/20 (0%) 又は 9/20 (45%) であった。肝細胞癌の発生率は、それぞれ 0/20 (0%)、4/20 (20%)、14/20 (70%) 又は 8/20 (40%) であり、50 µg/kg 投与群で比較すると、AFL 投与群では、AFB1 投与群の 1/2 であった(参照 54)。(参照 53, 54)

ニジマスから分離した肝細胞と AFB1 又はその代謝物を *in vitro* で 1 時間インキュベートした細胞から DNA を抽出して付加体生成が調べられた。付加体生成

(注6) 1 µg/kg 飼料の AFB1 投与群で投与開始 104 週後に 22 匹中 2 匹及び 5 µg/kg 飼料の AFB1 投与群で 93 週後に 22 匹中 1 匹に肝細胞癌が認められている。

は、AFB1 を 1 とすると、AFL 及び AFLM1 でそれぞれ 0.53 ± 0.07 及び 0.83 ± 0.24 であり、いずれも AFB1 と比較すると有意に少なかった。(参照 45)

ニジマスの稚魚に $[^3\text{H}]$ -AFB1、 $[^3\text{H}]$ -AFL、又は $[^3\text{H}]$ -AFLM1 を 2 週間投与した実験では、いずれの場合も肝臓に投与量依存的な DNA 付加体生成が認められた。投与量当たりの DNA 付加体生成率は、相対 DNA 結合係数として、飼料 1 g あたりのアフラトキシン量 (pmol) あたりに換算した 1 mg DNA あたりのアフラトキシン量 (pmol) であらわすと、AFB1、AFL 及び AFLM1 でそれぞれ 20.7×10^3 、 20.3×10^3 及び 2.22×10^3 であった。(参照 29)

AFL-8,9-エポキシドの DNA との直接的な結合により生成される AFL-グアニンは、AFB1-8,9-エポキシドとの結合により生成される AFB1-グアニンの 1% にすぎないことが認められたことから、*in vivo* での DNA 付加体の生成は主に AFL から代謝変換された AFB1 によるものと考えられている(参照 55, 56)。ラット肝臓ミクロソームの存在下での *S. typhimurium* を用いた Ames 試験の結果、AFL の遺伝子突然変異誘発の程度は AFB1 を 1 とすると 0.228 であることが示されている(参照 41)。

以上の知見より、AFL の毒性は、AFB1 に比して低いものと考えられる。

②AFP1、AFQ1 等

AFP1 に関して、マウスに腹腔内投与する急性毒性試験の結果、AFB1 の LD₅₀ は 9.5 mg/kg に対し、AFP1 は、150 mg/kg 投与で 15 匹中 2 匹が死亡、100 及び 200 mg/kg 投与では影響が認められていない(参照 57)。

AFQ1 に関しては、鶏胚を用いた毒性試験により、その毒性は、AFB1 の 1/18 との報告がある(参照 58)。ニジマスの稚魚に 0 及び 100 µg/kg の AFQ1 を 12 か月間又は 4 µg/kg の AFB1 を含む飼料を 10 か月間給餌した発がん性試験の結果、発がん率は、AFQ1 投与群で 12/113 (1%)、AFB1 投与群で 55/114 (48%) であった(参照 21)。

以上の知見に加え、急性毒性試験、遺伝毒性試験、発がん性試験、DNA 結合実験等によって AFQ1、AFP1、AFB2a の毒性と発がん性が AFB1 に比して顕著に低いことが、示唆されている。(参照 41, 59, 60, 61)

3. ヒトにおける知見

ヒトにおいて、乳及び乳製品からの AFM1 摂取による肝臓癌の発生を示す報告はない。(参照 1)

4. 畜産物中のアフラトキシン

(1) 飼料中のアフラトキシンと畜産物中の残留

AFB1 及びその代謝物の乳を含めた組織残留は、AFB1 を摂取した動物種、摂取期間、摂取量及び用いられたアフラトキシンの精製度等により異なることが報告されている(参照 20, 62, 63, 64)。飼料中アフラトキシンの畜産物における残留を調べる目的で、ウシ、ブタ、トリ等にアフラトキシンを投与する試験が実施されており、高用量を投与すると一部の臓器に AFB1、AFG1 及び AFB1 代謝物の AFL が検出されている。しかし、アフラトキシンの移行率が高い畜産物は乳であり、乳には AFB1 代謝物の AFM1 が認められた。以下に詳細をまとめた。

①乳中の AFM1

ウシに AFB1 を 3～6 日間混餌投与する移行試験では、早ければ投与開始 12 時間後、遅くとも 2 日目には乳中に AFM1 が認められ、その後 AFM1 濃度は上昇して定常状態となり、AFB1 汚染飼料の投与を止めると 2～4 日後に AFM1 は検出されなくなることが示されている(参照 6, 63)。以下に詳細をまとめた。

ウシ(品種不明、4～6 頭/群)に自然汚染綿実を用いて 220 µg/kg 飼料(1.2 mg/頭/日)の用量で 9 日間 AFB1 を混餌投与する、飼料中 AFB1 の乳への移行試験が実施された。ウシが摂取した AFB1 量/日に対する乳中 AFM1 量/日の割合(移行率)^(注7)は 0.43～1.38%であった。乳中の AFB1 は、検出限界以下であった。投与終了後 72 時間目の乳中には AFM1 は認められなかった(検出限界:0.1 µg/L)。(参照 65)

ウシ(品種不明、4 頭/群)に人工汚染米より抽出した AFB1 を 10、50、250 又は 1,250 µg/kg 飼料(1 日摂取量 46、250、1,342 又は 7,313 µg/頭)含む飼料を 14 日間給与することによって乳への移行試験が実施された。10 µg/kg 飼料投与群では乳中の AFM1 は検出されず、50 µg/kg 飼料投与群で AFM1 が微量(～0.01 µg/L)検出された。250 及び 1,250 µg/kg 飼料投与群において乳中 AFM1 濃度は 4 日目まで増加し、それぞれ 0.26 及び 0.82 µg/L となり、14 日目まで一定の濃度であった。4 日目の移行率は、それぞれ 0、0.01、0.3 及び 0.17%であった。(参照 12)

ウシ(Friesian 及び Friesian と他の乳用種の交雑種)6 頭に 10.2 µg/kg 飼料の AFB1 自然汚染飼料を給与し、乳中 AFM1 濃度が 7 日間調べられた。ウシの AFB1 摂取量は 155～244 µg/頭/日で、乳中 AFM1 は 0.01～0.33 µg/L、平均は 0.19 µg/L(検出限界 0.01 µg/L)であった。AFB1 から AFM1 への移行率は約 2.2%であった。(参照 66)

(注7) 移行率=((乳中 AFM1/日)/(摂取 AFB1/日))×100

ウシ (Holstein、6 頭) に 13 mg/頭/日の AFB1 (461~550 µg/kg 飼料) を 7 日間混餌投与する乳への移行試験が実施された。乳中の AFM1 は、5~7 日目に最高値となり、2~7 日目に 2.10~4.40 µg/kg であった。AFB1 投与終了後の回復期間 4 日目には AFM1 は検出できなかった (検出限界: 0.1 µg/kg)。同種のウシ 3 頭に 13 mg/頭/日の精製 AFB1 (425~770 µg/kg 飼料) を 7 日間混餌投与したところ、2~7 日目における乳中の平均 AFM1 濃度はそれぞれ 9.22、1.05 及び 10.58 µg/kg と幅のある結果となった。(参照 67)

ウシ (Holstein、2 頭) に人工汚染米より抽出した AFB1 が 0.5 mg/kg 体重の用量で単回投与された。1 頭は 60 時間以内に死亡した。他の 1 頭では乳、血漿及び赤血球中の AFL、AFB1 及び AFM1 濃度の測定が 10 日間行われた。AFL、AFB1 及び AFM1 は、1 時間後から血漿、乳及び赤血球に認められ、12~60 時間後に最高値となった。投与後 12 時間目の血漿及び乳における AFL、AFB1 及び AFM1 の濃度比は 1:10:100 であった。36 時間目には、アフラトキシン濃度は血液中では減少したが、乳中では増加した。投与後 216 時間目の血中にアフラトキシン及びその代謝物は認められなかった。240 時間目の乳中にも AFB1、AFM1 とともにほとんど認められなかった (それぞれ定量限界 0.02 µg/kg 及び 0.04 µg/kg)。(参照 68)

ウシ (Dutch Friesian と Holstein Friesian の交雑種、8 頭/群) に AFB1 汚染落花生を AFB1 が検出限界未満 (2 µg/kg 飼料未満) 又は 10 µg/kg 飼料 (15.8 µg/頭/日未満又は 78.3 µg/頭/日) となるよう 5 日間混餌投与し、給与開始後 6 日目及び 7 日目に乳が採取された。AFB1 の 1 日摂取量は、それぞれの投与群で、15.8 µg/頭/日未満及び 78.3 µg/頭/日であった。乳中の平均 AFM1 濃度はそれぞれ 0.01 又は 0.08 µg/kg であり、乳への AFM1 移行量は 0.3 又は 2.08 µg/頭/日であった。飼料中 AFB1 から乳中 AFM1 への移行率は個体によりばらつきがあり、1.6~4.7% (平均 2.7%) であった。また、ウシ (3 頭/群) に 2.8 µg/kg 飼料の AFB1 汚染落花生を 14 日間混餌投与し、12 日目及び 14 日目に乳を採取した移行試験では、AFB1 の一日摂取量は 33.4 µg/頭であり、乳中 AFM1 濃度は 0.03 µg/kg、乳への AFM1 移行量は 1.0 µg/頭/日及び移行率は 3.0%であった。(参照 69)

自然汚染アフラトキシン飼料を摂取したウシにおける乳へのアフラトキシン移行を調べる目的で、泌乳初期 (2~4 週目) のウシ (品種不明) 12 頭に飼料中 AFB1 濃度 2.9 µg/kg の AFB1 汚染落花生混合飼料を 1 日に 13.4 kg、12 日間給与し、さらに、泌乳後期 (34~36 週目) にこれらのうち 8 頭を用いて同様に AFB1 濃度 5.2 µg/kg 飼料の AFB1 汚染落花生混合飼料を 1 日に 6.7 kg 給与する移行試験が実施された。泌乳初期又は後期の乳量はそれぞれ 39.5 又は 16.6 kg/頭/日、AFB1 摂取量は 39 又は 34 µg/頭/日、並びに乳中の平均 AFM1 濃度はそれぞれ 0.06 又は 0.04 µg/kg で、飼料中 AFB1 から乳中 AFM1 への移行率は 6.2%又は

1.8%であった。乳量が約 40 kg/頭/日のウシに 7、32 及び 57 µg/頭/日の AFB1 並びに乳量が約 16 kg/頭/日のウシに 14、32 及び 57 µg/頭/日の AFB1 を混餌投与した結果、一日の AFB1 摂取量が同じ場合に、乳への AFM1 移行率は乳量の多いウシの方が高かった。この結果、Veldman 等は、個体によりばらつきがあるものの、1 日当たりの AFB1 摂取量と乳中 AFM1 濃度に相関が認められるとし、ウシの AFB1 摂取量が 5～80 µg/頭/日において、次のような一次回帰モデルで表されると報告している。

$$\text{乳中 AFM1 (ng/kg)} = (1.19 \times \text{AFB1 摂取量 (µg/頭/日)}) + 1.9 \quad (r=0.93)$$

(参照 70)

また、Pettersson は、1995 年までに報告された移行試験のデータを用いて、AFB1 摂取量が乳中 AFM1 濃度に与える影響について回帰分析し、AFB1 摂取量から乳中 AFM1 濃度を推計した。泌乳量が 6,000 kg/年以上と比較的多く、AFB1 の摂取量が 150 µg/頭/日までの 5 試験 (10 例) のデータに基づくと、AFB1 摂取量と乳中 AFM1 濃度には、次式のように高い相関が認められた。

$$\text{乳中 AFM1 (ng/kg)} = 10.95 + 0.787 \times \text{AFB1 摂取量 (µg/頭/日)} \quad (r^2=0.915)$$

なお、泌乳量にかかわらず、全てのデータ (計 6 試験、21 例) を用いると、相関は低い結果 ($r^2=0.417$) となった。これらの一次回帰式を用いて推計すると、飼料中 AFB1 濃度が 5 µg/kg の場合、95%信頼区間で乳中 AFM1 濃度が 50 ng/kg を超える可能性がある結果となった。(参照 71)

ウシ (Friesian、4 頭/群) に 11.28 µg/kg 飼料の AFB1 用量で自然汚染トウモロコシ及びヤシ粕を混合した飼料を 1 週間投与する移行試験が実施された。乳中 AFM1 濃度は 15.52～15.88 ng/L であり、移行率は 0.54%であった。(参照 72)

ウシ (Holstein、8～9 頭) に自然汚染トウモロコシを 98.10 ± 0.26 µg/頭/日 (0.16 µg/kg 体重/日) の AFB1 用量で 10 日間、朝の摂餌前に投与する移行試験が実施された。実験期間を通して給与していた TMR (total mixed ration) ^(注8) に AFB1 が 3.70 ± 0.2 µg/kg 飼料の濃度で含まれていたため、AFB1 投与前の乳中 (バルク乳) の AFM1 は 0.0048 ± 0.0018 µg/L であった。AFB1 投与後 1 日目から乳

(注8) 牛の飼料として濃厚飼料とともにサイレージ、生粕類、乾草などを適正な割合で混合し、必要な物理性を保ちつつ、粗飼料因子のほか、栄養的に必要な養分を補給できるようにした飼料のこと。(「新編 飼料ハンドブック 第2版」(日本科学飼料協会、2004年)より。)

中 AFM1 濃度が増加し、7 日目より 12 日目まで 0.0592～0.0667 µg/L と一定濃度となった。回復期間を経て 15 日目には乳中 AFM1 濃度が投与前とほぼ同じになった。AFB1 から AFM1 への移行率は、泌乳量の多いウシ (30 kg 以上/頭/日) で 2.32～2.70%と、泌乳量の少ないウシの移行率 1.29～1.48%より有意に高かった。(参照 73)

ウシ (Holstein、3 頭/群) に、10、30 及び 100 µg/kg 飼料の AFB1 を 4 週間投与する移行試験が実施された。試験開始時のウシの体重は 524.0～793.5 kg、試験中の飼料摂取量は 16.8～22.4 kg/日、泌乳量は 12.5～22.5 kg/頭/日であった。AFB1 (純度 99.0%) は、個体ごとに各回の給与飼料重量に対応する量の AFB1 をカプセルに封入し、朝及び夕の飼料給与時に少量の飼料に混合して投与された。また、100 µg/kg 飼料の AFB1 を投与した牛では、投与終了後、回復期間として乳中の AFM1 が 7 日間調べられた。AFB1 投与後 1～28 日目までの乳中の AFM1 は、10 µg/kg AFB1 投与群の投与開始 1 日目において 3 頭中 1 頭では検出されなかったが、その他の検体からは、いずれも AFB1 の投与量の増加に比例して AFM1 濃度の増加が認められた。しかし、AFB1 投与期間 2～28 日に経時的な増加はみられなかった (表 6)。このデータから試算すると、移行率は 0.9～2.3%であった。投与終了後の回復期間では乳中 AFM1 が、全ての検体で投与終了後 3 日目まで検出されたが、投与終了後 6～7 日目ではいずれの乳からも検出されなかった (表 7)。

表 6 乳中の AFM1 含有量 (µg/kg)

	対照群	AFB1 投与群 ^(*1)		
		10 µg/kg 飼料	30 µg/kg 飼料	100 µg/kg 飼料
投与前日	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
1 日目	(^{*2})	<0.05～0.077	0.254±0.254	1.049±0.268
2 日目	-	0.107±0.011 ^(*3)	0.417±0.074	1.611±0.410
3 日目	-	0.239±0.182	0.321±0.096	1.397±0.292
4-5 日目	-	0.108±0.010	0.340±0.009	1.656±0.275
14 日目	-	0.123±0.019	0.477±0.084	1.737±0.483
21 日目	-	0.093±0.014	0.378±0.032	1.576±0.353
28 日目	<0.05	0.242±0.122	0.415±0.063	1.682±0.429

(^{*1}) 対照群、AFB1 10 µg/kg 飼料及び 30 µg/kg 飼料投与群は 3 頭/群、AFB1 100 µg/kg 飼料投与群は 6 頭/群

(^{*2}) データ無し

(^{*3}) 生産資材安全確保調査・試験事業「飼料中の有害物質等残留基準を設定するための家畜等への移行調査委託事業」平成 21 年度報告書(参照 74)より推定された標準偏差

表 7 AFB1 100 µg/kg 飼料投与群^(*1)における AFB1 投与終了後の乳中 AFM1 濃度
(µg/kg)

	AFB1 投与終了後日数 (日)			
	1	2	3	6-7
AFM1 含有量	0.565±0.059 ^(*2)	0.186±0.040	0.140±0.062	<0.05

(*1) 3 頭/群

(*2) 生産資材安全確保調査・試験事業「飼料中の有害物質等残留基準を設定するための家畜等への移行調査委託事業」平成 21 年度報告書(参照 74)より推定された標準偏差

