

DBP 実験動物への影響：毒性試験のまとめ(案)

試験番号	動物種系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量 (mg/kg 体重/日) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (mg/kg 体重/日) その根拠エンドポイント＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (mg/kg 体重/日) ＜混飼料中濃度＞	文献、分類	検討
(2) ①	マウス B6C3F1	雌雄 10 6 週齢	13 週間	混餌	雄：0、163、353、812、1,601、3,689 雌：0、238、486、971、2,137、4,278 <0、1,250、2,500、5,000、10,000、20,000 ppm>	N 雄：353 [NTP、EU 食安委案] L 雄：812、雌：238 [NTP、EU 食安委案] ↑腎臓絶対・相対重量<雌 1,250ppm~> ↓体重増加、体重<5,000ppm~>	↓腎臓相対重量<雄 20,000ppm> ↑肝臓相対重量<5,000ppm~> ・肝臓細胞質変化<雄 10,000ppm~、雌 20,000ppm> ↓ヘマトクリット値<雌 20,000ppm> ↓精巣上体絶対重量、↓精巣精細胞数<20,000 ppm>	Marsman, 1995 * ◆NTP、CPSC	◎
(2) ②	ラット SD	雄 10 成体	2 週間	強制経口	0、100、250、500	N 100、L 250[食安委案] ↓精巣上体の精子数、精子運動率(250~)	↓体重、↓精巣重量(500) ・精巣病変：精細管の委縮、精細管上皮細胞の崩壊・脱落、精原細胞の減少、管腔の精子欠乏(500) ・精巣の酸化ストレスマーカー上昇、抗酸化性物質・酵素活性低下(↑MDA、↓SOD、↓GSH-Px、↓GSH)(500)	Zhou et al. 2010	
	ラット SD	雄 10 成体	2 週間	強制経口	0、100、250、500		↓精巣上体重量(500) ・精巣上体病変：精巣上体管の委縮、間質脈管の充血、管腔の精子欠乏(500) ・精巣上体の酸化ストレスマーカーの上昇及び抗酸化酵素活性の低下(↑MDA、↓SOD 活性)(250~) ・精巣上体の解糖系、抗酸化性酵素活性の低下(↓α-グルコシダーゼ、↓GSH-Px)(500)	Zhou et al. 2011	
(2) ③	ラット SD	雄 16 5 週齢	30 日間(8 匹)	強制経口	0、250、500、1,000、2,000	N 250、L 500[食安委案] ↓精巣の相対重量(500~) ・精細管変性、↓精原細胞数、↓ライディッヒ細胞数(500~)	↓精巣上体の相対重量(1,000~) ↓血清テストステロン(500~) ↑血清糖質コルチコイド(1,000~) ・精巣の mRNA 発現変化(↑糖質コルチコイド受容体、↑11β-Hsd1、↓StAR)(1,000~)	Zhang et al. 2009 b	×
			+休薬 15 日間(8 匹)				↓精巣及び精巣上体の相対重量(1,000~)		

試験番号	動物種系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量 (mg/kg 体重/日) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (mg/kg 体重/日) その根拠エンドポイント＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (mg/kg 体重/日) ＜混飼料中濃度＞	文献、分類	検討
(2) ④	ラット SD	雄 20 5 週齢	30 日間	強制経口	0、0.1、1.0、10、100、500	<u>N 10、L 100[食安委案]</u> ・精巣組織の損傷、↓セルトリ細胞数、↓精細管の生殖細胞数(100～)	↓精巣の絶対・相対重量、↓精巣上体の絶対・相対重量(500) ・重篤な精細管委縮・空胞化、ライディッヒ細胞過形成、精子形成不全(500) ・血清ホルモンレベル変化：↓T(500)、↓LH(0.1、10)・↑LH(100)、↑E2(0.1、500)、↑FSH(1.0～) ・プロテオミクス(～10)：↑精子形成に関与するタンパク質(HnRNPA2/B1(10)、ビメンチン(0.1、10)、SOD1(0.1～))	Bao et al. 2011	△
(2) ⑤	ラット F344	雌雄 10 5-6 週齢	13 週間	混餌	雄：0、176、359、720、1,540、2,964 雌：0、177、356、712、1,413、2,943 <0、2,500、5,000、10,000、20,000、40,000ppm>	<u>N 176[NTP] <2,500ppm></u> <u>N 雌雄:177、L 雌雄:357[EU]</u> <u>N 雄:176 雌:177、L 雄:359 雌:356[食安委案]</u> ↑肝臓及び腎臓の相対重量<雄：5,000ppm～> ↑肝 PCoA<5,000ppm～> ↓ヘモグロビン濃度、↓赤血球数(貧血) <雄：5,000ppm～>	・肝臓細胞質変化<10,000ppm～> ・肝ペルオキシゾーム増殖<40,000ppm> ↑血小板<雄：5,000ppm～> ↓ヘマトリット値<雄：20,000ppm～> ・血清の生化学的变化：↓TG、↓コレステロール、↑ALP、↑胆汁酸<2,500-20,000ppm～> ・精細管変性<10,000ppm～> ↓精巣の絶対・相対重量<20,000ppm～> ・精巣上体の精子減少症<20,000ppm～> ↓精巣亜鉛濃度、↓血清 T 濃度<20,000ppm～>	Marsman, 1995 ◆NTP	◎
(2) ⑥	ラット Wistar	雌雄 10 90～120g	3 か月	強制経口	0.0、120、1,200	<u>L 120[EU]</u> ↑肝臓の相対重量(120～)		Nikoronow et al. 1973	
(2) ⑦ a	ラット SD	雄 6 3～4 週齢	4、6 日間	強制経口	DBP：500、1,000、2,000 MBP：400、800	<u>L 500[食安委案]</u> ↓精巣相対重量(500～)	・DBP(500、1,000、2,000)：精巣相対重量は対照の103、76、66%(4日)、82、68、57%(6日) ・MBP(400、800)：精巣相対重量は対照の78、66%(4日)、64、53%(6日)	Cater et al. 1977 ◇NTP	

