

3. 2 世代繁殖毒性試験報告書  
- ベンゾフェノン -

## ベンゾフェノンのラットを用いた繁殖試験

## 1. 要約

ベンゾフェノンは医薬品、殺虫剤の合成原料、保香剤、紫外線吸収剤として製造される化合物である。ベンゾフェノンはヒトのエストロゲン受容体に結合せず、ヒトエストロゲン受容体を介する転写の活性化を起こしていない。また、ヒト乳ガン細胞株である MCF-7 細胞の増殖活性を示していない。卵巣摘出ラットを用いた子宮増殖アッセイにおいて、弱いエストロゲン作用及び抗エストロゲン作用を持つことが示唆されている<sup>1)</sup>が、現時点では生殖・発生毒性に関する知見は得られていないため、ベンゾフェノンの内分泌系への影響を評価するだけの十分な科学的知見が得られてはいない。

ベンゾフェノンを Crj:CD(SD)IGS ラット (SPF) の雌雄に、混餌法により 0 (対照)、100、450 及び 2000 ppm の濃度で 2 世代にわたり投与した。F0 親動物の雄は交配前 10 週間を経て交配終了後の剖検まで、F0 親動物の雌は交配前 10 週間、交配期間、妊娠期間及び F1 動物の離乳 (哺育 21 日) を経て剖検まで、F1 親動物の雄は離乳時 (3 週齢) から交配前 10 週間以上及び交配期間を経て剖検まで、F1 親動物の雌は離乳時 (3 週齢) から交配前 10 週間以上、交配期間、妊娠期間及び F2 動物の離乳 (哺育 21 日) を経て剖検まで毎日投与した。0、100、450 及び 2000 ppm 群の 1 日当たりの平均被験物質摂取量は、F0 親動物の雄で 0、6.445、29.01 及び 130.0 mg/kg 相当、F0 親動物の雌で 0、8.379、38.15 及び 166.5 mg/kg 相当、F1 親動物の雄で 0、7.785、34.60 及び 159.4 mg/kg 相当、F1 親動物の雌で 0、8.776、40.52 及び 179.2 mg/kg 相当であった。

親動物への影響として、F0 及び F1 親動物の 450 ppm 以上の群で体重増加抑制が雌雄ともに認められ、摂餌量もほぼ同調して低値が認められた。発情期間隔、繁殖能、分娩及び哺育の観察、精子検査結果においてはベンゾフェノン投与の影響は認められなかった。F0 及び F1 親動物の 450 ppm 以上の群の雌雄で肝臓及び腎臓重量の増加が認められ、100 ppm 群の雌でも肝臓重量の増加傾向が認められた。また、剖検結果に異常は認められなかったが、病理組織学的検査では、F0 及び F1 親動物の 100 ppm 以上の群の雌雄で肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大、450 ppm 以上の群の雌雄で腎臓の近位尿細管の拡張が、450 ppm 以上の群の雄及び 2000 ppm 群の雌で近位尿細管上皮の再生の発現数の増加がそれぞれ認められ、ベンゾフェノン投与の影響と考えられた。血中ホルモンレベルにおいて、ベンゾフェノン投与の影響は認められなかった。

仔動物への影響として、F1 及び F2 仔動物の 2000 ppm 群で体重増加抑制が雌雄ともに認められた。その他、出産仔数、生存率、肛門生殖突起間距離、発育分化、反射反応性試験及び外表異常の観察結果には、F1 及び F2 仔動物の雌雄いずれにもベンゾフェノン投与の影響は認められなかった。

以上のことから、ベンゾフェノンの F0 及び F1 親動物に対する影響に関して、450 ppm 以上の用量では体重増加抑制、摂餌量抑制、腎臓重量の高値、腎臓の近位尿細管の拡張及び近位尿細管上皮の再生が、100 ppm 以上の用量では生体内の適応性変化と考えられる肝

臓重量の増加及び肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。F0 及び F1 親動物に対する内分泌系への影響及び生殖毒性学的影響に関して、明確な影響は 2000 ppm 投与においても認められなかった。

F1 及び F2 仔動物に対する影響としては、2000 ppm の用量では体重増加抑制が認められた。

したがって、ベンゾフェノンを 2 世代にわたってラットに投与した場合、親動物に対する影響に関して無影響量 (NOEL) は 100 ppm (F0 親動物の雄; 6.445 mg/kg/day 相当, F0 親動物の雌; 8.379 mg/kg/day 相当, F1 親動物の雄; 7.785 mg/kg/day 相当, F1 親動物の雌; 8.776 mg/kg/day 相当) 未満, 無毒性量 (NOAEL) は 100 ppm, 親動物に対する内分泌系への影響及び生殖毒性学的影響に関して、無影響量 (NOEL) は 2000 ppm (F0 親動物の雄; 130.0 mg/kg/day 相当, F0 親動物の雌; 166.5 mg/kg/day 相当, F1 親動物の雄; 159.4 mg/kg/day 相当, F1 親動物の雌; 179.2 mg/kg/day 相当), 仔動物に対する影響としては、無影響量 (NOEL) 及び無毒性量 (NOAEL) は 450 ppm (F0 親動物の雄; 29.01 mg/kg/day 相当, F0 親動物の雌; 38.15 mg/kg/day 相当, F1 親動物の雄; 34.60 mg/kg/day 相当, F1 親動物の雌; 40.52 mg/kg/day 相当) であった。

- 2.検体名及び純度：ベンゾフェノン (BZP)，純度 99.98%以上  
( 関東化学株式会社，Lot No. 112D2013 )
- 3.試験実施機関：株式会社 三菱化学安全科学研究所
- 4.試験目的：新エネルギー・産業技術総合開発機構 ( NEDO ) の研究プロジェクトである「化学物質の内分泌かく乱効果に対する評価及び試験法の開発事業」の一環として，ベンゾフェノンを混合した飼料を，ラットに 2 世代にわたって摂取させて親動物の繁殖能力と仔動物の発生・発育に及ぼす影響を検索することを目的とした。
- 5.試験動物：Crj:CD(SD)IGS ラット(日本チャールス・リバー株式会社)，1 群雌雄各 24 匹，F0 親動物の投与開始時 5 週齢
- 6.投与期間：F0 親動物は雌雄とも 5 週齢から投与を開始し，雄は交配前 10 週間以上及び交配期間を経て剖検日まで，雌は交配前 10 週間以上，交配期間及び F1 動物の離乳 ( 哺育 21 日 ) を経て剖検日まで。  
F1 親動物は離乳時 ( 3 週齢 ) から，雄は交配前 10 週間以上及び交配期間を経て剖検日まで，雌は交配前 10 週間以上，交配期間及び F2 動物の離乳 ( 哺育 21 日 ) を経て剖検日まで。なお，非分娩動物は F0 及び F1 動物ともに交尾確認後 26 日以降の剖検日まで。  
( 2000 年 12 月 14 日-2001 年 9 月 7 日 )
- 7.投与方法：被験物質を 0，100，450 及び 2000 ppm の濃度で基礎飼料 ( NIH-07M ) に混合して，動物に給与した。
- 8.投与用量の設定理由：  
ベンゾフェノンをラットに 0，600，2000，6000 及び 20000 ppm の用量で 28 日間反復投与した用量設定試験の結果，20000 ppm 群では雌雄で，痩せ，体重減少，摂餌抑制がみられ，全例を瀕死期解剖した。6000 ppm 以下の群の変化として，体重の低値が 6000 ppm 群の雌雄で，摂餌量の低値が 2000 及び 6000 ppm 群の雌でそれぞれ認められた。また，肝臓の絶対及び相対重量の高値が 600 ppm 以上の群の雌雄で，腎臓の絶対及び相対重量の高値が 600 ppm 以上の群の雄で，肝臓の腫大が 600 ppm 以上の群の雄と 2000 ppm 以上の群の雌で認められた。さらに生殖器系への影響として，精巣の絶対及び相対重量の高値が 2000 及び 6000 ppm 群で，前立腺の絶対及び相対重量の低値が 6000 ppm 群で，精巣上体相対重量の高値が 6000 ppm 群で，子宮の小型化が 6000 ppm 群の 1 例で認められた。これらの結果から，高用量には 2000 ppm を設定し，以下公比約 4.5 で中用量は 450 ppm，低用量は 100 ppm とした。

9. 飼育条件

- 9.1 飼料： 実験動物用粉末飼料（NIH-07M，日本クレア株式会社）を自由摂取させた。
- 9.2 飲料水： 5 μm フィルター濾過後，紫外線照射した水道水を給水びんから自由摂取させた。
- 9.3 飼育環境： 温度 19.0～25.0 ，相対湿度 35.0～75.0%，換気回数約 12 回/時間，明暗サイクル 12 時間（7 時点灯・19 時消灯）に設定した飼育室で，実験動物用床敷（ベータチップ，日本チャールス・リバー株式会社）を敷いたポリカーボネート製ケージ（265 W×426 D×200 H mm，トキワ科学器械株式会社）に 1 ケージあたり交配前は 2 匹（同性），交配期間は雌雄各 1 匹，妊娠期間は雌 1 匹，哺育期間は 1 腹，飼育した。

## 10.方法及び試験項目（表1，図1）

10.1 一般状態及び死亡；個々の動物について，毎日ケージの外から観察した。また，少なくとも週1回は個々の動物を手にとって詳細に観察した。

10.2 体重及び摂餌量；雄の体重を，投与開始日から剖検日まで週1回測定した。雄の摂餌量は投与開始日から交配開始まで週1回測定した。雌の体重は，育成期間中は投与開始日から週1回，交尾が成立した雌は妊娠0（交尾確認日），7，14，20日及び哺育0（分娩日），4，7，14，21日と離乳（哺育21日）後の剖検日にそれぞれ測定した。また，これらの期間について摂餌量も測定した。

