

JECFA 抜粋 (参考文献含む)

WHO Technical Report Series

Evaluation of certain contaminants in food

Eighty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

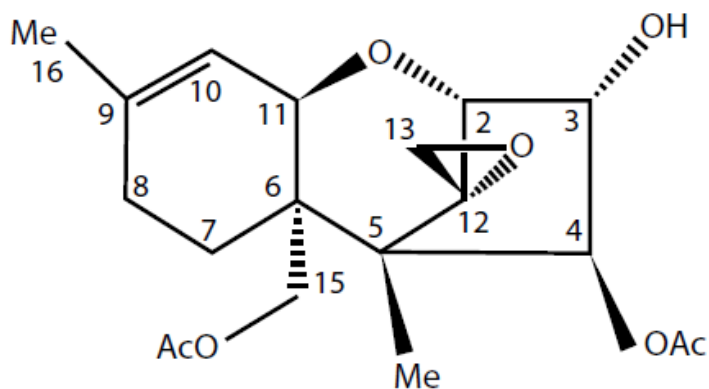
#### 4,15 - diacetoxyscirpenol

4,15 - diacetoxyscirpenol (4,15-DAS); (3)

,4-3-hydroxy-12,13-epoxy-tricothec-9-one-4,15-diyl diacetate; Chemical Abstracts Service [CAS] No.2270-40-8) または anguidin は主に *Fusarium langsethiae*, *F.poa*, *F.sambucinum* が産生するかび毒である。すべてのトリコテセンは 12-13-epoxytrichotec-9-one 構造を持っている。4,15-DAS は T-2 toxin および HT-2 toxin と同様 タイプ A トリコテセンに属している。

4,15-DAS が汚染している食品群は、穀類と穀類加工品、たとえば小麦、大麦、米、ライ麦、トウモロコシおよびソルガムである。またコーヒー豆からも検出されている。

4,15-DAS は、いままで JECFA で評価されたことはないが、構造的に似ている T-2 toxin および HT-2 toxin はすでに 56 回 JECFA 会議で評価されている。



**4,15-DAS**

#### < 生化学的性質 >

ゲラチンカプセルに入れて豚に摂取させた場合、4,15-DAS は速やかに吸収され、2つの代謝物、15-monoacetoxyscirpenol (15-MAS)と scirpenol (SCP)は、30-60分で血清中のピークを迎え、48時間後には体内では検出以下の値になっていた。放射性物質標識した

4,15-DAS を投与した場合、腸管内、肝、腎、リンパ組織、造血組織（脾臓、胸腺、大骸骨髄）に検出された。おおむね投与量の 90-94%が尿および糞便に 24 時間以内に排出された。投与量の 3%ほどは約 6 日間体内にとどまり、造血組織に比較的多く残ることが報告されている。4,15-DAS の経口投与におけるバイオアベイラビリティやこれらの汚染が起こす範囲はわかっていない。豚においては、4,15-DAS のほとんどは糞中に排泄され、尿には少しの割合しか排泄されない。しかしマウスやラットではほとんどの 4,15-DAS は尿に排泄される。

In vitro の実験系で、腸内細菌により 4,15-DAS は分解を受け 15-MAS, SCP, de-epoxy SCP がラット、牛、豚では観察されている。de-epoxy 化合物の生成はトリコテセンにとって重要な解毒化合物であるが、トリヤイヌではその生成が認められていない。4,15-DAS の代謝経路をまとめると Phase I では水酸化を経ての脱アセチル化、水酸化が起こり Phase II ではグルクロン抱合体の形成が起こることが、トリ以外の動物で報告されている。

#### < 毒性学研究 >

LD<sub>50</sub> はマウス、ラット、トリでは 2-15 mg/kg bw である。トリでは低用量で LD<sub>50</sub> を示しているが、解毒作用が起こりにくいためと考えられる。

マウス、ラット、トリおよび豚の急性毒性としては沈滞、下痢、嘔吐と皮膚の赤面、腸管細胞および造血細胞の壊死が見られる。

構造的相似から、その代謝物の細胞毒性とタンパク合成阻害などへの毒性は、親化合物に比べて低いと推察される。しかし 4,15-DAS と 15-MAS は同様の毒性があると考えられ、また、腸管内で 4,15-DAS は 15-MAS に速やかに転換されることから、15-MAS も含めて 4,15-DAS の毒性を評価できる。

