

表-4 F1動物の出生率、生存率および体重

		0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250	
F1動物	投与量(mg/kg)	0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250	
	性比	0.87	1.05	1.07	0.82	1.06	0.87	0.89	
	生存出生率	98.5	98.8	100	99.3	99.5	100	99.5	
	哺育 4日生存率	97.5	89.6▼	98.6	94.2	97.4	98	88.4▼	
	離乳率	100	100	99.2	100	98.3	100	98.3	
	雄体重(g)	出生日	6.2	6.1	6.2	6.3	6.2	6.2	6.0
			±0.46	±0.33	±0.26	±0.62	±0.38	±0.39	±0.36
		離乳日	46.2	47.6	45.0	46.8	46.9	44.0	44.9
			±2.92	±3.11	±2.05	±4.52	±2.27	±3.13	±2.75
	雌体重(g)	42日齢	189	189	179	185	190	182	183
			±10.8	±12.3	±13.7	±16.2	±13.6	±10.4	±11.8
		70日齢	384	367	367	374	383	377	378
			±16.8	±43.2	±21.2	±18.6	±23.2	±15.1	±18.3
	雄0日齢児 AGD(mm)	出生日	5.8	5.7	5.8	5.9	5.7	5.7	5.6
			±0.44	±0.34	±0.25	±0.52	±0.34	±0.34	±0.27
		離乳日	44.0	44.7	43.7	44.1	44.5	41.2	42.1
			±2.36	±3.29	±0.98	±4.19	±2.30	±2.68	±1.93
	雌0日齢児 AGD(mm)	42日齢	155	149	151	156	153	145	147▽
		±8.12	±8.16	±4.33	±8.82	±11.5	±8.66	±7.73	
70日齢		246	231▽	240	248	248	233	241	
		±13.4	±15.3	±7.32	±11.4	±16.6	±9.18	±15.8	
雄0日齢児 体重比	AGD(mm)	4.22	4.13	4.07	4.15	4.06	4.02	3.76▼	
		±0.31	±0.17	±0.21	±0.30	±0.19	±0.13	±0.20	
	体重比	2.29	2.26	2.22	2.24	2.22	2.19	2.06▼	
	±0.12	±0.09	±0.12	±0.11	±0.10	±0.06	±0.09		
雄哺育児胸部残存乳頭		NS	NS	NS	NS	NS	NS		
分化	切歯萌出		NS	NS	NS	NS	NS	NS	
	眼瞼開裂		NS	NS	NS	NS	NS	NS	

△および▲:統計学的に有意な高値(それぞれp≤0.05およびp≤0.01)

▽および▼:統計学的に有意な低値(それぞれp≤0.05およびp≤0.01)

表-5 F1動物の性成熟および繁殖成績

		0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250		
F1動物	性成熟	項目/Dose(mg/kg)	0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250	
		雄	包皮反転(day)	38.8	39.4▽	39.3	38.6	39.2	38.9	39.3
				±0.39	±0.70	±1.07	±0.67	±0.83	±0.67	±0.78
		雌	膈開口(day)	32.9	31.6▲	31.3	32.1	32.6	31.4▲	31.6▲
			±0.67	±1.12	±1.22	±1.73	±2.07	±1.98	±1.51	
	繁殖成績	正常性周期(%)	100	90.9	100	100	100	100	100	
		交尾率♂(%)	100	100	100	100	100	100	100	
		♀(%)	100	100	100	100	100	100	100	
		妊孕能(%)	100	100	100	100	100	100	91.7	
		妊娠率(%)	100	100	100	100	100	100	100	
		妊娠黄体数	17.5	16.3	17.3	16.1	17.4	16.7	14.7	
			±2.1	±2.3	±2.5	±1.1	±2.5	±1.8	±2.7	
		着床数	15.3	14.9	15.4	15.2	15.3	14.3	12.3	
			±2.0	±1.8	±1.6	±1.5	±2.0	±1.8	±3.5	
		着床率(%)	87.6	92.1	90.2	94.3	87.9	86.2	85.1	
		死亡胚数	8	11	14	5	15	8	7	
		胎児死亡率(%)	4.5	6.4	7.6	2.7	8.2	4.6	4.6	
		生存胎児数	14.6	13.9	14.3	14.8	14.0	13.7	11.6▽	
		±2.1	±1.8	±1.8	±1.5	±2.3	±1.8	±3.3		
性比	1.16	1.35	1.48	1.08	1.18	1.02	10.6			
F2胎児体重(雄)	5.5	5.5	5.6	5.6	5.4	5.7	5.8			
	±0.2	±0.2	±0.2	±0.2	±0.2	±0.2	±0.2			
F2胎児体重(雌)	5.2	5.1	5.3	5.2	5.1	5.3	5.3			
	±0.1	±0.3	±0.1	±0.2	±0.2	±0.2	±0.2			
F2胎児外表異常	0	0	0	0	0	0	0			

△および▲:統計学的に有意な高値(それぞれp≤0.05およびp≤0.01)

▽および▼:統計学的に有意な低値(それぞれp≤0.05およびp≤0.01)

