

1 オクラトキシン A 評価書（案）記載内容抜粋

2
3 【事務局より】4 記載内容については、現在審議中の評価書（案）記載内容の反映版を掲載しており
5 ます。6
7 ○亜急性毒性

8 【参照 180（第 1 版）】 2014 年評価における TDI 設定根拠（非発がん性）

9 ブタ（デンマークランドレース、雌、一群 6 又は 11 頭）に OTA で自然汚染された大
10 麦（OTB、OTC、オクラトキシンエステル、CIT、ビリジカタムトキシン及びアフラ
11 トキシンは不検出）を添加した飼料を用いて、0、0.2、1 又は 4 mg/kg 飼料（0、0.008、
12 0.040 又は 0.160 mg/kg 体重/日に相当）の OTA を毎日給与し、投与開始後 9 日目及び
13 68 日目に各群のブタを 1 匹ずつと殺し、残りのブタには 20 kg から 90 kg に増体重する
14 4 か月間、上記飼料が給与された。尿及び血液は、試験開始 1 週間前、試験開始後 1 週
15 間目及びその後は 3 週間ごとに採取された。血液の pH、糖濃度、ヘマトクリット値、
16 ヘモグロビン値、クレアチニン濃度、BUN、ナトリウム濃度、カリウム濃度、塩素濃度、
17 白血球数、LDH 活性、グルタミン酸脱水素酵素（GLDH）活性、LAP 活性及びブタ低分子
18 タンパク（ α -porcine low-molecular-weight）並びに尿の pH、比重、浸透圧、ナトリウ
19 ム濃度、カリウム濃度、塩素濃度、クレアチニン濃度、糖濃度、タンパク質、イヌリン及
20 び PAH 濃度が検査された。肝臓及び腎臓の LDH 活性、GLDH 活性、LAP 活性、ヘキ
21 ソキナーゼ活性、AST 活性並びにグルコース 6 リン酸脱水素酵素（G-6-PD）活性が測
22 定された。0.2、1、又は 4 mg/kg 飼料の OTA 汚染飼料を給与した各群における OTA 投
23 与量は、それぞれ 0.0072～0.0086 mg/kg 体重/日、0.0362～0.0433 mg/kg 体重/日又は
24 0.1450～0.1736 mg/kg 体重/日であった。OTA 投与により腎毒性が認められた。初期
25 に認められた腎毒性は、飲水量の増加と LAP を含む尿量の増加で、0.160 mg/kg 体重/日
26 投与群において投与後 2 週間で尿に LAP が認められた。LAP は近位尿細管の刷子縁
27 に分布しており、この部位が損傷を受けたことが示唆された。尿中タンパク質は、0.040
28 及び 0.160 mg/kg 体重/日の投与群で投与開始 20 日後より有意に増加した。OTA の用
29 量に依存して、非投与の対照群と比較して 0.008 mg/kg 体重/日投与群から PAH の尿
30 細管最大排泄量（TmPAH）及び TmPAH のイヌリンクリアランスに対する割合が有意
31 に減少し、尿濃縮能が低下することが認められた。0.040 mg/kg 体重/日以上 の OTA

1 投与群で GLDH 活性の有意な減少及び 0.160 mg/kg 体重/日の OTA 投与群で LAP 活
2 性の有意な減少が認められた。0.008 mg/kg 体重/日の OTA 投与群から尿糖の用量依
3 存的な増加がみられ、近位尿細管における糖の再吸収が阻害されていた。この増加は
4 0.040 mg/kg 体重/日の用量以上では有意であった。と殺後は、剖検及び病理組織学的
5 検査が実施された。90 kg 体重時の腎臓の剖検所見では、0.160 mg/kg 体重/日の OTA
6 投与群において腫大、灰黄色化及び硬化がみられた。顕微鏡所見として 0.008 mg/kg
7 体重/日の OTA 投与群の 9 匹中 4 匹及び 0.040 mg/kg 体重/日の用量以上の全てのブ
8 タにおいて近位尿細管上皮細胞の刷子縁縮小、細胞核の濃縮及び分裂像がみられ、尿
9 細管内には剥離した尿細管上皮細胞が認められた。0.040 及び 0.160 mg/kg 体重/日の
10 OTA 投与群においては、全てのブタの腎臓に病変が認められた。以上より、0.008
11 mg/kg 体重/日が当該試験の LOAEL と判断された。

