

1 Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

2 2. 実験動物等における影響

3
4 (1) 急性毒性試験

5 EU-RAR (2003) に記載された内容をもとに、急性毒性試験に関する試験概要
6 を表Ⅲ-1 に示すした事務局修正。

7 EU-RAR (2003) では、経口、経皮及び吸入曝ばく露事務局修正による結果が
8 一貫していることから、これらの経路による DINP の急性毒性は弱いとしてい
9 る。

10 【小野専門委員コメント】

本調査会の判断は、ここでは書かないのでしょうか？（健康影響評価の欄
に記載？）

→ 【事務局より】

急性毒性における本調査会としての判断を（6）実験動物等におけるまとめ
の項目に追記いたしました。

11
12
13
14

1 表Ⅲ-1 急性毒性試験一覧 (EU-RAR 2003)

投与方法	動物種、系統、性別、匹数	被験物質	用量 (mg/kg 体重)	所見 (mg/kg 体重)	LD50 (mg/kg 体重)	EU-RAR (2003) が参照した文献
経口	ラット SD 雄 30 匹	DINP (CAS 68515-48-0)	34.6、120、417、 1,450、5,000、 10,000	5,000 以上：努力性呼吸の抑制及び油脂性被毛 (3~7 日以内に回復) 10,000：体重減少 死亡例なし	> 10,000	Hazleton (1968c)
経口	ラット Fischer 事務局追記 344 雌雄各 5 匹/群	DINP (CAS 28553-12-0)	5,000、10,000、 20,000、40,000 ※GLP 準拠	5,000 以上：被毛の乱れ、活動低下等	> 40,000	Midwest Research Institute (1981b)
経口	ラット 性別及び動物数不明	DINP (CAS 28553-12-0)	9,800	死亡例及びその他の所見なし	> 9,800	BASF (1961)
経口	ラット SD 雌雄各 5 匹	DINP (CAS 28553-12-0、DINP-2)	10,000	喘ぎ呼吸、無気力、痙性歩行、立毛、脱毛、全身状態の悪化	> 10,000	BASF (1981d)
経口	ラット Bor: WISW 動物数不明	DINP (CAS 28553-12-0、DINP-2)	~10,000 ※OECD 試験ガイドライン 401 準拠	投与日における頻尿、油脂性被毛、投与物質による非特異的異臭等	> 10,000	Hüls (1985a)
経口	ラット SD 雌雄各 10 匹/群	DINP (CAS 番号不明)	5,000、15,000、 30,000、35,000、 50,000	【死亡】 50,000：雄 4/10 匹及び雌 4/10 匹 35,000：雄 1/10 匹 30,000：雄 1/10 匹	> 50,000	Hazleton (1980b)

投与方法	動物種、系統、性別、匹数	被験物質	用量 (mg/kg 体重)	所見 (mg/kg 体重)	LD50 (mg/kg 体重)	EU-RAR (2003) が参照した文献
				<p>【一般状態】 50,000 : 流涎 30,000 以上 : <u>るい痩</u> <u>中江専門委員修正</u>、流涙 (30,000 のみ) 15,000 以上 : 脱毛、眼及び/又は鼻の赤色 <u>中江専門委員追記</u> 着色、円背位、振戦 (35,000 を除く)、努力性呼吸 (50,000 を除く) 5,000 以上 : 軟便、被毛の乱れ、着色尿</p> <p>【剖検】 肺、肝臓、脾臓及び胃の <u>㊸変色</u>、胃及び腸の膨張、胃及び/又は腸、胸腔及び腹腔内の液体又は内容物の <u>㊹変色</u>、胃壁の肥厚または菲薄化 <u>中江専門委員追記</u></p>		
吸入	ラット マウス モルモット 各雌雄 5 匹ずつ	DINP (CAS 68515-48-0)	0.067 mg/L	死亡例及びその他の所見なし	LC50 > 0.067 mg/L	Industrial Bio-test Laboratories (1975a, b, c)
吸入	ラット SD 雌雄各 3 匹	DINP (CAS 28553-12-0、DINP-2)	0.07 mg/L、7 時間	死亡例及びその他の所見なし	LC50 > 0.07 mg/L	BASF (1981a)
吸入	ラット SD 雌雄各 5 匹	DINP (CAS 番号不明)	4.4 mg/L (分析値)、 4 時間	全例において、 <u>暴ばく露</u> <u>事務局修正</u> 開始後 40 分に僅かな流涙及び透明な鼻汁。 雄 1 例において、4 日目に両眼周囲の出血、5~10 日目に両眼周囲の僅かな褐色	LC50 > 4.4 mg/L	Hazleton (1980a)

投与方法	動物種、系統、性別、匹数	被験物質	用量 (mg/kg 体重)	所見 (mg/kg 体重)	LD50 (mg/kg 体重)	EU-RAR (2003) が参照した文献
				分泌物、8～10 日目に片眼不透明スポット		
皮膚適用	ウサギ 4 匹/群 性別不明	DINP (CAS 68515-48-0)	50、200、794、3,160 mg/kg 体重	全投与群で 24 時間後に中等度の紅斑 (6 日目までに引く)、僅かな表皮剥離 (各群 2～4 匹、12 日目までに消失)	> 3,160	Hazleton (1968a)
その他の投与経路						
腹腔内注射	マウス 動物数及び性別不明	DINP (CAS 28553-12-0)	9,800	死亡例及びその他の所見なし	> 9,800	BASF (1961)
静脈内注射	ウサギ 4 又は 2 匹/群 性別不明	DINP (CAS 28553-12-0)	490、784、1,568	1,568: 死亡 2/2 匹 (投与後数分から数時間に死亡) 784: 死亡 1/2 匹、強直性・ <u>中江専門委員</u> <u>追記</u> 間代性痙攣、努力性呼吸 (784 以上) 490: 死亡 2/4 匹 (2～3 日生存)	490、784、1,568 各投与量で 2/4、 1/2、2/2 匹が死亡	BASF (1961)

【中江専門委員コメント】

①、②について、具体的には？

→ 【事務局より】

EU RAR (2003) 152ページ一番下の段落の下から4行目において、「Gross pathology consisted of **discoloration** of the lungs, liver, spleen, and stomach; distension of the stomach and intestines; **discoloured** fluid or material in the stomach and/or intestines, thoracic cavity, and abdominal cavity; thick or thinwalls in the stomach.」と記載されており、これに基づきa、bのとおり記載いたしました。原著が入手できず、臓器毎の状態等の詳細について、これ以上の情報はEU RAR (2003) には記載されておりませんでした。

1

2

1 (2) 亜急性毒性試験

2 ① 4週間亜急性毒性試験(マウス、混餌)

3 EU-RAR(2003)に記載された内容をもとに、Hazleton(1991b)らによるが
4 実施したマウスにおける4週間亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す
5 まとめた。小野専門委員修正

6 当該試験では、小野専門委員削除B6C3F1マウス(雌雄、各群10匹)を用い
7 たDINP(飼料中0、3,000、6,000、12,500及び25,000ppm、CAS28553-12-
8 0)の混餌による4週間投与試験が実施された。各投与群のDINP摂取量は、雄
9 が0、635、1,377、2,689及び6,518mg/kg体重/日、雌が0、780、1,671、3,287
10 及び6,920mg/kg体重/日であった。なお、当該試験は、②の13週間亜急性毒
11 性試験の用量設定試験に位置づけられている。当該試験はGLP基準及び米国環
12 境保護庁(EPA)ガイドラインに準拠して実施された。

13 当該試験では、小野専門委員削除雌雄各25,000ppm(雄6,518mg/kg体重/
14 日、雌6,920mg/kg体重/日)投与群で体重増加量の減少が認められた。3,000
15 ppm(635mg/kg体重/日)以上の投与群の雄及び6,000ppm(1,671mg/kg体
16 重/日)以上の投与群の雌で肝臓の絶対及び相対重量の増加並びに組織観察にお
17 ける病理組織学的に観察された中江専門委員修正肝細胞肥大が認められた。また、
18 事務局削除雄の6,000ppm(1,377mg/kg体重/日)以上の投与群で腎臓及び精
19 巣の絶対及び相対重量の減少が認められた。25,000ppm(6,920mg/kg体重/日)
20 投与群で卵巣の小型化、黄体欠如、子宮の小型化及び子宮腺の欠如が認められた。
21 小野専門委員のコメントをふまえ事務局追記

22 EU-RAR(2003)では、当該試験において、小野専門委員削除肝臓影響に基づ
23 き、当該試験の←事務局修正LOAELがは事務局修正最低用量の3,000ppm(635
24 (雄)~780(雌)mg/kg体重/日)事務局追記であり、肝臓影響に関する事務局
25 削除NOAELは設定できなかったとしている。生殖器官精巣影響事務局修正に
26 関ついても事務局修正では、精巣絶対及び相対重量減少に基づき、事務局追記
27 NOAELを3,000ppm(635mg/kg体重/日)と設定している。

28 【中江専門委員コメント】

(EU RAR(2003)の評価について、)

1. 肝の変化について、雌の最低用量で発生していないのでは?
2. 何故それぞれの毒性変化について、個別にNOAEL/LOAELを設定して
いるのか?

→【事務局より】

1. 御指摘のとおり EU RAR (2003) 179ページ6及び11行目に「There was an increase of absolute and relative liver weight in all the males and in females from 6,000 and higher.」及び「Histologically, hepatocytomegaly was observed in all treated males and in females from 6,000 ppm, . . .」と記載されておりますが、NOAEL/LOAELについては、EU RAR (2003) 179ページ22行目に「In this 4-week study, no NOAEL could be determined, only a LOAEL of 3,000 ppm (635 mg/kg/d in males and 780 mg/kg/d in females) can be determined regarding liver effects at these dose levels.」とあり、また、199ページTable 4.33ではLOAEL Effects observedの欄において、「635-780 mg/kg/d increased liver weight (absolute and relative)」とされております。
2. EU RAR (2003) 179 ページ 6 段落目をもとに修正いたしました。EU RAR (2003) には肝臓及び精巣への影響について、個別にNOAEL/LOAELを設定している理由の記載はございません。

1

【小野専門委員コメント】

EU RAR では、本試験について最高用量における子宮や卵巣への影響も記載されていますが、最高用量のみなので記載しなかったということでしょうか？

2

3 ② 13 週間亜急性毒性試験（マウス、混餌）

4 EU-RAR (2003) に記載された内容をもとに、Hazleton (1992) らが実施し
5 たによるマウスにおける 13 週間混餌投与試験に関する試験概要を以下に示すま
6 とめた。小野専門委員修正

7 当該試験では、小野専門委員削除①の試験結果に基づき、B6C3F1 マウス（雌
8 雄、各群 10 匹）を用いた DINP（飼料中 0、1,500、4,000、10,000 及び 20,000
9 ppm、CAS 28553-12-0）の混餌による 13 週間投与試験が実施された。各投与群
10 の DINP 摂取量は、0、365、972、2,600 及び 5,770 mg/kg 体重/日であった。当
11 該試験は GLP 基準及び EPA ガイドラインに準拠して実施された。

12 当該試験結果を表Ⅲ-2 に示す。

13 EU-RAR (2003) では、肝臓肥大並びに肝臓の絶対及び相対重量の増加に基づ
14 き、肝臓影響当該試験事務局修正の NOAEL を 1,500 ppm (365mg/kg 体重/日)、
15 LOAEL を 4,000 ppm (972 mg/kg 体重/日) と設定している。また、生殖器官に

1 ついては、事務局追記精巣上体及び精巣の絶対重量減少に基づき、◎生殖器官の
 2 事務局削除NOAELを4,000 ppm (972 mg/kg 体重/日)、LOAELを10,000 ppm
 3 (2,600 mg/kg 体重/日)と設定している。

4 なお、肝細胞増殖及びペルオキシソーム増殖について評価するため、雌雄各群
 5 15匹のマウスに同じ用量のDINP又は陽性対照物質(WY 14,463)を投与し、
 6 試験開始後3、30、90日に生化学パラメータ及び組織を評価した。陽性対照(WY
 7 14,463)群では細胞増殖及びパルミトイル CoA オキシダーゼ(PCoA)活性の著
 8 しい増加が認められた。一方、すべてのDINP投与群でPCoA活性が著しく増
 9 加したにもかかわらず、10,000 ppm (2,600 mg/kg 体重/日)投与群及び対照群
 10 では◎細胞増殖の増加は全く認められなかった。

【中江専門委員コメント】

1. 何故それぞれの毒性変化について、個別にNOAEL/LOAELを設定しているのか？
2. ◎について、4000 ppm以下でも所見があるが？
3. @について、細胞増殖は評価したとして、ペルオキシゾーム増殖は評価していないのか？

→ **【事務局より】**

1. EU RAR (2003) 181 ページ 2 段落目をもとに修正いたしました。EU RAR (2003)には肝臓及び精巣への影響について、個別にNOAEL/LOAELを設定している理由の記載がございません。
2. 1500 ppm 投与群において、子宮壁肥厚(1/10匹)がみられておりますが、EU RAR (2003)にはこれについて解釈等の記載がございません。
3. 当該試験では、ペルオキシソーム増殖の指標として、パルミトイル CoA 活性を測定し、すべての投与群においてパルミトイル CoA 活性の増加が認められております。なお、病理組織学的(電子顕微鏡等)な検討については記載がございません。

11 **表Ⅲ-2 13週間亜急性毒性試験(B6C3F1マウス、混餌)(EU-RAR 2003)**

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄(各群10匹)	雌(各群10匹)
5,770 (飼料中 20,000 ppm)	↓体重及び体重増加量* 【血液】 ↑ALT及びAST 【尿】 ↓尿中 Na、Cl、Cr*	↓体重及び体重増加量*

