

## アクリルアミドの実験動物等の毒性試験に対するコメント

表 1 亜急性毒性試験

試験系	投与方法	投与期間	投与量	主な所見	文献 [GLP]	判定	コメント	国際機関
[1] マウス B6C3F1 雌雄 各群雌雄 8 匹	飲水	13 週間	0, 0.14, 0.35, 0.70, 1.41, 3.52 mmol/L (雄: 0, 3.2, 6.9, 13.3, 32.8, 70.0 mg/kg 体重/日、雌: 0, 3.5, 7.8, 16.4, 31.4, 83.1 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制 (雄 6.9 以外、雌 83.1 mg/kg 体重/日)、 脳絶対重量減少 (雄 70.0、雌 83.1)、肝臓相対重量 減少 (雄 32.8)、 後肢麻痺、膀胱の拡張、軸索肥大/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障害 (雄 70.0、雌 83.1)、卵巣の黄体欠如 (雌 83.1)、精巣の 胚上皮細胞の欠如 (雄 70.0)	NTP 2012  [GLP]	◎  ◎ ◎		—
[2] マウス B6C3F1 雌雄 各群雌雄 8 匹	混餌	13 週間	0, 18.5, 37, 74, 185, 370 mg/kg 飼料 (雄: 0, 3.3, 6.6, 12.0, 32.1, 59.4 mg/kg 体重/日、雌: 0, 3.7, 7.5, 13.9, 35.1, 64.0 mg/kg 体重/日)	死亡発現 (雄 32.1 mg/kg 体重/日以上)、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、軸索肥大/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障害 (雄 59.4、 雌 64.0)、卵巣の黄体欠如 (雌 64.0)、精巣の胚上皮 細胞の欠如及び精巣上体の精子減少 (雄 59.4)	NTP 2012  [GLP]	◎  ◎ ◎		—
[3] ラット F344 雄 各群 10 匹	飲水	14 日間	0, 2.5, 10, 50 mg/kg 体重/日	血清ホルモンへの影響 (10 mg/kg 体重/日以上)、精 巣の変化、ライディッシュ細胞の小型化及び精巣生殖 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 (50)	Camac ho et al. 2012	△ ○ ○		—
[4] ラット SD 雄 各群 10 匹 (3 週齢及 び 7 週齢)	飲水	4 週 間	0, 50, 100, 200 ppm (3 週齢: 0, 8.27, 15.73, 26.37 mg/kg 体重/日、7 週齢: 0, 6.26, 12.63, 19.07 mg/kg 体重/日)	3 週齢: 体重増加抑制、脳絶対重量減少 (15.73 mg/kg 体重/日以上)、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 (26.37)、 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 (15.73 以上) 7 週齢: 飲水量減少、精巣上体絶対重量減少 (19.07)、 歩行異常、神経毒性 (12.63 以上)	Takah ashi et al. 2011	○ ○ ○	若齢期の感受性	—

試験系	投与方法	投与期間	投与量	主な所見	文献 [GLP]	判定	コメント	国際機関
[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	0、10、20、40 ppm (雄: 0、1.0、2.1、 4.4 mg/kg 体重/日、 雌: 0、1.2、2.5、4.9 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制 (雌 2.5 mg/kg 体重/日以上)、脳及び心臓絶対重量減少、甲状腺及び脾臓相対重量増加 (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 (雄 4.4)、	Takami 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。	—
[6] ラット F344/N 雌雄 各群雌雄 8 匹	飲水	13 週間	0、0.14、0.35、0.70、 1.41、3.52 mmol/L (雄: 0、0.8、2.1、 4.5、8.6、22.3 mg/kg 体重/日、雌: 0、1.1、 2.7、6.0、12.3、26.3 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制 (雄 22.3、雌 12.3 mg/kg 体重/日以上)、脳絶対重量減少 (雄 22.3、雌 26.3)、肝臓絶対及び相対重量減少 (雄 22.3)、肝臓相対重量増加 (雌 26.3)、 摂餌量減少、飲水量減少 (雄 22.3、雌 26.3)、 後肢麻痺、膀胱拡張、軸索肥大/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障害、脾臓及び骨髄に変化 (雄 22.3、雌 26.3)、精巣及び精巣上体変性 (雄 4.5 以上)、黄体の欠如、子宮内膜の変化 (雌 26.3)	NTP 2012  [GLP]	◎  ◎  ◎		—
[7] ラット F344/N 雌雄 各群雌雄 8 匹	混餌	13 週間	0、7.4、18.5、37、74、 185 mg/kg 飼料 (雄: 0、0.5、1.4、 2.8、5.5、14.2 mg/kg 体重/日、雌: 0、0.6、 1.6、3.2、6.6、17.9 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制、脳重量減少 (雄 14.2、雌 17.9 mg/kg 体重/日)、肝臓相対重量増加 (雄 14.2)、脳及び肝臓絶対重量減少 (雌 17.9)、 後肢麻痺、膀胱拡張、軸索肥大/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障害 (雄 14.2、雌 17.9)、脾臓での色素沈着 (雄 14.2) 精巣及び精巣上体剥離・変性 (雄 0.5 以上)	NTP 2012  [GLP]	◎  ◎  ◎		—

