

表1 亜急性毒性試験

試験系	投与方法	投与期間	投与群 (mg/kg 体重/日)	主な所見		文献 [GLP]	判定	コメント	第2回部 会での議 論	国際 機関
				雄	雌					
[1] マウス B6C3F1 雌雄 各群雌雄 8 匹	飲水	13 週間	雄 70、雌 83.1	体重増加抑制、脳絶対重量減少、後肢麻痺、膀胱の拡張、軸索腫大/萎縮を伴うミエリン鞘の拡張及び空胞化を伴う神経線維の変性を特徴とする坐骨神経及び腰髄での神経根神経症、精巣の精上皮細胞の脱落	体重増加抑制、脳絶対重量減少、後肢麻痺、膀胱の拡張、軸索腫大/萎縮を伴うミエリン鞘の拡張及び空胞化を伴う神経線維の変性を特徴とする坐骨神経及び腰髄での神経根神経症、卵巣の黄体欠如	NTP 2012  [GLP]	◎  ◎  ◎			—
			雄 32.8、雌 31.4	体重増加抑制、肝臓相対重量減少	(毒性所見なし)					
			雄 13.3、雌 16.4	体重増加抑制						
			雄 6.9、雌 7.8	(毒性所見なし)						
			雄 3.2、雌 3.5	(毒性所見なし)						
[2] マウス B6C3F1 雌雄 各群雌雄 8 匹	混餌	13 週間	雄 59.4、雌 64.0	死亡発現、体重増加抑制、脳及び肝臓絶対重量減少、後肢麻痺、膀胱の拡張、軸索腫大/萎縮、ミエリン鞘の拡張及び空胞化を伴う神経線維の変性を特徴とする坐骨神経及び腰髄での神経根神経症、精巣の精上皮細胞の欠如及び精巣上体の精子減少	体重増加抑制、脳及び肝臓絶対重量減少、後肢麻痺、膀胱の拡張、軸索腫大/萎縮、ミエリン鞘の拡張及び空胞化を伴う神経線維の変性を特徴とする坐骨神経及び腰髄での神経根神経症、卵巣の黄体欠如	NTP 2012  [GLP]	◎  ◎  ◎			—
			雄 32.1、雌 35.1	死亡発現	(毒性所見なし)					
			雄 12.0、雌 13.9	(毒性所見なし)						
			雄 6.6、雌 7.5							
			雄 3.3、雌 3.7							

試験系	投与方法	投与期間	投与群 (mg/kg 体重/日)	主な所見		文献 [GLP]	判定	コメント	第2回部 会での議 論	国際 機関	
				雄	雌						
[3] ラット F344 雄 各群 10 匹	飲水	14 日間	50	黄体形成ホルモンの増加、卵 胞刺激ホルモン、テストステ ロン及びプロゲステロンの減 少、精巣の変化、ライディッ ヒ細胞の小型化及び精巣精上 皮細胞の枯渇及び剥離、精子 遺残、精子細胞でのアポトー シス、精巣上体における剥離 生殖細胞の出現		—	Camac ho et al. 2012	△  ○ ○	投与期間が 短く、ホルモ ンの影響は ラット生殖 毒性試験の <u>5mg/kg 体重 にて影響あ り。</u>	<u>ペンディ ング、今 井先生の 意見を聞 く。</u>	—
			10	黄体形成ホルモンの増加、テ ストステロンの減少							
			2.5	(毒性所見なし)							
[4] ラット SD 雄 各群 10 匹 (3 週齢及 び 7 週齢)	飲水	4 週間	3 週齢 26.37、 7 週齢 19.07	[3 週齢] 体重増加抑制、脳 絶対重量減少、摂 餌量及び飲水量 減少、脳相対重量 増加、精巣及び精 巣上体絶対重量 減少、歩行異常、 神経毒性、精子細 胞の変性及び減 少、精巣 GST 活 性低値	[7 週齢] 飲水量減 少、精巣 上体絶対 重量減 少、歩行 異常、神 経毒性	—	Takah ashi et al. 2011	○ ○ ○	若齢期の感 受性	—	
			15.73、12.63	体重増加抑制、脳 絶対重量減少、歩 行異常、神経毒 性、精子細胞の変 性及び減少、精巣 GST 活性低値	歩 行 異 常、神経 毒性						

