

薬事・食品衛生審議会 食品衛生分科会

食品規格部会 議事次第

日時：平成22年 12月14日（火）

15時00分～18時00分

場所：厚生労働省共用第8会議室

1. 開 会

2. 議 題

（1）審議事項

- ・清涼飲料水等の規格基準の一部改正について

（2）報告事項

- ・デオキシニバレノール及びニバレノールの食品健康影響評価について

（3）その他

3. 閉 会

<配布資料>

- 資料 1-1 : 清涼飲料水等の規格基準の改正について (案)
- 資料 1-2 : 清涼飲料水の規格基準改正の概念図
- 資料 2 : デオキシニバレノール及びニバレノールの食品健康影響評価について

<参考資料>

- 参考資料 1 : 清涼飲料水の規格基準改正に係る基本的考え方について
(平成 22 年 7 月 29 日食品規格部会資料)
- 参考資料 2 : 清涼飲料水の規格基準に関する改正等の経緯
- 参考資料 3 : 水道法水質基準等の設定の考え方について
- 参考資料 4 : 飲料水等に係る基準値の比較 (残留農薬を除く)
- 参考資料 5 : 清涼飲料水等の規格基準
- 参考資料 6 : 「飲用適の水」が準用されている規定
- 参考資料 7 : **Codex Standard for Natural Mineral Waters** (CODEX STAN 108-1981)
(日本ミネラルウォーター協会仮訳)
- 参考資料 8 : **General Standard for Bottled/ Packaged Drinking Waters (Other than Natural Mineral Waters)** (CODEX STAN 227-2001)
(日本ミネラルウォーター協会仮訳)
- 参考資料 9 : かび毒評価書「デオキシニバレノール及びニバレノール」
(平成 22 年 11 月 18 日府食第 872 号別添)

<机上配布>

物質別の評価資料 (食品安全委員会、水道法、WHO、食事摂取基準)

食品規格部会委員名簿

No.	氏名	所属・役職
1	あか し ま こと 明 石 真 言	独立行政法人放射線医療総合研究所緊急被ばく医療研究センター長
2	あさ み ま り 浅 見 真 理	国立保健医療科学院水道工学部水質管理室長
3	い ぎみ しず のぶ 五十君 静 信	国立医薬品食品衛生研究所食品衛生管理部第一室長
4	いし だ ひろ み 石 田 裕 美	女子栄養大学栄養学部実践栄養学科教授
5	いの うえ とおる 井 上 達	独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第一部 テクニカルエキスパート
◎ 6	おお まえ かず ゆき 大 前 和 幸	慶應義塾大学医学部教授
7	か やま ふ じ お 香 山 不二雄	自治医科大学医学部薬理学講座環境毒性学部門教授
8	こ にし よし こ 小 西 良 子	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部長
9	こ ぬま ひろ たか 小 沼 博 隆	東海大学海洋学部水産学科教授
10	さか ぐち まさ ひろ 阪 口 雅 弘	麻布大学獣医学部獣医学科教授
11	てら じま じゅん 寺 嶋 淳	国立感染症研究所細菌第一部第一室長
12	なが の てつ お 長 野 哲 雄	東京大学大学院薬学系研究科長・薬学部長
13	まつ だ りえ子 松 田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
14	やま うち あき こ 山 内 明 子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長

◎は部会長

参考人

No.	氏名	所属・役職
1	ひろ せ あき ひこ 広 瀬 明 彦	国立医薬品食品衛生研究所総合評価研究室長

清涼飲料水等の規格基準の改正について（案）

I. 現 状

食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号。以下「告示」という。）の各条において規定される「清涼飲料水」については、現行、成分規格、製造基準及び保存基準が定められており、その中で、

- ・ミネラルウォーター類（「水のみを原料とする清涼飲料水」と定義）
- ・冷凍果実飲料
- ・原料用果汁
- ・ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果汁以外の清涼飲料水の区分により、それぞれ規格基準が定められている。

このうち、「ミネラルウォーター類」及び「ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果汁以外の清涼飲料水」にあつては、製造基準において原水の基準が定められており、それぞれ、平成 6 年当時のナチュラルミネラルウォーターに関するコーデックス・ヨーロッパ地域食品規格、平成 5 年当時の水道法の水質基準を引用して項目及び基準値が設定されている。

さらに、「ミネラルウォーター類」のうち、「容器包装内の二酸化炭素圧が 20℃で 98kPa 未満であつて、かつ、殺菌又は除菌を行わないもの」については、「腸球菌及び緑膿菌陰性」とする成分規格、製造において認められる処理（沈殿、ろ過、曝気又は二酸化炭素の注入若しくは脱気）及び衛生的な取扱い等に関する製造基準が定められている。

また、同じく告示の各条に規定される「粉末清涼飲料」についても、成分規格、製造基準及び保存基準が定められている。

II. 改正の概要

1. 清涼飲料水の規格基準の枠組の見直し

(1) 分類の整理

現行の「ミネラルウォーター類」は、泉源の衛生管理の有無（殺菌又は除菌の要否）に拠らず、「ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果汁以外の清涼飲料水」の原水基準に規定されている項目（26 項目）と比較して限定的な原水基準項目（18 項目）が一律に適用されている。本改正では、清涼飲料水について、成分規格、製造基準及び保存基準を定める枠組みは維持しつつ、「ミネラルウォーター類」を「水のみを原料とする清涼飲料水」という区分で一律に取り扱うのではなく、泉源の衛生管理がなされ、殺菌又は除菌を要しないもの（コーデックスのナチュラルミネラルウォーター規格（以下「NMW 規格」という。）に準じるもの）と、それ以外のミネラルウォーター類に区分し、それぞれ規格基準を定める。

＜改正後の清涼飲料水の区分＞

① ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）

水のみを原料とする清涼飲料水のうち、殺菌又は除菌を要するものをいう。

② ミネラルウォーター類（殺菌・除菌無）

水のみを原料とする清涼飲料水のうち、泉源の衛生管理がなされ、殺菌又は除菌を要しないもの（NMW規格に準拠するもの）をいう。

③ ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水

「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）」、「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌無）」以外の清涼飲料水をいい、冷凍果実飲料及び原料用果汁を含む。

(2) 原水基準等の整理

① ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）

水のみを原料とするものであり、化学物質等については、原水基準と成分規格の双方による規制は不要であることから、成分規格において規制することとし、現行の「ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果汁以外の清涼飲料水」の原水基準に規定されている項目を成分規格に移行させる。

なお、微生物に係る原水基準及びその他の製造基準については、現行の「ミネラルウォーター類」の規定を維持する。

② ミネラルウォーター類（殺菌・除菌無）

「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）」と同様、化学物質等については、原水基準と成分規格の双方による規制は不要であることから、成分規格において規制することとし、現行の「ミネラルウォーター類」の原水基準に規定されている項目を成分規格に移行させる。

また、原水は、NMW規格に準じ、自然に又は掘削によって地下の帯水層から直接源泉として得られるものであり、その泉源地及び採水地点において汚染防止措置が講じられ、かつ、その構成成分、湧出量及び温度が安定的なものでなければならない旨の規定を設ける。

なお、微生物に係る原水基準及びその他の製造基準については、現行の「容器包装内の二酸化炭素圧が20℃で98kPa未満であって、かつ、殺菌又は除菌を行わないミネラルウォーター類」の規定を維持する。

③ ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水

水以外の原料も使用して製造されることから、原水基準と成分規格の双方を規定する。なお、この場合の「原水」とは、水源から取水した時点の水ではなく、その製造において原料として用いる時点の水をいうことから、「原料として用いる水」に改めるとともに、これには水道水その他、「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）」又は「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌無）」の成分規格等に適合する水を使用するものとする。

また、その他の製造基準については、現行の「ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果汁以外の清涼飲料水」の規定を維持する。

さらに、現行の「ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果汁以外の清涼飲料水」の原水基準は、「飲用適の水」の基準として、他の複数の個別食品（食肉製品等）の製造基準において、製造、加工等に用いられる水（食品製造用水）の基準に準用されている。この機会に、「飲用適の水」の基準を告示の各条中の「ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果汁以外の清涼飲料水」の製造基準において規定するのではなく、「食品一般の製造、加工及び調理基準」において規定するよう法令上の整備を行う。

なお、分析技術の進歩に迅速に対応し適宜分析法の修正を行うことを可能とするため、化学物質等については分析法を告示から削除し通知により示す。

2. 清涼飲料水及び粉末清涼飲料における規制対象項目の見直し

「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）」、「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌無）」及び「ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水」の規格基準における規制対象項目については、我が国の水道法に基づく基準やコーデックスの飲料水に関する規格、WHOの飲料水水質ガイドライン等を踏まえ、以下の整理により見直しを行う。

(1) 化学物質等（農薬を除く）

現行の「ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果汁以外の清涼飲料水」又は「ミネラルウォーター類」の原水に規定されている化学物質等については、食品安全委員会の食品健康影響評価及び水道法に基づく基準の検討状況を踏まえて、以下の方針により逐次見直しを行っていく（別紙1）。

① 「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）」の成分規格

現行の「ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果汁以外の清涼飲料水」の原水基準をもとに、水道法の水質基準及び水質管理目標の人の健康の保護に関する項目（健康関連項目）及びWHOの飲料水水質ガイドラインを参考として基準値設定項目の見直しを行う。ただし、水の性状の観点から基準値が設定されている物質であっても、健康の観点での指標値が存在する場合にあっては個別に考慮する。

なお、分析技術の進歩に迅速に対応し適宜分析法の修正を行うことを可能とするため、分析法を告示から削除し通知により示す。

② 「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌無）」の成分規格

現行の「ミネラルウォーター類」の原水基準をもとに、原則としてNMW規格に準拠した規格に移行する。

なお、分析技術の進歩に迅速に対応し適宜分析法の修正を行うことを可能とするため、分析法を告示から削除し通知により示す。

③ 「ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水」の製造基準

原料として用いる水に由来する化学物質等については、水道法の水質基準又は「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）」あるいは「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌無）」の成分規格において規制される。

(2) 金属類及びかび毒

現行の清涼飲料水一般の成分規格及び粉末清涼飲料に規定されている金属類（ヒ素、鉛、カドミウム及びスズ）うち、ヒ素、鉛及びカドミウムについては、「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）」及び「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌無）」にあつては、成分規格において化学物質等と同様の方針により基準値を設定する。一方、「ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水」及び粉末清涼飲料にあつては、これらの物質の毒性や食品からの摂取寄与を考慮して、適切な成分規格を設定する。スズについては、引き続き、清涼飲料水一般の成分規格及び粉末清涼飲料の成分規格とするが、規格の必要性に鑑み、缶入りのものに限って適用する。また、パツリンについては、引き続き、りんごの搾汁及び搾汁された果汁のみを原料とする清涼飲料水の成分規格とする（別紙2）。

なお、分析技術の進歩に迅速に対応し適宜分析法の修正を行うことを可能とするため、基準値が設定されているものについては、分析法を告示から削除し通知により示す。

(3) 微生物

コーデックスにおける微生物規格の改定作業の方向性、厚生労働科学研究の成果等を踏まえて、別途検討を行う。

なお、規格基準の枠組の見直しに伴い、微生物の規格基準に係る試験法又は測定法について所要の整理を行う（別紙3）。

(4) 農薬

食品中に残留する農薬等に係るポジティブリスト制度については、清涼飲料水に対しても適用されるものであることから、各条において農薬に関する規定は設けない（別紙4）。

Ⅲ. 今後の対応

清涼飲料水の規格基準の枠組及び規制対象項目の見直し等について、食品安全委員会に食品健康影響評価等を依頼する。

ミネラルウォーター類における化学物質等の成分規格の設定等について

I. 基本方針

平成 15 年 7 月 1 日付けで食品安全委員会に対し清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価を依頼した化学物質（農薬を除く）について、食品健康影響評価及び水道法に基づく水質基準（以下「水質基準」という。）等の見直しの状況を踏まえ、逐次改正方式でミネラルウォーター類に係る成分規格の設定等を検討する。

なお、食品安全委員会に対し食品健康影響評価を依頼していない物質等であっても、最新の知見に照らし、人の健康保護の観点から必要と判断されるものについては、適宜、成分規格の設定等を検討する。

II. ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）の成分規格設定方針

現行の「ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果汁以外の清涼飲料水」の原水基準をもとに、以下の方針に従って成分規格に設定する項目の選定及び基準値の設定等を行う。

1. 項目の選定

(1) 健康関連項目

- ① 水質基準及び水質基準を補完する意味で水道水に関して設定されている水質管理目標（以下「水質管理目標」という。）において、人の健康の保護の観点からの評価値に基づき基準値等が設定されている項目（以下「健康関連項目」という。）のうち、水質基準とされている項目については、成分規格の項目として選定する。
- ② 健康関連項目であって、水質管理目標設定項目とされており、かつ、WHO 飲料水水質ガイドラインにおいてガイドライン値が設定されている項目については、成分規格の項目として選定する。

(2) 性状関連項目

- ① 水質基準及び水質管理目標において、水の性状の観点からの評価値に基づき基準値等が設定されている項目（以下「性状関連項目」という。）については、原則として成分規格の項目として選定しない。
- ② ただし、性状関連項目であっても、以下の項目については、成分規格の項目としての選定を検討する。
 - ・ 水質基準又は水質管理目標及び WHO 飲料水水質ガイドラインにおいて、人の健康の保護の観点からの評価値等が算出されている項目（銅、残留塩素）
 - ・ 「水道水質に関する基本的な指標」又は「水質汚染に関する総括的な指標」との位置付けで水質基準とされている項目（味、臭気、色度、濁度、有機物）

2. 基準値の設定

原則として、水質基準等の設定の考え方に準じ、以下に従って基準値を設定する。ただし、水質基準等において、人の健康の保護の観点から例外的な評価がなされている場合は、個別に考慮する。

(1) 健康関連項目

- ① 耐容一日摂取量（TDI）等の閾値が設定される物質については、基本的には、他の食品からの寄与を考慮した以下の条件で対象物質の 1 日暴露量が TDI を超えないような評価値を算出し、基準値とする。
 - ・ 人が 1 日に飲用する水の量：2 L
 - ・ 人の平均体重：50 kg
 - ・ 水経由の暴露割合として TDI の 10%（消毒副生成物については 20%、浄水処理に直接使用される消毒剤又はその分解副生成物については 80%）
- ② 遺伝毒性が関与する発がん物質等、閾値が設定されない物質については、基本的には、発がんユニットリスクから発がんリスクレベル 10^{-5} となるような評価値を算出し、基準値とする。

- ③ 閾値が設定される場合及び閾値が設定されない場合の双方の観点から評価が行われている物質については、①及び②の二通りの方法で評価値を算出し、より低い方の評価値を基準値とする。

(2) 性状関連項目

- ① 人の健康の保護の観点からの評価が実施されている項目については、その評価値を基準値として設定することを検討する。
- ② 「水道水質に関する基本的な指標」又は「水質汚染に関する総括的な指標」との位置付けで水質基準とされている項目については、その水質基準値を基準値として設定することを検討する。

Ⅲ. ミネラルウォーター類（殺菌・除菌無）の成分規格設定方針

現行の「ミネラルウォーター類」の原水基準をもとに、原則としてコーデックスのナチュラルミネラルウォーター規格に準拠し、成分規格に設定する項目の選定及び基準値の設定等を行う。

Ⅳ. 今次改正における検討結果

上記方針に従い、食品安全委員会に対し食品健康影響評価を依頼した化学物質 48 項目のうち 23 項目について、表 1 及び表 2 の検討に従いミネラルウォーター類における成分規格の設定等を行うとともに、食品安全委員会に対し食品健康影響評価を依頼していない化学物質等 15 項目について、表 3 及び表 4 の検討に従いミネラルウォーター類における成分規格の見直しを行う。

なお、上記改正後の「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）」及び「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌無）」の成分規格案を表 5 及び表 6 に示す。

表1 ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）の成分規格設定等検討項目（食品健康影響評価終了）

番号	物質名（分類） 〈評価値の位置付け〉	食品安全委員会の 評価結果	水道法水質基準等の 評価結果	WHO 飲料水 水質ガイドライン	基準値案 （現行基準）	検査方法
基1	カドミウム （金属類） 〈健康〉	ヒトの疫学調査（経口暴露）において、過剰な近位尿管機能障害が認められなかった摂取量をもとに評価。 <u>TDI：1 µg/kg 体重/日</u> （7 µg/kg 体重/週から計算）	平成22年2月生活環境水道部会で、TDIの寄与率10%として評価。 <u>評価値：0.003 mg/L（＝水質基準値）</u> ※平成15年改正時の基準値0.01 mg/Lから強化（平成22年4月1日施行）	0.003 mg/L	<u>0.003 mg/L</u> （0.01 mg/L）	〈告示 ¹⁾ 〉 フレイムレス-原子吸光度法、ICP法、ICP-MS法
基2	四塩化炭素 （有機物質） 〈健康〉	雄ラットの12週間経口投与試験における肝毒性のNOAELから評価。 <u>TDI：0.71 µg/kg 体重/日</u> （不確実係数：1000）	平成19年10月生活環境水道部会で、TDIの寄与率10%として評価。 <u>評価値：0.002 mg/L（＝水質基準値）</u> ※平成15年改正時の基準値から変更なし	0.004 mg/L	<u>0.002 mg/L</u> （基準なし）	〈告示〉 パーティラップ-GC-MS法、ヘッドスペース-GC-MS法
基3	1,4-ジオキサン （有機物質） 〈健康〉	ラットの2年間飲水投与試験における肝過形成・肝腫瘍増加のNOAELから評価。 <u>TDI：16 µg/kg 体重/日</u> （不確実係数：1000）	平成20年12月生活環境水道部会で、TDIの寄与率10%として評価。 <u>評価値：0.04 mg/L</u> 一方、平成15年改正時は、ラットの肝腫瘍増加に基づく、線形マルチステージモデルによる10 ⁻⁵ 発がんリスクに相当する飲料水濃度から評価。 <u>評価値：0.05 mg/L（＝水質基準値）</u> ※評価値は相違するものの、根拠試験が同一であること等から、平成15年改正時の基準値を維持（WHOガイドライン値も同じ値）	0.05 mg/L	<u>0.04 mg/L</u> （基準なし） ※TDIから寄与率10%として算出される評価値のほうが、発がんユニットリスクから算出される評価値よりも低いことから、前者を基準値として採用	〈告示〉 パーティラップ-GC-MS法、ヘッドスペース-GC-MS法、固相抽出-GC-MS法

1) 水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法（平成15年7月22日 厚生労働省告示第261号）

番号	物質名(分類) 〈評価値の位置付け〉	食品安全委員会の 評価結果	水道法水質基準等の 評価結果	WHO 飲料水 水質ガイドライン	基準値案 (現行基準)	検査方法
基 4	シス-1,2-ジクロロエチレン 及びトランス-1,2-ジクロロ エチレン (有機物質) 〈健康〉	トランス体を用いたマウスの90日 間飲水投与試験における血清中 ALP 上昇のNOAEL から評価。 <u>TDI : 17 µg/kg 体重/日 (シス体と トランス体の和)</u> (不確実係数 : 1000)	平成20年12月生活環境水道部会で、 TDI の寄与率 10%として評価。 <u>評価値 : 0.04 mg/L (シス体とトラン ス体の和) (=水質基準値)</u> ※平成 15 年改正時のシス体のみ に対する基準値から変更(平成 21 年 4 月 1 日施行)	0.05 mg/L (シス体とトラン ス体の和)	<u>0.04 mg/L</u> (シス体とトランス 体の和) (基準なし)	〈告示〉 パーティラップ -GC-MS 法、ヘッ ドスペース -GC-MS 法
基 5	ジクロロメタン (有機物質) 〈健康〉	ラットの 104 週間飲水投与試験に おける肝腫瘍増加のNOAEL から評 価。 <u>TDI : 6 µg/kg 体重/日</u> (不確実係数 : 1000)	平成 22 年 2 月生活環境水道部会で、 TDI の寄与率 10%として評価。 <u>評価値 : 0.02 mg/L (=水質基準値)</u> ※平成 15 年改正時の基準値から変 更なし	0.02 mg/L	<u>0.02 mg/L</u> (基準なし)	〈告示〉 パーティラップ -GC-MS 法、ヘッ ドスペース -GC-MS 法
基 6	テトラクロロエチレン (有機物質) 〈健康〉	マウスの 6 週間経口投与試験にお ける肝毒性及びラットの13週間飲 水投与試験における体重増加抑制 のNOAEL から評価。 <u>TDI : 14 µg/kg 体重/日</u> (不確実係数 : 1000)	平成 22 年 2 月生活環境水道部会で、 TDI の寄与率 10%として評価。 <u>評価値 : 0.04 mg/L</u> <u>水質基準値 : 0.01 mg/L</u> ※代表的な地下水汚染の原因物質と して知られる難分解性物質であり、 浄水処理工程において除去すること が比較的困難であることから、水質 基準達成のために使用を中止してい る水源が少なくない。平成 15 年改正 時の基準値 (0.01 mg/L) からの緩和 により、これらの水源が使用を再開 する場合、水道水中の濃度が上昇す る可能性が高いことから、現状非悪 化の観点から、現行評価値を維持	0.04 mg/L	<u>0.01 mg/L</u> (基準なし) ※水質基準値設定の 考え方を参考とし、 TDI から寄与率 10% として算出される評 価値ではなく、水質 基準値を基準値とし て採用(飲料水の製 造に当たっては、汚 染のない水源の選択 が可能)	〈告示〉 パーティラップ -GC-MS 法、ヘッ ドスペース -GC-MS 法

番号	物質名(分類) 〈評価値の位置付け〉	食品安全委員会の 評価結果	水道法水質基準等の 評価結果	WHO 飲料水 水質ガイドライン	基準値案 (現行基準)	検査方法
基7	トリクロロエチレン (有機物質) 〈健康〉	<p>〈非発がん性〉 交配前から妊娠期間のラットの飲 水投与試験における胎児の心臓奇 形リスク(10%)に相当するベン チマーク用量から評価。 <u>TDI: 1.46 µg/kg 体重/日</u> (不確実係数: 100)</p> <p>〈発がん性〉 マウスの78週間経口投与試験にお ける肝がん発生リスクをもとにし た発がんユニットリスクから評 価。 <u>UR: 8.3×10⁻³ mg/kg 体重/日</u></p>	<p>平成22年2月生活環境水道部会で、 TDIの寄与率70%として評価。 <u>評価値: 0.01 mg/L (=水質基準値)</u></p> <p>※汚染地下水を原水としている地域 等において特異的に高濃度で水道水 中に含まれる場合があることを考慮 するとともに、水道水からの蒸発に 関して追加曝露を考慮すべきとした WHO 飲料水水質ガイドラインの指 摘を踏まえ、我が国における各媒体 の曝露濃度データを活用して原水汚 染がある場合の水道水由来(経口飲 用分と吸入・経皮曝露分合計)の曝 露割合を70%とし、評価値を算定</p> <p>※平成15年改正時の基準値 0.03 mg/Lから強化予定(現在、食品安 全委員会に水質基準改正について評価 依頼中)</p>	0.02 mg/L ※毒性データベ ースが不足している ため暫定値	<p><u>0.004 mg/L</u> (基準なし)</p> <p>※TDI から寄与率 10%として算出され る評価値のほうが、 発がんユニットリス クから算出される評 価値よりも低いこと から、前者を基準値 として採用(飲料水 の製造に当たっては、汚染のない水源 の選択が可能であ り、また、吸入・経 皮曝露は考慮不要)</p>	<p>〈告示〉 パーティラップ -GC-MS法、ヘッ ドスペース -GC-MS法</p>
基8	ベンゼン (有機物質) 〈健康〉	<p>〈非発がん性〉 ラット及びマウスの108週間経口 投与試験における白血球及びリン パ球の減少のLOAELから評価。 <u>TDI: 18 µg/kg 体重/日</u> (不確実係数: 1000)</p> <p>〈発がん性〉 ヒトの疫学調査(吸入曝露)にお ける白血病データをもとにした発 がんユニットリスクから評価。 <u>UR: 2.5×10⁻² mg/kg 体重/日</u></p>	<p>平成22年2月生活環境水道部会で、 ヒトの疫学調査に基づく白血病の 10⁻⁵発がんリスクに相当する飲料水 濃度(0.01 mg/L)及びラットとマウ スの経口投与試験による線形マルチ ステージモデルを用いた10⁻⁵発がん リスクに相当する飲料水濃度(0.01 ~0.08 mg/L)から評価。 <u>評価値: 0.01 mg/L (水質基準値)</u></p> <p>※平成15年改正時の基準値から変 更なし</p>	0.01 mg/L	<p><u>0.01 mg/L</u> (基準なし)</p> <p>※発がんユニットリ スクから算出される 評価値のほうが、TDI から寄与率10%と して算出される評価 値よりも低いことか ら、前者を基準値と して採用</p>	<p>〈告示〉 パーティラップ -GC-MS法、ヘッ ドスペース -GC-MS法</p>

番号	物質名(分類) 〈評価値の位置付け〉	食品安全委員会の 評価結果	水道法水質基準等の 評価結果	WHO 飲料水 水質ガイドライン	基準値案 (現行基準)	検査方法
基 9	塩素酸 (消毒副生成物) 〈健康〉	ラットの90日間飲水投与試験における甲状腺のコロイド枯渇のNOAELから評価。 <u>TDI: 30 µg/kg 体重/日</u> (不確実係数: 1000)	平成19年10月生活環境水道部会で、TDIの寄与率80%として評価。 <u>評価値: 0.6 mg/L (=水質基準値)</u> ※塩素酸イオンは次亜塩素酸・二酸化塩素・亜塩素酸の分解副生成物であり、これらは浄水処理に直接使用されることを考慮し、寄与率は80%を適用 ※評価値0.6 mg/Lの10%を超えて検出されていることから、水質基準に追加(平成20年4月1日施行)	0.7 mg/L ※ガイドライン値の達成よりも適切な塩素消毒を行うことのほうが重要であるため暫定値	<u>0.6 mg/L</u> (基準なし)	〈告示〉 イオンクロマトグラフ法
基 10	臭素酸 (消毒副生成物) 〈健康〉	〈非発がん性〉 ラットの100週間飲水投与試験における腎の尿路上皮過形成のNOAELから評価。 <u>TDI: 11 µg/kg 体重/日</u> (不確実係数: 100) 〈発がん性〉 ラットの100週間飲水投与試験における精巢の中皮腫発生率増加をもとにした発がんユニットリスクから評価。 <u>UR: 2.8×10⁻² mg/kg 体重/日</u>	平成22年2月生活環境水道部会で、ラットの精巢の中皮腫発生率増加に基づく、線形マルチステージモデルによる10 ⁻⁵ 発がんリスクに相当する飲料水濃度から評価。 <u>評価値: 0.01 mg/L (=水質基準値)</u> ※平成15年改正時の基準値から変更なし	0.01 mg/L ※利用可能な分析及び処理方法に限界があるため暫定値	<u>0.01 mg/L</u> (基準なし) ※発がんユニットリスクから算出される評価値のほうが、TDIから寄与率10%として算出される評価値よりも低いことから、前者を基準値として採用	〈告示〉 イオンクロマトグラフ-ポストカラム吸光度法
基 11	ホルムアルデヒド (消毒副生成物) 〈健康〉	ラットの2年間飲水投与試験における摂餌量及び飲水量低下、体重減少、胃粘膜壁肥厚、雌の腎の比重量増加、腎の乳頭壊死発生率増加のNOAELから評価。 <u>TDI: 15 µg/kg 体重/日</u> (不確実係数: 1000)	平成20年12月生活環境水道部会で、TDIの寄与率20%として評価。 <u>評価値: 0.08 mg/L (=水質基準値)</u> ※平成15年改正時の基準値から変更なし	ガイドライン値なし ※耐容摂取量に比較して、飲料水中に検出される濃度が著しく低いため、設定不要	<u>0.08 mg/L</u> (基準なし)	〈告示〉 溶媒抽出-誘導体化-GC-MS法

番号	物質名(分類) 〈評価値の位置付け〉	食品安全委員会の 評価結果	水道法水質基準等の 評価結果	WHO 飲料水 水質ガイドライン	基準値案 (現行基準)	検査方法
基 12	銅 (金属類) 〈性状/健康〉	食品添加物のグルコン酸銅の許容 上限摂取量を銅として評価。 <u>UL : 9 mg/人/日</u>	平成 22 年 2 月生活環境水道部会で、 〈健康関連〉 UL の寄与率 25.7%として評価。 <u>評価値 : 1.16 mg/L</u> 〈性状関連〉 洗濯物等への着色防止の観点から評 価。 <u>評価値 : 1.0 mg/L (≒水質基準値)</u> ※平成 15 年改正時の基準値から変 更なし	2 mg/L	<u>1 mg/L</u> (1.0 mg/L) ※許容上限摂取量か ら寄与率 10%とし て算出される評価値 は 0.45 mg/L となる が、コーデックスの NMW 規格 (1 mg/L) との整合性を考慮 し、水質基準値を採 用 (有効数字を整理)	〈告示〉 フレイムレス-原 子吸光光度法、フ レイム-吸光光度 法、ICP 法、ICP-MS 法
目 1	1,1-ジクロロエチレン (有機物質) 〈健康〉	ラットの 2 年間飲水投与試験にお ける肝小葉中心性の脂肪変成の発 生リスク (10%) に相当するベン チマーク用量から評価。 <u>TDI : 46 µg/kg 体重/日</u> (不確実係数 : 100)	平成 20 年 12 月生活環境水道部会で、 TDI の寄与率 10%として評価。 <u>評価値 : 0.1 mg/L (≒管理目標値)</u> ※平成 15 年改正時は水質基準 (0.02 mg/L) であったが、新たな評価値 0.1 mg/L の 10%を超えて検出されるこ とはないため削除し、管理目標に変 更 (平成 21 年 4 月 1 日施行)	ガイドライン値なし ※耐容摂取量に比 較して、飲料水中 に検出される濃度 が著しく低いた め、設定不要	<u>設定せず</u> (基準なし)	〈通知 ²⁾ 〉 パージトラップ -GC-MS 法、ヘッ ドスペース -GC-MS 法
目 2	1,2-ジクロロエタン (有機物質) 〈健康〉	〈非発がん性〉 ラットの 90 日間強頻経口投与試験 における腎・肝・脳の比重量増加、 ヘモグロビン・ヘマトクリット値 減少の NOAEL から評価。 <u>TDI : 37.5 µg/kg 体重/日</u> (不確実係数 : 1000)	平成 22 年 2 月生活環境水道部会で、 ラットの前胃の扁平上皮がん、血管 肉腫及び乳腺がんの発生率増加に基 づく、線形マルチステージモデルに よる 10 ⁻⁵ 発がんリスクに相当する飲 料水濃度から評価。 <u>評価値 : 0.004 mg/L (≒管理目標値)</u>	0.03 mg/L	<u>0.004 mg/L</u> (基準なし) ※発がんユニットリ スクから算出される 評価値のほうが、TDI から寄与率 10%と して算出される評価	〈通知〉 パージトラップ -GC-MS 法、ヘッ ドスペース -GC-MS 法

2) 水質管理目標設定項目の検査方法 (平成 15 年 10 月 10 日 健水発第 1010001 号別添 4)

番号	物質名(分類) 〈評価値の位置付け〉	食品安全委員会の 評価結果	水道法水質基準等の 評価結果	WHO 飲料水 水質ガイドライン	基準値案 (現行基準)	検査方法
		<p>〈発がん性〉</p> <p>ラットの78週間経口投与試験における全胃の扁平上皮がん、血管肉腫及び乳腺がんの発生率増加をもとにした発がんユニットリスクから評価。</p> <p>UR : 6.3×10^{-2} mg/kg 体重/日</p>	<p>※平成 15 年改正時の目標値から変更なし</p>		<p>値よりも低いことから、前者を基準値として採用</p>	
目3	<p>1,1,1-トリクロロエタン (有機物質)</p> <p>〈性状/健康〉</p>	<p>ラットの13週間混餌投与試験における腎尿細管上皮の硝子滴変成のNOAELから評価。</p> <p>TDI : 600 μg/kg 体重/日 (不確実係数 : 1000)</p>	<p>平成20年12月生活環境水道部会で、 〈健康関連〉 TDIの寄与率10%として評価。 評価値 : 1.5 mg/L</p> <p>〈性状関連〉 臭味発生防止の観点から評価。 評価値 : 0.3 mg/L (＝管理目標値)</p> <p>※平成 15 年改正時の目標値から変更なし</p>	<p>ガイドライン値なし</p> <p>※耐容摂取量に比較して、飲料水中に検出される濃度が著しく低いため、設定不要</p>	<p>設定せず (基準なし)</p>	<p>〈通知〉 パーティラップ -GC-MS法、ヘッドスペース -GC-MS法</p>
目4	<p>1,1,2-トリクロロエタン (有機物質)</p> <p>〈健康〉</p>	<p>マウスの90日間飲水投与試験における血清生化学値の容量依存性の変化及び免疫系への影響のNOAELから評価。</p> <p>TDI : 3.9 μg/kg 体重/日 (不確実係数 : 1000)</p>	<p>平成22年2月生活環境水道部会で、 TDIの寄与率10%として評価。 評価値 : 0.01 mg/L</p> <p>※平成 15 年改正時は管理目標(0.0006 mg/L)であったが、新たな評価値0.01 mg/Lの10%を超えて検出されることはないため削除(平成22年4月1日施行)</p>	<p>ガイドライン値なし</p>	<p>設定せず (基準なし)</p>	<p>—</p>

番号	物質名(分類) 〈評価値の位置付け〉	食品安全委員会の 評価結果	水道法水質基準等の 評価結果	WHO 飲料水 水質ガイドライン	基準値案 (現行基準)	検査方法
目5	トルエン (有機物質) 〈健康〉	ラットの13週間経口投与試験における海馬体の歯状回及びアンモン角での神経細胞壊死等の脳の神経病理学的影響のNOELから評価。 TDI: 149 µg/kg 体重/日 (不確実係数: 3000)	平成22年2月生活環境水道部会で、TDIの寄与率10%として評価。 評価値: 0.4 mg/L (=管理目標値) ※平成15年改正時の目標値0.2 mg/Lから緩和予定	0.7 mg/L	0.4 mg/L (基準なし)	〈通知〉 パージトラップ-GC-MS法、ヘッドスペース-GC-MS法
目6	亜塩素酸 (消毒剤) 〈健康〉	ラットの飲水投与による二世代繁殖試験における聴覚驚愕反応の低下のNOELから評価。 TDI: 29 µg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして) (不確実係数: 100)	平成20年12月生活環境水道部会で、TDIの寄与率80%として評価。 評価値: 0.6 mg/L (=管理目標値) ※浄水処理に直接使用されることを考慮し、寄与率は80%を適用 ※平成15年改正時の目標値から変更なし	0.7 mg/L ※ガイドライン値の達成よりも適切な塩素消毒を行うことのほうが重要であるため暫定値	0.6 mg/L (基準なし)	〈通知〉 イオンクロマトグラフ法、イオンクロマトグラフポストカラム吸光度法
目7	二酸化塩素 (消毒剤) 〈健康〉	ラットの飲水投与による二世代繁殖試験における聴覚驚愕反応の低下のNOELから評価。 TDI: 29 µg/kg 体重/日 (亜塩素酸イオンとして) (不確実係数: 100)	平成20年12月生活環境水道部会で、TDIの寄与率80%として評価。 評価値: 0.6 mg/L (=管理目標値) ※浄水処理に直接使用されることを考慮し、寄与率は80%を適用 ※平成15年改正時の目標値から変更なし	ガイドライン値なし ※速やかに加水分解されて亜塩素酸になること、亜塩素酸の暫定ガイドライン値で十分保護可能なことから、設定不要	設定せず (基準なし)	〈通知〉 イオンクロマトグラフ法、イオンクロマトグラフポストカラム吸光度法
目8	ジクロロアセトニトリル (消毒副生成物) 〈健康〉	ラットの90日間経口投与試験における有意な相対肝重量の増加のLOELから評価。 TDI: 2.7 µg/kg 体重/日 (不確実係数: 3000)	平成20年12月生活環境水道部会で、TDIの寄与率20%として評価。 評価値: 0.01 mg/L (=管理目標値) ※平成15年改正時の目標値0.04 mg/Lから強化(平成21年4月1日施行)	0.02 mg/L ※毒性データベースが不足しているため暫定値	0.01 mg/L (基準なし)	〈通知〉 溶媒抽出-GC-MS法

番号	物質名(分類) 〈評価値の位置付け〉	食品安全委員会の 評価結果	水道法水質基準等の 評価結果	WHO 飲料水 水質ガイドライン	基準値案 (現行基準)	検査方法
目9	抱水クロラール (消毒副生成物) 〈健康〉	雄マウスの2年間飲水投与試験における肝臓腫の発生頻度と発生数の増加のLOAELから評価。 <u>TDI: 4.5 µg/kg 体重/日</u> (不確実係数: 3000)	平成20年12月生活環境水道部会で、TDIの寄与率20%として評価。 <u>評価値: 0.02 mg/L (≒管理目標値)</u> ※平成15年改正時の目標値0.03 mg/Lから強化(平成21年4月1日施行)	ガイドライン値なし ※耐容摂取量に比較して、飲料水中に検出される濃度が著しく低いため、設定不要	設定せず (基準なし)	〈通知〉 溶媒抽出-GC-MS法
目10	残留塩素 (消毒剤) 〈性状/健康〉	ラットの2年間飲水投与試験において有害影響が認められなかったNOAELから評価。 <u>TDI: 136 µg/kg 体重/日</u> (不確実係数: 100)	平成19年10月生活環境水道部会で、 〈健康関連〉 TDIの寄与率100%として評価。 <u>評価値: 3 mg/L</u> ※WHOの評価に準じて、寄与率は100%を適用 ※平成15年改正時の評価値4 mg/Lから低下 〈性状関連〉 おいしい水の観点から評価。 <u>評価値: 1 mg/L (≒管理目標値)</u> ※平成15年改正時の目標値から変更なし	5 mg/L	<u>3 mg/L</u> (基準なし) ※水質基準値設定の考え方を参考とし、TDIから寄与率100%として算出される評価値を基準値として採用	〈告示2 ³⁾ 〉 ジエチル-p-フェニレンジアミン法、電流法、吸光度法、連続自動測定器による吸光度法、ポーラログラフ法
目11	メチル+ブチルエーテル (有機物質) 〈性状/健康〉	ラットの2年間経口投与試験における精巣の間細胞腫及び雄の白血病を含むリンパ腫の発生増加のNOAELから評価。 <u>TDI: 143 µg/kg 体重/日</u> (不確実係数: 1000)	平成20年12月生活環境水道部会で、 〈健康関連〉 TDIの寄与率10%として評価。 <u>評価値: 0.4 mg/L</u> ※平成15年改正時の評価値から変更なし	ガイドライン値なし ※臭味を感じる濃度(15 µg/L)が有意に低いため、設定不要	設定せず (基準なし)	〈通知〉 パーティラップ-GC-MS法、ヘッドスペース-GC-MS法

3) 水道法施行規則第17条第2項の規定に基づき厚生労働大臣が定める遊離残留塩素及び結合残留塩素の検査方法(平成15年9月29日 厚生労働省告示第318号)

番号	物質名（分類） ＜評価値の位置付け＞	食品安全委員会 の評価結果	水道法水質基準等の 評価結果	WHO 飲料水 水質ガイドライン	基準値案 （現行基準）	検査方法
			<p>＜性状関連＞ 臭味を感じる閾値として評価。 <u>評価値：0.02 mg/L（＝管理目標値）</u> ※平成 15 年改正時の目標値から変更なし</p>			

表2 ミネラルウォーター類（殺菌・除菌無）の成分規格設定等検討項目（食品健康影響評価終了）

番号	物質名 (分類)	食品安全委員会 の評価結果	水道法水質基準等の 評価結果	CODEX ナチュラルミネラル ウォーター規格	基準値案 (現行基準)	検査方法
基1	カドミウム (金属類) <健康>	ヒトの疫学調査（経口暴露）において、過剰な近位尿細管機能障害が認められなかった摂取量をもとに評価。 <u>TDI：1 µg/kg 体重/日</u> (7 µg/kg 体重/週から計算)	TDIの寄与率10%として評価。 <u>評価値：0.003 mg/L</u> ※平成15年改正時の基準値0.01 mg/Lから強化（平成22年4月1日施行）	0.003 mg/L	<u>0.003 mg/L</u> (0.01 mg/L)	<告示> フレイムレス-原子吸光光度法、ICP法、ICP-MS法
基12	銅 (金属類) <性状/健康>	食品添加物のグルコン酸銅の許容上限摂取量を銅として評価。 <u>UL：9 mg/人/日</u>	<健康関連> ULの寄与率25.7%として評価。 <性状関連> 洗濯物等への着色防止の観点から評価。 <u>評価値：1.0 mg/L</u> ※平成15年改正時の基準値から変更なし	1 mg/L	<u>1 mg/L</u> (1 mg/L)	<告示> フレイムレス-原子吸光光度法、フレイム-吸光光度法、ICP法、ICP-MS法

表3 ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）の成分規格設定等検討項目（食品健康影響評価未依頼）

番号	物質名（分類） ＜評価値の位置付け＞	WHO 等における 評価結果（仮訳）	水道法水質基準等の 評価結果	対応案 （現行基準）	検査方法
基（1）	亜鉛 （金属類） ＜性状＞	WHO（2003） JECFA（1982）において PMTDI：1.0 mg/kg 体重/日と評価されているが、 <u>ヒトに関する最近の研究に照らし、健康に基づくガイドライン値を導き出すことは現時点で不要。</u> 3 mg/L 以上の亜鉛を含む飲料水は、色（乳白色）、沸かした際の油脂膜、不快な渋味のため、消費者に受け入れられない。 日本人の食事摂取基準（2010） 耐容上限量（成人）：0.66 mg/kg 体重/日	平成 15 年改正において、1 mg/L 以上で湯にすると白く濁り、茶の味を損なう例があることから、味覚及び色の観点から評価。 <u>評価値：1.0 mg/L（=水質基準値）</u>	<u>基準値削除</u> （1.0 mg/L） ※食品安全委員会に意見聴取	＜告示＞ フレイムレス-原子吸光光度法、フレイム-原子吸光光度法、ICP 法、ICP-MS 法
基（2）	鉄 （金属類） ＜性状＞	WHO（2003） JECFA（1983）において PMTDI：0.8 mg/kg 体重/日と評価されており、飲用水の寄与率を 10%とすると、 <u>健康に悪影響のない値は 2 mg/L となるが、味と外観は、通常この濃度以下で影響を受けることから、健康影響に関するガイドライン値は示されていない。</u> 日本人の食事摂取基準（2010） 耐容上限量（成人）：0.8 mg/kg 体重/日	平成 15 年改正において、0.3 mg/L 以上で洗濯物や便器にしみが付くことから、味覚及び洗濯物への着色の観点から評価。 <u>評価値：0.3 mg/L（=水質基準値）</u>	<u>基準値削除</u> （0.3 mg/L） ※食品安全委員会に意見聴取	＜告示＞ フレイムレス-原子吸光光度法、フレイム-原子吸光光度法、ICP 法、ICP-MS 法
基（3）	カルシウム・マグネシウム等（硬度） （金属類） ＜性状＞	WHO（2003） 硬度が約 200mg/L を超えるような水は、pH やアルカリ度に依存して、特に加熱によってスケールを付着させる。硬度が約 100 mg/L 以下の軟水は緩衝能力が低く、配水管を腐食させやすい。	平成 15 年改正において、石鹸の泡立ち等への影響を防止する観点から評価。 <u>評価値：300 mg/L（=水質基準値）</u> また、おいしい水の観点から評価。 <u>評価値：10～100 mg/L（=管理目標値）</u>	<u>基準値削除</u> （300 mg/L） ※食品安全委員会に意見聴取	＜告示＞ フレイム-原子吸光光度法、ICP 法、ICP-MS 法、イオンクロマトグラフ法、滴定法

番号	物質名(分類) 〈評価値の位置付け〉	WHO 等における 評価結果(仮訳)	水道法水質基準等の 評価結果	対応案 (現行基準)	検査方法
		<p>水の硬度がヒトの健康に有害な影響を与えるという明確な根拠はなく、健康影響に関するガイドライン値は示されていない。</p> <p>日本人の食事摂取基準(2010) <u>耐容上限量(成人): カルシウム 2.3 g/日</u> <u>マグネシウム 350 mg/日</u></p>			
基(4)	塩素イオン (無機物質) 〈性状〉	WHO(2003) <u>健康なヒトは、飲料水を通じて多量の塩化物を摂取しても問題ない。</u> 約 250 mg/L 以上の塩素イオンを含む飲料水は、味に変化を生じる場合がある。	平成 15 年改正において、味覚の観点から評価。 <u>評価値: 200 mg/L (=水質基準値)</u>	<u>基準値削除</u> (200 mg/L) ※食品安全委員会に意見聴取	〈告示〉 イオンクロマトグラフ法、滴定法
基(5)	蒸発残留物 (無機物質) 〈性状〉	WHO(2003) <u>Total Dissolved Solids (TDS) 含む飲料水を摂取することで、健康に悪影響を与える可能性を示す信頼できるデータはなく、健康影響に関するガイドライン値は示されていない。</u> TDS が 1000 mg/L より低い水は、消費者によって受け入れられる。高濃度の TDS を含む飲料水は、味、スケールのために、消費者に不快感を与える場合がある。ただし、TDS が極度に低い水も、味気なさのために消費者に受け入れられない。 TDS が高い水(TDS>500 mg/L)は給水管や湯沸器、家庭内器具に過度のスケールを発生させ、器具の耐用年数を縮める。 TDS 値が非常に高い場合、公衆衛生当局は、その主な成分(カルシウム、マグネシウム、ケイ酸、ナトリウム、カリウム等の塩類及び有機物)を明らかにすべきである。	平成 15 年改正において、味覚の観点から評価。 <u>評価値: 500 mg/L (=水質基準値)</u> また、おいしい水の観点から評価。 <u>評価値: 30~200 mg/L (=管理目標値)</u>	<u>基準値削除</u> (500 mg/L) ※食品安全委員会に意見聴取	〈告示〉 重量法

番号	物質名(分類) 〈評価値の位置付け〉	WHO 等における 評価結果(仮訳)	水道法水質基準等の 評価結果	対応案 (現行基準)	検査方法
基(6)	陰イオン界面活性剤 (有機物質) 〈性状〉	記載なし	平成15年改正において、発泡を防止する観点から評価。 <u>評価値：0.2 mg/L (=水質基準値)</u>	<u>基準値削除</u> (0.5 mg/L) ※規格基準において「原料に使用する水は、人為的汚染のないものでなければならぬ」旨を規定することで担保 ※食品安全委員会に意見聴取	〈告示〉 固相抽出-高速液体クロマトグラフ法
基(7)	フェノール類 (有機物質) 〈性状〉	WHO (2003) クロロフェノール類について以下のとおり評価。 ・2-クロロフェノール及び2,4-ジクロロフェノール： <u>毒性に関するデータが限られており、健康影響に関するガイドライン値は示されていない。</u> ・2,4,6-トリクロロフェノール：ラットの2年間混餌投与試験における白血球誘発に基づく、 <u>線形マルチステージモデルによる10⁻⁴、10⁻⁵、10⁻⁶発がんリスクに相当する飲料水濃度を、それぞれ2,000、200、20 µg/Lと評価。</u> 報告されている最も低い味の閾値は2 µg/Lであるが、 <u>仮に2,4,6-トリクロロフェノールを含む飲料水に味がなければ、それが健康に過度の悪影響を及ぼす可能性は低い。</u>	平成15年改正において、臭味発生防止の観点から評価。 <u>評価値：0.005 mg/L (=水質基準値)</u>	<u>基準値削除</u> (0.005 mg/L) ※食品安全委員会に意見聴取	〈告示〉 固相抽出-誘導体化-ガスクロマトグラフ-質量分析法

番号	物質名(分類) 〈評価値の位置付け〉	WHO 等における 評価結果(仮訳)	水道法水質基準等の 評価結果	対応案 (現行基準)	検査方法
基(8)	pH 値 (その他) 〈性状〉	WHO (1996) 極端な pH 値の溶液の暴露は、目、皮膚、 粘膜に炎症を生じる。目の炎症と皮膚障害 の悪化は、pH=11 よりも高い値で起こると 関連づけられる。 WHO (2003) 効果的な塩素消毒を行うためには、pH 8 未 満であることが望ましい。最適の pH は、水 の組成や配水システムに用いられる資材の 特性に応じて異なるが、一般に 6.5-9.5 の範 囲である。 <u>健康影響に関するガイドライン値は示され ていない。</u>	平成 15 年改正において、水道施設の腐 食等を防止する観点から評価。 <u>評価値:5.8 以上 8.6 以下(=水質基準値)</u> また、腐食及び赤水の観点から評価。 <u>評価値:7.5 程度(=管理目標値)</u>	<u>現行基準を維持</u> (5.8 以上 8.6 以下) ※極端な pH 値の飲料水 の流通を防止する観点 から、水質基準に準じて 現行基準を維持	〈告示〉 ガラス電極法、連続自 動測定機器によるガラ ス電極法
基(9)	味 (その他) 〈性状〉	WHO (2003) 臭味は、天然の無機及び有機物質汚染物質、 生物学的発生源又はプロセス(水系生物等)、 合成化学物質による汚染、腐食もしくは浄水 処理(塩素消毒等)が原因で生じる。貯留及 び配水の過程で、微生物の活動により発生す ることもある。飲料水の臭味は、何らかの汚 染や浄水処理又は配水過程における機能不 全がある場合に異常を示すことがあり、飲料 水に有害な物質が含まれている可能性がある ことを示している。	平成 15 年改正において、水道水質に関 する基本的指標として評価。 <u>評価値:異常でないこと(=水質基準値)</u>	<u>現行基準を維持</u> (異常でないこと)	〈告示〉 官能法
基(10)	臭気 (その他) 〈性状〉	同上	平成 15 年改正において、水道水質に関 する基本的指標として評価。 <u>評価値:異常でないこと(=水質基準値)</u>	<u>現行基準を維持</u> (異常でないこと)	〈告示〉 官能法

番号	物質名(分類) 〈評価値の位置付け〉	WHO 等における 評価結果(仮訳)	水道法水質基準等の 評価結果	対応案 (現行基準)	検査方法
基(11)	色度 (その他) 〈性状〉	WHO (2003) 飲料水の色度は、通常、土壌の腐植質に関連する着色有機物質(主にフミン酸やフルボ酸)に由来する。また、天然又は腐食生成物として含まれる鉄や他の金属の存在によっても大きく影響される。 グラスに入れた水の色度が 15 度(True Colour Unit, TCU) 以上の場合は、大抵の人が色を認識できる。色度が 15 度以下であれば、通常消費者に受け入れられる。 <u>健康影響に関するガイドライン値は示されていない。</u>	平成 15 年改正において、水道水質に関する基本的指標として評価。 <u>評価値：5 度以下 (=水質基準値)</u>	<u>現行基準を維持</u> (5 度以下)	〈告示〉 比色法、透過光測定法、連続自動測定機器による透過光測定法
基(12)	濁度 (その他) 〈性状〉	WHO (2003) 飲料水の濁度は、原水中の微粒子のろ過が不十分な場合や、配水システム内で沈殿物が再懸濁することで生じる。地下水中に無機懸濁物質が存在したり、配水システム中でバイオフィームが剥離したりすることによる場合もある。 濁度が 5 度(Nephelometric Turbidity Unit, NTU) 以下の水の外観は、通常消費者に受け入れられるが、効果的な塩素消毒を行うためには、平均濁度が 0.1 度以下であることが望ましい。 <u>健康影響に関するガイドライン値は示されていない。</u>	平成 15 年改正において、水道水質に関する基本的指標として評価。 <u>評価値：2 度以下 (=水質基準値)</u> また、より高いレベルの水道を目指す観点から評価。 <u>評価値：1 度以下 (=管理目標値)</u>	<u>現行基準を維持</u> (2 度以下)	〈告示〉 比濁法、透過光測定法、連続自動測定機器による透過光測定法、積分球式光電光度法、連続自動測定機器による積分球式光電光度法、散乱光測定法、透過散乱法

番号	物質名(分類) ＜評価値の位置付け＞	WHO 等における 評価結果(仮訳)	水道法水質基準等の 評価結果	対応案 (現行基準)	検査方法
目(1)	有機物等(過マンガン酸 カリウム消費量) (有機物質) ＜性状＞	記載なし	平成 15 年改正において、水質汚染に関 連する総括的な指標として評価。 評価値：10 mg/L また、おいしい水の観点から評価。 評価値：3 mg/L (=管理目標値) ※平成 15 年改正以前は KMnO_4 消費量 10 mg/L を水質基準値としていたが、平 成 15 年改正において、 KMnO_4 消費量に 代えて全有機炭素(TOC)を水の性状を 評価するための有機物指標とし、水質 基準値(5 mg/L)を設定。ただし、TOC との相関を見る目的で、 KMnO_4 消費量 を管理目標として維持(TOC 2 mg/L に 相当)。平成 20 年改正において、TOC の水質基準値を 3 mg/L に見直し	<u>TOC 3 mg/L に変更</u> (10 mg/L) ※水質汚染に関連する 総括的な指標として、 TOC を成分規格項目に 選定し、水質基準値であ る 3 mg/L を基準値とし て設定 ※食品安全委員会に意 見聴取	＜告示＞ 滴定法
他(1)	有機リン (有機物質) ＜ー＞	記載なし(個々の有機リン系農薬について評 価あり)	平成 4 年改正において、個々の有機リ ン系農薬を監視項目に規定したことか ら、水質基準から削除。	<u>基準値削除</u> (0.1 mg/L) ※農薬等のポジティブ リスト制度に基づき規 制 ※食品安全委員会に意 見聴取	—

表4 ミネラルウォーター一類（殺菌・除菌無）の成分規格設定等検討項目（食品健康影響評価未依頼）

番号	物質名（分類） ＜評価値の位置付け＞	WHO 等における 評価結果（仮訳）	水道法水質基準等の 評価結果	CODEX ナチュラルミネラル ウォーター規格	対応案 （現行基準）	検査方法
基（1）	亜鉛 （金属類） ＜性状＞	WHO（1993,2003） JECFA（1982）において PMTDI：1.0 mg/kg 体重/日と評価されているが、 <u>ヒトに関する最近の研究に照らし、健康に基づくガイドライン値を導き出すことは現時点で不要。</u> 3 mg/L 以上の亜鉛を含む飲料水は、色（乳白色）、沸かした際の油脂膜、不快な渋味のため、消費者に受け入れられない。 日本人の食事摂取基準（2010） <u>耐容上限量（成人）：0.66 mg/kg 体重/日</u>	平成 15 年改正において、1 mg/L 以上で湯にすると白く濁り、茶の味を損なう例があることから、味覚及び色の観点から評価。 <u>評価値：1.0 mg/L（=水質基準値）</u>	基準値なし ※1996 年のナチュラルミネラルウォーター部会で削除 （not present a hazard to health, zinc is normally present at very low level）	<u>基準値削除</u> （5 mg/L） ※食品安全委員会に意見聴取	＜告示＞ フレイムレス-原子吸光度法、フレイム-原子吸光度法、ICP 法、ICP-MS 法
目（1）	有機物等（過マンガン酸カリウム消費量） （有機物質） ＜性状＞	記載なし	平成 15 年改正において、水質汚染に関連する総合的な指標として評価。 評価値：10 mg/L また、おいしい水の観点から評価。 <u>評価値：3 mg/L（=管理目標値）</u> ※平成 15 年改正以前は KMnO ₄ 消費量 10 mg/L を水質基準値としていたが、平成 15 年改正において、KMnO ₄ 消費量に代えて全有機炭素（TOC）を水の性状を評価するための有機	基準値なし ※1996 年のナチュラルミネラルウォーター部会で削除 （not present a hazard to health）	<u>基準値削除</u> （12 mg/L） ※ナチュラルミネラルウォーターは泉源管理が前提となることから、水質汚染指標としての基準値は不要 ※食品安全委員会に意見聴取	＜告示＞ 滴定法

番号	物質名（分類） ＜評価値の位置付け＞	WHO 等における 評価結果（仮訳）	水道法水質基準等の 評価結果	CODEX ナチュラルミネラル ウォーター規格	対応案 （現行基準）	検査方法
			物指標として水質基準値（5 mg/L）を設定。ただし、TOCとの相関を見る目的で、KMnO ₄ 消費量を管理目標として維持（TOC 2 mg/Lに相当）。平成 20 年改正において、TOC の水質基準値を 3 mg/L に見直し。			
他（2）	硫化物（硫化水素） （無機物質） ＜－＞	WHO（2003） 飲料水中の硫化水素の臭味の閾値は 0.05-0.1 mg/L と推定される。一部の地下水や配水システム内の停滞水で硫化水素の腐卵臭が著しい場合があるが、これは酸素の減少に起因する細菌活動の結果として生じる硫酸イオンの還元が原因である。 十分に曝気又は塩素処理された水中では、硫化物は速やかに酸化されて硫酸イオンとなるため、通常、酸化処理された水供給での硫化水素濃度は非常に低い。 <u>ヒトが飲料水から有害な量の硫化水素を摂取することはまずないので、健康影響に関するガイドライン値は示されていない。</u>	－	基準値なし ※1996 年のナチュラルミネラルウォーター部会で削除 （not present a hazard to health）	<u>基準値削除</u> （0.05 mg/L） ※食品安全委員会に意見聴取	－

表5 ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）の化学物質等の成分規格（案）

物質名	<現 行> その他の清涼飲料水 の原水基準	<改正後> ミネラルウォーター類 （殺菌・除菌有）の成分規格	食 品 安 全 委 員 会 の 評 価
カドミウム	0.01 mg/L 以下	0.003 mg/L 以下	終了
四塩化炭素	—	0.002 mg/L 以下	終了
1,4-ジオキサン	—	0.04 mg/L 以下	終了
シス-1,2-ジクロロエチレン及びトランス-1,2-ジクロロエチレン	—	0.04 mg/L 以下 (シス体とトランス体の和として)	終了
ジクロロメタン	—	0.02 mg/L 以下	終了
テトラクロロエチレン	—	0.01 mg/L 以下	終了
トリクロロエチレン	—	0.004 mg/L 以下	終了
ベンゼン	—	0.01 mg/L 以下	終了
塩素酸	—	0.6 mg/L 以下	終了
臭素酸	—	0.01 mg/L 以下	終了
ホルムアルデヒド	—	0.08 mg/L 以下	終了
銅	1.0 mg/L 以下	1 mg/L 以下	終了
1,2-ジクロロエタン	—	0.004 mg/L 以下	終了
トルエン	—	0.4 mg/L 以下	終了
亜塩素酸	—	0.6 mg/L 以下	終了
ジクロロアセトニトリル	—	0.01 mg/L 以下	終了
残留塩素	—	3 mg/L 以下	終了
亜鉛	1.0 mg/L 以下	—	要依頼
鉄	0.3 mg/L 以下	—	要依頼
カルシウム、マグネシウム等（硬度）	300 mg/L 以下	—	要依頼
塩素イオン	200 mg/L 以下	—	要依頼
蒸発残留物	500 mg/L 以下	—	要依頼
陰イオン界面活性剤	0.5 mg/L 以下	—	要依頼

物質名	＜現 行＞ その他の清涼飲料水 の原水基準	＜改正後＞ ミネラルウォーター類 (殺菌・除菌有)の成分規格	食 品 安 全 委 員会の評価
フェノール類	0.005 mg/L 以下 (フェノールとして)	二	要依頼
pH値	5.8 以上 8.6 以下	5.8 以上 8.6 以下	—
味	異常でないこと	異常でないこと	—
臭気	異常でないこと	異常でないこと	—
色度	5 度以下	5 度以下	—
濁度	2 度以下	2 度以下	—
有機物等 (過マンガン酸 カリウム消費量)	10 mg/L 以下	二	要依頼
<u>有機物等 (全有機炭素)</u>	—	<u>10 mg/L 以下</u>	要依頼
有機リン	0.1 mg/L 以下	二	要依頼
水銀	0.0005 mg/L 以下	0.0005 mg/L 以下	依頼済
鉛	0.1 mg/L 以下	0.1 mg/L 以下	依頼済
ヒ素	0.05 mg/L 以下	0.05 mg/L 以下	依頼済
六価クロム	0.05 mg/L 以下	0.05 mg/L 以下	依頼済
シアン	0.01 mg/L 以下	0.01 mg/L 以下	終了
硝酸性窒素及び亜硝酸性 窒素	10 mg/L 以下	10 mg/L 以下	依頼済
フッ素	0.8 mg/L 以下	0.8 mg/L 以下	依頼済
マンガン	0.3 mg/L 以下	0.3 mg/L 以下	依頼済

※下線部は改正部分を示す。網掛けは今後逐次見直しを行う。

表6 ミネラルウォーター類（殺菌・除菌無）の化学物質等の成分規格（案）

物質名	<現 行> ミネラルウォーター類 の原水基準	<改正後> ミネラルウォーター類 (殺菌・除菌無)の成分規格	食 品 安 全 委 員 会 の 評 価
カドミウム	0.01 mg/L 以下	<u>0.003 mg/L 以下</u>	終了
銅	1 mg/L 以下	1 mg/L 以下	終了
亜鉛	5 mg/L 以下	二	要依頼
有機物等	12 mg/L 以下 (過マンガン酸カリウム消 費量として)	二	要依頼
硫化物	0.05 mg/L 以下 (硫化水素として)	二	要依頼
水銀	0.0005 mg/L 以下	0.0005 mg/L 以下	依頼済
セレン	0.01 mg/L 以下	0.01 mg/L 以下	依頼済
鉛	0.05 mg/L 以下	0.05 mg/L 以下	依頼済
バリウム	1 mg/L 以下	1 mg/L 以下	依頼済
ヒ素	0.05 mg/L 以下	0.05 mg/L 以下	依頼済
六価クロム	0.05 mg/L 以下	0.05 mg/L 以下	依頼済
シアン	0.01 mg/L 以下	0.01 mg/L 以下	終了
硝酸性窒素及び亜硝酸性 窒素	10 mg/L 以下	10 mg/L 以下	依頼済
フッ素	2 mg/L 以下	2 mg/L 以下	依頼済
ホウ素	30 mg/L 以下 (ホウ酸として)	30 mg/L 以下 (ホウ酸として)	依頼済
マンガン	2 mg/L 以下	2 mg/L 以下	依頼済

※下線部は改正部分を示す。網掛けは今後逐次見直しを行う。

清涼飲料水等における金属類及びかび毒の成分規格について

現行の清涼飲料水一般の成分規格及び粉末清涼飲料の成分規格において、ヒ素、鉛及びカドミウムについては「検出するものであってはならない」と規定されているとともに、スズについては「150.0 ppm を超えるものであってはならない」と規定されている。

また、現行の清涼飲料水一般の成分規格において、りんごの搾汁及び搾汁された果汁のみを原料とするものにあつては、パツリンについて「0.050 ppm を超えるものであってはならない」と規定されている。