12

13 【ご提供文献 No.1 (第 2 版追加知見)】

14 ラット (F344、雌雄、一群各 16 匹) に 0、0.026、0.064、0.16、0.4 又は 1.0 mg/kg
15 飼料の OTA を 138 日間 (交配前 2 週、交配期間 2 週、妊娠期間 21 日、哺育期間 21
16 日及び離乳後 69 日) 混餌投与 (F₀ 雄: 0、0.0014、0.0033、0.0084、0.0210 又は 0.0520
17 mg/kg 体重/日相当、F₀ 雌: 0、0.0021、0.0055、0.0135、0.0317 又は 0.0796 mg/kg
18 体重/日相当) した。1.0 mg/kg 飼料群の F₀ 雄で腎髄質外層外帯の近位尿細管上皮細
19 胞にアポトーシス増加及び変性が認められた。F₀ 雄の白血球数及びリンパ球数が 1.0
20 mg/kg 飼料群で増加し、ヘマトクリット値、好中球割合及び赤血球分布幅が 1.0
21 mg/kg 飼料群で、塩素が 0.064 及び 0.4 mg/kg 飼料以上群で、ナトリウムが 0.16
22 mg/kg 飼料以上群で減少した。F₀ 雌では、OTA 投与に起因する毒性変化は認めな
23 かった。

24

25 ○慢性毒性・発がん性

26 【参照 191 (第 1 版)】 2014 年評価における TDI 設定根拠 (発がん性)

27 ラット (F344/N、雌雄、一群各 80~81 匹) に、0、0.021、0.070 又は 0.210 mg/kg
28 体重/日の OTA (純度 98%) を一週間に 5 日の頻度で 2 年間強制経口投与する毒性及
29 び発がん性試験が NTP において実施された。試験の結果、以下に記したように、OTA
30 は F344/N 雄及び雌ラットにおいて明らかな発がん性を示した。

31 ラットは毎日 2 回観察され、最初の 13 週間は毎週、その後は毎月体重と摂餌量が
32 記録された。飼料及び水は自由摂取とされた。0.210 mg/kg 体重/日の OTA 投与群に

1 おいて、雄ラットでは 18～77 週間の間に、雌のラットでは 6～89 週間の間に体重が
2 4～7%減少した。一般状態に変化はみられなかった。血液学的検査及び血清の化学分
3 析の結果、生物学的に有意な影響は認められなかった。投与 15 か月以降で尿量の増
4 加と比重の低下が認められ、尿を濃縮する能力に僅かな変化がみられたが、腎機能の
5 変化は伴わなかった。各群雌雄それぞれ 15 匹のラットが、9 及び 15 か月後にと殺さ
6 れた。9 か月間投与後の 0.210 mg/kg 体重投与群の雄 1 匹に腎細胞腺腫が認められ
7 た。また、雌雄ラットに尿細管細胞の過形成がみられ、過形成病変部位には、好塩基
8 性尿細管が観察された。9 か月、15 か月間及び 2 年間投与後の 0.070 及び 0.210 mg/kg
9 体重/日投与群の雌雄全例の腎臓の尿細管上皮に、巨大核と呼ばれる大型不整形の濃
10 染した核を有する尿細管上皮細胞が広く分布し、特に皮髄境界上部の近位尿細管に多
11 くみられ、投与量の増加に伴って増加した。