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 10 匹)	雌 (各群 10 匹)
	<p>(僅かな尿量増加と尿比重の低下を伴った)</p> <p>【腎臓】</p> <ul style="list-style-type: none"> 腎表面の<u>顆粒状変化・凹凸粗面化異常</u> (granular/pitted/rough) 中江 専門委員修正 尿細管ネフローゼ <p>【肝臓】</p> <ul style="list-style-type: none"> 中等度のびまん性肝細胞肥大 中等度のクッパー細胞及び毛細胆管の色素沈着 肝細胞の<u>軽微・軽度な変性/壊死</u> (minimal or slight) 中江 専門委員修正 <p>【生殖器】</p> <ul style="list-style-type: none"> 精巢上体における<u>未成熟な精子又は/異常な精子形態異常</u> 事務局修正 <p>【脾臓及び胸腺】</p> <ul style="list-style-type: none"> 脾臓及び胸腺のリンパ球枯渇 	<p>【腎臓】</p> <ul style="list-style-type: none"> 腎表面の<u>顆粒状変化・凹凸粗面化異常</u> (granular/pitted/rough) 中江 専門委員修正 尿細管ネフローゼ <p>【肝臓】</p> <ul style="list-style-type: none"> 肝臓の蒼白色域 中等度のびまん性肝細胞肥大 中等度のクッパー細胞及び毛細胆管の色素沈着 肝細胞の<u>軽微・軽度な変性/壊死</u> (minimal or slight) 中江 専門委員修正 <p>【生殖器】</p> <ul style="list-style-type: none"> 子宮の小型化 ↓子宮の絶対及び相対重量 子宮の<u>低形成</u> (hypoplasia in the uterus) 中江 専門委員修正 卵巣の黄体欠如 <p>【脾臓及び胸腺】</p> <ul style="list-style-type: none"> 脾臓及び胸腺のリンパ球枯渇
<p>2,600 (飼料中 10,000 ppm) 以上</p>	<p>↑平均総摂餌量*</p> <p>【肝臓】</p> <ul style="list-style-type: none"> 肝臓の蒼白色域 小葉中心部～小葉中間部の肝細胞肥大 ²⁾ <u>(10,000 ppm のみ)</u> 	<p>↑平均総摂餌量 ²⁾ <u>(10,000 ppm のみ)</u></p> <p>【肝臓】</p> <ul style="list-style-type: none"> 肝臓肥大 小葉中心部～小葉中間部の肝細胞肥大 ²⁾ <u>(10,000 ppm のみ)</u> <p>【生殖器】</p>

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 10 匹)	雌 (各群 10 匹)
	【生殖器】 ↓ 精巣/精巣上体の絶対重量	・ 子宮壁肥厚 (2/8 匹、10,000 ppm のみ)
972 (飼料中 4,000 ppm) 以上	【腎臓】 ↓ 腎臓の絶対及び相対重量 【肝臓】 ・ 肝臓肥大 ↑ 肝臓の絶対及び相対重量	【肝臓】 ↑ 肝臓の絶対及び相対重量
365 (飼料中 1,500 ppm)	所見なし	【生殖器】 ・ 子宮壁肥厚 (1/10 匹、1,500 ppm のみ)

1 * : 有意な変化

2 <略称>ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノト
3 ンスフェラーゼ、PCoA : パルミトイル CoA オキシダーゼ、Cr : クレアチニン

4 1) 雌の平均総摂餌量の増加は 10,000 ppm (2,600 mg/kg 体重/日) 投与群のみ。

5 2) 小葉中心部～小葉中間部の肝細胞肥大は 10,000 ppm (2,600 mg/kg 体重/日) 投与
6 群のみ。事務局削除

7

8 ③ 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌)

9 EU-RAR (2003) に記載された内容をもとに、BASF 社 (1987f) によるが実
10 施したラットにおける 13 週間亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に示すま
11 とめた。 小野専門委員修正

12 当該試験では、小野専門委員削除 Wistar ラット (雌雄、各群 10 匹) を用い
13 た DINP2 (飼料中 0、3,000、10,000 及び 30,000 ppm、CAS 28553-12-0) の混
14 餌による 13 週間投与試験が実施された。各投与群の DINP-2 摂取量は、雄の 7
15 日目が 0、333、1,101 及び 3,074 mg/kg 体重/日、雄の 91 日目が 0、152、512
16 及び 1,543 mg/kg 体重/日、雌の 7 日目が 0、379、1,214 及び 3,224 mg/kg 体重
17 /日、雌の 91 日目が 0、200、666 及び 2,049 mg/kg 体重/日であった。当該試験
18 は GLP 基準及び OECD 試験ガイドライン 408 に準拠して実施された。

19 当該試験結果を表 III-3 に示す。

20 EU-RAR (2003) では、TG の低下傾向及び肝細胞の食事性小葉周辺性脂肪沈
21 着の減少 (the decrease of alimentary peripheral fat deposits in hepatocytes)
22 に基づき、LOAEL を 3,000 ppm (152 mg/kg 体重/日) とし、NOAEL は設定で

1 きなかつたとしている。

2

3 表Ⅲ-3 13週間亜急性毒性試験（Wistar ラット、混餌）（EU-RAR 2003）

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄（各群 10 匹）	雌（各群 10 匹）
雄：1,543～3,074 雌：2,049～3,224 (飼料中 30,000 ppm)	<p>↓摂餌量（第 1 及び第 13 週、13%減少）</p> <p>↓体重（最大 18%減少）*1)</p> <p>【一般状態】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・性器部分の被毛の変色（橙褐色） <p>↑◎<u>瞳孔膜残留物</u>（第 7 週 6/10、対照群 2/10 匹、試験終了時 8/10、対照群 4/10 匹）²⁾</p> <p>【血液】</p> <p>↓Hb*3)、平均赤血球容積*3)</p> <p>↑ALP*</p> <p>↑ビリルビン（軽度）</p> <p>↑血中尿素、Cr</p> <p>【腎臓】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・腎皮質における尿細管上皮細胞の④<u>損傷</u>（全例）¹¹⁾ <p>【肝臓】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肝臓の⑨<u>変色暗色化</u><u>事務局修正</u> 	<p>↓摂餌量（第 1 週、17%減少）</p> <p>↑飲水量（54%増加）</p> <p>↓体重（最大 11%減少）*1)</p> <p>【一般状態】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・性器部分の被毛の変色（橙褐色） <p>【血液】</p> <p>↓Hb*3)、平均赤血球容積*3)、平均赤血球 Hb*3)、Ht*3)</p> <p>↑多染性赤血球症³⁾、赤血球大小不同症（僅かな増加）³⁾</p> <p>↑ビリルビン*6)</p> <p>【肝臓】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肝臓の⑨<u>変色暗色化</u><u>事務局修正</u>
雄：512～1,101 雌：666～1,214 (飼料中 10,000 ppm) 以上	<p>【血液】</p> <p>↓平均赤血球 Hb³⁾</p> <p>↓TG*4)</p> <p>↑ALT（軽度）*5)</p> <p>【尿】</p> <p>↑尿蛋白（10,000 ppm のみ）</p>	<p>↑飲水量（19%増加）</p> <p>【血液】</p> <p>↓TG*4)</p> <p>↑ALT（軽度）*5)</p> <p>↑ALP*</p>

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 10 匹)	雌 (各群 10 匹)
	<p>*</p> <p>↑尿中アルブミン (用量依存的)</p> <p>【腎臓】</p> <p>↑腎臓相対重量*</p> <p>↑腎臓絶対重量 (10,000 ppm のみ) *10)</p> <p>【肝臓】</p> <p>↑肝臓絶対及び相対重量*7)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞肥大 ・小葉中心部の肝細胞における核濃縮を伴う脂肪浸潤^中 江専門委員修正変性⁸⁾ ・小葉周辺部の肝細胞における食事性脂肪沈着の消失⁹⁾ 	<p>【腎臓】</p> <p>↑腎臓相対重量*</p> <p>【肝臓】</p> <p>↑肝臓絶対及び相対重量*7)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞肥大 ・小葉周辺部の肝細胞における食事性脂肪沈着の消失⁹⁾
<p>雄：152～333</p> <p>雌：200～379</p> <p>(飼料中 3,000 ppm)</p> <p>以上</p>	<p>【血液】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・TG 低下傾向⁴⁾ <p>【肝臓】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・小葉周辺部の肝細胞における食事性脂肪沈着の減少⁹⁾ 	<p>【血液】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・TG 低下傾向⁴⁾ <p>【肝臓】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・小葉周辺部の肝細胞における食事性脂肪沈着の減少⁹⁾

- 1 *：有意な変化
- 2 <略称>Hb：ヘモグロビン、Ht：ヘマトクリット、TG：トリグリセリド、ALT：アラ
- 3 ニンアミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ、Cr：クレアチニン
- 4 1) 体重については、3,000 ppm から雄で減少傾向がみられ、30,000 ppm の雌雄で有意で
- 5 あった。
- 6 2) 検眼鏡検査において、瞳孔膜残留物の増加が観察されたが、屈折媒体に対する有害影
- 7 響は認められなかった。
- 8 3) 血球検査において、Hb、Ht 及び赤血球容積等が変化した。おそらく軽度の貧血の
- 9 進行過程によるものであり、小赤血球性貧血及び低色素性貧血の徴候は鉄欠乏又は鉄
- 10 利用障害を示すと推察されている。
- 11 4) 検査した生化学所見の中で、肝毒性に関連する臨床化学的变化は、生化学所見で事
- 12 務局修正顕著であった。TG は 3,000 ppm の雌雄で低下傾向がみられ、10,000 ppm

- 1 以上の雌雄で有意であった。TG は、30,000 ppm では対照群と比較して雄で 75%、
2 雌で 64%減少した。この顕著な TG 低下は、おそらくペルオキシソームの β 酸化が
3 亢進した結果、肝臓における脂肪酸異化が亢進したことによるものと推察されている。
4 しかし、コレステロールレベルに対する明白な影響はなかった。
- 5 5) ALT 上昇は肝臓の変化と関連したものとみなされている。
6 6) 雌のビリルビン濃度の増加傾向は 10,000 ppm から観察され、30,000 ppm で有意で
7 あった。ALP 及びビリルビン上昇は、おそらく肝毒性発現を示すとされている。
8 7) 30,000 ppm における肝臓は、絶対重量が雄で約 30%、雌で 69%、相対重量が雄で
9 59%、雌で 89%増加し、肝臓の色が対照群よりも暗かった。
- 10 8) 小葉中心性脂肪浸潤中江専門委員修正変性は、被験物質が誘発した肝実質に対する
11 障害とみなされている。
12 9) 小葉周辺性脂肪沈着の減少は、被験物質が誘発したペルオキシソーム増殖によるも
13 のと推察されている。
- 14 10) 雄の腎臓絶対重量は、30,000 ppm では統計学的有意差がなかったが、10,000 ppm
15 でみられた有意な増加は被験物質による影響と考えられ、この影響は 30,000 ppm で
16 は体重減少によってマスクされたとしている。
- 17 11) 尿細管上皮細胞の損傷は、被験物質が誘発した変化として 30,000 ppm の雄の全例
18 で認められ、細胞質の空胞又は小胞構造や染色性の変化を特徴とした。
- 19 注 1) 60 日目に 10,000 ppm の雄 1 匹が死亡したが、著者ら (BASF 1987f) は、被験
20 物質との関連性はほとんどないとしている。また、30,000 ppm において、雌の副
21 腎絶対重量の減少、雄の精巣相対重量の増加が観察されたが、著者らは、これらは
22 体重減少によるもので、被験物質による影響ではないと判断している。
- 23 注 2) EU-RAR (2003) では、精巣の絶対重量の増加もなく、病理組織検査においても、
24 精巣及び卵巣に有害影響は認められていないが、(切片作製において) 精巣が (通
25 常用いられる) ブアン固定ではなく 4%ホルムアルデヒド固定であること及び子宮
26 重量が測定されていないことが指摘されている。

【中江専門委員コメント】

1. ㉔について、具体的には？
2. ㉕について、壊死？
3. ㉖について、具体的には？

→【事務局より】

1. EU RAR (2003) 164ページ6段落目において「An increase of the residues of the pupillary membrane was reported in males at 30,000 ppm」とあり、これに基づき「瞳孔膜残留物」と記載いたしました。

2. EU RAR (2003) 165ページ6段落目において「Damage to the tubular epithelial cells in the cortex was found as a substance-induced change in all males at 30,000 ppm.」とあり、これに基づき「損傷」と記載いたしました。具体的には、細胞質の空胞又は小胞構造や染色性の変化とされています。
3. EU RAR (2003) 165ページ4段落目において「the colour of the liver was darker than in the control group.」とあり、これに基づき「暗色化」と修正いたしました。

④ 13週間亜急性毒性試験（ラット、混餌）

EU-RAR (2003) に記載された内容をもとに、Hazleton (1991a) らによるが 実施したラットにおける13週間亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に示すまとめた。

当該試験では、Fischer 事務局追記 344 ラット（雌雄、各群10匹）を用いたDINP（飼料中0、2,500、5,000、10,000及び20,000 ppm、CAS 28553-12-0）の混餌による13週間投与試験が実施された。各投与群のDINP摂取量は、雄が0、176、354、719及び1,545 mg/kg 体重/日、雌が0、218、438、823及び1,687 mg/kg 体重/日であった。当該試験はGLP基準及びEPAガイドラインに準拠して実施された。

当該試験の結果を表Ⅲ-4に示す。

EU-RAR (2003) では、雌雄の腎臓及び肝臓重量の増加に基づき、LOAELを2,500 ppm（176 mg/kg 体重/日）とし、NOAELは設定できなかったとしている。

表Ⅲ-4 13週間混餌投与亜急性毒性事務局修正試験（Fischer 事務局追記 344 ラット、混餌事務局修正）（EU-RAR 2003）

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 10 匹)	雌 (各群 10 匹)
雄：1,545 雌：1,687 (飼料中 20,000 ppm)	↓体重増加量* 【一般状態】 ・①着色尿 ¹⁾	↓体重増加量* 【血液】 ↑血中尿素窒素-BUN <u>小野専門</u> <u>委員修正</u>

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 10 匹)	雌 (各群 10 匹)
	<p>【肝臓】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肝臓の肥大及び暗色化 (2/10 匹) ・小葉周辺性肝細胞肥大 <p>【胃】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・①無腺胃の暗色領域 (3/10 匹) 	<p>【尿】</p> <p>↑尿比重 (軽微僅かな増加[事務局修正])、尿蛋白、白血球、無定型物質</p> <p>【肝臓】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大 <p>【生殖器】</p> <p>↓子宮絶対及び相対重量²⁾</p> <p>【胃】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・①無腺胃の暗色領域 (雌 3/10 匹)³⁾
<p>雄：719 雌：823 (飼料中 10,000 ppm) 以上</p>	<p>【血液】</p> <p>↑血中尿素窒素-BUN [小野専門委員修正]</p> <p>↑血中アルブミン、アルブミン/グロブリン比</p> <p>【尿】</p> <p>↑尿比重 (軽微僅かな増加[中江専門委員修正])、尿蛋白、白血球、無定型物質</p> <p>【生殖器】</p> <p>↑精巣/精巣上体の相対重量²⁾</p> <p>【胃】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・無腺前胃 [中江専門委員修正] の重層扁平上皮における小胞形成及び④急性炎症の重篤化 	<p>【血液】</p> <p>↓平均赤血球-RBC 数、平均ヘマトクリット-Ht 及び平均 Hb-ヘモグロビン [小野専門委員修正] に基づき、事務局修正</p> <p>↓血中グロブリン</p> <p>↑血中アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (10,000 ppm のみ)</p> <p>【胃】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・無腺前胃 [中江専門委員修正] の重層扁平上皮における小胞形成及び④急性炎症の重篤化

