

世 代			親 : F 0      児 : F 1					
投与量 (μg/kg)			0	2.4	12	60	300	
サンプル数(雄/雌)			12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	
児 動 物	ホル モ ン 測 定	雄	T3(ng/dL)	144.4 ±19.3	144.0 ±22.1	136.1 ±28.9	172.9 ±28.7	145.5 ±37.6
			T4(μg/mL)	2.82 ±0.30	3.16 ±0.66	2.80 ±0.72	2.95 ±0.40	2.85 ±0.51
			TSH(ng/mL)	5.98 ±1.68	5.66 ±0.72	6.21 ±2.93	5.12 ±0.44	5.34 ±0.51
		雌	T3(ng/dL)	153.4 ±16.7	140.7 ±29.6	137.2 ±27.2	152.1 ±20.5	145.7 ±18.8
			T4(μg/mL)	2.84 ±0.76	3.00 ±0.53	2.94 ±0.49	3.15 ±0.70	3.04 ±0.57
			TSH(ng/mL)	6.41 ±1.58	5.75 ±0.80	5.08 ±1.04	5.24 ±0.66	5.66 ±2.16
	mRNA発現量(%)							
	前立腺		AR	n=6 0.1936 ±0.0163	n=6 0.2329 ±0.0292	n=6 0.1995 ±0.0155	n=6 0.1697 ±0.0436	n=6 0.2202 ±0.0160
	子宮		ER α	n=6 0.2137 ±0.0148	n=6 0.2130 ±0.0225	n=6 0.2084 ±0.0158	n=6 0.2224 ±0.0150	n=6 0.2139 ±0.0211
			ER β	n=6 0.0019 ±0.0005	n=6 0.0016 ±0.0007	n=6 0.0018 ±0.0006	n=6 0.0061△ ±0.0028	n=6 0.0077△ ±0.0012

△ : 統計学的に有意な低値 (p ≤ 0.05).



フタル酸ジ-n-ブチル



プロトコル概要 (フタル酸ジ-n-ブチル)

被験物質	被験動物	使用動物数	投与方法	用量設定	投与量	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
フタル酸ジ-n-ブチル	ラット Wistar Imamichi	雄 60 匹 雌 100 匹 各群 (雌) 12 匹×7 群	強制経口 コーン袖に 溶解	0	1 mL/kg/day	妊娠 0 日目から 哺育 21 日目まで の期間投与を継 続。 哺育 4 日目に各 腹雌雄各 5 匹と なるよう哺育児 を無作為選抜。	一般状態(臨床症状) 体重測定 摂餌量・摂水量の測定 分娩・哺育状態の観察 解剖 (着床痕数)	○哺育児 分娩日の新生児数、体重、AOD 体重 (哺育 4, 7, 14, 21 日) 発育分化の指標 (初歯萌出、眼輪開裂、胸部残存乳頭の有無、精巣下降) 間引き児の肉眼解剖 ○離乳児 一般状態 (臨床症状)、体重測定、性成熟 (包皮反転、臍開口、性周期) ○雌雄各 1 匹/腹について 3 週齢解剖 ○雌雄各 1 匹/腹について 6 週齢解剖 ○雌雄各 1 匹/腹について 10 週齢解剖 ☆秤量および保存臓器は、脳、下垂体、甲状腺、副腎、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、精巣上体、精嚢、凝固腺、前立腺 (背葉、腹葉)、輸卵管、膨大部腺、肛門拳筋、陰茎、球海綿体筋、卵巣、子宮。必要に応じて病理組織検査。 ☆10 週齢解剖においては mRNA (子宮 ER、前立腺 AR、response gene)、血中ホルモン濃度 (E2, testosterone, FSH, LH) も定量。 ○雌 1 匹/腹について 10 週齢での交尾行動検査 (対照群雌に対する乗駕、挿入、射精、着床。雌は交尾後 7 日目に解剖) ○雌雄各 1 匹/腹について 10 週齢での生殖能検査 (同群内交配、妊娠 21 日目に開腹。精巣上体中精子の運動性、数、奇形率)	
				0.031 0.063 0.125 0.25 0.5 mg/kg/day 混餌 28 日試験の LOAEL 5ppm。					

