# 資料 6

## 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)

| TI 11 1 1 1 |          | In t. Been | In t. | In 1. B                 | 250 4 75 (25) 12 |            | I . dals       |         |                 |
|-------------|----------|------------|-------|-------------------------|------------------|------------|----------------|---------|-----------------|
| 動物種/        | 性別・動物数/  | 投与期間       | 投 与   | 投与量                     | NOAEL(N) 又は      | エンドポイント    | 文献             | 判       | 国際機関            |
| 系統          | 群        |            | 方法    | (mg/kg 体重/日)            | LOAEL(L)         |            |                | 定       |                 |
|             |          |            |       |                         | (mg/kg 体重/日)     |            |                |         |                 |
| [12-1]      | 雌雄各 48   | 2年間        | 飲水    | 雄:0、1.04、2.20、4.11、8.93 | 2.20 (N)         | · 包皮腺炎(雄)  | NTP 2012       | 0       | JECFA 2011b     |
| B6C3F1      |          |            |       | 雌:0、1.10、2.23、4.65、9.96 |                  |            |                | 0       | (Beland et      |
| マウス         |          |            |       |                         |                  |            |                | 0       | al.2010 として引用)  |
|             |          |            |       |                         |                  |            |                |         |                 |
| [13-1]      | 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    | Johnson et al. | $\circ$ | JECFA 2006a、    |
| F344 ラ      |          |            |       |                         |                  | ・体重低値      | 1986           | 0       | 2011b、          |
| ット          |          |            |       |                         |                  | ・脛骨神経変性    |                | $\circ$ | EPA 2010、IARC   |
|             |          |            |       |                         |                  | ・口腔粘膜上皮過形成 |                |         | 1994、WHO 2011、  |
|             |          |            |       |                         |                  |            |                |         | ATSDR 2012      |
| [14-1]      | 雄 75~102 | 106~108    | 飲水    | 雄:0、0.1、0.5、2.0         | 0.5 (N)          | ・生存率低下     | Friedman et    | 0       | JECFA 2006a、    |
| F344 ラ      | 雌 50~100 | 週間         |       | 雌:0、1.0、3.0             |                  | ・体重増加抑制    | al. 1995       | 0       | 2011b、          |
| ット          |          |            |       |                         |                  |            |                | 0       | EPA 2010、WHO    |
|             |          |            |       |                         |                  |            |                |         | 2011、ATSDR 2012 |
| [15-1]      | 雌雄各 48   | 2年間        | 飲水    | 雄:0、0.33、0.66、1.32、2.71 | <u>0.33 (N)</u>  | ・包皮腺の腺管拡張  | NTP 2012       | 0       | JECFA 2011b     |
| F344/N      |          |            |       | 雌:0、0.44、0.88、1.84、4.02 |                  | (雄)        |                | 0       | (Beland et      |
| ラット         |          |            |       |                         |                  |            |                | 0       | 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<br>/群                              |                     | 设与<br>方法        | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                            | NOAEL 又 は<br>LOAEL<br>(mg/kg 体重/日) | エンドポイント   | 文献  | 判定                                | 国際機関   |
|-------------------------------|---|---------------------|-----------------|--|------------------------------------|---|---|-----------------------------------|--|
| [18]<br>ddY マ<br>ウス           | 雄 9~14                                    | 4週間 飲               | 欠水              | 0, 3.3, 9.0, 13.3,<br>16.3                     | 9.0 (N)                            | ・胎児数の減少   | Sakam<br>oto and<br>Hashim<br>oto<br>1986     | 000                               | JECFA 2006a,<br>EPA 2010, IARC<br>1994, ARSDR 2012 |
| [19]<br>NMRI<br>マウス           | 雄 10<br>(8~10 週<br>齢)                     | 2 か月間 飲             | 欠水              | 0, 5, 10                                       | 5 (L)                              | <ul><li>・精子の前進性運動率(高速及び低速)の減少</li><li>・非前進性運動率の増加</li><li>・精子生存率の低下(精子尾部の細胞膜機能の停止)</li></ul>              | Kerma<br>ni-Algh<br>oraishi<br>et al.<br>2010 | 000                               | ATSDR 2012   |
| [20]<br>SDラッ<br>ト             | 雄 12 (3 週齢)                               |                     | <b>食制</b><br>圣口 | 0、5、15、30<br>(週7日換算:0、<br>3.6、10.7、<br>21.4)   | 5 (L)                              | ・精巣及び前立腺の臓器指標<br>(organ index)の減少<br>・精子運動能及び精子生存率の<br>減少<br>・異常精子数の増加<br>・テストステロン濃度の増加<br>・黄体形成ホルモン濃度の減少 | Ma et<br>al. 2011                             | 000                               |  |
| [21]<br>SDラッ<br>ト             | 雄 10<br>(生後 21<br><sub>日</sub> )          | 8週間 飲               | 欠水              | 0, 5, 10                                       | 5 (L)                              | <ul><li>・体重増加抑制</li><li>・精巣上体尾部の精子濃度の減少</li></ul>   | Wang H<br>et al.<br>2010                      | $\triangle$ $\bigcirc$ $\bigcirc$ | ATSDR 2012   |
| [22]<br>Long-E<br>vans<br>ラット | 雌雄各 15<br>(雄:70 日<br>齢<br>雌:80~<br>90 日齢) | 雄: 10 週間<br>雌:授乳期まで | 欠水              | 雄: 0、4.6、7.9、<br>11.9<br>雌: 0、5.1、8.8、<br>14.6 | 5.1 (L)                            | ・児動物の体重増加抑制(一過性)(雌)   | Zenick<br>et al.<br>1986                      | 0 0 0                             | JECFA 2006a,<br>EPA 2010, IARC<br>1994, ATSDR 2012 |

