

フタル酸ジペンチル

プロトコール概要（フタル酸ジペンチル）

被験物質	被験動物	使用動物数	投与方法 投与期間	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
フタル酸ジペンチル	Wistar-Hannover ラット Br/Han: WIST@Jcl (GALAS)	購入 雄 30 匹 雌 100 匹 交尾成立 母動物 各群 12 匹 × 6 群	強制経口	0	1 mL/kg/day	哺乳児数の調整 は行わない 離乳児は各腹 8 匹のみを実験に 採用 雌雄各 2 匹:離 乳時に剖検 雌雄各 1 匹:自 発運動量測定 と水迷路試験 雌雄各 1 匹:兄 妹交配を避け、 同群内交配	一般状態 体重測定 摂餌量測定 分娩状況 着床痕数 全例剖検 器官重量測定、固定保存 脳、下垂体、甲状腺、 胸腺、肝臓、副腎、腎 臓、脾臓、子宮、卵巣	哺乳児 出生率、生存率、性比、離乳率、一般状態、体重、AGD (哺乳 4 日、21 日)、身体発達(耳介展開、切歯萌出、眼 瞼開裂)、初期行動発達(正向反射、背地走性、瞳孔反射、 ブレイヤー反射、痛覚反応) 保存(死亡児、異常児) 離乳児(各腹の雄 2 匹、雌 2 匹) 器官重量測定、固定保存 脳、下垂体、甲状腺、胸腺、肝臓、副腎、腎臓、脾臓、 精巣、精巣上体、精嚢、前立腺、卵巣、子宮 異常部位は SD の判断で全群全例の同一器官を採取	比 重 約 1
			強制経口 被験物質 原液	最高用量群 1 g/kg/day					

試験結果のまとめ表(案)
フタル酸ジベンチル

(1) 生体内(in vivo)試験

実施機関	試験区分	用量	μg/kg/day			備考
			2	10	50	
環境省	1世代試験	D	C	C	C	A 強制経口 42 日間
			F1 雌：水迷路試験における1日目第2及び第3試行のバッキングエラー数の低値	F1 雄：水迷路試験における1日目第2及び第3試行の所要時間及び第3試行のセレクトエラー数の高値	F1 雌：脾臓(絶対、相対)重量の高値	

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。

< Aで認められた所見 >

* F0 母動物：体重・体重増加量・摂餌量・出産率・出産児数(全数死亡)の低値

(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 競合阻害	4.5 × 10 ⁻⁵ M において 16%	10 ⁻¹¹ ~ 10 ⁻⁴ M
	ER 競合阻害	10 ⁻⁴ M において 11%	10 ⁻¹¹ ~ 10 ⁻⁴ M
	E-screen	10 ⁻⁷ M において E2 の 9%	10 ⁻⁹ ~ 10 ⁻⁴ M
	ARレポーター遺伝子(アゴニスト)	-	10 ⁻⁶ ~ 10 ⁻⁴ M
	ARレポーター遺伝子(アンタゴニスト)	-	10 ⁻⁶ ~ 10 ⁻⁴ M
	AR 親和性	IC ₅₀ =1.4 × 10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁵ ~ 10 ⁻³ M
	TR	-	<10 ⁻⁵ M
TR	-	<10 ⁻⁵ 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、 とした。

表2. 試験結果の概要

世代		親: F0					
投与量		0	2	10	50	250	1
		(μg/kg/day)					(g/kg/day)
妊娠動物数		12	10	11	12	11	10
一般状態	流涎	0/12	0/10	0/11	0/12	0/11	10/10
	外陰部出血	0/12	0/10	0/11	0/12	0/11	1/10
死亡		0/12	0/10	0/11	0/12	0/11	0/10
体重 (g)	妊娠0日	216±17	214±14	213±13	210±15	220±21	218±12
	妊娠7日	246±17	244±18	243±14	240±17	246±22	242±13
	妊娠14日	277±20	273±21	274±16	273±20	277±24	268±15
	妊娠21日	348±34	343±30	345±27	351±27	349±31	258±14
	分娩0日	263±19	258±23	264±18	261±22	264±25	
	分娩7日	283±19	279±20	284±19	284±24	280±22	
	分娩14日	304±20	299±27	301±20	302±23	298±23	
	分娩21日	295±17	292±23	292±19	287±25	290±23	
体重増加量 (g)	妊娠0-6日	25±6	25±6	26±8	26±4	24±6	22±9
	妊娠6-12日	27±4	25±6	26±5	25±5	24±5	22±7
	妊娠12-21日	80±22	79±12	81±16	90±12	81±15	- 4±6
	妊娠6-21日	107±22	104±16	107±18	115±13	105±19	18±7
	妊娠0-21日	131±25	129±20	132±19	141±16	129±20	41±11
	分娩0-7日	20±13	21±11	19±12	23±9	16±17	
	分娩7-14日	21±8	20±9	17±7	18±10	18±10	
	分娩14-21日	- 10±12	- 7±13	- 8±8	- 15±19	- 8±13	
分娩0-21日	31±15	34±12	28±15	26±12	26±10		
摂餌量 (g/day)	妊娠0-1日	21.3±3.0	19.8±3.0	19.7±3.3	19.3±3.2	20.6±3.6	19.1±1.7
	妊娠6-7日	25.0±2.0	23.9±2.6	24.1±3.2	23.8±2.9	23.5±2.7	22.5±3.7
	妊娠9-10日	25.9±2.5	23.7±3.3	25.0±3.3	24.3±3.6	23.7±2.4	24.6±3.8
	妊娠12-13日	26.3±2.7	25.9±2.4	27.0±3.3	26.9±3.9	25.5±2.4	28.0±4.2
	妊娠15-16日	27.6±2.6	25.9±2.4	27.1±2.0	27.4±3.1	26.9±3.0	28.2±4.1
	妊娠17-18日	27.6±2.6	26.6±2.4	27.8±2.5	28.9±4.0	28.5±2.5	24.6±8.3
	妊娠19-20日	27.2±3.4	25.0±3.5	27.1±1.4	25.9±4.1	26.3±3.0	19.5±4.0
	分娩0-1日	10.9±9.3	11.5±10.0	9.1±8.0	15.9±9.9	13.9±11.8	
	分娩4-5日	38.9±6.4	33.9±8.9	36.5±12.7	37.4±10.8	36.1±11.3	
	分娩7-8日	56.7±12.0	56.6±18.9	53.0±18.2	49.9±11.0	47.0±7.3	
	分娩14-15日	69.8±19.4	64.5±9.3	68.3±18.0	65.0±12.7	63.5±9.4	
分娩19-20日	74.8±23.5	70.4±9.7	73.6±21.7	75.9±8.1	71.4±11.0		
繁殖成績	出産率 (%)	100	100	100	100	100	0
	妊娠期間(日)	22.0	22.0	22.1	22.1	22.2	
	着床数	12.3±3.6	14.1±2.1	11.8±2.2	13.7±1.7	12.5±3.0	13.5±2.7
	出産児数	11.7±3.8	12.7±1.9	10.5±3.1	12.7±1.6	12.0±3.0	0.0±0.0
剖検所見	子宮水腫	2/12	0/10	0/11	0/12	1/11	0/10