10.3 摂餌効率；各動物の体重及び摂餌量から次式により算出した。  

$$(\text{1日あたりの体重増加量} / \text{1日あたりの摂餌量}) \times 100$$

10.4 交配及び妊娠の確認；F0親動物は5週齢から10週間投与後の15週齢時，F1親動物は3週齢から10週間以上投与後の14～15週齢時に，交配前投与期間終了日の夕刻から雌を雄のケージに移し，1:1で昼夜同居させた。翌日から毎日，午前中に膣栓及び膣垢中の精子の有無を調べ，いずれかが認められた場合に交尾が行われたものと判断して，その日を妊娠0日とした。交配期間の限度を，2週間とした。妊娠は，出産の有無及び剖検時に着床痕の有無を調べることにより確認した。

F1親動物には，生後21日に各腹から継代用動物として雌雄各1匹を無作為に選抜した。その他の仔動物は生後21日に剖検した。

10.5 繁殖に関する指標；親動物の繁殖期間中における観察結果に基づき，次の指標を算出した。

性成熟：F1親動物について，雄は包皮分離及び雌は膣開口を指標として，それぞれ生後35日及び27日から達成日まで毎日個々の動物を観察し，達成日に体重を測定した。

発情期間隔（性周期日数）：F0親動物は13週齢から，F1親動物は11週齢から交配開始前の2週間，毎日午前中に雌動物の膣垢を採取して性周期を検査し，平均性周期日数を算出した。また，性周期が4-6日周期でないものを異常とした。

性周期異常動物の発現率 = 性周期異常を示した雌数 / 検査した雌数

交尾所要日数 = 交配開始後，交尾成立までに要した日数

交尾成立までに逸した発情期の回数

交尾率 = 交尾を認めた雌雄の数 / 交配に用いた雌雄の数

受胎率 = 受胎雌数 / 交尾を認めた雌数

出産率 = 正常出産雌数 / 妊娠雌数

出生率 = 出産生存仔数 / 着床数

妊娠期間 = 妊娠 0 日から分娩日までの日数

着床数 (剖検時に着床痕を計数した)

出産仔数

出生仔数

- 10.6 精子検査 ; F0 及び F1 親動物の各群 10 例について、精子運動率(運動精子率)を精子自動解析装置 (HTM-IVOS Ver.10.8) で測定。  
 対照群及び 2000 ppm 群の各 10 例について精巣の精子数 (精子細胞数) 及び精巣上体尾部の精子数を精子自動解析装置 (HTM-IVOS Ver.10.8) で測定。  
 対照群及び 2000 ppm 群の各 10 例について塗抹標本を作製し、異常形態精子 (精子形態異常) を観察して、発現率を算出。

- 10.7 ホルモンレベル測定 ; F0 及び F1 親動物とも、雄は剖検日に各群 6 匹、雌は哺育期間終了後毎日午前中に性周期を検査し、発情前期を示すものを各群 6 匹選抜した。飼育室から搬出した後約 1 時間静置し、午後 1 時以降のほぼ一定時刻に無麻酔下で断頭採血した。採取した血液から血清を分離し、RIA 法により雄はテストステロン、FSH、LH、雌はエストラジオール、FSH、LH を測定した。測定は株式会社パナファーム・ラボラトリーズで実施した。

- 10.8 仔動物に関する指標 ; 哺育期間中における一般状態を、毎日ケージの外から観察した。また、体重を測定する際、個々の動物を手にとって詳細に観察した。仔動物は生後 4 日に同腹仔数を無作為に 8 匹 (可能な限り雌雄各 4 匹) に調整した。同腹仔数が 8 匹に満たない場合はそのまま飼育した。仔数調整時に間引きされた仔動物は、炭酸ガス吸入により安楽死させた後、全身を 10% 中性リン酸緩衝ホルマリン液に保存した。体重を、哺育 0、4、7、14 及び 21 日に測定した。肛門生殖突起間距離 (肛門・生殖結節間距離) を生後 4 日の仔数調整後に測定した。また、測定日の体重の 3 乗根で除した相対距離を算出した。  
 性比 : 総雄出産仔数 / 総出産仔数  
 哺育 0 日生存率 (出産時生存率) = 哺育 0 日における生存仔数 / 総出産仔数

哺育 4 日生存率(4 日生存率) = 哺育 4 日における生存仔数 / 哺育 0 日における生存仔数

哺育 21 日生存率(離乳率) = 哺育 21 日における生存仔数 / 哺育 4 日における生存仔数

#### 10.9 仔動物の発育分化；

全生存例について，下記項目の完成の有無を記録した。各観察日齢における同腹哺育仔の完成率を雌雄毎に算出した。

耳介開展(耳介展開)；哺育 2，3，4 日

切歯萌出(上切歯萌出)；哺育 6 日以降完成するまで

眼瞼開裂；哺育 10 日以降完成するまで

#### 10.10 仔動物の反射反応性検査；

全生存例について生後 19 日に疼痛反応，背地走性，空中正向反射，耳介反射を検査し，陽性率を算出した。

#### 10.11 臓器重量；

全ての F0 及び F1 親動物について，脳，下垂体，甲状腺及び上皮小体，肝臓，腎臓，副腎，脾臓，精巣，精巣上体(全体及び尾部)，前立腺(腹葉)，精嚢(凝固腺を含む)，卵巣及び子宮(頸部を含む)の重量を測定した。

各腹雌雄 1 例の F1 及び F2 仔動物について，哺育 21 日に脳，胸腺，脾臓の重量を測定した。

10.12 病理学的検査； 全ての親動物を，安楽死時又は死亡発見日に剖検した。仔動物は哺育 4 日の選抜前の死亡動物及び仔数調整時に間引きした動物を除き，全例を安楽死時又は死亡発見時に剖検した。

10.13 病理組織学的検査； F0 及び F1 親動物の対照群及び 2000 ppm 群の雌雄全例の脳，下垂体，甲状腺及び上皮小体，肝臓，腎臓，副腎，脾臓，精巣，精巣上体，精嚢(凝固腺含む)，前立腺(腹葉)，卵巣，子宮(頸部を含む)，膈，乳腺について検査を実施した。さらに，F0 及び F1 親動物の 100 及び 450 ppm 群の肝臓及び腎臓，全動物の肉眼的異常部位について検査を実施した。また，途中死亡・瀕死期解剖動物についてはそれぞれ死因追求のために検査を実施した。

10.14 統計学的解析； 離乳までの出生仔に関するデータは，各母動物ごとに算出した数値を標本単位とした。なお，非妊娠動物の交尾確認後の体重，摂餌量及び臓器重量，未交尾の雌，交配对が成立しない雌雄，生存仔を有

しない母動物及び瀕死期解剖動物の臓器重量は評価の対象から除外した。また、両側性臓器の臓器重量については左右の合計値について解析した。

計量データは Bartlett 法による等分散性の検定を行い、分散が等しい場合は一元配置分散分析、分散が等しくない場合は Kruskal-Wallis の検定を行った。群間に有意差が認められた場合は Dunnett 法または Dunnett 型の多重比較検定を行った。ただし、一部の項目は Kruskal-Wallis の検定から行い、群間に有意差が認められた場合は Dunnett 型の多重比較検定を行った。計数データは Fisher の直接確率法により検定した。有意水準は 5%とした。一般状態、剖検所見及び病理組織所見については、認められた所見が被験物質投与の影響か否かの判断に統計学的手法を用いないこととし、統計学的解析を実施しなかった。

統計学的解析の対象項目は以下のとおりである。

多重比較検定：体重，体重増加量，摂餌量，摂餌効率，臓器重量，着床数，出産仔数，出生仔数，肛門生殖突起間距離（肛門・生殖結節間距離），発情期間隔（性周期日数），精巢の精子数（精子細胞数），精巢上体尾部の精子数，ホルモンレベル

Kruskal-Wallis 検定と Dunnett 型の多重比較検定：交尾所要日数，交尾成立までに逸した発情期の回数，妊娠期間，精子運動率（運動精子率），異常形態精子（精子形態異常）の発現率，出生率，哺育 0 日生存率（出産時生存率），哺育 4 日生存率（4 日生存率），哺育 21 日生存率（離乳率），外表異常仔の発現率，生後形態分化，反射反応性

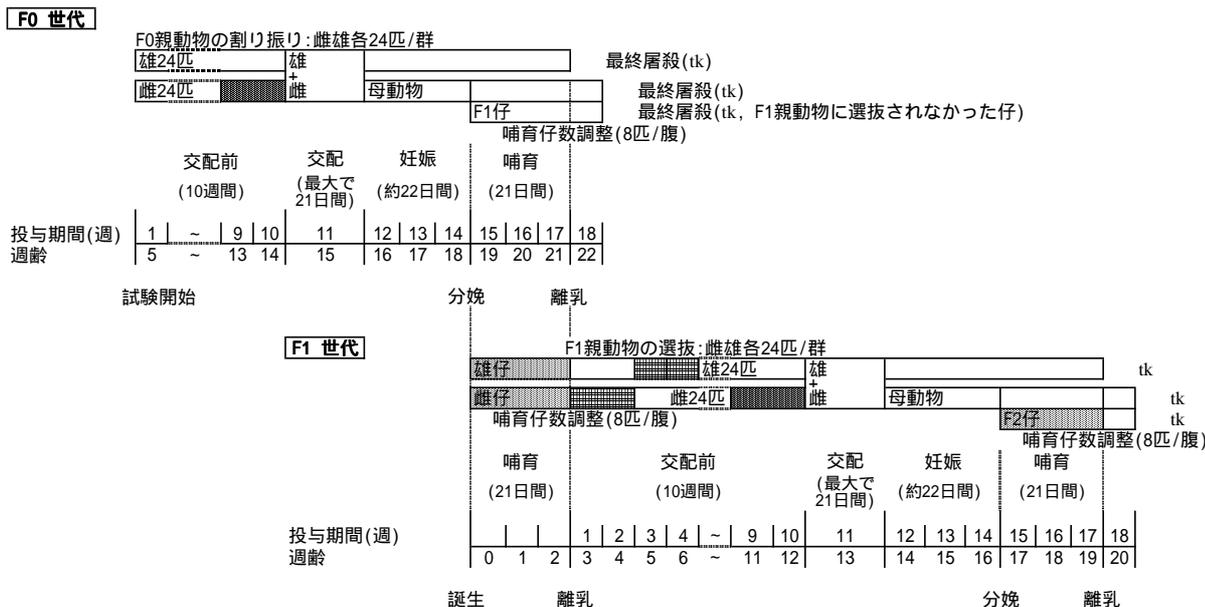
Fisher の直接確率法：交尾率，受胎率，出産率，性比（雄/雌），性周期異常動物の発現率，外表異常仔を有する母動物の発現率

