

DEHPの毒性試験に関する文献の整理結果:小グループによる(評価書記載順)

評価書案	検討番号	毒性試験分類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	用量 (mg/kg体重/日) <混餌中濃度>	投与方法	本調査会(案)			著者または国際機関等		文献	小グループ検討結果	TDI設定のためのNOAEL/LOAELの選択において、検討が必要だと考えられるポイント(案)	事前コメント欄
									根拠としたエンドポイント	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)				
(2)×	1	亜急性性	ラット	SD	①雌雄8 ②雌雄12 ③雌雄15	4日間:①16-20日 ②36-40日 ③56-60日	①0、500 ②0、750 ③0、750	強制 経口	<参考> ①・②血漿中副腎皮質刺激ホルモン及 びコルチコステロン濃度増加(投与群)	/	/	/	/	Spornsilc hai et al. 2007	×		
(2)①	2	亜急性性	ラット	SD		7日間	0、2.5、5、25 <0、50、100、500 mg/kg>	混餌	肝ペルオキシソーム増殖	/	/	2.5 [著、 W:TDI]	5 [著、W]	Morton 1979	△	●古い試験であり、TDI設定の根拠とはしないと考えるとよい。	●田中委員:古い試験であり、試験設計(性別、動物数不明)も不明なため、TDI設定の根拠としなくて良い。
(2)②	3	亜急性性/生殖	ラット	SD	①②雌10	①2週間、 ②4週間	0、300、1,000、3,000 mg/kg(単位は原著記載のまま)	経口	①・②肝細胞肥大、②肝重量増加、肝臓肥大、近位尿管の好酸性変化(卵巣毒性は(6)⑧に記載)	—	300 mg/kg	—	—	Takai et al. 2009	○		
(2)③	4	亜急性性	ラット	SD	雌雄10	13週間	雄: 0、0.4、3.7、37.6、375.2 雌: 0、0.4、4.2、42.2、419.3 <0、5、50、500、5,000 ppm>	混餌	肝重量増加、肝肥大、肝ペルオキシソーム増殖、腎重量増加、赤血球数・ヘモグロビンの減少(精巣毒性は(6)⑩に記載)	37.6	375	37.6 [T、 U(腎)]	375 [T]	Poon et al. 1997	◎		
(2)④	5	亜急性性	ラット	Wistar	雌雄4	3日~9カ月間 (3、7、14、28日、9カ月)	0、50、200、1,000	混餌	肝重量増加、肝ペルオキシソーム増殖	—	50	—	50 [T、U]	Mitchell et al. 1985	○		
(2)⑤	32	生殖/発生	ラット	①SD、 LE	①雄10	①22~56-58、98日齢(34-36、76日間)	①0、10、100、300、900	強制 経口	<参考> LEラットで肝重量増加(10-) (生殖への影響は(6)⑩に記載)	肝臓影響については、肝重量以外の指標をみていないため、設定できない(P)	肝臓影響については、肝重量以外の指標をみていないため、設定できない(P)	—	—	Noriega et al. 2009	◎※	●10 mg/kg体重/日から肝重量が増加しているが、この変化の毒性的意義をどのように考えるのか。非発がん影響のLOAEL=10と考えるとよい。	(6)⑩のコメント欄参照
(2)⑤	6	亜急性性	カニクイザル		2歳未満の雄4	14日間	0、500	強制 経口	<参考> 肝・腎・精巣、血液・生化学検査結果に影響なし	/	/	500 [T]	—	Pugh et al. 2000	△		
(2)⑤	7	亜急性性	マーマセット		雌雄4	13週間	0、100、500、2,500	強制 経口	<参考> 肝・腎・膵臓・精巣・卵巣、血液・生化学検査結果に影響なし	/	/	2,500	—	Kurata et al. 1998	△		
(3)×	10	慢性/発がん性	ラット	Sherman	雌雄32	2年間	0、20、60、190~200 <0、0.04、0.13、0.4%>	混餌	<参考> 肝重量増加(190-)	/	/	60 [T]	190 [T]	Carpenter et al. 1953	×		
(3)×	11	慢性/発がん性	ラット	SD	雄、 数不明	102週間	0、14、140、1,400 <0、0.02、0.2、2%>	混餌	<参考> 肝ペルオキシソーム増加(140-)	/	/	—	140 [T]	Ganning et al. 1991	×		
(3)×	15	慢性/発がん性	モルモット		雌雄22-24	1年間	0、19、64 <0、0.04、0.13%>	混餌	<参考> 雌の肝重量増加(19-)	/	/	—	19 [EP:経口 RfD]	Carpenter et al. 1953	×		
(3)①	9	慢性/発がん性	マウス	B6C3 F1	雌雄60-70	104週間	雄: 0、19.2、98.5、292.2、 1,266.1 雌: 0、23.8、116.8、354.2、 1,458.2 <0、100、500、1,500、6,000 ppm>	混餌	●発がん: 背景データと比べて有意な雄の肝腫瘍増加(292.2-) ●非発がん(肝・腎): 雄の肝重量増加(絶対重量は98.5-、 相対重量は292.2-有意)、腎重量減少(絶対重量は292.2-、相対重量は98.5-有意) (精巣毒性は(6)①に記載)	●発がん: 98.5 ●非発がん: 19.2	●発がん: 292.2 ●非発がん: 98.5	●発がん: 雄98 [U]、 NOEL19.2 (肝腫瘍とペルオキシソーム増殖)[著] ●非発がん: 雄19.2(肝)[U]、 98.5-116.8 [著]、 117 [T]	●発がん: 雄292・雌354 [T]、 雌292 [U] ●非発がん: 292(肝)・ 354(腎)[T]	David et al. 1999; David et al. 2000b [[U] 参照: Moore (1997)]	◎	●浜瀬委員:500ppm(98.5-)以上で肝臓、腎臓、精巣の重量変化が有意に認められていることより、非発がん影響のNOAELは100ppm(19.2mg/kg)となるのでは?(高用量でも認められている重量変化の端っこが500ppm付近で検出できるかどうかの境目であるような弱い変化ですが、(用量依存性の連続性を重視して)安全側に採用した)	

評価書案	検討番号	毒性試験分類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	用量 (mg/kg体重/日) <混餌中濃度>	投与方法	本調査会(案)			著者または国際機関等		文献	小グループ検討結果	TDI設定のためのNOAEL/LOAELの選択において、検討が必要だと考えられるポイント(案)	事前コメント欄
									根拠としたエンドポイント	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)				