試験番号	動物種系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量 (mg/kg 体重/日) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (mg/kg 体重/日) その根拠エンドポイント＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (mg/kg 体重/日) ＜混飼料中濃度＞	文献、分類	検討
(2) ⑦ b	ラット SD	雄 6 5 週齢	2 週間	強制 経口	DBP 500、MBP 250		↓体重増加：DBP、MBP ↑肝臓相対重量：DBP ↑血清 AST・↑血清 ALP：DBP、MBP ↑血清 TG：MBP	Kwack et al. 2010	
		雄 6 5 週齢	4 週間				↓体重増加：DBP、MBP ↑肝臓相対重量：DBP、MBP ↓精巣相対重量：DBP ↓精巣上体の精子数・精子運動率：DBP、MBP ↑血小板数：DBP、MBP ↓赤血球数、↓ヘマトクリット値、↑平均赤血球 血色素量、↑平均赤血球血色素濃度：DBP ↑血清 AST、↑血清 ALP：DBP、MBP ↑血清 TG：MBP	Kwack et al. 2009	
(2) 参考	ラット Wistar	雌雄 10 6 週齢	3 か月間	混餌	NTP 換算 雄：0、27、142、688 雌：0、33、162、816 EU 換算 0、30、152、752 <0、400、2、000、10、000 ppm>	N 雄:142、雌:162[NTP 食安委案] L 雄:688、雌:816[NTP] N 152、L 752[EU] ↑肝臓及び腎臓相対重量<雌:10、000ppm> ↑血清アルブミン、↑血糖<雄:10、000ppm> ・血液学的変化(貧血)<雄:10、000 ppm> ↑肝 PCoA、↓肝細胞の脂肪沈着組、↓血清 T3、 ↓血清 TG<雌雄 10、000 ppm>	・神経系機能に影響は観察されず (EPA の FOB に よる)	EU RAR 及 び NTP- CERHR (BASF 1992 又は Schilling et al. 1992) ◆NTP	◎
(2) 参考	ラット Wistar Riv:Tox	雄 6 齢不明	2 週間	混餌	0、1.1、5.4、19.9、60.6、 212.5 <0、20、60、200、600、 2、000 mg/kg>	N 19.9[著者、EU] <200mg/kg~> ペルオキシゾーム増殖： ↑肝臓の LAH-11・LAH-12・エノイル CoA ヒドラター ゼ・カルニチンアセチルトランスフェラーゼ活性 <600mg/kg~>	↑肝臓の PCoA<200、2、000mg/kg> ・体重、肝臓の絶対重量に有意な変化なし	Jansen et al. 1993	
	ラット Wistar	雌雄 5 9~11 週 齢	28 日間	混餌	<0、150、1、000、7、000 ppm>	メタボロミクス NOEL 150ppm[著者] 血漿のメタボロミクス変化<雄 1、000ppm~>	↑肝臓相対重量<雄 1、000ppm~、雌 7、000ppm> ↑肝 PCoA 酸化レベル<雄 7、000ppm>	van Ravenzwa ay et al. 2010	
(2) 参考	げっ歯 類 4 種	雄 3~4 週齢	7 日及び 9 日 間	強制 経口	0、2、000		↓精巣重量：マウス、ラット、モルモット (ハム スター変化なし) ・精細管萎縮：ラット、モルモット (重度)、マ ウス (軽度)、ハムスター (変化なし)	Gray et al. 1982 ◇NTP	

