

実験動物等の毒性試験の概要(投与量ごと)

亜急性毒性試験(◎◎◎)

資料3の[1] 資料2のa. 13週間亜急性毒性試験(マウス) NTP 2012 文献③No.25 603ページ～

飲水投与群 mmol/L(mg/kg体重/日)	雄	雌
3.52(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、精巢の胚上皮細胞の欠如	体重増加抑制、脳絶対重量減少、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、卵巣の黄体欠如
1.4(雄32.8、雌31.4)	体重増加抑制、肝臓相対重量減少	
0.70(雄13.3、雌16.4)	体重増加抑制	
0.35(雄6.9、雌7.8)		
0.14(雄3.5、雌3.5)	体重増加抑制	

[2] b. 13週間亜急性毒性試験(マウス) NTP 2012 文献③No.25 603ページ～

混餌投与群 mg/kg(mg/kg体重/日)	雄	雌
370(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、精巢の胚上皮細胞の欠如及び精巢上体の精子減少	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、卵巣の黄体欠如
185(雄32.1、雌35.1)	死亡発現	
74(雄12.0、雌13.9)		
37(雄6.6、雌7.5)		
18.5(雄3.3、雌3.7)		

[6] f. 13週間亜急性毒性試験(ラット) NTP 2012 文献③No.25 603ページ～

飲水投与群 mmol/L(mg/kg体重/日)	雄	雌
3.52(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、精巢及び精巢上体変性	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、黄体の欠如、子宮内膜の変化
1.41(雄8.6、雌12.3)	精巢及び精巢上体変性	体重増加抑制、後肢麻痺
0.70(雄4.5、雌6.0)	精巢及び精巢上体変性	
0.35(雄2.1、雌2.7)		
0.14(雄0.8、雌1.1)		

混餌投与群 mg/kg(mg/kg体重/日)	雄	雌
185(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、脾臓での色素沈着、精巣及び精巣上体剥離・変性	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
74(雄5.5、雌6.6)	精巣及び精巣上体剥離・変性	
37(雄2.8、雌3.2)	精巣及び精巣上体剥離・変性	
18.5(雄1.4、雌1.6)	精巣及び精巣上体剥離・変性	
7.4(雄0.5、雌0.6)	精巣及び精巣上体剥離・変性	

亜急性毒性試験(◎◎)

[4] d. 4週間亜急性毒性試験(ラット)

Takahashi et al. 2011 文献④No.121 1149ページ

飲水投与群 ppm(3週齢、7週齢mg/kg 体重/日)	雄	
	3週齢	7週齢
200(26.37、19.07)	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	飲水量減少、精巣上体絶対重量減少、歩行異常、神経毒性
100(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
50(8.27、6.26)		

[5] e. 12週間亜急性毒性試験(ラット)

Takami et al. 2012 文献④No.122 1161ページ

飲水投与群 mg/kg体重/日	雄	雌
	40(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
20(雄2.1、雌2.5)		体重増加抑制
10(雄1.0、雌1.2)		

亜急性毒性試験(○△)

[3] c. 14日間亜急性毒性試験(ラット)

Takahashi et al. 2011 文献No.121 1149ページ

飲水投与群 mg/kg体重/日	雄
50	血清ホルモンへの影響、精巣の変化、ライディッヒ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
10	血清ホルモンへの影響
2.5	

[8] h. 90日間亜急性毒性試験(ラット)

Burek et al. 1980 文献④No.21 173ページ

飲水投与群 mg/kg体重/日	雄	雌
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、坐骨神経のミエリン軸索変性、軸索欠損、坐骨神経のミエリン軸索変性、軸索欠損、軸索鞘の陥入	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
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、坐骨神経のミエリン軸索変性、軸索欠損、軸索鞘の陥入	
1	坐骨神経のミエリン軸索変性、軸索欠損、軸索鞘の陥入	
0.2		
0.05		

[9] i. 13週間亜急性毒性試験(ハムスター)

Imai and Kitahashi 2012 文献④No.63 619ページ

飲水投与群 mg/kg体重/日	雄	雌
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
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、坐骨神経の軸索/ミエリンの変性

[10] a. 13週間亜急性毒性試験(マウス)【グリシドアミド】

Beland 2010(JECFA 2011b)

文献③No.22 431ページ

飲水投与群 mmol/L(mg/kg体重/日)	雄	雌
3.52(雄81.5、雌96.5)	体重増加抑制、後肢麻痺、脊髄変性、膀胱拡張	体重増加抑制
1.41(雄36.0、雌45.3)		
0.7(雄19.2、雌20.1)		
0.35(雄9.1、雌10.8)		
0.14(雄3.2、雌4.1)		