4,15-DAS のデータは限られているので、JECFA 委員会は他の A タイプトリコテセン、T-2 toxin および HT-2 toxin の毒性評価データを比較対象に用いて総合作用を評価した。特に 4,15-DAS の DNA 合成阻害、タンパク合成阻害、T 細胞のアポトーシスなどが T-2 toxin および HT-2 toxin のそれらと同様であった。

4,15-DAS のヒト血液細胞への影響を T-2 toxin と比較すると、T-2 toxinの方がポテンシャルは高い。ブタに対する短期間毒性実験では T-2 toxin は白血球、ヘモグロビン、赤血球数を減少させ、マイトージェン刺激下でのリンパ球増殖を 0.03mg/kg bw/day で抑えているが、4,15-DASで行ったところ血液細胞への影響は 0.4 mg/kg bw/day においても見られなかった。しかし、他の動物での研究において 4,15-DAS は T-2 toxin と同等のリンパ球および造血細胞への影響を経口投与で及ぼすことが報告されている。すなわち、T-2 toxin は in vivo, in vitro の両方で 4,15-DAS より毒性ポテンシャルは高いが、十分なエビデンスとは言えない。4,15-DAS と T-2 toxin の共汚染では、タンパク合成阻害、リンパ球増殖抑制、急性毒性や食欲不振、産卵数減少などの症状が観察されている。

#### < ヒトにおける知見 >

ヒトに対する食中毒事例は報告されていないが、抗がん剤 (anguidin という名称がつかわれていた) として治験がされている。治験では十分な制癌効果は見られず、血小板減少、嘔吐、低血圧などが 81 $\mu$ g/kg bw で見られ、軽微な悪心が 41-65 $\mu$ g/kg bw で観察されている。

#### < 分析法 >

ヒトのバイオマーカーの研究として、4,15-DAS、4,15-DAS の代謝物、4,15-DAS の修飾化合物などのスクリーニングと定量が報告されている。また 4,15-DAS の抗体を使った方法も確立されているが、多くの交差反応を起こすことも知られている。4,15-DAS、15-MAS-3-glucoside、15-MAS-4-glucoside、DAS-3-glucoside がとうもろこしから LC-Orbitrap MS を用いて検出されている。

#### < 食品汚染レベルとパターン >

JECFA 委員会は GEMS/Food contaminants データベースに提出されている報告と 2000 年から 2016 年までにパブリッシュされた 80 報の論文を基に評価した。GEMS/Food contaminants データベースからの情報では、4,15-DAS の汚染は比較的 low、陽性率も 2.3% ほどであった。4,15-DAS の主な汚染食品は穀類とその加工品であった。アフリカのソルガムでは比較的高い汚染率であり (14%)、最も汚染濃度が高いもので 109  $\mu$ g/kg であった。これらの結果から、4,15-DAS の流行と汚染レベルは世界的に見て低いといえる。主な汚染食品は穀類、穀類加工品およびコーヒー豆であった。

#### < ばく露評価 >

JECFA 委員会は GEMS/Food contaminants データベースからの情報をレビューした。

## International estimates of exposure to 4,15-DAS via food for adults<sup>a</sup>

Regional area	LB mean exposure (ng/kg bw per day)	UB mean exposure (scenario 1/2/3) (ng/kg bw per day)	LB-UB P90 exposure <sup>b</sup> (scenario 1/2/3) (ng/kg bw per day)	Left-censorship (%)
Africa (Burkina Faso, Ethiopia, Mali)	1.4	20.3/20.3/5	2.8-40.6/40.6/10	86
Americas (Canada)	0	154/na/na	0-308/na/na	100
Eastern Mediterranean (Sudan)	0.4	17/17/4	0.8-34/34/8	96
Europe (Czech Republic, Finland, France, Germany, Slovenia, United Kingdom)	2.8	363/69/41	5.6-726/138/82	98.3
Western Pacific (China [Hong Kong Special Adminis- trative Region], New Zealand, Japan)	0.4	239/57/6.5	0.8-478/114/13	99.4

na: not able to be calculated; P90: 90th percentile

<sup>a</sup> Body weight used is 60 kg.

