

実験動物の毒性試験のまとめ (NOAEL 等を記載)

表 1 慢性毒性及び発がん性試験 (慢性毒性所見)

動物種 / 系統	性別・動物数 / 群	投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL(N) 又は LOAEL(L) (mg/kg 体重/日)	エンドポイント	文献	判定	国際機関
[12-1] B6C3F1 マウス	雌雄各 48	2 年間	飲水	雄 : 0, 1.04, 2.20, 4.11, 8.93 雌 : 0, 1.10, 2.23, 4.65, 9.96	2.20 (N)	・包皮腺炎 (雄)	NTP 2012	◎ ◎ ◎	JECFA 2011b (Beland et al.2010 として引用)
[13-1] F344 ラット	雌雄各 90	2 年間	飲水	0, 0.01, 0.1, 0.5, 2.0	0.5 (N)	・生存率低下 ・体重低値 ・脛骨神経変性 ・口腔粘膜上皮過形成	Johnson et al. 1986	○ ◎ ○	JECFA 2006a、 2011b、 EPA 2010、IARC 1994、WHO 2011、 ATSDR 2012
[14-1] F344 ラット	雄 75~102 雌 50~100	106~108 週間	飲水	雄 : 0, 0.1, 0.5, 2.0 雌 : 0, 1.0, 3.0	0.5 (N)	・生存率低下 ・体重増加抑制	Friedman et al. 1995	◎ ◎ ◎	JECFA 2006a、 2011b、 EPA 2010、WHO 2011、ATSDR 2012
[15-1] F344/N ラット	雌雄各 48	2 年間	飲水	雄 : 0, 0.33, 0.66, 1.32, 2.71 雌 : 0, 0.44, 0.88, 1.84, 4.02	<u>0.33 (N)</u>	・包皮腺の腺管拡張 (雄)	NTP 2012	◎ ◎ ◎	JECFA 2011b (Beland et al.2010 として引用)

表2 生殖・発生毒性試験

動物種/ 系統	性別・動物数 /群	投与期間	投与 方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL 又 は LOAEL (mg/kg 体重/日)	エンドポイント	文献	判 定	国際機関
[18] ddY マ ウス	雄 9~14	4 週間	飲水	0、3.3、9.0、13.3、 16.3	9.0 (N)	・胎児数の減少	Sakam oto and Hashim oto 1986	◎ ○ ◎	JECFA 2006a、 EPA 2010、IARC 1994、ARSDR 2012
[19] NMRI マウス	雄 10 (8~10 週 齢)	2 か月間	飲水	0、5、10	5 (L)	・精子の前進性運動率（高速及 び低速）の減少 ・非前進性運動率の増加 ・精子生存率の低下（精子尾部 の細胞膜機能の停止）	Kerma ni-Algh oraishi et al. 2010	○ ○ ○	ATSDR 2012
[20] SD ラッ ト	雄 12 (3 週齢)	4 週間（5 回/週）	強制 経口	0、5、15、30 (週 7 日換算：0、 3.6、10.7、 21.4)	5 (L)	・精巣及び前立腺の臓器指標 (organ index) の減少 ・精子運動能及び精子生存率の 減少 ・異常精子数の増加 ・テストステロン濃度の増加 ・黄体形成ホルモン濃度の減少	Ma et al. 2011	○ ○ ◎	—
[21] SD ラッ ト	雄 10 (生後 21 日)	8 週間	飲水	0、5、10	5 (L)	・体重増加抑制 ・精巣上体尾部の精子濃度の減少	Wang H et al. 2010	△ ○ ○	ATSDR 2012
[22] Long-E vans ラット	雌雄各 15 (雄：70 日 齢 雌：80~ 90 日齢)	雄：10 週間 雌：授乳期まで	飲水	雄：0、4.6、7.9、 11.9 雌：0、5.1、8.8、 14.6	5.1 (L)	・児動物の体重増加抑制（一過 性）（雌）	Zenick et al. 1986	○ ○ ◎	JECFA 2006a、 EPA 2010、IARC 1994、ATSDR 2012