試験系	投与方法	投与期間	投与量	主な所見	文献 [GLP]	判定	コメント	国際機関
[8] ラット F344 雌雄 雄:各群 23 ~29 匹 雌:各群 10 匹	飲水	90 日間	0、0.05、0.2、1、5、 20 mg/kg 体重/日	体重増加抑制 (雌雄 20 mg/kg 体重/日)、飲水量減少 (雌 20)、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 (雌 20、雄 5 以上)、心臓相対重量減少 (雄 20)、心臓絶対重量減少 (雌 20)、脳、心臓、肝臓及び腎臓相対重量の増加 (雌雄 20) 胸腺相対重量減少 (雌 20)、精巣絶対及び相対重量減少 (雄 20)、肝臓絶対及び相対重量増加 (雄 5)、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 (雌雄 20)、精巣萎縮 (雄 20)、坐骨神経のミエリン軸索変性、軸索欠損 (雄 5 以上)、軸索鞘の陥入 (雄 1 以上)	Burek et al. 1980	○ ○ △	使用匹数が少ない試験がある	JECF A 2006a 、 2011b、 EPA 2010、 WHO 2011、 ATSD R 2012
[9] ハムスター シリアン 雌雄 各群雌雄 9 匹	飲水	13 週間	0、20、30、50 mg/kg 体重/日	体重増加抑制 (雄 30 以上、雌 50 mg/kg 体重/日)、胸腺、肺及び腎臓相対重量増加 (雄 30)、赤血球数及びヘモグロビンの減少 (雌 30)、歩行異常、後肢麻痺 (雄雌 50)、坐骨神経の軸索/ミエリンの変性 (雌雄 20 以上)	Imai and Kitaha shi 2012	△ ○ ◎		—
[10] マウス B6C3F1 雌雄 各群雌雄 8 匹	飲水	13 週間	グリシドアミド 0、 0.14、0.35、0.70、 1.41、3.52 mmol/L	体重増加抑制 (雌雄 3.52mmol/L)、 後肢麻痺 (雄 3.52)、脊髄変性、膀胱拡張 (雄 3.52)	Belan d et al. 2010	◎ — —		JECF A 2011b
[11] ラット F344/N 雌雄 各群雌雄 8 匹	飲水	13 週間	グリシドアミド 0、 0.14、0.35、0.70、 1.41、3.52 mmol/L	体重増加抑制 (雌雄 3.52mmol/L)、 後肢麻痺 (雌雄 3.52)、脊髄変性、膀胱拡張 (雄 3.52)	Belan d et al. 2010	◎ — —		JECF A 2011b

