

## フモニシンのTDIの検討

フモニシンについてはこれまでの専門調査会における審議において、遺伝毒性がないこと、生殖発生毒性及び免疫毒性のNOAELは亜急性毒性と比較して高用量であること等が確認された。したがって、フモニシンのTDIについては亜急性毒性試験及び慢性毒性試験の結果から検討を行うこととした。

### 1. TDI設定根拠となる毒性試験について

フモニシンのTDI設定根拠となる毒性試験を検討するにあたり、毒性試験の選択条件として以下の条件を設定した。

#### ○ TDI設定根拠となる毒性試験の選択条件（案）

- ① 投与物質が精製フモニシンであること  
(培養物ではかび毒成分の詳細が不明であり、また培養物が自然汚染状況を反映していない可能性がある (JECFA#350))
- ② 一群の動物数が十分かつ投与量設定が適切であること (別添1)
- ③ 標的臓器に毒性影響が見られ、かつ組織学的検査が行われていること
- ④ 毒性影響に用量相関があること
- ⑤ その他、TDI設定根拠に用いるのに適当と判断される試験

亜急性毒性試験及び慢性毒性試験の中から本条件を全て満たす若しくは準じる試験は6試験(マウス; #103、#77、#144、ラット; #162、#103、#187)であった(別添2)。

このうちNOAEL及びLOAELが最少の試験は以下の通りであった。

#162 (F344ラットを用いた13週間亜急性毒性試験) ←NOAELが最小  
NOAEL : 0.21 mg/kg体重/日

#144 (p53 +/- マウス、野生型マウスを用いた26週間亜急性毒性試験)  
←NOAELは取れないが、LOAELが最小  
LOAEL : 0.4 mg/kg体重/日

## 2. 遺伝子改変動物を用いた試験（#144）の取扱いについて

TDI 設定根拠となる毒性試験の選択条件を全て満たす若しくは準じる 6 試験のうち、LOAEL が最も低かった試験（LOAEL 0.4 mg/kg 体重/日）は、遺伝子改変マウス（p53+/-マウス<sup>1</sup>）及びその野生型マウス（遺伝的背景：C57BL/6）に精製 FB1 を 26 週間混餌投与した亜急性毒性試験（2012, Bondy（#144）。以下「本試験」という。）で、JECFA において BMD 法を用いた PMTDI の検討に用いられている。本試験の取り扱いについては、TDI 設定根拠の毒性試験として採用することについては、以下について考慮する必要がある。

（1）本試験は、フモニシンによる毒性・発がんメカニズムの解明を目的とし、雄の p53+/-マウス及びその野生型を用いて、フモニシンが非遺伝毒性発がん物質であることの確認をしている。本試験で用いられた野生型マウスは、p53+/-マウスを作る過程で得られる p53+/+マウスであり、毒性試験で広く用いられている野生型マウスとは遺伝的背景が異なる可能性がある。遺伝子改変動物を用いた試験は、現在、食品安全委員会において一部リスク評価に用いられている事例はあるが、JECFA 等でもほとんど利用されておらず、参照用量の設定根拠とする毒性試験として用いるには、慎重な取扱いが必要である。

（参考）食品安全委員会の評価における遺伝子改変マウスの取扱い（添加物に関する食品健康影響評価）

第4 添加物の食品健康影響評価に際しての考え方

1 1 遺伝子改変動物を用いた試験は、現在、食品安全委員会において一部リスク評価に用いられている事例はあるが、JECFA 等でもほとんど利用されておらず、慎重な取扱いが必要である。

（2）本試験では、雄の野生型マウスについて、26 週間で Hepatocellular adenoma が合計 4 例（各群 10 匹中、0.4 mg/kg 体重/日投与群 1 匹、12.6 mg/kg 体重/日投与群 3 匹）確認されている。一方、毒性試験で広く用いられている B6C3F1 マウスに精製 FB1 を混餌投与した NTP における 2 年間発がん性試験（#103）においては、24 週間では雌雄ともに肝腫瘍発生がみられず、2 年間で雌に肝腫瘍の発生頻度が用量依存的に上昇したが、雄には肝腫瘍の発生頻度に用量依存性はみられなかった。非腫瘍性病変については、本試験では 0.4 mg/kg 体重/日以上投与量で、雄の野生型マウス

<sup>1</sup> p53+/-マウスは、がん抑制遺伝子 p53 をヘテロで欠損しているマウスで、p53+/+マウスよりも遺伝毒性発がん物質の影響を受けやすい。

1 に巨大肝細胞の増加及びアポトーシスの増加がみられたが、B6C3F1 マウ  
2 スを用いた2年間発がん性試験（#103）では、雄に24週間で0.7以上17  
3 mg/kg 体重/日以下の全ての用量で非腫瘍性病変は認められず、2年間で初  
4 めて肝細胞のアポトーシスが最高用量（17 mg/kg 体重/日）で認められた  
5 2。

6 このように、本試験においては、低用量かつ短い期間で雄の野生型マウ  
7 スの肝臓に腫瘍性及び非腫瘍性病変が確認された。本試験を除けば、精製  
8 フモニシンを投与した亜急性毒性試験及び慢性毒性・発がん性試験におい  
9 て、同程度の用量及び期間で雄マウスの肝臓に腫瘍性又は非腫瘍性病変が  
10 認められた試験は確認できなかった。

11  
12 

これらのことから、本試験を参照用量の設定根拠とする妥当性についての説明は困難である。
--

13  
14  
15  

---

<sup>2</sup> hypertrophy は、コントロール群及び全投与群（15mg/kg 飼料（1.7 mg/kg 体重/日）以上から有意に増加）から確認されている。

(別添1)

## OECDのテストガイドラインに示されている一群の動物数

OECDのテストガイドラインでは、対照群の他に3段階以上の用量設定で試験を行うこと等が定められている。また、一群の動物数は以下の通りとされている。

表

	試験	動物種	一群の動物数
1	28日間反復投与試験	げっ歯類	一群雌雄各5匹以上 (TG407)
2	90日間反復投与毒性試験	げっ歯類	一群雌雄各10匹以上 (TG408)
		非げっ歯類	一群雌雄各4匹以上 (TG409)
3	慢性毒性試験・発がん性試験 (併合試験含む)	げっ歯類	一群雌雄各20匹以上 (TG452, 453)
		非げっ歯類	一群雌雄各4匹以上 (TG452, 453)