動物種/ 系統	性別・動物数 /群	投与期間	投与 方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL 又 は LOAEL (mg/kg 体重/日)	エンドポイント	文献	判 定	国際機関
[23] Long-E vans ラット	雄 10～11	80 日間	飲水	0、1.5、2.8、5.8	1.5 (N)	・交配を行った未投与の雌に着床後の胚損失率の増加	Smith et al. 1986	○ ○ ○	EPA 2010、IARC 1994、WHO 2011、ATSDR 2012
[24] CD-1 マウス	F0 : 雌雄各 20 F1 : 雌雄 (2 /腹)	F0 : 98 日間、その後雌は分娩まで F1 : 離乳後から 74 日まで	飲水	F0:0、0.81、3.19、7.22 F1 : 0、0.86、2.9、7.7	F0 : 0.81 (N) F1 : 0.86 (N)	F0 : 前肢握力の低下 (雌) F1 : 前肢握力の低下 (雄)	Chapin et al. 1995	◎ ◎ ◎	JECFA 2006a、EPA 2010、ATSDR 2012
[25] F344 ラット	F0 : 雌雄各 30 F1 : 雌雄各 30	F0 : (交配前 10 週間から) 雄 : 交配後 64 日まで 雌 : 分娩後、授乳 1 週間 F1 : 交配前 11 週間	飲水	0、0.5、2.0、5.0	F0 : 0.5 (L) F1 : 0.5 (N)	F0 : 体重増加抑制 F1 : 摂餌量減少 (雄)、 妊娠期の体重増加抑制及び 飲水量減少 (雌)	Tyl et al. 2000a	◎ ◎ ◎	JECFA 2006a、2011b、EPA 2010、WHO 2011、ATSDR 2012
[26] CD-1 マウス	F0 : 雌 30	妊娠 6～17 日	強制 経口	0、3、15、45	F0 : 15 (N) F1 : 15 (N)	F0 : 体重増加抑制、 妊娠子宮重量の減少、 後肢開脚幅の増加 F1 : 一腹当たりの平均胎児体重 低値、 過剰肋骨の発現頻度の増加	Field et al. 1990	◎ ◎ ○	JECFA 2006a、EPA 2010、IARC 1994、ATSDR 2012
[27] SD ラット	F0 : 雌 29～30	妊娠 6～20 日	強制 経口	0、2.5、7.5、15	F0 : 7.5 (N) F1 : 15 (N)	F0 : 体重の増加抑制 F1 : 毒性所見なし	Field et al. 1990	◎ ◎ ◎	JECFA 2006a、EPA 2010、IARC 1994、ATSDR 2012

表3 発達神経毒性試験

動物種 / 系統	性別・動物数 / 群	投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL 又は LOAEL (mg/kg 体重/日)	エンドポイント	文献	判定	国際機関
[29] F344 ラット	F0 : 雌 (匹数不明) F1 : 雌雄 (4 /腹)	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	F0 : 強制経口 F1 : 離乳前は強制経口、離乳後は飲水	0、0.1、0.3、1.0、5.0	1.0 (N)	F1: 食物強化刺激の獲得数の減少及び反応率の低下	Garey and Paule 2007	○ ○ ○	JECFA 2011b、 EPA 2010、 ATSDR 2012
[30] F344 ラット	F0 : 雌 (匹数不明) F1 : 雌雄 (4 /腹)	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	F0 : 強制経口 F1 : 離乳前は強制経口、離乳後は飲水	0、0.1、0.3、1.0、5.0	1.0 (N)	F1: 課題完了率及び反応率の低下	Garey and Paule 2010	○ ○ ○	ATSDR 2012
[31] F344 ラット	F0 : 雌 88 F1 : 雌雄 5～10	F0 : 妊娠 7 日～分娩 F1 : 生後 1～22 日	強制経口	0、0.5、1.0、2.5、5、10	F0 : 10.0 (N) F1 : 0.5 (N)	F0 : 毒性所見なし F1 : 体重低値	Garey et al. 2005	○ ○ ◎	ATSDR 2012
[32] F344 ラット	F0 : 雌 48～58 F1 : 雌雄 (7 /腹)	F0 : 妊娠 6 日～分娩 F1 : 生後 1～21 日	強制経口	0、0.1、0.3、1.0、5.0	F0 : 5.0 (N) F1 : 1.0 (N)	F0 : 毒性所見なし F1: オープンフィールドでの活動性低下	Ferguson et al. 2010	○ ○ ◎	ATSDR 2012
[33] SD ラット	F0 : 雌 12	妊娠 6 日～分娩後 10 日	強制経口	0、5、10、15、20	F0 : 5 (N) F1 : 5 (L)	F0 : 体重増加抑制 F1: 離乳前の体重増加抑制 (雌)	Wise et al. 1995	○ ○ ◎	JECFA 2006a、 EPA 2010、 ATSDR 2012