<sup>b</sup> P90 exposure is estimated by the Committee as twice the mean exposure (87).

上の図に示すように、ほとんどが検出限界以下であったため（アフリカで 86%、アメリカで 100%）、Lower level bound と Upper level bound の平均値により行った。もっとも信頼のできる国際的な結果としては、アフリカでは 1.4-5 ng/kg bw/day、アメリカでは 0 - 154 ng/kg bw/day、地中海東岸では 0.4-4 ng/kg bw/day、ヨーロッパでは 2.8-41 ng/kg bw/day、西海岸では 0.4-6.5 ng/kg bw/day とした。委員会では censorship を LOD/LOQ 以下と定義している。

### < 総合評価 >

JECFA 委員会は、4,15-DAS 単独の評価ができるほど、十分な毒性評価がないと結論付けた。そのため、4,15-DAS と T-2 /HT-2 toxin が構造的に類似している、生化学的にも細胞レベルにおいても in vivo の毒性が類似しており、これらの化合物の共汚染は相加作用をするというエビデンスがある。そのため、このエビデンスを基に 4,15-DAS を T-2 /HT-2 toxin のグループ PMTDI に含めることを支持した。

T-2 /HT-2 toxin の単独または複合 PMTDI は 0.06 µg/kg bw であり、これは豚の 3 週間投与実験の結果白血球数の減少を起こす 0.03 mg/kg bw を基に、安全係数 500 として算出している。4,15-DAS を加えても 0.06 µg/kg bw としたのは T-2 toxin のポテンシャルが 4,15-DAS のそれより高いからである。

また、委員会は、4,15-DAS の汚染実態調査の検出限界(LOQ)の高さにも言及しており、そのために検出限界以下のデータが多いことから、ばく露評価の不確実性が高いとしている。委員会はヨーロッパにおける Lower level bound に基づいたばく露評価から T-2 /HT-2 toxin と 4,15-DAS の合算を適応した。これらの予測値では、4,15-DAS 単独のばく露では 0.0028 µg/kg bw/day(上限)であり、T-2 /HT-2 toxin のばく露が 0.016 µg/kg bw/day

であることから、合算しても平均値として 0.019 $\mu\text{g}/\text{kg}$  bw/day であり、高値（平均値の2倍）をとっても 0.038 $\mu\text{g}/\text{kg}$  bw/day となり、委員会としては この値は3つのかび毒のグループ PMTDI 0.06  $\mu\text{g}/\text{kg}$  bw/day を下回ると結論付けている。

< リスク評価に関連する参考文献 >

1. Shams M, Mitterbauer R, Corradini R, Wiesenberger G, Dall'Asta C, Schuhmacher R et al. Isolation and characterization of a new less-toxic derivative of the *Fusarium* mycotoxin diacetoxyscirpenol after thermal treatment. J Agric Food Chem. 2011;59:9709–14.
2. Tamura M, Mochizuki N, Nagatomi Y, Harayama K, Toriba A, Hayakawa K. A method for simultaneous determination of 20 *Fusarium* toxins in cereals by high-resolution liquid chromatography–Orbitrap mass spectrometry with a pentafluorophenyl column. Toxins. 2015;7:1664–82.
3. Lysoe E, Frandsen RJN, Divon HH, Terzi V, Orru L, Lamontanara A et al. Draft genome sequence and chemical profiling of *Fusarium langsethiae*, an emerging producer of type A trichothecenes. Int J Food Microbiol. 2016;221:29–36.
4. Thrane U, Adler A, Clasen PE, Galvano F, Langseth W, Logrieco A et al. Diversity in metabolite production by *Fusarium langsethiae*, *Fusarium poae*, and *Fusarium sporotrichioides*. Int J Food Microbiol. 2004;95:257–66.
5. GEMS/Food contaminants database. Geneva: World Health Organization, 2013.
6. Serrano AB, Font G, Ruiz MJ, Ferrer E. Co-occurrence and risk assessment of mycotoxins in food and diet from Mediterranean area. Food Chem. 2012;135:423–9.
7. Schollenberger M, Muller HM, Ruffle M, Suchy S, Plank S, Drochner W. Natural occurrence of 16 *Fusarium* toxins in grains and feedstuffs of plant origin from Germany. Mycopathologia. 2006;161:43–52.
8. Garcia-Moraleja A, Font G, Manes J, Ferrer E. Analysis of mycotoxins in coffee and risk assessment in Spanish adolescents and adults. Food Chem Toxicol. 2015;86:225–33.
9. Bauer J, Bollwahn W, Gareis M, Gedek B, Heinritzi K. Kinetic profiles of

