

既存化学物質の人健康影響に関する情報(第一種特定化学物質審議関係)

(平成 20 年 12 月 19 日)

No.5 1,2,5,6,9,10-ヘキサブロモシクロドデカン p.1

表題：1, 2, 5, 6, 9, 10-ヘキサブロモシクロドデカンのラットにおける2世代繁殖毒性試験

試験番号：SR04222

試験目的：この試験は、1, 2, 5, 6, 9, 10-ヘキサブロモシクロドデカンのラットの繁殖能力に及ぼす影響の有無を2世代にわたって評価するために行われた。

試験実施基準 (GLP) および試験法ガイドライン

試験実施基準 (GLP)：「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」
(平成15年11月21日薬食発第1121003号・平成15・11・17製局第3号・
環保企発第031121004号 厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業
局長・環境省総合環境政策局長連名通知) および『「新規化学物質等に係
る試験を実施する試験施設に関する基準について」の一部改正について』
(平成17年4月1日 薬食発第0401003号・平成17・03・04製局第1号・
環保企発第050401003号 厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業
局長・環境省総合環境政策局長連名通知)。

試験法ガイドライン：経済協力開発機構の「OECD Guideline for Testing of Chemicals;
Two-Generation Reproduction Toxicity Study (416)」(22nd January
2001)。

試験委託者

名称：国立医薬品食品衛生研究所
所在地：東京都世田谷区上用賀1-18-1 (〒158-8501)
委託責任者：江馬 眞

試験施設

名称：株式会社 化合物安全性研究所
所在地：札幌市清田区真栄363番24 (〒004-0839)
運営管理者：一花 次夫 (2006年4月19日まで)
木口 雅夫 (2006年4月20日以降)

要 約

1, 2, 5, 6, 9, 10-ヘキサブromシクロドデカン (HBCD) を 0、150、1500 および 15000 ppm (F0 雄 ; 0、10.2、101、1008 mg/kg/day : F0 雌 ; 0、14.0、141、1363 mg/kg/day : F1 雄 ; 0、11.4、115、1142 mg/kg/day : F1 雌 ; 0、14.3、138、1363 mg/kg/day 相当) の濃度で基礎飼料に混合して、1 群当たり雌雄各 24 匹の Cr1:CD(SD) ラットに 2 世代にわたって摂取させ、親動物の繁殖能力と児動物の発生・発育に及ぼす影響を検討した。

親動物に対する被験物質投与の一般毒性的影響については、150 ppm 群ではいずれの検査項目においても認められなかった。

1500 ppm 群では、血液化学的検査において総蛋白およびグロブリン量が F0 雄で有意に増加し、ホルモンレベルでは TSH 濃度が F0 および F1 世代の雌で有意に増加した。器官重量では、肝臓の絶対重量および相対重量に F0 雄で有意な高値がみられた。甲状腺の病理組織学的検査では、濾胞の小型化が F0 雌雄および F1 雌において有意に高い頻度でみられ、有意な発生頻度ではなかったが濾胞細胞の肥大が F0 雌雄にみられた。さらに、F1 雌の原始卵胞数に有意な低値がみられた。

15000 ppm 群では、一般状態に変化はみられなかった。体重、体重増加量および摂餌量については、F0 世代における変化は僅かであったが、F1 世代では雌雄とも有意な低値が認められた。血液化学的検査では、総蛋白およびグロブリン量が F0 雌雄および F1 雄において有意に増加した。ホルモンレベルでは、T4 濃度が F0 雌雄および F1 雌で有意な低値または低値傾向がみられた。TSH 濃度は F0 および F1 世代の雌で有意な高値であった。器官重量では、肝臓の絶対重量および相対重量に F0 および F1 世代の雌雄とも有意な高値がみられた。しかし、肝臓の病理組織学的検査では HBCD 投与に関連する変化は認められなかった。甲状腺の絶対重量および相対重量に F0 および F1 世代の雌雄とも有意な高値または高値傾向がみられた。甲状腺の病理組織学的検査では、濾胞細胞の肥大が F0 雄で 1 例に、濾胞の小型化が F0 および F1 世代の雌雄ともに有意に高い頻度でみられ、甲状腺に対する影響が示唆された。また、F1 雌の原始卵胞数に有意な低値がみられた。

繁殖能力に対する影響は、いずれの被験物質投与群においても認められなかった。

児動物に対する被験物質投与の影響は、150 ppm 群ではいずれの検査項目においても認められなかった。

1500 ppm 群では、離乳児の肝臓重量の増加が認められ、F1 雌雄で絶対重量および相対重量ともに、F2 雄で相対重量に有意な高値がみられた。また、眼瞼開裂の完成率の有意な低値が F2 雌にみられた。