動物種 / 系統	性別・動物数 / 群	投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL 又は LOAEL (mg/kg 体重/日)	エンドポイント	文献	判定	国際機関
[34] SD ラット	F0 : 雌 3	妊娠 10 日～分娩後 21 日	飲水	0、9.9、16.7、22.2	F0 : 9.9 (L) F1 : 9.9 (L)	F0 : 三叉神経での神経節細胞の中心性染色質融解 F1 : 体重低値 (雄)	Takahashi et al. 2008	○ ○ △	—
[35] SD ラット	F0 : 雌 4	妊娠 6～分娩後 21 日	飲水	0、3.72、7.89、14.56	F0 : 3.72 (N) F1 : 7.89 (N)	F0 : 三叉神経での神経節細胞の中心性染色質溶解 F1 : 体重低値	Takahashi et al. 2009	○ ○ ◎	JECFA 2011b、 ATSDR 2012
[36] SD ラット	F0 : 雌 6	妊娠 10 日～分娩後 21 日	飲水	0、4、20、100 ppm	F0 : 100 ppm (N) F1 : 4 ppm (N)	F0 : 毒性所見なし F1 : NeuN 陽性細胞の密度が増加 (生後 77 日目) (雄) 顆粒細胞層下帯で PCNA 陽性増殖細胞が減少 (生後 21 日) (雄)	Ogawa B et al. 2012	△ ○ ◎	—
[37] SD ラット	F0 : 雌 4	妊娠 6 日～分娩後 21 日	飲水	0、3.72、7.89、14.56	F0 : 7.89 (N) F1 : 3.72 (L)	F0 : 歩行障害 F1 : PCNA 陽性増殖細胞の減少 (雄)	Ogawa B et al. 2011	○ ○ ◎	ATSDR 2012

表 4 亜急性毒性試験

動物種 / 系統	性別・動物数 / 群	投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL 又は LOAEL (mg/kg 体重/日)	エンドポイント	文献	判定	国際機関
[1] B6C3F1 マウス	雌雄各 8	13 週間	飲水	雄 : 0、3.2、6.9、13.3、32.8、70.0 雌 : 0、3.5、7.8、16.4、31.4、83.1	6.9 (N)	・体重低値 (雄)	NTP 2012	◎ ◎ ◎	—
[2] B6C3F1 マウス	雌雄各 8	13 週間	混餌	雄 : 0、3.3、6.6、12.0、32.1、59.4 雌 : 0、3.7、7.5、13.9、35.1、64.0	32.1 (N)	・体重増加抑制及び体重低値 ・脳及び肝臓絶対重量減少 ・後肢麻痺 ・膀胱の拡張 ・末梢神経軸索変性 ・骨格筋萎縮 ・精巢の精上皮細胞の脱落 (雄)	NTP 2012	◎ ◎ ◎	—
[3] F344 ラ ット	雄 10	14 日間	飲水	0、2.5、10、50	2.5 (N)	・黄体形成ホルモンの増加 ・テストステロンの減少	Camacho et al. 2012	△ ○ ○	—
[4] SD ラッ ト	雄 10 (3 週齢及び 7 週齢)	4 週間	飲水	3 週齢 : 0、8.27、15.73、26.37 7 週齢 : 0、6.26、12.63、19.07	8.27 (L)	・精巣毒性 (伸長精細胞の欠損 又は減少、精細管萎縮) (3 週齢)	Takahashi et al. 2011	○ ○ ○	—
[5] F344 ラ ット	F0 : 雌 3 F1 : 雄 7~13 雌 11~17	F0 : 分娩後から 3 週間 F1 : 離乳後から 9 週間	飲水	雄 : 0、1.0、2.1、4.4 雌 : 0、1.2、2.5、4.9	1.2 (N)	・心臓絶対重量減少 (雌)	Takami et al. 2012	○ ○ ◎	—

