

参考資料

BBPの実験動物における影響（一覧表）

試験番号	動物種系統	性別、動物数/群、週齢等	投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日) <飼料中濃度>	NOAEL(N)/LOAEL(L)、投与量 (mg/kg 体重/日) 及び毒性所見	その他の毒性所見及び投与量 (mg/kg 体重/日)	文献
(2) ①	F344 ラット	雄、各群 10 匹、12~13 週齢	14 日間	混餌	0、447、890、1,338、1,542 <0、0.625、1.25、2.5、5.0%>	N：設定できない / L：447 ↑血漿中 LH 濃度	1,338 以上 ↓体重、↓摂餌量、↑肝臓の絶対重量、↓腎臓の絶対重量、↑腎臓の相対重量、↓精巣・精嚢・胸腺の絶対及び相対重量、↓精巣上体・前立腺の絶対重量、↑精細管・精嚢・前立腺の萎縮の重篤度、精巣上体の精子肉芽腫 (sperm granuloma)、精巣上体の管腔上皮の壊死を伴う変性、精巣上体の管腔内の未熟な精子形成細胞、↓骨髄細胞数、↑血漿中 FSH 濃度 1,542 ↓肝臓の絶対重量、↓精巣上体の相対重量、・胸腺皮質のリンパ球融解、精巣上体の委縮、↓血漿中テストステロン濃度	Agarwal et al. 1985
(2) ②	Wistar ラット	雄雌、各群 27~45 匹、4~6 週齢	3 か月	混餌	雄：0、151、381、960 雌：0、171、422、1,069 <2,500~12,000 ppm>	雄 N：151 / L：381 脾臓の組織変化 雌 N：1,069 (最高用量)	雄：960 肝臓の小壊死巣、貧血 (軽微)	Hammond et al. 1987
(2) ③	SD ラット	雌雄、各群 10 匹、4~6 週齢	3 か月	混餌	0、188、375、750、1,125、1,500 <2,500~20,000 ppm>	N：1,500 (最高用量)	なし	Hammond et al. 1987
(2) ④	F344/N ラット	雄、各群 15 匹、6 週齢	26 週間	混餌	0、30、60、180、550、1,650 <0、300、900、2,800、8,300、25,000 ppm>	N：180 / L：550 ↑MCH 及び MCHC、↑肝臓の絶対及び相対重量	1,650 ↓最終体重、↓体重増加量、大球性の反応性貧血 (Ht 及び RBC 減少、網状赤血球数増加、MCV 増加)、↓精巣の絶対及び相対重量、↓精巣上体の絶対重量、精巣の精細管萎縮、精巣の巨細胞の出現、精巣の精子形成低下 (hypospermia)、精巣上体の精液過少 (hypospermia)、精巣上体の尾部の細胞残屑、↓精巣上体尾部の精子数	NTP 1997a
(2) ⑤	ビーグル犬	雌雄、各群 3 頭、成体	3 か月	混餌	雄：0、400、1,000、1,852 雌：0、700、1,270、1,973 <10,000~50,000 ppm>	N / L を設定することは適切ではない	判断不能	Hammond et al. 1987