15000 ppm 群では、F2 児の生後 5-21 日における死亡の発生頻度が増加し、哺育児の生存率に生後 4 日および 21 日において有意な低値がみられた。児動物の体重増加も抑制され、F2 児において F1 児よりも強く影響された。この変化に関連して F2 児に身体発達・分化の遅延が観察され、

空中正向反射の成功率の低値が雌に、眼瞼開裂の完成率の低値が雌雄にみられた。離乳児の肝臓重量では、F1 雌雄で絶対重量および相対重量とも、F2 雌雄で相対重量に有意な高値がみられた。しかし、肝臓の病理組織学的検査では HBCD 投与に関連する変化は認められなかった。甲状腺の病理組織学的検査では変化は何も観察されなかった。

以上の結果から、HBCD を 2 世代にわたってラットに投与した場合、本試験条件下における無毒性量は 150 ppm (10.2 mg/kg/day 相当) であると考えられる。

成 績

1. F0 および F1 親動物に対する影響

(1) 一般状態 (Table 1 および 2; INDIVIDUAL DATA 1-1-1~1-4-4)

雄では、ケージ内事故に起因すると考えられる不正咬合、顔面の変形、口蓋からの出血、上切歯破折、眼周囲または鼻部周囲被毛汚染が、対照群の F0 世代で 1 例；150 ppm 群の F0 世代で 1 例、F1 世代で 2 例；1500 ppm 群の F0 世代で 3 例、F1 世代で 3 例；15000 ppm 群の F0 世代で 2 例みられた。これらの動物のうち、1500 ppm 群の F1 世代の 1 例は事故の翌週（投与第 12 週）に死亡し、15000 ppm 群の F0 世代の 1 例は上顎部の骨折により出血が著しく、症状が重篤であったため予後不良と判断して安楽死させた（投与第 13 週）。このほかの一般状態の変化では、15000 ppm 群の F0 または F1 世代で皮下腫瘍、痂皮形成、眼球膨大、角膜外傷、眼球混濁、腫瘍または血尿がそれぞれ 1 例に観察された。

試験途中の雄動物の死亡は、交配前投与期間に 1500 ppm 群の F1 世代の 1 例（投与第 7 週）および 15000 ppm 群の F0 世代の 1 例（投与第 5 週）に認められたが、いずれも死亡前に一般状態の変化は認められなかった。

雌の対照群および 150 ppm 群ではいずれの動物にも異常所見は観察されなかった。1500 ppm 群では、F0 世代の投与第 9 週から剖検日まで眼周囲または鼻部周囲被毛汚染が 1 例に観察された。同群では、ケージ内事故に起因すると考えられる不正咬合、顔面の変形、鼻出血、外尿道口周囲被毛汚染、眼周囲または鼻部周囲被毛汚染が、F0 世代で 1 例（不妊）、F1 世代で 2 例みられた。15000 ppm 群では、F0 世代の妊娠および哺育期間に脱毛が 1 例に、F1 世代では口角部の腫瘍が不妊の 1 例に観察された。

試験途中の雌動物の死亡あるいは安楽死は、15000 ppm 群の F0 世代で 2 例みられた。1 例は交配前投与期間に外尿道口周囲被毛汚染および眼周囲または鼻部周囲被毛汚染が観察され、一般状態が悪化して瀕死状態になったため安楽死させた。他の 1 例は難産がみられ妊娠 21 日から児の娩出を開始したが、その翌日全児を娩出する前に死亡した。

被験物質投与群でみられた所見の発生頻度は、いずれにも対照群と比較して有意な差は認められなかった。

(2) 体重 (Figure 2~5; Table 3 および 4; INDIVIDUAL DATA 2-1-1~2-4-4)

雄の体重は、150 ppm 群では F0 および F1 のいずれの世代にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。1500 ppm 群では F0 世代の投与第 2 週から剖検日まで有意な高値または高値傾向がみられたが、F1 世代では有意な差はみられなかった。15000 ppm 群では F0 世代の投与第 2 週、3 週および 5 週に有意な高値がみられ、F1 世代の投与第 3 週から 6 週に有意な低値がみられた。

雌の体重は、150 および 1500 ppm 群では F0 および F1 のいずれの世代にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。15000 ppm 群では F0 世代の投与第 2 週に有意な高値がみられたが、F1 世代では投与第 3 週以降剖検日まで対照群より低い値で推移し投与第 3 週および投与第 6 週から哺育 14 日に有意な低値がみられた。