:統計学的に有意な低値 (p 0.01).

表2. 試験結果の概要 (続き-2)

世代		親: F0					
投与量		0	2	10	50	250	
		(µg/kg/day)					
妊娠動物数		12	10	11	12	11	
雌 親 動 物	器官重量 (絶対重量)	脳 (g)	1.89±0.07	1.92±0.08	1.90±0.04	1.85±0.07	1.88±0.07
		下垂体 (mg)	12.9±2.2	13.2±1.9	13.7±1.6	13.3±2.3	13.3±2.3
		甲状腺 (mg)	19.0±3.5	27.3±14.7	21.9±7.5	27.2±15.9	21.9±8.0
		胸腺 (mg)	188±72	234±109	200±58	173±69	186±68
		子宮 (mg)	730±372	720±209	628±255	640±324	632±308
		肝臓 (g)	11.8±1.8	11.9±2.5	11.6±1.5	11.3±1.7	11.8±1.7
		副腎 (mg)	96.2±13.5	84.5±11.1	89.9±11.4	86.4±7.6	90.8±7.7
		腎臓 (g)	2.14±0.15	2.17±0.21	1.97±0.31	2.01±0.21	2.08±0.17
		卵巣 (mg)	91.8±13.9	97.9±15.8	99.1±15.0	96.6±18.3	92.3±10.0
	脾臓 (mg)	607±114	631±85	579±64	631±144	577±92	
	器官重量 (相対重量 %)	脳 (g)	0.70±0.04	0.72±0.07	0.70±0.05	0.70±0.06	0.70±0.08
		下垂体 (mg)	4.79±0.85	4.94±0.69	5.07±0.74	5.01±0.82	4.96±0.97
		甲状腺 (mg)	7.04±1.37	10.07±4.97	8.06±2.50	10.08±5.12	8.20±3.17
		胸腺 (mg)	69.9±27.7	90.1±48.3	74.5±23.6	65.7±26.8	70.7±30.1
		子宮 (mg)	274±150	270±82	231±90	243±127	243±129
		肝臓 (g)	4.34±0.66	4.41±0.72	4.28±0.35	4.29±0.65	4.37±0.62
		副腎 (mg)	35.6±5.3	31.5±3.8	33.4±4.9	32.7±2.5	33.8±4.1
		腎臓 (g)	0.79±0.06	0.81±0.06	0.73±0.12	0.76±0.07	0.77±0.08
卵巣 (mg)		34.0±5.6	36.9±7.9	36.8±6.6	36.5±6.3	34.7±6.6	
脾臓 (mg)	224±41	235±24	215±26	238±50	214±34		

% : g/100g B.W. 又は mg/100g B.W.

: 統計学的に有意な低値 (p<0.05).