12 0、0.021、0.070 及び 0.210 mg/kg 体重/日の OTA 投与群で、雄における腎細胞
13 腺腫の発生頻度は、15 か月後で 0/15 (0%)、0/15 (0%)、1/15 (7%) 及び 1/15 (7%)、
14 2 年後で 1/50 (2%)、1/51 (2%)、6/51 (12%) 及び 10/50(20%) 並びに腎細胞癌の
15 発生頻度は、15 か月後で 0/15 (0%)、0/15 (0%)、1/15 (7%) 及び 2/15 (14%)、2
16 年後で 0/50 (0%)、0/51 (0%)、16/51 (31%) 及び 30/50 (60%) であった。2 年後
17 の 0.070 及び 0.210 mg/kg 体重/日の OTA 投与群で、腎細胞腺腫と腎細胞癌を合わ
18 せた発生頻度は、それぞれ 20/51 (39%) 及び 36/50 (72%) であった。2 年後の 0.210
19 mg/kg 体重/日の OTA 投与群では、腎細胞腺腫及び腎細胞癌が複数個又は両側の腎
20 臓に認められた。最終と殺の前に死亡又は瀕死の状態の雄の数は、投与量に依存して
21 増加し、0.210 mg/kg 体重/日投与群では有意に増加した (0、0.021、0.070 又は 0.210
22 mg/kg 体重/日の OTA 投与群で、それぞれ 7、19、23 又は 26 匹)。0.070 及び 0.210
23 mg/kg 体重/日の OTA 投与群において、生存数の減少が腎臓腫瘍の存在に起因して
24 いると考えられ、死亡したラットのうち腎細胞癌が認められた割合はそれぞれの投与
25 群で 15/23 (65%) 及び 18/26 (69%) であった。転移性のがんを有していたラット
26 は、と殺前に死亡する例が多かった。転移性のがんを有していた割合は、と殺前に死
27 亡したラットでは 0.070 及び 0.210 mg/kg 体重/日投与でそれぞれ 3/8 (38%) 及び
28 11/15 (73%) であったが、最終日にと殺されたラットでは、それぞれ 0/7 (0%) 及び
29 3/15 (20%) であった。一方で、OTA を 0.021 mg/kg 体重/日投与した群の雄ラット
30 では、生存率の減少が OTA を 0.070 又は 0.210 mg/kg 体重/日投与した群と同様で
31 あったにもかかわらず、腎臓にがんは認められなかった。2 年後の雌の腎細胞腺腫と
32 腎細胞癌の合計頻度は、0、0.021、0.070 及び 0.210 mg/kg 体重/日の OTA 投与群で、
33 それぞれ 0/50 (0%)、0/51 (0%)、2/50 (4%) 及び 8/50 (16%) であった。ラットに
34 おいて OTA により誘発された腎細胞癌は、主に肺及びリンパ節に転移した。OTA を
35 0.210 mg/kg 体重/日投与した雌ラットでは、多発性の乳腺線維腺腫が認められた。乳

1 腺線維腺腫の発生頻度は、対照及び低用量投与群の 4～5/50 (8～10%) と比較すると
2 14/50 (28%) と高かった。非腫瘍性の毒性病変は主として腎臓に関係するものであっ
3 た。

4

5 ○生殖発生毒性

6 【文献リスト No.048 (第 2 版追加知見)】

7 ラット (F344、雌雄、一群各 10 匹) に 0、0.16、0.4、1.0 又は 2.5 mg/kg 飼料の
8 OTA を 70 日間 (交配前 2 週間、交配 2 週間、交配後 42 日 (妊娠期間・哺乳期間))
9 混餌投与 (F₀ 雄 : 0、0.0089、0.0217、0.0552 又は 0.1418 mg/kg 体重/日相当、F₀
10 雌 : 0、0.0119、0.0339、0.0733 又は 0.167 mg/kg 体重/日相当) した。F₀ 雌では、
11 2.5 mg/kg 飼料群において、卵巣の絶対重量が低下した。この他の F₀ の雌雄におけ
12 る毒性所見は、亜急性毒性の項に示した。