(3) 体重増加量 (Table 5 および 6; INDIVIDUAL DATA 3-1-1~3-4-4)

雄の体重増加量は、150 ppm 群では F0 および F1 のいずれの世代にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。1500 ppm 群では F0 世代の投与 0-1 週から剖検日まで有意な高値または高値傾向がみられたが、F1 世代では有意な差はみられなかった。15000 ppm 群では F0 世代の投与 0-1 週から 0-4 週に有意な高値がみられ、F1 世代では投与 0-1 週および 0-3 週から 0-6 週に有意な低値がみられた。

雌の体重増加量は、150 ppm 群では F0 世代の哺育 0-4 日に対照群と比較して有意な高値がみられたが、F1 世代では有意な差はみられなかった。1500 ppm 群ではいずれの世代にも有意な差はみられなかった。15000 ppm 群では F0 世代の投与 0-1 週、0-2 週および 0-3 週に有意な高値、妊娠 0-14 日に有意な低値がみられ、F1 世代では投与 0-3 週から 0-10 週まで対照群と比較して低く推移し投与 0-3 週および 0-10 週に有意な低値がみられた。

(4) 摂餌量 (Figure 6~9; Table 7 および 8; INDIVIDUAL DATA 4-1-1~4-4-4)

雄の摂餌量は、150 ppm 群では F0 世代の投与第 2 週および 3 週に対照群と比較して有意な高値がみられ、F1 世代の投与第 7 週に有意な低値がみられた。1500 ppm 群では F0 世代の投与第 2 週から 4 週までおよび 6 週から 8 週まで対照群と比較して有意な高値がみられたが、F1 世代では有意な差はみられなかった。15000 ppm 群では F0 世代の投与第 2 週および 3 週に対照群と比較して有意な高値がみられた。一方、F1 世代では投与第 1 週、3 週および 4 週に有意な低値がみられた。

雌の摂餌量は、150 および 1500 ppm 群では F0 および F1 のいずれの世代にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。15000 ppm 群では F0 世代では有意な差はみられなかったが、F1 世代の投与第 1 週から 5 週まで有意な低値がみられた。さらに、哺育期間中の摂餌量が低値で推移し哺育 7-14 日に有意な差がみられた。

(5) 被験物質摂取量 (Table 9 および 10)

投与期間中の各投与群の平均被験物質摂取量 (mg/kg/day) は、F0 雄、F1 雄、F0 雌および F1 雌の順にそれぞれ次のような結果であった。150 ppm 群で 10.2、11.4、14.0 および 14.3、1500 ppm 群で 101、115、141 および 138、15000 ppm 群で 1008、1142、1363 および 1363 であった。

(6) 繁殖能力

1) 性周期 (Table 11; INDIVIDUAL DATA 5-1-1~5-2-4)

雌の正常性周期出現率および発情期間隔には、いずれの世代においても被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

2) 交尾率、受胎率、出産率、着床数および分娩率 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

雌雄の交尾率および受胎率ならびに雌の出産率、着床数および分娩率には、いずれの世代においても被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

3) 交尾までの所要日数 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

交尾までの所要日数には、いずれの世代においても被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

4) 妊娠期間 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

雌の妊娠期間に 1500 ppm 群の F0 世代においてのみ有意な延長がみられた。しかし、F1 世代では被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(7) 精巣の精子頭部数、精巣上体の精子の数、運動能および形態 (Table 13 および 14;

INDIVIDUAL DATA 7-1-1~7-2-4 および 8-1-1~8-2-4)

精巣の精子頭部数、精子運動率、良好精子率、遊泳速度ならびに精巣上体における異常形態精子率には、いずれの世代においても被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

精巣上体の精子数に、150 ppm 群の F0 世代で有意な低値がみられた。また、遊泳パターンのうち精子頭部の振幅 (ALH) に 15000 ppm 群の F0 世代で有意な高値がみられた。しかし、F1 世代ではこれらの項目を含むいずれの項目にも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(8) 性成熟に関する身体発育分化 (Table 15; INDIVIDUAL DATA 9-1~9-4)

F1 世代の雄の包皮分離完了および雌の膈開口完了の平均日齢および完了日の体重には、被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(9) 自発運動量 (Table 16 および 17; INDIVIDUAL DATA 10-1-1~10-2-4)

