

## 哺乳類を用いた人健康への内分泌攪乱作用に関する試験結果まとめ表（案）

試験結果のまとめ表（案）に環境省及び経済産業省が実施した生体内(*in vivo*)試験及び環境省が実施した試験管内(*in vitro*)試験結果を記載した。実施中の試験については、その旨記載した。

生体内(*in vivo*)試験結果のとりまとめについて

環境省が実施した試験結果を「内分泌攪乱作用が疑われる物質のスクリーニング・試験法（哺乳類）評価検討会」の評価・助言に従い、以下の項目に分類し、投与量ごとに「A」、「B」、「C」、「D」、「S」、「P」を記載した。

「A」に分類された試験結果については、まとめ表の欄外に記載するとともに、信頼性の認められた既報告において報告されている結果については下線を付した。また、「B」、「C」、「S」、「P」に分類された試験結果については、表中に結果を記載した。

備考欄には、投与方法、投与期間について記載した。

- 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。

なお、内分泌攪乱作用が疑われる化学物質のスクリーニング・試験法(哺乳類)評価検討会(座長：井上 達 先生)における審議の結果、悪影響とは考えられなかった試験結果(体重の高値等)については、統計学的に有意な反応が認められた場合においても、とりまとめに採用しなかった。

経済産業省が実施した試験結果については、同省が公表した試験結果の評価(陰性、陽性)を記載した。

### 試験管内 (*in vitro*) 試験結果のとりまとめについて

試験濃度範囲を記載し、試験結果欄には、 $IC_{50}$  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)、 $PC_{50}$  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)、又は  $Ec_{10}$  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。また、細胞毒性が認められた場合及び毒性影響と区別することが困難であった場合は、その旨、備考欄に記載した。

プロトコール概要（フタル酸ジ-n-ブチル）

被験物質	使用動物	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
フタル酸 ジ-n-ブチル(DBP)	ラット BrIHan: WIST@jcl (GALAS) 各群(雌) 12匹×7群	強制経口 コーン油 に溶解	0 0.031 0.063 0.125 0.25 250 mg/kg/day	5 mL/kg/day	妊娠0日から 分娩21日まで 分娩開始日及び 分娩中には投与 を行わなかった。  分娩した出世児 は腹児数調整は 行わず、全例使用	一般状態 体重及び接餌(水)量 交配及び妊娠の確認 繁殖に関する指標 病理学的検査	哺育児の観察 一般状態及び体重 肛門生殖突起間距離 身体発達 初期行動発達 病理学的検査  離乳児の観察 一般状態 体重及び接餌(水)量 性成熟に関する指標 生殖能力に関する検査 精子検査 病理学的検査 ホルモン測定用血清採取

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	50	200	250		1,000
環境省	1世代試験	F1雄:精嚢(絶対・相対)重量の高値	C	D	D	D				A			強制経口 42日間
	子宮増殖試験												皮下3日 間
経済産業省	ハシコバ-ガ-アッセイ (アンドロゲン作用)												強制経口 10日間
	ハシコバ-ガ-アッセイ (抗アンドロゲン作用)												

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 >

\* F1雄: 脾臓(絶対・相対)重量の高値

(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	10 <sup>-4</sup> Mにおいて22%	10 <sup>-9</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M
	ER 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レポ-タージ-ン(アゴニスト)	-	10 <sup>-6</sup> ~ 10 <sup>-5</sup> M
	ARレポ-タージ-ン(アンタゴニスト)	-	10 <sup>-6</sup> ~ 10 <sup>-5</sup> M
	AR親和性	10 <sup>-4</sup> Mにおいて17%	10 <sup>-6</sup> ~ 10 <sup>-3</sup> M
	TR	-	<2 x 10 <sup>-5</sup> M
	TR	-	<2 x 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、 とした。

プロトコール概要 (4-t-オクチルフエノール)

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
4-t-オクチルフエノール	Wistar-Hannover ラット Br1Han: WIST@Jcl (GALAS)	購入 雄 50 匹 雌 90 匹	強制経口 コーン油に 溶解	0 3 10 30 100 g/kg/day	1 mL/kg/day	哺育児数の調整 は行わない  交尾は2週に分 けて実施し、前半 と後半で、それぞ れ各群6匹以上 の交尾成立動物 を作成する	一般状態 体重測定 摂餌量測定 分娩・哺育状態 剖検 器官重量測定 脳、下垂体、甲 状腺、肝臓、脾 臓、腎臓、副腎、 卵巣、子宮 器官保存 重量測定器官の 他、腔、病変部	哺育児 一般観察 (産児数、生存率、性比、AGD、形態、一般状 態、体重) 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、自由落下) 保存 (死亡児、異常児)  離乳児 (21日齢、全児の半数) 剖検 器官重量測定 脳、胸腺、脾臓、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、 子宮 器官保存 重量測定器官の他、甲状腺、腔 病理組織学検査 胸腺、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、腔 遺伝子発現量の解析 (mRNA 保存)	
		交尾成立 母動物 各群 12 匹 以上 × 6 群構成	妊娠 0 日 ~ 哺育 20 日 連続 皮下 コーン油に 溶解  妊娠 0 日 ~ 哺育 20 日 連続	陽性対照 EE2 群 0.1 μg/kg/day	1 mL/kg/day	離乳児 (残り半数) 体重 性成熟観察 (腔開口、包皮分離) 性成熟後剖検 器官重量の測定 脳、下垂体、甲状腺、胸腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、 精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮 器官保存 重要測定器官の他、腔、病変部 病理組織学検査 下垂体、甲状腺、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、 卵巣、子宮、腔 遺伝子発現量の解析 (mRNA 保存) 精子検査 (精子運動能解析装置)			