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 10 匹)	雌 (各群 10 匹)
雄 : 354 雌 : 438 (飼料中 5,000 ppm) 以上	<p>【血液】 ↓ 平均赤血球-RBC 数、平均 Ht △マトクリット及び平均△モ グロビン-Hb 小野専門委員修 正に基づき、事務局修正</p> <p>↓ 血中グロブリン</p> <p>【尿】 ・ 顆粒円柱 (尿) (用量依存的な 増加)</p> <p>【腎臓】 ↑ 腎臓絶対重量 ・ 再生好塩基性尿細管/尿細管再 生 中江専門委員修正 (用量依 存的な重篤化)</p> <p>【肝臓】 ↑ 肝臓絶対重量</p>	<p>【腎臓】 ↑ 腎臓相対重量</p> <p>【肝臓】 ↑ 肝臓相対重量</p>
雄 : 176 雌 : 218 (飼料中 2,500 ppm) 以上	<p>【腎臓】 ↑ 腎臓相対重量</p> <p>【肝臓】 ↑ 肝臓相対重量</p>	<p>↑・事務局修正着色尿¹⁾</p> <p>【腎臓】 ↑ 腎臓絶対重量</p> <p>【肝臓】 ↑ 肝臓絶対重量</p> <p>【胃】 ・ ①無腺胃の暗色領域 (雌 1/10 匹、2,500 ppm のみ事務局追 記)³⁾</p>

1 * : 有意な変化

2 <略称> BUN : 血中尿素窒素、RBC : 赤血球、Ht : ヘマトクリット、Hb : ヘモグロビ

3 ン事務局追記

4 1) 着色尿は、雌の全投与群 (低用量からそれぞれ 1/10、1/10、6/10 及び 9/10 匹)、雄
5 の最高用量投与群 (1/10 匹) で観察された。

6 2) 精巣、精巣上体、子宮の臓器重量変化と関連する肉眼的及び病理組織学的所見はなか
7 った。

- 1 3) 無腺胃に暗色領域が認められた雌は、2,500 及び 20,000 ppm でそれぞれ 1/10 及び
2 3/10 匹。
3 4) 貧血の兆候がみられた。

【中江専門委員コメント】

1. ⑥について、絶対・相対のいずれかしか変化していないし、有意性が不明だが？
2. ①について、具体的には？
3. ①について、前胃？「暗色領域」は肉眼所見？
4. ⑥について、「急性炎症」は、なにによるものか？

→【事務局より】

1. EU RAR (2003) 167 ページ 4 段落目に基づき、記載いたしました。なお、当該試験の記載には、体重増加量以外の結果に関して有意差についての記載はございませんでした。
2. EU RAR (2003) 166ページ6段落目において「Urines were stained from 2,500 in females (1/10 - 1/10 - 6/10 and 9/10 for 2,500 - 5,000 - 10,000 and 20,000 ppm, respectively)and at 20,000 ppm (1/10) in males.」とあり、これに基づき「着色尿」と記載いたしました。
3. EU RAR (2003) 167ページ2段落目において「Dark areas of the non-glandular stomach were observed in 3 males and 3 females of the highest dose group and in one female at 2,500 ppm.」とあり、これに基づき「無腺胃の暗色領域」と記載いたしました。
4. 「急性炎症」の原因について、EU RAR (2003) に記載がございません。

4
5 ⑤ 2週間亜急性毒性試験（ラット、強制経口）事務局追記

6 EU-RAR (2003) をもとに、Huls 社 (1992) によるラットにおける 2 週間亜
7 急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す。

8 Fischer 344 ラット（雌、各群 5 匹）を用いて DINP-1、-2 及び-3 (0、25、
9 75、150 及び 1,500 mg/kg 体重/日、コーン油に溶解、CAS 68515-48-0、CAS
10 28553-12-0 及び CAS 28553-12-0) の 14 日間強制経口投与試験が実施され、ペ
11 ルオキシソームの増殖性が検討された。

12 当該試験の結果を表Ⅲ-5 に示す。

13
14 表Ⅲ-5 2週間亜急性毒性試験（Fischer 344 ラット、強制経口）(EU-RAR
15 2003)

	<u>症状 体重変化</u>	<u>非特異的な生化学 指標の変化</u>	<u>肉眼的及び組織学 的所見</u>	<u>特異的な酵素 (EROD、pNP、 PROD、LCoA、 DOS)の変化</u>
<u>DINP-1 (CAS 68515- 48-0)</u>	<u>↓体重(すべての 投与群)</u> <u>↓摂餌量(すべて の投与群)</u>	<u>↓アルブミン、総 タンパク、コレス テロール及び TG (1,500)</u> <u>↓赤血球数と Hb (1,500)</u> <u>↓Ht (150)</u>	<u>↑肝重量(絶対及 び相対、1,500)</u>	<u>↑DOS (25)</u> <u>↑LCoA (1,500)</u> <u>↑PROD (1,500)</u>
<u>DINP-2 (CAS 28553- 12-0)</u>	<u>↓体重(すべての 投与群)</u> <u>↓摂餌量(75以上 の投与群)</u>	<u>↓アルブミン(150 及び 1,500)</u> <u>↓総タンパク、コ レステロール及び TG (1,500)</u> <u>↑PAL (1,500)</u>	<u>↑肝重量(絶対及 び相対、1,500)</u>	<u>↑DOS (75)</u> <u>↑LCoA (1,500)</u> <u>↑PROD (1,500)</u> <u>↑EROD (1,500)</u>
<u>DINP-3 (CAS 28553- 12-0)</u>		<u>↓アルブミン(150 及び 1,500)</u> <u>↓総タンパク、コ レステロール及び TG (1,500)</u>	<u>↑肝重量(絶対及 び相対、1,500)</u> <u>↑腎重量(1,500、 背景データの範囲 内の僅かな増加)</u>	<u>↑DOS (75)</u> <u>↑LCoA (1,500)</u> <u>↑PROD (1,500)</u>

(EU-RAR 2003)

〈略称〉DOS：ドデカン酸 12-ヒドロキシラーゼ（ラウリン酸ヒドロキシラーゼ）、EROD：
 エトキシレゾルフィン O-デアアルキラーゼ、Hb：ヘモグロビン、Ht：ヘマトクリット、LCoA：
 ラウリル CoA オキシダーゼ、pNP：p-ニトロフェノールヒドロキシラーゼ、PROD：ペント
 キシレゾルフィン O-デアアルキラーゼ、PAL：EU-RAR(2003)に名称の記載なし、TG：トリ
 グリセリド

・表中の括弧内の数字は影響がみられた投与量 (mg/kg 体重/日) を示す。事務局追記

⑥⑤—非げっ歯類を用いた亜急性毒性試験

a. 13 週間亜急性毒性試験（マーモセット、強制経口）

Hall ら（1999）は、マーモセット（16～25 か月齢の雌雄、各群 4 匹）を用い
 て、DINP（0、100、500 及び 2,500 mg/kg 体重/日、1%メチルセルローズ及び
 0.5% Tween に溶解、CAS 番号等不明）の 13 週間強制経口投与試験を実施した。
 EU-RAR（2003）では、当該試験は OECD 試験ガイドライン及び GLP 基準に
 準拠して実施されたとしている。

1 陽性対照としてクロフィブラート (500 mg/kg 体重/日) が投与された。血液
2 学的検査、血液化学的検査、血中エストラジオール及びテストステロンレベルの
3 測定並びに尿検査が行なわれた。13 週ですべての動物について主要臓器 (肝臓、
4 精巣及び精巣上体などを含む) の重量測定及び病理組織学的的検査が実施された
5 (精巣及び精巣上体はブアン固定液で保存された)。ペルオキシソーム増殖につ
6 いては、シアン非感受性 PCoA 活性が測定された。

7 当該試験の結果を表Ⅲ-56[事務局修正]に示す。

8 マーモセットに対する DINP の 13 週間の経口投与では 2,500 mg/kg 体重/日
9 の投与量まで顕著な毒性を示さなかった。陽性対照 (クロフィブラート) 群では
10 雌雄ともに PCoA 活性の 100% の増加が認められた一方、DINP 投与群では PCoA
11 活性への影響は認められなかった。DINP はペルオキシソーム増殖剤としては作
12 用せず、投与に関連した病理組織学的変化もなかった。著者らは、2,500 mg/kg
13 体重/日での僅かな変化に基づき、無作用量 (NOEL) を 500 mg/kg 体重/日とし
14 ている。

15 ①EU-RAR (2003) では、2,500 mg/kg 体重/日の投与群で僅かな変化として
16 体重及び体重増加量の減少のみが観察されたとし、全身毒性に関する保守的な
17 NOAEL を 500 mg/kg 体重/日としている。

【中江専門委員コメント】

①について、文の前半と後半が相応していない。前半が 2500 の変化を有意
と見ていないニュアンスなので、後半の NOAEL 設定の根拠がわからない
→【事務局より】

修正案は下記のとおりです。ご検討をお願いします。

「EU-RAR (2003) では、2,500 mg/kg 体重/日の投与群で僅かな変化
ではあるが、体重及び体重増加量の減少が観察されたとし、全身毒性に関
する保守的なNOAELを500 mg/kg 体重/日としている。」

EU RAR (2003) 187ページ 3段落目に「In conclusion, at the high
dose of 2,500 mg/kg/d DINP, only minor changes were observed:
decreases of body weight and body weight gain. Therefore a conservative
NOAEL of 500 mg/kg/d can be assumed for systemic toxicity.」とありま
す。

18

19 表Ⅲ-56[事務局修正] 13 週間亜急性毒性試験 (マーモセット、強制経口) (Hall
20 et al. 1999)

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 4 匹)	雌 (各群 4 匹)
------------------	------------	------------

2,500	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2/4 例で体重損失減少^{中江}専門委員修正又は体重増加量が減少 【一般状態】 ・ 被毛の汚れ（ungroomed coats）¹⁾ ・ 肛門周囲及び脚部後方の皮膚における軽度～中等度の紅斑²⁾ ・ 1/4 例で活動低下、円背位、及び 13%の体重損失減少^{中江}専門委員修正（投与開始前と比較）³⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1/4 例で体重損失減少^{中江}専門委員修正又は体重増加量が減少 【一般状態】 ・ 被毛の汚れ（ungroomed coats）¹⁾ ・ 肛門周囲及び脚部後方の皮膚における軽度～中等度の紅斑²⁾
500 以下	所見なし	所見なし

- 1 1) 被毛の汚れは被験物質が油性であることを反映したものと考察している。
- 2 2) 紅斑は表面の局所的反応で、被験物質が糞中に存在した可能性があるとしている。
- 3 3) DINP 投与によって引き起こされた可能性があるとしている。
- 4 注 1) いずれの所見も有意差は認められなかった。
- 5 注 2) 血液学及び血液化学パラメータ、血中エストラジオール又はテストステロンレ
- 6 ベル、尿組成、臓器重量、病理組織については、DINP 投与に関連した変化は
- 7 認められなかった。
- 8 注 3) 対照群で雌 1 匹及びクロフィブラート群で雄 1 匹が死亡したが、著者らは、投
- 9 与との関連性はないとしている。

10

11 **b. 13 週間亜急性毒性試験（イヌ、混餌）**

12 EU-RAR（2003）に記載されている内容をもとに、Hazleton（1971a）らに

13 よるが実施したイヌにおける 13 週間亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に

14 示すまとめた。 小野専門委員修正

15 当該試験では、小野専門委員削除ビーグル犬（雌雄、各群 4 匹）を用いた DINP

16 （飼料中 0、0.125、0.5 及び 2%、CAS 68515-48-0）の混餌による 13 週間投与

17 試験が実施された。各投与群の DINP 摂取量は、0、37、160 及び 2,000 mg/kg

18 体重/日であった。¹

¹投与 9 週目に最高用量投与群の飼料中 DINP 濃度を 2%から 4%に引き上げた。

1 肝臓について、雌雄の 37 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で軽度～中等度の ALT
2 上昇、雄の 160 mg/kg 体重/日以上 of 投与群及び雌の 2,000 mg/kg 体重/日投与
3 群で肝臓の絶対及び相対重量の増加並びに雌雄の 2,000 mg/kg 体重/日投与群で
4 肝類洞の突起減少を伴う肝細胞肥大及び顕著な胆嚢粘膜の乳頭状陥入を伴う胆
5 管貯留が認められた（有意差の記載なし）。

6 腎臓について、雌の 2,000 mg/kg 体重/日の投与群で腎臓の絶対及び相対重量
7 の増加、腎尿細管上皮細胞肥大及び腎臓の変色が認められた（有意差の記載なし）。
8 精巣及び卵巣において投与に関連した影響は認められなかった。

9

10 EU-RAR (2003) では、ALT 活性の増加に基づき、LOAEL を 0.125% (37mg
11 kg 体重/日) とし、NOAEL は設定できなかったとしている。しかし、当該報告
12 に関して、統計学的データがないこと及び本文と表にいくつかの不一致があるこ
13 とから、試験の妥当性に疑問を呈している。

【中江専門委員コメント】

表がない理由は？

→【事務局より】

EU RAR (2003) において、「統計学的データがないこと、本試験報告書の
本文と表にいくつかの不一致があることが、本試験の妥当性を弱める」とし
ていることから、当該試験については、イヌにおいて見られた主要な所見の
みを文章で記載いたしました。

14

15

16

17

18

1 (3) 慢性毒性試験及び発がん性試験

2 ① 2年間慢性毒性試験/発がん性試験 (マウス、混餌)

3 EU-RAR (2003) 及び NTP-CERHR (2003) に記載された内容をもとに、
4 Aristech 社 (1995c) が実施したによる小野専門委員修正マウスにおける慢性毒
5 性試験/発がん性試験に関する試験概要を以下に示すまとめた。小野専門委員修
6 正

