

ラット二世代生殖毒性試験の毒性所見の比較

| 用量<br>(mg/kg<br>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                     |  |   |  |   |       |   |   |   |  |       |   |   |  |                         |  |
| 600                     |  |   |  |   |       |   |   |   |  |       |   |   |  |                         |  |
| 500                     | 500                                      | ↓雄の体重増加量<br>↓雄の最終体重<br>↑雄の肝臓絶対及び相対重量<br>↑雄の腎臓絶対及び相対重量 | ↓PND1~4の生存率(腹単位)<br>↓雌雄の体重(PND14、21、22)<br>↓雄の出生時AGD<br>↑雌の出生時AGD<br>↓雄の血清中テストステロン、T3、T4濃度<br>↑雌の血清中プロラクチン<br>↓雌の血清中T4濃度<br>↓卵巣の絶対及び相対重量 | ↓雌雄の流涎1)<br>↓生殖器系(精巣、精巣上体及び腹側前立腺)の絶対重量<br>↓雄の血清中テストステロン、LH、T4濃度<br>↓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)<br>↓包皮分離遅延 | 750   | 全身毒性<br>↓雌の体重増加量1)<br>(剖検)<br>↑雌雄の肝臓の絶対及び相対重量<br>・雌雄の肝臓の病理組織学的変化2)<br>↑雄の腎臓の絶対及び相対重量<br>生殖毒性<br>↓卵巣絶対及び相対重量<br>↓子宮の絶対及び相対重量 | (出生~離乳前)<br>↓雄の一腹当たりの出生時AGD<br>↓雌雄の一腹当たりの出生時体重<br>↓生後0~21日の一腹当たりの体重(雌雄合算)<br>・雌雄の性成熟遅延(陰開口、包皮分離)<br>・雄の乳頭及び乳輪遺残<br>(離乳時の剖検)<br>↓雌雄の体重<br>↓雌雄の脾臓絶対及び相対重量<br>↓精巣絶対及び相対重量<br>↓雄の生殖器系の奇形の発生頻度4) | 全身毒性<br>↓雌雄の体重増加量(剖検)<br>↓雌雄の体重<br>・雌の肝臓の病理組織学的変化2)<br>生殖毒性(繁殖能)<br>↓交尾率<br>↓受胎率<br>↓一腹当たりの着床数<br>↓一腹当たりの生存児数(生後0日)<br>(剖検)<br>↓精巣、精巣上体、精囊の絶対重量<br>↓前立腺の絶対及び相対重量<br>↓精巣上体の精子数<br>↓精子運動性<br>・精巣及び精巣上体の病理組織学的変化3)<br>↓子宮の絶対及び相対重量 | (出生~離乳前)<br>↓雄の一腹当たりの出生時AGD<br>↓生後7~21日の一腹当たりの体重(雌雄合算)<br>・雄の乳頭及び乳輪の遺残<br>(離乳時の剖検)<br>↓雌雄の体重<br>↓雌雄の脾臓絶対及び相対重量<br>↓精巣絶対及び相対重量<br>↑雄の生殖器系の奇形の発生頻度4) | 400   | ・雌雄の流涎<br>↑雌の肝臓絶対及び相対重量<br>↓雄の肝臓相対重量<br>↑雄の腎臓絶対及び相対重量<br>↓精巣上体絶対重量<br>・精巣のライディッヒ細胞過形成1)<br>・精巣上体の管腔内精細胞残屑1) | ↓雄の体重(哺育0日)<br>↓雌のAGD<br>↓雄の脾臓絶対及び相対重量<br>・包皮分離遅延 | ・雌雄の流涎<br>・雄の包皮分離遅延<br>↑雄の肝臓相対重量<br>↓精巣上体絶対重量<br>↓精囊絶対重量<br>・精巣の矮小<br>・精巣の軟化(4/24)1)<br>・精巣上体の無形成、低形成、及び矮小1)<br>・精巣の精細管のびまん性萎縮(9/24)<br>・ライディッヒ細胞過形成<br>・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<br>↓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)<br>↑雌の腎臓絶対及び相対重量<br>↑雄の血清中FSH濃度              | ↓雌雄の出生時体重<br>↓雌の血清中T3濃度  | ↓雄の最終体重<br>↑雄の腎臓相対重量  | 250   | 毒性所見なし  | (出生~離乳前)<br>↓雄の一腹当たりの出生時AGD   | 毒性所見なし  | (出生~離乳前)<br>↓雄の一腹当たりの出生時AGD  | 200   | ・雌の流涎<br>↑雌の肝臓絶対及び相対重量<br>↑雌雄の腎臓絶対重量  | ↓雄の体重(哺育0日)<br>↓雌のAGD                             | ・雌雄の流涎<br>↑雄の肝臓相対重量<br>↓精巣上体絶対重量<br>・精巣軟化(2/24)1)<br>・精巣の精細管のびまん性萎縮(3/24) 1)<br>・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)<br>↓雌のAGD                             | ・雄の流涎<br>・精巣軟化(1/24)1)<br>・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、ペルオキシゾ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%)