[11] b. 13週間亜急性毒性試験(ラット)【グリシドアミド】

Beland 2010(JECFA 2011b)
文献③No22 431ページ

飲水投与群 mmol/L(mg/kg体重/日)	雄	雌
3.52(雄26.9、雌33.8)	体重増加抑制、後肢麻痺、脊髄変性、膀胱 拡張	体重増加抑制
1.41(雄10.1、雌13.5)		
0.7(雄5.0、雌6.6)		
0.35(雄2.4、雌3.4)		
0.14(雄1.0、雌1.3)		

慢性毒性試験及び発がん性試験(◎◎◎)

[12] a. 2年間慢性毒性及び発がん性試験(マウス)

NTP 2012

下線は慢性毒性影響

文献③No.25 603ページ～

飲水投与群 mM/L(mg/kg体重/日)	雄	雌
0.7(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、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/癌腫、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	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、 <u>卵巣のう腫</u> 、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、 <u>良性卵巣顆粒膜細胞腫瘍</u>
0.35(雄4.11、雌4.65)	包皮腺炎症、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/癌腫	生存率の低下、白内障、脾臓造血細胞増殖、 <u>卵巣脳</u> のう腫、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
0.175(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/癌腫	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
0.0875(雄1.04、雌1.10)	ハーダー腺腫/腺癌	卵巣のう腫、ハーダー腺腫

[14] c. 2年間慢性毒性及び発がん性試験(ラット)

NTP 2012 文献③No.25 603ページ～

飲水投与群 mM/L(mg/kg体重/日)	雄	雌
0.7(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、精巢上体悪性中皮腫及び精巢上体/精巢悪性中皮腫、心臓悪性神経鞘腫、膵島腺腫及び膵島腺腫/癌腫、甲状腺濾胞細胞癌及び甲状腺濾胞細胞腺腫/癌腫	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、脾臓造血細胞増殖、 <u>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、骨髄過形成及び卵巣の萎縮</u> 、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/癌腫、皮膚線維腫/線維肉腫/肉腫、甲状腺濾胞細胞腺腫/癌腫
0.35(雄1.32、雌1.84)	包皮腺拡張症	生存率の低下、網膜変性、骨髄過形成及び <u>卵巣の萎縮</u> 、乳腺線維腺腫
0.175(雄0.66、雌0.88)	包皮腺拡張症	生存率の低下、陰核腺癌、乳腺線維腺腫
0.0875(雄0.33、雌0.44)		陰核腺癌

[15] d. 106週間慢性毒性及び発がん性試験(ラット) Friedman et al. 1995文献④No.46 477ページ

飲水投与群 mg/kg体重/日	雄	雌
雄2.0、雌3.0	生存率低下、体重増加抑制、坐骨神経変性、甲状腺濾胞細胞腺腫及び甲状腺濾胞細胞腺腫/癌腫、精巢鞘膜中皮腫	体重増加抑制、坐骨神経変性、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/癌腫
雄0.5、雌1.0		乳腺線維腺腫及び乳腺線維腺腫/腺癌
雄0.1		

慢性毒性試験及び発がん性試験(○△)

[13] b. 2年間慢性毒性及び発がん性試験(ラット)

Johnson et al. 1986
文献④No.66 647ページ

下線は慢性毒性影響

飲水投与群 mg/kg体重/日	雄	雌
2	生存率低下、神経線維の局所的腫脹、脛骨神経変性、甲状腺濾胞細胞腺腫、良性副腎褐色細胞腫	生存率低下、神経線維の局所的腫脹、脛骨神経変性、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/癌腫、口腔扁平上皮乳頭腫、子宮腺癌、良性陰核腺腫、下垂体腺腫
0.5	精巣鞘膜中皮腫	
0.1		
0.01		

[16] a. 2年間慢性毒性及び発がん性試験(マウス)

Beland 2010(JECFA 2011b)

