

2 JECFA評価以降(2011年以降)に発表された試験

番号#	IV 2.(2) 亜急性毒性中項目	動物種・系統・性	数/群	投与材料	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg飼料)	投与量 (mg/kg体重/日)	所見	LOAEL	NOAEL	備考	年
145	①a.	Swissマウス、雌雄、7-8週齢	雄雌それぞれ5	精製FB1	強制経口投与	7日間	-	0, 0.110	・一般所見に変化なし。 ・雌:増体量減少。 ・雌雄:血清中のTG及びクレアチニンの有意な増加及び尿中クレアチニンの有意な減少。				2013
176	①g.	マウス(系統不明)、雌	15(コントロール14)	FB1(純度不明)	混餌投与	16週間	0, 150	0, 22.5**	・一般所見、増体量に変化なし。 ・FB1投与群に胃粘膜の萎縮。胃の上皮細胞にBic-2陽性細胞の発現減少及びBax陽性細胞の発現増加。				2015
146	培養物④a	離乳ブタ、雌、4週齢、40-55 kg	6	F. verticilloides培養抽出液	強制経口投与	14日間	-	2.8 μmol/kg体重/日 (FB1)	・FB1: 530.85 mg/L, FB2: 133.30 mg/L, FB3: 35.60 mg/L。 ・FB1投与群では、肝臓の病理組織学的異常や小腸絨毛の短縮化、血漿アルブミン、総タンパク質、中性脂肪、コレステロール、フィブリノーゲン、GGT値が有意に増加した。				2012