F1 世代の雌雄とも、いずれのデータの収集間隔においても被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(10) 水迷路試験 (Table 18 および 19; INDIVIDUAL DATA 11-1-1~11-2-8)

F1 世代の雄では、1500 および 15000 ppm 群で試行 3 日目 (T型水迷路 2 日目) の目標地点

への到達時間に有意な短縮がみられた。15000 ppm 群では同日の過誤回数にも有意な低値がみられた。その他の試行日の各項目には被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

F1 世代の雌ではいずれの項目にも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(11) 血液学的検査 (Table 20 および 21; INDIVIDUAL DATA 12-1-1~12-4-4)

雄では、F0 および F1 世代のいずれの項目にも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

雌の 150 ppm 群では、F0 世代においてのみ桿状核好中球および分葉核好中球の割合が有意に低下し、リンパ球の割合は有意に増加した。1500 および 15000 ppm 群では F0 および F1 世代のいずれの項目にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。

(12) 血液化学的検査 (Table 22 および 23; INDIVIDUAL DATA 13-1-1~13-4-4)

雄の 150 ppm 群ではいずれの項目にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。1500 ppm 群では F0 世代においてのみグロブリン量が対照群と比較して有意に増加した。15000 ppm 群では F0 および F1 世代ともグロブリン量が有意に増加した。この変化を反映して、これらの投与群では総蛋白量が有意に増加した。一方、アルブミン量には変化はみられなかった。

雌の 150 および 15000 ppm 群では F0 世代においてのみ総蛋白およびグロブリンの量が有意に増加した。1500 ppm 群では F0 および F1 世代のいずれの項目にも変化はみられなかった。

(13) ホルモンレベル (Table 24 および 25; INDIVIDUAL DATA 14-1-1~14-4-4)

雄の 150 ppm 群ではいずれの項目にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。1500 ppm 群では F0 世代において FSH 濃度に有意な低値がみられ、F1 世代では DHT 濃度に有意な高値がみられた。15000 ppm 群では F0 世代において T4 濃度に有意な低値がみられたが、F1 世代ではいずれの項目にも変化はみられなかった。

雌の 150 ppm 群では F0 世代において TSH 濃度に有意な高値がみられた。1500 および 15000 ppm 群では F0 および F1 世代とも TSH 濃度に有意な高値がみられた。15000 ppm 群ではこの他に、F0 世代で FSH 濃度に有意な高値、T4 濃度に有意な低値ならびに F1 世代で T4 濃度に低値傾向がみられた。

(14) 病理学的検査成績

1) 剖検所見 (Table 26 および 27; INDIVIDUAL DATA 15-1-1~15-4-4)

交尾不成立または交配相手雌が妊娠不成立であった雄では、F0 または F1 世代の対照群を含む各群で腎盂拡張、腎盂内微細白色顆粒、回腸の憩室、精巣および精巣上体の小型、上切

歯破折、切歯不正咬合、上顎部変形あるいは肝臓黄白色斑が1~2例に観察された。

妊性の確認された雄では、F0 または F1 世代の対照群を含む各群で精巣および精嚢の小型、精巣上体の形成不全、精巣および精巣上体の萎縮、下垂体のう胞、切歯不正咬合、鼻骨変形、腎盂拡張、腎盂内微細白色顆粒、腎臓表面粗造、肝臓黄白色斑、脳室拡張、眼球混濁あるいはハーダー腺の黄緑色腫瘤が1~10例に観察された。

試験途中で安楽死させた雄または死亡した雄では、1500 ppm 群の F1 世代の1例では肝臓肥大が、他の1例では鼻骨変形、切歯不正咬合、脾臓萎縮および消化管ガス貯留が観察された。15000 ppm 群の F0 世代の1例では鼻部皮下組織の水腫、上顎部骨折、硬口蓋の出血および胃に暗赤色内容物が、他の1例では胸水および腹水貯留、肝臓の肥大および暗赤色化が観察され、頸部脂肪組織は水腫状であった。

これらの所見のうち腎盂拡張の発生頻度が15000 ppm 群の F1 雄で対照群と比較して有意に増加した。同群では異常所見の総発生頻度も有意に増加した。被験物質投与群におけるその他の所見の発生頻度には対照群と比較して有意な差は認められなかった。

交尾不成立、妊娠不成立、生存児を出産しなかった雌または哺育途中で全哺育児の死亡がみられた雌では、F0 または F1 世代の150 ppm 群で子宮角部黄白色腫瘤、1500 ppm 群で下垂体肥大、切歯不正咬合、15000 ppm 群で肝横隔膜結節、腎盂内微細白色顆粒ならびに子宮および膈の内腔拡張および黄白色液貯留がそれぞれ1例に観察された。