表-6 F1動物の精子検査および交尾行動検査

		項目/Dose(mg/kg)	0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250
F1 動物		精子運動率	---	---	---	---	---	---	---
		精巢上体精子数	31.8 ±5.61	34.5 ±6.97	32.2 ±2.39	39.1 ±5.49	32.1 ±4.17	29.3 ±6.41	33.9 ±5.18
		精子形態異常率	3.20 ±1.11	2.83 ±1.01	2.53 ±1.07	3.53 ±1.66	2.30 ±0.81	2.23 ±0.70	2.16 ±0.62
		乗駕回数(Mf)	15.9 ±14.7	14.7 ±11.9	15.6 ±8.67	10.0 ±5.95	16.5 ±8.85	14.4 ±6.87	14.3 ±11.3
		挿入回数(Ii)	16.8 ±3.86	17.5 ±5.32	16.0 ±4.29	17.7 ±3.87	15.7 ±3.34	15.9 ±3.42	14.3 ±8.08
		射精回数(Ef)	2.17 ±0.80	2.60 ±0.70	2.83 1.03	2.50 ±1.00	2.17 ±0.94	2.27 ±0.65	1.75 ±1.22
		乗駕潜時(ML)	265 ±195	173 ±193	91.8 ±67.3	133 ±111	98.0 ±115	145 ±184	288 ±254
		挿入潜時(IL)	93.3 ±93.4	98.4 ±83.7	85.0 ±93.8	65.7 ±67.3	116.0 ±141	63.6 ±59.1	224.0 ±314
		射精潜時(EL)	706 ±404	543 ±321	507 ±474	596 ±374	683 ±405	640 ±196	809 ±479
		射精挿入間隔(PEI)	385 ±67.6	384 ±71.0	328 ±39.6	380 ±59.6	380 ±59.6	385 ±67.3	410 ±60.8
		妊孕能	12/12	10/11	12/12	12/12	10/12	11/12	8/12

表-7 F1動物の肉眼病理解剖

		項目/Dose(mg/kg)	0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250	
剖 検 所 見	3週	雄	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	3	
		雌	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	
	6週	雄	NAD	NAD	1(脾)	NAD	1(水腎)	NAD	4	
		雌	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	
	10週	雄	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	2	
		雌	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	
	生殖検査動物	雄	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	3	
		雌	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	
	3週解剖剖検所見:		精管・精巢上体の欠損・精巢上体の低形成							
	6週解剖剖検所見:		精巢水腫様・精巢上体あるいは精管欠損・低形成							
10週解剖剖検所見:		精巢・精管の萎縮・精巢上体の欠損・低形成								

△および▲:統計学的に有意な高値(それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$)▽および▼:統計学的に有意な低値(それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$)

表-8 F1動物・3週齢の臓器重量(絶対重量)

		項目/Dose(mg/kg)	0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250	
F1 動物	3 週 齢 ・ 雄	絶 対 重 量	肝臓(g)	1.97 ±0.211	2.18 ±0.270	1.81 ±0.074	2.07 ±0.340	2.13 ±0.189	1.89 ±0.335	1.88 ±0.140
			脳(mg)	1392 ±57.0	1387 ±73.8	1360 ±65.2	1394 ±52.6	1371 ±48.2	1421 ±186	1380 ±36.6
			下垂体(mg)	1.58 ±0.322	1.44 ±0.280	1.75 ±0.288	1.72 ±0.570	2.15 ±1.48	1.30 ±0.365	1.60 ±0.330
			甲状腺 (mg)	4.50 ±1.22	4.92 ±1.20	4.96 ±0.882	5.46 ±1.15	5.57▲ ±2.21	4.80 ±0.898	5.19 ±1.11
			副腎(mg)	14.3 ±1.83	14.8 ±2.32	13.3 ±2.24	16.6 ±2.83	14.5 ±2.30	14.6 ±2.79	16.0 ±2.15
			腎臓(mg)	566 ±52.7	624 66.8	528 ±38.0	604 ±83.0	621 62.6	567 ±68.5	549 ±34.3
			精巣(mg)	165 ±14.2	177 ±19.3	165 ±20.5	173 ±23.0	179 ±20.4	159 ±25.7	160 ±17.2
			精巣上体(mg)	28.7 ±3.76	30.4 ±8.25	27.9 ±2.34	28.1 ±5.80	26.4 ±4.15	28.4 ±4.53	27.2 ±9.75
			前立腺(mg)腹葉	14.0 ±5.85	13.1 ±1.64	10.6 ±1.54	12.3 ±3.58	12.5 ±2.30	12.3 ±2.58	10.6 ±3.37
				背葉	6.08 ±1.54	5.96 ±1.97	6.21 ±1.31	6.44 ±2.36	6.04 ±2.24	5.53 ±1.16
			精囊(凝固腺含) (mg)	8.79 ±2.35	10.4 ±5.22	8.32 ±1.36	8.72 ±2.11	9.01 ±2.39	8.69 ±2.23	10.0 ±2.60
			精管(mg)	12.9 ±2.31	13.9 ±2.19	12.8 ±1.51	13.4 ±1.96	13.0 ±2.65	13.1 ±2.16	13.4 ±4.40
			陰茎 (mg)	36.8 ±2.41	39.8 ±7.75	36.4 ±3.11	39.0 ±3.82	35.9 ±5.37	36.6 ±4.86	34.3 ±5.08
				(cm)	1.25 ±0.135	1.34 ±0.135	1.17 ±0.082	1.18 ±0.075	1.23 ±0.095	1.20 ±0.133
		項目/Dose(mg/kg)	0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250	
3 週 齢 ・ 雌	絶 対 重 量	肝臓(g)	1.93 ±0.191	2.24 ±0.573	1.93 ±0.144	1.96 ±0.394	1.98 ±0.214	1.67 ±0.320	1.82 ±0.217	
		脳(mg)	1324 ±52.9	1322 ±78.2	1296 ±46.8	1316 ±93.8	1313 58.7	1289 78.3	1304 42.7	
		下垂体(mg)	2.07 ±0.640	1.82 ±0.547	1.81 ±0.563	1.84 ±0.432	1.63 ±0.576	1.47▽ ±0.623	1.40▽ ±0.273	
		甲状腺 (mg)	4.55 ±0.843	4.91 ±0.851	4.93 ±1.14	5.49 ±1.96	4.66 ±1.15	5.06 ±1.08	4.50 ±1.17	
		副腎(mg)	13.1 ±2.66	14.4 ±1.45	13.0 ±2.23	13.9 ±3.08	14.2 ±2.91	12.6 ±2.26	15.3 ±2.45	
		腎臓(mg)	565 ±64.3	608 ±56.0	545 ±52.6	576 ±91.4	576 ±55.9	520 ±70.1	531 ±46.7	
		卵巣(mg)	5.12 ±1.38	5.33 ±1.86	6.24 ±2.21	6.10 ±2.09	5.78 ±1.63	5.12 ±1.89	5.89 ±1.81	
		子宮(mg)	23.7 ±4.13	26.2 ±4.00	26.0 ±4.38	27.2 ±3.68	28.0 ±8.08	25.6 ±3.88	29.0 ±7.42	