** :換算係数を用いて摂取量を推定

3 JECFAがフモニシンの評価において検討を行った試験

<精製フモニシンを用いた実験>

番号#	IV 2.(2) 亜急性毒性中項目	動物種・系統・性	数/群	投与材料	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg飼料)	投与量 (mg/kg体重/日)	所見	LOAEL	NOAEL	備考	年
141	①b.	ペルオキソーム増殖因子活性化受容体α (PPARα)欠損マウス、SV129マウス、雌	1群5	精製FB1 (>98%)	混餌投与	7日間	0又は300	0又は45相当 (JECFA換算)	・FB1投与群の野生型マウス及びPPARα欠損マウス:増体率減少、肝臓のSa濃度及びSa/So比増加、肝障害(限局性の肝細胞アポトーシス等)。	45 mg/kg 体重/日 (JECFA)	-	NOAEL/LOAEL: 肝障害 (2011, JECFA)	2006
167	①c.	B6C3F1マウス、雌雄	雌雄それぞれ14	FB1	強制経口投与	14日	-	0, 1, 5, 15, 35, 75	・雄、35 mg/kg 体重/日以上:雌、15 mg/kg 体重/日以上:肝障害、副腎皮質に空胞変性。 ・雌雄、すべての用量:ALT活性及びコレステロール濃度の上昇。 ・雌、15 mg/kg 体重/日以上:腎臓皮質及び髄質の尿細管上皮細胞の壊死。 ・雌、5 mg/kg 体重/日以上:骨髄細胞に空胞変性。	15 mg/kg 体重/日 (JECFA)	5 mg/kg 体重/日 (JECFA)	NOAEL/LOAEL: 肝毒性、(2001, JECFA)	1997
103	①d.	B6C3F1/Nマウス、雌雄	雌雄それぞれ12	精製FB1	混餌投与	28日	0, 99, 163, 234又は484	雄:0, 19, 31, 44, 又は93 雌:0, 24, 41, 62又は105	・雄、484 mg/kg 飼料;尿中Sa濃度及びSa/So比の有意な上昇。 ・雄、484 mg/kg 飼料;雌、すべての投与群:肝障害、脂質代謝異常。	24 mg/kg 体重/日 (JECFA)	-	LOAEL: 肝毒性(2001, JECFA)	2001
162	①f.	B6C3F1マウス、雌雄	雌雄それぞれ15	FB1 (>98%)	混餌投与	13週間	0, 1, 3, 9, 27又は81	雄:0, 0.30, 0.84, 2.44, 7.38又は23.1 雌:0, 0.31, 1.00, 3.03, 9.71又は28.9	・摂餌量及び体重増加に変化はなかった。 ・雄:影響はみられなかった。 ・雌、81 mg/kg 飼料:肝毒性。	雌、28.9 mg/kg 体重/日 (JECFA)	雌、9.71 mg/kg 体重/日 (JECFA)	NOAEL/LOAEL: 肝毒性 (2001, JECFA)	1995
166	②a.	Sprague-Dawleyラット、雄	6	FB1(純度不明)	強制経口投与	11日間	-	0, 1, 5, 15, 35, 75	・すべての投与群:腎毒性。 ・15 mg/kg 体重/日以上:肝細胞壊死。 ・75 mg/kg 体重/日:血中パラメーター(ALT, γGTP活性等)の有意な上昇。	1 mg/kg 体重/日	5 mg/kg 体重/日 (JECFA)	NOAEL; 肝毒性、LOAEL: 肝毒性(2001, JECFA)	1996
168		Sprague-Dawleyラット、雌	7	FB1(純度不明)	強制経口投与	11日間	-	0, 1, 5, 15, 35又は75	・75 mg/kg 体重/日:体重減少、腎臓重量減少、脾臓重量減少。 ・15 mg/kg 体重/日以上:腎毒性。 ・15 mg/kg 体重/日以上:肝細胞壊死等;血中クレアチニン濃度の有意な上昇。 ・35 mg/kg 体重/日以上:血清中ALT及びALPの有意な上昇。	(15 mg/kg 体重/日、肝毒性) (JECFA)			1998
271	②e.	Sprague-Dawleyラット、雌雄	雌雄各3	FB1(純度>99%)精製	混餌投与	4週間	0, 15, 50, 150	雄:0, 1.4, 4.7, 13.6 雌:0, 1.4, 4.1, 13.0	・体重、摂餌量、行動の変化なし。 ・雄、すべての投与群:脂質代謝異常(Sa, So濃度の上昇)。 ・雌雄、すべての投与群:腎臓でSa及びSa/So比の上昇。 ・雌雄、150 mg/kg飼料:肝臓に組織変性。 ・雄、15mg/kg飼料;雌、50mg/kg飼料:腎障害。	1.4 mg/kg 体重/日 (JECFA)	-	LOAEL: 腎毒性 (2001, JECFA)	1993
165		Sprague-Dawleyラット、雌雄	雌雄各3	FB1(純度>90-94%)	混餌投与	4週間	0, 15, 50, 150	0, 1.5, 5, 15**	・99%純度の場合と比較(#271)。 ・雄、15 mg/kg 飼料以上;雌、50 mg/kg 飼料以上:腎障害。 ・雌雄、すべての投与群:腎臓でSa及びSa/So比の上昇。			1995	
103	②f.	F344ラット、雄雌	雌雄それぞれ18	精製FB1	混餌投与	28日間	0, 99, 163, 234又は484	0, 12, 20, 28又は56	・雌雄、484 mg/kg 飼料:体重減少、脂質代謝異常。 ・雄、163 mg/kg 飼料以上、雌、234 mg/kg 飼料以上:肝細胞のアポトーシス。 ・雄、すべての投与群、雌、163 mg/kg 飼料以上:腎臓のアポトーシス等の腎障害。 ・雄、すべての投与群、雌、163 mg/kg 飼料以上:尿中Sa/So比が高値。	12 mg/kg 体重/日 (JECFA)	-	NOAEL/LOAEL: 肝毒性及び腎毒性(2001, JECFA)	2001
158	④a.	ヨークシャー雑種離乳ブタ(3週齢、雄)	1群4又は5	FB1(純度>95%)	強制経口投与	6日間	-	0, 0.5	・フモニシン投与最終日に、ブタに病原性Escherichia coli (E. coli) 菌株を接種、24時間後に検査。 ・体重増加量、臨床症状、剖検又は組織学的検査及び血漿の生化学的分折で投与に關係する変化は認められなかった。 ・FB1投与群で、回腸、盲腸及び結腸において菌のコロニー形成の有意な増加	0.5 mg/kg 体重/日 (JECFA)	-	NOAEL/LOAEL: 菌のコロニー形成の増加(2011, JECFA)	2003