(3)②	12	慢性/発がん性	ラット	F344	雌雄50	103週間	雄:0, 322, 674 雌:0, 394, 774 <0, 6,000, 12,000 ppm>	混餌		—	●発がん: 394 ●非発がん (肝): 322	—	●発がん: 322 [T]、 320[U] ●非発がん: 322(肝)[T]	Kluwe et al. 1982; NTP 1982	○		
(3)②	8	慢性/発がん性	マウス	B6C3F1	雌雄50	103週間	雄:0, 672, 1,325 雌:0, 799, 1,821 <0, 3,000, 6,000 ppm>	混餌	<参考> 肝細胞癌+肝細胞腺腫の発生率増加(雄672-, 雌799-), 雄の腎臓慢性炎症増加(1,325), 精細管変性増加(1,325)	/	/	●発がん: 672 [T]、 670 [U] ●非発がん: 672(腎) [T]、 672(精) [T]	●非発がん: 1,325(腎) [T]、 1,325(精) [T]	Kluwe et al. 1982; NTP 1982	△		
(3)③	13	慢性/発がん性	ラット	F344	雌雄50-80	104週間	雄: 0, 5.8, 28.9, 146.6, 789 雌: 0, 7.3, 36.1, 181.7, 938.5 <0, 100, 500, 2,500, 12,500 ppm>	混餌	●発がん:肝腫瘍増加 ●非発がん(肝・腎): 肝重量増加、肝海綿状変性増加(雄146.6-, 雌181.7-), 腎重量増加(雄146.6-) (精巢毒性は(6)④に記載)	●発がん: 28.9 ●非発がん (肝・腎):28.9	●発がん: 146.6 ●非発がん (肝・腎): 146.6	●発がん: 28.9-36.1 [著]、 雄29 [U] ●非発がん (肝・腎): 36[T]、 雄28.9-雌36.1 [U]	●発がん: 雄147 [U] ●非発がん (肝・腎): 147[T, U]	David et al. 1999; David et al. 2000a [U] 参照: Moore (1996)	◎		
(3)④	14	慢性/発がん性	ラット	SD	雄60-180	生涯(最大159週間)	0, 30, 95, 300	混餌	発がん:肝・精巢腫瘍増加	95	300	95 [著]	Voss et al. 2005	○			
(4)	16	単回/14日間	ラット	F344	雌8	①単回 ②14日間反復	①単回:0, 150, 500, 1,500, 5,000 mg/kg体重/回 ②反復:0, 50, 150, 500, 1,500	強制経口	<参考> 神経毒性(機能観察総合評価(FOB)、自発運動測定で影響なし)	/	/		Moser et al. 1995	△			
(4)①	21	生殖/発生	マウス	ICR	雌4~7	妊娠8~17日及び分娩後3~7日	0, 1	経口	<参考> 2~6週齢の雄出生児における中脳ドーパミン作動性神経核のチロシンヒドロキシラーゼ、Fosの免疫組織学活性の変化、体重の減少(投与群)	(P)	(P)		Tanida et al. 2009; (参考) Ghisari & Bonefeld-Jorgensen, 2009	P	●対照群と投与群の2群構成であるが、今回の評価においてこの試験をどのように取り扱うか。雄児の中脳ドーパミン作動性ニューロンおよび体重への影響をどのように考えるか。 ●田中委員:2群構成であり、NOAEL, LOAELは判断できない。雄出生児の変化であるが、生殖発生毒性の評価の指標としては不足と考える。 ●那須委員:0と1mg/kg doseであるので、NOAELやLOAELを算出するのは適切でない ●井口委員:免疫組織学的な変化だけでは弱いと思う。 ●広瀬委員:脳内の酵素蛋白レベルの変化について、一般的なEDによる影響と関連して考察されているだけで、(他の報告も含めて)行動異常等が観察される投与量とリンクしているものではないと考えられるので、この現象だけでNOAELの根拠とする意義は小さいと思われる。		
(4)②	23	生殖/発生	マウス	ICR(CD-1)	雄雌10	交配前4週~F19週齢まで	F0平均用量 雄:0, 15.59, 46.53, 142.08 雌:0, 19.86, 56.23, 168.17 <0, 0.01, 0.03, 0.09%>	混餌	F1の行動発達指標にわずかな影響[平日起き直り抑制(4日齢雌:19.86, 56.23, 7日齢雄:142.08)] 同腹児数、性比に影響なし	—	19.86		Tanaka 2002	◎			
(4)②	24	生殖/発生	マウス	ICR(CD-1)	雄雌10(cross-mating)	交配前4週~F19週齢まで	0, 42~171 (0, 0.03%)	混餌	生殖影響(同腹児数、F1の体重や性比の変化等)なし、行動発達指標に影響なし	42~171	—		Tanaka 2005	◎			

評価書案	検討番号	毒性試験分類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	用量 (mg/kg体重/日) <混餌中濃度>	投与方法	本調査会(案)			著者または国際機関等		文献	小グループ検討結果	TDI設定のためのNOAEL/LOAELの選択において、検討が必要だと考えられるポイント(案)	事前コメント欄
									根拠としたエンドポイント	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)				
(5)	56	二世代生殖発生	ラット	Wistar	雌雄25	F0交配73日以上前から離乳まで	0、113、340、1,088 <0、1,000、3,000、9,000 ppm>	混餌	<参考> F1 脾臓重量減少(113-)	原着入手不可で詳細が確認できないため、設定できない(P)	原着入手不可で詳細が確認できないため、設定できない(P)		113 [U]	Schilling et al. 2001	P		
(6) ×	53	生殖/発生	ラット	SD	雌	①5日間(分娩後2~6日、6~10日、14~18日) ②3日間(分娩後15~17日)	①・②0、2,000	強制経口	<参考> 母動物: 体重低下、肝相対重量増加、ペルオキシソーム酵素活性上昇、乳腺重量低下、乳汁組成変化、乳汁中にDEHP・MEHP検出、血漿中にMEHP検出 児動物: 体重低下、ペルオキシソーム酵素活性上昇	/	/			Dostal et al. 1987	△		
(6) ×	54	生殖/発生	ラット		雌5	分娩後1~21日	0、2,000	強制経口	<参考> 乳児の体重減少、肝臓絶対重量の減少、肝臓でのDEHP検出	/	/			Parmar et al. 1985	△		
(6) ×	55	生殖/発生	ラット	アルビノ	雌4	分娩後1~21日	0、2,000	経口	<参考> 雄児について、31、61日齢での精巢のγ-GTP等の活性影響、91日齢での精巢上体の精子数減少(2000)	/	/			Tandon et al. 1990	△		