試験系	投与方法	投与期間	投与群 (mg/kg 体重/日)	主な所見		文献 [GLP]	判定	コメント	第2回部 会での議 論	国際 機関
				雄	雌					
			8.27、6.26	(毒性所見なし)						
[5] ラット (F0) 母動物各群3匹 (3週間) (F1) F344 雌雄 雄:7~13 匹、雌:11 ~17匹(9 週間)	飲水	12 週間	雄 4.4、雌 4.9	精巣の精上皮の変性・壊死及び精巣上体の剥離精上皮細胞の出現	体重増加抑制、脳及び心臓絶対重量減少、甲状腺及び脾臓相対重量増加	Takam i et al. 2012	○  ○  ◎	若齢期の感受性  何故12週なのかは理解ができません。		—
			雄 2.1、雌 2.5	(毒性所見なし)	体重増加抑制(一過性)					
			雄 1.0、雌 1.2		(毒性所見なし)					
[6] ラット F344/N 雌雄 各群雌雄8 匹	飲水	13 週間	雄 22.3、雌 26.3	体重増加抑制、脳絶対重量減少、肝臓絶対及び相対重量減少、摂餌量減少、飲水量減少、後肢麻痺、膀胱拡張、軸索腫大/萎縮、ミエリン鞘の拡張及び空胞化を伴う神経線維の変性を特徴とする坐骨神経及び、腰髄での神経根神経症、脾臓及び骨髄に変化、精巣精上皮変性及び精巣上体での変性細胞出現	体重増加抑制、脳絶対重量減少、肝臓相対重量増加、摂餌量減少、飲水量減少、後肢麻痺、膀胱拡張、軸索腫大/萎縮、ミエリン鞘の拡張及び空胞化を伴う神経線維の変性を特徴とする坐骨神経及び、腰髄での神経根神経症、脾臓及び骨髄に変化、黄体の欠如、子宮内膜の変化	NTP 2012  [GLP]	◎  ◎  ◎			—
			雄 8.6、雌 12.3	精巣精上皮変性及び精巣上体での変性細胞出現	体重増加抑制、後肢麻痺					
			雄 4.5、雌 6.0	精巣精上皮変性及び精巣上体での変性細胞出現	(毒性所見なし)					
			雄 2.1、雌 2.7	(毒性所見なし)						
			雄 0.8、雌 1.1							

試験系	投与方法	投与期間	投与群 (mg/kg 体重/日)	主な所見		文献 [GLP]	判定	コメント	第2回部 会での議 論	国際 機関
				雄	雌					
[7] ラット F344/N 雌雄 各群雌雄 8 匹	混餌	13 週間	雄 14.2、雌 17.9	体重増加抑制、脳重量減少、 肝臓相対重量増加、後肢麻痺、 膀胱拡張、軸索腫大/萎縮、ミ エリン鞘の拡張及び空胞化を 伴う神経線維の変性を特徴と する坐骨神経、腰髄での神経 根神経症、脾臓での色素沈着、 精巣の生殖細胞変性及び精巣 上体の剥離・変性生殖細胞の 出現	体重増加抑制、脳重量減 少、脳及び肝臓絶対重量減 少、後肢麻痺、膀胱拡張、 軸索腫大/萎縮、ミエリン鞘 の拡張及び空胞化を伴う 神経線維の変性を特徴と する坐骨神経、腰髄での神 経根神経症	NTP 2012  [GLP]	◎  ◎  ◎			—
			雄 5.5、雌 6.6	精巣の生殖細胞変性及び精巣 上体の剥離・変性生殖細胞の 出現	(毒性所見なし)					
			雄 2.8、雌 3.2	精巣の生殖細胞変性及び精巣 上体の剥離・変性生殖細胞の 出現						
			雄 1.4、雌 1.6	精巣の生殖細胞変性及び精巣 上体の剥離・変性生殖細胞の 出現						
			雄 0.5、雌 0.6	精巣の生殖細胞変性及び精巣 上体の剥離・変性生殖細胞の 出現						

試験系	投与方法	投与期間	投与群 (mg/kg 体重/日)	主な所見		文献 [GLP]	判定	コメント	第2回部 会での議 論	国際 機関
				雄	雌					
[8] ラット F344 雌雄 雄:各群 23 ~29 匹 雌:各群 10 匹	飲水	90 日間	20	体重増加抑制、赤血球/血中血球容積/ヘモグロビン減少、脳、肝臓、腎臓及び胸腺絶対重量減少、心臓相対重量減少、脳、心臓、肝臓及び腎臓相対重量の増加、精巣絶対及び相対重量減少、骨格筋萎縮、膀胱拡張、後肢開脚幅の増加、つま先変形、後肢脆弱、協調運動障害、精巣萎縮、の軸索・ミエリン変性、軸索脱落、軸索膜の陥入	体重増加抑制、飲水量減少、赤血球/血中血球容積/ヘモグロビン減少、脳、肝臓、腎臓及び胸腺絶対重量減少、心臓絶対重量減少、脳、心臓、肝臓及び腎臓相対重量の増加、胸腺相対重量減少、骨格筋萎縮、膀胱拡張、後肢開脚幅の増加、つま先変形、後肢脆弱、協調運動障害	Burek et al. 1980	○ ○ △ ○	使用匹数が 少ない試験 がある	・ <u>鰐渕先生より、90日試験であれば各群10匹であれば十分。</u>  ・ <u>渋谷先生から電頭で300~400視野を見て判断している。</u>  ・ <u>野原先生△を○に変更。</u>	JECFA 2006a、 2011b、 EPA 2010、 WHO 2011、 ATSDR 2012
			5	赤血球/血中血球容積/ヘモグロビン減少、脳、肝臓、腎臓及び胸腺絶対重量減少、肝臓絶対及び相対重量増加、坐骨神経のミエリン軸索変性、軸索欠損、坐骨神経の軸索・ミエリン変性、軸索脱落、軸索膜の陥入	(毒性所見なし)					
			1	坐骨神経の軸索・ミエリン変性、軸索脱落、軸索膜の陥入						
			0.2	(毒性所見なし)						
			0.05							