表2 慢性毒性及び発がん性試験

試験系	投与方法	投与期間	投与量	主な所見	文献 [GLP]	判定	コメント	国際機関
[1 2] マウス B6C3 F1 雌雄 各群雌 雄 48 匹	飲水	2年 間	0、0.0875、 0.175、 0.35、0.70 mM/L (雄：0、 1.04、2.20、 4.11、8.93 mg/kg 体重 /日、雌：0、 1.10、2.23、 4.65、9.96 mg/kg 体重 /日)	<u>慢性毒性</u> 飲水量増加 (雄 9.96)、摂餌量増加 (雄 8.93、雌 9.96)、生存率の低下 (雄 8.93、雌 4.65mg/kg 体重/日以上)、白内障 (雄 8.93、雌 4.65 以上)、前胃上皮過形成 (雄 8.93、雌 9.96)、脾臓造血細胞増殖 (雄 8.93、雌 4.65 以上)、包皮腺炎症 (雄 4.11 以上)、肺胞上皮の過形成 (雄 8.93)、卵巣囊腫 (雌 1.10、4.65、9.96) <u>腫瘍性変化</u> 雄：ハーダー腺腫/腺癌 (1.04 以上)、肺の肺胞/細気管支腺腫及び肺の肺胞/細気管支腺腫/癌腫 (2.20 及び 8.93)、前胃扁平上皮細胞乳頭腫及び前胃扁平上皮細胞乳頭腫/癌腫 (4.11 以上) 雌：ハーダー腺腫 (1.10 以上)、乳腺の腺癌及び腺棘細胞癌/腺癌 (2.23、9.96)、肺の肺胞/細気管支腺腫 (4.65 以上)、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) (4.65 以上)、前胃扁平上皮細胞乳頭腫 (2.23 以上)、良性卵巣顆粒膜細胞腫瘍 (9.96)	NTP 2012  (Bela ndら 2010)  [GLP]	◎  ◎  ◎		JECF A 2011b
[1 3] ラット F344 雌雄 各群雌 雄 90 匹	飲水	2年 間	0、0.01、 0.1、0.5、 2.0 mg/kg 体重/日	<u>慢性毒性</u> 生存率低下 (雌雄 2.0 mg/kg 体重/日)、神経線維の局所的腫脹、脛骨神経変性 (雌雄 2.0) <u>腫瘍性変化</u> 雄：甲状腺濾胞細胞腺腫 (2.0)、精巣鞘膜中皮腫 (0.5)、良性副腎褐色細胞腫 (2.0) 雌：良性乳腺腫瘍 (腺腫、線維腺腫、線維腫) (2.0)、グリア由来中枢神経系腫瘍 (2.0)、甲状腺濾胞細胞腺腫/癌腫 (2.0)、口腔扁平上皮乳頭腫 (2.0)、子宮腺癌 (2.0)、良性陰核腺腺腫 (2.0)、下垂体腺腫 (2.0)	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。	JECF A 2006a 、 2011b、 EPA 2010、 IARC 1994、 WHO 2011、 ATSD R 2012

試験系	投与方法	投与期間	投与量	主な所見	文献 [GLP]	判定	コメント	国際機関
[14] ラット F344/ N 雌雄 各群雌 雄48 匹	飲水	2年間	0、0.0875、 0.175、 0.35、0.70 mM/L (雄：0、 0.33、0.66、 1.32、2.71 mg/kg 体重 /日、 雌：0、0.44、 0.88、1.84、 4.02mg/kg 体重/日)	<u>慢性毒性</u> 生存率の低下(雌 0.88mg/kg 体重/日以上)、体重増加抑制(雄 2.71、雌 4.02)、飲水量増加(雌 4.02)、網膜変性(雄 2.71、雌 1.84 以上)、坐骨神経軸索変性(雄 2.71、雌 4.02)、包皮腺拡張症(雄 0.66 以上)、脾臓造血細胞増殖(雌 4.02)、副腎皮質での球状帯又は索状帯局所的肥大及び索状層又は網状層の細胞質空胞化(雌 4.02)、骨髄過形成及び卵巣の萎縮(雌 1.84 以上) <u>腫瘍性変化</u> 雄：精巣上体悪性中皮腫及び精巣上体/精巣悪性中皮腫(2.71)、心臓悪性神経鞘腫(2.71)、睪島腺腫及び睪島腺腫/癌腫(2.71)、甲状腺濾胞細胞癌及び甲状腺濾胞細胞腺腫/癌腫(2.71) 雌：陰核腺癌(0.44、0.88、4.02)、乳腺線維腺腫(0.88 以上)、口腔粘膜扁平上皮細胞乳頭腫(4.02)、口腔粘膜/舌扁平上皮細胞乳頭腫/癌腫(4.02)、皮膚線維腫/線維肉腫/肉腫(4.02)、甲状腺濾胞細胞腺腫/癌腫(4.02)	NTP 2012  (Belandら 2010)  [GLP]	◎  ◎  ◎		JECF A 2011b
[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：0、0.1、 0.5、2.0 mg/kg 体重 /日、雌：0、 1.0、3.0 mg/kg 体重 /日	<u>慢性毒性</u> 生存率低下(雄 2.0 mg/kg 体重/日)、体重増加抑制(雄 2.0、雌 3.0)、坐骨神経変性(雄 2.0、雌 3.0) <u>腫瘍性変化</u> 雄：甲状腺濾胞細胞腺腫及び甲状腺濾胞細胞腺腫/癌腫(2.0)、精巣鞘膜中皮腫(2.0) 雌：乳腺線維腺腫及び乳腺線維腺腫/腺癌(1.0 以上)、甲状腺濾胞細胞腺腫/癌腫(3.0)	Friedman et al. 1995	◎  ◎  ◎	Dose が振って有り、匹数が多く、差が顕著。	JECF A 2006a 、 2011b、 EPA 2010、 WHO 2011、 ATSDR 2012