試験結果のまとめ表（案）  
4-オクチルフエノール

(1) 生体内(*in vivo*)試験

実施機関	試験区分	用量			mg/kg/day	陽性対照物質 EE	備考	
		3	10	30				2
環境省	1世代試験	D	C	D		A	陽性対照は皮下投与 低用量群は強制経口42日間	
			P					皮下3日間
			P					強制経口10日間
経済産業省	子宮増殖アッセイ ホルモン-ガンアッセイ (アンドロゲン作用) ホルモン-ガンアッセイ (抗アンドロゲン作用)							
					-	-	+	

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 >

\* F1雄：体重・脾臓(絶対、相対)重量、前立腺 ARmRNA 発現量の低値、精巢中精子数、前立腺 ER mRNA 及び GAPDHmRNA 発現量の高値

\* F1雌：体重・脾臓(絶対、相対)重量、子宮 IGF-1mRNA 発現量の低値、膈開口日の早期化

(下線部は、パイロット試験で得られた所見)

(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	備考
環境省	ER 競合阻害	IC <sub>50</sub> =7.5 × 10 <sup>-6</sup> M	10 <sup>-9</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M	
	ER 競合阻害	IC <sub>50</sub> =10 <sup>-5</sup> M	10 <sup>-9</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M	
	E-screen	10 <sup>-6</sup> M において E2 の 15%	10 <sup>-9</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M	10 <sup>-4</sup> M において細胞毒性
	ARレポーター-ジ-ン(アゴニスト)	-	5.0 × 10 <sup>-7</sup> ~ 3.5 × 10 <sup>-6</sup> M	
	ARレポーター-ジ-ン(アンタゴニスト)	LC <sub>50</sub> =1.2 × 10 <sup>-5</sup> M	5.0 × 10 <sup>-7</sup> ~ 3.5 × 10 <sup>-6</sup> M	
	AR 親和性	IC <sub>50</sub> =5.1 × 10 <sup>-6</sup> M	10 <sup>-6</sup> ~ 10 <sup>-3</sup> M	
	TR	-	<2 × 10 <sup>-5</sup> M	
	TR	-	<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 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、 とした。

プロトコル概要（ノニルフエノール）

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
ノニルフエノール	Wistar-Hannover ラット  BrIHan: WIST@Jcl (GALAS)	購入 雄 60 匹 雌 100 匹  妊娠成立 母動物 各群 13 匹 × 6 群構成	飲水  妊娠 0 日～ 哺育 21 日 連続	飲水中濃度 0 30 100 300 1,000 ppb  0 7 20 60 200 μg/kg/day に相当	自由摂取	哺育児数の調整 は行わない  離乳後 各群 6 または 7 腹を選抜し、すべ ての同腹児を 21 日齢（離乳日）で 剖検  残る 6 腹は 12 週 齢に達するまで 育成	臨床症状および死亡 体重 体重増加量 摂餌量 飲水量 被験物質摂取量 繁殖能力 受胎率、出産率、妊娠期 間、着床率 剖検 器官重量測定 脳、下垂体、甲状腺、肝 臓、脾臓、腎臓、副腎、 卵巢、子宮 器官保存 重量測定器官の他、膈、 肉眼的異常部位  必要に応じて 病理組織学的検査 血中ホルモン濃度測定	臨床症状および死亡 産児数、性比 AGD（哺育 4 日目） 生存率 体重、体重増加量 摂餌量、飲水量 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、自由落下） 性成熟（膈開口、包皮分離） 発情周期 精子検査（精巣精子頭部数、精巣上体精子数、運動性・ 形態） 剖検 器官重量 21 日齢児：脳、胸腺、脾臓、卵巢、子宮、精巣、精 巣上体、精嚢、前立腺 12 週齢児：脳、下垂体、甲状腺、胸腺、肝臓、脾臓、 副腎、腎臓、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巢、 子宮 病理組織学検査 21 日齢児：胸腺、卵巢、子宮、膈、精巣、精巣上体、 前立腺、精嚢、 12 週齢児：下垂体、甲状腺、副腎、精巣、精巣上体、 前立腺、精嚢、卵巢、子宮、膈 mRNA 抽出・保存 子宮：ER-、IGF-1、GADPH 前立腺：ER-、AR、GADPH	
			皮下 コーン油に 溶解  妊娠 0 日～ 哺育 20 日 連続	陽性対照 EE2 群  0.1 μg/kg/day	1 mL/kg/day				

試験結果のまとめ表（案）  
ノニルフェノール

(1) 生体内(in vivo)試験

実施機関	試験区分	用量	ppb				mg/kg/day					陽性対照物質 EE 0.1 µg/kg/day	備考
			30 6.9 µg/kg/day	100 23.2 µg/kg/day	300 70.9 µg/kg/day	1,000 234 µg/kg/day	2	10	20	50	200		
環境省	1世代試験	F1 児動物: 性比 (雄/(雄+雌)) の低値 F1 雄: 体重増加量の高値	C F0 母動物: 摂餌量の高値	C F0 母動物: 摂餌量の高値	P F1 雄: 前立腺 GAPDHmRNA 発現量の低値、前立腺 ER mRNA 及び ARmRNA 発現量の高値	C F0 母動物: 摂餌量の高値						A	陽性対照は皮下投与 低用量群は飲水 42日間
						P F0 母動物: 脾臓(絶対、相対)重量の高値 F1 雄: 前立腺 ER mRNA 及び ARmRNA 発現量の高値 F1 雌: 子宮 GAPDHmRNA 発現量の高値							
経済産業省	子宮増殖アッセイ									-	-		皮下3日間
	ホルモン・ガン・アッセイ (アンドロゲン作用)									-	-		強制経口10日間
	ホルモン・ガン・アッセイ (抗アンドロゲン作用)									-	-	?	