(6) ①	9	慢性/発がん性	マウス	B6C3F2	雌雄60-71	104週間	雄: 0、19.2、98.5、292.2、1,266.1 雌: 0、23.8、116.8、354.2、1,458.2 <0、100、500、1,500、6,000 ppm>	混餌	精巣絶対・相対重量減少、精巣の精子減少、精巣上体の精子の未成熟・形態異常 (精巣以外への影響は(3)①に記載)	98.5	292.2	98.5 [T、著、U]	292 [T]	David et al. 1999; David et al. 2000b [[U] 参照: Moore (1999)]	◎		
(6) ②	17	生殖/発生	マウス	ICR (CD-1)	雌雄20、対照群は雌雄40	交配前7日間、引き続き98日間	0、14、140、420 <0、0.01、0.1、0.3%>	混餌	妊娠率、生存児数、生児出生率の低下	14	140	14 [T; MRL、厚; TDI]、 20 (児) [U] 600 (母) [U]	140 [T]、 144 [厚]	Lamb et al. 1987	◎	●とくに発達毒性(胚吸収、胎児及び新生児の生存率低下や体重低下等)についてもNOAELを選択するとしたら、既存のTDIの根拠としたこの試験が適切か。 ●田中委員: 古い試験であるが、生殖発生毒性を総合的に評価しており、NOAEL設定の根拠として妥当と考える。NOAEL=14は妥当。 ●井口委員: 使えると思う。 ●広瀬委員: 投与設定異なっているだけで、系統は違うものの、ほぼ同じ投与量で同等レベルの影響が観察されているので、NOAEL設定という意味では、両試験は同等に扱っても良いと思う。	
(6) ②	追加	発生	マウス	Sv/129	雌雄14-22	交配4週間前~妊娠18日または分娩後2日の屠殺まで	0、10~12、55~64、119~145 <0、0.01、0.05、0.1%>	混餌	2日齢の生産児数減少(0.05%-) <参考> 母体の血中トリグリセリド低下、肝トリグリセリド上昇(0.1%)	10~12	55~64	10~12 [那須先生]	55~64 [那須先生]	Hayashi et al. 2011 Toxicology	追加	●とくに発達毒性(胚吸収、胎児及び新生児の生存率低下や体重低下等)についてもNOAELを選択するとしたら、Lamb et al. 1987よりこちらの方が適切か。 ●田中委員: 最新の知見であり、再現性もあることから、取り上げるべき試験と考える。NOAEL=10~12は妥当。 ●那須委員: Lamb et al 1987と同じ実験方法を用い、PPARαに関連して、出生児数の減少が観察されることを報告した。メカニズムが判明したのは初めて。NOAEL算出に利用しているのは、あくまでも野生型マウスの結果で、ノックアウト、hPPARαマウスはメカニズムの点においてのみ使用。Lambとそう変わらないNOAEL。この実験は3回行って、同様の結果が得られ、Lambらと同様の結果も得られている。メカニズムもある程度解明されている。私としてはこちらを使用したい。 ●井口委員: より低い値を示しているため、こちらの方が適切と思う。 ●広瀬委員: 上のセル参照	
(6) ③	18	生殖/発生	マウス	ICR (CD-1)	雌24-30	妊娠0~17日	0、44、91、191、292 <0、0.025、0.05、0.10、0.15%>	混餌	発生毒性: 胎児外表異常増加(91-) 母動物の体重減少(191-)	44	91	44 [著、U(児)、T、厚]	91 [T、厚]	Tyl et al. 1988	◎		
(6) (3)	19	生殖/発生	マウス	ICR	雌	妊娠0~18日	0、70、190、400、830、2,200 <0、0.05、0.1、0.2、0.4、1.0%>	混餌	<参考> 胎児死亡率増加(190-)	/	/	70 [著]、83 [T]	170 [T]	Shiota et al. 1980	△		

評価書案	検討番号	毒性試験分類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	用量 (mg/kg体重/日) <混餌中濃度>	投与方法	本調査会(案)			著者または国際機関等		文献	小グループ検討結果	TDI設定のためのNOAEL/LOAELの選択において、検討が必要だと考えられるポイント(案)	事前コメント欄
									根拠としたエンドポイント	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)				
(6)④	25	二世代生殖発生	マウス	ICR(CD-1)	雌28-29	F0妊娠0~17日(F2出生まで観察)	0, 19, 48, 95 (0, 0.01, 0.025, 0.05%)	混餌	●F ₀ の出生前死亡率及び生後1~4日の死亡率の増加 ●母動物(F ₀)の毒性(分娩後4~7日の体重増加抑制傾向)	48 48(母)	95 95(母)	48 [著、T] 48(母) [著]	95 [T]	Price et al. 1988; NTP	◎		
(6)⑤	20	生殖/発生	マウス	C57BL/6	雌10	妊娠12~17日	0, 100, 200, 500	強制経口	胎齢19日の雄児のAGD短縮、尿道下裂増加	—	100			Liu et al. 2008	○		
(6)⑥	26	単回	ラット	SD	雄5	3日齢単回	①0, 20, 100, 200, 500 mg/kg体重/回、 ②DEHP 500と等モルの2-EHまたはMEHP	強制経口	①精巣での異常生殖細胞出現、セトリ細胞の増殖抑制(②MEHPと同様の影響を確認)	20 mg/kg体重/回	100 mg/kg体重/回	20 mg/kg体重/回 [T, U]	100 mg/kg体重/回 [T]	Li et al. 2000	○		
(6)⑦	27	亜急性性	ラット	SD	①雄7-10 ②雄50	①1, 2, 3, 6, 12週齢から5日間 ②6日齢から5日間投与し、8, 10, 11, 12, 15週齢の各時点で非投与雌F344ラットと交配	①0, 10, 100, 1,000, 2,000 ②0, 200, 500, 1,000	強制経口	5日間投与; 精巣重量低下、精巣セトリ細胞減少、精母細胞・精子細胞消失	100	1,000	100 [T]	1,000 [T]	Dostal et al. 1988	○		
(6)⑧	3	亜急性性/生殖	ラット	SD	①②雌10 ③雌雄11	①2週間、 ②4週間 ③交配前2週間~妊娠8日(雌のみ投与)	0, 300, 1,000, 3,000 mg/kg (単位は原著記載のまま)	経口	卵巣毒性: 試験①・②における卵巣間質細胞空胞変性(300 mg/kg-) (卵巣以外への影響は②(2)に記載)	—	300 mg/kg			Takai et al. 2009	○		
(6)⑧	30	亜急性性	ラット	SD	雌42	1~12日間	0, 2,000	強制経口	<参考> 発情周期の延長、卵巣の顆粒膜細胞の小型化、血清エストロジオール減少、FSH増加、LHサージ消失、無排卵(2,000)				2,000 [T]	Davis 1994	△		