試験系	投与方法	投与期間	投与量	主な所見	文献 [GLP]	判定	コメント	国際機関
[16] マウス B6C3 F1 雌雄 各群雌 雄48 匹	飲水 (グリシ ドア ミド)	2年 間	0、0.0875、 0.175、 0.35、0.70 mmol/L (雄：0、 1.21、2.68、 5.81、9.68 mg/kg 体重 /日、雌：0、 1.39、2.93、 5.72、13.13 mg/kg 体重 /日)	<u>慢性毒性</u> 生存率低下 (雄 2.68、雌 5.72 mg/kg 体重/日以上)、飲水量増加 (雌、用量依存的)、肺胞上皮過形成 (雄 9.68)、前胃上皮過形成 (雄 9.68、雌 13.13) <u>腫瘍性変化</u> 雄：ハーダー腺腫及びハーダー腺腫/癌腫 (用量依存的)、肺の肺胞/細気管支腺腫及び肺の肺胞/細気管支腺腫/癌腫 (用量依存的)、皮膚扁平上皮細胞乳頭腫 (9.68)、前胃扁平上皮細胞乳頭腫及び前胃扁平上皮細胞乳頭腫/癌腫 (9.68) 雌：ハーダー腺腫 (用量依存的)、肺の肺胞/細気管支腺腫及び肺の肺胞/気管支腺腫/癌腫 (13.13)、乳腺癌及び乳腺腺棘細胞腫 (13.13)、皮膚線維肉腫 (13.13)、前胃扁平上皮細胞乳頭腫 (13.13)	Beland 2010	◎ — —		JECF A 2011b
[17] ラット F344/ N 雌雄 各群雌 雄48 匹	飲水 (グリシ ドア ミド)	2年 間	0、0.0875、 0.175、 0.35、 0.70mmol/ L (雄：0、 0.39、0.80、 1.59、3.40 mg/kg 体重 /日、雌：0、 0.55、1.10、 2.27、4.72 mg/kg 体重 /日)	<u>慢性毒性</u> 生存率低下 (雄 0.80、雌 2.27 mg/kg 体重/日以上)、体重減少 (雄 3.40、雌 4.72) <u>腫瘍性変化</u> 雄：精巣中皮腫 (1.59 以上)、心臓悪性神経鞘腫 (3.40)、口腔扁平上皮乳頭腫及び口腔扁平上皮乳頭腫/扁平上皮癌 (3.40)、甲状腺濾胞細胞腺腫、甲状腺濾胞細胞癌及び甲状腺濾胞細胞腺腫/癌腫 (3.40)、単核細胞白血病 (用量依存的) 雌：陰核腺癌及び陰核腺腫/癌腫 (4.72)、乳腺線維腺腫及び乳腺線維腺腫/腺癌 (用量依存的)、口腔扁平上皮癌/扁平上皮乳頭腫 (4.72) 甲状腺濾胞細胞腺腫及び甲状腺濾胞細胞腺腫/癌腫 (4.72)、単核細胞白血病 (用量依存的)	Beland 2010	◎ — —		JECF A 2011b