離乳児の得られた雌では、F0 または F1 世代の対照群を含む各群で下垂体のう胞、甲状腺未形成（片側）、腺胃粘膜黒色斑、腎盂拡張、腎臓変形、子宮角部暗赤色腫瘤、切歯不正咬合あるいは鼻骨変形が1~2例に観察された。

一般状態が悪化したため試験途中（交配前）に安楽死させた15000 ppm 群の1例では、胸腔内白色腫瘤、肺暗赤色化、脾臓腫大、全身の主要リンパ節の腫大および卵巣に暗赤色のう胞が観察された。同群で分娩途中で死亡した1例では、胸水貯留、胸腺萎縮および肺暗赤色化が観察された。

被験物質投与群における所見の発生頻度にはいずれにも対照群と比較して有意な差は認められなかった。

2) 器官重量 (Table 28 および 29; INDIVIDUAL DATA 16-1-1~16-4-4)

雄の150 ppm 群では、F0 世代で測定した器官に重量の変化はみられなかった。F1 世代では脳および下垂体の相対重量に対照群と比較して有意な高値がみられた。1500 ppm 群ではF0 世代で肝臓の絶対および相対重量に有意な高値がみられた。同群では体重に有意な高値がみられたため、脳および精嚢の相対重量に有意な低値がみられた。しかし、F1 世代では重量の変化はみられなかった。15000 ppm 群では肝臓および甲状腺の絶対および相対重量にF0 およびF1 世代とも有意な高値がみられた。同群ではその他にF0 世代で精嚢の相対重量に有意

な低値、F1 世代で脳の絶対重量に有意な低値がみられた。

雌の 150 および 1500 ppm 群ではいずれの世代においても測定した器官に重量の変化はみられなかった。15000 ppm 群では肝臓の絶対および相対重量に F0 および F1 世代とも対照群と比較して有意な高値がみられた。甲状腺では F0 世代で絶対重量に有意な高値、相対重量に高値傾向がみられ、F1 世代では絶対および相対重量に有意な高値がみられた。同群ではその他に F0 世代で副腎の絶対重量に有意な高値、F1 世代で脳の絶対重量に有意な低値がみられた。

3) 病理組織学的検査 (Table 30 および 31; INDIVIDUAL DATA 17-1-1~17-4-4)

雄では、全例の検査を実施した甲状腺に濾胞の小型化が 1500 ppm 群において F0 世代で 6 例、F1 世代で 2 例、15000 ppm 群では、F0 世代で 20 例、F1 世代で 11 例に観察された。また、濾胞細胞の肥大が 1500 および 15000 ppm 群において F0 世代でそれぞれ 3 および 1 例に観察された。濾胞の小型化の発生頻度は、1500 ppm 群で F0 世代において、15000 ppm 群で F0 および F1 世代とも対照群と比較して有意に増加した。

対照群と高用量群全例の肝臓、胸腺、脾臓、副腎、骨髄、腸間膜リンパ節、パイエル板、生殖器官および下垂体の検査ならびに低用量群と中間用量群の交尾不成立または交配相手雌が妊娠不成立であった雄の肝臓、胸腺、脾臓、副腎、骨髄、腸間膜リンパ節、パイエル板および生殖器官の検査では、肝臓の小肉芽腫および前立腺の炎症性細胞浸潤が F0 および F1 世代の対照群と高用量群においてそれぞれ 11~15 例および 7~14 例に観察された。その他に、F0 または F1 世代の対照群で肝臓の小葉周辺性脂肪化、精巣の精細管の萎縮、精子肉芽腫、精巣の間質の水腫、精巣上体の精子減少および管腔内細胞残屑、精巣上体の形成不全、下垂体後葉のう胞、150 ppm 群で精巣の精細管の萎縮および間細胞過形成、精巣上体の精子減少および管腔内細胞残屑、前立腺の炎症性細胞浸潤、1500 ppm 群で肝臓の小肉芽腫、前立腺の炎症性細胞浸潤、15000 ppm 群で肝臓の限局性線維化、骨髄における骨髄球過形成、精巣における精子細胞の壊死および遺残、精子細胞の減少、多核巨細胞形成または間質の水腫、精巣上体の管腔内細胞残屑あるいは下垂体中間葉の管状構造が 1~3 例に観察された。しかし、いずれの所見の発生頻度にも対照群と高用量群の間で有意な差は認められなかった。

