

哺乳類試験体系の合理化についての検討（案）

哺乳類試験体系については、ExTEND2005 において「今後は、ヒトがばく露する可能性がある用量だけでなく、各種の毒性評価の手法も参考とした用量設定の検討が必要である。」とされている。無影響量：NOEL が算定できるようばく露用量群の設定を行った動物試験を行うために、4-t-ブチルフェノールについて、ラットを用いた改良 1 世代試験を実施した。追加的に実施中の病理組織学的検査結果を除いた試験結果をまとめた。

1. 試験内容

- * 動物の種類：SPF BriHan:WIST@Jcl(GALAS)ラット(Wistar Hannover)
- * 飼料の種類：実験動物用粉末飼料(CE2、日本ケア(株)、自由摂取)
- * 用量：1 μ g/kg/day、60 μ g/kg/day、20 mg/kg/day、60 mg/kg/day、200 mg/kg/day (食事中及び環境中における最大検出濃度から推定したヒトばく露量 0.9 μ g/kg/day (別添資料参照) 及び OECD が実施したラットを用いた反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験結果から設定した)
- * 投与経路：強制経口投与(1 μ g/kg/day 投与群及び 60 μ g/kg/day 投与群)及び混餌投与(300 ppm 投与群、1000 ppm 投与群及び 3000 ppm 投与群、それぞれ平均 23 mg/kg/day、平均 78 mg/kg/day 及び平均 218 mg/kg/day の被験物質推定摂取量に相当)。
混餌投与による被験物質の推定摂取量は、各測定期間ごとに以下の式で求めた被験物質推定摂取量の平均値を示した。

$$\begin{aligned} & \text{被験物質推定摂取量(mg/kg/day)} \\ & = \text{平均摂餌量(g/day)} \times \text{飼料中被験物質濃度(mg/g)} \div \text{平均体重(kg)} \end{aligned}$$

- * 1 群あたりの動物数：妊娠動物として 13 匹/群
- * 試験期間：馴化・交配期間を含め 17 週程度(約 120 日)
- * 投与期間：妊娠 0 日～哺育 21 日
- * 観察項目：表 1 参照
- * 分析：飼料、飲水、コーン油については、被験物質及び植物エストロゲン濃度を測定するとともに、被験物質の純度分析も実施。また、コーン油等に混合した実質投与量も測定。なお、飼料中の被験物質濃度は ND(<5 μ g/kg)であった。
- * 統計学的解析：母動物に関するデータは個体を標本単位とし、F1 児動物に関するデータは哺育期間中および離乳後のいずれの時期に得られたものでも、腹の平均を標本単位として分析した(ただし、離乳後の児動物の臨床所見および病理学的所見は個体を標本単位とした)。また、基盤的研究事業で開発された手法によって甲状腺腫大について親動物の遺伝子型を判別し、突然変異個体が関与したデータ(0 ppm 投与群、1 個体；60 μ g/kg 投与群、2 個体；300 ppm 投与群、2 個体；1000 ppm 投与群、1 個体；3000 ppm 投与群、1 個体)は試験の評価から除いた。
定量的なデータについては、Bartlett 法によって各群の分散の一様性を調

べた後、分散が等しい場合は、一元配置分散分析法を用いて群間の差の有意性を調べ、群間に有意差が認められた場合は、さらに Dunnett 法を用いて投与群と対照群の間の有意差を判定した。一方、各群の分散が等しくない場合は、Kruskal-Wallis の順位検定法を用いて群間の差の有意性を調べ、群間に有意差が認められた場合は、さらに Dunnett 型の順位和検定法を用いて投与群と対照群の間の有意差を判定した。

定性的なデータについては、Fisher の直接確率計算法またはカイ二乗検定法を用いて解析した。母動物の妊娠期間、児動物の生存率、身体発達に関する指標、初期行動発達に関する指標、性成熟の成績、腹ごとの離乳児の病理学的所見の出現頻度、および精巢上体の精子の運動率と正常形態精子の出現頻度の解析には、Mann-Whitney の U 検定法を用いた。有意水準は 5% または 1% とした。

* 結果の解釈：対照群における結果、及び対照群における結果と投与群における結果について統計学的な有意差が認められた結果について、試験実施機関における背景データ（対照群における平均値の変動幅）との比較を行った。

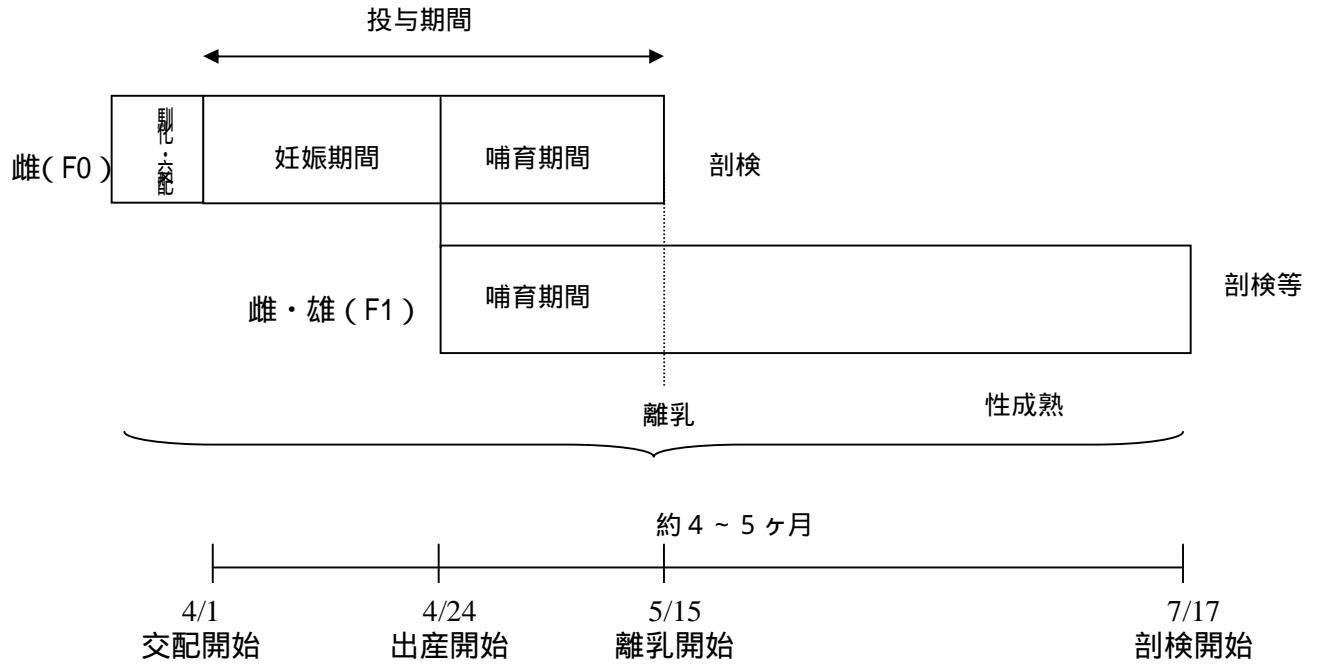
対照群における結果と投与群における結果について統計学的な有意差が認められた結果について、悪影響であるか否かを検討した。