表2. 試験結果の概要 (続き-3)

世代		児: F1						
投与量(μg/kg/day)		0	2	10	50	250		
観察腹数		12	10	11	12	11		
児 動 物 (哺 育 中)	性比 (雄/雄 + 雌)	生後0日	0.45	0.46	0.53	0.46	0.54	
		生後4日	0.44	0.46	0.53	0.46	0.54	
		生後21日	0.44	0.46	0.53	0.46	0.54	
	一般状態		異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
	外形所見	眼球白濁	0/139	1/126	0/116	0/151	0/130	
		曲尾	0/139	0/126	1/116	0/151	0/130	
		短尾	0/139	0/126	0/116	0/151	1/130	
	生存率(%)	生後0日	90.65	90.07	87.63	92.44	94.85	
		生後4日	90.01	88.74	87.63	91.26	94.24	
		生後21日	89.46	88.15	86.8	90.77	93.03	
	体重 (g)	雄	生後0日	5.8±0.5	5.6±0.4	6.2±0.4	5.9±0.4	5.9±0.5
			生後4日	9.5±1.2	9.0±1.1	10.3±1.3	9.8±0.8	9.8±1.5
			生後7日	13.3±1.4	12.5±1.2	14.4±1.9	13.5±1.1	13.6±2.3
			生後14日	23.8±2.4	22.9±2.7	26.3±4.2	24.0±2.0	24.9±4.9
			生後21日	36.4±5.2	35.2±4.4	40.5±7.1	37.3±4.1	38.4±9.0
		雌	生後0日	5.6±0.5	5.3±0.3	5.9±0.2	5.6±0.5	5.6±0.5
			生後4日	9.0±1.2	8.8±1.0	9.8±1.0	9.5±1.0	9.5±1.5
			生後7日	12.5±1.7	12.3±1.0	13.7±1.5	13.2±1.3	13.1±2.3
			生後14日	22.4±3.3	22.5±2.5	24.9±3.2	23.4±2.4	24.0±4.9
			生後21日	34.9±5.1	34.2±4.2	38.6±5.6	36.8±5.0	36.8±8.5
肛門生殖突起間距離(mm)	雄	生後4日	4.23±0.44	4.19±0.46	4.52±0.43	4.38±0.50	4.25±0.47	
		生後21日	13.46±0.97	12.51±1.42	14.05±1.28	13.78±1.26	13.66±1.67	
	雌	生後4日	1.83±0.19	1.76±0.19	1.95±0.13	1.96±0.14	1.96±0.19	
		生後21日	7.98±0.79	7.46±0.83	8.44±0.93	8.07±0.53	8.32±1.01	
肛門生殖突起間距離(bw ^{1/3})	雄	生後4日	2.00±0.18	2.06±0.32	2.08±0.17	2.05±0.19	1.99±0.21	
		生後21日	4.07±0.15	3.81±0.39	4.10±0.20	4.13±0.27	4.06±0.26	
	雌	生後4日	0.87±0.11	0.91±0.19	0.91±0.05	0.93±0.07	0.93±0.08	
		生後21日	2.45±0.20	2.30±0.23	2.50±0.22	2.43±0.14	2.51±0.17	
身体発達(%)	耳介展開(生後3日)	98.7±3.1	95.5±11.4	100.0±0.0	98.7±3.1	98.5±3.2		
	切歯萌出(生後12日)	96.9±6.3	90.5±18.2	96.4±7.7	92.4±11.5	97.3±4.9		
	眼瞼開裂(生後16日)	98.8±4.0	95.7±8.2	100.0±0.0	100.0±0.0	97.9±4.9		
初期行動発達	雄	正向反射(生後1日) %	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	
		背地走性(生後11日)*	3.9±0.3	4.0±0.0	4.0±0.0	3.8±0.4	3.9±0.3	
		瞳孔反射 %	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	
		プレイヤー反射 %	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	
		痛覚反応 %	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	
	雌	正向反射(生後1日) %	98.3±5.8	100.0±0.0	97.7±7.5	100.0±0.0	99.0±3.3	
		背地走性(生後11日)*	3.8±0.4	4.0±0.0	3.9±0.3	3.9±0.3	4.0±0.0	
		瞳孔反射 %	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	
		プレイヤー反射 %	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	
		痛覚反応 %	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	100.0±0.0	

*: スコア4.0を完了とした。

Mean of litter means

表2. 試験結果の概要 (続き-4)