試験系	投与方法	投与期間	投与群 (mg/kg 体重/日)	主な所見		文献 [GLP]	判定	コメント	第2回部 会での議 論	国際 機関
				雄	雌					
[9] ハムスタ ー シリアン 雌雄 各群雌雄9 匹	飲水	13 週間	50	体重増加抑制、歩行異常、後肢麻痺、坐骨神経の軸索/ミエリンの変性	体重増加抑制、歩行異常、後肢麻痺、坐骨神経の軸索/ミエリンの変性	Imai and Kitaha shi 2012	△   ○ ◎	ラットで13週間の試験があり、毒性プロファイルに違いはなく、NOAELも他の試験で評価できる。	<u>ペンディング、今井先生の意見を聞く。</u>	—
			30	体重増加抑制、胸腺、肺及び腎臓相対重量増加、坐骨神経の軸索/ミエリンの変性	赤血球数及びヘモグロビンの減少、坐骨神経の軸索/ミエリンの変性					
			20	坐骨神経の軸索/ミエリンの変性	坐骨神経の軸索/ミエリンの変性					

表2 慢性毒性試験

試験系	投与方法	投与期間	投与群 (mg/kg 体重/日)	主な所見		文献 [GLP]	判定	コメント	部会での議論	国際機関
				雄	雌					
[1 2] マウス B6C3 F1 雌雄 各群雌 雄 48 匹	飲水	2年 間	雄 8.93、雌 9.96	摂餌量増加、生存率の低下、白内障、前胃上皮過形成、脾臓造血細胞増殖、包皮腺炎症、肺胞上皮の過形成	飲水量増加、摂餌量増加、生存率の低下、白内障、前胃上皮過形成、脾臓造血細胞増殖、卵巣のう腫	NTP 2012  (Beland ら 2010)	◎  ◎  ◎			JECFA 2011b
			雄 4.11、雌 4.65	包皮腺炎症	生存率の低下、白内障、脾臓造血細胞増殖、卵巣のう腫					
			雄 2.2、雌 2.23	(毒性所見なし)	(毒性所見なし)					
			雄 1.04、雌 1.10							
[1 3] ラット F344 雌雄 各群雌 雄 90 匹	飲水	2年 間	2	生存率低下、神経線維の局所的腫大、脛骨神経変性	生存率低下、神経線維の局所的腫大、脛骨神経変性	Johnson et al. 1986	○  ◎  △  ○	症状を呈したマウスの数が少ない。95年のfriedmanとほぼ同様である。症状自体はこちらの方が詳しい。	・野原先生△ を○に変更。	JECFA 2006a、 2011b、 EPA 2010、 IARC 1994、 WHO 2011、 ATSDR 2012
			0.5	(毒性所見なし)	(毒性所見なし)					
			0.1							
			0.01							

試験系	投与方法	投与期間	投与群 (mg/kg 体重/日)	主な所見		文献 [GLP]	判定	コメント	部会での議 論	国際機 関
				雄	雌					
[14] ラット F344/ N 雌雄 各群雌 雄 48 匹	飲水	2年 間	雄 2.71、雌 4.02	体重増加抑制、網膜変性、 坐骨神経軸索変性、包皮腺 拡張症	生存率の低下、体重増加 抑制、飲水量増加、網膜 変性、坐骨神経軸索変性、 脾臓髓外造血亢進、副腎 皮質での球状帯又は束状 帯局所的肥大及び束状帯 又は網状帯の細胞質空胞 化、骨髓造血亢進及び卵 巣の萎縮	NTP 2012  (Beland ら 2010)  [GLP]	◎  ◎  ◎			JECFA 2011b
			雄 1.32、雌 1.84	包皮腺拡張症	生存率の低下、網膜変性、 骨髓造血亢進及び卵巣の 萎縮					
			雄 0.66、雌 0.88	包皮腺拡張症	生存率の低下					
			雄 0.33、雌 0.44	(毒性所見なし)	(毒性所見なし)					
[15] ラット F344 雌雄 雄：各 群 75 ～204 匹 雌：各 群 100 匹	飲水	106 ～ 108 週間	雄 2.0、雌 3.0	生存率低下、体重増加抑 制、坐骨神経変性	体重増加抑制、坐骨神経 変性	Friedman et al. 1995	◎  ◎  ◎	Dose が振って有 り、匹数が多く、 差が顕著。		JECFA 2006a、 2011b、 EPA 2010、 WHO 2011、 ATSDR 2012
			雄 0.5、雌 1.0	(毒性所見なし)	(毒性所見なし)					
			雄 0.1							