△および▲:統計学的に有意な高値(それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$)▽および▼:統計学的に有意な低値(それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$)

表-9 F1動物-3週齢の臓器重量(相対重量)

		項目/Dose(mg/kg)	0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250	
F1 動物	3 週 齢 ・ 雄	相 対 重 量	肝臓	4.39 ±0.335	4.62 ±0.298	4.28 ±0.308	4.51 ±0.379	4.56 ±0.355	4.39 ±0.335	4.21 ±0.300
			脳	3114 ±216	2951 ±160	3210 ±208	3072 ±277	2943 ±198	3303 ±348	3094 ±122
			下垂体	3.54 ±0.80	3.05 ±0.54	4.14 ±0.76	3.76 ±1.20	4.59 ±3.10	3.00 ±0.73	3.61 ±0.83
			甲状腺	10.0 ±2.43	10.4 ±2.06	11.7 ±2.11	12.0 ±2.45	11.9▲ ±4.55	11.4 ±2.98	11.6 ±2.31
			副腎	31.9 ±4.36	31.5 ±4.51	31.2 ±5.05	36.4 ±6.25	30.9 ±3.74	34.3 ±7.71	35.8 ±5.09
			腎臓	1263 ±103.9	1322 ±54.7	1245 ±84.3	1318 ±92.8	1327 ±58.4	1315 ±107.9	1233 ±111.0
			精巣	368 ±24.3	376 ±15.6	387 ±31.4	378 ±35.9	383 ±28.2	367 ±26.5	358 ±31.9
			精巣上体	64.2 ±8.6	64.3 ±14.3	65.9 ±6.2	61.3 ±11.3	56.3 ±5.6	66.3 ±12.2	61.5 ±23.2
			前立腺 腹葉	31.2 ±12.7	27.9 ±4.01	24.9 ±3.46	26.9 ±7.43	26.8 ±5.19	29.0 ±6.99	23.8 ±7.80
			背葉	13.5 ±3.32	12.7 ±4.71	14.6 ±2.99	13.9 ±4.57	13.1 ±5.36	13.0 ±3.43	15.1 ±6.36
			精囊(凝固腺含)	19.5 ±4.45	22.1 ±11.0	19.6 ±2.93	19.0 ±4.14	19.2 ±4.53	20.2 ±5.31	22.5 ±6.23
			精管	28.6 ±4.48	29.5 ±4.45	30.3 ±4.31	29.5 ±4.36	27.8 ±5.82	30.7 ±5.97	30.1 ±10.1
			陰茎	82.3 ±9.06	84.3 ±13.5	85.8 ±7.29	85.8 ±10.5	76.8 ±11.0	86.0 ±17.6	77.0 ±12.0
		項目/Dose(mg/kg)	0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250	
3 週 齢 ・ 雌	相 対 重 量	肝臓	4.40 ±0.383	4.81 ±1.068	4.40 ±0.254	4.40 ±0.444	4.50 ±0.369	4.07 ±0.728	4.30 ±0.378	
		脳	3012 ±194	2867 ±203	2980 ±179	3047 ±623	3027 ±182	3139 ±164	3109 ±253	
		下垂体	4.68 ±1.42	3.88 ±0.99	4.17 ±1.37	4.19 ±0.88	3.75 ±1.21	3.56 ±1.41	3.32▽ ±0.597	
		甲状腺	10.3 ±1.72	10.6 ±1.53	11.3 ±2.53	12.6 ±4.65	10.7 ±2.44	12.3 ±2.46	10.8 ±2.97	
		副腎	29.5 ±5.30	31.1 ±2.64	30.0 ±5.63	31.5 ±6.10	32.6 ±6.42	30.7 ±4.82	36.4△ ±6.59	
		腎臓	1279 ±94.6	1316 ±97.8	1253 ±122	1305 ±110	1323 ±77.5	1261 ±127	1263 ±105	
		卵巣	11.5 ±2.80	11.3 ±3.30	14.3 ±5.09	13.8 ±4.20	13.3 ±3.50	12.4 ±4.45	14.0 ±4.25	
		子宮	54.0 ±8.67	56.9 ±9.67	60.0 ±9.69	62.0 ±9.57	65.0 ±18.6	62.3 ±8.21	69.0 ±18.7	