表 1. 試験の概要

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
F0	育成 (10)		動物の一般状態を毎日観察。 体重及び摂餌量を週 1 回測定。 摂餌効率を算出。
	交配 (2)	雌雄を 1:1 で同居させた。膣栓 または膣垢中の精子の有無に より交尾を確認。交尾確認日を 妊娠 0 日とした。	交配前 2 週間雌の膣垢観察をす ることにより、発情期間隔 (性 周期日数) を観察。
	妊娠 (3)		体重 (妊娠 0, 7, 14 及び 20 日) 及び摂餌量 (妊娠 0-7, 7-14 及 び 14-20 日) を測定。 摂餌効率を算出。
	出産	出産確認日を哺育 0 日とした。	出産仔, 生存仔及び死産仔の性 と数を記録。
	哺育 (3)	哺育 4 日に, 各腹の哺育仔数を 8 匹 (可能な限り雄 4 匹, 雌 4 匹) に調整した。 仔数調整時に間引きされた仔 動物は, 炭酸ガス吸入により安 楽死させた後, 全身を 10% 中性 リン酸緩衝ホルマリン液に保 存した。	体重 (哺育 0, 4, 7, 14 及び 21 日) 及び摂餌量 (哺育 0-4, 4-7, 7-14 及び 14-21 日) を測定。 摂餌効率を算出。 生存仔数を, 哺育 0, 4, 7, 14 及び 21 日に記録。 哺育仔体重を, 哺育 0, 4, 7, 14 及び 21 日に測定。 哺育仔の耳介開展 (耳介展開) を哺育 2, 3, 4 日に観察。同じ く哺育 6 日から切歯萌出 (上切 歯萌出), 哺育 10 日から眼瞼開 裂を完了まで観察。 また, 生後 27 日から膣開口 (雌), 35 日から包皮分離 (雄) の発現日を検査するとともに, 発現日の体重を測定。 哺育仔の肛門生殖突起間距離 (肛門・生殖結節間距離) を哺 育 4 日に測定。 哺育仔の反射反応性検査を哺育 19 日に実施。

世代	期間（週間）	作業手順	試験項目
F0/F1	離乳	交尾した雄は射精から少なくとも 2 日間以上の回復期間の後、剖検。雌は分娩した動物は哺育 21 日以降、非分娩動物は交尾確認後 26 日以降、未交尾及び交配对が成立しなかった動物は交配期間終了後 7-14 日に安楽死。 仔動物は、哺育 21 日に各腹雌雄 1 匹を親動物に選抜、各腹雌雄 3 例を安楽死。	全ての親動物の剖検及び臓器重量測定（脳、下垂体、甲状腺及び上皮小体、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、精巣上体（全体及び尾部）、前立腺（腹葉）、精嚢（凝固腺を含む）、卵巣及び子宮（頸部を含む））。 各群雌雄 6 例を用いてホルモンレベル（雄：テストステロン、FSH、LH、雌：エストラジオール、FSH、LH）を測定。 仔動物は各腹雌雄 1 例の臓器重量測定（脳、胸腺、脾臓）。
F1	育成（10）		動物の一般状態を毎日観察。 体重及び摂餌量を週 1 回測定。 摂餌効率を算出。
	交配（2）	雌雄を 1:1 で同居させた。膣栓または膣垢中の精子の有無により交尾を確認。交尾確認日を妊娠 0 日とした。	交配前 2 週間雌の膣垢観察をすることにより、発情期間隔（性周期）を観察。
	妊娠（3）		体重（妊娠 0、7、14 及び 20 日）及び摂餌量（妊娠 0-7、7-14 及び 14-20 日）を測定。 摂餌効率を算出。
	出産	出産確認日を哺育 0 日とした。	出産仔、生存仔及び死産仔の性と数を記録。

世代	期間（週間）	作業手順	試験項目
F1	哺育（3）	<p>哺育4日に、各腹の哺育仔数を8匹（可能な限り雄4匹、雌4匹）に調整した。同腹仔数が8匹に満たない場合はそのまま飼育した。</p> <p>仔数調整時に間引きされた仔動物は、炭酸ガス吸入により安楽死させた後、全身を10%中性リン酸緩衝ホルマリン液に保存した。</p>	<p>体重（哺育0、4、7、14及び21日）及び摂餌量（哺育0-4、4-7、7-14及び14-21日）を測定。</p> <p>摂餌効率を算出。</p> <p>生存仔数を、哺育0、4、7、14及び21日に記録。</p> <p>哺育仔体重を、哺育0、4、7、14及び21日に測定。</p> <p>哺育仔の耳介開展（耳介展開）を哺育2、3、4日に観察。同じく哺育6日から切歯萌出（上切歯萌出）、哺育10日から眼瞼開裂を完了まで観察。</p> <p>哺育仔の肛門生殖突起間距離（肛門・生殖結節間距離）を哺育4日に測定。</p> <p>哺育仔の反射反応性検査を哺育19日に実施。</p>
F1/F2	離乳	<p>交尾した雄は射精から少なくとも2日間以上の回復期間の後、剖検。雌は分娩した動物は哺育21日以降、非分娩動物は交尾確認後26日以降、未交尾及び交配对が成立しなかった動物は交配期間終了後7-14日に安楽死。</p> <p>仔動物は全例を哺育21日に安楽死。</p>	<p>全ての親動物の剖検及び臓器重量測定（脳、下垂体、甲状腺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、精巣上体（全体及び尾部）、前立腺（腹葉）、精嚢（凝固腺を含む）、卵巣及び子宮（頸部を含む））。</p> <p>各群雌雄6例を用いてホルモンレベル（雄：テストステロン、FSH、LH、雌：エストラジオール、FSH、LH）を測定。</p> <p>仔動物は各腹雌雄1例の臓器重量測定（脳、胸腺、脾臓）。</p>



被験物質を基礎飼料に混合し、試験期間を通じて動物に自由に摂取させた

**試験期間中の検査**

- ☐ : 性成熟 ; 雄の包皮分離を生後35日から完了まで、雌の膈開口を生後27日から完了まで、それぞれ観察した(各24匹/群)
- ▨ : 性周期(雌24匹/群)
- ▩ : AGD、発育分化、反射反応(AGDはF2仔のみ全例、その他の指標はF1、F2仔について全例)

**試験終了時の検査**

- F0、F1雄
  - 精子検査(24匹/群)
  - 剖検、臓器重量(24匹/群)
  - 病理組織学的検査
- F0、F1雌
  - (対照群と高用量群で各10匹; 高用量群で異常がみられたとき、中、低用量群まで検査)
  - 剖検、臓器重量(24匹/群)
  - 病理組織学的検査
  - (対照群と高用量群で各24匹. 高用量群で異常がみられたとき、中、低用量群まで検査)
  - 血中ホルモン濃度の測定 (F1雌24匹/群)
- F1、F2間引き仔
  - 剖検(雌雄全例)
- F1、F2離乳仔
  - 剖検(雌雄全例)、臓器重量(雌雄各1匹/腹)

図 1. 2世代繁殖毒性試験のタイムスケジュール

図 1 2 世代繁殖毒性試験のスケジュール

## 11. 結果及び考察：試験結果の概要を，要約表 2. に示す。

### 11.1 親動物の繁殖能力等に及ぼす影響について

#### 11.1.1 一般状態及び死亡（要約表 2.，Tables A4 to A7 and B6 to B9）

2000 ppm 群の F1 親動物の雌 1 例（腎乳頭壊死）では，死亡の 2 日前より消瘦，前日に体温低下が認められた。病理組織検査では死因と考えられる腎乳頭壊死に関連して腎臓の腎盂拡張がみられたことから，腎盂部の圧の上昇により腎乳頭壊死に至ったものと考えられる。本変化については他の動物では認められていないことから，ベンゾフェノン投与との関連はないと判断した。

100 ppm 群の F0 親動物の雄 1 例（ケージ内事故による鼻腔内出血）は出血により貧血様となったため瀕死期解剖したもので，ベンゾフェノン投与との関連はない。

対照群の F1 親動物の雄 1 例（肺のうっ血及び水腫）では，特に一般状態の異常は認められなかった。

その他，F0 及び F1 親動物の雌雄のいずれの用量群においても，ベンゾフェノン投与に関連する変化は認められなかった。

結論：ベンゾフェノンは 2000 ppm までの用量では，F0 及び F1 親動物の雌雄の一般状態に影響を及ぼさないと考えられる。

#### 11.1.2 体重及び体重増加量（要約表 2.，Tables A8 to A14, B11 to B14, and B16 to B18）

2000 ppm 群では，F0 親動物の雄の投与 7-21 日の体重，投与 7-42，70 日の体重増加量，F1 親動物の雄の生後 21 日-剖検までの体重，生後 35-91 日の体重増加量，F0 親動物の雌の投与 7，21-70 日，妊娠 0-20 日，哺育 0-21 日の体重，投与 7，21-70 日，妊娠 7-20 日の体重増加量，F1 親動物の雌の生後 21，42-105 日，妊娠 0-20 日，哺育 0-21 日の体重，生後 49-91 日，妊娠 7-20 日の体重増加量に有意な低値が認められた。この群では，F0 親動物の雌の哺育 21 日，F1 雌親動物の哺育 7-21 日の体重増加量に有意な高値が認められた。