世 代		児: F1						
投与量 (µg/kg/day)		0	2	10	50	250		
観 察 児 数		雄	19	19	23	20		
		雌	21	19	18	24	20	
児 動 物	剖 検 所 見 (%)	内臓逆位	0.0	0.0	0.0	0.0	0.9	
		肺:赤色巢	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	
		肝臓:褐色巢	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	
		白色巢	0.0	1.7	0.0	0.0	0.0	
		腎臓:腎盂の拡張	1.5	0.0	6.2	6.2	2.2	
		白色巢	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	
		尿管:拡張	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	
		精巢:不对称	0.0	0.0	0.0	0.0	0.9	
		小型化	0.0	0.9	0.0	0.0	0.0	
		精巢上体:不对称	0.0	0.0	0.0	0.0	0.9	
小型化	0.0	0.9	0.0	0.0	0.0			
離 乳 時	# 器 官 重 量 (絶 対 重 量)	雄	脳 (g)	1.40±0.08	1.38±0.04	1.43±0.07	1.38±0.08	1.38±0.06
		下垂体 (mg)	1.47±0.47	1.32±0.40	1.50±0.36	1.51±0.48	1.49±0.68	
		甲状腺 (mg)	6.55±1.57	5.68±0.95	6.33±1.02	6.93±1.04	6.46±1.70	
		胸腺 (mg)	131±29	122±20	153±38	135±32	125±31	
		肝臓 (g)	1.31±0.23	1.20±0.25	1.43±0.27	1.32±0.22	1.32±0.22	
		副腎 (mg)	12.4±1.7	12.6±2.3	14.1±2.9	11.7±2.3	13.1±2.9	
		腎臓 (mg)	400±58	383±71	449±75	414±64	408±52	
		脾臓 (mg)	138±43	120±46	164±65	139±41	141±46	
		精巢 (mg)	175±27	165±30	200±35	187±32	183±28	
		精巢上体 (mg)	34.0±6.2	34.3±4.1	36.7±4.1	32.1±4.1	34.8±7.3	
	精囊 (mg)	16.3±2.6	14.5±2.0	14.9±2.4	14.5±2.2	15.0±2.3		
	前立腺 (mg)	29.3±5.3	24.9±5.1	27.0±7.4	28.0±5.8	25.5±5.5		
	雌	脳 (g)	1.38±0.05	1.34±0.04	1.40±0.06	1.36±0.08	1.37±0.08	
	下垂体 (mg)	1.68±0.40	1.54±0.39	1.62±0.57	1.63±0.36	1.77±0.58		
	甲状腺 (mg)	7.03±1.75	7.18±1.37	7.10±1.94	6.97±1.72	6.88±1.44		
	胸腺 (mg)	133±27	126±26	154±32	144±26	139±38		
	肝臓 (g)	1.35±0.23	1.23±0.21	1.34±0.28	1.35±0.19	1.30±0.33		
	副腎 (mg)	14.2±2.2	13.3±2.1	15.0±3.8	12.6±2.2	14.6±4.2		
	腎臓 (mg)	435±86	406±49	461±96	445±72	436±93		
	脾臓 (mg)	142±43	121±34	157±55	152±40	134±45		
卵巣 (mg)	12.1±2.8	12.5±2.9	12.6±2.3	12.1±3.1	12.0±4.9			
子宮 (mg)	40.2±9.9	41.5±10.3	39.2±12.4	35.0±7.1	34.9±5.0			

剖検所見: Mean of litter means

* : 器官重量測定児数

: Mean of litter means

表2. 試験結果の概要 (続き-5)

世 代		児: F1						
投与量 (µg/kg/day)		0	2	10	50	250		
観察児数		雄	19	19	23	20		
		雌	21	19	18	24	20	
児 動 物 (離 乳 時)	# 器官重量 (相対重量・%)	雄	脳 (g)	3.90±0.44	4.05±0.43	3.61±0.54	3.80±0.43	3.84±0.39
		下垂体 (mg)	3.99±1.11	3.86±1.36	3.69±0.75	3.98±1.08	4.09±1.89	
		甲状腺 (mg)	17.7±2.8	16.5±3.5	16.0±3.3	18.9±3.4	17.8±4.9	
		胸腺 (mg)	358±47	351±39	374±57	363±61	338±44	
		肝臓 (g)	3.57±0.30	3.44±0.32	3.52±0.26	3.55±0.24	3.60±0.26	
		副腎 (mg)	34.5±5.5	36.3±5.5	34.9±6.4	31.7±5.4	35.4±3.3	
		腎臓 (mg)	1097±80	1098±64	1110±91	1118±49	1120±62	
		脾臓 (mg)	370±71	335±81	391±82	369±70	376±62	
		精巣 (mg)	480±31	475±45	493±26	506±42	501±41	
		精巣上体 (mg)	93.5±13.3	101.0±18.4	91.6±10.1	87.3±7.2	96.1±21.1	
		精嚢 (mg)	44.9±6.4	42.2±4.4	37.3±7.2	39.6±5.7	41.7±7.4	
		前立腺 (mg)	80.2±9.7	72.0±10.1	66.5±12.5	76.4±16.1	70.2±13.5	
		雌	脳 (g)	3.83±0.41	3.90±0.45	3.63±0.65	3.64±0.34	3.83±0.59
		下垂体 (mg)	4.54±0.68	4.42±1.18	3.92±1.09	4.30±0.91	4.84±1.61	
	甲状腺 (mg)	19.3±4.3	20.5±3.4	17.9±4.5	18.7±5.9	19.0±4.2		
	胸腺 (mg)	362±54	355±41	386±37	378±32	373±30		
	肝臓 (g)	3.71±0.40	3.51±0.37	3.36±0.34	3.57±0.13	3.50±0.25		
	副腎 (mg)	39.1±4.6	37.9±3.7	37.3±6.3	33.5±4.7	39.0±3.5		
	腎臓 (mg)	1190±150	1163±59	1163±133	1170±49	1183±36		
	脾臓 (mg)	384±79	339±52	385±86	397±62	356±57		
	卵巣 (mg)	33.1±5.2	35.5±5.5	31.9±5.2	31.6±5.8	31.8±9.2		
	子宮 (mg)	110±22	119±25	99±27	94±23	99±25		
	病理組織学的検査	雄	肝臓: 髓外造血	1/21	6/19	5/19	2/23	1/20
		精巣: 繊維化(間質)	0/21	1/19	0/19	0/23	0/20	
		前立腺腹葉:						
		単核細胞の浸潤(間質)	0/21	0/19	2/19	1/23	0/20	
雌	肝臓: 髓外造血	3/21	1/19	3/18	3/24	0/20		

%: g/100g B.W.又はmg/100g B.W.