△および▲:統計学的に有意な高値(それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$)

▽および▼:統計学的に有意な低値(それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$)

表-10 F1動物・6週齢の臓器重量(絶対重量)

		項目/Dose(mg/kg)	0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250	
F1 動物	6 週 齢 ・ 雄	絶 対 重 量	肝臓(g)	12.7 ±1.54	13.3 ±1.50	11.6 ±1.56	11.9 ±1.23	13.0 ±1.28	12.4 ±2.15	12.0 ±1.35
			脳(mg)	1704 ±57.2	1663 ±89.5	1683 ±65.1	1712 ±63.3	1706 ±75.6	1690 ±89.2	1675 ±55.3
			下垂体(mg)	7.10 ±1.64	5.90 ±0.556	5.62▽ ±0.502	5.65 ±1.12	6.23 ±0.895	5.34▼ ±1.08	5.88 ±0.970
			甲状腺 (mg)	14.3 ±7.42	14.4 ±1.22	12.3 ±1.49	13.8 ±2.13	14.7 ±2.75	12.7 ±2.19	12.3 ±1.16
			副腎(mg)	47.2 ±7.11	44.3 ±3.62	43.8 ±5.27	47.0 ±5.59	46.4 ±6.83	41.5 ±5.10	42.8 ±4.03
			腎臓(mg)	2173 ±2.16	2282 ±152	2129 ±186	2241 ±195	2295 ±215	2183 ±206	2084 ±194
			精巢(mg)	1400 ±86.0	1456 ±65.1	1411 ±65.4	1467 ±115	1468 ±97.5	1352 ±106	1478 ±296
			精巢上体(mg)	191 ±25.1	209 ±17.8	206 ±15.3	209 ±11.5	227△ ±22.7	196 ±14.5	178 ±42.6
			前立腺(mg)腹葉	69.4 ±13.8	82.9 ±16.6	74.0 ±18.4	79.6 ±8.94	86.5 ±24.2	63.0 ±15.8	69.1 ±12.7
			背葉	30.1 ±10.1	54.2▲ ±13.2	47.2▲ ±17.6	39.2 ±8.93	53.1▲ ±16.2	35.7 ±6.39	41.5 ±11.2
			精囊(mg)	61.1 ±15.6	72.3 ±25.0	60.6 ±21.2	55.6 ±10.4	74.0 ±22.4	46.9 ±11.2	54.5 ±15.6
			精管(mg)	48.5 ±6.93	57.0 ±10.4	54.7 ±7.42	55.0 ±7.14	59.2 ±10.3	49.8 ±4.87	52.5 ±9.62
			陰茎 (mg)	117 ±13.0	129 ±12.9	123 ±12.7	125 ±11.8	135▲ ±14.1	117 ±11.4	118 ±12.2
			陰茎 (cm)	1.76 ±0.150	1.73 ±0.08	1.66 ±0.08	1.77 ±0.16	1.78 ±0.119	1.75 ±0.121	1.72 ±0.153
		項目/Dose(mg/kg)	0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250	
6 週 齢 ・ 雌	絶 対 重 量	肝臓(g)	9.04 ±0.733	9.05 ±1.11	9.02 ±1.30	9.20 ±0.916	9.38 ±1.23	8.84 ±0.889	8.57 ±0.780	
		脳(mg)	1576 ±60.6	1637 ±53.6	1597 ±84.5	1568 ±44.2	1519 ±71.5	1570 ±75.6	1582 ±65.1	
		下垂体(mg)	6.27 ±1.30	5.57 ±0.82	5.91 ±0.87	5.64 ±0.82	5.77 ±0.94	5.95 ±0.53	5.41 ±1.13	
		甲状腺 (mg)	13.8 ±1.61	12.7 ±2.14	11.8 ±1.28	11.7▽ ±2.28	11.4▼ ±1.18	12.0 ±1.52	11.4▼ ±1.79	
		副腎(mg)	47.8 ±3.25	47.6 ±4.18	48.9 ±4.13	53.7 ±8.83	49.9 ±6.77	47.4 ±4.62	47.0 ±7.09	
		腎臓(mg)	1629 ±97.7	1625 ±108	1602 ±90.4	1657 ±131	1603 ±212	1454 ±445	1306 ±579	
		卵巣(mg)	64.3 ±12.5	62.9 ±9.96	67.7 ±5.39	65.8 ±5.30	61.8 ±12.1	69.8 ±12.6	57.3 ±7.32	
		子宮(mg)	363 ±155	360 ±113	270 ±43.9	288 ±86.5	254 ±51.6	332 ±126	382 ±142	