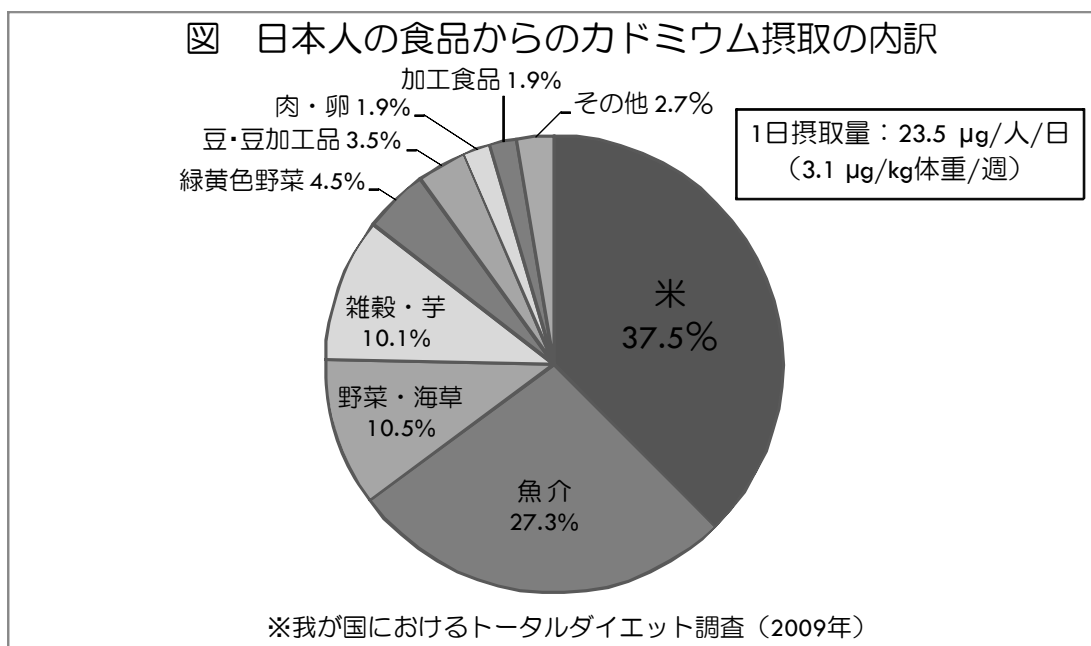
今回の改正では、現行の原水基準において基準値が設定されているヒ素、鉛及びカドミウムについては、水のみを原料とする「ミネラルウォーター類」の成分規格においては化学物質等と同様の方針により基準値を設定することとするが、水以外の原料も使用して製造される「ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水」及び粉末清涼飲料の成分規格については、これらの物質の毒性や食品からの摂取寄与を考慮して、以下のとおり整理する。また、スズ及びパツリンについては、規格の必要性及び管理手法の適正化の観点から、以下のとおり整理する。

1. ヒ素及び鉛

ヒ素及び鉛については、現在、食品安全委員会において自ら評価が行われていることから、「ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水」及び粉末清涼飲料の成分規格は、その評価結果を踏まえて検討することとし、当面、「検出するものであってはならない」とする現行の規制を維持する。

2. カドミウム

カドミウムについては、平成 21 年度の「食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究」(厚生労働科学研究)におけるマーケットバスケット方式による 1 日摂取量調査によると、食品からの 1 日摂取量は、23.5 μg /人/日であり、体重 53.3 kg の人で 3.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週となる。これは、食品安全委員会で評価されたたカドミウムの耐容週間摂取量 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週の約 4 割程度である。



「ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水」についてカドミウムの含有量の調査を行った結果、このうち主に野菜ジュースや豆乳飲料等において、現行の成分規格の試験法として規定されている原子吸光光度法の検出限界 (0.1 ppm) は下回っているものの、ICP-OES法の定量限界 (0.01 ppm) を超えてカドミウムが検出されるものが確認されているが (0.01~0.02 ppm)、これらの食品を通じたカドミウムの摂取は非常に限られている (野菜ジュースや豆乳飲料は図中の緑黄色野菜及び豆・豆加工品に含まれる)。したがって、「ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水」及び粉末清涼飲料については、カドミウムの成分規格を設定する必要はない。

3. スズ

スズについては、引き続き、清涼飲料水一般の成分規格及び粉末清涼飲料の成分規格として「150.0 ppm を超えるものであってはならない」するが、規格の必要性に鑑み、缶入りのものに限って適用する。

なお、分析技術の進歩に迅速に対応し適宜分析法の修正を行うことを可能とするため、分析法を告示から削除し通知により示す。

4. パツリン

パツリンについては、引き続き、りんごの搾汁及び搾汁された果汁のみを原料とする清涼飲料水の成分規格として「0.050 ppm を超えるものであっては

ならない」とする。

なお、分析技術の進歩に迅速に対応し適宜分析法の修正を行うことを可能とするため、分析法を告示から削除し通知により示す。

表 清涼飲料水及び粉末清涼飲料の金属類及びかび毒の成分規格（案）

物質	清涼飲料水の成分規格		粉末清涼飲料の成分規格	
	現 行	改正後	現 行	改正後
ヒ素	不検出	不検出 <u>(ミネラルウォーター 一類以外のもの)</u>	不検出	不検出
鉛	不検出	不検出 <u>(ミネラルウォーター 一類以外のもの)</u>	不検出	不検出
カドミウム	不検出	—	不検出	—
スズ	150.0 ppm 以下	150.0 ppm 以下 <u>(缶入りのもの)</u>	150.0 ppm 以下	150.0ppm 以下 <u>(缶入りのもの)</u>
パツリン	0.050 ppm 以下 (りんごの搾汁及び 搾汁された果汁のみ を原料とするもの)	0.050 ppm 以下 (りんごの搾汁及び 搾汁された果汁のみ を原料とするもの)	—	—

※ 下線部は改正部分を示す。

※ 改正後は、ヒ素及び鉛を除き、分析法を告示から削除する。

清涼飲料水における微生物基準に係る試験法又は測定法の整理について

今回の改正に伴い、清涼飲料水における微生物基準に係る検体採取及び試料調製並びに試験法又は測定法について、規定内容の整合を図るため、以下のとおり所要の整理を行う（下線部は改正部分を示す）。

改正後の食品分類	規格基準分類	規格基準	現 行		改正後	
			検体採取・試料調製	試験法／測定法	検体採取・試料調製	試験法／測定法
清涼飲料水一般 (ミネラルウォーター類を含む)	成分規格	大腸菌群 陰性	規定あり	規定あり	現行どおり	現行どおり
ミネラルウォーター類 (殺菌・除菌無)	成分規格 (容器包装内の二酸化炭素圧力が 20℃で 98kPa 未満のもの)	腸球菌 陰性	規定あり	規定あり	現行どおり	現行どおり
		緑膿菌 陰性		規定あり		現行どおり
	製造基準 (原水)	芽胞形成亜硫酸還元嫌気性菌 陰性	規定あり	規定あり	<u>現行の清涼飲料水一般の成分規格及びミネラルウォーター類（殺菌・除菌無）の製造基準（原水）の規定を引用（※1）</u>	現行どおり
		腸球菌 陰性		規定あり		現行どおり
		緑膿菌 陰性		規定あり		現行どおり
		一般細菌 5 cfu/ml		規定あり		現行どおり
	大腸菌群 陰性	規定なし	試験法名のみ規定	<u>清涼飲料水一般の成分規格の規定を引用（※2）</u>		
製造基準 (容器包装詰め直後)	一般細菌 20 cfu/ml	規定あり	規定あり	現行どおり	現行どおり	
ミネラルウォーター類 (殺菌・除菌有)	製造基準 (原水)	一般細菌 100 cfu/ml	規定なし	試験法名のみ規定	<u>現行の清涼飲料水一般の成分規格及びミネラルウォーター類（殺菌・除菌無）の製造基準（原水）の規定を引用（※3）</u>	<u>ミネラルウォーター類（殺菌・除菌無）の製造基準（原水）の規定を引用（※3）</u>
		大腸菌群 陰性	規定なし	試験法名のみ規定	<u>現行の清涼飲料水一般の成分規格及びミネラルウォーター類（殺菌・除菌無）の製造基準（原水）の規定を引用（※1）</u>	<u>清涼飲料水一般の成分規格の規定を引用（※2）</u>

<検体採取・試料調製法>

※1 芽胞形成亜硫酸還元嫌気性菌、腸球菌、緑膿菌及び大腸菌群試験並びに細菌数測定に係る検体採取・試料調製法（改正後のミネラルウォーター一類（殺菌・除菌無）の製造基準（原水））

滅菌採取器具を用いてそれぞれの試験及び測定ごとに原水を無菌的に滅菌容器に採取し、これを検体とする。大腸菌群以外の試験又は測定法にあっては、メンブランフィルターろ過装置のファンネル内に検体（芽胞形成亜硫酸還元嫌気性菌の試験にあっては、70℃で20分間加熱処理したもの）を250ml（細菌数の測定にあっては、100ml）注いで吸引ろ過した後、滅菌精製水20～30mlで2～3回ファンネル内を洗浄し、吸引ろ過する。ろ過終了後、滅菌ピンセットを用いてフィルターホルダーからメンブランフィルターをはがし、これを試料とする。大腸菌群の試験にあっては、原水の10ml及び1ml並びに10倍液1mlをを採り、これを試料とする。

メンブランフィルターろ過装置 ファンネル及びフィルターホルダーは121℃で15分間滅菌したものを使用し、メンブランフィルターは孔径が0.45μm（芽胞形成亜硫酸還元嫌気性菌の試験にあっては、0.22μm）であって、かつ、あらかじめ滅菌し、滅菌精製水で予洗したものを使用する。

<試験法／測定法>

※2 大腸菌群試験法（清涼飲料水一般の成分規格）

1. 推定試験 原液の10mlおよび1ml、ならびに10倍液、100倍液および1,000倍液の各1mlを試料とし、それぞれ発酵管に入れる。発酵管はダーラム管またはスミス管で、これに加えるブイオンはB・T・B・加乳糖ブイオンとし、これは少なくとも試料量の2倍となるような濃度に調製する。

発酵管を35℃（上下1.0℃の余裕を認める。）で24時間（前後2時間の余裕を認める。）培養した後ガス発生をみないときは、さらに培養を続けて48時間（前後3時間の余裕を認める。）まで観察する。

この場合ガスの発生をみないものは推定試験陰性で、ガスの発生をみたものは推定試験陽性（大腸菌群疑陽性）である。

2. 確定試験 推定試験陽性の場合に、これを行う。

遠藤培養基、E・M・B・培養基またはB・G・L・B・発酵管を用いる。

推定試験でガスを発生した発酵管をとり、これが多数ある場合は、そのうちの最大希釈倍数のものをとり、この1白金耳を遠藤培養基またはE・M・B・培養基に画線培養して、独立した集落を発生せしめるか、またはB・G・L・B・発酵管に移植し、培養する。24時間後遠藤培養基またはE・M・B・培養基において定型的集落発生があれば確定試験陽性（大腸菌群陽性）とし、非定型的集落の発生した場合は完全試験を行う。

B・G・L・B・発酵管で48時間以内にガス発生があれば、確定試験陽性（大腸菌群陽性）とする。ただし、培地の色調がかっ色になったときは完全試験を行う。

3. 完全試験 確定試験にB・G・L・B・発酵管を使用したものは、さらに遠藤培養基またはE・M・B・培養基に移してからつぎの操作を行う。
- 遠藤培養基またはE・M・B・培養基から、定型的大腸菌群集落または2以上の非定型的集落を釣菌し、それぞれ乳糖ブイオン発酵管および寒天斜面に移植する。培養時間は48時間(前後3時間の余裕を認める。)とし、ガス発生を確認したものと相対する寒天斜面培養のものについてグラム染色を行い、鏡検する。乳糖ブイオン発酵管でガスを発生し、寒天斜面の集落の菌がグラム陰性無芽胞の桿菌であれば、完全試験陽性(大腸菌群陽性)とする。
- a 乳糖ブイオン発酵管 普通ブイオン(肉エキス5g、ペプトン10g、水1,000ml、pH6.4~7.0)に乳糖を0.5%の割合で加え、発酵管に分注し、高圧滅菌し、すみやかに冷却する。間けつ滅菌法を採用してもよい。
- b 遠藤培養基 3%の普通寒天(pH7.4~7.8)を加温溶解し、この1,000mlにあらかじめ少量の蒸留水に溶かした乳糖15gを加えてよく混和する。これにフクシンのエタノール飽和溶液(エタノール100mlにフクシン約11gを溶かしたもの)10mlを加え、冷却して約50℃になったとき、新たに作製した10%亜硫酸ナトリウム溶液を少量ずつ加え、フクシンの色が淡桃色になったとき滴加を止める。これを大形試験管に40~100mlずつ分注し、100℃で30分間滅菌し、用時加温溶解して、約15mlずつ平板とする。
- c E・M・B・培養基 ペプトン10g、リン酸二カリウム2g、寒天25~30gを蒸留水1,000mlに加熱溶解し、沸騰後蒸発水量を補正する。これに乳糖10g、2%エオシン水溶液20mlおよび0.5%メチレンブルー水溶液13mlを加えて混和し、分注後間けつ滅菌する。用時約15mlずつ平板とする。
- d B・G・L・B・発酵管 ペプトン10gおよび乳糖10gを蒸留水500mlに溶解し、これに新鮮牛胆汁200ml(または乾燥牛胆末20gを水200mlに溶解したもので、pH7.0~7.5のもの)を加え、さらに蒸留水を加えて約975mlとし、pH7.4に補正し、これに0.1%ブリリアントグリーン水溶液13.3mlを加え、全量を1,000mlとし、綿ろ過し、発酵管に分注し、間けつ滅菌する。このpHは7.1~7.4とする。

※3 細菌数(生菌数)測定法(ミネラルウォーター類(殺菌・除菌無)の製造基準)

試料を標準寒天培地上に空気が残らないように密着させ、35.0±1.0℃で24±2時間培養し、発生した集落の数を100で除して1ml当たりの細菌数とする。

清涼飲料水における残留農薬に係る規制について

農薬については、平成 15 年 7 月 1 日付けで、食品安全委員会に対し清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価として、93 農薬（表 1）の評価を依頼したが、その後、平成 18 年 5 月 29 日から食品中に残留する農薬等に係るポジティブリスト制度の導入が行われたことを踏まえ、以下のとおり対応することとする。

1. 規制のあり方

- (1) ポジティブリスト制度は、食品一般の成分規格であり、「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）」、「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌無）」、「ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水」に対しても適用されるものであることから、食品、添加物等の規格基準の各条においては残留農薬に関する規定は設けないこととする。
- (2) 「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）」「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌無）」に関しては、WHO 飲料水水質ガイドラインにおいて、また、一部の「ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水」に関しては、コーデックスの加工食品の規格において、農薬について基準値が設けられているものがあり、これらについては、ポジティブリスト制度導入時に基準値（いわゆる暫定基準）が設定された（表 1 のうち基準値の記載のある 33 農薬及び表 2）。これら暫定基準が設定された農薬については、順次、食品安全委員会に対し食品健康影響評価を依頼し評価が行われており、その結果を踏まえて、見直しが進められている。
- (3) WHO 飲料水水質ガイドラインやコーデックスの加工食品の規格に含まれておらず、我が国特有の使用実態のある農薬については、水道法に基づく基準の整備状況を踏まえ、必要に応じて、ポジティブリスト制度の中で残留農薬基準として取り入れることとする。なお、現時点では、水道法の水質基準に残留農薬基準は含まれていない。

2. 対応

以上のとおり、残留農薬については、食品中に残留する農薬等に係るポジティブリスト制度の中で対応していくこととし、現在、食品安全委員会に清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価を依頼している 93 農薬のうち、評価結果を受理していない 70 農薬については、評価依頼を取り下げることとする。

表1 清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価を依頼した93農薬
 (ポジティブリスト制度導入時にWHO飲料水水質ガイドラインに基づき基準値
 (暫定基準)が設定された33農薬を含む)

番号	農薬	ミネラルウォーター類 基準値(ppm)
1	アラクロール	0.02
2	アルジカルブ	0.01
3	アルドリン/ディルドリン	0.00003
4	アトラジン	0.002
5	カルボフラン	0.007
6	クロルデン	0.0002
7	クロトルロン	0.03
※ 8	クロルピリホス	0.03
9	シアナジン	0.0006
10	2,4-D	0.03
11	2,4-DB	0.09
12	1,2-ジブロモ 3-クロロプロパン	0.001
13	1,2-ジブロモエタン	0.0004
14	1,2-ジクロロプロパン	0.04
15	1,3-ジクロロプロペン (D-D)	0.02
16	ジクロロプロップ	0.1
17	ジメトエート	0.006
18	エンドリン	0.0006
19	フェノプロップ	0.009
20	イソプロツロン	0.009
21	リンデン	0.002
22	MCPA	0.002
23	メコプロップ (MCPP)	0.01
24	メトキシクロル	0.02
※ 25	メトラクロル	0.01
26	モリネート	0.006
※ 27	ペンディメタリン	0.02
※ 28	ピリプロキシフェン	0.3
29	シマジン (CAT)	0.002
30	テルブチラジン	0.007
31	トリフルラリン	0.02
32	DDT 及び代謝物	0.001
33	ペンタクロロフェノール	0.009

※ 食品安全委員会の評価結果を受理したもの

番号	農 薬
34	2,4,5-T
※ 35	EPN
36	アシュラム
※ 37	アセフェート
※ 38	アゾキシストロビン
39	イソフェンホス
40	イソプロカルブ (MIPC)
41	イプロジオン
42	イミノクタジン酢酸塩
※ 43	エスプロカルブ
44	エディフェンホス (EDDP)
45	エトフェンプロックス
46	エンドスルフアン
※ 47	カフェンストロール
48	カルバリル (NAC)
※ 49	カルプロパミド
50	キャプタン
51	グリホサート
52	クロロタロニル (TPN)
53	ジウロン (DCMU)
54	ジクロルボス (DDVP)
55	ジクワット
56	シメトリン
57	ダイアジノン
※ 58	ダイムロン
59	ダラボン
60	チウラム
61	チオジカルブ
62	チオファネートメチル
63	テニルクロル

番号	農 薬
64	トリクロピル
65	トリクロホスメチル
66	トリクロルホン (DEP)
67	トリシクラゾール
※ 68	ハロスルフロメチル
69	ビフェノックス
※ 70	ピリブチカルブ
71	フェニトロチオン (MEP)
72	フェンチオン (MPP)
73	フェントエート (PAP)
※ 74	ブタミホス
※ 75	ブプロフェジン
76	フラザスルフロ
※ 77	フルトラニル
※ 78	プレチクラロール
79	プロシミドン
80	プロピコナゾール
81	プロピザミド
82	ヘキサクロロベンゼン
83	ベノミル
※ 84	ペンシクロン
※ 85	ベンスルフロメチル
86	ベнтаゾン
87	ホセチル
88	マラソン (マラチオン)
89	メソミル
※ 90	メタラキシル
91	メチダチオン (DMTP)
※ 92	メフェナセット
※ 93	メプロニル

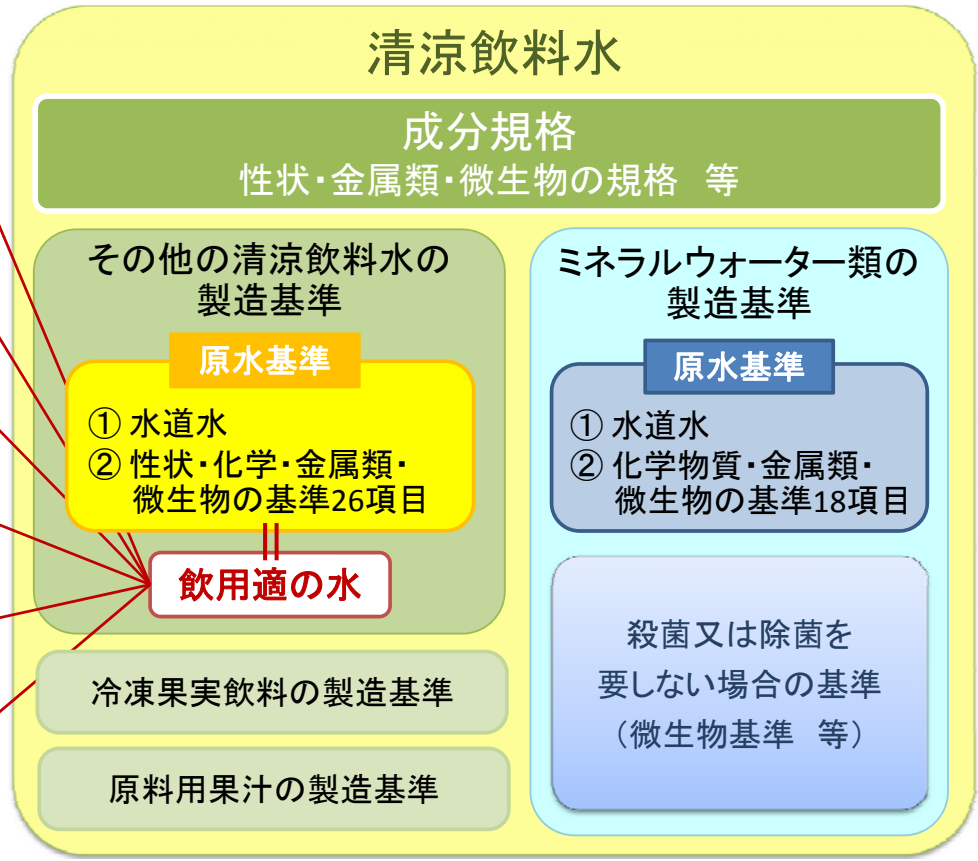
※ 食品安全委員会の評価結果を受理したもの

表2 ポジティブリスト制度導入時にコーデックスの加工食品の規格に基づき基準値（暫定基準）が設定された農薬

食 品	農 薬	基準値 (ppm)
トマトジュース	カルバリル	3
	ピペロニルブトキシド	0.3
	マラチオン	0.01
オレンジジュース	プロパルギット	0.3
かんきつ類果実ジュース	ピペロニルブトキシド	0.05
りんごジュース	ジフェニルアミン	0.5
	プロパルギット	0.2
ぶどうジュース	プロパルギット	1

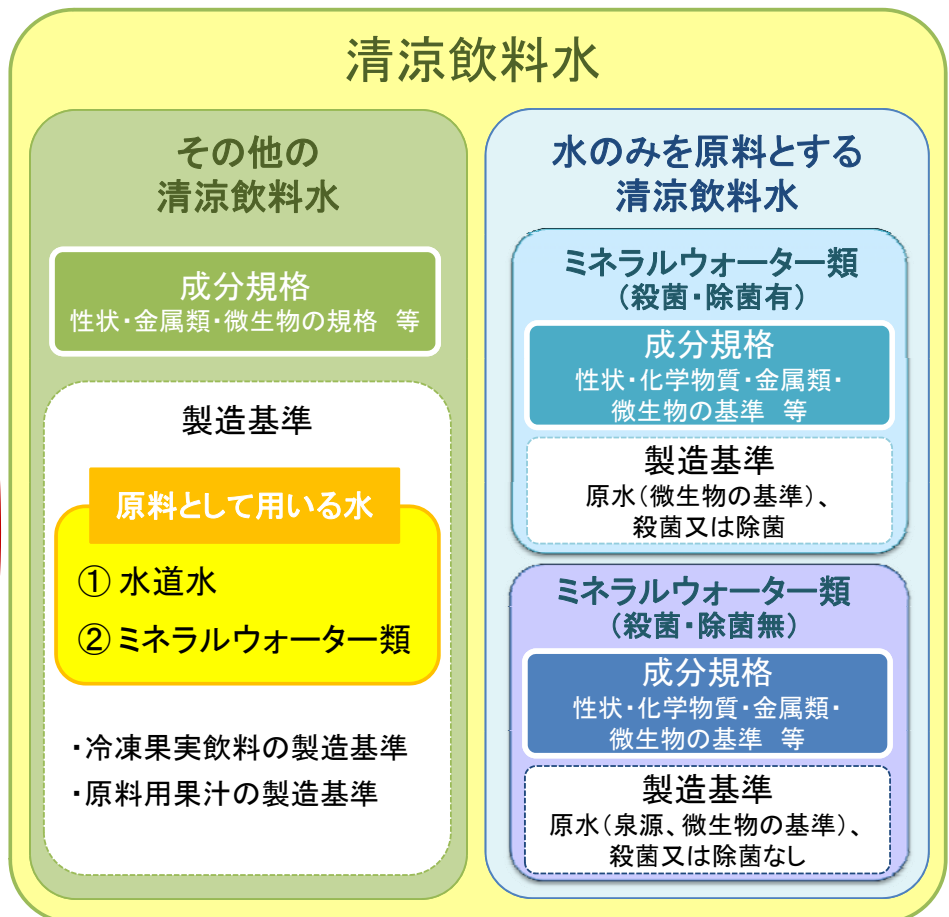
現 行

- 食品一般の製造、加工及び調理基準
- 氷雪/氷菓の製造基準
- 食鳥卵の製造基準
- 食肉製品の製造基準
- 魚肉ねり製品の製造基準
- 生食用鮮魚介類の製造基準
- ⋮



改正後

- 食品一般の製造、加工及び調理基準
飲用適の水
- 氷雪/氷菓の製造基準
- 食鳥卵の製造基準
- 食肉製品の製造基準
- 魚肉ねり製品の製造基準
- 生食用鮮魚介類の製造基準
- ⋮

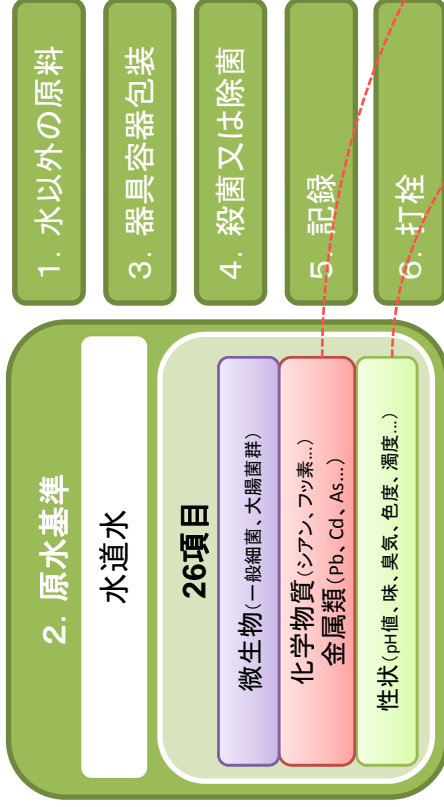


現行

清涼飲料水の成分規格

- 1. 混濁
- 2. 沈殿物
- 3. 金属類 (Pb, Cd, As, Sn)
- 4. 大腸菌群
- 5. 腸球菌・緑膿菌 (ミネラルウォーター類のうち殺菌又は除菌なしのもの)
- 6. パツリン
- 6. パツリン (りんごの搾汁及び果汁のみを原料とするもの)

その他の清涼飲料水の製造基準



ミネラルウォーター類の製造基準



改正後

その他の清涼飲料水の成分規格

- 1. 混濁
- 2. 沈殿物
- 3. 金属類 (Pb, As, Sn)
- 4. 大腸菌群
- 6. パツリン

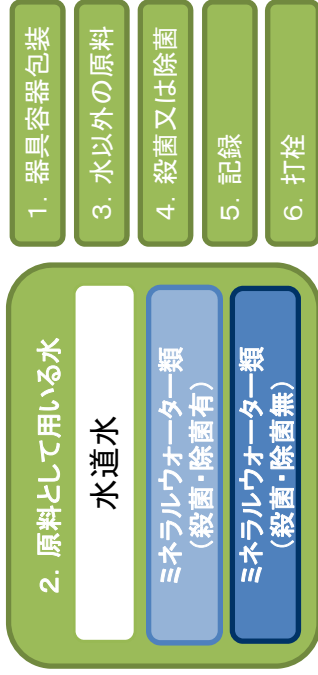
ミネラルウォーター類(殺菌・除菌無)の成分規格

- 1. 混濁
- 2. 沈殿物
- 3. 化学物質 (シアン、フッ素、バリウム、ホウ素...)
- 金属類 (Pb, Cd, As, Se, Sn...)
- 4. 5. 大腸菌群、腸球菌、緑膿菌

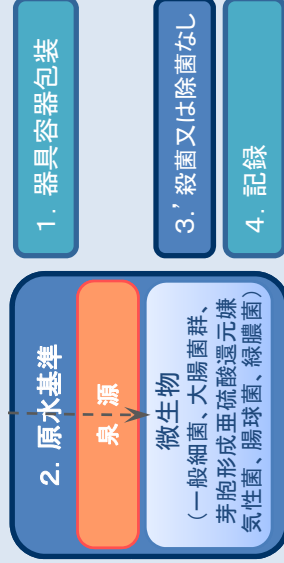
ミネラルウォーター類(殺菌・除菌有)の成分規格

- 1. 混濁
- 2. 沈殿物
- 性状 (pH値、味、臭気、色度、濁度...)
- 3. 化学物質 (シアン、フッ素...)
- 金属類 (Pb, Cd, As, Sn...)
- 4. 大腸菌群

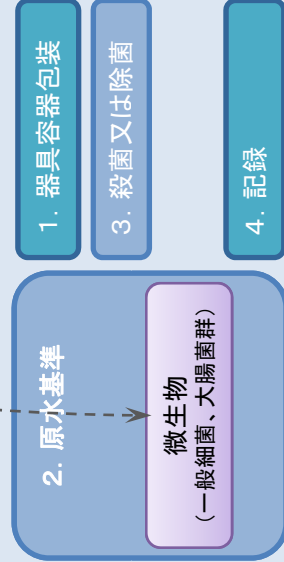
その他の清涼飲料水の製造基準



ミネラルウォーター類(殺菌・除菌無)の製造基準



ミネラルウォーター類(殺菌・除菌有)の製造基準



※冷凍果実飲料・原料用果汁は省略。

デオキシニバレノール及びニバレノールの食品健康影響評価について

1. 経緯

食品安全委員会は、リスク管理機関からの依頼を受けて食品健康影響評価を行うほか、国民の健康への影響が大きいと考えられるもの、危害要因等の把握の必要性が高いもの、評価ニーズが特に高いと判断されるものの中から、評価の優先度が高いと考えられるものを選定し、自らの判断で食品健康影響評価を行っている。

平成 21 年 3 月、食品安全委員会において「デオキシニバレノール及びニバレノール」を自ら食品健康影響評価を行う案件として決定し、今般、かび毒・自然毒等専門調査会での調査審議が終了したことから、本年 11 月 18 日付けで厚生労働省及び農林水産省に対し、その評価結果が通知された。

2. 食品健康影響評価の概要

(1) 評価対象物質

デオキシニバレノール (DON) 及びニバレノール (NIV) は、穀類 (特に小麦、大麦及びトウモロコシ) の赤カビ病の病原菌である *Gibberella zeae* 及びその無性胞子を形成する不完全時代の *Fusarium graminearum*、*F. culmorum* などにより産生される。我が国において、1950 年代に赤かび病の被害を受けた米・麦を摂食した人や家畜の間に急性赤カビ中毒症が多発し、その原因毒素として発見された。

(2) TDI の設定

- ・ DON : 1 µg/kg 体重/日 (マウス 2 年間慢性毒性試験における体重増加抑制に係る無毒性量 0.1 mg/kg 体重/日に不確実係数 100 を適用)
- ・ NIV : 0.4 µg/kg 体重/日 (ラット 90 日間反復投与毒性試験における白血球数減少に係る最小毒性量 0.4 mg/kg 体重/日に不確実係数 1000 を適用)
- ・ DON と NIV の複合影響について検討した試験は限られており、かつ、それらで一致した結果が得られていないこと、各毒素の作用メカニズムにも不明な点が少なくないことから、現時点ではグループ TDI の設定は困難。

(3) 暴露状況

- ・ トータルダイエット調査 (2005)
 - DON : 11.36~14.85 ng/kg 体重/日
 - NIV : すべての検体で不検出
- ・ 国産及び輸入小麦の汚染実態調査 (2002) の平均濃度を用いた暴露推定

DON : 0.13~0.17 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 (全年齡平均)、0.29~0.36 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 (1~6歳平均)

- ・国産小麦の汚染実態調査結果 (2002~2004) に基づく確率論的手法を用いた暴露推定

DON : 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以下 (各年齢群、95 パーセンタイル値)

NIV : 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以下 (各年齢群、95 パーセンタイル値)

- ・現状においては、我が国における DON 及び NIV の暴露量は今回設定した TDI を下回っていると考えられることから、一般的な日本人における食品からの DON 及び NIV 摂取が健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

3. 国際機関における検討状況

(1) JECFA

本年2月の第72回 JECFA において、DON について、3-アセチル化 DON 及び15-アセチル化 DON を含むグループ TDI として1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と結論。また、ブタにおける嘔吐への影響から、グループ急性参照用量 (ARfD) を8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と評価。

(2) CCCF

本年4月の第4回 CCCF において、穀物及びその加工品中の DON 及びアセチル化 DON に関する最大基準値原案検討のための電子作業部会 (議長国：カナダ) を設置。

4. 国内におけるリスク管理措置等

(1) 厚生労働省

- ・平成14年、小麦に DON の暫定基準 (1.1 mg/kg) を設定¹⁾
- ・平成16~18年度、小麦摂取による DON の暴露量推定を実施
- ・平成19~21年度、国産小麦中の DON/NIV の共汚染実態調査、加工による減衰率の調査及び小麦摂取による NIV の暴露量推定を実施
- ・平成22年度、DON のアセチル化体の生体内代謝に関する試験並びに食用トウモロコシ及びその加工品中の含有実態調査を実施中

(2) 農林水産省

- ・平成14年、飼料に DON の暫定許容値 (生後3ヵ月以上の牛に給与され

1) 平成14年5月21日付け食安発第0521001号厚生労働省食品安全部長通知

る飼料:4 ppm、生後 3 ヶ月以上の牛を除く家畜等に給与される飼料:1 ppm) を設定²⁾

- ・平成 14 年度から、国産麦類（小麦、大麦）の DON/NIV の含有実態調査を実施中（平成 20 年度から、DON/NIV のアセチル化体を調査に追加）
- ・平成 20 年、実施規範「麦類のデオキシニバレノール・ニバレノール汚染低減のための指針」を策定³⁾

5. 今後の対応

(1) DON

現状において、我が国における DON の暴露量は、食品安全委員会が設定した TDI を下回っていることから、一般的な日本人における食品からの DON の摂取が健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。また、主要な摂取源である小麦については暫定規制を行っているほか、農林水産省が生産段階における「麦類のデオキシニバレノール・ニバレノール汚染低減のための指針」を策定し、DON/NIV 低減対策を進めているところである。

一方、国際的には DON のアセチル化体を含めた規格設定の動きがあるほか、アセチル化体の体内吸収が DON に比較して早いことが示唆されている。また、農林水産省の調査において、飼料用トウモロコシの多くで定量限界（0.1 ppm）を超える DON 汚染が発生していることが確認されている。

については、現在実施している DON のアセチル化体の生体内代謝に関する試験、食用トウモロコシ及びその加工品を対象とした DON 及びそのアセチル化体の含有実態調査並びに農林水産省が実施している国産麦類（小麦、大麦）を対象とした DON 及びそのアセチル化体の含有実態調査の知見等を踏まえ、適切な規制のあり方を検討することとする。

(2) NIV

現状において、我が国における NIV の暴露量は、食品安全委員会が設定した TDI を下回っていることから、一般的な日本人における食品からの NIV の摂取が健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

一方、DON と同様にアセチル化体の存在が知られているが、その科学的知見は非常に限られており、国際的にも未評価である。

については、農林水産省が指針に基づき進めている低減対策の効果も見つつ、現時点では NIV 単独での規制のあり方を検討するとともに、アセチル化体に関する科学的知見の収集を進めることとする。

2) 平成 14 年 7 月 5 日付け 14 生畜第 2267 号農林水産省飼料課長通知

3) 平成 20 年 12 月 17 日付け 20 消安第 8915 号、20 生産第 5731 号農林水産省消費・安全局長、生産局長連名通知

清涼飲料水の規格基準改正に係る基本的考え方について

平成 22 年 7 月 29 日
食品規格部会資料

I. 現 状

食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の各条において規定される「清涼飲料水」は、現行、

- ・ミネラルウォーター類（「水のみを原料とする清涼飲料水」と定義）
- ・冷凍果実飲料
- ・原料用果汁

・ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果汁以外の清涼飲料水に区分され、清涼飲料水一般の成分規格（混濁、沈殿物、重金属類（ヒ素、鉛、カドミウム及びスズ）、微生物（大腸菌群、腸球菌及び緑膿菌）及びパツリン）に加え、それぞれ製造基準が定められている。また、「ミネラルウォーター類」と「ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果汁以外の清涼飲料水」にあっては、製造基準において原水の基準が定められている。

II. 改正の基本方針

1. 規格の枠組の見直し

(1) 分類の整理

現行の「ミネラルウォーター類」は水のみを原料とする清涼飲料水であり、水以外に多種多様な原料を使用して製造されるそれ以外の清涼飲料水とは、その性質・製造方法が異なるものであることから、「ミネラルウォーター類」を、「飲料水（仮称）」として、個別に規定する。

また、水のみを原料とする清涼飲料水のうち、コーデックスのナチュラルミネラルウォーター規格（以下「NMW 規格」という。）に準拠するもの（殺菌又は除菌を行わないもの）は「ナチュラルミネラルウォーター（仮称）」として同様に個別に規定する。

① 飲料水

水のみを原料とする清涼飲料水のうち、「ナチュラルミネラルウォーター」以外のものをいう。

② ナチュラルミネラルウォーター

水のみを原料とする清涼飲料水のうち、NMW 規格に準拠するもの（殺菌又は除菌を行わないもの）をいう。

③ その他の清涼飲料水

「飲料水」及び「ナチュラルミネラルウォーター」以外の清涼飲料水をいう。

(2) 原水基準の設定の考え方の整理

① 飲料水

水のみを原料とする「飲料水」は、その製造において殺菌又は除菌以外の処理を行わないものがほとんどであり、原水基準と成分規格の双方による規制は不要であることから、原水基準を設けず、成分規格に統合して規定する。

② ナチュラルミネラルウォーター

「飲料水」と同様、原水基準と成分規格の双方による規制は不要であることから、原水基準を設けず、成分規格に統合して規定する。

また、NMW 規格に準拠し、泉源の衛生管理についても成分規格の中で規定する。

③ その他の清涼飲料水

水以外の原料も使用して製造されることから、原水基準と成分規格の双方を規定する。

なお、この場合の原水とは、地下水等から取水した時点の水ではなく、その製造において原料として用いる時点の水をいうことから、名称を「原料水（仮称）」に改め、原料水としては、水道水に加えて、「飲料水」及び「ナチュラルミネラルウォーター」の成分規格に適合する水を使用できることとする。

また、現行の「ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果汁以外の清涼飲料水」の製造基準において規定されている原水基準は、「飲用適の水」として、他の複数の個別食品（食肉製品等）の製造基準において、製造、加工等に用いられる水（食品製造用水）に準用されている。この機会に、食品一般の製造、加工及び調理基準において規定するよう整備する。

2. 規制対象項目についての考え方

「飲料水」、「ナチュラルミネラルウォーター」及び「その他の清涼飲料水」の成分規格における規制対象項目については、我が国の水道法に基づく基準やコーデックスの飲料水に関する規格、WHO の飲料水水質ガイドライン等を踏まえ、以下の整理により見直しを行う。

(1) 化学物質等（農薬を除く）

食品安全委員会の食品健康影響評価が終了したものについて、水道法に基づく基準の検討状況等を踏まえて、以下の方針により逐次見直しを行っていく。

○ 「飲料水」の成分規格

現行の「ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果汁以外の清涼飲料水」の原水基準をもとに、水道法の水質基準及び水質管理目標の人の健康の保護に関する項目（健康関連項目）及びWHOの飲料水水質ガイドラインを参考として基準値設定項目の見直しを行う。ただし、水の性状の観点から基準値が設定されている物質であっても、健康の観点での指標値が存在する場合にあっては個別に考慮する。

○ 「ナチュラルミネラルウォーター」の成分規格

現行の「ミネラルウォーター類」の原水基準をもとに、原則としてNMW規格に準拠した規格に移行する。

(2) 重金属類

現行の清涼飲料水一般の成分規格において、「検出するものであってはならない」と規定されているヒ素、鉛及びカドミウムについては、「飲料水」及び「ナチュラルミネラルウォーター」にあっては、成分規格において、化学物質等と同様の方針により基準値を設定する。一方、「その他の清涼飲料水」にあっては、成分規格において、水以外の原料も使用して製造されること、一般的な摂取量、定量限界等を考慮して適切な基準値を設定する。

また、スズの含有量に係る規定(150.0ppmを超えるものであってはならない)については、缶入りのものに限って適用する。

(3) 微生物

コーデックスにおいて微生物規格の改定作業が進んでおり、その方向性、厚生労働科学研究の成果等を踏まえて、別途検討を行う。

(4) 農薬

食品中に残留する農薬等に係るポジティブリスト制度との整合を考慮し、別紙のとおり取扱う。

清涼飲料水の規格基準に関する改正等の経緯

○ 昭和 34 年 12 月

旧規格基準を廃止し、「食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）」が設定された。

○ 昭和 37 年～48 年

数回にわたる小規模な改正あり。

○ 昭和 57 年 2 月

全面的に規格基準を改正。主な改正点は以下の通り。

1 成分規格について

ア 着色の目的に使用される添加物に起因する混濁又は沈殿物については、差し支えないこととされた。

イ 重金属の規定について、ヒ素、鉛及びカドミウムを検出するものであってはならないこととされ、スズについては 150.0ppm 以下とされた。

2 製造基準について

ア 「清涼飲料水（冷凍果実飲料及び原料用果汁を除く）」、「冷凍果実飲料」、「原料用果汁」に区分された。

イ 原水は水道法第 4 条に規定する水質基準に適合するものとされた。ただしミネラルウォーターの原水については、硬度及び pH が除外された。

ウ 殺菌方法が以下のように改められた

<pH4.0 未満のもの>

65℃で 10 分間加熱する方法又はこれと同等以上の効力を有する方法

<pH4.0 以上のもの>

85℃で 30 分間加熱する方法又はこれと同等以上の効力を有する方法
ただし、炭酸を含有するものにおいて容器包装内の二酸化炭素圧力が 20℃で 1.0 kgf/cm² 以上であって、かつ、植物又は動物の組織成分を含有しないものは、殺菌を要しないこととされた。

○ 昭和 61 年 5 月

ミネラルウォーター類の製造基準が定められ、無殺菌・無除菌のミネラルウォーターについては一定の条件下において可とした。

① 成分規格

ミネラルウォーター類のうち、容器包装内の二酸化炭素圧力が 20℃で 1.0 kgf/cm² 未満であって、かつ、殺菌又は除菌を行わないものについては、従来の規格に加え、腸球菌及び緑膿菌が陰性と定められた。

② 製造基準

ミネラルウォーター類の製造基準が定められた。また、容器包装内の

二酸化炭素圧力が 20℃で 1.0 kgf/cm² 未満であって、かつ、殺菌又は除菌を行わないものについては、7 項目の条件が定められた。

○ 昭和 61 年 11 月

ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果汁以外の清涼飲料水のうち、pH4.6 以上で、かつ、水分活性が 0.94 を超えるものについては、ボツリヌス菌の増殖し得る食品特性を有するものであることを考慮し、殺菌に係る製造基準等の一部が改正された。

○ 平成 5 年 11 月

水道法の水質基準の改定に際し、食品の製造等に用いられる水の規格については現行の規制を継続することとされた。

○ 平成 6 年 12 月

ミネラルウォーター類の製造に用いる原水について、コーデックス委員会のヨーロッパ地域食品規格を参考として改正が行われた。

○ 平成 11 年 7 月

清涼飲料水の混濁又は沈殿物については、一般に人の健康を損なうおそれがないと認められる死滅した微生物であって、製品の原材料に含まれることがやむを得ないものに限り、混濁又は沈殿物とみなさないこととされた。また、ミネラルウォーター類以外の清涼飲料水について、殺菌による方法以外に除菌による方法も認めることとされた。

○ 平成 14 年 11 月

コーデックス委員会におけるナチュラルミネラルウォーター等の規格の設定及び水道法の水質基準改正の動きを受け、清涼飲料水の規格基準の改正について審議が行われ、以下の結論が取りまとめられた。

- ① ミネラルウォーター類については、製品の基準とする
- ② ミネラルウォーター類については、無殺菌・無除菌製品と殺菌等の処理済み製品に分類して検討する
- ③ 化学物質等に係る規格基準については、水道法の水質基準の改正後、項目及び基準値を検討する
- ④ 食品製造用水（飲用適の水）については、用途等の整理を行った上で検討する
- ⑤ 微生物に係る規格基準については、コーデックス規格との整合性及びカビ等の検討が必要である

○ 平成 15 年 7 月

食品安全委員会の発足とともに、清涼飲料水の規格基準の改正に係る食品健康影響評価を依頼した（化学物質 48 項目、農薬 93 項目）。

水道法水質基準等の設定の考え方について

健康局水道課水道水質管理室

水道水については、水道法第 4 条に基づき水質基準が厚生労働省令で規定されており、水道により供給される水は水質基準を満たさなければならないこととされている。このほか、毒性評価値が暫定的であったり検出レベルは高くないものの水道水質管理上注意喚起すべきものについては、健康局長通知に基づき、水質管理目標設定項目として水質検査や目標値の遵守を指導しているところである。

現在の水質基準項目及び水質管理目標設定項目は、平成 15 年 4 月の厚生科学審議会答申「水質基準の見直し等について（答申）」に基づいて設定されたものであり、その後の科学的知見の充実・更新等を踏まえて逐次改正していくこととしている。

なお、水道水質基準は大別して病原微生物に関するものと化学物質に関するものに分けられるが、以下本資料では化学物質関係の項目について解説する。

1. 検討対象化学物質の抽出

平成 15 年の水質基準見直しに当たっては、可能な限り多くの化学物質を対象として検討することを目指し、以下の考え方により検討対象物質が抽出された。

(1) 人の健康に関する項目（農薬を除く。）

- ① 当時設定されていた水質基準項目（人の健康に関する項目）及び監視項目
- ② WHO 飲料水水質ガイドライン第 3 版（以下「WHO-GDWQ」という。）で健康影響の観点からガイドライン値の改訂・追加が検討されている項目
- ③ 諸外国（WHO、米国、EU）で健康影響の観点からガイドライン値や基準値が設定されている項目のうち、日本の水道水中で検出報告のあるもの
- ④ その他、専門的観点から検討する必要のある物質

(2) 農薬

- ① まず、国内で使用実績のある農薬のうち、以下のいずれかの要件を満たすものを抽出。
 - ・ 除草剤、殺虫剤、殺菌剤ごとに、国内推定出荷量/ADI で上位 30 位以内
 - ・ 国内推定出荷量上位 30 位以内
 - ・ その他過去からの経緯等から注意すべきもの
- ② 上記①で抽出された農薬について、測定方法の有無及び検出状況の観点か

ら3群に分類し、第1候補群を検討対象農薬とした。第1候補群の分類要件は以下のとおり：

- ・測定方法があり、かつ、国内推定出荷量が50t以上
- ・50t未満であっても現に検出されていれば第1候補群に含める。

(3) 性状に関する項目

- ① 当時設定されていた水質基準項目（性状に関する項目）及び快適水質項目
- ② WHO-GDWQ で性状(acceptability)の観点からガイドライン値の改訂・追加が検討されている項目
- ③ その他、専門的観点から検討する必要のある物質

2. 評価値の算出方法

(1) 人の健康の保護に関する項目

ア. 毒性評価

平成15年の答申においては、WHO-GDWQ や国際化学物質安全計画(IPCS) 環境保健クライテリア等の国際的な評価やその他入手可能な文献情報から、人の暴露データや各種動物試験等の毒性情報を収集・整理して毒性評価を行っている。なお、評価に当たり、暴露源(暴露経路)を考慮している。

毒性評価は、基本的には、毒性に関する閾値が存在すると考えられる物質については NOAEL 等を不確実係数で除して TDI を求めた。一方、遺伝子障害性の発がん性を有する等閾値がないと考えられる物質については、原則として当該物質の摂取により 生涯を通じたリスク増分が 10^{-5} となるリスクレベルをもって TDI に相当する値（以下[VSD]という。）とする方法か、リスク評価による方法により評価を行った。

なお、現在、水道法に基づく水質基準を制定・改廃する際には、食品安全基本法に基づき内閣府食品安全委員会の意見を聴くこととされており、同委員会において、水道水質基準体系において検討対象としている物質について新たな毒性評価がなされた場合（水道水質基準関係以外の諮問に基づく場合を含む。）等に、逐次、評価値の見直し及びそれに伴うリスク管理レベルの変更について検討を行うこととしている。

イ. 評価値の算出

評価値の算定に当たっては、WHO 等が飲料水の水質基準設定に当たって広く採用している方法を基本とし、食物、空気等他の暴露源からの寄与を考慮しつつ、生涯にわたる連続的な摂取をしても人の健康に影響が生じない水準を基として設定している。

具体的には、閾値があると考えられる物質については、基本的には

- ・1日に飲用する水の量を2L
- ・人の平均体重を50kg（WHOでは60kg）
- ・水道水由来の暴露割合として、TDIの10%（消毒副生成物は20%）を割り当て

とする条件の下で、対象物質の1日暴露量がTDIを超えないように評価値を算出した。ただし、物質によっては異なる暴露シナリオを用いている場合がある。

一方、閾値がないと考えられる物質については、VSD又はリスク評価をもとに評価値を設定した。

なお、水質基準は、水道において維持されることが義務づけられていることに鑑み、評価値の設定に当たっては水処理技術及び水質検査技術についても考慮することとしている。

(2) 性状に関する項目

色、濁り、においなど生活利用上障害を生ずるおそれのある項目については、水道水の性状として基本的に必要とされる項目を選定し、障害を生ずる濃度レベルを基に評価を行い、評価値を設定した。

3. 水質基準等の考え方と分類方法

(1) 水質基準項目

水質基準項目については、水道事業者等はこの基準に適合した水の供給が義務づけられることとなり、定期的な水質検査が義務づけられる。

水質基準項目にはより広範囲な項目が含まれるようにすべきであるが、一方、例えば毒性評価がなされているからと言って浄水中で検出されない項目までもすべて水質基準を設定することは現実的でない。このため、WHOの“10-fold concept”（飲料水水質ガイドライン第3版の検討に当たり採用されている考え方で、ガイドライン値原案の1/10を超えて検出される場合にガイドライン値を設定しようとするもの）を参考とし、以下のとおり水質基準項目の要件を定めている。

- ・浄水において、評価値の1/10を超えて検出され、又は検出されるおそれの高い項目（特異値によるものを除く。）を水質基準項目とする。
- ・水銀、シアン等水道法第4条に例示されている物質については、過去の経緯を踏まえ、上記要件にかかわらず水質基準項目として維持する。
- ・なお、毒性評価が暫定的なものである場合には、上記要件に合致する場合であっても水質基準項目とせず、水質管理目標設定項目とする。（WHO-GDWQではTDI設定において用いる不確実係数積が1,000を超える場合に当該TDIを暫定値として扱っている。）

(2) 水質管理目標設定項目

水質管理目標設定項目は、毒性評価値が暫定的であったり、検出レベルは高くなく水質基準項目とすることは見送られたものの水道水質管理上注意喚起すべきものとして関係者の注意を喚起するためのカテゴリであり、分類要件は以下のとおりである。

・水質基準には該当しないものの、場合によっては、浄水において評価値の1/10を超えて検出されるおそれのある項目を水質管理目標設定項目とする。

(3) 農薬

農薬については、散布地域や散布時期が限定的であり、個別の農薬について見た場合には水質基準項目等に分類されることは希である。しかしながら、農薬については国民の関心が高く、特別の取扱が必要であることから、以下のとおり取り扱い、国民、需用者の安心を確保していくこととされた。

- ① 水質基準の分類要件に該当する農薬については、個別に水質基準を設定
- ② 上記①に該当しない農薬については、下記の式による検出指標値DIが1を超えないこととする「総農薬方式」により水質管理目標設定項目に位置づける。なお、DIは検出指標値、 DV_i は農薬iの検出値、 GV_i は農薬iの目標値である。

$$DI = \sum_i \frac{DV_i}{GV_i}$$

測定を行う農薬については、各水道事業者等がその地域の状況を勘案して適切に選定することを基本としており、当該選定作業に資するために、検出状況、使用量などを勘案し、水道水中で検出される可能性の高い農薬をリストアップ（第1候補群）しているところである。

なお、検出指標値DIは浄水処理のための管理指標であり、1を超えた場合には活性炭処理の追加等により浄水処理に万全を期すべきであるが、直ちに人の健康への悪影響が危惧されるものではない。

(4) その他

ア. 要検討項目

以上のほか、毒性評価が定まらない、浄水中の存在量が不明等の理由から水質基準項目等への分類ができない項目については、要検討項目として、主として国において必要な情報・知見の収集に努めていくべきとされている。

イ. 水道水質基準等の逐次改正

上述の考え方にに基づき、平成15年4月の答申においては、水質基準項目

として 50 項目（健康関連 30 項目、生活上支障関連 20 項目）、水質管理目標設定項目として 27 項目（健康関連 15 項目（第 1 候補群 101 農薬からなる農薬類を含む。）、生活上支障関連 12 項目）及び要検討項目 40 項目が選定された。

現在、食品安全委員会等による最新の科学的知見を踏まえた逐次的な水質基準等の見直しを行うとともに、浄水における検査データの蓄積や検出状況の変化等に対応した分類の見直し方法等について検討を進めているところである。

<参 考> 水道法（昭和 32 年法律第 177 号）（抄）

（水質基準）

第四条 水道により供給される水は、次の各号に掲げる要件を備えるものでなければならない。

- 一 病原生物に汚染され、又は病原生物に汚染されたことを疑わせるような生物若しくは物質を含むものでないこと。
- 二 シアン、水銀その他の有毒物質を含まないこと。
- 三 銅、鉄、弗素、フェノールその他の物質をその許容量をこえて含まないこと。
- 四 異常な酸性又はアルカリ性を呈しないこと。
- 五 異常な臭味がないこと。ただし、消毒による臭味を除く。
- 六 外観は、ほとんど無色透明であること。

2 前項各号の基準に関して必要な事項は、厚生労働省令で定める。

水道水質基準（平成 21 年 7 月 1 日現在）

項 目	基 準	項 目	基 準
一般細菌	1ml の検水で形成される集落数が 100 以下	総トリハロメタン	0.1mg/L 以下
大腸菌	検出されないこと	トリクロロ酢酸	0.2mg/L 以下
カドミウム及びその化合物	カドミウムの量に関して、0.01mg/L 以下	ブロモジクロロメタン	0.03mg/L 以下
水銀及びその化合物	水銀の量に関して、0.0005mg/L 以下	ブロモホルム	0.09mg/L 以下
セレン及びその化合物	セレンの量に関して、0.01mg/L 以下	ホルムアルデヒド	0.08mg/L 以下
鉛及びその化合物	鉛の量に関して、0.01mg/L 以下	亜鉛及びその化合物	亜鉛の量に関して、1.0mg/L 以下
ヒ素及びその化合物	ヒ素の量に関して、0.01mg/L 以下	アルミニウム及びその化合物	アルミニウムの量に関して、0.2mg/L 以下
六価クロム化合物	六価クロムの量に関して、0.05mg/L 以下	鉄及びその化合物	鉄の量に関して、0.3mg/L 以下

項目	基準	項目	基準
シアン化物イオン及び塩化シアン	シアンの量に関して、0.01mg/L 以下	銅及びその化合物	銅の量に関して、1.0mg/L 以下
硝酸態窒素及び亜硝酸態窒素	10mg/L 以下	ナトリウム及びその化合物	ナトリウムの量に関して、200mg/L 以下
フッ素及びその化合物	フッ素の量に関して、0.8mg/L 以下	マンガン及びその化合物	マンガンの量に関して、0.05mg/L 以下
ホウ素及びその化合物	ホウ素の量に関して、1.0mg/L 以下	塩化物イオン	200mg/L 以下
四塩化炭素	0.002mg/L 以下	カルシウム、マグネシウム等（硬度）	300mg/L 以下
1,4-ジオキサン	0.05mg/L 以下	蒸発残留物	500mg/L 以下
シス-1,2-ジクロロエチレン及びトランス-1,2-ジクロロエチレン	0.04mg/L 以下	陰イオン界面活性剤	0.2mg/L 以下
ジクロロメタン	0.02mg/L 以下	ジェオスミン	0.00001mg/L 以下
テトラクロロエチレン	0.01mg/L 以下	2-メチルイソボルネオール	0.00001mg/L 以下
トリクロロエチレン	0.03mg/L 以下	非イオン界面活性剤	0.02mg/L 以下
ベンゼン	0.01mg/L 以下	フェノール類	フェノールの量に換算して、0.005mg/L 以下
塩素酸	0.6mg/L 以下	有機物（全有機炭素（TOC）の量）	3mg/L 以下
クロロ酢酸	0.02mg/L 以下	pH 値	5.8 以上 8.6 以下
クロロホルム	0.06mg/L 以下	味	異常でないこと
ジクロロ酢酸	0.04mg/L 以下	臭気	異常でないこと
ジブロモクロロメタン	0.1mg/L 以下	色度	5 度以下
臭素酸	0.01mg/L 以下	濁度	2 度以下

水質管理目標設定項目（平成 21 年 7 月 1 日現在）

項目	目標値	項目	目標値
アンチモン及びその化合物	アンチモンの量に関して、0.015mg/L 以下	カルシウム、マグネシウム等（硬度）	10mg/L 以上 100mg/L 以下
ウラン及びその化合物	ウランの量に関して、0.002mg/L 以下（暫定）	マンガン及びその化合物	マンガンの量に関して、0.01mg/L 以下
ニッケル及びその化合物	ニッケルの量に関して、0.01mg/L（暫定）	遊離炭酸	20mg/L 以下
亜硝酸態窒素	0.05mg/L 以下（暫定）	1,1,1-トリクロロエタン	0.3mg/L 以下
1,2-ジクロロエタン	0.004mg/L 以下	メチル-t-ブチルエーテル	0.02mg/L 以下
1,1,2-トリクロロエタン	0.006mg/L 以下	有機物等（過マンガン酸カリウム消費量）	3mg/L 以下
トルエン	0.2mg/L 以下	臭気強度（TON）	3 以下
フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)	0.1mg/L 以下	蒸発残留物	30mg/L 以上 200mg/L 以下
亜塩素酸	0.6mg/L 以下	濁度	1 度以下
二酸化塩素	0.6mg/L 以下	pH 値	7.5 程度
ジクロロアセトニトリル	0.01mg/L 以下（暫定）	腐食性（ランゲリア指数）	-1 程度以上とし、極力 0 に近づける
抱水クロラール	0.02mg/L 以下（暫定）	従属栄養細菌	1ml の検水で形成される集落数が 2,000 以下（暫定）
農薬類（注）	検出値と目標値の比の和として、1 以下	1,1-ジクロロエチレン	0.1mg/L 以下
残留塩素	1mg/L 以下	アルミニウム及びその化合物	アルミニウムの量に関して、0.1mg/L 以下

参考資料 4

飲料水等に係る基準値の比較（残留農薬を除く）

(単位 mg/L)

項目	分類	食安委 評価依頼	水道法				食品衛生法			CODEX ナチュラルミネラル ウォーター規格	WHO 飲料水水質 ガイドライン	備考
			見直し 状況	評価値の 位置づけ	水道水		清涼飲料水 成分規格	清涼飲料水原水基準				
					水質基準	水質管理目標		ミネラルウォーター類	その他清涼飲料水			
一般細菌	微生物			健康	100 CFU/ml			100 CFU/ml	100 CFU/ml	不検出 (病原微生物)		
大腸菌群	微生物			健康	不検出 (大腸菌)			不検出	不検出	不検出		
カドミウム	無機物	◎	○	健康	0.003			0.01	0.01	0.003	0.003	
水銀 (総水銀)	無機物	○		健康	0.0005 <small>(7日排水銀: 不検出)</small>			0.0005	0.0005	0.001	0.006	水道法はメチル水銀 の評価で検討
セレン	無機物	○		健康	0.01			0.01		0.01	0.01	
鉛	無機物	○		健康	0.01			0.05	0.1	0.01	0.01	
ヒ素	無機物	○		健康	0.01			0.05	0.05	0.01 (総ヒ素)	0.01	
六価クロム	無機物	○		健康	0.05			0.05	0.05	0.05 (総70μm)	0.05 (総70μm)	
シアン	無機物	◎		健康	0.01			0.01	0.01	0.07	0.07	シアンイオンとして
硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素	無機物	○		健康	10			10	10	硝酸: 50 亜硝酸: 0.1	硝酸: 50 亜硝酸: 3 (慢性0.2)	慢性とある場合以外は 急性影響
フッ素	無機物	○		健康	0.8			2	0.8	表示規制有り	1.5	
ホウ素	無機物	○		健康	1.0			30 (約酸)		5	0.5	
四塩化炭素	有機物	◎	○	健康	0.002						0.004	
1,4-ジオキサン	有機物	◎	○	健康	0.05						0.05	
ジス-1,2-ジクロロエチレン及び トランス-1,2-ジクロロエチレン	有機物	◎	○	健康	0.04						0.05	シス体とトランス体 の和
ジクロロメタン	有機物	◎	○	健康	0.02						0.02	
テトラクロロエチレン	有機物	◎	○	健康	0.01						0.04	
トリクロロエチレン	有機物	◎	○	健康	0.01						0.02	
ベンゼン	有機物	◎	○	健康	0.01						0.01	
塩素酸	消毒剤	◎	○	健康	0.6						0.7	
臭素酸	消毒副生成物	◎	○	健康	0.01						0.01	
クロロホルム	消毒副生成物	◎		健康	0.06						0.3	
ジブロモクロロメタン	消毒副生成物	◎		健康	0.03						0.06	
ブロモジクロロメタン	消毒副生成物	◎		健康	0.01						0.1	
ブロモホルム	消毒副生成物	◎		健康	0.09						0.1	
縮トリハロメタン	消毒副生成物	◎		健康	0.1							
クロロ酢酸	消毒副生成物	○		健康	0.02						0.02	
ジクロロ酢酸	消毒副生成物	○		健康	0.04						0.05	
トリクロロ酢酸	消毒副生成物	○		健康	0.2						0.2	
ホルムアルデヒド	消毒副生成物	◎	○	健康	0.08						-	
亜鉛	無機物			性状	1.0			5	1			
アルミニウム	無機物			性状	0.2		0.1					
鉄	無機物			性状	0.3					0.3		
銅	無機物	◎	○	性状/健康	1.0 / 1.16			1	1.0	1	2	
ナトリウム	無機物			性状	200							
マンガン	無機物	○		性状/健康	0.05 / 0.4	0.01		2	0.3	0.4	0.4	
塩化物イオン	無機物			性状	200					200		
カルシウム・マグネシウム等 (硬度)	無機物			性状	300	10以上100以下				300		
蒸発残留物	無機物			性状	500	30以上200以下				500		
陰イオン界面活性剤	有機物			性状	0.2					0.5	不検出	
ジオキシシン	有機物			性状	0.00001							
2-メチルイソボルネオール	有機物			性状	0.00001							
非イオン界面活性剤	有機物			性状	0.02						不検出	
フェノール類	有機物			性状	0.005					0.005		
有機物 (TOC)	有機物		○	性状	3							
pH値	性状			性状	5.8以上8.6以下	7.5程度				5.8以上8.6以下		
味	性状			性状	異常でないこと					異常でないこと		
臭気	性状			性状	異常でないこと					異常でないこと		
色度	性状			性状	5度以下					5度以下		
濁度	性状			性状	2度以下	1度以下				2度以下		
アンチモン	無機物	○		健康		0.015				0.005	0.02	
ウラン	無機物	○		健康		0.002					0.015	
ニッケル	無機物	○		健康		0.01				0.02	0.07	
亜硝酸態窒素	無機物	○		健康		0.05				0.02	亜硝酸: 3 (慢性0.2)	
1,1-ジクロロエチレン	有機物	◎	○	健康	(0.02)	0.1					-	
1,2-ジクロロエタン	有機物	◎	○	健康		0.004					0.03	
1,1,1-トリクロロエタン	有機物	◎	○	性状/健康		0.3 / 1.5					-	
1,1,2-トリクロロエタン	有機物	◎	○	健康		(0.01)					-	
トルエン	有機物	◎	○	健康		0.4					0.7	
フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	有機物	○		健康		0.1					0.008	
亜塩素酸	消毒剤	◎	○	健康		0.6					0.7	
二酸化塩素	消毒剤	◎	○	健康		0.6					-	
ジクロロアセトニトリル	消毒副生成物	◎	○	健康		0.01					0.02	
抱水クロラール	消毒副生成物	◎	○	健康		0.02					-	
残留塩素	消毒剤	◎	○	性状/健康		1 / 3					5	
メチル-t-ブチルエーテル	有機物	◎	○	性状/健康		0.02 / 0.4					-	
遊離炭酸	有機物			性状		20						
有機物等 (KMnO ₄)	有機物			性状		3		12	10			
臭気強度 (TON)	性状			性状		3以下						
腐食性 (ラングリア指数)	性状			性状		1以上極力0						
従属栄養細菌	微生物			性状		2,000 CFU/ml						
混濁	性状							認めない				原材料等に由来するもの を除く
沈殿物	性状							認めない				原材料等に由来するもの を除く
スズ	無機物					150.0 ppm						
腸球菌	微生物							不検出		不検出		未殺菌・未除菌のミネラル ウォーター類
緑膿菌	微生物							不検出		不検出		未殺菌・未除菌のミネラル ウォーター類
パツリン	自然毒						0.050 ppm					りんご搾汁
有機リン	有機物								0.1			
バリウム	無機物	○								0.7	0.7	
硫化物 (H ₂ S)	無機物							0.05				