なお、乳中 AFB1 は、100 µg/kg 飼料の AFB1 投与群にのみ認められた。100 µg/kg 飼料の AFB1 投与開始後 1 日目に、回復観察群を含めた 6 頭中 1 頭で定量下限付近の微量の AFB1 (0.057 µg/kg) が検出され、投与期間が進むに従って検出数が増加した。しかし、投与開始後 2～28 日目における AFB1 含有量は 0.055～0.090 µg/kg の範囲であり、経時的な増加はみられなかった。回復期間中の乳中にいずれの検体からも AFB1 は検出されなかった (定量下限 : 0.05 µg/kg)。(参照 74)

ヒツジ (Sarda、4 頭/群) に 0、32、64、128 µg/頭/日の精製 AFB1 をトウモロコシ粉に混ぜて 14 日間経口投与する移行試験が実施された。投与開始 12 時間後より AFM1 が乳に認められ、144 時間後に最高濃度となった後減少し、216 時間後から 312 時間後までは、32、64 及び 128 µg/頭/日の投与群でそれぞれ 0.031、0.095 及び 0.166 µg/kg と、一定濃度になった。AFB1 投与量と乳中 AFM1 濃度とは正の相関を示し、AFB1 から乳中 AFM1 への移行率は投与量に関係なく、平均 0.112±0.011%であった。投与終了後、3 日目には乳中に AFM1 は検出されなかった (定量下限 : 0.015 µg/kg)。(参照 75)

ヒツジ (Sarda、5 頭/群) にペレット状にした精製 AFB1 を 0、32、64 及び 128 µg/頭/日の用量で 7 日間経口投与し、投与終了後、回復期間として 5 日間観察する移行試験が実施された。乳中の AFM1 濃度は、試験開始後 2 日目から 7 日目までそれぞれの投与群で 0.1844、0.3247 及び 0.5969 µg/kg と一定状態となった。回帰分析の結果、乳中 AFM1 濃度と AFB1 の体重あたり摂取量には直線的な相関が認められた。飼料中 AFB1 から乳中 AFM1 への移行率は投与量に係らず、0.26～0.33%の範囲であった。(参照 76)

ヒツジ (6 頭/群) に 1.13、2.30 又は 5.03 µg/kg 飼料の用量で AFB1 を 14 日間投与する移行試験が実施された。コントロール群に給与された飼料の AFB1 濃度は 0.38 µg/kg 飼料/日であった。投与 1 日目よりすべての用量で乳に AFM1 が認められた。乳中の AFM1 濃度は 3 日目まで上昇し、一定となった。移行率は、

1.13、2.30 及び 5.03 µg/kg 飼料摂取群でそれぞれ 2.90、1.90 及び 1.30%であった。(参照 77)

ウシにおける AFB1 と AFM1 の体内動態について、1-コンパートメントモデルに基づいた一次回帰分析の結果、飼料摂取量と泌乳量とが正の相関を示すこと、AFB1 摂取量/日が同じであれば、泌乳量の多いウシでは泌乳量の少ないウシより乳中の 1 日当たりの AFM1 移行量が多くなること、及び 1 日当たりの AFB1 摂取量と乳中 AFM1 濃度とが正の相関関係にあることがこのモデルにより説明できるとされた。これらの回帰式を用いた推計により、EU の現行の乳用牛用飼料における 5 µg/kg の AFB1 規制は、現行の乳中 AFM1 濃度の規制値 0.05 µg/kg を超えるのを防ぐのに有効であろうと考えられた。(参照 78)

以上のように、飼料中の AFB1 から乳中への AFM1 の移行率を確認する各種の試験結果より、乳中への AFM1 移行率は、平均すると摂取された AFB1 量の 1～2%であり、その最高値は 6.2 %であった(参照 6, 70)。乳中 AFM1 濃度は、飼料の組成、汚染実態、動物の健康状態、生理機能的な要因(飼料の消化、肝臓の機能及び乳量)等の影響を受けて変動するが、AFB1 摂取量 100 µg/kg/日以下の範囲ではウシの AFB1 摂取量と乳中 AFM1 濃度との間には用量相関が認められることが示されている(参照 6, 12, 13, 14, 20, 69, 71)。摂取された AFB1 の乳中 AFM1 への移行について表 8 にまとめた。

表8 摂取された AFB1 の乳中 AFM1 への移行

動物種	投与方法等	AFB1 投与量 (飼料濃度及び摂取量)		試験結果	乳中 AFM1 が認められた最少投与量 (µg/kg 飼料)	参考文献 (掲載年)
		µg/kg 飼料	摂取量			
ウシ (品種不明)	混餌投与、 9 日、 4～6 頭/群	0、 220	1,200 µg/頭/日	・ AFB1 は組織及び乳中では検出限界(0.1 µg/kg)以下であった。 ・ 投与した AFB1 から乳中の AFM1 への移行率は 0.43～1.38%であった。 ・ AFB1 摂取終了後、乳中 AFM1 は減少し、72 時間後には検出されなかった (検出限界：0.1 µg/L)。		(参照 65)
ウシ (品種不明)	混餌投与、 14 日、 4 頭/群	10、 50、 250、 1,250	46、 250、 1,342、 7,313 µg/頭/日	・ 250 及び 1,250 µg/kg 飼料以上で乳中 AFM1 は 4 日目まで増加しそれぞれ 0.26 及び 0.82 µg/L となり、14 日目まで一定の値となった。 ・ 4 日目の移行率は、それぞれ 0、0.01、0.3 及び 0.17%であった。 ・ 10 µg/kg 飼料では乳中の AFM1 は検出できず、50 µg/kg 飼料で微量 (～0.01 µg/L) 検出。	50	(参照 12, 65)

ウシ (Friesian、 Friesian と 他の乳用種 の交配種)	混餌投与、 7 日、 6 頭/群	10.2		・乳中 AFM1 は 0.01～0.33 $\mu\text{g/L}$ 及び平均は 0.19 $\mu\text{g/L}$(検出限界 0.01 $\mu\text{g/L}$)。 ・投与量の約 2.2%が乳中 AFM1 に移行した。	10	(参照 66)
ウシ (Holstein)	7 日、 6 頭及び 3 頭	461～ 550	13 mg/頭/日	・乳中 AFM1 は、5～7 日目に最高値となり、2～7 日目に 2.10～4.40 $\mu\text{g/kg}$ であった。 ・回復期間の 4 日目には AFM1 は検出できなかった (検出限界：0.1 $\mu\text{g/L}$)。 ・精製 AFB1(425～770 $\mu\text{g/kg}$ 飼料) を 7 日間投与した同種のウシ 3 頭において、2～7 日目に採集した乳中平均 AFM1 濃度は、それぞれ 1.05、9.22 及び 10.58 $\mu\text{g/kg}$ であった。		(参照 67)
ウシ (Holstein)	カプセル による単 回経口投 与、 2 頭		500 $\mu\text{g/kg}$ 体重	・1 頭は 60 時間後に死亡、他の 1 頭から 0、1、2、3、4、6、8、10 及び 12 時間目に血液を採集した。 ・AFL、AFB1 及び AFM1 は、投与後 1 時間目から血漿、乳及び赤血球に認められ、12～60 時間目に最高値となった。 ・AFL、AFB1 及び AFM1 の濃度比は 1:10:100 であった。 ・36 時間目には、アフラトキシン濃度は血液中では減少したが、乳中では増加した。 ・投与後 216 時間目、乳中には痕跡程度の AFB1 (<0.02 $\mu\text{g/kg}$) 及び AFM1 (<0.04 $\mu\text{g/kg}$) が認められた。		(参照 68)
ウシ (Dutch Friesian と Holstein Friesian の交配種)	混餌投与、 5 日、 8 頭/群	2 未満、 10		・2 $\mu\text{g/kg}$ 飼料 (検出限界) 未満及び 10 $\mu\text{g/kg}$ 飼料の AFB1 投与し、投与後 6 及び 7 日目に乳を採集した結果、AFB1 の平均一日摂取量はそれぞれの投与群で 15.8 μg 未満及び 78.3 μg、乳中の平均 AFM1 濃度は 0.01 及び 0.08 $\mu\text{g/kg}$ (0.3 及び 2.08 $\mu\text{g/日}$) であった。 ・飼料中 AFB1 から乳中 AFM1 への移行率は 1.6～4.7% (平均 2.7%) であった。	2 未満	(参照 69)
	14 日、 3 頭/群	2.8		・12 日目及び 14 日目に乳を採取。 ・AFB1 の一日摂取量は 33.4 μg 及び乳中 AFM1 の濃度は 0.03 $\mu\text{g/kg}$ (1.0 $\mu\text{g/日}$)。	2.8	
ウシ (品種不 明)	混餌投与、 12 日、 8～12 頭/ 群	2.9～ 5.2	34～39 $\mu\text{g/頭/日}$	・搾乳初期 (2～4 週) 又は搾乳後期 (34～36 週) のウシにおける乳中の平均 AFM1 濃度はそれぞれ 0.06 又は 0.04 $\mu\text{g/kg}$ 並びに移行率は、それぞれ 6.2%又は 1.8%であった	2.9	(参照 70)
	混餌投与、 14 日、		7～57 $\mu\text{g/頭/日}$	・AFB1 の摂取量が同じ場合、乳産出量の多いウシ (40 kg/頭/日) では少ないウシ (16 kg/頭/日) より乳への AFM1 移行率が高かった。 ・AFB1 摂取量/日と乳中 AFM1 濃度に相関が認められた。		

ウシ (Friesian)	混餌投与、 1 週、 4 頭/群	11.28	56.4 μg/日	・乳中 AFM1 は 15.52～15.88 ng/L 及び移行率 は 0.54% であった。		(参照 72)
ウシ (Holstein)	丸薬にし て経口投 与、 10 日、 8～9 頭/群		98.10 ±0.26 μg/頭/日 (0.16 μg/kg 体 重/日)	・AFB1 投与前の基本食中 AFB1 濃度は 3.70±0.2 μg/kg で乳中の AFM1 は 0.00480±0.00180 μg/L であった ・AFB1 投与後 1 回目の搾乳から AFM1 濃度 が増加し、0.0592～0.0667 μg/kg となり、 7 日目より 10 日目まで一定となった。回 復期間を経て 15 日目には AFM1 濃度はほ ぼ投与前の量となった。 ・AFB1 から AFM1 への移行率は、搾乳量の 多いウシで 2.32～2.70% と、少ないウシの 移行率 1.29～1.48% より有意に高かった。		(参照 73)
ウシ (Holstein)	カプセル にして経 口投与、 4 週間、 3 頭/群	0、 10、 30、 100		・30 μg/kg 飼料投与群以上で投与後 1 日目か ら乳中に AFM1 が認められた。 ・AFB1 投与期間 2～28 日に経時的な増加は みられなかった。 ・投与終了後 6～7 日目で AFM1 はすべての 群で認められなかった。	10	(参照 74)
ヒツジ	トウモロ コシ粉に 混ぜて経 口投与、 14 日、 4 頭/群		0、 32、 64、 128 μg/頭/日	・投与後 12 時間目より AFM1 が乳に認めら れ、144 時間目に最高濃度となった後減少 し、各々の投与群で 0.031、0.095 及び 0.166 μg/kg と、一定濃度になった。 ・AFB1 投与量と乳中 AFM1 濃度は相関し た。 ・AFB1 から乳中 AFM1 への移行率は投与量 に関係なく、平均 0.112±0.011% であっ た。 ・投与終了後、3 日目には乳中に AFM1 は検 出できなかった (LOQ : 0.015 μg/kg) 。	32	(参照 75)
ヒツジ	ペレット にして経 口投与、 7 日、 5 頭/群		0、 32、 64、 128 μg/頭/日	・乳中の AFM1 濃度試験開始後 2 日目から 7 日目まで各々の投与群で 184.4、324.7、 596.9 ng/kg と一定状態となった。 ・乳中 AFM1 濃度は AFB1 の体重あたり摂取 量と直線的な相関を示した。 ・AFB1 摂取量は移行率に影響しなかった。 ・カードの AFM1 濃度は乳の約 2 倍であっ た。	32	(参照 76)
ヒツジ	混餌投与、 14 日、 6 頭/群	0.38(対 照群)、 1.13、 2.3、 5.03 μg/kg		・投与 1 日目よりすべての用量で乳に AFM1 が認められた。乳中の AFM1 濃度は 3 日 目まで上昇し、一定となった。 ・AFB1 から AFM1 への移行率は、1.13、2.3 及び 5.03 μg/kg AFB1 摂取群で各々 2.90、 1.90 及び 1.30% であった。	1.13	(参照 79)

②臓器・組織中のアフラトキシン

a. ウシ

ウシ（品種不明、1頭/群）に10、50、250又は1,250 µg/kg 飼料の精製 AFB1（1日摂取量0.5、0.25、1.34又は7.31 mg/頭）を14日間経口投与して、各組織におけるアフラトキシンの残留が調べられた。1,250 µg/kg 飼料の AFB1 を摂取したウシの組織中に残留する AFB1 及び AFM1 量を測定した結果、肝臓に 0.09 ± 0.02 及び 0.16 ± 0.06 µg/kg、腎臓に 0.22 ± 0.05 及び 0.72 ± 0.13 µg/kg、脾臓に AFB1 が 0.17 ± 0.02 µg/kg、胆嚢に AFB1 が 0.26 ± 0.06 µg/kg 並びに乳腺に AFM1 が 0.27 ± 0.06 µg/kg 認められた。脳、心臓、膵臓、脂肪及び骨格筋からは AFB1 及び AFM1 は検出されなかった。（参照 24）

ウシ（Holstein-Friesian、5頭/群）に AFB1 及び AFB2 に汚染された自然汚染トウモロコシを含む飼料（350～450 µg/kg 飼料の AFB1）を17.5週間投与し、肝臓、心臓、筋肉、腎臓、膵臓及び肺における AFB1 及び AFM1 の残留が調べられた。AFB1 及び AFM1 の残留量は、肝臓に 0.37 及び 1.07 µg/kg、腎臓に 0.09 及び 4.82 µg/kg であった。他の組織における残留は、AFB1 が 0.014 µg/kg 以下、AFM1 が 0.29 µg/kg 以下であった。（参照 34）

ウシ（Holstein、2頭）に人工汚染米より抽出された AFB1 が 0.5 mg/kg 体重（300 mg/頭^(注9)）の用量で単回投与された。投与後1時間から乳、血漿及び赤血球中に AFL、AFB1 及び AFM1 が認められ、12～60時間後に最高値となった。投与12時間後のそれらの濃度比は1:10:100であった。2頭ともに投与翌日には元気消失し、1頭は60時間以内に死亡した。このウシの肝臓、腎臓、尿、胆嚢及び胃内容物の AFB1 濃度はそれぞれ 5.1、3.3、4.1、1.6 及び 320 ng/kg、AFM1 の濃度はそれぞれ 4.3、20、37、16 及び 8.6 ng/kg 並びに AFL の濃度はそれぞれ 0.88、2.6、0.10、0.36 及び 4.9 ng/kg であった。（参照 68）

ウシ（Hereford-Angus、10頭/群）に人工汚染米を用いて0、60、300又は600 µg/kg 飼料の AFB1 を155日間混餌投与し、投与終了後に回復期間として2週間観察する移行試験が実施された。肝臓、脂肪及び筋肉は6週間ごとに生検採取され、AFB1 及び AFM1 の残留が調べられた。肝臓において AFB1 及び AFM1 が認められ、106日目にすべての投与群で最高濃度となった。600 µg/kg 投与群の AFB1 及び AFM1 の最高濃度は、それぞれ 0.92 µg/kg 及び 2.76 µg/kg であった。脂肪及び筋肉に残留は認められなかった。回復期間後の残留は AFB1 及び AFM1 ともに認められなかった（定量下限：0.25 µg/kg）。（参照 80）

ウシ（3頭/群）に4週間、10、30又は100 µg/kg 飼料に相当する AFB1 を投与する移行試験が実施された。AFB1 は、カプセルに収容し、少量の飼料と混合し

(注9) 実験に用いられたのは 600 kg の牛であったことより事務局換算。

て投与された。また、ウシ(3頭)に4週間 100 µg/kg 飼料の AFB1 を同様に混餌投与し、投与終了後、7日間観察された。AFB1 投与終了日において、AFB1 は筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓、いずれの組織でも検出されなかった。AFB1 の定量下限は 0.3 µg/kg であった。AFM1 は、肝臓及び腎臓に検出され、肝臓では AFB1 100 µg/kg 投与群の3頭中1頭に 0.33 µg/kg 及び2頭に定量下限未満(定量下限: 0.3 µg/kg) 並びに腎臓では 30 µg/kg 投与群以上で検出された。30 µg/kg 及び 100 µg/kg 投与群の AFM1 残留濃度平均は、それぞれ 0.57 及び 1.530 µg/kg であった。筋肉及び脂肪に AFM1 は検出されなかった。AFB1 投与終了後7日の臓器及び組織からは AFM1 は検出されなかった。(参照 74)

b. ブタ

ブタ (Duroc-Yorkshire 交雑種、去勢雄、4頭/群) に精製 AFB1、AFB2、AFG1 及び AFG2 を同時に21日間混餌投与し、最終投与から約16時間後にと殺して、組織におけるアフラトキシンの残留が調べられた。投与量はそれぞれ 662、273、300 及び 285 µg/kg 飼料で、1.15、0.48、0.52 及び 0.49 mg/頭/日に相当した。AFB1、AFB2 及び AFM1 の残留は、肝臓にそれぞれ 0.07、0.04 及び 0.12 µg/kg、心臓にそれぞれ 0.41、0.07 及び 0.18 µg/kg、筋肉にそれぞれ 0.07、0.02 及び 0.07 µg/kg 認められ、腎臓に AFB1 及び AFB2 がそれぞれ 0.27 及び 0.17 µg/kg、脾臓にそれぞれ 0.07 及び 0.02 µg/kg 認められた。AFG1 及び AFG2 は検出されなかった。(参照 81)