450 ppm 群では，F1 親動物の雄の生後 77-84 日の体重，生後 77-91 日の体重増加量，F0 親動物の雌の投与 35 日，妊娠 0-14 日，哺育 0-7，21 日の体重，投与 35 日の体重増加量，F1 親動物の雌の生後 63-105 日，妊娠 0-20 日，哺育 0-4，14-21 日の体重，生後 63-91 日の体重増加量に有意な低値が認められた。

100 ppm 群では，F0 及び F1 親動物の雌雄ともに対照群とほぼ同様に推移した。

結論：ベンゾフェノンは 450 ppm 以上の用量で F0 及び F1 親動物の雌雄ともに体重増加抑制を誘発させるものと考えられる。

#### 11.1.3 摂餌量（要約表 2.，Tables A15 to A17 and B19 to B21）

2000 ppm 群では，F0 親動物の雄の投与 7 日，F1 親動物の雄の生後 35，56，70 日，F0 親動物の雌の投与 7，28-63 日，妊娠 7-14 日，哺育 14 日，F1 親動物の雌の

生後 28-35, 49-91 日, 妊娠 7-14 日の摂餌量に有意な低値が認められた。

450 ppm 群では, F1 親動物の雄の生後 56-70 日, F0 雌の投与 35-42, 63 日, 妊娠 7 日, F1 親動物の雌の生後 63-91 日, 妊娠 7 日の摂餌量に有意な低値が認められた。

100 ppm 群では, F0 親動物の雌の投与 42 日の摂餌量に有意な低値が認められたが, その他の期間にはなく, 一過性であること, この期間の体重増加量は対照群と差がないこと, F1 親動物の雌ではこの傾向は認められないことから, ベンゾフェノン投与に関連のないものと考えられる。

結論: ベンゾフェノンは 450 ppm 以上の用量で F0 及び F1 親動物の雌雄ともに摂餌抑制を誘発させるものと考えられる。

#### 11.1.4 摂餌効率 (要約表 2., Tables A18 to A20 and B22 to B24)

2000 ppm 群では F0 親動物の雌の投与 28 日に低値, F1 親動物の雌の生後 28 日に高値, 63 日に低値, 哺育 21 日に高値が, 450 ppm 群では F0 親動物の雄の投与 21 及び 35 日に低値, F1 親動物の雌の生後 63 日に低値がみられたが, 一定の傾向が認められないことからベンゾフェノン投与の影響はないものと考えられる。

結論: ベンゾフェノンは 2000 ppm までの用量では, F0 及び F1 親動物の雌雄ともに摂餌効率に影響を及ぼさないと考えられる。

#### 11.1.5 発情期間隔 (性周期日数) (要約表 2., Tables A21 and B29)

F0 及び F1 親動物の雌のいずれの用量群においても, 発情期間隔 (性周期日数) に対するベンゾフェノン投与の影響は認められなかった。

ベンゾフェノン投与に関連のない発情期間隔 (性周期日数) の異常を示した動物が対照群の F1 親動物の雌に 1 例, 100 ppm 群の F0 親動物の雌に 1 例, F1 親動物の雌に 2 例, 450 ppm 群の F0 親動物の雌に 1 例, 2000 ppm 群の F0 親動物の雌に 1 例, F1 親動物の雌に 2 例認められた。

結論: ベンゾフェノンは 2000 ppm までの用量では, F0 及び F1 親動物の雌の発情期間隔 (性周期日数) に影響を及ぼさないと考えられる。

#### 11.1.6 繁殖に関する指標 (要約表 2., Tables A21, A23, B29, and B31)

F0 及び F1 親動物のいずれの用量群においても, 交尾所要日数, 交尾成立までに逸した発情期の回数, 交尾率, 受胎率, 出産率及び出生率に対するベンゾフェノン投与の影響は認められなかった。また, 分娩及び哺育の観察結果においてもベンゾフェノン投与の影響は認められなかった。

妊娠期間は各用量群において 21-23 日であったが, 当研究所における背景データ

(F0 親動物：21.7-22.3 日，F1 親動物：21.0-22.3 日)と比較したとき，F1 親動物の 2000 ppm 群でわずかに範囲を越えた。しかし，対照群との間に有意差は認められなかった。さらに妊娠 23 日に分娩した動物は F0 親動物の 100 ppm 群の 1 例と F1 親動物の 2000 ppm 群の 1 例を除き，全て妊娠 22 日の午後 4 時には分娩を開始していた。これらのことから，ベンゾフェノン投与による妊娠期間の延長はなかったものと判断した。

結論：ベンゾフェノンは 2000 ppm までの用量では，F0 及び F1 親動物の雌の妊娠，分娩に関する繁殖指標に影響を及ぼさないと考えられる。

#### 11.1.7 精子検査 (要約表 2, Tables A22 and B30)

F0 及び F1 親動物の雄において，2000 ppm 群でも精子運動率 (運動精子率)，精巣の精子数 (精子細胞数)，精巣上体尾部の精子数，異常形態精子 (形態異常精子) の発現率に対するベンゾフェノン投与の影響は認められなかった。

結論：ベンゾフェノンは 2000 ppm までの用量では，F0 及び F1 親動物の雄の精子形成に影響を及ぼさないと考えられる。

#### 11.1.8 臓器重量 (要約表 2, Tables A24, A25, B33, and B35)

2000 ppm 群では，F0 及び F1 親動物の雌雄ともに肝臓並びに腎臓の絶対及び相対重量に有意な高値が認められた。

450 ppm 群では，F0 親動物の雌雄ともに肝臓の絶対及び相対重量並びに腎臓の相対重量，F0 親動物の雄の腎臓絶対重量，F1 親動物の雌雄ともに肝臓並びに腎臓の相対重量に有意な高値が認められた。

100 ppm 群では，F0 親動物の雌の肝臓の相対重量に有意な高値が認められたが，絶対重量では差がなく，F1 親動物の雌でも差がなかった。

その他，2000 ppm 群では，F0 及び F1 親動物の雌雄ともに脳，F0 及び F1 親動物の雄の精巣，F0 及び F1 親動物の雌の卵巣，F0 親動物の雄の脾臓の相対重量に有意な高値，450 ppm 以上の群では，F1 親動物の雄の下垂体の絶対重量に有意な低値が認められたが，いずれも相対重量あるいは絶対重量の一方のみの変化であり，病理組織学的検査において異常が認められないことから，ベンゾフェノン投与による体重増加抑制に起因するものと考えられた。

結論：ベンゾフェノンは 450 ppm 以上の用量で F0 及び F1 親動物の雌雄ともに肝臓並びに腎臓重量を増加させる。また，100 ppm の用量で F0 親動物の雌の肝臓重量を増加させる。

#### 11.1.9 剖検及び病理組織学的検査 (要約表 2, Tables A26, A27, B38, and B39)

剖検において、F0 及び F1 親動物の雌雄のいずれの用量群においても、ベンゾフェノン投与に関連する変化は認められなかった。

病理組織学的検査において、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が F0 及び F1 親動物の雌雄ともに 100 ppm 以上の群で認められた。変化の程度及び発現数に世代の差はなかった。軽度の例では肥大した肝細胞の細胞質が好酸性を増すのみであったが、中等度の例では細胞質がすりガラス様を呈していた。腎臓の近位尿細管の拡張が F0 及び F1 親動物の雌雄ともに 450 ppm 以上の群で認められた。近位尿細管上皮の再生が F0 及び F1 親動物の雌雄ともに対照群を含む全群に認められ、450 ppm 以上の群の雄及び 2000 ppm 群の雌で対照群よりも発現数が多くなり、中等度以上の変化も認められた。尿細管上皮の再生は雌よりも雄で強く、拡張した尿細管の一部あるいは全周に再生性の尿細管上皮が認められた。

その他の F0 及び F1 親動物の雌雄の対照群及び 2000 ppm 群の器官・組織並びにその他の群の肉眼的異常部位には種々の組織変化が認められたが、いずれもラットを用いた毒性試験でしばしば自然発生性に認められる変化であり、ベンゾフェノン投与とは無関係の偶発所見と判断した。

なお、未交尾あるいは非妊娠であった動物の剖検及び病理組織学的検査結果にそれらの原因となるような異常は認められなかった。

結論：ベンゾフェノンは 100 ppm 以上の用量で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、450 ppm 以上の用量で腎臓の近位尿細管の拡張及び近位尿細管の再生を F0 及び F1 親動物の雌雄ともに誘発するものと考えられる。

#### 11.1.10 血清中ホルモンレベル測定（要約表 2，Tables A28 and B40）

100 ppm 以上の群では、F0 親動物の雄のテストステロン濃度が対照群と比較して高値傾向を示したが、F1 親動物の雄のテストステロン濃度は対照群と差がなく、F0 親動物の雄と F1 親動物の雄で同様の傾向は認められなかった。また、F0 親動物の雄及び F1 親動物の雄では、それぞれ交尾率及び受胎率に影響は認められなかった。さらに F0 親動物の雄と F1 親動物の雄でその値を比較したところ、F0 親動物の雄のベンゾフェノン投与群及び F1 親動物の雄の全群のテストステロン濃度がほぼ同じ値を示した。したがって、F0 親動物の雄においては対照群が比較的低値を示したことによる、見かけ上の変化であると判断した。

その他、FSH、LH あるいはエストラジオールは、F0 及び F1 親動物の雌雄のいずれの用量群においても、ベンゾフェノン投与に関連する変化は認められなかった。

なお、雄の測定対象動物のうち未交尾あるいは不妊動物であった F1 親動物の対照群 3 例、F1 親動物の 100 ppm 群 1 例の測定値に異常は認められなかった。

結論：ベンゾフェノンは 2000 ppm までの用量では、F0 及び F1 親動物の雌雄のテストステロン、FSH、LH あるいはエストラジオールに影響を及ぼさないと考えられ