試験番号	動物種系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量 (mg/kg 体重/日) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (mg/kg 体重/日) その根拠エンドポイント＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (mg/kg 体重/日) ＜混飼料中濃度＞	文献、分類	検討
(3)	マウス B6C3F1	雌雄 20 5~6 週齢	16 週間	混餌	次の 3 種を単独又は最大 3 種 (オゾン含む) まで併用 ・ DBP 飼料中 5,000 ppm ・オゾン 0.5 ppm (吸入)、 ・ (NNK) 1.0 mg/kg (皮下、3 回/週)		・ 卵管癌: オゾン投与群 (10%)、DBP 投与群 (10%)	Kim and Cho, 2009b	
			32 週間				・ 卵管癌: DBP+オゾン+NNK 投与群 (10%)		
			1 年間				・ 卵管癌: DBP 投与群 (10%) 及び DBP+オゾン+NNK 投与群 (10%) ・ 肺癌: DBP+オゾン+NNK 投与群 (雌 2: 10%) ・ 腫瘍以外の病変: DBP+オゾン+NNK 投与群: 大脳のうっ血 (雄 10%)、子宮の粘膜気腫交代 (10%)、子宮内膜ポリープ (10%)	Kim and Cho, 2009a	
(3) 参考	ラット Wistar	雌雄 20 80~100g	12 か月	混餌	EU 換算 0、62.5 ＜0、1,250ppm＞	N 62.5 [EU] <1,250ppm> ・ 摂餌量に変化あり ・ 体重、肝臓、腎臓及び脾臓の重量変化・病変なし、 血液学的、血清タンパク分画に変化なし		Nikoronow et al. 1973	
(4)	ラット Wistar	雌 9~10	GD6~PND28	混餌	0、30.6~55.1、93.9~165.2、291.4~485.5、797~1,483 ＜0、370、1,110、3,330、10,000ppm＞		母動物: ↑妊娠期間<10,000ppm> 児動物: ↓AGD (雄) <3,330ppm~>、 ↑体重(雄雌)、↑肝臓相対重量(雄雌)、↓精巢相対重量<10,000ppm> 雄児動物の神経行動学的試験 PND7: ↑平面正向反射時間<10,000ppm> PND10: ↓前肢のグリップ時間<370ppm> ↓前肢のグリップ時間<10,000ppm> PND35: ↓空間学習・参照記憶<370ppm> ↓空間学習<1,110ppm> ↑空間学習・参照記憶<10,000ppm>	Li et al. 2009	
	ラット Wistar	雌 8	GD6~PND21 (母)、~ PND28 (雄児) (離乳後の雄児は一匹/腹に投与)	強制経口	0、25、75、225、675		児動物 PND1: ↓体重(雄雌)、↓AGD (雄) (675) PND21: ↑雄の海馬の BDNF 発現、↓精巢の絶対・相対重量 (675) 雄児動物の神経行動学的試験 PND30-33: ↑空間学習 (675) PND60-62: ↑空間記憶の保持 (675)	Li et al. 2010	
(4) 参考	ラット SD	雌 2	GD8~出産	混餌	0、10、1,000 μg/kg 体重/日		↓雄児 (PNW21) の身づくろい行動 (10 μg/kg 体重/日)	Hoshi and Ohtsuka 2009	