- :設定できず
** :換算係数を用いて摂取量を推定

<培養物を用いた実験>

番号#	IV 2.(2) 亜急性毒性中項目	動物種・系統・性	数/群	投与材料	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg飼料)	投与量 (mg/kg体重/日)	所見	LOAEL	NOAEL	備考	年
157	①a.	Balb/cマウス、5-6週齢	24	F. verticilloides培養物	混餌投与	42-43日間	0, 50, 150	0, 7.5, 22.5**	・培養物投与後T.orient投与。 ・肝臓及び腎臓で用量依存的なSa/So比の増加 ・フモニシン投与群、肝臓にアポトーシス及び大小の細胞肝障害	7.5 mg/kg 体重/日 (JECFA)	-	NOAEL/LOAEL: 肝障害 (2011, JECFA)	2002
10	②b.	Sprague-Dawleyラット(雄)	10	F. moniliforme培養物	混餌投与	・3週間(一群5) ・+3週間(一群5)	FB1: 6.9, 53又は303 FB2: 4.6, 32又は219 FB3: 6.7, 49又は295	FB1: 0.69, 5.3又は30.3** FB2: 0.46, 3.2又は21.9** FB3: 0.67, 4.9又は29.6**	・FB1投与群、肝細胞及び尿細管上皮にアポトーシス。 ・FB1投与群及びFB2投与群、副腎皮質の萎縮に空胞変性。 ・FB1、FB2及びFB3の一般所見及び病理所見は似ていた。 ・毒性の強さはFB1>FB2>FB3。 ・体重増加抑制、相対腎重量減少。 ・肝臓及び腎臓でSa/So比の上昇。 ・回復期間後、すべてのFB2及びFB3投与群で、FB1の影響は回復した。FB1投与群では4.6 mg/kg 飼料のFB1投与群でFB1の影響は回復した。	4.5 mg/kg 体重/日 (JECFA)	0.6 mg/kg 体重/日 (JECFA)	NOAEL/LOAEL: 肝毒性及び腎毒性(2001, JECFA)	1998