る。

## 11.2 仔動物の発生・発育に及ぼす影響

### 11.2.1 一般状態及び死亡（要約表 2. , Tables B4, B5, C1, and C2）

F1 及び F2 仔動物では、いずれの用量群においても、ベンゾフェノン投与に関連する変化は認められなかった。

結論：ベンゾフェノンは 2000 ppm までの用量では、F1 及び F2 仔動物の雌雄ともに一般状態に影響を及ぼさないと考えられる。

### 11.2.2 体重（要約表 2. , Tables B10, B15, C3, and C4）

2000 ppm 群では、F1 仔動物の雄及び F2 仔動物の雌雄の出生日体重に有意な高値、F1 仔動物の雌雄及び F2 仔動物の雌の生後 14-21 日の体重、F1 仔動物の雌雄及び F2 仔動物の雌の生後 7-21 日の体重増加量、F2 仔動物の雄の生後 14-21 日の体重増加量に有意な低値が認められた。

450 ppm 群では、F2 仔動物の雄の出生日体重に有意な高値が認められた。

100 ppm 群では、F1 及び F2 仔動物の雌雄ともに対照群とほぼ同様に推移した。

結論：ベンゾフェノンは 2000 ppm の用量で F1 及び F2 仔動物の雌雄ともに体重増加抑制を誘発させるものと考えられる。

なお、450 ppm 以上の用量で出生日体重が高値であったが、ベンゾフェノン投与群で妊娠 23 日に分娩した母動物が対照群に比べて多い傾向があったことによる見かけ上の変化であり、ベンゾフェノン投与に起因するものではないと判断した。

### 11.2.3 出産仔数、性比、生存率、肛門生殖突起間距離、反射反応性試験及び外表異常（要約表 2. , Tables B4, B25, B28, B36, C1, C5, C8, and C11）

F1 及び F2 仔動物の出産仔数、哺育 0、4 及び 21 日の生存率、肛門生殖突起間距離（肛門・生殖結節間距離）、反射反応性試験及び外表異常には、いずれの用量群においても、ベンゾフェノン投与に関連する変化は認められなかった。

2000 ppm 群では、F1 仔動物の間引き前の性比（雄が少ない）に有意差があったが、出生時の性比に差はなく、F2 仔動物でこの傾向は認められなかったことから、ベンゾフェノン投与とは関連のない偶発的なものと考えられた。

結論：ベンゾフェノンは 2000 ppm までの用量では、F1 及び F2 仔動物の出産仔数、哺育 0、4 及び 21 日の生存率、性比、肛門生殖突起間距離（肛門・生殖結節間距離）、反射反応性試験及び外表異常に影響を及ぼさないと考えられる。

### 11.2.4 発育分化（要約表 2. , Tables B26, B27, C6, and C7）

2000 ppm 群では，F1 及び F2 仔動物の雌雄の生後 2 日，F2 仔動物の雌の 3 日，450 ppm 群では，F1 仔動物の雌雄及び F2 仔動物の雄の生後 2 日，F2 仔動物の雌の 3 日の耳介開展（耳介展開）発現率に有意な高値が認められた。

その他，F1 及び F2 仔動物の切歯萌出（上切歯萌出）及び眼瞼開裂の発現日，F1 仔動物の雌の膈開口あるいは F1 仔動物の雄の包皮分離の発現日及び発現日の体重にはベンゾフェノン投与に関連する変化は認められなかった。

結論：450 ppm 以上の用量では，F1 及び F2 仔動物の耳介開展（耳介展開）の発現日齢が早い傾向があった。本変化は出生日の体重と同様に，妊娠 23 日に分娩した母動物が対照群に比べて多い傾向があったことによる見かけ上の変化であり，ベンゾフェノン投与に起因するものではないと判断した。

ベンゾフェノンは 2000 ppm までの用量では，耳介開展，切歯萌出（上切歯萌出）及び眼瞼開裂の発現日，F1 仔動物の膈開口あるいは包皮分離の発現日齢に影響を及ぼさないと考えられる。

#### 11.2.5 臓器重量（要約表 2.，Tables B32, B34, C9, and C10）

2000 ppm 群では，F1 及び F2 仔動物の雌雄ともに脳の相対重量に有意な高値，F1 仔動物の雌雄ともに脾臓の絶対重量に低値が認められた。いずれも相対重量あるいは絶対重量の一方のみの変化であり，ベンゾフェノン投与による体重増加抑制に起因するものと考えられた。

450 ppm 以下の群では，ベンゾフェノン投与に関連する変化は認められなかった。

結論：ベンゾフェノンは 2000 ppm までの用量では，F1 及び F2 仔動物の臓器重量に直接的な影響を及ぼさないと考えられる。

#### 11.2.6 剖検（要約表 2.，Tables B37 and C12）

F1 及び F2 仔動物では，いずれの用量群においても，ベンゾフェノン投与に関連する変化は認められなかった。

結論：ベンゾフェノンは 2000 ppm までの用量では，F1 及び F2 仔動物の雌雄ともに剖検結果に影響を及ぼさないと考えられる。

#### 11.3 無影響量（NOEL）及び無毒性量（NOAEL）に関する考察

以上のことから，ベンゾフェノンの F0 及び F1 親動物に対する影響に関して，450 ppm 以上の用量では，体重増加抑制，摂餌量抑制，腎臓重量の高値，腎臓の近位尿細管の拡張及び近位尿細管の再生が，100 ppm 以上の用量では，肝臓重量の増加及び肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。これらの変化は，Burdock（1991）らの報告とも概ね一致する。すなわち，ベンゾフェノンをラットに 20 mg/kg/day で 90

日間、100及び500 mg/kg/dayで28日間投与したとき、100 mg/kg/day以上の用量で体重増加抑制、肝臓及び腎臓相対重量の増加、肝細胞肥大等が報告されている<sup>2)</sup>。

腎臓の近位尿細管の拡張については、尿細管上皮に壊死や変性を伴わない程度の軽い障害が起きると、尿細管の拡張が認められるとの報告がある<sup>3)</sup>。本試験において尿細管上皮に壊死等の障害性の変化は認められていないが、近位部において尿細管の拡張や尿細管上皮の再生が認められることから、近位尿細管上皮へのベンゾフェノンの影響が示唆された。

肝臓の小葉中心性肝細胞肥大については、薬物代謝酵素の誘導が惹起された際に起こる生体内の適応性変化と考えられる<sup>4)、5)</sup>。

ベンゾフェノンの内分泌系への影響としては、子宮増殖アッセイにおいて弱いエストロゲン作用及び弱い抗エストロゲン作用が認められたとの報告<sup>6)、7)</sup>があるが、2世代繁殖試験ではこれらの作用と関連すると考えられるような毒性変化は認められなかった。

F0及びF1親動物に対する生殖毒性学的影響に関して、明確な影響は2000 ppmの用量においても認められなかった。

F1及びF2仔動物に対する影響としては、2000 ppmの用量では体重増加抑制が認められた。

したがって、ベンゾフェノンを2世代にわたってラットに投与した場合、親動物に対する影響に関して無影響量(NOEL)は100 ppm(F0親動物の雄;6.445 mg/kg/day相当、F0親動物の雌;8.379 mg/kg/day相当、F1親動物の雄;7.785 mg/kg/day相当、F1親動物の雌;8.776 mg/kg/day相当)未満、無毒性量(NOEL)は100 ppm、親動物に対する内分泌系への影響及び生殖毒性学的影響に関して、無影響量(NOEL)は2000 ppm(F0親動物の雄;130.0 mg/kg/day相当、F0親動物の雌;166.5 mg/kg/day相当、F1親動物の雄;159.4 mg/kg/day相当、F1親動物の雌;179.2 mg/kg/day相当)、仔動物に対する影響としては、無影響量(NOEL)及び無毒性量(NOEL)は450 ppm(F0親動物の雄;29.01 mg/kg/day相当、F0親動物の雌;38.15 mg/kg/day相当、F1親動物の雄;34.60 mg/kg/day相当、F1親動物の雌;40.52 mg/kg/day相当)であった。

なお、F1親動物の交配において、対照群では22例中未交尾動物及び非妊娠動物が各3例に認められ、妊娠動物数が16例となった。しかし、ベンゾフェノン投与群を含めた全F1親動物の交尾率及び妊娠率はそれぞれ95.8%(87/91)及び95.0%(83/87)と通常の繁殖成績を示した。また、対照群の未交尾3例及び非妊娠3例の雄における血中ホルモンレベルに異常は認められず、全ての例の剖検及び病理組織学的検査においても自然発生性の病変が認められたのみであった。これは他のF1親動物においても同様であった。したがってF1親動物の対照群で妊娠動物数が減少したことは、試験に使用した動物における繁殖性の低下ではなく、正常動物でも認められる未交尾及び非妊娠が偶発的に対照群に偏ったものと考えられた。生殖発生毒性試験において毒性評価が可能な1群当たりの動物数は16-20例とされている<sup>8)</sup>ことから、本試験に

においてベンゾフェノンの F1 母動物及び F2 仔動物に及ぼす影響は評価可能であると判断した。

また、予備試験において 2000 ppm 群で精巣の絶対重量及び相対重量の高値が認められたが、本試験では投与期間の延長にもかかわらず、精巣相対重量の高値のみが認められた。これはベンゾフェノンの投与により肝臓における薬物代謝酵素の誘導が起こり、投与期間の延長にもかかわらず血中濃度の上昇が抑えられたために変化が増強されなかったものと考えられる。精巣相対重量の高値は、血中ホルモンレベルや病理組織学的検査で異常が認められないことから、対照群との体重差に起因する見かけ上の変化であると判断した。

## 12.文献

- 1) CERI (化学物質評価研究機構) (2001a) 平成 12 年度経済産業省環境対応技術開発等委託調査研究, 環境ホルモン効果に関する評価・試験法開発報告書.
- 2) Burdock, G.A., Pence, D.H., and Ford, R.A. (1991): Safety evaluation of benzophenone. *Food. Chem. Toxicol.*, 29 (11), 741 - 750.
- 3) Greaves P.(1990) Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation. *Urinary Tract. Kidney*, 497-554.
- 4) Gopinath,C.,Prentice D.E.and Lewis,D.J.(1987):Atlas of Experimental Toxicological Pathology. *The liver*, MTP Press Limited, 43-60.
- 5) Greaves,P(1990): Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation. *Digestive System 2.Liver*, 393-441.
- 6) 株式会社三菱化学安全科学研究所 (2001) , ベンゾフェノンの卵巣摘出成熟ラットを用いた皮下投与による子宮増殖アッセイ (試験番号: B000360)
- 7) CERI (化学物質評価研究機構) (2001b) 平成 11 年度新エネルギー・産業技術総合開発機構委託業務化学物質の内分泌攪乱効果に関する評価及び試験法の開発報告書.
- 8) ICH Harmonized Tripartite Guideline (1993): Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products.

