

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 が算定できるような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 Br/Han: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 (環境中における最大検出濃度から推定したばく露量 0.9 μ g/kg/day 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 23 mg/kg/day、78 mg/kg/day 及び 218 mg/kg/day に相当)
- * 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。
- * 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。

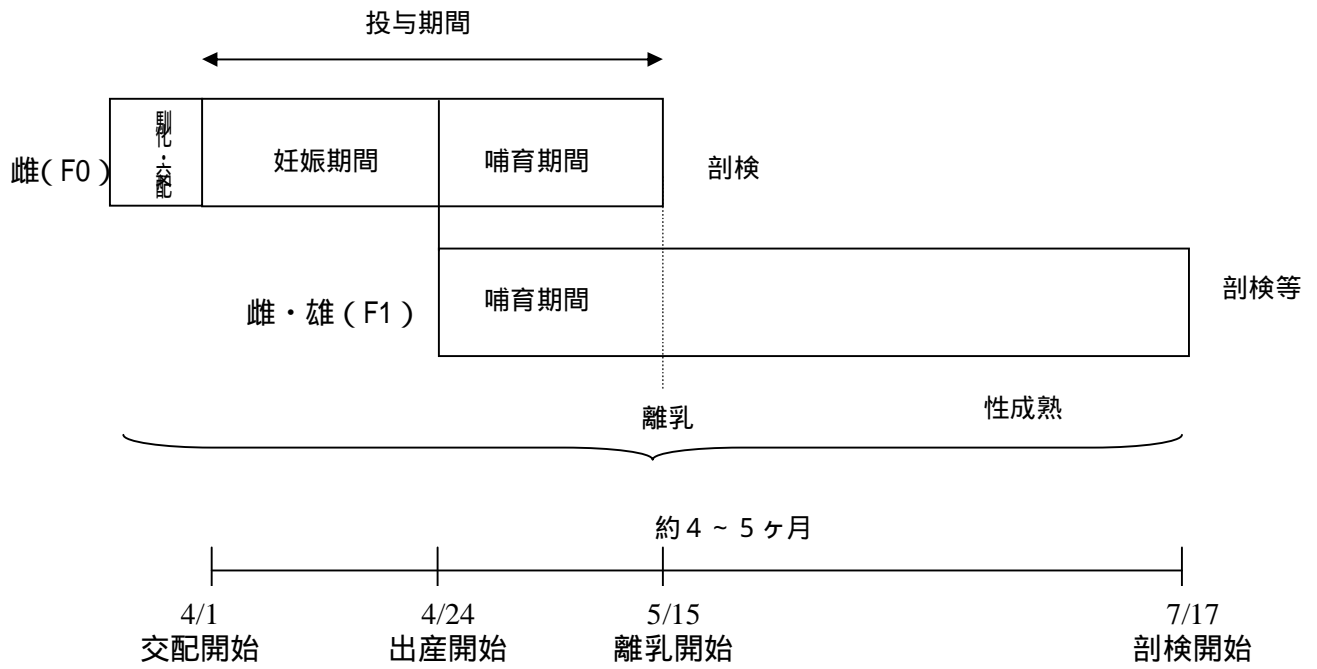
定量的なデータについては、Bartlett 法によって各群の分散の一様性を調べた後、分散が等しい場合は、一元配置分散分析法を用いて群間の差の有意性を調べ、群間に有意差が認められた場合は、さらに Dunnett 法を用いて投与群と対照群の間の有意差を判定した。一方、各群の分散が等しくない場合は、Kruskal-Wallis の順位検定法を用いて群間の差の有意性を調べ、群間に有意差が認められた場合は、さらに Dunnett 型の順位和検定法を用いて投与群と対照群の間の有意差を判定した。

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、および精巣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。

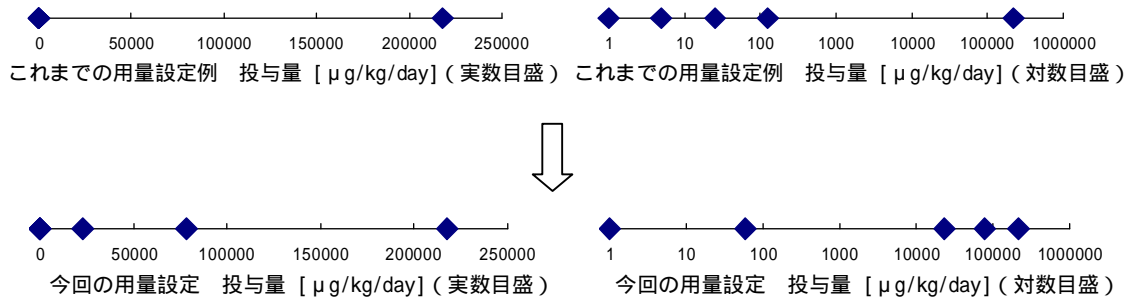
表 1 プロトコル概要 (4-t-ブチルフェノール)

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@Jcl (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、腔、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、膣開口) 性周期 (膣開口日から 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、膣の他、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、腔、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。

F0 母動物 (妊娠 0 ~ 7 日及び妊娠 0 ~ 14 日) の 3,000ppm (平均 218mg/kg/day に相当) 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。

(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が背景データを下回っており、そのため哺育 14 日以降の対照群の哺育児体重は背景データを上回っていた。