#: Mean of litter means

表2. 試験結果の概要 (続き-6)

世代		児: F1					
投与量 (µg/kg/day)		0	2	10	50	250	
観察腹数		雄	11	10	11	12	11
		雌	12	10	11	12	11
一般状態		雄	特記すべき所見なし				
		雌	特記すべき所見なし				
体重 (g)	雄	生後28日	72.5±7.7	70.6±7.2	75.9±11.1	74.3±8.3	74.7±11.0
		生後35日	124.1±10.0	125.7±9.2	129.7±15.5	126.9±8.3	124.2±10.4
		生後42日	167.0±12.6	166.8±13.2	172.7±19.5	170.4±12.1	171.8±15.4
		生後49日	212.1±15.0	211.5±16.6	217.4±23.7	214.3±14.3	217.6±17.9
		生後56日	259.8±18.9	261.4±19.3	263.2±26.5	260.3±16.6	262.5±21.5
		生後63日	295.6±19.7	298.9±21.3	299.1±29.2	294.3±20.5	298.3±19.6
		生後70日	324.7±21.1	330.0±21.2	327.2±28.4	319.2±20.0	323.7±22.9
	雌	生後28日	65.8±8.8	65.9±6.6	67.9±8.3	69.5±7.7	69.6±10.0
		生後35日	106.4±10.3	106.3±6.9	104.8±7.8	107.8±7.6	106.7±6.6
		生後42日	133.3±11.8	132.6±5.4	136.1±7.2	137.1±8.4	138.1±11.3
		生後49日	154.4±13.4	152.1±7.1	156.9±9.4	156.2±9.1	159.6±13.0
		生後56日	174.2±14.5	173.3±8.8	176.8±11.1	176.7±10.6	181.0±14.7
		生後63日	189.5±14.5	187.6±10.2	191.7±12.5	190.8±10.6	196.5±14.4
		生後70日	201.4±15.3	199.4±9.3	202.7±13.2	202.5±10.9	208.0±16.3
陰茎亀頭包皮分泌腺開裂 (日)		43.7±1.7	43.4±1.9	43.7±1.9	43.0±1.4	43.5±1.6	
臆開口 (日)		31.5±1.4	32.0±1.3	32.4±0.9	32.3±1.4	32.5±1.6	
自発運動量		雄	特記すべき所見なし				
		雌	特記すべき所見なし				

表2. 試験結果の概要 (続き-7)

		世 代		児: F 1						
		投与量(μg/kg/day)		0	2	10	50	250		
		観察児数		雄	雌	雄	雌	雄		
児 動 物 (離 乳 後)	水 迷 路 試 験	雄	直 路	1 試行	時間	21.0±19.8	17.9±10.4	16.5±10.4	13.8±5.6	14.4±6.7
					エラー	0.6±1.3	0.6±0.7	0.4±0.5	0.2±0.4	0.5±0.9
				2 試行	時間	9.2±5.7	8.3±3.8	7.5±2.4	8.9±5.7	7.6±1.6
					エラー	0.4±0.9	0.0±0.0	0.1±0.3	0.3±0.6	0.0±0.0
				3 試行	時間	7.5±6.2	5.6±1.9	7.4±4.0	6.1±1.4	6.3±1.1
					エラー	0.1±0.3	0.0±0.0	0.1±0.3	0.0±0.0	0.0±0.0
			水 迷 路 (1 日 目)	1 試行	時間	70.5±43.6	73.3±35.3	76.0±26.4	88.2±33.1	82.2±39.5
					エラー(s)	2.9±1.9	3.2±1.6	3.2±1.4	3.4±1.6	3.3±2.3
					エラー(b)	0.7±0.9	1.0±1.3	0.6±0.7	0.6±0.7	0.7±1.3
				2 試行	時間	56.4±22.9	70.8±22.4	76.3±45.9	105.7±42.4	90.4±37.6
					エラー(s)	2.8±1.3	3.3±1.4	3.0±1.7	4.3±1.8	3.6±2.1
					エラー(b)	0.6±1.3	0.8±1.5	0.6±0.7	1.1±0.7	0.8±0.8
				3 試行	時間	63.8±31.5	61.1±29.1	89.7±33.7	114.1±24.8	88.8±35.9
					エラー(s)	2.8±1.6	2.8±2.0	3.9±1.3	5.1±1.5	3.3±1.5
					エラー(b)	1.1±1.6	0.9±1.7	0.8±1.1	1.6±1.1	0.8±1.1
			水 迷 路 (2 日 目)	1 試行	時間	64.3±37.9	55.4±22.2	61.9±48.9	72.6±37.1	58.7±30.6
					エラー(s)	3.1±2.1	3.0±1.3	2.6±2.4	3.7±1.2	2.7±1.9
					エラー(b)	0.5±0.5	0.9±1.1	0.8±1.4	0.8±1.2	0.3±0.5
				2 試行	時間	46.7±44.5	45.9±25.2	75.6±55.1	62.9±37.1	38.5±18.2
					エラー(s)	2.2±2.5	2.3±1.6	3.5±2.7	3.8±2.4	2.2±1.3
					エラー(b)	0.6±1.0	0.7±1.1	1.3±1.6	1.4±1.9	0.4±0.9
				3 試行	時間	45.8±49.7	42.0±39.7	53.4±37.7	49.3±30.2	34.2±19.9
					エラー(s)	2.0±2.3	1.9±1.7	2.5±2.9	2.1±1.9	1.0±1.2
					エラー(b)	0.9±1.6	0.0±0.0	1.5±1.8	1.2±1.7	0.5±0.9
水 迷 路 (3 日 目)	1 試行	時間	38.5±40.7	27.6±11.8	56.1±45.9	33.1±24.1	31.1±18.8			
		エラー(s)	1.8±2.3	0.8±0.6	3.5±3.1	1.4±1.8	1.1±0.9			
		エラー(b)	0.5±1.0	0.1±0.3	1.0±1.5	0.5±1.0	0.3±0.6			
	2 試行	時間	25.2±19.3	32.8±21.9	29.6±14.4	37.1±27.3	22.7±11.1			
		エラー(s)	0.5±0.7	1.5±2.0	1.3±1.3	1.7±1.3	0.8±0.8			
		エラー(b)	0.1±0.3	0.4±0.7	0.1±0.3	0.3±0.7	0.0±0.0			
	3 試行	時間	21.2±12.5	31.7±23.9	23.8±16.6	25.3±17.1	26.0±16.8			
		エラー(s)	0.5±0.7	1.2±1.3	0.6±0.8	0.8±0.6	0.7±1.0			
		エラー(b)	0.0±0.0	0.1±0.3	0.0±0.0	0.3±0.5	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)。