なお、臓器重量等の絶対値及び体重相対値が得られる結果については、絶対値及び体重相対値に有意差が認められた場合に結果の解釈を行った（脳を除く）。

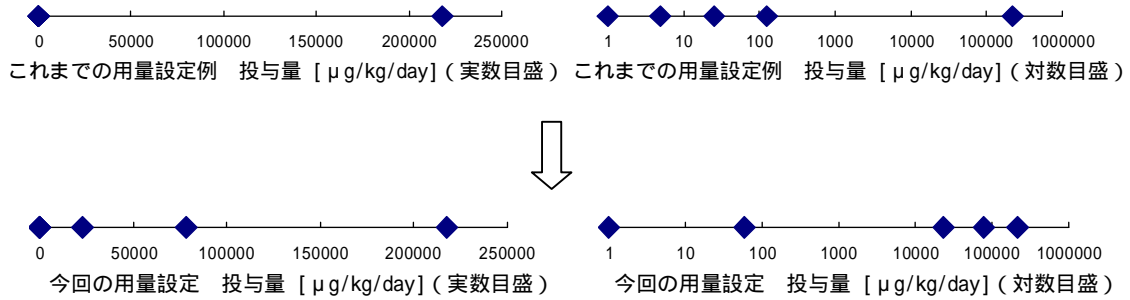
表 1 プロトコル概要 (4-t-ブチルフェノール)

被験物質	試験機関	被験動物	使用動物数	投与方法 投与期間	用量設定	試験方法の形式	母動物の観察項目	児動物の観察項目	備考
4-t-ブチルフェノール	(財)残留農業研究所	Wistar Hannover ラット BrlHan: WIST@JcI (GALAS) 日本クレア株式会社 生産の Wistar Hannover ラットでは、遺伝子の突然変異によって、すなわち突然変異遺伝子型をヘテロまたはホモにもつ個体で、甲状腺が腫大することが知られている。	購入雄 80 匹 雌 100 匹 交尾成立母動物各群 13 匹 × 6 群 母動物と交配に用いた雄は、適切な時期に安楽死させて剖検し、甲状腺腫大について表現型および遺伝子型を判別する。突然変異個体が関与するデータは、試験の評価から除く。	極低用量域の低用量群および高用量群 強制経口投与 妊娠 0 日 ~ 哺育 20 日連続 対照群 低用量群 中間用量群 高用量群 混餌投与 妊娠 0 日 ~ 哺育 21 日連続	1 60 µg/kg/day 4-t-ブチルフェノールのヒト一日最大暴露量推定値 (約 0.9 µg/kg/day) から決定する。 0 300 (20) 1000 (60) 3000 (200) ppm 括弧内は推定被験物質摂取量 < mg/kg/day > ラットを用いた反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験の結果から決定する。	哺育児数の調整は行わない。 離乳児は群ごとの F1 雌雄が同数となるよう離乳した各腹から少なくとも雌雄それぞれ 2 匹を無作為に選抜して F1 動物とし、残りは全て剖検に供する。	一般状態 体重測定 体重増加量 摂餌量測定 分娩および哺育行動 受胎率、出産率、妊娠期間、着床数 剖検 器官重量測定 脳、下垂体、甲状腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、卵巣、子宮 器官保存 (甲状腺については、遺伝子診断に用いるために片側を凍結保存) 重量測定器官の他、膈、肉眼的異常部位 病理組織学的検査 (必要に応じて)	各生育段階において一般状態、体重測定、体重増加量、摂餌量測定 哺育児 (0~21 日齢) 出産児数、性比、生存率、AGD (4 日齢)、雄児における乳頭観察の有無 (14 日齢)、身体発達 (耳介開展、切歯萌出、眼瞼開裂)、初期行動発達 (正向反射、空中正向反射) 21 日齢で安楽死させる離乳児 剖検 器官重量測定 脳、胸腺、肝臓、脾臓、精巣、精巣上体、前立腺腹葉、精嚢、卵巣、子宮 器官保存 重量測定器官の他、肉眼的異常部位 病理組織学的検査 (必要に応じて) 観察継続離乳児 性成熟 (包皮分離、膈開口) 性周期 (膈開口日から 2 週間以上、ならびに交配前 2 週間) 12 週齢 < 各群における約半数の雌雄は交配させ、残りは交配しない > 交配終了後に安楽死させる F1 雌雄 (各腹で原則として順位の早い雌雄それぞれ 1 匹; 雌は妊娠 14 日に安楽死させて子宮内の受胎産物の有無を確認) 剖検、 器官保存 脳、下垂体、甲状腺、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、精嚢、凝固線、前立腺腹葉、卵巣、子宮、膈の他、肉眼的異常部位 交配を行わずに安楽死させる F1 雌雄 採血 (雌は発情前期に実施) 剖検 器官重量測定 脳、下垂体、甲状腺、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、精嚢、凝固線、前立腺腹葉、卵巣、子宮 器官保存 重量測定器官の他、膈、肉眼的異常部位 精子検査: 精巣精子頭部数、精巣上体精子数、運動能、形態 病理組織学的検査 卵巣、子宮	

(参考) 改良1世代試験の概略図



(参考) 用量設定について



2. 試験結果

(1) 母動物 (F0) において認められた変化

一般状態、体重、摂餌量、繁殖成績(受胎率、出産率、妊娠期間、着床数、出産児数)、臓器重量(脳、下垂体、甲状腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、子宮、卵巣)には統計学的に有意な差は認められなかった。

母動物(妊娠0~7日及び妊娠0~14日)の3,000ppm投与群において体重増加量の低値が認められたが、妊娠0~20日の体重増加量には統計学的に有意な差は認められず、一過性の変化であると考えられた。なお、体重には統計学的に有意な差は認められなかった。また、餌中の被験物質に特異的な臭気は感じられなかった。

(2) 児動物 (F1) において認められた変化

哺育期間中に認められた変化

一般状態、性比、生存率、雄の乳頭数には統計学的に有意な差は認められなかった。

無投与群(対照群)における平均出産児数(9.9)が背景データ(11.2~12.2)を下回っており、そのため哺育14日以降の対照群の哺育児体重(哺育14日:雄30.8g、雌30.5g、哺育21日:雄49.4g、雌48.2g)は背景データ(哺育14日:雄28.4~29.7g、雌27.2~29.5g、哺育21日:雄44.1~47.6g、雌42.4~47.0g)を上回っていた。

雄(哺育4日、7日、14日、21日)の3,000ppm投与群、雌(哺育0日、4日、7日、14日、21日)の3,000ppm投与群、雌雄(哺育14日、21日)の1,000ppm投与群及び雌(哺育14日)の60µg/kg/day投与群と1µg/kg/day投与群において体重の低値が認められた。

3,000ppm投与群で認められた雌雄の体重の低値(哺育0日:雌5.3g、哺育4日:雄9.0g、雌8.9g、哺育7日:雄13.2g、雌12.9g、哺育14日:雄25.5g、雌25.1g、哺育21日:雄40.9g、雌40.0g)は、背景データ(哺育0日:雌5.5~5.7g、哺育4日:雄9.9~10.8g、雌9.5~10.5g、哺育7日:雄14.9~15.7g、雌14.1~15.7g、哺育14日:雄28.4~29.7g、雌27.2~29.5g、哺育21日:雄44.1~47.6g、雌42.4~47.0g)を下回る変化であり、被験物質投与による悪影響と考えられた。

1,000ppm投与群で認められた雌雄の体重の低値(哺育14日:雄27.5g、雌27.0g、哺育21日:雄44.3g、雌43.2g)は、哺育14日では背景データ(雄28.4~29.7g、雌27.2~29.5g)を下回り、哺育21日では背景データ(雄44.1~47.6g、雌42.4~47.0g)の範囲内に含まれる変化であった。

60µg/kg/day投与群と1µg/kg/day投与群で認められた雌の体重の低値(27.4g及び27.5g)は、背景データ(27.2~29.5g)の範囲内に含まれる変化であり、悪影響とは考えられなかった。

雌雄(哺育11日)の3,000ppm投与群及び雌雄(哺育11日)の1,000ppm投与群の身体発達指標である切歯萌出完了個体頻度の低値が認められたが、低体重に起因する影響と考えられた。

雄(哺育7日)の3,000ppm投与群及び雌(哺育7日)の300ppm投与群の初期行動発達指標である正向反射の低値が認められたが、反射速度が対照群よりも勝っていたことを示し、悪影響とは考えられなかった。