表 2. 試験結果の概要

世代			親動物：F0				仔動物：F1					
投与量 (ppm)			0	100	450	2000	0	100	450	2000		
検査動物数			雄	24	24	24	24	23	22	23	24	
			雌	24	24	24	24	23	22	23	24	
被験物質摂取量 (mg/kg/day)			雄	全試験期間	0	6.445	29.01	130.0	0	7.785	34.60	159.4
			雌	育成期間	0	6.986	31.23	134.8	0	8.286	37.20	159.3
				妊娠期間	0	6.027	28.07	124.0	0	5.635	25.72	118.3
				哺育期間	0	15.50	71.94	317.0	0	13.728	67.21	310.2
				全試験期間 (A)	0	8.379	38.15	166.5	0	8.776	40.52	179.2
死亡または屠殺 (瀕死期解剖)			雄	0/24	1/24	0/24	0/24	1/23	0/22	0/23	0/24	
			雌	0/24	0/24	0/24	0/24	0/23	0/22	0/23	1/24	
一般状態			雄	不正咬合	0/24	0/24	0/24	1/24	0/23	0/22	0/23	0/24
			雌	脱毛	0/24	0/24	1/24	0/24	0/23	0/22	0/23	0/24
体重増加量(g) [Mean ± S.D.] (B)			雄	全試験期間	320.7 ± 35.3	333.3 ± 45.1	312.1 ± 26.7	295.2 ± 36.2 <sup>a)</sup>	477.1 ± 49.0	457.6 ± 49.5	447.2 ± 31.7 <sup>b)</sup>	422.6 ± 35.2 <sup>c)</sup>
				育成期間	151.7 ± 16.4	153.8 ± 20.1	143.0 ± 23.2 <sup>d)</sup>	130.0 ± 16.5 <sup>e)</sup>	244.9 ± 22.2	244.4 ± 29.1	215.9 ± 30.1 <sup>f)</sup>	209.0 ± 21.4 <sup>g)</sup>
			雌	妊娠期間	143.1 ± 12.7	138.1 ± 23.0	142.4 ± 14.0	132.3 ± 13.2 <sup>h)</sup>	149.4 ± 14.0	149.5 ± 21.3	147.9 ± 14.4	136.6 ± 14.3 <sup>i)</sup>
				哺育期間	-4.0 ± 16.4	-4.9 ± 15.6	0.0 ± 15.7	15.7 ± 15.1 <sup>j)</sup>	-27.3 ± 29.4	-19.4 ± 20.9	-12.8 ± 19.7	7.3 ± 13.4 <sup>k)</sup>
摂餌量(g) (C)			雄	全試験期間	19.4-21.6	20.3-22.9	20.1-22.0	17.1 -22.0 <sup>l)</sup>	11.7-28.3	11.7-27.2	11.8-26.4 <sup>m)</sup>	10.7-27.0 <sup>n)</sup>
				育成期間	16.2-15.7	15.7-15.5	15.3-14.8 <sup>o)</sup>	12.8 -14.7 <sup>p)</sup>	11.1-17.9	10.8-18.3	10.7-15.8 <sup>q)</sup>	9.8-15.4 <sup>r)</sup>
			雌	妊娠期間	21.2-23.2	20.0-23.0	19.7 -22.7 <sup>s)</sup>	18.3 -23.0 <sup>t)</sup>	21.2-24.3	21.4-23.4	19.5 -22.6 <sup>u)</sup>	18.3 -23.7 <sup>v)</sup>
				哺育期間	29.1-69.4	29.3-69.8	29.3-69.3	27.1-67.3 <sup>w)</sup>	27.1-66.8	27.0-68.0	29.3-69.6	29.1-67.3
摂餌効率(%) (C)			雄	全試験期間	46.49-7.97	46.31-6.96	45.78-7.20	42.62-5.63	51.46-12.53	52.43-13.09	51.00-12.70	53.75-10.19
				育成期間	31.82-1.79	33.96-3.18	32.33-4.96	31.95-3.13	46.20-8.97	47.27-9.09	44.54-5.18	51.97 -6.59
			雌	妊娠期間	25.05-54.50	24.33-53.09	24.67-57.14	23.72-53.46	23.76-55.35	23.89-56.43	26.86-57.97	22.51-55.11
				哺育期間	8.71- -3.90	5.99- -5.77	6.68- -5.03	8.58- -2.21	-42.33- -6.13	-3.21- -5.98	3.57- -5.72	6.27- -2.83

(A) 雌の育成, 妊娠及び哺育期間の平均値より算出 (B) 各期間の最終体重増加量を示す (C) 各期間の初回-最終の値を示す  
a) 投与 7-42, 70 日に有意な低値 . b) 生後 77-91 日に有意な低値 . c) 生後 35-91 日に有意な低値 . d) 投与 35 日に有意な低値 . e) 投与 7, 21-70 日に有意な低値 . f) 生後 63-91 日に有意な低値 .  
g) 生後 49-91 日に有意な低値 . h) 妊娠 7-20 日に有意な低値 . i) 妊娠 7-20 日に有意な低値 . j) 哺育 21 日に有意な高値 . k) 哺育 7-21 日に有意な高値 . l) 投与 7 日に有意な低値 .  
m) 生後 56-70 日に有意な低値 . n) 生後 35, 56, 70 日に有意な低値 . o) 投与 35-42, 63 日に有意な低値 . p) 投与 7, 28-63 日に有意な低値 . q) 生後 63-91 日に有意な低値 .  
r) 生後 28-35, 49-91 日に有意な低値 . s) 妊娠 7 日に有意な低値 . t) 妊娠 7-14 日に有意な低値 . u) 妊娠 7 日に有意な低値 . v) 妊娠 7-14 日に有意な低値 . w) 哺育 14 日に有意な低値 .  
/ および / : 統計学的に有意な高値/低値 (それぞれ p < 0.05 および p < 0.01). \* : 検査せず .

表 2. 試験結果の概要 (続き-1)

		世代		親動物 : F0		仔動物 : F1		親動物 : F1		仔動物 : F2	
		投与量 (ppm)		0	100	450	2000	0	100	450	2000
繁殖能力 [Mean ± S.D.]	雄	性成熟	検査動物数	*	*	*	*	23	22	23	24
			包皮分離達成日齢	*	*	*	*	41.6 ± 1.4	41.1 ± 1.4	41.4 ± 1.3	42.4 ± 1.0
			包皮分離時体重(g)	*	*	*	*	229.5 ± 16.7	224.0 ± 16.6	228.7 ± 17.7	219.0 ± 13.2
		交尾率	23/24	24/24	23/24	24/24	19/22	22/22	23/23	23/24	
		検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
	精子検査	精子数	精巢 (x 10 <sup>6</sup> )	112.9 ± 20.69	*	*	105.5 ± 16.24	139.3 ± 46.18	*	*	108.4 ± 26.42
			精巢上部尾部	487.5 ± 175.89	*	*	530.3 ± 171.79	584.0 ± 175.53	*	*	664.8 ± 109.93
		精子運動率 (運動精子率) (%)	92.4 ± 4.74	93.1 ± 5.30	95.1 ± 3.45	92.1 ± 3.96	94.5 ± 4.90	93.6 ± 4.14	94.9 ± 3.63	92.2 ± 3.58	
		異常形態精子発現率 (精子形態異常) (%)	0.6 ± 0.46	*	*	0.3 ± 0.42	0.9 ± 1.02	*	*	1.0 ± 0.83	
	親動物	雌	性成熟	検査動物数	24	24	24	24	23	22	23
膣開口日齢				*	*	*	*	33.2 ± 1.3	32.8 ± 1.6	33.1 ± 1.8	33.2 ± 1.6
膣開口時体重(g)				*	*	*	*	126.9 ± 11.1	124.6 ± 13.1	123.1 ± 13.5	120.8 ± 12.5
発情期間隔 (性周期日数) (日)			4.08 ± 0.23	4.14 ± 0.34	4.09 ± 0.25	4.04 ± 0.21	4.00 ± 0.00	4.15 ± 0.33	4.12 ± 0.30	4.00 ± 0.00	
性周期異常動物の発現率			0/24	1/24	1/24	1/24	1/23	2/22	0/23	2/24	
交尾所要日数			2.0 ± 1.2	2.2 ± 1.3	2.3 ± 1.1	2.0 ± 0.9	2.4 ± 0.9	2.6 ± 1.2	2.5 ± 1.7	2.6 ± 1.3	
交尾成立までに逸した発情期の回数			0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.4	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.2	0.0 ± 0.2	0.0 ± 0.2	0.0 ± 0.2	
交尾率			23/24	24/24	23/24	24/24	19/22	22/22	23/23	23/24	
受胎率			23/23	23/24	23/23	24/24	16/19	21/22	23/23	23/23	
出産率			23/23	22/23	23/23	24/24	16/16	21/21	23/23	23/23	
出生率 (%)			93.88	96.17	92.85	93.38	95.42	88.98	91.39	90.79	
妊娠期間			平均値(日)	22.0 ± 0.5	22.1 ± 0.4	22.3 ± 0.4	22.2 ± 0.4	22.0 ± 0.4	22.2 ± 0.4	22.2 ± 0.4	22.4 ± 0.5
			妊娠 21 日(匹)	3	1	0	0	1	0	0	0
			妊娠 22 日(匹)	18	18	17	19	14	17	19	14
			妊娠 23 日(匹)	2 <sup>x)</sup>	3 <sup>y)</sup>	6 <sup>x)</sup>	5 <sup>x)</sup>	1 <sup>x)</sup>	4 <sup>x)</sup>	4 <sup>x)</sup>	9 <sup>y)</sup>
着床数			15.0 ± 1.6	15.2 ± 1.3	15.3 ± 1.3	13.9 ± 2.3	14.6 ± 1.8	16.0 ± 2.1	15.3 ± 2.1	14.5 ± 1.6	
出産仔数			14.0 ± 1.9	14.6 ± 1.4	14.5 ± 1.9	13.2 ± 2.3	14.1 ± 1.8	14.6 ± 3.5	14.3 ± 1.8	13.8 ± 1.6	
出生仔数			14.0 ± 1.9	14.6 ± 1.4	14.2 ± 1.9	12.9 ± 2.4	13.9 ± 1.8	14.2 ± 3.5	13.9 ± 1.8	13.1 ± 1.5	