△および▲:統計学的に有意な高値(それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$)
 ▽および▼:統計学的に有意な低値(それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$)

表-11 F1動物・6週齢の臓器重量(相対重量)

		項目/Dose(mg/kg)	0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250	
F1動物	6週齢・雄	相対重量	肝臓	6.69 ±0.659	6.87 ±0.558	6.29 ±0.858	6.33 ±0.417	6.65 ±0.408	6.83 ±0.815	6.52 ±0.478
			脳	904 ±65.9	864 ±58.5	911 ±60.9	914 ±74.7	876 ±33.9	941 ±54.2	912 ±46.1
			下垂体	3.76 ±0.83	3.06 ±0.29	3.04▽ ±0.31	3.01 ±0.57	3.20 ±0.42	2.96▽ ±0.50	3.20 ±0.50
			甲状腺	7.56 ±3.78	7.48 ±0.56	6.63 ±0.76	7.35 ±1.13	7.55 ±1.35	7.01 ±1.00	6.70 ±0.69
			副腎	25.0 ±4.34	23.0 ±2.28	23.7 ±3.31	24.9 ±1.35	23.8 ±3.17	23.1 ±2.33	23.3 ±2.36
			腎臓	1148 ±76.0	1184 ±53.6	1151 ±103	1191 ±63.9	1176 ±63.7	1212 ±65.7	1130 ±59.8
			精巣	741 ±36.4	756 ±34.8	763 ±52.2	780 ±38.2	754 ±42.6	752 ±38.3	801 ±144
			精巣上体	101 ±10.7	108 ±4.56	111 ±10.2	111 ±11.9	116▲ ±10.3	109 ±5.23	97 ±24.0
			前立腺 腹葉	36.6 ±6.18	42.7 ±6.40	39.9 ±9.92	42.5 ±5.42	44.2 ±11.2	35.0 ±8.33	37.4 ±5.58
			背葉	15.9 ±5.26	27.9△ ±5.85	25.5△ ±9.46	21.0 ±5.56	27.1▲ ±7.81	20.0 ±4.15	22.6 ±5.97
			精囊	32.1 ±7.31	37 ±10.8	32.8 ±11.7	29.5 ±4.53	37.6 ±10.0	25.9 ±5.34	29.4 ±7.30
			精管	25.6 ±2.84	29.4 ±4.34	29.6 ±4.44	29.5 ±5.11	30.2 ±3.93	27.8 ±2.93	28.6 ±5.33
			陰茎	61.7 ±5.40	66.8 ±4.74	66.5 ±6.40	66.3 ±3.73	69.2▲ ±5.15	65.4 ±5.82	63.9 ±4.21
		項目/Dose(mg/kg)	0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250	
6週齢・雌	相対重量	肝臓	6.10 ±0.565	6.09 ±0.517	6.08 ±0.818	6.00 ±0.569	6.10 ±0.593	5.96 ±0.535	5.80 ±0.388	
		脳	1065 ±61.3	1106 ±64.9	1079 ±74.6	1030 ±73.0	997 ±94.6	1059 ±49.4	1074 ±86.7	
		下垂体	4.23 ±0.867	3.75 ±0.460	3.98 ±0.545	3.70 ±0.519	3.76 ±0.529	4.01 ±0.296	3.65 ±0.683	
		甲状腺	9.30 ±1.17	8.57 ±1.29	7.99 ±0.950	7.65▼ ±1.518	7.44▼ ±0.870	8.15 ±1.17	7.75▽ ±1.35	
		副腎	32.3 ±2.64	32.2 ±2.78	33.0 ±2.69	35.1 ±5.46	32.6 ±3.88	32.0 ±3.05	31.7 ±3.89	
		腎臓	1099 ±48.4	1095 ±31.5	1081 ±56.3	1085 ±78.9	1046 ±112	978 ±293	884 ±386	
		卵巣	43.5 ±8.75	42.3 ±5.82	45.7 ±4.28	43.2 ±3.95	40.2 ±6.46	46.9 ±7.14	38.8 ±5.02	
		子宮	245 ±104	242 ±72.3	182 ±28.4	187 ±50.6	166 ±33.7	224 ±87.6	257 ±90.6	

△および▲:統計学的に有意な高値(それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$)▽および▼:統計学的に有意な低値(それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$)

表-12 F1動物・10週齢の臓器重量(絶対重量)

