

ラット二世代生殖毒性試験の毒性所見の比較

| 用量 (mg/kg b.w./d) | Nagao et al. 2000 (SDラット二世代生殖毒性試験(強制経口)) | | | Tyl et al. 2004 (SDラット二世代生殖毒性試験(混餌)) | | | | 経済産業省2003、Aso et al. 2005(SDラット二世代生殖毒性試験(強制経口)) | | | | | | |
|-------------------------|--|--|---|--|---|--|---|--|-----------------------------|-------|---|---|---|-------------------------|
| | F0親動物 | F1児動物 | F1親動物 | F0親動物 | F1児動物 | F1親動物 | F2児動物 | F0親動物 | F1児動物 | F1親動物 | F2児動物 | | | |
| 800 | | | | | | | | | | | | | | |
| 700 | | | | 750 | 全身毒性 ↓雌の体重増加量1) (剖検) ↑雌雄の肝臓の絶対及び相対重量 ・雌雄の肝臓の病理組織学的変化2) ↑雄の腎臓の絶対及び相対重量 生殖毒性 ↓卵巣絶対及び相対重量 ↓子宮の絶対及び相対重量 | (出生～離乳前) ↓雄の一腹当たりの出生時AGD ↓雌雄の一腹当たりの出生時体重 ↓生後0～21日の一腹当たりの体重(雌雄合算) ・雌雄の性成熟遅延(陰開口、包皮分離) ・雄の乳頭及び乳輪遺残 (離乳時の剖検) ↓雌雄の体重 ↓雌雄の脾臓絶対及び相対重量 ↓雄の生殖器系の奇形の発生頻度4) (剖検) ↓精巣、精巣上体、精囊の絶対重量 ↓前立腺の絶対及び相対重量 ↓精巣上体の精子数 ↓精子運動性 ・精巣及び精巣上体の病理組織学的変化3) ↑子宮の絶対及び相対重量 | 全身毒性 ↓雌雄の体重増加量(剖検) ↓雌雄の体重 ・雌の肝臓の病理組織学的変化2) 生殖毒性(繁殖能) ↓交尾率 ↓受胎率 ↓一腹当たりの着床数 ↓一腹当たりの生存児数(生後0日) | (出生～離乳前) ↓雄の一腹当たりの出生時AGD ↓生後7～21日の一腹当たりの体重(雌雄合算) ・雄の乳頭及び乳輪の遺残 (離乳時の剖検) ↓雌雄の体重 ↓雌雄の脾臓絶対及び相対重量 ↓精巣絶対及び相対重量 ↑雄の生殖器系の奇形の発生頻度4) | | | | | | |
| 600 | | | | | | | | | | | | | | |
| 500 | 500 | ↓雄の体重増加量 ↓雄の最終体重 ↑雄の肝臓絶対及び相対重量 ↑雄の腎臓絶対及び相対重量 ↓雄の血清中テストステロン、T3、T4濃度 ↑雌の血清中プロラクチン ↓雌の血清中T4濃度 ↓卵巣の絶対及び相対重量 | ↓PND1～4の生存率(腹単位) ↓雌雄の体重(PND14、21、22) ↓雄の出生時AGD ↑雌の出生時AGD ↓精巣の絶対及び相対重量 ↓精巣上体の絶対重量 ↓精巣の精母細胞 ↓雄の血清中FSH濃度 ・包皮分離遅延 | ・雌雄の流涎1) ↓生殖器系(精巣、精巣上体及び腹側前立腺)の絶対重量 ↓雄の血清中テストステロン、LH、T4濃度 ・精細管萎縮(6/10匹)、生殖細胞減少(4/10匹)、精巣の間質浮腫(4/10匹)、精巣上体の精子減少(5/10匹) | 250 | 毒性所見なし | (出生～離乳前) ↓雄の一腹当たりの出生時AGD | 毒性所見なし | (出生～離乳前) ↓雄の一腹当たりの出生時AGD | 400 | ・雌雄の流涎 ↑雌の肝臓絶対及び相対重量 ↓雄の肝臓相対重量 ↑雄の腎臓絶対及び相対重量 ↓精巣上体絶対重量 ・精巣のライディッヒ細胞過形成1) ・精巣上体の管腔内精細胞残屑1) | ↓雄の体重(哺育0日) ↓雌のAGD ↓雄の脾臓絶対及び相対重量 ・包皮分離遅延 | ・雌雄の流涎 ・雄の包皮分離遅延 ↑雌雄の肝臓相対重量 ↓精巣上体絶対重量 ↓精囊絶対重量 ・精巣の矮小 ・精巣の軟化(4/24)1) ・精巣上体の無形成、低形成、及び矮小1) ・精巣の精細管のびまん性萎縮(9/24) ・ライディッヒ細胞過形成 ・精巣上体の管腔内精子減少(3/24)及び管腔内精細胞残屑(1/24) 1) | ↓雄のAGD ↓雄の脾臓絶対及び相対重量 |
| 400 | | | | | | | | | | | | | | |
| 300 | | | | | | | | | | | | | | |
| 200 | | | | | | | | | | | | | | |
| 100 | 100以上 | ・雌雄の流涎1) ↑雌の腎臓絶対及び相対重量 ↑雄の血清中FSH濃度 | ↓雌雄の出生時体重 ↓雌の血清中T3濃度 | ↓雄の最終体重 ↑雄の腎臓相対重量 | | | | | | 200 | ・雌の流涎 ↑雌の肝臓絶対及び相対重量 ↑雌雄の腎臓絶対重量 | ↓雄の体重(哺育0日) ↓雌のAGD | ・雌雄の流涎 ↑雄の肝臓相対重量 ↓精巣上体絶対重量 ・精巣軟化(2/24)1) ・精巣の精細管のびまん性萎縮(3/24) 1) ・精巣上体の管腔内精子減少(2/24)及び管腔内精細胞残屑(3/24) 1) | ↓雄のAGD |
| 90 | | | | | | | | | | | | | | |
| 80 | | | | | | | | | | | | | | |
| 70 | | | | | | | | | | | | | | |
| 60 | | | | | | | | | | | | | | |
| 50 | | | | | | | | | | | | | | |
| 40 | | | | | | | | | | | | | | |
| 30 | | | | | | | | | | | | | | |
| 20 | 20 | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 50 | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 100 | 毒性所見なし | ↓雄の体重(哺育0日) ↓雌のAGD | ・雄の流涎 ・精巣軟化(1/24)1) ・精巣上体の管腔内精子減少(1/24)及び管腔内精細胞残屑(1/24) 1) | ↓雄のAGD |

・F2児動物については生後21日までの毒性所見なし

1) 有意差の記載なし

- 1) 原著にデータは示されていないと記載されている。
- 2) びまん性巨大細胞、巨大核、細胞質グリコーゲンの減少、細胞質エオシン好性の増加、ペルオキシソーム増加を示すエオシン好性顆粒を伴う細胞質顆粒の増加(有意差の記載なし)
- 3) 器官の全体又は一部欠損、精細管の変性及び萎縮、精巣網の拡張、精巣上体の無精液症(有意差の記載なし)
- 4) 精巣上体の全体又は一部欠損、精巣上体のサイズ減少、精巣の欠損、精巣のサイズ減少、精巣の下降不全(F1で25/76匹、32.9%、F2で13/54匹、24%)

1) 有意差の記載なし