表3-1 生殖毒性試験

試験系	投与方法	投与期間	投与群 (mg/kg 体重/日)	主な所見		文献 [GLP]	判定	コメント	部会での議論	国際機関
				雄	雌					
[18] マウス ddY 雄 各群9~14匹	飲水	4週間	16.3	受胎率の低下及び胚吸収数の増加、胎児数の減少、新生児数の減少、精子数の減少及び異常精子率の増加	—	Sakamoto and Hashimoto 1986	◎ ○ ◎			JECFA 2006a、EPA 2010、IARC 1994、ARSDR 2012
			13.3	胎児数の減少						
			9.0	(毒性所見なし)						
			3.3							
[19] マウス NMRI 雄 各群10匹	飲水	2か月間	10	精子の直進運動率(高速及び低速)の減少及び無動率の増加、精子数の減少、精子生存率及び精子尾部の細胞膜保持の減少、精子頭部の細胞膜保持の減少	—	Kermani-Alghor aishi et al. 2010	○ ○ △ ○	2用量のみの実験	<ul style="list-style-type: none"> <li>・野原先生 <u>△を○に変更。</u></li> <li>・2用量であるが重要な試験。評価書に記載する。</li> </ul>	ATSDR 2012
			5	精子の直進運動率(高速及び低速)の減少及び無動率の増加、精子生存率及び精子尾部の細胞膜保持の減少						

試験系	投与方法	投与期間	投与群 (mg/kg 体重/日)	主な所見		文献 [GLP]	判定	コメント	部会での議論	国際機関
				雄	雌					
[20] ラット SD 雄 各群 12 匹	強制 経口	4 週間 (5 回/ 週)	30 (週 5 日を週 7 日に 換算すると 21.4)	後肢開脚幅の増加、歩行 障害、体重減少及び食物 利用率の減少、精巣上皮 の損傷、精細管での細胞 変性、精子及びライディ ッヒ細胞の減少、精巣上 体の上皮損傷、結合組織 の過形成及び精子の減 少、精巣、前立腺及び精 囊の臓器重量の減少、精 子運動能、精子生存率、 精子数の減少及び異常精 子数の増加、FSH 及び TS 濃度の増加及び LH 濃度 の減少	—	Ma et al. 2011	○  ○  ◎			—
			15 (10.7)	精巣、前立腺及び精囊の 臓器重量の減少、精子運 動能、精子生存率、精子 数の減少及び異常精子数 の増加、FSH 及び TS 濃 度の増加及び LH 濃度の 減少						
			5 (3.6)	精巣、前立腺の臓器重量 の減少、精子運動能、精 子生存率の減少、TS 濃度 の増加及び LH 濃度の減 少						

試験系	投与方法	投与期間	投与群 (mg/kg 体重/日)	主な所見		文献 [GLP]	判定	コメント	部会での議論	国際機関
				雄	雌					
[2 1] ラット SD 雄 各群 10 匹	飲水	8 週間	10	体重増加抑制、精巣及び精巣上体の絶対重量の減少、精巣上体尾部の精子濃度の部分的な減少、ライディッヒ細胞数及び血清テストステロン濃度の増加、精巣上皮での生殖細胞の減少、精巣輸出管での隣接するライディッヒ細胞の過形成、生殖細胞の減少による空胞形成	—	Wang H et al. 2010	△  ○ ○	ラット生殖 21 日間+8 週間。投与期間は[20]より長い。投与開始時期は同じであり、 <u>5 mg/kg 体重でみられた。</u>	<u>ペンディング、今井先生の意見を聞く。</u>	ATSDR 2012
			5	体重増加抑制、精巣及び精巣上体の絶対重量の減少、精巣上体尾部の精子濃度の部分的な減少						
[2 2] ラット Long-Evans 雌雄 各群雌雄 15 匹	飲水	雄：10 週間 雌：80 ~90 日齢から授乳期まで	雄 11.9、雌 14.6	体重増加抑制及び飲水量減少	体重増加抑制及び飲水量減少、児動物の体重増加抑制	Zenick et al. 1986	○ ○ ◎			JECFA 2006a、EPA 2010、IARC 1994、ATSDR 2012
			雄 7.9、雌 8.8	精子数の減少、受胎率の低下及び着床後胚損失率の増加	体重増加抑制及び飲水量減少、児動物の体重増加抑制					
			雄 4.6、雌 5.1	(毒性所見なし)	(毒性所見なし)					
[2 3] ラット Long-Evans 雄 各群 10~11 匹	飲水	80 日間	5.8	交配を行った未投与の雌に着床前後の胚損失率の増加	—	Smith et al. 1986	○ ○ <u>△</u> <u>○</u>	重要な知見だが、匹数が少ない	・野原先生 <u>△を○に変更。</u>  ・匹数は少ないが重要な試験。	EPA 2010、IARC 1994、WHO 2011、ATSDR 2012
			2.8	交配を行った未投与の雌に着床前後の胚損失率の増加						
			1.5	(毒性所見なし)						

