

世 代		親 : F 0			児 : F 1					
投与量 (μg/kg)		0	1.6	8	40	200	500 mg/kg			
児動物	病理組織(生後23日)	雄	肝臓	肝細胞の巢状壊死	1/12	0/12	0/12	0/12	0/11	0/11
			腎臓	水腎症	0/12	0/12	0/12	0/12	0/11	2/11
				尿管拡張	1/12	0/12	0/12	0/12	0/11	1/11
			精巣	低形成	0/12	0/12	0/12	0/12	1/12	0/11
			精巣	低形成	0/12	0/12	0/12	0/12	0/11	12/19▲
			上体	／無形性						
			前立腺		—	—	—	—	—	—
			凝固腺		—	—	—	—	—	—
			精嚢		—	—	—	—	—	—
			下垂体	前葉の嚢胞	0/12	0/11	0/12	1/12	0/11	0/11
		甲状腺		—	—	—	—	—	—	
		副腎		—	—	—	—	—	—	
		脳		—	—	—	—	—	—	
		雌	肝臓		—	—	—	—	—	
			腎臓	水腎症	0/12	1/12	0/12	1/13	0/11	1/10
			卵巢		—	—	—	—	—	
			卵管		—	—	—	—	—	
			子宮	子宮角の低形成/無形性	0/12	0/11	0/12	0/12	0/11	1/10
			子宮頸部		—	—	—	—	—	
			膣		—	—	—	—	—	
下垂体	前葉の嚢胞		0/12	0/11	0/13	1/12	0/11	0/10		
甲状腺		—	—	—	—	—				
副腎		—	—	—	—	—				

— : 変化なし, ▲ : 統計学的に有意な高値 (p ≤ 0.01).

世 代		親 : F 0			児 : F 1					
投与量 (μg/kg)		0	1.6	8	40	200	500 mg/kg			
児動物	病理組織(生後70日)	雄	肝臓	肝細胞の巣状壊死	1/12	0/12	1/12	0/12	1/11	0/11
			腎臓	好塩基性尿管	3/12	2/12	3/12	2/12	3/11	3/11
				腎乳頭の鉾質沈着	0/12	0/12	0/12	0/12	0/11	1/11
			精巣	生殖細胞の消失	0/12	0/12	0/12	0/12	0/11	8/11▲
				ライディッヒ細胞の過形成	0/12	0/12	0/12	0/12	0/11	8/11▲
				巨細胞形成	0/12	0/12	0/12	0/12	0/11	8/11▲
			精巣上体	精子の消失	0/12	0/12	0/12	0/12	0/11	8/11▲
				精巣上体管腔内の生殖細胞残差	0/12	0/12	0/12	0/12	0/11	4/11△
				低形成/無形性	0/12	0/12	0/12	0/12	0/11	2/11
				精巣上体管の拡張	0/12	0/12	0/12	0/12	0/11	1/11
			前立腺	リンパ性の炎症性細胞浸潤	0/12	0/12	0/12	0/12	1/11	0/11
			凝固腺		—	—	—	—	—	—
		精囊		—	—	—	—	—	—	
		下垂体	前葉の嚢胞	1/12	1/12	2/12	1/12	1/11	2/11	
			中間葉の嚢胞	0/12	0/12	1/12	0/12	0/11	0/11	
		甲状腺		—	—	—	—	—	—	
		副腎		—	—	—	—	—	—	
		雌	肝臓		—	—	—	—	—	
			腎臓	好塩基性尿管	1/12	0/12	0/12	2/12	0/11	3/10
				皮髄境界部の鉾質沈着	0/12	0/12	0/12	1/12	0/11	4/11△
			卵巣		—	—	—	—	—	
			卵管		—	—	—	—	—	
			子宮		—	—	—	—	—	
			子宮頸部	扁平上皮性嚢胞	0/12	0/12	1/12	0/12	0/11	0/9
			膣		—	—	—	—	—	
			下垂体	前葉の嚢胞	2/12	0/12	0/12	4/12	0/11	1/10
甲状腺			—	—	—	—	—			
副腎			—	—	—	—	—			

— : 変化なし.

