

付録 別表4 DPAA を反復投与した一般毒性試験（長期毒性）結果の概要

| | | | |
|------|--|---|----|
| 動物種 | ラット | 性 | 雌雄 |
| 系 統 | Fischer 344 | | |
| 投与方法 | 飲水に添加して投与（飲水投与） | | |
| 投与期間 | 1年間 | | |
| 投与量 | 0、5、10、20 ppm（飲水量から用量を求めると、下記の通り） （雄 0、0.26、0.48、0.95 mg/kg/day、雌 0、0.35、0.70、1.35 mg/kg/day） | | |
| 動物数 | 各群 10 匹 | | |
| 主な影響 | <p>20 ppm 群</p> <p>雌雄：総胆管の拡張（全数）、 総胆管上皮過形成及びそれによる開口部の狭窄（全数）、 胆管増生（全数）</p> <p>雄：血小板↑、（GOT↓、GPT↓、γ-GTP↓：臨床的意義なし）</p> <p>雌：肝臓（絶対・相対重量）↑、脾臓（絶対・相対重量）↑、心臓（相対重量）↑、 ヘマトクリット値↓、ALP↑、γ-GTP↑、総コレステロール↑、無機リン↑ （GPT↓：臨床的意義なし）</p> <p>10 ppm 群</p> <p>雄：（GPT↓：臨床的意義なし）</p> <p>雌：総コレステロール↑</p> <p>5 ppm 群</p> <p>雌雄：影響なし</p> | | |
| 回復試験 | — | | |
| 回復性 | — | | |
| 備 考 | <p>いずれの群にも神経症状の出現はなかった。</p> <p>20 ppm 群の雄で血小板の増加、雌でヘマトクリット値の減少は有意差のある変化であったが、どちらも用量相関性がなく、変動も軽微なため、毒性学的意義は乏しいと考えられた。</p> <p>DPAA はラットの胆道系に毒性を示すことが明らかとなった。</p> | | |
| 出 典 | <p>鰐淵英機，魏民，梯アンナほか（2010）：ジフェニルアルシン酸（DPAA）の長期毒性に関する研究，「平成 21 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」研究報告，財団法人日本科学技術振興財団。</p> | | |
| 動物種 | ラット | 性 | 雌雄 |
| 系 統 | Fischer 344 | | |
| 投与方法 | 飲水に添加して投与（飲水投与） | | |
| 投与期間 | 2年間 | | |
| 投与量 | 0、5、10、20 ppm（飲水量から用量を求めると、下記の通り） （雄 0、0.23、0.45、0.91 mg/kg/day、雌 0、0.32、0.65、1.30 mg/kg/day） | | |
| 動物数 | 各群 51 匹 | | |
| 主な影響 | <p>20 ppm 群</p> <p>雌雄：体重↓、肝臓（絶対・相対重量）↑</p> <p>雌：生存率↓、 黄疸（死亡・屠殺ラットの 10/33 匹） 総胆管開口部狭窄、総胆管拡張、肝内胆管増生（死亡・屠殺ラットの 33/33 匹）</p> <p>雄：総胆管開口部狭窄、総胆管拡張（死亡・屠殺ラット）</p> <p>10 ppm 群</p> <p>雄：肝臓（絶対・相対重量）↑</p> <p>5 ppm 群</p> <p>雌雄：影響なし</p> | | |
| 回復試験 | — | | |