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、 ? : 判定困難 )

< Aで認められた所見 >

\* F0 母動物: 摂餌量の高値

\* F1 雄: 体重・体重増加量・摂水量の高値

\* F1 雌: 発情周期長(第一周期)の短縮、摂餌量・摂水量の高値

(下線部は、パイロット試験で得られた所見)



(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	備考
環境省	ER 競合阻害	IC <sub>50</sub> =1.7 × 10 <sup>-6</sup> M	10 <sup>-9</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M	
	ER 競合阻害	IC <sub>50</sub> =7.0 × 10 <sup>-6</sup> M	10 <sup>-9</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M	
	E-screen	10 <sup>-7</sup> M において E2 の 33%	10 <sup>-9</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M	10 <sup>-4</sup> M において細胞毒性
	ARレポーター遺伝子(アゴニスト)	-	10 <sup>-6</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M	
	ARレポーター遺伝子(アンタゴニスト)	LC <sub>50</sub> =3.4 × 10 <sup>-5</sup> M	10 <sup>-6</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M	
	AR 親和性	IC <sub>50</sub> =3.4 × 10 <sup>-6</sup> M	10 <sup>-6</sup> ~ 10 <sup>-3</sup> M	
	TR	-	<2 × 10 <sup>-5</sup> M	
	TR	-	<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、 とした。

プロトコール概要（ペンタクロロフェノール）

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
ペンタクロロフェノール	Wistar-Hanoverラット Br/Han: WIST@Jcl (GALAS)	購入雄110匹 雌110匹 妊娠成立母動物各群14匹×6群	強制経口 コーン油に溶解 妊娠0日～離乳を 経て剖検 前日まで 連続	低用量群 0 0.5 5 50 500 μ/kg/day 高用量群 30 mg/kg/day	1 mL/kg/day	哺育児数の調整を 生後4日で行 実施する（雄4雌 4/腹） 離乳時に雌雄各 3匹/腹を選抜 し、以後の検査 に供し、他の児 動物は離乳時に 剖検する。 生殖機能検査用 動物は分娩さ せ、哺育4日ま で観察する。	一般状態 体重 摂餌量 分娩・哺育状態 受胎率、妊娠期 間、着床数、出 生率、出産率 剖検 器官重量 脳、下垂体、甲 状腺、肝臓、脾 臓、腎臓、副腎、 卵巢、子宮 器官保存 重量測定器 官の他、精囊、凝固腺、 陰	哺育児（全例） 出産児数、性比、生存率（出生時生存率、4日生存率、離乳率）、外表異常、 一般状態、体重、AGD（生後0、4日）、乳頭発育（生後12日）、生後形態 分化（耳介展開、切歯萌出、眼瞼開裂）、反射反応性（平面正向反射、耳 介反射、瞳孔反射、聴覚性驚愕反応、疼痛反応、空中正向反射） 3週齢児（雄1雌1/腹） 器官重量 脳、胸腺、肝臓、脾臓、精巢、精巢上体、前立腺（腹葉）、卵巢、子宮 器官保存 重量測定器官の他、精囊、凝固腺、陰 4～8週齢児（行動機能検査用、雄1雌1/腹） 情動性（open field）、学習能（T型水迷路）、剖検 10週齢児（雄1雌1/腹） 体重、性成熟（陰開口、包皮分離）性周期、剖検 器官重量 脳、下垂体、甲状腺、胸腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巢、精巢上 体、精囊（凝固腺）、前立腺（腹葉）、卵巢、子宮 病理組織学的検査（重量測定器官の他、卵管、陰） 血清凍結保存、mRNA検査用保存（前立腺、子宮） 12週齢児（生殖機能検査用、雄1雌1/腹） 体重、性成熟（陰開口、包皮分離）性周期、精子検査（精子細胞数、精 子数、精子運動率、形態異常、tailless）、生殖機能（交尾率、受胎率）、 分娩・哺育機能（妊娠期間、黄体数、着床数、着床率、出生率、出産率、 剖検、血液学的検査（雌のみ）血清凍結保存 器官重量 脳、下垂体（雄）、胸腺（雌）、腎臓（雄）、脾臓（雌）、精囊（凝固腺）、 前立腺（腹葉）、卵巢、子宮 器官保存 重量測定器官の他、精巢、精巢上体、大腿骨（雌）、乳腺（雌）、 卵管 F2児検査 出産時数、生存率、2次交配（非分娩動物）	

試験結果のまとめ表（案）  
ペンタクロロフェノール

(1) 生体内(in vivo)試験

実施機関	試験区分	用量			備考
		0.5	5	50	
環境省	1世代試験	C	P	C	F1雄：精嚢腺(絶対、相対)重量の低値、 水迷路試験における1試行目第3回目的 の遊泳時間及びエラー回数の高値 F1雌：体重増加量の低値
		F1雌：体重増加量の低値、 水迷路試験における3試行目第1回目的 エラー回数の高値	F1雌：脾臓(絶対、相対)重量の高値	F1雄：精嚢腺(絶対、相対)重量の低値	

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：肝臓(絶対、相対)重量の高値、体重・体重増加量・出生率の低値

\* F1 見動物：出産見数・生存見数・雌性比の低値

\* F1 雄：精巣精子細胞数の高値、切歯萌出日の高値(遅延)、包皮分離日の高値(遅延)、体重・体重増加量・耳介展開率・精巢(絶対、相対)重量・脳(絶対)重量・前立腺(絶対、相対)重量の低値

\* F1 雌：胸腺(絶対、相対)重量・脾臓(絶対、相対)重量・卵巣(絶対、相対)重量の高値、切歯萌出日の高値(遅延)、体重・体重増加量・耳介展開率・水迷路試験遊泳時間(1試行目1回目)・水迷路試験エラー回数(3試行目1回目)・脳(絶対)重量の低値