ブタ (Yorkshire-Hampshire-Duroc 交雑種、去勢雄、8頭/群) に 41、341、866 又は 1,253 µg/kg 飼料の精製 AFB1 を含む飼料を3週間給餌し、回復期間における残留が調べられた。AFB1 投与終了後0、1、2 及び4日目の回復期間に各2頭ずつと殺され、肝臓、腎臓、筋肉中の AFB1 及び AFM1 が測定された。0日では AFB1 が 866 µg/kg 飼料以上の群で肝臓に、また 1,253 µg/kg 飼料投与群で腎臓に認められた。AFB1 は回復期間1日目には検出されなかった。AFM1 は、回復期間0日目にすべての投与群の肝臓及び腎臓に認められ、866 µg/kg 飼料以上の群では、それぞれ2日目及び4日目には検出されなくなった(検出限界 0.1 µg/kg)。(参照 82)

ブタ (品種及び性別不明、16頭/群) にアフラトキシンの自然汚染された飼料を42日間投与し、組織における残留が調べられた。飼料中の AFB1 及び AFB2 濃度は 551 及び 335 µg/kg 飼料であった。最終投与13~14時間後並びに回復期間1、2 及び4日目に4頭ずつと殺し、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、血液及び筋肉の AFB1、AFB2、AFM1 及び AFM2 の濃度が測定された。最終投与後には肝臓及び腎臓でアフラトキシンの濃度が比較的高く、AFB1、AFB2、AFM1 及び AFM2 は肝臓でそれぞれ 1.08、1.04、0.26 及び 1.04 µg/kg、腎臓で 0.81、1.17、0.68

及び 1.04 µg/kg 並びに筋肉では 0.36、0.29、0.05 及び 0.03 µg/kg であった。残留濃度は血液で最も低かった。回復期間 1 日目にはすべての組織でアフラトキシンの残留濃度が減少した。2 日目には 6 匹中 1 匹の組織中に痕跡程度の AFB1 及び AFB2 (0.05 µg/kg 未満) が認められたが、4 日目にはすべての組織で検出されなかった (AFB1、AFM1 共に定量下限 0.1 µg/kg)。(参照 83)

ブタ (交雑種、性別不明、10 頭/群) に 10 週間、自然汚染されたトウモロコシ由来の総アフラトキシン (AFB1、AFB2、AFG1、及び AFG2) を 0、400 及び 800 µg/kg 飼料の用量 (AFB1 はそれぞれ 0、300 及び 600 µg/kg 飼料、AFB2 は 56 及び 112 µg/kg 飼料、AFG1 は 40 及び 80 µg/kg 飼料並びに AFG2 は 4 及び 8 µg/kg 飼料に相当) で混餌投与し、肝臓、腎臓及び筋肉における AFB1、AFB2、AFG1、AFG2 及び AFM1 濃度が測定された。肝臓及び腎臓ではすべての投与群で用量依存的に AFB1、AFB2 及び AFM1 が認められ、総アフラトキシン 400 µg/kg 飼料投与群で肝臓に AFB1、AFB2 及び AFM1 がそれぞれ 0.51、0.03 及び 0.58 µg/kg、腎臓にそれぞれ 0.20、0.02 及び 0.61 µg/kg 認められた。筋肉には 800 µg/kg 飼料投与群で AFB1 及び AFM1 がそれぞれ 0.19 及び 0.45 µg/kg 認められたが、400 µg/kg 飼料投与群ではいずれも検出されなかった。AFG1 は総アフラトキシン 400 µg/kg 飼料投与群で肝臓に 0.31 µg/kg 認められたが、800 µg/kg 飼料投与群では検出されなかった。AFG2 は、いずれの投与群においても組織中に検出されなかった。更に、同じ自然汚染アフラトキシンを米粉と水に混合し、総アフラトキシン 1.2 mg/kg 体重の用量 (AFB1 及び AFG1 の米粉中濃度は 972 及び 228 ng/g であり、AFB2 及び AFG2 は痕跡濃度) でブタ (8 頭/群) に単回経口投与し、12 時間後に 1 頭、24、48 及び 72 時間後に 2 頭ずつと殺して各組織におけるアフラトキシン濃度の減衰が調べられた。最高濃度となったのは肝臓で AFB1 及び AFB2 が投与 12 時間後にそれぞれ 9.00 及び 0.64 µg/kg、AFM1 及び AFG1 が 24 時間後にそれぞれ 5.17~16.80 µg/kg 及び 0.11~0.53 µg/kg であった。腎臓では投与 12 時間後に AFB1 及び AFG1 がそれぞれ 3.80 及び 0.60 µg/kg であり、AFM1 及び AFB2 が投与後 24 時間後にそれぞれ 2.10~4.10 µg/kg 及び 0.08~1.52 µg/kg であった。筋肉では 48 時間後まで AFB1、AFB2 及び AFM1 が検出されたが、72 時間後には検出されなかった。(参照 84)

ブタ (品種、性別不明、20 頭/群) に自然汚染飼料を 14 日間投与し、投与終了後、0 日、2 日、3 日及び 5 日目に 5 頭ずつと殺して組織での残留試験が実施された。飼料中の AFB1、AFB2、AFG1 及び AFG2 の濃度はそれぞれ 400、36、220 及び 25 µg/kg 飼料であり、ブタの飼料摂取量は一日約 3.5 kg、AFB1 摂取量は約 15 µg/kg 体重であった。投与終了後、0 日目において肝臓には 0.15~0.68 µg/kg の AFB1、0.51~1.70 µg/kg の AFM1 及び 0.01~0.02 µg/kg の AFL が認められた。腎臓には AFL は認められず、5 匹中 2 匹に 0.06 又は 0.13 µg/kg の

AFB1 及び投与群すべてに 1.10~2.63 $\mu\text{g/kg}$ の AFM1 が認められた。5 頭中 2 頭の筋肉には、0.04 $\mu\text{g/kg}$ の AFB1 のみ認められた。検出限界は AFB1、AFM1 及び AFL においてそれぞれ 0.03、0.05 及び 0.01 $\mu\text{g/kg}$ であった。投与終了後 2 日目の 1 頭の肝臓に AFB1 が検出されたが、投与終了後 24 時間以降のその他すべての組織にアフラトキシンは認められなかった。(参照 85)

ブタ (交雑種、性別不明、5 頭/群) に 524 $\mu\text{g/kg}$ 飼料の AFB1 (90%が AFB1、10%が AFB2) を 35 日間混餌投与して、組織における残留試験が実施された。AFB1、AFB2 及び AFM1 は検査されたすべての組織に認められ、肝臓でそれぞれ 0.484、0.053 及び 1.479 $\mu\text{g/kg}$ 、腎臓でそれぞれ 0.681、0.138 及び 3.132 $\mu\text{g/kg}$ 、筋肉でそれぞれ 0.210、0.206 及び 0.027 $\mu\text{g/kg}$ であった。脂肪組織では AFB1 及び AFM1 がそれぞれ 0.030 及び 0.010 $\mu\text{g/kg}$ であった。(参照 86)

ブタ (LW・D 種、雌、3 頭/群) に 4 週間 10、30 又は 100 $\mu\text{g/kg}$ 飼料の精製 AFB1 が混餌投与され、アフラトキシンの組織残留が調べられた。更に、ブタ (3 頭) に 4 週間 100 $\mu\text{g/kg}$ 飼料の AFB1 を投与し、投与終了後、回復期間として 7 日間観察された。筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に AFB1 及び AFM1 は検出されなかった。定量下限は 0.3 $\mu\text{g/kg}$ であった。(参照 74)

c. トリ

採卵鶏 (9 羽/群) に人工汚染米由来の AFB1 を 8 mg/kg 飼料の用量で 7 日間混餌投与し、投与終了後、回復期間として 7 日後まで飼育され、鶏卵、肝臓、腎臓、筋肉、卵巣及び血液中の AFB1、AFM1 及び AFL が調べられた。人工汚染米のアフラトキシン組成は AFB1 80%、AFG1 20% 及び AFB2 と AFG2 1% であった。鶏卵には、投与開始 1 日後に AFB1 及び AFL が 0.02~0.03 $\mu\text{g/kg}$ とほぼ同じ濃度で認められ、4~5 日後には AFB1 及び AFL とともに 0.2 $\mu\text{g/kg}$ と最高値となり、その後、AFB1 摂取期間中の濃度は一定の値となった。AFB1 の投与を終了すると鶏卵中の残留は急減し、7 日間の回復期間の後には、鶏卵には 0.01 $\mu\text{g/kg}$ の AFL のみ認められた。AFM1 は鶏卵中には検出されなかった (定量下限: 0.04 $\mu\text{g/kg}$)。AFB1 投与終了直後に、肝臓と卵巣に AFB1 及び AFL が、腎臓に AFB1、AFM1 及び AFL が認められた。筋肉には AFL のみ及び血液には AFB1 のみ認められた。投与した AFB1 量に対する AFB1 及びその代謝物の組織への移行は平均 0.0031% で、移行が多かったのは鶏卵と筋肉であった。(参照 87)

ブロイラー (36 羽/群) に 2,057 $\mu\text{g/kg}$ 飼料の AFB1 及び 1,323 $\mu\text{g/kg}$ 飼料の AFB2 を 5 週間混餌投与し、最終投与 3 時間後及び回復期間として最終投与から 16 日間、組織中の AFB1、AFM1、AFB2 及び AFM2 の残留が調べられた。5 週間のアフラトキシン投与により、肝臓、腎臓及び筋胃に AFB1、AFM1、AFB2 及び AFM2 が高い濃度で認められたが、筋胃には実験過程で組織外のアフラト

キシンが混入した可能性があると考えられた。肝臓中のアフラトキシン又はそれらの代謝物の残留濃度を各々1とした場合の飼料中アフラトキシン濃度比^(注10)は、AFB1、AFM1、AFB2 及び AFM2 がそれぞれ 12,100、34,283、13,228 及び 583、同様に腎臓における濃度比は、AFB1、AFM1、AFB2 及び AFM2 がそれぞれ 41,140、20,570、26,456 及び 639 であった。もも肉及び胸肉へのアフラトキシン移行は少なく、最終投与 3 時間後で AFB1 が 0.16 µg/kg 以下、AFB2 と AFM1 が 0.06 µg/kg 以下及び AFM2 が 0.01 µg/kg 以下であった。(参照 88)

採卵鶏(8羽/群)に 3,310 µg/kg 飼料の AFB1 及び 1,680 µg/kg 飼料の AFB2(詳細不明)を 4 週間混餌投与して鶏卵における残留が調べられた。鶏卵の AFB1 は 2 日目から検出され、4～5 日目には平均 0.04～0.05 µg/kg と、最高濃度となり、投与期間中はほぼ一定の濃度で推移した。投与終了後は速やかに減少し、回復期間 4 日目には検出されなかった。投与期間中 AFM1 も検出された(平均 0～0.02 µg/kg)が、AFB1 の濃度に比較すると少なかった。また、AFB2 と AFM2 の平均は痕跡～0.04 µg/kg、AFB2a の平均は 0.02～0.09 µg/kg 検出された。(参照 89)

採卵鶏(8羽/群)に 3,310 µg/kg 飼料の AFB1 及び 1,680 µg/kg 飼料の AFB2(詳細不明)を 4 週間混餌投与して各組織の AFB1、AFB2、AFM1、AFM2 及び AFB2a が測定された。高い残留が認められたのは、筋胃 (AFB1: 0.67 µg/kg)、腎臓 (AFB1: 0.49、AFB2a: 2.12 µg/kg) 及び肝臓 (AFB1: 0.2、AFB2a: 1.52 µg/kg) であった。回復期間 2 日目には心臓及び脾臓に、8 日目には胸肉、もも肉、筋胃 及び 卵巣に、16 日目には腎臓及び血液にアフラトキシンは認められなかった(検出限界 0.01 µg/kg)。(参照 90)

ブロイラー(雄、100羽/群)及び採卵鶏(71羽/群)に 36～169 日間、精製 AFB1 を 50 µg/kg 飼料の用量で混餌投与し、肝臓、腎臓、胸肉、もも肉、胸の皮及び脂肪組織の AFB1、AFM1、AFL 及び AFB2 が測定された。AFB1 代謝物のうち濃度が高かったのは肝臓の AFL 濃度で、36 日目のブロイラーで 1.10 µg/kg 及び 169 日目の採卵鶏で 0.60 µg/kg であった。AFB1 の濃度が高かったのは 169 日目の採卵鶏で、胸の皮に 0.12 µg/kg、及び AFM1 の濃度が高かったのは 64 日目のブロイラーで、脂肪組織に 0.70 µg/kg であった。(参照 91)

採卵鶏(24羽/群)に人工汚染米よりメタノール抽出された AFB1 を 0、100、300 及び 500 µg/kg 飼料の用量で 8 週間混餌投与して鶏卵における残留が調べられた。500 µg/kg 飼料投与群のみ AFB1 が鶏卵に 0.05～0.16 µg/kg 認められ、平

(注10) 組織中 AFB1 及び AFM1 は、飼料中 AFB1 に由来するので、それぞれの組織中残留濃度に対する飼料中 AFB1 濃度の割合、同様に組織中 AFB2 及び AFM2 は、それぞれの組織中残留濃度に対する飼料中 AFB2 濃度の割合。

均は 0.1 µg/kg であった。飼料中 AFB1 濃度と鶏卵中 AFB1 濃度の比は 5,000:1 であった。(参照 92)

採卵鶏(12羽/群)に 500 µg/kg 飼料の滅菌したアフラトキシン培養液(AFB1、AFB2、AFG1 及び AFG2) を 12 ヶ月間混餌投与して鶏卵における残留が調べられた。卵の総アフラトキシンは、2、4、6、8、10 及び 12 ヶ月でそれぞれ 6.8、9.7、14.4、16.8、17.6 及び 18.2 µg/kg であった。(参照 93)

採卵鶏(12羽)、ブロイラー(12羽)、アヒル(12羽)及びウズラ(40羽)に人工汚染トウモロコシ由来の AFB1 を 3 mg/kg 飼料の用量で 7 日間混餌投与して組織及び卵への移行が調べられた。ウズラでは肝臓に 8 日目又は 11 日目に AFB1 が 7.83 ± 0.49 µg/kg 又は 3.54 ± 0.23 µg/kg 認められ、組織 AFB1 残留濃度に対する飼料中 AFB1 濃度比は、383 であった。組織 AFB1 残留濃度に対する飼料中 AFB1 濃度比は、採卵鶏、ブロイラー及びアヒルの肝臓では 5,769 以上、卵では鶏卵がアヒル及びウズラの卵より高く、卵黄で 4,615 及び卵白で 3,846 であった。筋肉中の AFB1 はウズラでのみ認められた。(参照 94)

採卵鶏(24羽/群)に 2,500 µg/kg 飼料の精製 AFB1 を 4 週間混餌投与した結果、肝臓に 2.2 ± 0.82 µg/kg の AFB1 が検出された。(参照 95)

採卵鶏(24羽/群)に 0 又は 2,500 µg/kg 飼料の精製 AFB1 を 4 週間混餌投与し、アフラトキシンの残留が調べられた。AFB1 投与群の肝臓に 4.13 ± 1.95 µg/kg の AFB1 が検出された。鶏卵には AFB1、AFM1 共に検出されなかった。鶏卵における検出限界は、AFB1 及び AFM1 でそれぞれ 0.5 µg/kg 及び 0.01 µg/kg であった。(参照 96)

採卵鶏(36羽/群)に 0、2,500、3,130 及び 3,910 µg/kg 飼料の AFB1 (詳細不明)が 39 週間混餌投与され、胸肉及び鶏卵の AFB1 残留が調べられた。2,500、3,130 及び 3,910 µg/kg 飼料の AFB1 摂取群では鶏卵にそれぞれ 1.43、1.39、1.63 µg/kg 及び胸肉にそれぞれ 18.00、25.67、25.70 µg/kg の AFB1 が認められた。(参照 97)

7 日齢、14 日齢及び 28 日齢のブロイラー(80羽/群)に人工汚染米を用いて 0、1,600、3,200 又は 6,400 µg/kg 飼料の用量で AFB1 を 7 日間混餌投与し、投与終了後、回復期間として 42~43 日齢となるまで飼育して肝臓及び筋肉における AFB1 残留への日齢の影響が調べられた。AFB1 の残留が最も顕著に認められたのは 7 日齢ブロイラーの 6,400 µg/kg 飼料投与群であり、投与 2 日目から肝臓に AFB1 が認められた。肝臓及び筋肉における AFB1 の最高値は投与 7 日目にそれぞれ 6.97 ± 0.08 µg/kg 及び 3.27 ± 0.05 µg/kg であった。投与終了後の回復期間に残留が長く認められたのも 7 日齢 6,400 µg/kg 投与群であったが、投与後 35 日目には検出されなかった(検出限界 0.01 µg/kg)。(参照 98)