| | | |
|------|---|--|
| 回復性 | ： | － |
| 備考 | ： | 一般状態変化として雌の 20 ppm 群で黄疸を認めたのみで、いずれの群にも神経症状の出現はなかった。 雌の 20 ppm 群にみられた生存率の有意な低下は、DPAA による高度な胆道系障害が原因と考えられた。 20 ppm 群の雌雄でみられた心臓、脾臓、腎臓及び脳の相対重量の変化は体重減少を反映したものと考えられた。 発がん性の評価を目的とした試験（別表 6）であるため、各組織の非腫瘍性病変については評価の対象外とした。 |
| 出典 | ： | 鰐渕英機，魏民，梯アンナほか (2010): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する研究，「平成 21 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」研究報告，財団法人日本科学技術振興財団。 鰐渕英機，魏民，梯アンナほか (2011): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する研究，「平成 22 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」研究報告，公益財団法人日本科学技術振興財団。 |
| 動物種 | ： | マウス |
| 系統 | ： | C57BL/6J |
| 投与方法 | ： | 飲水に添加して投与（飲水投与） |
| 投与期間 | ： | 52 週間 |
| 投与量 | ： | 0、6.25、12.5、25 ppm（飲水量から用量を求めると、下記の通り） （雄 0、0.75、1.57、3.17 mg/kg/day、雌 0、1.05、2.74、4.79 mg/kg/day） |
| 動物数 | ： | 各群 10 匹 |
| 主な影響 | ： | 25 ppm 群 雄：腎臓（絶対・相対重量）↑、血清アルブミン↓ 雌：胆管増生（8 匹）、 慢性胆管炎（4 匹）、肝細胞壊死（2 匹） 12.5 ppm 群 雄：影響なし 雌：胆管増生（2 匹）、慢性胆管炎（1 匹） 6.25 ppm 群 雌雄：影響なし |
| 回復試験 | ： | － |
| 回復性 | ： | － |
| 備考 | ： | 肝腫瘍の発生はなかった。 |
| 出典 | ： | 鰐渕英機，魏民，梯アンナほか (2013): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する研究，「平成 24 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」研究報告，公益財団法人日本科学技術振興財団。 |
| 動物種 | ： | マウス |
| 系統 | ： | C57BL/6J |
| 投与方法 | ： | 飲水に添加して投与（飲水投与） |
| 投与期間 | ： | 78 週間 |
| 投与量 | ： | 0、6.25、12.5、25 ppm（飲水量から用量を求めると、下記の通り） （雄 0、0.69、1.46、3.03 mg/kg/day、雌 0、1.09、2.49、5.43 mg/kg/day） |
| 動物数 | ： | 各群 50 匹 |
| 主な影響 | ： | 25 ppm 群 雄：体重↓、腎臓（相対重量）↑、血小板↑、桿状核白血球↑、単核白血球↑、 雌：生存率↓、体重↓、血小板↑、AST↑、ALT↑、尿素窒素↑ 12.5 ppm 群 雄：影響なし |

| | |
|------------------|---|
| 雌：体重↓、AST↑、尿素窒素↑ | |
| 6.25 ppm 群 | |
| 雄：影響なし | |
| 雌：AST↑、ALT↑ | |
| 回復試験： | — |
| 回復性： | — |
| 備考： | 25 ppm 群の生存率低下は過度の毛繕いによる皮膚炎、飲水量増加に伴う DPAA 摂取量の増加などが考えられる。 12.5、25 ppm 群で肝臓、腎臓、副腎、心臓の相対重量の増加、脳の絶対重量の減少と相対重量の減少に有意差がみられたが、軽微な変化であったため、最終体重の低値による二次的な変動と考えられた。 発がん性の評価を目的とした試験（別表 6）であるため、各組織の非腫瘍性病変については評価の対象外とした。 |
| 出典： | 鰐淵英機, 魏民, 梯アンナほか (2014): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する研究, 「平成 25 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」研究報告, 公益財団法人日本科学技術振興財団. |
| 動物種： | マウス |
| 系統： | CD-1 |
| 投与方法： | 飲水に添加して投与（飲水投与） |
| 投与期間： | 妊娠 8 日から出産後 3 週（授乳期）まで（母乳を介した間接投与） 離乳後（3 週齢）から 84 週齢まで |
| 投与量： | 0、25 ppm（飲水中濃度） |
| 動物数： | 0、25 ppm 群の雄 53 匹、85 匹、雌 40 匹、76 匹 |
| 主な影響： | 25 ppm 群 雌雄：体重↓、腎臓・心臓・副腎（絶対重量）↓ 雄：肝臓↓、脳（相対重量）↑、精巣（絶対・相対重量）↑ 雌：脳（絶対・相対重量）↑ |
| 回復試験： | — |
| 回復性： | — |
| 備考： | 臓器重量（特に絶対重量）の変化については、体重増加の有意な抑制に伴う二次的な影響である可能性が考えられた。 |
| 出典： | 鰐淵英機, 魏民, 梯アンナ, 山野荘太郎, 石井真美, 藤岡正喜ほか (2014): ジフェニルアルシン酸の経胎盤ばく露による毒性の検討, 「平成 26 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」研究報告, 日本エヌ・ユー・エス株式会社. 鰐淵英機, 魏民, 梯アンナ, 山野荘太郎, 石井真美, 土井賢一郎, 藤岡正喜ほか (2015): ジフェニルアルシン酸の経胎盤ばく露による毒性の検討, 「平成 27 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」研究報告, 日本エヌ・ユー・エス株式会社. 鰐淵英機, 魏民, 梯アンナ, 藤岡正喜, 土井賢一郎ほか (2016): ジフェニルアルシン酸の経胎盤ばく露による毒性の検討, 「平成 28 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」研究報告, 日本エヌ・ユー・エス株式会社. |