\* F2 見動物：出産見数・生存見数の低値

(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	備考
環境省	ER 競合阻害	10 <sup>-4</sup> Mにおいて11%	10 <sup>-9</sup> ~10 <sup>-4</sup> M	
	ER 競合阻害	10 <sup>-5</sup> Mにおいて14%	10 <sup>-9</sup> ~10 <sup>-4</sup> M	
	E-screen	-	10 <sup>-9</sup> ~10 <sup>-4</sup> M	10 <sup>-4</sup> Mにおいて細胞毒性
	ARレポーター遺伝子(アゴニスト)	-	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> M	5.0×10 <sup>-5</sup> ~10 <sup>-4</sup> Mにおいて細胞毒性
	ARレポーター遺伝子(アンタゴニスト)	-	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> M	5.0×10 <sup>-5</sup> ~10 <sup>-4</sup> Mにおいて細胞毒性
	AR親和性	IC <sub>50</sub> =1.4×10 <sup>-5</sup> M	10 <sup>-5</sup> ~10 <sup>-3</sup> M	
	TR	-	<10 <sup>-4</sup> M	
	TR	-	<10 <sup>-4</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、とした。

プロトコール概要（アミトロール）

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
アミトロール	Wistar-Hannover ラット BrIHan: WIST@Jcl (GALS)	購入 雄 36 匹 雌 102 匹 交尾成立 母動物 各群 14 匹以上 × 6 群	飲水 妊娠 0 日 ~ 哺育 21 日 連続	0 0.0005 0.005 0.05 100 1,000 mg/L 環境からの曝露 量にほぼ近似の 濃度である 0.0005mg/Lを低 用量に,明かな毒 性量と考えられ る 1000mg/Lを 高用量に設定	自由摂取	哺育児数の調整 は行わない 交尾は 3 回に分 けて実施し、それ ぞれ各群 5, 5, 4 匹以上の交尾成 立動物を作成す る	一般状態観察 体重測定 摂餌量測定 摂水量測定 分娩・哺育状態の観察 部検 器官重量測定 下垂体、甲状腺、肝臓、子 腎臓、副腎、卵巢、子 宮 器官保存 下垂体、甲状腺、肝臓、子 腎臓、副腎、卵巢、子 宮、膣、子宮頸部、皮 膚（乳腺組織）病変部 病理組織学的検査 下垂体、甲状腺 血清中ホルモン濃度測定 TSH, T <sub>4</sub> , T <sub>3</sub>	哺育児 産児数、形態、一般状態、体重、性比、AGD 身体発達（耳介展開、切歯萌出、開眼） 初期行動発達（正向反射、自由落下） 保存（死亡児、異常児） 離乳児（21 日齢、全児の半数） 部検 器官重量測定 下垂体、甲状腺、肝臓、副腎、卵巢、子宮、 精巣、精巣上体 器官保存 重量測定器官の他、病変部 病理組織学的検査 下垂体、甲状腺、卵巢、精巣、病変部 血清中ホルモン濃度測定 TSH, T <sub>4</sub> , T <sub>3</sub> 離乳児（残り半数 一般状態 体重測定 性成熟観察（膣開口、包皮分離） 生成後部検 器官重量測定 下垂体、甲状腺、胸腺、肝臓、副腎、腎臓、精巣、 精巣上体、精囊、前立腺、卵巢、子宮 器官保存 重量測定器官の他、脳、脾臓、膣、子宮頸部、病変 部 病理組織学的検査 下垂体、甲状腺、卵巢、精巣、脳、病変部 血清中ホルモン濃度測定 TSH, T <sub>4</sub> , T <sub>3</sub>	

試験結果のまとめ表（案）  
アミトロール

(1) 生体内 (*in vivo*) 試験

実施機関	試験区分	用量		ppb		ppm		備考
		0.5	5	50	100	1,000		
		0.084 ~ 0.273 μg/kg/day	0.702 ~ 2.438 μg/kg/day	7.253 ~ 25.61 μg/kg/day	14.02 ~ 37.90 mg/kg/day	145.5 ~ 372.4 mg/kg/day		
環境省	1世代試験	D	D	C	A <sup>1</sup>	A <sup>2</sup>		飲水 42 日間

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 >

< A<sup>1</sup> で認められた所見 >

\* F0 母動物：剖検所見における甲状腺暗赤色調及び甲状腺腫大の出現頻度・甲状腺(絶対、相対)重量・甲状腺ホルモン(TSH)濃度・甲状腺ホルモン(T3、T4)濃度・病理組織学的検査における下垂体にみられた肥大した色素嫌性細胞の増加・色素嫌性細胞質の硝子・空胞様変性の出現頻度・甲状腺にみられたコロイド減少を伴う濾胞上皮細胞肥大・濾胞上皮細胞増加及び濾胞間の毛細血管の充血の出現頻度・濾胞(絶対、相対)重量・副腎(絶対、相対)重量・摂水量の低値

\* F1 雄：剖検所見における甲状腺(絶対、相対)重量・病理組織学的検査における下垂体にみられた色素嫌性細胞増加と好酸性細胞減少の出現頻度・甲状腺にみられた濾胞上皮細胞増加・濾胞上皮細胞肥大及び濾胞間の毛細血管の充血の出現頻度・濾胞(絶対、相対)重量・副腎(絶対、相対)重量・摂水量の低値  
増加・濾胞上皮細胞肥大及び濾胞間の毛細血管の充血の出現頻度・濾胞上皮細胞の扁平化及び内腔コロイド充満の出現頻度・精巢にみられた日齢不相応に粗な生殖細胞及び生殖細胞変性・壊死の出現頻度・脳にみられた小脳外顆粒細胞層残存の出現頻度の高値、甲状腺ホルモン(T3、T4)濃度の低値