なお、雌(哺育4日)の300ppm投与群において、絶対値では統計学的に有意差は認められなかったが、肛門生殖突起間距離の体重相対値の用量相関性のない高値が認められた。

離乳時に認められた変化

臓器重量（精巣上体、精囊・凝固腺、卵巣）には統計学的に有意な差は認められなかった。

雄の 3,000ppm 投与群において、体重、脳・胸腺・肝臓・脾臓・精巣・前立腺の絶対重量の低値及び脳の体重相対値の高値、雌の 3,000ppm 投与群において、体重、脳・胸腺・肝臓・脾臓・子宮の絶対重量の低値、雄の 1,000ppm 投与群において、体重、脾臓・精巣の絶対重量の低値及び脳の体重相対値の高値、雌の 1,000ppm 投与群において、体重、脳・胸腺・脾臓の絶対重量の低値及び脳の体重相対値の高値、雌の 60 µg/kg/day 投与群において、体重、胸腺・肝臓の絶対重量の低値が認められた。

3,000ppm 投与群において認められた雌雄の体重の低値（雄 39.2g、雌 39.0g）は、背景データ（雄 43.1～47.6g、雌 40.9～47.0g）を下回る変化であり、被験物質投与による悪影響と考えられた。

1,000ppm 投与群で認められた雌雄の体重の低値（雄 43.0g、雌 41.9g）は、背景データ（雄 43.1～47.6g、雌 40.9～47.0g）の範囲内にほぼ含まれる変化であり、悪影響とは考えられなかった。

60 µg/kg/day 投与群で認められた雌の体重の低値（43.6g）は、背景データ（40.9～47.0g）の範囲内に含まれる変化であり、悪影響とは考えられなかった。

雌雄の脳の絶対重量の低値と体重相対値の高値については、絶対重量と体重相対値の有意差の傾向が一致せず、悪影響とは考えられなかった。

胸腺・肝臓・脾臓・精巣・前立腺・子宮の絶対重量の低値が認められたが、体重相対値では有意差は認められず、悪影響とは考えられなかった。

離乳後に認められた変化

一般状態、雌の体重増加量、摂餌量、臓器重量（脳、下垂体、甲状腺、胸腺、肝臓、脾臓、副腎、腎臓、精巣、精巣上体、精囊・凝固腺、前立腺、卵巣、子宮）、性成熟、発情周期、精子検査における精巣での精子頭部数・精子濃度、交配試験における一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、受胎率、黄体数、着床数、生存胎児数、着床前胚死亡率には統計学的に有意な差は認められなかった。

雄（3週齢、4週齢、5週齢、包皮分離完成時：6週齢）の 3,000ppm 投与群及び雌（3週齢、4週齢）の 3,000ppm 投与群において、体重の低値が認められたが、それ以後の体重には統計学的に有意な差は認められず、母動物への被験物質投与の影響が回復したと考えられた。

雄（3～4週齢）の 3,000ppm 投与群において、体重増加量の低値が認められたが、それ以後の体重増加量には統計学的に有意な差は認められず、母動物への被験物質投与の影響が回復したと考えられた。

雄の 1,000ppm 投与群において、精子検査における精巣上体尾部での自動運動性精子の頻度の高値が認められたが、高値であり、悪影響とは考えられなかった。

雌の 1 µg/kg/day 投与群において、交配試験における胚・胎児死亡率の低値が認められたが、低値であり、悪影響とは考えられなかった。

3. まとめ

3,000ppm(平均 218mg/kg/day に相当)投与群で認められた雌雄児動物の体重の低値は、被験物質投与による悪影響と考えられた。

1,000ppm(平均 78mg/kg/day に相当)投与群で認められた雌雄児動物の体重の低値は、哺育 14 日では背景データを下回り、哺育 21 日以降では背景データの範囲に含まれる変化であり、母動物への被験物質投与の影響が回復したと考えられた。

児動物の体重の低値を指標とした 4-t-ブチルフェノールの最小影響量：LOEL は 78 mg/kg/day、無影響量：NOEL は 23 mg/kg/day と考えられた。

4-t-ブチルフェノールを被験物質とした報告としては、8 週齢雌雄 SD ラットを用いた反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験(約 6 週間の経口投与：20mg/kg/day、60mg/kg/day 及び 200mg/kg/day 投与群)¹⁾があり、F0 動物の生殖能及び F1 児動物の形態・発育には何ら異常は認められなかった。この報告における無影響量は F0 動物に対しては 60 mg/kg/day (200 mg/kg/day 投与群において異常呼吸音及び血漿アルブミンの減少が認められた) F1 児動物に対する無影響量は 200 mg/kg/day であった。

今回得られた無影響量はこれまで報告されている無影響量を下回るものであった。

以上より、今回採用した用量設定において、ヒトがばく露する可能性がある用量における変化の有無だけでなく、無影響量が算定できる動物試験が実施可能であることが確認された。

1)厚生省(1996)p-tert-ブチルフェノールのラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験 <http://wwwdb.mhlw.go.jp/ginc/html/db1.html>(2005年10月5日現在)以下の公表資料と同内容： UNEP(2002)SIDS Initial Assessment Report for 10th SIAM. *p-tert-Butylphenol*. <http://wwwdb.mhlw.go.jp/ginc/dbfile1/paper/paper98-54-4d.html>(2005年10月5日現在)

(別添資料)

06.02.02

哺乳類試験実務者会議資料

日本エヌ・ユー・エス株式会社

4-t-ブチルフェノールのヒト一日ばく露量の推定について

1. 食事からのばく露

(1) 平成15年度 内分泌攪乱化学物質における食事調査結果

	家庭内食事調査結果	参考とした食品(外食調査・インスタント食品等)調査
最大値	1.6 μ g/kg	17 μ g/kg
平均値	0.5 μ g/kg	1.3 μ g/kg

平成16年度第2回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料2-5:平成16年12月24日開催

(2) 食事からの最大ばく露量推定値

$$17 \mu\text{g/kg} \times 2 \text{kg/day} \div 50\text{kg} = 0.68 \mu\text{g/kg/day} \dots$$

2. 飲料水からのばく露

飲料水中の濃度に関するデータが得られなかったため、環境水中の濃度を仮に使用した。

(1) 平成10年度～平成15年度 内分泌攪乱化学物質における環境実態調査結果

最大値: 0.03 ~ 1.9 μ g/L

平成17年度第2回化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会資料3-3:平成17年10月31日開催

(2) 飲料水からの最大ばく露量推定値

$$1.9 \mu\text{g/L} \times 2 \text{L/day} \div 50\text{kg} = 0.076 \mu\text{g/kg/day} \dots$$

3. 土壌からのばく露

(1) 環境ホルモン戦略 SPEED'98 関連の農薬等の環境残留実態調査結果

最大値: 6 μ g/kg

平成11年度第1回内分泌攪乱化学物質問題検討会資料4:平成11年10月29日開催

(2) 土壌からの最大ばく露量推定値

$$6 \mu\text{g/kg} \times 0.00015\text{kg/day} \div 50\text{kg} = 0.000045 \mu\text{g/kg/day} \dots$$

4. 大気からのばく露: データが得られなかった

(参考) アルキルフェノール類の室内空気濃度最大値: NP 0.454 μ g/m³

$$0.454 \mu\text{g/m}^3 \times 15\text{m}^3/\text{day} \div 50\text{kg} = 0.136 \mu\text{g/kg/day} \dots$$