7 当該試験では、小野専門委員削除 B6C3F1/CrlBR マウス (6週齢の雌雄、各
8 群 70匹) を用い、DINP (飼料中 0、500、1,500、4,000 及び 8,000 ppm、CAS
9 68515-48-0) の混餌投与による 2年間慢性毒性/発がん性試験が実施された。各
10 投与群の DINP 摂取量は、雄が 0、90.3、275.6、741.8 及び 1,560.2 mg/kg 体重
11 /日、雌が 0、112、335.6、910.3 及び 1,887.6 mg/kg 体重/日であった。当該試験
12 は EPA の GLP 基準及び EPA 試験ガイドラインに準拠して実施された。

13 体重及び摂餌量は 16~17 週まで毎週、その後は毎月測定された。血液学、臨
14 床化学及び尿パラメータについては、26 週ごとに測定された。中間評価として
15 雌雄各群 15 匹が 79 週で剖検された。残りのマウスは、2年間試験の終了時に剖
16 検された。さらに、DINP 投与終了後の回復を調べるために、雌雄各 55 匹のマ
17 ウスに DINP (8,000 ppm (雄: 1,377 mg/kg 体重/日、雌: 1,581 mg/kg 体重/
18 日)) を 78 週間混餌投与し、26 週間の回復期間をおいた後、105~106 週で剖検
19 する群が設定された。すべての群のマウスについて主要臓器の病理組織学的評価
20 が行われた。また、DINP による肝細胞増殖及びペルオキシソーム増殖作用を検
21 討するために、試験の中間時点 (79 週) 及び 2 年間の試験終了時に最高用量群
22 及び対照群の雌雄各群 5 匹の肝臓について、細胞増殖、PCoA 活性、DNA 濃度
23 及び蛋白質濃度が測定された。

24 当該試験の結果を表 III-67 事務局修正に示す。

25 NTP-CERHR (2003) によると、当該試験報告書の著者らは、肝腫瘍発生中
26 江専門委員追記に基づき、雄の NOAEL を 1,500 ppm (276 mg/kg 体重/日)、雌
27 の NOAEL を 500 ppm (112 mg/kg 体重/日) とした。

28 EU-RAR (2003) では、雄の腎臓絶対及び相対重量の試験期間を通じた減少及
29 び肝腫瘍の発生頻度上昇並びに雌の肝絶対重量増加 (試験終了時 23.4%増加)
30 及び体重増加量減少が 1,500 ppm 以上の投与群で認められたことに基づき、慢
31 性の全身毒性に関する NOAEL を 500 ppm (雄 90.3 mg/kg 体重/日、雌 112
32 mg/kg 体重/日) と推定した。また、発がん性については、雄で 4,000 ppm 以上
33 の投与群で認められた肝臓の腺腫及び癌腫中江専門委員削除の発生頻度増加に
34 基づき NOAEL を 1,500 ppm (275.6 mg/kg 体重/日) と設定している。雌では

1 1,500 ppm 以上の投与群で認められた腺腫及び癌腫^{中江専門委員削除}を^併
2 ^{事務局修正}せた総肝細胞腫瘍の発生頻度の増加に基づき NOAEL を 500 ppm
3 (112 mg/kg 体重/日) と設定している。肝臓の発がん性は、マウスにおけるペ
4 ルオキシソーム増殖により生じた可能性があるとしている。

5
【中江専門委員コメント】

Ⓜについて、具体的には？ 腫瘍じゃないのか？

→【事務局より】

EU RAR (2003) 184ページ5段落目において「Based on decrease of kidney weights (absolute and relative) throughout the study, increased incidence of **liver masses** in males and increased absolute liver weights (by 23.4% at termination) and decreased body weight gains of females from the mid-low-doses, a NOAEL of 500 ppm may be assumed for chronic systemic toxicity.」とあり、これに基づき「肝腫瘤」と記載いたしました。183ページの下から2段落目において、最も顕著な肉眼的所見としてliver massesの発生頻度の増加が挙げられます。(79週では1,500 ppm以上の雄と8,000 ppmの雌、104週では4,000 ppm以上)

なお、220ページ4行目に「At study termination, the most substantial gross changes were lung masses in all groups (primarily in males), **liver masses** (most frequently seen in mid-high, high and recovery high dose groups; these masses corresponded to hepatocellular neoplasms or involvement by lymphoma or histiocytic sarcoma),...」という記載があります。

6
7
8
9
10
11

表Ⅲ-67 事務局修正 2年間慢性毒性/発がん性試験 (B6C3F1 マウス、混餌)

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 匹)	雌 (各群 70 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 匹)	雌 (各群 70 匹)
雄 : 1,560.2 雌 : 1,887.6 (飼料中 8,000 ppm)	↓生存率* 【一般状態】 ・円背位、活動低下、糞量減少、着色尿 【血液】 ↓白血球、リンパ球及び/又は分葉核好中球数 ↑血清中総蛋白、アルブミン、グロブリン ↑血清中 AST、ALT 【尿】 ↑尿量 (Na、Cl、K の低下を伴う)	【一般状態】 ・円背位、活動低下、糞量減少、着色尿 ・腹部膨満 ¹⁾ 【血液】 ↓白血球、リンパ球及び/又は分葉核好中球数 【尿】 ↑尿量 (Na、Cl、K の低下を伴う) 【腎臓】 ・腎臓の顆粒状変化の <u>凹凸粗面化</u> (granular pitted/rough kidneys) <u>中江専門委員修正</u> (104 週、投与に関連した	雄 : 1,560.2 雌 : 1,887.6 (飼料中 8,000 ppm)	↓生存率* 【一般状態】 ・円背位、活動低下、糞量減少 【血液】 ↑血清中 AST*、ALT* 【尿】 ↑尿量 (52~104 週、Na、Cl、K の低下*を伴う) *	【尿】 ↑尿量 (52~104 週、Na、Cl、K の低下*を伴う) * 【腎臓】 ↑腎障害の発生頻度及び重篤度*

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 匹)	雌 (各群 70 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 匹)	雌 (各群 70 匹)
	<p>腎症の発生頻度及び重篤度の増加に対応する)</p> <p>【肝臓】 ↑肝臓絶対重量 (79 週) * ↑肝臓の非腫瘍性組織変化の発生頻度 (細胞質好酸性、びまん性肝細胞肥大及び⑩色素) ・肝臓における細胞増殖指標への影響なし²⁾ ↑肝 PCoA (78、104 週、重度のペルオキシソーム増殖) *²⁾ ↑肝臓の平均蛋白質濃度 (78、104 週) ²⁾</p> <p>【膀胱】 ・膀胱拡張 (79 週)</p>	<p>腎症の発生頻度及び重篤度の増加に対応する)</p> <p>【肝臓】 ↑肝臓絶対重量 (79 週) * ↑肝臓腫瘍の発生頻度 (79 週) ↑肝肥大の発生頻度 (79 週) ↑肝臓の非腫瘍性組織変化の発生頻度 (細胞質好酸性、びまん性肝細胞肥大及び⑩色素) ・肝臓における細胞増殖指標への影響なし²⁾ ↑肝 PCoA (78、104 週、重度のペルオキシソーム増殖) *²⁾ ↑肝臓の平均蛋白質濃度 (78、104 週) ²⁾</p> <p>【腫瘍性変化】 ↑死亡例も含めた肝細胞</p>		<p>腎症の発生頻度及び重篤度の増加に対応する)</p> <p>【肝臓】 ↑肝臓の非腫瘍性組織変化の発生頻度 (細胞質好酸性及びびまん性肝細胞肥大及び⑩色素) * ↑ペルオキシソーム酵素活性¹⁾</p>	<p>腎症の発生頻度及び重篤度の増加に対応する)</p> <p>【肝臓】 ↑肝臓絶対重量* ↑肝臓の非腫瘍性組織変化の発生頻度 (細胞質好酸性及びびまん性肝細胞肥大及び⑩色素) * ↑ペルオキシソーム酵素活性¹⁾</p> <p>【腫瘍性変化】 ↑死亡例も含めた肝細胞</p>

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 匹)	雌 (各群 70 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 匹)	雌 (各群 70 匹)
		腺腫*			腺腫 (18/70 匹、対照群 2/70 匹) ↑ 死亡例も含めた肝細胞 癌腫 (18/70 匹、対照群 1/70 匹)
雄 : 741.8 雌 : 910.3 (飼料中 4,000 ppm) 以上	↑ 摂餌量 (78~104 週) ↓ 平均体重* ↓ 体重増加量 (79~104 週) ↓ 最終体重* 【一般状態】 ・ 腹部膨満 (4,000 ppm の み) 1) 【腎臓】 ↓ 腎臓相対重量 (79、104 週) 【肝臓】 ↑ 肝臓相対重量 (79 週) * ↑ 肝臓絶対及び相対重量 (104 週) * ↑ ◎ 肝腫瘍の発生頻度 (104 週) 【膀胱】 ・ 膀胱拡張 (104 週、関連	↓ 平均体重* 【肝臓】 ↑ 肝臓相対重量 (79 週) * ↑ ◎ 肝腫瘍の発生頻度 (104 週)	雄 : 741.8 雌 : 910.3 (飼料中 4,000 ppm) 以上	↓ 体重増加量* 【一般状態】 ・ 腹部膨満 【腎臓】 ↓ 腎臓相対重量* 【肝臓】 ↑ 肝臓相対重量*	↓ 体重増加量*

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 匹)	雌 (各群 70 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 匹)	雌 (各群 70 匹)
	する組織変化なし) 【精巣】 ↓ 精巣の絶対重量及び脳 に対する相対重量 (104 週、組織変化なし) 【腫瘍性変化】 ↑ 死亡例も含めた肝細胞 癌腫 ^{中江専門委員削除} * ↑ 死亡例も含めた肝細胞 腫瘍 (腺腫及び癌腫 ^{中江 専門委員削除})	【腫瘍性変化】 ↑ 死亡例も含めた肝細胞 癌腫 ^{中江専門委員削除} *		【腫瘍性変化】 ↑ 死亡例も含めた肝細胞 腺腫 (4,000 及び 8,000 ppm で 15/60 及び 13/60 匹、対 照群 10/70 匹) ↑ 死亡例も含めた肝細胞 癌腫 ^{中江専門委員削除} (4,000 及び 8,000 ppm で 17/60 及び 20/60 匹、対 照群 10/70 匹)	
雄 : 275.6 雌 : 335.6 (飼料中 1,500 ppm) 以上	【腎臓】 ↓ 腎臓絶対重量 (79、104 週) * 【肝臓】 ↑ ⊙肝腫瘍の発生頻度 (79 週)	↓ 体重増加量 (1~78 週) 【肝臓】 ↑ 肝臓絶対及び相対重量 (104 週) ³⁾	雄 : 275.6 雌 : 335.6 (飼料中 1,500 ppm) 以上	所見なし	

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 匹)	雌 (各群 70 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 匹)	雌 (各群 70 匹)
		【腫瘍性変化】 ↑死亡例も含めた肝細胞腫瘍 (腺腫及び癌腫 ^{中江} 専門委員削除) *			【腫瘍性変化】 ↑死亡例も含めた肝細胞腫瘍 (腺腫及び癌腫 ^{中江} 専門委員削除) (10/60 匹、対照群 3/70 匹)
雄：90.3 雌：112 (飼料中 500 ppm) 以上	【肺】 ・肺腫瘍 (104 週、主として雄) 【脾臓】 ・脾臓肥大 ⁴⁾	【肺】 ・肺腫瘍 (104 週) 【脾臓】 ・脾臓肥大 (大部分が雌) 中江専門委員削除 ⁴⁾	雄：90.3 雌：112 (飼料中 500 ppm) 以上	所見なし	所見なし

1 回復試験群

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (55 匹)	雌 (55 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (55 匹)	雌 (55 匹)
雄：1,377 雌：1,581 (飼料中 8,000 ppm) 最高用量で 78 週間投与した後、105～106 週で剖検	↓平均体重* ↑体重増加量 (79～104 週) 【血液】 ↓白血球、リンパ球及び/又は分葉核好中球数 ↑血清中 AST、ALT	↑体重増加量 (79～104 週) 【血液】 ↓白血球、リンパ球及び/又は分葉核好中球数 ↑血清中 AST、ALT	雄：1,377 雌：1,581 (飼料中 8,000 ppm) 最高用量で 78 週間投与した後、105～106 週で剖検	・Na、Cl、K の低下を伴う尿量増加は、対応する 8,000 ppm 群に比べ軽微であり、部分的に可逆的。	・腎障害並びに Na、Cl、K の低下を伴う尿量増加は、対応する 8,000 ppm 群に比べ軽微であり、部分的に可逆的。

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (55 匹)	雌 (55 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (55 匹)	雌 (55 匹)
	<p>【尿】 ↑尿量 (Na、Cl、K の低下を伴う)</p> <p>【肝臓】 ↑ ◎ 肝腫瘍 の発生頻度 (104 週)</p> <p>【精巣】 ↓ 精巣の絶対重量及び脳に対する相対重量 (104 週、組織変化なし)</p>	<p>【尿】 ↑尿量 (Na、Cl、K の低下を伴う)</p> <p>【肝臓】 ↑ ◎ 肝腫瘍 の発生頻度 (104 週)</p> <p>【腫瘍性変化】 ↑ 死亡例を除く肝細胞腫瘍 ↑ 死亡例も含めた肝細胞腺腫* ↑ 死亡例も含めた肝細胞癌腫 中江専門委員削除*</p>		<p>【腎臓】 ↓ 腎臓相対重量*</p> <p>【肝臓】 ・肝臓の非腫瘍性変化は可逆的</p> <p>【腫瘍性変化】 ・対応する 8,000 ppm 群に比べて肝腫瘍発生頻度が減少</p>	<p>【肝臓】 ・肝臓の非腫瘍性変化は可逆的</p> <p>【腫瘍性変化】 ・対応する 8,000 ppm 群に比べて肝腫瘍発生頻度が減少</p>