試験番号	動物種系統	性別、動物数/群、週齢等	投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日) <飼料中濃度>	NOAEL(N)/LOAEL(L)、投与量 (mg/kg 体重/日) 及び毒性所見	その他の毒性所見及び投与量 (mg/kg 体重/日)	文献
(3) ①	B6C3F1 マウス	雌雄、各群 50 匹、4~5 週齢	103 週間	混餌	雄：0、1,029、2,058 雌：0、1,037、2,074 <0、6,000、12,000 ppm>	発がん性 雄 N：2,058 (最高用量) 雌 N：2,074 (最高用量)	なし	NTP (1982)
(3) ②	F344/N ラット	雌雄、各群 50 匹、4 週齢	103 週間	混餌	雄：0、474、948 雌：0、550、1,100 <0、6,000、12,000 ppm>	発がん性 雌 N：550 / L：1,100 ↑単核細胞白血病	雄：死亡例増加のため 29~30 週でと殺	NTP (1982)
(3) ③	F344/N ラット	雄雌、各群 60 匹、6 週齢	2 年間	混餌	雄：0、120、240、500 <0、3,000、6,000、12,000 ppm> 雌：0、300、600、1,200 <0、6,000、12,000、24,000 ppm>	発がん性 雄 N：240 / L：500 ↑膵臓の腺房細胞腫瘍 (腺房細胞腺腫、腺房細胞腺癌) 雌 N：1,200 (最高用量) 一般毒性 雄 N：240 / L：500 ↑皮膚の棘細胞増殖及び角化症 雌 N：設定できない / L：300 ↑慢性腎症、↑腎臓移行上皮過形成	雄：500 ↓体重、↑膵臓の腺房細胞の局所的な過形成 雌：1,200 ↓体重、↑膀胱移行上皮過形成	NTP (1997a)
(4)	SD ラット	雌雄、各群 5~10 匹、4~7 週齢	4~6 週間	混餌	No.1：500、1,000、1,500、2,000、3,000 No.2：500、1,000、1,500、2,000、3,000、4,000 No.3：500、1,500、3,000	神経毒性 雌雄 N：1,500 / L：2,000 歩行中の後肢の硬直 (stiffness) 一般毒性 N：1,000 / L：1,500 雄で精巣萎縮等	なし	Hammond et al. 1987
(4)	CrI:CD (SD) ラット	雄雌、各群 10 匹	6 週間	混餌	500、1,500、3,000	神経毒性 雌雄 N：1,500 / L：3,000 歩行中の一過性の硬直 (stiffness)	なし	Robinson (1991)
(5)	F344 ラット	雌	1 か月及び 12 か月	混餌	<0、0.6、1.2 又は 2.4%>	なし	なし	Monsanto (1994)

試験番号	動物種系統	性別、動物数/群、週齢等	投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日) <飼料中濃度>	NOAEL(N)/LOAEL(L)、投与量 (mg/kg 体重/日) 及び毒性所見	その他の毒性所見及び投与量 (mg/kg 体重/日)	文献
(6) ① 交配	F344/Nラット	雄、各群 15 匹、6 週齢	10 週間	混餌	0、20、200、2,200<0、300、2,800、25,000 ppm>	N の設定は適切ではない / L : 2,200 ↓最終平均体重、↓体重増加量、↓摂餌量、↓精巣、前立腺の絶対及び相対重量、↓精巣上体の絶対重量、↑精巣の精細管萎縮及び巨細胞、↑精巣上体：精子過少症、尾部の慢性炎症、残屑、↓精巣上体の精子数、↑交配成立までの日数、↓交尾率、↓授胎率、軽微な貧血	なし	NTP (1997a)
(6) ② 一世代生殖	Wistarラット	雄、各群 12 匹及び雌、各群 24 匹	交配前：雄 10 週間、雌 2 週間、妊娠期間、哺育期間	混餌	交配前の雄：0、108、206、418 交配前の雌：0、106、217、446 妊娠期間：0、116、235、458 哺育期間：0、252、580、1,078 雌の全投与期間における加重平均：0、165、362、690	親動物 雄 N : 418 (最高用量) 雌 N : 362 / L : 690 ↓妊娠及び哺育期間の体重増加量 親動物の生殖能 N : 690 (最高用量) 児動物 N : 362 / L : 690 ↓PND21 の体重	なし	TNO NaFRI (1993) (NTP-CERHR (2003) による)
(6) ③ 生殖	WUラット	雄雌、各群 10 匹、10-11 週齢	雄：交配前 14 日から 29 日間 雌：交配前 14 日から分娩後 6 日	強制経口	0、250、500、1,000	親動物 N : 500 / L : 1,000 雄：↑精巣変性、↓精巣+精巣上体の絶対重量、↓摂餌量 (投与 0~7 日)、↓体重増加量 (投与 0~29 日) 雌：↓体重増加量 (交配後 0~20 日)、↓摂餌量 (分娩後 0~6 日) 親動物の生殖能 N : 500 / L : 1,000 ↓妊娠動物数、↑着床後胚損失率 児動物 N : 250 / L : 500 ↓PND1 の体重	児動物 1,000 ↓PND 6 の体重、↓PND1 及び 6 の平均生存同腹児数	Piersma et al. 1995