Error (s) : Select error , Error (b) : Backing error

表2. 試験結果の概要 (続き-9)

		世 代		児: F 1								
		投与量 (µg/kg/day)		0	2	10	50	250				
		観察児数		雄	10	11	12	11				
				雌	10	11	12	11				
児 動 物 (離 乳 後)	水 迷 路 試 験	雌	直 路	1 試行	時間	14.5±5.4	21.7±17.9	13.7±6.9	16.3±10.1	18.8±13.6		
					エラー	0.4±0.8	0.8±0.9	0.2±0.4	0.4±0.7	0.6±0.8		
				2 試行	時間	7.5±2.7	7.1±1.5	5.9±1.9	8.2±3.9	6.5±1.8		
					エラー	0.2±0.4	0.0±0.0	0.0±0.0	0.1±0.3	0.0±0.0		
				3 試行	時間	6.2±2.5	5.8±2.8	6.1±2.8	5.5±1.4	7.5±5.0		
					エラー	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.1±0.3		
			水 迷 路 (1 日 目)	1 試行	時間	70.5±25.9	107.7±35.3	76.0±42.5	88.5±33.4	75.5±33.7		
					エラー(s)	3.2±1.5	4.6±1.7	3.0±1.8	3.7±1.3	2.8±1.9		
					エラー(b)	0.5±0.5	0.9±1.2	0.4±0.5	0.9±1.1	0.5±0.5		
				2 試行	時間	85.8±43.4	79.5±44.7	46.1±15.2	74.5±38.0	83.8±31.2		
					エラー(s)	4.2±2.0	3.8±2.0	2.8±1.0	3.0±1.3	3.3±1.0		
					エラー(b)	1.2±0.9	1.1±1.4	0.1±0.4	0.5±0.7	0.6±0.5		
				3 試行	時間	66.0±34.5	57.3±29.4	68.6±33.5	67.5±46.8	77.1±44.3		
					エラー(s)	3.3±2.3	2.0±1.2	3.4±2.0	2.9±1.8	2.7±1.8		
					エラー(b)	0.8±1.4	0.8±1.4	0.9±1.4	0.6±0.9	1.0±1.1		
				水 迷 路 (2 日 目)	1 試行	時間	50.0±20.5	36.7±22.3	47.8±36.3	59.3±41.8	45.3±31.4	
						エラー(s)	3.2±2.0	1.4±1.1	2.2±1.7	3.3±3.1	2.1±1.9	
						エラー(b)	0.5±0.7	0.4±1.0	0.4±0.8	0.8±1.1	0.3±0.9	
			2 試行		時間	44.2±28.5	29.9±15.1	44.4±24.9	54.3±48.7	38.5±18.1		
					エラー(s)	2.5±1.2	1.4±1.3	2.2±1.9	3.2±2.9	1.9±1.2		
					エラー(b)	0.7±0.9	0.3±0.5	0.3±0.6	0.7±1.5	0.3±0.7		
			3 試行		時間	49.8±45.9	28.9±14.2	42.6±31.6	55.2±43.1	37.5±20.9		
					エラー(s)	2.7±3.7	1.5±1.5	2.5±2.3	2.7±2.0	1.2±1.3		
					エラー(b)	0.9±1.6	0.2±0.4	0.5±0.7	0.6±0.9	0.5±0.7		
			水 迷 路 (3 日 目)		1 試行	時間	22.9±11.1	22.6±11.4	48.9±52.5	24.8±11.3	34.9±25.4	
						エラー(s)	1.0±1.0	1.0±1.2	2.4±2.5	1.3±1.0	1.6±1.6	
						エラー(b)	0.3±0.6	0.2±0.6	1.2±1.8	0.2±0.4	0.3±0.6	
				2 試行	時間	23.9±7.9	35.1±31.0	22.4±15.8	30.0±20.5	34.9±22.5		
					エラー(s)	1.3±0.8	1.9±2.2	1.0±1.5	1.5±1.8	1.5±0.8		
					エラー(b)	0.3±0.5	0.6±0.8	0.2±0.4	0.3±0.7	0.3±0.6		
				3 試行	時間	31.5±21.3	43.5±50.2	42.1±26.7	26.5±21.0	24.7±12.2		
					エラー(s)	1.6±1.5	1.8±2.3	2.1±1.5	0.8±0.9	1.2±1.3		
					エラー(b)	0.4±0.5	0.5±0.8	0.3±0.5	0.1±0.3	0.0±0.0		
				性周期				観察期間中に4~5日間隔の発情期像が2回以上連続してみとめられた。				
				交配成績		交尾率 (%)		100.0	100.0	100.0	100.0	90.9
						交尾所要日数		3.8±3.5	2.4±1.3	2.7±0.9	2.0±1.0	2.4±1.3
受胎率 (%)		100.0	90.0			90.9	100.0	100.0				