5. 4-t-ブチルフェノールのヒト一日最大ばく露量推定値

$$+ + = \text{約 } 0.8 \mu\text{g/kg/day}$$

$$\text{または、} + + + = \text{約 } 0.9 \mu\text{g/kg/day}$$

表2. 試験結果の概要（母動物に認められた変化；一般状態、体重、体重増加量、摂餌量及び繁殖成績）

06.10.31

世 代		親：F 0						
投与量（ppm）		0	1 µg/kg/day	60 µg/kg/day	300	1000	3000	
動物数		12	13	11	11	12	12	
母	一般状態	異常は認められなかった*						
	体重（g）	妊娠 0 日	203±13	203±13	203±11	203±11	203±11	203±14
		妊娠 7 日	227±15	224±14	224±12	226±11	226±11	220±13
		妊娠 14 日	251±16	251±16	252±14	255±11	252±13	244±17
		妊娠 20 日	305±23	310±24	307±16	315±11	310±17	303±24
		哺育 0 日	235±18	230±16	234±19	237±13	234±13	220±16
		哺育 7 日	269±24	268±20	264±16	273±14	267±15	254±23
		哺育 14 日	285±20	288±19	282±14	291±18	283±13	274±19
		哺育 21 日	274±21	278±19	274±14	284±20	281±17	276±21
動	体重増加量（g）	妊娠 0-7 日	25±6	20±5	20±5	25±5	22±4	16±7
		妊娠 0-14 日	49±6	47±7	48±8	53±4	48±7	40±8
		妊娠 0-20 日	103±15	107±17	102±13	113±7	106±12	99±14
		哺育 0-7 日	34±19	38±11	29±9	35±13	32±10	34±16
		哺育 0-14 日	50±17	59±10	48±13	53±12	49±10	54±13
		哺育 0-21 日	39±18	48±16	40±17	47±10	46±14	56±17
物	摂餌量（g）	妊娠 0-7 日	16.9±2.1	16.3±2.5	15.9±2.1	17.1±2.3	18.0±2.2	14.8±2.3
		妊娠 8-14 日	19.0±2.1	19.0±3.1	18.6±2.6	20.5±2.5	20.6±1.9	19.0±2.3
		妊娠 15-20 日	21.2±3.4	20.9±3.2	19.7±2.4	23.8±2.2	23.0±3.0	22.6±2.9
		哺育 0-7 日	36.3±6.1	39.3±5.9	36.6±4.0	41.3±6.2	43.2±4.9	38.3±8.5
		哺育 8-14 日	60.0±9.0	60.7±7.1	59.4±7.2	66.5±7.9	65.8±10.6	61.6±11.4
		哺育 15-21 日	72.7±11.2	75.8±10.8	74.4±5.3	81.1±6.8	80.9±8.9	75.9±12.2
物	繁殖成績	受胎率（%）	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
		出産率（%）	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
		妊娠期間（日）	22.2±0.4	22.0±0.0	22.3±0.5	22.1±0.3	22.0±0.0	22.1±0.3
		着床数	10.6±2.1	12.3±1.8	11.9±1.9	12.0±0.9	12.0±1.5	12.0±1.5
		出産児数	9.9±2.3	11.8±1.8	11.5±2.0	11.6±0.8	11.6±1.6	11.6±2.0

：統計学的に有意な低値（p 0.05）。

：統計学的に有意な低値（p 0.01）。

幣所で実施した一世代繁殖試験における出産児数に関する背景対照値の範囲：11.2～12.2

* 通常観察される、かさぶた形成・チアノーゼ・四肢の一部の食失・脱毛が認められたが、それらの出現頻度に統計学的な有意差は認められなかった。

表 2. 試験結果の概要 (続き - 2 : 母動物に認められた変化 ; 臓器重量)

06.10.31

世 代		親 : F 0						
投与量 (ppm)		0	1 µg/kg/day	60 µg/kg/day	300	1000	3000	
動物数		12	13	11	11	12	12	
母	臓器重量 (絶対重量・mg)	体重	248 ± 22	250 ± 20	253 ± 17	248 ± 24	247 ± 18	251 ± 28
		脳	1832 ± 42	1791 ± 68	1792 ± 50	1824 ± 71	1845 ± 86	1813 ± 98
		下垂体	14.1 ± 2.1	12.9 ± 1.8	13.0 ± 1.5	13.2 ± 1.3	13.5 ± 1.6	12.5 ± 1.1
		甲状腺	16.3 ± 1.7	16.8 ± 2.9	16.2 ± 2.0	14.6 ± 2.6	16.9 ± 2.1	16.0 ± 2.8
		肝臓	10962 ± 1508	11546 ± 1133	11780 ± 1627	11413 ± 1871	11250 ± 1546	12225 ± 2201
		脾臓	580 ± 66	583 ± 57	702 ± 339	575 ± 78	601 ± 56	599 ± 87
		腎臓	1967 ± 141	1906 ± 136	1927 ± 193	1883 ± 127	1877 ± 164	1895 ± 257
		副腎	82.4 ± 5.6	88.2 ± 16.1	86.4 ± 13.4	88.2 ± 7.1	83.6 ± 9.3	78.7 ± 5.2
		子宮	946 ± 278	903 ± 180	946 ± 117	845 ± 193	830 ± 176	783 ± 211
		卵巣	97.8 ± 16.7	93.4 ± 16.4	93.5 ± 13.5	93.1 ± 12.3	95.2 ± 8.4	82.7 ± 10.4
動物	臓器重量 (相対重量・%)	脳	0.746 ± 0.065	0.720 ± 0.057	0.711 ± 0.057	0.743 ± 0.081	0.750 ± 0.065	0.728 ± 0.069
		下垂体	0.00573 ± 0.00097	0.00516 ± 0.00068	0.00516 ± 0.00078	0.00538 ± 0.00071	0.00549 ± 0.00078	0.00502 ± 0.00057
		甲状腺	0.00662 ± 0.00086	0.00674 ± 0.00113	0.00644 ± 0.00098	0.00593 ± 0.00116	0.00684 ± 0.00086	0.00643 ± 0.00131
		肝臓	4.43 ± 0.41	4.63 ± 0.44	4.64 ± 0.42	4.60 ± 0.44	4.54 ± 0.44	4.84 ± 0.47
		脾臓	0.236 ± 0.037	0.234 ± 0.020	0.277 ± 0.127	0.232 ± 0.024	0.243 ± 0.013	0.239 ± 0.027
		腎臓	0.798 ± 0.065	0.764 ± 0.040	0.763 ± 0.078	0.764 ± 0.055	0.760 ± 0.049	0.754 ± 0.056
		副腎	0.0387 ± 0.0025	0.0351 ± 0.0046	0.0342 ± 0.0050	0.0359 ± 0.0039	0.0339 ± 0.0043	0.0315 ± 0.0026
		子宮	0.387 ± 0.117	0.364 ± 0.076	0.375 ± 0.049	0.349 ± 0.103	0.341 ± 0.086	0.316 ± 0.087
		卵巣	0.0399 ± 0.0080	0.0374 ± 0.0061	0.0370 ± 0.0059	0.0380 ± 0.0069	0.0387 ± 0.0040	0.0333 ± 0.0055

哺育児の離乳後に母動物を安楽死させて剖検を行い、臓器重量を測定した。

表2. 試験結果の概要 (続き - 3 : 児動物の哺育期間中に認められた変化)