試験途中で死亡した 15000 ppm 群の 1 例では、肝臓のうっ血、前立腺の炎症性細胞浸潤、頸部脂肪組織の炎症性細胞浸潤および水腫が認められた。1500 ppm 群の 2 例では、肝臓の小肉芽腫およびうっ血が 1 例に、脾臓の白脾髄の萎縮が 1 例に観察された。

肉眼的異常部位の検査では、F0 または F1 世代の対照群で腎盂拡張、腎盂粘膜過形成、尿細管上皮の再生、腎盂粘膜の炎症性細胞浸潤、近位尿細管上皮の硝子滴が、150 ppm 群で腎盂拡張、腎臓乳頭部鉍質沈着、1500 ppm 群で肝臓の限局性壊死、肉芽形成および鉍質沈着、脳室拡張、腎盂拡張、腎盂炎、腎盂粘膜の鉍質沈着、腎盂粘膜過形成、尿細管の拡張、尿細

管上皮の再生、腎臓の皮質における炎症性細胞浸潤、近位尿細管上皮の硝子滴、近位尿細管上皮の好酸性小体、硝子円柱、腎臓の嚢胞が、15000 ppm 群でハーダー腺の化膿性炎症、角膜のヘモジデリン沈着および線維化、角膜と虹彩の癒着ならびに水晶体の鈣質沈着、腎盂拡張、腎盂内結石、腎盂粘膜過形成、腎臓皮質、腎盂粘膜または皮髄境界部の鈣質沈着、尿細管の拡張、尿細管上皮の再生、腎臓皮質における炎症性細胞浸潤、近位尿細管上皮の硝子滴、近位尿細管上皮の好酸性小体、腎臓の線維化、硝子円柱がみられた。

雌では、全例の検査を実施した甲状腺に濾胞の小型化が 150 ppm 群において F1 世代で 1 例、1500 ppm 群では F0 世代で 5 例、F1 世代で 5 例、15000 ppm 群では F0 世代で 11 例、F1 世代で 13 例に観察された。また、濾胞細胞の肥大が 1500 ppm 群において F0 世代で 2 例に観察された。濾胞の小型化の発生頻度は 1500 および 15000 ppm 群において F0 および F1 世代ともに対照群と比較して有意に増加した。

対照群と高用量群全例の肝臓、胸腺、脾臓、副腎、骨髄、腸間膜リンパ節、パイエル板、生殖器官および下垂体の検査ならびに低用量群と中間用量群において交尾不成立、妊娠不成立、生存児を出産しなかった雌、哺育途中に全哺育児が死亡した雌または性周期に異常のみられた雌の肝臓、胸腺、脾臓、副腎、骨髄、腸間膜リンパ節、パイエル板および生殖器官の検査では、肝臓の小肉芽腫が F0 および F1 世代の対照群と高用量群において 10~17 例に観察された。その他に、F0 または F1 世代の対照群で肝臓の限局性壊死、副腎の嚢胞状変性、乳腺の乳管拡張、下垂体中間葉のう胞、150 ppm 群で肝臓の小肉芽腫、子宮内膜の限局性壊死、1500 ppm 群で肝臓の小肉芽腫、卵巣の萎縮、卵胞嚢胞、15000 ppm 群で副腎の嚢胞状変性、卵胞嚢胞、子宮角部の嚢胞、子宮角部および膺の炎症性細胞浸潤または乳腺の炎症性細胞の浸潤が 1~4 例に観察された。しかし、いずれの所見の発生頻度にも対照群と高用量群の間で有意な差は認められなかった。

15000 ppm 群の試験途中で安楽死させた雌では、胸腺リンパ腫が認められ、肝臓などの主要臓器およびリンパ組織に胸腺リンパ腫の浸潤が観察されたほか、傍卵巣のう胞がみられた。同群で分娩途中で死亡した雌では、肝臓の小肉芽腫、胸腺の皮質の萎縮ならびに肺のうっ血、血栓形成および水腫が観察された。

F1 世代の剖検時に認められた肉眼的異常部位の検査では、対照群で腎盂拡張、150 ppm 群で腺胃の糜爛、腎盂拡張、1500 ppm 群で腎盂拡張、尿細管の拡張、線維化および腎臓皮質における炎症性細胞浸潤、15000 ppm 群で腎盂内結石が観察された。

4) 原始卵胞数 (Table 32; INDIVIDUAL DATA 18-1~18-4)