* : 有意な変化

- 1) 腹部膨満の発生頻度増加は、剖検で認められた肝腫瘤の発生頻度増加と関連していた。4,000 ppm のみ。
- 2) 最高用量群と対照群のみ測定を実施した。
- 3) 1,500ppm 以上の雌にみられた肝臓絶対及び相対重量の増加は統計学的有意差がないが、絶対重量は対照群と比べて 1,500、4,000 及び 8,000 ppm でそれぞれ 23.4、18 及び 35%増加した。
- 4) すべての群でみられた脾臓肥大は、髄外造血や、血管腫、血管肉腫、造血系腫瘍の関与による。

1

* : 有意な変化

- i) 最高用量群と対照群のみ測定を実施した。

【中江専門委員コメント】

1. ㊸について、具体的には？
2. ㊹について、具体的には？

→【事務局より】

1. 具体的な色素沈着（リポフスチン、セロイド沈着）の記載がなく、EU RAR（2003）183ページ4段落目において「Histological examinations revealed an increased incidence of cytoplasmic eosinophilia, diffuse hepatocellular enlargement, and **pigment** in high-dose males and females, in addition to neoplastic changes consisting mainly of hepatocellular neoplasia」とあり、これに基づき「色素」と記載いたしました。
2. EU RAR（2003）183ページ4段落目において「the most remarkable gross pathology findings at week 79 interim sacrifice was an increased incidence of **liver masses** in the mid-low, mid-high and high-dose males and high-dose females, enlarged liver in high-dose females and distended urinary bladder in high-dose5 males. At study termination, the most substantial gross changes were lung masses in all groups (primarily in males), **liver masses** (most frequently seen in mid-high, high and recovery-high-dose groups),・・・」とあり、これに基づき「肝腫瘍」と記載いたしました。

なお、220ページ5行目に「At study termination, the most substantial gross changes were lung masses in all groups (primarily in males), **liver masses** (most frequently seen in mid-high, high and recovery high-dose groups; these masses corresponded to hepatocellular neoplasms or involvement by lymphoma or histiocytic sarcoma),・・・」という記載がございます。

1

2 ② 2年間慢性毒性/発がん性試験（ラット、混餌）

3 Lingtonら（1997）は、Fischer事務局追記344ラット（6週齢の雌雄、各群

4 110匹）を用いて、DINP（飼料中0、0.03、0.3及び0.6%、CAS 68515-48-0）

1 の混餌投与による 2 年間慢性毒性/発がん性試験を実施した。各投与群の DINP
2 摂取量は、雄が 0、15、152 及び 307 mg/kg 体重/日、雌が 0、18、184 及び 375
3 mg/kg 体重/日であった。EU-RAR (2003) では、当該試験は GLP 基準並びに
4 OECD 及び EU ガイドラインに準拠し実施されたとしている。

5 体重及び摂餌量は、毎週測定された。雌雄各群 10 匹のラットが 6、12 及び 18
6 か月の時点で剖検され、残りのラットは 2 年間試験の終了時に剖検された。血液
7 学、尿及び血液化学検査は、6、12、18 及び 24 か月で実施された。病理組織学
8 的検査は、全投与群の肝臓及び腎臓並びに対照群及び高用量群の残りの臓器につ
9 いて実施された。ペルオキシソーム増殖については、24 か月の肝臓（雌雄各群 2
10 匹）の電子顕微鏡検査によって評価された。

11 当該試験の結果を表 III-78 事務局修正 に示す。

12 著者らは、当該試験の NOEL を 肝重量の増加等を根拠として小野専門委員追
13 記飼料中 DINP 濃度 0.03%（約 17 mg/kg 体重/日）としている。

14

15 当該試験では、腫瘍性変化として、雄で腎尿細管癌、腎臓移行上皮癌が、また
16 雌雄で単核細胞白血病 (MNCL) の増加が認められた。これらの腫瘍性変化小野
17 専門委員追記に関連して以下に示す 2 報が報告されている。

18 a. 雄ラットの腎臓腫瘍について

19 Caldwell ら (1999a) は、保存してあった当該試験の腎臓標本を用いて、高用
20 量群（飼料中濃度 0.6%）の雄の腎臓に $\alpha 2u$ グロブリンが蓄積していることを確
21 認した。雄のラットにみられた腎臓の腫瘍は、 $\alpha 2u$ グロブリンの蓄積による組織
22 損傷に応答して細胞が増殖することによって引き起こされると考えられ、ヒトで
23 は $\alpha 2u$ グロブリンを生成しないことから、これらの腎臓の腫瘍はヒトのリスク
24 評価には重要でないと記載している。

【那須専門委員コメント】

$\alpha 2u$ グロブリンとなっていますが、 $\alpha 2u$ グロブリンの方がよいのではない
でしょうか。

→ 【事務局より】

EU RAR (2003) 及び Caldwell et al. (1999a) では、それぞれ $\alpha 2u$ -globulin、
alpha 2u-globulin ($\alpha 2UG$) と記載されておりますので、評価書案では $\alpha 2u$ グ
ロブリンと記載いたしました。

25 b. Fischer 事務局追記 344 ラットの単核細胞白血病について

26 Caldwell ら (1999b) は、Fischer 事務局追記 344 ラットで発生した単核細胞
27 白血病 (MNCL) 事務局削除 のヒトとの関連性についてレビューを行い、MNCL

1 は非投与の老齢 Fischer 事務局追記 344 ラットに高頻度で発生するが他の系統
2 では一般的でないこと、他の哺乳類ではみられないこと、ヒトでは組織学的に同
3 等な腫瘍が見つからないこと等の理由から、MNCL はヒトに対する生物学的関
4 連性に疑問のある、Fischer 事務局追記 344 ラット系統特異的腫瘍であると結論
5 した。

6 また、CPSC (2010) は、MNCL は Fischer 事務局追記 344 ラットで自然発
7 症率が高いこと及びSD ラット (Bio/dynamics 1986) やマウス (Aristech 1995c)
8 に対する DINP 反復投与試験において造血器腫瘍が観察されなかったことから、
9 MNCL をヒトにおける発がんリスクの予測には用いないとしている。

10
11 EU-RAR (2003) では、Lington ら (1997) の 2 年間試験における非腫瘍性
12 の慢性毒性について、飼料中 DINP 濃度 0.3% 以上で認められた雌の軽度の生存
13 率低下、雄の肝臓所見 (肝海綿状変性の発生頻度増加、肝臓パラメータの血清レ
14 ベル上昇)、雌雄の肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量増加並びにその他の所見 (雄
15 の脾臓絶対及び相対重量増加等) に基づき、慢性の肝臓及び腎臓影響に関する
16 NOAEL を 0.03% (雄 15、雌 18 mg/kg 体重/日) とした。発がん性については、
17 0.3% 以上の投与群で認められた MNCL の増加に基づき、発がん性の NOAEL を
18 0.03% (15~18 mg/kg 体重/日) とした。ただし、MNCL は Fischer 事務局追記
19 344 ラットでよく見られる腫瘍性病変で、ある種の化学物質の慢性暴ばく露 事務
20 局修正 後に生じる病変はヒトとの関連性がほとんどない系統特異的影響のよう
21 だと考察している。さらに、国際がん研究機関 (IARC) が MNCL をヒトでは同
22 等の腫瘍が知られておらず、分類できない白血病としていることにも言及してい
23 る。

24 EFSA (2005) は、当該試験を TDI の設定根拠とした。当該試験では、雄の肝
25 海綿状変性の発生頻度の増加、雄の肝酵素の血清中レベル上昇並びに雌雄の肝臓
26 及び腎臓の絶対及び相対重量の増加が認められた。これらペルオキシソーム増殖
27 に関連しない肝臓及び腎臓の慢性影響に関する NOAEL (15 mg/kg 体重/日) に
28 不確実係数 100 を適用して TDI を 0.15 mg/kg 体重/日と設定している。

29
30 表Ⅲ-78 事務局修正 2 年間慢性毒性/発がん性試験 (Fischer 事務局追記 344
31 ラット、混餌)
32 (Lington et al. 1997)

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 110 匹)	雌 (各群 110 匹)
雄 : 307 雌 : 375 (飼料中 0.6%)	<p>↓ 体重 (12~24 か月) *</p> <p>【血液】</p> <p>↓ <u>RBC 赤血球</u> <u>小野専門委員修</u> <u>正</u>、Hb、Ht (24 か月) *</p> <p>↑ 血清 AST (6~18 か月) *、 ALT (6、18 か月) *、ALP (6、 24 か月) *</p> <p>【尿】</p> <p>↑ 尿量 (6~24 か月) *</p> <p>↑ 尿中 K 及びグルコース (6~ 18 か月) *</p> <p>ⓐ ↑ 尿中腎上皮細胞 (6 か月) *</p> <p>【腎臓】</p> <p>↑ 腎臓相対重量 (6~24 か月) * 2)</p> <p>↑ 尿細管上皮細胞の <u>ⓐ色素</u> (18 か月)</p> <p>【肝臓】</p> <p>↑ 肝臓相対重量 (6~24 か月) * 2)</p> <p>・小葉中心~中間性肝細胞肥大 (18、24 か月)</p> <p>・肝病変: 限局性壊死、海綿状変 性、再生性結節及び白血病に 関連した肝障害 (24 か月) 3)</p> <p>【脾臓】</p> <p>↑ 脾臓絶対及び相対重量 (24 か 月) *</p> <p>【副腎】</p> <p>↑ 副腎相対重量 (24 か月) *</p>	<p>↓ 生存率*1)</p> <p>【腎臓】</p> <p>↑ 腎臓相対重量 (6~24 か月) * 2)</p> <p>【肝臓】</p> <p>↑ 肝臓相対重量 (6~24 か月) * 2)</p> <p>・小葉中心~中間性肝細胞肥大 (18、24 か月)</p> <p>・肝病変: 限局性壊死、再生性結 節、及び白血病に関連した肝 障害 (24 か月) 3)</p> <p>【脾臓】</p> <p>↑ 脾臓絶対及び相対重量 (24 か 月) *</p> <p>【副腎】</p> <p>↑ 副腎絶対及び相対重量 (6、12 か月) *</p> <p>↑ 副腎相対重量 (24 か月) *</p>

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 110 匹)	雌 (各群 110 匹)
	【腫瘍性変化】 ↑ MNCL * ³⁾ ・尿細管癌腫事務局修正 (2/80 匹) ⁴⁾	【腫瘍性変化】 ↑ MNCL * ³⁾
雄：152 雌：184 (飼料中 0.3%)	↓体重 (18~24 か月) * 【血液】 ↑血清 AST (6、12 か月)*、ALT (24 か月)*、ALP (24 か月)* 【尿】 ↑尿中 K 及びグルコース (6~18 か月) * 【腎臓】 ↑腎臓相対重量 (6、12、24 か月) * ²⁾ 【肝臓】 ↑肝臓相対重量 (6、12、24 か月) * ²⁾ ・肝病変：限局性壊死、海綿状変性、再生性結節及び白血病に関連した肝障害 (24 か月) ³⁾ 【脾臓】 ↑脾臓絶対及び相対重量 (24 か月) * 【腫瘍性変化】 ↑ MNCL * ³⁾ ・腎臓移行上皮癌 (3/80 匹) ⁴⁾	↓生存率* ¹⁾ 【腎臓】 ↑腎臓相対重量 (12、18、 <u>事務局修正</u> 24 か月) * ²⁾ 【肝臓】 ↑肝臓相対重量 (6、12、24 か月) * ²⁾ ・肝病変：限局性壊死、再生性結節及び白血病に関連した肝障害 (24 か月) ³⁾ 【腫瘍性変化】 ↑ MNCL * ³⁾
雄：15 雌：18 (飼料中 0.03%)	所見なし	所見なし

- 1 <略称> RBC：赤血球、AST (=SGOT：血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)、ALT (=SGPT：血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)、ALT：
- 2

1 アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラー
2 ゼ事務局修正ALP：アルカリホスファターゼ、Hb：ヘモグロビン、Ht：ヘマトクリ
3 ット値、MNCL：単核細胞白血病

4 *：有意な変化

5 1) 主な死亡原因はMNCLであった。

6 2) 著者らは、肝臓及び腎臓の絶対重量は同様の傾向を示した（データは示されていな
7 い）としている。EU-RAR（2003）では、0.3%以上の投与群の雌雄で肝臓及び腎臓
8 の絶対重量は有意に増加したとしている。

9 3) 著者らは、多くのラットにおいてMNCLは肝類洞内の単核細胞増加に限定されてい
10 たこと、及びMNCLは様々な非腫瘍性肝病変（限局性壊死、海綿状変性、再生性結
11 節及び白血病に関連した肝障害を含む）と関連があったことを報告している。

12 4) 著者らは、統計学的有意差及び前がん病変がなく、腎臓への明白な影響なしとして
13 る。

14 注1) 著者らは、血清中のBUN、アルブミン/グロブリンの割合及びクレアチニンが有
15 意に増加したが、用量反応性がないため、生物学的意義はないと判断したとして
16 いる。

17 注2) 全投与群で肝臓の前がん病変及び腫瘍性病変の誘発なし。

18 注3) 対照群を含む全群において、電子顕微鏡で肝ペルオキシソームの増殖は観察され
19 なかった。

20 【中江専門委員コメント】

1. ④について、？

2. ④について、具体的には？

→【事務局より】

1. Lington et al. (1997) 82ページ Urine Chemistryの項目において

「A statistically significant increase in excretion of **renal epithelial cells** was noted in high-dose males at 6 months but not at later treatment periods.」とあり、これに基づき「↑尿中腎上皮細胞」と記載いたしました。

2. 具体的な色素沈着（ヘモグロビン色素沈着等）の記載がなく、

Lington et al. (1997) 83ページ Histopathology (6,12,and 18

Months)の項目において「In the kidneys, a minimal increase in

tubular cell **pigment** was noted in the tubular epithelium of high-dose male rats.」とあり、これに基づき「色素」と記載いたしました。

1
2
3 ③ 2年間慢性毒性/発がん性試験（ラット、混餌）

4 EU-RAR（2003）及び NTP-CERHR（2003）に記載された内容をもとに、
5 Aristech 社（1994、1995）が実施したによる小野専門委員修正ラットにおける
6 2年間慢性毒性/発がん性試験に関する試験概要をまとめた以下に示す。小野専
7 門委員修正

8 当該試験では、小野専門委員削除 Fischer 事務局追記 344 ラット（6週齢の雌
9 雄、各群 70 又は 85 匹）を用い、DINP（飼料中 0、500、1,500、6,000 及び 12,000
10 ppm、CAS 68515-48-0）の混餌投与による 2年間慢性毒性/発がん性試験が実施
11 された。各投与群の DINP 摂取量は、雄が 0、29.2、88.3、358.7 及び 733.2 mg/kg
12 体重/日、雌が 0、36.4、108.6、442.2 及び 885.4 mg/kg 体重/日であった。当該
13 試験は EPA の GLP 基準及び EPA 試験ガイドラインに準拠して実施された。