試験結果のまとめ表 (案)  
フタル酸ジ-n-ブチル

(1) 生体内 (in vivo) 試験

実施機関	試験区分	用量	μg/kg/day				mg/kg/day				備考
			31	63	125	250	500	40	200	250	
環境省	1 世代試験	S	F1 雄: 前立腺背葉 (絶対・相対) 重量の高値、包皮反転日数の遅延、前立腺 ER α mRNA 発現量の低値	F1 雄: 下垂体 (絶対・相対) 重量の高値	F1 雌: 甲状腺 (絶対・相対) 重量の高値	F1 雄: 甲状腺 (絶対・相対) 重量・精巣上体 (絶対・相対) 重量・前立腺背葉 (絶対・相対) 重量・陰茎 (絶対・相対) 重量の高値	S	F1 雄: 下垂体 (絶対・相対) 重量の低値、前立腺 ER α mRNA 発現量の低値	F1 雌: 膈開口日数の短縮	A*	強制経口 42 日間
			F1 雌: 膈開口日数の短縮、体重の高値		F1 雌: 甲状腺 (絶対・相対) 重量の高値	F1 雌: 甲状腺 (絶対・相対) 重量の低値					
経済産業省	子宮増殖試験										皮下 3 日間
	ハッシュガ-ポ-ア試験										実施中

注) A : 影響が既に認められている用量 (LOEL, LOAEL) 付近で有意な所見が認められた。

B : 影響が既に認められている用量 (LOEL, LOAEL) 未満で有意な反応が認められた。

C : 影響が既に認められている用量 (LOEL, LOAEL) 未満で有意な反応が認められたが、生理的変動の範囲内であると考えられた。

D : 有意な反応は認められなかった。

S : 影響が既に認められている用量 (LOEL, LOAEL) 未満で有意な反応が認められ、追加試験を実施中。

P : 影響が既に認められている用量 (LOEL, LOAEL) 未満で有意な反応が認められたが、その意義については今後の検討課題とする。

経済産業省が行った試験結果 (一: 陰性、+: 陽性)

< \*A で認められた所見 >

\*F1 哺育児: 生存率の低値

\*F1 雄: AGD (絶対・相対) 長・前立腺 ER α mRNA 発現量の低値、生殖器及び副生殖器の欠損・低形成・萎縮

\*F1 雌: 体重・下垂体 (絶対・相対) 重量・甲状腺 (絶対・相対) 重量・子宮 ER α mRNA 発現量・繁殖成績 (生存胎児数) の低値、膈開口日の遅延

(下線部は、報告例の得られた所見)

(2) 試験管内 (*in vitro*) 試験

実施機関	試験区分	試験結果	試験濃度範囲
環境省	ER $\alpha$ 競合阻害	10 <sup>-4</sup> M において 22%	10 <sup>9</sup> ~10 <sup>4</sup> M
	ER $\beta$ 競合阻害	10 <sup>-4</sup> M において 7%	10 <sup>9</sup> ~10 <sup>4</sup> M
	E-screen	—	10 <sup>9</sup> ~10 <sup>4</sup> M
	AR $\beta$ 誘導 (アッセイ)	—	10 <sup>6</sup> ~10 <sup>9</sup> M
	AR $\beta$ 誘導 (アッセイ)	—	10 <sup>6</sup> ~10 <sup>9</sup> M
	AR 親和性	10 <sup>-4</sup> M において 17%	10 <sup>6</sup> ~10 <sup>9</sup> M
	TR $\alpha$	—	<2×10 <sup>5</sup> M
	TR $\beta$	—	<2×10 <sup>5</sup> M

注) IC<sub>50</sub> 値 (標識されたホルモンと受容体との結合を 50%阻害する濃度)、PC<sub>50</sub> 値 (E2 等が誘導する化学発光強度の 50%の活性を誘導する濃度)、EC<sub>10</sub> 値 (バックグラウンド値の 10 倍の化学発光強度比を示す濃度) 等が得られた場合はその値を記載し、得られなかった場合は最大反応値とその濃度を示した。ただし、有意差検定を行い、有意な反応が認められなかった場合は、一とした。