06.10.31

世 代		親 : F 0			児 : F 1						
投与量 (ppm)		0	1 µg/kg/day	60 µg/kg/day	300	1000	3000				
観察腹数		12	13	11	11	12	12				
児	一般状態	異常は認められなかった*									
	性比 (雄/雄 + 雌)	0.488±0.141	0.473±0.162	0.421±0.158	0.468±0.125	0.466±0.206	0.458±0.159				
動	生存率 (%)	哺育0日	100.0±0.0	100.0±0.0	99.4±1.9	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0			
		哺育4日	99.2±2.6	99.4±2.1	98.6±3.2	98.5±5.0	100.0±0.0	97.9±3.9			
		哺育21日	94.4±8.6	92.4±12.5	99.2±2.5	99.2±2.5	98.0±5.1	96.9±6.0			
物	体重 (g)	雄	哺育0日	6.1±0.7	5.8±0.3	5.8±0.4	6.0±0.4	5.8±0.3	5.6±0.3		
			哺育4日	10.5±1.7	9.4±1.2	10.1±1.1	10.1±0.9	9.5±0.9	9.0±1.1		
			哺育7日	15.9±2.6	14.2±1.8	14.7±1.8	14.7±1.7	14.2±1.9	13.2±1.4		
		雌	哺育0日	5.8±0.5	5.5±0.3	5.5±0.4	5.7±0.4	5.4±0.2	5.3±0.3		
			哺育4日	10.2±1.3	9.2±1.0	9.7±1.1	9.8±0.8	9.3±0.9	8.9±0.9		
			哺育7日	15.4±2.0	13.9±1.5	14.3±1.7	14.4±1.3	13.8±1.6	12.9±1.3		
	哺	肛門生殖突起間距離 (mm)	雄 哺育4日	5.70±0.49	5.53±0.38	5.66±0.24	5.73±0.75	5.57±0.28	5.42±0.51		
			雌 哺育4日	2.60±0.20	2.52±0.19	2.53±0.14	2.74±0.15	2.51±0.19	2.60±0.14		
		肛門生殖突起間距離 (x10 ⁻¹ /bw ^{1/3})	雄 哺育4日	2.61±0.14	2.62±0.14	2.63±0.05	2.66±0.33	2.63±0.10	2.61±0.19		
			雌 哺育4日	1.203±0.085	1.203±0.080	1.192±0.061	1.283±0.058	1.196±0.075	1.262±0.068		
		育	身体発達 (%)	雄	耳介展開 (哺育3日)	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0
					切歯萌出 (哺育11日)	86.4±18.9	76.1±31.9	64.5±43.1	63.2±32.6	51.7±34.9	53.2±39.0
眼瞼開裂 (哺育14日)	71.9±34.1				75.1±35.7	76.4±30.0	74.0±35.5	58.3±46.9	51.7±39.0		
雌	耳介展開 (哺育3日)		100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0			
	切歯萌出 (哺育11日)		85.4±20.1	70.8±26.4	71.3±29.2	59.0±39.3	54.0±38.5	56.5±34.1			
	眼瞼開裂 (哺育14日)		84.7±24.1	73.1±30.1	86.8±24.5	79.4±29.4	73.1±42.2	72.9±34.7			
間	初期行動発達 (sec or %)	雄	正向反射 (哺育7日)	3.26±2.00	2.65±0.70	2.35±0.79	2.29±0.66	2.56±1.10	2.35±0.89		
			自由落下 (哺育18日)	78.3±23.7	86.9±15.9	85.4±9.7	84.6±12.4	85.0±14.4	79.4±15.3		
	雌	正向反射 (哺育7日)	4.84±3.16	3.47±1.60	3.07±1.55	3.11±1.52	5.45±8.08	3.81±2.75			
		自由落下 (哺育18日)	79.9±13.5	84.6±17.1	80.3±10.4	86.3±6.4	80.4±18.0	83.8±12.5			
雄の乳頭数	哺育14日	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0				

: 統計学的に有意な低値 (p 0.05)。 : 統計学的に有意な低値 (p 0.01)。

: 統計学的に有意な高値 (p 0.05)。

弊所で実施した一世代繁殖試験における哺育児の体重に関する背景対照値の範囲:

哺育0日; 雄 5.9~6.0, 雌 5.5~5.7、哺育4日; 雄 9.9~10.8, 雌 9.5~10.5

哺育7日; 雄 14.9~15.7, 雌 14.1~15.7、哺育14日; 雄 28.4~29.7, 雌 27.2~29.5

哺育21日; 雄 44.1~47.6, 雌 42.4~47.0

* 通常観察される、かさぶた形成・チアノーゼ・四肢の一部の食失・脱毛が認められたが、それらの出現頻度に統計学的な有意差は認められなかった。

表 2. 試験結果の概要 (続き - 4 : 児動物の離乳時に認められた変化 ; 臓器重量)

06.10.31

世 代		親 : F 0			児 : F 1				
投与量 (ppm)		0	1 µg/kg/day	60 µg/kg/day	300	1000	3000		
観察腹数		雄	10	12	9	10	10		
		雌	12	13	10	11	11	12	
児 動 物 (離 乳 時 剖 検)	臓器重量(絶対重量・mg)	雄	体重	48.1±5.6	45.0±4.6	45.4±4.3	46.4±4.4	43.0±4.1	39.2±2.9
		脳	1442±68	1405±41	1419±48	1410±62	1379±62	1365±53	
		胸腺	186.0±25.9	175.7±19.7	165.8±30.0	177.0±32.1	169.2±24.3	146.7±15.5	
		肝臓	2011±287	1856±221	1887±250	1945±205	1849±187	1655±163	
		脾臓	222.7±44.5	193.4±41.4	204.3±36.2	207.6±43.9	176.8±33.1	156.2±28.3	
		精巣	239.8±27.4	224.3±22.2	229.7±20.0	231.2±27.0	208.8±23.8	200.2±20.1	
		精巣上体	36.5±4.1	35.4±4.6	35.0±3.7	35.8±3.9	35.1±3.7	34.1±4.7	
		精囊・凝固腺	9.6±1.2	9.4±0.9	9.1±1.1	9.1±0.7	9.1±0.9	9.0±0.7	
	前立腺	28.3±3.8	27.2±3.8	26.0±4.2	27.7±3.9	24.4±3.9	23.3±2.5		
	雌	体重	48.6±5.5	44.8±4.7	43.6±4.2	45.0±3.5	41.9±3.9	39.0±2.6	
	脳	1396±51	1356±36	1376±89	1379±38	1328±45	1336±28		
	胸腺	198.4±31.1	184.6±17.3	166.8±27.0	183.6±26.0	169.9±27.6	152.5±16.0		
	肝臓	1987±234	1849±195	1759±244	1889±145	1781±206	1615±109		
	脾臓	221.3±44.6	199.0±37.8	202.0±31.4	208.8±30.4	182.2±29.7	158.2±30.2		
	卵巣	18.5±3.6	18.3±2.2	16.7±2.2	17.6±1.8	16.6±2.9	16.6±2.0		
	子宮	40.4±5.3	37.1±3.1	38.6±4.1	40.7±5.1	37.1±5.0	35.6±3.1		
臓器重量(相対重量・%)	雄	脳	3.04±0.26	3.15±0.26	3.15±0.22	3.06±0.21	3.23±0.20	3.50±0.18	
	胸腺	0.387±0.029	0.391±0.024	0.364±0.045	0.380±0.043	0.394±0.047	0.374±0.020		
	肝臓	4.19±0.24	4.13±0.27	4.15±0.21	4.19±0.14	4.30±0.11	4.24±0.39		
	脾臓	0.470±0.091	0.429±0.076	0.448±0.052	0.445±0.065	0.409±0.042	0.400±0.065		
	精巣	0.499±0.018	0.500±0.035	0.507±0.025	0.500±0.043	0.486±0.027	0.511±0.033		
	精巣上体	0.0763 ±0.0082	0.0791 ±0.0108	0.0772 ±0.0054	0.0777 ±0.0087	0.0823 ±0.0085	0.0872 ±0.0107		
	精囊・凝固腺	0.0202 ±0.0030	0.0211 ±0.0025	0.0202 ±0.0024	0.0198 ±0.0015	0.0215 ±0.0031	0.0231 ±0.0022		
	前立腺	0.0590 ±0.0074	0.0607 ±0.0078	0.0573 ±0.0075	0.0599 ±0.0069	0.0570 ±0.0090	0.0596 ±0.0067		
	雌	脳	2.91±0.32	3.06±0.28	3.17±0.27	3.07±0.19	3.19±0.23	3.45±0.20	
	胸腺	0.408±0.029	0.412±0.021	0.382±0.043	0.405±0.042	0.405±0.057	0.393±0.045		
	肝臓	4.10±0.23	4.13±0.23	4.03±0.35	4.19±0.15	4.24±0.20	4.15±0.19		
	脾臓	0.456±0.075	0.442±0.057	0.462±0.040	0.462±0.049	0.432±0.033	0.404±0.058		
	卵巣	0.0385 ±0.0079	0.0410 ±0.0041	0.0383 ±0.0045	0.0392 ±0.0043	0.0396 ±0.0054	0.0428± ±0.0054		
	子宮	0.0834 ±0.0068	0.0836 ±0.0091	0.0886 ±0.0071	0.0905 ±0.0096	0.0890 ±0.0116	0.0916 ±0.0085		