表3-2 生殖・発生毒性試験

試験系	投与方法	投与期間	投与群 (mg/kg 体重/日)	主な所見				文献 [GLP]	判定	コメント	部会での議論	国際機関
				雄		雌						
				F0	F1	F0	F1					
[24] マウス CD-1 雌雄 各群雌 雄 20 匹	飲水	7 日間 98 日 間、そ の後雌 は分娩 まで	7.22	前肢及び後 肢握力の低 下	前肢握力の 低下	一腹当たりの生 存児数の減少、 前肢握力の低 下、早期胚吸収 数、胎児死亡数 及び総胚損失数 の増加、生存胎 児数の減少	一腹当たりの 生存児数及び 体重の減少	Chapi n et al. 1995	◎ ◎ ◎			JECFA 2006a、 EPA 2010、 ATSDR 2012
			3.19	(毒性所見 なし)	前肢握力の 低下	前肢握力の低下	(毒性所見な し)					
			0.81		(毒性所見 なし)	(毒性所見な し)						
[25] ラット F344 F0,雌雄 各群 30 匹  F1 雌 雄、各群 30 匹	飲水	F0 : 10 週間 (交 配) 雌は分 娩後、 授乳 1 週間ま で、雄 は交配 後 64 日まで F1 : 11 週間	5	体重増加抑 制、後肢開 脚幅の増加	頭位傾斜、 軽度から中 度の末梢神 経軸索の断 片化及び腫 大	体重増加抑制 (交配前、妊娠 期及び授乳期)、 頭位傾斜、着床 数及び着床後胚 損失率の増加	体重増加抑制 (妊娠期、交 配前及び授乳 期)、一腹当た りの生存児数 の減少、生後4 日目までの生 存率の減少	Tyl et al. 2000a	◎ ◎ ◎	頭位傾斜 (F0、F1)、 後肢開脚幅の 増加 (F0) は 症例が少ない		JECFA 2006a、 2011b、 EPA 2010、 WHO 2011、 ATSDR 2012
			2	(毒性所見 なし)	(毒性所見 なし)	体重増加抑制 (交配前)、後肢 開脚幅の増加、 体重増加抑制 (妊娠期)	(毒性所見な し)					
			0.5	頭位傾斜、 後肢開脚幅 の増加		体重増加抑制 (交配前)						

試験系	投与方法	投与期間	投与群 (mg/kg 体重/日)	主な所見				文献 [GLP]	判定	コメント	部会での議 論	国際機 関
				雄		雌						
				F0	F1	F0	F1					
[26] マウス CD-1 F0: 雌 各群 30 匹	強制 経口	妊娠 6 ～17 日	45	-	体重増加抑制、 後肢開脚幅の増 加	体重減少、過 剰肋骨の発現 頻度の増加	Field et al. 1990  [GLP]	◎  ◎  ○	後肢開脚幅の 増加、過剰肋 骨の発現頻度 の増加は症例 が少ない		JECFA 2006a、 EPA 2010、 IARC 1994、 ATSDR 2012	
			15		(毒性所見なし)	過剰肋骨の発 現頻度の増加						
			3		過剰肋骨の発 現頻度の増加							
[27] ラット SD F0: 雌 各群 29 ～30 匹	強制 経口	妊娠 6 ～20 日	15	(毒性所見なし)	体重の増加抑制	過剰肋骨の発 現頻度の増加	Field et al. 1990  [GLP]	◎  ◎  ◎			JECFA 2006a、 EPA 2010、 IARC 1994、 ATSDR 2012	
			7.5		(毒性所見なし)	過剰肋骨の発 現頻度の増加						
			2.5		過剰肋骨の発 現頻度の増加							
[28] ラット SD F0: 雌 F1: 雌 雄 F0: 各 群 4 匹 F1: 各 群 3～8 匹	飲水	妊娠 6 ～分娩 後 21 日	14.56	(毒性所見 なし)	精子形成遅 延	歩行異常、体重 減少、摂餌量及 び飲水量の減少	(毒性所見なし)	Takah ashi et al. 2009	○  ○  △  ○	使用匹数が少 ない。	・匹数は少 ないが、国 際機関でも 採用してい る試験。  ・野原先生、 △を○に変 更。	JECFA 2011b、 ATSDR 2012
			7.89		(毒性所見 なし)	(毒性所見なし)						
			3.72									