◎ 食品安全委員会から評価結果を受理した項目

食品衛生法における基準値改正を検討するもの

清涼飲料水等の規格基準

食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）

第 1 食品

A～C（略）

D 各条

○ 清涼飲料水

1 清涼飲料水の成分規格

- (1) 混濁（原材料として用いられる植物若しくは動物の組織成分、着香若しくは着色の目的に使用される添加物又は一般に人の健康を損なうおそれがないと認められる死滅した微生物（製品の原材料に混入することがやむを得ないものに限る。）に起因する混濁を除く。）したものであってはならない。
- (2) 沈殿物（原材料として用いられる植物若しくは動物の組織成分、着香若しくは着色の目的に使用される添加物又は一般に人の健康を損なうおそれがないと認められる死滅した微生物（製品の原材料に混入することがやむを得ないものに限る。）に起因する混濁を除く。）又は固形の異物（原材料として用いられる植物たる固形物でその容量百分率が 30%以下であるものを除く。）のあるものであってはならない。
- (3) ヒ素、鉛及びカドミウムを検出するものであってはならない。また、スズの含有量は、150.0ppm を超えるものであってはならない。
 1. 試料溶液の調製（略）
 2. ヒ素の試験法（略）
 3. 鉛及びカドミウムの試験法（略）
 4. スズの試験法（略）
- (4) 大腸菌群が陰性でなければならない。
 1. 検体の採取及び試料の調製（略）
 2. 大腸菌群試験法（略）
- (5) ミネラルウォーター類（水のみを原料とする清涼飲料水をいう。以下同じ。）のうち、容器包装内の二酸化炭素圧力が 20℃で 98kPa 未満であって、かつ、殺菌又は除菌を行わないものにあつては、腸球菌及び緑膿菌が陰性でなければならない。
 1. 検体の採取及び試料の調製（略）
 2. 腸球菌試験法（略）
 3. 緑膿菌試験法（略）
- (6) りんごの搾汁及び搾汁された果汁のみを原料とするものにあつては、パツリンの含有量が 0.050ppm を超えるものであつてはならない。
 1. 装置（略）
 2. 試薬・試液（略）
 3. 標準品（略）
 4. 試験溶液の調製（略）
 5. 操作法（略）

2 清涼飲料水の製造基準

- (1) ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料（果実の搾汁又は果実の搾汁を濃縮したものを冷凍したものであって、原料用果汁以外のものをいう。以下同じ。）及び原料用果汁以外の清涼飲料水
1. 製造に使用する果実、野菜等の原料は、鮮度その他の品質が良好なものであり、かつ、必要に応じて十分洗浄したものでなければならない。
 2. 原水は飲用適の水（水道法第3条第2項に規定する水道事業の用に供する水道、同条第6項に規定する専用水道若しくは同条第7項に規定する簡易専用水道により供給される水又は次の表の第1欄に掲げる事項につき同表の第3欄に掲げる方法によって行う検査において、同表の第2項に掲げる基準に適合する水をいう。以下同じ。）でなければならない。

第1欄	第2欄	第3欄
一般細菌	1 ml の検水で形成される集落数が 100 以下であること。	標準寒天培地法
大腸菌群	検出されないこと。	乳糖ブイヨン—ブリリアントグリーン乳糖胆汁ブイヨン培地法
カドミウム	0.01mg/L 以下であること。	フレイムレス—原子吸光光度法又は誘導結合プラズマ発光分光分析法（以下「ICP法」という。）
水銀	0.0005mg/L 以下であること。	還元気化—原子吸光光度法
鉛	0.1mg/L 以下であること。	フレイムレス—原子吸光光度法又は ICP法
ヒ素	0.05mg/L 以下であること。	水素化物発生—原子吸光光度法又はフレイムレス—原子吸光光度法
六価クロム	0.05mg/L 以下であること。	フレイムレス—原子吸光光度法又は ICP法
シアン	0.01mg/L 以下であること。	吸光光度法
硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素	10mg/L 以下であること。	イオンクロマトグラフ法又は吸光光度法
フッ素	0.8mg/L 以下であること。	イオンクロマトグラフ法又は吸光光度法
有機リン	0.1mg/L 以下であること。	吸光光度法
亜鉛	1.0mg/L 以下であること。	フレイムレス—原子吸光光度法又は ICP法
鉄	0.3mg/L 以下であること。	フレイムレス—原子吸光光度法、ICP法又は吸光光度法
銅	1.0mg/L 以下であること。	フレイムレス—原子吸光光度法又は ICP法
マンガン	0.3mg/L 以下であること。	フレイムレス—原子吸光光度法又は ICP法

塩素イオン	200mg/L以下であること。	イオンクロマトグラフ法又は滴定法
カルシウム、マグネシウム等（硬度）	300mg/L以下であること。	滴定法
蒸発残留物	500mg/L以下であること。	重量法
陰イオン界面活性剤	0.5mg/L以下であること。	吸光光度法
フェノール類	フェノールとして 0.005mg/L以下であること。	吸光光度法
有機物等（過マンガン酸カリウム消費量）	10mg/L以下であること。	滴定法
pH値	5.8 以上 8.6 以下であること。	ガラス電極法又は比色法
味	異常でないこと。	官能法
臭気	異常でないこと。	官能法
色度	5度以下であること。	比色法又は透過光測定法
濁度	2度以下であること。	比濁法、透過光測定法又は積分球式光電光度法

3. 製造に使用する器具及び容器包装は、適当な方法で洗浄し、かつ、殺菌したものでなければならない。ただし、未使用の容器包装であって、かつ、殺菌され、又は殺菌効果を有する製造方法で製造され、使用されるまで汚染されるおそれのないように取り扱われたものにあつては、この限りでない。
4. 清涼飲料水は、容器包装に充てんし、密栓若しくは密封した後殺菌するか、又は自動温度計をつけた殺菌機等で殺菌したもの若しくはろ過器等で除菌したものを自動的に容器包装に充てんした後、密栓若しくは密封しなければならない。この場合の殺菌又は除菌は、次の方法で行わなければならない。ただし、容器包装内の二酸化炭素分圧が 20℃で 98kPa 以上であつて、かつ、植物又は動物の組織成分を含有しないものにあつては、殺菌及び除菌を要しない。
 - a pH4.0 未満のもの殺菌にあつては、その中心部の温度を 65℃で 10 分間加熱する方法又はこれと同等以上の効力を有する方法で行うこと。
 - b pH4.0 以上のもの（pH4.6 以上で、かつ、水分活性が 0.94 を超えるものを除く。）の殺菌にあつては、その中心部の温度を 85° で 30 分間加熱する方法又はこれと同等以上の効力を有する方法で行うこと。
 - c pH4.6 以上で、かつ、水分活性が 0.94 を超えるものの殺菌にあつては、原材料等に由来して当該食品中に存在し、かつ、発育し得る微生物を死滅させるのに十分な効力を有する方法又は b に定める方法で行うこと。
 - d 除菌にあつては、原材料等に由来して当該食品中に存在し、かつ、発育し得る微生物を除去するのに十分な効力を有する方法で行うこと。
5. 4. の殺菌に係る殺菌温度及び殺菌時間の記録又は 4. の除菌に係る記録は 6 月間保存しなければならない。
6. 紙栓により打栓する場合は、打栓機械により行わなければならない。

(2) ミネラルウォーター類

1. 原水は水道法第3条第2項に規定する水道事業の用に供する水道、同条第6項に規定する専用水道若しくは同条第7項に規定する簡易専用水道により供給される水又は次の表の第1欄に掲げる事項につき同表の第3欄に掲げる方法によって行う検査において、同表の第2項に掲げる基準に適合する水でなければならない。

第1欄	第2欄	第3欄
一般細菌	1 ml の検水で形成される集落数が 100 以下であること。	標準寒天培地法
大腸菌群	検出されないこと。	乳糖ブイヨン—ブリアントグリーン乳糖胆汁ブイヨン培地法
カドミウム	0.01mg/L 以下であること。	フレイムレス—原子吸光度法又は ICP 法
水銀	0.0005mg/L 以下であること。	還元気化—原子吸光度法
セレン	0.01mg/L 以下であること。	水素化物発生—原子吸光度法又はフレイムレス—原子吸光度法
鉛	0.05mg/L 以下であること。	フレイムレス—原子吸光度法又は ICP 法
バリウム	1mg/L 以下であること。	フレイムレス—原子吸光度法又は ICP 法
ヒ素	0.05mg/L 以下であること。	水素化物発生—原子吸光度法又はフレイムレス—原子吸光度法
六価クロム	0.05mg/L 以下であること。	フレイムレス—原子吸光度法又は ICP 法
シアン	0.01mg/L 以下であること。	吸光光度法
硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素	10mg/L 以下であること。	イオンクロマトグラフ法又は吸光光度法
フッ素	2mg/L 以下であること。	イオンクロマトグラフ法又は吸光光度法
ホウ素	ホウ酸として 30mg/L 以下であること。	ICP 法又は吸光光度法
亜鉛	5mg/L 以下であること。	フレイムレス—原子吸光度法又は ICP 法
銅	1mg/L 以下であること。	フレイムレス—原子吸光度法又は ICP 法
マンガン	2mg/L 以下であること。	フレイムレス—原子吸光度法又は ICP 法
有機物等	過マンガン酸カリウム消費量として 12mg/L 以下であること。	滴定法
硫化物	硫化水素として 0.05mg/L 以下であること。	吸光光度法

2. 製造に使用する器具及び容器包装は、適当な方法で洗浄し、かつ、殺菌したものでなければならない。ただし、未使用の容器包装であって、かつ、殺菌され、又は殺菌効果を有する製造方法で製造され、使用されるまで汚染されるおそれのないように取り扱われたものにあつては、この限りでない。
 3. ミネラルウォーター類は、容器包装に充てんし、密栓若しくは密封した後殺菌するか、又は自動温度計をつけた殺菌機等で殺菌したもの若しくはろ過器等で除菌したものを自動的に容器包装に充てんした後、密栓若しくは密封しなければならない。この場合の殺菌又は除菌は、その中心部の温度を 85℃で 30 分間加熱する方法その他の原水等に由来して当該食品中に存在し、かつ、発育し得る微生物を死滅させ、又は除去するのに十分な効力を有する方法で行わなければならない。ただし、容器包装内の二酸化炭素分圧が 20℃で 98kPa 以上のもの又は次の基準に適合するものにあつては、殺菌及び除菌を要しない。
 - a 原水は、鉱水のみとし、泉源から直接採水したものを自動的に容器包装に充てんした後、密栓又は密封しなければならない。
 - b 原水は、病原微生物に汚染されたもの又は当該原水が病原微生物に汚染されたことを疑わせるような生物若しくは物質を含むものであつてはならない。
 - c 原水は、芽胞形成亜硫酸還元嫌気性菌、腸球菌及び緑膿菌が陰性であり、かつ、1 ml 当たりの細菌数が 5 以下でなければならない。
 - ① 検体の採取及び試料の調製（略）
 - ② 芽胞形成亜硫酸還元嫌気性菌試験法（略）
 - ③ 腸球菌試験法（略）
 - ④ 緑膿菌試験法（略）
 - ⑤ 細菌数（生菌数）の測定法（略）
 - d 原水には、沈殿、ろ過、曝気又は二酸化炭素の注入若しくは脱気以外の操作を施してはならない。
 - e 採水から容器包装詰めまでを行う施設及び設備は、原水を汚染するおそれのないよう清潔かつ衛生的に保持されたものでなければならない。
 - f 採水から容器包装詰めまでの作業は、清潔かつ衛生的に行わなければならない。
 - g 容器包装詰め直後の製品は 1 ml 当たりの細菌数が 20 以下でなければならない。
 - ① 検体の採取及び試料の調製（略）
 - ② 細菌数（生菌数）の測定法（略）
 4. 3. の殺菌に係る殺菌温度及び殺菌時間の記録若しくは除菌に係る記録又は 3. の c 及び g に係る記録は、6 月間保存しなければならない。
- (3) 冷凍果実飲料
1. 原料用果実は、傷果、腐敗果、病害果等でない健全なものを用いなければならない。
 2. 原料用果実は、水、洗浄剤等に浸して果皮の付着物を膨潤させ、ブラッシングその他の適当な方法で洗浄し、十分に水洗した後、次亜塩素酸ナ

トリウム液その他の適当な殺菌剤を用いて殺菌し、十分に水洗しななければならない。

3. 殺菌した原料用果実は、汚染しないように衛生的に取り扱わなければならない。
4. 搾汁及び搾汁された果汁の加工は、衛生的に行わなければならない。
5. 製造に使用する器具及び容器包装は、適当な方法で洗浄し、かつ、殺菌したものでなければならない。ただし、未使用の容器包装であって、かつ、殺菌され、又は殺菌効果を有する製造方法で製造され、使用されるまでに汚染されるおそれのないように取り扱われたものにあつては、この限りでない。
6. 搾汁された果汁（密閉型全自動搾汁機により搾汁されたものを除く。）の殺菌又は除菌は、次の方法で行わなければならない。
 - a pH4.0 未満のもの殺菌にあつては、その中心部の温度を 65℃で 10 分間加熱する方法又はこれと同等以上の効力を有する方法で行うこと。
 - b pH4.0 以上のもの殺菌にあつては、その中心部の温度を 85℃で 30 分間加熱する方法又はこれと同等以上の効力を有する方法で行うこと。
 - c 除菌にあつては、原材料等に由来して当該食品中に存在し、かつ、発育し得る微生物を除去するのに十分な効力を有する方法で行うこと。
7. 6. の殺菌に係る殺菌温度及び殺菌時間の記録又は 6. の除菌に係る記録は 6 月間保存しなければならない。
8. 搾汁された果汁は、自動的に容器包装に充てんし、密封しなければならない。
9. 化学的合成品たる添加物（酸化防止剤を除く。）を使用してはならない。

(4) 原料用果汁

1. 製造に使用する果実は、鮮度その他の品質が良好なものであり、かつ、必要に応じて十分洗浄したものでなければならない。
2. 搾汁及び搾汁された果汁の加工は、衛生的に行わなければならない。

3 清涼飲料水の保存基準

- (1) 紙栓をつけたガラス瓶に収められたものは、10℃以下で保存しなければならない。
 - (2) ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果汁以外の清涼飲料水のうち、pH4.6 以上で、かつ、水分活性が 0.94 を超えるものであって、発育し得る微生物を死滅させるのに十分な効力を有する方法で殺菌していないものにあつては、10℃以下で保存しなければならない。
 - (3) 冷凍果実飲料及び冷凍した原料用果汁は、-15℃以下で保存しなければならない。
 - (4) 原料用果汁は、清潔で衛生的な容器包装に収めて保存しなければならない。
- 4 コップ販売式自動販売機及び運搬器具又は容器包装に充てんされた原液を用いて自動的に清涼飲料水の調理を行う器具（以下「清涼飲料水全自動調理機」という。）により調理される清涼飲料水の調理基準
(略)

○ 粉末清涼飲料

1 粉末清涼飲料の成分規格

- (1) 飲用に際して使用される倍数の水で溶解した液が第1 食品の部D 各条の項の○ 清涼飲料水の成分規格の (1) および (2) に適合しなければならない。
- (2) ヒ素、鉛及びカドミウムを検出するものであってはならない。また、スズの含有量は 150.0ppm を超えるものであってはならない。
 1. 試験溶液の調製 (略)
 2. ヒ素、鉛、カドミウム及びスズの試験法 (略)
- (3) 乳酸菌を加えない粉末清涼飲料にあっては、大腸菌群が陰性であり、細菌数が検体 1 g につき 3,000 以下でなければならない。
 1. 検体の採取及び試料の調製 (略)
 2. 大腸菌群試験法 (略)
 3. 細菌数 (生菌数) の測定法 (略)
- (4) 乳酸菌を加えた粉末清涼飲料にあっては、大腸菌群が陰性であり、細菌数 (乳酸菌を除く。) が検体 1 g につき 3,000 以下でなければならない。
 1. 検体の採取及び試料の調製 (略)
 2. 大腸菌群試験法 (略)
 3. 細菌数 (生菌数。ただし、乳酸菌を除く。) の測定法 (略)

2 粉末清涼飲料の製造基準 (略)

3 コップ販売式自動販売機に収める粉末清涼飲料の保存基準 (略)

「飲用適の水」が準用されている規定

食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）

第 1 食品

B 食品一般の製造、加工及び調理基準

- 5 魚介類を生食用に調理する場合は、飲用適の水（第 1 食品の部D 各条の項の○ 清涼飲料水の 2 清涼飲料水の製造基準の 2. に規定するものをいう。）で十分に洗浄し、製品を汚染するおそれのあるものを除去しなければならない。

D 各条

○ 清涼飲料水

2 清涼飲料水の製造基準

- (1) ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料（果汁の搾汁又は果実の搾汁を濃縮したものを冷凍したものであって、原料用果汁以外のものをいう。以下同じ。）及び原料用果汁以外の清涼飲料水

2. 原水は、飲用適の水（水道法（昭和 32 年法律第 177 号）第 3 条第 2 項に規定する水道事業の用に供する水道、同条第 6 項に規定する専用水道若しくは同条第 7 項に規定する簡易専用水道により供給される水又は次の表の第 1 欄に掲げる事項につき同表の第 3 欄に掲げる方法によって行う検査において、同表の第 2 欄に掲げる基準に適合する水をいう。以下同じ。）でなければならない。

- 4 コップ販売式自動販売機及び運搬器具又は容器包装に充てんされた原液を用いて自動的に清涼飲料水の調理を行う器具（以下「清涼飲料水全自動調理機」という。）により調理される清涼飲料水の調理基準

- (1)・・・。また、調理に用いる水は、飲用適の水でなければならない。

○ 氷雪

2 氷雪の製造基準

- 氷雪の製造に使用する原水は、飲用適の水でなければならない。

○ 氷菓

2 氷菓の製造基準及び保存基準

- (1) 氷菓の原水は、飲用適の水でなければならない。
 (3) 氷結管から氷菓を抜きとる場合に、その外部を加温するために使用する水は、飲用適の流水でなければならない。

○ 食鳥卵

2 食鳥卵（鶏の液卵に限る。）の製造基準

(2) 個別基準

1. 殺菌液卵

d 原料卵を洗浄する場合は、汚卵と区別して、割卵の直前に飲用適の流水で行わなければならない。

2. 未殺菌液卵

d 原料卵を洗浄する場合は、汚卵と区別して、割卵の直前に飲用適の流水で行わなければならない。

○ 食肉製品

2 食肉製品の製造基準

(1) 一般基準

2. 製造に使用する冷凍原料食肉の解凍は、衛生的な場所で行わなければならない。この場合において、水を用いるときは、飲用適の流水で行わなければならない。

(2) 個別基準

2. 非加熱食肉製品

a ④ ロ 塩漬けした食肉の塩抜きを行う場合には、5℃以下の飲用適の水を用いて、換水しながら行わなければならない。

⑤ ロ 塩漬けした食肉の表面を洗浄する場合には、飲用適の冷水を用いて、換水しながら行わなければならない。

b ⑤ 塩漬けした食肉の塩抜きを行う場合には、5℃以下の飲用適の水を用いて、換水しながら行わなければならない。

3. 特定加熱食肉製品

e 塩漬けした食肉の塩抜きを行う場合には、5℃以下の飲用適の水を用いて、換水しながら行わなければならない。

h ……。

なお、冷却に水を用いるときは、飲用適の流水で行わなければならない。

4. 加熱食肉製品

b 加熱殺菌後の冷却は、衛生的な場所において十分行わなければならない。この場合において、水を用いるときは、飲用適の流水で行わなければならない。

○ 鯨肉製品

2 鯨肉製品の製造基準

(2) 製造に使用する冷凍原料鯨肉の解凍は、衛生的な場所で行わなければならない。この場合において、水を用いるときは、飲用適の流水で行わなければならない。

(7) 加熱殺菌後の冷却は、衛生的な場所において十分行わなければならない。

い。この場合において、水を用いるときは、飲用適の流水で行わなければならない。

○ 魚肉ねり製品

2 魚肉ねり製品の製造基準

- (9) 加熱殺菌後の放冷は、衛生的な場所において十分に行わなければならない。この場合において、水を用いるときは、飲用適の流水で行うか、又は遊離残留塩素 1.0ppm 以上を含む水で絶えず換水を行わなければならない。

○ ゆでだこ

2 ゆでだこの加工基準

- (2) 加工に使用する水は、飲用適の水、殺菌した海水又は飲用適の水を使用した人工海水を使用しなければならない。
- (3) たこは、ゆでた後、速やかに飲用適の水、殺菌した海水又は飲用適の水を使用した人工海水で十分冷却しなければならない。

○ ゆでがに

2 ゆでがにの加工基準

- (2) 加工に使用する水は、飲用適の水、殺菌した海水又は飲用適の水を使用した人工海水を使用しなければならない。
- (4) 加熱後は、速やかに飲用適の水、殺菌した海水又は飲用適の水を使用した人工海水で十分冷却しなければならない。・・・。

○ 生食用鮮魚介類

2 生食用鮮魚介類の加工基準

- (1) 加工に使用する水は、飲用適の水、殺菌した海水又は飲用適の水を使用した人工海水を使用しなければならない。
- (3) 原料用鮮魚介類が凍結されたものである場合は、その解凍は、衛生的な場所で行うか、又は清潔な水槽中で飲用適の水、殺菌した海水又は飲用適の水を使用した人工海水を用い、十分に換水しながら行わなければならない。
- (4) 原料用鮮魚介類は、飲用適の水、殺菌した海水又は飲用適の水を使用した人工海水で十分に洗浄し、製品を汚染するおそれのあるものを除去しなければならない。

○ 生食用かき

2 生食用かきの加工基準

- (5) むき身作業に使用する水は、飲用適の水、殺菌した海水又は飲用適の水を使用した人工海水を使用しなければならない。
- (8) むき身は、飲用適の水、殺菌した海水又は飲用適の水を使用した人工

海水で十分洗浄しなければならない。

○ 豆腐

1 豆腐の製造基準

(8) 豆腐を製造する場合に使用する水は、飲用適の水でなければならない。

2 豆腐の保存基準

(1) 豆腐は、冷蔵するか、又は十分に洗浄し、かつ、殺菌した水槽内において、飲用適の冷水で絶えず換水をしながらか保存しなければならない。・・・。

○ 冷凍食品

2 冷凍食品（生食用冷凍鮮魚介類に限る。）の加工基準

(2) 加工に使用する水は、飲用適の水、殺菌した海水又は飲用適の水を使用した人工海水を使用しなければならない。

(3) 原料用鮮魚介類が凍結されたものである場合は、その解凍は、衛生的な場所で行うか、又は清潔な水槽中で飲用適の水、殺菌した海水又は飲用適の水を使用した人工海水を用い、かつ、十分に換水しながら行わなければならない。

(4) 原料用鮮魚介類は、飲用適の水、殺菌した海水又は飲用適の水を使用した人工海水で十分に洗浄し、製品を汚染するおそれのあるものを除去しなければならない。

○ 容器包装詰加圧加熱殺菌食品

2 容器包装詰加圧加熱殺菌食品の製造基準

(7) 加圧加熱殺菌後の冷却に水を用いるときは、飲用適の流水で行うか、又は遊離残留塩素を1.0ppm以上含む水で絶えず換水をしながらか行わなければならない。

第2 添加物

E 製造基準

添加物一般

2.・・・、添加物の製剤は、・・・及び食品（いずれも法第7条第1項に基づき規格が定められているものにあつては、その規格に合うもの、及び水にあつては飲用適の水に限る。）以外のものを用いて製造してはならない。

第5 洗浄剤

B 洗浄剤の使用基準

3 野菜もしくは果実または飲食器は、洗浄剤を使用して洗浄した後飲用適の水ですすがなければならない。・・・。

乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（昭和 26 年厚生省令第 52 号）

別表

二 乳等の成分規格並びに製造、調理及び保存の方法の基準

(三) 乳製品の成分規格並びに製造及び保存の方法の基準

(6) アイスクリーム

2 製造の方法の基準

a アイスクリームの原水は、飲用適の水であること。

c 氷結管からアイスクリームを抜きとる場合に、その外部を温めるため使用する水は、飲用適の流水であること。

(7) アイスミルク

2 製造の方法の基準

アイスクリームの例によること。

(8) ラクトアイス

2 製造の方法の基準

アイスクリームの例によること。

(23) 発酵乳

2 製造の方法の基準

a 発酵乳の原水は、飲用適の水であること。

(24) 乳酸菌飲料（無脂乳固形分 3.0%以上のもの）

2 製造の方法の基準

a 乳酸菌飲料の原液の製造に使用する原水は、飲用適の水であること。

(四) 乳等を主要原料とする食品の成分規格並びに製造及び保存の方法の基準

(1) 乳酸菌飲料（無脂乳固形分 3.0%未満のもの）

2 製造の方法の基準

乳酸菌飲料（無脂乳固形分 3.0%以上のもの）の例によること。

CODEX STANDARD FOR NATURAL MINERAL WATERS

CODEX STAN 108-1981

1. SCOPE

This standard applies to all packaged natural mineral waters offered for sale as food. It does not apply to natural mineral waters sold or used for other purposes.

2. DESCRIPTION

2.1 Definition of natural mineral water

Natural mineral water is a water clearly distinguishable from ordinary drinking water because:

- a) it is characterized by its content of certain mineral salts and their relative proportions and the presence of trace elements or of other constituents;
- b) it is obtained directly from natural or drilled sources from underground water bearing strata for which all possible precautions should be taken within the protected perimeters to avoid any pollution of, or external influence on, the chemical and physical qualities of natural mineral water;
- c) of the constancy of its composition and the stability of its discharge and its temperature, due account being taken of the cycles of minor natural fluctuations;
- d) it is collected under conditions which guarantee the original microbiological purity and chemical composition of essential components;
- e) it is packaged close to the point of emergence of the source with particular hygienic precautions;
- f) it is not subjected to any treatment other than those permitted by this standard.

2.2 Supplementary definitions

2.2.1 Naturally carbonated natural mineral water

A **naturally carbonated natural mineral water** is a natural mineral water which, after possible treatment in accordance with Section 3.1.1 and re-incorporation of gas from the same source and after packaging taking into consideration usual technical tolerance, has the same content of carbon dioxide spontaneously and visibly given off under normal conditions of temperature and pressure.

2.2.2 Non-carbonated natural mineral water

A **non-carbonated natural mineral water** is a natural mineral water which, by nature and after possible treatment in accordance with Section 3.1.1 and after packaging taking into consideration usual technical tolerance, does not contain free carbon dioxide in excess of the amount necessary to keep the hydrogen carbonate salts present in the water dissolved.

2.2.3 Decarbonated natural mineral water

A **decarbonated natural mineral** is a natural mineral water which, after possible treatment in accordance with Section 3.1.1 and after packaging, has less carbon dioxide content than that at emergence and does not visibly and spontaneously give off carbon dioxide under normal conditions of temperature and pressure.

2.2.4 Natural mineral water fortified with carbon dioxide from the source

A **natural mineral water fortified with carbon dioxide from the source** is a natural mineral water which, after possible treatment in accordance with Section 3.1.1 and after packaging, has more carbon dioxide content than that at emergence.

2.2.5 Carbonated natural mineral water

A **carbonated natural mineral water** is a natural mineral water which, after possible treatment in accordance with Section 3.1.1 and after packaging, has been made effervescent by the addition of carbon dioxide from another origin.

2.3 Authorization

Natural mineral water should be recognized as such by the responsible authority of the state, in which the natural mineral water has emerged.

3. COMPOSITION AND QUALITY FACTORS

3.1 Treatment and handling

- 3.1.1 Treatments permitted include separation from unstable constituents, such as compounds containing iron, manganese, sulphur or arsenic, by decantation and/or filtration, if necessary, accelerated by previous aeration.
- 3.1.2 The treatments provided for in Sections 2.2.1, 2.2.2, 2.2.3, 2.2.4, 2.2.5 and 3.1.1 above may only be carried out on condition that the mineral content of the water is not modified in its essential constituents, which give the water its properties.
- 3.1.3 The transport of natural mineral waters in bulk containers for packaging or for any other process before packaging is prohibited.

3.2 Health-related limits for certain substances

Natural mineral water in its packaged state shall contain not more than the following amounts of the substances indicated hereunder:

- | | | |
|--------|-----------|-----------------------------------|
| 3.2.1 | Antimony | 0.005 mg/l |
| 3.2.2 | Arsenic | 0.01 mg/l, calculated as total As |
| 3.2.3 | Barium | 0.7 mg/l ¹ |
| 3.2.4 | Borate | 5 mg/l, calculated as B |
| 3.2.5 | Cadmium | 0.003 mg/l |
| 3.2.6 | Chromium | 0.05 mg/l, calculated as total Cr |
| 3.2.7 | Copper | 1 mg/l |
| 3.2.8 | Cyanide | 0.07 mg/l |
| 3.2.9 | Fluoride | See section 6.3.2 |
| 3.2.10 | Lead | 0.01 mg/l |
| 3.2.11 | Manganese | 0.4 mg/l |
| 3.2.12 | Mercury | 0.001 mg/l |
| 3.2.13 | Nickel | 0.02 mg/l |
| 3.2.14 | Nitrate | 50 mg/l, calculated as nitrate |
| 3.2.15 | Nitrite | 0.1 mg/l as nitrite |
| 3.2.16 | Selenium | 0.01 mg/l |

The following substances shall be below the limit of quantification² when tested, in accordance with the methods prescribed in Section 7:

- 3.2.17 Surface active agents³
- 3.2.18 Pesticides and PCBs³

¹ Pending further review of new scientific evidence by an appropriate scientific body to be determined by FAO/WHO.

² As stated in the relevant ISO methods.

³ Temporarily endorsed pending elaboration of appropriate method(s) of analysis.

3.2.19 Mineral oil³

3.2.20 Polynuclear aromatic hydrocarbons³

4. HYGIENE

4.1 It is recommended that the products covered by the provisions of this standard be prepared in accordance with the applicable sections of the *Recommended International Code of Practice – General Principles of Food Hygiene* (CAC/RCP 1-1969), and in accordance with the *Recommended International Code of Practice for the Collecting, Processing and Marketing of Natural Mineral Waters* (CAC/RCP 33-1985).

4.2 The source or the point of emergence shall be protected against risks of pollution.

4.3 The installations intended for the production of natural mineral waters shall be such as to exclude any possibility of contamination. For this purpose, and in particular:

- a) the installations for collection, the pipes and the reservoirs shall be made from materials suited to the water and in such a way as to prevent the introduction of foreign substances into the water;
- b) the equipment and its use for production, especially installations for washing and packaging, shall meet hygienic requirements;
- c) if, during production it is found that the water is polluted, the producer shall stop all operations until the cause of pollution is eliminated;
- d) the observance of the above provisions shall be subject to periodic checks in accordance with the requirements of the country of origin.

4.4 Microbiological requirements

During marketing, natural mineral water:

- a) shall be of such a quality that it will not present a risk to the health of the consumer (absence of pathogenic microorganisms);
- b) furthermore it shall be in conformity with the following microbiological quality specifications:

First examination	Decision
<i>E. coli</i> or thermotolerant 1 × 250 ml	must not be detectable in any sample
Total coliform bacteria 1 × 250 ml	if ≥ 1 or ≤ 2 <input type="checkbox"/> a second examination is carried out
Fecal <i>streptococci</i> 1 × 250 ml	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1 × 250 ml	if > 2 <input type="checkbox"/> rejected
Sulphite-reducina 1 × 50 ml	

Second examination	<i>n</i>	<i>c</i> ⁴	<i>m</i>	<i>M</i>
Total coliform bacteria	4	1	0	2
Fecal <i>streptococci</i>	4	1	0	2
Sulphite-reducing anaerobes	4	1	0	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	1	0	2

Second examination shall be done using the same volumes as for the first examination.

n: number of sample units from a lot that must be examined to satisfy a given sampling plan.

c: the maximum acceptable number, or the maximum allowable number of sample units that may exceed the microbiological criterion *m*. When this number is exceeded, the lot is rejected.

m: the maximum number or level of relevant bacteria/g; values above this level are either marginally acceptable or unacceptable.

M: a quantity that is used to separate marginally acceptable quality from unacceptable quality foods. Values at or above *M* in any sample are unacceptable relative to either health hazard, sanitary indicators, or spoilage potential.

5. PACKAGING

Natural mineral water shall be packed in hermetically sealed retail containers suitable for preventing the possible adulteration or contamination of water.

6. LABELLING

In addition to the *Codex General Standard for the Labelling of Prepackaged Foods* (CODEX STAN 1-1985), the following provisions shall apply:

6.1 The name of the product

6.1.1 The name of the product shall be “*natural mineral water*”.

6.1.2 The following designations shall be used in accordance with Section 2.2 and may be accompanied by suitable descriptive terms (e.g., still and sparkling):

- ~ Naturally carbonated natural mineral water;
- ~ Non-carbonated natural mineral water;
- ~ Decarbonated natural mineral water;
- ~ Natural mineral water fortified with carbon dioxide from the source;
- ~ Carbonated natural mineral water.

6.2 Name and address

The location of the source and the name of the source shall be declared.

6.3 Additional labelling requirements

6.3.1 Chemical composition

The analytical composition giving characteristics to the product shall be declared in the labelling.

6.3.2 If the product contains more than 1 mg/l of fluoride, the following term shall appear on the label as part of, or in close proximity to, the name of the product or in an otherwise prominent

position: “*contains fluoride*”. In addition, the following sentence should be included on the label: “*The product is not suitable for infants and children under the age of seven years*” where the product contains more than 1.5 mg/l fluorides.

- 6.3.3 If a natural mineral water has been submitted to a treatment in accordance with sub-section 3.1.1, the result of the treatment shall be declared on the label.

6.4 Labelling prohibitions

- 6.4.1 No claims concerning medicinal (preventative, alleviative or curative) effects shall be made in respect of the properties of the product covered by the standard. Claims of other beneficial effects related to the health of the consumer shall not be made unless true and not misleading.
- 6.4.2 The name of the locality, hamlet or specified place may not form part of the trade name unless it refers to a natural mineral water collected at the place designated by that trade name.
- 6.4.3 The use of any statement or of any pictorial device which may create confusion in the mind of the public or in any way mislead the public about the nature, origin, composition and properties of natural mineral waters put on sale is prohibited.

7. METHODS OF ANALYSIS AND SAMPLING

See relevant Codex texts on methods of analysis and sampling.

ナチュラルミネラルウォーターに関する国際規格（2001年改正版）

CODEX STANDARD FOR NATURAL MINERAL WATERS

CODEX STAN. 108-1981, Rev.1-1997¹

1 適用範囲

本規格は食品として販売に供されるすべての容器入り（packaged）ナチュラルミネラルウォーターに適用する。他の目的のために販売しあるいは使用するナチュラルミネラルウォーターにはこれを適用しない。

2 解説

2.1 ナチュラルミネラルウォーターの定義

ナチュラルミネラルウォーターは以下の理由により、通常の飲用水とは明らかに区別できる水をいう：

- (a) 特定の金属塩の含有量とその金属塩の相関的な比率（relative proportion）及び微量元素の存在もしくは他の成分の存在によって特徴づけられていること；
- (b) 自然に、あるいは削泉によって地下の地下水支持層（underground water bearing strata）から直接に源泉として得られるものであり、保護周辺の中でナチュラルミネラルウォーターの化学的及び物理的性質に対するいかなる汚染、又は外部からの影響をも避けるために、可能なあらゆる予防手段をとらなければならないものであること；
- (c) 小規模な（minor）天然の変動サイクルが起こるのを考慮するのは当然として、その組成が一定しており、又その湧出量と温度が安定していること；
- (d) 源泉の微生物学的な純粋性（original microbiological purity）及び本質的成分の化学組成が保証されるような条件下で採水されたものであること；
- (e) 特別な衛生上の予防策を講じた上で源泉の湧出地点のすぐ近くで容器詰めされたものであること；
- (f) 本規格で認可されている処理以外のいかなる処理も受けていないこと。

2.2 補足的な定義

2.2.1 天然炭酸入りナチュラルミネラルウォーター《Naturally carbonated natural mineral

¹ 2001年に改正

water》

「天然炭酸入りナチュラルミネラルウォーター」とは、セクション 3.1.1 による可能な処理及びその源泉からのガスの再注入 (re-incorporation) の後、また通常の技術的公差を考慮に入れて容器に入れた後に、標準状態の温度と圧力の下で自発的 (spontaneously) かつ目に見える状態で放出されるものと同じ二酸化炭素の含有量をもつナチュラルミネラルウォーターをいう。

2.2.2 非炭酸ナチュラルミネラルウォーター (Non-carbonated natural mineral water)

「非炭酸ナチュラルミネラルウォーター」とは、天然の状態、及びセクション 3.1.1 による可能な処理の後、並びに通常の技術的公差を考慮に入れて容器に入れた後に、その水の中に溶存している重炭酸塩類を保つに必要な量を超えて遊離二酸化炭素が含まれていないナチュラルミネラルウォーターをいう。

2.2.3 脱炭酸ナチュラルミネラルウォーター (Decarbonated natural mineral water)

「脱炭酸ナチュラルミネラルウォーター」とは、セクション 3.1.1 による可能な処理の後、及び容器に入れた後に、湧出時より低い二酸化炭素含有量をもち、更に標準状態の温度と圧力の下で自発的かつ目に見える状態で二酸化炭素を放出することのないナチュラルミネラルウォーターをいう。

2.2.4 源泉の二酸化炭素で強化したナチュラルミネラルウォーター (Natural mineral water fortified with carbon dioxide from the source)

「源泉の二酸化炭素で強化したナチュラルミネラルウォーター」とは、セクション 3.1.1 による可能な処理の後、及び容器に入れた後に、湧出時より高い二酸化炭素含有量をもつナチュラルミネラルウォーターをいう。

2.2.5 炭酸入りナチュラルミネラルウォーター (Carbonated natural mineral water)

「炭酸入りナチュラルミネラルウォーター」とはセクション 3.1.1 による可能な処理の後、及び容器に入れた後に、源泉以外に由来する二酸化炭素の添加により発泡するようにされているナチュラルミネラルウォーターをいう。

2.3 承認 (Authorization)

ナチュラルミネラルウォーターは、湧出国の管轄公的機関によりナチュラルミネラルウォーターと認定 (recognize) されなければならない。

3 組成と品質要件

3.1 処理と操作

3.1.1

認可処理には、デカンテーション及び／又は濾過による鉄、マンガン、硫黄又はヒ素含有化合物のような不安定成分の分離を含むが、必要とあればエアレーションの前処理によりそれを促進する場合も含む。

3.1.2

上記 セクション 2.2.1、2.2.2、2.2.3、2.2.4、2.2.5 及び 3.1.1 に規定する処理は、その水の特性となっている本質的な成分をなすミネラル分の含有量を改変させないという条件の下でのみ実施することができる。

3.1.3

容器に入れる目的、もしくは容器に入れる以前のいかなる工程の目的であろうと、ナチュラルミネラルウォーターをバルクコンテナで輸送することを禁止する。

3.2 特定物質の健康関連限界値

容器に入れた状態にあるナチュラルミネラルウォーターには、以下の物質が以降の量を超えて含まれてはならないものとする。

3.2.1	アンチモン	0.005mg/l
3.2.2	ヒ素	0.01mg/l 総 As として算出
3.2.3	バリウム	0.7mg/l
3.2.4	ホウ酸塩	5mg/l ホウ素として算出
3.2.5	カドミウム	0.003mg/l
3.2.6	クローム	0.05mg/l 総 Cr として算出
3.2.7	銅	1mg/l
3.2.8	シアン化物	0.07mg/l
3.2.9	フッ化物	セクション 6.3.2 参照
3.2.10	鉛	0.01mg/l
3.2.11	マンガン	0.5mg/l
3.2.12	水銀	0.001mg/l
3.2.13	ニッケル	0.02mg/l
3.2.14	硝酸塩	50mg/l 硝酸塩として算出

3.2.15	亜硝酸塩	0.02mg/l	亜硝酸塩として算出 ²
3.2.16	セレン	0.01mg/l	

セクション7に規定する方法に従って検査した場合、以下の汚染物が定量限界以下であるものとする。³

- 3.2.17 界面活性剤⁴
- 3.2.18 農薬《pesticides》及びPCB類⁴
- 3.2.19 鉱油⁴
- 3.2.20 多環芳香族炭化水素⁴

4. 衛生

4.1

本規格の条項に包含される製品は、国際規範—食品衛生の一般原則（CAC/RCP 1-1969, Rev.3-1997）及びナチュラルミネラルウォーターの採水、処理及びマーケティングに関する国際衛生規範（CAC/RCP 33-1985）に従って調製することを勧告する。

4.2

源泉もしくは湧出地点は環境汚染の危険から保護されるものとする。

4.3

ナチュラルミネラルウォーターの生産に充てる設備は、いかなる汚染の可能性をも排除するようなものとする。この目的のために、又とりわけ；

- (a) 採水用の装置、配管及び貯水槽はその水に適合する材質で作られており、又その水の中に異物が入り込まぬような方法で作られているものとし；
- (b) 設備とその生産時の取扱、特に洗浄と包装用の装置は衛生要件に合致するものとし；
- (c) もし、生産中にその水が汚染されていることが発見された場合、生産者は汚染の原因が除かれるまですべての作業を停止するものとし；
- (d) 上記各規定の遵守については、原産国の要件に従って定期的に検査を受けるものとする。

4.4 微生物学的要件

市場にある間、ナチュラルミネラルウォーターは、

² 品質限度として設定（幼児向けを除く）

³ 関連するISO法に述べられている通り

⁴ 適切な分析方法の策定が保留されていたものを、仮に承認したもの

(a) 消費者の健康に対するリスクが存在しない（病原性微生物がない）ような品質のものであることとし；

(b) それに加えて以下の微生物仕様に従うものとする。

一 次 試 験		判 定		
E.Coliまたは耐熱性大腸菌群	(1x250ml) }	いかなるサンプルにも検出されてはならない		
総大腸菌群	(1x250ml) }	もし ≥ 1 }	} 二次試験を行う	
腸球菌	(1x250ml) }	又は ≤ 2 }		
緑膿菌	(1x250ml) }	もし > 2 }	不合格	
亜硫酸塩還元嫌気性菌	(1x50ml) }			
二 次 試 験				
	n	c ⁵	m	M
総大腸菌群	4	1	0	2
腸球菌	4	1	0	2
亜硫酸還元嫌気性菌	4	1	0	2
緑膿菌	4	1	0	2

二次試験は一次試験に使用したものと同一容量で行うものとする。

n： 所与のサンプリングプランを満たすために検査しなければならないロットからの検査サンプル単位数。

c： 最高許容可能数、又は微生物規準mを超えることのできるサンプル単位の許される最高数。この数を超える場合は不合格。

m： 1グラムあたりの該当する細菌の最高数又は水準（level）：この水準を上回る値はかろうじて許容できるか許容できないかのいずれかである。

M： 食品の品質が許容できるかできないかの境界を分けるために使用される数値。いかなる食品も上記M値と同じもしくは超えれば、健康上の危害、衛生指針又は品質損壊の可能性について受容できない。

5. 包装

ナチュラルミネラルウォーターは起こり得る偽和及び汚染からの保護に適し、気密に密封し

⁵ 一次及び二次試験の結果

た小売容器に包装するものとする。

6. 表示

包装食品の表示に関するコーデックス一般基準 (CODEX STAN.1-1985 Rev. 1-1991) に加えて以下の各規定を適用するものとする：

6.1 製品の名称

6.1.1

製品の名称は「ナチュラルミネラルウォーター」とするものとする。

6.2.1

セクション 2.2 に従って以下の名称を使用するものとする。また、適切な記述的用語 (descriptive terms) を同時に使用することができる (例えばスティル(still)及びスパークリング(sparkling))。

天然炭酸入りナチュラルミネラルウォーター

非炭酸ナチュラルミネラルウォーター

脱炭酸ナチュラルミネラルウォーター

源泉の二酸化炭素で強化したナチュラルミネラルウォーター

炭酸入りナチュラルミネラルウォーター

6.2 名称と所在地

源泉の場所及び源泉の名称を明示 (declare) するものとする。

6.3 表示の付加要件

6.3.1 化学組成

製品の性格を成す分析組成値 (analytical composition) をラベル上に明示するものとする。

6.3.2

製品が 1 mg/l 以上のフッ化物を含む場合、以下の用語を、ラベル上で製品名の一部として、又はそのごく近くに、もしくは目に立つ場所に明らかに示すものとする：「フッ化物含有」。これに加えて、その製品が 2mg/l を超えてフッ化物を含む場合、以下の文章をラベル上に含めなければならない：「本製品は幼児及び7才未満の児童には適しません」

6.3.3

ナチュラルミネラルウォーターがサブセクション 3.1.1 の付加条項に従って処理された場合、その処理の結果 (the result of the treatment) をラベル上に示すものとする。

6.4 表示禁止事項

6.4.1

医薬的（予防的、緩和的又は治療的）効果に関する主張（claim）は、本規格に含まれる製品の性質についてこれを行ってはならないものとする。消費者の健康に関して有益なこれ以外の効果に対する主張は、それが真実でなく、また誤解を生ずるときはこれを行ってはならない。

6.4.2

地方名、村名または指定地名は、その商品名に選ばれた場所で採水されたナチュラルミネラルウォーターを指すのでなければ、その商品名の一部を成すことができない。

6.4.3

販売を行う場合、ナチュラルミネラルウォーターの環境、源泉、成分組成及び特性に関し、公衆の心理に混乱を作り出すような記述又は絵入りの意匠の使用、もしくは公衆を惑わす何等かの方法の使用は、いかなるものもこれを禁止する。

7. 分析方法とサンプリング

「Codex Alimentarius Volume 13」参照

GENERAL STANDARD FOR BOTTLED/ PACKAGED DRINKING WATERS (Other than Natural Mineral Waters)

CODEX STAN 227-2001

1. SCOPE

This Standard applies to waters for drinking purposes other than Natural Mineral Waters, as defined in the Revised Codex Standard CODEX STAN 108-1981, that are prepackaged/bottled¹ and are suitable for human consumption.

2. DESCRIPTION

2.1 Packaged waters

"Packaged waters", other than natural mineral waters, are waters for human consumption and may contain minerals, naturally occurring or intentionally added; may contain carbon dioxide, naturally occurring or intentionally added; but shall not contain sugars, sweeteners, flavourings or other foodstuffs.

2.1.1 Waters defined by origin

"Waters defined by origin", whether they come from the underground or from the surface, defined under the present standard share the following characteristics:

- they originate from specific environmental resources without passing through a community water system;
- precautions have been taken within the vulnerability perimeters to avoid any pollution of, or external influence on, the chemical, microbiological and physical qualities of water at origin;
- collecting conditions which guarantee the original microbiological purity and essential elements of their chemical make-up at origin;
- from the microbiological standpoint, are constantly fit for human consumption at their source and are kept in that state with particular hygienic precautions until and while packaging in accordance with provisions of sections 3 and 4;
- are not subject to any modification or treatment other than those permitted under Section 3.1.1.

2.1.2 Prepared waters

"Prepared waters" are waters that do not comply with all the provisions set for waters defined by origin under subsection 2.1.1. They may originate from any type of water supply.

3. ESSENTIAL COMPOSITION AND QUALITY FACTORS

3.1 Modifications and handling of packaged waters

3.1.1 Permitted physicochemical modifications and antimicrobial treatments for the waters defined by origin

Waters defined by origin must not, prior to packaging, be modified or subjected to treatments other than those described in subsections below with the proviso that these modifications or treatments and the processes² used to achieve them do not change the essential physicochemical characteristics nor compromise the chemical, radiological and microbiological safety of these waters when packaged:

3.1.1.1 Selective treatments that modify the original composition:

- reduction and/or elimination of dissolved gases (and resulting possible change in pH);
- addition of carbon dioxide (and resulting change in pH) or re-incorporation of the original carbon dioxide present at emergence;

¹ As defined in *Codex General Standard for the Labelling of Prepackaged Foods*: "prepackaged foods to be offered as such to consumer or for catering purposes".

² These processes include the techniques listed in Section 4.1 of the *Code of Hygienic Practice for Bottled/Packaged Drinking Waters (Other Than Natural Mineral Waters)* with the proviso that such techniques comply with the provisions outlined in Section 3.2.1 of the present standard.

- reduction and/or elimination of unstable constituents such as iron, manganese, sulphur (as S⁰ or S⁻) compounds and carbonates in excess, under normal conditions of temperature and pressure, of the calco-carbonate equilibrium;
- addition of air, oxygen or ozone on condition that the concentration of by-products resulting from the ozone treatment is below the tolerance established under section 3.2.1;
- decrease and/or increase in temperature;
- reduction and/or separation of elements originally present in excess of maximum concentrations or of maximum levels of radioactivity set according to section 3.2.1.

3.1.1.2 Antimicrobial treatments for the waters defined by origin

Antimicrobial treatments may be used singly or in combination solely in order to conserve the original microbiological fitness for human consumption, original purity and safety of waters defined by origin.

3.1.2 Physical and chemical modifications and antimicrobial treatments for prepared waters

Prepared waters can be subjected to any microbial treatments and any treatments that modify the physical and chemical characteristics of the original water on condition that such treatments result in prepared waters that comply with all provisions of section 3.2 and 4 regarding the chemical, microbiological and radiological safety requirements for prepackaged waters.

3.2 Chemical and radiological quality of packaged waters

3.2.1 Health-related limits for chemical and radiological substances

No packaged water shall contain substances or emit radioactivity in quantities that may be injurious to health. To this effect, all packaged water shall comply with the health-related requirements of the most recent "*Guidelines for Drinking Water Quality*" published by the World Health Organization.

3.2.2 Addition of minerals

Any addition of minerals to water before packaging must comply with the provisions outlined in the present standard and, where applicable, with the provisions in *the Codex General Standard for Food Additives* (CODEX STAN 192-1995) and/or the *Codex General Principles for the Addition of Essential Nutrients to Foods* (CAC/GL 9-1987).

4. HYGIENE

4.1 Code of practice

It is recommended that all waters covered by the provisions of this standard be collected, transported, stored, and if applicable treated, and packaged in accordance with the *Recommended International Code of Practice – General Principles of Food Hygiene* (CAC/RCP 1-1991) and in accordance with *the Code of Hygienic Practice for Bottled/Packaged Drinking Waters (other than Natural Mineral Waters)* (CAC/RCP 48-2001).

4.2 Approval and inspection of the source for waters defined by origin

Initial approval or inspection of the source of waters defined by origin should be based upon appropriate scientific study adapted to the type of resource (hydrogeology, hydrology, etc.) and based on field survey of the source and of the recharge zone that shall demonstrate the safety of the source, the facilities and collection operations. The initial inspection of the source must be confirmed on a regular basis by periodic monitoring of the essential constituents, temperature, flow (in the case of natural springs) and the chemical and radiological factors specified under section 3.2.1 and the microbiological standards established in conformity with the latest "*Guidelines for Drinking Water Quality*" published by the World Health Organization. The results of source inspection should be made available to the importing country upon request.

5. LABELLING REQUIREMENTS

In addition to the *Codex General Standard for the Labelling of Prepackaged Foods* (CODEX STAN 1-1985), the following provisions shall apply:

5.1 Name of the product

Countries may select appropriate names for products, to be specified in national legislation, that reflect local consumer expectations arising from cultural and traditional practices.

However, in establishing such labelling requirements, consideration should be given to ensuring that any product complying with this standard may be represented in a way that reflects its classification within the standard and that consumers are not misled.

5.1.1 The name of the product shall be as follows, depending on its classification in accordance with Section 2.1.

5.1.1.1 Waters defined by origin

Any appropriate name (or names) in the case of waters that comply with the criteria described under section 2.1.1 and that meet additional criteria established by each country including restricting the name of such water to certain names or only one name. In the case of blends or mixtures of waters from different environment resources, each resource shall be labelled.

Only waters defined by origin, in accordance with the present standard, can be represented by names that refer to the origin or give an impression of specific origin. The names used or chosen by the countries, in accordance with the present standard, to represent prepared waters cannot apply to waters defined by origin and vice versa. When applicable, the additional criteria established by the countries for the definition of the chosen names cannot contravene the provisions of the present standard.

5.1.1.2 Prepared waters

Any appropriate name (or names) to designate prepared waters described under section 2.1.2 and that meet additional criteria established by each country including restricting the name of such water to certain names or only one name.

5.1.2 Carbonation

5.1.2.1 The following respective declarations should appear on the label in accordance with the following criteria:

In the case of ground waters defined by origin, "*naturally carbonated*" or "*naturally sparkling*" if, after packaging, carbon dioxide spontaneously and visibly is given off under normal conditions of temperature and pressure and the carbon dioxide originates from the source at emergence and is present at the same level as was present originally at emergence, with a possible re-incorporation of gas from the same source, taking into consideration a technical tolerance of $\pm 20\%$.

In the case of ground waters defined by origin, "*fortified with carbon dioxide*" if, after packaging, carbon dioxide spontaneously and visibly is given off under normal conditions of temperature and pressure and the carbon dioxide originates from the source at emergence but is present at a level at least 20% higher than the quantity present originally at emergence, with a possible re-incorporation of gas from the same source.

In the case of all waters, "*carbonated*" or "*sparkling*" if, after packaging, carbon dioxide spontaneously and visibly is given off under normal conditions of temperature and pressure and the carbon dioxide does not entirely originate from the same source as that of the water at emergence.

5.1.2.2 Words such as "*non carbonated*" or "*non sparkling*" or "*still*" may apply if, after packaging, there is no visible and spontaneous release of carbon dioxide under normal conditions of temperature and pressure when the packaged is opened.

5.2 Additional labelling requirements

5.2.1 Chemical composition

The total dissolved solid content of packaged waters may be declared on the principal display panel. With regard to waters defined by origin, the chemical composition that confers the characteristics to the product may also be declared on the label.

5.2.2 Geographic location

Where required by the authorities having jurisdiction, the precise geographic location of the specific environmental resource and/or the source of a water defined by origin must be declared in the manner prescribed in the applicable legislation.

5.2.3 Prepared water from a water distribution system

When prepared water is supplied by a public or private tap water distribution system and subsequently packaged/bottled, but has not undergone further treatment that would modify its original composition or to which carbon dioxide or fluoride have been added, the wording "*From a public or private distribution system*" must appear on the label along with the name of the product on the principal display panel.

5.2.4 Treatments

Where required by the authorities having jurisdiction, if a packaged/bottled water has been modified by a permitted treatment before packaging, the modification or the result of the treatment must be declared on the label in a manner prescribed in the applicable legislation.

5.3 Labelling prohibitions

- 5.3.1 No claims concerning medicinal (preventive, alleviative or curative) effects shall be made in respect of the properties of the product covered by this standard. Claims of other beneficial effects related to the health of the consumer shall not be made unless true and not misleading.
- 5.3.2 The name of the locality, hamlet or specified place may not form part of the trade name unless it refers to a water defined by origin collected at the place designated by that trade name.
- 5.3.3 The use of any statement or of any pictorial device which may create confusion in the mind of the public or in any way mislead the public about the nature, origin, composition and properties of packaged waters put on sale is prohibited.

6. METHODS OF ANALYSIS AND SAMPLING

See relevant Codex texts on methods of analysis and sampling.