\* F1 雌：病理組織学的検査における下垂体にみられた色素嫌性細胞増加と好酸性細胞減少の出現頻度・空胞・類囊胞様変性の出現頻度・病理組織学的検査における甲状腺にみられた濾胞上皮細胞増加・濾胞上皮細胞肥大及び濾胞間の毛細血管の充血の出現頻度の高値、下垂体(絶対、相対)重量・甲状腺ホルモン(T3、T4)濃度の低値、初期行動発達における自由落下完成率の低値(遅延)

< A<sup>2</sup> で認められた所見 >

\* F0 母動物：剖検所見における甲状腺暗赤色調及び甲状腺腫大の出現頻度・甲状腺(絶対、相対)重量・甲状腺ホルモン(TSH)濃度・病理組織学的検査における下垂体にみられた肥大した色素嫌性細胞の増加・色素嫌性細胞質の硝子・空胞様変性の出現頻度・甲状腺にみられたコロイド減少を伴う濾胞上皮細胞肥大・濾胞上皮細胞増加及び濾胞間の毛細血管の充血の出現頻度の高値、体重・摂水量・摂水量・甲状腺ホルモン(T3、T4)濃度の低値

\* F1 雄：剖検所見における甲状腺大型化及び脳の変形の出現頻度・甲状腺暗赤色調の出現頻度・甲状腺(絶対、相対)重量・病理組織学的検査における下垂体にみられた色素嫌性細胞増加と好酸性細胞減少の出現頻度・甲状腺にみられた濾胞上皮細胞増加・濾胞上皮細胞肥大及び濾胞間の毛細血管の充血の出現頻度・濾胞上皮細胞の扁平化及び内腔コロイド充満の出現頻度・精巢にみられた日齢不相応に粗な生殖細胞及び生殖細胞変性・壊死の出現頻度・脳にみられた小脳外顆粒細胞層残存の出現頻度・小脳部分欠損の出現頻度の高値、体重・体重増加量・肝臓(絶対、相対)重量・甲状腺ホルモン(T3、T4)濃度・脳前後(絶対)長・身体発達における切歯萌出及び眼瞼開裂完成率(遅延)・初期行動発達における自由落下完成率(遅延)の低値、包皮分離日の高値(遅延)、精巢(絶対、相対)重量の高値または低値

\* F1 雌：体重・甲状腺(絶対、相対)重量・甲状腺ホルモン(TSH)濃度・剖検所見における甲状腺大型化・甲状腺暗赤色調及び脳の変形の出現頻度・病理組織学的検査における甲状腺にみられた濾胞上皮細胞肥大及び濾胞間の毛細血管の充血の出現頻度・濾胞上皮細胞増加の出現頻度・濾胞上皮細胞の扁平化及び内腔コロイド充満の出現頻度・下垂体にみられた色素嫌性細胞増加と好酸性細胞減少の出現頻度・脳にみられた小脳外顆粒細胞層残存の出現頻度の高値、腔開口日の高値(遅延)、体重・体重増加量・身体発達における切歯萌出及び眼瞼開裂完成率(遅延)・初期行動発達における自由落下完成率(遅延)・甲状腺ホルモン(T3、T4)濃度・卵巣(絶対、相対)重量・脳サイズ(前後長、前後長/横幅)・下垂体(絶対、相対)重量の低値

(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	備考
環境省	ER 競合阻害	4.5 × 10 <sup>-6</sup> M において 4%	10 <sup>-9</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M	
	ER 競合阻害	10 <sup>-5</sup> M において 10%	10 <sup>-9</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M	
	E-screen	-	10 <sup>-9</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M	
	AR レポーター-ゲン(アゴニスト)	-	10 <sup>-6</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M	
	AR レポーター-ゲン(アンタゴニスト)	-	10 <sup>-6</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M	
	AR 親和性	-	10 <sup>-5</sup> ~ 10 <sup>-3</sup> M	
	TR	-	<10 <sup>-4</sup> M	
	TR	-	<10 <sup>-4</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、 とした。

プロトコール概要（2,4-ジクロロフェノール）

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
2、4-ジクロロフェノール	Wistar-Hannover ラット  BrHan: WIST@Jcl (GALAS)	購入 雄 60 匹 雌 100 匹  試験使用 雌 90 匹  1 群 15 匹 (交配で 12 匹の妊 娠雌を確 保) × 6 群	強制経口  コーン油に 溶解  妊娠 0 日 ~ 哺育 20 日 連続	0 0.8 4 20 100 µg/kg/day 400 mg/kg/day	1 mL/kg/day	哺育児数の調整 は行わない   離乳時剖検 親：全匹 児：6 腹以上  離乳後剖検 6 腹(全児、交配検 査後まで飼育)	一般状態 体重測定 摂餌量測定 分娩・哺育状態の観察 血液学的検査 血液生化学的検査 血清中ホルモン濃度の測定 剖検 臓器重量 胸腺、副腎、下垂体、甲状 腺、肝臓、腎臓、脾臓、子 宮、卵巣 病理組織学的検査 胸腺、副腎、下垂体、甲状 腺、肝臓、腎臓、脾臓、子 宮、卵巣、膈、リンパ節(腸 間膜)、肉眼的病理部位 着床痕の計数	哺育期 産児数・生存児数、性比、一般状態、体重測定、AGD(哺育 4 日目)、乳頭の確認(哺育 12 日目) 身体発達の検査、剖検(死亡・瀕死屠殺児)  21 日齢児 血液・血液生化学的検査、血清中ホルモン濃度測定、剖検、臓器重量(母動物と同項目に加え、精巣、精巢上体、精囊、前立腺)、病理組織学的検査(母動物と同項目に加え、精巣、精巢上体、精囊、前立腺)  離乳から交配まで 一般状態、体重、膈開口、包皮分離、性周期、交配  交配後雌 体重測定、血液・血液生化学的検査、血清中ホルモン濃度、剖検、臓器重量(21 日齢児と同項目)、病理組織学的検査(21 日齢児と同項目)、着床痕の計数、帝王切開・観察  交配後雄 血液・血液生化学的検査、血清中ホルモン濃度、剖検、臓器重量(21 日齢児と同項目)、病理組織学的検査(21 日齢児と同項目)、精子検査	
				2 mL/kg/day  1mLと 比較して悪 影響なし					