:統計学的に有意な低値 (p<0.05)。

Error (s) : Select error , Error (b) : Backing error

表2. 試験結果の概要 (続き-10)

世 代		親: F1					
投与量(μg/kg/day)		0	2	10	50	250	
妊娠動物数		12	9	10	12	10	
雌 親 動 物	一般状態		特記すべき所見なし				
	体重(g)	妊娠0日	221.8±19.1	215.3±12.9	219.9±20.1	221.2±12.8	224.6±18.8
		妊娠13日	265.3±22.3	262.9±15.7	263.4±25.1	269.6±16.9	274.1±21.8
	妊娠13日剖検	黄体数	14.1±1.6	13.0±1.1	13.3±1.6	13.8±1.9	13.1±1.3
		着床数	13.2±2.8	11.4±3.8	12.6±2.2	12.9±2.7	11.7±3.1
		着床率(%)	93.5±16.2	87.9±27.9	94.4±8.8	92.8±11.4	88.5±18.9
		胚死亡率(%)	4.7±7.2	2.8±6.2	0.8±2.5	10.8±10.2	10.8±11.9

表2. 試験結果の概要 (続き-11)

世 代		成熟動物: F 1						
投与量 (μg/kg/day)		0	2	10	50	250		
観察動物数*		雄	10	10	11	12	10	
		雌	11	10	10	12	11	
成 熟 動 物	剖検所見	雄	甲状腺: 肥大	0/22	1/20	0/22	1/24	0/21
			肺: 赤色巢	0/22	1/20	0/22	1/24	1/21
			黒色巢	1/22	0/20	0/22	1/24	0/21
			腎臓: 腎盂の拡張	5/22	5/20	5/22	8/24	4/21
		雌	肺: 赤色巢	0/23	0/20	0/21	0/23	1/22
			腎臓: 腎盂の拡張	2/23	2/20	1/21	1/23	4/22
	子宮: 水腫様変化		3/23	1/20	0/21	1/23	1/22	
	精子検査 (精巢上体)	精子活動性 ¹⁾	3.33±0.44	3.35±0.41	3.27±0.56	3.54±0.45	3.14±0.32	
		精子生存率(%)	73.44±3.41	75.63±7.05	73.09±5.24	74.02±4.74	70.05±8.26	
		精巢上体尾部重量(mg)	232.99±16.76	210.03±23.29	245.32±29.54	232.66±19.75	241.39±37.76	
		精子数(×10 ⁶)	41.48±7.36	35.41±9.04	41.28±7.77	39.44±11.67	38.44±11.23	
		精子数(×10 ⁷ /mg)	17.83±3.07	16.77±3.73	17.08±3.73	16.85±4.37	15.91±3.91	
精子奇形率		3.50±0.91	3.08±0.78	4.49±2.12	3.75±1.26	3.49±0.70		
器官重量 (絶対重量)	雄	脳 (g)	2.01±0.08	2.00±0.07	2.02±0.08	2.07±0.19	1.98±0.06	
		下垂体 (mg)	10.6±1.2	10.9±0.8	11.0±1.3	10.3±0.8	10.5±0.9	
		甲状腺 (mg)	27.2±11.7	25.7±11.1	24.1±9.9	31.7±16.2	23.5±4.9	
		胸腺 (mg)	397±85	409±69	387±79	390±75	416±90	
		肝臓 (g)	14.2±1.3	14.3±2.2	13.6±2.0	13.8±1.1	14.0±1.6	
		副腎 (mg)	64.0±10.4	65.8±13.0	70.4±7.1	67.7±10.0	70.3±13.5	
		腎臓 (g)	2.61±0.24	2.69±0.16	2.60±0.28	2.57±0.22	2.56±0.19	
		脾臓 (mg)	756±81	732±65	739±77	743±102	776±129	
		精巢 (g)	3.31±0.62	3.43±0.25	3.75±0.42	3.67±0.23	3.36±0.25	
		精巢上体 (g)	1.25±0.05	1.16±0.09	1.27±0.10	1.24±0.12	1.18±0.09	
	精囊 (g)	1.37±0.24	1.37±0.27	1.29±0.28	1.29±0.20	1.32±0.22		
	前立腺 (g)	0.46±0.10	0.43±0.10	0.40±0.08	0.45±0.13	0.37±0.12		
	雌	脳 (g)	1.86±0.08	1.83±0.09	1.87±0.08	1.86±0.07	1.81±0.06	
		下垂体 (mg)	13.1±1.4	13.6±1.9	13.4±2.4	13.3±1.8	12.8±1.6	
		甲状腺 (mg)	22.7±6.8	20.5±7.7	18.6±2.9	21.1±9.1	20.8±3.6	
		胸腺 (mg)	387±60	349±63	347±54	338±49	340±62	
		肝臓 (g)	7.43±0.66	7.92±1.03	7.64±0.97	7.66±0.85	8.29±1.00	
		副腎 (mg)	86.1±9.8	78.7±16.6	84.6±8.3	76.3±9.3	82.4±8.0	
腎臓 (g)		1.60±0.15	1.68±0.19	1.65±0.21	1.64±0.12	1.66±0.19		
脾臓 (mg)		488±59	508±78	519±74	508±56	565±76		
卵巣 (mg)	93.9±10.7	103.5±21.5	102.7±10.4	96.4±11.8	104.8±21.2			
子宮 (mg)	755±307	734±232	564±219	680±257	649±210			

*: 器官重量測定動物数

: 統計学的に有意な高値 (p<0.05).