表4 発達神経毒性試験

試験系	投与方法	投与期間	投与群 (mg/kg 体重/日)	主な所見				文献 [GLP]	判定	コメント	部会での議 論	国際機 関
				雄		雌						
				F0	F1	F0	F1					
[30] ラット F344 F0:雌 F1:雌雄	F0:強制 経口 F1:離乳 前は強 制経口、 離乳後 は飲水	F0:妊娠6 日～分娩 F1:生後1 ～21日ま で強制経 口、その後 85日まで 飲水	5	—	—	食物強化刺激の獲得数の減少及び反応率の低下	(毒性所見なし)	Garey and Paule 2007	○ ○ ○			JECFA 2011b、 EPA 2010、 ATSDR 2012
			1			(毒性所見なし)	(毒性所見なし)					
			0.3									
			0.1									
[31] ラット F344 F0:雌 F1:雌雄	F0:強制 経口 F1:離乳 前は強 制経口、 離乳後 は飲水	F0:妊娠6 日～分娩 F1:生後1 ～21日ま で強制経 口、その後 8か月齢ま で飲水	5	(毒性 所見 なし)	—	課題完了率及び反応率の低下	(毒性所見なし)	Garey and Paule 2010	△ ○ ○ ○	ラット発達神 経妊娠6日- 分娩。2つの 論文が合せら れたので○に 変更。	<u>ペンディング、今井先生の意見を聞く。</u>	ATSDR 2012
			1			(毒性所見なし)	(毒性所見なし)					
			0.3									
			0.1									
[32] ラット F344 F0:雌 F1:雌雄 5～10匹	強制経 口	F0:妊娠7 日～分娩 F1:生後1 ～22日	10	—	—	体重増加抑制、耳介の開展の遅延、負の走地性の低下	(毒性所見なし)	Garey et al. 2005	○ ○ ◎			ATSDR 2012
			5			体重増加抑制	体重増加抑制					
			2.5			体重増加抑制	体重増加抑制					
			1			体重増加抑制	体重増加抑制					
			0.5			(毒性所見なし)	(毒性所見なし)					

試験系	投与方法	投与期間	投与群 (mg/kg 体重/日)	主な所見				文献 [GLP]	判定	コメント	部会での議 論	国際機 関
				雄		雌						
				F0	F1	F0	F1					
[33] ラット F344 F0:雌 F1:雌雄 F0:各群 48~58 匹	強制経 口	F0:妊娠6 日~分娩 F1:生後1 ~21日	5	—	体重増加抑制、オ ープンフィールド での活動性低下  (毒性所見なし)	(毒性所見 なし)	体重増加抑 制、オープ ンフィール ドでの活動 性低下  (毒性所見 なし)	Fergus on et al. 2010  [GLP]	○  ○  ◎			ATSDR 2012
			1									
			0.3									
			0.1									
[34] ラット SD F0:雌 F1:雌雄 F0:各群 12匹	強制経 口	妊娠6日~ 分娩後10 日	20	—	体重増加抑制(離 乳前)	体重増加抑 制、後肢開 脚幅の増加	体重増加抑 制(離乳前)	Wise et al. 1995	○  ○  ◎			JECFA 2006a、 EPA 2010、 ATSDR 2012
			15		体重増加抑制(離 乳前、離乳後)	体重増加抑 制、後肢開 脚幅の増加	体重増加抑 制(離乳 前)、自発運 動活性の低 下(生後21 日目)及び 聴覚驚愕反 応の低下 (離乳後)					
			10		体重増加抑制(離 乳前)	体重増加抑 制	体重増加抑 制(離乳前)					
			5		(毒性所見なし)	(毒性所見 なし)	体重増加抑 制(離乳前)					

試験系	投与方法	投与期間	投与群 (mg/kg 体重/日)	主な所見				文献 [GLP]	判定	コメント	部会での議 論	国際機 関
				雄		雌						
				F0	F1	F0	F1					
[35] ラット SD F0:雌 F1:雌雄 F0:各群 3匹	飲水	妊娠10日 ～分娩後 21日	22.2	飲水量の減少、 体重増加抑制	体重減少、精子形成の遅れ、坐骨神経の密度及び3µm未満の有髄神経の増加、小脳での外顆粒細胞層残存例の増加	(毒性所見なし)	体重減少、 肝臓及び脾臓の髓外造血の減少、 小脳での外顆粒細胞層残存例の増加	○ ○ △ ○	使用匹数少な め	・野原先生 <u>△を○に変更。</u>	—	
			16.7	体重増加抑制	体重減少、肝臓及び脾臓の髓外造血の減少、精子形成の遅れ		体重減少					
			9.9	(毒性所見なし)	体重減少		(毒性所見なし)					



