

5. 諸外国における評価

(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

JECFA は、2001 年、2011 年及び 2016 年にフモニシンの評価を行った。2001 年評価では、ラットにおける 90 日間の亜急性毒性試験(参照 10. KA Voss, et al. (1995) #162)及び慢性毒性/発がん性試験(参照 11. GC Hard, et al. (2001) #187)の結果から、雄ラットにおける腎毒性(尿細管細胞の変性・壊死等)を指標とした NOAEL 0.2 mg/kg 体重/日に、不確実係数 100 を適用し、グループ暫定最大耐容一日摂取量 (PMTDI) を 2 µg/kg 体重/日 (FB1、FB2 及び FB3 の単独または合計) と設定した(参照 1. IPCS (2001) #465)。

2011 年評価では、用量反応相関が示されている精製 FB₁ または FB₁ を含む *F. verticillioides* 培養物を混餌投与したマウス又はラットの 6 試験のデータ¹(参照 3. PC Howard, et al. (2002) #77, 4. G Bondy, et al. (2012) #144, 5. RT Riley, et al. (2006) #58, 6. K Voss, et al. (2011) #85, 7. National Toxicology Program (2001) #103)に BMD 法を適用して解析が行われた。精製 FB₁ を混餌投与した試験のうち、最も低い BMDL₁₀ が得られたのは雄マウスの肝細胞にみられる巨細胞化 (megalocytic hepatocyte)²を指標(参照 4. G Bondy, et al. (2012) #144)としたときの 165 µg/kg 体重/日であった。この BMDL₁₀ 値に不確実係数 100 を適用し、PMTDI 2 µg/kg 体重/日が求められた³。この値は、2001 年の評価で設定されたグループ PMTDI と同じであったため、このグループ PMTDI が維持された(参照 2. JECFA (2011) #350)。

2011 年の総フモニシン暴露評価では、平均摂取者で 0.087×10⁻³~14.14 µg/kg 体重/日、高摂取者では、最大 44.8 µg/kg 体重/日と推計され、特にトウモロコシを主食とし、フモニシン汚染リスクの高い地域では、PMTDI を超過する可能性がある³と指摘した。また、飼料中のフモニシンについても考察し、飼料から畜産物へのフモニシン移行は無視できることから、飼料中のフモニシンによるヒトへの健康影響はないとした(参照

¹ そのうち Bondy らの試験 (#144) については、JECFA は、2011 年時点では非公開であったデータに基づいて評価を行った (#501)。

² megalocytic hepatocytes. 遺伝子や増殖活性に異常を起こした細胞が、核・細胞質ともに腫大した状態。

³ 解析の結果、FBI の最少 BMDL₁₀ 値は、培養物を用いた試験(参照 6. K Voss, et al. (2011) #85)の 17 µg/kg 体重/日であったが、培養物の成分の詳細が不明であること及び培養物が自然汚染状況を反映していない可能性もあることから、JECFA では TDI の設定根拠としてこの値を採用しなかった。

1 8. FAO/WHO (2012) #359)。

2 2016年、JECFAは、2011年の再評価以降に更新された暴露データや
3 新たに得られた毒性試験及び疫学研究に基づいて再び評価を行い、2011
4 年に再評価されたグループ PMTDIが維持された。(#501)

5
6 (2) 欧州食品安全機関 (EFSA)

7 EFSAの前身である欧州の食品科学委員会 (SCF)は2000年にFB1
8 について意見書を公表している(参照 9. SCF (2000) #339)。SCFは、ラ
9 ットにおける90日間の亜急性毒性試験(参照 10. KA Voss, et al. (1995)
10 #162)及びラットの慢性毒性/発がん性試験(参照 11. GC Hard, et al.
11 (2001) #187)に基づくNOAEL 0.2 mg/kg 体重/日に不確実係数100を適
12 用し、耐容一日摂取量(TDI)を2 µg/kg 体重/日と設定した。JECFAが2001
13 年にグループ PMTDIを設定したことを受け、SCFは2002年にこのTDI
14 を、グループ TDI (FB1、FB2 及び FB3 の単独または合計)とした(参
15 照 12. SCF (2003) #342)。

16 EFSAは、2005年に「飼料中の望ましくない汚染物質」としてフモニシ
17 ンについて意見書を公表しており、この中で、各種動物(家畜動物、ウサ
18 ギ、家禽類及び魚)についてNOAELをまとめている(参照 13. EFSA
19 (2005) #356)。また、飼料汚染からのヒトへのばく露影響については、有
20 意な寄与はないとしている。関連して、EFSAは、2014年にフモニシ
21 ンを分解する飼料添加物のフモニシンエステラーゼ (FUMzyme®) の評価
22 を行った。この評価において、加水分解フモニシンの遺伝毒性試験及び短
23 期毒性試験のデータもレビューされている(参照 14. EFSA (2014) #343)。

24
25 (3) 国際がん研究機関 (IARC)

26 IARCは、1993年に *F. verticillioides* ⁴由来かび毒 (FB1、FB2 及び
27 フザリン C) について、化学物質としての発がん性の評価を行った。*F.*
28 *verticillioides* 培養物がラットに前腫瘍性の肝毒性を示すことから、実験
29 動物において十分な発がん性エビデンスがあるとした。一方、FB1 の発
30 がん性についてはデータが限られているとした。総合評価としては *F.*
31 *verticillioides* 由来のかび毒をグループ 2B (ヒトに対して発がん性があ
32 る可能性がある。) に分類した(参照 15. IARC (1993) #338)。