| 玉山 44. 7玉, | 1年111 五14774    | 10. F 10. BB           | ±п. ⊢    | 4n. ⊢ 目          | NOAET =      |   |              | tet     | EN 1845 TAYONE   |
|------------|-----------------|------------------------|----------|------------------|--------------|---|--------------|---------|------------------|
| 動物種/       | 性別・動物数          | 投与期間                   | 投与       | 投与量              | NOAEL 又 N    | エンドポイント   | 文献           | 判       | 国際機関             |
| 系統         | /群              |                        | 方法       | (mg/kg 体重/日)     | LOAEL        |   |              | 定       |                  |
|            |                 |                        |          |                  | (mg/kg 体重/日) |   |              |         |                  |
| [23]       | 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   | 生与の雌に着 Smith | $\circ$ | EPA 2010、IARC    |
| Long-E     |                 |                        |          |                  |              | 床後の胚損失率の  | 増加 et al.    | $\circ$ | 1994、WHO 2011、   |
| vans       |                 |                        |          |                  |              |   | 1986         | $\circ$ | ATSDR 2012       |
| ラット        |                 |                        |          |                  |              |   |              |         |                  |
| [24]       | F0:             | F0:                    | 飲水       | F0:0,0.81,3.19,  | F0: 0.81 (N) | F0:前肢握力の低下  | 下(雌) Chapin  | 0       | JECFA 2006a、     |
| CD-1マ      | 雌雄各 20          | 98日間、その後雌は分            |          | 7.22             | F1: 0.86 (N) | F1:前肢握力の低下  |              | 0       | EPA 2010、ATSDR   |
| ウス         | F1:             | 娩まで                    |          | F1:0, 0.86, 2.9, |              | 111/04077   | 1995         | 0       | 2012             |
|            | 雌雄 (2/腹)        | F1:                    |          | 7.7              |              |   | 1000         |         | 2012             |
|            | 此世公臣 (27月交)     | P1.<br>  離乳後から 74 日まで  |          | 1.1              |              |   |              |         |                  |
|            |                 |                        |          |                  |              |   |              |         |                  |
| [25]       | F0:             | F0:                    | 飲水       | 0, 0.5, 2.0, 5.0 | F0: 0.5 (L)  | F0:体重増加抑制   | Tyl et       | 0       | JECFA 2006a、     |
| F344 ラ     | IU:<br>  雌雄各 30 | FU:<br>  (交配前 10 週間から) | 跃小       | 0, 0.5, 2.0, 5.0 | F1: 0.5 (N)  | F1: 摂餌量減少(雄   | -            |         |                  |
|            |                 |                        |          |                  | F1: 0.0 (N)  |   |              | 0       | 2011b、EPA 2010、  |
| ット         | F1:             | 雄:交配後 64 日まで           |          |                  |              | 妊娠期の体重増   |              | 0       | WHO 2011, ATSDR  |
|            | 雌雄各 30          | 雌:分娩後、授乳1週             |          |                  |              | 飲水量減少(雌   | 1)           |         | 2012             |
|            |                 | 間                      |          |                  |              |   |              |         |                  |
|            |                 | F1:                    |          |                  |              |   |              |         |                  |
|            |                 | 交配前 11 週間              |          |                  |              |   |              |         |                  |
|            |                 |                        |          |                  |              |   |              |         |                  |
| [26]       | F0:             | 妊娠 6~17 日              | 強制       | 0, 3, 15, 45     | F0: 15(N)    | F0:体重增加抑制、  | Field et     | 0       | JECFA 2006a、     |
| CD-1 マ     | 雌 30            |                        | 経口       |                  | F1:15(N)     | 妊娠子宮重量の   | 減少、 al. 1990 | 0       | EPA 2010、IARC    |
| ウス         |                 |                        |          |                  |              | 後肢開脚幅の増   | 力口           | $\circ$ | 1994、ATSDR 2012  |
|            |                 |                        |          |                  |              | <b>F1</b> :一腹当たりの平                                    | Z均胎児体重       |         |                  |
|            |                 |                        |          |                  |              | 低值、   |              | 1       |                  |
|            |                 |                        |          |                  |              | 過剰肋骨の発現   | 頻度の増加        |         |                  |
|            |                 |                        |          |                  |              | ~=\(\frac{14\pi_4}{4\pi_4}\) [1 \(\frac{14}{4\pi_4}\) | WALL TO THE  |         |                  |
| [27]       | F0:             | 妊娠 6~20 日              | 強制       | 0, 2.5, 7.5, 15  | F0: 7.5 (N)  | F0: 体重の増加抑制   | Field et     | 0       | JECFA 2006a、     |
| SDラッ       | 雌 29~30         |                        | 経口       |                  | F1: 15 (N)   | F1:毒性所見なし   | al. 1990     | _       | EPA 2010, IARC   |
|            |                 |                        | /        |                  |              |   | 41. 1000     | 0       | 1994, ATSDR 2012 |
|            |                 |                        | <u> </u> |                  | l            |   |              |         | 1004, A10DR 2012 |