動物種 / 系統	性別・動物数 / 群	投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL 又は LOAEL (mg/kg 体重/日)	エンドポイント	文献	判定	国際機関
[6] F344/N ラット	雌雄各 8	13 週間	飲水	雄 : 0、0.8、2.1、4.5、8.6、22.3 雌 : 0、1.1、2.7、6.0、12.3、26.3	2.1 (N)	・精巣精上皮変性 (雄)	NTP 2012	◎ ◎ ◎	—
[7] F344/N ラット	雌雄各 8	13 週間	混餌	雄 : 0、0.5、1.4、2.8、5.5、14.2 雌 : 0、0.6、1.6、3.2、6.6、17.9	1.4 (N)	・精巣精上皮変性 (雄)	NTP 2012	◎ ◎ ◎	—
[8] F344 ラ ット	雄 : 対照群 26 投与群 23~29 雌 10	90 日間	飲水	0、0.05、0.2、1、5、20	0.2 (N)	・坐骨神経軸索膜の陥入 (雄) (電子顕微鏡検査)	Burek et al. 1980	○ ○ ○	JECFA 2006a、2011b、 EPA 2010、 WHO 2011、 ATSDR 2012
[9] シリアン ハムスタ ー	雌雄各 9	13 週間	飲水	0、20、30、50	—	—	Imai and Kitahashi 2012	△ ○ ◎	—

表5 慢性毒性及び発がん性試験（発がん所見）

動物種/系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	発がんの有意な増加がみられた最低用量 (mg/kg 体重/日)	エンドポイント	文献	判定	国際機関
[12-2] B6C3F1 マウス	雌雄各 48	2 年間	飲水	雄：0、1.04、2.20、4.11、8.93 雌：0、1.10、2.23、4.65、9.96	1.04	・ハーダー腺腫（雄）	NTP 2012	◎ ◎ ◎	JECFA 2011b (Beland et al.2010 として引用)
[13-2] F344 ラット	雌雄各 90	2 年間	飲水	0、0.01、0.1、0.5、2.0	0.5	・精巣鞘膜中皮腫（雄）	Johnson et al. 1986	○ ◎ ○	JECFA 2006a、2011b、 EPA 2010、 IARC 1994、 WHO 2011、 ATSDR 2012
[14-2] F344 ラット	雄 75～102 雌 50～100	106～108 週間	飲水	雄：0、0.1、0.5、2.0 雌：0、1.0、3.0	1.0	・乳腺線維腺腫（雌） ・乳腺線維腺腫/腺癌（雌）	Friedma n et al. 1995	◎ ◎ ◎	JECFA 2006a、2011b、 EPA 2010、 WHO 2011、 ATSDR 2012
[15-2] F344/N ラット	雌雄各 48	2 年間	飲水	雄：0、0.33、0.66、1.32、2.71 雌：0、0.44、0.88、1.84、4.02	<u>0.44</u>	・陰核腺癌（雌）	NTP 2012	◎ ◎ ◎	JECFA 2011b (Beland et al.2010 として引用)