(6)⑧	28	亜急性性	ラット	SD	雌10	20日齢から10日間	0, 500	強制経口	<参考> 血中エストロジオール・プロゲステロン減少(500)					Svechnikova et al. 2007	△		
(6)⑧	34	亜急性性	ラット	SD	雌10	26週間	0, 1,400 mg/kg体重/回(2回/週)	経口	<参考> 血清エストロジオール・FSH減少、下垂体のFSH・LH減少、発情休止期延長(投与群)					Hirosawa et al. 2006	△		
(6)⑨	31	生殖/発生	ラット	LE	間接暴露: ①②雌7	間接暴露: ①妊娠12~21日 ②授乳1~21日	間接暴露: 0, 100	強制経口	<参考> 間接暴露: 21日齢の雄児の血清中テストステロン低下(100)	— (P)	100 (P)		100 [U]	Akingbemi et al. 2001	◎※	(下のセルと同じ文献)	●田中委員: テストステロンの低下のみが指標では、評価しにくいと考える。2群の比較評価であり、NOAEL、LOAELは判断できない。
(6)⑨	31	亜急性性	ラット	LE	直接暴露: 雌10	直接暴露: ①14日間(21~34, 35~48日齢) ②28日間(21~48日齢)、③28日間(62~89日齢)	直接暴露: 0, 1, 10, 100, 200	強制経口	<参考> 直接暴露: ①35~48日齢の投与でライディッチ細胞のテストステロン産生低下、精巣の17β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性減少(10-) ②21~48日齢の投与で血清中LH・テストステロン上昇(用量依存的)、精巣内テストステロン上昇、ライディッチ細胞のテストステロン産生上昇(exo vivo) (10-)	1 (P)	10 (P)	1 [N] NOEL 1 [著]	10 [N] LOEL 10 [著]	Akingbemi et al. 2001	◎※	●ライディッチ細胞によるテストステロン産生増加や血中テストステロン・LH濃度上昇を有害影響と考えてよいか。LOAEL=10は妥当か。(下の2004年の試験についても同様) ●この試験をNOAEL=1とすると、生殖・発生毒性の中では最も低いNOAELとなるが、TDI設定の根拠とするか。	●田中委員: テストステロンの上昇と低下のみが指標では、評価しにくいと考える。 ●那須委員: 血清中テストステロンの上昇からNOAEL1、LOAEL10と想定されるが、LHも上昇している。メカニズム(合成酵素等の上昇)が検討されていないので採用するのは不適切。 ●井口委員: ホルモン濃度の変化だけでは弱いと思う。 ●広瀬委員: 下記の試験結果のLOAELレベルでの影響発現に繋がる分子レベルの現象であると想定されるが、酵素やホルモンレベルの変化だけでNOAELの根拠にする意義は少ないと思われる。
(6)⑨	65	生殖/発生	ラット	LE	雄10以上	21~48, 90, 120日齢(28, 70, 100日間)	0, 10, 100	強制経口	<参考> 70日間投与で血清中LH・テストステロン増加、精巣ライディッチ細胞のテストステロン産生減少、70及び100日間投与でライディッチ細胞過形成(10-)	—	10 (P)		10 [N]	Akingbemi et al. 2004	◎※	(上記参照)	●田中委員: テストステロンの上昇と低下のみが指標では、評価しにくいと考える。また、10 mg/kg/dayのテストステロンの変化は長期投与で減弱している。
(6)⑨	50	生殖/発生	ラット	SD	雌4-5	妊娠14日~分娩後3日	0, 750	強制経口	雄児の精巣内・全身のテストステロン濃度低下、AGD短縮、精巣重量減少、ライディッチ細胞肥大の増加、多核生殖細胞の増加(750)					Parks et al. 2000	△		

評価書案	検討番号	毒性試験分類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	用量 (mg/kg体重/日) <混餌中濃度>	投与方法	本調査会(案)			著者または国際機関等		文献	小グループ検討結果	TDI設定のためのNOAEL/LOAELの選択において、検討が必要だと考えられるポイント(案)	事前コメント欄
									根拠としたエンドポイント	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)				
(6)⑩	33	生殖/発生	ラット	LE	21日齢雄10	28日間(21~48日齢)	0, 10, 500, 750	強制経口	<参考> 性成熟への影響: 体重増加・精巣重量増加・血清テストステロン増加・包皮分離の早期完了(10)、 体重減少・精巣重量減少・前立腺重量減少・血清テストステロン減少・包皮分離の遅延(750)	—	10 (P)			Ge et al. 2007	◎※	●10 mg/kg体重/日では包皮分離が早まっているが、750mg/kg体重/日では遅れている(二相性)。このような変化の毒性学的意義をどのように考えるか。LOAEL=10と考えてよいか。	●田中委員:性成熟への影響が調べられているが、投与量が0, 10, 500, 750 mg/kgであり、低用量域でのdose-responseがわからないため、判断が難しい。10 mg/kgの変化は偶発的な体重増加によるものではないか? ●井口委員:血中テストステロン量と、包皮分離、生精腺付属器重量の相関を示すにはよい。 ●広瀬委員:10の上の用量が500である事から用量相関性を検討する材料が少ないこと、包皮分離の早期化が平均値レベルで1日程度しかなく、変化の度合いが少ないと考えることから、LOAELの根拠にする意義は少ないと思われる。
(6)⑪	32	生殖/発生	ラット	①SD、LE②SD	①雄10 ②雄17	①22~56-58, 98日齢(34-36, 76日間) ②22~43-63日齢(20-40日間)	①0, 10, 100, 300, 900 ②0, 100, 300, 900	強制経口	生殖・発生毒性:生殖系器官の重量減少、精巣・精巣上体の組織学的変化(精巣変性、精巣上体胚上皮変性、精巣上体の精子減少)、包皮分離遅延(300-) <参考>LEラットで肝重量増加(10-)(2)⑤に記載	100(生殖発生毒性として)	300(生殖発生毒性として)			Noriega et al. 2009	◎※	●10 mg/kg体重/日から肝重量が増加しているが、この変化の毒性学的意義をどのように考えるのか。非発がん影響のLOAEL=10と考えてよいか。 ●田中委員:生殖発生毒性の評価は可能と判断するが、他で低用量の毒性が報告されている。 ●井口委員:肝臓重量の増加は、毒性物質の代謝のための機能亢進と一般的にとらえられていると思われるので、非発がん影響のLOAELと考えてよいと思う。 ●広瀬委員:肝臓重量の変化も酵素誘導等に関連するものであると考えられるので、LOAELの根拠として検討しても良いと思うが、この試験の10mg/kgでの変化率は3%程度と低く、増加率の立ち上がりも300mg/kg以上であることから、LOAELの根拠とする程度ではないと考えられる。	