ボトルド・パッケージドウォーターに関するコーデックス規格（仮訳）

（ナチュラルミネラルウォーター以外）

CODEX STAN. 227-2001

1. 適用範囲

本規格は改訂コーデックス規格 108-1981, Rev.1-1997 で定義されているナチュラルミネラルウォーター以外の飲用を目的とした水であって、容器/ビンに詰められ¹、人の消費に適しているものに適用する。

2. 解説

2.1 パッケージドウォーター

「パッケージドウォーター」（ナチュラルミネラルウォーター以外）とは人が消費するための水であって、天然に存在もしくは意図的に添加されたミネラル分を含むことができる；天然に存在もしくは意図的に添加された二酸化炭素を含むことができる；しかし、糖類、甘味料、香料又はその他の食材を含んではならない。

2.1.1 水源によって定義される水

地下由来、地表由来にかかわらず、本規格の下に定める「水源によって定義される水」は、以下の特性を有する。

- (a) 地域水道を経ていない、特定の環境にある水源に由来している；
- (b) 水源の化学的、微生物学的及び物理的性質に対するいかなる汚染あるいは外部からの影響を回避するために、汚染を受けやすい周辺内での予防手段措置がとられている；
- (c) 水源本来の微生物学的な純粋性、及び水源で形成された本質的な化学成分を保証する採水条件；
- (d) 水源において、微生物学的見地から常に人の消費に適しており、さらにセクション 3 及び 4 の条項に従って包装されるまで及び、されている間、特別な衛生的予防手段によりその状態が保たれている；
- (e) セクション 3.1.1. で許可されているもの以外のいかなる改変あるいは処理も行っていない。

2.1.2 調製水

「調整水」とは、サブセクション 2.1.1. 水源によって定義される水に課されている条項すべてを満たしていない水をいう。これらはいかなる種類の水源に由来しても差し支えない。

¹販売前に包装された食品の表示に関するコーデックス一般規格によると「販売前に包装された食品とは、例えば消費者あるいは集団給食用に供される食品」

3. 本質的成分と品質要素

3.1 パッケージドウォーターの改変と取り扱い

3.1.1 水源によって定義される水に許される物理化学的改変と抗菌処理

水源によって定義される水は、包装の前に、以下のサブセクションに述べるもの以外の改変、あるいは処理を行ってはならない。ただし、これらの改変又は処理、及びこれらを達成するために使われる工程は、包装を行う際、これらの水の本質的な物理化学的性質を変更せずに、また、化学的、放射線学的、微生物学的安全性を脅かすものであってはならない；

3.1.1.1 本来の成分を改変する限定処理

- ・ 溶存ガスの低減及び／又は除去（及び pH の変化を招くことあり）；
- ・ 二酸化炭素の添加（及び pH の変化を招く）及び湧水地に存在する本来の二酸化炭素の再注入；
- ・ 鉄、マンガン、硫黄（S⁰ 又は S⁻として）化合物のような不安定成分、及び通常の温度と圧力下での、カルシウム・炭酸平衡における過剰炭酸塩の低減及び／又は除去；
- ・ オゾン処理の結果生ずる副生成物の濃度が、セクション 3.2.1 で規定する最大許容量以下という条件での空気、酸素及びオゾンの添加；
- ・ 温度の低下及び／又は上昇；
- ・ もともと存在した元素であって、セクション 3.2.1 の規定による放射能の最高濃度あるいは最高量を超えるものの低減及び／又は分離；

3.1.1.2 水源によって定義される水の抗菌処理

人の消費に対する水源本来の微生物的適合性、水源によって定義される水の本来の純粋性、及び安全性をもつばら保持するために、抗菌処理を単独、又は複合して使用してもよい。

3.1.2 調整水の物理的及び化学的改変と抗菌処理

調整水は、いかなる微生物学的処理及び原料の水の物理的、化学的性質を改変するいかなる処理も行うことが出来るが、それらの処理の結果、調整水が容器入り飲料水に対する化学的、微生物学的、放射線学的安全要件に関するセクション 3. 2 及び 4 のすべての条項を満たすことを条件とする。

3.2 パッケージドウォーターの化学的、放射線学的水質

3.2.1 化学的、放射線学的物質の健康関連限度値

パッケージドウォーターは、健康に害を与えると思われる量の物質を含み、あるい

² これらの工程には、ボトルド・パッケージドドリンクウォーターの衛生規範（ナチュラルミネラルウォーター以外）のセクション 5.2 に記載されている技術を含む、但し、これらの技術は本規格のセクション 3.2.1 に概説する条項に従っている。

は放射線を放射してはならないものとする。この趣旨から、すべてのパッケージドウォーターは世界保健機関が発行する最新の「飲用水水質ガイドライン」の健康関連要件に従うものとする。

3.2.2 ミネラル分の添加

包装前の水に対するミネラル分の添加は、本規格に概述した条項に従わなければならない。更に、適用可能であれば、食品添加物に対するコーデックス一般規格（STAN 192-1995、Rev.1-1997）、及び／又は食品に対する基本栄養素の添加に関するコーデックス一般原則（CAC/GL 9-1987）の条項に従わなければならない。

4. 衛生

4.1 衛生規範

本規格の条項で言及されているすべての水は、推薦国際実施規範－食品衛生の一般原則（CAC/RCP 1-1969,Rev.3-1997）及び、ボトルド／パッケージドドリンクウォーター（ナチュラルミネラルウォーター以外）の衛生規範に従って、採水、輸送、貯蔵、及び適用可能であればその処理、又は包装を行うことを勧告する。

4.2 水源によって定義される水の水源の承認と検査

水源によって定義される水の水源の最初の承認あるいは検査は、帯水源のタイプによって適用される適切な科学的調査（水文地質学、水文学など）に基づかなければならず、更に、水源、設備、及び採水作業の安全性を証明するものである水源及び涵養域の現地調査に基づかなければならない。水源の最初の検査は、本質的な成分、温度、流量（天然の水源の場合）、及びセクション 3.2.1 で特定されている化学的、放射線学的要因、並びに世界保健機関発行「飲用水水質ガイドライン」の最新版に適合した微生物規格を定期的に監視することにより、規則に基づいて確認されなければならない。水源調査の結果は、輸入国の要請に対し、それが利用できるようになっていなければならない。

5. 表示要件

販売前に包装された食品の表示に関するコーデックス一般規格（CODEX STAN 1-1985 Rev1-1991）に加えて、以下の条項に従うものとする。

5.1 製品の名称

各国は、その国の法規に明示され、文化的、伝統的な習慣を抛りどころとするその国の消費者の期待を反映する適切な名称を選ぶことができる。

しかしながら、そのような表示要件を設定する際には、本規格に適合するいかなる製品も本規格にある分類を反映し、更に消費者を誤解させないような方法で表現できるように保証するため考慮を払わなければならない。

5.1.1 製品の名称は、セクション 2.1 の分類に基づき、以下のように行うものとする。

5.1.1.1 水源によって定義される水

セクション 2.1.1.1に規定する基準及び各国で設定された追加の基準であってこのような水の名称を特定の名称又は唯一の名称に限定しているものに適合する水の場合、そのいずれかの適切な名称（名称類）。環境の異なる水源から得た水を混合する場合は、各水源を表示するものとする。

本規格による水源によって定義される水のみが、その水源に関連した名称、あるいは特定の水源の印象を与えるような名称とすることができる。本規格に従って調整水を表示するために各国が使用又は選定した名称は、水源によって定義される水に適用することはできない。逆もまた同じである。適用可能な場合、選定した名称の定義に対する各国が設定する追加基準は、本規格の条項と矛盾してはならない。

5.1.1.2 調整水

セクション 2.1.2 に規定する調整水、及び各国で設置された追加の基準であってこのような水の名称を特定の名称又は唯一の名称に限定しているものに適合する場合、そのいずれか適切な名称（名称類）。

5.1.2 炭酸ガスの添加

以下の各々の記述を以下の基準に従ってラベル上に明示しなければならない；

水源によって定義される地下水の場合で、包装後に通常の温度と圧力下で、二酸化炭素が自然に、目に見える状態で放出され、また、その二酸化炭素が水源の湧出地点に由来し、更に±20%以上の技術上の誤差を考慮した上で同じ源泉からのガスを再注入する場合も含めて、源泉そのものと同じレベルで存在するのであるならば、「天然炭酸入り」又は「天然発泡性」。

水源によって定義される地下水の場合で、包装後に通常の温度と圧力下で、二酸化炭素が自然に、目に見える状態で放出され、また、その二酸化炭素が水源の湧出地点に由来するものではあるが、同じ源泉からのガスを再注入する場合も含めて、その圧力が源泉そのものより少なくとも 20%高いレベルを示すのであるならば、「二酸化炭素強化」。

すべての水の場合で、包装後に、通常の温度と圧力下で、二酸化炭素が自然に、目に見える状態で放出され、更に、その二酸化炭素がその水の湧出地点の水源から得られるものと全く同じでないならば、「炭酸入り」又は「発泡性」。

5.1.2.2 包装後に、通常の温度と圧力下で包装を開けたとき、二酸化炭素が目に見えることも、自然に放出することもないならば、「非炭酸」、「非発泡性」又は「スティル」という用語を適用できる。

5.2 追加表示要件

5.2.1 化学組成

ボトルドウォーターの総溶解性物質を主要表示パネルに明示できる。水源によって定義される水については、製品の特徴を伝える化学組成もまたラベルに明示することができる。

5.2.2 採水地

管轄権をもつ当局の求めがある場合、特定環境の帯水源及び／又は水源によって定義される水の水源によって定義される水の水源の正確な地理上の場所を、適用法規に規定する方法で明示しなければならない。

5.2.3 水道からの調整水

調整水が公営又は私営水道から給水され、続いて包装／びん詰めされるもので、もとの組成を改変するための更なる処理を行わない、あるいは二酸化炭素又はフッ素の添加を行っていた場合、“公営又は私営水道水使用”という文言を主要表示パネル上に製品名と共に表示しなければならない。

5.2.4 処理

管轄権をもつ当局の求めがある場合、包装前にパッケージ／ボトルドウォーターが許可処理により改変されていたならば、改変又は処理の結果を適用法規に規定する方法で明示しなければならない。

5.3 表示禁止事項

5.3.1 医薬（予防薬、緩和剤又は治療薬）効果に関する主張は、本規格に含まれる製品の性質についてこれを行ってはならないものとする。消費者の健康に関して有益なその他の効果についての主張は、それが真実かつ誤解を生じない場合を除いて行ってはならない。

5.3.2 地方名、村名または特定地名は、その商品名に選ばれた場所で採水された水源によって定義される水を指すのでなければ、その商品名の一部を成すことができない。

5.3.3 販売を行う場合、パッケージドウォーターの環境、源泉、成分組成及び特性に関し、公衆の心理に混乱を作り出すような記述又は絵入りの意匠の使用、もしくは公衆を惑わす何等かの方法の使用は、いかなるものもこれを禁止する。

6 分析及びサンプリング方法

「Codex Alimentarius Volume 13」参照



府食第872号
平成22年11月18日

厚生労働大臣
細川 律夫 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

食品安全委員会では、食品安全基本法（平成15年法律第48号）（以下「法」という。）第23条第1項第2号の規定に基づき関係大臣から依頼を受けて食品健康影響評価を行うほか、自らの判断で食品健康影響評価を行うこととしていきます。

デオキシニバレノール及びニバレノールに係る食品健康影響評価は、第278回食品安全委員会（平成21年3月19日開催）にて、自らの判断で行うことを決定し、評価を進めてきたところです。今般、評価結果について、別添のとおり取りまとめましたので、法23条第2項に基づき通知します。



参考資料9

かび毒評価書

デオキシニバレノール 及び ニバレノール

2010年11月

食品安全委員会

目 次

	頁
◎審議の経緯.....	3
◎食品安全委員会委員名簿.....	3
◎食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿.....	3
要 約.....	4
I. 背景.....	6
1. 経緯.....	6
2. 現行規制等.....	6
(1)国内規制等.....	6
(2)諸外国等の規制又はガイドライン値.....	6
II. 評価対象物質の概要.....	8
1. 名称、分子式、分子量、構造式.....	8
(1)デオキシニバレノール(DON).....	8
(2)ニバレノール(NIV).....	8
2. 物理化学的特性.....	9
(1)デオキシニバレノール(DON).....	9
(2)ニバレノール(NIV).....	9
3. 産生生物.....	9
4. 発見の経緯.....	10
III. 安全性に係る知見の概要.....	12
1. 実験動物等における体内動態.....	12
A. デオキシニバレノール(DON).....	12
(1)吸収、分布、代謝、排泄.....	12
(2)酵素及び他の生化学パラメータへの影響.....	16
B. ニバレノール(NIV).....	18
(1)吸収、分布、代謝、排泄.....	18
(2)酵素及び他の生化学パラメータへの影響.....	20
2. 実験動物等における毒性.....	21
A. デオキシニバレノール(DON).....	22
(1)急性毒性.....	22
(2)亜急性毒性試験.....	25
(3)慢性毒性・発がん性.....	30
(4)生殖発生毒性.....	31

(5)遺伝毒性.....	34
(6)その他(免疫毒性・血液毒性等).....	35
B. ニバレノール(NIV).....	49
(1)急性毒性.....	49
(2)亜急性毒性.....	50
(3)慢性毒性・発がん性.....	53
(4)生殖発生毒性.....	55
(5)遺伝毒性.....	56
(6)その他(免疫毒性・血液毒性等).....	58
C. DON と NIV の複合毒性.....	62
(1) <i>in vivo</i>	62
(2) <i>in vitro</i>	62
3. ヒトにおける知見.....	63
(1)臨床的所見.....	63
(2)疫学研究等.....	63
4. 諸外国における評価.....	64
(1)FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA).....	64
(2)国際がん研究機関(IARC).....	65
(3)欧州委員会(EC)の食品科学委員会(SCF).....	65
5. 暴露状況.....	66
(1)汚染実態.....	66
(2)暴露量の推定.....	71
(3)製粉及び調理過程等での減衰.....	76
IV. 食品健康影響評価.....	80
<検査値等略語一覧>.....	85
<付表>.....	88
<参考文献>.....	92

<審議の経緯>

2009年 3月 19日 第278回食品安全委員会(自ら評価の実施を決定)
2009年 5月 1日 第12回かび毒・自然毒等専門調査会
2009年 9月 17日 第13回かび毒・自然毒等専門調査会
2009年 12月 4日 第14回かび毒・自然毒等専門調査会
2010年 2月 5日 第15回かび毒・自然毒等専門調査会
2010年 3月 15日 第16回かび毒・自然毒等専門調査会
2010年 6月 18日 第17回かび毒・自然毒等専門調査会
2010年 9月 16日 第348回食品安全委員会(報告)
2010年 9月 17日 より10月16日 国民からの御意見・情報の募集
2010年 10月 26日 第19回かび毒・自然毒等専門調査会
2010年 11月 16日 かび毒・自然毒等専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2010年 11月 18日 第356回食品安全委員会(報告)
(同日付け厚生労働大臣及び農林水産大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)

見上 彪(委員長)
小泉直子(委員長代理)
長尾 拓
廣瀬雅雄
野村一正
畑江敬子
本間清一

(2009年7月1日から)

小泉直子(委員長)
見上 彪(委員長代理)
長尾 拓
廣瀬雅雄
野村一正
畑江敬子
村田容常

<食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会専門委員名簿>

(2009年9月30日まで)

佐竹元吉(座長)
高島浩介(座長代理)
荒川 修
大島泰克
河合賢一
熊谷 進
合田幸広
小西良子
塩見一雄
渋谷 淳
豊田正武
伏谷伸宏
矢部希見子
山浦由郎
芳澤宅實

(2009年10月1日から)

熊谷 進(座長)
高島浩介(座長代理)
荒川 修
大島泰克
川原信夫
久米田祐子
合田幸広
小西良子
渋谷 淳
長島祐二
伏谷伸宏
矢部希見子
山浦由郎
山崎寛治
山田雅巳
芳澤宅實

要 約

食品安全委員会が自らの判断で行う食品健康影響評価として、デオキシニバレノール(DON)及びニバレノール(NIV)の食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、体内動態試験、急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性・発がん性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、免疫毒性試験等の成績である。

DON については、実験動物を用いた毒性試験では、主に嘔吐、摂餌量の減少、体重増加抑制及び免疫系に及ぼす影響が認められた。また、これらの影響が認められた用量よりも高用量で胎児毒性及び催奇形性が認められた。遺伝毒性試験では、染色体異常試験等の一部において陽性の結果が得られているが、その程度は強いものではなく、また、マウスを用いた2年間の慢性毒性試験でも発がん性は認められなかったことから、生体内で影響を及ぼすような遺伝毒性を有する可能性は低いと考えられた。IARCでは、DONを含むフザリウム属菌が産生する毒素は、ヒトに対する発がん性について分類できない(グループ3)と評価している。以上のことから、現時点においては、遺伝毒性及び発がん性があるとは判断できず、耐容一日摂取量(TDI)を設定することが可能と考えられた。

各種毒性試験を検討した結果、マウスを用いた2年間の慢性毒性試験における体重増加抑制から無毒性量を0.1 mg/kg 体重/日とし、不確実係数100(種差・個体差:各10)を適用して、DONのTDIを1 µg/kg 体重/日と設定した。

NIVについては、実験動物を用いた毒性試験では、主に摂餌量の減少、体重増加抑制及び免疫系に及ぼす影響が認められた。また、これらの影響が認められた用量よりも高用量で胚毒性が認められた。遺伝毒性試験では、染色体異常試験等の一部において陽性の結果が得られているが、既存のデータは限られており、現時点では遺伝毒性について評価することは困難と考えられた。一方、マウスを用いた2年間の慢性毒性試験では発がん性は認められていない。IARCでは、NIVを含むフザリウム属菌が産生する毒素は、ヒトに対する発がん性について分類できない(グループ3)と評価している。以上のことから、現時点においては、2年間の慢性毒性試験で発がん性が認められていないことから、TDIを設定することが可能と考えられた。

各種毒性試験を検討した結果、ラットを用いた90日間反復投与毒性試験における白血球数の減少から最小毒性量を0.4 mg/kg 体重/日とし、不確実係数1,000(種差・個体差:各10、亜急性毒性試験における最小毒性量の採用に伴う追加:10)を適用して、NIVのTDIを0.4 µg/kg 体重/日と設定した。

DONとNIVのグループTDIの設定に関しては、複合影響について検討した試験は限られており、それら試験結果も一致した結果が得られていないこと、各毒素

の作用メカニズムにも不明な点が少なくないことから、現時点では、困難と考えられた。

暴露量の推定結果から、現状においては、我が国における DON 及び NIV の暴露量は今回設定した TDI を下回っていると考えられた。したがって、一般的な日本人における食品からの DON 及び NIV 摂取が健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

1. 背景

1. 経緯

食品安全委員会は、リスク管理機関から依頼を受けて食品健康影響評価を行うほか、自らの判断で食品健康影響評価を行う役割を有している。

この自ら評価の候補案件については、国民の健康への影響が大きいと考えられるもの、危害要因等の把握の必要性が高いもの、評価ニーズが特に高いと判断されるものの中から、食品健康影響評価の優先度が高いと考えられるものを企画専門調査会が選定し、国民からの意見・情報の募集などを行った上で、食品安全委員会が決定している。

2009年3月に食品安全委員会では、「オクラトキシン A」、「デオキシニバレノール及びニバレノール」及び「食品中のヒ素(有機ヒ素、無機ヒ素)」を、自ら食品健康影響評価を行う案件として決定し、「オクラトキシン A」及び「デオキシニバレノール及びニバレノール」については、かび毒・自然毒等専門調査会で調査審議を行うこととされた。なお、「オクラトキシン A」については2008年10月14日に開催された第9回かび毒・自然毒等専門調査会で遺伝毒性のデータ不足が指摘されており、これに関する研究が現在取り組まれているところであったこと等から、同調査会の意見を踏まえ、「デオキシニバレノール及びニバレノール」から調査審議を開始することとされた。

2. 現行規制等

(1) 国内規制等

現在、我が国においては、デオキシニバレノール(DON)について、小麦を対象に1.1 mg/kgの暫定基準が設定されている(平成14年厚生労働省食安第0521001号)。飼料については、4.0 mg/kg(生後3ヵ月以上の牛に給与される飼料)、1.0 mg/kg(生後3ヵ月以上の牛を除く家畜等に給与される飼料)の暫定許容値が設定されている(平成14年農林水産省飼料課長通知14生畜第2267号)。

ニバレノール(NIV)については、現在規制値は設定されていない。

また、実施規範「麦類のデオキシニバレノール・ニバレノール汚染低減のための指針」(平成20年農林水産省消費・安全局長、生産局長連名通知20消安第8915号、20生産第5731号)が策定され汚染低減対策が進められている。

(2) 諸外国等の規制又はガイドライン値

コーデックス委員会では、DON、NIVともに基準値は設定されていない。

各国の定めている食品中のDONの規制値又は指針値は図1のとおりである。一方、NIVについては規制している国はない。1995年には、DONはほとんど規制されていなかったが、ヨーロッパで穀類及び穀類製品中にmg/kgレベルの汚染が報告された1990年代後半以降、規制当局の高い関心事となった。750 µg/kgの規制値がEU諸国で使用され、数年来、このDON指針値が原料としての小麦粉に適

用されている(参照1)。

米国では、最終小麦製品中のDONについて 1,000 µg/kgの基準値が設定されている。表1にEUにおけるDONの基準値を示した。(参照2)

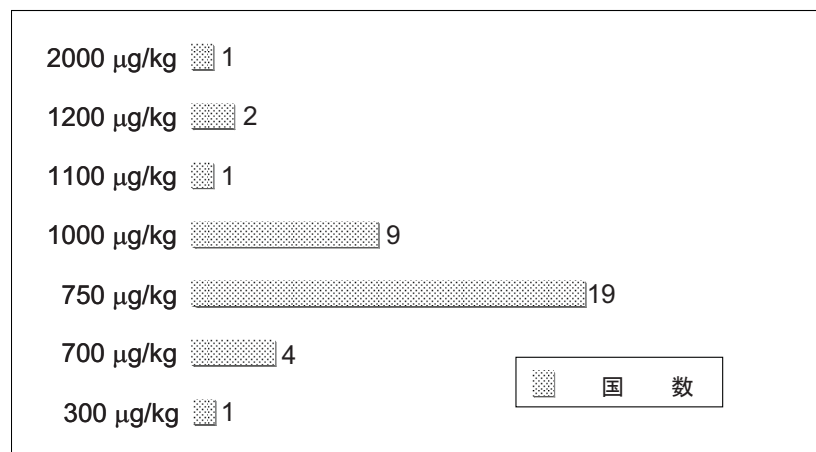


図1 各国における小麦(粉)又は穀類中のデオキシニバレノール(DON)規制値の分布

表1 EU のデオキシニバレノール(DON)基準値(EU Regulation No.1881/2006)

食品	最大基準値 (µg/kg)
未加工穀類(デュラム小麦、オート麦、トウモロコシを除く)	1,250
未加工デュラム小麦及びオート麦	1,750
未加工トウモロコシ(湿式製粉用を除く)	1,750
直接消費用の穀類及び穀類製粉(乳幼児用穀類加工品を除く)	750
パスタ(乾燥)	750
パン、ペストリー、ビスケット、穀類スナック、朝食シリアル	500
乳幼児用穀類加工品	200
直接消費以外以外のトウモロコシ粉(径 500 µm 超)	750
直接消費以外以外のトウモロコシ粉(径 500 µm 以下)	1,250

注) 米及び米製品には基準値は設定されていない。

II. 評価対象物質の概要

1. 名称、分子式、分子量、構造式

DONとNIVは、エポキシセスキテルペノイドであるB型トリコテセンに属する。大部分のトリコテセンは、C-9,10位の二重結合、12,13-エポキシ環並びに多くの水酸基及びアセトキシル基を有し、そのうちC-8位にカルボニル基を持つものがB型トリコテセンである。(参照3)

(1) デオキシニバレノール (DON) (参照4)

①化学名

CAS(No.51481-10-8)

和名：12,13-エポキシ-3,7,15-トリヒドロキシ-(3α,7α)-トリコテカ-9-エン-8-オン

英名：Trichothec-9-en-8-one, 12, 13-epoxy-3, 7, 15-trihydroxy-(3α,7α)-

IUPAC¹

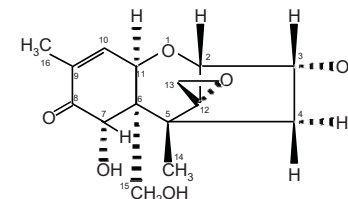
和名：12,13-エポキシ-3α,7α,15-トリヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

英名：12,13-epoxy-3α,7α,15-trihydroxytrichothec-9-en-8-one

②分子式：C₁₅H₂₀O₆

③分子量：296.32

④構造式：



(2) ニバレノール (NIV) (参照4)

①化学名：

CAS(No.23282-20-4)

和名：12,13-エポキシ-3,4,7,15-テトラヒドロキシ-(3α,4β,7α)-トリコテカ-9-エン-8-オン

英名：Trichothec-9-en-8-one, 12, 13-epoxy-3, 4, 7, 15-tetrahydroxy-(3α,4β,7α)-

IUPAC

和名：12,13-エポキシ-3α,4β,7α,15-テトラヒドロキシトリコテカ-9-エン-8-オン

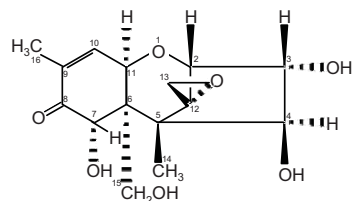
英名：12,13-epoxy-3α,4β,7α,15-tetrahydroxytrichothec-9-en-8-one

¹ IUPAC は半体系的な命名法として天然物の名称をつけることを認めていることから、これに基づき命名した。

②分子式：C₁₅H₂₀O₇

③分子量：312.32

④構造式：



2. 物理化学的特性

(1) デオキシニバレノール (DON) (参照4)

- (a) 性状：白色針状結晶
- (b) 融点：151～153 °C
- (c) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} + 6.35^\circ$ (c=0.07：エタノール溶液)
- (d) 分光学データ：IR スペクトル、UV スペクトル、MS スペクトル及び NMR スペクトルの報告がある。
- (e) 溶解性：エタノール、メタノール、酢酸エチル、水及びクロロホルムに溶ける。

(2) ニバレノール (NIV) (参照4)

- (a) 性状：白色結晶
- (b) 融点：222～223 °C(五酸化リン存在下で減圧乾燥したもの)
- (c) 比旋光度： $[\alpha]_D^{24} + 21.54^\circ$ (c=1.3：エタノール溶液)
- (d) 分光学データ：IR スペクトル、UV スペクトル、MS スペクトル及び NMR スペクトルの報告がある。
- (e) 溶解性：水にわずかに溶ける。極性有機溶媒に可溶。(参照5)

3. 産生生物

DON及びNIVは、穀類(特に小麦、大麦及びトウモロコシ)の赤カビ病の病原菌である *Gibberella zeae* 及びその無性胞子を形成する不完全時代の *Fusarium graminearum*、*F. culmorum* などにより産生される(参照6、7)。これらの菌は、土壌や農作物など自然界に広く分布する。これまで産生菌とされてきた *F. graminearum* は現在、種複合体として分類され、分子系統学的解析によって13種に細分されている(参照8、9)。DON及びNIVを産生する主要な菌の種類及び産生す

るカビ毒について、表2に示した。

麦類の赤かび病は感受性の高い栽培品種に発生しやすく、開花期に胞子が麦の穂に侵入し、雨が多いと病気が流行する(参照10)。日本、韓国、中国など東アジアの調査では、DON産生カビは主として、*F. graminearum*(第7系統)、NIV産生カビは *F. asiaticum*(第6系統)であり、それぞれ分布の中心は温帯地域であるが、地理的分布として、寒冷地域が *F. graminearum*、温暖地域が *F. asiaticum* となっている(参照11、12、13)。日本国内の調査では、北海道でのDON汚染原因菌は *F. graminearum*、*F. vorosii*、NIV汚染原因菌は *F. crookwellense*、*F. poae* である。一方、本州以南におけるDON汚染原因菌は *F. graminearum*、NIV汚染原因菌は *F. asiaticum* であり、さらに西日本ではNIV汚染原因菌に *F. kyushuense* も加えられている(参照11、14、15)。

表2 食品におけるデオキシニバレノール(DON)及びニバレノール(NIV)汚染に関与する主要な *Fusarium* 属カビの種類

菌種	かび毒の産生		主な汚染食品	地理的分布
	DON ¹⁾	NIV ²⁾		
<i>F. graminearum</i> 種複合体	+	+	麦類、米、トウモロコシ	全世界
<i>F. graminearum</i> ³⁾	+	-	麦類、米、トウモロコシ	温帯(特に北半球の寒冷地域)： 日本(全土)、韓国、中国
<i>F. asiaticum</i>	-	+	麦類、米	温帯(特に温暖地域)： 日本(本州以南)、韓国、中国
<i>F. vorosii</i>	+	-	小麦	日本(北海道)、ハンガリー
<i>F. culmorum</i>	+	+	麦類、トウモロコシ	温帯(特に寒冷地域)： 欧州、アジア、アフリカ、 南北アメリカ、オセアニア
<i>F. crookwellense</i>	-	+	麦類、トウモロコシ	温帯(特に寒冷地域)： 日本(北海道)
<i>F. equiseti</i>	-	+	麦類、トウモロコシ	亜熱帯、温帯
<i>F. kyushuense</i>	-	+	麦類、米	日本(西日本)、中国
<i>F. poae</i>	-	+	麦類、トウモロコシ	温帯(特に寒冷地域)： 日本(北海道)
<i>F. pseudograminearum</i>	+	-	麦類	主にオーストラリア

1) DON：DON、3-アセチル化DON(3-AcDON)²⁾、15-アセチル化DON(15-AcDON)²⁾を含む。...

2) NIV：NIV、4-アセチル化NIV(フザレノン-X、4-AcNIV)²⁾を含む。

3) *F. graminearum* s.str.(狭義)

4. 発見の経緯

日本では、1950年代に赤かび病の被害を受けた米・麦を摂食した人や家畜の間に急性赤カビ中毒症が多発した。原因となった *F. graminearum* の毒素を明らかにするために、菌学・化学・毒性学の専門家を集めた共同研究が組織化された。これが端緒となって、NIV、DONなどのトリコテセン化合物が発見された。(参照13、18、19、

²⁾ 菌株によって、産生される類縁体の種類や量比が異なる。また、類縁体の生成過程に関与する種々の遺伝子が報告されている。(参照16 #754、17 #755)

20)

DONについては、1970年に香川県で発生した赤かび病の罹病大麦及び分離した *F. roseum*(=*F. graminearum*)の毒素をRd-toxinとして単離されたのが最初の報告である(参照21)。この毒素は1973年に我が国において最初に化学構造が決定され、「デオキシニバレノール」として報告された(参照22)。米国でカピトウモロコシ中毒症の原因として別途発見され(参照23)、嘔吐が特徴的な中毒症状であることから vomitoxinと命名されたものと同一物質であることが、後に明らかとなった(参照24、25)。

DONの毒性については、一般毒性作用と共に、既知トリコテセンとの差異や、ブタに対するDONの拒食・嘔吐活性について、我が国が中心となって研究が進められた。その後、DONの毒性研究は世界中で活発に進められ、慢性毒性、免疫抑制作用等の知見が明らかにされていった。(参照20)

NIVは、*Fusarium nivale* Fn2Bから我が国において最初に単離され(参照18)、1966～1969年にフザレノン-X(4-アセチル化NIV(4-AcNIV))とともに化学構造が決定された(参照26、27、28)。本菌はその後、分子系統学的解析の結果、新種とみなされ、*F. kyushuense*と命名された(参照29)。

NIVの毒性に関する研究は、我が国において、1970年代から90年代にかけ分子毒性学的手法などの先進的な方法を用いて精力的に行われた。これにより、アポトーシス誘起など細胞毒性発現機構が証明され、その後の研究の方向性を決定づけた。(参照30)

III. 安全性に係る知見の概要

公表文献並びにFAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)(2001年)(参照3)、欧州食品科学委員会(SCF)(1999、2000及び2002年)(参照31、32、33)及び国際がん研究機関(IARC)(1993年)(参照4)の資料等を基に、安全性に関する主な科学的知見を整理した。

1. 実験動物等における体内動態

A. デオキシニバレノール(DON)

(1) 吸収、分布、代謝、排泄

① 消化管内における脱エポキシ化体への変換

DONは最初ラットにおいて脱エポキシ化体に変換されることが報告された(参照34)。その後、脱エポキシ化は腸内細菌叢によって引き起こされることが明らかとなり、この変換により毒性が低くなることが知られている。

DONと雄のSprague-Dawleyラット盲腸内容物を24時間嫌氣的に共培養した試験では、培養開始直後から脱エポキシ化体が漸次生成され、24時間後には90%が脱エポキシ化体に変換された。(参照35)

ブタ十二指腸、空腸、盲腸、結腸及び直腸内容物を用いて、*in vitro*で腸内細菌叢によるDONの変換を検討した試験においては、最も強い脱エポキシ化活性が認められたのは結腸内容物で、未変化のDONとして回収された割合は適用量のわずかに1%であった。(参照36)

別の試験においてDONは、ブタ大腸内容物との96時間の嫌氣的培養では脱エポキシ体に変換されなかったが、ニワトリの腸内容物ではほぼ100%が、ウシ第一胃液では35%が脱エポキシ体に変換された。(参照37)

なお、DONは、*Eubacterium* sp.によって脱エポキシ化されることが知られており、この知見を基に*Eubacterium*属(BBSH 797)を含む飼料添加物が開発され、EU以外のヨーロッパ諸国、中東、アジア、南アメリカで用いられている。(参照38)

ブタ胃内へ0.60 mg/kg体重の用量で¹⁴C-DONを投与した試験では、DONの変換はみられなかった。(参照39)

3-アセチル化DON(3-AcDON)をブタ糞便とともに*in vitro*で嫌氣的に培養した結果、脱アセチル化されDONになり、さらに脱エポキシ化された。また、脱エポキシ化能のないブタの畜舎に脱エポキシ化能を有する糞便を散布すると、1週間後には、ブタ糞便は脱エポキシ化能を獲得した。(参照40)

DONと雌ウシの第一胃液とを*in vitro*で嫌氣的に培養したところ、約80%が脱エポキシ化された。(参照41)

乾物1 kg当たりDON 8.21 mgを含む飼料を乳牛に給餌したところ、飼料の摂取量にかかわらずDONは、十二指腸に到達するまでに大部分が(94%～99%)脱エポキシ化DONに変換された。(参照42)

ニワトリの腸内細菌叢によるトリコテセンの分解を*in vitro*で検討した結果、

DONは脱エポキシ化され、3-AcDON及び 15-アセチル化DON(15-AcDON)は主に脱アセチル化された。(参照43)

ヒトの糞便を 3-AcDONとともに*in vitro*で嫌氣的に 48 時間培養した結果、DONに変換されたが、脱エポキシ化体は認められなかった。(参照44)

② 吸収

雄のPVGラットに¹⁴C-DONを 10 mg/kg体重の用量で経口投与した試験においては、バイオアベイラビリティ³は得られていないが、96 時間後で投与量の 25%が尿から回収され、吸収率はヒツジやウシより高い可能性が示唆された。(参照45)

去勢ブタにDONを混餌投与(4.2 mg/kg飼料)した結果、胃及び小腸の近位部においてほとんどのDONが吸収された。投与 4.1 時間後に血清中濃度は最大に達し、5.8 時間で吸収されたDONの半分が排泄された。脱エポキシ化DONは、小腸の遠位部において多く見られた。(参照46)

¹⁴C-DONをブタに 0.30 mg/kg体重の用量で静脈内投与した試験では、代謝や抱合体の形成はほとんど認められず、バイオアベイラビリティは 55%と推定された。(参照39)

去勢ブタにDONを 5.7 mg/kg飼料の濃度で単回又は 5~8 週間混餌投与した結果、バイオアベイラビリティはそれぞれ 54 及び 89%であった。(参照47)

ヒツジにDONを 5.0 mg/kg体重の用量で経口投与すると 30 分以内に血中でDONが検出されたが、バイオアベイラビリティは 7.5%であった。血中では遊離DONが吸収量の平均 24.8%を占め、それ以外は脱エポキシ化体又はグルクロン酸抱合体であった。血漿中に検出された脱エポキシ化体は、経口投与では投与量の 0.3%未満、静脈内投与では投与量の 2%未満であった。(参照48)

ヒツジにおいて 5.0 mg/kg体重の用量でDONを経口投与したときの吸収率は約 7%であり、投与量の平均 6.9%が尿(うち 1.3%が脱エポキシ化体又はその抱合体、5.7%がDON又はその抱合体)から、0.11%が胆汁(脱エポキシ化体のグルクロン酸抱合体)から回収された。(参照49)

乳牛 1 頭につき 920 mgのDONを経口投与した試験では、具体的な数値は求められていないもののバイオアベイラビリティが低いことが示唆された。(参照50)

健康ブタの消化管(胃、十二指腸、空腸及び回腸)の*in vitro*実験モデルを用いて、DONの吸収を調べた結果、大半が空腸部分で吸収された。(参照51)

③ 分布

雌のB6C3F₁マウスにDONを 5 mg/kg体重で経口及び経鼻投与したところ、いずれの投与経路においても 15~30 分後に血漿、脾臓、肝臓、肺及び腎臓のDON濃度は最高となり、120 分後には 75~90%減少した。また、経口投与よりも経鼻

投与において、血漿及び組織への分布濃度が 1.5~3 倍高かった。(参照52)

離乳期(3~4 週齢)及び若齢(8~10 週齢)の雌のB6C3F₁ マウスにDONを 5 mg/kg体重の用量で経口投与した試験では、DONの血漿中レベルは、若齢マウスでは投与 15 分後に最高濃度 1.0 µg/mLとなり、離乳期マウスでは同じ時点で約 2 倍の濃度を示した。臓器への分布についても同様であった。(参照53)

DONを 5 及び 25 mg/kg体重の用量でマウスに経口摂取させたところ、検索したすべての組織において 30 分又は 1 時間後に最高濃度に達し、その後、2-コンパートメントモデルに従い急速に消失した。(参照54)

ブタにDONを 1 mg/kg体重の用量で単回静脈内投与したところ、各組織における分布は、投与 3 時間後では、血漿で 550 ng/g、腎臓で 930 ng/g、肝臓で 440 ng/g、腹部脂肪で 330 ng/g、背部脂肪で 130 ng/g、リンパ節で 140 ng/g、肺で 78 ng/g、副腎で 69 ng/g、脾臓で 74 ng/g、精巣で 54 ng/g、脳で 29 ng/g、心臓で 11 ng/g、筋肉で 19 ng/g、皮膚で 16 ng/g、腸で 5 ng/g、膵臓で 4 ng/gであった。投与 24 時間後では、血漿で 18 ng/g、腎臓で 10 ng/g、肝臓で 8.2 ng/g、腹部脂肪で 3.4 ng/g、背部脂肪で 12 ng/g、リンパ節で 0.8 ng/g、肺で 1 ng/gであり、それ以外の組織からは検出されなかった。(参照55)

¹⁴C-DONを 1.3~1.7 mg/kg体重の用量で単回経口投与したニワトリにおける分布は、投与 3 時間後で血液 416 dpm/g(下記注4参照)、血漿 570 dpm/g、胆汁 4,345 dpm/g、皮下脂肪 19 dpm/g、腹部脂肪 10 dpm/g、胸筋 5 dpm/g、大腿筋 5.3 dpm/g、脾臓 91 dpm/g、肝臓 205 dpm/g、心臓 27 dpm/g、腎臓 733 dpm/g、脳 21 dpm/g、卵管 5 dpm/gであった。投与 72 時間後の平均分布は、血液 0 dpm/g、血漿 0 dpm/g、胆汁 661 dpm/g、皮下脂肪 10 dpm/g、腹部脂肪 9.8 dpm/g、胸筋 0.5 dpm/g、大腿筋 2 dpm/g、脾臓 8 dpm/g、肝臓 10 dpm/g、心臓 0 dpm/g、腎臓 18 dpm/g、脳 0 dpm/g、卵管 2 dpm/gであった。96 時間後には、放射標識体は皮下脂肪、腎臓、筋胃及び胆汁にしか認められなかった。(参照56)

④ 生体内における代謝

ウサギ又はラットの肝臓マイクロソーム分画を用いた試験では、DONの代謝は認められなかった。(参照57、参照58)

ウシにおいてグルクロン酸抱合体の形成が明らかになっており(参照59、60)、ヒツジではグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の形成が認められている(参照48、61)。

⑤ 排泄

雄のPVGラットに¹⁴C-DONを 10 mg/kg体重の用量で経口投与した試験では、

⁴ dpm は disintegration per minute の略で 1 分当たりの壊変数を示し、cpm/計測効率で求められる。

³ 投与量に対する循環血液中における未変化体の総量の割合で示される。

投与 96 時間後で 25%が尿、64%が糞便、0.11%が呼気から回収された。尿及び糞便を分析した結果、DON及び脱エポキシ化体が同定された。(参照45)

^{14}C -DONを雄のSprague-Dawley ラットに 5 mg/kg体重の用量で強制経口投与した結果、血漿中の ^{14}C -DON濃度は 8 時間後に最大となり、9%が血漿タンパク質と結合していた。投与量の 37%が尿中に排泄され、グルクロン酸抱合体が主な尿中代謝物であった。(参照62)

ブタにDONを 1 mg/kg体重の用量で静脈内投与した試験では、血漿消失半減期は 3.9 時間であり、胆汁及び尿からDONが回収された。(参照55)

去勢ブタに 4.2 mg/kgのDONを含む飼料を 7 日間摂取させた結果、脱エポキシ化DONの割合は小腸遠位部で増加し、直腸から収集された糞便では、DONと脱エポキシ化DONの合計量に対する脱エポキシ化DONの割合は約 80%であった。(参照46)

ブタに ^{14}C -DONを静脈内投与(0.30 mg/kg : 0.35 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$)又は胃内投与(0.60 mg/kg : 0.60 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$)した結果、静脈内投与では、93.6%が尿中に、胃内投与では、68.2%が尿中に、20.3%が糞中に排泄された。(参照39)

^{14}C -DON 2.2 mg(1.3~1.7 mg/kg体重の用量に相当)を単回経口投与したニワトリにおいては、DONは速やかに排泄された。24、48 及び 72 時間までの回収率は、投与量のそれぞれ 79、92 及び 98%であった。(参照56)

雄のヒツジにDONを 5 mg/kg体重の用量で単回強制経口投与した結果、DON及び脱エポキシ化体は 30 時間以内に血漿から完全に消失した。(参照48)

DONを 5 mg/kg体重の用量でヒツジに経口投与した試験では、投与量の 6.9%が尿から、0.11%が胆汁から、65%が糞便からDON及び代謝物として回収された。(参照49)

雌のヒツジに ^{14}C -DONを 4 mg/kg体重の用量で静脈内投与した試験では、24 時間後までに 91%が尿から、6%が胆汁から回収された。(参照61)

また、ヒトにおいてDONのグルクロン酸抱合体が尿中に排泄されることが確認されている。(参照62)

⑥ 卵及び乳汁への移行

ニワトリに ^{14}C -DON 2.2 mg(1.3~1.7 mg/kg体重の用量に相当)を単回経口投与した結果、投与から 24 時間以内の初回卵に含まれていた ^{14}C -DONの最大量は投与量の 0.087%であった(卵 1 個あたり ^{14}C -DON 1.9 μg に相当)。6 日間の反復経口投与後の卵 1 個あたりの ^{14}C -DONの最大量は、1 日投与量の 0.19%であった(卵 1 個あたり ^{14}C -DON 4.2 μg に相当)。(参照63)

ニワトリに ^{14}C -DONを 5.5 mg/kg飼料の濃度で 65 日間混餌投与した試験では、卵中の ^{14}C -DONの蓄積量は増加しなかった。卵に含まれる ^{14}C -DONは 8 日間の投与後に最大に達し(60 gの卵 1 個あたりDON又は代謝物 1.7 μg に相当)、その後数週間で徐々に減少した。(参照64)

雌のヒツジに ^{14}C -DONを 4 mg/kg体重の用量で静脈内投与し、48 時間にわたって乳汁中への移行を測定した結果、回収率は投与量の 0.25%未満であった。乳汁中のDONの最大濃度は 61 ng/mL(抱合体及び非抱合体の比は約 2 : 1)、脱エポキシ化体の最大濃度は 1,220 ng/mLであった(抱合体及び非抱合体の比は約 3 : 1 ~ 5 : 1)。(参照61)

DON 920 mgを単回経口投与したウシから 1 日 2 回採取された乳汁において、遊離型及び抱合体型のDONが低濃度で認められた(最大濃度 4 ng/mL)。(参照50)

初産分娩後で泌乳 13~22 週のホルスタイン種雌牛について、飼料中のDONが乳量に及ぼす影響並びにDON及びその脱エポキシ化体の乳汁中への移行が 10 週間にわたって調べられた。DONの投与量(1 日あたりの摂取量がそれぞれ 0.001、0.085 及び 0.21 mg/kg体重)は摂餌量及び総乳量に影響しなかったが、DONを投与した 2 群において乳脂肪の含有率及び総量が減少した。乳汁中へのDON及び脱エポキシ化体の移行は認められなかった(検出限界 5 ng/mL)。(参照65)

乳牛にDONを 8.21 mg/kg乾燥重量及びゼアラレノン(ZEN)を 0.09 mg/kg乾燥重量の濃度で混餌投与した試験では、DON及び脱エポキシ化DONの乳汁中への移行率(投与量に対する乳汁中への排泄割合)はそれぞれ 0.0001~0.0002 及び 0.0004~0.0024 であった。(参照42)

ホルスタイン種雌牛にDONを 5.3 mg/kg乾燥重量の濃度で 11 週間又は 4.4 あるいは 4.6 mg/kg乾燥重量の濃度で 18 週間にわたり混餌投与した結果、乳汁中にはDONは検出されなかったが、脱エポキシ化体が乳 1 kgにつき検出限界以下~3.2 μg 検出された。乳汁中への移行率は 0.0001~0.0011 と無視できるレベルであった。(参照66)

(2) 酵素及び他の生化学パラメータへの影響

雄のNMRIマウスへの 6 週間混餌投与試験において、DON 10 mg/kg含有飼料投与群(1.4 mg/kg体重に相当)で体重増加率が有意($p<0.01$)に低下した。投与期間終了時の摘出灌流空腸を使った*in vitro*の吸収試験では、水、ロイシン、トリプトファン及び鉄の吸収への影響は認められなかったが、DON 10 mg/kg含有飼料投与群においてグルコース移行率のわずかな減少が認められた($p<0.05$)。さらに空腸における5-メチルテトラヒドロ葉酸の移行率及び組織蓄積率が最大 50%減少した。DON 10 mg/kg含有飼料摂取群における肝臓のマンガン及びモリブデン含有率が低かった。(参照67)

8~10 週齢の雄のラットから摘出した脾臓の切片を用いた試験では、タンパク質及びDNAの合成阻害を引き起こす最小濃度が 1,000 ng/mLであった(阻害率はそれぞれ 72%及び 53%)。一方、同じ濃度でRNA合成は促進された。(参照68)

DONは、*in vivo*及び*in vitro*の試験でニワトリ小腸でのグルコース及びアミノ酸の取り込みをNa⁺/D-グルコース共輸送体及びNa⁺/アミノ酸共輸送体を阻害することにより抑制した。(参照69、70、71)

雄のWistarラットに1 mg/kg体重でDONを1日1回、3日間皮下投与した結果、血中インスリン、グルコース及び遊離脂肪酸が増加した。また、筋肉中のグリコーゲンの沈着が増加し、トリグリセライドが減少した。(参照72)

ほとんどのトリコテセンがタンパク質の合成を阻害する。この阻害には、C-9及びC-10位の不飽和結合並びに12,13-エポキシ環を必要とし、その阻害力価は置換基によって異なる。トリコテセンは真核細胞リボソームの60Sサブユニットに結合し、ペプチジルトランスフェラーゼ活性を阻害する。C-4位に置換基を持たないDONはペプチド鎖伸長を阻害する(参照73、74)。タンパク質合成の阻害は、DONを含むトリコテセンの主要な毒性作用と考えられる(参照75)。DONの*in vitro*での毒性は、T-2トキシンの約100分の1である。脂溶性の違いなどのため、DONの*in vivo*での毒性は、*in vitro*でのタンパク質合成に対する作用に基づいて予想される毒性よりも強くなると考えられる(参照75、76)。

培養細胞に対するDONの細胞毒性を細胞増殖や活性の測定に用いる試薬であるMTTを用いた試験によって比較した結果、CHO-K1細胞(チャイニーズハムスター卵巣由来株化細胞)、V79細胞(チャイニーズハムスター肺由来株化細胞)、C5-O細胞(BALB/cマウスメラノサイト由来株化細胞)、Caco-2細胞(ヒト消化管由来株化細胞)、HepG2細胞(ヒト肝臓由来株化細胞)の順に感受性が高く、48時間暴露後の50%細胞増殖を阻害する濃度(Inhibition Concentration 50%, IC₅₀)は各々0.27、0.49、0.54、1.02及び8.36 µg/mLであった。(参照77)

ラット肝初代細胞を10~2,500 ng/mLのDONで24時間暴露した後、4時間培養した結果、乳酸デヒドロゲナーゼ、ALT及びASTが増加し、細胞生存率が減少した。MTTアッセイによるIC₅₀値は1,200 ng/mLであった。また、10 ng/mL以上の濃度で形態的傷害が認められた。細胞傷害作用は用量依存的で、閾値は50 ng/mLであった。(参照78)

HuH-6KK細胞(ヒト肝臓由来株化細胞)を、DON、アセチル化NIV(AcNIV)及びNIVを各0.15 mg/L含有する無血清培地で培養した結果、細胞増殖が抑制された。MTTアッセイにおけるDONのIC₅₀値は1.1 mg/Lであった。(参照79、80)

K562細胞(ヒト赤白血病由来株化細胞)を用いてDON及びDONのグルクロン酸抱合体の細胞毒性について、細胞増殖や活性の測定に用いる試薬であるMTSを用いた生物活性測定法によって比較した結果、DON1.31 µMで50%細胞数(活性)阻害を観測したが、グルクロン酸抱合されたDONでは270 µMまで有意な細胞毒性は認められなかった。(参照81)

3T3細胞(マウス皮膚由来株化細胞)を用いてDON、3-AcDON、15-AcDON及び脱エポキシ化DONの細胞増殖への影響を5-ブromo-2'-デオキシウリジン(BrdU)取り込みにより調べた結果、IC₅₀値はそれぞれ1.50±0.34 mM(444±101 ng/mL)、14.4±1.59 mM(4,890±537 ng/mL)、1.51±0.24 mM(510±80 ng/mL)及び83.0±8.77 mM(23,300±2,460 ng/mL)であった。(参照82)

DON(10~100 µM)はJ774A.1細胞(マウスマクロファージ様株化細胞)に濃度依

存的にアポトーシスを誘導し、培養72時間におけるIC₅₀値は、16.8±0.2 µMであった。(参照83)

また、ブタ腎臓細胞を用いてDONとブタ腸内容物を培養して得られた脱エポキシ化DONの細胞毒性をMTTアッセイにより検討した結果、DONの脱エポキシ化は細胞毒性の減少と相関した。(参照36)

以上より、DONは、動物種及び用量によって差があるものの、主に脱エポキシ化及びグルクロン酸抱合体化により、毒性が低い誘導体に変換・代謝され、元のDONとともに、尿及び糞便中に排泄される。(図2)

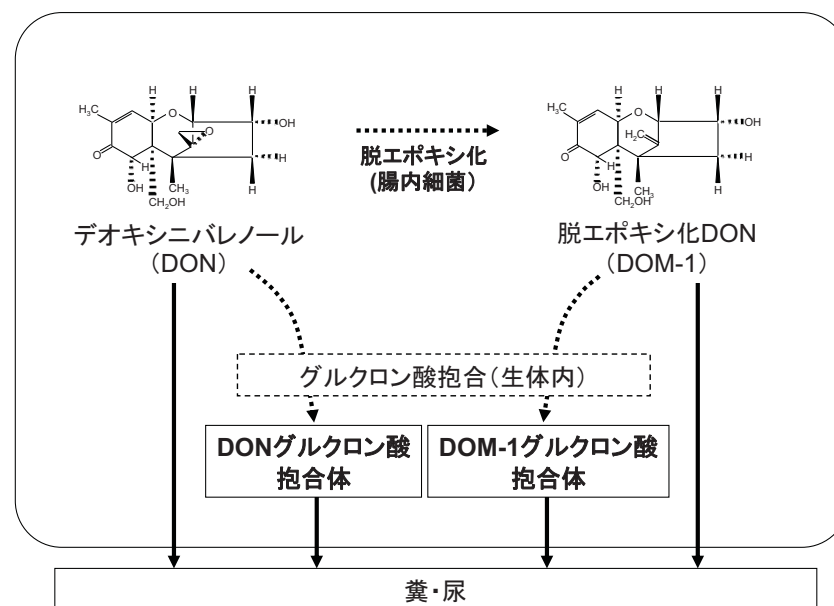


図2 主なデオキシニバレノール(DON)の変換・代謝の概要

B. ニバレノール (NIV)

(1) 吸収、分布、代謝、排泄

① 消化管内における脱エポキシ化体への変換

NIVは腸内細菌叢により脱エポキシ化され、毒性の低い誘導体に変換されることが知られている。

NIVをブタ糞便とともに*in vitro*で嫌氣的に培養した結果、脱エポキシ化体に変換された。また、脱エポキシ化能のないブタの畜舎に脱エポキシ化能を有する糞

便を散布すると、1週間後にはブタ糞便は脱エポキシ化能を獲得した。(参照40)

NIVを投与する前のブタの糞便をNIVとともに*in vitro*で嫌気培養したところ、NIVの脱エポキシ化体は生成しなかった。一方、ブタに2.5又は5.0 mg/kg飼料の濃度でNIVを1週間にわたり混餌投与した結果、腸内細菌叢がNIVを脱エポキシ化する能力を獲得した。これらの動物の糞便をDONと培養したところ、*in vitro*でDONの脱エポキシ化体を生成することができた。また、NIVとウシ第一胃液とを*in vitro*で嫌気培養した結果、約80%が脱エポキシ化された。(参照41)

② 吸収

トリチウム標識したNIVとAcNIVをそれぞれ20及び18 µg/kg体重の用量で、雌のICRマウスに強制経口投与したところ、NIVは60分後に、AcNIVは30分後に血漿中濃度が最大に達した。AcNIV投与群の血漿中最大濃度とAUCは、NIV投与群と比較してそれぞれ5及び10倍量であった。AcNIVは吸収された後、肝臓や腎臓で速やかにNIVに代謝された。(参照84)

ブタに0.05 mg/kg体重の用量でNIVを1日2回混餌投与し、肝門脈及び腸間膜動脈末梢部のカテーテルを通じて血液検体を採取したところ、NIVは腸から吸収され、初回サンプリング時点の投与20分後からNIVが検出された。投与7.5時間後までに、投与量の11~48%が吸収され、血漿中濃度は投与後2.5~4.5時間で最大に達した。(参照85)

AcNIVを2.2 mg/kg体重の用量でブロイラー及びアヒルに静脈内又は経口投与し血中濃度を測定したところ、静脈内投与では投与後直ちにNIVが認められ20分後まで高い値であった。また、経口投与では投与10分後にAcNIV及びNIVの血中濃度は最大に達し、大部分のAcNIVはNIVに直ちに変換されていた。経口投与でのAcNIVのバイオアベイラビリティ⁵はブロイラーで9.8%、アヒルで19.5%であった。(参照86)

健常ブタの消化管(胃、十二指腸、空腸及び回腸)の*in vitro*実験モデルを用いて、NIVの吸収を調べたところ、大半が空腸部分で吸収された。(参照45)

ニワトリの腸内細菌叢によるトリコセシンの分解を*in vitro*で検討した試験において、NIVは脱エポキシ化され、AcNIVは主に脱アセチル化された。(参照43)

Caco-2細胞を用いた*in vitro*の実験では、NIVの基底-先端への輸送はエネルギー依存型であり、先端-基底側への輸送は単純拡散であることが示された。(参照87)

③ 分布

トリチウム標識したNIVとAcNIVを妊娠17日目のICRマウスに、それぞれ40及び43 mg/kg体重の用量で強制経口投与した後、6及び24時間後に測定を行っ

た。母動物では、投与6及び24時間後ともに、血漿、肝臓、腎臓、胎盤に分布が見られた。胎児マウスにおいては肝臓及び腎臓を含む全臓器に6時間後から放射活性が認められ、レベルは母動物と同程度であった。(参照88)

④ 生体内における代謝、排泄

ウサギ又はラットの肝臓ミクロソーム分画を用いた試験では、NIVの代謝は認められなかった。(参照57)

トリチウム標識したNIVとAcNIVをそれぞれ20及び18 µg/kg体重の用量で、雌のICRマウスに強制経口投与した試験では、投与48時間後で、AcNIV投与マウスでは主に尿を介して放射性同位体が排泄されたが、NIV投与マウスでは主に糞便を介しての排泄であった。(参照84)

雄のWistarラットに2~3日の間隔で5 mg/kg体重の用量のNIVを計12回経口投与した結果、投与したNIVの80%は脱エポキシ化NIVとして糞便中に排泄され、1%は尿中に排泄された。投与したNIVの7%は糞便中に、1%は尿中に未変化体として検出された。(参照89)

ブタに0.05 mg/kg体重の用量でNIVを1日2回混餌投与した結果、NIVは主に糞便中に排泄された。血漿中、尿中、糞便中においてNIVの代謝産物はグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、脱エポキシ化NIVのいずれも認められなかった。(参照85)

雌ニワトリにNIVを1、3及び5 mg/kg飼料の濃度で50日間混餌投与した結果、肝臓及び胆汁中に痕跡量の未変化体NIVが認められた。また、糞便中にNIV及び脱エポキシ化NIVが摂取量の最大10%排泄された。(参照90)

⑤ 卵及び乳汁への移行

トリチウム標識したNIVとAcNIVを授乳期のICRマウスに、それぞれ40及び43 mg/kg体重の用量で強制経口投与した後、6及び24時間後に測定を行った結果、母動物の乳汁から放射活性が検出された。また、哺乳マウスの肝臓及び腎臓からも放射活性が検出された。非ラベル化物質の分析から、AcNIVは主に母動物の体内でNIVに変換された後、胎児及び哺乳マウスに移行するものと考えられた。(参照88)

(2) 酵素及び他の生化学パラメータへの影響

NIVはHela細胞(ヒト子宮由来株化細胞)の増殖を0.5 µg/mLの濃度で完全に阻害した。また、NIV 5 µg/mLでは、タンパク合成及びDNA合成をほぼ完全に阻害したが、RNA合成はほとんど阻害しなかった。(参照91)

HeLa細胞に、NIVを15 µg/mLの用量で1分間作用させた結果、RNA合成阻害は認められなかったが、ポリリボソームの分解を引き起こした(参照92)。また、その他ヒト由来細胞(子宮癌、胎児腎臓及びリンパ球)に対しても増殖阻害が認め

⁵ 投与量に対する循環血液中における未変化体の総量の割合で示される。

られ、そのIC₅₀値は0.3~1.0 µg/mLであった(参照93)。

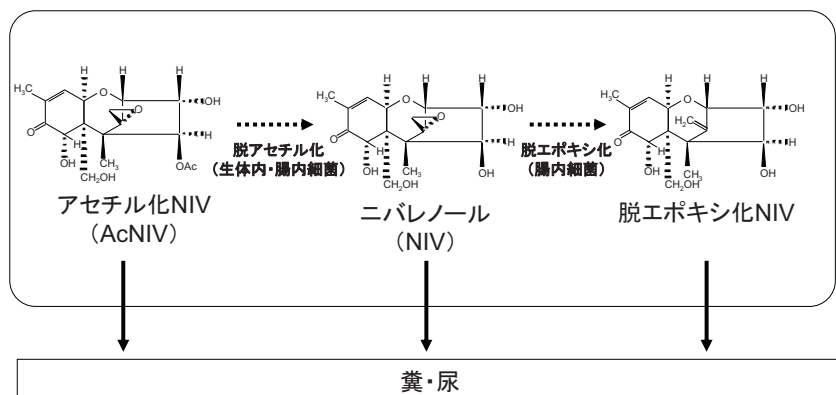
ウサギの網状赤血球にNIVを作用させた結果、タンパク質合成を阻害し、IC₅₀値は6 µg/mLであった。また、ポリフェニルアラニンの合成阻害でのIC₅₀値は0.5 µg/mLであったことから、リボゾームレベルでタンパク質合成を阻害することが考えられた。(参照94) NIVはエールリッヒ腹水腫瘍細胞におけるタンパク質合成(IC₅₀、6 µg/mL)及びDNA合成(IC₅₀>10 µg/mL)を阻害した。(参照95)

NIV(10~100 µM)はJ774A.1細胞に濃度依存的にアポトーシスを誘導し、培養72時間におけるIC₅₀値は、11.2±0.8 µMであった。(参照83)

3T3細胞を用いてNIV、4-AcNIV及び脱エポキシ化NIVの細胞増殖への影響をBrdU取り込みにより調べた結果、IC₅₀値はそれぞれ1.19±0.06 mM(373±20 ng/mL)、0.72±0.04 mM(255±13 ng/mL)、64.2±3.14 mM(19,030±930 ng/mL)であった。(参照82)

NIVを0.014、0.071、0.355、1.774及び8.87 mg/kg体重の用量で週3回、4週間にわたって雄のC57B16マウスに経口投与した結果、ウエスタンブロット法による解析ではP450 1a、2b、2c、3a及び4aは変化しなかった。(参照96)

以上より、NIVは、動物種及び用量によって差があるものの、主に腸内細菌叢による脱エポキシ化により、毒性が低い誘導体に変換される。この誘導体は、変換されていない元のNIVとともに、尿及び糞便中に排泄される。また、AcNIVは主に脱アセチル化されてNIVに変換・代謝される。(図3)



2. 実験動物等における毒性

毒性データのとりまとめにあたっては、DON又はNIVそれぞれを投与したときの特異的な毒性所見を明らかにするため、基本的に精製物を投与したデータを用い、

他の毒素が混入している可能性のある自然汚染飼料等を投与した実験については、必要に応じて参考とした。また、今回の評価は食品中のDON及びNIVに関する評価であることから、経口投与のデータを中心にとりまとめた。

A. デオキシニバレノール(DON)

(1) 急性毒性

DONの経口投与による半数致死量(LD₅₀)を表3に示した。経口単回投与によるDONの毒性所見としては、消化管、リンパ組織への障害、また、嘔吐作用が特徴である。

表3 デオキシニバレノール(DON)の急性経口毒性試験におけるLD₅₀値

動物種及び系統	投与物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照 文献
マウス、DDY、雄、6週齢	精製 DON	46	97
マウス、B6C3F1、雌、離乳後	精製 DON	78	98
ニワトリ、雄、1日齢	精製 DON	140	99

経口LD₅₀値は、マウスに精製DONを投与したとき46(参照97)及び78 mg/kg体重(参照98)と報告されており、消化管出血壊死、骨髄、腎臓の壊死などが顕著であった。

B6C3F1マウス(1群雌3匹)の単回経口投与の実験では、100 mg/kg体重の用量で、消化管、骨髄とリンパ組織の広範な壊死が報告されており(参照98)、DDYマウス(1群雌10匹)を用いた実験では、32 mg/kg体重以上の投与で、胃底部出血、くも膜下出血及び睾丸充血が認められている(参照97)。

ブタの単回投与の実験では、0.4 mg/kg体重のDON投与により、十二指腸(粘膜充血・水腫)、空腸(絨毛の充血、好酸球浸潤)、リンパ嚢(リンパ嚢拡張)、回腸(リンパ嚢拡張)、肝臓(肝細胞空胞変性・壊死、充血)に影響がみられた。(参照100)

実験動物におけるDONの投与による嘔吐を表4に整理した。静脈内及び腹腔内投与であっても経口投与と同レベルの用量で嘔吐が見られることから、嘔吐作用は神経系を介したものと考えられる。

表4 デオキシニバレノール(DON)を投与した実験動物における嘔吐のまとめ

動物種等	投与方法 (溶媒)、 期間	投与物質	投与量	所見	ED ₅₀ (mg/kg 体重)	嘔吐が認められた 最小投与量(mg/kg 体重)	嘔吐が認められな かった最大投与量 (mg/kg 体重)	参照 文献
ブタ、雑種、 9~10 kg (1群3~6頭)	強制経口 (水)、単回	精製 DON	0、0.075、0.1、 0.2、0.4 mg/kg 体重	・0.1 mg/kg 体重では、6 頭中 1 頭が投与後 82 分で 1 回嘔吐 ・0.2 mg/kg 体重では 3 頭中 2 頭が投与後平均 68.5 分で嘔吐 ・0.4 mg/kg 体重では 3 頭すべ てが平均 59 分後に嘔吐		0.1	0.075	101
	腹腔内投 与、単回	精製 DON	0、0.025、0.05、 0.075、0.1、0.2 mg/kg 体重	・0.05 mg/kg 体重で 3 頭中 2 頭が嘔吐 ・0.075 mg/kg 体重以上では 3 頭すべてが嘔吐		0.05	0.025	
ブタ、ヨーク シャー、10 ~15 kg (1群3頭)	強制経口 (生理食塩 水)、単回	精製 DON	0、0.025、0.05、 0.075、0.1、0.2 mg/kg 体重	・0.05 mg/kg 体重で 3 頭中 1 頭が投与後 56 分で嘔吐、14 分間継続 ・0.075、0.1 mg/kg 体重では 嘔吐なし ・0.2 mg/kg 体重では 3 頭すべ てが平均 19.3 分後に嘔吐、 平均 16.3 分間継続		0.05	0.025	102
	腹腔内投与 (生理食塩 水)、単回	精製 DON	0、0.025、0.05、 0.075、0.1、0.2 mg/kg 体重	・0.05 mg/kg 体重で 3 頭中 1 頭が嘔吐 ・0.075、0.1 mg/kg 体重で 3 頭すべてが嘔吐 ・0.2 mg/kg 体重で 3 頭中 2 頭が嘔吐		0.05	0.025	
	強制経口 (生理食塩 水)、単回	精製 15-AcDON	0、0.025、0.05、 0.075、0.1、0.2 mg/kg 体重	・0.075 mg/kg 体重で 3 頭中 1 頭が嘔吐 ・0.1 mg/kg 体重では嘔吐なし ・0.2 mg/kg 体重で 3 頭中 2 頭が嘔吐		0.075	0.05	
	腹腔内投与 (生理食塩 水)、単回	精製 15-AcDON	0、0.025、0.05、 0.075、0.1、0.2 mg/kg 体重	・0.075 mg/kg 体重以上で 3 頭すべてが嘔吐		0.075	0.05	
ブタ、ヨーク シャー、6~8 週齢、15~ 20 kg (1群4~6頭)	胃内投与 (DMSO)、 絶食 4 時間 後、単回	精製 DON			0.075			103
	静脈内投 与、単回	精製 DON			0.02			
ブタ、ヨーク シャー、去勢 雄、8~12 週 齢、15~ 20 kg (1群 2~4頭)	胃内投与 (生理食塩 水)、30 分 おきに 6 回 投与	精製 DON	0、0.03 mg/kg 体重	・嘔吐なし			0.03	104