試験番号	動物種系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量 (mg/kg 体重/日) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (mg/kg 体重/日) その根拠エンドポイント＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (mg/kg 体重/日) ＜混飼料中濃度＞	文献、分類	検討
(6) ① 生殖	マウス ICR	雌雄 対照 40 投与 20 7 週齢	7 日間+連続 交配 (98 日 間)	混餌	0、53、525、1、750 ＜0、300、3、000、 10、000ppm＞	N: 525 (雌雄) ＜3、000ppm＞、L: 1、750 (雌) [NTP (生殖)、食安委案] N: 420 ＜3、000ppm＞ (EU 換算) [EFSA、NICNAS (母の受胎性、胚毒性)] ↓母動物子宮絶対重量、↓妊娠率、↓腹単位の出生児数、↓出産回数/ペア、↓出生児率、↓出生児体重＜10、000ppm＞	対照群の雄×10、000ppm 投与群の雌による交差交配 ↓妊娠率、↓出生児数/腹、↓出生児率、 ↓出生児体重＜雌に影響＞ 母動物: ↑肝臓絶対重量＜10、000ppm＞ 父動物: ↓剖検時体重、↑肝臓相対重量＜10、000ppm＞	Lamb et al. 1987 ◆NTP、 ◇EFSA	◎
② 発生	マウス ICR	雌 7~21	GD0~GD18 GD18 に帝王 切開	混餌	0、80、180、370、660、 2、100 ＜0、500、1、000、2、000、 4、000、10、000ppm＞	L: 80 [NTP (発生)、食安委案] ＜500ppm＞ ↓胎児の骨化尾椎数＜500ppm～＞ N: 370 [著者 (胚・胎児毒性)] ＜2、000ppm＞ ↓雌雄生存胎児体重＜4、000ppm～＞ N: 660、L: 2、100 [NTP (母動物)] ＜4、000ppm＞ ↓母動物の妊娠中体重増加＜10、000ppm～＞	↑出生前死亡、外脳症＜10、000ppm＞	Shiota And Nishimura 1982 ◆NTP	◎
③ 発生	マウス C57	雌 12	GD7~GD9 GD16 に帝王 切開	強制 経口	0、50、300		・メタボロミクス: クエン酸回路並びにアミノ酸、 プリン及び脂質代謝が有意に変化 (50~) ↑胚吸収数/腹、↓生存胎児数/腹、↓胎盤絶対重量、 ↓生存胎児体重、↓心臓・脳・肝臓の絶対重量、 ↑外部奇形 (眼の形成不全、脳ヘルニア等) (300)	Xia et al. 2011	×
④ 発生	マウス C57BL/6 (母動物)、 B6C3F1 (児動物)	雄 C3H× 雌 B6C3F1 マウス ~20 児動物 雌雄 10	母動物: GD0~PND28 児動物: (PND28~) 4 週間	混餌	母動物 (NTP 換算): 0、 227、454、908、1、359、 1、816、3、632 児動物: 雄: 0、199、437、 750、1、286、3、804、雌: 0、170、399、714、1、060 ＜0、1、250、2、500、 5、000、7、500、10、000、 20、000ppm: 児動物は母 動物と同用量、雌児の 10、000ppm、雌雄児の 20、000ppm は除く＞	N: 227 [食安委案] ＜1、250ppm＞ ↑妊娠期間、↓離乳後の児動物体重 (雄) ＜2、500ppm～＞ L: ＜1、250ppm＞ [NTP] ↑雄児の肝臓相対重量、↑雌児の腎臓相対重量 ＜1、250ppm～＞	↓GD0~17 の母動物体重増加、↓同腹児数＜ 7、500ppm～＞ ↓離乳後の児動物体重 (雌) ＜7、500ppm～＞ ↓児動物体重 (PND0)、↓出産率＜10、000ppm～＞	Marsman 1995 ◇NTP、 EFSA (GLP)	○

試験番号	動物種系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量 (mg/kg 体重/日) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (mg/kg 体重/日) その根拠エンドポイント＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (mg/kg 体重/日) ＜混飼料中濃度＞	文献、分類	検討
⑤ 発生	ラット Wistar	雌 11～12	GD7～15 GD20 に帝王切開	強制経口	0, 500, 630, 750, 1, 000	N : 500, L : 630 [NTP、食安委案 (母動物、発生)] ↓妊娠中の母動物体重増加、↑着床後胚損失率、 ↑腹単位の出生前死亡数、↓同腹生存胎児数、↓ 胎児体重 (630～)	↑腹単位の奇形の発生頻度 (主に口蓋裂)、↑全胚 吸収 (750～)	Ema et al. 1993 ◆NTP	◎
	ラット Wistar	雌 11	GD11～21 GD21 に帝王切開	混餌	0, 331, 555, 661 ＜0, 5, 000, 10, 000, 20, 000ppm＞	N : 331 < 5, 000ppm >、L : 555 [NTP、NICNAS、食安委 案 (母動物、発生)] ↓GD11～21 における母動物体重増加、↓雄児の AGD、↑停留精巢 < 10, 000ppm >	↑腹単位の外部奇形、骨格奇形 < 20, 000ppm >	Ema et al. 1998 ◆NTP	無
	ラット Wistar	雌 10～13	GD7～9、 GD10～12、 GD13～15 GD20 に帝王切開	強制経口	0, 750, 1, 000, 1, 500 又 は 0, 750, 1, 000, 1, 250		↑着床後胚損失率 (750-、投与時期に関わらず) GD7～9 投与 : ↑骨格奇形 (750-) GD10～12 投与 : (奇形頻度の有意な増加なし) GD13～15 投与 : ↑外部奇形、↑骨格奇形 (750～)、 奇形頻度最大	Ema et al. 1994、 1995a ◇NTP	◎
	ラット SD	雌 27	GD14 (単回投 与)	強制経口	0, 500, 1, 000, 1, 500、 2, 000	N : 500, L : 1, 000 [食安委案 (胎児毒性、催奇形性)] NOEL : 500, LOEL : 1, 000 [著者 (催奇形性、胚毒 性)] ↓生存胎児体重、↑胚吸収、↑骨格変異 (過剰第 14 肋骨) 胎児 (1, 000～)	↓母動物の体重増加 (1, 500～) ↑何らかの骨格変異を持つ胎児 (GD14～21、GDO ～21) (1, 500～)、 ↑骨格奇形 (胸骨分節癒合) 胎児、↑骨格変異胎 児 (胸骨分節不完全骨化、第 11、12 及び/又は 13 肋骨短縮) を持つ腹 (2, 000)	Sailien fait et al. 1998 ◇NTP	◎