試験番号	動物種系統	性別、動物数/群、週齢等	投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日) <飼料中濃度>	NOAEL(N)/LOAEL(L)、投与量 (mg/kg 体重/日) 及び毒性所見	その他の毒性所見及び投与量 (mg/kg 体重/日)	文献
(6) ④ 二世 代生 殖	Crj:CD (SD) IGSラ ット	雌雄、各群 24匹、F0:5 週齢、F1:3 週齢	雄:交配 前10週 間から約 15週間 雌:交配 前10週 間から約 19週間	強制 経口	0、100、200、400	<p>親動物</p> <p>雄 N:設定できない / L:100</p> <p>F1:流涎、精巣軟化、↓精巣上体の管腔内精子、精巣上体の管腔内精細胞残屑</p> <p>雌 N:100 / L:200</p> <p>F0:流涎、↑肝臓絶対及び相対重量、↑腎臓絶対重量</p> <p>F1:流涎</p> <p>親動物の生殖能</p> <p>N/Lの設定は適切ではない</p> <p>児動物</p> <p>N:設定できない / L:100</p> <p>F1:↓雄の体重(哺育0日)、↑雌のAGD</p> <p>F2:↓雄のAGD</p>	<p>親動物</p> <p>200以上</p> <p>F0雄:↑腎臓絶対重量</p> <p>F1雄:↑肝臓相対重量、↓精巣上体絶対重量、精巣の精細管のびまん性萎縮</p> <p>400</p> <p>F0:↑雄の肝臓相対重量、↑雌雄の腎臓相対重量、↓精巣上体絶対重量、精巣のライディッチ細胞過形成、精巣上体の管腔内精細胞残屑</p> <p>F1:↑雌の肝臓相対重量、↓精囊絶対重量、精巣の矮小、精巣上体の無形成・低形成・矮小、ライディッチ細胞過形成</p> <p>400</p> <p>F1:↓雄の脾臓絶対及び相対重量、雄の包皮分離遅延</p> <p>F2:↓雄の脾臓絶対及び相対重量</p>	<p>経済産業省</p> <p>2003、</p> <p>Aso et al. 2005</p>

試験番号	動物種系統	性別、動物数/群、週齢等	投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日) <飼料中濃度>	NOAEL(N)/LOAEL(L)、投与量 (mg/kg 体重/日) 及び毒性所見	その他の毒性所見及び投与量 (mg/kg 体重/日)	文献
(6) ⑤ 二世 代生 殖	Crij: CD (SD) IGSラ ット	雌雄、各群 25匹、雄:6 週齢、雌:13 週齢	F0 雄: 交配前 12週間 から23 週齢、 F0 雌: 交配前2 週間から 分娩後 22日、 F1 動物: 離乳 (生後 22日)か ら雄は 18週齢、 雌はF2 の分娩後 22日まで	強制 経口	0、20、100、500	親動物 N:20/L:100 F0:雌雄の流涎、↑雌の腎臓絶対及び相対重量、↑雄の血清中FSH濃度 F1:↓雄の最終体重、↑雄の腎臓相対重量 親動物の生殖能 N:500(最高用量) 児動物 N:20/L:100 F1:↓雌雄の出生時体重、↓雌の血清中T ₃ 濃度	親動物 500 F0:↓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・T ₃ ・T ₄ 濃度、↑雌の血清中プロラクチン、↓雌の血清中T ₄ 濃度、↓卵巣の絶対及び相対重量 F1:雌雄の流涎、↓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・T ₄ 濃度、精細管萎縮、↓生殖細胞、精巣の間質浮腫、↓精巣上体の精子 児動物 500 F1:↓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 F2 児動物については PND21 までの毒性所見なし	Nagao et al. 2000