	静脈内投与 (生理食塩 水)、30 分 おきに 6 回 投与	精製 DON	0、0.01 mg/kg 体重	・嘔吐なし			0.01	
ブタ、ヨーク シャー、去勢 雄、8~12 週 齢、15~ 20 kg (1群2~4頭)	胃内投与 (生理食塩 水)、単回	精製 DON	0、0.03、0.3 mg/kg 体重	・0.3 mg/kg 体重で 4 頭すべて が 15 分以内に嘔吐		0.3	0.03	105
	静脈内投与 (生理食塩 水)、単回	精製 DON	0、0.01、 0.1mg/kg 体重	・0.1 mg/kg 体重で 4 頭すべて が 15 分以内に嘔吐		0.1	0.01	
ブタ、雑種、 20 kg (1群4頭)	混餌、4日	精製 DON	0、3.6、7.2、 40 mg/kg 飼料	・嘔吐なし				101
ブタ、ヨーク シャー、去勢 雄、9~10 週 齢、27.5 kg (1群3頭)	混餌、49日	精製 DON	0、4.7 mg/kg 飼料 (0.19 mg/kg 体重/日*)	・嘔吐なし			0.19*	106
ブタ、7.5 kg (1群4頭)	混餌、4日	人工汚染ト ウモロコシ	0、44.4、97.2、 124.9、227.5 mg/kg 飼料	・44.4 mg/kg 飼料で 4 頭中 2 頭が嘔吐				107
				・97.2 mg/kg 飼料で 4 頭中 1 頭が嘔吐				
				・124.9 mg/kg 飼料で 4 頭中 4 頭が嘔吐 ・227.5 mg/kg 飼料で 4 頭中 3 頭が嘔吐				
ブタ、8.4 kg (1群4頭)	混餌、11日	人工汚染ト ウモロコシ	0、9.0、19.7、 33.5、43.4 mg/kg 飼料	・19.7 mg/kg 飼料以上で 1 日 目に嘔吐			0.8*	
ブタ、7.1 kg (1群3頭)	混餌、21日	人工汚染ト ウモロコシ	0、1.34、2.55、 5.12、6.39、 7.83、8.63、11.9 mg/kg 飼料	・嘔吐なし			0.6*	
ブタ、ヨーク シャー、去勢 雄及び未経 産雌、34~ 39 kg (1群雌雄各5 頭)	混餌、5週	人工汚染ト ウモロコシ 又は自然汚 染小麦	0、5.08、14.5 mg/kg 飼料(0 、0.2、0.42 mg/kg 体重/日)	・嘔吐なし			0.42	108
ブタ、74 kg (1群雌64頭)	混餌、35日	汚染小麦	0、5 mg/kg 飼 料	・嘔吐なし				109
ブタ、離乳 後、7.7 kg (1群雄雌各8 頭)	混餌、3週	汚染小麦	0、0.9、2.0、 2.8 mg/kg 飼料	・嘔吐なし				110
ブタ、 23-27 kg (1群15頭)	混餌、9週	自然汚染ト ウモロコシ	1、5mg/kg 飼料	・5 mg/kg 飼料で嘔吐				111
イヌ、6ヶ月、 2~3 kg (1群5~7頭)	皮下投与、 単回	精製 DON	0、0.025、0.1、 0.2、0.5、1.0、 2.0、3.8 mg/kg 体重	・0.1~0.2 mg/kg 体重で投与 十数分後に嘔吐 ・1~2 mg/kg 体重で投与数分 後に嘔吐		0.10	0.025	97

イヌ、ビーグル又はブリタニー、1～7歳、15～20 kg (1群 2～14頭)	混餌、14日	自然汚染小麦	0、1、2、4、6、8、10 mg/kg 飼料(0、0.075、0.15、0.3、0.45、0.6、0.75 mg/kg 体重/日*)	・8 mg/kg 飼料以上で嘔吐	0.6*	0.45*	112
ネコ、アメリカンショートヘア、1～9歳、2～4 kg (1群 2～8頭)	混餌、14日	自然汚染小麦	0、1、2、4、6、8、10 mg/kg 飼料(0、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5 mg/kg 体重/日*)	・4 mg/kg 飼料で2頭中1頭が嘔吐 ・6、8 mg/kg 飼料では嘔吐なし ・10 mg/kg 飼料で8頭中4頭が嘔吐	0.2*	0.1*	112

*: JECFA による換算値

ブタへの単回強制経口投与の場合、最小嘔吐用量は 0.05～0.1 mg/kg 体重であった。一方、混餌投与では 0.19～0.6 mg/kg 体重/日の用量まで嘔吐は認められていない。また、イヌでは精製DONの 0.1 mg/kg 体重の皮下投与で嘔吐が認められたが、混餌投与では 0.45 mg/kg 体重/日の用量まで嘔吐は認められていない(参照97、参照112)。ヒツジ及びブタに 1.0 mg/kg 体重の用量を静脈内投与後、DONは、脳せき髄液中に検出された。ブタではヒツジの約 2.5 倍の毒素が脳せき髄液に達することが示された(参照113)。セロトニン (5HT₃: 5-hydroxytryptamine, type3) 受容体拮抗薬の投与により、DONによるブタにおける嘔吐が抑制されたという報告がある(参照103)。また、げっ歯類で 5HT₃ 受容体を介した小腸運動の抑制作用が報告されており、胃の弛緩や胃内容排泄遅延が認められている。(参照114)。

(2) 亜急性毒性試験

表 5 にDONの投与による亜急性毒性試験の結果を示した。

表 5 精製デオキシニパレノール (DON) の経口又は混餌投与による亜急性毒性試験の結果

動物種等	投与期間	投与量		所見	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	備考	参考文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス、BALB/c、4～6週齢 (1群雄 4匹)	7日	0、2.5、5、10、20、50	0、0.35、0.67、1.3、2.7、6.5	・2.5 mg/kg 飼料以上で摂餌量減少 ・10 mg/kg 飼料以上で体重増加率、胸腺重量の減少	1.3	0.67	指標体重減少	115
	30日	0、10～20		・2～3週投与で4匹中3匹に石灰化を伴う心内膜炎病巣				
マウス、ICR、3週齢 (1群雌雄各10匹)	14日	0、2、4、8	(雌)0、0.37、0.76、1.49 (雄)0、0.41、0.81、1.59	・8 mg/kg 飼料で摂餌量減少 ・2 mg/kg 飼料以上で体重増加率の減少(雄)、赤血球数の減少	0.37			116

マウス、ICR、3週齢 (1群雌 10～12匹)	14日	0、8、12、16	0、1.2、1.8、2.4	・体重増加率及び摂餌量の用量依存的な減少	1.2			117
		0、4、8	0、0.6、1.2	・4 mg/kg 飼料以上で体重増加抑制	0.6			
マウス、Swiss-Webster、離乳後 (1群雄 24匹)	35日		0、0.75、2.5、7.5	・試験期間内に 7.5 mg/kg 体重/日投与群では 24 匹中 23 匹死亡 ・2.5 mg/kg 体重/日投与群では 24 匹中 12 匹死亡 ・2.5 mg/kg 体重/日以上で脾臓・胸腺・リンパ節・消化管の変化 ・0.75 mg/kg 体重/日以上で体重及び摂餌量減少	0.75			118
マウス、NMRI、18g (1群雄 10匹)	42日	0.1、1、10	0.014、0.14、1.4*	・10 mg/kg 飼料で体重増加抑制、栄養素取り込み障害	1.4*	0.14*		67
マウス、B6C3F、離乳後 (1群雌 8匹)	56日	0、0.5、2、5、10、25	0、0.07、0.28、0.7、1.4、3.5*	・2 mg/kg 飼料で体重増加抑制、肝臓重量、腎臓重量の減少	0.28*	0.07*		119
ラット、Sprague-Dawley、離乳後 (1群雌雄各 25匹)	60日		0、0.25、0.5、1	・雌 0.25 mg/kg 体重/日以上及び雄 1 mg/kg 体重/日で体重増加率及び摂餌量減少 ・1 mg/kg 体重/日で空腸及び脾臓のチミジン取り込み率減少	0.25			120
ラット、Sprague-Dawley、190-210g (1群雄 10匹)	90日	0、20	0、1*	・飼料効率減少	1*			121
ブタ、ヨークシャー、10～13kg (1群去勢雄 6頭)	32日	0、1、3	0、0.08、0.24*	・3 mg/kg 飼料で摂餌量及び体重増加率の減少並びに血漿中α-グロブリン及びコレステロール減少	0.24*	0.08*		122
ブタ、ヨークシャー、27.5 kg (1群去勢雄 3頭)	7週	0、4.7	0、0.19*	・摂餌量減少(29%)、体重増加率減少(27%)	0.19*			106
ブタ、10 kg (1群雌 9頭)	8週	0、0.3、0.6、1.2	0、0.012、0.024、0.048*	・体重増加率減少なし		0.048*		123

ブタ, 60 kg (1 群 3~6 頭)	90 日	0, 1	0, 0.04*	・体重増加率減少なし ・臨床的影響なし ・腎臓にリンパ球浸潤や尿管上皮の変性などあり(統計学的に有意でない)		0.04*		124
ブタ, ヨークシャー, 12~15 週 齢 (1 群雄 5 頭)	2~3 週	0, 6 mg/kg DON +2 mg/kg 15-AcDON 又 は 3-AcDON		・6 mg/kg 飼料 DON で摂餌量及び体重増加率の減少 ・DON とその他のトリコピセン類との間に重大な複合作用は認められなかった			精製 DON と 15-AcDON 又 は 3-AcDON との複合作用 なし	125
ブタ, 9.8 kg(1 群 雌 9 頭)	8 週	0, 0.3, 0.6, 1.2		・摂餌量及び体重増加率は影響なし ・ASAT の増加傾向				126
シチメンチ ヨウのヒ ナ, 1 日齢 (1 群雌 24 羽)	21 日	0, 20	0, 1.6*	・摂餌量、体重増加率、血液学的、大部分の血清パラメータ、組織検査所見、心臓重量及び腎臓重量への影響なし ・血清中カルシウム減少	1.6*		トウモロコシ で培養した半 精製 DON	127
アカゲザル (1 群 1~2 頭)	14 日		1, 5	・1 mg/kg 体重/日以上で血小板数の減少、血小板の付着能の減少、フィブリノゲン濃度減少	1			128

*: JECFA による換算値

① マウス

BALB/cマウス(1 群雄 4 匹)に、0、2.5、5、10、20 又は 50 mg/kg飼料(0、0.35、0.67、1.3、2.7 又は 6.5 mg/kg体重/日に相当)のDONを 7 日間混餌投与した結果、すべてのDON投与群で摂餌量減少、10 mg/kg飼料以上の投与群で体重減少及び胸腺重量減少が認められた。また、10~20 mg/kg飼料のDONを 2~3 週投与した結果、4 匹中 3 匹に石灰化を伴う心膜炎病巣が認められた。LOAELは 10 mg/kg飼料(1.3 mg/kg体重/日)、NOAELは 5 mg/kg飼料(0.67 mg/kg体重/日)であった。(参照115)

ICRマウス(1 群雌雄各 10 匹)に 0、2、4 又は 8 mg/kg飼料のDONを 14 日間投与したところ、8 mg/kg飼料投与群で最初の 7 日間、後半の 7 日間とも特に雄の摂餌量が有意に減少した。2 mg/kg飼料以上の投与群の雄の体重増加率が初期に減少したが、後半の 2 週目では 8 mg/kg飼料投与群のみが減少した。また、DON投与群で赤血球数の有意な減少が認められた。(参照116)

ICRマウス(1 群雌雄各 10~12 匹)にDONを 0、4、8、12 又は 16 mg/kg飼料で 14 日間混餌投与した結果、8 mg/kg飼料以上の投与群で摂餌量の減少が、全ての投与群で体重増加抑制が認められた。(参照117)

離乳後のSwiss-Webstarマウス(1 群雄 24 匹)に、0、0.75、2.5 又は 7.5 mg/kg

体重/日のDONを 35 日間強制経口投与する反復投与毒性試験が実施された。高用量の 2 群では試験中にほとんどのマウスが死亡した。2.5 mg/kg体重/日投与群で、胸腺細胞減少、脾臓におけるリンパ球と髄外造血の減少及び胃粘膜腺の拡張と小腸陰窩上皮壊死が認められ、骨髄(網状赤血球及び赤血球造血増加)及び血液学的パラメータ(赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球血色素濃度の減少)にも影響が認められた。全ての投与群において、摂餌量減少、体重減少、胸腺及び心臓の相対重量の減少並びに胃の相対重量の増加が認められた。LOAELは 0.75 mg/kg体重/日であった。(参照118)

NMRIマウス(1 群雄 10 匹)に、0、0.1、1 又は 10 mg/kg飼料のDONを 6 週間混餌投与した結果、体重増加は 10 mg/kg飼料のDONを与えた群で有意に減少した。(参照67)

B6C3F1 マウス(1 群雌 8 匹)に、0、0.5、2、5、10 又は 25 mg/kg飼料のDONを 56 日間混餌投与する反復投与毒性試験が実施された。2 mg/kg飼料以上の投与群で体重増加率の減少が認められた。胸腺、脾臓、肝臓、腎臓及び脳の重量が用量依存的に減少したが、組織学的変化はなかった。LOAELは 2 mg/kg飼料 (0.28 mg/kg体重/日)、NOAELは 0.5 mg/kg飼料(0.07 mg/kg体重/日、いずれもJECFAによる換算値)と考えられた。(参照119)

② ラット

Sprague-Dawleyラット(1 群雌雄各 25 匹)に、精製DON含有飼料(0、0.25、0.5 又は 1 mg/kg体重/日に相当)を 60 日間投与する反復投与毒性試験が実施された。すべての投与群の雌及び 1 mg/kg体重/日投与群の雄で、摂餌量減少による体重増加抑制が認められた。また、1 mg/kg体重/日投与群の雄において空腸及び脾臓におけるチミジン取り込み率が有意に減少した。血液学的及び骨髄パラメータ、臓器重量、並びに病理組織学的所見に有意な変化は認められなかった。雌ではLOAELは 0.25 mg/kg体重/日と考えられた。(参照120)

精製したDONを 0 又は 20 mg/kg飼料の濃度で雄のSprague-Dawleyラットに 90 日間自由摂取させたところ、有意な臨床所見は観察されなかった。DON摂取群のラットは飼料効率が低かったが、飼料忌避はなかった。最終体重はDON摂取群で減少した。(参照121)

③ ブタ

精製DON又は自然汚染トウモロコシとして、DONを 0、1 又は 3 mg/kg含む飼料を体重 10~13 kgの去勢ヨークシャーブタ(1 群雄 6 頭)に 32 日間投与する反復投与毒性試験が実施された。精製DONの推定摂取量は 0、0.08 又は 0.24 mg/kg体重/日、自然汚染DONの推定摂取量は 0、0.09 又は 0.22 mg/kg 体重/日(いずれもJECFAによる換算値)であった。汚染飼料には 3 mg/kg飼料の 15-AcDON及び 1.3 mg/kg飼料のNIVも含まれていた。DONの 3 mg/kg飼料投与群では、給餌開

始後間もなく摂餌量及び体重増加率が有意に減少した。精製DON摂取群のブタの体重増加率が数日後に回復したのに対し、自然汚染DON摂取群のブタの値は試験を通じて減少し続けた。対照群と比較してDON摂取群のブタにおける血清中α-グロブリン濃度が低値となり、高用量群でコルチゾール濃度が高かった。(参照122)

去勢ヨークシャーブタ(1群雄9頭)に精製DONを0又は4.7 mg/kg飼料で添加し7週間与えたところ、DON摂取群で摂餌量及び体重増加率が減少した。LOAELは4.7 mg/kg飼料(0.19 mg/kg体重/日、JECFAによる換算値)であった。(参照106)

0、0.3、0.6又は1.2 mg/kgの濃度でDONを含む飼料を8週間にわたってブタ(1群雌9頭)に与えたところ、飼料中のDONにより引き起こされる体重増加への有意な影響は見られなかった。NOAELは本試験の最高用量である1.2 mg/kg飼料(0.048 mg/kg体重/日、JECFAによる換算値)であった。(参照123)

DONを0又は1 mg/kg飼料含む飼料を90日間ブタ(1群3~6頭)に投与する反復投与毒性試験が実施された。病理組織学的検査では、1 mg/kg飼料のDONにより腎臓にリンパ球浸潤や尿細管上皮の変性などが少数例に見られたが、統計学的に有意な変化ではなかった。(参照124)

ヨークシャーブタ(1群雌5頭)に精製DONを0又は6 mg/kg飼料で2~3週間混餌投与した結果、摂餌量及び体重増加率の減少傾向が認められた。(参照125)

離乳子ブタ(1群雌9頭)に精製DONを0、0.3、0.6又は1.2 mg/kg飼料で添加し8週間投与した結果、摂餌量及び体重増加率には影響が見られなかった。血中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)は、DONの用量に依存して増加傾向が認められたが、変化は軽微であり、正常の範囲内であった。(参照126)

④ シチメンチョウ

シチメンチョウ雛に生後1日齢から21日間DONを0又は20 mg/kg含む飼料を給餌した。摂餌量、体重増加率、血液学的パラメータ(平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度)、組織検査所見、心臓重量及び腎臓重量への影響はなかったものの、DON摂取によって血清中カルシウムが減少した。(参照127)

⑤ サル

アカゲザル(1群1~2頭)にDONを1、5、10、25又は50 mg/kg体重で単回経口投与及び1又は5 mg/kg体重/日で2週間反復経口投与する試験が行われた。50 mg/kg体重で単回投与された2頭のうち1頭について、投与24時間後に解剖した結果、胸膜及び心外膜での出血、脳血管の膨化、急性腸炎及びリンパ組織での壊死が認められた。残った動物について経時的に監察した結果、投与48時間後から血液凝固能の低下傾向が認められ、この凝固能の低下は投与2週間後も継続し、1.5~2ヵ月後に凝固能の正常化の傾向が認められた。反復投与試験では、

1 mg/kg体重/日以上で血小板数の減少、血小板の付着能の減少、フィブリノゲン濃度減少などの血液凝固能の減少が認められたが、血液凝固パラメータは1.5~2ヶ月後に正常化の傾向が認められた。(参照128)

(3)慢性毒性・発がん性

B6C3F1 マウスを用いた2年間の混餌投与による慢性毒性試験が行われた(表6)。雌雄各50匹からなる群にDON(純度95%超;3-AcDON及び15-AcDONを含まない)を0、1、5又は10 mg/kg含有する飼料(雄でそれぞれ0、0.1、0.5又は1.1 mg/kg体重/日、雌でそれぞれ0、0.1、0.7又は1.6 mg/kg体重/日、JECFAによる換算値)が与えられた。雌の平均1日摂餌量に変化はなかったが、雄では高用量の2群における摂餌量が有意に減少(約8%)した。5及び10mg飼料投与群の雌雄において体重が有意に減少した。5及び10 mg/kg飼料投与群の雌で血清中のIgAの増加(56%)及びIgGの増加(10%未満)が認められた。5及び10 mg/kg飼料投与群の雄において肝臓の相対重量が減少し、10 mg/kg飼料投与群では脾臓の相対重量が減少するとともに精巣の相対重量が有意に増加した。脳、脳下垂体、延髄、胸腺、眼、涙腺、ハーダー腺、鼻甲介、気管、肺、甲状腺、副腎、大動脈、肝臓、脾臓、腎臓、膵臓、唾腺、食道、胆のう、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、リンパ節、骨髄、胸骨、尿管、前立腺、精囊、精巣、乳腺、子宮、子宮頸部、卵巣、卵管、末梢神経、骨格筋及び平滑筋を組織学的に調べた結果、各臓器・組織における前腫瘍性病変及び腫瘍性病変の発生率増加は認められなかった。肝臓における前腫瘍性病変及び腫瘍性病変の発生率並びに脾ランゲルハンス島における非腫瘍性病変の発生率は用量依存的に減少し、この減少は統計学的に有意であった。肝臓における増殖性病変の減少は、この系統のマウスで知られている体重と肝細胞癌自然発生率との正の相関を反映した影響と考えられた。NOAELは飼料中の含有率で1 mg/kg飼料(0.1 mg/kg体重/日)であった。(参照129)

表6 デオキシニバレンール(DON)の慢性毒性試験結果

動物種等	投与方法、期間	投与量		所見	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	備考	参考文献
		(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)					
マウス、 B6C3F1、 22~28 日齢 (1群雌雄 各50匹)	混餌、2 年	0、1、5、 10	(雄)0、 0.1、 0.5、 1.1(雌)0、 0.1、0.7、 1.6*	・5 mg/kg飼料以上で 体重増加率減少 ・腫瘍発生率の用量依 存的な低下	0.5*	0.1*		129

*: JECFAによる換算値

(4) 生殖発生毒性

表7にDONの生殖発生毒性試験の結果を示した。

表7 デオキシニバレノール (DON) の生殖発生毒性試験結果

動物種等	投与方法(溶媒)、期間	投与量		所見	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	備考	参照文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス、Swiss Webster、離乳後(1群雄7~15匹、雌10~20匹)	混餌、30日間投与後交配		0, 0.375, 0.75, 1.5, 2	・0.375 mg/kg 体重/日で親動物の摂餌量、飲水量減少 ・1.5 mg/kg 体重/日で母動物体重減少 ・2mg/kg 体重/日で胚毒性	0.375		繁殖毒性、1世代	130
マウス、3系統(1群雄3~6匹)	混餌、90日	0, 10	0, 15*	・体重増加抑制、精巣上体尾部の重量減少	1.5*		生殖器への影響	131
マウス、Swiss Webster、30g(1群15~19匹)	食道挿管投与(水溶液)、妊娠8~11日		0, 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 15	・5 mg/kg 体重/日以上で催奇形性、胎児吸収増加 ・1 mg/kg 体重/日以上で骨格異常	1	0.5	発生毒性	132
ラット、Sprague-Dawley、雄、325-350g(1群12~15匹)	強制経口投与、6-19日		0, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0	・2.5 mg/kg 体重/日より精巣上体及び精囊の相対重量減少 ・5 mg/kg 体重/日で、前立腺相対重量、精子細胞数及び精巣上体尾部精子数の減少並びに精子尾部異常	2.5	1.0	生殖器への影響	133
ラット、Sprague-Dawley、雄190~210g、雌165g(1群雄10匹、雌25匹)	混餌、交配前雄60日、雌15日	0, 20	0, 2*	・妊娠率減少	2*		繁殖毒性	134
ラット、Sprague-Dawley、30日齢(1群雄雌各15匹)	混餌、6週間投与後交配させ妊娠期間中も投与を継続		0, 0.25, 0.5, 1	・1 mg/kg 体重/日で父動物の体重減少 ・0.25 mg/kg 体重/日より胎児の腎盂と膀胱拡張	0.25		繁殖毒性、1世代	130
ラット、F344(1群雌23匹)	混餌、20日(妊娠期間中)	0, 0.5, 2, 5	0, 0.025, 0.1, 0.25*	・催奇形性なし、繁殖毒性なし ・母動物体重減少傾向(統計学的に有意でない)		0.25*	発生毒性	135

ラット	経口投与、妊娠7~15日		0, 0.2, 1, 5, 10	・胎児毒性 ・骨化遅延	1	0.2	発生毒性	136
ラット、Sprague-Dawley、雌、201-225g(1群24匹)	強制経口投与、28日		0, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0	・1 mg/kg 体重/日から母動物の肝重量の用量依存的減少及び肝細胞の組織学的変化 ・2.5 mg/kg 体重/日以上で、胎児平均体重、頭殿長及びせき椎の骨化が低下	1.0	0.5	母動物：肝重量の用量依存的減少を指標 胎児：発育抑制を指標	137
ニュージールランド白色ウサギ、3.2kg(1群6~15匹)	混餌、妊娠0~30日	0, 7.5, 15, 30, 60, 120, 240	0, 0.3, 0.6, 1, 1.6, 1.8, 2	・胎児吸収増加 ・母動物及び胎児の体重減少	1	0.6	発生毒性	138

*: JECFAによる換算値

① マウス

Swiss Websterマウス(1群雄7~15匹、雌10~20匹)に、0, 0.375, 0.75, 1.5又は2.0 mg/kg体重/日のDONを混餌投与する生殖及び発生毒性試験が実施された。30日間の投与後にマウス(F₀)を交尾、出産させ、児動物(F_{1a})を21日齢まで検査した。F₀マウスは飼育を続け、2回目の妊娠雌は妊娠19日でと殺し、それらの胎児(F_{1b})について肉眼観察、内臓、骨格の奇形を検査した。F₀雌雄マウスでは、0.375 mg/kg体重/日以上で投与群で摂餌量、飲水量の減少が、F₀雌雄マウスでは、1.5 mg/kg体重/日投与群で体重減少が認められたが、妊娠率への影響は認められなかった。また、2.0 mg/kg体重/日投与群のF_{1a}児動物において、生存児数、生後生存数、生後体重の減少が、F_{1b}で生存胎児数、平均胎児重量の減少が認められたが、催奇形性はなかった。(参照130)

3種類の系統のマウス：IL-6KO [B6129-IL6 (tmlKopf) (IL-6 遺伝子欠損)]、WT [B6129F2(無傷IL-6 遺伝子を持つB6129-IL6の野生型)]、B6C3F1マウス(1群雄各3~6匹)にDONを0又は10 mg/kg飼料で90日間混餌投与する生殖毒性試験が実施された。DON投与群の体重は、対照群に比べて有意に減少したが、組織学的変化は認められなかった。DON投与IL-6KO及びB6C3F1マウスでは、精巣上体尾部の重量が有意に減少した。(参照131)

妊娠第8~11日のSwiss Websterマウス(1群雌15~19匹)に0, 0.5, 1, 2.5, 5, 10又は15 mg/kg体重/日のDONを強制経口投与する発生毒性試験が実施された。10又は15 mg/kg体重/日投与群における胎児吸収発生率は100%、5 mg/kg体重/日投与群では80%だった。1, 2.5及び5 mg/kg体重/日投与群では、胎児に内臓の異常が低頻度で認められた。外脳症(26%)、合指(19%)及び小脳形成不全

(93%)などの異常は主に5 mg/kg体重/日投与群で認められた。1、2.5及び5 mg/kg体重/日投与群で用量依存的な骨格異常が認められた。NOAELは、0.5 mg/kg体重/日であった。(参照132)

② ラット

Sprague-Dawleyラット(1群雌12~15匹)に0、0.5、1.0、2.5又は5.0 mg/kg体重/日の精製DONを28日間強制経口投与した。2.5 mg/kg体重/日以上投与群で体重増加及び摂餌量が有意に減少し、精巣上皮及び精囊の相対重量の有意な減少が認められた。5.0 mg/kg体重/日投与群では、前立腺相対重量、精子細胞数及び精巣上皮尾部精子数(絶対及び精巣上皮尾部グラムあたり)が有意に減少し、精子尾部異常(尾部破損)は対照群より有意に高かった。すべてのDON摂取群で血清卵胞刺激ホルモン(FSH)及び黄体刺激ホルモン(LH)濃度が投与量に依存して増加し、血清テストステロン濃度は投与量に依存して減少した。組織病理学的検査では、2.5 mg/kg体重/日以上投与群で生殖細胞変性、精子保持及び異常核形態の増加が観察された。(参照133)

精製DONを0又は20 mg/kgを含む飼料(約2 mg/kg体重/日、JECFAによる換算値)を、交配前の雄(1群10匹)及び雌(1群25匹)のSprague-Dawleyラットにそれぞれ60日間及び15日間投与する生殖毒性試験が実施された。妊娠率は、対照群で80%であるのに対し、DON投与群では50%に減少した。児動物の性別比、生存率又は同腹児の平均数及び体重は差がなかった。また、精巣及び卵巣の病理組織変化はなかった。(参照134)

Sprague-Dawleyラット(1群雌雄各15匹)に0.25、0.5又は1.0 mg/kg体重/日のDONを混餌投与する生殖発生毒性試験が実施された。混餌飼料を6週間投与後、交尾させた雌に妊娠全期間中各々の飼料投与を継続し、妊娠最終日にと殺して胎児の発生に及ぼす影響を調べた。最低用量から胎児の腎盂と膀胱に有意な拡張が認められた。そのほかの形態異常及び胎児生存数への影響はみられなかった。(参照130)

Fischer 344(F344)ラット(1群雌23匹)からなる群に、精製DON 0、0.5、2.0又は5.0 mg/kgを添加した飼料(それぞれ0、0.025、0.1又は0.25 mg/kg体重/日、JECFAによる換算値)を妊娠期間中に給餌する発生毒性試験が実施された。2.0及び5.0 mg/kg飼料投与群では、妊娠期終了時の母動物体重が軽い傾向があり、胎児及び子宮摘出後の母体体重では対照群に比べて有意に軽い結果ではあったが、いずれの投与群においても、肉眼的異常、骨格異常及び内臓異常の発生頻度については統計的に有意な影響は認められなかった。(参照135)

妊娠第7~15日にかけて、DON水溶液0、0.2、1、5又は10 mg/kg体重/日をラットに強制経口投与した結果、1 mg/kg体重/日以上の用量の群で胎児毒性(骨化遅延などの骨格異常)が認められ、NOAELは、0.2 mg/kg体重/日であった。(参照136)

妊娠第6~19日にかけてDON水溶液0、0.5、1.0、2.5又は5.0 mg/kg体重/日をSprague-Dawleyラット(1群雌24匹)に強制経口投与した結果、5 mg/kg体重/日投与群で母動物の摂餌量及び体重が有意に減少し、同腹児の52%が完全に吸収され、同腹児あたりの早期・後期死亡数の平均値は有意に増加した。また、胎児の平均体重と頭殿長の有意な減少、未熟児発生率の有意な増加並びに胎児胸骨分節、椎体、背弓、せき椎、中足骨及び中手骨の骨化の有意な低下が認められた。2.5 mg/kg体重/日投与群では、胎児平均体重、頭殿長及びせき椎の骨化が有意に低下した。母動物の肝臓相対重量比は、1.0 mg/kg体重/日以上投与群で有意に増加し、肝細胞の組織学的変化と相関があると考えられた。NOAELは母動物で0.5 mg/kg体重/日、胎児で1.0 mg/kg体重/日であった。(参照137)

③ ウサギ

ニュージーランド白色ウサギ(1群6~15匹)に、妊娠第0~30日にかけて0、0.3、0.6、1、1.6、1.8及び2 mg/kg体重/日のDONが混餌投与された。1.8及び2 mg/kg体重/日投与群における胎児吸収率は100%であり、1及び1.6 mg/kg体重/日投与群では胎児体重が減少した。これは母動物の体重及び摂餌量減少の影響であると考えられた。催奇形性は認められなかった。NOAELは0.6 mg/kg体重/日であった。(参照138)

(5) 遺伝毒性

DONの遺伝毒性試験の結果を表8にまとめた。

*Salmonella typhimurium*を用いたエームス試験では、代謝活性化系の有無にかかわらずDONは突然変異を誘発せず(参照139、140)、ラット初代肝細胞を用いた*in vitro*の不定期DNA合成試験(UDS試験)は陰性であった(参照141)。また、DONはV79細胞の*Hprt*遺伝子座の遺伝子突然変異を誘導しなかった(参照142)。

*in vitro*において、DONは染色体異常誘発作用をラット初代肝細胞(参照140)及びV79細胞(参照143、144)で誘導し、ギャップ結合での細胞間伝達を阻害した(参照145)。

DONはマウスBALB/3T3細胞の形質転換を亢進した(参照146)が、v-Ha-ras導入BALB/3T3細胞を用いた短期形質転換アッセイ系ではイオニシエーション及びプロモーション活性は認められなかった(参照147)。

雄のブロイラー(10羽)に10 mg/kg飼料のDONを17日間摂取させ、脾臓白血球を用いたコメットアッセイでは、軽微ではあるが有意なDNA損傷を誘導した。(参照148)

表 8 デオキシニパレノール (DON) の遺伝毒性試験結果

表 8-1: *in vitro* 試験

評価項目	試験系	濃度	結果	参考文献
復帰突然変異	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100 TA1535, TA1537*	0.4~400 µg/plate	陰性	139
復帰突然変異	<i>S typhimurium</i> TA98, TA100*	0.7~500 µg/plate	陰性	140
復帰突然変異	<i>E. coli</i> PQ37 による SOS*	5~500 µg/assay	陰性	140
遺伝子突然変異	チャイニーズハムスターV79細胞 <i>Hprt</i> 遺伝子**	1~3 µg/mL***	陰性	142
不定期 DNA 合成	ラット初代肝細胞	0.1~1,000 µg/mL	陰性	141
DNA 修復	<i>E. coli</i> K12(2株)	0.7~500 µg/mL	陰性	140
染色体異常	チャイニーズハムスターV79細胞	0.1~1 µg/mL	陽性 (5倍)	143
染色体異常	チャイニーズハムスターV79細胞	0.03~0.3 µg/mL	陽性 (5倍)	144
染色体異常	ラット初代肝細胞	0.001~100 µg/mL	陽性 (6倍)	140
小核形成	ラット初代肝細胞	最高 100 µg/mL	陰性	140
ギャップ結合細胞 間連絡	チャイニーズハムスターV79細胞	0.1~0.5 µg/mL	阻害	145
形質転換	BALB/3T3 マウス胚細胞	0.1~1.6 µg/mL	陽性	146
形質転換	v-Ha-ras 導入 BALB/3T3 マウス 胚細胞	0.01~0.2 µg/mL	陰性	147

*: S9 活性活性化を伴う場合と伴わない場合あり

**：肝細胞を用いた代謝活性化を伴う場合と伴わない場合あり

***: 1 µg/mL でコロニーサイズ縮小；10 µg/mL で細胞致死率 90%

表 8-2: *in vivo* 試験

評価項目	試験系	結果	参考文献
DNA 損傷(コメットア ッセイ)	ブロイラー(雄)に DON (10mg/kg 飼 料)を 17 日間投与した脾臓白血球	陽性	148

(6) その他(免疫毒性・血液毒性等)

① 免疫毒性

a. 免疫応答及び感染抵抗性への影響

表 9 に、DON の免疫応答及び感染抵抗性への影響をまとめた。DON の投与により、胸腺及び脾臓の重量減少、感染抵抗性の低下、白血球減少などが報告されている。

(a) マウス

Swiss Webster マウス(離乳後、1 群雄 12 匹)に、DON を 0、0.75、2.5 又

は 7.5 mg/kg 体重/日の濃度で、5 週間強制経口投与する免疫毒性試験が実施された。7.5 mg/kg 体重/日投与群のマウスは、3 週間以内にすべて死亡し、0.75 及び 2.5 mg/kg 体重/日投与群においては、ヒツジ赤血球に対する抗体応答が抑制され、胸腺の重量が減少した。LOAEL は 0.75 mg/kg 体重/日であった。(参照 149)

同一研究グループによる追加試験として、Swiss Webster マウス(1 群雄各 6~10 匹)に、精製 DON を 0、0.25、0.5 又は 1 mg/kg 体重/日の濃度で混餌投与する免疫毒性試験が実施された。0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で血清中 α2-グロブリン及び β-グロブリンの有意な減少が認められ、リステリア (*Listeria monocytogenes*) 感染から死亡までの時間が用量依存的に短縮した。NOAEL は 0.25 mg/kg 体重/日であった。(参照 150)

B6C3F1 マウス(1 群雌 8~11 匹)に、精製 DON を 0、5 又は 25 mg/kg 飼料で 2~3 週間混餌投与した結果、25 mg/kg 飼料投与群では、等量給餌対照群に比べてヒツジ赤血球に対するプラーク形成細胞応答が弱く、スカシガイヘモシアニンへの過敏症反応が遅延し、リステリア感染抵抗性が減少した。5 mg/kg 飼料 (1 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値) の摂取ではこれらのパラメータへの影響がなかった。NOAEL は 5 mg/kg 飼料 (1 mg/kg 体重/日) であった。(参照 151)

B6C3F1 マウス(1 群雌 8 匹)に、0、0.5、2、5、10 又は 25 mg/kg 飼料 (0、0.1、0.4、1、2 又は 5 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値) の精製 DON を 8 週間混餌投与した結果、10 mg/kg 飼料以上の投与群において白血球数が用量依存的に減少した。NOAEL は 5 mg/kg 飼料 (1 mg/kg 体重/日) であった。(参照 119)

BALB/c マウス(1 群雄 4~17 匹)に、DON を 0、2.5、5、10、20 又は 50 mg/kg 飼料 (0、0.37、0.75、1.5、3 又は 7.5 mg/kg 体重/日、JECFA による換算値) で 1~2 週間混餌投与する免疫毒性試験が実施された。10 mg/kg 飼料以上の投与群において、ヒツジ赤血球に対する応答、フィトヘマグルチニン(PHA) 及びリポ多糖類に対する脾臓リンパ球応答、PHA に対する胸腺リンパ球応答の有意な減少及び萎縮を伴う胸腺重量の減少が認められた。NOAEL は 5 mg/kg 飼料(0.75 mg/kg 体重/日)であった。(参照 152)

BALB/c マウス(1 群雄 10 匹)に、DON を 0、0.2、1 又は 3 mg/L (0、0.024、0.12 又は 0.36 mg/kg 体重/日相当) の濃度で 4 週間飲水投与することによる、*Salmonella* Enteritidis 感染に対する抵抗性の検討が行われた。14 日目にサルモネラ菌を胃内投与した結果、1 及び 3 mg/L 投与群において感染による生存率の減少が認められたが、0.2 mg/L 投与群では生存率は変わらなかった。また DON を 2 mg/L の濃度で 3 週間飲水投与したマウスで *S. Enteritidis* に対する免疫応答を検討したところ、*S. Enteritidis* に対する抵抗性が減少した。*S. Enteritidis* 特異的 IgM と遅延過敏反応の有意な減少が認められた。

LOAELは1 mg/L(0.12 mg/kg 体重/日)であった。(参照153)

BALB/cマウス(1 群雌 10 匹)にDONを0、0.2、2 又は 6 mg/kgの濃度で4 週間飲水投与した。14 日目に*S. Enteritidis*を感染させた結果、2mg/kg以上の投与群で*S. Enteritidis*感染による生存率の減少及びTNF- α 産生が増加した。0.2mg/kg投与では、TNF- α 産生は減少した。(参照154)

BALB/cマウス(1 群雌 6 匹)に0、2、5、10 又は 25 mg/kg体重のDONを単回強制経口投与し、2 時間後にレオウイルスを経鼻感染させた。3 日後の肺におけるレオウイルスL₂ RNAコピー数は、DON投与群では非投与群に比べて高く、肺におけるインターフェロン(IFN) α 、IFN- $\alpha\beta$ -レセプター及びIFN- γ -レセプターのmRNA発現が低下した。また、気管支肺胞洗浄液においてMCP-1、TNF- α 産生の増加と炎症細胞の集積がみられ、レオウイルス特異的IgAの増加が認められた。(参照155)

BALB/cマウス(1 群雌 4 匹)に、DONを0、2.5、5、10、20 又は 50 mg/kg飼料(0、0.35、0.67、1.3、2.7 又は 6.5 mg/kg 体重/日相当)で1 週間混餌投与した結果、10 mg/kg飼料以上の投与群で胸腺重量の有意な減少が認められた。胸腺重量の減少を指標としたNOAELは、5 mg/kg飼料(0.67 mg/kg体重/日)であった。(参照115)

BALB/cマウス(1 群雌 12 匹)に、DONを0 又は 2 mg/kg飼料(0.3 mg/kg体重/日)で14 日間混餌投与した後、トレッドミル上で疲労するまで運動させた結果、コンカナバリンA(Con A)刺激に対して有意な脾細胞増殖抑制を認められたのは運動を负荷せずにDONを投与したマウスのみであった。(参照156)

授乳中の同系交配Han:NMRIマウス(1 群 5~10 匹)に、DONを0 又は 12.5 mg/kg体重で単回又は 6.25 mg/kg体重/日で連続 7 日間強制経口投与した結果、DONによって乳房炎起炎菌の*Staphylococcus hyicus*及び*Mycobacterium avium*感染による病状の緩和が認められた。この作用には、血清中のIgA、IgM及びIgGの増加が関与することが示唆された。(参照157)

(b) ニワトリ

1 日齢の雌性採卵鶏(白色レグホン)のヒナ 10 羽に、0 又は 18 mg/kg飼料のDONを含有する自然汚染小麦飼料(2.25 mg/kg体重/日)を18 週間給餌した結果、DONによりニューカッスル病ワクチンに対する抗体応答が抑制された。また、1 日齢のプロイラー3 羽に、0 又は 50 mg/kgのDONを含有する飼料(6.25 mg/kg体重/日、JECFAによる換算値)を単回投与した結果、DONによるリンパ球幼若化現象の抑制が認められた。(参照158)

(c) ブタ

ノルウェーランドレースブタ(1 群雌雄各 8 頭)に、DONを0.6、1.8 又は 4.7 mg/kg含有する自然汚染エン麦飼料(0.024、0.072 又は 0.2 mg/kg体重/日、JECFAによる換算値)を9 週間混餌投与した結果、破傷風毒素に対する二次抗体応答が用量依存的に減少した。(参照159)

ブタ(1 群雄 7 頭)にDONを0 又は 0.5 mg/kg体重/日で1 週間、更に1 mg/kg体重/日で5 週間経口投与した結果、DONによるリンパ球サブセット並びに血液学的及びリンパ組織の病理組織学的な変化は認められなかった。(参照160)

ブタ(1 群去勢雄又は雌各 6 頭)に、DON汚染飼料を0、0.28、0.56 又は 0.84 mg/kg飼料で 28 日間混餌投与する免疫毒性試験が実施された。血液学的検査(白血球数、赤血球数、血小板数、好中球とリンパ球の相対数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度など)又は、血液生化学検査(陽イオン濃度、グルコース濃度、尿素濃度、クレアチニン濃度、ビリルビン濃度、コレステロール濃度、トリグリセリド濃度、血漿酵素活性等)に変化は認められなかった。免疫応答(免疫グロブリンサブセット濃度、リンパ球増殖、サイトカイン産生)への作用も認められなかった。(参照161)

表9 デオキシニバレンール(DON)の経口又は混餌投与における免疫応答及び感染抵抗性に対する影響

動物種等	投与方法 (溶媒)、期間	投与量		所見	免疫毒性 が認めら れた最小 投与量 (mg/kg 体 重/日)	免疫毒性 が認めら れなかつ た最大投 与量 (mg/kg 体 重/日)	備考	参考文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス、 Swiss Webster、 離乳後 (1 群雌 12 匹)	強制経口 投与(溶 媒:プロ ピレング リコー ル・エタ ノール・ 蒸留水)、5 週		0、0.75、 2.5、7.5	・7.5 mg/kg 体重/日では 死亡 ・0.75、2.5 mg/kg 体重/ 日ではヒツジ赤血球に対 する抗体応答の抑制、 胸腺の重量減少	0.75		抗体応答	149
マウス、 Swiss Webster、 21 日齢 (1 群雄 6~ 10 匹)	混餌、5 週		0、0.25、 0.50、1	・0.50 mg/kg 体重/日以上 で血清中 α 2-グロブリン 及び β -グロブリンの 減少及び <i>L. monocytogenes</i> 感染 後死亡までの時間短縮	0.5	0.25	宿主抵抗 性	150
マウス、 B6C3F1、 15~18 g (1 群雌 8~ 11 匹)	混餌、2~ 3 週	0、5、25	0、1、5*	・25 mg/kg 飼料でヒツジ 赤血球に対するプラ ク形成細胞応答低下、 過敏症反応が遅延及び <i>L. monocytogenes</i> 感染 抵抗能の低下	5*	1*	抗体応答、 過敏症反 応、宿主抵 抗性	151

⁶ JECFA で用いている換算(IPCS:EHC70)を用いて摂取量を推定

種	最終体重(kg)	摂取量(g/動物/日)	摂取量(g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150

マウス、 B6C3F1 (1群雌 8 匹)	混餌、8週	0、0.5、2.0、 5.0、10、25	0、0.1、0.4、 1、2、5*	・10 mg/kg 飼料以上で 白血球数の減少	2*	1*		119
マウス、 BALB/c、4 ~6週齢 (1群雄 4~ 17匹)	混餌、1~ 2週	0、2.5、5、 10、20、50	0、0.37、 0.75、1.5、 3、7.5*	・10 mg/kg 飼料以上でヒ ツジ赤血球に対する応 答低下、マイトジェン に対する脾臓及び胸腺 の白血球応答低下、胸 腺重量減少	1.5*	0.75*	抗体応答	152
マウス、 BALB/c、7 週齢 (1群雄 10 匹)	飲料水、4 週	0、0.2、1、 3 mg/L	0、0.024、 0.12、0.36	・1 及び 3 mg/L で S. Enteritidis 感染によ る生存率の減少	0.12	0.024	宿主抵抗 性	153
マウス、 BALB/c、7 週齢 (1群雌 10 匹)	飲料水、4 週	0、0.2、2、 6		・2 mg/kg 以上で S. Enteritidis 感染によ る生存率の減少及び TNF-α産生の増加			宿主抵抗 性	154
マウス、 BALB/c、5 週齢 (1群雌 6 匹)	単回強制 経口投与 (溶媒：水)		0、2、5、10、 25	・2 mg/kg 体重以上でレ オウイルス感染症の悪 化	2		宿主抵抗 性	155
マウス、 BALB/c、4 ~6週齢 (1群雄 4 匹)	混餌、7日	0、2.5、5、 10、20、 50	0、0.35、 0.67、1.3、 2.7、6.5	・10 mg/kg 飼料以上で 胸腺重量の減少	1.3	0.67		115
マウス、 BALB/c、8 週齢 (1群雄 12 匹)	混餌、14 日	0、2	0、0.3**	・脾細胞増殖抑制	0.3**			156
マウス、H an: NMR I、8~10週 (1群5~10 匹)	強制経口 投与(溶 媒：2%エ タノール)、1週		0、6.25	・S. hyicus 及び M. avium への抵抗性 増加、血清中 IgA、IgM 及び IgG の増加			宿主抵抗 性	157
ニフトリ、 プロイラー (1群雌 10 羽)	単回混餌 投与(自然 汚染飼料)	0、50	0、6.25*	・PHA に対する脾臓リン パ球幼若化現象の抑制	6.25*			158
ブタ、ノル ウェーラン ドレース、 25.3 kg (1群雌雄各 8頭)	混餌、9週 間 (自然汚染 飼料)	0.6、1.8、4.7	0.024、 0.072、0.2*	・破傷風毒素に対する二 次抗体応答が用量依存 的に減少(毒素無投与対 照群なし)			宿主抵抗 性	159
ブタ、8週 齢(1群雄 7 頭)	経口投 与、6週間		最初の1週 間は0、0.5、 残りの5週 間は0、1	・血液組織・リンパ組織 の病理組織学的な変化 なし				160
ブタ、 11.2 kg (1群雌雄各 6頭)	混餌、28 日 (自然汚染 飼料)	0、0.28、 0.56、0.84		・免疫応答への影響なし				161

*: JECFA による換算値

**：換算係数を用いて摂取量を推定

b. 血清中 IgA レベルの変化及び IgA 腎症

実験動物等を用いた試験においてIgAに対する影響及びマウスでは腎糸球体メサンギウム細胞のIgA沈着に伴う腎症が報告されている。(表10)

B6C3F1 マウス(1群雌 8匹)に、精製DONを0、0.5、2.5、10又は25 mg/kg飼料(0、0.1、0.4、1、2又は5 mg/kg体重/日、JECFAによる換算値)の濃度で6週間混餌投与した結果、2、5及び10 mg/kg飼料投与群で血清IgAが増加し、25 mg/kg飼料投与群の動物の血清IgMが減少した。NOAELは0.5 mg/kg飼料(0.1 mg/kg体重/日)であった。(参照119)

B6C3F1 マウス(1群雌6~13匹)に、精製DONを0、2、10、25又は50 mg/kg飼料で24週間混餌投与した結果、25 mg/kg飼料投与群(5 mg/kg体重/日、JECFAによる換算値)で血清IgAレベルが最大に上昇し、24週間経過後の値は対照群の17倍となった。一方、血清IgM及びIgGのレベルは減少した。また、25 mg/kg飼料投与群の脾細胞においてIgA産生の有意な増加及び腎臓の糸球体間質においてIgAの沈着が認められた。(参照162)

B6C3F1 マウス(1群雌雄各7~9匹)に、DONを0、2、10又は25 mg/kg飼料(0、0.4、2又は5 mg/kg体重/日、JECFAによる換算値)で12週間混餌投与し、血清IgA産生に及ぼす影響が調べられた。10 mg/kg飼料以上の投与群の雄と25 mg/kg飼料投与群の雌の血清IgAが4週目に増加した。8週目には、最小用量である2 mg/kg飼料投与群の雄マウスと10 mg/kg飼料投与群の雌マウスも血清IgAが増加したが、12週目では10 mg/kg飼料投与群のみ有意な増加が認められた。また、腎糸球体のメサンギウム細胞へのIgA沈着は、雌よりも雄でより強く用量依存的に増加した。雄ではすべてのDON投与群で4週目から、雌では10 mg/kg飼料以上の用量で12週目に潜血尿が認められた。(参照163)

B6C3F1 マウス(1群雌雄各50匹)に、精製DONを0、1、5又は10 mg/kg飼料(雄で0、0.1、0.5又は1.1 mg/kg体重/日、雌で0、0.1、0.7又は1.6 mg/kg体重/日、JECFAによる換算値)の濃度で2年間混餌投与した結果、10 mg/kg飼料投与群の雌で血清IgAが有意に増加した。(参照129)

B6C3F1 マウス(1群雌5~6匹)に、精製DONを0又は25 mg/kg飼料(0又は5 mg/kg体重/日、JECFAによる換算値)で4、8又は12週間混餌投与した結果、DON摂取群で4週間目より血清中のIgAが経時的に増加した。また、パイエル板リンパ球及び脾臓リンパ球のIgA産生能が有意に増加した。(参照164、165)

B6C3F1 マウス(1群雌9匹)に、精製DONを0又は25 mg/kg飼料(5 mg/kg体重/日、JECFAによる換算値)で8週間混餌投与した結果、DON摂取群で血清中のIgAが増加した。また、パイエル板リンパ球及び脾臓リンパ球のIgA産生能が有意に増加した。(参照166)

B6C3F1 マウス(1 群雄 4 匹)に、精製DONを 0、5 又は 25 mg/kg体重/日で、単回強制経口投与した結果、DON摂取群で 2 時間後にはパイエル板リンパ球のIgA産生能が有意に高値を示し、投与から 24 時間経過しても産生能亢進が認められた。(参照167)

C57BL/6 マウス(1 群雄 10 匹)にDONを 0、0.071 又は 0.355 mg/kg体重で単独又はNIVと併用して、週 3 日で 4 週間強制経口投与(溶媒: 5%アラビアゴム水溶液)した結果、個々の毒素の曝露により血漿中IgAが増加した。肝における、CYP(シトクロム P450)依存酵素活性である ethoxyresorufin *O*-dealkylase及びpentoxyresorufin *O*-depenhtylase活性並びにGST活性は、CYP 1A及びCYP 2Bサブファミリーの発現に合わせて増加した。(参照168)

B6C3F1 マウス(1 群雄 6 匹)に、DONを 0、0.83、2.5 又は 7.5 mg/kg体重で 8 日間連続強制経口投与する免疫毒性試験が実施された。血漿中IgAは 7.5 mg/kg体重/日投与群で減少したが、IgE値は変化しなかった。ハプトグロビンは 2.5 mg/kg体重/日投与群から増加し、IgG及びIgMは 0.83 mg/kg体重/日投与群から用量依存的に減少した。LOAELは 0.83 mg/kg体重/日であった。(参照169)

B6C3F1 マウス(1 群雌 12 匹)に、DONを 0 又は 25 mg/kg飼料(0 又は 5 mg/kg体重/日)で、24 週間投与した結果、DON摂取群で血清IgAレベルが増加し、これによってヒト糸球体腎炎に似た糸球体メサンギウム細胞への著明なIgA沈着を引き起こした。IgA沈着は、8 週間DON含有飼料摂取後に通常の飼料に戻した場合でも、少なくとも 16 週にわたって腎臓に認められた。(参照170)

B6C3F1 マウス(1 群雌 8~9 匹)に、精製DONを 0 又は 20 mg/kg飼料の濃度で持続的に又は 1 週間おきに 13 週間断続投与した結果、DON摂取群の体重は持続群で低値が続く、断続群でも低値であったが休止期間に増加する傾向があった。断続群の血清IgAレベルは対照群と差がなく持続群が高かった。断続群と持続群の血清IgGとIgMは対照群と比べて減少した。腎臓のメサンギウム細胞へのIgA沈着は持続群に比べ断続群で少なく、無処置対照群と同等レベルであった。(参照171)

IgA産生及び腎臓のメサンギウム細胞へのIgA沈着におけるIL-6 の関与について、高感受性のB6C3F1 マウス(1 群雄 3 匹)、IL-6 ノックアウトマウス(B6126-IL6^{tm1} Kopf)とその野生型マウス(B6120F2、1 群雄各 6 匹)に 0 又は 10 mg/kg飼料のDONを 12 週間混餌投与する試験が実施された。すべてのDON摂取群で摂餌量、体重が非摂取群と比べ低下した。DON摂取によりB6C3F1 及び野生型マウスに血清IgAの有意な上昇と腎臓メサンギウム細胞へのIgA沈着がみられたが、IL-6 ノックアウトマウスでは血清IgAの上昇は認められず、腎臓メサンギウム細胞へのIgA沈着は明らかに少なかった。(参照172)

同じチームはさらにIgA産生におけるCOX-2 の関与を調べるため、B6C3F1 マウス、COX-2 ノックアウトマウス(B6、129P2-*Ptgs2*^{tm1smi} (002181-M:COX-2-knockout))とその野生型マウス(B6、129P2-*Ptgs2*^{tm1smi} (002181-W))に0、10又は25mg/kg飼料のDONを16週間混餌投与した。DON摂取によりCOX-2 ノックアウトマウスでも野生型マウス同様、血清IgAの上昇とIgA免疫複合体(IC)の蓄積、腎臓へのIgA沈着及び脾臓のIgA分泌の増加が認められ、COX-2 ノックアウトマウスではDONによる血清IgA上昇が促進された。COX-2 阻害剤を用いた試験でも同様の結果が認められ、COX-2 の作用を抑制するとDONによる血清IgA上昇作用が促進された。(参照173)

全身性エリテマトーデス⁷のモデルマウス(NZBW/F₁、MRL/lpr及びBXSBの3系統)に、精製DONを 0、5 又は 10 mg/kg飼料 (0、0.75 又は 1.5 mg/kg体重/日⁸)で 9~14 週間混餌投与した結果、血清中のIgAに変化は認められなかったが、BXSBマウスの 10 mg/kg飼料投与群で腎臓のメザンギウム細胞へのIgAの蓄積が増加した。また、これらの免疫異常系統のマウスが、他の一般的な近交系マウスよりDONへの感受性が高いとは考えられなかった。(参照174)

Wistarラット(1 群雌 6 匹)に 0 又は 7.5 mg/kg体重でDONを 8 日間連続強制経口投与した結果、DON投与群でハプトグロビンの増加とIgG及びIgAの減少が認められた。(参照169)

ブタ(1 群 9~10 頭)に非汚染飼料又は自然汚染により 2.2~2.5 mg/kg飼料のDONを含む飼料を 9 週間投与した。飼料中にはDON以外のトリコテセンは不検出であった。投与開始後 4 及び 15 日目にオボアルブミン(OVA)の皮下免疫を行った。DON摂取群では血清IgA並びにOVA特異的IgA及びIgGが増加した。腸間膜リンパ組織におけるTNF-α及びIFN-γのmRNA発現はDON摂取群で低下した。血液学的及び生化学的パラメータへの影響はなかった。(参照175)

ブタ(1 群雌 8~9 頭)に、精製DONを 0、0.3、0.6 又は 1.2 mg/kg飼料で、8 週間混餌投与した結果、0.6 mg/kg飼料投与群以上で血清中IgA値の増加傾向が認められた。(参照176)

ノルウェーランドレースブタ(1 群雌及び去勢雄 7~11 頭)に、DONを 0、0.7、1.7 又は 3.5 mg/kg飼料(0、0.04、0.1 又は 0.2 mg/kg体重/日、JECFAによる換算値)を含む自然汚染エン麦を投与した結果、血清IgAの変化は認められなかった。(参照177)

⁷ 全身性紅斑性狼瘡のこと。全身の臓器に炎症が起きる原因不明の自己免疫疾患。

⁸ JECFA で用いている換算(IPCS:EHC70)を用いて摂取量を推定

種	最終体重(kg)	摂取量(g/動物/日)	摂取量(g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150

表 10 デオキシニバレンール(DON)の経口又は混餌投与における IgA 産生への影響

動物種等	投与方法 (溶媒)、期間	投与量		所見	IgA 産生への影響が認められた最小投与量 (mg/kg 体重/日)	IgA 産生への影響が認められなかった最大投与量 (mg/kg 体重/日)	参考文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)				
マウス、離乳後、B6C3F1 (1 群雌 8 匹)	混餌、6 週	0、0.5、2.0、5.0、10、25	0、0.1、0.4、1、2、5*	・2.0 mg/kg 飼料以上で血清中 IgA が増加 ・25 mg/kg 飼料で血清 IgM レベルが低下	0.4*	0.1*	119
マウス、B6C3F1、8~10 週齢 (1 群雌 6 ~13 匹)	混餌、24 週	0、2、10、25、50	0、0.4、2、5、10*	・25 mg/kg 飼料 DON 投与群で、血清 IgA レベルは最大上昇、IgG 及び IgM は減少、腎臓の糸球体間質における IgA の沈着が増加			162
マウス、B6C3F1、8 週齢 (1 群雄雌各 7~9 匹)	混餌、12 週	0、2、10、25	0、0.4、2、5*	・10 mg/kg 飼料で持続的な血清 IgA の増加、メサングウム細胞への IgA 沈着が用量依存的に増加(特に雄で顕著)	2*	0.4*	163
マウス、B6C3F1 (1 群雌雄各 50 匹)	混餌、2 年	0、1、5、10	(雄 0、)0.1、0.5、1.1* (雌) 0、0.1、0.7、1.6*	・10 mg/kg 飼料の雌で血清 IgA が有意に増加	1.6*	0.7*	129
マウス、B6C3F1、8~10 週齢 (1 群雌 5 ~6 匹)	混餌、4、8、12 週	0、25	0、3.75**	・血清 IgA の経時的増加並びにバリエル版及び脾臓リンパ球の IgA 産生能が有意に増加	3.75**		164 165
マウス、B6C3F1、8~10 週齢 (1 群雌 9 匹)	混餌、8 週間	0、25	0、3.75**	・血清 IgA の増加並びにバリエル版及び脾臓リンパ球の IgA 産生能が有意に増加	3.75**		166
マウス、B6C3F1、8~9 週齢 (1 群雄 4 匹)	単回強制経口投与(炭酸緩衝液)		0、5、25	・5 mg/kg 体重/日以上のバリエル板細胞培養液中で IgA 産生の増加	5		167
マウス、C57BL/6、6 週齢 (1 群雄 10 匹)	強制経口投与(5%アラビアゴム水溶液)週 3 日、4 週		0、0.071、0.355 mg/kg 体重を週 3 回投与	・血漿中 IgA の上昇	0.03***		168

マウス、B6C3F1、8 週齢 (1 群雌 6 匹)	強制経口投与(水溶液)1 日 1 回、8 日			0、0.83、2.5、7.5	・血清中の IgG 及び IgM は用量依存的に減少、 ・IgA は DON 7.5 mg/kg 体重で減少 ・IgE 値は変化なし	7.5	2.5	169
マウス、B6C3F1、8~9 週齢 (1 群雌 12 匹)	混餌、24 週	0、25		0、3.75**	・血清 IgA の増加及び腎臓メサングウム細胞への IgA 沈着	3.75**		170
マウス、B6C3F1、7~8 週齢 (1 群雌 8 ~9 匹)	混餌、13 週	0、20		0、3**	・血清 IgA の増加及び腎臓メサングウム細胞への IgA 沈着	3**		171
マウス、B6C3F1、B6129F2 及び IL-6 ノックアウトマウス、4 週齢 (1 群雌 3 ~6 匹)	混餌、12 週	0、10			・摂取量、体重はすべての DON 摂取群で非摂取群と比べ低下 ・DON 摂取群の血液中 IgA 及び腎臓メサングウム細胞への IgA 沈着は IL-6KO マウスで低下			172
マウス、B6C3F1、B6129F2 及び COX-2 ノックアウトマウス、7~8 週齢 (1 群雌 5 ~6 匹)	混餌、16 週	0、10、25			・DON は野生型マウスに血清 IgA の上昇と IgA 免疫複合体(IC)の蓄積、腎臓への IgA 沈着及び脾臓の IgA 分泌を誘導 ・COX-2 ノックアウトマウスでは DON による血清 IgA 上昇を促進 ・COX-2 阻害剤は DON による血清 IgA 上昇を促進			173
マウス、雌 NZBW/F1、雌 MRL/lpr、雄 BXSb、5~6 週齢 (1 群各 7 匹)	混餌、9~14 週	0、5、10		0、0.75、1.5**	・血清 IgA レベルは変化なし ・BXSb マウスの 10 mg/kg 飼料群でのみ腎臓メサングウム細胞への IgA 沈着の増加			174
ラット、Wistar、8 週齢 (1 群雌 6 匹)	経口投与(水溶液)、8 日			0、7.5	・血清中 IgG、IgA の減少	7.5		169
ブタ (1 群 9~10 頭)	混餌自然汚染 小麦 (DON 以外のトリコセチンには不検出)、9 週	2.2~2.5			(4 及び 15 日目にオボアルブミン(OVA)で皮下免疫) ・DON 摂取群は血清 IgA 及び OVA 特異的 IgA が増加、並びに腸間膜リンパ組織で TNF-α 及び IFN-γ の mRNA 発現低下			175

ブタ、 9.8 kg (1 群雌 8 ~9 頭)	混餌、56 日	0、0.3、0.6、 1.2		・0.6 mg/kg 飼料以上で血清 中 IgA 値が増加傾向			176
ブタ、雌及 び去勢雄、 59 日齢、 21.3 kg (1 群雌雄 各 7~11 頭)	混餌、96 日	0、0.7、1.7、 3.5(自然汚 染エン麦)	0、0.04、 0.1、0.2	・血清 IgA の変化なし		0.2	177

*: JECFA による換算値
 **:換算係数を用いて摂取量を推定
 ***:週 3 回投与を 1 日あたりに換算した値

c. サイトカイン発現

DON により、インターロイキン等の炎症・免疫性サイトカインが遺伝子レベルで誘導されることが報告されている。

B6C3F1 マウス(1 群雄 5 匹)に 2 時間絶食後 0 又は 25 mg/kg 体重の DON を強制経口投与し、2 時間後に脾臓における遺伝子発現の変化をマイクロアレイを用いて調べた結果、DON 投与により、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-11 及びマクロファージ阻止タンパク質 2(MIP-2)などの免疫、炎症及び走化性関連の遺伝子の発現が上昇した。(参照 178)