(6)⑫	4	亜急性	ラット	SD	雌雄10	13週間	雄: 0, 0.4, 3.7, 37.6, 375.2 雌: 0, 0.4, 4.2, 42.2, 419.3 <0, 5, 50, 500, 5,000 ppm>	混餌	<参考> 精巣セルトリ細胞空胞変性(37.6-) (精巣以外への影響は(2)③に記載)	3.7 (P)	37.6 (P)	3.7 [著、T、U、N、厚;TDI]	37.6 [著、T、U、N、厚]	Poon et al. 1998	◎	●NOAEL3.7は既存のTDI設定根拠となっているが、比較的古い14週間の亜急性試験である。今回の評価では他の試験を根拠とした方がよいか。 ●田中委員:亜急性毒性試験での生殖器の形態(組織)変化のみでは生殖発生毒性の評価は難しい。 ●那須委員:経験的にセルトリ細胞の空胞変性はかなりの化学物質で観察されます。Poonらの結果は以前厚労省のリスク評価の際に意見が分かれたかと思いい、個人的にはあまりおすすめできません。専門家のご意見をお聞きしたいと思います。 ●井口委員:その方が良いと思う。 ●広瀬委員:比較的古くはあるが、13週間試験としてガイドライン試験で要求されるような、標準的な検査は行われているので、現在でも十分に有効な試験であると思われる。	
(6)⑬	12	慢性/発がん性	ラット	F344	雌雄50	103週間	雄: 0, 322, 674 雌: 0, 394, 774 <0, 6,000, 12,000 ppm>	混餌	精細管変性増加(674-) (精巣以外への影響は(3)②に記載)	322	674		674 or 322 [T]	Kluwe et al. 1982; NTP 1982	○		
(6)⑭	13	慢性/発がん性	ラット	F344	雌雄50-80	104週間	雄: 0, 5.8, 28.9, 146.6, 789 雌: 0, 7.3, 36.1, 181.7, 938.5 <0, 100, 500, 2,500, 12,500 ppm>	混餌	<参考> 生殖毒性:投与終了時の用量依存的な両側精巣性無精子症の増加(28.9-) ●著者らは500, 2,500 ppm 投与群での無精子症はDEHPの投与によるものよりむしろ老化に関係したものであることが示唆されるとしている。ATSDRもこの可能性に言及。 (精巣以外への影響は(3)③に記載)	5.8 (P)	28.9 (P)	5.8 [T;MRL]	29 [T]	David et al. 1999; David et al. 2000a [U] 参照: Moore (1998)	◎	●発がん性試験の中で精巣への影響がみられているが、TDI設定の根拠とするNOAELとしては他の試験成績の方が適切だと考えてよいか。 ●田中委員:用量依存的な無精子症の増加が28 mg/kg体重/日以上でみられるが、無精子症は加齢性変化によるものと考えられ、F344ラットは精巣間細胞腫の発生頻度が104週でほぼ100%であり、慢性毒性試験で精巣毒性を評価するのは難しいため、この精巣影響を根拠にNOAEL/LOAELを設定することは不適切。 ●井口委員:その方が良いと思う。	
(6)⑮	35	生殖/発生	ラット	F344	雌雄24	交配前60日間(雄のみ)	0, 18, 69, 284, 1,156 <0, 320, 1,250, 5,000, 20,000ppm>	混餌	精巣重量、精巣上体重量、前立腺重量低下	69	284	69 [U]		Agarwal et al. 1986	○		
(6)⑯	57	二世代生殖/発生	ラット	F344	雌19-23	F0妊娠0~20日(F2出生まで観察)	0, 164, 313, 573 <0, 0.25, 0.5, 1.0%>	混餌	●F1出生前後の死亡率増加 ●母動物毒性:F0母動物の摂餌量低下	164	313	164 (児)[T]	313 (児)[T]	Price et al. 1986; NTP	◎		
(6)⑰	36	生殖/発生	ラット	F344	雌22-25	妊娠0~20日	0, 357, 666, 856, 1,055 <0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0%>	混餌	●胎児低体重 ●母動物毒性:体重増加抑制	357	666	357 [T、U]	666 [T]	Tyl et al. 1988	◎		

評価書案	検討番号	毒性試験分類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	用量 (mg/kg体重/日) <混餌中濃度>	投与方法	本調査会(案)			著者または国際機関等		文献	小グループ検討結果	TDI設定のためのNOAEL/LOAELの選択において、検討が必要だと考えられるポイント(案)	事前コメント欄
									根拠としたエンドポイント	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)				
(6)⑱	38	生殖/発生	ラット	Wistar	雌9-10	妊娠6~15日	0, 40, 200, 1,000	強制経口	●生存胎児数減少、胎児体重低値、骨格・軟組織の変異増加、奇形増加、骨化遅延増加 ●母動物の毒性:肝・腎重量増加、子宮重量減少	200 200(母)	1,000 1,000(母)	200 [T, U] 200(母) [U]	1,000 [T] 1,000(母) [U]	Helwig et al. 1997	○		
(6)⑲	37	生殖/発生	ラット	LE	雌6-9	妊娠2~20日	0, 10, 100, 750	強制経口	<参考> 雄胎児精巣において、テストステロン濃度、KITL・IGF-1転写変化(10:増加、750:減少)、ライディッチ細胞凝集体増加(10-)、重量減少、ライディッチ細胞数・体積減少(100-)、LIF転写増加・InsI-3転写減少(750)。雄胎児のAGD短縮(750)	100(生殖発生毒性として) or なし	750(生殖発生毒性として) or 10			Lin et al. 2008	○	●テストステロン濃度、KITL・IGF-1の転写は10 mg/kg体重/日では増加しているが、750 mg/kg体重/日では減少している(二相性)。このような変化の毒性学的意義をどのように考えるか。LOAEL=10と考えるとよい。	●田中委員:10 mg/kg体重/日のテストステロンの上昇のみが指標では、生殖発生毒性は評価しにくい。生殖発生毒性としてはNOAEL=100が妥当 ●井口委員:高用量では抗アンドロゲン作用があると思う。 ●広瀬委員:LOAEL=10は妥当であると思う。