採卵鶏(白色レグホン系、6羽/群)に 4 週間 10、30 又は 100 µg/kg 飼料の AFB1

が混餌投与された。また、採卵鶏(6羽)に4週間 100 µg/kg 飼料の AFB1 を投与し、投与停止後、回復期間として7日間観察された。筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における残留が調べられたが、いずれの部位からも AFB1 は検出されなかった。AFB1 投与期間中及び回復期間の鶏卵に AFM1、AFB1 共に検出されなかった。定量下限は 0.3 µg/kg であった。(参照 74)

ニホンウズラ(64羽/群)に0、25、50又は100 µg/kg の精製 AFB1 が90日間混餌投与され、卵のアフラトキシン残留が調べられた。飼料中 AFB1 と AFB2 の比は10:1であった。投与期間1〜7日目の間は毎日並びに10、20、30、60及び90日目にそれぞれ32個の卵中のアフラトキシン含量が調べられた。25 µg/kg 投与群では5、10、20、60及び90日目の卵に AFM1 が認められ、平均濃度は 0.07 ± 0.04 µg/kg であった。50 µg/kg 投与群では30及び90日目を除く10日目以降、100 µg/kg 投与群では10日目以降の卵に AFM1 が認められ平均濃度はそれぞれ 0.07 ± 0.05 及び 0.15 ± 0.15 µg/kg であった。全投与群で平均 0.03〜0.04 µg/kg の AFB1、平均 0.01〜0.02 µg/kg の AFL 及び平均 0.02〜0.30 µg/kg の AFB2a が認められた。(参照 99)

③飼料中アフラトキシンと畜産物残留のまとめ

AFB1 以外の飼料中アフラトキシン (AFB2、AFG1 及び AFG2) については、家畜における吸収、代謝及び排泄、並びに代謝物の毒性等に関する入手可能な知見が限られていた。しかしながら、飼料中のアフラトキシン汚染において、アフラトキシン中に占める割合が多いのが AFB1 であることより、畜産物を介してヒトの健康に影響を及ぼす可能性が高いのは、飼料中アフラトキシンのうち AFB1 と考えられた。

飼料中の AFB1 と畜産物中のアフラトキシン残留について、Park らは、1985 年までに公表されたデータを基に、動物が摂取した飼料中アフラトキシン濃度と、乳を含めた食用組織に残留するアフラトキシン濃度比（（飼料中 AFB1 濃度）/（組織中 AFB1 あるいは AFM1 濃度））を比較した。表9に示したように、アフラトキシンの移行が多い畜産物は乳であり、乳には AFB1 の代謝物である AFM1 が認められた。また、AFB1 についてはウシやトリよりブタの肝臓中に残留がやや多い傾向があった。Park らは、飼料中 AFB1 濃度と組織中 AFB1 あるいはその代謝物濃度に明らかな相関は認められないが、飼料中の AFB1 が 20 µg/kg 以下であれば、食用の肉、乳及び卵での AFB1 及びその代謝物は検出限界（>0.1 µg/kg、測定対象によって異なる）未満となると考察している。(参照 62)

表 9 飼料濃度と食用組織に残留するアフラトキシン濃度の割合

動物	組織	アフラトキシン	飼料中 AFB1 濃度／組織中 当該アフラトキシン濃度*1
肉用牛	肝臓	AFB1	14,000
乳用牛	乳	AFM1	75
		AFL	195,000
ブタ	肝臓	AFB1	800
採卵鶏	卵	AFB1	2,200
ブロイラー	肝臓	AFB1	1,200

*1：飼料中 AFB1 濃度を対象組織における当該アフラトキシン濃度で除した数値(参照 62)

1986 年以降に報告された AFB1 移行試験（III、4（1）②参照）より、移行が認められている結果について、同様にアフラトキシン濃度比（（飼料中 AFB1 濃度）／（組織中 AFB1 あるいは AFB1 代謝物濃度））を試算した。組織間におけるアフラトキシン残留を比較すると、肝臓、腎臓及び乳に比較的多く認められた。1986 年以降の移行試験の結果のうち濃度比の最高値は、肝臓では AFB1 がウシにおいて 200（31 頁(参照 80)）及び AFM1 が同じくウシにおいて 140（31 頁(参照 80)）、AFL がトリにおいて 50（35 頁(参照 91)）、腎臓では、AFB1 がトリにおいて 600（35 頁(参照 91)）、AFM1 がウシにおいて 60（31 頁(参照 74)）、ウシの乳中では AFB1 が 1400 及び AFM1 が 40（31 頁(参照 74)）であった。

以上のように、これまでに各種家畜・家きんへの AFB1 汚染飼料の投与実験により求められた飼料中 AFB1 濃度に対する AFB1 代謝物の鶏卵を含む組織等における残留濃度の割合のうち最少の値は、ウシの乳中 AFM1（濃度比 40）に認められている。飼料中 AFB1 濃度と乳中 AFM1 濃度に関する実験データより、ウシの AFB1 摂取量の増加に伴い、乳中 AFM1 濃度が増加することが示されており、飼料の AFB1 汚染を抑制することによって乳中 AFM1 濃度を低下させることができるものと考えられる。

乳中 AFM1 の他には、ニワトリの肝臓における AFL 濃度（濃度比 50）及びウシの腎臓における AFM1（濃度比 60）への移行の割合が比較的大きい。このニワトリ肝臓の濃度比 50 と仮定しても、配合飼料中の AFB1 濃度が現行の指導基準 0.02 mg/kg ^(注11) 以下のもとでは、ニワトリ肝臓の AFL 残留濃度は $0.4 \mu\text{g/kg}$ 以下と推定される。また、その他の家畜及び家きん組織における代謝物について

(注11) 配合飼料（牛用（ほ乳期子牛用と乳用牛用を除く）、豚用（ほ乳期子豚用を除く）、鶏用（幼すう及びブロイラー前期用を除く）、うずら用）の指導基準。7 頁参照。

も、配合飼料中の AFB1 濃度が現行の指導基準 0.02 mg/kg 又は 0.01 mg/kg (乳用牛用等) 以下のもとでは、残留濃度が 0.4 µg/kg を下回るものと推定される。これら AFB1 代謝物は AFB1 より毒性が弱いと考えられること (Ⅲ. 2. (2) 参照) 及び AFB1 代謝物の組織残留濃度は食品の総アフラトキシン (AFB1、AFB2、AFG1 及び AFG2 の総和) の規制値 10 µg/kg を大きく下回ることを勘案すると、現在の知見から予想できる最悪の場合を仮定しても、飼料中 AFB1 濃度が現行の指導基準値以下であれば、組織中の AFB1 代謝物残留によるヒトの健康影響の可能性は極めて低いと考えられた。

一方、乳へは摂取された AFB1 の代謝物である AFM1 が認められている。従って、毒性の観点から、食品となる畜産物を介してヒトの健康に影響する可能性が懸念されるのは乳中の AFM1 であると考えられた。(なお、食品中の総アフラトキシン (AFB1、AFB2、AFG1 及び AFG2 の総和) については、総アフラトキシン評価書において評価を行っている。)

(2) 乳の製造・加工・保存による AFM1 の挙動・消長

AFM1 は、加熱、乾燥等の乳製品製造過程で減少せず、チーズの製造過程で濃縮されることが報告されている。

①加熱又は冷却処理

低温殺菌や直火加熱乳 (3～4 時間) などの加熱処理により乳製品中の AFM1 含有量は変化しなかった。

冷却又は凍結保存中の AFM1 の安定性の研究では、結果にばらつきはあるが、汚染した乳及び他の乳製品を冷凍で数ヶ月保存しても AFM1 含有量に影響はなかった。ケフィア^(注12)やヨーグルトなどの発酵乳製品の製造でも AFM1 含有量は、減少しなかった。(参照 20, 100)

②乾燥処理

AFM1 含有量について加熱乾燥 (スプレー又はローラー) 及び凍結乾燥による水分除去の効果に関するいくつかの調査結果が公表されている。これらの濃縮工程により AFM1 の大きな減少が報告されたが、一方、牛乳の濃縮では、AFM1 はほとんど減少しないという報告もある。(参照 20, 100)

③その他の加工処理

脱脂乳では、残留する AFM1 量に減少はみられなかった。

(注12) コーカサス地方を起源とする発酵乳の一種。

乳を凝乳酵素であるレンネットで処理して凝固したカゼイン分画並びに凝固物を除いた乳清（ホエイ）中のたん白質分画及び非たん白質分画の3分画をそれぞれアヒルに投与した結果、アヒルに対して毒性が認められたのはカゼイン分画であった。(参照 10)

チーズの製造において、乳を圧搾して分離したカゼイン分画であるカードへ加工する最初の工程^(注13)の後、カードの AFM1 含有量はホエイより高濃度であった。ホエイ及びカード中の AFM1 含有量の合計は原乳中とおおむね同じであり、この工程における AFM1 量の変化は認められなかった。カードから作るチーズでは、原乳より AFM1 が濃縮していることが示された。乳中の AFM1 濃度をチーズ中濃度で割り、濃縮係数として表すと、ソフトチーズで 2.5~3.3、ハードチーズで 3.9~5.8 であった。チーズ製造の第二段階である熟成中のカードでは、AFM1 の安定性に相違はあったものの、分解はみられなかった。(参照 20, 100)

牛乳からチーズへの AFM1 移行を調べる目的で、AFM1 を添加した原料乳、当該原料乳を用いてチーズを製造した際に排出されたホエイ及び完成したゴーダチーズについて AFM1 濃度が測定された。ホエイ溶液中に $48.56 \pm 3.28 \%$ 、ゴーダチーズ中に $42.58 \pm 2.08 \%$ が移行し、 $91.14 \pm 5.02 \%$ が回収された。また、AFM1 の添加量によりばらつきがあるものの、AFM1 はチーズの熟成によりおおむね 250~300% に濃縮された。(参照 101, 102)

5. 諸外国等における評価

(1) 国際がん研究機関 (IARC)

IARC では、1993 年に AFM1 の発がん性に関する評価を行っている。

その結果、ヒトにおいて AFM1 の発がん性は証拠不十分であるが、実験動物を用いた AFM1 の発がん性は十分な証拠があるとされた。AFM1 については、*in vitro* における試験において変異原性が示されたこと、及び構造活性が AFB1 に似ていることが根拠とされ、結論として、AFM1 はヒトに対して発がん性の可能性があるとされている (IARC 発がん性分類のグループ 2B)。(参照 21)

(2) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

JECFA は、1998 年に行ったアフラトキシンの評価の中で、AFM1 の毒性は AFB1 と同様のメカニズムで生じ、ニジマス及びラットの比較試験から肝臓における発がん性の作用強度について、AFM1 は AFB1 と比べて約一桁作用が弱い

(注13) 一般的に、チーズを作る最初の工程では、まず、乳に乳酸菌及び凝乳酵素を加え凝固させる。この固まったものがカード（凝固乳）である。カードを切断し、更に攪拌、加熱、圧搾機にかけて水分（ホエイ）をしぼり、圧搾されたカード（チーズの原型）となる。

と推定することが可能であるとしている(参照 18)。

その後、JECFA は 2001 年に AFM1 の評価を行い、AFM1 及び AFB1 のラットを用いた発がん性試験(参照 5, 50)における肝細胞癌の発生を指標として AFM1 と AFB1 の発がんリスクを比較し、AFB1 の発がんリスクは AFM1 のおよそ 10 倍と推計した。ヒトにおいて、AFM1 摂取量、B 型肝炎ウイルス (HBV) 又は C 型肝炎ウイルス暴露及び肝臓癌の用量反応関係についての適切な疫学研究は存在しない。しかし、AFM1 は AFB1 の代謝物であり、AFB1 と同じメカニズムでげっ歯類に肝臓癌を誘発することより、ヒトにおける HBV 感染の発がんへの影響も AFM1 は AFB1 と同等と仮定して、JECFA では、体重 1 kg あたり 1 ng/日の用量で生涯にわたり AFM1 に経口暴露した場合の HBV 感染を考慮した発がんリスクが推定された。その結果、B 型肝炎ウイルス抗原 (HBsAg) 陰性者で 0.001 人/100,000 人/年/ng/kg 体重/日、HBsAg 陽性者で 0.03 人/100,000 人/年/ng/kg 体重/日となった。具体的には、HVB 罹患率 P であるヒト集団におけるアフラトキシン M1 の平均的発がん率は、以下の式で得られる。

$$\text{発がん率(人/年/10 万人/ng AFM1/kg 体重/日)}^{(\text{注}14)} = 0.001 \times (1-P) + 0.03 \times P$$

また、JECFA では、乳中 AFM1 の最大残留量として 0.05 と 0.5 µg/kg における発がんリスクの差を推定している。HBsAg 陽性率が 1%、5%又は 25%の集団を仮定して、乳消費量の多い欧州型食事をもとに摂取するすべての乳製品がそれぞれの最大残留量上限まで汚染されているワーストケースを想定して発がんリスクを推定し、比較した結果、推定発がんリスクの差異は非常に小さいとされた。(参照 20)

JECFA は、AFM1 は AFB1 の代謝物であることより、乳中の AFM1 を制御する最も有効な手段は、乳用牛用飼料中の AFB1 量を制御することであるとしている。

(3) 欧州食品安全機関 (EFSA)

EC の食品科学委員会 (SCF) は 1996 年にアフラトキシンに関する意見書を、また EFSA では、2004 年に飼料中の AFB1 の評価に関する意見書を公表し、AFM1 は遺伝毒性が関与する発がん物質である十分な証拠があり、その発がん性は AFB1 の約 1/10 と推察している。EFSA では、飼料中 AFB1 と乳中 AFM1 濃度の関連について、Pettersson の一次回帰モデルに基づいて、飼料中 AFB1 から乳中 AFM1 への移行は、現行の飼料中 AFB1 の規制下において最悪の場合を

(注14) 体重 1kg 当り AFM1 1ng を毎日摂取した場合、1 年間にがんを発生する 10 万人当りの人数。

考慮すると、乳中 AFM1 濃度が規制値を超える可能性は無視できないものの、規制値を超えることは考えにくいとされた。

EU の汚染実態調査結果では、乳中の AFM1 濃度は一般に低い値であった。EFSA では、AFM1 の摂取量は合理的に達成可能な範囲でできる限り低くすべきであり、AFM1 汚染を低く抑えるのに飼料中 AFB1 の規制は有効であるとしている。(参照 13)

6. 暴露状況

(1) 汚染実態

①飼料のアフラトキシン汚染実態

日本の飼料のアフラトキシン汚染実態については、独立行政法人農林水産消費安全技術センター (FAMIC) により、飼料原料及び配合飼料中アフラトキシンのモニタリングが実施されている。1989～2011 年度の AFB1 モニタリング結果を表 10 及び参考資料 1 に示した。飼料穀物は国内ではほとんど生産されていない。輸入飼料原料のサンプリングは港湾サイロで、配合飼料は飼料工場で、それぞれロットを代表するように実施された^(注15)。各年度の平均は、AFB1 が測定された検体における平均であり、定量下限値以下の検体は含まれていない。定量限界は、1989～2000 年度 は 1 µg/kg (LC 法)、2001～2005 年度 は 0.5 µg/kg (LC 法) 及び 2006～2011 年度は 0.5 又は 1 µg/kg (LC 法又は LC/MS/MS 法) であった。

当該検査の結果、1989 年から 2011 年まで、配合飼料の主な原料であるトウモロコシでは AFB1 濃度の年間平均が 2～8 µg/kg であった。各年の最大値は 3～81 µg/kg の範囲であり、1989 年、1998 年及び 2002 年にそれぞれ 70、81 及び 68 µg/kg と比較的高く、続いて 1991 年、1992 年、2003 年、2006 年及び 2010 年には 30µg/kg を上回る値であった。検出頻度の平均は 20.2%及びその範囲は 1.8～56.3%で、2006 年以降の検出頻度は 21.6%～56.3%と平均より高い傾向にあった。幼畜及び乳用牛用配合飼料における AFB1 の暫定基準値は、0.01mg/kg とされているところ、1989 年から 2011 年まで配合飼料中の AFB1 平均値は 1～4 µg/kg とほぼ一定であった。各年の最大値は、1～11 µg/kg の範囲であり、2010 年に 11 µg/kg、1989 年、2007 年及び 2009 年に 10 µg/kg、2002 年、2003 年及び 2011 年に 9 µg/kg 並びに 1998 年、1999 年及び 2006 年に 8 µg/kg であった。検出頻度の平均は、16.8%及びその範囲は 0.4%～49.5%で、2006 年以降は 20%～40%であった。幼畜及び乳用牛用を除く成畜用配合飼料については、暫定基準

(注15) 輸入された飼料原料は、港湾背後に立地するサイロ等に一時保管された後、飼料工場で加工され、畜産農家等に届けられる。

値が 0.02 mg/kg とされているが、AFB1 平均値は 1～4 µg/kg であった。各年の最大値は、3～22 µg/kg の範囲であり、高い順に 2008 年 (22 µg/kg)、2010 年 (20 µg/kg)、1998 年 (18 µg/kg)、2003 年 (15 µg/kg) 及び 2004 年 (14 µg/kg) であった。検出頻度は平均 15.0% 及びその範囲は 2.7%～40.0% であり、2003 年が最高であり、2006 年から 2011 年にわたる 6 年間は、継続して 20%～30% と平均より高い検出頻度であった。なお、幼畜及び乳用牛用配合飼料における 2010 年の AFB1 濃度の最大値は 11 µg/kg、成畜用配合飼料における 2008 年の AFB1 濃度の最大値は 22 µg/kg であったが、農林水産省が定める配合飼料に対する AFB1 の指導基準の単位は小数点第 2 位を有効数字とする mg/kg で定められており^(注16)、農林水産省が定める配合飼料に対する AFB1 の指導基準値を超えるものはなかった(参照 103)。しかしながら、近年、AFB1 の検出頻度が上昇傾向にあることに留意する必要がある。