離乳後の観察用として選抜されなかった児動物は、母動物から離乳した直後の 21 日齢に安楽死させて剖検を行い、臓器重量を測定した。

- ：統計学的に有意な低値 (p 0.05)。
- ：統計学的に有意な低値 (p 0.01)。
- ：統計学的に有意な高値 (p 0.05)。
- ：統計学的に有意な高値 (p 0.01)。

幣所で実施した一世代繁殖試験の離乳時(哺育 21 日)に剖検した児動物の体重に関する背景対照値の範囲：
雄 43.1~47.6 , 雌 40.9~47.0

表 2. 試験結果の概要 (続き - 5 : 児動物の離乳後に認められた変化 ; 性成熟及び発情周期)

06.10.31

世 代		児 : F 1							
投与量 (ppm)		0	1 µg/kg/day	60 µg/kg/day	300	1000	3000		
観察腹数		12	13	11	11	12	12		
児動物 (離乳時選抜)	性成熟	包皮分離	完了日齢	42.8±1.3	42.2±0.9	42.5±1.1	43.1±0.9	42.7±1.3	43.0±1.3
			完了時体重	173.8±12.0	171.4±8.5	167.2±11.4	171.3±11.6	165.4±9.5	161.9±10.6
	膣開口	完了日齢	29.3±2.3	29.5±2.0	29.8±2.1	29.0±1.5	29.2±1.5	28.6±1.4	
		完了時体重	82.8±8.6	81.0±8.5	83.2±12.5	79.6±9.0	78.9±8.1	73.8±7.3	
	発情周期	膣開口後に初めて発情期が観察された日齢	34.3±2.5	33.3±1.6	33.0±1.8	33.8±1.9	33.5±1.4	33.1±1.9	
		膣開口後に 4 日間発情周期が初めて確認されるまでの周期回数	2.9±1.0	3.5±1.2	3.0±0.5	3.1±0.4	3.4±0.8	3.5±1.1	
		交配前発情周期長 (日)	4.1±0.3	4.0±0.1	4.0±0.1	4.2±0.3	4.2±0.2	4.1±0.3	

: 統計学的に有意な低値 (p 0.05) .

表 2. 試験結果の概要 (続き - 6 : 児動物の離乳後に認められた変化 ; 一般状態及び体重)

06.10.31

世 代		児 : F 1								
投与量 (ppm)		0	1 µg/kg/day	60 µg/kg/day	300	1000	3000			
動物数 (観察腹数)		雄	雌	雄	雌	雄	雌			
児動物 (離乳時選抜)	体重 (g)	一般状態		異常は認められなかった*						
		雄	3 週齢	48 ± 6	46 ± 5	46 ± 5	47 ± 4	45 ± 3	42 ± 4	
			4 週齢	84 ± 7	83 ± 6	81 ± 6	82 ± 5	79 ± 5	75 ± 5	
			5 週齢	128 ± 9	128 ± 9	124 ± 9	125 ± 8	123 ± 7	117 ± 8	
			6 週齢	170 ± 11	170 ± 12	164 ± 11	164 ± 12	162 ± 9	156 ± 10	
			7 週齢	211 ± 15	210 ± 14	205 ± 13	204 ± 14	203 ± 12	197 ± 11	
			8 週齢	254 ± 19	254 ± 18	248 ± 15	245 ± 17	244 ± 15	242 ± 13	
			9 週齢	287 ± 22	284 ± 20	279 ± 17	276 ± 20	276 ± 17	276 ± 14	
			10 週齢	314 ± 25	309 ± 22	304 ± 18	299 ± 23	301 ± 18	302 ± 15	
			11 週齢	338 ± 28	330 ± 23	326 ± 21	321 ± 25	323 ± 20	325 ± 17	
			12 週齢	355 ± 30	347 ± 23	344 ± 22	339 ± 27	341 ± 21	343 ± 18	
			雌	3 週齢	47 ± 5	44 ± 4	45 ± 4	45 ± 3	44 ± 4	41 ± 3
				4 週齢	77 ± 6	74 ± 5	75 ± 6	75 ± 4	73 ± 4	71 ± 3
		5 週齢		110 ± 8	107 ± 7	107 ± 8	107 ± 6	105 ± 4	104 ± 5	
		6 週齢		133 ± 8	128 ± 7	130 ± 8	130 ± 6	127 ± 6	126 ± 6	
		7 週齢		151 ± 10	147 ± 8	148 ± 10	147 ± 9	144 ± 7	145 ± 7	
		8 週齢		169 ± 11	164 ± 10	165 ± 8	165 ± 10	161 ± 8	164 ± 8	
		9 週齢	181 ± 12	178 ± 11	178 ± 8	177 ± 11	174 ± 8	177 ± 9		
10 週齢	190 ± 12	187 ± 11	190 ± 9	187 ± 13	184 ± 9	189 ± 10				
11 週齢	199 ± 14	198 ± 14	200 ± 9	196 ± 15	192 ± 10	198 ± 12				
12 週齢	208 ± 14	208 ± 15	209 ± 9	204 ± 15	203 ± 10	208 ± 12				

: 統計学的に有意な低値 (p 0.05) . : 統計学的に有意な低値 (p 0.01) .

* 通常観察される、かさぶた形成・チアノーゼ・四肢の一部の食失・脱毛が認められたが、それらの出現頻度に統計学的な有意差は認められなかった。

表 2. 試験結果の概要 (続き - 7 : 児動物の離乳後に認められた変化 ; 体重増加量及び摂餌量)