マウス T 細胞系における IL-2 産生については、DON 濃度 100~250 ng/mL で、細胞内シグナル因子である NF- κ B 及び AP-1 の関与する転写活性の増加が認められた。(参照 179、180) また、この T 細胞では IL-2 mRNA の安定化作用が確認されている(参照 181)。IL-8 産生については、DON 濃度 1 μ g/mL で U937 細胞(ヒト白血病由来株化細胞)において NF- κ B 及び p65 が転写活性の増加に関与することが示唆された。(参照 182)

B6C3F1 マウス(1 群雌 3 匹)に、精製 DON を 0、0.1、0.5、1、5 又は 25 mg/kg 体重の濃度で単回経口投与し、2 時間後に脾臓及びパイエル板におけるサイトカイン mRNA 発現への影響が検討された。5 及び 25 mg/kg 体重の DON 投与は、炎症性サイトカインの IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及び T ヘルパー 1 型(Th1) サイトカインの IFN- γ 及び IL-2 並びに T ヘルパー 2(Th2) 型サイトカインの IL-4 及び IL-10 の mRNA を有意に誘導した。IL-12p40 mRNA も誘導されたが、IL-12 p35 mRNA は誘導されなかった。これらの作用は、パイエル板よりも脾臓で顕著であった。NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であった。(参照 183)

B6C3F1 マウス(1 群雄 3 匹)に、精製 DON を 0、0.5、2、5 mg/kg 体重/日で 2、4 又は 7 日間経口投与し、2 時間後の脾臓及びパイエル板におけるサイトカイン mRNA に与える影響が検討された。IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-12p35、IL-12p40、IL-2 及び IL-10 の mRNA が用量依存的に増加を示し

たが、IFN- γ 及び IL-4 への影響はなかった。NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日であった。(参照 184)

C57BL/6 マウス(1 群雌 3 匹)に、DON を 0、1、5、25 mg/kg 体重で経口投与したところ、25 mg/kg 体重投与におけるパイエル板及び脾臓の COX-2 mRNA 発現が 2 時間後にピークに達した。IL-6 mRNA 発現のピークは 2~4 時間後であった。(参照 185)

B6C3F1 マウス(1 群雄 15 匹)に、0、25 mg/kg 体重の DON を強制経口投与し、サイトカイン mRNA の発現に与える影響が検討された。DON 投与群では脾臓のサイトカイン(IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-11)、ケモカイン(MCP-1、MCP-3、CINC-1、MIP-2)、AP-1 複合体の構成成分(c-Fos、Fra-2、c-Jun、JunB)及び 2 種類の脱リン酸化酵素(MKP1、CnA β)の発現誘導が 2 時間後には認められたが、mRNA 発現誘導は一過性であり 2~4 時間以内にピークに達した後減少した。IL-11 については 8 時間後も増加した。(参照 186)

B6C3F1 マウス(8~10 週)及び離乳 B6C3F1 マウス(3~4 週、雌各 5~8 匹)に、DON を 0 又は 5 mg/kg 体重で経口投与した結果、離乳マウスの最大血中 DON 濃度は成体マウスの 2 倍となり、脾臓の TNF- α 、IL-1 β 及び IL-6 mRNA の発現量は成体マウスより 2~3 倍多かった。(参照 53)

B6C3F1 マウス(1 群雌 4~5 匹)に、0、0.1、0.5、1、5 又は 12.5 mg/kg 体重の DON を単回強制経口投与し、サイトカインシグナル及び成長ホルモンシグナルを抑制すると考えられている SOCS(Suppressors of cytokine signaling)1、SOCS2 及び SOCS3 の mRNA 発現を調べた結果、0.5 mg/kg 体重以上の投与群において、筋肉組織、脾臓及び肝臓における SOCS3 mRNA の用量依存的な増加が認められた。12.5 mg/kg 体重の DON 投与により血中 DON 濃度は 1 時間後には最大値となり、血中 TNF- α 及び IL-6 濃度は 2 時間後に最大値となった。脾臓及び肝臓では TNF- α 及び IL-6 mRNA の発現が 1~2 時間後に最大となり、SOCS3 mRNA の発現は 2 時間後に最大となった。肝臓の SOCS3 は免疫組織染色により 3 時間後から観察された。成長ホルモンシグナルの下流分子である IGFALS(Insulin-like growth factor acid labile subunit) mRNA の発現を調べた結果、DON 投与後肝臓で減少し、3~5 時間後には 75% 減少した。(参照 187)

B6C3F1 マウス(1 群雌 6~8 匹、3~6 週齢)に、20mg/kg の DON を含む飼料を 8 週間投与した結果、非投与群と比較して体重の増加が抑制された。DON 投与群では DON 血中濃度が 2 週間後には 48 ng/mL となり、8 週までほぼ同じ濃度(44~63 ng/mL)であった。DON 投与後、肝臓における IGFALS の mRNA 発現は 2 週間後には非投与群の 37% と低下し、8 週後まで低いレベルであった。DON 投与群の血中 IGF1(Insulin-like growth factor1) 及び IGFALS 濃度は 2~8 週において非投与群より低く、それぞれ 74~64% 及び 34~40% であった。B6C3F1 マウス(1 群雌 5 匹)に 0、0.1、0.5、1、5 又は

12.5 mg/kg体重のDONを単回投与すると 2 時間後の肝臓におけるIGFALSのmRNA発現は、0.5 mg/kg体重投与以上で用量依存的に増加した。(参照188)

d. リンパ系組織におけるアポトーシス

*in vitro*でDON(0.1~50 µg/mL)は、マウス胸腺、脾臓及びパイエル板由来T細胞におけるデキサメタゾン誘導性アポトーシスを阻害した。また脾臓及びパイエル板由来B細胞では、低濃度のDONによりアポトーシスが抑制されるが高濃度ではわずかに亢進された。(参照189)

*in vitro*で、J774A.1細胞をDON(10~100 µM)存在下で培養した結果、濃度依存的にアポトーシスを誘導した。(参照83)

② 血液毒性

ICR マウス(1 群雄雌各 10 匹)に、精製DONを 0、2、4、8 mg/kg飼料で 14 日間混餌投与した結果、DON摂取群で赤血球数の減少傾向が認められた。(参照116)

Wistar系ラット(1 群雄 5 匹)に、DON を 0、0.83、2.5 及び 7.5 mg/kg体重/日で 8 日間強制経口投与した結果、2.5 mg/kg体重/日以上で投与群で血漿中のハプトグロビンが有意に増加し、IgGは 0.83 mg/kg体重/日以上で及びIgAは 7.5 mg/kg体重/日で減少した。(参照169)

*in vitro*において、DONのラット赤血球に対する溶血作用が 130、200 又は 250 µg/mLの濃度で調べられた。200 及び 250 µg/mLでは完全溶血したが、マンニトール、グルタチオン、アスコルビン酸、 α -トコフェロール及びヒスチジンは溶血反応を阻害した。これらの結果から、DONの作用経路には脂質二重層の透過と細胞内レベルでの作用、細胞膜との相互作用及びフリーラジカル仲介リン脂質過酸化の 3 通りが考えられた。(参照190)

③ その他

ヒトリンパ球をDON 0、30、60、400 ng/mL存在下で最長 72 時間培養した。細胞増殖はDON濃度によりそれぞれ 8%、19%、99%抑制された。又、リンパ球の活性化と関連する細胞表面抗原であるCD69、CD25 及びCD71 の発現について測定した結果、CD69 は 6 時間後に減弱し、その後増加したことからCD69 が発現抑制を受けることが示された。CD25 発現はIC₅₀ 値未満の投与で観察されたが、400 ng/mLでは逆に抑制された。CD71 発現への影響については、多くの点でCD25 と類似していた。したがって、DONは主にリンパ球がCD25 を発現する以前又は初期に増殖を抑制すると考えられた。(参照191)

ラット骨髄細胞より分離した造血前駆細胞に、0、3、30 又は 300 ng/mLでDONを曝露させ、CFU-GMのコロニー形成能を測定した結果、3 ng/mLでは毒性が認められなかった。(参照192)

ヒト臍帯血とラット骨髄由来の顆粒単球前駆細胞(GM)をDON(10⁻⁶~10⁻⁸ M)の存在下で 14 日間培養し、コロニー形成能を測定した結果、DONはヒトとラットのCFU-GM(顆粒単球コロニー形成細胞)を 1×10⁻⁶~2.5×10⁻⁷ Mの濃度範囲で濃度依存的に阻害した。7 日、10 日、14 日目のIC₅₀ は、ヒトGMでは 3×10⁻⁸、2.9×10⁻⁸、3.9×10⁻⁸ Mで、ラットでは 2.6×10⁻⁷、1.5×10⁻⁷、1.6×10⁻⁷ Mあった。ヒトGMに対するDONの毒性はT-2 トキシンやHT-2 トキシンの約 1/10、ラットでは約 1/100 だった。(参照193)

ヒト造血前駆細胞に 0、3、90 又は 300 ng/mLのDONを曝露し、CFU-GMのコロニー形成能への影響を測定した結果、90 ng/mL以上で阻害が認められた。3 ng/mLでは第 7 日にコロニー形成阻害が認められた。ヒト中毒の血液学的病変は造血前駆細胞の破壊による可能性が示唆された。(参照194)

ヒト末梢血より分離した赤芽球前駆細胞のコロニー形成能においてDON 3~75 ng/mLは、ヒトCFU-GMと同程度の影響を示したことから、赤芽球前駆細胞はDONの標的細胞と考えられた。(参照195)

Caco-2 及びT84 細胞(ヒト消化管由来株化細胞)の構造及び機能特性に対する低濃度DON(0~200 ng/mL)の影響を検討した結果、Caco-2 細胞では、刷子縁の減少及び微絨毛が伸張あるいは短縮化する形態異常が認められた。また、Caco-2 及びT84 細胞の経上皮電気抵抗(TEER)はDONにより減少し、色素(ルシファーイエロー)の細胞間隙からの透過性は増加した。Caco-2 細胞のアルカリフォスファターゼ、スクラーゼ-イソマルターゼ活性は減少した。これらの結果は、DONが腸細胞分化に構造及び機能的な影響を及ぼす可能性を示している。(参照196)

Caco-2 細胞とIPEC-1(ブタ消化管由来株化細胞)において、DONはTEERを減少させ、4 kDaのデキストラン及び病原性*Escherichia coli*の透過性を増加させた。これらのバリア機能の変化は細胞間の接着分子であるクラウディンタンパク質の特異的減少に関連し、クラウディン-4 タンパク質の減少は、2.85 mg/kg飼料のDONに 5 週間曝露された子ブタの空腸において*in vivo*でも認められた。(参照197)

4~5 週齢のブタの腸に*ex vivo*でDONを 4 時間曝露させ、短縮化及び癒着した絨毛、小腸細胞融解、浮腫などを調べた結果、1 µMでは影響を示さなかった。(参照198)

RAW264 細胞(マウス単球性白血病由来株化細胞)を用いてLPS (リポポリサッカライド) 刺激によるNO産生に及ぼすDONあるいはNIV(各々0~1,000 ng/mL)の影響を*in vivo*で検討した。DON及びNIVは容量依存的に誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)の産生とIFN- β 機能を抑制し、NO産生が低下した。(参照199)

DONの作用へのドコサヘキサエン酸(DHA)に豊富魚油の影響が調べられた。250 ng/mLのDONと腹腔内マクロファージを培養するとIL-6 発現は 3 時間で最高となった。また、転写因子cAMP反応因子結合タンパク質(CREB)のノックダウンをした場合、あるいはCREBのキナーゼであるAkt1/2、MSK1 とRSK1 を抑

制した場合にこの発現が抑制された。二本鎖RNA活性化タンパク質キナーゼ (PKR)の抑制は、IL-6 発現だけでなく、CREBとその上流のキナーゼであるAkt1、MSK1 及びRSK1 のリン酸化を抑制した。一方、6~8 週間DHAに富む魚油を摂取したマウスから得られた腹腔内マクロファージでは、PKR、CREBキナーゼ及びCREBのリン酸化が著明に減少した。また、DHA食を摂取したマウスにおいてプロテインフォスファターゼ 1 及び 2Aが抑制された。これらの知見から、DONはPKR及びCREB依存的にIL-6 発現を誘導し、これらの経路に必要なキナーゼ活性が、DHAを長期間摂取したマウスから得られたマクロファージでは抑制されたと考えられた。(参照200)

PKRがDONによって誘導されるリボソーム毒性ストレス応答の上流伝達物質であるという仮説を検証するために、RAW 264.7 細胞にDON(0~1,000 ng/mL)を作用させた。DONは培地に添加 5 分以内に濃度依存的にJNK1/2、ERK1/2 及びp38 のリン酸化を誘導し、1~5 分以内にPKRを活性化した。また、DONによるアポトーシス誘導は、PKR ノックダウン細胞において、ほぼ完全に阻止された。(参照201)

B. ニバレノール(NIV)

(1)急性毒性

NIVの経口投与による半数致死量(LD₅₀)を表 1 1 に示した。

表 1 1 ニバレノール(NIV)の急性経口毒性試験における LD₅₀ 値

動物種及び系統	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照 文献
マウス、ddY、雄、6 週齢	38.9	202
ラット、F344、雌雄、5 週齢	19.5	203

6 週齢の雄ddYマウスに対するNIVのLD₅₀は、経口投与で 38.9 mg/kg体重、腹腔内投与で 7.4 mg/kg体重、皮下投与で 7.2 mg/kg体重、静脈内投与で 7.3 mg/kg体重であった。経口投与後の死亡は主に 3 日以内に起こり、腸に顕著なうっ血と出血が観察された。(参照202)

F344 ラットにおけるNIVのLD₅₀は、経口投与で 19.5 mg/kg体重、皮下投与で 0.9 mg/kg体重であり、下痢及び肺と消化管のうっ血が見られた。(参照203)

アヒルに 1.0 mg/kg 体重の用量のNIVを皮下投与した結果、嘔吐が認められた。4-AcNIVの皮下投与では 0.4 mg/kg体重で嘔吐が観察された。(参照204 #303)

ネコに 1.0 mg/kg体重の用量の 4-AcNIVを皮下投与した結果、30 分後に嘔吐が観察され、1 日後には死亡した。(参照205)

イヌに 4-AcNIV を 0.1 mg/kgの用量で静脈内投与した結果、4 匹中 1 匹に嘔吐が認められた。(参照204 #303)

(2)亜急性毒性

表 1 2 にNIV投与による亜急性毒性試験の結果を示した。

表 1 2 精製ニバレノール(NIV)の経口又は混餌投与における亜急性毒性試験の結果

動物種等	投与方法 (溶媒)、 期間	投与量		所見	LOAEL (mg/kg 体 重/日)	NOAEL (mg/kg 体 重/日)	備考	文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス C57BL/6 6 週齢 (1 群雌 6 匹)	混餌、 24 日	0、5、10、 30	0、0.6、 1.2、3.5*	・ 30 mg/kg 飼料で赤血球減少 と白血球の減少傾向及び骨 髄細胞のポリリボソームの 損傷	3.5*	1.2*	かび米使用	206
マウス、 C54B16、7 週齢 (1 群雌 10 匹)	強制経口 投与(溶 媒:5%ア ラビアゴ ム水溶 液)、 週 3 回、 28 日		0、0.014、 0.071、 0.355、 1.774、 8.870 mg/kg 体 重を週 3 回投与	・ 8.870 mg/kg 体重/日で血 漿中のリン酸増加、尿素の減 少及びアルカリフォスファ ターゼ活性及び IgG の増加	3.8***	0.76***		96
マウス C57BL/6 7 週齢 (1 群雌各 10 匹)	混餌、 4 又は 12 週	0、6、12、 30	0、0.7、 1.4、3.5*	・ 摂餌量減少、体重増加抑制、 血清アルカリフォスファタ ーゼ活性が用量依存的増加、 脂肪組織減少	0.7*		かび米使用	207
ラット、 Sprague-D awley、6 週 齢 (1 群雌 5 匹)	混餌、 14 又は 28 日	0、6、12	0、0.6、 1.2**	・ 6 mg/kg 飼料以上で摂餌量減 少(投与初期)、臓器重量の変 化、肝ミクロソームの CYP2B1/2 の増加、CYP1A2 のわずかな誘導	0.6**			208
ラット、 F344、5 週 齢 (1 群雌各 12 匹)	強制経口 投与(溶 媒:蒸留 水)30 日		0、0.4、 2.0	・ 血液学的及び血清生化学的検 査では異常なし ・ 2.0 mg/kg 体重/日投与群で肝 臓及び脾臓重量が有意に増 加したが、病理組織学的検査 では変化なし	2.0	0.4		203
ラット、 F344、6 週 齢 (1 群雌各 10 匹)	混餌、 90 日	0、6.25、 25、100	0、0.4、 1.5、6.9	・ 1.5 mg/kg 体重以上で体重減 少	1.5	0.4		209

ラット、 F344、6週 齢 (1群雌雄各 10匹)	混餌、 90日	0、6.25、 25、100	0、0.4、 1.5、6.9	<ul style="list-style-type: none"> 100 mg/kg 飼料以上で体重減少、軟便、胸腺萎縮、骨髄細胞数減少、下垂体前葉去勢細胞の増加を伴う好塩基球びまん性肥大、卵巣閉鎖卵胞増加 25 mg/kg 飼料以上の雄で体重減少 6.25 mg/kg 飼料以上の雌で白血球数減少 	0.4		210
ブタ、51日 齢 (1群雄6頭)	混餌、 21日	0、2.5、5		<ul style="list-style-type: none"> 一部で胃腸のびらんと腎症 5 mg/kg 飼料で脾細胞減少 2.5 mg/kg 飼料でIgA産生量の時間依存的増加傾向 			211
ニワトリ、7 日齢 (1群雄6羽)	混餌、 20日	試験I: 0、 0.5、2.5、 5、試験II: 0、3、6、 12		試験I: <ul style="list-style-type: none"> 2.5及び5 mg/kg 飼料で血漿中尿酸濃度が増加 試験II: <ul style="list-style-type: none"> 6及び12 mg/kg 飼料で体重増加率、摂餌量、飼料効率減少 3 mg/kg 飼料以上で筋胃びらん 			212
産卵鶏(白 色レグホ ン)、55週 (1群雌5羽)	混餌、 50日	0、1、3、 5		<ul style="list-style-type: none"> 5 mg/kg 飼料で血漿中アルカリフォスファターゼ、全タンパク質量、グルコースが減少 3及び5 mg/kg 飼料で筋胃びらん、十二指腸内出血、排泄腔腫大及び未熟卵を有する輸卵管 1 mg/kg 飼料で肝臓の淡褐色化、肥大、脆弱化 			90

*: SCF による換算値

**：換算係数を用いて摂取量を推定

***：週3回投与を1日当たりに換算した値

① マウス

C57BL/6 マウス(1群雌6匹)にNIVを0、5、10又は30 mg/kg含む飼料を24日間混餌投与する亜急性毒性試験が実施された。30 mg/kg飼料投与群において、赤血球数の有意な減少とわずかな白血球数の減少が認められたが、他の血液パラメータ、摂餌量、体重増加率、臓器重量に有意な影響はみられなかった。30 mg/kg飼料投与群において電顕観察により骨髄細胞のポリリポソームの損傷が認められた。NOAELは10 mg/kg飼料(1.2 mg/kg体重/日、SCFによる換算値)であった。(参照206)

C54B16 マウス(1群雄10匹)に0、0.014、0.071、0.355、1.774又は8.870 mg/kg体重/日のNIVを週3回4週間経口投与した結果、8.870 mg/kg体重/日投与群において、血漿中リン酸の増加傾向、血漿中尿素の有意な減少、血漿中のアルカリフォスファターゼ活性及びIgGの有意な増加が認められた。NOAELは0.76 mg/kg体重/日(1日当たりに換算した値)であった。(参照96)

C57BL/6 マウス(1群雌雄各10匹)にNIVを0、6、12又は30 mg/kg含む飼料

を4週間又は12週間混餌投与した。試験に用いたNIVは、精米で*F. nivale*を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメではNIV以外のトリコセセンを産生しないとされている。用量依存的な体重増加抑制がみられ、雄では4週間の6、30 mg/kg飼料投与群及び12週間の12 mg/kg飼料以上投与群で、雌では4及び12週間ともに12 mg/kg飼料以上の投与群で体重の有意な減少が認められた。血清アルカリフォスファターゼ活性は用量依存的に増加した。肉眼的及び組織学的な異常はみられなかったが脂肪組織の減少が認められた。LOAELは6 mg/kg飼料(0.7 mg/kg体重/日、SCFによる換算値)であった。(参照207)

② ラット

Sprague-Dawleyラット(1群雄5匹)にNIVを0、6又は12 mg/kg含有する飼料を2又は4週間摂取させた結果、6 mg/kg飼料以上の投与群で1及び2週間後に摂餌量の明らかな減少が認められたが、4週間後には回復した。2週間の12 mg/kg/日飼料投与群で肝臓及び脾臓の絶対及び相対臓器重量が有意に減少した。4週間の6 mg/kg飼料以上の投与群では肝臓、腎臓の相対臓器重量が有意に増加し、12 mg/kg飼料投与群では脾臓の絶対及び相対臓器重量の有意な減少が認められた。肝ミクロソームにおいては、CYP2B1/2の一時的な増加とともに、CYP1A2のわずかな誘導も認められた。臓器重量減少を指標としたLOAELは6 mg/kg飼料(0.6 mg/kg体重/日⁹)であった。(参照208)

F344 ラット(1群雌雄各12匹)にNIVを0、0.4又は2.0 mg/kg体重/日投与群で30日間強制経口投与する反復毒性試験が実施された。2.0 mg/kg体重/日投与群で、体重の変化に雄は減少傾向及び雌は増加傾向がみられたが有意差はなかった。血液学的及び血清生化学的検査で異常は認められなかった。2.0 mg/kg体重/日投与群で肝臓及び脾臓重量が有意に増加したが病理組織学的検査で変化は見られなかった。(参照203)

F344 ラット(1群雌雄各10匹)にNIVを0、0.4、1.5又は6.9 mg/kg体重/日で90日混餌投与した結果、1.5 mg/kg体重/日以上投与群で体重が減少した。NK活性の増加が0.4 mg/kg体重/日以上投与群で認められたが、体重減少を指標とするとLOAELは1.5 mg/kg体重/日であった。(参照209)

F344 ラット(1群雌雄各10匹)にNIVを0、6.25、25又は100 mg/kg含有する飼料を90日間摂取させる反復投与毒性試験が実施された。25 mg/kg飼料以上投与群の雄及び100 mg/kg飼料投与群の雌で有意な体重減少が認められ、100 mg/kg飼料投与群の雌雄では、脾臓、腎臓などの絶対重量の有意な減少が認められた。また、100 mg/kg飼料投与群の雌では、胸腺の絶対重量及び相対重量が有

⁹ JECFA で用いている換算(IPCS:EHC70)を用いて摂取量を推定

種	最終体重(kg)	摂取量(g/動物/日)	摂取量(g/kg体重/日)
ラット	0.1	10	100

意に減少した。白血球数の有意な減少が、雄では 100 mg/kg飼料、雌では 6.25 mg/kg飼料以上の投与群で認められた。100 mg/kg飼料投与群の雌雄で血小板数及び赤血球数が有意に減少し、100 mg/kg飼料投与群の雌でヘモグロビン濃度の有意な減少がみられた。組織学的観察では 100 mg/kg飼料投与群の雌雄で胸腺萎縮、骨髄細胞数減少、下垂体前葉の去勢細胞の増加を伴う好塩基性細胞のびまん性肥大、卵巣閉鎖卵胞の増加などがみられた。LOAELは 6.25 mg/kg飼料(0.4 mg/kg体重に相当)であった。(参照210)

③ ブタ

ブタ(1 群雄 6 匹)に精製NIVを 0、2.5 又は 5 mg/kgで添加した飼料を 21 日間摂取させた結果、摂食忌避、嘔吐、一般状態の変化を示す徴候は認められず、体重及び臓器重量の変化もなかった。病理解剖検査ではNIV投与群の一部で胃腸のびらんや腎症が認められた。脾細胞数の用量依存的な減少が認められた。2.5 mg/kg飼料投与群において時間依存的なIgA産生量の増加傾向及びIgG産生量の減少傾向がみられた。(参照211)

④ ニワトリ

ニワトリ(1 群雄 6 羽)に、NIVを 0、0.5、2.5 又は 5 mg/kgで添加した飼料を 20 日間摂取させた結果、血漿中の尿酸濃度が 2.5 及び 5 mg/kg飼料摂取群で増加した。次に、NIVを 0、3、6 又は 12 mg/kg飼料として同様に試験を行った結果、6 及び 12 mg/kg飼料摂取群において、体重増加率が減少し、摂餌量及び飼料効率が約 6 %減少した。また、3 mg/kg飼料以上摂取群で筋胃びらんが認められた。(参照212)

採卵鶏(白色レグホン、1 群雌 5 羽)にNIVを 0、1、3 又は 5 mg/kgで添加した飼料を 50 日間摂取させた。飼料摂取量は減少したが、体重、卵生産性及び卵品質に対する影響はなかった。血漿中のアルカリフォスファターゼ、全タンパク質量及びグルコースは 5 mg/kg飼料摂取群で減少した。3 及び 5 mg/kg飼料摂取群の 40～75%で筋胃びらん、十二指腸内出血及び排泄腔腫大並びに未熟卵を有する輸卵管が認められた。1 mg/kg飼料摂取群の一部で肝臓の淡褐色化、肥大及び脆弱化が認められた。(参照90)

(3)慢性毒性・発がん性

① 慢性毒性試験

表 1 3 にNIV投与による慢性毒性試験の結果を示した。

7 週齢のC57BL/6 マウス(1 群雌 6 匹)にNIVを 0、6、12 又は 30 mg/kg(0、0.68、1.51 又は 3.84 mg/kg体重/日相当)で混入させた飼料を 1 年間混餌投与する反復投与毒性試験が実施された。試験に用いたNIVは、精米で*F. nivale*を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメではNIV以外のトリコテセンを産生しな

いとされており、AcNIVも不検出とされている。すべての投与群で体重と飼料摂取量の用量依存的な減少が認められた。NIV投与群では肝臓、腎臓及び胸腺の絶対臓器重量が減少し、肝臓、腎臓、胸腺及び脾臓の相対臓器重量が用量依存的に有意に増加した。肉眼的及び組織学的観察において、肝臓、胸腺、脾臓、腎臓、胃、副腎、下垂体、卵巣、胸骨、骨髄、リンパ節、脳及び小腸に異常は認められなかった。6 ヶ月後には 30 mg/kg飼料投与群において、1 年後には 6 mg/kg飼料以上投与群において有意な白血球数の減少が見られた。LOAELは 6 mg/kg飼料(0.68 mg/kg体重/日に相当)であった。(参照202)

7 週齢のC57BL/6 マウス(1 群雌 42 匹)に、NIVを 0、6、12 又は 30 mg/kg (0、0.66、1.38 又は 3.49 mg/kg体重/日相当)で混入させた飼料を 2 年間混餌投与する反復投与毒性試験が実施された。試験に用いたNIVは、精米で*F. nivale*を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメではNIV以外のトリコテセンを産生しないとされており、AcNIVも不検出とされている。すべての投与群で体重増加が減少し、飼料摂取量の用量依存的な減少が認められた。30 mg/kg飼料投与群では肝臓絶対重量が減少し、12 mg/kg飼料以上の投与群腎臓絶対重量が有意に減少した。血清中のアルカリフォスファターゼ及び非エステル化脂肪酸濃度が用量依存的に増加し、30 mg/kg飼料投与群で有意であった。肉眼的及び組織学的観察においていずれの投与群においてもNIV投与に起因すると考えられる腫瘍の誘発は認められなかった。自然発生の腫瘍はほとんどがリンパ腫であり、発生率の群間差はみられなかった。30 mg/kg飼料投与群ではリンパ腫の発現が遅く成長速度も遅かった。小腸にアミロイドーシスが散見されたが、発生率は 12 及び 30 mg/kg飼料群で低かった。LOAELは 6 mg/kg飼料(0.66 mg/kg体重/日に相当)であった。(参照213)

表 1 3 ニバレノール(NIV)の慢性毒性試験結果

動物種等	投与方法 (溶媒、期間)	投与量		所見	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	備考	文献
		(mg/kg 飼料)	(mg/kg 体重/日)					
マウス C57BL/6C rSlc (1 群雌 6 匹)	混餌、1 年	0、6、12、 30	0、0.68、 1.51、3.84	<ul style="list-style-type: none"> 6 ヶ月後には 30 mg/kg 飼料群、1 年後には全 NIV 投与群において、有意の白血球減少、肝臓、腎臓、胸腺の用量依存的絶対重量の減少並びに相対重量の増加 組織学的異常は認められなかった。 	0.7		かび米使用	202

マウス C57BL/6C rSlc (1群雌42 匹)	混餌、2年	0、6、12、 30	0、0.66、 1.38、3.49	<ul style="list-style-type: none"> すべての投与群で体重増加減少 12及び30 mg/kg 飼料群で腎臓絶対重量減少 12 mg/kg 飼料群のみに腎臓重量の減少、アルカリホスファターゼと非エステル化脂肪酸の血清中濃度は用量依存的に増加 NIVを原因とする腫瘍は認められなかった 	0.7	かび米 使用	213
---	-------	---------------	----------------------	--	-----	-----------	-----

② その他

NIVのアフラトキシンB₁(AFB₁)による肝細胞癌誘発への影響を検討するために、1週齢のC57BL/6×C3HF₁マウス(1群雌雄各15~26匹)に6 mg/kg体重のAFB₁を腹腔内投与し、6週間後にNIVを0、6又は12 mg/kgで混入させた飼料を1年間混餌投与する試験が実施された。試験に用いたNIVは、精米で*F. nivale*を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメではNIV以外のトリコセンを産生しないとされており、AcNIVも不検出とされている。3群すべての雄で肝細胞癌及び腺腫が発生したが、雌の発生率はNIV 0、6、12mg/kg飼料投与群でそれぞれ31%、21%及び0%であった。(参照214)

F344ラット(1群雄4~16匹)にジエチルニトロソアミン(DEN)及び2週間後にAFB₁を単回腹腔内投与し、その後6週間にわたってNIVを6 mg/kg (0.6 mg/kg体重/日¹⁰)で混入させた飼料を混餌投与する中期肝がん試験が実施された。試験に用いたNIVは、精米で*F. nivale*を培養後、粉末状にしたものであり、文献によるとコメではNIV以外のトリコセンを産生しないとされており、AcNIVも不検出とされている。試験開始後第3週目に肝の部分切除を行い、第8週目に前がん病変の指標であるGST-P(胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ)陽性肝細胞巢の出現を調べた結果、NIVの単独投与群及びDENとの共投与群では顕著な変化を引き起こさなかった。DENとAFB₁投与群においてはGST-P陽性細胞が顕著に増加し、DEN、AFB₁及びNIVを投与したラットにおいては、GST-P陽性細胞巢の面積の増加が認められた。(参照215)

(4) 生殖発生毒性

表14にNIV投与による生殖発生毒性試験の結果を示した。

ddNマウス(1群雄3匹以上)に、NIVを0又は0.4~60 mg/kg体重/日で皮下、腹腔内又は経口投与した結果、NIV投与により精子形成細胞数の減少、精細胞の一部の壊死が見られ、多核巨細胞が精細管中に認められた(用量の記載なし)。(参照216)

¹⁰ JECFA で用いている換算(IPCS:EHC70)を用いて摂取量を推定

種	最終体重(kg)	摂取量(g/動物/日)	摂取量(g/kg体重/日)
ラット	0.1	10	100

妊娠ICRマウス(1群雌10~11匹)に妊娠0~18日の期間、NIV含有カビ米をNIVが0、6、12又は30 mg/kgとなるよう混入させた飼料を妊娠0~18日の期間摂取させた。30 mg/kg飼料群において母動物で有意な体重増加抑制が、胎児で生存率の有意な低下(82.6%)及び椎骨の骨化進度の遅れが認められた。12 mg/kg飼料以上では、胎児の体重が有意に減少した。また、別の妊娠ICRマウス(1群雌5~10匹)に妊娠7~15日目にかけて、精製NIVを0、1、5、10又は20 mg/kg体重/日で強制経口投与した。10 mg/kg体重/日以上強制経口投与群において、母動物の有意な体重増加抑制及び死産あるいは胎児後期吸収の増加が認められた。5 mg/kg体重/日以上を強制経口投与した群の胎児の子宮内体重増加遅延が認められた。催奇形性は認められなかった。(参照217)

表14 ニパレノール(NIV)の生殖発生毒性試験

動物種等	投与方法 (溶媒、期間)	投与量		所見	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	備考	参照 文献
		(mg/kg 飼 料)	(mg/kg 体 重/日)					
マウス、ICR (1群雌10~ 11匹)	混餌、妊娠 0~18日	0、6、12、 30	0、0.7、1.4、 3.5*	<ul style="list-style-type: none"> 30 mg/kg 飼料で母動物の体重増加抑制及び胚毒性 12 mg/kg 飼料以上で胎児成長抑制 	1.4*	0.7*	かび米 投与	217
マウス、ICR (1群雌5~10 匹)	胃内投与 (生理食塩 水)、妊娠7 ~15日		0、1、5、 10、20	<ul style="list-style-type: none"> 10 mg/kg 体重/日以上で母動物の体重増加抑制及び胚毒性 5 mg/kg 体重/日以上で胎児成長抑制 	5	1		217

*:SCFによる換算値

(5) 遺伝毒性

NIVの遺伝毒性試験の結果を表15にまとめた。

NIVはV79-E細胞(チャイニーズハムスター肺由来株化細胞)を用いた*in vitro*での試験において細胞周期遅延作用を示した。代謝活性化系の存在下(+S9mix)で染色体異常がわずかに見られた。姉妹染色分体交換(SCE)の頻度のわずかな増加が認められた。これら観察された影響は非特異的なものであり、タンパク質合成阻害に起因するものであることが示唆された。(参照218)

V79細胞を用いた染色体異常試験において、汚染トウモロコシから精製したNIVは、0.001~0.03 µg/mLで対照の2~3倍の数の染色体異常を誘発した。(参照143)

V79細胞を用いた染色体異常試験において、汚染小麦、大麦又はトウモロコシから精製したNIVは、各々0.03 µg/mLで対照の2~3倍の数の染色体異常を誘発したが、出現頻度は5%以下であった。(参照144)

v-Ha-ras導入BALB/3T3細胞を用いた短期形質転換アッセイ系ではNIVのイニシエーション及びプロモーション活性は認められなかった。(参照147)

CHO細胞及びICRマウス(1 群雄 4 匹)を用いて、NIVの単細胞ゲル電気泳動試験(コメットアッセイ)が行われた。50 及び 100 µg/mLのNIVは、代謝活性化系非存在下でCHO細胞のDNAを損傷した。In vivoでのコメットアッセイにおいては、NIV(20 mg/kg体重)の経口投与によりDNA損傷が腎臓、骨髄、胃、空腸及び結腸に認められた。腹腔内投与では、結腸を除いてDNA損傷は認められなかった。(参照219)

トランスジェニック(Tg)マウス(Muta™Mouse)にNIVを投与し、多臓器における突然変異の誘発性を調べた結果、いずれも陰性であった。一方、コメットアッセイでは臓器特異性をもって陽性の結果が得られた¹¹。(参照220)

表 15 ニバレノール(NIV)の遺伝毒性試験結果

A: in vitro 試験

評価項目	試験系	濃度	結果		参照文献
			代謝活性化系なし	代謝活性化系あり	
姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスター V79-E 細胞	5~50 µM/plate	弱陽性	弱陽性	218
染色体異常	チャイニーズハムスター V79-E 細胞	5~50 µM/plate	陰性	弱陽性*	218
染色体異常	チャイニーズハムスター V79 細胞	0.001 ~ 0.03 µg/mL	陽性 (3 倍)	—	143
染色体異常	チャイニーズハムスター V79 細胞	0.03 µg/mL	陽性 (3 倍)	—	144
形質転換	v-Ha-ras 導入 BALB/3T3 マウス胚細胞	0.01~0.2 µg/mL	陰性	—	147
DNA 損傷 (コメットアッセイ)	CHO 細胞	50, 100 µg/mL	陽性	—	219

*: すべて娘染色分体交換
—: 未試験

B: in vivo 試験

評価項目	試験系	結果	参照文献
DNA 損傷 (コメットアッセイ)	ICR マウス(雄)に NIV (20mg/kg 体重)	経口投与: 陽性 (腎臓、骨髄、胃、空腸及び結腸) 腹腔内投与: 陽性 (結腸のみ)	219
突然変異の誘発	トランスジェニックマウス (Muta™ Mouse)	陰性 ¹¹	220
DNA 損傷 (コメットアッセイ)	マウス	陽性 ¹¹	220

(6) その他(免疫毒性・血液毒性等)

① 免疫毒性

a. 免疫応答への影響

BALB/cマウス(1 群雌 10 匹)にNIVを 0、0.2、2 又は 6 mg/kgの濃度で 4 週間飲水投与した。14 日目にサルモネラ菌(*Salmonella* Enteritidis)を感染させた結果、NIVは、マウスの生存率に影響を及ぼさなかった。(参照154)

F344 ラット (1 群各 6 匹、雌雄)に、NIVを 0、6.25、25、100 mg/kg試料(0、0.4、1.5 又は 6.9 mg/kg体重/日に相当)で、90 日間混餌投与した結果、25mg/kg 飼料以上の投与群で脾臓のTリンパ球/Bリンパ球(CD3+/B220+)比が投与量に依存して有意に減少し、100 mg/kg飼料投与群においてCD4+Tリンパ球 (ヘルパーTリンパ球) /CD8+リンパ球(細胞傷害性Tリンパ球)比が有意に増加した。すべてのNIV投与群でNK活性の有意な増加が観測された。(参照209)

b. 血清中 IgA レベルの変化及び IgA 腎症

NIVはDONと同様にIgAに対する影響と、マウスでIgA腎症が報告されている。(表 1 6)

C57BL/6 マウス(1 群雄 10 匹)に 0、0.014、0.071、0.355、1.774 又は 8.870 mg/kg体重のNIVを週 3 回 4 週間強制経口投与(溶媒: 5%アラビアゴム水溶液)した結果、8.870 mg/kg体重投与群において、血漿中のIgGが有意に増加したが、IgAに変化は認められなかった。(参照96)

C57BL/6 マウス(1 群雄 10 匹)にNIVを 0、0.071 又は 0.355 mg/kg体重で、週 3 日 4 週間強制経口投与(溶媒: 5%アラビアゴム水溶液)した結果、血漿中IgAは 0.071 mg/kg体重から有意に増加した。(参照168)

C3H/HeN、C3H/HeJ及びBALB/Cマウス(1 群雌 9~12 匹)に、精製NIVを 0、6 又は 12 mg/kg (0、0.9 又は 1.8 mg/kg体重/日¹²)含有する飼料を、4 又は 8 週間混餌投与した結果、NIV摂取群で糸球体へのIgA沈着及び血清IgAの増加が認められ、特に 8 週間後の 12 mg/kg 飼料投与群で顕著であった。(参照221)

BALB/cマウス(1 群雌 20 匹)に、NIVを 0 又は 15 mg/kg体重で単回強制経口投与し、24 時間までリンパ器官の細胞を観察する免疫毒性試験が実施された。パイエル板では投与後 9 時間以降IgA+細胞数が有意に増加した。3 時間後に分離したパイエル板中では、pan-T細胞及びpan-B細胞並びに生細胞数の有意な減少が認められた。9 時間後に分離したパイエル板中ではすべてのB細胞亜集団、特にIgA+B細胞は有意に増加し、その後IgA+及びIgM+B細胞数は対照より

¹² JECFA で用いている換算(IPCS:EHC70)を用いて摂取量を推定

種	最終体重(kg)	摂取量(g/動物/日)	摂取量(g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150

¹¹ 試験担当者によると、NIVをマウスに0又は6 mg/kg体重で 1 週おきに4回強制経口投与したところ、前胃、腎臓、膀胱、大腸、肺、肝臓、骨髄及び脾臓における突然変異の誘発性はいずれも陰性であった。また、コメットアッセイの陽性の結果は、肝臓及び胃に限って認められたとされている。

高い値のままであった。(参照222)

OVA-TCR Tg(OVA特異的T細胞レセプタートランスジェニック)マウス(1群雄各4匹)に、OVA含有飼料とNIVを0又は6 mg/kgの濃度(0.9 mg/kg体重/日¹²)で含む飲料水とを単独又は同時に与えた結果、OVA単独では、血清中OVA特異的IgE、IgG₁及びIgAレベル並びに総IgE、IgG₁及びIgAレベルが増加するが、OVAとともにNIVを投与すると、総IgE産生並びにOVA特異的IgE、IgG₁及びIgA産生が有意に阻害された。(参照223)

F344 ラット(1群雌雄各10匹)に、0、0.4、1.5又は6.9 mg/kg体重/日のNIVを90日間混餌投与する免疫毒性試験が実施された。6.9 mg/kg体重/日投与群でIgMの有意な増加が観測されたが、IgG及びIgAのレベルは変化しなかった。(参照209)

ブタ(1群雄6匹)に精製NIVを0、2.5又は5 mg/kg含む飼料を21日間摂取させた結果、対照群と投与群の間に血漿中IgAレベルの有意な差は認められなかった。2.5 mg/kg飼料投与群において時間依存的なIgA産生量の増加傾向及びIgG産生量の減少傾向がみられた。(参照211)

表16 ニバレノール(NIV)のIgA産生への影響

動物種等	投与方法(溶媒)、期間	投与量		所見	IgA産生への影響が認められた最小投与量(mg/kg体重/日)	IgA産生への影響が認められなかった最大投与量(mg/kg体重/日)	備考	参照文献
		(mg/kg飼料)	(mg/kg体重/日)					
マウス、C57BL/6、6週齢(1群雄10匹)	強制経口投与(5%アラビアゴム水溶液、週3回、4週)		0、0.014、0.071、0.355、1.774、8.870 mg/kg体重を週3回投与	・8.870 mg/kg体重投与群で血漿中のIgG増加 ・IgAは変化なし		3.8**		96
マウス、C57BL/6、6週齢(1群雄10匹)	強制経口投与(5%アラビアゴム水溶液)、週3日、4週		0、0.071、0.355 mg/kg体重を週3回投与	・血漿中IgAの増加		0.03**		168
マウス、C3H/HeN、C3H/HeJ、BALB/c、6~8週齢(1群雌9~12匹)	混餌、4又は8週	0、6、12	0、0.9、1.8*	・血清IgAの増加 ・増加に伴いIgA腎障害に似た腎臓の免疫病理学的変化		0.9*	かび米使用	221
マウス、BALB/c、5週齢(1群雌20匹)	単回強制経口(10%DMSO)		0、15	・パイエル板中IgA ⁺ 細胞の増加、リンパ器官におけるpan-T細胞、pan-B細胞の減少		15		222
卵白アルブミン(OVA)特異的T細胞	飲料水、2又は4週	0、6	0、0.9*	・OVAによる全体的なIgE産生並びにOVA特異的IgE、IgG ₁ 及びIgA産生		0.9*		223

受容体αβ-Tgマウス、BALB/c、8~13週齢、雄				を有意に阻害、脾細胞のIL-4産生阻害、IL-2産生増大			
ラット、F344、5週齢(1群雌雄各10匹)	混餌、90日	0、6.25、25、100	0、0.4、1.5、6.9	・6.9 mg/kg体重/日投与群でIgM増加 ・IgA、IgGは変化なし		6.9	209
ブタ、51日齢(1群雄6頭)	混餌、21日	0、2.5、5		・血漿中のIgAは対照と比較して有意差なし ・(2.5 mg/kg飼料でIgA産生量の時間依存的増加傾向)			211

*換算係数を用いて摂取量を推定

**週3回投与を1日当たりに換算した値

c. サイトカイン発現

OVA-TCR Tgマウス(1群雄4匹)にOVA含有飼料と共にNIVを0又は6 mg/kgを含む飲料水を投与後、脾細胞におけるサイトカインを測定した結果、NIV投与群ではIL-4産生の阻害及びIL-2産生の増加が認められた。(参照223)

雌のC3H/HeNマウスに、NIVを0又は12 mg/kg(約1.8 mg/kg体重/日¹³)含む飼料を、8週間混餌投与した結果、NIV投与群のパイエル板リンパ球において、IgA産生細胞が有意に増加した。また、これらの細胞においてIL-4、IL-5、IL-6、IL-10及びTGF-β(Th2型サイトカイン)mRNAが増加した。(参照224)

LPSで前刺激したマウス骨髄由来樹状細胞に、NIV又はDONを1~3 μMの濃度でそれぞれ単独又は同時刺激した結果、LPS誘導によるIL-12とIL-10産生を用量依存的に抑制したが、TNF-α産生は増加した。(参照225)

d. リンパ系組織におけるアポトーシス

BALB/cマウス(1群雌5匹)に、NIVを0又は15 mg/kg体重/日で経口投与した結果、NIVは投与後3時間にはパイエル板で有意にアポトーシスを誘導し、さらに胸腺では6時間後に最も強くアポトーシスを誘導した。胸腺、パイエル板及び腸間膜リンパ節中では、CD4⁺とCD8⁺細胞にアポトーシスが誘導された。(参照222)

ICR:CD-1マウス(1群雄5匹)に、0、5、10及び15 mg/kg体重のNIVを経口投与し12、24及び48時間後に胸腺、脾臓、パイエル板におけるリンパ球のアポトーシスの進行を調べた。アポトーシスが誘導されたリンパ球数は、12時間で用量依存的に胸腺、パイエル板において増加した。脾臓では24時間後にピークとなった。(参照226)

*in vitro*で、J774A.1細胞をNIV(10~100 μM)存在下で培養した結果、濃度依存的にアポトーシスを誘導した。(参照83)

¹³ JECFA で用いている換算(IPCS:EHC70)を用いて摂取量を推定

種	最終体重(kg)	摂取量(g/動物/日)	摂取量(g/kg体重/日)
マウス	0.02	3	150

② 血液毒性

C57BL/6CrSlcマウス(1群雄6匹)に、NIVを0、6、12又は30 mg/kg(0、0.68、1.51又は3.84 mg/kg体重/日相当)含有する飼料を混餌投与した結果、6ヶ月後には30 mg/kg飼料投与群において1年後には6及び30 mg/kg飼料投与群で有意な白血球数の減少が見られた。LOAELは6 mg/kg飼料(0.7 mg/kg体重/日に相当)であった。(参照202)

C57BL/6マウス(1群雌6匹)を用いて、NIVを0、5、10又は30 mg/kg含む飼料(人為的にカビを生えさせた米を添加)を給餌する24日間の短期摂取試験が実施された。有意な赤血球減少と軽微な白血球減少が30 mg/kg飼料投与群(約3.5 mg/kg体重/日、SCFによる換算値)で認められたが、他の血液学的パラメータ、餌摂取量、体重増加並びに肝臓、脾臓及び胸腺の重量に顕著な変化は認められなかった。(参照206)

F344ラット(1群雌雄各12匹)に、0、0.4又は2.0 mg/kg体重/日のNIVを30日間強制経口投与した結果、血液学的及び生化学的パラメータに有意な変化は認められなかった。(参照203)

③ その他

ヒト末梢血より分離したリンパ球の*in vitro*におけるマイトジェン誘発性の増殖におけるNIVの阻害作用を検討した。NIVは平均72 ng/mLの濃度で増殖を50%阻害した。(参照227)

PHA(IC₅₀: 350 nM)やポークウィード(PW)(IC₅₀: 270 nM)によるヒト末梢血より分離したヒトリンパ球の増殖は、NIVにより阻害された。また、NIVはPWが誘発する免疫グロブリンの生成を阻害した。DONにおいても同程度の濃度範囲でその影響が認められた。NIVをT-2トキシン、ジアセトキシシルペノール又はDONと併用すると、免疫グロブリン生成阻害の相加作用が認められた。(参照228)

RAW264細胞を用いてLPS刺激によるNO産生におよぼすDONあるいはNIVの影響を*in vivo*で検討した。NIVは125 µM/mL以上で有意にiNOSの産生を抑制した。(参照199)

LPSで前刺激したマウス骨髄由来樹状細胞に、NIV又はDONを1~3 µMの濃度でそれぞれ単独又は同時に刺激した結果、NO産生の減少及びMHCクラスIIと補体CD11c分子の発現減少が認められたが、補助刺激分子であるCD86発現への影響はなかった。また、NIVは有意に樹状細胞の壊死を引き起こした。この現象はDONでは認められなかった。両毒素はLPS誘導によるIL-12とIL-10産生を用量依存的に抑制したが、TNF-α産生は増強した。(参照225)

C. DONとNIVの複合毒性

(1) *in vivo*

C57BL/6マウス(1群雄10匹)にDONを0、0.071又は0.355 mg/kg体重の用量で、単独又は同用量のNIVとともに、週3回4週間強制経口投与(溶媒:5%アラビアゴム水溶液)する複合毒性試験が実施された。併用投与により血漿中IgAの増加及びジクロロニトロベンゼン(DCNB)を基質としたGST活性の上昇に相加的な影響が、また血漿中尿酸値の増加に相乗的な影響が認められた。(参照168)

(2) *in vitro*

DONとNIVの*in vitro*における複合作用の結果を表17にまとめた。

ヒト末梢リンパ球の*in vitro*におけるPHA又はPWによる刺激誘導性増殖に及ぼすDON、NIV、ジアセトキシシルペノール(DAS)及びT-2トキシンの単独あるいは複合暴露の抑制作用が検討された。いずれの毒素も単独でリンパ球増殖を抑制し、IC₅₀は、NIV(IC₅₀: 350、270 nM; PHA及びPWの順)、DON(IC₅₀: 430、380 nM)、DAS(IC₅₀: 4.1、4.0 nM)、T-2トキシン(IC₅₀: 1.4、1.1 nM)であった。NIV(1×10⁻⁷ M)とDON(2×10⁻⁷ M)を組み合わせた場合の阻害作用は、相加的であり相乗的ではなかった。DONとT-2トキシン又はDASと組み合わせた場合の阻害作用は、T-2トキシン又はDAS単独よりも同等以下に減弱したことから、DONが拮抗作用を有することが示唆された。(参照228)

フモニシンB₁(FB1)、α-ゼアラレノール(α-ZEA)、NIV及びDONについて、ブタ血液細胞のCon Aによるマイトジェン誘導性細胞増殖に及ぼす抑制作用が検討された。α-ZEA(0.5~20 µM)、NIV及びDON(0.065~2 µM)は用量依存的に増殖を抑制し、作用の強さはNIV>DON>α-ZEAの順だった。FB1(0.5~80 µM)は増殖に影響しなかった。FB1とα-ZEAでは相乗的に増殖抑制が認められたが、DONとNIVでは相乗効果及び相加効果は認められなかった。(参照229)

J774A.1細胞をNIV(10~100 µM)又はDON(10~100 µM)存在下で単独又は混合培養した結果、72時間におけるIC₅₀は、NIV、DON並びにDON及びNIVの複合で、それぞれ11.2±0.8、16.8±0.2及び14.0±1.9 µMであり、相乗効果は認められなかった。また、濃度依存的にアポトーシスを誘導し、この作用はNIVでより強かったが、NIVとDONの同時曝露による相互作用はなかった。(参照83)

T-2トキシンとHT-2トキシン、T-2トキシンとT-2テトロール、DONとNIV、DONとT-2での組み合わせで各かび毒を混合したものをディスクに浸み込ませ、ペーパーディスク法により酵母菌(*Kluyveromyces marxianus*)に対する生育阻害を比較した。T-2トキシンとHT-2トキシン、DON(5~50 µg/ディスク)とNIV(5~100 µg/ディスク)の組み合わせは25 µg/プレート以下の濃度において相乗作用を呈したが、DONとT-2トキシンの組み合わせは、拮抗反応を示した。(参照230)

表 17 デオキシニバレノール(DON)とニバレノール(NIV)の *in vitro*における複合作用

試験系	濃度	結果	文献
ヒト末梢リンパ球	NIV: 1×10^{-7} M、 DON: 2×10^{-7} M	・PHA 又は PW 刺激誘導細胞増殖の阻害作用は相加的であり相乗的ではなかった	228
ブタ血液細胞	各々 0.065~2 μ M	・Con A 刺激誘導性細胞増殖の抑制作用において、DON と NIV の併用は相加及び相乗効果が認められなかった	229
J774A.1 細胞	各々 10~100 μ M	・アポトーシスの誘導に関して、DON と NIV の相互作用は認められなかった	83
酵母菌 (<i>Kluyveromyces marxianus</i>)	DON: 5~10 μ g/プレート、 NIV: 5~100 μ g/プレート	・25 μ g/プレート濃度以下では DON と NIV の組み合わせは相乗的に酵母菌の増殖を抑制した	230

3. ヒトにおける知見

(1) 臨床的所見

DONに曝露されると、30分以内に悪心、嘔吐、下痢、腹痛、頭痛、めまい及び発熱といった急性症状が現れる。(参照231) *Bacillus cereus*に由来する催吐性毒素の存在など、微生物に起因すると思われる胃腸疾患による症状とこうした症状とを見分けることは難しい。(参照3)

(2) 疫学研究等

表 18 にDON及びNIVに関する疫学研究等の報告をまとめた。

表 18 デオキシニバレノール(DON)及びニバレノール(NIV)に関する疫学研究等

国	年	原因	摂取量・汚染濃度	症状	参考文献
中国(シネタイ、河北省)	1984	かびの生えたトウモロコシ	・DONの汚染濃度は、0.34~3.75 mg/kg(GC-MS: 2 検体)、5.10~92.8 mg/kg(RIA: 3 検体) (T-2 は検査せず、NIV は不検出)	383 人中 362 人(94.5%)が発症 3-30 分後に、悪心(89.8%)、めまい(78.2%)、嘔吐(61.16%)、腹痛(6.1%)、下痢(5.2%)、発熱(5.5%)及び動悸(0.9%)	1994 年の Luo による整理に基づく(参照 232)
中国(ブーヤン、河南省)	1985	赤かび病麦	・DONの汚染濃度は、2.0~40.0 mg/kg(TLC: 14 検体) (T-2 及び NIV は検査せず)	217 人中 101 人(46.5%)が発症	
中国(ユリン市、広西チワン自治区)	1989	小麦粉	・DONの汚染濃度は、1.5~2.2 mg/kg(TLC: 3 検体) (T-2 及び NIV は、TLC では検査せず)	160 人中 40 人が発症	
中国(ベイシヤン、河北省)	1988	トウモロコシ粉	・DONの汚染濃度は、20.0~50.0 mg/kg(TLC: 3 検体)、2.1~57.9 mg/kg(GC: 6 検体) (T-2 及び NIV は、TLC では検査せず、GC では不検出)	514 人中 270 人が発症(52.5%)	

中国(タア、山西省)	1988	トウモロコシ粉	・DONの汚染濃度は、3.0 mg/kg(TLC: 1 検体) (T-2、NIV は不検出)	209 人中 142 人が発症(67.9%)	
中国(ホエシ、広西チワン自治区)	1989	トウモロコシ粉	・DONの汚染濃度は、4.0~36.0 mg/kg(TLC: 5 検体)、59.3~66.8 mg/kg(GC: 2 検体) (T-2 及び NIV は、TLC では検査せず、GC では不検出)	10 人中 10 人が発症	
中国(安徽省)	1991	かびの生えた小麦	・DONの汚染濃度は、2.0-50 mg/kg(TLC: 10 検体) (T-2 及び NIV は検査せず)	130、141 人が発症	
中国	1990	食道癌と対照患者のトウモロコシ中のDON摂取量を比較	・DON平均含有率はそれぞれ0.57 mg/kg及び0.099 mg/kg		233
中国	1995	食道癌ハイリスク地域と対照地域のかび毒曝露量を比較	・トウモロコシ中のDON含有率(0.4 vs. 0.05 mg/kg)、15AcDON含有率(0.24 mg/kg vs. 検出せず)、NIV含有率(0.086 mg/kg vs. 0.059 mg/kg)	DON及びNIVではなく、トリコテセン及びZENの含有率が食道癌発生頻度に相関	234
中国	1993	原発性肝臓癌ハイリスク地域と対照地域のかび毒曝露量を比較	・ハイリスク地域で平均含有率0.89 mg/kgのDONを含んでおり、低リスク地域では0.49 mg/kgであった		235
中国	1992	カシン・ベック病(風土性変形性関節症)の発生頻度に関連して調査	・DON含有率は発生頻度の高いすべての地域(範囲0.005~3.9 mg/kg)において発生頻度の低い地域(範囲0.002~0.7 mg/kg)より有意に高かった ・15Ac-DON及び3-AcDONの含有率も有意に高かった		236
中国	2004	食道癌及び胃癌ハイリスク地域中のDON及びNIV量を測定し、米国の平均濃度と比較	・小麦、大麦、トウモロコシ中のNIV及びDON平均濃度は各々、830±927 μ g/kg及び4281±6114 μ g/kgであり、米国の平均濃度の400~800倍と推定された		144
インド	1987	雨の害を受けた小麦から作られたパンの摂取	・DON(24 試料中 11 試料において0.34~8.4 mg/kg)、AcDON(24 試料中 4 試料において0.6~2.4 mg/kg)、NIV(24 試料中 2 試料において0.03~0.1 mg/kg)及びT-2トキシシン(24 試料中 3 試料において0.55~4 mg/kg) ・LOAELは0.44 μ g/kg体重と推定されている(上記のとおり他の毒素も含有している点に注意)	下腹部痛、腹部膨満感、目眩、頭痛、のどの炎症、悪心、嘔吐、下痢及び血便	237、238

4. 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、2000年にDONの評価を実施し、マウス2年間混餌投与試験において、発がん性が認められなかったこと、最低用量群(100 μ g/kg体重/日)での動物の平均体重は対照群の平均体重より低かったが、この体重差は生物学的に重要であるとはせず、同用量では他の毒性学的変化は認められなかったことから、この試験におけるNOAEL 100 μ g/kg体重/日に安全係数 100 を用いて、暫定最大耐容一日摂取量(PM-TDI)を1 μ g/kg体重/日と設定した。このレベルの摂取量では免疫系、発育又は生殖毒性に対して影響を及ぼさないと結論している。(参照3)

その後、DONの再評価を行い、2010年3月に評価結果の概要が公表された。JECFAでは、3-AcDONは生体内でDONに代謝されることから、3-及び15-AcDONを含むAcDONはDONと同一の毒性を有するとし、これまでのDONのPM-TDIである1 µg/kg体重を、Ac-DONを含むグループPM-TDIとすることとした。グループPM-TDIを設定するにあたり、DONとAcDONの毒性を等価であるとした。また、ブタの嘔吐に関してベンチマークドーズ法を用いてBMDL₁₀を0.21 mg/kg体重/日と算出し、これに安全係数25を適用し、急性参照用量(ARFD)を8 µg/kg体重/日と設定した。(参照239)

NIVについては、JECFAでは、これまでに評価は行われていない。

(2) 国際がん研究機関(IARC)

IARCでは、1993年に*F. graminearum*、*F. culmorum*及び*F. crookwellense*に由来する毒素(ZEN、DON、NIV、AcNIV)の発がん性について評価を行っている。(参照4)

その結果、ヒトにおいて、*Fusarium graminearum*に由来する毒素の発がん性は、証拠が不十分であり、*F. culmorum*及び*F. crookwellense*に由来する毒素のヒトに対する発がん性に関するデータは入手できなかったとされている。また、実験動物におけるDON、NIV及びAcNIVの発がん性については、証拠が不十分であるとされている。

結論として*F. graminearum*、*F. culmorum*及び*F. crookwellense*に由来する毒素は、ヒトに対する発がん性について分類できないとされている(IARC発がん性分類のグループ3)。

(3) 欧州委員会(EC)の食品科学委員会(SCF)

ECのSCFは1999年にDON、2000年にNIV、2002年にT-2トキシン、HT-2トキシン、NIV及びDONのグループ評価に関する意見書を公表している。(参照31、32、33)

DONについては、発がん性及び変異原性は認められなかったことから、マウスを用いた長期混餌投与試験で得られたNOAEL 0.1 mg/kg体重/日に、不確実係数100を用いて、暫定耐容一日摂取量(tTDI)を1 µg/kg体重/日と設定している。このtTDI値を用いれば、DONの急性の嘔吐に対する影響だけでなく、亜慢性毒性及び生殖毒性に対する影響を防ぐことが可能としている。

NIVについては、マウスを用いた長期混餌投与試験から得たLOAEL 0.7 mg/kg体重/日に、LOAELを使用すること及びデータベースが限られていることから不確実係数1000を適用し、t-TDIを0.7 µg/kg体重/日と設定している。

T-2トキシン、HT-2トキシン、NIV及びDONのグループ評価については、入手可能なデータが限られており、評価したすべてのトリコテセンに対するグループTDIを設定する裏付けにはならなかったことから、グループTDIの設定は保留と

されている。

以上の諸外国の評価結果を考慮し、本評価においてもDON及びAcDONのグループTDI設定の可能性について、その根拠として用い得る知見の調査を行った。その結果、3-AcDONと15-AcDONについてDONとの比較の下に行われた毒性データは限られていること(参照76、82、93、97、240)、報告によってはDONと経口毒性(単回投与)の程度が異なることが示唆されている(参照98、102、97)ことが確認された。加えて、3-AcDONは生体内でDONに速やかに代謝される(参照241)との報告が一例あるが、15-AcDONについては生体内代謝に関するデータは認められなかった。

したがって、上記3-AcDON代謝に関する一報告のみに基づけば、3-AcDONについて消化管から吸収された後の毒性がDONと同一と見なせるとする推定が可能かもしれない。しかしながら、3-AcDONと15-AcDONの両者とDONとのグループTDI設定については、相対力価を含め、検討するための根拠となる知見は十分でないと判断し、本評価においては検討を行わないこととした。

5. 暴露状況

DON及びNIVは主に小麦、大麦及びトウモロコシなどの穀類を汚染することが知られている。穀類のうち、米については、我が国において主食であり摂取量が多いが、その汚染程度は非常に低いことが明らかにされている(参照242)。また、EUやCodexでの報告でも、ライ麦、オート麦、米などの穀類からの検出に関する報告は限られている(参照243、244)。従って、米と並んで摂取量の多い小麦が、我が国におけるDON及びNIVの主たる暴露源と考えられることから、汚染実態調査や暴露評価に関する研究も小麦を中心に行われている。

(1) 汚染実態

小麦(玄麦)におけるDONの暫定的な基準値(1.1 mg/kg)が2002年5月に厚生労働省によって設定されたことを受け、農林水産省では輸入小麦の検査項目にDONを追加し、輸入商社に検査の実施を義務付けており、その結果が公表されている(参照245)。また、国内産麦類については、小麦及び大麦を対象とした毒含有実態調査が継続的に実施されており、DONと共にNIVについても調査が行われている(参照246)。また、厚生労働省においても、厚生労働科学研究等により、DON及びNIVの汚染実態調査が行われている。なお、小麦の国内生産量及び輸入量は表19に示すとおりであり、国内消費量の約85%がアメリカ、カナダ、オーストラリアからの輸入で国内生産量は約15%となっている。