表 10 飼料中の AFB1 汚染実態(1989～2011 年度)

	検体数/年	AFB1 が検出された検体数の割合 (%) / 年	平均値 (µg/kg/ 年)	最大値 (µg/kg)	中央値 (µg/kg)
トウモロコシ	31～250	1.8～56.3	2～8	3～81	0
幼畜・乳用牛用配合飼料	74～232	0.6～49.5	1～4	1～11	0
成畜用配合飼料	131～576	2.7～40.0	1～3	3～22	0

平均値：各年度の AFB1 が測定された飼料における AFB1 濃度の平均値の幅。

最大値：各年度の最大値の幅。

中央値：定量下限値以下をゼロとして、ゼロを含むすべてのデータを大小の順に並べた時の中央の値。

農林水産省資料を基に事務局作成

AFB1 を除く飼料中のアフラトキシンについては、FAMIC により、単体飼料 (トウモロコシ等)、配合飼料及び混合飼料について 2004 年度からの AFB2、AFG1 及び AFG2 の汚染実態調査が実施されており、その結果を参考資料 2 に示した。

単体飼料において、2004 年度の AFB2、AFG1 及び AFG2 の最大値がそれぞれ 85 µg/kg、30 µg/kg 及び 5 µg/kg と他の年に比べて高かった。近年、AFG1 の濃度が比較的高い傾向にあり、2006 年度、2007 年度及び 2011 年度の単体飼料中 AFG1 濃度は、それぞれ 11、12 及び 14 µg/kg であった。

配合飼料においては、2006 年及び 2011 年の AFG1 の最大値がそれぞれ 24 及び 14 µg/kg と比較的高かった。2006 年度においては、陽性となった AFG1 の平

^(注16) 残留農薬に関する FAO マニュアルに基づく有効数字の考え方により、22 µg/kg は 0.02 mg/kg となる。

均値が 8 µg/kg であったが、検出頻度は、4.7% (検査された 278 検体中 13 検体) であった。2006 年度を除くと、年毎の陽性となった検体の AFG1 平均値は 1~3 µg/kg であり、検出頻度は 0.5~8.1% であった。AFB2 の年間平均値は 1~3 µg/kg、検出頻度は 1.1~9.2% 及び最大値は 1~8 µg/kg であった。AFG2 の年間平均値は 0~5 µg/kg、検出頻度は 0~5% 及び最大値は 0~5 µg/kg であった。

トウモロコシ等において、干ばつ、高温多湿等の気候条件が *A. flavus* 等のアフラトキシン産生菌の生育を促進すると共にアフラトキシンの産生をも促進することが知られており(参照 104)、今後も注視していく必要がある。

② 乳等の AFM1 汚染実態

乳中の AFM1 汚染は、地域及び季節による違いがあることが報告されている。季節による乳中 AFM1 汚染の変動は、一般に冬期の方が夏期より乳の AFM1 汚染が高い。夏期はウシが配合飼料より牧草を摂取することが多いこと、泌乳量が夏期において減少すること等が影響しているとされている(参照 20, 100)。

国内の市販牛乳について、2001 年度に厚生労働科学研究として AFM1 の汚染実態調査が実施された。全国を 11 地区に分け、それぞれの地区で 2001 年 12 月から 2002 年 2 月にかけて計 208 検体の市販牛乳が購入された。1 検体を除く全ての検体(99.5%)から AFM1 が検出された。牛乳中の AFM1 濃度分布を表 1 1 に示した。検出された AFM1 の濃度範囲は 0.001~0.029 µg/kg、AFM1 の平均濃度±標準偏差は 0.009±0.0004 µg/kg、90 パーセンタイル値は 0.014 µg/kg であった(検出限界 0.001 µg/kg)。市販牛乳中 AFM1 濃度に 11 地区間における明らかな違いは認められなかった。(参照 105)

表 1 1 市販牛乳における AFM1 濃度分布

AFM1 濃度(µg/kg)	検体数	%
0.005 未満	30	14.4
0.005~0.010 未満	100	48.1
0.010~0.015 未満	60	28.8
0.015~0.020 未満	15	7.2
0.020~0.025 未満	2	1.0
0.025~0.030 未満	1	0.5

(参照 105)より引用

生乳について、2003 年度に食品・添加物等規格基準に関する試験検査により汚染実態調査が実施された。全国 11 地区より 2004 年 1 月、2 月及び 6 月に、計 299 検体の生乳が採取された。通年の生乳中 AFM1 の平均濃度±標準偏差は

0.0074±0.0047 µg/kg であり、最高値は 0.043 µg/kg であった。最高値でも CODEX の推奨している基準値である 0.5 µg/kg の約 1/10 であった。地域的には、北海道の汚染濃度は低い傾向にあったが、有意差は認められなかった。汚染濃度の分布では、0.005～0.009 µg/kg の範囲のものが調査検体の 50%以上であった（表 1 2）。1 月、2 月及び 6 月の生乳中 AFM1 の平均濃度±標準偏差は、それぞれ 0.011±0.0035、0.007±0.0021 及び 0.005±0.0016 µg/L（それぞれ 0.011±0.0034、0.007±0.0020 及び 0.005±0.0016 µg/kg に相当^(注17)）であり、1 月及び 2 月の生乳中 AFM1 濃度は 6 月より有意に高かった。配合飼料の AFB1 汚染の推移について農林水産省により実施されている飼料用輸入トウモロコシのモニタリングデータを基に、2003 年 7 月から 2005 年 2 月における AFB1 汚染を比較した結果、冬季（2004 年 1 月、2 月）に採取された生乳を産生したウシが摂取したと推測された輸入トウモロコシ（2003 年 10～12 月）の AFB1 濃度及び汚染頻度が高かった。これらの結果から、日本における乳中 AFM1 の月ごとの変動には、飼料中 AFB1 の汚染実態が影響していると考えられた。（参照 106, 107）

表 1 2 生乳中の AFM1 濃度分布（2004 年）

AFM1 濃度（µg/kg）	検体数	%
0.005 未満	72	24.3
0.005～0.010 未満	155	52.4
0.010～0.015 未満	48	16.2
0.015～0.020 未満	14	4.7
0.020～0.025 未満	6	2.0
0.025～0.030 未満	0	0.0
0.030 以上	1	0.3

（参照 106）を基に事務局作成

乳製品についても、以下のように AFM1 の汚染実態調査が実施されている。

1980 年から 1983 年にかけて市販されている国産ナチュラルチーズ 36 検体並びにデンマーク、フランス、西ドイツ、オランダ、英国、スイス、ブラジル及びオーストラリアからの輸入チーズ 223 検体について AFM1 の汚染実態が報告されている。1980 年は調査された 61 検体中 28 検体（46%）に 0.01～1.30 µg/kg の AFM1 が検出された（検出限界 0.1 µg/kg）。また、1981～1983 年に調査された 198 検体中 124 検体（63%）に 0.01～1.06 µg/kg の AFM1 が検出された（検出限界 0.01 µg/kg）。このうち、国産ナチュラルチーズでは、1983 年に調査さ

^(注17) 牛乳 20 ml が約 20.5 g に相当するとして事務局換算。

れた 16 検体中 4 検体に 0.010～0.068 $\mu\text{g/kg}$ の AFM1 が検出されたが、その他の年に調査された 20 検体は検出限界 (0.01 $\mu\text{g/kg}$) 以下であった。(参照 108)

2005～2006 年度に内閣府食品安全委員会食品安全確保総合調査として市販乳製品中の AFM1 汚染実態調査が実施された。2005 年度の報告では、東京都、神奈川県、名古屋市又は大阪府で購入された日本産のヨーグルト及びチーズ等 12 検体並びに英国、フランス及びオーストラリアより輸入されたチーズ類、計 3 検体から AFM1 は検出されなかった。2006 年度の報告では、英国、フランス、オランダ、ベルギー、デンマーク、イタリア及びスイスより購入された輸入チーズ、計 10 検体から AFM1 は検出されなかった。検出限界は、0.5 $\mu\text{g/kg}$ であった。(参照 109, 110)

2008 年度に食品・添加物等規格基準に関する試験検査として、輸入乳製品における AFM1 実態調査が実施された。サンプリングについては、2006 年度監視データを基にそれぞれの乳製品の対日輸出国とその量より各検体数が決められた。ニュージーランド、オーストラリア、オランダ、ドイツ、デンマーク及び米国からの輸入チーズ計 60 検体、ニュージーランド、米国、オランダ、オーストラリア及びデンマークからの輸入バター計 30 検体並びにオランダ、ニュージーランド、ドイツ及び米国からの輸入ホエイパウダー計 30 検体が用いられた。検出限界は、チーズ、バター及びホエイパウダーでそれぞれ 0.1 $\mu\text{g/kg}$ 、0.07 $\mu\text{g/kg}$ 及び 0.005 $\mu\text{g/kg}$ であった。いずれの検体からも AFM1 は検出限界以下であった。(参照 101, 102)

2010 年度に食品・添加物等規格基準に関する試験検査として乳児用調製粉乳の汚染実態調査が実施された。AFM1 が検出されたのは 108 検体中 36 検体 (33%) で、検出限界以上が 14 検体、定量下限以上は 2 検体であった (定量下限は 0.12 $\mu\text{g/kg}$ 、検出限界は 0.04 $\mu\text{g/kg}$)。調乳 (粉末乳 14 g を 100 mL に溶解) として換算すると、最高値は 0.025 $\mu\text{g/kg}$ (粉末として 0.177 $\mu\text{g/kg}$)、全体の平均値は 0.002 $\mu\text{g/kg}$ であった。(参照 111)

③ 畜産物の AFB1 汚染実態

2005 年度、2006 年度及び 2008 年度に食品安全委員会食品安全確保総合調査「食品中に含まれるカビ毒の汚染実態調査」において、国内で市販されている畜産食品における AFB1 の汚染実態調査が実施された。当該調査では東京都、神奈川県、名古屋市、兵庫県、大阪府又はインターネットで食肉 (生 36 検体及び加工品 26 検体)、卵・卵製品 (19 検体)、内臓 (生 70 検体及び加工品 45 検体) が購入された。食肉 (生) の内訳は、国産牛肉 5 検体、輸入牛肉 (オーストラリア) 9 検体、国産豚肉 4 検体、輸入豚肉 (米国、カナダ及びメキシコ) 5 検体、国産鶏肉 7 検体及び輸入鶏肉 (ブラジル、米国及び台湾) 5 検体であり、食肉加

工品は、国産品が 18 検体、輸入品は中国産 4 検体、イタリア、ブラジル、ニュージーランド及び台湾産がそれぞれ 1 検体であった。調査された卵・卵製品はすべて輸入品で、中国産 8 検体、台湾産 7 検体及びタイ産 4 検体であった。内臓は国産牛内臓が 12 検体、オーストラリア・ニュージーランドからの輸入牛内臓が 10 検体、国産豚内臓が 28 検体、輸入豚内臓は、デンマーク及び米国から 1 検体ずつであり、鶏内臓はすべて国産であった。内臓加工品は、国産が 29 検体、輸入品はフランス産 4 検体、米国産 3 検体、ドイツ産 3 検体、スペイン産 2 検体及びブラジル産と中国産が 1 検体であった（この他、産地不明が 2 検体）。いずれにおいても AFB1 は検出限界（0.1～0.5 µg/kg、検体によって異なる）未満であった。なお、当該調査では、畜産食品中の AFB2、AFG1 及び AFG2 も調査されており、結果はいずれも検出限界（0.1～0.5 µg/kg：アフラトキシンの種類や検体によって異なる）未満であった。（参照 109, 110, 112）

④汚染実態のまとめ

飼料中のアフラトキシンについては、日本における 1989 年から 2011 年の飼料中 AFB1 汚染実態のモニタリング調査の結果、配合飼料中に AFB1 が検出されているが、幼畜・乳用牛用配合飼料及び幼畜・乳用牛用を除く成畜用配合飼料において農林水産省が定める指導基準値を超えるものはないことを示していた。しかしながら、近年飼料中 AFB1 の検出頻度は増加する傾向がみられた。干ばつ、高温多湿等はトウモロコシ等における *A.flavus* の生育の促進と共にアフラトキシンの産生を促進することが知られており、気候の変動がアフラトキシン汚染に影響を与えることに留意する必要がある。

AFB1 以外のアフラトキシンについては、AFG1 等、比較的濃度の高い年もあるものの、平均すると飼料中濃度は毎年 1～8 µg/kg であった。検出頻度は、AFB2、AFG1 及び AFG2 においてそれぞれ 5%未満であり、AFB1 の検出頻度より低かった。

飼料中のアフラトキシン汚染調査の結果からは、検出頻度は少ないものの AFG1 等が比較的高濃度で認められた年度があったことから、アフラトキシンによる家畜用飼料の汚染については、AFB1 の汚染濃度や汚染頻度に加えて、総アフラトキシンとしての汚染実態の推移にも今後留意していく必要があると考えられた。

食品中のアフラトキシンについては、乳及び調製粉乳中に AFM1 が検出された。その他の乳製品及び畜産物中に AFB1 を含むアフラトキシン類の残留は認められなかった。

乳中の AFM1 については、市販牛乳及び生乳の汚染実態調査が実施されている。市販牛乳中の AFM1 の平均濃度±標準偏差は 0.009±0.0004 µg/kg、検出さ

れた AFM1 の濃度範囲は 0.001~0.029 µg/kg で、国内における地域差は認められなかった。また、通年の生乳中 AFM1 の平均濃度±標準偏差は 0.0074±0.0047 µg/kg、最高値は 0.043 µg/kg であった。これらの結果は、CODEX の最大基準値 0.5 µg/kg 及び EU の最大基準値 0.05 µg/kg を下回る値であった。

なお、メキシコにおいて、市販牛乳（240 検体）中から AFM1 のみならず AFL が検出されたモニタリング結果が報告されているが、^(注18)（参照 113, 114）、日本では AFL が調査された報告はない。

乳児用調製粉乳の汚染実態調査の結果、AFM1 が検出されたのは 108 検体中 36 検体（33%）で、調乳として換算すると、最高値は 0.025 µg/kg、全体の平均値は 0.002 µg/kg と、生乳あるいは牛乳中の AFM1 濃度より低く、EU の最大基準値 0.025 µg/kg を下回る値であった。

これらの汚染実態調査の結果は、配合飼料中の AFB1 濃度が農林水産省の定める指導基準値を超えない現状においては、AFB1 及びその代謝物の残留について、食品中に認められるのは乳中の AFM1 であったことを示している。

飼料を介した AFB1 及びその代謝物のヒトへのリスクは、乳に残留する AFM1 を除くとほとんどないと考えられた。

（２）乳からの AFM1 暴露量の推定

2010 年度に厚生労働科学研究として日本で流通している市販粉ミルク及び市販牛乳を介した AFM1 の暴露量が推定された。日本で市販されている乳製品については、2005~2006 年度及び 2008 年度に実施された汚染調査（45 頁（参照 109, 110）、45~46 頁（参照 101, 102））の結果、AFM1 は検出限界以下であったことより、乳製品からの AFM1 の暴露量は推計のデータに入れなかった。

AFM1 暴露量の推定は、モンテカルロ・シミュレーション法を用いて、年齢階層別（1~6 歳、7~14 歳、15~19 歳及び 20 歳以上の 4 階層）に求められた牛乳の摂取量分布及び汚染分布並びに乳児用調製粉乳の摂取量及び汚染分布をそれぞれ掛け合わせることによって行われた。

牛乳の摂取量について、対数正規分布を仮定した年齢階層別摂取量分布データセットを表 1 3 に示した。体重あたりの牛乳摂取量は、1~6 歳の階層で多く、20 歳以上の階層と比べると約 5 倍であった。牛乳の AFM1 汚染分布については、先に示した 2001 年度の調査結果（参照 105, 115）が用いられた。当該調査結果では、総検体数 208 のうち定量下限未満は 14 検体であったことより、GEMS FOOD

^(注18) 40%のサンプルから 0.05 µg/L 以上及び 10%のサンプルから 0.5 µg/L 以上の AFM1 が検出され、13%のサンプルから 0.05 µg/L 以上及び 8%から 0.5 µg/L 以上の AFL が検出された。

の規定^(注19)により、lower bound では定量下限未満はゼロとし、upper bound では、定量下限未満値を、検出限界値の半分とする二通りの推計がされた。

乳児用調製粉乳の摂取量については、出生から1歳までの1年間、1か月毎の乳児用調製粉乳摂取量平均値と平均体重から総摂取量が計算された。その結果、出生から1歳までの1年間の平均粉ミルク摂取量は5,780.23 g/kg 体重であった。実際には乳児用調製粉乳を飲まない乳児が存在するが、今回はその点は考慮されなかった。乳児用調製粉乳の汚染分布については、2010 年度に実施された厚生労働科学研究「食品のかび毒に係る試験検査（アフラトキシン M1）」の調査結果(参照 111)が用いられた。当該調査における総検体数 108 のうち検出限界以上が 14 検体であったことより、GEMS FOOD の規定により、lower bound では定量下限未満はゼロとし upper bound では定量下限である 0.12 µg/kg とする二通りの推計がされた。これらの牛乳及び乳児用調製粉乳を介した AFM1 暴露量がランダムに合算されて AFM1 の生涯総暴露量が推計された。