水腫様変化: 正常範囲 (発情前期の子宮)

1): スコア値

表2. 試験結果の概要 (続き-12)

世代		成熟動物: F1						
投与量 (μg/kg/day)		0	2	10	50	250		
観察動物数		雄	10	10	11	12	10	
		雌	11	10	10	12	11	
成熟動物	器官重量 (相対重量 %)	雄	脳 (g)	0.49±0.04	0.48±0.03	0.50±0.04	0.50±0.04	0.49±0.04
			下垂体 (mg)	2.54±0.21	2.61±0.25	2.69±0.30	2.48±0.17	2.60±0.16
			甲状腺 (mg)	6.45±2.34	6.17±2.70	5.87±2.16	7.55±3.59	5.82±1.11
			胸腺 (mg)	96.2±22.4	98.1±17.2	95.8±22.2	94.4±20.1	103.1±21.7
			肝臓 (g)	3.42±0.28	3.42±0.36	3.32±0.27	3.31±0.16	3.47±0.25
		副腎 (mg)	15.5±2.6	15.8±3.1	17.3±1.8	16.3±2.3	17.3±2.8	
		腎臓 (g)	0.63±0.05	0.65±0.02	0.64±0.08	0.62±0.05	0.63±0.02	
		脾臓 (mg)	183±24	175±12	181±15	179±21	192±29	
		精巣 (g)	0.80±0.16	0.82±0.07	0.92±0.08	0.89±0.07	0.83±0.05	
		精巣上体 (g)	0.30±0.02	0.28±0.03	0.31±0.02	0.30±0.02	0.29±0.04	
	精嚢 (g)	0.33±0.06	0.33±0.05	0.32±0.09	0.31±0.06	0.33±0.06		
	前立腺 (g)	0.11±0.03	0.11±0.02	0.10±0.02	0.11±0.03	0.09±0.03		
	雌	脳 (g)	0.76±0.03	0.78±0.07	0.78±0.05	0.79±0.06	0.74±0.08	
		下垂体 (mg)	5.33±0.58	5.73±0.62	5.61±0.99	5.60±0.61	5.22±0.72	
		甲状腺 (mg)	9.19±2.35	8.62±2.71	7.77±1.10	8.90±3.74	8.46±1.29	
		胸腺 (mg)	158±25	149±32	145±25	143±20	139±25	
		肝臓 (g)	3.03±0.21	3.34±0.26	3.18±0.31	3.23±0.18	3.38±0.34	
		副腎 (mg)	35.1±3.9	33.3±6.6	35.5±4.9	32.4±4.1	33.7±3.3	
		腎臓 (g)	0.65±0.04	0.71±0.04	0.68±0.05	0.70±0.07	0.68±0.06	
		脾臓 (mg)	199±24	215±25	216±27	215±24	232±38	
		卵巣 (mg)	38.3±4.1	44.6±13.6	42.9±4.7	40.9±5.3	42.9±8.4	
	子宮 (mg)	309±125	312±99	240±112	291±115	267±95		
	病理組織学的検査	雄	副腎: 単核細胞浸潤 (皮質)	6/10	5/10	7/11	4/12	5/10
			毛細管拡張	5/10	3/10	8/11	9/12	6/10
			精巣上体: 単核細胞浸潤 (間質)	1/10	0/10	1/11	0/12	0/10
			肝臓: 単核細胞浸潤 (限局性)	4/10	4/10	6/11	6/12	1/10
			下垂体: 嚢胞 (中間部)	0/10	2/10	0/11	1/12	0/10
			前立腺 腹葉: 単核細胞浸潤 (間質)	4/10	4/10	9/11	7/12	6/10
空胞形成 (精上皮)			0/10	0/10	0/11	1/12	0/10	
精巣: 精細管萎縮 (限局性)			0/10	0/10	0/11	0/12	2/10	
巨細胞 (一側性)			0/10	0/10	0/11	0/12	1/10	
雌		副腎: 単核細胞浸潤 (皮質)	3/11	7/10	5/10	8/12	6/11	
		毛細管拡張	6/11	4/10	7/10	8/12	8/11	
		肝臓: 単核細胞浸潤 (限局性)	8/11	6/10	6/10	7/12	6/11	
		子宮: 腔拡張	2/11	5/10	3/10	6/12	5/11	
		卵巣: 出血 (黄体)	0/11	1/10	0/10	0/12	1/11	
		出血 (小胞)	0/11	0/10	1/10	0/12	0/11	
		うっ血	0/11	0/10	1/10	0/12	0/11	

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).

% : g/100g B.W. 又は mg/100g B.W.