		項目/Dose(mg/kg)	0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250	
F1 動物	10 週 齢 ・ 雄	絶 対 重 量	肝臓(g)	17.3 ±1.39	17.2 ±1.37	16.4 ±1.66	17 ±1.50	16.9 ±1.53	16.5 ±1.21	16.1 ±1.48
			脳(mg)	1897 ±89.6	1903 ±61.8	1906 ±89.7	1902 ±82.3	1928 ±84.6	1948 ±120	1920 ±66.6
			下垂体(mg)	9.51 ±1.70	9.82 ±1.96	9.98 ±1.25	9.49 ±1.45	9.89 ±1.14	9.59 ±1.07	9.60 ±1.08
			甲状腺(mg)	21.2 ±3.66	19.5 ±3.60	19.5 ±4.60	19.9 ±3.87	19.5 ±4.06	20.9 ±3.15	21.2 ±2.42
			副腎(mg)	55.5 ±3.51	53.8 ±5.37	52.5 ±4.91	57.3 ±5.71	55.7 ±7.66	57.8 ±4.11	57.3 ±4.56
			腎臓(mg)	3059 ±299	3060 ±232	2953 ±230	3102 ±272	3056 ±256	3058 ±279	3025 ±319
			精巣(mg)	2705 ±159	2771 ±235	2734 ±118	2712 ±88.5	2697 ±159	2733 ±125	2599 ±509
			精巣上体(mg)	764 ±61.8	750 ±90.9	746 ±55.5	754 ±35.7	742 ±57.5	744 ±49.2	680 ±166
			前立腺(mg)腹葉	391 ±44.9	385 ±64.4	348 ±61.2	370 ±48.8	361 ±80.7	389 ±93.7	333 ±56.6
			背葉	243 ±52.4	231 ±80.8	203 ±43.5	222 ±47.1	214 ±68.3	247 ±77.4	221 ±49.8
			精囊(mg)	1155 ±128	1180 ±146	1075 ±132	1178 ±117	1255 ±123	1148 ±141	1130 ±107
			精管(mg)	130 ±22.8	129 ±24.5	127 ±26.4	142 ±6.57	136 ±16.5	139 ±10.2	136 ±24.8
			陰茎(mg)	295 ±19.9	284 ±35.1	290 ±18.3	287 ±24.4	285 ±45.2	285 ±25.8	285 ±27.9
			(cm)	2.52 ±0.134	2.45 ±0.118	2.43 ±0.166	2.43 ±0.192	2.40 ±0.266	2.41 ±0.124	2.48 ±0.255
		項目/Dose(mg/kg)	0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250	
10 週 齢 ・ 雌	絶 対 重 量	肝臓(g)	10.6 ±0.980	9.9 ±0.892	10.0 ±1.06	10.9 ±0.653	10.9 ±1.14	9.9 ±0.68	10.3 ±0.98	
		脳(mg)	1751 ±60.3	1753 ±96.8	1781 ±74.0	1746 ±49.0	1730 ±73.6	1709 ±82.9	1735 ±71.3	
		下垂体(mg)	8.94 ±1.42	8.48 ±0.68	9.01 ±1.17±	8.37 ±1.21	8.63 ±1.22	8.4 ±1.31	8.71 ±1.54	
		甲状腺(mg)	16.8 ±2.47	15.8 ±3.21	15.7 ±3.05	16.6 ±2.76	15.5 ±2.88	16.6 ±1.78	17.9 ±3.29	
		副腎(mg)	69 ±7.65	65.5 ±8.70	70.1 ±6.08	74.3 ±6.75	67.5 ±7.49	64.6 ±10.9	72.2 ±7.26	
		腎臓(mg)	1851 ±140	1738 ±131	1778 ±114	1890 ±129	1829 ±94	1763 ±113	1790 ±122	
		卵巣(mg)	101 ±10.2	100 ±20.4	97.4 ±11.5	99.1 ±21.7	101 ±12.3	97.9 ±11.3	108 ±16.4	
		子宮(mg)	724 ±87.5	746 ±54.3	815▲ ±59.6	758 ±80.1	771 ±80.7	784 ±98.9	775 ±79.3	

△および▲:統計学的に有意な高値(それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$)▽および▼:統計学的に有意な低値(それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$)

表-13 F1動物・10週齢の臓器重量(相対重量)