06.10.31

世 代		児 : F 1							
投与量 (ppm)		0	1 µg/kg/day	60 µg/kg/day	300	1000	3000		
観 察 腹 数	雄	12	13	11	11	12	12		
	雌	12	13	11	11	12	12		
児 動 物 (離 乳 時 選 抜)	体 重 増 加 量 (g)	雄	3-4 週 齢	36±2	37±3	36±2	35±2	34±3	34±3
		3-5 週 齢	80±5	82±5	79±5	79±5	78±6	75±5	
		3-6 週 齢	122±8	124±9	119±7	118±8	117±8	115±7	
		3-7 週 齢	163±12	164±11	159±9	158±11	158±11	156±9	
		3-8 週 齢	206±17	208±15	202±11	199±14	199±15	201±11	
		3-9 週 齢	239±20	238±17	234±13	230±17	231±17	234±12	
		3-10 週 齢	266±23	263±19	259±14	253±21	257±18	260±13	
		3-11 週 齢	290±25	284±20	281±18	275±23	279±20	283±14	
		3-12 週 齢	307±28	301±20	299±18	293±25	295±20	302±16	
		雌	3-4 週 齢	31±2	30±2	30±2	30±2	30±2	30±2
		3-5 週 齢	63±4	63±4	62±4	63±3	62±4	63±4	
		3-6 週 齢	87±5	85±5	85±4	85±4	84±6	85±6	
	3-7 週 齢	105±7	103±6	104±6	103±7	101±8	105±7		
	3-8 週 齢	123±9	120±8	121±5	120±8	117±9	123±9		
	3-9 週 齢	134±10	133±9	134±5	132±9	130±9	136±10		
	3-10 週 齢	143±10	143±9	145±6	142±12	141±11	148±10		
	3-11 週 齢	153±11	154±12	156±6	152±13	149±12	157±12		
	3-12 週 齢	162±12	163±13	164±6	159±13	160±12	167±12		
	摂 餌 量 (g)	雄	3-4 週 齢	10.9±0.8	10.9±0.4	10.6±0.8	11.3±1.1	10.3±0.6	10.3±0.8
		4-5 週 齢	15.3±1.2	15.6±0.8	15.2±1.2	15.4±1.3	14.8±0.9	14.7±1.0	
		5-6 週 齢	18.1±1.5	18.5±1.1	17.8±1.0	17.9±1.3	17.5±0.8	17.6±1.0	
		6-7 週 齢	20.3±1.6	20.6±1.3	20.0±1.4	20.2±1.5	19.8±1.0	19.7±1.2	
		7-8 週 齢	21.6±1.6	21.8±1.6	21.4±1.2	21.3±1.6	20.9±1.4	21.3±1.0	
		8-9 週 齢	22.3±1.8	22.2±1.7	22.1±1.2	22.0±1.8	21.8±1.3	22.2±1.3	
9-10 週 齢		22.9±2.0	22.5±1.6	22.4±1.4	21.9±2.1	22.2±1.2	22.4±1.3		
10-11 週 齢		22.6±2.1	22.3±1.5	22.3±1.6	21.8±2.1	22.2±1.4	22.2±1.5		
11-12 週 齢		22.3±2.1	22.2±1.4	22.3±1.7	22.1±2.0	22.1±1.3	22.1±1.4		
雌		3-4 週 齢	10.4±1.1	10.3±0.8	10.4±1.0	10.6±0.8	10.1±0.5	9.9±0.7	
4-5 週 齢		13.8±1.1	13.9±0.7	13.8±1.0	14.1±1.2	13.7±0.4	14.0±1.0		
5-6 週 齢		15.1±0.8	15.0±0.9	15.2±0.8	15.4±1.0	15.2±1.0	15.6±1.1		
6-7 週 齢	15.6±1.0	15.8±1.0	15.7±0.7	15.8±1.0	15.4±1.0	16.3±1.4			
7-8 週 齢	15.4±1.2	15.3±1.1	15.6±0.5	15.6±1.2	15.2±1.1	15.9±1.4			
8-9 週 齢	15.5±1.1	15.6±1.1	16.0±0.7	16.0±1.3	15.8±1.1	16.2±1.4			
9-10 週 齢	15.7±0.9	15.9±1.1	16.3±0.8	16.2±1.1	16.1±1.3	16.5±1.3			
10-11 週 齢	15.9±1.0	16.2±1.3	16.3±0.9	16.1±1.2	16.2±1.2	16.6±1.6			
11-12 週 齢	16.0±1.2	16.5±1.3	16.5±0.8	16.3±1.2	16.9±1.2	16.8±1.6			

: 統計学的に有意な低値 (p 0.05)。

表 2. 試験結果の概要 (続き - 8 : 児動物の離乳後に認められた変化 ; 臓器の絶対重量)

06.10.31

世 代		児 : F 1							
投与量 (ppm)		0	1 µg/kg/day	60 µg/kg/day	300	1000	3000		
観察腹数	雄	11	13	11	11	11	11		
	雌	12	13	11	11	11	12		
児動物 (離乳時選抜・未交配群)	臓器重量 (絶対重量・mg)	雄	体重 (剖検日)	356 ± 33	345 ± 20	354 ± 26	338 ± 27	343 ± 29	350 ± 23
		脳	1943 ± 86	1928 ± 70	1926 ± 86	1938 ± 51	1924 ± 70	1933 ± 59	
		下垂体	9.6 ± 1.3	10.1 ± 1.2	9.5 ± 1.1	9.5 ± 1.1	9.0 ± 1.1	9.5 ± 0.9	
		甲状腺	17.8 ± 3.2	17.6 ± 3.4	18.3 ± 3.8	17.3 ± 2.5	17.8 ± 2.1	17.4 ± 3.5	
		胸腺	452 ± 112	450 ± 90	443 ± 86	392 ± 107	466 ± 83	436 ± 37	
		肝臓	13127 ± 1150	13462 ± 1020	13612 ± 1712	13045 ± 1540	13166 ± 1627	13204 ± 1007	
		脾臓	660 ± 67	642 ± 78	643 ± 105	640 ± 71	683 ± 124	660 ± 92	
		副腎	69.0 ± 12.1	75.1 ± 15.9	69.7 ± 11.4	72.0 ± 7.9	68.7 ± 9.9	65.5 ± 7.8	
		腎臓	2290 ± 197	2322 ± 177	2297 ± 228	2300 ± 211	2265 ± 127	2336 ± 222	
		精巣	3402 ± 298	3234 ± 531	3200 ± 277	3285 ± 226	3291 ± 182	3171 ± 253	
		精巣上部	951 ± 59	913 ± 131	904 ± 80	951 ± 61	939 ± 83	913 ± 72	
		精囊・凝固腺	1083 ± 108	1084 ± 131	1152 ± 149	1116 ± 168	1028 ± 172	1138 ± 183	
	前立腺	312 ± 50	302 ± 62	298 ± 39	325 ± 42	288 ± 37	316 ± 45		
	雌	体重 (剖検日)	204 ± 13	211 ± 20	208 ± 12	211 ± 16	203 ± 13	208 ± 12	
	脳	1773 ± 75	1739 ± 54	1763 ± 50	1783 ± 60	1729 ± 86	1754 ± 55		
	下垂体	11.7 ± 1.3	11.4 ± 1.0	11.4 ± 1.5	11.9 ± 1.4	10.8 ± 1.6	11.4 ± 1.5		
	甲状腺	17.0 ± 4.3	14.7 ± 3.7	13.8 ± 3.1	13.3 ± 2.0	15.3 ± 5.7	15.0 ± 3.4		
	胸腺	385 ± 54	427 ± 43	372 ± 56	373 ± 64	397 ± 57	381 ± 41		
	肝臓	7289 ± 560	7847 ± 843	7437 ± 514	7860 ± 908	7463 ± 904	7727 ± 647		
	脾臓	458 ± 71	488 ± 73	478 ± 34	493 ± 48	484 ± 73	472 ± 52		
副腎	76.6 ± 12.7	77.5 ± 13.1	73.3 ± 8.1	79.2 ± 7.2	72.9 ± 10.7	74.7 ± 10.6			
腎臓	1523 ± 138	1547 ± 182	1468 ± 157	1568 ± 155	1513 ± 121	1504 ± 134			
卵巣	85.9 ± 14.7	89.0 ± 15.2	86.1 ± 11.7	88.8 ± 18.0	89.1 ± 13.6	83.5 ± 14.6			
子宮	826 ± 174	857 ± 123	914 ± 203	890 ± 237	878 ± 147	807 ± 194			

交配を行わない児動物は、12週齢に安楽死させて剖検を行い、臓器重量を測定した。

表 2. 試験結果の概要 (続き - 9 : 児動物の離乳後に認められた変化 ; 臓器の相対重量)