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

世 代				親 : F 0			児 : F 1		
投与量 (μg/kg)		0	1.6	8	40	200	500 mg/kg		
ホルモン測定	生後22日	雄	テストステロン (ng/mL)	n=13 0.07 ±0.06	n=13 0.05 ±0.05	n=12 0.03 ±0.06	n=12 0.03 ±0.04	n=11 0.01 ±0.02▽	n=14 0.01 ±0.03▽
			LH (ng/mL)	n=12 1.50 ±0.36	n=13 1.66 ±0.35	n=11 1.61 ±0.40	n=10 1.64 ±0.42	n=10 1.68 ±0.47	n=10 1.69 ±0.40
			FSH (ng/mL)	n=12 12.40 ±3.49	n=13 12.44 ±2.16	n=11 12.08 ±2.19	n=10 11.64 ±2.25	n=10 13.62 ±2.98	n=10 12.47 ±1.64
		雌	エストラジオール (pg/mL)	n=12 16.9 ±10.7	n=11 21.6 ±8.1	n=11 19.1 ±13.9	n=14 19.9 ±15.5	n=12 15.3 ±11.5	n=11 17.5 ±8.3
			LH (ng/mL)	n=11 1.74 ±1.08	n=11 1.63 ±0.41	n=12 1.63 ±0.38	n=12 1.36 ±0.39	n=11 1.51 ±0.37	n=7 1.37 ±0.35
			FSH (ng/mL)	n=11 22.12 ±10.98	n=11 20.31 ±9.29	n=12 24.83 ±11.56	n=12 17.97 ±6.66	n=11 22.63 ±10.21	n=7 18.11 ±8.18
	生後70日	雄	テストステロン (ng/mL)	n=12 4.69 ±1.41	n=12 4.54 ±1.42	n=12 4.98 ±1.36	n=12 4.65 ±2.22	n=11 4.43 ±1.31	n=11 4.07 ±2.00
			LH (ng/mL)	n=12 1.83 ±0.41	n=12 1.95 ±0.51	n=12 1.82 ±0.30	n=12 1.81 ±0.30	n=11 1.79 ±0.17	n=11 2.11 ±0.53
			FSH (ng/mL)	n=12 14.73 ±1.67	n=12 14.66 ±1.25	n=12 13.47 ±1.85	n=12 14.27 ±1.03	n=11 14.59 ±0.98	n=11 15.50 ±2.93
		雌	エストラジオール (pg/mL)	n=12 46.3 ±13.5	n=12 45.9 ±16.1	n=12 49.4 ±19.4	n=12 36.8 ±11.5	n=11 43.3 ±13.1	n=10 44.9 ±15.3
			LH (ng/mL)	n=12 1.64 ±1.61	n=12 1.25 ±0.50	n=12 1.40 ±0.59	n=12 1.55 ±0.18	n=11 1.31 ±0.58	n=10 1.30 ±0.26
			FSH (ng/mL)	n=12 5.82 ±0.91	n=12 5.80 ±0.72	n=12 6.04 ±0.92	n=12 6.08 ±0.77	n=11 6.24 ±0.67	n=10 6.50 ±0.60

▽ : 統計学的に有意な低値 ($p \leq 0.05$).

世 代		親 : F 0			児 : F 1				
投与量 (μg/kg)		0	1.6	8	40	200	500 mg/kg		
児動物	mRNA 発現量 (%)	前立腺	ER α ($\times 10^{-3}$)	n=12 3.65 ± 1.07	n=12 2.73 ± 0.91	n=12 2.85 ± 1.73	n=12 3.58 ± 1.28	n=11 2.41 ± 0.79	n=11 3.12 ± 0.92
			ER β ($\times 10^{-3}$)	n=12 236.84 ± 3.69	n=12 253.25 ± 5.13	n=12 207.88 ± 3.67	n=12 208.28 ± 3.86	n=11 231.84 ± 2.88	n=11 271.42 ± 5.38
			AR ($\times 10^{-3}$)	n=12 188.15 ± 21.83	n=12 205.14 ± 21.18	n=12 176.28 ± 19.04	n=12 188.78 ± 35.71	n=11 198.67 ± 32.61	n=11 269.05 $\pm 40.25\blacktriangle$
			IGF-1 ($\times 10^{-3}$)	n=12 31.10 ± 7.28	n=12 40.60 ± 7.44	n=12 42.76 ± 14.24	n=12 34.76 ± 6.48	n=11 36.15 ± 8.29	n=11 41.15 ± 9.12
		子宮	ER α ($\times 10^{-3}$)	n=12 236.68 ± 44.76	n=12 208.32 ± 29.22	n=12 315.81 $\pm 57.65\blacktriangle$	n=12 289.36 $\pm 27.94\triangle$	n=11 280.36 $\pm 22.31\triangle$	n=10 247.38 ± 38.25
			ER β ($\times 10^{-3}$)	n=12 2.64 ± 2.11	n=12 2.30 ± 2.36	n=12 3.87 ± 5.69	n=12 1.58 ± 0.77	n=11 1.72 ± 0.76	n=10 1.40 ± 0.53
			AR ($\times 10^{-3}$)	n=12 47.98 ± 9.37	n=12 43.34 ± 8.54	n=12 61.85 $\pm 10.60\blacktriangle$	n=12 61.07 $\pm 4.42\blacktriangle$	n=11 57.84 $\pm 7.12\triangle$	n=10 50.26 ± 6.25
			IGF-1 ($\times 10^{-3}$)	n=12 92.60 ± 22.16	n=12 91.04 ± 25.64	n=12 115.65 ± 26.03	n=12 111.63 ± 22.41	n=11 112.22 ± 21.62	n=10 89.38 ± 25.96