試験番号	動物種系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量 (mg/kg 体重/日) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (mg/kg 体重/日) その根拠エンドポイント＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (mg/kg 体重/日) ＜混飼料中濃度＞	文献、分類	検討
⑥ 発生	ラット F344/N	母動物： 対照 30、 投与 18～ 19、 児動物： 雌雄 10	母動物： GDO～PND28 児動物： (PND28～) 4 週間	混餌 投与	母動物：0、92、184、368、 551、736、1、472 児動物：雄 0、143、284、 579、879、1、165、雌：0、 133、275、500、836、1、104 ＜0、1、250、2、500、 5、000、7、500、10、000、 20、000ppm＞（児動物は 母動物と同用量、ただし 児動物は、20、000ppm を 除く）	N:184 [NTP (母動物)] <2,500ppm> ↓ 出産率 <5,000、20,000ppm>、 ↓ 妊娠期間 <5,000ppm> L:133 [NTP (発生)] <1,250ppm> ↑ 雄児の肝臓・腎臓の相対重量 <1,250ppm～> N: <1,250 ppm>、L: <5,000 ppm> [食安委案] ↑ 雄児の腎臓の絶対・相対重量 <5,000 ppm～>	母動物 ↓ 授乳期体重増加 <10,000ppm>、 ↓ GDO～18 体重増加、↓ GD18 の体重 <20,000ppm> 児動物 (PND0～28) ↓ PND1、4 の腹単位の生存率 <10,000ppm> ↓ 体重: PND21-28 <2,500ppm>、PND1-28 <5,000 ppm>、PND0-28 <7,500ppm～> 児動物 (8 週齢: 剖検時) ↑ 雌の肝臓絶対・相対重量 <2,500ppm～> ↓ 雄の 4～8 週齢の体重 <5,000ppm～> ↑ 雌の腎臓相対重量 <5,000ppm～> ↑ 雄の肝臓絶対重量 <5,000ppm～> ・ 精巣上体の精子減少症 <5,000ppm～> ↓ 雌の 4 週齢の体重 <7,500ppm～> ↓ 精巣の相対重量 <7,500ppm> ↓ 精巣の絶対重量 <10,000ppm>	Marsman 1995 ◇NTP、 EFSA (GLP)	◎
⑦ 生殖 発生	ラット SD	雌 7～10	GD3～PND20 (PND1～2 を 除く)	強制 経口	0、250、500、750	L: 250 [NTP、NICNAS、食安委案] 精巣上体の欠損・発育不全、精巣萎縮、生殖細胞 の損失を伴う広範囲の精細管変性、異所性精巣、 精巣欠損、尿道下裂 (250～) (NTP 根拠: 雄生殖器系の構造及び性成熟指標への 有害影響、NICNAS 根拠: 精細管萎縮及び尿道下裂)	↓ 母動物の子宮絶対重量 (500～) ↓ 腹単位の出生児体重 (750) 雄児動物 ↓ AGD (PND1)、↓ 精巣絶対重量、↓ 精囊絶対重量 (500 ～) ・ 精囊欠損 (500～) ↓ 精巣上体及び前立腺絶対重量 (750)	Mylchre est et al. 1998 ◇NTP	◎
	ラット SD	雌 10	GD12～21	強制 経口	0、100、250、500	L: 100 [NTP (発生)、NICNA (発生)、著者、食安委 案] 雄出生児の包皮分離遅延 (100～)	↓ 雄出生児の AGD、↑ 胸部乳頭遺残雄児 (250～) ・ 精巣上体形成不全・欠損、輸精管欠損 (250～) ↓ 精巣、精巣上体及び精囊の絶対重量 (500) ・ 尿道下裂・前立腺形成不全、精細管上皮変性、 精巣の間質細胞過形成 (500)	Mylchre est et al. 1999 ◇NTP	◎