14 1、2、13、79 及び 104 週で雌雄各群 5～15 匹について、肝細胞増殖率の測定
15 及び生化学分析（蛋白質濃度、シアン非感性 PCoA 活性及び DNA 濃度）が行わ
16 れた。さらに、雌雄各 55 匹のラットに DINP（12,000 ppm（雄：637.3 mg/kg
17 体重/日、雌：773.6 mg/kg 体重/日）を 78 週間混餌投与し、26 週間の回復期
18 間の後、105～106 週で剖検する回復試験群が設定された。死亡例も含めすべて
19 のラットについて主要臓器の病理組織学的評価が行われた。

20 当該試験の結果を表 III-89 事務局修正に示す。

21 NTP-CERHR（2003）によると、当該試験報告者の著者らは、当該試験の
22 NOAEL を 1,500 ppm（88.3～109 mg/kg 体重/日）とした。

23 EU-RAR（2003）では、非腫瘍性所見について、肝臓及び腎臓が標的臓器であ
24 ったとし、6,000 ppm 以上の投与群の雌雄で認められた肝毒性の病理組織学的証
25 拠と関連した肝重量（絶対及び相対重量）及び肝生化学パラメータ（ALT、AST）
26 の増加に基づき、Ⓔ NOAEL を 1,500 ppm（88～108 mg/kg 体重/日）とした。
27 腎臓影響についても、6,000 ppm 以上の投与群で認められた雌雄の腎臓絶対及び
28 相対重量増加に基づき、NOAEL を同じく 1,500 ppm（88～108 mg/kg 体重/日）
29 とした。腫瘍性所見について、6,000 ppm 投与群で観察された雌雄の MNCL の
30 発生頻度の増加に基づき、げっ歯類における発がん性に関する NOAEL を 1,500
31 ppm（雄：88 mg/kg 体重/日、雌：109 mg/kg 体重/日）とした。また、12,000
32 ppm 投与群では雌雄の肝細胞腫瘍及び雄の尿細管腺中江専門委員追記癌の発生
33 頻度が増加したとした。しかしながら、MNCL は Fischer 事務局追記 344 ラッ
34 トの系統特異的影響、肝腫瘍は小野専門委員追記げっ歯類のペルオキシソーム増

- 1 殖をメカニズムとする肝腫瘍は小野専門委員削除種特異的影響、腎腫瘍は小野
2 専門委員追記 α2u グロブリン蓄積をメカニズムとする腎腫瘍は小野専門委員削
3 除種及び性別特異的影響であるとし、これらの腫瘍性病変のヒトに対する関連性
4 は限定的とした。
5

【中江専門委員コメント】

1. (EU RAR (2003) の評価について) なぜ、臓器毎に NOAEL を設定しているのか？
 2. ㊦について、雌では、所見あるけど？
- 【事務局より】
1. 評価書案は EU RAR (2003) 178 ページ 3 段落目に基づき記載いたしました。肝臓、腎臓それぞれについて NOAEL を設定している理由の記載はございません。
 2. 雌の 1500 ppm 以上の投与群において、血清中 AST 及び ALT の上昇が認められておりますが、EU RAR(2003)178 ページ 3 段落目で「The increase of liver weights (absolute and relative) and liver biochemical parameters (increased ALT and AST) in both sexes from the mid-high dose of 6,000 ppm associated with histopathological evidence of liver toxicity led to set up a NOAEL of 1,500 ppm (88-108 mg/kg/d).」としており、雌の 1500 ppm 投与群での血清中 AST 及び ALT の上昇を LOAEL の根拠所見とせずに NOAEL とした理由は示されておられません。

- 6
7
8
9

1

表Ⅲ-89 事務局修正 2年間慢性毒性/発がん性試験 (Fischer 事務局追記 344 ラット、混餌)

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 又は 85 匹)	雌 (各群 70 又は 85 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 又は 85 匹)	雌 (各群 70 又は 85 匹)
雄 : 733.2 雌 : 885.4 (飼料中 12,000 ppm)	↓生存率 (104 週) *	↓摂餌量* ¹⁾ 【腎臓】 ↑尿管細胞 <u>㊟</u> 色素の発生頻度及び重篤度 (79 週) # 【肝臓】 ↑有糸分裂細胞数、 <u>㊟</u> 肝細胞平均標識指数 (1 週のみ) * ⁴⁾ ↑PCoA 活性 (1、2、13、79、104 週) * ⁴⁾ ↑びまん性肝細胞肥大 (2、13、79 週、104 週) ⁴⁾ ↑ <u>肝細胞細胞質好酸性変性</u> <u>中江専門委員追記</u> (13 週～)	雄 : 733 雌 : 885 (飼料中 12,000 ppm)	↓体重増加量* ↓生存率 (104 週) * ↓摂餌量 【尿】 ↑尿量 (Cl、Ca、K、Cr の低下*を伴う) (104 週) * 【肝臓】 ↑びまん性肝細胞肥大 (2 週～) ↑PCoA 活性 (1～104 週) * ↑ <u>肝細胞細胞質好酸性変性</u> <u>中江専門委員追記</u> (13 週～) ↑クッパー細胞/毛細胆管の <u>㊟</u> 色素沈着 (79 週～)	↓体重増加量 * ↓摂餌量* <u>事務局修正</u> 【肝臓】 ↑びまん性肝細胞肥大 (2 週～) ↑ <u>肝細胞細胞質好酸性変性</u> <u>中江専門委員追記</u> (13 週～) ↑クッパー細胞/毛細胆管の <u>㊟</u> 色素沈着 (79 週～) ↑PCoA 活性 (1～104 週) *

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 又は 85 匹)	雌 (各群 70 又は 85 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 又は 85 匹)	雌 (各群 70 又は 85 匹)
	<p>↑ <u>肝細胞細胞質好酸性変性</u> <u>中江専門委員追記</u> (13 週～) (104 週) ↑ <u>クッパー細胞/毛細胆管の @色素</u> (79 週～)</p> <p>【腫瘍性変化】 ↑ <u>腺腫及び癌腫</u> <u>中江専門委員削除</u> を合わせた肝細胞腫瘍の発生頻度 ・<u>悪性尿細管腺癌</u> (2/60 匹、<u>対照群 0/60 匹</u>) <u>中江専門委員修正</u></p>	<p>(104 週) ↑ <u>クッパー細胞/毛細胆管の @色素</u> (79 <u>104 週</u> <u>事務局修正</u>)</p> <p>【腫瘍性変化】 ↑ <u>腺腫及び癌腫</u> を合わせた肝細胞腫瘍の発生頻度</p>		<p>【腫瘍性変化】 ・<u>悪性尿細管腺癌</u> <u>中江専門委員修正</u> (104 週) ・肝腺腫 (104 週) * ・肝細胞癌 (104 週) *</p>	
<p>雄 : 358.7 雌 : 442.2 (飼料中 6,000 ppm) 以上</p>	<p>↓ 体重増加量# 【一般状態】 ・<u>@着色尿</u>#、<u>円背位</u>#、<u>全身蒼白</u>#、<u>るい痩</u> <u>中江専門委員修正</u>#、活動低下#、糞の減少# 【血液】 ↓ 赤血球量 (赤血球数、Ht、</p>	<p>↓ 体重増加量# 【一般状態】 ・<u>@着色尿</u>#、<u>円背位</u>#、<u>全身蒼白</u>#、<u>るい痩</u> <u>中江専門委員修正</u>#、活動低下#、糞の減少# 【血液】 ↓ 赤血球量 (赤血球数、Ht、</p>	<p>雄 : 359 雌 : 442 (飼料中 6,000 ppm) 以上</p>	<p>↓ 体重増加量 (傾向) 【一般状態】 ・<u>円背位</u>、<u>全身蒼白</u>、<u>るい痩</u> <u>中江専門委員修正</u>、活動低下、糞の減少 【血液】 ↑ 貧血発症率*</p>	<p>↓ 体重増加量 (傾向) 【一般状態】 ・<u>円背位</u>、<u>全身蒼白</u>、<u>るい痩</u> <u>中江専門委員修正</u>、活動低下、糞の減少 【血液】 ↑ 貧血発症率*</p>

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 又は 85 匹)	雌 (各群 70 又は 85 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 又は 85 匹)	雌 (各群 70 又は 85 匹)
	<p>Hb) (大半の測定時において)</p> <p>↑血清尿素窒素 (26、52、78、104 週) #2)</p> <p>↑血清中 AST、ALT (52、78、104 週) #3)</p> <p>【腎臓】</p> <p>・<u>濃暗</u>事務局修正色の外観</p> <p>↑腎臓絶対及び相対重量 (79、104 週) *</p> <p>↑腎乳頭鉍質沈着の発生頻度及び重篤度 (79、104 週) #</p> <p>↑尿細管上皮細胞 <u>色素沈着</u>中江専門委員追記の発生頻度及び重篤度 (79、104 週) #</p> <p>【肝臓】</p> <p>・肝臓の肥大及び又は顆粒状変化・<u>陥凹形成</u>・<u>粗面化</u></p>	<p>Hb) (大半の測定時において)</p> <p>↑血清尿素窒素 (26、52、78、104 週) #2)</p> <p>↑血清中 AST、ALT (52、78、104 週) #3)</p> <p>【腎臓】</p> <p>・<u>濃暗</u>事務局修正色の外観</p> <p>↑腎臓絶対及び相対重量 (79、104 週) *</p> <p>↑尿細管上皮細胞 <u>色素沈着</u>中江専門委員追記の発生頻度及び重篤度 (104 週) #</p> <p>【肝臓】</p> <p>・肝臓の肥大及び又は顆粒状変化・<u>陥凹形成</u>・<u>粗面化</u></p>		<p>↓赤血球数、Ht、Hb (1~104 週)</p> <p>↑血清尿素窒素 (78、104 週) *</p> <p>↑血清中 AST*、ALT*</p> <p>【尿】</p> <p>↑尿量</p> <p>【腎臓】</p> <p>↑腎臓相対重量 (79、104 週) *</p> <p>↑腎乳頭鉍質沈着の発生頻度及び重篤度 (79、104 週)</p> <p>【肝臓】</p> <p>↑肝臓の肥大及び顆粒状の凹凸 (<u>granular</u>) <u>変化中</u></p>	<p>↓赤血球数、Ht、Hb (1~104 週)</p> <p>↑血清尿素窒素 (78、104 週) *</p> <p>↑血清中 AST*、ALT*</p> <p>【腎臓】</p> <p>↑腎臓相対重量 (79、104 週) *</p> <p>【肝臓】</p> <p>↑肝臓の肥大及び顆粒状の凹凸 (<u>granular</u>) <u>変化中</u></p>

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 又は 85 匹)	雌 (各群 70 又は 85 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 又は 85 匹)	雌 (各群 70 又は 85 匹)
	顆粒状の凹凸 (granular/pitted/rough) 中 江専門委員修正 (79、104 週、途中死亡例) ↑ 肝臓相対重量 (1~104 週) * ↑ 肝臓絶対重量 (104 週) * ↑ 肝海綿状変性の発生頻度# 【腫瘍性変化】 ↑ MNCL (104 週で 32/65 匹 (49%)、対照群 22/65 匹 (34%)) 5)	顆粒状の凹凸 (granular/pitted/rough) 中 江専門委員修正 (79、104 週、途中死亡例) ↑ 肝臓絶対及び相対重量 (1~104 週) * ↑ PCoA 活性 (104 週) *4)		江専門委員修正 (79、104 週) ↑ 肝臓相対重量 (1~104 週) * 【腫瘍性変化】 ↑ MNCL (45~49%)	江専門委員修正 (79、104 週) ↑ 肝臓相対重量 (1~104 週) * ↑ PCoA 活性 (104 週) * 【腫瘍性変化】 ↑ MNCL (45~49%)
雄：88.3 雌：108.6 (飼料中 1,500 ppm) 以上	所見なし	【血液】 ↓ 赤血球数 (26 週) *、Ht (26、52 週) * (1,500 ppm のみ有意、いずれも軽度で研究施設の参照値の範囲内) ↑ 血清中 AST、ALT (78 週)	雄：88.3 雌：109 (飼料中 1,500 ppm) 以上	所見なし	所見なし
雄：29.2 雌：36.4	所見なし	所見なし	雄：29.2 雌：36.4	所見なし	所見なし

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 又は 85 匹)	雌 (各群 70 又は 85 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 70 又は 85 匹)	雌 (各群 70 又は 85 匹)
(飼料中 500 ppm) 以上			(飼料中 500 ppm) 以上		

1 回復試験群

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (55 匹)	雌 (55 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (55 匹)	雌 (55 匹)
雄：637.3 雌：773.6 (飼料中 12,000 ppm) 最高用量で 78 週間 投与した後、105 ～106 週で剖検	↓体重増加量 (対照群より 5.8%少ないが回復性あり) # 【一般状態】 ・⓪着色尿#、円背位#、全身蒼白#、 <u>るい痩</u> 中江専門委員修正#、活動低下#、糞の減少# 【血液】 ↓赤血球量 (赤血球数、Ht、Hb) (104 週では対照群と有意差がなく可逆的) ↑血清尿素窒素 (26、52、78、104 週) 2) ・血清中 AST、ALT の増	↓体重増加量 (対照群より 9.1%少ないが回復性あり) # 【一般状態】 ・⓪着色尿#、円背位#、全身蒼白#、 <u>るい痩</u> 中江専門委員修正#、活動低下#、糞の減少# 【血液】 ↓赤血球量 (赤血球数、Ht、Hb) (104 週では対照群と有意差がなく可逆的) ・血清中 AST、ALT の増加に関する可逆性の兆候な	雄：637 雌：774 (飼料中 12,000 ppm) 最高用量で 78 週間投与した後、105～106 週でと殺		