		項目/Dose(mg/kg)	0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250	
F1動物	10週齢・雄	相対重量	肝臓	4.51 ±0.263	4.56 ±0.202	4.45 ±0.291	4.54 ±0.287	4.41 ±0.252	4.38 ±0.278	4.25 ±0.251
			脳	495 ±30.5	506 ±25.1	520 ±23.1	509 ±20.1	505 ±35.5	517 ±35.5	509 ±26.8
			下垂体	2.49 ±0.460	2.60 ±0.517	2.72 ±0.330	2.54 ±0.376	2.58 ±0.236	2.54 ±0.288	2.54 ±0.261
			甲状腺	5.53 ±0.958	5.17 ±0.879	5.34 ±1.32	5.33 ±1.04	5.08 ±0.984	5.53 ±0.79	5.63 ±0.677
			副腎	14.5 ±1.07	14.3 ±1.26	14.4 ±1.65	15.4 ±1.44	14.5 ±1.38	15.3 ±1.08	15.2 ±1.14
			腎臓	798 ±69.8	812 ±53.9	805 ±44.4	830 ±60.4	797 ±33.7	810 ±54.5	800 ±65.3
			精巣	706 ±44.1	735 ±57.4	747 ±26.1	727 ±41.6	705 ±36.9	725 ±46.2	687 ±126
			精巣上体	200 ±20.6	199 ±22.6	204 ±12.8	202 ±6.74	194 ±13.3	197 ±13.0	180 ±42.6
			前立腺 腹葉	102 ±14.4	102 ±18.1	94.6 ±15.1	99.1 ±12.6	94.3 ±20.2	103 ±22.9	88.3 ±15.1
			背葉	63.7 ±14.8	61.3 ±21.7	55.4 ±10.7	59.7 ±12.9	55.8 ±17.2	65.4 ±20.8	59 ±15.0
			精囊	301 ±34.0	314 ±45.1	294 ±36.1	316 ±36.2	327 ±23.2	304 ±35.2	300 ±29.6
			精管	34.2 ±6.57	34.2 ±6.83	34.8 ±7.59	38.0 ±2.52	35.5 ±3.63	36.9 ±3.02	36.0 ±6.49
			陰茎	77.1 ±5.88	75.5 ±10.3	79.1 ±5.84	76.8 ±6.07	74.5 ±12.2	75.6 ±8.27	75.7 ±7.48
		項目/Dose(mg/kg)	0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250	
10週齢・雌	相対重量	肝臓	4.20 ±0.271	4.19 ±0.238	4.16 ±0.372	4.26 ±0.231	4.25 ±0.329	4.16 ±0.204	4.20 ±0.340	
		脳	687 ±26.7	745△ ±51.7	739△ ±46.4	681 ±43.8	678 ±51.5	722 ±41.5	707 ±42.9	
		下垂体	3.49 ±0.465	3.60 ±0.275	3.73 ±0.443	3.26 ±0.470	3.37 ±0.455	3.55 ±0.585	3.55 ±0.665	
		甲状腺	6.59 ±0.975	6.67 ±1.14	6.51 ±1.32	6.45 ±1.07	6.12 ±1.36	7.00 ±0.736	7.33 ±1.57	
		副腎	27.0 ±2.44	27.8 ±2.76	29.0 ±2.42	29.0 ±2.76	26.4 ±2.52	27.3 ±4.37	29.4 ±3.32	
		腎臓	725 ±39.0	737 ±36.5	736 ±32.6	735 ±36.1	715 ±28.5	744 ±24.8	729 ±47.4	
		卵巣	39.6 ±3.75	42.3 ±6.91	40.4 ±5.11	38.5 ±8.04	39.6 ±4.61	41.4 ±4.79	44.1 ±7.51	
		子宮	284 ±35.2	317 ±30.1	338 ±23.8	295 ±26.9	301 ±29.5	332 ±46.9	317 ±41.5	

表-14 F1動物・10週齢の病理組織所見

		項目/Dose(mg/kg)	0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250	
F1動物	10週	雄	肝臓 空胞変性	8	6	7	7	5	7	5
			髓外造血	3	4	3	1	1	4	3
			小胆管の増生	0	3	1	2	4	1	2
			精巣 精細管変性	0	0	0	0	0	0	1
			間細胞の増生	0	0	0	0	0	0	1
			間質の水腫	3	4	3	4	4	3	5
			前立腺 上皮変性	1	1	1	1	2	0	1
	間質の水腫	0	0	0	1	1	2	0		
	10週	雌	肝臓 空胞変性	0	0	0	1	1	0	0
			髓外造血	5	2	2	4	1	3	4
			小胆管の増生	0	0	1	0	0	1	1
			子宮	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD	NAD

表-15 F1動物・10週齢・の血中ホルモン値

		項目/Dose(mg/kg)	0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250
血清中 ホル モン 濃度	10 週 齢 ・ 雄	ホルモン測定値							
		Testosterone (ng/mL)	2.32 ±1.02	1.80 ±0.73	1.76 ±0.66	2.28 ±.75	2.18 ±0.84	2.87 ±1.60	3.77 ±1.84
		Estradiol (pg/mL)	7.67 ±4.36	8.62 ±4.36	8.48 ±5.18	9.58 ±5.07	10.19 ±3.29	9.37 ±3.47	8.23 ±4.49
		検出限界以下	1例	1例	0例	0例	1例	2例	1例
		FSH (ng/mL)	12.91 ±1.87	12.87 ±1.10	12.94 ±1.67	12.28 ±1.71	14.65 ±1.77	14.82 ±2.39	13.50 ±2.40
	LH (ng/mL)	1.90 ±0.18	2.06 ±0.36	1.63 ±0.37	1.83 ±0.23	2.19 ±0.43	2.09 ±0.40	2.15 ±0.56	
	10 週 齢 ・ 雌	項目/Dose(mg/kg)	0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250
		Testosterone (ng/mL)	0.15 ±0.07	0.14 ±0.04	0.21 ±0.09	0.11 ±0.05	0.17 ±0.09	0.16 ±0.09	0.13 ±0.04
		検出限界以下	6例	2例	1例	2例	1例	0例	0例
		Estradiol (pg/mL)	77.46 ±15.80	90.31 ±13.91	90.73 ±30.90	82.08 ±25.35	87.70 ±24.65	70.30 ±23.37	64.80 ±23.61
FSH (ng/mL)		5.30 ±0.76	5.11 ±0.76	7.26 ±4.25	5.24 ±2.46	9.46 ±5.87	11.84△ ±5.85	9.77 ±6.55	
LH (ng/mL)	1.75 ±0.52	2.09 ±0.73	14.00 ±21.73	6.37 ±13.33	17.15 ±24.52	24.61 ±24.72	21.26 ±23.38		