番号#	IV 2.(2) 亜急性毒性中項目	動物種・系統・性	数/群	投与材料	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg飼料)	投与量 (mg/kg体重/日)	所見	LOAEL	NOAEL	備考	年
156	②c.	Wistarラット(雌)	13	F. verticillioide s培養物	混餌投与	35日間	0.2(対照)、10又は20	0.02、0.82、1.98 (JECFA)	・FB1投与群では体重及び体重増加率の有意な減少 ・FB1により飼料消化率が用量依存的に減少	0.82 mg/kg体重/日 (JECFA)	0.02 mg/kg体重/日 (JECFA)	NOAEL/LOAEL:飼料消化率の減少(2011, JECFA)	2010
150	③a.	雑種ウサギ、(雄、22-24週齢)	10	F. verticillioide s培養物	混餌投与	5週間	0.35(対照)、12.3、24.56	0.011、0.37、0.74 (JECFA換算)	・体重及び体重増加に変化なし。 ・ALT及びASTに変化なし。 ・24.56 mg/kg飼料のFB1投与群の飼料摂取量が有意に減少	0.74mg/kg体重/日 (JECFA)	0.37 mg/kg体重/日 (JECFA)	NOAEL/LOAEL: 飼料摂取量の減少(2011, JECFA)	2008
148	③b.	NZWx Chinchilla 交雑ウサギ 35日齢	12	F. verticillioide s培養物	混餌投与	196日間	0.13(対照)、5.0、7.5 又は10	0.005(対照群)、0.199、0.292 又は0.373	・すべての用量:腎臓及び精巣の相対重量減少 ・10 mg/kg 飼料: 肝臓及び脾臓の相対重量が有意に減少 ・5.0 mg/kg 飼料以上: 肝臓及び腎臓に細胞壊死、精巣にセルトリ細胞の変性、胃及び小腸に粘膜炎のびらん	0.199 mg/kg体重/日 (JECFA)	-	NOAEL/LOAEL:血清中の総タンパク質、アルブミン及びアルブミン/グロブリン比の減少、ALP活性上昇(2011, JECFA)	2009
149		NZWx Chinchilla 交雑ウサギ、35日齢	6	F. verticillioide s培養物	混餌投与	84日間	0.13(対照)、5.0、7.5 又は10	0.005(対照群)、0.199、0.292 又は0.373	・7.5 mg/kg飼料以上:ヘマトクリット値及び赤血球の減少及び白血球の増加 ・5.0 mg/kg飼料以上:血清中の総タンパク質、アルブミン及びアルブミン/グロブリン比が有意に減少、ALP活性上昇	0.199 mg/kg体重/日 (JECFA)	-		2008
147	④b.	離乳豚、7週齢、平均15kg、雌雄	それぞれ2	F. moniliforme 培養物	混餌投与	28日間	0、10又は30	0、0.4、1.2**	・30 mg/kg 飼料:飼料摂取量減少;体重増加量減少;血液化学的パラメータの上昇。 ・30 mg/kg 飼料投与群の1頭が肺水腫で死亡。	1.2 mg/kg体重/日 (JECFA)	0.4 mg/kg体重/日 (JECFA)	NOAEL/LOAEL:飼料摂取量減少;体重増加量減少等(2011, JECFA)	2003
164	④c.	去勢離乳ブタ、約10 kg	5	F. moniliforme 培養物	混餌投与	8週間	0、1、5又は10	0、0.04、0.2、0.4**	・一般所見、体重に変化なし ・5 mg/kg 飼料以上:投与群の肺、肝臓等に病変、用量依存的な肺重量増加。肝障害。	0.2mg/kg体重/日 (EFSA)	-	NOAEL/LOAEL:肺、心臓の病変(2005, EFSA)	2002
151	④e.	離乳ブタ	6	F. verticillioide s培養物	混餌投与	6か月間	0.2、5.0、10.0又は15.0	0.2、6.0、11.5又は17.0 (JECFA換算)	・5 mg/kg 飼料以上:一日乾燥物摂取量と飼料変換率が有意に増加 ・10 mg/kg 飼料以上:一日増体量が有意に減少	6.0mg/kg体重/日 (JECFA)	0.2mg/kg体重/日 (JECFA)	NOAEL/LOAEL【確認中】(2011, JECFA)	2009