試験番号	動物種系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量 (mg/kg 体重/日) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (mg/kg 体重/日) その根拠エンドポイント＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (mg/kg 体重/日) ＜混飼料中濃度＞	文献、分類	検討
	ラットSD	雌 19~20 (最高用量群 11)	GD12~21	強制経口	0、0.5、5、50、100、500	N : 50、L : 100 [NTP (発生)、EFSA (雄の生殖発生)、ECHA (雄の生殖発生)、NICNAS (発生)、著者、安委案] ↑雄出生児の乳輪/乳頭遺残、精細管変性* (100~) *精細管変性は NICNAS のみ採用	雄出生児 ↓精巣、精巣上体、前立腺、球海綿体筋-肛門挙筋 (LABC) の絶対重量、↑尿道下裂、↑停留精巣 (500) ・精巣上体、精嚢、輸精管及び前立腺の欠損又は形成不全、精細管変性、精巣間質細胞の過形成・腺腫 (500)	Mylchrest et al. 2000 ◆NTP	◎
⑧ 発生	ラットSD	雌 6~8	GD15~PND 21	混餌	0、1.5-3、14-29、148-291、712-1,372 ＜0、20、200、2,000、10,000 ppm＞	L : 2 (飼料中 20mg/kg) [EFSA、ECHA、著者] ↑雄児 (PND21) 精母細胞形成低下動物＜20ppm~＞ ↑雄児 (PNW11) 乳腺の組織変化 (腺房細胞の空胞変性、腺房萎縮、↓腺房乳芽面積) 動物＜20ppm~＞ N : 14 (飼料中 200ppm) [NICNAS (繁殖能)] L : 148 (飼料中 2,000ppm) [NICNAS (繁殖能)] ↑雄児 (PND21) 精母細胞形成低下動物＜200ppm~＞	↓母動物体重増加 GD15~20＜20、10,000 ppm＞ ↓出生児の雄の割合＜2,000ppm~＞、 ↓雄児 (PND2) の腹単位の AGD/腹、↑雄児 (PND14) の乳頭/乳輪保持＜10,000ppm＞ PND21 : ↑雌雄の体重＜20ppm＞ ↑雌雄の肝臓相対重量、↓精巣相対重量＜10,000ppm＞ ↑散在性ライディッヒ細胞凝集巣、↑精巣上体管横断面減少、↑雌の乳腺腺房乳芽形成不全＜20ppm~＞ PNW11 : ↑雄の生殖細胞の発生欠損＜2,000ppm~＞ ↑雄の下垂体の相対重量＜10,000ppm＞ ↓雌の下垂体相対重量＜10,000ppm＞ PMW20 : ↓雌の下垂体の相対重量＜200ppm~＞ ↑雄の乳腺の腺房細胞空胞変性、腺房萎縮＜200、2,000ppm＞	Lee et al. 2004 ◇EFSA	◎
⑨ 発生 毒性	ラットSD	雌 対照 10 投与 4~5	GD12~20 GD21 に帝王切開	強制経口	0、0.1、1、10、30、50、100、500		↓胎児精巣の総細胞数/精巣個 (30~) ↓胎児精巣容積、↓胎児精巣横断面精細管数 (50~) ↑胎児精巣の MNG (100~)	BoekeIh eide et al. 2009	△

試験番号	動物種系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量 (mg/kg 体重/日) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (mg/kg 体重/日) その根拠エンドポイント＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (mg/kg 体重/日) ＜混飼料中濃度＞	文献、分類	検討
⑩ 発生	ラット SD	雌 3≦	GD10～19	強制 経口	0、250、500、700		雄出生児 ↑乳頭遺残 (PND11)、↓AGD/体重 (PND11)、↓LABC の絶対重量 (PND31)、↑精巣 (PND31) のエスト ロゲン受容体 α の m-RNA 及びタンパク質の 発現 (500～) ↓体重 (PND26、31) (700) ↑尿道下裂、↑停留精巣 (700) ↓精巣、精巣上体、精嚢、腹側前立腺、カウパー 腺の絶対重量、精細管上皮変性、精巣上体尾部 の形成不全及び腹側前立腺の萎縮の所見 (700)、 ↓血清 DHT、↓血清 T (700) ↓近位陰茎 (PND31) のアンドロゲン受容体・2 型 5α リダクターゼ・尿道上皮のソニックヘッ ジホッグ (700)	Kim et al. 2010	△
	ラット SD	雌 10	GD12～18	強制 経口	0、850		↑雄出生児の肛門直腸奇形 (39.5%) (850)、 ・会陰部の陰嚢、精嚢の欠損 (850)	Jiang et al. 2011	無
⑪ 生殖・ 発生 a	ラット SD	雌 5～7 (又 は1～4*) *精巣T濃 度測定	GD12～19 GD19に帝王 切開	強制 経口	0、0.1、1.0、10、30**、 50、100、500 ** 精巣 T 濃度測定のみ	N : 10、L : 50 [ECHA、NICNAS] NOEL : 30、LOEL : 50 [食安委案] NOEL : 10、LOEL : 50 [著者] ↓精巣 T 濃度 (50～) ↓精巣の SR-B1、StAR の m-RNA ・ タンパク質*** (50～)、***著者のみ根拠所見とする		Lehmann et al. 2004	事務 局
	ラット SD	雌 対照9/時 点、投与 7/時点	GD12～19 最終投与4、 24時間後に 帝王切開 (GD19、20)	混餌 投与	100、500 (実測摂取量 : 112 又は 582)		↓AGD (500) ・ライディッヒ細胞の大凝集、精細管直径増加、(100 ～)、MNG (GD20、500) ↓精巣 T 濃度 : GD20 (100～)、GD19 (500) ↓精巣のコレステロール合成経路遺伝子 (Cyp11a1、 Cyp17a1、Scarb1)mRNA 濃度:GD19(100～)、GD20 (500)	Struve et al2009	△