F1 雌の原始卵胞数には、150 ppm 群では対照群と比較して有意な差はみられなかったが、1500 および 15000 ppm 群において対照群と比較して有意な低値が認められた。

2. F1 および F2 児動物に対する影響

(1) 一般状態 (Table 33 および 34; INDIVIDUAL DATA 19-1-1~19-4-4)

生後 0 日の観察では、F1 および F2 児の死亡が対照群を含む各群で 0.00~4.11% の発生頻度でみられた。また、母動物に生殖器官を含む内臓を食べられたため性の判定ができなかった死亡児が 1500 ppm 群の F2 児で 1 例認められた。その他に、150 ppm 群で痕跡尾、15000 ppm 群で曲尾または尾黒色化が各 1 例みられた。しかし、いずれの所見の発生頻度にも対照群と被験物質投与群の間に有意な差は認められなかった。

生後 1-4 日の観察では、死亡（母動物に食べられたためと思われる児の消失を含む）が F1 および F2 児において、対照群を含む各群で 0.56~32.12% の発生頻度でみられた。その他に、150 ppm 群で痕跡尾、15000 ppm 群で曲尾または尾黒色化が各 1 例に観察された。しかし、いずれの所見の発生頻度にも対照群と被験物質投与群の間に有意な差は認められなかった。

生後 5-21 日における死亡（母動物に食べられたためと思われる児の消失を含む）の発生頻度は、F1 雄、F1 雌、F2 雄、F2 雌の順にそれぞれ、対照群で 9.38%、4.35%、12.27%、17.05%、150 ppm 群で 0.00%、0.79%、10.00%、11.14%、1500 ppm 群で 2.50%、1.25%、35.50%、25.35%、15000 ppm 群で 5.56%、6.94%、48.60%、48.33% であった。また、瀕死が対照群では F1 雄で 4 例、F1 雌で 1 例、150 ppm 群では F1 雌で 1 例、1500 ppm 群では F1 雄で 2 例みられた。その他に 15000 ppm 群で眼球膨大が 1 例みられた。150 ppm 群では F1 雄で異常所見がみられなかったため、死亡の発生頻度および異常所見の総発生頻度が対照群と比較して有意に低下した。1500 ppm 群では F2 雄で死亡の発生頻度および異常所見の総発生頻度が有意に増加した。15000 ppm 群では F2 雄および雌で死亡の発生頻度および異常所見の総発生頻度が有意に増加した。その他の所見の発生頻度にはいずれも対照群と被験物質投与群の間に有意な差は認められなかった。

生後 22-26 日には、F2 雄に 1500 ppm 群で眼球膨大が 1 例、15000 ppm 群で眼球白濁が 1 例および眼球膨大が 1 例に観察された以外にはいずれの動物においても一般状態の変化はみられなかった。

(2) 産児数 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

F1 および F2 児の産児数には被験物質投与群と対照群の間に有意な差はみられなかった。

(3) 性比 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

F1 出産児の性比には 1500 ppm 群でのみ対照群と比較して有意な低値がみられた。F2 出産児では被験物質投与群と対照群の間に有意な差はみられなかった。

(4) 生存率 (Table 12; INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-2-4)

150 および 1500 ppm 群では、F1 および F2 児とも生後 0 日、4 日および 21 日の生存率に対照群と比較して有意な差はみられなかった。15000 ppm 群では、F1 児の生後 0 日、4 日および 21 日の生存率に有意な差はみられなかったが、F2 児では生後 4 日および 21 日の生存率が有意に低下した。

(5) 体重 (Figure 10 および 11; Table 35、43 および 44; INDIVIDUAL DATA 20-1-1~20-2-4 および 26-1-1~26-4-4)

F1 および F2 児の哺育期間の体重に、150 ppm 群では雌雄とも対照群と比較して有意な差はみられなかった。1500 ppm 群では F1 雌の生後 0 日に有意な高値がみられた。15000 ppm 群では生後 0 日には雌雄とも対照群の値とほぼ同じであったが、生後 4 日以降に体重増加抑制が認められ、F1 雄の生後 21 日に、F2 雄の生後 7 日、14 日および 21 日に、F2 雌の生後 4 日、7 日、14 日および 21 日に対照群と比較して有意な低値がみられた。さらに、15000 ppm 群では剖検日 (生後 26 日) の体重に F1 および F2 雌雄とも有意な低値または低値傾向がみられた。

(6) 肛門生殖突起間距離 (Table 36; INDIVIDUAL DATA 21-1-1~21-2-4)