試験番号	動物種系統	性別、動物数/群、週齢等	投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日) <飼料中濃度>	NOAEL(N)/LOAEL(L)、投与量 (mg/kg 体重/日) 及び毒性所見	その他の毒性所見及び投与量 (mg/kg 体重/日)	文献
(6) ⑥ 二世 代生 殖	CD® (SD) ラット	雌雄、各群 30匹、7週齢	F0は交配前10週間から雌は哺育期間終了後、雄は児動物の出生後まで、 F1は離乳から雌は哺育期間終了後、雄は児動物の出生後まで	混餌	0、50、250、750<0、750、3,750、11,250 ppm>	<p>親動物</p> <p>N : 250 / L : 750</p> <p>F0 : ↓雌の体重増加量、↑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、↑雄の腎臓の絶対及び相対重量、↓卵巣絶対及び相対重量、↓子宮の絶対及び相対重量</p> <p>F1 : ↓雌雄の体重増加量、↓雌雄の体重、雌の肝臓の病理組織学的変化、↓精巣の絶対重量、↓精巣上体の絶対重量、↓精嚢の絶対重量、↓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、↑子宮の絶対及び相対重量</p> <p>親動物の生殖能</p> <p>N : 250 / L : 750</p> <p>F1 : ↓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)</p> <p>児動物</p> <p>雄 N : 50 / L : 250</p> <p>F1 及び F2 : ↓雄の一腹当たりの出生時 AGD</p> <p>雌 N : 250 / L : 750</p> <p>F1 : ↓一腹当たりの出生時体重、膣開口遅延、↓離乳時の体重、↓離乳時の脾臓絶対及び相対重量</p> <p>F2 : ↓離乳時の体重、↓離乳時の脾臓絶対及び相対重量</p>	<p>児動物</p> <p>750</p> <p>F1 雄 : ↓一腹当たりの出生時 AGD、↓一腹当たりの出生時体重、↓PND0~21日の一腹当たりの体重 (雌雄合算)、包皮分離遅延、乳頭及び乳輪遺残、↓離乳時の体重、↓離乳時の脾臓絶対及び相対重量、↓精巣絶対及び相対重量、↓精巣上体絶対重量、↑生殖器系の奇形の発生頻度</p> <p>F2 雄 : ↓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)、乳頭及び乳輪の遺残、↓離乳時の体重、↓離乳時の脾臓絶対及び相対重量、↓離乳時の精巣絶対及び相対重量、↑生殖器系の奇形の発生頻度</p>	Tyl et al. 2004

試験番号	動物種系統	性別、動物数/群、週齢等	投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日) <飼料中濃度>	NOAEL(N)/LOAEL(L)、投与量 (mg/kg 体重/日) 及び毒性所見	その他の毒性所見及び投与量 (mg/kg 体重/日)	文献
(6) ⑦ 発生	CD-1 マウス	妊娠雌、各群 30 匹	GD6~15	混餌	0、182、910、2,330<0、0.1、0.5、1.25%>	母動物 N : 182 / L : 910 ↓ 体重増加量 児動物(GD17) N : 182 / L : 910 ↑ 一腹当たりの後期胎児死亡、↑ 一腹当たりの非生存性着床率、↓ 一腹当たりの生存胎児数、↑ 一腹当たりの奇形胎児、↑ 奇形胎児を伴う腹数	母動物 2,330 ↓ 補正した体重増加量 児動物(GD17) 2,330 ↑ 一腹当たりの胚吸収、↑ 胚吸収を伴う腹数、↑ 一腹当たりの非生存性着床率、↑ 非生存性着床を伴う腹数、↓ 胎児体重、↑ 一腹当たりの変異を伴う胎児	Price et al.1990 (NTP-CERHR (2003) による)
(6) ⑧ 発生	CD (SD) ラット	妊娠雌、各群 30 匹	GD6~15	混餌	0、420、1,100、1,640<0、0.5、1.25、2.0%>	母動物 N : 420 / L : 1,100 ↓ 体重増加量 児動物(GD20) N : 420 / L : 1,100 一腹当たりの変異を有する胎児	母動物 1,640 ↓ 補正した体重増加量、運動失調、歩行異常 児動物(GD20) 1,640 ↓ 胎児体重、↓ 一腹当たりの生存胎児数、↑ 一腹当たりの胚吸収、↑ 胚吸収を伴う腹数、↑ 奇形胎児、↑ 奇形を伴う腹数	Field et al.1989 (NTP-CERHR (2003) による)
(6) ⑨ 発生	Wistar ラット	妊娠雌、各群 13~17 匹	GD0~20	混餌	0、185、375、654、974<0、0.25、0.5、1.0、2.0%>	母動物 N : 375 / L : 654 ↓ 体重増加量、↓ 補正した体重増加量、↓ 摂餌量 児動物(GD20) N : 185 / L : 375 ↓ 一腹当たりの生存胎児数	児動物(GD20) 654 ↓ 雌雄の胎児体重 974 ↑ 一腹当たりの着床後胚損失率、↑ 一腹当たりの総胚損失率	Ema et al. 1990