表-1 F0動物の転帰、体重および摂餌量

世代		親:F0				児:F1			
投与量(mg/kg)		0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250	
母動物数		12	12	12	12	12	12	12	
F0 動物	一般状態 NAD	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	
	死亡	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	
	体 重 (g)	妊娠21日	405 ±19.8	408 ±18.8	412 ±19.7	411 ±21.8	415 ±26.6	402 ±19.4	410 ±20.3
		哺育21日	323 ±20.1	323 ±14.6	325 ±15.3	328 ±19.8	324 ±16.4	320 ±21.8	325 ±16.7
	摂 餌 量 (g)	妊娠0-4日	20.3 ±7.73	19.2 ±1.12	20.3 ±1.27	21.4 ±4.67	20.5 ±2.08	19.0 ±1.77	20.2 ±2.36
		妊娠4-7日	21.3 ±1.63	20.7 ±2.10	21.4 ±16.8	22.5 ±0.91	21.7 ±1.92	21.0 ±1.63	20.7 ±2.41
		妊娠7-10日	23.2 ±2.73	23.6 ±1.40	24.0 ±1.70	23.2 ±2.34	23.5 ±2.47	22.1 ±1.12	23.5 ±2.69
		妊娠10-14日	21.8 ±1.54	22.7 ±1.18	22.5 ±2.62	22.4 ±1.65	23.3 ±1.53	23.2 ±3.79	22.9 ±2.16
		妊娠14-17日	23.3 ±2.96	24.4 ±3.59	26.1 ±4.57	25.5 ±1.87	26.2 ±2.31	24.5 ±3.07	25.4 ±2.43
		妊娠17-21日	25.1 ±1.49	26.5 ±1.85	24.8 ±1.69	25.7 ±2.68	25.8 ±2.69	25.8 ±4.86	27.0 ±2.51
		哺育0-4日	29.8 ±4.77	32.3 ±3.26	31.9 ±4.58	31.2 ±3.31	31 ±4.54	31.7 ±4.00	26.7 ±8.61
		哺育4-7日	46.4 ±3.79	47.1 ±6.75	46.8 ±4.27	47.6 ±4.57	50.0 ±7.74	46.2 ±2.36	48.0 ±4.76
		哺育7-10日	56.4 ±4.61	57.6 ±4.62	55.8 ±6.67	55.9 ±4.21	55.1 ±6.21	55.5 ±5.26	54.0 ±3.20
		哺育10-14日	62.6 ±4.89	62.2 ±5.69	62.9 ±5.45	65.7 ±8.82	65.6 ±3.82	63.4 ±5.18	64.2 ±4.53
		哺育14-17日	65.6 ±5.76	69.4 ±10.0	67.5 ±4.73	68.7 ±8.15	69.6 ±3.67	65.7 ±4.27	68.6 ±3.82
		哺育17-21日	68.2 ±8.45	71.2 ±7.31	71.8 ±3.60	72.6 ±6.88	72.5 ±4.46	69.1 ±11.2	72.3 ±4.46

表-2 F0動物の飲水量

F0動物	投与量(mg/kg)	0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250
	飲水量(g)							
F0動物	妊娠0-4日	35.9 ±3.53	33.7 ±4.15	37.1 ±4.67	36.2 ±3.86	33.3 ±2.45	33.2 ±5.17	37.4 ±4.21
	妊娠4-7日	41.9 ±6.26	42.0 ±3.44	41.5 ±5.09	41.3 ±4.58	37.7 ±5.43	41.8 ±4.78	42.9 ±5.74
	妊娠7-10日	44.7 ±6.67	43.0 ±5.85	44.3 ±4.24	42.5 ±6.33	42.0 ±4.53	44.6 ±5.41	50.4 ±5.43
	妊娠10-14日	50.6 ±6.27	50.2 ±6.91	50.6 ±7.14	51.3 ±7.01	48.5 ±4.92	51.5 ±6.12	55.9 ±4.19
	妊娠14-17日	54.8 ±7.91	50.1 ±14.1	53.8 ±10.3	53.1 ±7.16	51.6 ±5.30	55 ±7.28	58.3 ±5.78
	妊娠17-21日	53.7 ±9.65	56.0 ±8.83	55.9 ±9.18	52.1 ±5.84	54.4 ±9.50	53.1 ±6.78	58.2 ±5.78
	哺育0-4日	51.0 ±8.44	53.6 ±6.66	53.7 ±7.42	53.0 ±7.85	53.4 ±8.85	54.2 ±7.21	46.4 ±8.29
	哺育4-7日	70.3 ±6.23	72.3 ±9.40	68.3 ±7.38	71.3 ±6.39	73.3 ±10.2	70.1 ±6.54	73.7 ±7.03
	哺育7-10日	78.3 ±9.64	81.2 ±9.18	77.2 ±6.61	79.8 ±7.33	82.3 ±9.81	80.4 ±8.65	83.9 ±9.33
	哺育10-14日	94.6 ±9.46	96.4 ±9.90	97.2 ±11.6	98.2 ±11.4	101 ±9.13	98.1 ±9.68	106 ±8.73
	哺育14-17日	109 ±12.1	110 ±11.9	111 ±10.2	113 ±10.0	114 ±10.3	110 ±10.8	122 ±9.63
	哺育17-21日	130 ±11.8	135 ±19.4	134 ±10.9	134 ±14.2	134 ±10.9	127 ±15.8	146 ±17.6

表-3 F0動物の繁殖成績

繁殖成績	投与量(mg/kg)	0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250
	妊娠動物数	12	12	12	12	12	12	12
生児出産母数	12	12	12	12	12	12	12	
出産率	100	100	100	100	100	100	100	
妊娠期間(平均:日)	22.1	22.0	22.0	22.1	22.0	22.0	22.1	
着床数	15.6 ±2.39	15.5 ±1.98	17.2 ±1.59	16.3 ±2.01	16.6 ±2.47	16.5 ±1.09	16.7 ±1.87	
出生生児数	14.5 ±2.94	13.7 ±1.72	15.5 ±1.88	14.6 ±2.39	15.5 ±2.32	15.3 ±1.22	15.1 ±1.93	
剖検所見	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	