表3 生殖・発生毒性試験

試験系	投与方法	投与期間	投与量	主な所見	文献 [GLP]	判定	コメント	国際機関
[18] マウス ddY 雄 各群9~14匹	飲水	4週間	0、0.3、0.6、0.9、1.2 mM (0、3.3、9.0、13.3、16.3 mg/kg 体重/日)	受胎率の低下及び胚吸収数の増加 (16.3 mg/kg 体重/日)、胎児数の減少 (13.3 以上)、新生児数の減少、精子数の減少及び異常精子率の増加 (16.3)	Sakamoto and Hashimoto 1986	◎ ○ ◎		JECFA 2006a、EPA 2010、IARC 1994、ARSD R 2012
[19] マウス NMRI 雄 各群10匹	飲水	2か月間	0、5、10 mg/kg 体重/日	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 (5 mg/kg 体重/日以上)、精子数の減少 (10)、精子生存率及び精子尾部の健全な細胞膜の減少 (5 以上)、精子頭部の健全な細胞膜の減少 (10)	Kermani-Alghoraisi et al. 2010	○ ○ △	2用量のみの実験	ATSD R 2012
[20] マウス C57Bl/6J 雄 各群16~22匹	強制経口	5日間	0、25 mg/kg 体重/日	肥満及び痩せマウスの受精能の低下、肥満及び痩せマウスと交配させた雌の妊娠率、着床数及び生存児率の低下、胚再吸収率の増加 (いずれも肥満マウスで顕著)	Ghanayem et al. 2010	△ △ △	1用量のみの実験	—
[21] ラット SD 雄 各群12匹	強制経口	4週間 (5回/週)	0、5、15、30 mg/kg 体重/日	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 (30 mg/kg 体重/日)、精巣、前立腺及び精囊の臓器重量の減少 (用量依存的)、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 (30)、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 (用量依存的)、FSH 及び TS 濃度の増加及び LH 濃度の減少 (用量依存的)	Ma et al. 2011	○ ○ ◎		—

試験系	投与方法	投与期間	投与量	主な所見	文献 [GLP]	判定	コメント	国際機関
[2 2] ラット SD 雄 各群 10 匹	飲水	8 週間	0、5、10 mg/kg 体重/日	体重増加抑制、精巣及び精巣上体の絶対重量の減少 (5 mg/kg 体重/日以上)、 精巣上体尾部の精子濃度の部分的な減少 (5 以上)、 ライディッチ細胞数及び TS 濃度の増加 (10)、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チ細胞の過形成、生殖細胞の減少による空胞形成 (10)	Wang H et al. 2010	△ ○ ○	2 用量のみの実験	ATSD R 2012
[2 3] ラット Long-Eva ns 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：0、50、100、 200 ppm (0、4.6、 7.9、11.9 mg/kg 体重/日)、雌：0、 25、50、100 ppm (0、5.1、8.8、14.6 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制及び飲水量減少 (雄 11.9、雌 8.8 mg/kg 体重/日以上)、 雄に投与：精子数の減少、妊娠率の低下及び着床後胚 損失率の増加 (7.9) 雌に投与：児動物の体重増加抑制 (8.8 以上)	Zenick et al. 1986	○ ○ ◎		JECE F A 2006a 、EPA 2010、 IARC 1994、 ATSD R 2012
[2 4] ラット Long-Eva ns 雄 各群 10～ 11 匹	飲水	80 日 間	0、15、30、60 ppm (0、1.5、2.8、5.8 mg/kg 体重/日)	交配を行った未投与の雌に着床前後の胚損失率の増 加 (2.8 mg/kg 体重/日以上)	Smith et al. 1986	○ ○ △	重要な知見だが、 匹数が少ない	EPA 2010、 IARC 1994、 WHO 2011、 ATSD R 2012
[2 5] 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	0、3、10、30 ppm (0、0.81、3.19、 7.22 mg/kg 体重/ 日)	<u>F0</u> ：一腹当たりの生存児数の減少 (7.22 mg/kg 体重/ 日)、前肢及び後肢握力の低下 (雄 7.22)、前肢握力の 低下 (雌 3.19 以上)、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 (7.22) <u>F1</u> ：一腹当たりの生存児数及び体重の減少 (7.22)、 前肢握力の低下 (雄 3.19 以上)	Chapi n et al. 1995	◎ ◎ ◎		JECE F A 2006a 、EPA 2010、 ATSD R 2012