試験番号	動物種系統	性別、動物数/群、週齢等	投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日) <飼料中濃度>	NOAEL(N)/LOAEL(L)、投与量 (mg/kg 体重/日) 及び毒性所見	その他の毒性所見及び投与量 (mg/kg 体重/日)	文献
(6) ⑩ 発生	Wistar ラット	妊娠雌、各群 10匹	GD7～ 15	強制 経口	0、500、750、1,000	母動物 N：設定できない / L：500 ↓摂餌量 児動物(GD20) N：500 / L：750 ↑一腹当たりの胚吸収及び胎児死亡、↑一腹 当たりの着床後胚損失率、↑完全な胚吸収、 ↓一腹当たりの生存胎児数、↓雌雄の胎児体 重、↑口蓋裂、↑胸骨分節の癒合、↑腎盂拡張	母動物 750 ↓体重増加量 1,000 ↑死亡、↓体重増加量、↓補正した体重増加量、↓摂 餌量	Ema et al. 1992a
(6) ⑪ 発生	Wistar ラット	妊娠雌、各群 16匹	GD15～ 17	強制 経口	0、250、500、1,000	母動物 N：250 / L：500 ↓体重増加量、↓摂餌量 児動物(GD21) N：250 / L：500 ↑精巣下降不全の雄胎児数、↓雄の AGD、↓ 体重の立方根で除した雄の AGD、↑膀胱頸 部・精巣間距離	児動物(GD21) 1,000 ↓一腹当たりの生存胎児数、↓雌雄の胎児体重	Ema and Miyaw aki 2002
(6) ⑫ 発生	Wistar ラット	妊娠雌、各群 11～13匹	GD7～9	強制 経口	0、750、1,000、1,250	N：設定できない / L：750 ↑一腹当たりの着床後胚損失率、↓一腹当 たりの生存胎児数、↓胎児体重 (1,250 mg/kg 体重/日投与群では生存胎児なし)、↑奇形 発生率	なし	Ema et al. 1995b
			GD10～ 12	強制 経口	0、750、1,000、1,250	N：設定できない / L：750 ↑一腹当たりの着床後胚損失率	なし	
			GD13～ 15	強制 経口	0、750、1,000、1,250	N：設定できない / L：750 ↑一腹当たりの着床後胚損失率、↓一腹当 たりの生存胎児数、↑奇形発生率	なし	

試験番号	動物種系統	性別、動物数/群、週齢等	投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日) <飼料中濃度>	NOAEL(N)/LOAEL(L)、投与量 (mg/kg 体重/日) 及び毒性所見	その他の毒性所見及び投与量 (mg/kg 体重/日)	文献
(6) ⑬ 発生	OF1 マウス	妊娠雌、各群 15~20 匹	GD8	単回経口	0、280、560、1,120、1,690 <0、0.9、1.8、3.6、5.4 mmol/kg>	母動物 N : 560 / L : 1,120 ↓ 体重増加量 (GD9~GD18) 児動物(GD18) N : 280 / L : 560 ↑ 一腹当たりの着床後胚損失率、↑ 一腹当たりの胚吸収率、↑ 奇形胎児数及び奇形胎児発生率、↑ 神経管閉鎖不全(exencephaly)	母動物 1,690 ↑ 死亡数 児動物(GD18) 1,120 以上 ↓ 一腹当たりの生存胎児数、↑ 肛門閉鎖及び尾部欠損又は尾部退化 1,690 ↓ 一腹当たりの平均胎児体重	Saillenfait et al. 2003
	SD ラット	妊娠雌、各群 7~9 匹	GD10	単回経口	0、560、1,120、1,690 <0、1.8、3.6、5.4 mmol/kg>	母動物 N / L の設定は適切ではない 児動物(GD21) N : 560 / L : 1,120 ↑ 奇形胎児数及び奇形胎児発生率	なし	
(6) ⑮ 発生	New Zealand white ウサギ	妊娠雌、各群 17 匹	GD6~18	経口	0、3.0、10	母動物及び児動物(GD29)なし	なし	Monsanto (1978) (NTP-CERHR (2003) による)

試験番号 III. 安全性に係る知見の概要 2. 実験動物等における影響 (2) 亜急性毒性試験、(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験、(4) 神経系への影響、(5) 免疫系への影響、(6) 内分泌系及び生殖・発生への影響、丸囲み数字は試験番号。↑/↓ : 増加・上昇 / 減少・低下・短縮

略号 LH : 黄体形成ホルモン、FSH : 卵胞刺激ホルモン、T₃ : トリヨードチロニン、T₄ : チロキシン、MCH : 平均赤血球ヘモグロビン、MCHC : 平均赤血球ヘモグロビン濃度、Ht : ヘマトクリット、RBC : 赤血球、MCV : 平均赤血球容積、AGD : 肛門生殖突起間距離、PND○ : 生後○日、GD○ : 妊娠○日

