

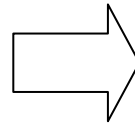
動物実験データ

マウス

- ・5.6 mg/kg bw/day を雄に 44 週混餌投与(111)
- ・3.5 mg/kg bw/day を雄に 70 週混餌投与(178)
- ・7 mg/kg bw/day を雄に 5~30 週混餌投与(178)
- ・40 mg/kg 飼料/day を雌雄に 24 週混餌投与(179)

ラット

- ・0.07 mg/kg bw/day を雌雄に 103 週強制経口投与(164)



悪性腫瘍

- ・肝細胞癌
- ・腎癌

前癌病変

- ・肝細胞腺腫
- ・腎嚢胞腺腫、腺腫

(腎癌は雄の発生率が高い傾向)

遺伝毒性データ

細菌を用いた復帰突然変異試験

- ・代謝活性化により陽性となった 2 つの結果(196, 197)
- ・大部分は陰性のデータ

in vivo 染色体異常及び小核試験

- ・染色体異常試験で陽性結果(226-228)
- ・小核試験で陽性結果(229)

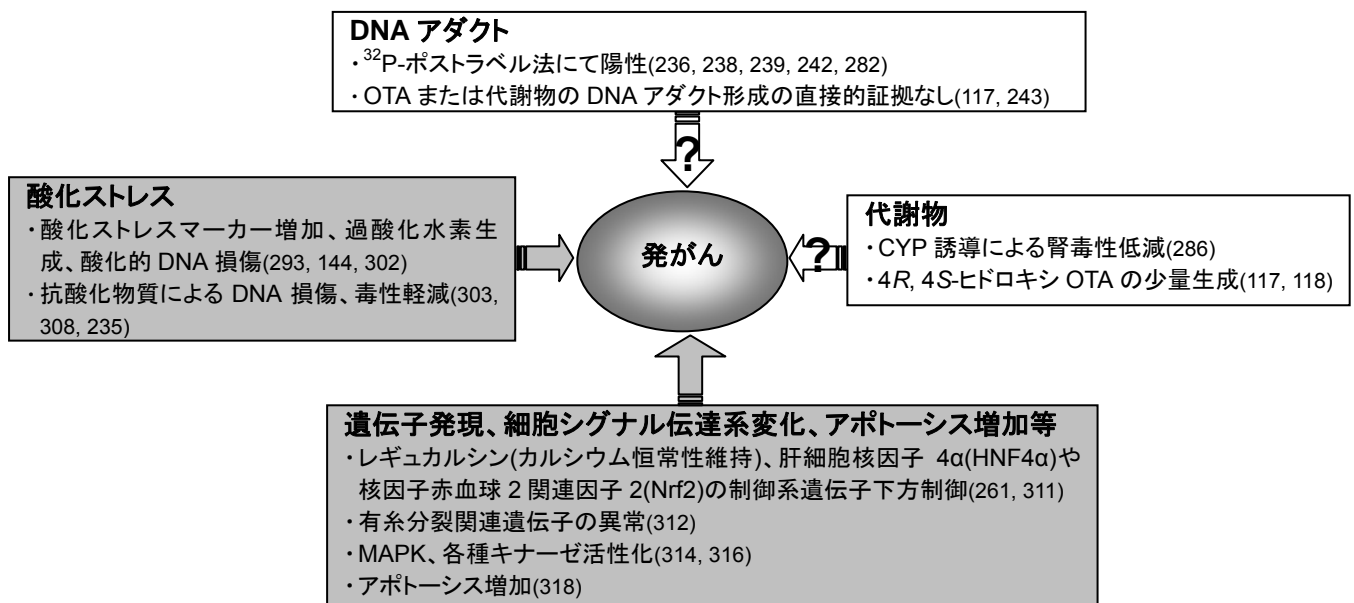
in vitro 染色体異常及び小核試験

- ・染色体異常試験で 2 つの陽性結果(208, 210)
- ・小核試験で 3 つの陽性結果(201, 212, 213)

DNA 損傷及び修復

- ・不定期 DNA 合成(124, 216-219)
- ・*in vivo* DNA 一本鎖切断(215)
- ・*in vitro* 及び *in vivo* コメットアッセイ陽性(201, 220-225, 228, 231)

作用機序仮説



各評価書における考え

JECFA, 2007: OTA または代謝物の DNA アダクト形成の証拠がないこと、そして、酸化ストレス、遺伝子発現・細胞シグナル伝達系の変化、アポトーシス増加、腎細胞増殖などの非遺伝毒性影響から PTWI の設定が可能と判断。ベンチマーク用量(BMD)モデルでは、10%腎癌発生用量としての BMDL₁₀ 値は 15~25 µg/kg bw/day であり、JECFA が PTWI の根拠としたブタ腎機能低下の LOEL 8 µg/kg bw/day(151)よりは高い値としている。

EFSA, 2006: 特異的アダクト形成に関する証拠はなく、酸化ストレスにより誘発される DNA 損傷の可能性があるため閾値に基づく評価が可能としている。

IARC, 1993: マウスの雌雄で肝細胞腫瘍の発生頻度を増加させ雄マウスとラットの雌雄において腎臓細胞の腺腫と癌の発生頻度を増加したこと、ヒトにおける遺伝的影響及び関連した影響については利用できる適当なデータがないことから、グループ 2B(ヒトに対して発がん性の疑いあり)としている。