試験結果のまとめ表（案）  
2,4-ジクロロフェノール

(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	
			0.8	4	20	100	50	100	200	400		
環境省	1世代試験		C	D	C							強制経口 42 日間
		F1 雌：胸腺相対重量の高値 P	F1 雄：血小板数の低値	D					A			
経済産業省	子宮増殖アッセイ (エストロゲン作用)											強制経口 3 日間
	子宮増殖アッセイ (抗エストロゲン作用)											
	ホルモン・ガン・アッセイ (アンドロゲン作用)											
	ホルモン・ガン・アッセイ (抗アンドロゲン作用)											

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：肝臓(絶対、相対)重量<sup>1)</sup>・血液学的検査における単球白血球百分率・体重増加量の高値、摂餌量の低値（ただし、下線部<sup>1)</sup>はF1での報告例）

\* F1 雄：体重増加量・体重の低値（ただし、下線部はF0での報告例）

\* F1 雌：体重増加量・体重の低値（ただし、下線部はF0での報告例）

（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	備考
環境省	ER 競合阻害	10 <sup>-4</sup> Mにおいて7%	10 <sup>-11</sup> ~10 <sup>-4</sup> M	
	ER 競合阻害	10 <sup>-4</sup> Mにおいて9%	10 <sup>-11</sup> ~10 <sup>-4</sup> M	
	E-screen	10 <sup>-4</sup> MにおいてE2の20%	10 <sup>-9</sup> ~10 <sup>-4</sup> M	
	ARレポーター遺伝子(アロニスト)	-	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> M	
	ARレポーター遺伝子(アンタゴニスト)	LC <sub>50</sub> =7.5 × 10 <sup>-4</sup> M	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> M	
	AR 親和性	IC <sub>50</sub> =1.1 × 10 <sup>-4</sup> M	10 <sup>-5</sup> ~10 <sup>-3</sup> M	
	TR	-	<2 × 10 <sup>-4</sup> M	
	TR	-	<2 × 10 <sup>-4</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、 とした。

プロトコール概要 (4-ニトロトルエン)

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
4-ニトロトルエン	Wistar-Hanoverラット BrIHan: WIST@JcI (GALAS)	購入 雄 80 匹 雌 110 匹 妊娠成立 母動物 各群 14 匹 (12 匹 ~ ) × 6 群	強制経口 コーン油 に溶解 妊娠 0 日 ~ 哺育 20 日 連続	0 0.001 0.005 0.025 0.125 100 mg/kg/day 高用量群 は、被験物 質の揮発 性による 低用量群 への呼吸 曝露影響 への懸念 のため、別 飼育室で 実施	1 mL/kg/day	哺育児数の調整 は行わない 離乳後 同腹児を各種検 査に割り当てる	一般状態 死亡の有無 体重測定 摂餌量 分娩及び哺育の観察 血液生化学的検査 血液生化学的検査用血清保存 剖検および器官重量測定 下垂体、甲状腺、胸腺、肝臓、脾 臓、腎臓、副腎、卵巢、子宮 病理組織学的検査 固定器官：脳、下垂体、甲状腺、 胸腺、舌、気管、咽喉頭、肺（含 気管支）、食道、胃（前胃 + 腺胃） 肝臓、脾臓、腎臓、副腎、心臓、 膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲 腸、結腸、直腸、膀胱、卵巢、卵 管、子宮、膈、乳腺、眼球、外涙 腺、ハータ - 腺、皮膚、骨（大腿 骨 + 胸骨）骨髄（大腿骨 + 胸骨） 脊髄（頸 + 腰膨大部）、大動脈、 横隔膜、リンパ節（腸間膜、顎下）、 舌下腺、耳下腺、顎下腺、坐骨神 経、骨格筋、肉眼的病変部 検査器官：下垂体、甲状腺、胸腺、 肝臓、脾臓、腎臓、副腎、卵巢、 卵管、子宮、骨髄、肉眼的病変部	児動物の観察項目 哺乳期（全例） 一般状態、死亡の有無、体重、性比、AGD（哺 育 4 日目）、乳頭観察、身体発育（切歯萌出、 眼瞼開裂、耳介展開） 3 週齢（各群雄 2 匹、雌 2 匹） 血液生化学的検査、剖検、器官重量（胸腺、肝臓、 脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、精囊、 前立腺、卵巢、子宮）、病理組織学的検査（母 動物と同項目に加え、精巣、精巣上体、精囊、 前立腺） mRNA 検査用保存（子宮、前立腺） 血清検査用保存（ホルモン濃度、血液生化学 的検査） 3 ~ 12 週齢（各群雄 4 匹、雌 4 匹） 一般状態、死亡の有無、体重、包皮分離（35 日齢から）、膈開口（21 日齢まで）、性周期 （膈開口から 11 週齢まで） 12 週齢（各群雄 2 匹、雌 2 匹） 血液生化学的検査、剖検、器官重量（下垂体、甲 状腺、胸腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、 精巣上体、前立腺、精囊、卵巢、子宮）、病 理組織学的検査（母動物と同項目に加え、精 巣、精巣上体、精囊、前立腺） mRNA 検査用 保存（子宮、前立腺）血清検査用保存（ホ ルモン濃度、血液生化学的検査） 12 週齢から交尾後（各群雄 2 匹、雌 2 匹） 一般状態、体重、生殖機能検査（交尾率、受 胎率、着床率、胎児生存率）精子検査（交 尾終了後）帝王切開（妊娠 14 日後、黄体数、 着床数）剖検、臓器保存、病理組織学的検 査 *（母動物と同項目に加え、精巣、精巣上 体、精囊、前立腺）	特 徴 的 臭 気 の あ る 微 黄 色 結 晶