表-16 F1動物・10週齢・mRNA

		項目/Dose(mg/kg)	0	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	250
m R N A 濃 度	10 週 齢 ・ 雄	ER-α	0.0021 ±0.0007	0.0013▽ ±0.0003	0.0020 ±0.0003	0.0019 ±0.0005	0.0014 ±0.0007	0.0013▽ ±0.0006	0.0012▼ ±0.0009
		ER-β	0.201 ±0.051	0.178 ±0.037	0.213 ±0.057	0.225 ±0.033	0.171 ±0.066	0.200 ±0.051	0.173 ±0.039
		AR	0.169 ±0.049	0.164 ±0.038	0.160 ±0.023	0.180 ±0.022	0.163 ±0.035	0.164 ±0.035	0.149 ±0.020
		IGF-1	0.0262 ±0.0047	0.0259 ±0.0057	0.0273 ±0.0041	0.0274 ±0.0054	0.0228 ±0.0078	0.0229 ±0.0052	0.0229 ±0.0038
	10 週 齢 ・ 雌	ER-α	0.280 ±0.083	0.265 ±0.062	0.274 ±0.064	0.292 ±0.052	0.232 ±0.094	0.206 ±0.051	0.187▽ ±0.086
		ER-β	0.0013 ±0.0007	0.0009 ±0.0005	0.0014 ±0.0008	0.0017 ±0.0013	0.0016 ±0.0010	0.0009 ±0.0008	0.0024 ±0.0018
		AR	0.0219 ±0.0056	0.0251 ±0.0047	0.160 ±0.0093	0.0290 ±0.0074	0.0290 ±0.0112	0.0237 ±0.0070	0.0246 ±0.0108
		IGF-1	0.0207 ±0.0088	0.0216 ±0.0040	0.0289 ±0.0185	0.0306 ±0.0158	0.0233 ±0.0215	0.0213 ±0.0140	0.0260 ±0.0247

△および▲:統計学的に有意な高値(それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$)
▽および▼:統計学的に有意な低値(それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$)

プロトコル概要 (フタル酸ジエチルブチル 追加試験)

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	見動物の観察項目	備考
フタル酸ジエチルブチル	ラット Wistar Hannover, SPF	A 試験 雄: 40 匹 雌: 70 匹 B 試験 雄: 継続使用 雌: 70 匹 A, B 各試験 各群 (雌) 6 匹×7 群 予め各群 8 匹 を配分、後に 6 匹を確実 に確保。	強制経口 コーン油 に溶解	0 0.031 0.063 0.125 0.25 0.5 mg/kg/day 混餌 28 日試 験の LOAEL 5ppm。	5 mL/kg/day	妊娠 0 日目から 哺育 21 日まで の期間投与を継 続。 腹見調整は実施 せず。	一般状態(臨床症状) 体重測定 摂餌量、排水量の測定 受胎率 出産率 妊娠期間 着床枚数 剖検、組織採取 ☆採取対象は、 <u>肝臓、 腎臓、卵巣、子宮、 臍、脳(大脳、小脳)、 脾臓、下垂体、甲状 腺、副腎、肉眼的病 変部</u>	○出生日および哺育期の検査 見数、性比、外壺 ○発育分化検査 耳介展開、AGD、切歯萌出、眼瞼開裂、胸部残存乳 頭の有無、精巣下降、臍開口、包皮分離 ○反応性検査 背地走性、正反射、自由落下反射 ○一般状態 ○体重、摂餌量、排水量測定 ○性周期検査 ○生殖能力に関する検査 (10 週齢) 所要交尾日数、交尾数、受胎数、受精数、交尾不成 功雌雄の剖検と病理組織学的検査 ○F1 帝王切開の検査 (妊娠 14 日目) 妊娠黄体数、F2 胎児の着床数、吸収胚数、生存胎児 数、生存児/性比 ○精子検査 精巣中精子 (数)、精巣上体尾部精子 (数、運動能、 形態) ○病理学的検査 (3 週齢および生殖能検査用動物) 剖検、組織採取、器官重量測定 ☆3 週齢動物の肝臓、腎臓、精巣、精巢、精巢上体、腹葉 前立腺、精囊 (含凝固腺)、陰茎 (長さも) 肛門拳筋と球海綿体筋、卵巣、子宮、臍、大脳、 小脳、脾臓、胸腺、肉眼的病変部。生殖能検査用 動物については、それらに精巣上体、腹葉前立腺、 精囊、大脳、小脳、下垂体、甲状腺、副腎を追加 ○病理組織学的検査 ☆3 週齢動物の肝臓、精巣、卵巣、子宮、臍、肉眼 的病変部。生殖能検査用動物については、それら に下垂体、甲状腺、副腎を追加 ○ホルモン測定用血清の採取 (生殖能検査用動物)	下線はパイロット試験プロトコルに修正・追加した項目