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (55 匹)	雌 (55 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (55 匹)	雌 (55 匹)
	加に関する可逆性の兆候なし 【腎臓】 ・腎肥大は可逆的（腎臓絶対及び相対重量は対照群と同等） ・腎乳頭鉍質沈着の発生頻度及び重篤度の増加（26 週間の回復期間では非可逆的） [#] ・尿細管上皮細胞 ⊙色素沈着中江専門委員追記の発生頻度及び重篤度の増加は 26 週間の回復期間で一部可逆的 【肝臓】 ・肝肥大は可逆的（肝臓絶対及び相対重量は対照群と同等）	し 【腎臓】 ・腎肥大は可逆的（腎臓絶対及び相対重量は対照群と同等） ・尿細管上皮細胞 ⊙色素沈着中江専門委員追記の発生頻度及び重篤度の増加は 26 週間の回復期間で一部可逆的 【肝臓】 ・肝肥大は可逆的（肝臓絶対及び相対重量は対照群と同等） ・肝臓の組織変化も可逆的		【尿】 ↑尿量（6,000 ppm 群と同等）* 【腎臓】 ・6,000 ppm 群と同等な腎障害レベル 【肝臓】 ・非腫瘍性変化は可逆的	【腎臓】 ↑腎臓相対重量* 【肝臓】 ・非腫瘍性変化は可逆的

EU-RAR			NTP-CERHR		
投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (55 匹)	雌 (55 匹)	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (55 匹)	雌 (55 匹)
	<p>・肝臓の組織変化も可逆的 (びまん性肝細胞肥大、クッパー細胞/毛細胆管のⓐ色素の発生頻度は対照群と同程度)</p> <p>↑肝腫瘍[#]</p> <p>【腫瘍性変化】</p> <p>・肝細胞腫瘍の発生頻度は対照群に対して有意な増加せず⁶⁾</p> <p>・悪性尿細管腺癌^{中江専門委員修正} (4/50 匹、対照群 0/60 匹)⁷⁾</p> <p>↑ MNCL (104 週で 31/50 匹 (62%)、対照群 22/65 匹 (26%))⁸⁾</p>	<p>(びまん性肝細胞肥大、クッパー細胞/毛細胆管のⓐ色素の発生頻度は対照群と同程度)</p> <p>【腫瘍性変化】</p> <p>・肝細胞腫瘍の発生頻度は対照群に対して有意な増加せず⁶⁾</p> <p>↑ MNCL (104 週で 24/50 匹 (48%)、対照群 17/65 匹 (26%))⁸⁾</p>		<p>【腫瘍性変化】</p> <p>・104 週で尿細管腺癌 4 例^{中江専門委員修正}</p> <p>対照群に比べて増加</p> <p>・肝腫瘍性変化は観察されず</p> <p>・MNCL が対照群に比べて増加</p>	<p>【腫瘍性変化】</p> <p>・肝腫瘍性変化は観察されず</p> <p>・MNCL が対照群に比べて増加</p>

* : 有意な変化

: treatment-related と記載

- 1) 12,000 ppm の雌で摂餌量が有意に減少したが、回復試験群の雌では同じ時期の摂餌量に影響がないことから、この所見は解釈に疑問があると考えられるとし、摂餌量に対して投与に関連した影響はないと報告されている。
- 2) 血清尿素窒素の増加は、腎毒性の組織学的証拠と関連していた。
- 3) 血清中 AST、ALT の増加は、肝毒性の組織学的証拠と関連していた。
- 4) 12,000 ppm の雌雄において、1 週間投与後は有糸分裂細胞数、肝細胞平均標識指数及び PCoA 活性が増加した。しかし、2、13、79 及び 104 週では有糸分裂細胞数及び肝細胞平均標識指数は対照群と同程度で、びまん性肝細胞肥大と PCoA 活性の有意な増加のみが認められたことは、細胞増殖が起こらずにペルオキシソーム増殖が起きていることを示す。ペルオキシソーム増殖は 1 週間投与後のみ細胞増殖と関連していたことを示すが、陽性対照群に信頼できる結果が得られなかったため、結論を出すには限界があるとしている。
- 5) 白血病-MNCL [事務局修正] の発生頻度の増加と相関し、104 週における雌雄の脾臓絶対及び相対重量の有意な増加がみられた（投与量の記載なし）。
- 6) 12,000 ppm 投与群の雌雄でみられた肝細胞腫瘍は当該試験の後半の 26 週間の中で発生したことを示しているとしている。
- 7) 悪性尿管腺癌がん [中江専門委員修正] は雄 4 例でみられ、4 例中 3 例を剖検した。後に Caldwell(1999b) は、 α 2u グロブリン性の腎障害を確認した。
- 8) 回復試験群の MNCL の発生頻度は、試験施設及びブリーダーにおけ

る背景頻度の範囲（雄 36.2～46%及び 0～31.3%、雌 13.3～40%及び 0～26.4%）を超過していた。

【中江専門委員コメント】

1. ㉓について、具体的には？
2. ㉔について、なにによる標識か？
3. ㉕について、具体的には？
4. ㉖について、具体的には？
5. ㉗について、？

→ 【事務局より】

1. 具体的な色素沈着（ヘモグロビン色素沈着等）の記載がなく、EU RAR（2003）178ページ1段落目において「At week 79, compound-related histopathological alterations of the kidneys occurred in females at 12,000 ppm as increased **pigment** in renal tubules and in males from 6,000 ppm as mineralisation of the renal papilla and increased pigment in renal tubules.」とあり、また、104週では215ページ最後の段落に「Treatment-related histopathologic kidney changes consisted of increased incidence and severity of mineralization of the renal papilla in mid-high and high-dose group males (which was not reversible after a 26-week recovery period) and increased incidence and severity of tubule cell **pigment** in both sexes of the mid-high and high-dose groups (which seemed partially reversible in both sexes after a 26-week recovery period).」とあることから、これに基づき「色素」と記載いたしました。
2. EU RAR（2003）214ページ一番下の段落において「After 1 week of treatment, significant increases of the numbers of mitotic cells, of **mean labelling index** for hepatocytes and of the palmitoyl-CoA oxidase activity were observed in the livers of all 5 males and 5 females of the high-dose group.」とあり、これに基づき「肝細胞平均標識指数」と記載

しております。細胞増殖の指標として用いられていますが、何を標識しているかについての記載はございませんでした。

3. 具体的な色素沈着（リポフスチン、セロイド等）の記載がなく、EU RAR（2003）177ページ5段落目において「increased **pigment** in Kupffer cell/bile canaliculi (first detected at week-79 in 5/10 males and seen at study termination in 1/41, 0/36, 5/32 and 2/29 males and in 5/42, 5/38, 14/37 and 9/34 females of the control -6,000 -12,000 and 12,000 recovery groups, respectively).」とあり、これに基づき「色素」と記載いたしました。また、215ページ3段落目において「the incidence of **pigment** in Kupffer cell/bile canaliculi was comparable to the control group incidence.」とあります。
4. EU RAR（2003）176ページ3段落目（Clinical in-life observations and food consumptionの項目）において「treatment-related clinical abnormalities (**urine stains**, hunched posture, entire body pale, thin, hypoactive, few or no feces) were observed in both sexes of the mid-high, high and high recovery dose groups.」とあり、これに基づき「着色尿」と記載いたしました。
5. EU RAR（2003）177ページ一番下の段落（Kigneyの項目）において「At necropsy, it was reported **dark appearance** in both sexes of the mid and high-dose groups.」とあり、これに基づき「暗色の外観」と修正いたしました。

1 (4) 内分泌系及び生殖・発生への影響

2 ① 単一世代生殖繁殖田中専門委員、曾根専門委員修正毒性試験（ラット、混
3 餌）

4 Waterman ら（2000）は、SD ラット（雌雄、各群 30 匹）を用いて、DINP
5（飼料中 0、0.5、1.0 及び 1.5%、CAS 68515-48-0）の混餌投与による単一世代
6 生殖繁殖田中専門委員、曾根専門委員修正毒性試験を実施した。EU-RAR（2003）
7 によると、各投与群の DINP 摂取量は、雄の交配前が 0、301～591、622～1,157
8 及び 966～1,676 mg/kg 体重/日、雌の交配前が 0、363～624、734～1,169 及び
9 1,114～1,694 mg/kg 体重/日、雌の妊娠期間が 0、377～404、741～796 及び 1,087
10 ～1,186 mg/kg 体重/日、雌の授乳期間が 0、490～923、1,034～1,731 及び 1,274
11 ～2,246 mg/kg 体重/日であった。当該試験は EPA 等の GLP 基準及び試験ガイ
12 ドラインに準拠し実施された。

13 交配前約 10 週間から DINP の投与を行い、雄は交配後に剖検し、雌は妊娠及
14 び授乳期間も投与を継続し、離乳する出生後 21 日まで投与した。生存率、臨床
15 検査、一般状態田中専門委員修正体重、繁殖能、授乳中の児動物生存率及び児動
16 物の体重を測定した。親動物の肝、腎及び生殖器の肉眼的検査並びに重量測定を
17 行った。

18 当該試験の結果を表Ⅲ-910 に示す。

19 著者らは、生殖指標（交尾率、授精率、受胎率、繁殖、妊孕率性、出産率妊娠
20 田中専門委員修正、妊娠期間）の変化が最高用量（1.5%）でも認められなかった
21 ことに基づき、当該試験での生殖に関する NOAEL を 1.5%（1,000 mg/kg 体重
22 /日）としている。また、1.5%投与群での生児出生率数田中専門委員修正と授乳
23 期の児動物の生存率の減少に基づき、その NOAEL を 1%（760 mg/kg 体重/日）
24 と設定している。

25 EU-RAR（2003）では、当該試験において、親動物の肝臓及び腎臓の重量増加
26 が最低用量の 0.5%以上の投与群で認められたことに基づき、全身毒性の
27 NOAEL は設定できなかつたとしている。また、児動物の体重低値が最低用量か
28 ら認められたことから、その NOAEL は設定できなかつたとしている。さらに、
29 生殖指標に影響は認められなかつたものの、1.5%投与群での生児出生率率田中
30 専門委員修正及びと事務局修正児動物の生存率の減少に基づき、その NOAEL
31 を 1%と設定している。

32
33 表Ⅲ-910 事務局修正 単一世代生殖繁殖田中専門委員、曾根専門委員修正毒性
34 試験（SD ラット、混餌）（Waterman et al. 2000）

投与群 (mg/kg 体重/日)	親動物 (F0)		児動物 (F1)
	雄(各群 30 匹)	雌(各群 30 匹)	
雄：交配前 966～1,676 雌 交配前：1,114～ 1,694 妊娠期：1,087～ 1,186 授乳期：1,274～ 2,246 (飼料中 1.5%)	↑ F0 精巣絶対重量* ¹⁾	↓ F0 卵巣絶対重量*	↓ F1 の出生率及 び授乳期 (PND4、14) の 生存率* ↓ F1 離乳時の生 存率 (PND21) *
雄：交配前 622～1,157 雌 交配前：734～ 1,169 妊娠期：741～796 授乳期：1,034～ 1,731 (飼料中 1.0%) 以上	↓ F0 の体重(交配前) *	↓ F0 の体重(交配前、 妊娠期、授乳期) *	↑ F1 離乳時の生 存率 (PND21) * (1.0%のみ)
雄：交配前 301～591 雌 交配前：363～624 妊娠期：377～404 授乳期：490～923 (飼料中 0.5%) 以上	↑ F0 の肝臓及び腎臓 絶対重量*	↑ F0 の肝臓及び腎臓 絶対重量 (1.5%投与 群では腎臓絶対重量 は有意ではないが、腎 臓相対重量は有意) *	↓ F1 の出生時 ²⁾ 及 び授乳期の体重*

1 *：有意な変化

2 1) 雄の副生殖器官に大きな影響はなかった。

3 2) 0.5%及び1%投与群では PND0 の体重は背景データの範囲内。

4 注 1) 生殖指標や出生雌雄比率に有意差はなかった。

1
2 ② 2-二世代生殖繁殖田中専門委員修正毒性試験（ラット、混餌）

3 Waterman ら（2000）は、SD ラット（雌雄、各群 30 匹）を用いて、DINP
4（飼料中 0、0.2、0.4 及び 0.8%、CAS 68515-48-0）の混餌投与による 2-二世代
5 生殖繁殖田中専門委員修正毒性試験を行った。NTP-CERHR（2003）によれば、
6 各投与群の DINP 摂取量は、F0 及び F1 の雄の交配前が 0、165～189、331～
7 379 及び 665～779 mg/kg 体重/日、F0 及び F1 の雌の交配前が 0、182～197、
8 356～397 及び 696～802 mg/kg 体重/日、F0 及び F1 の雌の妊娠期間が 0、143
9 ～146、287～288 及び 555～560 mg/kg 体重/日、F0 及び F1 の雌の授乳期間が
10 0、254～285、539～553 及び 1,026～1,129 mg/kg 体重/日であった。

11 当該試験は EPA 等の GLP 基準及び試験ガイドラインに準拠し実施された。

12 雌雄（F0）各群 30 匹ずつ交配約 10 週間前から DINP の投与を行い、雄は交
13 配後に剖検し、雌は妊娠及び授乳期間も投与を継続した。10 週後、同じ投与量
14 の雄と雌を任意に交配し、交配期間は 3 週間とした。膣栓形成または膣洗浄液中
15 の精子の確認を以って、妊娠日数（GD） 0 とした。また事務局追記、分娩日
16 出生後日数（PND） 0 とした。PND 4 に一腹あたり雌雄各 4 匹ずつ選別した。
17 F1 は雌雄各群 30 匹ずつ選定した。DINP 投与は PND 21 から F0 と同様に行わ
18 れた。

19 児動物について、離乳後以降生存確認生死田中専門委員修正並びに毒性兆候確
20 認観察田中専門委員修正を毎日行い、詳細な臨床評価症状観察田中専門委員修
21 正や体重測定は妊娠・授乳期間を除き週に 1 回行った。妊娠・授乳期間は、GD
22 0、7、14 及び 21 並びに PND 0、4、7、14 及び 21 に臨床評価を行った。親の
23 摂取量は、妊娠中の雌で 3 又は 4 日に 1 回測定した以外は、週に 1 回測定した。

24 PND 0、1、4、7、14 及び 21 に児動物の数、雌雄の確認、体重測定、外観観
25 察を行った。親動物の対照群及び 0.8%投与群についてのみ、親動物の脳下垂体、
26 精巣、精巣上体、前立腺、精囊、膣、子宮、卵巣、乳腺及び肉眼的病変部位の顕
27 微鏡観察が行われた。