13 また、妊娠した F₀ の匹数に、OTA 投与による影響はなかった。ただし、2.5 mg/kg
14 飼料群において、対照群と比較して、母動物 1 匹当たりの胚吸収数 (子宮内膜胚吸収
15 部位) が多く、生後 0 日及び生後 4 日の生存 F₁ 数が少なかった。一腹あたりの F₁ の
16 雌雄比は OTA 投与の影響を受けなかった。2.5 mg/kg 飼料群の出生した F₁ が生後 4
17 日までにすべて死亡しているため、生後 21 日における F₁ の解析は、0、0.16、0.4 又
18 は 1.0 mg/kg 飼料群で行った。1.0 mg/kg 飼料群の F₁ 雄の 4、7、14 及び 21 日齢の
19 平均体重は、対照群と比較して低下していた。4 日齢における肛門性器間距離 (AGD)
20 又は AGD/体重立方根値には、OTA 投与の影響はなかった。4 日齢における頭殿長
21 (CRL) は、1.0 mg/kg 飼料群で低下した。F₁ 雌では、1.0 mg/kg 飼料群の平均体重
22 が 4 及び 7 日齢において対照群と比較して低下した。AGD、AGD/体重立方根値及び
23 CRL は OTA 投与により変動しなかった。21 日齢において、1.0 mg/kg 飼料群の F₁
24 雄では、肝臓及び腎臓の相対重量及び精巣の絶対重量が対照群と比較して低下した。
25 血漿 BUN は、全ての OTA 投与群の F₁ 雄で上昇した。血漿コレステロールは、1.0
26 mg/kg 飼料群の F₁ 雄で対照群と比較して上昇した。F₁ 雌では、対照群と比較して、
27 1.0 mg/kg 飼料群では肝臓の相対重量が低下し、血漿コレステロール値が高値を示し
28 た。腎臓の相対重量は、0.4 mg/kg 飼料群及び 1.0 mg/kg 飼料群で低値を示した。病
29 理組織学検査では、21 日齢の F₁ 雌雄の腎臓に病変がみられ、尿細管変性の重症度及
30 び発生頻度が、0.16 mg/kg 飼料以上群の F₁ 雄及び 0.4 mg/kg 飼料以上群の F₁ 雌に
31 おいて増加した。生後 21 日に、OTA ばく露により腎臓に見られた最も低いスコア
32 (Severity Score 1) の病理学的変化として、OSOM (腎髄質外層外帯) 及び髓放線
33 に軽度に巨大核を示す上皮細胞が多数みられた。1.0 mg/kg 飼料群では、OSOM 及び
34 髓放線の近位尿細管 S3 セグメントの上皮に軽度の好塩基性化、配列不整、及び軽度
35 の空胞化がみられた。尿細管腔内には多数のアポトーシス小体が見られた。巨大核形
36 成もみられ、有糸分裂は軽度に増加した。皮質では萎縮尿細管が多巣性に認められ、

1 萎縮尿細管の周囲間質では線維芽細胞が軽度に増加した。

2

3 【ご提供文献 No.1 (第2版追加知見)】

4 ラット (F344、雌雄、一群各 16 匹) に 0、0.026、0.064、0.16、0.4 又は 1.0 mg/kg
5 飼料の OTA を 138 日間 (交配前 2 週、交配期間 2 週、妊娠期間 21 日、哺育期間 21
6 日及び離乳後 69 日) 混餌投与 (F₀ 雄 : 0、0.0014、0.0033、0.0084、0.0210 又は 0.0520
7 mg/kg 体重/日相当、F₀ 雌 : 0、0.0021、0.0055、0.0135、0.0317 又は 0.0796 mg/kg
8 体重/日相当、F₁ 雄 90 日齢 : 0、0.0021、0.0052、0.0130、0.032 又は 0.0837 mg/kg
9 体重/日相当、F₁ 雌 90 日齢 : 0、0.0022、0.0056、0.0130、0.0342 又は 0.0870 mg/kg
10 体重相当) した。

11 血漿中テストステロンは 1.0 mg/kg 飼料群の F₀ 雄で減少し、0.4 及び 1.0 mg/kg
12 飼料群の F₀ 雄ラットでは精子の進路速度、進行速度及び軌跡速度が低下したが、OTA
13 投与による妊娠ラットの匹数又は出産ラットの匹数に影響は無かった。1.0 mg/kg 飼
14 料群の母動物 1 匹あたりの着床数は対照群に比較して多く、着床から生後 4 日までに
15 母動物 1 匹あたりの失われた F₁ の数も多かったが、生後 4 日における児の数は対照
16 群とほぼ同じであった。この他の F₀ の雌雄における毒性所見は、亜急性毒性の項に
17 示した。