表 19 小麦の国内生産量及び国別輸入量(単位：万トン)

	2002年度	2003年度	2004年度	2005年度	2006年度	2007年度	2008年度
国産	83	86	86	88	84	91	88
輸入							
アメリカ	230.3	286.0	275.7	257.7	272.6	294.5	294.2
カナダ	122.1	100.4	109.2	114.2	108.6	109.5	111.9
オーストラリア	87.6	119.8	112.9	106.8	114.8	85.3	79.9
その他						0.3	0.3
輸入合計	440.0	506.1	497.9	478.7	496.0	489.6	486.3

平成 21 年度及び平成 19 年度農林水産省「麦の需給に関する見通し」(参照247、248)から食品安全委員会にて作表

① 農林水産省による調査結果

a. DON

国内産小麦におけるDONの含有実態調査の結果を表20に、輸入小麦の検査結果(船積み時)を表21に示す。DONの調査及び検査の結果、国産及び輸入小麦ともに一部の検体で定量限界を超えるDONが検出されているが、2002年度を除き、暫定基準を超えるものは確認されていない。

表 20 国産麦類のデオキシニバレノール(DON)含有実態調査の結果(2002~2007年度)

品目	年度	調査点数	定量限界 (mg/kg)	定量限界未達の点数		最高値 (mg/kg)	平均値 (mg/kg) ①	平均値 (mg/kg) ②	平均値 (mg/kg) ③
				割合					
小麦	2002	199	0.05	118	59%	2.1	0.16	-	-
	2003	213	0.05	136	64%	0.58	0.067	-	-
	2004	226	0.05	145	64%	0.93	0.044	-	-
	2005	200	0.010	128	64%	0.23	0.015	0.019	-
	2006	100	0.010	16	16%	0.88	-	-	0.13
	2007	100	0.009	43	43%	0.29	-	-	0.023
	2008	120	0.004-0.013	39	33%	0.46	-	-	0.033
大麦	2002	50	0.05	28	56%	4.8	0.26	-	-
	2003	54	0.05	34	63%	3.7	0.25	-	-
	2004	56	0.05	23	41%	1.8	0.24	-	-
	2005	50	0.010	23	46%	0.46	-	-	0.060
	2006	10	0.010	0	0%	2.5	-	-	0.55
	2007	10	0.007	3	30%	0.32	-	-	0.064
	2008	100	0.006-0.007	22	22%	0.56	-	-	0.032

注1：本表は食品安全に関するリスクプロファイルシート(検討会用)(参照249)を引用(一部改変)

注2：平均値は、2002-2004年度は平均値①により算出した。

2005年度以降は、GEMS/Foodが示す方法に従い、定量限界未達の試料数が60%を超えていたものについては、平均値①及び②を、定量限界未達の試料数が60%以下であったものについては、平均値③を、以下によりそれぞれ算出した。

平均値①：定量限界未達の濃度を「0」として算出。

平均値②：検出限界未達の濃度を検出限界とし、検出限界以上かつ定量限界未達の濃度を定量限界として算出。

平均値③：定量限界未達の濃度を定量限界の1/2として算出。

表 21 輸入小麦におけるデオキシニバレノール(DON)の検査結果(船積み時)

	定量限界 (mg/kg)	アメリカ			オーストラリア			カナダ			フランス				
		検査件数	検出数	検出率	検査件数	検出数	検出率	検査件数	検出数	検出率	検査件数	検出数	検出率		
2002年度	-	84	19	0.23	33	0	0	40	7	0.18					
2003年度	-	167	53	0.32	58	9	0.16	59	0	0					
2004年度	0.05	168	77	0.46	51	0	0	63	1	0.02	0.07				
2005年度	0.05	157	83	0.53	48	0	0	62	16	0.26	0.05-0.35				
2006年度	0.05	162	94	0.58	53	0	0	59	22	0.37	0.06-0.38				
2007年度	0.05	187	67	0.36	42	0	0	56	8	0.14	0.05-0.16	8	4	0.5	0.06-0.30
2008年度	0.05*	187	59	0.32	62	12	0.19	55	24	0.44	0.06-0.31	6	2	0.33	0.2

注)本表は農林水産省の輸入小麦の残留農薬等の調査結果(参照245)を基に食品安全委員会において作成

*：フランスの定量限界は0.1 mg/kg。

国内産小麦のDON含有実態調査では、定量限界以上の割合が36~84%、平均値についても0.015~0.16 mg/kgと、年度によってばらつきが認められる。

輸入小麦のDONの検査でも、検出率に関しては米国産小麦で23~58%、オーストラリア産小麦で0~19%、カナダ産小麦で0~44%であり、また汚染濃度の範囲でも米国産小麦で0.05~1.00 mg/kg、オーストラリア産小麦で0.05~0.32 mg/kg、カナダ産小麦で0.05~0.38 mg/kgとなっており、国内産小麦と同様に、年度によってばらつきが認められる。

国内産大麦でのDONの含有実態については、定量限界以上の割合が37~100%、平均値については0.060~0.55 mg/kgであり、国内産大麦についても小麦での結果と同様に、年度によってばらつきが認められている。(参照245、246)

b. NIV

NIVの含有実態調査の結果を表22に示す。

NIVについては、国内産小麦のかび毒の含有実態調査の中で、DONと共に実施されており、小麦では、定量限界以上の割合が32~70%、平均値が0.010~0.087 mg/kgであり、大麦では、定量限界以上の割合が56~90%、平均値が0.042~0.58 mg/kgであった。このように、NIVにおいても、DONと同様に、年度によってばらつきが認められている。(参照246)

表2.2 国産麦類のニパレノール(NIV)含有実態調査の結果(2002~2007年度)

品目	年度	調査 点数	定量 限界 (mg/kg)	定量限界 未満の点数		最高値 (mg/kg)	平均値 (mg/kg) ①	平均値 (mg/kg) ②	平均値 (mg/kg) ③
				割合					
小麦	2002	199	0.05	130	65%	0.64	0.059	-	-
	2003	213	0.05	144	68%	0.55	0.040	-	-
	2004	226	0.024	118	52%	0.55	0.033	-	-
	2005	200	0.006	111	56%	0.20	-	-	0.010
	2006	100	0.007	30	30%	1.0	-	-	0.087
	2007	100	0.006	60	60%	0.21	-	-	0.013
	2008	120	0.005-0.013	66	55%	0.34	-	-	0.021
大麦	2002	50	0.05	22	44%	1.2	0.16	-	-
	2003	54	0.05	23	43%	0.95	0.13	-	-
	2004	56	0.024	14	25%	1.2	0.20	-	-
	2005	50	0.006	16	32%	0.38	-	-	0.042
	2006	10	0.007	1	10%	3.0	-	-	0.58
	2007	10	0.004	3	30%	0.33	-	-	0.051
	2008	100	0.009-0.014	45	45%	0.58	-	-	0.045

注1：本表は食品安全に関するリスクプロファイルシート(検討会用)(参照250)を基に作成(一部改変)。

注2：平均値は、2002-2004年度は平均値①により算出した。

2005年度以降は、GEMS/Foodが示す方法に従い、定量限界未満の試料数が60%を超えていたものについては、平均値①及び②を、定量限界未満の試料数が60%以下であったものについては、平均値③を、以下によりそれぞれ算出した。

平均値①：定量限界未満の濃度を「0」として算出。

平均値②：検出限界未満の濃度を検出限界とし、検出限界以上かつ定量限界未満の濃度を定量限界として算出。

平均値③：定量限界未満の濃度を定量限界の1/2として算出。

DONとNIVの国内での汚染実態調査からは、相関性について特に傾向は認められなかった。

② 厚生労働省による調査結果

2001年度に、麦類中のDON及びNIVの汚染実態調査が厚生労働科学特別研究として実施された。結果のまとめを表2.3に示す。輸入小麦21試料、国産小麦36試料、輸入大麦3試料、はだか麦22試料の合計82試料を検査した(検出限界0.001 mg/kg)。全試料中の汚染試料の平均値及びその範囲は、DONが238µg/kg及び1~2,248 µg/kg、NIVが10 µg/kg及び1~110 µg/kgであった。全体の74%で共汚染が認められた。(参照251)

2002年度に、国内産玄米124試料を用いたDON及びNIVの汚染実態調査が厚生労働科学特別研究として実施された。結果のまとめを表2.3に示す。DON汚染は4試料(4.8~60.7 µg/kg、汚染試料の平均21.8 µg/kg、全試料の平均4.8 µg/kg(加重平均0.7 µg/kg))、NIV汚染は15試料(2.0~17.4 µg/kg、汚染試料の平均5.0 µg/kg、全試料の平均6.7 µg/kg(加重平均0.6 µg/kg))に認められ、DONとNIVの同時汚染は1試料で認められた。汚染玄米を精米した場合、玄米中のDON及びNIVの約40%が精白米中に残存することが示された。(参照242)

2003年度に、北海道、関東、大阪、九州で購入した家庭用小麦粉(市販薄力粉、

強力粉、天ぷら粉等)84試料でのDON及びNIV並びに乳児用食品(ビスケット類、カレールー類、麺類等)88試料でのDONに関する汚染実態調査が厚生労働省により実施された。結果のまとめを表2.3に示す。家庭用小麦粉のDON検出率は80%、NIVで31%であり、平均値はDON 138 µg/kg(5-1,147 µg/kg)、NIV 81 µg/kg(5-247 µg/kg)であった。DONとNIVの汚染の相関性については、九州で購入された小麦粉(21試料中14試料が地元産)では、認められたが、全国平均では相関性は認められなかった。また乳児用食品のDON検出率は80%であり、その平均値は20 µg/kg(2.5-59 µg/kg)であった。(参照252)

表2.3 麦類、乳幼児用食品及び米(国産玄米)におけるデオキシニパレノール(DON)及びNIV(ニパレノール)の汚染実態調査

試験実施年度(参照)	検体	検体数	汚染試料での平均値(µg/kg)		全試料での平均値(µg/kg)	
			DON	NIV	DON	NIV
2001年度(251)	小麦(輸入)	21	133.9(1-740)	2.9(1-7)	95.6*	1.2*
	小麦(国産)	36	358.4(1-2248)	8.8(1-27)	388.3*	8.3*
	大麦(輸入)	3	9(2-20)	5.5(5-6)	9.0*	3.66*
	はだか麦(国産)	22	8.1(1-47)	15.1(1-110)	6.2*	12.8*
2002年度(242)	米(国産玄米)	124	21.8(4.8-60.7)	5.0(2.0-17.4)	0.7****	0.6****
2003年度(252)	家庭用小麦粉	84	172.5**	89.8**	138(5-1147)***	81(5-247)***
	乳幼児用食品	88	20**	-	20(2.5-59)***	-

注：本表は、各参照資料を基に食品安全委員会にて作成。

*：NDを0として食品安全委員会にて算出。

**：食品安全委員会にて、全試料での平均値×(検出数/検体数)にて算出。

：NDを5mg/kgとして算出。*：NDを0として算出。

2007年度に、後述するNIVの暴露量推定のために、北海道産を除く国内産小麦59試料を用いたDON及びNIVの汚染実態調査が厚生労働科学研究として実施された。その結果、DONとNIVの汚染濃度の相関性は比較的高いと考えられた。また、表2.4に示すとおり検出下限以下の割合は、DONのみが6検体(10.2%)、NIVのみが23検体(39.0%)、いずれも検出下限以下のものが5検体(8.5%)であった。(参照253)

表2.4 デオキシニパレノール(DON)及びニパレノール(NIV)含有量調査(2007年度・全59試料)

mg/kg	DON	NIV	合計値として
<0.005	6	23	5
0.005~	24	21	20
0.05~	11	7	12
0.1~	15	6	14
0.4~	1	2	3
0.6~	0	0	3
1.1~	2	0	2

注)厚生労働科学研究カビ毒を含む食品の安全性に関する研究 平成19年度総括・分担研究報告書(参照253)から引用

(2) 暴露量の推定

DON及びNIVの汚染が知られている主な穀類のうち、我が国での食品摂取量が多いものとしては米と小麦が考えられる。このうち米については、平均汚染濃度及び平均摂取量を基に暴露量を試算した結果、成人ではDON 0.0029 µg/kg体重/日、NIV 0.0032 µg/kg体重/日、1～6歳の幼児についてもDON 0.0052 µg/kg体重/日、NIV 0.0056 µg/kg体重/日と非常に低い程度であるとの報告がある。(参照242)従って、我が国では小麦がDON及びNIVの摂取に寄与する主要な食品と考えられることから、小麦を含有する食品を対象に食品摂取量及びかび毒の含有実態調査等のデータに基づき、DON及びNIVの暴露量の推計が行われている。

① トータルダイエツトスタディ法(TDS法)による試算

2005年度に厚生労働省により、DON及びその他のトリコテセン系かび毒の摂取量調査が、マーケットバスケット方式を用いたトータルダイエツトスタディ法(TDS法)¹⁴によって実施された。全国4地域において、I(米、米加工品)、II(穀類加工品、澱粉加工品)、III(砂糖、菓子類)及びIX(嗜好飲料)の食品群中のトリコテセン系マイコトキシン含有量を調査した結果、II(穀類加工品、澱粉加工品)においてDONの汚染が全ての地域で認められた。この結果を基に、2002年度の国民栄養調査結果からII群の食品の平均摂取量を168.4gとし日本人の平均摂取量を推定した。

結果を表25に示す。

表25 トータルダイエツトスタディから推定されるデオキシニバレノール(DON)の摂取量(2005年度)

食品群	地域	DON濃度(µg/kg)	食品群の摂取量(g)	DONの摂取量	
				(ng/人)	(ng/kg体重/日)*
II群 (穀類加工品、澱粉加工品)	北海道	4.77	168.4	803.27	14.85
	関東	3.65	168.4	614.66	11.36
	四国	4.10	168.4	690.44	12.76
	九州	4.45	168.4	749.38	13.85

注 食品中の汚染物質等の一日摂取量に係る調査報告書(参照254)から引用(一部改変)
* : 報告書記載のデータ(成人男女の平均体重54.1kg)を用いて、食品安全委員会にて算出。

推定される平均摂取量は、北海道地区では14.85 ng/kg体重/日、関東地区では11.36 ng/kg体重/日、四国地区では12.76 ng/kg体重/日、九州地区では13.85 ng/kg体重/日であった。(参照254)

② 平均値を用いた試算

2002年度に実施された厚生労働科学特別研究により、DONに関する暴露量の

¹⁴トータルダイエツト・スタディ法(TDS法): 広範囲の食品を小売店等で購入し、必要に応じて摂取する状態に加工・調理した後、分析し、食品群ごとに化学物質の平均含有濃度を算出する。これに特定の集団における食品群の平均的な消費量を乗じることににより、化学物質の平均的な摂取量を推定する。マーケットバスケット方式と陰膳方式がある。

推定が行われた。DONの汚染データは、先に述べた農林水産省によって実施された2002年度の輸入及び国内産小麦に関する調査結果(国内産小麦:0.16 mg/kg、輸入小麦:0.06 mg/kg)を用い、国産及び輸入小麦の1997年度の国内供給量(国内産小麦:54万トン、輸入小麦:456万トン)を考慮したDON濃度の加重平均値を算出した。日本人の平均小麦摂取量は国民栄養調査(2000年度)を用いた。また、同時に実施した小麦加工における毒素の減衰実験から算出した毒素残存率を加味し、これらからDONの平均暴露量を推計した。

結果を表26に示す。

表26 平均値を用いたデオキシニバレノール(DON)の推定暴露量の試算(2002年度)

年齢	小麦摂取量(g/日)	一日摂取量(µg/kg体重/日)	日本人体重(kg)	一日摂取量(µg/日人)
全年齢平均	94.3	0.13	52.6	6.70
1-6歳平均	64.1	0.29	15.9	4.55

注: 小麦等のデオキシニバレノールに係る規格基準設定のための緊急調査研究報告書(参照257)を基に食品安全委員会にて作表

推定摂取量は、全年齢平均で0.13 µg/kg体重/日(6.70 µg/日人)となり、1～6歳平均では0.29 µg/kg体重/日(4.55 µg/日人)であった。(参照257)

2003年度に厚生労働省により、家庭用小麦粉と乳幼児用小麦製品のDONの汚染実態調査が実施され、その平均汚染濃度を基にDONの一日摂取量が推定された。なお、小麦粉から製造されるパンでは残存率を1とし、麵調理における残存率を0.5とした。また、小麦粉をパン類として摂取している割合を約50%、麵類で消費している割合を50%と仮定した。

結果を表27に示す。

表27 平均値を用いたデオキシニバレノール(DON)の推定暴露量の試算(2003年度)

年齢	小麦摂取量(g/日)	一日摂取量(µg/kg体重/日)	日本人体重(kg)	一日摂取量(µg/日人)
全年齢平均	98.0	0.17	52.6	8.8
1-6歳平均	64.1	0.36	15.9	5.7

注: 食品中のかび毒に係る試験検査報告書(参照252)を基に食品安全委員会にて作表

推定摂取量は、全年齢平均で0.17 µg/kg体重/日(8.8 µg/日人)となり、1～6歳平均では0.36 µg/kg体重/日(5.7 µg/日人)であった。(参照252)

③ 確率論的手法を用いた試算

a. DONの暴露量推定

2002年の「国民栄養調査」より小麦を含有する食品を抽出し、食品を5種

類(粉もの、パン類、麺類、中華及び菓子類)に分けて、摂取量を集計した。次に、小麦の摂取量分布を求めるために、それぞれの区分ごとに小麦の含有率を設定し、年齢階層別(1~6歳、7~14歳、15~19歳、20歳以上の4階層)に、対数正規分布を仮定したシミュレーション用のデータセットを作成した。

また、先に示した農林水産省での国内産小麦におけるDON含有実態調査のうち2002~2004年度の結果及び厚生労働省により実施された2003年度に実施した汚染実態調査の結果から、小麦のDON含有量について、次の3種類のシナリオを想定(玄麦から製粉段階での減衰率を50%と仮定)し、先に求めた小麦の摂取量分布に関するシミュレーション用データセットを用いて、DONの暴露量の推定をモンテカルロ・シミュレーション法によって行った。

シナリオ①：規制無し

シナリオ②：小麦粉として0.55 mg/kg(玄麦として1.1 mg/kg)

シナリオ③：小麦粉として1 mg/kg(玄麦として2.2 mg/kg)

結果は表28に示されている。

規制に関するシナリオ間においては、大きな差は認められなかった。年齢階層別では、1~6歳が最も高く、7歳以上ではほぼ同様の値を示している。暴露量の推定値としては、95パーセンタイルにおいて、1 µg/kg 体重/日を超えるものは無いが、99パーセンタイルにおいては1~6歳で2~3 µg/kg 体重/日、7歳以上でほぼ1 µg/kg 体重/日となった。

なお、本結果については、小麦の摂取量について対数正規分布を仮定する際、最大値を設定せずに、現実には考え難い大量の小麦摂取量が分布データセットに組み入れられている。従って、特に高いパーセンタイルにおいて、この影響が大きくなることを考慮する必要がある。(参照253)

加えて、2002年度の調査研究において、輸入小麦より国内産小麦の方がDONの平均汚染量が高い傾向であったことを踏まえ、ワーストシナリオを想定し摂取する小麦が国内産小麦のみと仮定していること、DONの汚染は収穫された年の気候等に影響され(参照255)、ばらつきが大きいこと等についても留意する必要があると考えられる。

表28 モンテカルロ法によるデオキシニパレノール(DON)の年齢別暴露量

仮定A(検出下限未満については、全てのサンプルが検出下限の値=0.05 mg/kg)

年齢	規制	推定暴露量(µg/kg体重/日)										MAX
		MIN	1パーセ ンタイル	5パーセ ンタイル	10パーセ ンタイル	25パーセ ンタイル	50パーセ ンタイル	75パーセ ンタイル	90パーセ ンタイル	95パーセ ンタイル	99パーセ ンタイル	
1~6才	なし	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.08	0.19	0.48	0.85	2.58	772.53
	1.1 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.07	0.19	0.46	0.82	2.38	807.73
	2 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.08	0.19	0.47	0.85	2.54	915.47
7~14才	なし	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.04	0.08	0.20	0.36	0.97	513.98
	1.1 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.04	0.08	0.19	0.35	0.89	319.57
	2 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.04	0.08	0.20	0.36	0.95	1,092.02
15~19才	なし	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.08	0.19	0.36	1.08	3,357.92
	1.1 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.08	0.19	0.34	0.98	5,485.20
	2 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.08	0.19	0.35	1.06	3,929.46
20~才	なし	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.08	0.18	0.32	0.94	32.66
	1.1 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.07	0.18	0.31	0.87	7.43
	2 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.08	0.18	0.32	0.93	11.07

仮定B(検出下限未満については、0から0.05mg/kgの一律分布)

年齢	規制	推定暴露量(µg/kg体重/日)										MAX
		MIN	1パーセ ンタイル	5パーセ ンタイル	10パーセ ンタイル	25パーセ ンタイル	50パーセ ンタイル	75パーセ ンタイル	90パーセ ンタイル	95パーセ ンタイル	99パーセ ンタイル	
1~6才	なし	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.04	0.14	0.43	0.81	2.54	889.48
	1.1 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.04	0.14	0.41	0.77	2.33	917.10
	2 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.04	0.14	0.43	0.80	2.49	1,466.35
7~14才	なし	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.06	0.19	0.35	0.96	363.30
	1.1 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.06	0.19	0.34	0.88	243.03
	2 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.06	0.19	0.35	0.94	263.86
15~19才	なし	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.06	0.18	0.34	1.02	10,165.50
	1.1 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.06	0.18	0.33	0.92	5,416.47
	2 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.06	0.18	0.34	1.00	15,834.00
20~才	なし	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.05	0.17	0.32	0.94	23.31
	1.1 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.05	0.16	0.31	0.87	11.43
	2 mg/kg	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.05	0.17	0.32	0.93	11.72

注：モンテカルロ法による日本人の小麦摂取によるデオキシニパレノール(DON)暴露量の推定(参照253)から引用(一部改変)

b. NIVの暴露量推定

2004年度の「食品摂取頻度・摂取量調査」より小麦を含有する食品を抽出し、食品を5種類(a.粉もの、b.パン類、c.麺類、d.中華、e.菓子類)に区分した。また、小麦の摂取量分布を求めるために、同調査等に基づきそれぞれの区分ごとに小麦の含有率を設定し、年齢階層別(1~6歳、7~14歳、15~19歳、20歳以上の4階層)に、対数正規分布を仮定したシミュレーションデータセットを作成した。

次に、先に示した厚生労働科学研究による、2007年度に実施された北海道を除く国内産小麦でのDON・NIVの汚染実態の調査結果(参照253)から、小麦のDON・NIVの含有量について、DONの現行規制下(玄麦: 1.1 mg/kg)において、NIVの規制値を次の4種類のシナリオを想定し、摂取量分布に関するシミュレーションデータセットを用いて、NIVの暴露量を推計した(玄麦から製粉段階での減衰率を50%と仮定)。

DON 現行規制下(小麦(玄麦): 1.1 mg/kg)において、

◎NIVの暴露量を推定

シナリオ①：NIVの規制なし

シナリオ②：NIVについて小麦(玄麦)として0.2 mg/kg

シナリオ③：NIVについて小麦(玄麦)として0.5 mg/kg

シナリオ④：NIVについて小麦(玄麦)として 1.0 mg/kg

結果は表 29 に示されている。

年齢階層別では、1～6 歳が最も高く、年齢階層が高くなるに従って暴露量が小さくなる傾向が認められた。NIVの暴露量の推定値としては、95 パーセントイルにおいて、0.4 μg/kg体重/日を超えるものは無いが、99 パーセントイルにおいては1～6 歳でNIV単独 0.2 mg/kg規制の他は 0.7 μg/kg体重/日以上となった。(参照256)

なお、本結果については、小麦の摂取量について対数正規分布を仮定する際、最大値を設定せずに、現実には考え難い大量の小麦摂取量が分布データセットに組み入れられている。従って、特に高いパーセントイルにおいて、この影響が大きくなることを考慮する必要がある。また、摂取する小麦が国内産小麦のみと仮定されていること、汚染実態調査において、比較的 NIV の汚染が少なく生産量が多い北海道産小麦を試料として用いておらず DON と NIV の汚染の相関性が高くなる可能性があること、DON・NIV の汚染は収穫された年の気候等に影響さればつきが大きいこと等について留意する必要がある。

表 29. モンテカルロ法によるニバレノール(NIV)の年齢別暴露量

1～6歳											
シナリオ	50%点	60%点	70%点	80%点	90%点	95%点	97.5%点	99%点	99.5%点	99.8%点	99.9%点
ニバレノール 単独規制 なし	0.01	0.02	0.05	0.09	0.19	0.33	0.52	0.85	1.17	1.71	2.20
ニバレノール 単独規制0.2 mg/kg	0.01	0.02	0.04	0.08	0.16	0.26	0.39	0.61	0.81	1.13	1.42
ニバレノール 単独規制0.5 mg/kg	0.01	0.02	0.05	0.09	0.19	0.33	0.51	0.83	1.13	1.63	2.09
ニバレノール 単独規制1 mg/kg	0.01	0.02	0.05	0.09	0.19	0.33	0.52	0.85	1.17	1.70	2.21

7～14歳											
シナリオ	50%点	60%点	70%点	80%点	90%点	95%点	97.5%点	99%点	99.5%点	99.8%点	99.9%点
ニバレノール 単独規制 なし	0.01	0.02	0.03	0.07	0.14	0.23	0.36	0.58	0.79	1.13	1.44
ニバレノール 単独規制0.2 mg/kg	0.01	0.02	0.03	0.06	0.11	0.19	0.27	0.41	0.53	0.72	0.89
ニバレノール 単独規制0.5 mg/kg	0.01	0.02	0.03	0.07	0.14	0.23	0.35	0.56	0.76	1.07	1.35
ニバレノール 単独規制1 mg/kg	0.01	0.02	0.03	0.07	0.14	0.23	0.36	0.58	0.79	1.12	1.44

15～19歳											
シナリオ	50%点	60%点	70%点	80%点	90%点	95%点	97.5%点	99%点	99.5%点	99.8%点	99.9%点
ニバレノール 単独規制 なし	0.01	0.01	0.03	0.05	0.11	0.18	0.28	0.44	0.59	0.83	1.04
ニバレノール 単独規制0.2 mg/kg	0.01	0.01	0.02	0.05	0.09	0.15	0.21	0.31	0.39	0.52	0.63
ニバレノール 単独規制0.5 mg/kg	0.01	0.01	0.03	0.05	0.11	0.18	0.27	0.43	0.57	0.79	0.98
ニバレノール 単独規制1 mg/kg	0.01	0.01	0.03	0.05	0.11	0.18	0.28	0.44	0.59	0.83	1.04

20歳～											
シナリオ	50%点	60%点	70%点	80%点	90%点	95%点	97.5%点	99%点	99.5%点	99.8%点	99.9%点
ニバレノール 単独規制 なし	0.00	0.01	0.02	0.03	0.07	0.11	0.17	0.28	0.37	0.53	0.67
ニバレノール 単独規制0.2 mg/kg	0.00	0.01	0.02	0.03	0.06	0.09	0.13	0.19	0.25	0.34	0.41
ニバレノール 単独規制0.5 mg/kg	0.00	0.01	0.02	0.03	0.07	0.11	0.17	0.27	0.36	0.50	0.63
ニバレノール 単独規制1 mg/kg	0.00	0.01	0.02	0.03	0.07	0.11	0.17	0.28	0.37	0.53	0.67

注1：厚生労働科学研究カビ毒を含む食品の安全性に関する研究平成19年度総括・分担研究報告書(参照256)より引用(一部改変)

注2：推定暴露量の単位はμg/kg 体重/日

(3) 製粉及び調理過程等での減衰

小麦玄麦(家庭用、菓子用、麺用及びパン用)とその玄麦から製粉した対となる小麦粉(家庭用、菓子用、麺用及びパン用)について、それぞれ 20 試料(合計 160 試料)を用いて、製粉時のDON及びNIVの減衰率が調査された。その結果、玄麦の平均値はDONでは 184 μg/kg(6-2452 μg/kg)、NIVでは 23 μg/kg(7-174 μg/kg)であった。一方、小麦粉の平均値は、DONでは 42.4 μg/kg(8-1,620 μg/kg)、NIVでは 3.41 μg/kg(4-20 μg/kg)であった。製粉段階での減衰率を表 30 に示す。DONでは平均 73%、NIVでは平均 57.7%の減衰が認められた。(参照257)

表 3 0 小麦玄麦の製粉時におけるデオキシニパレノール(DON)及びニパレノール(NIV)の減衰

		全体	小麦種類			
			家庭用	菓子用	麺用	パン用
DON 平均減衰率 (%)	平均値±SE	73.0±2.70	69.4±5.75	78.9±5.31	74.0±6.75	72.6±4.61
減衰率範囲(%)		25-97	38-92	43-94	25-94	29-97
製粉後検出数 ／製粉前検出数		59/77	18/20	11/20	11/17	19/20
NIV 平均減衰率 (%)	平均値±SE	57.7±4.30	63.8±5.28	47.0±12.9	59.9±10.8	38.3±13.2
減衰率範囲(%)		0-91	31-91	21-77	0-84	13-57
製粉後検出数 ／製粉前検出数		24/73	16/20	4/20	8/14	3/19

注：小麦等のデオキシニパレノールに係る規格基準設定のための緊急調査研究(参照257)を基に食品安全委員会にて作表

なお、本結果では、製粉後検出限界以下となった検体については検出率を算出せず集計を行っていない。NIVでは、製粉後検出限界以下となる割合が高く、また製粉前の汚染量が比較的低下している点に留意する必要がある。

製粉及び調理工程でのDONの減衰に関する研究が厚生労働科学研究によって実施された。汚染小麦(玄麦)を製粉した後DON濃度が測定された。次に、それぞれ用意したDON汚染強力粉からパン及び蒸しパン、うどん用小麦粉からうどんを調理加工しDON濃度が測定された。製粉工程の減衰率は、DON濃度が0.78 µg/kgの玄麦では平均61.3%、0.20 µg/kgの玄麦では49.5%であった。調理工程では、パンでは0.12%、うどんでは71.1%、蒸しパンでは17.9%減衰した。DONは水溶性のため、うどんではDONがゆで汁に移行することで効果的に減衰すると考えられた。(参照257)

表 3 1 製粉及び家庭用製パン機等を用いた調理工程でのデオキシニパレノール(DON)の減衰

製粉工程減衰率(%)	調理工程減衰率(%)	
61.3%(玄麦 0.78 µg/kg)	パン	0.12
	うどん	71.1
	蒸しパン	17.9

注：小麦等のデオキシニパレノールに係る規格基準設定のための緊急調査研究(参照257)を基に食品安全委員会にて作表

家庭用の機器を用いた小麦粉からうどん及びパンへの加工・調理によるDONの

減衰について、HPLC法と生物活性測定法による比較が行われた。生物活性による測定は、3T3細胞を用いたWST-8法及びBrdU法を用いた。

結果を表32に示す。

表 3 2 HPLC及び生物活性の測定による家庭用調理機器等を用いたうどん及びパンの調理及び加工後のデオキシニパレノール(DON)の残存

A. うどん(家庭用家庭用製麺機を使用)

	HPLC (残存率・%)	生物活性測定法	
		WST-8 (残存率・%)	BrdU (残存率・%)
小麦粉	100.29±3.65	100.29±3.65	100.29±8.78
茹でる前のうどん	98.55±4.08	98.55±4.08	98.84±6.78
茹でた後のうどん	30.52±4.08	34.53±1.29	28.88±5.02
ゆで汁	41.28±3.89	64.97±3.99	42.89±4.58

B. パン(家庭用製パン機を使用)

	HPLC (残存率・%)	生物活性測定法	
		WST-8 (残存率・%)	BrdU (残存率・%)
小麦粉	100.00±7.04	100.00±4.10	100.00±1.53
パン	108.42±8.45	84.05±4.34*	92.30±1.03*

*：HPLCに対してp<0.05で有意差
文献(参照258)より引用(一部改変及び和訳)

うどんでは、HPLC及び生物活性測定法とも調理によりDONは約7割の減衰を示し、HPLCと生物活性では有意な差は認められなかった。一方、パンではHPLCでは減衰が認められなかったが、生物活性の測定では減衰が認められ、HPLCとの比較で有意差が認められた。この理由として、製パン工程ではDONの複合体が形成されること等によって毒性が弱くなった可能性がある。(参照258)

日本国内9地域の製パン工場産のパン製品とその原料となった小麦粉を対として、事業規模の製パン工程でのDON及びNIVの減衰について調査された。各35試料(合計70試料)のDON及びNIV汚染量を検査した結果、事業規模での製パンでの平均減衰率はDONで25.6%、NIVで34.2%であった。(表33)

表 3 3 製パン工程(事業規模)でのデオキシニパレノール(DON)及びニパレノール(NIV)の平均減衰率

	DON	NIV
製パン(事業規模)での減衰率	25.6%	34.2%

(参照259)

なお、前述のパンの減衰率と値が大きく異なる理由としては、前者では製パン工程においてホームベーカリーを使用しているが、後者では大規模なパン製造工程であることから、パン製造の規模で減衰の傾向が異なる可能性や、汚染量が微量の場

合では減衰率が大きくなる可能性が考えられた。

焙煎による自然汚染大麦中のDON及びNIVの分解について、GC-MS又はモノクローナル抗体を用いたELISAで検討された。DONとNIVが加熱温度と加熱時間に依存して分解されることがGC-MSで確認された。しかし、150℃で5分あるいは30分の加熱条件では、GC-MS分析ではわずかな減少が認められる一方で、ELISAでは逆に増加が認められた。この結果は、DON及びNIVの加熱生成物がモノクローナル抗体に対して高い交差反応性を示すことを示唆している。(参照260)

デュラム小麦を用いたスパゲッティーでの、製粉から調理工程でのDONの減衰が調査された。各工程後のDON残存率は、玄麦を100%とした場合、製粉後の小麦粉で $36.5 \pm 12.9\%$ 、製麺後のスパゲッティー(調理前)で 32.6 ± 12.3 、調理後のスパゲッティーで $19.5 \pm 7.8\%$ であった。(参照261)従って、デュラム小麦を用いたスパゲッティーの調理による減衰は約40%となる。

発酵の過程で、DONが増加する現象が知られており、イースト発酵でのパンではDONはほとんど減衰しない(参照262、263、264、265、266)又は逆にイースト発酵によりDONが増加するという報告がある(参照267)。また、このような加工工程でのDONの増加については、醸造に関する研究で、原料中のDON前駆体やDON複合体の変換に起因することが示唆されている(参照268、269)。

この他、製粉・調理過程によるDONの減衰については多くの研究が行われている。これらの文献では、DONは製粉過程で減衰するが、耐熱性を持つため通常の調理工程では完全に除去できないとされている。しかし、煮沸調理では高い水溶性を持つため容易に沸騰水中に移行するとされている。(参照270)

IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いてデオキシニバレノール及びニバレノールの食品健康影響評価を実施した。なお、耐容一日摂取量(TDI)の設定にあたっては、精製物を投与した試験を基に評価を行った。

1. デオキシニバレノール(DON)

経口投与されたDONは、主に消化管内において腸内細菌叢による脱エポキシ化及び生体内においてグルクロン酸抱合体化を受け、より毒性が低い誘導体に変換・代謝され、元のDONとともに、尿及び糞便中に排泄される。

実験動物を用いた毒性試験では、主に嘔吐、摂餌量の減少、体重増加抑制及び免疫系に及ぼす影響が認められた。また、これらの影響が認められた用量よりも高用量で胎児毒性及び催奇形性が認められた。

遺伝毒性試験では、染色体異常試験等の一部において陽性の結果が得られているが、その程度は強いものではなく、また、マウスを用いた2年間の慢性毒性試験でも発がん性は認められなかったことから、生体内で影響を及ぼすような遺伝毒性を有する可能性は低いと考えられた。なお、IARCでは、DONを含むフザリウム属菌が産生する毒素は、ヒトに対する発がん性について分類できない(グループ3)と評価している。

以上のことから、現時点においては、遺伝毒性及び発がん性があるとは判断できず、TDIを設定することが可能と考えられた。

TDIの設定に当たっては、以下の点を考慮した。

各種毒性試験で認められた所見のうち、嘔吐については、ブタの単回経口投与試験において、かなり低い用量(0.05~0.1 mg/kg 体重)で認められた。ただし、これは強制経口投与(溶媒：水又は生理食塩水)の結果であり、混餌投与ではこれよりも高い用量(0.19~0.6 mg/kg 体重/日)でも嘔吐は認められていない。強制経口投与よりも混餌投与の方が、ヒトが食品から摂取する実態に即しているものと考えられることから、混餌投与による結果を考慮することとした。

免疫系に対する影響のうち、感染抵抗性については、マウスを用いた試験において*S. Enteritidis*感染による生存率の減少が0.12 mg/kg 体重/日以上投与群で認められたが、影響が認められた用量はマウスを用いた2年間の慢性毒性試験のNOAELよりも高い用量であること、この試験系においては病原菌の影響も加わった反応を指標としていることから、本試験結果をTDIの設定根拠にすることは妥当ではないと考えられた。

また、ブタを用いた試験において、破傷風毒素に対する二次抗体応答の用量依存的な減少が認められたが、精製DONではなく自然汚染飼料を用いていること、毒素無投与対照群を設けておらず、影響が認められない用量を特定できないことから、本試験結果をTDIの設定根拠にすることは妥当ではないと考えられた。

血中IgAへの影響については、マウスを用いた試験において、週3日4週間強制

経口投与した結果、0.071 mg/kg 体重の用量で血中 IgA の増加が認められたが、用量相関性はなく増加の程度も軽微であること、また、他のマウスを用いた混餌投与試験においてはこのような低用量では影響が認められておらず、さらに2年間のマウス慢性毒性試験で腎臓のメザンギウム細胞への IgA の沈着や腎症が認められていないことを考慮し、TDI の設定根拠としては用いないこととした。

したがって、マウスを用いた2年間の慢性毒性試験における体重増加抑制から無毒性量を 0.1 mg/kg 体重/日とし、これを根拠に TDI を設定することにより、安全性は十分確保されるものと考えられた。

以上より、この無毒性量 0.1 mg/kg 体重/日に、不確実係数 100 (種差・個体差：各 10) を適用して、DON の TDI を 1 µg/kg 体重/日と設定した。

2. ニバレノール(NIV)

経口投与された NIV は、主に消化管内において腸内細菌叢による脱エポキシ化を受け、より毒性が低い誘導体に変換され、元の NIV とともに、尿及び糞便中に排泄される。

実験動物を用いた毒性試験では、主に摂餌量の減少、体重増加抑制及び免疫系に及ぼす影響が認められた。また、これらの影響が認められた用量よりも高用量で胚毒性が認められた。

遺伝毒性試験では、染色体異常試験の一部において陽性の結果が得られているが、その程度は強いものではないと考えられた。また、コメットアッセイで一部陽性の結果が得られているが、トランスジェニックマウスにおいて突然変異の誘発性を調べた結果は陰性であったことから、遺伝子に初期損傷を引き起こすものの修復がなされ、変異としては固定されにくいことが示唆された。ただし、既存のデータは限られており、現時点では遺伝毒性について評価することは困難と考えられた。一方、マウスを用いた2年間の慢性毒性試験では発がん性は認められていない。また、ラットを用いた中期肝臓がん試験において、NIV の単独投与群及び DEN と NIV を投与した群では GST-P 陽性細胞巢の変化は認められなかった。ただし、DEN によるイニシエーションの後に AFB1 を投与し、その後 NIV を投与した群は、DEN によるイニシエーション後に AFB1 のみを投与した群と比較して GST-P 陽性細胞巢の面積が増加し、NIV は DEN によるイニシエーション後の AFB1 の肝臓がん誘導を増強したことが示されている。なお、IARC では、NIV を含むフザリウム属菌が産生する毒素は、ヒトに対する発がん性について分類できない(グループ 3)と評価している。

以上のことから、NIV はラットの肝臓において、DEN によるイニシエーション後の AFB1 の肝臓がん誘導を増強するものの、DEN によるイニシエーション後に NIV のみ投与した試験の結果からは発がんプロモーション作用は認められず、マウスの2年間の慢性毒性試験で発がん性が認められていないことから、TDI を設定することが可能と考えられた。

TDI の設定に当たっては、以下の点を考慮した。

各種毒性試験のうち、免疫系への影響として、マウスを用いた試験において、週3日4週間強制経口投与した結果、0.071 mg/kg 体重の用量で血中 IgA の増加が認められたが、用量相関性はなく増加の程度も軽微であること、また、他のマウスを用いた混餌投与試験においてはこのような低用量では影響が認められておらず、さらに1年間及び2年間のマウス慢性毒性試験で腎臓に組織学的変化や腎症が認められていないことを考慮し、TDI の設定根拠としては用いないこととした。

したがって、ラットを用いた90日間反復投与毒性試験における白血球数の減少から最小毒性量を 0.4 mg/kg 体重/日とし、これを根拠に TDI を設定することにより、安全性は十分確保されるものと考えられた。

以上より、この最小毒性量 0.4 mg/kg 体重/日に、不確実係数 1,000 (種差・個体差：各 10、亜急性毒性試験における最小毒性量の採用に伴う追加：10) を適用して、NIV の TDI を 0.4 µg/kg 体重/日と設定した。

3. DON と NIV のグループ TDI の設定

DON と NIV の複合影響について検討した試験は限られており、それら試験結果も一致した結果が得られていないこと、各毒素の作用メカニズムにも不明な点が少なくないことから、現時点では、グループ TDI の設定は困難と考えられた。しかしながら、DON と NIV はその化学構造が非常に類似しており、同様な毒性作用を有する可能性が高いと推察されることから、今後、関連する知見が集積されれば、グループ TDI 設定の必要性について検討することが望ましいと考える。

4. 暴露状況

我が国における DON 及び NIV の暴露に対する食品別の寄与度についての詳細な分析は行われていないが、汚染実態及び食品摂取量を踏まえれば、小麦を含有する食品が主要な暴露源と推定される。

TDS 法による DON 及び NIV の摂取量調査の結果、DON の平均暴露量は 11.36 ~ 14.85 ng/kg 体重/日であった。一方、NIV については、すべての検体について不検出であったことから、暴露量を推計することは出来なかった。

汚染実態調査における小麦の平均汚染濃度及び日本人の平均小麦摂取量から DON の暴露量の推計を行った結果、全年齢平均では 0.13 ~ 0.17 µg/kg 体重/日、1 ~ 6 歳平均では 0.29 ~ 0.36 µg/kg 体重/日であった。

国内産小麦の汚染実態調査結果と小麦を含有する食品の摂取量から確率論的手法を用いて DON 及び NIV の暴露量の推定を行った結果では、DON については、いずれの年齢群においても 95 パーセンタイル値は 1 µg/kg 体重/日以下であった。NIV については、いずれの年齢群においても 95 パーセンタイル値は 0.4 µg/kg 体重/日以下であった。ただし、これらの推計では、玄麦から製粉段階における DON 及び NIV の減衰率については実験に基づいて 50% と仮定しているが、その他加

工・調理工程による減衰を考慮していないことから、実際の暴露量はこの推定値よりも低くなると考えられる。また、小麦の摂取量について対数正規分布を仮定する際、最大値を設定せずに、現実には考え難い大量の小麦摂取量が分布データセットに組み入れられているため、特に高いパーセンタイルにおいて、この影響が大きくなることを考慮する必要がある。さらに、国内産小麦の汚染実態調査結果のみを用いた試算であり、輸入小麦の汚染実態は考慮されていないことや、かび毒の汚染は収穫された年の気候等に影響さればつぎが大きいという不確実性を含んでいることに留意する必要がある。

5. まとめ

<デオキシニバレノール(DON)>

TDI	1 µg/kg 体重/日
(TDI 設定根拠)	慢性毒性試験
(動物種)	マウス
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量の設定根拠所見)	体重増加抑制
(無毒性量)	0.1 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100(種差・個体差：各 10)

<ニバレノール(NIV)>

TDI	0.4 µg/kg 体重/日
(TDI 設定根拠)	亜急性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	90 日間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量の設定根拠所見)	白血球数の減少(雌)
(最小毒性量)	0.4 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	1,000(種差・個体差：各 10、亜急性毒性試験における最小毒性量の採用に伴う追加：10)

現状においては、我が国における DON 及び NIV の暴露量は今回設定した TDI を下回っていると考えられることから、一般的な日本人における食品からの DON 及び NIV 摂取が健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

なお、小麦(玄麦)を対象に DON について 1.1 mg/kg の暫定基準が設定され、生産段階における DON 及び NIV の汚染低減対策が実施されているところではあるが、確率論的手法を用いた暴露量の推定を行った結果において、特に小児で TDI と比較的近い推定値が得られていること、かび毒の汚染は収穫された年の気候等に影響さ

ればらつきが大きいことを考慮すると、DON 及び NIV について、現在行われている生産段階における汚染低減対策を着実に進めるとともに、規格基準の必要性について検討することが望ましいと考える。

6. 今後の課題

今回の DON 及び NIV の食品健康影響評価の審議において、今後、更にリスク評価を向上させるために必要なデータ等として、以下の項目が挙げられた。

- ・ DON 及び NIV の類縁体(アセチル化体、グリコシド体等)の安全性に関する知見
- ・ 遺伝毒性に関する知見(特に NIV)
- ・ マウス以外の動物種における慢性毒性・発がん性に関する知見
- ・ DON 及び NIV を含むトリコテセンの複合影響に関する知見
- ・ ヒトの疫学データ
- ・ DON 及び NIV(アセチル化体、グリコシド体などの類縁体を含む)の汚染実態に関するデータ
- ・ TDI の設定におけるベンチマークドーズ法の活用の検討

<検査値等略語一覧>

略称	名称
15-AcDON	15-アセチル化デオキシニバレノール
3-AcDON	3-アセチル化デオキシニバレノール
AcDON	アセチル化デオキシニバレノール
4-AcNIV	4-アセチル化ニバレノール(フザレンオン・X)
5HT ₃	5-ヒドロキシトリプタミン(=セロトニン)
AFB1	アフラトキシン B ₁
Akt	セリン/スレオニンプロテインキナーゼ
ALT	アラニントランスアミナーゼ
AP-1	アクチベータータンパク質 1
ASAT	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AST	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度曲線下面積
Bax	Bcl2 結合 X タンパク質
BMD	ベンチマーク用量
BrdU	5-ブromo-2'-デオキシウリジン
cAMP	環状アデノシンーリン酸
CD	分化クラスター、分化抗原群(CDの後ろに数値を用いることで、個々の細胞表面抗原名として用いられる。各 CD 抗原発現の組合せ、その他の解析等によって、細胞の分類や機能等解析等が行われる。)
CFU-GM	顆粒球単球コロニー形成細胞
CINC	好中球走化因子
CnAβ	ガルモデュリン依存性脱リン酸化酵素 Aβ
COX-2	シクロオキシゲナーゼ-2
CREB	cAMP 応答配列結合タンパク質
CYP	シトクロム P450
DCNB	ジクロロニトロベンゼン
DAS	ジアセトキシシベルノール
DEN	ジエチルニトロソアミン
DHA	ドコサヘキサエン酸
DMSO	ジメチルスルホキシド
DNA	デオキシリボ核酸
DON	デオキシニバレノール
ED ₅₀	50%効果用量
ELISA	酵素免疫測定法
EPK	細胞外シグナルキナーゼ
FB1	フモニシン B ₁
Fra-2	Fos 関連抗原 2

FSH	卵胞刺激ホルモン
GC	ガスクロマトグラフィー法
GEMS/Food	地球環境監視システム/食物汚染監視計画
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ(=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(γ-GTP))
GM	顆粒球単球
GST-P	胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPRT	ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
IC ₅₀	50%阻害濃度
IFN	インターフェロン
Ig	免疫グロブリン
IGF1	インシュリン様成長因子
IGFALS	インシュリン様成長因子三不安定性サブユニット
IL	インターロイキン
iNOS	誘導型一酸化窒素合成酵素
JNK	c-Jun N 末端キナーゼ
LD ₅₀	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
LPS	リポポリサッカライド
MCP	単球走化性因子
MHC	主要組織適合性複合体
MIP	マクロファージ阻止タンパク質
MKP1	マイトジェン活性化プロテインキナーゼ 1
mRNA	メッセンジャーRNA(リボ核酸)
MS	質量分析法
Msk1	マイトジェン及びストレス活性化タンパク質キナーゼ 1
MTS	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium
MTT	3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide
NF-κB	核内因子 κB
NIV	ニバレノール
NK	ナチュラルキラー
NO	一酸化窒素
OVA	卵白アルブミン
PARP	ポリ ADP リボースポリメラーゼ
PHA	フィトヘマグルチニン
PKR	ポリケチド還元酵素
PM-TDI	暫定最大耐容一日摂取量

PW	ポークウィード
RIA	放射免疫測定法
RNA	リボ核酸
RSK1	p90 リボゾーマル S6 キナーゼ 1
SCE	姉妹染色分体交換
SCF	欧州食品科学委員会
SOCS	サイトカインシグナル抑制因子
TDI	耐容一日摂取量
TDS	トータルダイエツトスタディ
TEER	経上皮電気抵抗
TLC	薄層クロマトグラフィー
TNF	腫瘍壊死因子
tTDI	暫定耐容一日摂取量
UDS	不定期 DNA 合成
WST-8	2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H-tetrazolium, monosodium salt
ZEN	ゼアラレノン
α-ZEA	α-ゼアラレノール

<付表>

精製していないデオキシニバレノール(DON)を用いた毒性試験の結果

動物種等	投与方法	投与材料	投与期間	投与量 (mg/kg 飼料)	投与量 (mg/kg 体重/日)	所見	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	参照文献
ラット、Wistar、139 g (1 群雌 5 匹)	混餌	汚染トウモロコシ	8 日	0、40	0、2*	・摂餌量・体重増加率の減少、肝・胸腺の絶対重量減少、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血清パラメータ値の増加	2*		271
	混餌	亜硫酸水素ナトリウム及びオートクレープで無毒化した汚染トウモロコシ	8 日	0、40	0、2*	・血清アルカリフォスファターゼ活性の減少	2*		
ラット、Sprague-Dawley、雄 190 ~ 210 g、雌 165 g (1 群雄 10、雌 25 匹)	混餌	人工汚染トウモロコシ (<i>Fusarium graminearum</i> NRRL 58839、96% DON、残り 4%は 3,15-dihydroxy-12,13-epoxytrichothec-9-ene-8-one、他のトリコテセン類、ZEN は検出せず)	交配前雄 60 日、雌 15 日	0、20	0、2*	・摂餌量及び体重増加率減少、繁殖力低下	2*		134
ブタ、若齢、7.1 ~ 8.4 kg (1 群 2~4 頭)	混餌	人工汚染トウモロコシ(875 mg/kg の DON、3.9 mg/kg のゼアラレノンを含む、T-2 トキシン、ジアセトキシシベルノール、4-AcNIV は不検出)	21 日	0、1.3、12、20、43	0、0.06、0.6、0.8、1.6*	・摂餌量、体重増加率減少	0.06*		107
ブタ、8 kg (1 群雄雌各 4 頭)	混餌	汚染小麦(DON のみ定量)	21 日	0、0.9、2.0、2.8	0、0.09、0.18、0.25*	・摂餌量、体重増加率の減少	0.18*	0.09*	110
ブタ、60.5 kg (1 群雄雌各 2 頭)	混餌	汚染小麦(DON のみ定量)	42 日	0、0.9、2.2、2.8、4.2	0、0.04、0.09、0.11、0.17*	・摂餌量、体重増加率の減少	0.09*	0.04*	
ブタ、7 週齢、13.6 kg (1 群去勢雄 6 頭)	混餌	汚染小麦 (27 mg/kg の DON を含む)	28 日	0、4.5	0、0.2*	・腎病変: FB1 との同時投与で摂餌量及び体重増加率の減少	0.2*		272
ブタ、ヨークシャー、6~7 週、13 kg (1 群去勢雄 6 ~ 8 頭)、	混餌	自然汚染トウモロコシ (28.7 mg/kg の DON、8.6 mg/kg の 15-AcDON、1.1 mg/kg の	28 日	0、0.95、1.78、2.85	0、0.08、0.13、0.18*	・体重増加率減少 ・甲状腺重量減少 ・チロキシン、血清中アルブミン及び A/G 比増加 ・αグロブリン減少	0.13*	0.08*	273

		ZENを含む)																	
ブタ、ヨークシャー、10~13 kg (1群去勢雄6頭)、	混餌	DON汚染トウモロコシ (38.5 mg/kg の DON、3.0 mg/kg の 15-AcDON、1.3 mg/kg の NIVを含む)	32日	0、1.3	0、0.09、0.22*	・体重増加抑制 ・血清中α-グロブリン減少 ・コレステロールの増加	0.22*	0.09*	122										
ブタ、12~13週齢、38 kg (1群6頭)	混餌	人工汚染トウモロコシ (2.5 mg/kg の DONを含む、 <i>F. graminearum</i> Schwabe DAOM180377を感染)	35日	0、2.5	0、0.1*	・摂餌量、体重増加率の減少	0.1*		274										
ブタ、ヨークシャー、18 kg (1群去勢雄8頭)	混餌	自然汚染トウモロコシ (28.7 mg/kg の DON、8.6 mg/kg の 15-AcDON、1.1 mg/kg の ZENを含む)	42日	0、4	開始時 0.26 終了時 0.16*	・体重増加率、摂餌量の減少 ・しわの多い胃 ・血清中タンパク質減少	0.26*		275										
ブタ、ノルウェーランドレース、59日齢、21 kg (1群雌及び去勢雄各7~11頭)	混餌	自然汚染エン麦 (12.4 mg/kg の DON、1.5 mg/kg の 3-AcDON、痕跡量の NIV と FUS-X、0.75 mg/kg の ZENを含む)	95日	0、0.7、1.7、3.5	0、0.04、0.1、0.2*	・摂餌量、体重増加率の減少、肝重量増加、血清中アルブミン減少	0.1*	0.04*	177										
ブタ、ノルウェーランドレース、25 kg (1群雌5~9頭、去勢雄2~8頭)	混餌	自然汚染エン麦 (14.6 mg/kg の DON、1.76 mg/kg の 3-AcDON、痕跡量の NIV と ZENを含む)	100日	0、0.5、1、2、4	0、0.02、0.04、0.08、0.16*	・体重増加率及び摂餌量の減少	0.16*	0.08*	276										
ブタ (1群6頭)	混餌	自然汚染	5~11週	0、3.5~4.4	0、0.083~0.213	・単離した単球由来マクロファージの貧食能は DON 摂取群で低下 ・T 細胞刺激能は変化なし。			277										
ウマ、12.5歳、444 kg (1群雌雄5頭)	混餌	自然汚染大麦 (36~44 mg/kg の DONを含む)	40日		0.11*	・摂餌量、体重増加率 ・血清評価項目への影響なし		0.11*	278										
ウシ、ホルスタイン、泌乳期初期 (1群雌2頭)	混餌	汚染大麦 (24 mg/kg の DONを含む)	21日	0、2.1、6.3、8.5	0、0.075、0.22、0.3	・摂餌量、体重増加率、第一胃 pH、乳量への影響なし		0.3	279										

ウシ、去勢子ウシ、293 kg (1群雄18頭)	混餌	人工汚染大麦 (22.2 mg/kg の DONを含む)	84日	0.9、3.7、6.4、9.2	0.01、0.05、0.07、0.1*	・摂餌量、体重増加率、血清評価項目への影響なし			0.1*	280									
子ヒツジ、3~6カ月齢、18 kg (1群雌雄各3~4頭)	混餌	自然汚染小麦 (26 mg/kg の DONを含む、ZENは不検出)	28日	0、15.6	0、0.94*	・摂餌量、体重増加率、血液学的、血清及び組織学的評価項目への影響なし			0.94*	281									
ブロイラーのヒナ、1日齢 (1群雄36羽)	混餌	自然汚染小麦(27 mg/kg の DONを含む、アフラトキシン、ZEN、オクラトキシン、シクロピアゾン酸、モニリホルミン、フモニンは検出限界以下)	21日	0、16	0、1.5*	・摂餌量、体重増加率、血液学的、血清及び組織学的評価項目への影響なし			1.5*	282									
ブロイラーのヒナ、1日齢 (1群雄60羽)	混餌	自然汚染小麦(26 mg/kg の DONを含む、ゼ ZEN、T-2 トキシン、ジアセトキシペルノール、アフラトキシン、オクラトキシンは不検出)	21日	0、16	0、1.3*	・飼料効率減少			1.3*	283									
ブロイラーのヒナ、1日齢 (1群雄36羽)	混餌	自然汚染小麦(27 mg/kg の DONを含む、ゼ ZENは不検出)	21日	0、15	0、1.3*	・摂餌量、体重増加率、血液学的及び血清パラメータへの影響なし ・心臓、ファブリキュウス囊、筋肉の相対重量増加			1.3*	284									
ブロイラーのヒナ、1日齢 (1群雌雄240羽)	混餌	自然汚染エン麦 (12.1 mg/kg の DON、1.8 mg/kg の 3-AcDON、1.4 mg/kg の ZENを含む)	35日	0.1、1.0、2.1、3.4(それぞれ0.18、0.3、0.53の3-AcDON及び0.15、0.26、0.5のZENを含む)	0.01、0.1、0.21、0.34*	・摂餌量、体重増加率、屠体重量、心臓及び組織学的パラメータへの影響なし			0.34*	285									

プロイラーのヒナ、1日齢(1群45羽)	混餌	汚染トウモロコシ(9.8 mg/kgのDON、1.24 mg/kgの15-AcDON、0.725 mg/kgのNIV、1.15 mg/kgのZEN、1.04 mg/kgのモニリホルミン、1.43 mg/kgのボーベリシン、0.105 mg/kgのFB1を含む)	37日	1.8、3.6、5.3の他のマイコトキシン	0.14、0.3、0.46*	・体重増加率、飼料変換率及び血清パラメータへの影響なし ・心重量が最高用量で有意に増加	0.46*	0.3*	286
マガモ、1歳(1群雌雄各10羽)	混餌	自然汚染小麦	14日	0、5.8	0、1.5*	・血清、血液学的及び組織学的パラメータへの影響なし		1.5*	287
イヌ、ビーグル又はブリタニー、1~7歳、15~20 kg(1群2~14頭)	混餌	自然汚染小麦(37 mg/kgのDON、1 mg/kgの15-AcDONを含む)	14日	0、1.2、4.6、8、10	0、0.075、0.15、0.3、0.45、0.6、0.75*	・嘔吐、摂餌量減少	0.45*	0.3*	112
ネコ、アメリカンショートヘア、1~9歳、1~4 kg(1群2~8頭)	混餌	自然汚染小麦(37 mg/kgのDON、1 mg/kgの15-AcDONを含む)	14日	0、1.2、4.6、8、10	0、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5*	・嘔吐、摂餌量減少	0.4*	0.3*	112

*: JECFAによる換算値

<参考文献>

- Worldwide regulations for mycotoxins in food and feed in 2003: FAO Food and Nutrition Paper 81.
- EC Commission Regulation No.1126/2007 (http://www.fsai.ie/uploadedFiles/Commission_Regulation_EC_No_1126_2007.pdf)
- JECFA monographs DEOXYNIVALENOL: Evaluation of certain mycotoxins. WHO Food Additives Series, No.47/FAO Food and Nutrition Paper 74, 2001.
- IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Vol.56: Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins, 1993, 397-444.
- The MERCK INDEX, 13th., Published by Merck Research Laboratories Division of MERCK & CO., INC. 2001
- Mirocha C J, Xie W and Filho, E R: Chemistry and detection of Fusarium mycotoxins. In Leonard K J and Bushnell W R (ed.), Fusarium Head Blight of Wheat and Barley, The American Phytopathological Society, St. Paul, Minn, USA. 2003; p. 144-164
- Miller J D: Mycotoxins in small grains and maize: Old problems, new challenges. Food Addit Contam 2008; 25: 219-230
- Leslie J F and Summerell B A: The Fusarium Laboratory Manual, Blackwell Publ., Ames, Iowa, USA. 2006; p.388
- 青木孝之: Fusarium 属の分類法. Microbiol Cult Coll, 2009; 25: 1-12
- Bushnell W R, Hazen B E and Pritsch C: Histology and physiology of Fusarium head blight. In Leonard K J and Bushnell W R (ed.), Fusarium Head Blight of Wheat and Barley, The American Phytopathological Society, St. Paul, Minn, USA. 2003; p.44-83
- Suga H, Karugia G W, Ward T, Gale, L R, Tomimura K, Nakajima T, Miyasaka A, Koizumi S, Kageyama K and Hyakumachi M: Molecular characterization of the Fusarium graminearum species complex in Japan. Phytopathology 2008; 98: 159-166
- Lee J, Chang I Y, Kim H, Yun S H., Leslie J F and Lee Y W: Genetic diversity and fitness of Fusarium graminearum populations from rice in Korea. Appl Environ Microbiol 2009; 75: 3289-3295
- Zhang J B, Li H P., Dang F J, Qu B, Xu Y B, Zhao C S and Liao Y C: Determination of the trichothecene mycotoxin chemotypes and associated geographical distribution and phylogenetic species of the Fusarium graminearum clade from China. Mycol Res 2007; 111: 967-975
- Tatsuno T: Scabby wheat intoxication and discovery of nivalenol (a review).