\* : 雄 3 匹（不正咬合、精巣萎縮、一側性精巣欠損） 雌 2 匹（腎盂結石、交尾不成立）

試験結果のまとめ表（案）  
4-ニトロトルエン

(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		
			1	5	25	125	30	40	50	100	250	300			
環境省	1世代試験		F0 母動物:赤血球数・ヘマトクリット値の低値	F0 母動物:ヘマトクリット値の低値	F0 母動物:赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の低値 F1 雄:網赤血球数の低値 F1 雌:桿状核好中球百分比の高値	F0 母動物:ヘマトクリット値の低値 F1 雄:体重増加量の低値 F1 雌:網赤血球数の低値								強制経口 42日間	
経済産業省	子宮増殖アッセイ (エストロゲン作用)							-	-	-					皮下3日 間
	子宮増殖アッセイ (抗エストロゲン作用)														
	ホルモン-ガンアッセイ (アンドロゲン作用)														
	ホルモン-ガンアッセイ (抗アンドロゲン作用)							-	-	-					強制経口 10日間

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: 体重増加量・血液学的検査における平均赤血球色素量の高値、血液学的検査における赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の低値

\* F1 雄: 体重増加量・肝臓(絶対)重量・体重・網赤血球数の低値

\* F1 雌: 体重・ヘモグロビン量・網赤血球数・白血球数の低値、切歯萌出日の遅延

(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	備考
環境省	ER 競合阻害	10 <sup>-11</sup> M において 1%	10 <sup>-11</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M	
	ER 競合阻害	10 <sup>-4</sup> M において 3%	10 <sup>-11</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M	
	E-screen	-	10 <sup>-9</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M	
	AR レポーター遺伝子(アゴニスト)	-	10 <sup>-6</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M	
	AR レポーター遺伝子(アンタゴニスト)	-	10 <sup>-6</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M	
	AR 親和性	IC <sub>50</sub> =7.7 × 10 <sup>-4</sup> M	10 <sup>-5</sup> ~ 10 <sup>-3</sup> M	
	TR	-	<10 <sup>-4</sup> M	
	TR	-	<10 <sup>-4</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>x10</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、 とした。

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 BrIHan: 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			備考
		2	10	50	
環境省	1世代試験	D	C	C	mg/kg/day 1,000 A
			F1 雌：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 C

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

プロトコール概要（フタル酸ジヘキシル）

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
フタル酸ジヘキシル	Wistar-Hannover ラット Br/Han: WIST@Jcl (GALAS)	購入 雄 40 匹 雌 100 匹  交尾成立 母動物 各群 12 匹 × 6 群	強制経口  コーン油に 溶解  妊娠 0 日～ 哺育 20 日 連続	0.002 0.01 0.05 0.25 500 mg/kg/day  環境濃度測定 値から試算し たヒト推定摂 取量が 0.00041 mg/kg/day、飼 料中の検出限 界値から試算 したラット最 大可能摂取量 0.001mg/kg/day y を参考に、最 低用量を決定。  交配 7 日前か ら 126 日間混 餌投与した雌 雄 CD-1 マウ スを用いた試 験において妊 娠率、出産数、 生存児数の低 値が与えた 430 mg/kg/day を参考に、最高 用量を決定。	1 mL/kg/day	哺乳児数の調整 は行わない  離乳児は各腹雄 2 匹雌 2 匹のみを 育成児とし、残り は全て部検に供 する  育成児の雌雄各 1 匹について兄 妹交配を避け、同 群内交配	一般状態 体重 摂餌量測定 分娩・哺育能 採血（血清凍結保存） 剖検 着床痕数 器官重量測定 下垂体、甲状腺、 胸腺、肝臓、脾臓、 副腎、腎臓、卵巢、 子宮 標本保存 重量測定器官の 他、異常部位	各生育段階において 一般状態、体重、採血（血清凍結保存）  哺乳児 出生率、生存率、性比、離乳率、AGD（哺乳 4 日、21 日）発育分化（耳介展開、切歯萌出、眼瞼開裂）初期 行動（立ち直り反射、負の背地走性）保存（死亡児、 異常児）  21 日齢児 剖検、器官重量測定 下垂体、甲状腺、胸腺、肝臓、脾臓、腎臓、生殖器（精 巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巢、子宮） 標本保存（剖検後の全身） 病理組織学的検査（生殖器）  3～9 週齢児 U 字陰莖出現、膈開口、感覚機能検査、情動性および自 発運動（OFT）条件回避学習能（シャトルボックス） 部検、器官重量測定（離乳児と同じ）病理組織学的検 査（下垂体、甲状腺および生殖器）  10～12 週齢児 性周期、交配検査、剖検（雌妊娠 14 日目、雄交配終了 時）精子検査、器官重量測定（離乳児と同じ） 病理組織学的検査 下垂体、甲状腺および生殖器	

試験結果のまとめ表（案）  
フタル酸ジヘキシル

(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	F1 雄：オープンフィールドテストにおけるグルーミング回数平均値の低値	D	D	D	F1 雄：前立腺間質への軽度あるいは中等度のリンパ球浸潤の発現頻度の高値
						A
						500