## 表 3 発達神経毒性試験

| 動物種/系統               | 性別・動物数/<br>群                       | 投与<br>期間   | 投与<br>方法                                      | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)        | NOAEL 又は<br>LOAEL<br>(mg/kg 体重/日) | エンドポイント                                | 文献                         | 判定  | 国際機関                                       |
|----------------------|------------------------------------|--|---|----------------------------|-----------------------------------|--|----------------------------|---|--|
| [29]<br>F344 ラ<br>ット | F0:<br>雌 (匹数不明)<br>F1:<br>雌雄 (4/腹) | F0:<br>妊娠6日〜分娩<br>F1:<br>生後1〜21日ま<br>で強制経口、その<br>後85日まで飲水      | FO:<br>強制経口<br>F1:<br>離乳前は強<br>制経口、離<br>乳後は飲水 | 0、0.1、0.3、1.0、<br>5.0      | 1.0 (N)                           | F1: 食物強化刺激の獲得数の減<br>少及び反応率の低下          | Garey and<br>Paule<br>2007 | 000   | JECFA<br>2011b,<br>EPA 2010,<br>ATSDR 2012 |
| [30]<br>F344 ラ<br>ット | F0:<br>雌 (匹数不明)<br>F1:<br>雌雄 (4/腹) | F0:<br>妊娠6日~分娩<br>F1:<br>生後1~21日ま<br>で強制経口、その<br>後8か月齢まで<br>飲水 | F0:<br>強制経口<br>F1:<br>離乳前は強<br>制経口、離<br>乳後は飲水 | 0、0.1、0.3、1.0、<br>5.0      | 1.0 (N)                           | F1:課題完了率及び反応率の低<br>下                   | Garey and<br>Paule<br>2010 | 0 0 0   | ATSDR 2012                                 |
| [31]<br>F344 ラ<br>ット | F0:<br>雌 88<br>F1:<br>雌雄 5~10      | F0:<br>妊娠7日~分娩<br>F1:<br>生後1~22日                               | 強制経口  | 0, 0.5, 1.0, 2.5, 5,<br>10 | F0: 10.0 (N)<br>F1: 0.5 (N)       | F0:毒性所見なし<br>F1:体重低値                   | Garey et<br>al. 2005       | 0 0   | ATSDR 2012                                 |
| [32]<br>F344 ラ<br>ット | F0:<br>雌 48~58<br>F1:<br>雌雄(7/腹)   | F0:<br>妊娠 6 日~分娩<br>F1:<br>生後 1~21 日                           | 強制経口  | 0、0.1、0.3、1.0、<br>5.0      | F0: 5.0 (N)<br>F1: 1.0 (N)        | F0: 毒性所見なし<br>F1: オープンフィールドでの活<br>動性低下 | Ferguson<br>et al. 2010    | 0 0 0   | ATSDR 2012                                 |
| [33]<br>SD ラッ<br>ト   | F0:<br>雌 12                        | 妊娠 6 日~分娩<br>後 10 日  | 強制経口  | 0, 5, 10, 15, 20           | F0 : 5 (N)<br>F1 : 5 (L)          | F0:体重増加抑制<br>F1:離乳前の体重増加抑制(雌)          | Wise et al.<br>1995        | <ul><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()</li><li>()&lt;</li></ul> | JECFA<br>2006a、<br>EPA 2010、<br>ATSDR 2012 |