【グリシドアミド】

文献③No22 431ページ

飲水投与群 mmol/L(mg/kg体重/日)	雄	雌
0.7(雄9.68、雌13.13)	生存率低下、肺胞上皮過形成、前胃上皮過形成、皮膚扁平上皮細胞乳頭腫、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、ハーダー腺腫及びハーダー腺腫/癌腫、肺の肺胞/細気管支腺腫及び肺の肺胞/細気管支腺腫/癌腫	生存率低下、前胃上皮過形成、肺の肺胞/細気管支腺腫及び肺の肺胞/気管支腺腫/癌腫、乳腺癌及び乳腺腺棘細胞腫、皮膚線維肉腫、前胃扁平上皮細胞乳頭腫、飲水量増加、ハーダー腺腫
0.35(雄5.81、雌5.72)	生存率低下、ハーダー腺腫及びハーダー腺腫/癌腫、肺の肺胞/細気管支腺腫及び肺の肺胞/細気管支腺腫/癌腫	生存率低下、ハーダー腺腫
0.175(雄2.68、雌2.93)	生存率低下、ハーダー腺腫及びハーダー腺腫/癌腫、肺の肺胞/細気管支腺腫及び肺の肺胞/細気管支腺腫/癌腫	ハーダー腺腫
0.0875(雄1.21、雌1.39)	ハーダー腺腫及びハーダー腺腫/癌腫、肺の肺胞/細気管支腺腫及び肺の肺胞/細気管支腺腫/癌腫	ハーダー腺腫

[17] b. 2年間慢性毒性及び発がん性試験(ラット)

Beland 2010(JECFA 2011b)

【グリシドアミド】

文献③No22 431ページ

飲水投与群 mmol/L(mg/kg体重/日)	雄	雌
0.7(雄3.4、雌4.72)	生存率低下、体重減少、精巣中皮腫、心臓悪性神経鞘腫、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、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、単核細胞白血病	生存率低下、体重減少、陰核腺癌及び陰核腺腫/癌腫、口腔扁平上皮癌/扁平上皮乳頭腫、甲状腺濾胞細胞腺腫及び甲状腺濾胞細胞腺腫/癌腫、乳腺線維腺腫及び乳腺線維腺腫/腺癌、単核細胞白血病
0.35(雄1.59、雌2.27)	生存率低下、精巣中皮腫	生存率低下
0.175(雄0.8、雌1.1)	生存率低下	
0.0875(雄0.39、雌0.55)		

生殖・発生毒性試験(◎◎◎)

[25] ⑧2世代生殖・発生毒性試験(マウス)

Chapin et al. 1995 文献④No.25 281ページ

飲水投与群 ppm(mg/kg体重/日)	雄		雌	
	FO	F1	FO	F1
30(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
10(3.19)		前肢握力の低下	前肢握力の低下	
3(0.81)				

[26] ⑨2世代生殖・発生毒性試験(ラット)

Tyl et al. 2000a 文献④No.127 1207ページ

飲水投与群 mg/kg体重/日	雄		雌	
	FO	F1、F2	FO	F1、F2
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肥大(F1)	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)(F1)、一腹当たりの生存児数の減少(F1)、生後4日目までの生存率の減少(F1)、生後4日目までの生存率の減少(F2)、一腹当たりの総着床数及び生存着床胚数の減少(F2)、着床前後胚損失数の増加(F2)
2			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)	
0.5	頭位傾斜、後肢開脚幅の増加		体重増加抑制(交配前)	

[29] ⑫発生毒性試験(ラット)

Field et al. 1990 文献④No.45 465ページ

強制経口投与群 mg/kg体重/日	雄		雌	
	FO	F1	FO	F1
15			体重の増加抑制	過剰肋骨の発現頻度の増加
7.5				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

生殖・発生毒性試験(◎◎)

[18] ①生殖毒性試験(マウス)

Sakamoto and Hashimoto 1986 文献④No.102 975ページ

飲水投与群 mM(mg/kg体重/日)	雄
1.2(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
0.9(13.3)	胎児数の減少
0.6(9.0)	
0.3(3.3)	

[21] ④生殖毒性試験(ラット)

Ma et al. 2011 文献④No.81 781ページ

飲水投与群 mg/kg体重/日	雄
30	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
15	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	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

[23] ⑦生殖毒性試験(ラット)

Zenick et al. 1986 文献④No.142 1469ページ

飲水投与群 ppm(mg/kg体重/日)	雄	雌
200(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
100(雄7.9、雌8.8)	精子数の減少、妊娠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
50(雄4.6、雌5.1)		

[27] ⑩発生毒性試験(マウス)

Field et al. 1990 文献④No.45 465ページ

強制経口投与群 mg/kg体重/日	雌	
	FO	F1
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
15		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

生殖・発生毒性試験(○△)

[19] ②生殖毒性試験(マウス) Kermani-Alghoraishi et al. 2010 文献④No.70 685ページ

飲水投与群 mg/kg体重/日	雄
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健全な細胞膜の減少、精子頭部の健全な細胞膜の減少
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健全な細胞膜の減少