⁴ 原著では、*F. moniliforme* と記載されている。1988年に、FB1が発見された当初は、産生菌は *F. moniliforme* と報告されていたが、1998年、それまで *Fusarium moniliforme* Sheldon と呼ばれていた産生菌を *Fusarium verticillioides* (Sacc.) Nirenberg (*F. verticillioides*) と命名することが正式に認められた。

1 IARC は、2002 年に FB1 を再評価した。フモニシンの発がん性について、
2 ヒトにおける証拠は不十分であるが、発がん性について、雄ラットの
3 胆管癌及び肝細胞癌誘発並びに腎尿細管癌の誘発、雌マウスにおける肝
4 細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度増加をエビデンスとして採用した。ま
5 た、FB1 を投与された実験動物の肝臓及び腎臓でアポトーシス増加と細
6 胞増殖を誘発すること、ウマの ELEM 及びブタの PPE におけるスフィン
7 ゴ脂質代謝阻害と心血管系への影響を考察した。この評価において、
8 FB1 の作用機序としてスフィンゴ脂質代謝阻害並びにリン脂質及び脂肪
9 酸代謝異常について詳述している。以上に基づき、FB1 をグループ 2B に
10 分類した(参照 16. IARC (2002) #60)。

11

12

1 < 参照文献 >

- 2
- 3 1 IPCS. Fumonisin. World Health Organization, International Programme on
4 Chemical Safety. 2001; TRS 906-JECFA 56/16: #465
- 5 2 JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants.
6 Seventy fourth report of the joint FAO/WHO Expert Committee
7 on Food Additives. . WHO Technical Report Series no 966. 2011; 70-94 #350
- 8 3 P. C. Howard, L. H. Couch, R. E. Patton, R. M. Eppley, D. R. Doerge, M. I.
9 Churchwell, M. M. Marques and C. V. Okerberg. Comparison of the toxicity of
10 several fumonisin derivatives in a 28-day feeding study with female B6C3F(1)
11 mice. Toxicol Appl Pharmacol. 2002; 185: 153-165 #77
- 12 4 G. Bondy, R. Mehta, D. Caldwell, L. Coady, C. Armstrong, M. Savard, J. D.
13 Miller, E. Chomyshyn, R. Bronson, N. Zitomer and R. T. Riley. Effects of long
14 term exposure to the mycotoxin fumonisin B1 in p53 heterozygous and p53
15 homozygous transgenic mice. Food Chem Toxicol. 2012; 50: 3604-3613 #144
- 16 5 R. T. Riley and K. A. Voss. Differential sensitivity of rat kidney and liver to
17 fumonisin toxicity: organ-specific differences in toxin accumulation and
18 sphingoid base metabolism. Toxicol Sci. 2006; 92: 335-345 #58
- 19 6 K. Voss, R. Riley, L. Jackson, J. Jablonski, A. Bianchini, L. Bullerman, M.
20 Hanna and D. Ryu. Extrusion cooking with glucose supplementation of
21 fumonisin contaminated corn grits protected against nephrotoxicity and
22 disrupted sphingolipid metabolism in rats. Mol Nutr Food Res. 2011; 55: S312-
23 S320 #85
- 24 7 National Toxicology Program. NTP technical report on the toxicology and
25 carcinogenesis studies of fumonisin B1 (CAS No.116355-83-0) in F344/N rats
26 and B6C3F1 mice (feed studies). NTP Technical Report 496. 2001; #103
- 27 8 FAO/WHO. Fumonisin. Safety evaluation of certain food additives and
28 contaminants. Series 65. 2012; WHO Food Additives: 325-794 #359
- 29 9 SCF. Opinion of the Scientific Committee on Food on Fusarium toxins. Part 3:
30 Fumonisin B1 (FB1). http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html.
31 2000; #339
- 32 10 K. A. Voss, W. J. Chamberlain, C. W. Bacon, R. T. Riley and W. P. Norred.
33 Subchronic toxicity of fumonisin B1 to male and female rats. Food Addit
34 Contam. 1995; 12: 473-478 #162
- 35 11 G. C. Hard, P. C. Howard, R. M. Kovatch and T. J. Bucci. Rat kidney pathology
36 induced by chronic exposure to fumonisin B1 includes rare variants of renal

- 1 tubule tumor. Toxicol Pathol. 2001; 29: 379-86 #187
- 2 12 SCF. Updated opinion of the scientific committee on food on fumonisin B1, B2
3 and B3. 2003; #342
- 4 13 EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in Food Chain on a
5 request from the Commission related to fumonisins as undesirable substances
6 in animal feed. The EFSA Journal. 2005; 235: 1-32 #356
- 7 14 EFSA. Scientific opinion on the safety and efficacy of fumonisin esterase
8 (FUMzyme) as a technological feed additive for pigs. EFSA Journal. 2014; 12:
9 3667 #343
- 10 15 IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans.
11 1993; 56: 445-466 #338
- 12 16 IARC. Fumonisin B1. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk
13 to Humans. 2002; 82: #60
- 14