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

## 表 4 亜急性毒性試験

| 動物種/   | 性別・動物数/  | 投与期間  | 投与 | 投与量                         | NOAEL 又   | エンドポイント                        | 文献          | 判 | 国際機関 |
|--------|----------|-------|----|-----------------------------|-----------|--------------------------------|-------------|---|------|
|        |          | 12分別  |    | 1 "                         |           | エントかイント                        | <b>人</b> 附  |   | 国际機関 |
| 系統     | 群        |       | 方法 | (mg/kg 体重/日)                | はLOAEL    |                                |             | 定 |      |
|        |          |       |    |                             | (mg/kg 体重 |                                |             |   |      |
|        |          |       |    |                             | /日)       |                                |             |   |      |
| [1]    | 雌雄各 8    | 13 週間 | 飲水 | 雄:0、3.2、6.9、13.3、32.8、70.0  | 6.9 (N)   | ・体重低値(雄)                       | NTP 2012    | 0 | _    |
| B6C3F1 |          |       |    |                             |           |                                |             | 0 |      |
| マウス    |          |       |    | 雌: 0、3.5、7.8、16.4、31.4、83.1 |           |                                |             | 0 |      |
|        |          |       |    |                             |           |                                |             |   |      |
| [2]    | 雌雄各8     | 13 週間 | 混餌 | 雄:0、3.3、6.6、12.0、32.1、59.4  | 32.1 (N)  | <ul><li>体重増加抑制及び体重低値</li></ul> | NTP 2012    | 0 | _    |
| B6C3F1 |          |       |    |                             |           | ・脳及び肝臓絶対重量減少                   |             | 0 |      |
| マウス    |          |       |    | 雌:0、3.7、7.5、13.9、35.1、64.0  |           | • 後肢麻痺                         |             | 0 |      |
|        |          |       |    |                             |           | ・膀胱の拡張                         |             |   |      |
|        |          |       |    |                             |           | • 末梢神経軸索変性                     |             |   |      |
|        |          |       |    |                             |           | <ul><li>骨格筋萎縮</li></ul>        |             |   |      |
|        |          |       |    |                             |           | ・精巣の精上皮細胞の脱落(雄)                |             |   |      |
|        |          |       |    |                             |           |                                |             |   |      |
| [3]    | 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                   | Camacho     | Δ | _    |
| F344 ラ |          |       |    |                             |           | <ul><li>・テストステロンの減少</li></ul>  | et al. 2012 | 0 |      |
| ット     |          |       |    |                             |           |                                |             |   |      |
| [4]    | 雄 10     | 4 週間  | 飲水 | 3 週齡:0、8.27、15.73、26.37     | 8.27 (L)  | ・精巣毒性 (伸長精細胞の欠損                | Takahashi   | 0 | _    |
| SD ラッ  | (3週齢及び7  |       |    |                             |           | 又は減少、精細管萎縮)(3                  | et al. 2011 | 0 |      |
| 1      | 週齢)      |       |    | 7週齡:0、6.26、12.63、19.07      |           | 週齢)                            |             | 0 |      |
|        | _,,,,    |       |    |                             |           |                                |             |   |      |
| [5]    | F0:      | F0:   | 飲水 | 雄:0、1.0、2.1、4.4             | 1.2 (N)   | <ul><li>心臟絶対重量減少(雌)</li></ul>  | Takami et   | 0 | _    |
| F344 ラ | 雌 3      | 分娩後から |    |                             |           |                                | al. 2012    | 0 |      |
| ット     | , -      | 3週間   |    | 雌: 0、1.2、2.5、4.9            |           |                                |             | 0 |      |
|        | F1:      | F1:   |    |                             |           |                                |             |   |      |
|        | 雄 7~13   | 離乳後から |    |                             |           |                                |             |   |      |
|        | 雌 11~17  | 9週間   |    |                             |           |                                |             |   |      |
|        | ME II TI | り処則   |    |                             |           |                                |             |   |      |
|        |          |       |    |                             |           |                                |             |   |      |