/ および / : 統計学的に有意な高値/低値 (それぞれ p < 0.05 および p < 0.01). \* : 検査せず.

x) 全例で妊娠 22 日の 16:00 には分娩が開始された . y) 1 例を除く全例で妊娠 22 日の 16:00 には分娩が開始された .

表 2. 試験結果の概要 (続き-2)

世代		親動物 : F0				仔動物 : F1						
投与量 (ppm)		0	100	450	2000	0	100	450	2000			
親動物	臓器重量 [Mean ± S.D.]	雄	検査動物数		24	23	24	24	22	22	23	24
			絶対重量	脳 (g)	2.115 ± 0.066	2.168 ± 0.092	2.150 ± 0.082	2.171 ± 0.089	2.247 ± 0.085	2.276 ± 0.099	2.231 ± 0.080	2.257 ± 0.106
				下垂体 (mg)	14.22 ± 1.57	14.13 ± 1.55	13.97 ± 1.52	13.20 ± 1.73	16.91 ± 1.53	15.89 ± 2.05	15.64 ± 1.69	15.58 ± 1.58
				肝臓 (g)	15.430 ± 1.829	16.629 ± 2.363	17.160 ± 1.899	20.383 ± 2.672	18.970 ± 3.247	19.459 ± 2.900	20.220 ± 3.079	22.858 ± 2.918
				脾臓 (g)	0.790 ± 0.110	0.847 ± 0.130	0.789 ± 0.080	0.808 ± 0.100	0.920 ± 0.162	0.925 ± 0.106	0.906 ± 0.107	0.907 ± 0.138
		腎臓 (g)		3.363 ± 0.293	3.536 ± 0.375	3.727 ± 0.371	4.350 ± 0.649	3.960 ± 0.394	3.953 ± 0.420	4.261 ± 0.417	4.984 ± 0.562	
		精巣 (g)	3.258 ± 0.199	3.278 ± 0.212	3.370 ± 0.234	3.388 ± 0.268	3.724 ± 0.358	3.664 ± 0.332	3.751 ± 0.224	3.728 ± 0.222		
		相対重量 (%)	脳	0.408 ± 0.030	0.408 ± 0.039	0.419 ± 0.035	0.443 ± 0.039	0.359 ± 0.036	0.373 ± 0.033	0.374 ± 0.032	0.403 ± 0.028	
			下垂体 (x10 <sup>-3</sup> )	2.75 ± 0.27	2.65 ± 0.30	2.73 ± 0.28	2.68 ± 0.28	2.69 ± 0.30	2.59 ± 0.28	2.61 ± 0.29	2.78 ± 0.28	
			肝臓	2.968 ± 0.252	3.102 ± 0.263	3.326 ± 0.218	4.127 ± 0.314	2.985 ± 0.276	3.146 ± 0.269	3.361 ± 0.311	4.059 ± 0.329	
	脾臓		0.152 ± 0.018	0.157 ± 0.017	0.153 ± 0.014	0.164 ± 0.017	0.145 ± 0.021	0.151 ± 0.014	0.152 ± 0.012	0.161 ± 0.023		
	腎臓		0.649 ± 0.050	0.663 ± 0.058	0.723 ± 0.056	0.880 ± 0.086	0.628 ± 0.057	0.642 ± 0.047	0.712 ± 0.048	0.889 ± 0.093		
	精巣	0.630 ± 0.055	0.616 ± 0.057	0.655 ± 0.053	0.692 ± 0.077	0.596 ± 0.096	0.599 ± 0.066	0.629 ± 0.054	0.667 ± 0.065			
	臓器重量 [Mean ± S.D.]	雌	検査動物数		23	22	23	24	16	21	23	22
			絶対重量	脳 (g)	1.987 ± 0.080	1.989 ± 0.090	1.971 ± 0.079	2.013 ± 0.085	2.005 ± 0.112	2.054 ± 0.070	2.020 ± 0.076	2.064 ± 0.089
				肝臓 (g)	10.430 ± 1.262	10.897 ± 1.070	11.417 ± 1.081	14.005 ± 1.283	12.393 ± 1.378	12.877 ± 1.553	13.556 ± 1.687	16.236 ± 1.879
				腎臓 (g)	2.149 ± 0.203	2.175 ± 0.188	2.338 ± 0.205	2.731 ± 0.326	2.359 ± 0.143	2.460 ± 0.193	2.584 ± 0.292	3.060 ± 0.365
				卵巣 (mg)	96.04 ± 14.90	98.00 ± 16.88	94.25 ± 13.85	97.16 ± 16.30	112.73 ± 15.46	118.79 ± 11.41	112.78 ± 16.32	117.62 ± 16.19
		相対重量 (%)	脳	0.610 ± 0.044	0.616 ± 0.047	0.642 ± 0.056	0.683 ± 0.043	0.578 ± 0.055	0.586 ± 0.043	0.618 ± 0.064	0.676 ± 0.043	
			肝臓	3.183 ± 0.209	3.360 ± 0.213	3.693 ± 0.212	4.736 ± 0.267	3.553 ± 0.292	3.656 ± 0.328	4.111 ± 0.277	5.301 ± 0.486	
腎臓			0.657 ± 0.047	0.672 ± 0.058	0.757 ± 0.065	0.923 ± 0.081	0.679 ± 0.056	0.700 ± 0.059	0.784 ± 0.054	0.999 ± 0.077		
卵巣 (x10 <sup>-3</sup> )			29.33 ± 3.81	30.35 ± 5.65	30.52 ± 4.22	33.04 ± 6.04	32.46 ± 4.72	33.83 ± 3.31	34.35 ± 4.59	38.40 ± 4.67		
検査動物数 (死亡・瀕死)			雄	0	1	0	0	1	0	0	0	
	雌	0	0	0	0	0	0	0	1			
剖検所見 (死亡・瀕死)	雄	鼻腔	周囲皮下織出血	-	1	-	-	-	-	-	-	
	雌	肺	暗赤色化	-	-	-	-	1	-	-	-	
病理組織学的所見 (死亡・瀕死)	雄	腎臓	腫大・腎盂拡張	-	-	-	-	-	-	-	1	
	雌	肺	うっ血・水腫	-	-	-	-	1	-	-	-	
	雌	腎臓	腎盂拡張	-	-	-	-	-	-	-	1	
			腎乳頭壊死	-	-	-	-	-	-	-	1	

/ および / : 統計学的に有意な高値/低値 (それぞれ p < 0.05 および p < 0.01).

表 2. 試験結果の概要 (続き-3)

世代		親動物：F0 仔動物：F1				親動物：F1 仔動物：F2					
投与量 (ppm)		0	100	450	2000	0	100	450	2000		
検査動物数 (計画解剖)	雄	24	23	24	24	22	22	23	24		
	雌	24	24	24	24	23	22	23	23		
剖検所見 (計画解剖)	雄	全臓器				異常は特に認められなかった					
	雌	全臓器				異常は特に認められなかった					
病理組織学的 所見 (計画解剖)	雄	肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0/24	9/23	24/24	24/24	0/22	9/22	23/23	24/24
		腎臓	近位尿細管の拡張	0/24	0/23	1/24	11/24	0/22	0/22	1/23	13/24
			近位尿細管上皮の再生	17/24	17/23	22/24	23/24	14/22	14/22	20/23	24/24
	雌	肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0/24	4/24	21/24	24/24	0/23	7/22	23/23	23/23
		腎臓	近位尿細管の拡張	0/24	0/24	4/24	18/24	0/23	0/22	1/23	17/23
			近位尿細管上皮の再生	7/24	9/24	9/24	15/24	7/23	6/22	8/23	16/23
親動物	剖検所見(D) (未交尾・非妊娠)	雄	生殖器；異常は認められなかった	1/1	1/1	1/1		6/6	1/1		1/1
		雌	生殖器；異常は認められなかった	1/1	1/1	1/1		6/6	1/1		1/1
	病理組織学的 所見(D) (未交尾・非妊娠)	雄	生殖器；異常は認められなかった	1/1	1/1	1/1		6/6	1/1		1/1
		雌	生殖器；異常は認められなかった	1/1	1/1	1/1		6/6	1/1		1/1
ホルモンレベル	雄	検査動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
		テストステロン (ng/mL)		1.47 ± 0.52	2.94 ± 1.76	2.95 ± 1.79	3.65 ± 1.17	3.51 ± 1.26	3.59 ± 1.52	2.98 ± 1.18	2.70 ± 1.36
		FSH (ng/mL)		8.84 ± 1.45	9.99 ± 1.99	8.94 ± 1.28	9.89 ± 0.91	9.16 ± 2.42	9.20 ± 1.11	7.65 ± 0.53	9.19 ± 1.46
		LH (ng/mL)		1.69 ± 0.13	1.73 ± 0.28	1.54 ± 0.29	1.59 ± 0.24	1.78 ± 0.49	1.80 ± 0.50	1.49 ± 0.25	1.60 ± 0.44
	雌	検査動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
		エストラジオール (pg/mL)		69.0 ± 23.0	72.8 ± 13.7	82.8 ± 28.0	96.5 ± 34.6	85.0 ± 26.9	85.7 ± 25.5	93.5 ± 16.7	95.2 ± 49.7
		FSH (ng/mL)		6.51 ± 1.19	6.38 ± 0.92	6.08 ± 1.52	6.94 ± 0.56	5.88 ± 1.03	6.44 ± 0.39	6.32 ± 0.66	5.86 ± 0.82
		LH (ng/mL)		1.86 ± 0.13	1.79 ± 0.39	1.80 ± 0.15	1.83 ± 0.30	1.53 ± 0.38	1.87 ± 0.22	1.98 ± 0.49	1.72 ± 0.17

/ および / : 統計学的に有意な高値/低値 (それぞれ  $p < 0.05$  および  $p < 0.01$ ).