試験系	投与方法	投与期間	投与量	主な所見	文献 [GLP]	判定	コメント	国際機関
[26] 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	0、0.5、2.0、5.0 mg/kg 体重/日	<b>F0</b> : 体重増加抑制 (雄 0.5 mg/kg 体重/日以上、雌 0.5 以上 (交配前)、雌 5.0 (妊娠期及び授乳期))、頭位傾斜 (雄 0.5、5.0)、後肢開脚幅の増加 (雄 0.5、5.0、雌 2.0)、着床数及び着床後胚損失率の増加 (5.0)、 <b>F1</b> : 体重増加抑制 (雌 2.0 以上 (妊娠期)、雌 5.0 (交配前及び授乳期))、頭位傾斜 (雄 5.0)、一腹当たりの生存児数の減少 (5.0)、生後4日目までの生存率の減少 (5.0)、軽度から中度の末梢神経軸索の断片化及び肥大 (雄 5.0) <b>F2</b> : 生後4日目までの生存率の減少 (5.0) 優性致死: 一腹当たりの総着床数及び生存着床胚数の減少、着床前後胚損失数の増加 (5.0)	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、 ATSD R 2012
[27] マウス CD-1 F0:雌 各群30匹	強制 経口	妊娠6 ~17 日	0、3、15、45 mg kg 体重/日	<b>F0</b> : 体重増加抑制、後肢開脚幅の増加 (45 mg/kg 体重/日) <b>F1</b> : 体重減少 (45)、過剰肋骨の発現頻度の増加 (3以上)	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、 ATSD R 2012
[28] マウス 雌 F0:各群 20~40匹	強制 経口 又は 混餌	妊娠6 日~分 娩	0、25 µg/kg 体重 /日	<b>F0</b> : 肝臓、腎臓、心筋、骨端軟骨に異常、流産率の増加 (強制経口)、 <b>F1</b> : 新生児死亡率の増加 (混餌)、胎児及び新生児総数の減少、頭殿長及び体重の低値、 脊柱後弯症、片側及び両側の前肢及び後肢の奇形、頸部短縮、尾のねじれ、頭部の皮膚出血による表面上の斑点、体幹表面上の血腫、軸性及び四肢の骨化の遅延 (14日目の胎児)、骨化中心の欠落 (混餌)	El-Say yad et al. 2011a	△ △ ×	1用量の実験。  1 dose のみで、画像も白黒で判断不可。マウスの系統が不明。	—

試験系	投与方法	投与期間	投与量	主な所見	文献 [GLP]	判定	コメント	国際機関
[29] ラット SD F0: 雌 各群 29~ 30 匹	強制 経口	妊娠 6 ~20 日	0、2.5、7.5、15 mg kg 体重/日	F0: 体重の増加抑制 (1mg/kg 体重/日) F1: 過剰肋骨の発現頻度の増加 (2.5 以上)	Field et al. 1990  [GLP]	◎ ◎ ◎		JECF A 2006a 、EPA 2010、 IARC 1994、 ATSD R 2012
[30] 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	0、25、50、100 ppm (0、3.72、 7.89、14.56 mg/kg 体重/日)	F0: 歩行異常、摂餌量及び飲水量の減少 (14.56 mg/kg 体重/日) F1: 体重減少、精子形成遅延 (14.56)	Takah ashi et al. 2009	○ ○ △	使用匹数が少ない。	JECF A 2011b、 ATSD R 2012
[31] ラット SD 雌雄 各群 4~5 匹	腹腔 内	生後 2 ~21 日 (3 回/週)	50 mg/kg 体重/日	歩行異常、体重減少、精子形成遅延		△ △ △	1 用量の実験。 使用匹数が少ない。	