(6)⑲	22	生殖/発生	マウス	Kumin g	雌10(雄児10)	妊娠12日~分娩後3日	0, 100, 200, 500	強制経口	<参考> 雄胎児精巣における精原細胞の変性、ライディッチ細胞の増殖、insI-3のmRNA発現低下(100-)	/	/			Song et al. 2008 (参考) Lagué & Tremblay, 2008	△		
(6)⑲	41	生殖/発生	ラット	SD	雌9-12	妊娠12~21日	0, 500, 625	強制経口	<参考> 出生児の1日齢での生存率減少、雄児の乳輪・乳頭遺残、尿道下裂、精巣欠損・低形成、停留精巣(500-)、AGD減少(500)	/	/			Sailenfai t et al. 2009	△		
(6)⑳	39	生殖/発生	ラット	Wistar	雌8	妊娠7~21日	0, 10, 30, 100, 300	強制経口	雄胎児における生殖細胞の組織学的変化(精細管中央への転位、細胞数増加、多核細胞化)	30	100			Borch et al. 2006	○		
(6)⑳	42	生殖/発生	ラット	SD、Wistar	雌17-30	妊娠14~18日	0, 750	強制経口	<参考> 雄乳児のAGD短縮、乳輪・乳頭遺残等	/	/			Wilson et al. 2007	△		
(6)㉑	40	生殖/発生	ラット	SD	雌8	妊娠11~21日	0, 10, 100, 500	強制経口	<参考> 63日齢の雄児の精子運動性低下(10-)、精子の濃度・生存率低下(10, 500)	/	/			Vo et al. 2009	△	●小グループでは△(参考データ扱い)とされたが、それでよい。	●田中委員:低下した指標の用量相関性(100 mg/kg/日で変化なし)が不明であり、参考データでよいと考える。
(6)㉑	44	生殖/発生	ラット	SD	雌5-8	妊娠3日~分娩後21日	0, 375, 750, 1,500	強制経口	<参考> 雄児の乳輪・乳頭遺残増加、精巣重量、前方前立腺重量低下	/	/	375 [T, U]		Moore et al. 2001	△		
(6)㉒	46	生殖/発生	ラット	Wistar	雌11-16	妊娠6日~分娩後21日	0, 0.015, 0.045, 0.135, 0.405, 1.215, 5, 15, 45, 135, 405	強制経口	<参考> 雌児の陰開口遅延(15-)	/	/	5 [著]		Grande et al. 2006	△	●15 mg/kg体重/日からみられた陰開口遅延の毒性学的意義をどのように考えるか。この試験はNOAEL=5とするとよい。	●田中委員:指標が陰開口遅延だけでは評価困難。 ●広瀬委員:NOAEL=5は妥当であると思う。
(6)㉒	45	生殖/発生	ラット	Wistar	雌11-16	妊娠6日~分娩後21日	0, 0.015, 0.045, 0.135, 0.405, 1.215, 5, 15, 45, 135, 405	強制経口	<参考> 雌児の三次閉鎖卵胞増加(405)	/	/			Grande et al. 2007	△	●GrandeとAndradeらの研究グループが続けて報告した5つの文献では、非常に低い用量が用いられている。このような用量設定は妥当か(以下同じ)。 注:小グループによる検討で△となった文献も、関連文献として黄色にした。	●田中委員:指標が雌児の三次閉鎖卵胞増加だけでは評価困難。

評価書案	検討番号	毒性試験分類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	用量 (mg/kg体重/日) <混餌中濃度>	投与方法	本調査会(案)			著者または国際機関等		文献	小グループ検討結果	TDI設定のためのNOAEL/LOAELの選択において、検討が必要だと考えられるポイント(案)	事前コメント欄
									根拠としたエンドポイント	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)				
(6)㉔	48	生殖/発生	ラット	Wistar	雌11-16	妊娠6日～分娩後21日	0, 0.015, 0.045, 0.135, 0.405, 1.215, 5, 15, 45, 135, 405	強制経口	<参考> 22日齢の雄児の精巣重量増加(5-135)(405では有意差はないが減少傾向)、包皮分離遅延(15-)、残留乳頭数増加・AGD短縮(405)、精巣組織変化(135-)	135 or 5 or なし	405 or 15 or なし	1.215 [著]	Andrade et al. 2006a(前回の年号ナンバリング 2006cから変更)	◎※	●5～135 mg/kg体重/日では精巣重量が増加しているが、405では減少傾向はあるものの有意差はない(二相性?)。このような変化の毒性学的意義をどのように考えるか。LOAEL=5と考えてよいか。	●田中委員:精巣の相対重量で差があるか? NOAEL=135 ●那須委員:問題は対照群と低濃度曝露量の間にDEHP曝露量の差が認められるかどうか。Hayashi et al (Arch Toxicol 86(4):563-9 2012)では対照群と11mg/kg/dayの間に曝露濃度(母児の肝MEHP濃度)の有意差を認めている。 ●井口委員:精巣重量増加が意味する悪影響が不明 ●広瀬委員:包皮分離遅延が15以上で認められている。	
(6)㉔	47	生殖/発生	ラット	Wistar	雌11-16	妊娠6日～分娩後21日	0, 0.015, 0.045, 0.135, 0.405, 1.215, 5, 15, 45, 135, 405	強制経口	一日精子産生量低下(15-) <参考> 144±7日齢の雄児における停留精巣(5, 135, 405で各一例)	5	15	1.215 [著]	Andrade et al. 2006b(前回の年号ナンバリング 2006aから変更)	◎※	●5 mg/kg体重/日では1例に停留精巣が認められたことから、著者らは停留精巣のNOAEL=1.215としているが、これは妥当か。	●田中委員:停留精巣1例では評価不能。NOAEL=5(精子産生量低下) ●井口委員:1例からの判断はできないのではないかと ●広瀬委員:片側性の停留精巣の毒性学意義付けについては、判断しかねるが、それを除けば、NOAEL=5は妥当であると思われる。	
(6)㉔	49	生殖/発生	ラット	Wistar	雌11-16	妊娠6日～分娩後21日	0, 0.015, 0.045, 0.135, 0.405, 1.215, 5, 15, 45, 135, 405	強制経口	<参考> 視床下部/視索前野領域におけるアロマトラーゼ活性の変化(1日齢:阻害(雄0.135-0.405)、増加(雄15-)。22日齢:増加(雌0.045, 5を除く全投与群;雄0.405のみ)	(P)	(P)		Andrade et al. 2006c(前回の年号ナンバリング 2006bから変更)	◎※	●視床下部/視索前野領域のアロマトラーゼ活性について、1日齢の雄では、0.135～0.405 mg/kg体重/日では阻害されているが、15 mg/kg体重/日以上では増加している。このような変化の毒性学的意義をどのように考えるか。	●田中委員:アロマトラーゼ活性の変化の毒性学的意義は低いと考える。 ●那須委員:(検討番号48)に記載 ●井口委員:1日齢では母親からのエストロゲンの影響も考えられるので、毒性学的意義は難しい。 ●広瀬委員:基本的には、酵素レベルの影響だけではNOAELの根拠とする意義は小さいと思う。	