- diacetoxyscirpenol and two of its metabolites in blood serum of pigs. *Appl Environ Microbiol.* 1985;49:842–5.
10. Wang J-S, Busby WF Jr, Wogan GN. Comparative tissue distribution and excretion of orally administered [3H]diacetoxyscirpenol (anguidine) in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1990;103:430–40.
11. Bauer J, Gareis M, Gedek B. Metabolism of the trichothecenes T-2 toxin, diacetoxyscirpenol, and deoxynivalenol by farm animals. In: Chelkowski J, editor. *Topics in secondary metabolism, vol. 2. Fusarium: mycotoxins, taxonomy and pathogenicity.* Amsterdam: Elsevier; 1989:139–65.
12. Swanson SP, Nicoletti J, Rood HDJ, Buck WB, Cote LM, Yoshizawa T. Metabolism of three trichothecene mycotoxins, T-2 toxin, diacetoxyscirpenol and deoxynivalenol, by bovine rumen microorganisms. *J Chromatogr.* 1987;414:335–42.
13. Swanson SP, Helaszek C, Buck WB, Rood HDJ, Haschek WM. The role of intestinal microflora in the metabolism of trichothecene mycotoxins. *Food Chem Toxicol.* 1988;26:823–9.
14. Yang S, De Boevre M, Zhang H, De Ruyck K, Sun F, Wang Z et al. Unraveling the in vitro and in vivo metabolism of diacetoxyscirpenol in various animal species and human using ultrahigh-performance liquid chromatography–quadrupole/time-of-flight hybrid mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2015;407:8571–83.
15. Richardson KE, Hamilton PB. Comparative toxicity of scirpentriol and its acetylated derivatives. *Poult Sci.* 1990;69(3):397–402.
16. Young JC, Zhou T, Yu H, Zhu H, Gong J. Degradation of trichothecene mycotoxins by chicken intestinal microbes. *Food Chem Toxicol.* 2007;45:136–43.
17. Hassanane M, Abdalla E, El-Fiky S, Amer M, Hamdy A. Mutagenicity of the mycotoxin diacetoxyscirpenol on somatic and germ cells of mice. *Mycotoxin Res.* 2000;16:53–64.
18. Ueno Y. General toxicology. In: Ueno Y, editor. *Developments in food science. IV. Trichothecenes – Chemical, biological and toxicological aspects.* Tokyo/Amsterdam: Kodansha/Elsevier; 1983:125–46.

