

(8) 毒性試験のまとめ

食品中のフモニシンに関する毒性試験については、精製物を経口投与した試験又は培養物を経口投与した試験が実施されている。フモニシンの経口摂取による特異的な毒性所見を明らかにするために、精製物を経口投与した毒性試験を中心に確認を行った。

実験動物に対して精製 FB1 を経口投与した急性毒性試験では、初期に一過性のスフィンガニン (Sa) 濃度上昇が認められているが、FB1 の単回投与による死亡例は報告されていない。

実験動物に精製 FB1 を経口投与した亜急性毒性試験では、実験動物のほとんどに肝毒性及び腎毒性がみられ、FB1 の標的臓器や感受性には種差及び性差が認められた。雄ラット（一群 15 匹）に 0、1、3、9、27 又は 81 mg/kg 飼料（0、0.07、0.21、0.62、1.92 又は 5.66 mg/kg 体重/日相当）の精製 FB1 を 13 週間混餌投与した結果、9 mg/kg 飼料以上の投与群の腎臓髓質外帯の髓放線に尿細管細胞の変性及び壊死が認められた。最も低い無毒性量（NOAEL）は、この雄ラットの腎毒性を指標とした 3mg/kg 飼料（0.21 mg/kg 体重/日）であった。

この NOAEL に近い投与量で毒性が認められ、かつ NOAEL が確認できなかった試験が他に 2 報、報告されている。1 報は、妊娠 New Zealand White (NZW) ウサギに精製 FB1 を 0、0.25、0.50、1.00、1.25 又は 1.75mg/kg 体重/日の用量で妊娠 3～19 日に強制経口投与した亜急性毒性試験で、いずれの投与群においても妊娠 11～22 日の間に 1 匹以上の母動物が死亡し、死亡した母動物の肝臓及び腎臓にアポトーシスを含む変性が認められた。この試験の LOAEL は 0.25 mg/kg 体重/日であった。

しかしながら、本試験は、各投与群の死亡率が不明であり、毒性影響を判断する十分なデータが示されていないと考えられた。

もう 1 報は、p 53 +/- マウス及びその野生型マウス（C57BL/6、雄、一群それぞれ 10 匹）に 0、5、50 又は 150 mg/kg 飼料（p 53 +/- マウスでは 0、0.37、3.88、又は 12.6 mg/kg 体重/日相当、野生型マウスでは 0、0.39、3.87 又は 12.2 mg/kg 体重/日相当）の精製 FB1 を 26 週間混餌投与した亜急性毒性試験で、p 53 +/- マウス及び野生型マウスの全ての投与群において、巨大肝細胞（megacalytic hepatocyte）が増加し、当該病変がみられる個体数が用量依存的に増加した。この試験の LOAEL は 0.4 mg/kg 体重/日であった。

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のために遺伝子改変マウス及びその野生型を用いた試験であり、このような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。また、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。さら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認められた試験は確認できなかった。

慢性毒性・発がん性試験では、げっ歯類に精製 FB1 を混餌投与すると、マウスでは雌で肝腫瘍が、ラットでは雄に腎腫瘍が発生した。雄ラットに 0、5、15、50 又は 150 mg/kg 飼料（0、0.25、0.76、2.5 又は 7.5 mg/kg 体重/日相当）の精製 FB1 を混餌投与した NTP における 2 年間発がん性試験（一群雌雄それぞれ 40～48 匹）では、15 mg/kg 飼料以上の投与群で雄ラットに腎臓尿細管上皮細胞のアポトーシスが観察された。雄ラットの腎臓毒性を指標とした NOAEL は 5 mg/kg 飼料（0.25 mg/kg 体重/日）であった。また、同じ試験において雄ラットに用量依存的な腎腺腫及び腎細胞癌の増加が認められ、50 mg/kg 飼料以上の投与群では、腎腺腫及び腎細胞癌を合わせた腫瘍発生率が有意に増加した。雌に FB1 投与と関連した腫瘍はみられなかった。発がんを指標とした FB1 の NOAEL は 15 mg/kg 飼料（0.76 mg/kg 体重/日）であった。

なお、ラットを用いて FB1 のイニシエーション作用又はプロモーション作用を調べる試験が実施されている。報告された FB1 のイニシエーション試験及びプロモーション試験においては、GGT 又は GST-P 陽性細胞巢の数を数えて増加がみられるとしているが、プロモーション期間が不十分な試験が多く、陽性細胞巢の大きさが報告されていない試験及び陽性細胞巢の大きさも計測しているが大きさが非常に小さいものも計測している試験がある。高用量（100 mg/kg 体重）の FB1 を 26 日間投与した試験でイニシエーション作用が報告されているが、同じ実験で低用量を投与した試験又は高用量の単回投与試験ではイニシエーション作用が認められていない。また、いずれ

1 の試験も使用している動物数が少ない。従って、これらの試験の結果から、
2 FB1 にイニシエーション作用及びプロモーション作用があるとの判断は困
3 難であると考えた。

4
5 遺伝毒性試験の結果、フモニシンは細菌を用いた復帰突然変異試験、DNA
6 損傷・修復試験では、いずれも陰性結果を示すが、哺乳類細胞を用いた *in*
7 *vitro* 試験、および、げっ歯類を用いた *in vivo* 試験では陰性、陽性の結果が
8 混在する。しかしながら、*in vivo* 試験では明確な DNA 損傷性は観察され
9 ず、DNA 損傷に伴う小核の誘発も観察されなかった。また、フモニシン(FB1)
10 は DNA 付加体を形成しなかった。以上のことから、フモニシンには遺伝毒
11 性はないと判断された。

12
13 生殖発生毒性試験では、マウスに精製フモニシンを経口投与したところ、
14 胎児に水頭症の発現が確認され、その NOAEL は 12.5 mg/kg 体重/日であ
15 った。また、免疫毒性試験では免疫能の低下を示唆する所見が認められた試
16 験があり、その NOAEL は 15 mg/kg 体重/日であった。いずれも亜急性毒
17 性試験や慢性毒性試験における腎臓や肝臓障害の NOAEL（腎臓で 0.21
18 mg/kg 体重/日、肝臓で 2.1 mg/kg 体重/日）に比べるとはるかに高い用量で
19 あった。

20
21
以上を踏まえ、フモニシンによる毒性影響に関しては、最も低い用量で
腎毒性がみられたラットにおける 13 週間の亜急性毒性試験の NOAEL に
基づき、TDI を設定することとした。

なお、IV 5（1）で後述するように、FAO/WHO 合同食品添加物専門家
会議（JECFA）においては、2001 年に NOAEL に基づき PMTDI を設定
した後、2011 年に BMD 法を用いて、フモニシンの再評価を行った。JECFA
が BMD 法を適用した p 53 +/-マウス及び野生型マウスに精製 FB1 を 26
週間混餌投与した試験については、今回のかび毒・自然毒等専門調査会の
リスク評価においては TDI の設定根拠として用いないものの、JECFA に
おいて BMD 法を用いて PMTDI の検討がなされた試験であることから、
参考として BMD 法を用いて BMDL₁₀の試算を行った（試算については、
別添資料参照）。