(D) 計画解剖動物のうち未交尾あるいは非妊娠動物の生殖器への変化を示す (異常所見なし動物数/未交尾あるいは非妊娠動物数)

表 2. 試験結果の概要 (続き-4)

世代		親動物：F0				親動物：F1					
投与量 (ppm)		0	100	450	2000	0	100	450	2000		
仔動物	検査腹数	23	22	23	24	16	21	23	23		
	性比 (雄出産仔数 / 総出産仔数)	0.523	0.545	0.514	0.457	0.484	0.526	0.503	0.543		
	生存率 (%)	哺育0日 (出産時生存率)	100	100	98.03	98.01	98.74	97.12	96.99	95.22	
		哺育4日 (4日生存率)	99.14	98.68	99.45	98.73	99.58	98.45	98.91	97.74	
		哺育21日 (離乳率)	99.46	99.43	100	100	100	99.40	100	100	
	外表異常 (匹/腹)	雄	全出生仔				異常は認められなかった				
		雌	臍帯ヘルニア	-	-	-	1/1	-	-	-	-
			痕跡尾	-	-	-	-	1/1	-	-	-
	一般状態 (哺育0-21日) (匹/腹)	雄	咬傷	-	-	-	-	-	-	1/1	
			口唇腫脹	-	-	-	-	-	-	1/1	
雌		腹腔内黒色化	1/1	1/1	-	-	-	-	-		
		臍部腫脹	2/1	-	-	-	-	-	-		
		咬傷	-	-	-	-	-	-	1/1		
体重(g) [Mean ± S.D.]	雄	哺育0日	6.9±0.5	6.9±0.5	7.1±0.6	7.4±0.5	6.8±0.5	7.2±0.6	7.3±0.6	7.4±0.4	
		哺育4日	11.0±1.0	11.0±0.9	11.2±1.4	11.1±1.3	11.2±1.9	11.4±1.4	11.2±1.3	11.3±1.3	
		哺育7日	18.4±1.6	18.5±1.4	18.6±2.0	17.5±1.6	18.7±2.2	18.6±2.1	18.9±1.9	18.3±1.6	
		哺育14日	37.0±2.3	36.8±2.5	36.4±2.2	33.6±2.5	38.4±3.7	38.9±3.7	37.7±3.0	35.9±2.9	
		哺育21日	61.7±3.4	60.7±4.3	61.6±4.4	56.0±3.7	63.5±6.3	65.6±6.3	64.3±5.8	59.1±4.6	
	雌	哺育0日	6.5±0.5	6.6±0.5	6.8±0.6	6.8±0.5	6.6±0.5	6.8±0.5	6.9±0.6	7.0±0.4	
		哺育4日	10.5±1.0	10.4±1.0	10.7±1.2	10.5±1.0	10.7±1.8	10.9±1.4	10.9±1.2	10.7±1.1	
		哺育7日	17.6±1.4	17.4±1.4	17.8±1.6	16.8±1.3	18.0±2.1	18.1±1.8	18.2±1.7	17.0±1.4	
間距離, AGD) (生後4日) [Mean ± S.D.]	雄	AGD (mm)	4.267 ± 0.400	4.182 ± 0.413	4.193 ± 0.433	4.150 ± 0.376	4.149 ± 0.416	4.089 ± 0.415	4.077 ± 0.265	3.968 ± 0.227	
		AGD/BW <sup>-3</sup>	1.911 ± 0.157	1.870 ± 0.172	1.873 ± 0.178	1.865 ± 0.157	1.855 ± 0.119	1.821 ± 0.142	1.817 ± 0.106	1.767 ± 0.067	
間距離, AGD) (生後4日) [Mean ± S.D.]	雌	AGD (mm)	2.177 ± 0.179	2.014 ± 0.188	1.959 ± 0.208	2.055 ± 0.286	1.918 ± 0.152	1.955 ± 0.199	1.967 ± 0.169	1.882 ± 0.133	
		AGD/BW <sup>-3</sup>	0.993 ± 0.086	0.919 ± 0.080	0.886 ± 0.082	0.936 ± 0.125	0.870 ± 0.052	0.879 ± 0.077	0.890 ± 0.082	0.857 ± 0.057	

/ および / : 統計学的に有意な高値/低値 (それぞれ p < 0.05 および p < 0.01).

表 2. 試験結果の概要 (続き-5)

世代			親動物：F0				仔動物：F1				
投与量 (ppm)			0	100	450	2000	0	100	450	2000	
検査腹数			23	22	23	24	16	21	23	22	
发育分化 (生後形態分化) (完成日齢, %)	耳介開展 (耳介開展) (%)	雄	哺育 2 日	31.8±41.2	54.8±39.6	65.3±42.1	75.3±29.6	27.4±37.1	39.0±39.5	55.3±37.2	59.3±41.8
			哺育 3 日	95.0±18.9	94.3±15.4	100±0.0	100±0.0	93.8±15.3	98.1±6.1	99.5±2.6	98.8±4.0
			哺育 4 日	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0
		雌	哺育 2 日	32.1±38.1	57.6±40.3	73.9±35.5	75.2±32.3	28.7±37.1	51.4±37.3	55.8±35.4	61.6±41.5
			哺育 3 日	94.4±21.4	96.1±18.3	100±0.0	100±0.0	94.0±15.3	97.6±10.9	100±0.0	100±0.0
			哺育 4 日	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	99.2±3.6	100±0.0	100±0.0
	切歯萌出(上切歯萌出)(日)		雄	10.9±1.1	10.7±0.8	10.7±0.6	10.4±0.9	10.7±0.7	10.5±0.8	11.0±0.9	10.4±1.0
			雌	10.8±1.0	10.7±0.9	10.6±0.5	10.3±0.8	10.7±0.8	10.4±0.8	10.9±0.9	10.5±0.9
	眼瞼開裂(日)		雄	13.9±0.5	13.7±0.5	13.5±0.7	13.9±0.8	13.8±0.6	13.3±0.8	13.5±0.5	13.6±0.7
			雌	13.7±0.5	13.5±0.7	13.3±0.7	13.7±0.8	13.5±0.7	13.3±0.8	13.3±0.5	13.5±0.7
反射反応 (反射反応性) (生後 19 日) [Mean ± S.D.]	雄	疼痛反応 (%)	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	
		背地走性 (%)	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	
		空中正向反射 (%)	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	
	雌	耳介反射 (%)	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	
		疼痛反応 (%)	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	
		背地走性 (%)	100±0.0	98.9±5.3	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	
		空中正向反射 (%)	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	
		耳介反射 (%)	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	
臓器重量 (生後 21 日) [Mean ± S.D.]	雄	検査動物数		23	22	23	23	16	21	23	22
		絶対重量	脳 (g)	1.489±0.082	1.513±0.056	1.504±0.053	1.515±0.055	1.501±0.061	1.533±0.048	1.520±0.071	1.534±0.057
			脾臓 (g)	0.323±0.076	0.320±0.059	0.329±0.048	0.272±0.053	0.369±0.066	0.377±0.065	0.373±0.076	0.332±0.066
		相対重量 (%)	脳	2.453±0.172	2.506±0.185	2.446±0.157	2.739±0.210	2.391±0.217	2.309±0.204	2.371±0.196	2.582±0.222
	脾臓		0.528±0.100	0.526±0.073	0.532±0.072	0.486±0.068	0.583±0.086	0.565±0.084	0.577±0.089	0.554±0.099	
	雌	検査動物数		23	22	22	24	16	21	23	22
		絶対重量	脳 (g)	1.454±0.058	1.470±0.062	1.461±0.077	1.461±0.050	1.459±0.054	1.496±0.045	1.482±0.062	1.473±0.067
			脾臓 (g)	0.313±0.036	0.317±0.062	0.305±0.046	0.264±0.047	0.344±0.045	0.368±0.061	0.366±0.073	0.312±0.071
相対重量 (%)		脳	2.480±0.125	2.551±0.174	2.502±0.206	2.771±0.173	2.387±0.154	2.389±0.260	2.432±0.184	2.665±0.243	
	脾臓	0.534±0.063	0.549±0.107	0.521±0.060	0.497±0.072	0.561±0.067	0.583±0.074	0.595±0.084	0.555±0.100		
検査腹数			23	22	23	24	16	21	23	22	
剖検所見 (生後 21 日) (匹/腹)	雄	全臓器	異常は特に認められなかった				異常は特に認められなかった				
	雌	全臓器	異常は特に認められなかった				異常は特に認められなかった				

/ および / : 統計学的に有意な高値/低値 (それぞれ p < 0.05 および p < 0.01).