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

参考 1-3

フタル酸ジエチル

プロトコール概要 (フタル酸ジエチル)

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
フタル酸ジエチル	ラット Wistar Imamichi	発注 雄 60 匹 雌 100 匹 使用 雌 90 匹 各群 (雌) 15 匹×6 群 12 匹以上の 妊娠雌を確 保)	強制経口 コーン油 に溶解	0	1 mL/kg/day	妊娠 0 日目から 哺育 21 日まで の期間投与を継 続。 哺育 4 日目に各 腹雌雄各 4 匹と なるよう哺育児 を無作為選抜。	一般状態 体重測定 摂餌量測定 分娩と哺育状態の観察 病理学的検査(剖検、臓器 重量、病理組織学的検査) 着床痕の計数 ☆重量測定は、副腎、下垂 体、甲状腺、肝臓、腎臓、 子宮、卵巣。病理組織学 的検査は、これらに腫、 肉眼的変化が認められた 器官組織を追加。	○哺育期の産児数、生存児数、一般状態、体重、 AGD、乳頭の確認、身体発達の検査、剖検(哺育 4 日目間引児)。 ○21 日齢児の血清中ホルモン濃度測定、病理学的 検査(剖検、臓器重量、病理組織学的検査) ○離乳から交配までの一般状態、体重、臍開口、包 皮分離、性周期、交配 ○交配後雌の体重測定、病理学的検査(剖検、臓器 重量、病理組織学的検査)、着床痕の計数、帝王 切開・観察 ○交配後雄の血清中ホルモン濃度測定、病理学的検 査(剖検、臓器重量、病理組織学的検査)、精子検 査	
				0.4 2 10 50 µg/kg/day 日本人最大摂 取量を 50µg/kg/day 未満と推定。 環境中および 食物経由の摂 取量を 0.035 µg/kg/day と 推定。 2000 mg/kg/day 陽性対照					

試験結果のまとめ表 (案)
フタル酸ジエチル

(1) 生体内 (in vivo) 試験

実施機関	試験区分	μ g/kg/day				mg/kg/day			備考
		0.4	2	10	50	200	600	2,000	
環境省	1 世代試験	C F0 母動物：下垂体 (絶対・相対) 重量の低値	C F0 母動物：下垂体 (絶対・相対) 重量の低値	C F0 母動物：下垂体 (絶対・相対) 重量・甲状腺 (絶対・相対) 重量の低値	C F0 母動物：下垂体 (絶対・相対) 重量・甲状腺 (絶対・相対) 重量の低値 F1 雄：包皮分離日の遅延			A*	強制経口 42 日間
	子宮増殖アッセイ エストロゲン作用								皮下 7 日間 卵巣摘出
経済産業省	子宮増殖アッセイ 抗エストロゲン作用								皮下 7 日間 卵巣摘出
	ハッシュバートンアッセイ アンドロゲン作用								強制経口 10 日
	ハッシュバートンアッセイ 抗アンドロゲン作用								強制経口 10 日 間、去勢
	2 世代繁殖毒性試験								実施中(設定用量は未公開)

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 (-：陰性、+：陽性)

< * A で認められた所見 >

* F0 母動物：体重・体重増加量・摂餌量・下垂体 (絶対・相対) 重量・甲状腺 (絶対・相対) 重量の低値、肝臓の好酸性顆粒状変化

* F1 哺育児：生存率・生存産児数の低値

* F1 雄：体重・体重増加量・精子運動 (進行速度)・胸腺 (絶対・相対) 重量・精巣 (絶対・相対) 重量の低値、行動発達日 (背地走性)・身体発達日 (耳介展開、眼瞼開裂)・包皮分離日の遅延、精巣の精原細胞数の減少、血中 FSH 濃度の低値または高値、精巢の限局性精細管萎縮

* F1 雌：体重・体重増加量・胸腺 (絶対・相対) 重量・腎臓 (絶対・相対) 重量・自発運動量 (水平移動、立ち上がり) の低値、AGD (絶対・相対) 長の高値、行動発達日 (断崖落下回避反応、背地走性)・身体発達日 (耳介展開、眼瞼開裂) 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 α 競合阻害	4.5×10 ⁻⁷ M において 3%	10 ⁻¹¹ ~10 ⁻⁴ M
	ER β 競合阻害	10 ⁻⁴ M において 3%	10 ⁻¹¹ ~10 ⁻⁴ M
	E-screen	10 ⁻⁴ M において E2 の 7%	10 ⁻¹¹ ~10 ⁻⁴ M
	AR α ホルモン-キナーゼ(7 α -テスト)	---	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁵ M
	AR β ホルモン-キナーゼ(7 α -テスト)	IC ₅₀ =7.9×10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁵ M
	AR 親和性	IC ₅₀ =1.5×10 ⁻³ M	10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ M
	TR α	---	<10 ⁻⁴ M
	TR β	---	<10 ⁻⁴ M

注) IC₅₀ 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)、PC₅₀ 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)、EC₁₀ 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。