表4 発達神経毒性試験

試験系	投与方法	投与期間	投与量	主な所見	文献 [GLP]	判定	コメント	国際機関
[3 2] ラット Albino F0: 雌 F1: 雌雄 F1: 各群 6 匹	強制経口	妊娠 7 日～ 分娩 (出生前) 妊娠 7 日～ 分娩後 28 日 (周産期)	0、10 mg/kg 体重 /日	<b>F0:</b> 運動失調、後肢開脚幅の増加、後肢脆弱、後肢麻痺 <b>F1:</b> 栄養失調 (周産期)、体重増加抑制、毛生、耳介の開展及び開眼の遅延、小脳でのチオバルビツール酸-反応性物質の増加及び酸化ストレスの増加に伴う還元型グルタチオン、総チオール、SOD 及びペルオキシダーゼ活性の減少、顆粒細胞層増殖の遅延、細胞移動及び細胞分化の遅延及びプルキンエ細胞消失 (出生前、周産期)、プルキンエ細胞の微小空胞化及び細胞消失 (周産期)	Allam et al. 2011	△ △ △	1 用量の実験。	—
[3 3] ラット Albino F0: 雌 F1: 雌雄 F0: 各群 20 ~40 匹	強制経口又は 混餌	妊娠 6 日～ 分娩後 4 週間	0、30 mg/kg 体重 /日	<b>F1:</b> 体重増加抑制、脳重量減少、小脳皮質表面の未熟な襞の減少、小脳の内及び外顆粒細胞層の崩壊による組織構造の変化、核溶解又は核濃縮による萎縮を伴うプルキンエ細胞数の減少、内顆粒細胞層崩壊 (混餌で顕著) プルキンエ細胞でのヘテロクロマチンの凝集を伴う核の萎縮、核溶解及び核クロマチンの変性を伴う核膜の破壊、細胞小器官での構造及び分布の異常、粗面小胞体の崩壊、ポリリボゾームの正常配列の欠如、ミトコンドリアの膨張及び欠如、ルジ装置の伸張及び肥大、腓腹筋での筋原線維の変性 (混餌で顕著)	El-Sayyad et al. 2011b	△ △ △	1 用量の実験。  論文の画像が判別しづらい。	—
[3 4] 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	0、0.1、0.3、 1.0、5.0 mg/kg 体重 /日	<b>F1:</b> 食物強化刺激の獲得数の減少及び反応率の低下 (5.0 mg/kg 体重/日)	Garey and Paule 2007	○ ○ ○		JECF A 2011b、EPA 2010、ATSD R 2012

試験系	投与方法	投与期間	投与量	主な所見	文献 [GLP]	判定	コメント	国際機関
[35] 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	0、0.1、0.3、1.0、5.0 mg/kg 体重/日	F1:課題完了率及び反応率の低下 (5.0 mg/kg 体重/日)	Garey and Paule 2010	△ ○ ○		ATSD R 2012
[36] ラット F344 F0:雌 F1:雌雄 F1:各群5～10匹	強制経口	F0:妊娠7日～分娩 F1:生後1～22日	0、0.5、1.0、2.5、5、10 mg/kg 体重/日	F1:体重増加抑制 (1.0 mg/kg 体重/日以上)、耳介の開展の遅延、負の走地性の低下 (10)、ローターロードで落下までの時間の減少 (用量依存的)	Garey et al. 2005	○ ○ ◎		ATSD R 2012
[37] 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	0、0.1、0.3、1.0、5.0mg/kg 体重/日	F1:体重増加抑制 (雄 5.0 mg/kg 体重/日)、オープンフィールドでの活動性 30～49%低下 (5.0)	Ferguson et al. 2010  [GLP]	○ ○ ◎		ATSD R 2012
[38] 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	0、5、10、15、20 mg/kg 体重/日	F0:体重増加抑制 (10 mg/kg 体重/日以上)、後肢開脚幅の増加 (15以上) F1:授乳期の死亡率増加 (15以上)、体重増加抑制 (離乳前、雌、5以上、離乳前雄、10以上、離乳後、雄、15)、雄 15 (離乳後)、自発運動活性の低下 (生後 21 日目の雌、15) 及び聴覚驚愕反応の低下 (15 (離乳後))	Wise et al. 1995	○ ○ ◎		JECAF 2006a、EPA 2010、ATSD R 2012