F1 および F2 児の生後 4 日における肛門生殖突起間距離およびこの値を体重の三乗根で除した値には、雌雄とも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(7) 身体発育分化 (Table 37; INDIVIDUAL DATA 22-1-1~22-2-4)

F1 および F2 児の耳介開展および切歯萌出の同腹哺育児の完成率には、雌雄とも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

眼瞼開裂の同腹哺育児の完成率には、150 ppm 群では F1 および F2 児の雌雄とも変化はみられなかった。1500 ppm 群では F1 児では雌雄とも対照群と比較して有意な高値がみられ、F2 児では雌で有意な低値がみられた。15000 ppm 群では F2 児の雌雄で有意な低値がみられた。

(8) 反射反応性検査 (Table 38; INDIVIDUAL DATA 23-1-1~23-4-4)

F1 および F2 児の正向反射の成功率および反応時間には、15000 ppm 群における F1 雄の反応時間が対照群と比較して有意に短縮したことを除き、雌雄とも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

F1 および F2 児の背地走性の達成率および反応時間には、雌雄とも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。空中正向反射の成功率は 15000 ppm 群の F2 雌児において有意に低下した。

(9) 病理学的検査成績

1) 剖検所見 (Table 39~42; INDIVIDUAL DATA 24-1-1~24-4-4 および 25-1-1~25-4-4)

生後4日に選抜されなかった哺育児あるいは生後0-4日の間に死亡した児の剖検の結果、F1 および F2 雄または雌において、対照群で肝臓黄褐色化、消化管ガス貯留、腎盂拡張、150 ppm 群で肝臓の多巣性暗赤色腫瘤、腎盂拡張、消化管ガス貯留、痕跡尾、1500 ppm 群で消化管ガス貯留、腎盂拡張、15000 ppm 群で肝臓黄白色化、肝臓の多巣性微細黄白色斑、肺の白色腫瘤、空腸の閉塞、腹水貯留、腎盂拡張、あるいは曲尾が1~4例に観察された。被験物質投与群でみられた所見の発生頻度には対照群と比較して有意な差は認められなかった。

離乳児(生後26日)または生後5-26日の間に死亡した児の剖検の結果、腎盂拡張が、F1 雄の対照群、150、1500 および 15000 ppm 群でそれぞれ3、2、6 および 11 例に観察され、15000 ppm 群の発生頻度が対照群と比較して有意に増加した。同群では異常所見の総発生頻度も有意に増加した。腎盂拡張は、F1 雌および F2 雌雄の対照群を含む各群でも1~3例に観察されたが、その発生頻度に被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。その他に F1 および F2 雄または雌において、対照群で回腸の憩室、150 ppm 群で脾臓の肥大、回腸の憩室、1500 ppm 群で眼球膨大、回腸の憩室、15000 ppm 群で眼球膨大、眼球白濁あるいは回腸の憩室が1~3例に観察されたが、いずれの所見の発生頻度にも被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

2) 器官重量 (Table 43 および 44; INDIVIDUAL DATA 26-1-1~26-4-4)

雄の肝臓では、1500 および 15000 ppm 群において F1 児で絶対および相対重量とも、F2 児で相対重量に対照群と比較して有意な高値がみられた。その他に 150 ppm 群の F1 児で精巣の絶対および相対重量の有意な高値、F2 児で腎臓の相対重量の有意な低値、1500 ppm 群の F1 児で精巣の相対重量の有意な高値、15000 ppm 群の F1 児で脳および腎臓の絶対重量の有意な低値ならびに精巣の相対重量の有意な高値、F2 児で脳、腎臓、脾臓、副腎、精巣上体および前立腺の絶対重量の有意な低値ならびに脳の相対重量の有意な高値がみられた。

雌の肝臓では、1500 ppm 群において F1 児で絶対および相対重量とも、15000 ppm 群において F1 児で絶対および相対重量とも、F2 児で相対重量に対照群と比較して有意な高値がみられた。その他に、150 ppm 群の F2 児で卵巣の絶対および相対重量の有意な高値、15000 ppm 群の F1 児で脳および腎臓の絶対重量の有意な低値、F2 児で脳、胸腺、腎臓、脾臓、副腎および子宮の絶対重量の有意な低値ならびに脳および卵巣の相対重量の有意な高値がみられた。

3) 病理組織学的検査 (Table 45 および 46; INDIVIDUAL DATA 27-1-1~27-4-4)

F1 および F2 離乳児の甲状腺および肝臓の病理組織学的検査では、15000 ppm 群の F1 雄で肝臓に限局性壊死が1例みられたのみであった。