| 動 物 種 / 系統               | 性別・動物数/<br>群                      | 投与期間  | 投 与 方法 | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                                     | NOAEL 又<br>はLOAEL<br>(mg/kg 体重<br>/日) | エンドポイント                     | 文献                             | 判定          | 国際機関   |
|--------------------------|-----------------------------------|-------|--------|---|---------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------------|--|
| [6]<br>F344/N<br>ラット     | 雌雄各 8                             | 13 週間 | 飲水     | 雄: 0、0.8、2.1、4.5、8.6、22.3<br>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                       | 0 0 0       | _  |
| [7]<br>F344/N<br>ラット     | 雌雄各 8                             | 13 週間 | 混餌     | 雄: 0、0.5、1.4、2.8、5.5、14.2<br>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                       | 0 0 0       | _  |
| [8]<br>F344 ラ<br>ット      | 雄:<br>対照群 26<br>投与群 23~29<br>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)<br>(電子顕微鏡検査) | Burek et<br>al. 1980           | 0 0 0       | JECFA<br>2006a, 2011b,<br>EPA 2010,<br>WHO 2011,<br>ATSDR 2012 |
| [9]<br>シリアン<br>ハムスタ<br>ー | 雌雄各 9                             | 13 週間 | 飲水     | 0、20、30、50  | _                                     |                             | Imai and<br>Kitahash<br>i 2012 | △<br>○<br>⊚ | _  |

## 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/<br>群   | 投与期間    | 投与方<br>法 | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)            | 発がんの有意な<br>増加がみられた | エンドポイント       | 文献       | 判定      | 国際機関                      |
|--------|----------------|---------|----------|--------------------------------|--------------------|---------------|----------|---------|---------------------------|
|        | 4 <del>+</del> |         | 14       | (IIIg/Ng   F E/ H /            | 最低用量               |               |          | 7       |                           |
|        |                |         |          |                                | (mg/kg 体重/日)       |               |          |         |                           |
| [12-2] | 雌雄各 48         | 2年間     | 飲水       | 雄:0、1.04、2.20、4.11、8.93        | 1.04               | ・ハーダー腺腫 (雄)   | NTP      | 0       | JECFA 2011b               |
| B6C3F1 |                |         |          |                                |                    |               | 2012     | 0       | (Beland et                |
| マウス    |                |         |          | 雌:0、1.10、2.23、4.65、9.96        |                    |               |          | 0       | al.2010 として               |
|        |                |         |          |                                |                    |               | _        |         | 引用)                       |
| [13-2] | 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  | $\circ$ | JECFA                     |
| F344   |                |         |          |                                |                    |               | et al.   | 0       | 2006a、2011b、              |
| ラット    |                |         |          |                                |                    |               | 1986     | $\circ$ | EPA 2010、                 |
|        |                |         |          |                                |                    |               |          |         | IARC 1994、                |
|        |                |         |          |                                |                    |               |          |         | WHO 2011,                 |
| [140]  | +#- FF 100     | 100 100 | &b-1.    | +++ 0 0 1 0 × 0 0              | 1.0                | 可吃你你吃味 (##)   | D.: - 1  | 0       | ATSDR 2012                |
| [14-2] | 雄 75~102       | 106~108 | 飲水       | 雄:0、0.1、0.5、2.0                | 1.0                | ・乳腺線維腺腫(雌)    | Friedma  | 0       | JECFA                     |
| F344   | 雌 50~100       | 週間      |          | ## . 0 . 1 0 . 2 0             |                    | ・乳腺線維腺腫/腺癌(雌) | n et al. | 0       | 2006a、2011b、              |
| ラット    |                |         |          | 雌:0、1.0、3.0                    |                    |               | 1995     | 0       | EPA 2010,                 |
|        |                |         |          |                                |                    |               |          |         | WHO 2011,                 |
| [15-2] | 雌雄各 48         | 2 年間    | 飲水       | 雄:0、0.33、0.66、1.32、2.71        | 0.44               | <br>• 陰核腺癌(雌) | NTP      | ©       | ATSDR 2012<br>JECFA 2011b |
| F344/N | MEAE 17 40     | 4 平间    | 5人/八     | ΔE. U. U.33, U.00, 1.32, 2.71  | <u>0.44</u>        |               | 2012     | 0       | (Beland et                |
| ラット    |                |         |          | 雌:0、0.44、0.88、1.84、4.02        |                    |               | 2012     | 0       | al.2010 として               |
|        |                |         |          | Page 1 0 0 0.11 0.00 1.01 1.02 |                    |               |          | 9       | 引用)                       |