[22] ⑤生殖毒性試験(ラット) Wang H et al. 2010 文献④No.132 1281ページ

飲水投与群 mg/kg体重/日	雄
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、ライディッチ細胞数及びTS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チ細胞の過形成、生殖細胞の減少による空胞形成
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

[24] ⑦生殖毒性試験(ラット) Smith et al. 1986 文献④No.111 1039ページ

飲水投与群 ppm(mg/kg体重/日)	雄
60(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
30(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
10(1.5)	

[30] ⑬発生毒性試験(ラット) Takahashi et al. 2009 文献④No.120 1139ページ

飲水投与群 ppm(mg/kg体重/日)	雄		雌	
	FO	F1	FO	F1
100(14.56)		体重減少、精子形成遅延	歩行異常、摂餌量及び飲水量の減少	
50(7.89)				
25(3.72)				

発達神経毒性試験(◎◎)

[34] ③発達神経毒性試験(ラット)

Garey and Paule 2007 文献④No.51 531ページ

飲水投与群 ppm(mg/kg体重/日)	雄		雌	
		F1	FO	F1
5		食物強化刺激の獲得数の減少及び反応率の低下		食物強化刺激の獲得数の減少及び反応率の低下
1				
0.3				
0.1				

[36] ④発達神経毒性試験(ラット)

Garey et al. 2005 文献④No.50 519ページ

強制経口投与群 mg/kg体重/日	雄		雌	
		F1	FO	F1
10		体重増加抑制、耳介の開展の遅延、負の走地性の低下		体重増加抑制、耳介の開展の遅延、負の走地性の低下
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				

[37] ④発達神経毒性試験(ラット)

Ferguson et al. 2010 文献④No.44 455ページ

強制経口投与群 mg/kg体重/日	雄		雌	
		F1	FO	F1
5		体重増加抑制、オープンフィールドでの活動性低下		体重増加抑制、オープンフィールドでの活動性低下
1				
0.3				
0.1				

[38] ⑤発達神経毒性(ラット)

Wise et al. 1995 文献④No.135 1307ページ

強制経口投与群 mg/kg体重/日	雄		雌	
		F1	FO	F1
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)
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				体重増加抑制(離乳前)

[40] ⑥発達神経毒性試験(ラット)

Takahashi et al. 2009 文献④No.120 1139ページ

飲水投与群 ppm(mg/kg体重/日)	雄		雌	
		F1	FO	F1
100(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溶解、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
50(7.89)			三叉神経での神経節細胞の中心性染色質溶解	
20(3.72)				

[44] ⑧発達神経毒性試験(ラット)

Ogawa B et al. 2011 文献④No.93 885ページ

飲水投与群 ppm(mg/kg体重/日)	雄		雌	
		F1	FO	F1
100(14.56)		海馬の歯状回門でリーリン陽性細胞の密度の増加、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、SGZでアポトーシス小体の減少、体重減少	体重増加抑制、歩行障害、摂餌量及び飲水量の減少	海馬の歯状回門でリーリン陽性細胞の密度の増加、体重減少
50(7.89)		海馬の歯状回門でリーリン陽性細胞の密度の増加、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		
25(3.72)		カルビジンD28K陽性細胞の増加、PCNAの減少		

発達神経毒性試験(○△)

[35] ③発達神経毒性試験(ラット)

Garey and Paule 2010 文献④No.52 537ページ

飲水投与群 ppm(mg/kg体重/日)	雄		雌	
	FO	F1	FO	F1
5		課題完了率及び反応率の低下		課題完了率及び反応率の低下
1				
0.3				
0.1				

[39] ⑥発達神経毒性試験(ラット)

Takahashi et al. 2008 文献④No.119 1125ページ

飲水投与群 ppm(mg/kg体重/日)	雄		雌	
	FO	F1	FO	F1
200(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の増加		体重減少、肝臓及び脾臓の髄外造血の減少、小脳での外顆粒細胞層の増加
100(16.7)	体重増加抑制	体重減少、肝臓及び脾臓の髄外造血の減少、精子形成の遅れ		体重減少
50(9.9)		体重減少		

[42] ⑦発達神経毒性試験(ラット)

Ogawa B et al. 2012 文献④No.94 893ページ

飲水投与群 ppm	雄	
	FO	F1
100		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日目)SGZでPCNA陽性細胞が減少(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(生後21日)
20		NeuN陽性細胞の密度が増加(生後77日目)SGZでPCNA陽性細胞が減少(生後21日)
4		