試験系	投与方法	投与期間	投与量	主な所見	文献 [GLP]	判定	コメント	国際機関
[39] 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	0、50、100、 200 ppm (0、9.9、 16.7、22.2 mg/kg 体重 /日)	<u>F0</u> : 飲水量の減少 (22.2 mg/kg 体重/日)、摂餌量の減少 (用量依存的)、体重増加抑制 (16.7 以上) <u>F1</u> : 体重減少 (雄 9.9 以上、雌 16.7 以上)、小脳での外顆粒細胞層の増加 (22.2)、肝臓及び脾臓の髄外造血の減少 (雄 16.7 以上、雌 22.2)、精子形成の遅れ (雄 16.7 以上)、坐骨神経の密度及び 3µm 未満の有髓神経の増加 (雄 22.2)	Takahashi et al. 2008	○ ○ △	使用匹数少なめ	—
[40] 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	0、25、50、 100 ppm (0、3.72、 7.89、14.56 mg/kg 体重 /日)	<u>F0</u> : 歩行異常、体重減少 (14.56 mg/kg 体重/日)、三叉神経での神経節細胞の中心性染色質溶解 (7.89 以上)、坐骨神経の軸索変性及び直径 3µm 未満の有髓神経の増加 (14.56)、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 (14.56) <u>F1</u> : 体重減少 (14.56)	Takahashi et al. 2009	○ ○ ◎		JECFA 2011b、ATSDR 2012
[41] ラット SD 雌雄 各群 4～5匹	腹腔内	生後 2～21 日 (3回/週)	50 mg/kg 体重/日	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溶解、坐骨神経の軸索変性及び直径 3µm 未満の有髓神経の増加		△ △ △	1 用量のみ 使用匹数少なめ	

試験系	投与方法	投与期間	投与量	主な所見	文献 [GLP]	判定	コメント	国際機関
[4 2] 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	0、4、20、 100 ppm	F1: 体重及び脳の絶対重量の減少 (100 ppm)、海馬の歯状回門でリーリン陽性細胞 NeuN 陽性細胞の密度が増加 (100 (生後 21 日))、NeuN 陽性細胞の密度が増加 (20 以上 (生後 77 日目)) SGZ で PCNA 陽性細胞が減少 (20 以上 (生後 21 日))、SGZ で、ダブルコルチン及びジヒドロピリミジナーゼ様 3 タンパク質陽性細胞が減少 (100 (生後 21 日))	Ogawa B et al. 2012	△ ○ ◎		—
[4 3] ラット SD 雌雄 各群 12 匹	腹腔内	生後 4~21 日 (3回/週)	0、50 mg/kg 体重 /日	体重及び脳の絶対重量の減少、海馬の歯状回門でリーリン陽性細胞 NeuN 陽性細胞の密度が増加 (生後 21 日)、NeuN 陽性細胞の密度が増加 (生後 77 日)、SGZ で PCNA 陽性細胞が減少 (生後 21 日)		△ △ △	上の試験の陽性対照として用いた。1 用量のみの腹腔内投与。	
[4 4] 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	0、25、50、 100 ppm (0、3.72、 7.89、14.56 mg/kg 体重 /日)	F0: 体重増加抑制、歩行障害 (14.56 mg/kg 体重/日)、摂餌量及び飲水量の減少 (14.56) F1: 体重減少 (14.56)、海馬の歯状回門でリーリン陽性細胞の密度の増加 (雄 7.89 以上、雌 14.56)、グルタミン酸デカルボキシラーゼ 67 陽性細胞の密度の増加 (雄 7.89 以上)、カルビジン D28K 陽性細胞の増加 (雄 3.72 のみ)、SGZ でアポトーシス小体の減少 (雄 14.56)、PCNA の減少 (3.72 以上)	Ogawa B et al. 2011	○ ○ ◎		ATSD R 2012
[4 5] ラット SD 雌雄 雄 4 匹、雌 5 匹	腹腔内	生後 2~21 日 (3回/週)	0、50 mg/kg 体 重/日	歩行異常、体重減少、海馬の歯状回門でリーリン陽性細胞の密度の増加 (雌)、グルタミン酸デカルボキシラーゼ 67 陽性細胞の密度の増加 (雄)、SGZ でアポトーシス小体の減少		△ △ △	上の試験の陽性対照として用いた。1 用量のみの腹腔内投与。 1 用量のみ	ATSD R 2012

試験系	投与方法	投与期間	投与量	主な所見	文献 [GLP]	判定	コメント	国際機 関
[46] ラット Wistar outbred 雄 各群 18 匹	強制経 口	生後 21～ 46 日	0、30 mg/kg 体 重/日	体重増加抑制、後肢開脚幅の増加、後肢握力の低下、 自発運動の低下、Mylpf 遺伝子、オピオイド受容体 遺伝子 Oprk 1、核受容体遺伝子 Nr4a2 発現抑制	Seale et al. 2012	△  △  △	1 用量のみ	—

### 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