(6)㉔	52	生殖/発生	ラット	SD	①雌13-14 ②①の雄出生児16-20	①妊娠8日～分娩後17日 ②引続き、雄児につき18～65日齢	0, 11, 33, 100, 300	強制経口	<参考> 雄出生児における乳頭遺残、精巣上体や精巣の変性・奇形等の何らかの生殖影響を有する個体の割合の増加(11-)	— (P)	11 (P)	11 [著]	Gray et al. 2009	◎※	●著者らは、何らかの生殖器の奇形等をもつ雄児をフタレートシンドロームとして合算した解析を行い、LOAEL=11としている。このような解析方法とLOAELは妥当か。	●田中委員:生殖・発生毒性のNOAEL根拠試験として、取り上げるべき試験と考える。 ●那須委員: NOAELなし、LOAEL11 ●井口委員:委員会判断にお任せします。 ●広瀬委員:メカニズム等の同一性がある程度説明できれば合算解析は妥当であると考えられるが、現時点では妥当性については、判断しかねる。	
(6)㉔	66	生殖/発生	ラット	Wistar	①雌8、対照群は雌16 ②雌8、用量3と対照群は雌16	妊娠7日～分娩後16日	①0、10、30、100、300、600、900 ②0、3、10、30、100	強制経口	①、②を合わせた雄出生児におけるAGD短縮、残留乳頭数の増加、生殖器官(前立腺、LABC)の重量減少、外部生殖器のmildな形成不全	3	10	10 [著]	Christiansen et al. 2010	◎※	●著者らは、実施時期の異なる試験①と②のデータを合わせた解析を行っている。この解析方法は妥当か。 ●著者らは、3 mg/kg体重/日でも外部生殖器のmildな形成不全が出ているが、この用量では他の抗アンドロゲン作用に有意差がないとし、LOAEL=10としている。このLOAELは妥当か。	●田中委員:生殖・発生毒性のNOAEL根拠試験として、取り上げるべき試験と考える。NOAEL=3は妥当。 ●那須委員:①解析方法については、考え方によっては、2回の実験データの合計でも、このような結果が得られたと拝察されますので、よいのではないのでしょうか。②LOAELの10は対照群とDEHPの曝露量に差が認められる曝露量であり、Hayashi et al, Arch Toxicol 2012(交配4週間前～GD18またはPND2まで混餌投与)では、11mg/kg体重/日(0.01%)で対照群と母動物及び新生児の肝MEHP濃度の差が認められます。 ●井口委員:同じ著者たちの別の論文、EHP, 117:1839-1846, 2009を読んでみますと、スコアの扱いについて、スコア0, 1を、2, 3と分けて扱っています。cleft phallusの有無で扱いを変えておられますので、これから類推すると、スコア1で認められたmild dysgenesisは悪影響と捉えていないように思えます。従って、スコア1を見ると有意差があるが、必ずしも悪影響とはとらえていないと判断できますので、LOAELの設定には使わなくてよいと思います。勿論、安全性を強く押し出して、このスコアの有意差を採択することもできるかと思いますが、みなさんのご判断に委ねたいと思います。 ●広瀬委員:同じ系統の同世代のラットについて、実験用量が違うだけなので、合算する手法もある程度妥当性があると思われる。NOAEL=3は妥当。	

評価書案	検討番号	毒性試験分類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	用量 (mg/kg体重/日) <混餌中濃度>	投与方法	本調査会(案)			著者または国際機関等		文献	小グループ検討結果	TDI設定のためのNOAEL/LOAELの選択において、検討が必要だと考えられるポイント(案)	事前コメント欄
									根拠としたエンドポイント	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)				
(6)②⑤	58	三世代生殖発生	ラット	SD	雌雄17	F0交配前6週間～(F3出生まで観察)	F0:0.12、0.78、2.4、7.9、23、77、592、775 F1:0.09、0.48、1.4、4.9、14、48、391、543 F2:0.1、0.47、1.4、4.8、14、46、359 (1.5、10、30、100、300、1,000、7,500、10,000 ppm)	混餌	F1及びF2の小型精巣、精巣無形成、F1の精細管萎縮(14-) <参考>:EU、EPAの生殖毒性根拠 F1、F2、F3の精子減少、F2の妊娠率低下、F1の同腹児減少(359-) <参考>:Benson 2009 F1・F2雄の生殖器異常の発生頻度に対するベンチマークドーズ(BMD)法の適用	4.8	14	4.8 [U、E:TDI]、4.8-7.9 [N] 46 [U、E] BMDL10=27 [著]	14 [U、E]、14-23 [N] 359 [U]	Wolfe & Layton 2003; [N]参照: the NTP (114) Benson 2009 (BMDL10算出のみ)	◎※	●GLP下で実施された三世代試験であり、信頼性の高い試験成績だと考えてよいか。NOAEL=4.8は妥当か。	●田中委員:生殖・発生毒性のNOAEL根拠試験として、取り上げるべき試験と考える。NOAEL=4.8は妥当。 ●那須委員:(文献がないので不明) ●井口委員:良いと思う。 ●広瀬委員:NOAEL=4.8が妥当であると思う。
(6)②⑤	67	検討番号58結果を別途解析							F ₁ 、F ₂ を併せた雄における何らかの生殖系(精巣、精巣上体、前立腺、精囊)の奇形を有する頻度	4.8	14	4.8 [著]	14 [著]	Blystone et al. 2010	◎※	●何らかの生殖系の奇形(RTMs)がみられた雄を合算し、F1とF2合わせた解析を行っている。この解析方法とNOAEL=4.8は妥当か。	●田中委員:生殖・発生毒性のNOAEL根拠試験として、取り上げるべき試験と考える。NOAEL=4.8は妥当。 ●那須委員:NOAEL 4.8、LOAEL 14です。ラットの多世代生殖毒性影響のNOAEL100ppmはマウスの生存児数減少のNOAEL0.01%と同じDEHP濃度(餌)です。マウスとラットの摂餌量の差と、動物の大きさの違いで、NOAELが若干異なってくることに気がつきました。マウスの場合NOAELは11。 ●井口委員:委員会判断にお任せします。 ●広瀬委員:F1とF2は暴露している状況が多少異なるので、合算する妥当性は、Grayらの試験よりは低いように思われる。BMDLの計算が行われており、F2の結果について、最も低いBMDL05=77ppm(約4mg/kg相当)が得られている。これを基にすれば、NOAEL=4mg/kg程度にすることもできると思う。