18 0.4 及び 1.0 mg/kg 飼料群の F₁ 雄ラットの性成熟 (包皮分離) が遅延した。また、
19 1.0 mg/kg 飼料群の F₁ 雄の生後 41 日から 90 日の体重が低下し、0.4 及び 1.0 mg/kg
20 飼料群の F₁ 雌雄の腎臓相対重量が減少した。病理組織学的には、0.4 及び 1.0 mg/kg
21 飼料群の生後 90 日の F₁ 雌雄に腎髄質外層外帯の近位尿細管上皮細胞の核大小不同、
22 巨大核形成及びアポトーシスが増加した。血液生化学においては、F₁ 雌の塩素が 0.064
23 及び 0.4 mg/kg 飼料以上群で低下し、F₁ 雄のナトリウムと F₁ 雌のコレステロールが
24 0.4 及び 1.0 mg/kg 飼料群で低下した。生後 90 日の F₁ 雌の 0.16 mg/kg 飼料以上群
25 の多卵性卵胞 (Multi-oocyte follicle) 数及び総卵胞数に対するその割合が上昇した。

26

27 ○神経毒性

28 【ご提供文献 No.3 (第2版追加知見)】

29 ラット (SD、妊娠、一群 12 匹) に 0、0.12、0.6 又は 3.0 mg/kg 飼料の OTA を妊
30 娠 6 日目から出産後 21 日目まで混餌投与した。各群の F₀ の OTA ばく露は、それぞ
31 れ妊娠期間中が 0、0.008、0.0393 又は 0.2036 mg/kg 体重/日相当で、授乳期間中が
32 0、0.0161、0.0760 又は 0.3786 mg/kg 体重/日相当であった。予備試験では、0 又は
33 3.0 mg/kg 飼料群の F₁ の生後 14 日における胃内容物 OTA 濃度は、それぞれ 0.005
34 mg/kg 未満 (検出限界未満) 又は 1 mg/kg であった。生後 22 日以後の F₁ (各群雄
35 27 匹、雌 10 匹) は OTA を含まない通常飼料で生後 77 日まで飼育された。

1 F₁28 日齢の雌雄及び 35 日齢の雄の体重が対照群に比較して低下した。病理組織検
2 査では、母動物の腎臓の髓質外層外帯において、0.6 mg/kg 飼料以上群の近位尿細管
3 上皮細胞に細胞質空胞変性を、3.0 mg/kg 飼料群に巨大核を観察した。F₁ 雄における
4 海馬神経新生影響の検索で、3.0 mg/kg 飼料群の 21 日齢時で、神経新生部位である
5 顆粒細胞層下帯 (SGZ) における PAX6 陽性細胞及び TBR2 陽性細胞、歯状回門部に
6 おける SST 陽性ニューロン及び CHRNB2 陽性ニューロンが対照群に比較して減少
7 した。3.0 mg/kg 飼料群の F₁ 21 日齢の SGZ における MDA 陽性細胞は対照群に比
8 較して増加した。3.0 mg/kg 飼料群の F₁21 日齢の歯状回における転写産物は、*Eomes*
9 の発現及び GABA 作動性ニューロン亜集団に関連する遺伝子が増加した。3.0 mg/kg
10 飼料群 F₁ の雄において神経栄養因子遺伝子の *Bdnf* 及びグルタミン酸受容体関連遺
11 伝子の *Gria1*、*Gria2* 及び *Grin2a*、セロトニン合成酵素及びセロトニン受容体関連遺
12 伝子の *Tph2*、*Htr1a* 及び *Htr4* 並びに DNA 修復関連遺伝子の *Ogg1*、*Sirt1* 及び *Tp53*
13 が対照群と比較して増加した。一方、コリン作動性受容体関連遺伝子の *Chrn2* は、
14 対照群と比較して減少した。21 日齢時に観察された海馬歯状回の変化は 77 日齢時に
15 は回復した。