試験番号	動物種系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量 (mg/kg 体重/日) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (mg/kg 体重/日) その根拠エンドポイント＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (mg/kg 体重/日) ＜混飼料中濃度＞	文献、分類	検討
	ラット F344	雌 対照 6 投与 5	GD12～20 GD20 に帝王切開	強制経口	0、100、500		↑ 精巣の精細管の MNG 発生頻度 (100～) ↓ 雄胎児 AGD/腹、↓ 精巣 T 濃度、↓ 精巣総コレステロール、↓ 精巣の <i>Srebf2</i> 及びコレステロール合成経路遺伝子 (<i>Cyp11a1</i> 、 <i>Cyp17a1</i> 、 <i>Scarb1</i> 、 <i>Star</i>) mRNA (500)	Johnson et al. 2011	×
b	ラット SD	雌 対照 3 投与 4	GD8～18 GD18 で帝王切開	強制経口	0、33、50、100、300、600	N : 100、L : 300 [ECHA], NOEL : 100、LOEL : 300 [著者] ↓ 胎児精巣 T 産生量 (<i>ex vivo</i>) (300～)		Howdeshell et al. 2008	×
c	ラット SD	雌 対照 4 投与 4	GD12～21	強制経口	0、10、30、50、100	NOEL:50、LOEL:100[食安委案] 雄出生児 5～17 週齢 : ↓ 血清 T (100)	↓ 血清 LH (5、7 週齢)、↑ ライディッヒ細胞の滑面小胞体形態変化 (5 週齢～)、↑ 血清 LH、↓ 精巣相対重量、↑ ライディッヒ細胞数、↓ ライディッヒ細胞の滑面小胞体量 (9～17 週齢) (100)	Shirai et al. 2013	事務局
⑫ 2 世代生殖発生	SD ラット	雄雌 対照 40、投与 20 10 週齢	親 (F0) : 7 日間+連続交配 (14 週間)、 児動物 (F1) : 母動物と同用量の投与を継続し 88 日齢で交配	混餌	NTP 換算 雄 : 0、52、256、509 雌 : 0、80、385、794 <1,000、5,000、10,000 >	N : 385 [NTP (母動物)] ↓ F ₀ と F ₁ 母動物の体重、↑ F ₀ 母動物の肝臓及び腎臓の相対重量 <10,000ppm> L : 52(雄)～80(雌) [NTP (生殖、雌の発生) EFSA、NICNAS (胎児、発生) 食安委案] ↓ F ₁ の腹単位の出生児数、↓ F ₂ の体重 <1,000ppm～> N : 52(雄)～80(雌) L : 256(雄)～385(雌) [NICNAS、ECHA (生殖、繁殖性)] F ₁ の精細管変性及び精巣萎縮 <5,000ppm～>	対照群の雄×10,000ppm 投与群の雌による交差交配 ↓ 出生児体重<雌に影響> F1: ↓ 出生児体重<5,000ppm～> ↓ 交尾率、↓ 妊娠率、↓ 受胎率<10,000ppm> ↓ 前立腺、精囊及び精巣の相対重量、精巣の精子細胞数、精巣上体の発育不全/部分的欠損<10,000ppm>	Wine et al. 1997 ◆NTP、EFSA	◎