19. Ueno Y. Mode of action of trichothecenes. *Pure Appl Chem.* 1977;49:1737–45.
20. Thompson WL, Wannemacher RW Jr. Structure–function relationships of 12,13-epoxytrichothecene mycotoxins in cell culture: comparison to whole animal lethality. *Toxicon.* 1986;24(10):985–94.
21. Mirocha CJ, Pawlowsky RJ, Zhu TX, Lee YW. Chemistry and biological activity of *Fusarium roseum* mycotoxins. In: Lacey J, editor. *Trichothecenes and other mycotoxins.* Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.; 1985:291–305.
22. Richardson KE, Hamilton PB. Comparative toxicity of scirpentriol and its acetylated derivatives. *Poult Sci.* 1990;69(3):397–402.
23. Ademoyero AA, Hamilton PB. Mouth lesions in broiler chickens caused by scirpenol mycotoxins. *Poult Sci.* 1991;70:2082–9.
24. Tscherne JS, Pestka S. Inhibition of protein synthesis in intact HeLa cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 1975;8:479–87.
25. Mizuno S. Mechanism of inhibition of protein synthesis initiation by diacetoxyscirpenol and fusarenon X in the reticulocyte lysate system. *Biochim Biophys Acta.* 1975;377:207–14.
26. Cundliffe E, Davies JE. Inhibition of initiation, elongation, and termination of eukaryotic protein synthesis by trichothecene fungal toxins. *Antimicrob Agents Chemother.* 1977;11:491–9.
27. Cooray R. Effects of some mycotoxins on mitogen-induced blastogenesis and SCE frequency in human lymphocytes. *Food Chem Toxicol.* 1984;22:529–34.
28. Lee DH, Park T, Kim HW. Induction of apoptosis by disturbing mitochondrial-membrane potential and cleaving PARP in Jurkat T cells through treatment with acetoxyscirpenol mycotoxin. *Biol Pharm Bull.* 2006;29(4):648–54.
29. Nasri T, Bosch RR, Voorde ST, Fink-Gremmels J. Differential induction of apoptosis by type A and B trichothecenes in Jurkat T-lymphocytes. *Toxicol In Vitro.* 2006;20:832–40.
30. Jun DY, Kim JS, Park HS, Song WS, Bae YS, Kim YH. Cytotoxicity of diacetoxyscirpenol is associated with apoptosis by activation of caspase-8 and interruption of cell cycle progression by down-regulation of cdk4 and cyclin B1 in human Jurkat T cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007;222:190–201.

31. Parent-Massin D, Fuselier R, Thouvenot D. In vitro toxicity of trichothecenes on human haematopoietic progenitors. *Food Addit Contam.* 1994;11:441–7.
32. Parent-Massin D, Thouvenot D. In vitro toxicity of trichothecenes on rat haematopoietic progenitors. *Food Addit Contam.* 1995;12:41–9.
33. Rio B, Lautraite S, Parent-Massin D. In vitro toxicity of trichothecenes on human erythroblastic progenitors. *Hum Exp Toxicol.* 1997;16:673–9.
34. Thuvander A, Wikman C, 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;37:639–48.
35. Froquet R, Sibiril Y, Parent-Massin D. Trichothecene toxicity on human megakaryocyte progenitors (CFU-MK). *Hum Exp Toxicol.* 2001;20:84–9.
36. Rafai P, Tuboly S, Bata A, Tilly P, Vanyi A, Papp Z et al. Effect of various levels of T-2 toxin in the immune system of growing pigs. *Vet Rec.* 1995;136:511–4.
37. Harvey RB, Kubena LF, Elissalde MH, Corrier DE, Huff WE, Rottinghaus GE et al. Co-contamination of swine diets by aflatoxin and diacetoxyscirpenol. *J Vet Diagn Invest.* 1991;3:155–60.
38. Weaver GA, Kurtz HJ, Bates FY, Mirocha CJ, Behrens JC, Hagler WM. Diacetoxyscirpenol toxicity in pigs. *Res Vet Sci.* 1981;31:131–5.
39. Ziprin RL, Corrier DE. Listeriosis in diacetoxyscirpenol-treated mice. *Am J Vet Res.* 1987;48:1516–9.
40. Corrier DE, Ziprin RL. Immunotoxic effects of T-2 toxin on cell-mediated immunity to listeriosis in mice: comparison with cyclophosphamide. *Am J Vet Res.* 1986;47(9):1956–86.
41. Janse van Rensburg DF, Thiel PG, Jaskiewicz K. Short-term effects of two *Fusarium* toxins, diacetoxyscirpenol and neosolaniol monoacetate, in male Wistar rats. *Food Chem Toxicol.* 1987;25:767–71.
42. Hoerr FJ, Carlton WW, Yagen B. Mycotoxicosis caused by a single dose of T-2 toxin or diacetoxyscirpenol in broiler chickens. *Vet Pathol.* 1981;18:652–64.