06.10.31

世 代		児 : F 1						
投与量 (ppm)		0	1 µg/kg/day	60 µg/kg/day	300	1000	3000	
観察腹数	雄	11	13	11	11	11	11	
	雌	12	13	11	11	11	12	
児 動 物 (離 乳 時 選 抜 ・ 未 交 配 群)	雄	脳	0.549 ± 0.038	0.560 ± 0.032	0.545 ± 0.028	0.576 ± 0.037	0.564 ± 0.042	0.555 ± 0.042
		下垂体	0.00270 ± 0.00025	0.00291 ± 0.00028	0.00268 ± 0.00029	0.00280 ± 0.00022	0.00263 ± 0.00030	0.00272 ± 0.00028
		甲状腺	0.00504 ± 0.00104	0.00509 ± 0.00098	0.00517 ± 0.00096	0.00513 ± 0.00065	0.00520 ± 0.00068	0.00497 ± 0.00086
		胸腺	0.1267 ± 0.0267	0.1312 ± 0.0290	0.1249 ± 0.0222	0.1147 ± 0.0245	0.1323 ± 0.0218	0.1247 ± 0.0079
		肝臓	3.70 ± 0.18	3.90 ± 0.21	3.83 ± 0.32	3.85 ± 0.27	3.83 ± 0.28	3.78 ± 0.15
		脾臓	0.186 ± 0.017	0.186 ± 0.015	0.181 ± 0.022	0.189 ± 0.015	0.199 ± 0.027	0.188 ± 0.019
		副腎	0.0194 ± 0.0031	0.0217 ± 0.0039	0.0197 ± 0.0032	0.0213 ± 0.0020	0.0201 ± 0.0028	0.0188 ± 0.0020
		腎臓	0.645 ± 0.036	0.673 ± 0.041	0.648 ± 0.038	0.680 ± 0.023	0.662 ± 0.036	0.669 ± 0.053
		精巣	0.961 ± 0.090	0.939 ± 0.158	0.904 ± 0.060	0.976 ± 0.083	0.963 ± 0.068	0.909 ± 0.075
		精巣上部	0.269 ± 0.023	0.265 ± 0.038	0.256 ± 0.023	0.283 ± 0.025	0.275 ± 0.026	0.262 ± 0.021
	精囊・凝固腺	0.308 ± 0.049	0.314 ± 0.031	0.326 ± 0.043	0.330 ± 0.044	0.300 ± 0.049	0.327 ± 0.064	
	前立腺	0.0878 ± 0.0118	0.0870 ± 0.0149	0.0845 ± 0.0128	0.0964 ± 0.0123	0.0843 ± 0.0123	0.0909 ± 0.0153	
	雌	脳	0.871 ± 0.047	0.832 ± 0.078	0.849 ± 0.039	0.848 ± 0.053	0.853 ± 0.054	0.845 ± 0.055
		下垂体	0.00575 ± 0.00067	0.00543 ± 0.00059	0.00548 ± 0.00068	0.00563 ± 0.00059	0.00529 ± 0.00061	0.00547 ± 0.00079
		甲状腺	0.00835 ± 0.00216	0.00700 ± 0.00166	0.00666 ± 0.00157	0.00631 ± 0.00082	0.00752 ± 0.00258	0.00725 ± 0.00188
		胸腺	0.188 ± 0.022	0.203 ± 0.013	0.178 ± 0.022	0.177 ± 0.033	0.195 ± 0.024	0.183 ± 0.017
		肝臓	3.57 ± 0.22	3.73 ± 0.35	3.58 ± 0.23	3.72 ± 0.26	3.67 ± 0.36	3.71 ± 0.24
		脾臓	0.224 ± 0.031	0.231 ± 0.020	0.230 ± 0.015	0.234 ± 0.019	0.238 ± 0.026	0.227 ± 0.022
		副腎	0.0375 ± 0.0052	0.0368 ± 0.0052	0.0352 ± 0.0034	0.0376 ± 0.0031	0.0359 ± 0.0042	0.0359 ± 0.0047
		腎臓	0.746 ± 0.042	0.735 ± 0.066	0.705 ± 0.056	0.743 ± 0.050	0.746 ± 0.056	0.722 ± 0.048
卵巣		0.0421 ± 0.0069	0.0424 ± 0.0072	0.0414 ± 0.0058	0.0422 ± 0.0089	0.0438 ± 0.0056	0.0402 ± 0.0068	
子宮		0.404 ± 0.074	0.409 ± 0.061	0.440 ± 0.098	0.424 ± 0.118	0.433 ± 0.072	0.389 ± 0.096	

交配を行わない児動物は、12週齢に安楽死させて剖検を行い、臓器重量を測定した。

表 2. 試験結果の概要 (続き - 10 : 児動物の離乳後に認められた変化 ; 精子検査)

06.10.31

世 代		児 : F 1							
投与量 (ppm)		0	1 µg/kg/day	60 µg/kg/day	300	1000	3000		
観察腹数		雄	11	13	11	11	11		
児動物 (離乳時選抜・未交配群)	精子検査	精巢	精子頭部数 (× 10 ⁶)	221 ± 21	198 ± 60	204 ± 24	197 ± 14	218 ± 31	194 ± 18
			g 当り精子数 (× 10 ⁶)	139 ± 11	126 ± 37	137 ± 10	129 ± 8	142 ± 15	133 ± 12
		精巢 上部 尾部	自動運動性精子 の頻度 (%)	90.1 ± 7.1	91.7 ± 4.1	91.2 ± 11.4	90.3 ± 8.2	96.9 ± 2.2	91.8 ± 4.2

交配を行わない雄児動物は、12 週齢に安楽死させて剖検を行い、精巢及び精巢上部の重量を測定して精子検査を実施した。

: 統計学的に有意な高値 (p 0.01)。

表 2. 試験結果の概要 (続き - 11 : 児動物の離乳後に認められた変化 ; 交配試験)

06.10.31

世 代		児 : F 1							
投与量 (ppm)		0	1 µg/kg/day	60 µg/kg/day	300	1000	3000		
雄と同居させた雌動物数		12	13	11	11	12	12		
交尾が確認された雌動物数		12	13	11	11	11	12		
妊娠雌動物数		12	12	11	11	11	11		
児動物 (離乳時選抜・交配群)	一般状態		異常は認められなかった*						
	体重 (g)	妊娠 0 日	214±21	206±13	212±8	202±17	203±12	207±17	
		妊娠 7 日	233±18	225±13	231±8	221±17	222±14	224±15	
		妊娠 14 日 (剖検日)	262±22	251±14	263±11	247±21	246±15	253±20	
	体重増加量 (g)	妊娠 0-7 日	19±5	18±4	19±5	19±3	19±6	17±6	
		妊娠 0-14 日	48±7	45±7	51±6	45±11	42±5	46±8	
	摂餌量 (g)	妊娠 0-7 日	16.0±1.9	16.0±1.6	16.6±2.0	16.1±1.3	15.9±1.6	15.2±2.2	
		妊娠 8-14 日	19.4±1.9	18.9±1.8	20.6±2.0	18.8±1.6	18.6±1.6	18.8±2.3	
	卵巣および子宮の検査	受胎率 (%)		100.0	92.3	100.0	100.0	100.0	91.7
		黄体数		12.5±2.1	11.9±1.1	12.5±1.4	12.5±1.8	12.3±1.2	12.7±1.2
		着床数		11.6±1.6	11.3±1.0	11.6±2.8	11.8±1.7	10.9±2.5	11.8±2.2
		生存胎児数		10.8±1.6	11.3±1.1	11.0±3.1	11.5±1.6	10.5±2.7	11.2±2.2
		着床前胚死亡率 (%)		6.2	4.7	8.2	5.6	11.8	7.6
		胚・胎児死亡率 (%)		6.6	0.8	5.4	3.0	5.4	5.1

交配を行う児動物は 12 週齢以降に交配させ、雄は交配終了後の 13-14 週齢に安楽死させて剖検を行い、交尾が認められた雌は妊娠 14 日 (14-15 週齢) に安楽死させて卵巣及び子宮の検査、並びに剖検を行った。

: 統計学的に有意な低値 (p 0.05)。

* 通常観察される、かさぶた形成・チアノーゼ・四肢の一部の食失・脱毛が認められたが、それらの出現頻度に統計学的な有意差は認められなかった。