(6)②⑥	64	生殖/発生	コモンマーマセット		雌雄5-6	離乳直後～65週間	0、100、500、2,500	強制経口	●雄:精巣、精子、血清テストステロン等への影響なし ●雌:卵巣重量増加・大型黄体、血清エストラジオール増加(500-)	●雄:2,500 ●雌:100	●雄:- ●雌:500			Tomonari et al. 2006	○		
(6)②⑥	7	亜急性	マーマセット		雌雄4	13週間	0、100、500、2,500	強制経口	<参考> 肝・腎・臓臓・精巣・卵巣、血液・生化学検査結果に影響なし			2,500 [T]		Kurata et al. 1998	△		
(6)②⑦	43	生殖/発生	ラット	LE	雌12	妊娠1日～分娩後21日	0、3.0～3.5、30～35 (0、32.5、325 μl/L)(飲水量未測定)	飲水	<参考> 雄児の腎臓絶対重量低下、肝相対重量増加、精巣の絶対・相対重量低下、精細管上皮崩壊(両投与群)			3.5 [U]		Arcadi et al. 1998	△	●低いLOAELが報告されているが、飲水量が不明であり、比較的古い試験である。小グループでは△(参考データ扱い)としており、TDI設定の根拠としては不適切だと考えてよいか。	●田中委員:32.5 μl/L投与での精巣毒性は軽微な変化であり、参考データで良いと考える。
(6)②⑦	51	生殖/発生	ラット	Wistar	雌5	妊娠16日～分娩後14日	<0、1% (w/w)>	混餌	<参考> 児動物の肺中隔減少、肺胞の拡張、肺胞数減少、ガス交換表面積減少等(1%)					Rosicarel li & Stefanini 2009	△		
(6)②⑦	29		ラット	SD	雄6 (6週齢で去勢した7週齢)	10日間	DEHP (0、20、100、500)またはMEHP (0、10、50、250) + テストステロン(プロピオン酸塩0.4)皮下投与 ※ハーシューバーガー試験	強制経口	<参考> 【DEHP+T】肝重量増加(500);肛門挙筋/球海綿体筋(LABC)重量減少(500);精囊腺の重量減少、血中LH上昇(100-);腹側前立腺の重量減少(20-) 【MEHP+T】腎重量減少(250);腹側前立腺の重量減少(250);精囊腺の重量減少、LABCの重量減少(50-);血中テストステロン減少(10-)						△		
(6)②⑦	59	亜急性	ブタ		雄20	3週齢～7週齢	0、300 mg/kg体重/回 (3回/週)	強制経口	<参考> 7週齢で尿道球腺の早期成熟、精巣のセルトリ細胞数、ライディヒ細胞、生殖細胞に影響なし(投与群)					Ljungvall et al. 2008	△		
(6)②⑦	60	亜急性	ブタ		雄20	3週齢～7週齢	0、300 mg/kg体重/回 (3回/週)	強制経口	<参考> GnRH刺激によるLH産生低下(0.5～1時間)、血中テストステロンに有意差なし、性行動に変化なし(投与群)					Ljungvall et al. 2006	△		

評価書案	検討番号	毒性試験分類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	用量 (mg/kg体重/日) <混餌中濃度>	投与方法	本調査会(案)			著者または国際機関等		文献	小グループ検討結果	TDI設定のためのNOAEL/LOAELの選択において、検討が必要だと考えられるポイント(案)	事前コメント欄
									根拠としたエンドポイント	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)				
(6)㉗	61	亜急性	ブタ		雄20	3週齢～7週齢	0、300 mg/kg体重/回 (3回/週)	強制経口	<参考> 精子の直線運動低下、精子頭部の水平運動の振幅増加傾向(投与群)	/	/			Spjuth et al. 2006a	△		
(6)㉗	62	亜急性	ブタ		雄20	3週齢～7週齢	0、300 mg/kg体重/回 (3回/週)	強制経口	<参考> 精子産生、精子の質への有害影響なし(投与群)	/	/			Spjuth et al. 2006b	△		
(6)㉗ x	63	亜急性	ブタ		雄20	3週齢～7週齢	0、300 mg/kg体重/回 (3回/週)	強制経口	<参考> in vitroにおける精子の受精能獲得、先体反応誘導に有意差なし(投与群)	/	/			Spjuth et al. 2007	△		

評価書案	検討番号	毒性試験分類	動物種	系統	性別・動物数/群	投与期間	用量 (mg/kg体重/日) <混餌中濃度>	投与方法	本調査会(案)			著者または国際機関等		文献	小グループ検討結果	TDI設定のためのNOAEL/LOAELの選択において、検討が必要だと考えられるポイント(案)	事前コメント欄
									根拠としたエンドポイント	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)				

【記載方法】

- 黄色く塗られたセル:
小グループでの検討で、TDI設定において特に重要とされた試験を中心に、生殖・発生毒性試験を黄色で色付けた。
用量相関関係があり、NOAEL等が明確な試験でも、比較的高い用量の試験には色付けはしていない。
- 本調査会によるNOAEL/LOAELとその根拠としたエンドポイント(案):
小グループ検討によりNOAEL/LOAELの検討に用いると判断された試験(O、◎、◎※)について、本調査会によるNOAEL/LOAEL案を記載した。
NOAELのセルの「—」は、LOAELが最低用量であるためにNOAELを設定できないことを示す。
本調査会によるNOAEL/LOAEL案を(P)と記載した試験、△または×に分類されたためNOAEL/LOAELを設定しなかった試験(セルに斜線)については、「根拠としたエンドポイント」のセルに<参考>として著者または国際機関等が根拠としている所見等を示した。
- 著者または国際機関によるNOAEL/LOAEL:
[著]著者、[T]ATSDR、[E]EFSA、[EP]EPA、[U]EU-RAR、[N]NTP、[W]WHO、[厚]厚労省薬食審
- 小グループ検討結果:
評価書に取り上げるべき文献(NOAEL/LOAELの検討に用いる): ◎※(特に重要)、◎(重要)、○(取り上げるべき)
評価書において参考データとして記載する文献: △
評価書に取り上げるべき重要性が低い文献: × 保留する文献: P
- 評価書案:
2. 動物への影響(2)亜急性毒性、(3)発がん性及び慢性毒性、(4)神経への影響、(5)免疫系への影響、(6)内分泌系及び生殖系への影響、丸囲み数字は試験番号、カッコつきの試験番号はサポートデータとしての記載。×は未掲載。
- 事前コメント欄に記載された各委員は器具・容器包装専門調査会の専門委員のことを指す