43. Diaz GJ, Squires EJ, Julian RJ, Boermans HJ. Individual and combined effects of T-2 toxin and DAS in laying hens. *Br Poult Sci.* 1994;35:393–405.
44. Galhardo M, Birgel EH, So-Ares LMV, Furlani RPZ, Birgel EH. Intoxicacao por Diacetoxiscirpenol em bovinos alimentados com polpa citrica no Estado de Sao Paulo, Brasil. *Braz J Vet Res Anim Sci.* 1997;34(2):90–1.
45. Konjevic D, Srebocan E, Gudan A, Lojkic I, Severin K, Sokolovic M. A pathological condition possibly caused by spontaneous trichothecene poisoning in Brahma poultry: first report. *Avian Pathol.* 2004;33:377–80.
46. Murphy WK, Burgess MA, Valdivieso M, Livingston RB, Bodey GP, Freireich EJ. Phase I clinical evaluation of anguidine. *Cancer Treat Rep.* 1978;62:1497–1502.
47. DeSimone PA, Greco FA, Lessner HF. Phase I evaluation of a weekly schedule of anguidine. Southeastern Cancer Study Group Committee on Gastrointestinal Malignancies. *Cancer Treat Rep.* 1979;63:2015–7.
48. DeSimone PA, Greco FA, Lessner HF, Bartolucci A. Phase II evaluation of anguidine (NSC 141537) in 5-day courses in colorectal adenocarcinoma. A Southeastern Cancer Study Group Trial. *Am J Clin Oncol.* 1986;9:187–8.
49. Beardall JM, Miller JD. Diseases in humans with mycotoxins as possible causes. In: Miller JD, Trenholm HL, editors. *Mycotoxins in grain: compounds other than aflatoxins.* St Paul (MN): Eagan Press; 1994:487–539.
50. Toxicology and occurrence of nivalenol, fusarenon X, diacetoxyscirpenol, neosolaniol and 3- and 15-acetyldeoxynivalenol: a review of six trichothecenes. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment (RIVM); 2002.
51. Hack R, Klaffer U, Terplan G. A monoclonal-antibody to the trichothecene mycotoxin diacetoxyscirpenol. *Lett Appl Microbiol.* 1989;8:71–5.
52. Tangni EK, Motte JC, Callebaut A, Pussemier L. Cross-reactivity of antibodies in some commercial deoxynivalenol test kits against some fusariotoxins. *J Agric Food Chem.* 2010;58:12625–33.
53. Lopez P, de Rijk T, Sprong RC, Mengelers MJB, Castenmiller JJM, Alewijn M.

- A mycotoxin-dedicated total diet study in the Netherlands in 2013: Part II – Occurrence. *World Mycotoxin J.* 2016;9:89–108.
54. Nakagawa H, Sakamoto S, Sago Y, Nagashima H. Detection of type A trichothecene di-glucosides produced in corn by high-resolution liquid chromatography–Orbitrap mass spectrometry. *Toxins.* 2013;5:590–604.
55. Heyndrickx E, Sioen I, Huybrechts B, Callebaut A, De Henauw S, De Saeger S. Human biomonitoring of multiple mycotoxins in the Belgian population: results of the BIOMYCO study. *Environ Int.* 2015;84:82–9.
56. Rodriguez-Carrasco Y, Font G, Molto JC, Berrada H. Quantitative determination of trichothecenes in breadsticks by gas chromatography–triple quadrupole tandem mass spectrometry. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2014;31:1422–30.
57. Mycotoxin sampling tool (Version 1.1). Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2016.
58. General standard for contaminants and toxins in food and feed. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations, Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Codex Alimentarius Commission; 1995:65 (CODEX STAN 193-1995).
59. European Commission. Commission Regulation (EC) No 401/2006 of 23 February 2006 laying down the methods of sampling and analysis for the official control of the levels of mycotoxins in foodstuffs. *O J.* 2006;L70:12–3
60. Jouany JP. Methods for preventing, decontaminating and minimizing the toxicity of mycotoxins in feeds. *Anim Feed Sci Technol.* 2007;137:342–62.
61. Risk assessment of mycotoxins in cereal grain in Norway. VKM-Norwegian Scientific Committee for Food Safety; 2013 (Document no. 10-004-4-Final: 62-81).
62. Oldenburg E, Valenta H, Sator C. [Risk assessment and avoidance strategies in feed production.] In: Danicke S, Oldenburg E, editors. [Risk factors for *Fusarium* toxin formation and prevention strategies in feed production and feeding.] *Landbauforschung Volkenrode, Sonderheft no. 216*;2000:5–34 (in German).
63. Eeckhout M, Haesaert G, Landschoot S, Deschuyffeleer N, De Laethauwer S.