試験番号	動物種系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量 (mg/kg 体重/日) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (mg/kg 体重/日) その根拠エンドポイント＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (mg/kg 体重/日) ＜混飼料中濃度＞	文献、分類	検討
⑬ 2 世代生殖発生	Long Evans 頭巾斑ラット	雌雄、10~12 PND21	F0 の PND21 から交配、出産を通して F1 の離乳まで	強制経口	雄：0、250、500、1、000、 雌：0、250、500 F0 は投与群と対照群とで交差交配した。 投与群の雌を用いた交差交配で得られた F1 (子宮内・経母乳暴露) 同士を連続交配した。	L : 250 [NTP、著者 (生殖影響)] F0 の雄の性成熟 (包皮分離) 遅延 F1 : ↓精巣上体の精子数 (有意差なし)、↓繁殖能、↑泌尿生殖器系奇形 (低頻度の尿道下裂、停留精巣、無眼球症、単角子宮及び少数の無腎症を含む)、↓産児 (F2) 数 (250~) L : 250 [NICNAS (繁殖・発生) 食安委案 (発生)] 繁殖 : ↓F ₁ の精巣上体の精子数 (250~) 発生 : F0 の性成熟の遅延、↑F1 雄の奇形 (250~)	↓雌雄の受胎能 (500) : 交差交配において 雄 : 精巣萎縮及び精子数の低下による不妊 雌 : 多くで妊娠中期で流産。	Wolf et al. 1999 ◆NTP、 ◇EFSA	△
⑭ 生殖発生	オランダベルトウサギ	雌 5~6 雄 5~6 PMW4 雄 6 6~8 か月齢	子宮内暴露 : GD15~30 思春期投与 : PMW4~12 成獣に投与 : 12 週間	強制経口	0、400	N : 400 [NICNAS (母動物)] ・母動物の生存、妊娠維持に影響みられず。 L : 400 [NICNAS (繁殖、発生)] 発生 : 児動物の精巣影響 (400) 繁殖 : ↓精巣絶対重量 (子宮内曝露) (400) ↓副性腺絶対重量、↓正常精子及び精子数、↓血清テストステロン : 子宮内・思春期暴露 (400)、 ↑精細管胚上皮欠損率 : 子宮内・思春期・成獣期暴露 (400)	・子宮内暴露群の 1 匹に、未発達なペニス、包皮奇形、尿道下裂、精囊・前立腺の形成不全、尿道球腺欠損、両側停留精巣。	Higuchi et al. 2003	事務局
⑮ 代謝物 (MBP)	Wistar ラット	雌 11~15	GD7~15 GD20 に帝王切開	強制経口	MBP : 0、250、500、625	MBP の N : 250、L : 500 [NTP (母動物、発生)] 母動物 : ↓体重増加 (500~) 発生 : ↓出生前死亡、↓胎児体重、↑胎児の外部・骨格奇形、↓胎児の内臓変異 (500~)		Ema et al. 1995b ◆NTP	◎
A 発生	Wistar ラット	雌 10~15	GD7~9、GD10~12、GD13~15 (GD20 に帝王切開)	強制経口	MBP : 0、250、500、625、750		↑胎児の外部奇形 : GD7~9・GD13~15 (625~)、 ↑胎児の骨格奇形 : GD7~9 (250~)、GD 13~15 (625~)	Ema et al. 1995b ◇NTP	◎
B 発生	Wistar-King A ラット	雌 3~5	GD15~GD18	強制経口	MBP : 1、000 相当 (300 mg/匹/日)		・雄出生児 (PND30~40) の停留精巣 22/26 匹 (5 腹)	Imajima et al. 1997 ◇NTP	無

試験番号	動物種系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	用量 (mg/kg 体重/日) ＜飼料中濃度＞	NOAEL (N)/LOAEL (L) (mg/kg 体重/日) その根拠エンドポイント＜飼料中濃度＞	高用量でみられた影響、その他の影響 (mg/kg 体重/日) ＜混飼料中濃度＞	文献、分類	検討
C 生殖発生毒性	コモンマーマセット	雌	妊娠 7 週～ 妊娠 15 週	投与	MBP:0、500、 ・ 対照：溶媒投与動物、 未処置動物、成獣参照 データ		胎児期暴露した雄児 ・ 2 匹の出生時に未分化の生殖細胞凝集（有意差不明） ・ 精巣、生殖器系発達の異常なし ・ 出生時の血清 T 濃度・生殖細胞数・生殖細胞増殖・分化、セルトリ細胞数、生殖/セルトリ細胞数比、生殖細胞分化、MNG の誘導に投与による変化なし。 ・ 成長後の生殖細胞数に変化なし	McKinne ll et al. 2009	事務局
		雄 5 PND4～14	14 日間				新生児期暴露 ・ 生殖細胞の数、分化に影響なし。		

試験番号：評価書案 III. 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）神経毒性試験、（5）免疫毒性試験、（6）内分泌系及び生殖系への影響、丸囲み数字は試験番号。

↑/↓：対照群に比べ統計学的に有意に増加・上昇/減少・低下、影響・所見(用量(～))：用量 mg/kg 体重/日（以上）で影響・所見がみられた。

[機関名(毒性等)]：NOAEL、LOAEL を設定した機関。欧州食品安全機関 (EFSA)、欧州化学物質庁 (ECHA)、米国国家毒性プログラム・ヒト生殖リスク評価センター (NTP-CERHR)、オーストラリア化学物質通知評価スキーム (NICNAS)

分類：◆評価機関名 重要性が高い、◇評価機関名 重要、無印：調査対象評価書の引用文献以外で有用性がある又は参考になる。

検討会：平成 24 年度食品安全確保総合調査事業*◎特に重要、○NOAEL/LOAEL の検討に用いることができる、△参考データ、×重要性が低い、(無印) 特に異議はない。

*「フタル酸エステル類の食品健康影響評価に関する知見の整理、情報収集及び分析」

略号 BDNF:脳由来神経栄養因子、MNG:多核生殖細胞、PND○:生後○日、GD○:妊娠○日、MDA:マロンジアルデヒド、SOD:スーパーオキシドジスムターゼ、GSH-Px:グルタチオンペルオキシダーゼ、GSH:グルタチオン、4-(N-メチル-N-ニトロソアミノ)-1-(3-ピリジル)-1-ブタノン:NNK、11β-Hsd1:11β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素 1、StAR:ステロイド産生急性調節タンパク質、T:テストステロン、DHT:ジヒドロテストステロン