AFM1 の生涯総暴露量推計結果を表 1 4 に示した。低いパーセンタイルでは、upper bound と lower bound の総暴露量推計値の差が大きいが、これは乳児用調製粉乳の摂取量シミュレーションにおける定量下限以下の AFM1 濃度の取り扱いの違いによると考えられた。

当該シミュレーションでは、現在日本に流通している調製粉乳及び牛乳を介した AFM1 の摂取量は非常に低い結果となり、AFM1 の暴露による発がんリスクは極めて低いと考えられた。(参照 116)

表13 年齢層別牛乳摂取量分布

年齢層	被験者数 (人)	平均 (g/kg 体重/日)	標準偏差 (g/kg 体重/日)	中央値 (g/kg 体重/日)	99%タイル値 (g/kg 体重/日)
1～6 歳	83	11.14	19.05	5.62	85.50
7～14 歳	214	6.20	5.22	4.75	26.07
15～19 歳	141	4.04	20.47	0.74	53.68
20 歳以上	2194	2.17	8.37	0.52	26.20

「食品汚染カビ毒の実態調査ならびに生体毒性影響に関する研究」報告書(参照 116) より引用

(注19) 分析対象の濃度が定量限界 (LOQ:limit of quantitation) に満たない場合、これらの値は定量下限以下 (ND : Not detected) として報告される。分析結果が ND となった場合の計算方法として、ND=0 と ND=1/2 LOQ の 2 種類の方法がある。GEMS で汚染物質濃度の代表値を計算する際には、データの 60%以下の値が定量限界以下である場合、ND=1/2 LOQ (定量限界値の半分の値) として計算することを奨励している。

表 1 4 モンテカルロ・シミュレーション法による市販調製粉乳及び市販牛乳に由来する AFM1 の生涯総暴露量*(ng/kg 体重)

シナリオ	10 パーセント タイル	20 パーセント タイル	30 パーセント タイル	40 パーセント タイル	50 パーセント タイル	60 パーセント タイル	70 パーセント タイル
lower bound	50.66157	110.6967	173.5182	248.2339	345.3726	418.7332	692.7144
upper bound	759.6935	814.3391	874.6412	947.3153	1,041.536	1,170.088	1,364.665

シナリオ	80 パーセント タイル	90 パーセント タイル	95 パーセント タイル	99 パーセント タイル	99.5 パーセント タイル	99.8 パーセント タイル	99.9 パーセント タイル
lower bound	1,057.354	1,856.483	3,062.518	8,194.907	11,911.02	18,815.48	26,042.58
upper bound	1,707.244	2,527.959	3,741.864	8,881.52	1,2586.79	19,512.46	26,729.25

「食品汚染カビ毒の実態調査ならびに生体毒性影響に関する研究」報告書(参照 116)より引用

*0 歳から 70 歳までの生涯総暴露量

(3) 乳からの AFM1 暴露によるヒトへの影響

①日本における飼料中 AFB1 汚染実態から推計される乳中 AFM1 濃度

ウシの AFB1 摂取量と乳中 AFM1 濃度とは AFB1 の一日摂取量が 100 μg /ウシ以下であれば正の相関関係にあることが、今までの移行試験結果 (Ⅲ 4 (1) ①参照) より認められている。日本で実施されている 1989 年～2011 年における配合飼料中の AFB1 汚染実態調査の結果 (参考資料 1 参照) 及び日本で実施されている乳用牛群能力検定成績(参照 117)の乳用牛の飼料摂取量のデータを基に、先に示した飼料中 AFB1 から乳中 AFM1 の移行に関する Pettersson 及び Veldman の回帰式 (24 頁参照) を用いて乳中 AFM1 の推定を行った。平成 22 年度の乳用牛群能力検定成績より、乳用牛 (ホルスタイン) の 1 年間の濃厚飼料摂取量は、平均 3,437 kg (11.3 kg/頭/日) であった。都道府県ごとに 1 年を 4 期に分けたそれぞれの 1 年間の平均濃厚飼料摂取量の最低値は 2,314 kg (7.6 kg/頭/日) 及び最高値は 8,043 kg (26.4 kg/頭/日) であった。幼畜・乳用牛配合飼料中の AFB1 汚染実態調査結果では、AFB1 が定量限界未満であった検体が 68.0%であった。これらの AFB1 定量限界未満 (参考資料 1 参照) の検体すべてについては、それぞれの検出限界値と仮定した場合 (仮定 A) 及び検出限界値と 0 の間の一様分布、すなわち 1/2 と仮定した場合 (仮定 B) の二通りの試算を行った結果、この 20 年間の飼料汚染状況においては、仮定 A の場合でも、乳中

AFM1 濃度は 0.008～0.036 $\mu\text{g/kg}$ と推計された。この濃度は、市販牛乳、生乳及び市販調製粉乳の実態調査結果におけるそれぞれの濃度範囲である検出限界以下～0.030 $\mu\text{g/kg}$ 、検出限界以下～0.043 $\mu\text{g/kg}$ 及び検出限界以下～0.025 $\mu\text{g/kg}$ と同程度であった。

また、同じ回帰式及び 1 年間の平均濃厚飼料摂取量を用いて、飼料が一定量の AFB1 で汚染されていると仮定した場合の乳中 AFM1 への移行を試算した結果、飼料中 AFB1 濃度が一様に 2 又は 5 $\mu\text{g/kg}$ であった場合に、平均乳中 AFM1 濃度はそれぞれ約 0.03 及び 0.06 $\mu\text{g/kg}$ と推計され、10 $\mu\text{g/kg}$ であった場合に、乳中 AFM1 濃度は 0.1 $\mu\text{g/kg}$ 程度となると推測された。

②日本における乳中 AFM1 濃度から推計される飼料中 AFB1 濃度

2001 年度の厚生労働科学特別研究の結果、市販牛乳中 AFM1 の平均濃度は 0.009 $\mu\text{g/kg}$ であったこと及び 2003 年度の食品・添加物等規格基準に関する試験検査結果において生乳中最高値は 0.043 $\mu\text{g/kg}$ であった(参照 102)ことより、乳中 AFM1 濃度から飼料中 AFB1 濃度を推計した。推計には、飼料中 AFB1 から乳中 AFM1 の移行についての Pettersson 及び Veldman の回帰式を用いた。市販牛乳中の AFM1 平均濃度から、牛が摂取した総飼料中 AFB1 濃度は 0.4～0.8 $\mu\text{g/kg}$ 、生乳中最高値より総飼料中 AFB1 濃度は 2～5 $\mu\text{g/kg}$ と推計された。

③AFM1 暴露量の推計及び発がんへの影響

日本における AFM1 暴露量の推計及び JECFA の AFM1 発がん率の推定を基に、AFM1 を起因とする肝臓がんのリスクが以下のように推計されている。

モンテカルロ・シミュレーション法による生涯 AFM1 暴露推計の結果(表 14)と JECFA の B 型肝炎ウイルス保有者及び非保有者における発がんリスク推定結果(Ⅲ. 5. (2) 参照)より、日本における B 型肝炎ウイルスキャリアを 2%と仮定して、AFM1 を起因とする肝臓がんのリスクが推計された。平均的な AFM1 暴露集団である 50 パーセンタイルにおいては、生涯暴露推計量は 345.3726 ng/kg 体重/人(lower bound)～1,041.536 ng/kg 体重/人(upper bound)、1 日の AFM1 暴露量は 0.013～0.040 ng/kg 体重/人であった。AFM1 高暴露集団である 95 パーセンタイルにおいては、生涯暴露推計量は 3,062.518 ng/kg 体重(lower bound)～3,741.864 ng/kg 体重(upper bound) 及び 1 日の AFM1 暴露量は、0.12～0.14 ng/kg 体重/人であった。これらの推計量より、発がんリスクは、50 パーセンタイルにおいて 10 万人当たり 0.000021～0.000063 人及び 95 パーセンタイルにおいて 10 万人当たり 0.00019～0.00023 人と推計された。

さらに、99 パーセンタイルにおける定量下限未満の二通りの仮定による暴露量よりも多い、9,000 ng/kg 体重を生生涯 AFM1 暴露量と仮定すると、AFM1 を

起因とする肝臓がんのリスクは、10 万人当たり 0.00055 人であり、日本の人口（1 億 2 千万人）当たり 0.658 人/年と推計された。シナリオによる総暴露量の違いが大きい結果となったが、いずれにしても現在日本に流通している牛乳及び乳児用調製粉乳を介した AFM1 摂取による発がんリスクは、極めて低いと考えられた(参照 116)。なお、生涯における牛乳の摂取パターンや乳児用調製粉乳の摂取データ及び汚染量推計等について、今後、より詳細なデータの集積が必要である。

IV 食品健康影響評価

乳中 AFM1 及び飼料中 AFB1 について、食品健康影響評価を実施し、以下の結論を得た。

- (1) AFM1 は、AFB1 を摂取した動物の乳に含まれる主な代謝物である。経口摂取された AFM1 は、消化管から吸収された後に一部が肝臓で反応性の高い化合物である AFM1-8,9-エポキシドに代謝変換され、DNA 付加体を生成する。この付加体生成によって AFM1 の発がん性が引き起こされるものと考えられる。

AFM1 は、AFB1 と同様に肝臓を主な標的器官として毒性や発がん性を示す。AFM1 の遺伝毒性は、*in vitro* 及び *in vivo* で認められており、その活性は AFB1 よりも弱い。また、Fischer 344 ラットを用いた発がん試験の結果、AFM1 の発がん性は AFB1 の 2~10%であった。ヒトにおける適切な疫学研究はないが、AFM1 は、実験動物同様にヒトに対しても発がん性を有する可能性があると考えられた。なお、IARC では、構造活性が AFB1 に似ていること等が根拠とされ、AFM1 はヒトに対する発がん性を有する可能性がある（グループ 2 B）と評価されている。

従って、AFM1 については、遺伝毒性が関与する発がん物質である十分な証拠があり、発がん物質としてのリスク評価が適切であると判断された。JECFA においては、体重 1 kg 当たり 1 ng の AFM1 を毎日摂取した場合の発がん率について、AFM1 と AFB1 の発がんメカニズムが同等であること、及び、ラットにおける AFM1 の発がん性が AFB1 の約 1/10 であることに基づき、B 型肝炎ウイルス抗原（HBsAg）陰性者では、10 万人当たり 1 年間で 0.001 人、HBsAg 陽性者では 0.03 人と推定されている。

- (2) 日本で実施された 2001 年度及び 2003 年度における市販牛乳及び生乳の AFM1 汚染実態調査の結果、AFM1 の平均濃度±標準偏差は市販牛乳が $0.009 \pm 0.0004 \mu\text{g/kg}$ 及び生乳が $0.0074 \pm 0.0047 \mu\text{g/kg}$ であり、最高値はそれぞれ 0.029 及び 0.043 $\mu\text{g/kg}$ であった。2010 年度に実施された調製粉乳の AFM1 汚染実態調査では、調乳後の AFM1 濃度は更に低く、全体の平均値は 0.002 $\mu\text{g/kg}$ 及び最高値は 0.025 $\mu\text{g/kg}$ であった。

これらの値から、モンテカルロ・シミュレーション法により求めた AFM1 生涯総摂取量に基づいて発がんリスクを推計した結果、HBsAg 陽性者を含む日本人全体の発がんリスクは、日本の人口当たり年間一人に満たなかった。この推計は、生涯における乳及び調製粉乳の摂取量等について、不確定要素を含んでいるものの、日本の現状における乳中 AFM1 の発がんリス

クは極めて低いと考えられた。

- (3) ウシの AFB1 摂取量と乳中の AFM1 濃度に関する移行試験データより、飼料中の AFB1 から AFM1 として乳に移行する比率は平均すると、摂取された AFB1 量の 1~2%であり、最高値は 6.2%であった。ウシの AFB1 摂取量の増加に比例して乳中の AFM1 濃度が増加することが示されており、このことから、飼料の AFB1 汚染を抑制することによって、乳中の AFM1 濃度を低下させることができるものと考えられた。

1989 年から日本で実施されている飼料等の汚染実態調査の結果、農林水産省が配合飼料中の AFB1 について暫定的に基準値を定めている現状においては、年ごとの最高値に変動があるものの、配合飼料中の平均 AFB1 濃度は指導基準値に比して低いレベルを維持していた。

日本で実施された食品における汚染実態調査の結果、配合飼料中の AFB1 濃度が指導基準値以下である現状においては、畜産物に AFB1 を含むアフラトキシン類の残留は認められなかった。

以上の知見に加え、AFB1 を投与した家畜及び家きんへの AFB1 及びその代謝物の組織等における残留に関する試験データより、飼料中 AFB1 濃度が現在の指導基準値以下であれば、乳中の AFM1 も含め、畜産物中の AFB1 代謝物残留によるヒトへの健康影響の可能性は極めて低いと考えられた。

以上より、現状においては、飼料中の AFB1 の乳及びその他の畜産物を介するヒトへの健康影響の可能性は極めて低いと考えられる。しかし、それら畜産物に含まれる可能性のある AFM1 及びその他一部代謝物が遺伝毒性発がん物質であることを勘案すると、飼料中の AFB1 及び乳中の AFM1 の汚染は、合理的に達成可能な範囲で出来る限り低いレベルに抑えるべきである。特に乳幼児の単位体重当たりの乳摂取量が他の年齢層に比べて多いことに留意する必要がある。

なお、ヒツジ及びヤギについては、汚染実態及び暴露状況に関する知見が限られているが、ウシと同様に乳中に AFM1 が移行すると考えられることから、乳用牛に準じて飼料中の AFB1 を抑制することにより乳中の AFM1 の汚染を可能な限り低いレベルに抑えるべきであると考えられる。

(4) 今後の課題

今回の乳中の AFM1 及び飼料中の AFB1 の食品健康影響評価の審議において、今後、更にリスク評価を向上させるために必要なデータ等として、以下の項目が挙げられた。

- ・反すう家畜におけるアフラトキシン動態の特異性を理解するため、第 1 胃におけるアフラトキシンの代謝についての知見。
- ・AFB1 以外の飼料中アフラトキシンの汚染実態に関するモニタリングの継続。
- ・飼料中の AFB1 以外のアフラトキシン（AFG1 等）及びその代謝物の毒性並びに畜産物への移行及び残留についての知見。
- ・乳用牛以外の家畜の乳における AFM1 の汚染実態についての知見。
- ・日本人の生涯における各種家畜由来の乳及び乳製品の摂取量並びに AFM1 暴露量の推計。

<別紙 1 : 略称>

略称	名称
AFB1	アフラトキシン B ₁
AFB2	アフラトキシン B ₂
AFG1	アフラトキシン G ₁
AFG2	アフラトキシン G ₂
AFL	アフラトキシコール
AFLM1	アフラトキシコール M ₁
AFM1	アフラトキシン M ₁
AFM4	アフラトキシン M ₄
AFP1	アフラトキシン P ₁
AFQ1	アフラトキシン Q ₁
CYP	シトクロム P450
GST	グルタチオントランスフェラーゼ
HBsAg	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HBV	B 型肝炎ウイルス
LD ₅₀	半数致死量

<参考文献>

- 1 IARC. AFLATOXINS. 2002; 82
- 2 W. L. Bryden. Mycotoxin contamination of the feed supply chain: Implications for animal productivity and feed security. *Animal Feed Science and Technology*. 2012; 173: 134-58
- 3 B. W. Horn. Ecology and Population Biology of Aflatoxigenic Fungi in Soil. *Journal of Toxicology TOXIN REVIEWS*. 2003; 22: 351-79
- 4 K. C. Ehrlich, P. K. Chang, J. Yu and P. J. Cotty. Aflatoxin biosynthesis cluster gene *cypA* is required for G aflatoxin formation. *Appl Environ Microbiol*. 2004; 70: 6518-24
- 5 J. M. Cullen, B. H. Ruebner, L. S. Hsieh, D. M. Hyde and D. P. Hsieh. Carcinogenicity of dietary aflatoxin M1 in male Fischer rats compared to aflatoxin B1. *Cancer Res*. 1987; 47: 1913-7
- 6 H. P. Van Egmond. Aflatoxin M1: Occurrence, toxicity and regulation *Mycotoxins in Dairy Products*, London, Elsevier Applied Science. 1989; 11-55.
- 7 食品安全委員会. かび毒評価書 総アフラトキシン. 2009;
- 8 K. Yabe, N. Chihaya, H. Hatabayashi, M. Kito, S. Hoshino, H. Zeng, J. Cai and H. Nakajima. Production of M-/GM-group aflatoxins catalyzed by the *OrdA* enzyme in aflatoxin biosynthesis. *Fungal Genet Biol*. 2012; 49: 744-54
- 9 R. Allcroft and R. B. S. Carnaghan. *Aspergillus flavus* toxin (aflatoxin) in animal product : Preliminary communication. *Vet. Rec*. 1962; 74: 863-4
- 10 R. Allcroft. Groundnut Toxicity: An examination for toxin in human food products from animals fed toxic groundnut meal. *The veterinary record*. 1963; 75: 259-63
- 11 S. Kumagai. Intestinal absorption and excretion of aflatoxin in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1989; 97: 88-97
- 12 C. E. Polan, J. R. Hayes and T. C. Campbell. Consumption and fate of aflatoxin B1 by lactating cows. *J. Agric. Food. Chem*. 1974; 22: 635-38
- 13 EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request for the Commission related to Aflatoxin B1 as undesirable substance in animal feed. *The EFSA Journal*. 2004; 39: 1-27
- 14 AFSSA. Évaluation des risques liés à la présence de mycotoxines dans les chaînes alimentaires humaine et animale. 2009
- 15 J. Fink-Gremmels. Mycotoxins in cattle feeds and carry-over to dairy milk:

- a review. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2008; 25: 172-80
- 16 D. S. Patterson and B. A. Roberts. Aflatoxin metabolism in duck-liver homogenates: the relative importance of reversible cyclopentenone reduction and hemiacetal formation. Food Cosmet Toxicol. 1972; 10: 501-12
 - 17 S. Kumagai, N. Nakano and K. Aibara. Interactions of aflatoxin B1 and blood components of various species in vitro: interconversion of aflatoxin B1 and aflatoxicol in the blood. Toxicol Appl Pharmacol. 1983; 67: 292-301
 - 18 JECFA. AFLATOXINS B, G, and M. 1998
 - 19 W. F. J. Busby and G. Wogan. Aflatoxins. Mycotoxins and N-Nitroso Compounds: Environmental Risks, CRC press Inc. 1981; 3-28
 - 20 JECFA. AFRATOXIN M1. 2001
 - 21 IARC. AFLATOXINS. IRAC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1993; 56: 243-395
 - 22 小西良子. かび毒のリスク評価と国際的な動向. 食品衛生学雑誌. 2008; 49: 1-10
 - 23 H. Nomura, M. Ogiso, M. Yamashita, H. Takaku, A. Kimura, M. Chikasou, Y. Nakamura, S. Fujii, M. Watai and H. Yamada. Uptake by dietary exposure and elimination of aflatoxins in muscle and liver of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). J Agric Food Chem. 2011; 59: 5150-8
 - 24 J. R. Hayes, C. E. Polan and T. C. Campbell. Bovine liver metabolism and tissue distribution of aflatoxin B1. J Agric Food Chem. 1977; 25: 1189-93
 - 25 E. P. Gallagher, L. C. Wienkers, P. L. Stapleton, K. L. Kunze and D. L. Eaton. Role of human microsomal and human complementary DNA-expressed cytochromes P4501A2 and P4503A4 in the bioactivation of aflatoxin B1. Cancer Res. 1994; 54: 101-8
 - 26 E. P. Gallagher, K. L. Kunze, P. L. Stapleton and D. L. Eaton. The kinetics of aflatoxin B1 oxidation by human cDNA-expressed and human liver microsomal cytochromes P450 1A2 and 3A4. Toxicol Appl Pharmacol. 1996; 141: 595-606
 - 27 Q. Wu, A. Jezkova, Z. Yuan, L. Pavlikova, V. Dohnal and K. Kuca. Biological degradation of aflatoxins. Drug Metab Rev. 2009; 41: 1-7
 - 28 E. J. Kelly, K. E. Erickson, C. Sengstag and D. L. Eaton. Expression of human microsomal epoxide hydrolase in *Saccharomyces cerevisiae* reveals a functional role in aflatoxin B1 detoxification. Toxicol Sci. 2002; 65: 35-42

- 29 G. S. Bailey, R. Dashwood, P. M. Loveland, C. Pereira and J. D. Hendricks. Molecular dosimetry in fish : Quantitative target organ DNA adduction and hepatocarcinogenicity for four aflatoxins by two exposure routes in rainbowtrout. *Mutat. Res.* 1998; 339: 233-44
- 30 野村浩貴、山田久. アフラトキシン類の魚類による吸収,代謝,毒性について. 海洋生物環境研究所研究報告 (14) 29-41, 2011; 14: 29-41
- 31 W. G. Helferich, R. L. Baldwin and D. P. Hsieh. [14C]-aflatoxin B1 metabolism in lactating goats and rats. *J Anim Sci.* 1986; 62: 697-705
- 32 R. A. Everley, F. L. Ciner, D. Zhan, P. F. Scholl, J. D. Groopman and T. R. Croley. Measurement of aflatoxin and aflatoxin metabolites in urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Anal Toxicol.* 2007; 31: 150-6
- 33 M. S. Mabey and J. R. Chipley. Tissue distribution and metabolism of aflatoxin B 1 - 14 C in Broiler chickens. *Appl Microbiol.* 1973; 25: 763-9
- 34 J. L. Richard, A. C. Pier, R. D. Stubblefield, O. L. Shotwell, R. L. Lyon and R. C. Cutlip. Effect of feeding corn naturally contaminated with aflatoxin on feed efficiency, on physiologic, immunologic, and pathologic changes, and on tissue residues in steers. *Am J Vet Res.* 1983; 44: 1294-9
- 35 J. D. Groopman, J. Q. Zhu, P. R. Donahue, A. Pikul, L. S. Zhang, J. S. Chen and G. N. Wogan. Molecular dosimetry of urinary aflatoxin-DNA adducts in people living in Guangxi Autonomous Region, People's Republic of China. *Cancer Res.* 1992; 52: 45-52
- 36 G. E. Neal, D. L. Eaton, D. J. Judah and A. Verma. Metabolism and toxicity of aflatoxins M1 and B1 in human-derived in vitro systems. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998; 151: 152-8
- 37 H. Mykkanen, H. Zhu, E. Salminen, R. O. Juvonen, W. Ling, J. Ma, N. Polychronaki, H. Kemilainen, O. Mykkanen, S. Salminen and H. El-Nezami. Fecal and urinary excretion of aflatoxin B1 metabolites (AFQ1, AFM1 and AFB-N7-guanine) in young Chinese males. *Int J Cancer.* 2005; 115: 879-84
- 38 I. F. Purchase. Acute toxicity of aflatoxins M1 and M2 in one-day-old ducklings. *Food Cosmet Toxicol.* 1967; 5: 339-42
- 39 P. M. Loveland, R. A. Coulombe, L. M. Libbey, N. E. Pawlowski, R. O. Sinnhuber, J. E. Nixon and G. S. Bailey. Identification and mutagenicity of aflatoxicol-M1 produced by metabolism of aflatoxin B1 and aflatoxicol by liver fractions from rainbow trout (*Salmo gairdneri*) fed

- beta-naphthoflavone. *Food Chem Toxicol.* 1983; 21: 557-62
- 40 R. A. Coulombe, D. W. Shelton, R. O. Sinnhuber and J. E. Nixon. Comparative mutagenicity of aflatoxins using a *Salmonella*/trout hepatic enzyme activation system. *Carcinogenesis.* 1982; 3: 1261-4
- 41 J. J. Wong and D. P. Hsieh. Mutagenicity of aflatoxins related to their metabolism and carcinogenic potential. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1976; 73: 2241-4
- 42 H. L. Gurtoo, R. Dahms and J. B. Vaught. Metabolism of a prototype mycotoxin, aflatoxin B1, and its genetic regulation. *Mycopathologia.* 1978; 65: 13-28
- 43 C. E. Green, D. W. Rice, D. P. Hsieh and J. L. Byard. The comparative metabolism and toxic potency of aflatoxin B1 and aflatoxin M1 in primary cultures of adult-rat hepatocytes. *Food Chem Toxicol.* 1982; 20: 53-60
- 44 T. Shibahara, H. I. Ogawa, H. Ryo and K. Fujikawa. DNA-damaging potency and genotoxicity of aflatoxin M1 in somatic cells in vivo of *Drosophila melanogaster*. *Mutagenesis.* 1995; 10: 161-4
- 45 P. M. Loveland, J. S. Wilcox, J. D. Hendricks and G. S. Bailey. Comparative metabolism and DNA binding of aflatoxin B1, aflatoxin M1, aflatoxicol and aflatoxicol-M1 in hepatocytes from rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Carcinogenesis.* 1988; 9: 441-6
- 46 W. K. Lutz, W. Jaggi, J. Luthy, P. Sagelsdorff and C. Schlatter. In vivo covalent binding of aflatoxin B1 and aflatoxin M1 to liver DNA of rat, mouse and pig. *Chem Biol Interact.* 1980; 32: 249-56
- 47 R. O. Sinnhuber, D. J. Lee, J. H. Wales, M. K. Landers and A. C. Keyl. Hepatic carcinogenesis of aflatoxin M1 in rainbow trout (*Salmo gairdneri*) and its enhancement by cyclopropene fatty acids. *J Natl Cancer Inst.* 1974; 53: 1285-8
- 48 J. H. Canton, R. Kroes, M. J. van Logten, M. van Schothorst, J. F. Stavenuiter and C. A. Verhulsdonk. The carcinogenicity of aflatoxin M1 in rainbow trout. *Food Cosmet Toxicol.* 1975; 13: 441-3
- 49 D. P. Hsieh, J. M. Cullen and B. H. Ruebner. Comparative hepatocarcinogenicity of aflatoxins B1 and M1 in the rat. *Food Chem Toxicol.* 1984; 22: 1027-8
- 50 G. N. Wogan, S. Paglialunga and P. M. Newberne. Carcinogenic effects of low dietary levels of aflatoxin B1 in rats. *Food Cosmet Toxicol.* 1974; 12: 681-5

- 51 E. Roda, T. Coccini, D. Acerbi, A. F. Castoldi and L. Manzo. Comparative in vitro and ex-vivo myelotoxicity of aflatoxins B1 and M1 on haematopoietic progenitors (BFU-E, CFU-E, and CFU-GM): species-related susceptibility. *Toxicol In Vitro*. 2009; 24: 217-23
- 52 R. W. Detroy and C. W. Hesseltine. Aflatoxicol: structure of a new transformation product of aflatoxin B 1. *Can J Biochem*. 1970; 48: 830-2
- 53 G. L. Schoenhard, J. D. Hendricks, J. E. Nixon, D. J. Lee, J. H. Wales, R. O. Sinnhuber and N. E. Pawlowski. Aflatoxicol-induced hepatocellular carcinoma in rainbow trout (*Salmo gairdneri*) and the synergistic effects of cyclopropenoid fatty acids. *Cancer Res*. 1981; 41: 1011-4
- 54 J. E. Nixon, J. D. Hendricks, N. E. Pawloski, P. M. Loveland and R. O. Sinnhuber. Carcinogenicity of aflatoxicol in Fischer 344 rats. *J Natl Cancer Inst*. 1981; 66: 1159-63
- 55 G. S. Bailey, P. M. Loveland, C. Pereira, D. Pierce, J. D. Hendricks and J. D. Groopman. Quantitative carcinogenesis and dosimetry in rainbow trout for aflatoxin B1 and aflatoxicol, two aflatoxins that form the same DNA adduct. *Mutat Res*. 1994; 313: 25-38
- 56 P. M. Loveland, J. S. Wilcox, N. E. Pawlowski and G. S. Bailey. Metabolism and DNA binding of aflatoxicol and aflatoxin B1 in vivo and in isolated hepatocytes from rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Carcinogenesis*. 1987; 8: 1065-70
- 57 R. J. Cole and R. H. Cox. *Handbook of toxic fungal metabolites*. Academic Press, New York, N.Y. 1981
- 58 D. P. H. Hsieh, A. S. Salhab, J. J. Wong and S. L. Yang. Toxicity of aflatoxin Q1 as evaluated with the chicken embryo and bacterial auxotrophs. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 1974; 30: 237-42.
- 59 H. L. Gurtoo, R. P. Dahms and B. Paigen. Metabolic activation of aflatoxins related to their mutagenicity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1978; 81: 965-72
- 60 E. B. Lillehoj and A. Ciegler. Biological activity of aflatoxin B2a. *Appl Microbiol*. 1969; 17: 516-9
- 61 L. Stoloff, M. J. Verrett, J. Dantzman and E. F. Reynaldo. Toxicological study of aflatoxin P 1 using the fertile chicken egg. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1972; 23: 528-31
- 62 D. L. Park, Pohland, A.E. A rationale for the control of aflatoxin in animal feeds. *Mycotoxins and Phycotoxins*, Amsterdam, Elsevier Science

- Publishers. 1986; 43-482
- 63 I. F. Purchase. Aflatoxin residues in food of animal origin. *Food Cosmet Toxicol.* 1972; 10: 531-44
 - 64 J. V. Rodricks and L. Stoloff. Aflatoxin Residues from Contaminatied Feed in Edible Tissues of Food-Producing animals. *Mycotoxins in human and animal health.* Pathotox Publishers Inc. 1977; 67-79
 - 65 J. D. McKinney, G. C. Cavanagh, J. T. Bell, A. S. Hoversland, D. M. Nelson, J. Pearson and R. J. Selkirk. Effects of ammoniation on aflatoxins in rations fed lactating cows. *J Am Oil Chem Soc.* 1973; 50: 79-84
 - 66 D. S. Patterson, E. M. Glancy and B. A. Roberts. The 'carry over' of aflatoxin M1 into the milk of cows fed rations containing a low concentration of aflatoxin B1. *Food Cosmet Toxicol.* 1980; 18: 35-7
 - 67 R. S. Applebaum, R. E. Brackett, D. W. Wiseman and E. H. Marth. Responses of dairy cows to dietary aflatoxin: feed intake and yield, toxin content, and quality of milk of cows treated with pure and impure aflatoxin. *J Dairy Sci.* 1982; 65: 1503-8
 - 68 M. W. Trucksess, J. L. Richard, L. Stoloff, J. S. McDonald and W. C. Brumley. Absorption and distribution patterns of aflatoxicol and aflatoxins B1 and M1 in blood and milk of cows given aflatoxin B1. *Am J Vet Res.* 1983; 44: 1753-6
 - 69 A. Veldman. Effects of sorbenita on carry-over of aflatoxin from cow feed to milk. *Milchwissenschaft.* 1992; 47: 777-80
 - 70 A. Veldman, J. A. C. Meijs, G. J. Borggreve and J. J. Heeres-van der Tol. Carry-over of aflatoxin from cows' food to milk. *Animal Production.* 1992; 55: 163-8
 - 71 H. Pettersson. Complement to the Memo of 97-03-03 on "Carry-over of aflatoxin from feedingstuffs to milk". Department of Animal Nutrition and management, Swedish University of Agrucultural Sciences, Uppsala. 1998
 - 72 F. Galvano, P. A. T. Bertuzzi, G. Fusconi, M. Galvano, A. Piva and G. Piva. Reduction of carryover of aflatoxin from cow feed to milk by addition of activated carbons. *J. Food Prot.* 1996; 5: 551-4
 - 73 F. Masoero, A. Gallo, M. Moschini, G. Piva and D. Diaz. Carryover of aflatoxin from feed to milk in dairy cows with low or high somatic cell counts. *Animal.* 2007; 1: 1344-50
 - 74 社団法人 日本科学飼料協会. アフラトキシン B1 を含む飼料を摂取した泌乳牛、豚及び産卵鶏における畜産物へのアフラトキシン B1 及び M1 の移行. 平

成 21 年度生産資材安全確保調査・試験事業「飼料中の有害物質等残留基準を設定するための家畜等への移行調査委託事業」報告書. 2009

- 75 G. Battacone, A. Nudda, A. Cannas, A. Cappio Borlino, G. Bomboi and G. Pulina. Excretion of aflatoxin M1 in milk of dairy ewes treated with different doses of aflatoxin B1. *J Dairy Sci.* 2003; 86: 2667-75
- 76 G. Battacone, A. Nudda, M. Palomba, M. Pascale, P. Nicolussi and G. Pulina. Transfer of aflatoxin B1 from feed to milk and from milk to curd and whey in dairy sheep fed artificially contaminated concentrates. *J Dairy Sci.* 2005; 88: 3063-9
- 77 G. Battacone, A. Nudda, M. Palomba, A. Mazzette and G. Pulina. The transfer of aflatoxin M1 in milk of ewes fed diet naturally contaminated by aflatoxins and effect of inclusion of dried yeast culture in the diet. *J Dairy Sci.* 2009; 92: 4997-5004
- 78 J. C. van Eijkeren, M. I. Bakker and M. J. Zeilmaier. A simple steady-state model for carry-over of aflatoxins from feed to cow's milk. *Food Addit Contam.* 2006; 23: 833-8
- 79 M. Amici, V. Cecarini, A. Pettinari, L. Bonfili, M. Angeletti, S. Barocci, M. Biagetti, E. Fioretti and A. M. Eleuteri. Binding of aflatoxins to the 20S proteasome: effects on enzyme functionality and implications for oxidative stress and apoptosis. *Biol Chem.* 2007; 388: 107-17
- 80 W. G. Helferich, W. N. Garrett, D. P. Hsieh and R. L. Baldwin. Feedlot performance and tissue residues of cattle consuming diets containing aflatoxins. *J Anim Sci.* 1986; 62: 691-6
- 81 R. M. Furtado, A. M. Pearson, M. G. Hogberg and E. R. Miller. Aflatoxin residues in the tissues of pigs fed a contaminated diet. *J Agric Food Chem.* 1979; 27: 1351-4
- 82 G. L. Neff and G. T. Edds. Aflatoxins B1 and M1: tissue residues and feed withdrawal profiles in young growing pigs. *Food Cosmet Toxicol.* 1981; 19: 739-42
- 83 R. M. Furtado, A. M. Pearson, M. G. Hogberg, E. R. Miller, J. I. Gray and S. D. Aust. Withdrawal time required for clearance of aflatoxins from pig tissues. *J Agric Food Chem.* 1982; 30: 101-6
- 84 D. M. Miller, D. M. Wilson, R. D. Wyatt, J. K. McKinney, W. A. Crowell and B. P. Stuart. High performance liquid chromatographic determination and clearance time of aflatoxin residues in swine tissues. *J Assoc Off Anal Chem.* 1982; 65: 1-4