- Guidelines for prevention and control of mould growth and mycotoxin production in cereals. Mycohunt. Annex 1 to D8.1. Report guidelines on prevention measures; 2013.
64. Hofer K, Barmeier G, Schmidhalter U, Habler K, Rychlik M, Huckelhoven R et al. Effect of nitrogen fertilization on *Fusarium* head blight in spring barley. *Crop Prot.* 2016;88:18–27.
65. Ferrigo D, Raiola A, Causin R. Plant stress and mycotoxin accumulation in maize. *Agrochimica.* 2014;58:116–27.
66. Cabral LC, Pinto VF, Patriarca A. Application of plant derived compounds to control fungal spoilage and mycotoxin production in foods. *Int J Food Microbiol.* 2013;166:1–14.
67. Ng LC, Ngadin A, Azhari M, Zahari NA. Potential of *Trichoderma* spp. as biological control agents against bakanae pathogen (*Fusarium fujikuroi*) in rice. *Asian J Plant Pathol.* 2015;9(2):46–58.
68. Pagnussatt FA, Ponte EMD, Garda-Bufferon J, Badiale-Furlong E. Inhibition of *Fusarium graminearum* growth and mycotoxin production by phenolic extract from *Spirulina* sp. *Pestic Biochem Physiol.* 2014;108:21–6.
69. Goral T, Stuper-Szablewska K, Busko M, Boczkowska M, Walentyn-Goral D, Wisniewska H et al. Relationships between genetic diversity and *Fusarium* toxin profiles of winter wheat cultivars. *Plant Pathol J.* 2015;31:226–44.
70. Kottapalli B, Wolf-Hall CE, Schwarz P. Effect of electron-beam irradiation of the safety and quality of *Fusarium*-infected malting barley. *Int J Food Microbiol.* 2006;110:224–31.
71. Young JC, Zhu H, Zhou T. Degradation of trichothecene mycotoxins by aqueous ozone. *Food Chem Toxicol.* 2006;44:417–24.
72. Review of mycotoxin-detoxifying agents used as feed additives: mode of action, efficacy and feed/food safety. Parma: European Food Safety Authority; 2009.
73. Schollenberger M, Muller HM, Ernst K, Sondermann S, Liebscher M, Schlecker C et al. Occurrence and distribution of 13 trichothecene toxins in naturally contaminated maize plants in Germany. *Toxins.* 2012;4:778–87.
74. Garcia-Moraleja A, Font G, Manes J, Ferrer E. Simultaneous determination of mycotoxin in commercial coffee. *Food Control.*

2015;57:282–92.

75. Hussein HM, Franich RA, Baxter M, Andrew IG. Naturally occurring *Fusarium* toxins in New Zealand maize. *Food Addit*

*Contam.* 1989;6(1):49–57.

76. Lincy SV, Latha R, Chandrashekar A, Manonmani HK. Detection of toxigenic fungi and quantification of type A trichothecene

levels in some food and feed materials from India. *Food Control.* 2008;19:962–6.

77. Khatoon S, Hanif NQ, Tahira I, Sultana N, Sultana K, Ayub N. Natural occurrence of aflatoxins, zearalenone and trichothecenes

in maize grown in Pakistan. *Pak J Bot.* 2012;44(1):231–6.

78. Kononenko GP, Burkin AA, Gavrilova OP, Gagkaeva TY. Fungal species and multiple mycotoxin contamination of cultivated

grasses and legumes crops. *Agric Food Sci.* 2015;24(4):323–30.

79. Reports on tasks for scientific cooperation. Report of experts participating in Task 3.2.10. Collection of occurrence data

of *Fusarium* toxins in food and assessment of dietary intake by the population of EU Member States. Directorate-General

Health and Consumer Protection; 2003.

80. Rodriguez-Carrasco Y, Ruiz MJ, Font G, Berrada H. Exposure estimates to *Fusarium* mycotoxins through cereals intake.

*Chemosphere.* 2013;93:2297–2303.

81. FAO/WHO. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. A joint publication of the Food and

Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization. Geneva: World Health Organization;

2009 (Environmental Health Criteria 240).