試験系	投与方法	投与期間	投与群 (mg/kg 体重/日)	主な所見				文献 [GLP]	判定	コメント	部会での議 論	国際機 関
				雄		雌						
				F0	F1	F0	F1					
[36] ラット SD F0: 雌 F1: 雌雄 F0: 各群 4匹 F1: 各群 3~8匹	飲水	妊娠6~分 娩後21日	14.56	—	体重減少	歩行異常、 体重減少、 三叉神経で の神経節細 胞の中心性 染色質融 解、坐骨神 経の軸索変 性及び直径 3μm未満 の有髄神経 の増加、小 脳分子層に 点状のシナ プトフィジ ン免疫反応 構造の増加	体重減少	Takah ashi et al. 2009	○ ○ ◎			JECFA 2011b、 ATSDR 2012
			7.89	—	(毒性所見なし)	三叉神経で の神経節細 胞の中心性 染色質溶解	(毒性所見 なし)					
			3.72	—	(毒性所見 なし)							

試験系	投与方法	投与期間	投与群 (mg/kg 体重/日)	主な所見				文献 [GLP]	判定	コメント	部会での議 論	国際機 関
				雄		雌						
				F0	F1	F0	F1					
[37] ラット SD F0: 雌 F1: 雄 F0: 各群 6匹 F1: 各群 10~12 匹	飲水	妊娠10日 ~分娩後 21日	100	(毒性 所見なし)	体重及び脳の絶対 重量減少、海馬の歯 状回門で reelin 陽 性細胞と NeuN 陽 性細胞密度増加(生 後21日)、NeuN 陽 性細胞密度増加(生 後77日目)、顆粒細 胞層下帯で PCNA 陽性増殖細胞減少 (生後21日)、顆粒 細胞層下帯で doublecortin 及び Dpysl3 陽性細胞減 少(生後21日)	—		△	ラット発達神 経妊娠10日- 分娩後21日。 投与期間は [38]と全く同 じではない が、同様の投 与時期におけ る脳の組織学 的变化を解析 した点で類似 し、[38]にて 更に低用量で の変化が捉え られている。	<u>ペンディング、今井先 生の意見を 聞く。</u>	—	
			20									NeuN 陽性細胞密 度の増加(生後77 日目)、顆粒細胞層 下帯で PCNA 陽性 増殖細胞減少(生後 21日)
			4									(毒性所見なし)

試験系	投与方法	投与期間	投与群 (mg/kg 体重/日)	主な所見				文献 [GLP]	判定	コメント	部会での議 論	国際機 関
				雄		雌						
				F0	F1	F0	F1					
[38] ラット SD F0: 雌 F1: 雌雄 F0: 各群 4匹 F1: 各群 3~8匹	飲水	妊娠6日~ 分娩後21 日	14.56	海馬の歯状回門で reelin 陽性細胞の 密度増加、 glutamic acid decarboxylase67 陽性細胞の密度増 加、顆粒細胞層下 帯でアポトーシス 小体減少、体重減 少	体重増加抑 制、歩行障 害、摂餌量 及び飲水量 減少	reelin 陽性 細胞密度増 加、体重減 少	Ogawa B et al. 2011	○  ○  ◎			ATSDR 2012	
			7.89	海馬の歯状回門で reelin 陽性細胞の 密度増加、 glutamic acid decarboxylase 67 陽性細胞密度増加	(毒性所見 なし)	(毒性所見 なし)						
			3.72	calbindin- D-28K 陽性細胞の増加、 PCNA 陽性増殖細 胞の減少								