- 85 M. W. Trucksess, L. Stoloff, W. C. Brumley, D. M. Wilson, O. M. Hale, L. T. Sangster and D. M. Miller. Aflatoxicol and aflatoxins B1 and M1 in the tissues of pigs receiving aflatoxin. *J Assoc Off Anal Chem.* 1982; 65: 884-7
- 86 R. W. Beaver, D. M. Wilson, M. A. James, K. D. Haydon, B. M. Colvin, L. T. Sangster, A. H. Pikul and J. D. Groopman. Distribution of aflatoxins in tissues of growing pigs fed an aflatoxin-contaminated diet amended with a high affinity aluminosilicate sorbent. *Vet Hum Toxicol.* 1990; 32: 16-8
- 87 M. W. Trucksess, L. Stoloff, K. Young, R. D. Wyatt and B. L. Miller. Aflatoxicol and aflatoxins B1 and M1 in eggs and tissues of laying hens consuming aflatoxin-contaminated feed. *Poult Sci.* 1983; 62: 2176-82
- 88 C. Chen, A. M. Pearson, T. H. Coleman, J. I. Gray, J. J. Pestka and S. D. Aust. Tissue deposition and clearance of aflatoxins from broiler chickens fed a contaminated diet. *Food Chem Toxicol.* 1984; 22: 447-51
- 89 A. Wolzak, A. M. Pearson, T. H. Coleman, J. J. Pestka and J. I. Gray. Aflatoxin deposition and clearance in the eggs of laying hens. *Food Chem Toxicol.* 1985; 23: 1057-61
- 90 A. Wolzak, A. M. Pearson, T. H. Coleman, J. J. Pestka, J. I. Gray and C. Chen. Aflatoxin carryover and clearance from tissues of laying hens. *Food Chem Toxicol.* 1986; 24: 37-41
- 91 C. Micco, M. Miraglia, R. Onori, C. Brera, A. Mantovani, A. Ioppolo and D. Stasolla. Long-term administration of low doses of mycotoxins to poultry. 1. Residues of aflatoxin B1 and its metabolites in broilers and laying hens. *Food Addit Contam.* 1988; 5: 303-8
- 92 C. A. Oliveira, E. Kobashigawa, T. A. Reis, L. Mestieri, R. Albuquerque and B. Correa. Aflatoxin B1 residues in eggs of laying hens fed a diet containing different levels of the mycotoxin. *Food Addit Contam.* 2000; 17: 459-62
- 93 J. G. Kim, Y. W. Lee, P. G. Kim, W. S. Roh and H. Shintani. Reduction of aflatoxins by Korean soybean paste and its effect on cytotoxicity and reproductive toxicity-Part 3. Inhibitory effects of Korean soybean paste (doen-jang) on aflatoxin toxicity in laying hens and aflatoxin accumulation in their eggs. *J Food Prot.* 2003; 66: 866-73
- 94 A. Bintvihok, S. Thiengnin, K. Doi and S. Kumagai. Residues of aflatoxins in the liver, muscle and eggs of domestic fowls. *J Vet Med Sci.* 2002; 64: 1037-9
- 95 C. A. Oliveira, J. F. Rosmaninho, P. Butkeraitis, B. Correa, T. A. Reis, J. L.

- Guerra, R. Albuquerque and M. E. Moro. Effect of low levels of dietary aflatoxin B1 on laying japanese quail. *Poult Sci.* 2002; 81: 976-80
- 96 A. Zaghini, G. Martelli, P. Roncada, M. Simioli and L. Rizzi. Mannanoligosaccharides and aflatoxin B1 in feed for laying hens: effects on egg quality, aflatoxins B1 and M1 residues in eggs, and aflatoxin B1 levels in liver. *Poult Sci.* 2005; 84: 825-32
- 97 I. Pandey and S. S. Chauhan. Studies on production performance and toxin residues in tissues and eggs of layer chickens fed on diets with various concentrations of aflatoxin AFB1. *Br Poult Sci.* 2007; 48: 713-23
- 98 Z. Hussain, M. Z. Khan, A. Khan, I. Javed, M. K. Saleemi, S. Mahmood and M. R. Asi. Residues of aflatoxin B1 in broiler meat: effect of age and dietary aflatoxin B1 levels. *Food Chem Toxicol.* 2010; 48: 3304-7
- 99 C. A. Oliveira, J. F. Rosmaninho, A. L. Castro, P. Butkeraitis, T. A. Reis and B. Correa. Aflatoxin residues in eggs of laying Japanese quail after long-term administration of rations containing low levels of aflatoxin B1. *Food Addit Contam.* 2003; 20: 648-53
- 100 F. Galvano, V. Galofaro and G. Galvano. Occurrence and stability of aflatoxin M1 in milk and milk products: A worldwide review. *J. Food. Prot.* 1996; 59: 1079-90
- 101 H. Sakuma, Y. Kamata, Y. Sugita-Konishi and H. Kawakami. Method for determination of aflatoxin m(1) in cheese and butter by HPLC using an immunoaffinity column. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi.* 2011; 52: 220-5
- 102 小西良子. 規格基準関係. 食品中のかび毒に係る試験検査(アフラトキシン M1). 平成 20 年度 食品・添加物等規格基準に関する試験検査. 2010
- 103 農林水産省. 飼料中のアフラトキシン B1 のモニタリング検査結果の概要について. 2009
- 104 R. R. M. Paterson and N. Lima. Further mycotoxin effects from climate change. *Food Research International.* 2011; 44, No9: 2555
- 105 M. Nakajima, S. Tabata, H. Akiyama, Y. Itoh, T. Tanaka, H. Sunagawa, T. Tyonan, T. Yoshizawa and S. Kumagai. Occurrence of aflatoxin M1 in domestic milk in Japan during the winter season. *Food Addit Contam.* 2004; 21: 472-8
- 106 小西良子. 生乳中のアフラトキシン M1. 平成 15 年度食品等試験検査費. 2003
- 107 K. Sugiyama, H. Hiraoka and Y. Sugita-Konishi. Aflatoxin M1 contamination in raw bulk milk and the presence of aflatoxin B1 in corn supplied to dairy cattle in Japan. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi.* 2008; 49:

- 108 久田和夫、山本勝彦、坪内春夫、坂部美雄. 輸入及び国産ナチュラルチーズの Aflatoxin M1 汚染調査. 食衛誌. 1984; 25: 543-8
- 109 財団法人 日本食品分析センター. 内閣府食品安全委員会. 平成 17 年度食品安全確保総合調査. 食品中に含まれるカビ毒（オクラトキシン、アフラトキシン、ゼアラレノン）の汚染実態調査報告書. 2006
- 110 財団法人 日本食品分析センター. 内閣府食品安全委員会. 平成 17 年度食品安全確保総合調査. 食品中に含まれるカビ毒（オクラトキシン、アフラトキシン、ゼアラレノン）の汚染実態調査報告書. 2007
- 111 小西良子. 食品中のかび毒に係る試験検査 - アフラトキシン M1 - . 平成 22 年度 食品・添加物等規格基準に関する試験検査等. 2010
- 112 財団法人 日本食品分析センター. 内閣府食品安全委員会. 平成 17 年度食品安全確保総合調査. 食品中に含まれるカビ毒（オクラトキシン、アフラトキシン、ゼアラレノン）の汚染実態調査報告書. 2009
- 113 M. Carvajal, F. Rojo, I. Mendez and A. Bolanos. Aflatoxin B1 and its interconverting metabolite aflatoxicol in milk: the situation in Mexico. Food Addit Contam. 2003; 20: 1077-86
- 114 M. Carvajal, A. Bolanos, F. Rojo and I. Mendez. Aflatoxin M1 in pasteurized and ultrapasteurized milk with different fat content in Mexico. J Food Prot. 2003; 66: 1885-92
- 115 熊谷進. 食品中のかび毒のリスクアセスメントに関する研究. 平成 13 年度厚生科学特別研究報告書. 2001
- 116 佐藤敏彦、斉藤史郎. 日本人の牛乳を介したカビ毒の暴露推定~アフラトキシン M1 を例として. 厚生労働科学研究費補助金. 2010
- 117 社団法人 家畜改良事業団. 平成 22 年度 乳用牛群能力検定成績のまとめ. 乳用牛群検定全国協議会. 2010

＜参考資料１＞

日本におけるトウモロコシ及び配合飼料中の AFB1 汚染実態調査の結果(1989～2011 年度)
農林水産省資料による

１．トウモロコシ

年度	検査点数 (件数)	AFB1 検出点数		平均値 ($\mu\text{g/kg}$)	最大値 ($\mu\text{g/kg}$)	中央値 ($\mu\text{g/kg}$)
		(件数)	割合(%)			
1989	250	91	36.4	6	70	0
1990	202	23	11.4	3	7	0
1991	147	21	14.3	6	33	0
1992	177	26	14.7	6	33	0
1993	203	26	12.8	3	6	0
1994	166	8	4.8	6	21	0
1995	163	3	1.8	2	3	0
1996	185	18	9.7	5	14	0
1997	210	21	10.0	4	18	0
1998	200	40	20.0	8	81	0
1999	176	21	11.9	6	23	0
2000	212	17	8.0	4	19	0
2001	182	12	6.6	3	7	0
2002	166	34	20.5	8	68	0
2003	199	83	41.7	5	34	0
2004	214	28	13.1	3	17	0
2005	164	38	23.2	3	18	0
2006	48	27	56.3	5	30	0
2007	31	11	35.5	4	23	0
2008	34	9	26.5	3	9	0
2009	51	11	21.6	3	10	0
2010	93	25	26.9	7	31	0
2011	58	21	36.2	4	13	0

2. 牛用(ほ乳期子牛用及び乳用)、豚用(ほ乳期子豚用)、鶏用(幼すう用及びブロイラー前期用)配合飼料

年度	検査点数 (件数)	AFB1 検出点数		平均値 ($\mu\text{g/kg}$)	最大値 ($\mu\text{g/kg}$)	中央値 ($\mu\text{g/kg}$)
		(件数)	割合(%)			
1989	227	75	33.0	3	10	0
1990	232	22	9.5	2	6	0
1991	184	12	6.5	1	3	0
1992	163	25	15.3	2	6	0
1993	165	6	3.6	2	4	0
1994	138	6	4.3	1	1	0
1995	170	1	0.6	1	1	0
1996	175	10	5.7	3	7	0
1997	133	4	3.0	2	3	0
1998	148	16	10.8	4	8	0
1999	145	21	14.5	2	8	0
2000	120	10	8.3	2	4	0
2001	74	6	8.1	1	2	0
2002	78	13	16.7	3	9	0
2003	103	51	49.5	3	9	0
2004	97	17	17.5	2	5	0
2005	92	11	12.0	1	3	0
2006	170	67	39.4	2	8	0
2007	144	35	24.3	2	10	0
2008	142	37	26.1	2	10	0
2009	107	34	31.8	2	7	0
2010	94	18	19.1	3	11	0
2011	79	21	26.6	2	9	1

3. 牛用(ほ乳期子牛用及び乳用を除く)、豚用(ほ乳期子豚用を除く)、鶏用(幼すう用及びブロイラー前期用を除く)、うずら用配合飼料

年度	検査点数 (件数)	AFB1 検出点数		平均値 ($\mu\text{g/kg}$)	最 大 値 ($\mu\text{g/kg}$)	中 央 値 ($\mu\text{g/kg}$)
		(件数)	割合(%)			
1989	576	151	26.2	3	13	0
1990	537	35	6.5	2	5	0
1991	414	28	6.8	2	8	0
1992	408	63	15.4	2	9	0
1993	392	20	5.1	2	11	0
1994	410	11	2.7	2	3	0
1995	360	11	3.1	2	4	0
1996	346	17	4.9	3	8	0
1997	361	17	4.7	2	9	0
1998	316	37	11.7	3	18	0
1999	309	43	13.9	3	11	0
2000	261	26	10.0	2	7	0
2001	180	6	3.3	3	4	0
2002	193	28	14.5	3	9	0
2003	195	78	40.0	3	15	0
2004	205	29	14.1	3	14	0
2005	181	14	7.7	2	3	0
2006	133	42	31.6	2	10	0
2007	131	29	22.1	1	4	0
2008	157	42	26.8	3	22	0
2009	155	42	27.1	2	8	0
2010	159	40	25.2	4	20	0
2011	143	32	22.4	3	13	0

平均値：各年度の AFB1 が測定された飼料における AFB1 濃度の平均値の幅。

最大値：各年度の最大値の幅。

成畜用配合飼料において $22 \mu\text{g/kg}$ の AFB1 が検出されているが、基準値は不確かさを考慮して有効数字 1 桁 (0.02 mg/kg) で設定されているため、測定値の有効数字を 1 桁とすると 0.02 mg/kg となり、基準値を超えるものとはならない。

中央値：定量下限値以下をゼロとして、ゼロを含むすべてのデータを大小の順に並べた時の中央の値。

＜参考資料２＞

日本の単体飼料及び配合飼料中のアフラトキシン汚染実態調査の結果(2004～2011 年度)

FAMIC による

１．アフラトキシン B₂

品目	年度	検査点数 (件数)	AFB ₂ 検出点数		平均値 (μg/kg)	最大値 (μg/kg)
			(件数)	割合(%)		
単体 飼料 *1	2004	224	7	3.1	15	85
	2005	205	5	2.4	1	1
	2006	144	5	3.5	1	2
	2007	210	14	6.7	1	3
	2008	180	11	6.1	1	1
	2009	207	16	7.7	1	3
	2010	271	24	8.9	2	9
	2011	199	32	16.1	1	4
配合 飼料 *2	2004	159	2	1.3	4	4
	2005	183	2	1.1	1	1
	2006	278	7	2.5	1	2
	2007	275	19	6.9	1	3
	2008	299	15	5.0	2	8
	2009	262	24	9.2	1	1
	2010	254	16	6.3	1	3
	2011	222	12	5.4	1	3
混合 飼料 *3	2004	8	0	-	-	-
	2005	8	0	-	-	-
	2006	2	0	-	-	-
	2007	6	0	-	-	-
	2008	8	0	-	-	-
	2009	3	1	33.3	1	1
	2010	3	0	-	-	-
	2011	2	0	-	-	-

2. アフラトキシン G₁

品目	年度	検査点数 (件数)	AFG1 検出点数		平均値 (μg/kg)	最大値 (μg/kg)
			(件数)	割合(%)		
単体 飼料 *1	2004	224	4	1.8	10	30
	2005	205	4	2.0	4	9
	2006	144	2	1.4	8	11
	2007	210	12	5.7	3	12
	2008	180	3	1.7	2	4
	2009	207	3	1.4	3	5
	2010	271	11	4.1	3	14
	2011	199	21	10.6	3	9
配合 飼料 *2	2004	159	7	4.4	3	8
	2005	183	1	0.5	1	1
	2006	278	13	4.7	8	24
	2007	275	10	3.6	1	2
	2008	299	4	1.3	1	2
	2009	262	3	1.1	3	4
	2010	254	4	1.6	2	6
	2011	222	18	8.1	2	14
混合 飼料 *3	2004	8	0	-	-	-
	2005	8	0	-	-	-
	2006	2	0	-	-	-
	2007	6	0	-	-	-
	2008	8	0	-	-	-
	2009	3	0	-	-	-
	2010	3	0	-	-	-
	2011	2	0	-	-	-

3. アフラトキシン G₂

品目	年度	検査点数 (件数)	AFG2 検出点数		平均値 (μg/kg)	最大値 (μg/kg)
			(件数)	割合(%)		
単体 飼料 *1	2004	224	3	1.3	5	5
	2005	205	2	1.0	3	5
	2006	144	0	-	-	-
	2007	210	1	0.5	1	1
	2008	180	0	-	-	-
	2009	207	0	-	-	-
	2010	271	2	0.7	1	1
	2011	199	8	4.0	1	4
配合 飼料 *2	2004	159	2	1.3	5	5
	2005	183	1	0.5	5	5
	2006	278	3	1.1	3	4
	2007	275	5	1.8	1	2
	2008	299	0	-	-	-
	2009	262	1	0.4	0	0
	2010	254	1	0.4	1	1
	2011	222	1	0.5	0	0
混合 飼料 *3	2004	8	0	-	-	-
	2005	8	0	-	-	-
	2006	2	0	-	-	-
	2007	6	0	-	-	-
	2008	8	0	-	-	-
	2009	3	0	-	-	-
	2010	3	0	-	-	-
	2011	2	0	-	-	-

*1 トウモロコシ等

*2 牛用(ほ乳期子牛用及び乳用)、豚用(ほ乳期子豚用)、鶏用(幼すう用及びブロイラー前期用)
配合飼料、牛用(ほ乳期子牛用及び乳用を除く)、豚用(ほ乳期子豚用を除く)、鶏用(幼すう
用及びブロイラー前期用を除く)、うずら用配合飼料等配合飼料等

*3 トウモロコシ・魚粉二種混合飼料等

平均値：各年度の AFB1 が測定された飼料における AFB1 濃度の平均値の幅。

最大値：各年度の最大値の幅。