** :換算係数を用いて摂取量を推定

4 その他の試験

<精製フモニシンを用いた実験>

番号#	IV 2.(2) 亜急性毒性中項目	動物種・系統・性	数/群	投与材料	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg飼料)	投与量 (mg/kg体重/日)	所見	LOAEL	NOAEL	備考	年
103	①h.	B6C3F1/Nマウス、雌雄	雌雄それぞれ20	精製FB1	混餌投与	24週間	雄:0、5、15、80又は150 雌:0、5、15、50又は80	雄:0、0.6、1.7、9.7又は17.1 雌:0、0.7、2.1、7.1又は12.4	・雌、15mg/kg飼料以上:小葉中心性の肝細胞アポトーシス等。 ・雌、肝臓Sa/So比の有意な上昇は投与開始3週間目の50 mg/kg 飼料以上及び9週間目の5 mg/kg 飼料以上のFB1投与群で認められたが、7週間目及び26週間目に、対照群との有意差はみられなかった。				2001
139	②b.	Sprague-Dawleyラット、雄	8~10	精製FB1(純度98%)	強制経口投与	14日間	-	0、5、15又は25	・15 mg/kg体重/日以上:FB1投与群で、非投与対照群と比較して有意な体重減少。 ・臓器重量、血液検査に変化なし。				1993
89	②c.	F344ラット、雌雄	雌雄各10	精製FB1(純度:92.5%)	混餌投与	28日間	0、99、163、234又は484	0、12、20、28又は56(JECFA換算)	・雌雄、234 mg/kg 飼料以上:肝臓絶対重量の用量依存的な減少。 ・雌雄、99 mg/kg 飼料以上:腎臓絶対重量の用量依存的な減少。 ・雄、234 mg/kg 飼料以上:雌、99 mg/kg 飼料以上:肝毒性 ・雌、99 mg/kg 飼料以上:雄、163 mg/kg 飼料以上:腎臓毒性				1996
135	③a.	New Zealand White ラビット	5	精製FB1(92.3%)	強制経口投与	妊娠3-19日	-	0、0.25、0.50、1.00、1.25又は1.75	・妊娠11日目から22日目にいずれの投与群でも1匹または数匹の母ラビットが死亡、肝臓及び腎臓にアポトーシスを含む変性。 ・1.75 mg/kg 体重/日投与群:母ラビット2匹の脳に障害。妊娠12日目に死亡した1匹には海馬の白質に軽度の軟化症及び出血。				1996
171	④b.	ヨークシャーブタ、雌雄	雌雄それぞれ4	精製FB1(>98%)	混餌投与	8週間	0、0.1、1.0又は10	0、0.004、0.04、0.4**	・雄、1.0 mg/kg 飼料以上:一日当たりの体重増加量減少。 ・雌雄、1.0 mg/kg 飼料以上:血清中コレステロール濃度の上昇 ・雄雌、10 mg/kg 飼料:肝臓、腎臓及び肺のSa/So比が上昇				1996

- :設定できず
** :換算係数を用いて摂取量を推定

<培養物を用いた実験>

番号#	IV 2.(2) 亜急性毒性中項目	動物種・系統・性	数/群	投与材料	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg飼料)	投与量 (mg/kg体重/日)	所見	LOAEL	NOAEL	備考	年
137	②e.	Wistarラット(雌、6-8週齢)	6	F. verticillioide s培養物	混餌投与	90日間	0又は100	0、10**	・飼料摂取量、体重及び体重増加の減少 ・肝障害及び腎障害				2002
163	④d.	雄の離乳去勢ブタ	5	F. moniliforme 培養物	混餌投与	4週間	0、10、20又は40	0、0.4、0.8、1.6**	・20 mg/kg 飼料以上:用量依存的にAST活性上昇 ・10 mg/kg 飼料以上:軽度~重度の肺水腫				2002
			5		混餌投与	8週間又は20週間	0、1、5又は10	0、0.04、0.2、0.4**	・5 mg/kg 飼料以上:血清中Sa/So比が上昇 ・1~10 mg/kg 飼料の2~20週間FB1投与群で不可逆性の肺線維化				
160	⑤a.	七面鳥、雄、8日齢	36	野外汚染土ウモロコシ	経口投与	63日間	0、5、10又は20	-	・20mg/kg飼料:Sa/So比及びSa濃度が大きく増加				2007
81	⑤b.	ドバネアヒル、7日齢	8	F. verticillioide s培養抽出物	経口投与	77日間	0、2、8、32、128 (FB1)	-	・32mg/kg 飼料以上:肝臓及び脾臓の相重量の有意な増加;血清中ALPの有意な上昇 ・8 mg/kg 飼料以上:血清、肝臓及び腎Sa/So比有意に増加				2005
161	⑤c.	ブライヤー、8日齢	12	F. verticillioide s培養抽出物	混餌投与	41日間	0、50又は200 (FB1,FB2及びFB3)	-	・すべてのFB1投与群:肝臓の空胞変性、胆管の細胞増殖 ・50 mg/kg 飼料以上:体重、体重増加量が有意に減少、心臓の相対重量は有意に増加、肝臓の空胞変性、胆管の細胞増殖 ・200 mg/kg 飼料:肝臓相対重量増加				2006

** :換算係数を用いて摂取量を推定

5 その他の知見(ウマ、ブタ)