F1 雄 (哺育 4 日、7 日、14 日、21 日) の 3,000ppm (平均 218mg/kg/day に相当) 投与群、F1 雌 (哺育 0 日、4 日、7 日、14 日、21 日) の 3,000ppm (平均 218mg/kg/day に相当) 投与群、F1 雌雄 (哺育 14 日、21 日) の 1,000ppm (平均 78mg/kg/day に相当) 投与群及び F1 雌 (哺育 14 日) の 1 µg/kg/day 投与群と 60 µg/kg/day 投与群において体重の低値が認められた。

3,000ppm (平均 218mg/kg/day に相当) 投与群で認められた雌雄の体重の低値は、背景データ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 (平均 78mg/kg/day に相当) 投与群で認められた雌雄の体重の低値は、哺育 14 日では背景データを下回り、哺育 21 日では背景データの範囲内に含まれる変化であった。

1 µg/kg/day 投与群と 60 µg/kg/day 投与群で認められた雌の体重の低値は、背景データ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。

F1 雌 (哺育 4 日) の 300ppm (平均 23mg/kg/day に相当) 投与群において、肛門生殖突起間距離 (体重相対値) の高値が認められたが、絶対値では統計学的に有意差は認められず、悪影響とは考えられなかった。

F1 雌雄 (哺育 11 日) の 3,000ppm (平均 218mg/kg/day に相当) 投与群及び F1 雌雄 (哺育 11 日) の 1,000ppm (平均 78mg/kg/day に相当) 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。

F1 雄 (哺育 7 日) の 3,000ppm (平均 218mg/kg/day に相当) 投与群及び F1 雌 (哺育 7 日) の 300ppm (平均 23mg/kg/day に相当) 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、雄または雌にのみ認められた変化であり、悪影響とは考えられなかった。

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。

F1 雄の 3,000ppm (平均 218mg/kg/day に相当) 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、F1 雌の 3,000ppm (平均 218mg/kg/day に相当) 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、F1 雄の 1,000ppm (平均 78mg/kg/day に相当) 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、F1 雌の 1,000ppm (平均 78mg/kg/day に相当) 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、F1 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(平均 218mg/kg/day に相当)投与群において認められた雌雄の体重の低値は、背景データ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(平均 78mg/kg/day に相当)投与群で認められた雌雄の体重の低値は、背景データ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。

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、精嚢・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。

F1 雄(3週齢、4週齢、5週齢、包皮分離完成時:6週齢)の3,000ppm(平均 218mg/kg/day に相当)投与群及びF1 雌(3週齢、4週齢)の3,000ppm(平均 218mg/kg/day に相当)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。

F1 雄(3~4週齢)の3,000ppm(平均 218mg/kg/day に相当)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。

F1 雄の1,000ppm(平均 78mg/kg/day に相当)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。

F1 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内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、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)

表2. 試験結果の概要

06.08.25

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)

06.08.25

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

哺育児の離乳後に母動物を安楽死させて剖検を行ない、臓器重量を測定した。

表 2. 試験結果の概要 (続き - 3)

06.08.25

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)

06.08.25

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ない、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)

06.08.25

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	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
	熟	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)

06.08.25

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			
		24(12)	24(12)	22(11)	22(11)	24(12)	24(12)			
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)

06.08.25

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 週齡	36±2	37±3	36±2	35±2	34±3	34±3
		3-5 週齡	80±5	82±5	79±5	79±5	78±6	75±5	
		3-6 週齡	122±8	124±9	119±7	118±8	117±8	115±7	
		3-7 週齡	163±12	164±11	159±9	158±11	158±11	156±9	
		3-8 週齡	206±17	208±15	202±11	199±14	199±15	201±11	
		3-9 週齡	239±20	238±17	234±13	230±17	231±17	234±12	
		3-10 週齡	266±23	263±19	259±14	253±21	257±18	260±13	
		3-11 週齡	290±25	284±20	281±18	275±23	279±20	283±14	
		3-12 週齡	307±28	301±20	299±18	293±25	295±20	302±16	
	雌	3-4 週齡	31±2	30±2	30±2	30±2	30±2	30±2	
	3-5 週齡	63±4	63±4	62±4	63±3	62±4	63±4		
	3-6 週齡	87±5	85±5	85±4	85±4	84±6	85±6		
	3-7 週齡	105±7	103±6	104±6	103±7	101±8	105±7		
	3-8 週齡	123±9	120±8	121±5	120±8	117±9	123±9		
	3-9 週齡	134±10	133±9	134±5	132±9	130±9	136±10		
	3-10 週齡	143±10	143±9	145±6	142±12	141±11	148±10		
	3-11 週齡	153±11	154±12	156±6	152±13	149±12	157±12		
	3-12 週齡	162±12	163±13	164±6	159±13	160±12	167±12		
	摂餌量 (g)	雄	3-4 週齡	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 週齡	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 週齡	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 週齡	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 週齡	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 週齡	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 週齡		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 週齡		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 週齡		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 週齡	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 週齡		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 週齡		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 週齡		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 週齡		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 週齡		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 週齡	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 週齡	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 週齡	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)

06.08.25

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	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		

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

表 2. 試験結果の概要 (続き - 9)

06.08.25

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ない、臓器重量を測定した。

表 2. 試験結果の概要 (続き - 10)

06.08.25

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

交配を行なわない雄児動物は、12週齢に安楽死させて剖検を行ない、精巢およ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)

06.08.25

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 巢 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		

交配を行なう児動物は 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ない、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および子宮の検査、ならびに剖検を行なった。

: 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。