表5 発がん性試験

試験系	投与方法	投与期間	投与群 (mg/kg 体重/日)	主な所見		文献 [GLP]	判定	コメント	部会での議論	国際機関
				雄	雌					
[1 2] マウス B6C3 F1 雌雄 各群雌 雄 48 匹	飲水	2年 間	雄 8.93、雌 9.96	ハーダー腺腫/腺癌、肺の肺 胞/細気管支腺腫及び肺の肺 胞/細気管支腺腫/癌、前胃扁 平上皮細胞乳頭腫及び前胃 扁平上皮細胞乳頭腫/癌	ハーダー腺腫、乳腺の腺癌及び 腺棘細胞癌/腺癌、肺の肺胞/細 気管支腺腫、悪性間葉系皮膚腫 瘍（線維肉腫、血管肉腫、脂肪 肉腫、粘液肉腫、神経線維肉腫、 肉腫）、前胃扁平上皮細胞乳頭 腫、良性卵巣顆粒膜細胞腫	NTP 2012  (Bela ndら 2010)  [GLP]	◎  ◎  ◎			JECFA 2011b
			雄 4.11、雌 4.65	ハーダー腺腫/腺癌、前胃扁 平上皮細胞乳頭腫及び前胃 扁平上皮細胞乳頭腫/癌	ハーダー腺腫、肺の肺胞/細気管 支腺腫、悪性間葉系皮膚腫瘍 （線維肉腫、血管肉腫、脂肪肉 腫、粘液肉腫、神経線維肉腫、 肉腫）、前胃扁平上皮細胞乳頭 腫					
			雄 2.2、雌 2.23	ハーダー腺腫/腺癌、肺の肺 胞/細気管支腺腫及び肺の肺 胞/細気管支腺腫/癌	ハーダー腺腫、乳腺の腺癌及び 腺棘細胞癌/腺癌、前胃扁平上 皮細胞乳頭腫					
			雄 1.04、雌 1.10	ハーダー腺腫/腺癌	ハーダー腺腫					
[1 3] ラット F344 雌雄 各群雌 雄 90 匹	飲水	2年 間	2	甲状腺濾胞細胞腺腫、良性 副腎褐色細胞腫	良性乳腺腫瘍（腺腫、線維腺腫、 線維腫）、グリア由来中枢神経 系腫瘍、甲状腺濾胞細胞腺腫/ 癌、口腔扁平上皮乳頭腫、子宮 腺癌、良性陰核腺腺腫、下垂体 腺腫	Johns on et al. 1986	○  ◎  △  ◎  ◎	症状を呈したマ ウスの数が少な い。95年の friedman とほぼ 同様である。症 状自体はこちら の方が詳しい。	・野原先生 <u>△を○に変更。</u>	JECFA 2006a、 2011b、 EPA 2010、 IARC 1994、 WHO 2011、 ATSDR 2012
			0.5	精巣鞘膜中皮腫	(毒性所見なし)					
			0.1	(毒性所見なし)						
			0.01							

試験系	投与方法	投与期間	投与群 (mg/kg 体重/日)	主な所見		文献 [GLP]	判定	コメント	部会での議論	国際機関
				雄	雌					
[14] ラット F344/ N 雌雄 各群雌 雄48 匹	飲水	2年 間	雄 2.71、雌 4.02	精巣上体悪性中皮腫及び精巣上体/精巣悪性中皮腫、心臓悪性神経鞘腫、膵島腺腫及び膵島腺腫/癌、甲状腺濾胞細胞癌及び甲状腺濾胞細胞腺腫/癌	陰核腺癌、乳腺線維腺腫、口腔粘膜扁平上皮細胞乳頭腫、口腔粘膜/舌扁平上皮細胞乳頭腫/癌、皮膚線維腫/線維肉腫/肉腫、甲状腺濾胞細胞腺腫/癌	NTP 2012  (Belandら 2010)	◎  ◎  ◎			JECFA 2011b
			雄 1.32、雌 1.84	(毒性所見なし)	乳腺線維腺腫					
			雄 0.66、雌 0.88		陰核腺癌、乳腺線維腺腫					
			雄 0.33、雌 0.44		陰核腺癌					
[15] ラット F344 雌雄 雄：各 群75 ~204 匹 雌：各 群100 匹	飲水	106 ~ 108 週間	雄 2.0、雌 3.0	甲状腺濾胞細胞腺腫及び甲状腺濾胞細胞腺腫/癌、精巣鞘膜中皮腫	乳腺線維腺腫及び乳腺線維腺腫/腺癌、甲状腺濾胞細胞腺腫/癌	Friedman et al. 1995	◎  ◎  ◎	Doseが振って有り、匹数が多く、差が顕著。		JECFA 2006a、 2011b、 EPA 2010、 WHO 2011、 ATSDR 2012
			雄 0.5、雌 1.0	(毒性所見なし)	乳腺線維腺腫及び乳腺線維腺腫/腺癌					
			雄 0.1		(毒性所見なし)					

### 毒性試験の判定の基準

評価書に試験内容を記載すべき重要な文献

：◎（試験の信頼性が高く N/LOAEL もしくは BMDL の検討や設定が可能で、特に重要）

評価書に取り上げるべき文献

：○（試験の信頼性が高く N/LOAEL もしくは BMDL の検討や設定が可能）

評価書において参考データとなる文献

：△（N/LOAEL の検討や設定は難しいが、評価において知見としては重要）

評価書に記載すべきではない文献

：×（N/LOAEL の設定など定量的なリスク評価には十分ではなく、評価書本文に記載すべきではない）

※コメント欄は判定の理由やその他、考慮すべき重要な点