

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~>	↑肝臓相対重量<5,000ppm~> ・肝臓細胞質変化<雄 10,000ppm~、雌 20,000ppm> ↓腎臓相対重量、↓精巣上体絶対重量、↓精巣精細胞数<雄 20,000ppm> ↓ヘマトクリット値<雌 20,000ppm>	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：精細管委縮、精細管上皮細胞の崩壊・脱落、精原細胞減少、精細管腔の精子欠乏(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				
(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~)	↓血清テストステロン(500~) ↓精巣上体相対重量(1,000~) ↑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)						

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): ↑精子形成に関するタンパク質(HnRNPA2/B1(10)、ピメンチン(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～> ・血清の生化学的変化: ↓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、↓精巣亜鉛濃度、↓血清 T 濃度<20,000ppm～> ・精巣上体の精子減少症<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～)		Nikorono w 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) ⑧ a	C57BL/ 6J マウス	雄 9～18(精巣重量)	PND4～6 (PND7 剖検)	強制 経口	0、1、10、50*、100、250*、 500 (*PND14 の AGD、精巣相対重量データのみ)		PND7 ↓精巣相対重量、↑増殖セルトリ細胞率 (500)	Moody et al. 2013	事務局	
		雄 9～23(精巣重量)、 6～9 (その他)	PND4～13 (PND14 剖検)				PND14 ↓後期パキテン期精母細胞割合、↑精巣のインヒビン α 発現、↑精巣のコネキシン 34 発現 (10～)			PND14 ↓AGD (1～) ↓精巣相対重量、(50～) ↑セルトリ細胞核が中央部に位置する精細管割合、↑精巣の抗ミューラー管ホルモン発現 (100～) ↓精細管内腔の精巣横断面面積、↑血清インヒビン α 濃度、↓血清 T 濃度 (500)
		雄 9～10(病理:5～6)	PND4～21 (8 週齢剖検)				8 週齢 ・精細胞形成不全 (1～)			8 週齢 ↓AGD (1～) ↓精巣相対重量 (500)

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) ⑧ b、 c d	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>	・神経系機能に投与による影響は観察されず (EPA の FOB による評価) ((4) ②参考 a を参照)	EU RAR 及び NTP- CERHR (BASF 1992 又は Schilling et al. 1992) ◆NTP	◎
	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] 肝臓ペルオキシゾーム増殖: ↑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>	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>	NOEL 150ppm [著者(メタボロミクス)] 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 Ravenzwaay et al. 2010	
	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 ・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	
(3) ①	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%)	Kim and Cho, 2009a	
			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%)		
(3) ②	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		Nikorono w et al. 1973	

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
(4) ①	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)、 ↓精巣相対重量<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<370,10,000ppm> 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、↓精巣の絶対・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) ②								(2)⑧参考と同試験	
	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	
(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>	<u>N: 525(雌雄) <3,000ppm>、L: 1,750(雌) [NTP(生殖)、食安委案]</u> <u>N: 420<3,000ppm> (EU換算) [EFSA、NICNAS(母の受胎性、胚毒性)]</u> ↓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	◎

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) 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 Nishimua 1982 ◆NTP	◎
(6) 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	×
(6) 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)	○
(6) 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

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＞	NOEL (N)/LOEL (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) ⑤ 発生 続き	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)	Saillenf ait et al. 1998 ◇NTP	◎
(6) ⑥ 発生	ラット F344/N	母動物： 対照 30、 投与 18~ 19、 児動物： (PND28~) 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)	◎

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) 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・发育不全、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)	Mylchreest 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)	Mylchreest et al. 1999 ◇NTP	◎
	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、精囊、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)	Mylchreest et al. 2000 ◆NTP	◎
(6) 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＞	Lee et al. 2004 ◇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
							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>		
⑨ 生殖発生	SD ラット	雌 20、 PND4 に 雌雄各 4/腹に 調整：各 群 16～ 14 腹	GD12～ PND21	強制 経口	0、50、250、500	N : 50 [ECHA、著者、食安委案 (生殖発生)、ECHA (発生)] 児動物 (PND1) ↓ 雌雄の出生児体重、↓ 雄の AGD (250～) 雄児 (PND70) ↑ 肝臓相対重量、↓ 前立腺絶対・相対重量 (250) ↓ 精巣上体の絶対重量、↓ 精巣上体の精子運動率、 ↓ 精巣の精細胞数 (250～)	↓ 出生児数 (500) 雄児 (PND70) ↓ 精巣上体相対重量、↓ 肝臓絶対・相対重量、 ↓ 精巣上体の精子数 (500) ・ 精巣萎縮 6/20 匹、精巣上体形成不全 6/20 匹 (500)	Zhang et al. 2004	
⑩ 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	N : 10 [食安委案 (精巣毒性)] ↓ 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～)	Boekelhei de et al. 2009	△
(6) ⑪ 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

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＞	NOEL (N)/LOEL (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) ⑫ 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) ・ライディッチ細胞の大凝集、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 al 2009	△
	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)、↑ライディッチ細胞の滑面小胞体形態変化 (5 週齢~)、↑血清 LH、↓精巣相対重量、↑ライディッチ細胞数、↓ライディッチ細胞の滑面小胞体量 (9~17 週齢) (100)	Shirai et al. 2013	事務局

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) ⑬ 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	◎
(6) 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	△
(6) 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・思春期曝露 (400)、 ↑ 精細管胚上皮欠損率 : 子宮内・思春期・成獣期 曝露 (400)	・子宮内曝露群の 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

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) 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
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	McKinney 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