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：出産児数・摂餌量の低値

\* F1 雄：体重・AGD(絶対、相対)長の低値

\* F1 雌：着床数の低値

(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	10 <sup>-5</sup> M において 11%	10 <sup>-11</sup> ~ 2.2 × 10 <sup>-5</sup> M
	ER 競合阻害	10 <sup>-5</sup> M において 12%	10 <sup>-11</sup> ~ 2.2 × 10 <sup>-5</sup> M
	E-screen	10 <sup>-7</sup> M において E2 の 7%	10 <sup>-9</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M
	ARレポ-タージ-ン(アロ-ニスト)	-	10 <sup>-6</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M
	ARレポ-タージ-ン(アンタゴ-ニスト)	-	10 <sup>-6</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M
	AR 親和性	IC <sub>50</sub> =8.0 × 10 <sup>-5</sup> M	10 <sup>-5</sup> ~ 10 <sup>-3</sup> M
	TR	-	<10 <sup>-5</sup> M
TR	-	<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、 とした。



プロトコル概要（フタル酸ジプロピル）

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
フタル酸ジプロピル	Wistar-Hannover ラット BrHan: WIST@Jcl (GALAS)	購入 雄 50 匹 雌 100 匹  交尾成立 母動物 各群 13 匹 × 6 群	胃ゾンデを用いる強制的経口	0 0.002 0.01 0.05 0.25 mg/kg/day  環境濃度測定結果(検出限界値)から試算したヒトの推定摂取量 0.00041 mg/kg/day、 対照群動物が曝露され得る飼料中コンタミナントの検出限界 10 ppb (約 0.001 mg/kg/day)を考慮し、最低用量を決定	1 mL/kg/day	哺育児数の調整は行わない  離乳児は各腹雄 2 匹雌 2 匹のみを育成児とし、残りは全て部検に供する  育成児の雌雄各 1 匹について兄妹交配を避け、同群内交配	一般状態 体重測定 体重増加量 摂餌量測定 分娩および哺育行動 受胎率、出産率、妊娠期間、着床数、分娩率 剖検 器官重量測定 脳、下垂体、甲状腺、胸腺、肝臓、腎臓、副腎、卵巣、子宮 器官保存 重量測定器官の他、膈、乳腺、肉眼的異常部位 病理組織学的検査（必要に応じて）	各生育段階において一般状態、体重測定、体重増加量、摂餌量測定  哺乳児 出産児数、生存率、性比、AGD（哺乳 4 日） 身体発達（耳介展開、切歯萌出、眼瞼開裂） 初期行動発達（正方向反射、背地走性、空中正方向反射、瞳孔反射、疼痛反応） 保存（死亡児）  21 日齢児 剖検、血清凍結保存、肝臓・前立腺凍結保存 器官重量測定 脳、下垂体、甲状腺、胸腺、肝臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣 器官保存 重量測定器官の他、膈、乳腺（右腹部）、皮膚、胸骨、右大腿骨、脊椎、リンパ節（腸間膜、下顎）、肉眼的異常部位 病理組織学的検査 下垂体、甲状腺、胸腺、肝臓、副腎、精巣、精巣上体、精嚢、凝固線、前立腺腹葉、卵巣、子宮、膈	文献が殆どないためラットに対する生殖毒性が明らかでない。特性の明確になるエントロピーの設定が困難であることから、基礎データを採取し生物学的作用の有無を調べることが先決と考える。
			胃ゾンデを用いる強制的経口 被験物質原液 妊娠 0 日～ 哺育 20 日 連続	2,000 mg/kg/day 反復投与の限界量の 2000 mg/kg/day を考慮し、最高用量を決定	2 mL/kg/day	3～7 週齢児 性成熟（包皮分離、膈開口） 性周期（膈開口日から剖検日まで） 行動観察(open field)、学習試験（T 型迷路）  12 週齢 剖検、血清凍結保存、肝臓・前立腺凍結保存 器官重量測定、器官保存、病理組織学的検査（21 日齢児と同じ） 交配検査（交尾率、受胎率） 剖検（交配終了後 14～15 週齢） 精子検査（精巣精子頭部数、精巣精子数、運動能、形態）			

試験結果のまとめ表(案)  
フタル酸ジプロピル

(1) 生体内(in vivo)試験

実施機関	試験区分	用量			備考
		2	10	50	
環境省	1世代試験	C	C	D	2,000
		F1 雌：体重・体重増加量・摂餌量の低値	F0 母動物：体重増加量の高値 F1 雄：包皮分離日齢の低値 F1 雌：脳(絶対)重量の高値	F1 雄：体重・体重増加量の低値 F1 雌：摂餌量・体重の低値	A
				F1 雄：体重・体重増加量の低値	

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：肝臓(絶対、相対)重量・一般状態における流涎の出現頻度の高値、摂餌量の低値

\* F1 児動物：生存率の低値

\* F1 雄：死亡率の高値、体重・脳(絶対)重量・脾臓(絶対、相対)重量・体重増加量・摂餌量・学習試験における第3日の過誤回数の高値

\* F1 雌：死亡率・切歯不正咬合の出現頻度・耳介展開達成日齢・腔開口日齢の高値、体重・空中正方向反射率・脾臓(絶対、相対)重量・体重増加量・摂餌量・行動観察における立ち上がり回数の高値

(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	10 <sup>-4</sup> Mにおいて7%	10 <sup>-11</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M
	ER 競合阻害	10 <sup>-4</sup> Mにおいて7%	10 <sup>-11</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M
	E-screen	10 <sup>-7</sup> MにおいてE2の8%	10 <sup>-9</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M
	ARレポーター遺伝子(アゴニスト)	-	10 <sup>-6</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M
	ARレポーター遺伝子(アンタゴニスト)	LC <sub>50</sub> =1.7 × 10 <sup>-3</sup> M	10 <sup>-6</sup> ~ 10 <sup>-4</sup> M
	AR親和性	IC <sub>50</sub> =1.2 × 10 <sup>-4</sup> M	10 <sup>-5</sup> ~ 10 <sup>-3</sup> M
	TR	-	<10 <sup>-4</sup> M
TR	-	<10 <sup>-4</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>50</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、とした。