- Mycotoxins 1997; 45: 11-12
- 15 O'Donnell K: Phylogenetic evidence indicates the important mycotoxigenic strains Fn-2, Fn-3, Fn-2B, Fn-M represent a new species of Fusarium. *Mycotoxins* 1997; 45: 1-10
 - 16 Kimura M, Tokai T, Takahashi-Ando N, Ohsato S and Fujimura M: Molecular and Genetic Studies of Fusarium Trichothecene Biosynthesis: Pathways, Genes, and Evolution. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 2007; 71(9): 2105-2123
 - 17 755: 須賀 晴久: ムギ類赤かび病菌における近年の研究動向。日本植物病理学会報 2006; 72(3): 121-134
 - 18 芳澤宅實: トリコテセン系マイコトキシンによるヒトの中毒事例。マイコトキシン 2003; 53: 113-118
 - 19 宇田川俊一, 辰野高司: 米穀の安全性とカビ毒(マイコトキシン) -黄変米研究史から-。薬史学雑誌 2004; 39: 321-342
 - 20 芳澤宅實: DON 研究 30 年の軌跡。マイコトキシン 2006; 56: 11-16
 - 21 諸岡信一, 裏辻憲昭, 芳澤宅実, 山本弘幸: 赤カビ自然罹病麦中の毒性物質による研究。食品衛生学雑誌 1972; 13: 368-375
 - 22 Yoshizawa T and Morooka N: Deoxynivalenol and its monoacetate: new mycotoxins from Fusarium roseum and moldy barley. *Agric Biol Chem* 1973; 37: 2933-2934
 - 23 Vesonder R F, Ciegler A and Jensen A H: Isolation of the emetic principle from Fusarium-infected corn. *Appl Environ Microbiol* 1973; 26: 1008-1010
 - 24 Miller, J D, Taylor A and Greenhalgh R: Production of deoxynivalenol and related compounds in liquid culture by Fusarium graminearum. *Can J Microbiol* 1983; 29: 1171-1178
 - 25 Greenhalgh R, Levandier D, Adams W, Miller J D, Blackwell B A, McAlees A J and Taylor A: Production and characterization of deoxynivalenol and other secondary metabolites of Fusarium culmorum (CMI 14764; HLX 1503). *J Agric Food Chem* 1986; 34: 98-102
 - 26 Tatsuno T, Saito M, Enomoto M and Tsunoda H: Nivalenol, a toxic principle of Fusarium nivale. *Chem Pharm Bull* 1968; 16: 2519-2520
 - 27 Tatsuno T, Fujimoto Y and Morita Y: Toxicological research on substances from Fusarium nivale III. The structure of nivalenol and its monoacetate. *Tetrahedron Lett* 1969; 33: 2823-2826
 - 28 Ueno Y, Ishikawa Y, Saito-Amakai K and Tsunoda H: Environmental factors influencing the production of fusarenon-X, a cytotoxic mycotoxin of Fusarium nivale Fn2B. *Chem Pharm Bull* 1970; 18: 304-312
 - 29 Aoki T and O'Donnell K: Fusarium kysuyuense sp. nov. from Japan. *Mycoscience* 1998; 39: 1-6
 - 30 上野芳夫: マイコトキシン研究会—その方向性とリスク予知。マイコトキシン 2003; 53: 33-41

- 31 Opinion of the fusarium toxins part I: deoxynivalenol(DON), Scientific Committee on Food, Health & Consumer Protection Directorate-general, European Commission 1999
- 32 Opinion of the scientific committee on food on fusarium toxin PART 4: Nivalenol European Commission 2000
- 33 Opinion of the scientific committee on food on fusarium toxins Part 6: Group evaluation of T-2 toxin, HT-2 toxin, nivalenol and deoxynivalenol, Committee on Food, Health & Consumer Protection Directorate-general, European Commission 2002
- 34 Yoshizawa T, Hiroaki T and Ohi T: Structure of a novel metabolite from deoxynivalenol, a trichothecene mycotoxin, in animals. *Agric Biol Chem* 1983; 47(9): 2133-2135
- 35 Worrell N R, Mallett A K, Cook W M, Baldwin N C P and Shepherd M J: The role of gut microorganisms in the metabolism of deoxynivalenol administered to rats. *Xenobiotica* 1989; 19: 25-32
- 36 Kollarczik B, Gareis M and Hanelt M: *In vitro* transformation of the fusarium mycotoxins deoxynivalenol and zearalenone by the normal gut microflora of pigs. *Nat Toxins* 1994; 2: 105-110
- 37 He P, Young L G and Forsberg C: Microbial transformation of deoxynivalenol (vomitoxin). *Appl Environ Microbiol* 1992; 58: 3857-3863
- 38 Schatzmayr G, Moll W D, Hofstetter U, Vekiru E, Schatzmayr D and Cheng Y H: Mycotoxin deactivating feed additives in animal nutrition. In Ertle T (ed.), Tagungsband: 5-BOKU-Symposium TIERERNÄHRUNG, Wien, Austria, 2006; p. 47-52
- 39 Prelusky D B, Hartin K E, Trenholm H L and Miller J D: Pharmacokinetic fate of carbon-14-labeled deoxynivalenol in swine. *Fundam Appl Toxicol* 1988; 10: 276-286
- 40 Eriksen G S, Pettersson H, Johnsen K and Lindberg J E: Transformation of trichothecenes in ileal digesta and faeces from pigs. *Arch. Tierernähr* 2002; 56: 263-274
- 41 Hedman R and Pettersson H: Transformation of nivalenol by gastrointestinal microbes. *Archives of animal nutrition Archiv fur Tierernahrung* 1997; 50: 321-329
- 42 Seeling K, Danicic S, Valenta H, Van Egmond H P, Schothorst R C, Jekel A A, Lebzien P, Schollenberger M, Razzazi-Fazeli E and Flachowsky G: Effects of Fusarium toxin-contaminated wheat and feed intake level on the biotransformation and carry-over of deoxynivalenol in dairy cows. *Food Addit Contam* 2006; 23: 1008-1020
- 43 Young J C, Zhou T, Yu H, Zhu H and Gong J: Degradation of trichothecene mycotoxins by chicken intestinal microbes. *Food Chem Toxicol* 2007; 45:

- 136-143
- 44 Eriksen S G and Pettersson H: Lack of de-epoxidation of type B trichothecenes in incubates with human faeces. *Food Addit Contam* 2003; 20: 579-582
 - 45 Lake B G, Phillips J C, Walters D G, Bayley D L, Cook M W, Thomas L V, Gilbert J, Startin J R and Baldwin N C P: Studies on the metabolism of deoxynivalenol in the rat. *Food Chem Toxicol* 1987; 25: 589-592
 - 46 Danicke S, Valenta H and Doll S: On the toxicokinetics and the metabolism of deoxynivalenol (DON) in the pig. *Arch Anim Nutr* 2004; 58: 169-180
 - 47 Goyarts T and Danicke S: Bioavailability of the Fusarium toxin deoxynivalenol (DON) from naturally contaminated wheat for the pig. *Toxicol Lett* 2006; 163: 171-182
 - 48 Prelusky D B, Veira D M and Trenholm H L: Plasma pharmacokinetics of the mycotoxin deoxynivalenol following oral and intravenous administration to sheep. *J Environ Sci Health B* 1985; 20: 603-624
 - 49 Prelusky D B, Veira D M, Trenholm H L and Hartin K E: Excretion profiles of the mycotoxin deoxynivalenol following oral and intravenous administration to sheep. *Fundam Appl Toxicol* 1986; 6: 356-363
 - 50 Prelusky D B, Trenholm H L, Lawrence G A and Scott P M: Nontransmission of deoxynivalenol (vomitoxin) to milk following oral administration to dairy cows. *J Environ Sci Health B* 1984; 19: 593-609
 - 51 Avantaggiato G, Havenaar R and Visconti A: Evaluation of the intestinal absorption of deoxynivalenol and nivalenol by an *in vitro* gastrointestinal model, and the binding efficacy of activated carbon and other adsorbent materials. *Food Chem Toxicol* 2004; 42: 817-824
 - 52 Amuzie C J, Harkema J R and Pestka J J: Tissue distribution and proinflammatory cytokine induction by the trichothecene deoxynivalenol in the mouse: comparison of nasal vs. oral exposure. *Toxicology* 2008; 248: 39-44
 - 53 Pestka J J and Amuzie C J: Tissue distribution and proinflammatory cytokine gene expression following acute oral exposure to deoxynivalenol: comparison of weanling and adult mice. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 2826-2831
 - 54 Azcona-Olivera J I, Ouyang Y, Murtha J, Chu F S and Pestka J J: Induction of cytokine mRNAs in mice after oral exposure to the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol): Relationship to toxin distribution and protein synthesis inhibition. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; 133: 109-120
 - 55 Prelusky D B and Trenholm H L: Tissue distribution of deoxynivalenol in swine dosed intravenously. *J Agric Food Chem* 1991; 39: 748-751

- 56 Prelusky D B, Hamilton R M G, Trenholm H L and Miller J D: Tissue distribution and excretion of radioactivity following administration of carbon-14-labeled deoxynivalenol to white Leghorn hens. *Fundam Appl Toxicol* 1986; 7: 635-645
- 57 Ohta M, Matsumoto H, Ishii K and Ueno Y: Metabolism of trichothecene mycotoxins. Part 2: Substrate specificity of microsomal deacetylation of trichothecenes. *J Biochem* 1978; 84: 697-706
- 58 Cote L M, Buck W and Jeffrey E: Lack of hepatic microsomal metabolism of deoxynivalenol and its metabolite DOM-1. *Food Chem Toxicol* 1987; 25,4: 291-295
- 59 Cote L M, Dahlem A M, Yoshizawa T, Swanson S P and Buck W B: Excretion of deoxynivalenol and its metabolite in milk, urine and feces of lactating dairy cows. *J Dairy Sci* 1986; 69: 2416-2423
- 60 Yoshizawa T, Cote L M, Swanson S P and Buck W B: Confirmation of DOM-1, a deepoxidation metabolite of deoxynivalenol, in biological fluids of lactating cows. *Agric Biol Chem* 1986; 50: 227-229
- 61 Prelusky D B, Veira D M, Trenholm H L and Foster B C: Metabolic fate and elimination in milk, urine and bile of deoxynivalenol following administration to lactating sheep. *J Environ Sci Health B* 1987; 22: 125-148
- 62 Meky F A, Turner P C, Ashcroft A E, Miller J D, Qiao Y L, Roth M J and Wild C P: Development of a urinary biomarker of human exposure to deoxynivalenol. *Food Chem Toxicol* 2003; 41: 265-273
- 63 Prelusky D B, Trenholm H L, Hamilton R M G and Miller J D: Transmission of carbon-14 deoxynivalenol to eggs following oral administration to laying hens. *J Agric Food Chem* 1987; 35: 182-186
- 64 Prelusky D B, Hamilton R M G and Trenholm H L: Transmission of residues to eggs following long-term administration of carbon-14 labelled deoxynivalenol to laying hens. *Poultry Sci* 1989; 68: 744-748
- 65 Charmley E, Trenholm H L, Thompson B K, Vudathala D, Nicholson J W G, Prelusky D B and Charmley L L: Influence of level of deoxynivalenol in the diet of dairy cows on feed intake, milk production, and its composition. *J Dairy Sci* 1993; 76: 3580-3587
- 66 Keese C, Meyer U, Valenta H, Schollenberger M, Starke A, Weber I A, Rehage J, Breves G and Danicke S: No carry over of unmetabolised deoxynivalenol in milk of dairy cows fed high concentrate proportions. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 1514-1529
- 67 Hunder G, Schumann K, Strugala G, Gropp J, Fichtl B and Forth W: Influence of subchronic exposure to low dietary deoxynivalenol, a trichothecene mycotoxin, on intestinal absorption of nutrients in mice. *Food*

- Chem Toxicol 1991; 29: 809-814
- 68 Friedman L, Gaines D W, Eppley R, Smith M C, Chi R K and Braunberg R C: Effects of T-2 toxin (T2), deoxynivalenol (DON), zearalenone (Z) and DON+Z on macromolecular synthesis by male rat spleen slices. *FASEB J* 1996; 10: A458
- 69 Awad W A, Rehman H, Bohm J, Razzazi Fazeli E and Zentek J: Effects of luminal deoxynivalenol and L-proline on electrophysiological parameters in the jejunums of laying hens. *Poult Sci* 2005; 84: 928-932
- 70 Awad W A, Razzazi-Fazeli E, Bohm J and Zentek J: Influence of deoxynivalenol on the D-glucose transport across the isolated epithelium of different intestinal segments of laying hens. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2007; 91: 175-180
- 71 Awad W A, Razzazi-Fazeli E, Bohm J and Zentek J: Effects of B-trichothecenes on luminal glucose transport across the isolated jejunal epithelium of broiler chickens. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2008; 92: 225-230
- 72 Szkudelska K, Szkudelski T and Nogowski L: Short-time deoxynivalenol treatment induces metabolic disturbances in the rat. *Toxicol Lett* 2002; 136: 25-31
- 73 Ehrlich K C and Daigle K W: Protein synthesis inhibition by 8-oxo-12,13-epoxytrichothecenes. *Biochem Biophys Acta* 1987; 923: 206-213
- 74 Betina V: Structure-activity relations among mycotoxins. *Chem Biol Interactions* 1989; 71: 105-146
- 75 Sato N and Ueno Y: Comparative toxicities of trichothecenes. In Rodricks J V, Hesseltine C W and Mehlman M A(ed.): *Mycotoxins in Animal and Human Health*, Park Forest South, Illinois, USA. 1977; 295-307
- 76 Thompson W L and Wannemacher R W Jr: Structure-function relationships of 12,13-epoxytrichothecene mycotoxins in cell culture: Comparison to whole animal lethality. *Toxicon* 1986; 24: 985-994
- 77 Cetin Y and Bullerman L B: Cytotoxicity of *Fusarium* mycotoxins to mammalian cell cultures as determined by the MTT bioassay. *Food Chem Toxicol* 2005; 43:755-764
- 78 Tseng H H : Cytotoxicity of food mycotoxins, natural food additives and natural aromas in primary cultured rat hepatocytes. *Shi pin Ke xue(食品科学 台北)* 1998; 25: 799-812
- 79 Isshiki K, Mine H and Shinohara K: Effects of some food additives and mycotoxins on the growth of HuH-6KK cells. *Animal Cell Technology* 1992; 559-563
- 80 Isshiki K, Asano M and Yamashoji S: Cytotoxicity testing for food safety evaluation. In Beuvery E C, Griffiths J B and Zeijlemaker W P(ed.), *Animal*

- Cell Technology: Developments for the 21st Century*, Kluwer, Amsterdam, Netherlands, 1995: 999-1003
- 81 Wu X, Murphy P, Cunnick J and Hendrich S: Synthesis and characterization of deoxynivalenol glucuronide: its comparative immunotoxicity with deoxynivalenol. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 1846-1855
- 82 Eriksen G S, Pettersson H and Lundh T. Comparative cytotoxicity of deoxynivalenol, nivalenol, their acetylated derivatives and de-epoxy metabolites. *Food Chem Toxicol* 2004; 42,4: 619-624
- 83 Marzocco S, Russo R, Bianco G, Autore G and Severino L: Pro-apoptotic effects of nivalenol and deoxynivalenol trichothecenes in J774A.1 murine macrophages. *Toxicol Lett* 2009; 189: 21-26
- 84 Poapolathep A, Sugita-Konishi Y, Doi K and Kumagai S: The fates of trichothecene mycotoxins, nivalenol and fusarenon-X, in mice. *Toxicon* 2003; 41: 1047-1054
- 85 Hedman R, Pettersson H and Lindberg J E: Absorption and metabolism of nivalenol in pigs. *Archives of animal nutrition Archiv fur Tierernahrung* 1997; 50: 13-24
- 86 Poapolathep A, Poapolathep S, Sugita-Konishi Y, Imsilp K, Tassanawat T, Sinthusing C, Itoh Y and Kumagai S: Fate of fusarenon-X in broilers and ducks. *Poult Sci* 2008; 87: 1510-1515
- 87 Tep J, Videmann B, Mazallon M, Balleydier S, Cavret S and Lecoeur S: Transepithelial transport of fusariotoxin nivalenol: mediation of secretion by ABC transporters. *Toxicol Lett* 2007; 170: 248-258
- 88 Poapolathep A, Sugita-Konishi Y, Phitsanu T, Doi K and Kumagai S: Placental and milk transmission of trichothecene mycotoxins, nivalenol and fusarenon-X, in mice. *Toxicon* 2004; 44: 111-113
- 89 Onji Y, Dohi Y, Aoki Y, Moriyama T, Nagami H, Uno M, Tanaka T and Yamazoe Y: Deepoxynivalenol: a new metabolite of nivalenol found in the excreta of orally administered rats. *J Agric Food Chem*, 1989; 37: 478-481
- 90 Garaleviciene D, Pettersson H and Elwinger K: Effects on health and blood plasma parameters of laying hens by pure nivalenol in the diet. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2002; 86: 389-398
- 91 Ohtsubo K, Yamad M A and Saito M: Inhibitory effect of nivalenol, a toxic metabolite of *Fusarium nivale* on the growth cycle and biopolymer synthesis of HeLa cells. *Jpn J med Sci Biol* 1968; 21: 185-194
- 92 Cundliffe E, Cannon M and Davies J: Mechanism of inhibition of eukaryotic protein synthesis by trichothecene fungal toxins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974; 71: 30-34
- 93 Tanaka T, Matsuda Y, Toyasaki N, Ogawa K, Matsuki Y and Ueno Y: Screening of trichothecene-producing *Fusarium* species from river

- sediments by mammalian cell culture techniques. *Proc Jap Assoc Mycotoxicol* 1978; 5/6: 50-53
- 94 Ueno Y, Hosoya M, Morita Y, Ueno I and Tatsuno T: Inhibition of the protein synthesis in rabbit reticulocyte by nivalenol, a toxic principle isolated from *Fusarium nivale*-growing rice. *J Biochem* 1968; 64: 479-485
- 95 Ueno Y, Nakajima M, Sakai K, Ishii K, Sato N and Shimada N: Comparative toxicology of trichothec mycotoxins: inhibition of protein synthesis in animal cells. *J Biochem* 1973; 74: 285-296
- 96 Gouze M E, Laffitte J, Pinton P, Dedieux G, Galinier A, Thouvenot J P, Loiseau N, Oswald I P and Galtier P: Effect of subacute oral doses of nivalenol on immune and metabolic defence systems in mice. *Vet Res* 2007; 38: 635-646
- 97 芳沢宅実, 諸岡信一: 自然罹病穀類中の毒性物質に関する研究(第3報)。食品衛生学雑誌 1974; 15: 261-269
- 98 Forsell J H, Jensen R, Tai J H, Witt M, Lin W S and Pestka J J: Comparison of acute toxicities of deoxynivalenol (vomitoxin) and 15-acetyldeoxynivalenol in the B6C3F1 mouse. *Food Chem Toxicol* 1987; 25: 155-162
- 99 Huff W E, Doerr J A, Hamilton P B and Vesonder R F: Acute toxicity of vomitoxin (deoxynivalenol) in broiler chickens. *Poultry Sci* 1981; 60: 1412-1414
- 100 Zielonka L, Wisniewska M, Gajecka M, Obremski K and Gajecki M: Influence of low doses of deoxynivalenol on histopathology of selected organs of pigs. *Pol J Vet Sci* 2009; 12: 89-95
- 101 Forsyth D M, Yoshizawa T, Morooka N and Tuite J: Emetic and refusal activity of deoxynivalenol to swine. *Appl Environ Microbiol* 1977; 34: 547-552
- 102 Pestka J J, Lin W S and Miller E R: Emetic activity of the trichothecene 15-acetyldeoxynivalenol in swine. *Food Chem Toxicol* 1987; 25: 855-858
- 103 Prelusky D B and Trenholm H L: The efficacy of various classes of anti-emetics in preventing deoxynivalenol-induced vomiting in swine. *Nat. Toxins* 1993; 1: 296-302
- 104 Prelusky D B: The effect of low-level deoxynivalenol on neurotransmitter levels measured in pig cerebral spinal fluid. *J Environ Sci Health B* 1993; 28: 731-761
- 105 Prelusky D B: The effect of deoxynivalenol on serotonergic neurotransmitter levels in pig blood. *J Environ Sci Health B* 1994; 29: 1203-1218
- 106 Foster B C, Trenholm H L, Friend D W, Thompson B K and Hartin K E: Evaluation of different sources of deoxynivalenol (vomitoxin) fed to swine.

- Can J Anim Sci* 1986; 66: 1149-1154
- 107 Young L G, McGirr L, Valli V E, Lumsden J H and Lun A: Vomitoxin in corn fed to young pigs. *J Anim Sci* 1983; 57: 655-664
- 108 Friend D W, Trenholm H L, Young J C, Thompson B and Hartin K E: Effects of adding potential vomitoxin (deoxynivalenol) detoxicants or a *F. graminearum* inoculated corn supplement to wheat diets to pigs. *Can J Anim Sci* 1984; 64(3): 733-741
- 109 Trenholm H L, Hamilton R M, Friend D W, Thompson B K and Hartin K E: Feeding trials with vomitoxin (deoxynivalenol)-contaminated wheat: Effects on swine, poultry, and dairy cattle. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 185: 527-531
- 110 Pollmann D S, Koch B A, Seitz L M, Mohr H E and Kennedy G A: Deoxynivalenol-contaminated wheat in swine diets. *J Anim Sci* 1985; 60: 239-247
- 111 Schuh M, Leibetsede, J and Glawischnig E: Chronic effects of different levels of deoxynivaleriol (vomitoxin) on weight gain, feed consumption, blood parameters, pathological as well as histopathological changes in fattening pigs. In Pfannhauser W and Czedik-Eysenberg P B (ed), *Proceedings of the International IUPAC Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins*, Vienna, 1982, Vienna, Austrian Chemical Society 5th 1982; 273-276
- 112 Hughes D M, Gahl M J, Graham C H and Grieb S L: Overt signs of toxicity to dogs and cats of dietary deoxynivalenol. *J Anim Sci* 1999; 77: 693-700
- 113 Prelusky D B, Yeung J M, Thompson B K and Trenholm H L: Effect of deoxynivalenol on neurotransmitters in discrete regions of swine brain. *Arch Environ Contam Toxicol* 1992; 22: 36-40
- 114 Fioramonti J, Dupuy C, Dupuy J and Bueno L: The mycotoxin, deoxynivalenol, delays gastric emptying through serotonin-3 receptors in rodents. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266: 1255-1260
- 115 Robbana-Barnat S, Loridon-Rosa B, Cohen H, Lafarge-Frayssinet C, Neish G A and Frayssinet C: Protein synthesis inhibition and cardiac lesions associated with deoxynivalenol ingestion in mice. *Food Addit Contam* 1987; 4: 49-56
- 116 Rotter B A, Thompson B K and Rotter R G: Optimization of the mouse bioassay for deoxynivalenol as an alternative to large animal studies. *Bull Environ Contam Toxicol* 1994; 53: 642-647
- 117 Rotter B A, Rotter R G, Thompson B K and Trenholm H L: Investigations in the use of mice exposed to mycotoxins as a model for growing pigs. *J Toxicol Environ Health* 1992; 37: 329-339
- 118 Arnold D L, McGuire P F, Nera E A, Karpinski K F, Bickis M G, Zawidzka Z

- Z, Fernie S and Vesonder R F: The toxicity of orally administered deoxynivalenol (vomitoxin) in rats and mice. *Food Chem Toxicol* 1986; 24: 935-937, 939-941
- 119 Forsell J H, Witt M F, Tai J H, Jensen R and Pestka J J: Effects of 8-week exposure of the B6C3F1 mouse to dietary deoxynivalenol (vomitoxin) and zearalenone. *Food Chem Toxicol* 1986; 24: 213-219
- 120 Arnold D L, Karpinski K F, McGuire P F, Nera E A, Zawidzka Z Z, Lok E, Campbell J S, Tryphonas L and Scott P M: A short-term feeding study with deoxynivalenol (vomitoxin) using rats. *Fundam Appl Toxicol* 1986; 6: 691-696
- 121 Morrissey R E, Norred W P and Vesonder R F: Subchronic toxicity of vomitoxin in SpragueDawley rats. *Food Chem Toxicol* 1985; 23: 995-999
- 122 Prelusky D B, Gerdes R G, Underhill K L, Rotter B A, Jui, P Y and Trenholm H L: Effects of low-level dietary deoxynivalenol on haematological and clinical parameters of the pig. *Nat Toxins* 1994; 2: 97-104
- 123 Gotz-Schrom S, Schollenberger M, Lauber U, Muller H M and Drochner W: Effect of purified deoxynivalenol in growing pigs-results. Proceedings of the 20th Workshop on Mycotoxins, Bundesanstalt fur Getreide-, Kartoffel- und Fettforschung Detmold. Germany, 1998; 171-175
- 124 Lusky K, Gobel R, Tesch D, Tenner G, Haider W, Kruger M and Lippert A: Studies on the effects of ochratoxin A and deoxynivalenol toxicity on the health of pigs and tissue residue concentrations. *Tierarztl Umsch* 1998; 53: 623-630
- 125 Rotter R G, Thompson B K, Trenholm H L, Prelusky D B, Hartin K E and Miller J D: A preliminary examination of potential interactions between deoxynivalenol (DON) and other selected Fusarium metabolites in growing pigs. *Can J Anim Sci* 1992; 72: 107-116
- 126 Drochner W., Schollenberger M, Gotz S, Lauber U, Tafaj M, and Piepho H. P: Subacute effects of moderate feed loads of isolated Fusarium toxin deoxynivalenol on selected parameters of metabolism in weaned growing piglets. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2006; 90,9/10: 421-428
- 127 Morris C M, Li Y C, Ledoux D R, Bermudez A J and Rottinghaus G E: The individual and combined effects of feeding moniliformin, supplied by Fusarium fujikuroi culture material, and deoxynivalenol in young turkey poult. *Poultry Sci* 1999; 78: 1110-1115
- 128 Fomenko V N, Adzhigitov F I, Shariya M I and Belova E G: Changes in hemostasis system after administration of mycotoxin deoxynivalenol (vomitoxin) to Macaca-rhesus monkeys. *Gematol Transfuziol* 1991; 36: 17-19

- 129 Iverson F, Armstrong C, Nera E, Truelove J, Fernie S, Scott P, Stapley R, Hayward S and Gunner S: Chronic feeding study of deoxynivalenol in B6C3F1 male and female mice. *Terat Carcinog Mutagen* 1995; 15: 283-306
- 130 Khera K S, Arnold D L, Whalen C, Angers G and Scott P M: Vomitoxin (4-deoxynivalenol): Effects on reproduction of mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 74: 345-356
- 131 Sprando R L, Pestka J, Collins T F X, Rorie J, O'Donnell M, Hinton D and Chirtel S: The effect of vomitoxin (deoxynivalenol) on testicular morphology, testicular spermatid counts and epididymal sperm counts in II-6ko [B6129-II6 (Tmlkopf) (II-6 gene deficient)] and Wt [B6129f2 (wild type to B6129-II6 with an intact II-6 gene)] mice. *Food Chem Toxicol* 1999; 37: 1073-1079
- 132 Khera K S, Whalen C, Angers G, Vesonder, R F and Kuiper-Goodman T: Embryotoxicity of 4-deoxynivalenol (vomitoxin) in mice. *Bull Environ Contam Toxicol* 1982; 29: 487-491
- 133 Sprando R L, Collins T F, Black T N, Olejnik N, Rorie J I, Eppley R M and Ruggles D I: Characterization of the effect of deoxynivalenol on selected male reproductive endpoints. *Food Chem Toxicol* 2005; 43: 623-635
- 134 Morrissey R E and Vesonder R F: Effect of deoxynivalenol (vomitoxin) on fertility, pregnancy, and postnatal development of Sprague-Dawley rats. *Appl Environ Microbiol* 1985; 49: 1062-1066
- 135 Morrissey R E: Teratological study of Fischer rats fed diet containing added vomitoxin. *Food Chem Toxicol* 1984; 22: 453-457
- 136 Tutel'ian V A, Krinitskaia N A, Avreneva L I, Kuzmina E E, Levitskaia A B and Kravchenko L V: Embryotoxic effects of deoxynivalenol mycotoxin (vomitoxin) in rats. *Gig Sanit* 1991; 10: 49-51.
- 137 Collins T F, Sprando R L, Black T N, Olejnik N, Eppley R M, Hines F A, Rorie J and Ruggles D I. Effects of deoxynivalenol (DON, vomitoxin) on in utero development in rats. *Food Chem Toxicol* 2006; 44: 747-757
- 138 Khera K S, Whalen C and Angers G: A teratology study on vomitoxin (4-deoxynivalenol) in rabbits. *Food Chem Toxicol* 1986; 24: 421-424
- 139 Wehner F C, Marasas W F O and Thiel P G: Lack of mutagenicity to Salmonella typhimurium of some Fusarium mycotoxins. *Appl Environ Microbiol* 1978; 35: 659-662
- 140 Knasmuller S, Bresgen N, Kassie F, Mersch-Sundermann V, Gelderblom W, Zohrer E and Eckl P. M: Genotoxic effects of three Fusarium mycotoxins, fumonisin B1, moniliformin and vomitoxin in bacteria and in primary cultures of rat hepatocytes. *Mutat Res* 1997; 391: 39-48
- 141 Bradlaw J A, Swentzel K C, Alterman E and Hauswirth J W: Evaluation of purified 4-deoxynivalenol (vomitoxin) for unscheduled DNA synthesis in the primary rat hepatocyte-DNA repair assay. *Food Chem Toxicol* 1985; 23:

- 1063-1067
- 142 Rogers C G and Heroux-Metcalf C: Cytotoxicity and absence of mutagenic activity of vomitoxin (4-deoxynivalenol) in a hepatocyte-mediated mutation assay with V79 Chinese hamster lung cells. *Cancer Lett* 1983; 20: 29-35
- 143 Hsia C C, Wu, J L, Lu X Q and Li Y S: Natural occurrence and clastogenic effects of nivalenol, deoxynivalenol, 3-acetyl-nivalenol, 15, acetyl-deoxynivalenol, and zearalenone in corn from a high-risk area of oesophageal cancer. *Cancer Detect Prev* 1988; 13: 79-86
- 144 Hsia C C, Wu Z Y, Li Y S, Zhang F and Sun Z T: Nivalenol, a main *Fusarium* toxin in dietary foods from high-risk areas of cancer of esophagus and gastric cardia in China, induced benign and malignant tumors in mice. *Oncol Rep* 2004; 12: 449-456
- 145 Jone C, Erickson L, Trosko J E and Chang C C: Effect of biological toxins on gap-junctional intercellular communication in Chinese hamster V79 cells. *Cell Biol Toxicol* 1987; 3: 1-15
- 146 Sheu C W, Moreland F M, Lee J K and Dunkel V C: Morphological transformation of BALB/3T3 mouse embryo cells *in vitro* by vomitoxin. *Food Chem Toxicol* 1988; 26: 243-245
- 147 Sakai A, Suzuki C, Masui Y, Kuramashi A, Takatori K and Tanaka N: The activities of mycotoxins derived from *Fusarium* and related substances in a short-term transformation assay using v-Ha-ras-transfected BALB/3T3 cells (Bhas 42 cells). *Mutat Res* 2007; 630(1/2): 103-111
- 148 Frankic T, Pajk T, Rezar V, Levart A and Salobir J: The role of dietary nucleotides in reduction of DNA damage induced by T-2 toxin and deoxynivalenol in chicken leukocytes. *Food Chem Toxicol* 2006; 44: 1838-1844
- 149 Tryphonas H, O'Grady L, Arnold D L, McGuire P F, Karpinski K and Vesonder R F: Effect of deoxynivalenol (vomitoxin) on the humoral immunity of mice. *Toxicol Lett* 1984; 23: 17-24
- 150 Tryphonas H, Iverson F, So Y, Nera E A, McGuire P F, O'Grady L, Clayson D B and Scott P M: Effects of deoxynivalenol (vomitoxin) on the humoral and cellular immunity of mice. *Toxicol Lett* 1986; 30: 137-150
- 151 Pestka J J, Tai J H, Witt M F, Dixon D E and Forsell J H: Suppression of immune response in the B6C3F1 mouse after dietary exposure to the *Fusarium* mycotoxins deoxynivalenol (vomitoxin) and zearalenone. *Food Chem Toxicol* 1987; 25: 297-304
- 152 Robbana-Barnat S, Lafarge-Frayssinet C, Cohen H, Neish G A and Frayssinet C: Immunosuppressive properties of deoxynivalenol. *Toxicology* 1988; 48: 155-166
- 153 Sugita-Konishi Y, Hara K Y, Kasuga F and Kumagai S: The effects of trichothecenes on host defense against infectious diseases. *Mycotoxins*

- 1998; 47: 19-23
- 154 Sugita-Konishi Y: Effect of trichothecenes on host resistance to bacterial infection. *Mycotoxins* 2003; 53(2): 141-147
- 155 Li M, Harkema J R, Cuff C F and Pestka J J: Deoxynivalenol Exacerbates Viral Bronchopneumonia Induced by Respiratory Reovirus Infection. *toxicological sciences* 2007; 95(2): 412-426
- 156 Landgren C A, Hendrich S and Kohut M L: Low-level dietary deoxynivalenol and acute exercise stress result in immunotoxicity in BALB/c mice. *J Immunotoxicol* 2006; 3: 173-178
- 157 Atroshi F, Rizzo A F, Veijalainen P, Lindberg L A, Honkanen B T, Andersson K, Hirvi T and Saloniemi H: The effect of dietary exposure to DON and T-2 toxin on host resistance and serum immunoglobulins of normal and mastitic mice. *J Anim Physiol Anim Nutr* 1994; 71: 223-233
- 158 Harvey R B, Kubena L F, Huff W E, Elissalde M H and Phillips T D: Hematologic and immunologic toxicity of deoxynivalenol (DON)-contaminated diets to growing chickens. *Bull. Environ. Contam Toxicol* 1991; 46: 410-416
- 159 Øvernes G, Matre T, Sivertsen T, Larsen H J S, Langseth W, Reitan L J and Jansen J H: Effects of diets with graded levels of naturally deoxynivalenol-contaminated oats on immune response in growing pigs. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 1997; 44: 539-550
- 160 Ferrari L, Cantoni A M, Borghetti P, De Angelis E and Corradi A: Cellular immune response and immunotoxicity induced by DON (deoxynivalenol) in piglets. *Vet Res Commun* 2009; 33 Suppl 1: 133-135
- 161 Accensi, F, Pinton P, Callu P, Abella-Bourges N, Guelfi J F, Grosjean F and Oswald I P: Ingestion of low doses of deoxynivalenol does not affect hematological, biochemical, or immune responses of piglets. *J Anim Sci* 2006; 84: 1935-1942
- 162 Pestka J J, Moorman M A and Warner R L: Dysregulation of IgA production and IgA nephropathy induced by the trichothecene vomitoxin. *Food Chem Toxicol* 1989; 27: 361-368
- 163 Greene D M, Azcona-Olivera J I and Pestka J J: Vomitoxin (deoxynivalenol) induced IgA nephropathy in the B6C3F1 mouse: Dose-response and male predilection. *Toxicology* 1994; 92: 245-260
- 164 Pestka J J, Dong W, Warner R L, Rasooly L and Bondy G S: Effect of dietary administration of the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol) on IgA and IgG secretion by Peyer's patch and splenic lymphocytes. *Food Chem Toxicol* 1990; 28: 693-699
- 165 Pestka J J, Dong W, Warner R L, Rasooly L, Bondy G S and Brooks K H: Elevated membrane IgA positive and CD4 positive (T helper) populations in murine Peyer's patch and splenic lymphocytes during dietary

- administration of the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol). *Food Chem Toxicol* 1990; 28: 409-415, 417-420
- 166 Bondy G S and Pestka J J: Dietary exposure to the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol) stimulates terminal differentiation of Peyer's patch B cells to IgA secreting plasma cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991; 108: 520-530
- 167 Yan D, Zhou H R, Brooks K H and Pestka J J: Potential role for IL-5 and IL-6 in enhanced IgA secretion by Peyer's patch cells isolated from mice acutely exposed to vomitoxin. *Toxicology* 1997; 122: 145-158
- 168 Gouze M E, Laffitte J, Dedieu G, Galinier A: Thouvenot J P, Oswald I P and Galtier P: Individual and combined effects of low oral doses of deoxynivalenol and nivalenol in mice. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2005; Suppl.51: 809-817
- 169 Kim E J, Jeong S H, Cho J H, Ku H O, Pyo H M, Kang H G and Choi K H: Plasma haptoglobin and immunoglobulins as diagnostic indicators of deoxynivalenol intoxication. *J Vet Sci* 2008; 9 257-266
- 170 Dong W M and Pestka J J: Persistent dysregulation of IgA production and IgA nephropathy in the B6C3F1 mouse following withdrawal of dietary vomitoxin (deoxynivalenol). *Fundam Appl Toxicol* 1993; 20, 38-47
- 171 Banotai C, Greene-Mcdowelle D M: Azcona-Olivera J I and Pestka J J: Effects of intermittent vomitoxin exposure on body weight, immunoglobulin levels and haematuria in the B6c3f(1) mouse. *Food Chem Toxicol* 1999; 37: 343-350
- 172 Pestka J J and Zhou H R: Interleukin-6-deficient mice refractory to IgA dysregulation but not anorexia induction by vomitoxin (deoxynivalenol) ingestion. *Food Chem Toxicol* 2000; 38(7): 565-75
- 173 Jia Q and Pestka J J: Role of cyclooxygenase-2 in deoxynivalenol-induced immunoglobulin a nephropathy. *Food Chem Toxicol* 2005; 43: 721-728
- 174 Banotai C, Azcona-Olivera J I, Greene-McDowelle D M and Pestka J J: Effects of vomitoxin ingestion on murine models for systemic lupus erythematosus. *Food Chem Toxicol* 1999; 37: 533-543
- 175 Pinton P, Accensi F, Beauchamp E, Cossalter A M, Callu P, Grosjean F, and Oswald I P: Ingestion of deoxynivalenol (DON) contaminated feed alters the pig vaccinal immune responses. *Toxicol Lett* 2008; 177: 215-222
- 176 Drochner W, Schollenberger M, Piepho H P, Götz S, Lauber U, Tafaj M, Klobasa F, Weiler U, Claus R and Steffl M: Serum IgA-promoting effects induced by feed loads containing isolated deoxynivalenol (DON) in growing piglets. *J Toxicol Environ Health* 2004; A 67: 1051-1067
- 177 Bergsjö B, Langseth W, Nafstad I, Jansen J H and Larsen H J: The effects of naturally deoxynivalenol-contaminated oats on the clinical condition, blood parameters, performance and carcass composition of growing pigs. *Vet Res Commun* 1993; 17: 283-294

- 178 Kinser S, Jia Q, Li M, Laughter A, Cornwell P, Corton J C and Pestka J J: Gene expression profiling in spleens of deoxynivalenol-exposed mice: immediate early genes as primary targets. *J Toxicol Environ Health A* 2004; 67: 1423-1441
- 179 Ouyang Y L, Azcona Olivera J I, Murtha J and Pestka J J: Vomitoxin-mediated IL-2, IL-4, and IL-5 superinduction in murine CD4+ T cells stimulated with phorbol ester calcium ionophore: Relation to kinetics of proliferation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 138: 324-334
- 180 Li S G, Ouyang Y L, Yang G H and Pestka J J: Modulation of transcription factor Ap-1 activity in murine E1-4 thymoma cells by vomitoxin (Deoxynivalenol). *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 163: 17-25
- 181 Li S G, Ouyang Y L, Dong W M, Pestka J J and Dong W M: Superinduction of IL-2 gene expression by vomitoxin (deoxynivalenol) involves increased mRNA stability. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 147, 331-342
- 182 Gray J S and Pestka J J: Transcriptional regulation of deoxynivalenol-induced IL-8 expression in human monocytes. *Toxicol Sci* 2007; 99: 502-511
- 183 Zhou H R, Yan D and Pestka J J: Differential cytokine mRNA expression in mice after oral exposure to the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol): dose response and time course. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 144: 294-305
- 184 Zhou H R, Yan D and Pestka J J: Induction of cytokine gene expression in mice after repeated and subchronic oral exposure to vomitoxin (Deoxynivalenol): differential toxin-induced hyporesponsiveness and recovery. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 151: 347-358
- 185 Moon Y and Pestka J J: Cyclooxygenase-2 mediates interleukin-6 upregulation by vomitoxin (deoxynivalenol) *in vitro* and *in vivo*. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 187: 80-88
- 186 Kinser S, Li M, Jia Q and Pestka J J: Truncated deoxynivalenol-induced splenic immediate early gene response in mice consuming (n-3) polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 88-95
- 187 Amuzie C J, Shinozuka J and Pestka J J: Induction of suppressors of cytokine signaling by the trichothecene deoxynivalenol in the mouse. *Toxicol Sci* 2009; 111(2):277-87
- 188 Amuzie C J and Pestka J J: Suppression of insulin-like growth factor acid-labile subunit expression a novel mechanism for deoxynivalenol -induced growth retardation. *Toxicol Sci* 2010; 113(2):412-21
- 189 Pestka J J, Yan D and King L E: Flow cytometric analysis of the effects of *in vitro* exposure to vomitoxin (deoxynivalenol) on apoptosis in murine T, B and IgA+ cells. *Food Chem Toxicol* 1994; 32: 1125-1129, 1131-1136
- 190 Rizzo A F, Atroshi F, Hirvi T and Saloniemi H: The hemolytic activity of deoxynivalenol and T-2 toxin. *Nat Toxins* 1992; 1: 106-110

- 191 Johannisson A, Bjorkhag B, Hansson W, Gadhasson I L and Thuvander A: Effects of four trichothecene mycotoxins on activation marker expression and cell proliferation of human lymphocytes in culture. *Cell Biol Toxicol* 1999; 15: 203-215
- 192 Parent-Massin D and Thouvenot D: *In vitro* toxicity of trichothecenes on rat haematopoietic progenitors. *Food Addit Contam* 1995; 12: 41-49
- 193 Lautraite S, Parent-Massin D, Rio B and Hoellinger H: *In vitro* toxicity induced by deoxynivalenol (DON) on human and rat granulomonocytic progenitors. *Cell Biol Toxicol* 1997; 13: 175-183
- 194 Parent-Massin D, Fuselier R and Thouvenot D: *In vitro* toxicity of trichothecenes on human haematopoietic progenitors. *Food Addit Contam* 1994; 11: 441-447
- 195 Rio B, Lautraite S and Parent-Massin D: *In vitro* toxicity of trichothecenes on human erythroblastic progenitors. *Human Exp Toxicol* 1997; 16: 673-679
- 196 Kasuga F, Hara-K Y, Saito N, Kumagai S and Sugita-Konishi Y: *In vitro* effect of deoxynivalenol on the differentiation of human colonic cell lines Caco-2 and T84. *Mycopathologia* 1998; 142: 161-167
- 197 Pinton P, Nougayrede J P, Del Rio J C, Moreno C, Marin D E, Ferrier L, Bracarense A P, Kolf-Clauw M and Oswald I P: The food contaminant deoxynivalenol, decreases intestinal barrier permeability and reduces claudin expression. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 237: 41-48
- 198 Kolf-Clauw M, Castellote J, Joly B, Bourges-Abella N, Raymond-Letron I, Pinton P and Oswald I P: Development of a pig jejunal explant culture for studying the gastrointestinal toxicity of the mycotoxin deoxynivalenol: histopathological analysis. *Toxicol In Vitro* 2009; 23(8): 1580-4
- 199 Sugiyama K I, Muroi M and Tanamoto K I: Deoxynivalenol and nivalenol inhibit lipopolysaccharide-induced nitric oxide production by mouse macrophage cells. *Toxicol Lett* 2010; 192(2):150-4
- 200 Shi Y and Pestka J J: Mechanisms for suppression of interleukin-6 expression in peritoneal macrophages from docosahexaenoic acid-fed mice. *J Nutr Biochem* 2009; 20: 358-68
- 201 Zhou H R, Lau A S and Pestka J J: Role of double-stranded RNA-activated protein kinase R (PKR) in deoxynivalenol-induced ribotoxic stress response. *Toxicol Sci* 2003; 74: 335-344
- 202 Ryu J-C, Ohtsubo K, Izumiyama N, Nakamura K, Tanaka T, Yamamura H and Ueno Y: The acute and chronic toxicities of nivalenol in mice. *Fundam Appl Toxicol* 1988; 11: 38-47
- 203 川崎靖, 内田雄幸, 関田清司, 松本清司, 落合敏秋, 臼井章夫, 中路幸男, 降矢強, 黒川雄二: F344 ラットによる Nivaleno1 の単回及び反復経口投与毒性試験。 *食品衛生学雑誌* 1990; 31: 144-154

- 204 Ueno Y: Developments in Food Science. IV Trichothecenes. In Ueno Y(ed.), *Chemical, Biological and Toxicological Aspects*, Amsterdam, Elsevier, General toxicology 1983; p. 135-146
- 205 Ueno Y, Ueno I, Iitoi Y, Tsunoda H, Enomoto M and Ohtsubo K: Toxicological approaches to the metabolites of Fusaria. III. Acute toxicity of fusarenon-X. *Jpn Jpn J exp Med* 1971; 41,6: 521-539
- 206 Ryu JC, Ohtsubo K, Izumiyama N, Mori M, Tanaka T and Ueno Y: Effects of nivalenol on the bone marrow in mice. *J Toxicol Sci* 1987; 12: 11-21
- 207 Yamamura H, Kobayashi T, Ryu L C and Ueno Y: Subchronic feeding studies with nivalenol in C57BL/6 mice. *Food Chem Toxicol* 1989; 27: 585-590
- 208 Yabe T, Hashimoto H, Sekijima M, Ddegawa M, Hashimoto Y, Tashiro F and Ueno Y: Effects of nivalenol on hepatic drug-metabolizing activity in rats. *Food Chem Toxicol* 1993; 31: 573-577, 579-581
- 209 Kubosaki A, Aihara M, Park B J, Sugiura Y, Shibutani M, Hirose M, Suzuki Y, Takatori K and Sugita-Konishi Y: Immunotoxicity of nivalenol after subchronic dietary exposure to rats. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 253-258
- 210 Takahashi M, Shibutani M, Sugita-Konishi Y, Aihara M, Inoue K, Woo G H, Fujimoto H and Hirose M: A 90-day subchronic toxicity study of nivalenol, a trichothecene mycotoxin, in F344 rats. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 125-135
- 211 Hedman R, Thuvander A, Gadhasson I, Reverter M and Pettersson H: Influence of dietary nivalenol exposure on gross pathology and selected immunological parameters in young pigs. *Nat Toxins* 1997; 5: 238-246
- 212 Hedman R, Pettersson H, Engstrom B, Elwinger K and Fossum O: Effects of feeding nivalenol-contaminated diets to male broiler chickens. *Poult Sci* 1995; 74: 620-625
- 213 Ohtsubo K, Ryu J C, Nakamura K, Izumiyama N, Tanaka T, Yamamura H, Kobayashi T and Ueno Y: Chronic toxicity of nivalenol in female mice: a 2-year feeding study with Fusarium nivale Fn 2b-moulded rice. *Food Chem Toxicol* 1989; 27: 591-598
- 214 Ueno Y, Kobayashi T, Yamamura H, Kato T, Tashiro F, Nakamura K and Ohtsubo K: Effect of long-term feeding of nivalenol on aflatoxin-B1-initiated hepatocarcinogenesis in mice. In O'Neill I K, Chen J and Bartsch H(ed). *Relevance to Human Cancer of N-Nitroso Compounds, Tobacco Smoke and Mycotoxins (IARC Scientific Publications No. 105)*, Lyon, IARC 1991: 105: 420-423
- 215 Ueno Y, Yabe T, Hashimoto H, Sekijima M, Masuda T, Kim D J, Hasegawa R and Ito N: Enhancement of GST-P-positive liver cell foci development by

- nivalenol, a trichothecene mycotoxin. *Carcinogenesis* 1992; 13: 787-791
- 216 Saito M, Enomoto M and Tatsuno T: Radiomimetic biological properties of the new scirpene metabolites of *Fusarium nivale*. *Gann* 1969; 60: 599-603
- 217 伊藤美武, 上野芳夫, 田中敏嗣, 仲村賢一, 大坪浩一郎: ニバレノールのマウス胎仔毒性。 *マイコトキシシン* 1988; 27: 33-36
- 218 Thust R, Kneist S and Huhne V: Genotoxicity of *Fusarium* mycotoxins (nivalenol, fusarenon-X, T-2 toxin, and zearalenone) in Chinese hamster V79-E cells *in vitro*. *Arch Geschwulstforsch* 1983; 53: 9-15
- 219 Tsuda S, Kosaka Y, Murakami M, Matsuo H, Matsusaka N, Taniguchi K and Sasaki Y F: Detection of nivalenol genotoxicity in cultured cells and multiple mouse organs by the alkaline single-cell gel electrophoresis assay. *Mut Res* 1998; 415: 191-200
- 220 林 真: トランスジェニックマウスを用いた突然変異の解析手法の応用。平成13年度厚生労働省がん研究(指定研究), 動物による発がん性評価のための新手法の確立とその意義に関する研究(主任研究者: 黒川 雄二)分担研究報告書, 厚生労働省 2002; 557-563
- 221 Hinoshita F, Suzuki Y, Yokoyama K, Hara S, Yamada A, Ogura Y, Hashimoto H, Tomura S, Marumo F and Ueno Y: Experimental IgA nephropathy induced by a low-dose environmental mycotoxin, nivalenol. *Nephron* 1997; 75: 469-478
- 222 Poapolathep A, Nagata T, Suzuki H, Kumagai S and Doi K: Development of early apoptosis and changes in lymphocyte subsets in lymphoid organs of mice orally inoculated with nivalenol. *Exp Mol Pathol* 2003; 75: 74-79
- 223 Choi C Y, Nakajima A H, Kaminogawa S and Sugita-Konishi Y: Nivalenol inhibits total and antigen-specific IgE production in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 165: 94-98
- 224 日ノ下文彦, 小椋陽介, 原茂子, 山田明, 丸茂文昭, 上野芳夫, 広井隆親, 清野宏: Nivalenol(NIV)によって惹起される IgA 腎症モデルにおける gut-associated lymphoid tissue(GALT)の関与について。 *消化器と免疫* 1996; 33: 30-33
- 225 Luongo D, Severino L, Bergamo P, D'Arienzo R and Rossi M: Trichothecenes NIV and DON modulate the maturation of murine dendritic cells. *Toxicol* 2010; 55(1): 73-80
- 226 Poapolathep A, Ohtsuka R, Kiatipattanasakul W, Ishigami N, Nakayama H and Doi K: Nivalenol-induced apoptosis in thymus, spleen and Peyer's patches of mice. *Exp Toxicol Pathol* 2002; 53: 441-446
- 227 Forsell J H and Pestka J: Relation of 8-ketotrichothecene and zearalenone analog structure to inhibition of mitogen-induced human lymphocyte blastogenesis. *Appl Environ Microbiol* 1985; 50: 1304-1307
- 228 Thuvander A, Wikman C and Gadhasson I: *In vitro* exposure of human

- lymphocytes to trichothecenes: individual variation in sensitivity and effects of combined exposure on lymphocyte function. *Food Chem Toxicol* 1999; 37: 639-648
- 229 Luongo D, De Luna R, Russo R and Severino L: Effects of four *Fusarium* toxins (fumonisin B(1), alpha-zearalenol, nivalenol and deoxynivalenol) on porcine whole-blood cellular proliferation. *Toxicol* 2008; 52: 156-162
- 230 Madhyastha M S, Marquardt R R and Abramson D: Structure-activity relationships and interactions among trichothecene mycotoxins as assessed by yeast bioassay. *Toxicol* 1994; 32: 1147-1152
- 231 443: Creppy E E: Update of survey, regulation and toxic effects of mycotoxins in Europe. *Toxicol Lett* 2002; 127: 19-28
- 232 Luo X: Food poisoning caused by *Fusarium* toxins. In *Proceedings of the Second Asian Conference on Food Safety, ILSI, Thailand, 1994*; p.129-136.
- 233 Luo Y, Yoshizawa T and Katayama T: Comparative study on the natural occurrence of *Fusarium* mycotoxins (trichothecenes and zearalenone) in corn and wheat from high- and low-risk areas for human esophageal cancer in China. *Appl Environ Microbiol* 1990; 56: 3723-3726
- 234 Gao H P and Yoshizawa T: Further study on fusarium mycotoxins in corn and wheat from a high-risk area for human esophageal cancer in China. *Mycotoxins* 1997; 45: 51-55
- 235 Wang D S, Liang Y X, Iijima K, Sugiura Y, Tanaka T, Chen, G., Yu, S Z and Ueno Y: Co-contamination of mycotoxins in corn harvested in Haimen, a high risk area of primary liver cancer in China. *Mycotoxins* 1995; 41: 67-70
- 236 Luo Y, Yoshizawa T, Yang J S, Zhang S Y and Zhang B J: A survey of *Fusarium* mycotoxins (trichothecenes, zearalenone and fusarochromanone) in corn and wheat samples from Shaanxi and Shanxi Provinces, China. *Mycotoxin Res* 1992; 8: 85-91
- 237 Bhat R V, Beedu S R, Ramakrishna Y and Munshi K L: Outbreak of trichothecene mycotoxicosis associated with consumption of mould-damaged wheat production in Kashmir Valley, India. *Lancet* 1989; 1: 35-37
- 238 Bhat R V, Ramakrishna Y and Sashidhar R B: Outbreak of mycotoxicosis in Kashmir Valley, India. *Nutr News Natl Inst Nutr* 1989; 10: 5
- 239 Summary report of the seventy-second meeting of JECFA, 2010 (http://www.who.int/foodsafety/chem/summary72_rev.pdf)
- 240 Atkinson H A and Miller K: Inhibitory effect of deoxynivalenol, 3-acetyldeoxynivalenol and zearalenone on induction of rat and human lymphocyte proliferation. *Toxicol Lett* 1984; 23(2): 215-221
- 241 Eriksen G S, Pettersson H and Lindberg J E: Absorption, metabolism and excretion of 3-acetyl DON in pigs. *Arch Tierernahr* 2003; 57: 335-345
- 242 芳澤宅實: わが国における玄米中のデオキシニバレノール及びニバレノール汚染の実態。平成14年度厚生労働科学特別研究(主任研究者: 熊谷進)小麦等のデ

- オキシニバレノールに係る規格基準設定のための緊急調査研究 分担研究報告書, 厚生労働省 2003; 49-63
- 243 Discussion Paper On Deoxynivalenol, Joint Fao/Who Food Standards Programme Codex Committee On Contaminants In Foods, First Session, Beijing, China, Codex 2007
- 244 Collection of Occurrence Data of Fusarium Toxins in Food and Assessment of Dietary Intake by the Population of EU Member States 2003 SCOOP Task 3.2.10 Final Report
(<http://europa.eu.int/comm/food/fs/scoop/task3210.pdf>)
- 245 小麦の残留農薬等の調査結果, 農林水産省
(http://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/kome/k_beibaku/index.html)
- 246 穀類のかび毒調査の結果, 農林水産省
(http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/kabidoku/tyosa/index.html)
- 247 平成19年度麦の需給に関する見通し, 農林水産省 2007
- 248 平成21年度麦の需給に関する見通し, 農林水産省 2009
- 249 食品安全に関するリスクプロファイルシート デオキシニバレノール(検討会用), 農林水産省 2009
(http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/kabidoku/pdf/chem_don.pdf)
- 250 食品安全に関するリスクプロファイルシート ニバレノール(検討会用), 農林水産省 2009
(http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/kabidoku/pdf/chem_niv.pdf)
- 251 熊谷進: 我が国における牛乳中アフラトキシン M1 汚染と麦類中デオキシニバレノール汚染の実態について。平成13年度厚生科学特別研究 食品中のかび毒のリスクアセスメントに関する調査研究(主任研究者: 熊谷進)分担研究報告書, 厚生労働省 2002; 1-10
- 252 小西良子: 食品中のかび毒に係る試験検査, 平成15年度食品等試験検査, 厚生労働省 2004
- 253 佐藤敏彦: モンテカルロ法による日本人の小麦摂取によるデオキシニバレノール(DON)曝露量の推定。平成17年度厚生労働科学研究 食品中のカビ毒の毒性及び暴露評価に関する研究(主任研究者: 小西良子)分担研究報告書, 厚生労働省 2007; 191-193
- 254 食品中の汚染物質等の一日摂取量調査, 平成17年度食品等試験検査, 厚生労働省 2006
- 255 一戸 正勝: 異常気象下における麦類赤カビ病とフザリウム毒素類。マイコトキシン 2003; 53: 5-10
- 256 佐藤敏彦: 日本人の小麦摂取によるニバレノール曝露量の推定, 平成19年度厚生労働科学研究 カビ毒を含む食品の安全性に関する研究(主任研究者: 小西

- 良子) 分担研究報告書, 厚生労働省 2008; 83-94
- 257 熊谷進: 小麦玄麦と小麦粉における DON と NIV の汚染実態, 平成14年度厚生労働科学特別研究 小麦等のデオキシニバレノールに係る規格基準設定のための緊急調査研究(主任研究者: 熊谷進), 厚生労働省 2003
- 258 Sugita-Konishi Y, Park B J, Kobayashi-Hattori K, Tanaka T, Chonan T, Yoshikawa K and Kumagai S: Effect of cooking process on the deoxynivalenol content and its subsequent cytotoxicity in wheat products. Biosci Biotechnol Biochem 2006; 70(7):1764-1768
- 259 Sugiyama K, Tanaka H, Kamata Y, Tanaka T, Sugita-Konishi Y: A reduced rate of deoxynivalenol and nivalenol during bread production from wheat flour in Japan. Mycotoxins 2009; 59(1): 1-6
- 260 Yumbe-Guevara B E, Imoto T and Yoshizawa T: Effects of heating procedures on deoxynivalenol, nivalenol and zearalenone levels in naturally contaminated barley and wheat. Food Addit Contam 2003; 20(12):1132-1140
- 261 Visconti A, Haidukowski EM, Pascale M, Silvestri M. Reduction of deoxynivalenol during durum wheat processing and spaghetti cooking. Toxicol Lett. 10:153(1):181-189.(2004)
- 262 Scott P M, Kanhere S R, Dexter J E, Brennan P W and Trenholm H L: Distribution of the trichothecene mycotoxin deoxynivalenol (vomitoxin) during the milling of naturally contaminated hard red spring wheat and its fate in baked products. Food Addit Contam 1984; 1(4): 313-323
- 263 Boyacioglu D, Hettiarachchy N S and D'Appolonia B L: Additives affect deoxynivalenol (vomitoxin) flour during breadbaking. Journal of Food Science 1993; 58 (2): 416-418
- 264 Scott P M, Kanhere S R, Lau P Y: Dexter J E and Greenhalgh R: Effects of experimental flour milling and breadmaking on retention of deoxynivalenol (vomitoxin) in hard red spring wheat. Cereal Chem 1983; 60: 421-424
- 265 El-Banna A A, Lau P Y and Scott P M: Fate of mycotoxins during processing of foodstuffs. II. Deoxynivalenol. (vomitoxin) during making of Egyptian bread. J Food Prot 1983; 46: 484-486
- 266 Seitz L M and Bechtel D B: Chemical, physical, and microscopical studies of scab-infected hard red winter wheat. J Agric Food Chem 1985; 33: 373-377
- 267 Young J C, Fulcher R G, Hayhoe J H, Scott P M and Dexter J E: Effect of milling and baking on deoxynivalenol (vomitoxin) content of eastern Canadian wheats. J Agric Food Chem 1984; 32: 659-664
- 268 Schwarz P B, Casper H H and Beattie S. Fate and development of naturally occurring Fusarium mycotoxins during malting and brewing. J Am Soc Brew Chem 1995; 53: 121-127
- 269 Lancova K, Hajslova J, Poustka J, Krplova A, Zachariasova M, Dostalek P and Sachambula L: Transfer of Fusarium mycotoxins and 'masked' deoxynivalenol (deoxynivalenol-3-glucoside) from field barley through malt to beer. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess 2008; 25(6): 732-744
- 270 Kushiro M: Effects of Milling and Cooking Processes on the Deoxynivalenol Content in Wheat. Int J Mol Sci 2008; 9: 2127-2145

- 271 Basílico M Z, Sartore A L and Basílico J C: Detoxification of corn contaminated with deoxynivalenol (vomitoxin) using sodium bisulfite. Effect on Wistar rats. *Inf Technol* 1997; 8: 57-63
- 272 Harvey R B, Edrington T S, Kubena L F, Elissalde M H, Casper H H, Rottinghaus G E and Turk J R: Effects of dietary fumonisin B1-containing culture material, deoxynivalenol-contaminated wheat, or their combination on growing barrows. *Am J Vet Res* 1996; 57: 1790-1794
- 273 Rotter, B.A., Thompson, B.K., Lessard, M., Trenholm, H.L. and Tryphonas H: Influence of low-level exposure to fusarium mycotoxins on selected immunological and hematological parameters in young swine. *Fundam Appl Toxicol* 1994; 23: 117-124
- 274 Friend D W, Thompson B K, Trenholm H L, Boermans H J, Hartin K E and Panich P L: Toxicity of T-2 toxin and its interaction with deoxynivalenol when fed to young pigs. *Can J Anim Sci* 1992; 72: 703-711
- 275 Rotter B A: Thompson B K and Lessard M: Effects of deoxynivalenol-contaminated diet on performance and blood parameters in growing swine. *Can J Anim Sci* 1995; 75: 297-302
- 276 Bergsjø B, Matre T and Nafstad I: Effects of diets with graded levels of deoxynivalenol on performance in growing pigs. *Zentralbl Veterinarmed A* 1992; 39: 752-758
- 277 Bimczok D, Doll S, Rau H, Goyarts T, Wundrack N, Naumann M, Danicke S and Rothkotter H J: The Fusarium toxin deoxynivalenol disrupts phenotype and function of monocyte-derived dendritic cells *in vivo* and *in vitro*. *Immunobiology* 2007; 212,8: 655-666
- 278 Johnson P J, Casteel S W and Messer N T: Effect of feeding deoxynivalenol (vomitoxin)-contaminated barley to horses. *J Vet Diagn Invest* 1997; 9: 219-221
- 279 Ingalls J R: Influence of deoxynivalenol on feed consumption by dairy cows. *Anim Feed Sci Technol* 1996; 60: 297-300
- 280 Anderson V L, Boland E W and Casper H H: Effects of vomitoxin (DON) from scab infested barley on performance of feedlot and breeding beef cattle. *J Anim Sci* 1996; 74: 208
- 281 Harvey R B, Kubena L F, Corrier D E, Witzel D A, Phillips T D and Heidelbaugh N D: Effects of deoxynivalenol in a wheat ration fed to growing lambs. *Am J Vet Res* 1986; 47: 1630-1632
- 282 Harvey R B, Kubena L F, Rottinghaus G E, Turk J R, Casper H H and Buckley S A: Moniliformin from *Fusarium fujikuroi* culture material and deoxynivalenol from naturally contaminated wheat incorporated into diets of broiler chicks. *Avian Dis* 1997; 41: 957-963
- 283 Kubena L F, Huff W E, Harvey R B, Phillips T D and Rottinghaus G E: Individual and combined toxicity of deoxynivalenol and T-2 toxin in broiler

- chicks. *Poultry Sci* 1989; 68: 622-626
- 284 Kubena L F, Edrington T S, Harvey R B, Buckley S A, Phillips T D, Rottinghaus G E and Casper H H: Individual and combined effects of fumonisin B1 present in *Fusarium moniliforme* culture material and T-2 toxin or deoxynivalenol in broiler chicks. *Poultry Sci* 1997; 76: 1239-1247
- 285 Bergsjø B and Kaldhusdal M: No association found between the ascites syndrome in broilers and feeding of oats contaminated with deoxynivalenol up to thirty-five days of age. *Poultry Sci* 1994; 73: 1758-1762
- 286 Leitgeb R, Lew H, Wetscherek W, Böhm J and Quinz A: Influence of fusariotoxins on growing and slaughtering performance of broilers. *Bodenkultur* 1999; 50: 57-66
- 287 Boston S, Wobeser G and Gillespie M: Consumption of deoxynivalenol-contaminated wheat by mallard ducks under experimental conditions. *J Wildl Dis* 1996; 32: 17-22