番号#	IV 2.(2) 亜急性毒性中項目	動物種・系統・性	数/群	投与材料	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg飼料)	投与量 (mg/kg体重/日)	所見	LOAEL	NOAEL	備考	年
457	①	ウマ、雄	1	<i>F. Moniliforme</i> 培養物	胃内投与	0-4、7 日目 (6回)	-	1.25 g又は2.5g の培養物/bw/日	・培養物中のFB1濃度は約1 g/kg (<1.25mg FB1/kg bw/d)。 ・AST、GGT、Ldの上昇、肝臓症 (hepatosis)、脳幹に浮腫。				1988
			1	<i>F. moniliforme</i> 培養物から精製FB1 (92%)	静脈内投与	0-4、7、9 日目 (7回)	-	0.125	・276 mgの精製FB1を馬1頭に投与(方法?)すると、脳症を発症。 ・8日目から神経症状。 ・8-10日目にAST、GGTが上昇。 ・脳幹に左右対称的に白質脳軟化。				
459	①	ウマ(9か月齢、150 kg)	1	<i>F. Moniliforme</i> 培養物抽出物 (FB1純度 50%)	胃内投与	断続的に 29日間	-	総量として8.417 g (29.7 mg FB1/kg 体重を投与)	・投与22-27日目: 食欲不振、協調不能、口唇及び舌の麻痺等。 ・投与22及び30日目血清ASTが明らかに高値。 ・35日目: ELEM、肝毒性。				1990
		ウマ(14か月齢、190 kg)	1	<i>F. Moniliforme</i> 培養物抽出物 (FB1純度 95%)	胃内投与	断続的に 33日間	-	総量として8.925 g (42.1 mg FB1/kg 体重を投与)	・投与開始24-26日目に臨床症状。 ・投与20及び33日目: 血清γ-GTP明らかに高値。 ・33日目に病理検査、ELEM、腎毒性。				
133	①	ウマ	4	<i>F. moniliforme</i> 野外汚染土 ウモロコシ	混餌投与	7~140 日間	<1、15、22	<0.02、0.3、0.44**	・1頭がFB1を22 ppm含む飼料を給与中、58日目にELEMで死亡。このウマは、投与期間中にFB1を4919 mg摂取した。 ・8ppmを180日給餌した5匹は、軽度な神経症状を呈し、脳に軽度な変性がみられた。				1992
240	①	ウマ	3又は4	精製FB1	静脈内投与	0~28 日	-	0、0.01、0.05、0.1、0.2	・0.2 mg/kg投与群で、4~10日間のFB1投与でELEMの神経症状。これらのウマは、脳脊髄液中のタンパク質、アルブミン及びIgG濃度上昇。 ・0.01 mg/kg投与群ではELEMは認められなかった。				2001
295	①	ポニー	3	<i>Fusarium</i> 培養精製物	混餌投与	136~223 日間	FB2:75	-	・2頭は投与34日目に血中のSa濃度が上昇、投与136日目に臨床症状。 ・1頭は投与223日目に剖検、ELEMの所見なし。				1997
			3		混餌投与	57~65 日間	FB3:75	-	・一般所見及び血液検査に変化なし。 ・血清スフィンゴイド塩基の濃度は、コントロールに比べて上昇したが、正常範囲内。				
170	②	ブタ	3又は4	<i>F. moniliforme</i> 培養物	混餌投与	28日間	105、155	4.2、6.2**	・投与7日目に、155 mg/kg 投与群のうち1頭が死亡し、もう1頭が呼吸困難。いずれもPPEが認められ、脳組織に壊死細胞等が認められた。 ・残りのブタには投与開始27日目までに異常はみられなかった。 ・培養物を摂取したすべてのブタで肝毒性。				1990
269	②	去勢ブタ、雄	5	培養物	混餌投与	7日間	-	0、20	・心拍数、心拍出量及び混合静脈血酸素分圧の減少、平均肺動脈圧の上昇。 ・心電図に影響はなかった。 ・肺水症の証拠は認められなかった。				1996
262	②	雄の去勢ブタ	7	培養物	混餌投与	3日間	0又は20	0、0.8**	・心拍出量及び心拍数が低値、心収縮力の減少。				2000

** :換算係数を用いて摂取量を推定