28 当該試験の結果を表 III-110 事務局修正に示す。

29 著者らは、生殖指標（交尾率、繁殖、妊孕性、妊娠、妊娠期間交尾率、授精率、
30 受胎率、妊孕率、出産率、妊娠期間）の変化が最高用量（0.8%）でも認められな
31 かったことに基づき、当該試験での生殖に関する NOAEL を 0.8%（500 mg/kg
32 体重/日）としている。また、F0 及び F1 の精巣への影響が認められなかったこ
33 とに基づき、精巣に関する NOAEL を 0.8%（470 mg/kg 体重/日）と設定して
34 いる。

1 EU-RAR (2003) では、0.2%以上の投与群でみられた肝臓の病理変化に基づ
 2 き、親動物の全身毒性に関する NOAEL を 0.2% (114~395 mg/kg 体重/日、投
 3 与時期により DINP 摂取量が異なる) 未満としている。用量依存的な雌雄の平均
 4 体重の低値に基づき、児動物に対する LOAEL を 0.2% (159 mg/kg 体重/日) と
 5 し、NOAEL は設定できなかつたとしている。

6

7 表Ⅲ-110 事務局修正 2-2 事務局修正 世代生殖繁殖 事務局修正 毒性試験 (SD ラ
 8 ット、混餌) (Waterman et al. 2000)

投与群 (mg/kg 体重/ 日)	親 : F0、児 : F1		親 : F1、児 : F2	
	雄	雌	雄	雌
親動物 雄 : 交配前 665~779 雌 : 交配前 696~802 妊娠期 555~560 授乳期 1,026~ 1,129 (飼料中 0.8%)	【肝臓】 ↑ F0 肝臓絶対 重量*	↓ F0 体重(分娩後 14、21 日) * 【生殖器】 ↓ F0 左側卵巢絶 対重量* (片側 のみ有意、相対重 量は有意差なし)	↓ F1 体重 (交配 前) * 【腎臓】 ↑ F1 腎臓絶対重 量*	↓ F1 体重(分娩後) * 【肝臓】 ↑ F1 肝臓絶対重量 *
雄 : 交配前 331~379 雌 : 交配前 356~397 妊娠期 287~288 授乳期 539~553	【腎臓】 ↓ ↑ <u>事務局修正</u> F0 腎臓絶対重 量*	【肝臓】 ↑ F0 肝臓絶対重 量*	所見なし	所見なし

投与群 (mg/kg 体重/ 日)	親 : F0、児 : F1		親 : F1、児 : F2		
	雄	雌	雄	雌	
(飼料中 0.4%) 以上					
雄 : 交配前 165~189 雌 : 交配前 182~197 妊娠期 143~146 授乳期 254~285 (飼料中 0.2%) 以上	【肝臓】 ・ F0 の肝細胞変 化 (まれに肝細 胞肥大を伴う軽 微から中程度の 細胞質好酸性 化) ²⁾	【腎臓】 ↑ F0 腎臓絶対重 量* 【肝臓】 ・ F0 の肝細胞変 化 (まれに肝細 胞肥大を伴う軽 微から中程度の 細胞質好酸性 化) ²⁾ ↑ F0 一腹当たり の産児数*	【肝臓】 ・ F1 の肝細胞変 化 (まれに肝細 胞肥大を伴う軽 微から中程度の 細胞質好酸性 化) ²⁾	【肝臓】 ・ F1 の肝細胞変 化 (まれに肝細 胞肥大を伴う軽 微から中程度の 細胞質好酸性化) ²⁾ ↑ F1 一腹当たり の産児数*	
見 動物	雄 : 交配前 665~779 雌 : 交配前 696~802 妊娠期 555~560 授乳期 1,026~ 1,129 (飼料中 0.8%)	所見なし	所見なし	所見なし	所見なし
	雄 : 交配前 331~379 雌 :	所見なし	所見なし	↓ F2 体重 (生後 7 ~21 日) *1)	↓ F2 体重 (生後 4 ~21 日) *1)

投与群 (mg/kg 体重/ 日)	親 : F0、児 : F1		親 : F1、児 : F2	
	雄	雌	雄	雌
交配前 356~397 妊娠期 287~288 授乳期 539~553 (飼料中 0.4%) 以上				
雄 : 交配前 165~189 雌 : 交配前 182~197 妊娠期 143~146 授乳期 254~285 (飼料中 0.2%) 以上	↓ F1 体重 (生後 7、14 日では、 0.4%以上、生 後 21 日では 0.2%以上の投 与群で有意差 あり。) *1)	↓ F1 体重(生後 7、 14 日では、0.4% 以上、生後 21 日 では 0.2%以上の 投与群で有意差 あり。) *1)	所見なし	所見なし

- 1 * : 有意な変化
- 2 1) 有意な変化であるが、背景データの範囲内
- 3 2) 著者らは、生理的適応反応であるペルオキシソーム増殖と関連するとしている。
- 4 注 1) F0 の雄の生殖器、精巣組織、交尾率、受胎率及び妊娠期間並びに F1 の出生率、
- 5 性比及び授乳中の生存率に影響はなかった。
- 6 注 2) F1 の雌雄の生殖器、精巣組織、交尾率、受胎率及び妊娠期間並びに F2 の出生率、
- 7 性比、授乳中の生存率及び出生時体重に影響はなかった。
- 8
- 9 ③ 出生前発生毒性試験 (ラット、妊娠 6~15 日、強制経口)
- 10 Hellwig ら (1997a) は、Wistar ラット (妊娠雌、各群 8~10 匹) を用いて、

1 DINP-1、-2、-3 (0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、オリーブ油に溶解、
 2 CAS 68515-48-0、28553-12-0 及び 28553-12-0) の強制経口投与による出生前発
 3 生毒性試験を行った。当該試験は OECD の GLP 基準及び OECD 等の試験ガイ
 4 ドラインに準拠し実施された。

5 妊娠 6 日目から 15 日目までの妊娠動物に DINP の投与を行い、20 日目で親
 6 動物の剖検を行った。胎児については、重量測定並びに外表観、田中専門委員修正、
 7 内臓及び骨格検査、観察、田中専門委員修正を行った。

8 当該試験の結果を表Ⅲ-142 事務局修正に示す。

9 EU-RAR (2003) では、DINP-1 については、1,000 mg/kg 体重/日投与群に
 10 おける骨格系の変異 (痕跡状過剰頸肋及び第 14 過剰腰肋) の発生頻度の増加に
 11 基づき、胎児に関する NOAEL を 200 mg/kg 体重/日とし、摂餌量の僅かな減少
 12 及び腎臓の相対重量の僅かな増加に基づき、母動物に関する NOAEL を 200
 13 mg/kg 体重/日と設定している。DINP-2 についても、骨格系の変異 (第 14 過剰
 14 腰肋) の発生頻度の僅かな増加に基づき、胎児に関する NOAEL を 200 mg/kg
 15 体重/日とし、母動物に関する NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と設定している。

16 NTP-CERHR (2003) では、いずれの化合物についても、腎及び肝重量の増加
 17 に基づき、母動物に関する NOAEL を 200 mg/kg 体重/日とし、頸肋及び腰肋の
 18 増加並びに DINP-3 の泌尿生殖器及び骨格系の奇形の発生頻度の増加に基づき、
 19 発生影響に関する NOAEL を 200 mg/kg 体重/日としている。

20

21 表Ⅲ-142 事務局修正 出生前発生毒性試験 (Wistar ラット、妊娠 6~15 日、強
 22 制経口) (Hellwig et al. 1997a)

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物 (各群 8~10 匹)	胎児
1,000	DINP-1 ↓ 摂餌量 ・ 膺出血、尿にまみれた被毛 (1 匹) 【腎臓】 ↑ 腎臓相対重量* 【肝臓】 ↑ 肝臓相対重量 (軽度)	DINP-1 ↑ 一腹当たりの変異を有する胎児の割合 (58.4%、対照群 35.3%) * ↑ 痕跡状過剰頸肋 (11 匹/5 腹、対照群 0 匹) ↑ 第 14 過剰腰肋 (37 匹/10 腹、対照群 0 匹) ↑ 腎盂拡張 (20 匹/9 腹、対照群 12 匹/7 腹)

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物 (各群 8~10 匹)	胎児
	DINP-2 ・ 臍出血 (1 匹)	DINP-2 ↑ 痕跡状過剰頸肋 (4 匹/4 腹、対 照群 0 匹) ↑ 第 14 過剰腰肋 (10 匹/5 腹、 対照群 0 匹) ↑ 腎盂拡張 (15 匹/8 腹、対照群 12 匹/7 腹)
	DINP-3 ↓ 摂餌量* ↓ 体重増加量 (GD 6~15) ↓ 体重 (GD 13、15、17) * 【肝臓】 ↑ 肝臓相対重量*	DINP-3 ↑ 一腹当たりの奇形を有する胎 児の割合 (7.3%、対照群 4.3%) 1) ↑ 一腹当たりの変異を有する胎 児の割合 (60.7%、対照群 35.3%) * ↑ 痕跡状過剰頸肋 (12 匹/7 腹、 対照群 0 匹) ↑ 第 14 過剰腰肋 (34 匹/8 腹、 対照群 0 匹) ↑ 水尿管 (12 匹/8 腹、対照群 4 匹/3 腹) ↑ 腎盂拡張 (20 匹/9 腹、対照群 12 匹/7 腹) ↑ 胸骨分節の骨化遅延 (未骨化 26 匹/7 腹、対照群 6 匹/3 腹)
200	DINP-1 所見なし	DINP-1 所見なし
	DINP-2 所見なし	DINP-2 所見なし
	DINP-3 所見なし	DINP-3 所見なし
40	DINP-1 所見なし	DINP-1 所見なし
	DINP-2 <u>所見なし</u> 小野専門委 員修正 ↓ 一腹当たりの着床痕数* -【腎臓】-	DINP-2 <u>所見なし</u> 小野専門委 員修正 ↓ 一腹当たりの生存胎児数*

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物 (各群 8~10 匹)	胎児
	↑腎臓相対重量*	
	DINP-3 所見なし	DINP-3 所見なし

1 * : 有意な変化

2 1) 主に泌尿器及び長骨の奇形

3 **【小野専門委員コメント】**

4 40 mg/kg 体重/日投与群 (DINP-2) でみられた所見は、著者ら、EU-
5 RAR いずれも影響とはしていませんので削除が良いと思います。

6

7 **④ 発生毒性試験 (ラット、妊娠 15 日~出生後 10 日、混餌)**

8 Masutomi ら (2003) は、SD ラット (妊娠雌、各群 5~6 匹) を用いて、DINP
9 (飼料中 0、400、4,000 及び 20,000 ppm、CAS 28553-12-0) の混餌投与による
10 発生毒性試験を行った。各投与群の DINP 摂取量は、妊娠期が 0、30.7、306.7
11 及び 1,164.5 mg/kg 体重/日、授乳期が 0、66.2、656.7 及び 2,656.7 mg/kg 体重
12 /日であった。

13 妊娠 15 日目 (GD 15) から出生後 10 日目 (PND 10) までの母動物に投与を
14 行った。児動物について、PND 21 に離乳させ食餌を通常食 (CRF-1) にし、性
15 成熟期前の剖検に雌雄各 5 匹、成体の剖検に雌雄各 8 匹を任意に選択した。性成
16 熟期前の剖検を PND 27 に行った。雌については出生後週数 (PNW) 8~11 の
17 期間、スミアチェックを行い性周期の観察を行った。成体の剖検は、雄は PNW
18 11 の初日、雌は PNW 11 の発情休止期に行った。

19 当該試験の結果を表Ⅲ-123[事務局修正]に示す。

20 CPSC (2010) では、児動物の体重減少に基づく NOAEL を 400 ppm (30~
21 66 mg/kg 体重/日) とし、精細管萎縮及び組織変化に基づく NOAEL を 4,000
22 ppm (307~657 mg/kg 体重/日) と設定している。

表Ⅲ-132[事務局修正] 発生毒性試験 (SD ラット、妊娠 15 日~出生後 10 日、混
餌) (Masutomi et al. 2003)

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物 (各群 5~6 匹)	児動物
妊娠期 : 1,164.5 授乳期 : 2,656.7 (飼料中 20,000 ppm)	↓1 日当たりの体重増加量 (GD 15~20、PND 2~10) * ↓摂取量 (GD 15~20、PND 2 ~10) *	↓1 日当たりの体重増加量 (雌雄、PND 2~10) * ↓体重 (雌、PND 27) * ↓1 日当たりの体重増加量 (雄、

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物 (各群 5~6 匹)	児動物
		PND 21~42) * ↓膻開口日の体重* ↓包皮分離日の体重* 【副腎】 ↑副腎相対重量 (雌、PND 27) * 【生殖器】 ↓精巣絶対及び相対重量 (PND 27) * ↓卵巢絶対重量 (PND 27) * ↓子宮絶対重量 (PND 27) * ↑ステージXIVの精巣の減数分裂している精母細胞の変性 (PNW 11、軽微 4/5 匹) * ↑セルトリ細胞の空砲変性 (PNW 11、軽微 4/5 匹) * ↑全精細管に対する空砲を有する精細管の頻度* ↑精巣上体の散在性管腔内細胞残渣 (PNW 11、軽微 4/5 匹) * ↓黄体数 (PNW 11) * 【脳】 ↓脳絶対重量 (雌雄、PND 27) * ↑脳相対重量 (雌雄、PND 27) *
妊娠期：306.7 授乳期：656.7 (飼料中 4,000 ppm) 以上	所見なし	↓体重 (雄、PND 27) *
妊娠期：30.7	所見なし	所見なし

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物 (各群 5~6 匹)	児動物
授乳期 : 66.2 (飼料中 400 ppm)		

1 * : 有意な変化

2

3

4

1 (5) 遺伝毒性

2 ① *In vitro* 試験

3 DINP の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果を表Ⅲ-143 事務局修正 に示す。

4
5 表Ⅲ-143 事務局修正 DINP の *in vitro* 遺伝毒性試験

試験	対象	試験条件 (被験物質の CAS 番号)	試験結果		文献
			S9 -	S9 +	
微生物					
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA 98、TA 100、TA 1535、TA 1537、TA 1538)	0.1~10 µL/plate (28553-12-0)	陰性	陰性	EG & G Mason Research Institute (1980) (EU-RAR 2003 より引用)
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA 98、TA 100、TA 1535、TA 1537)	20~5,000 µg/plate (28553-12-0)	陰性	陰性	BASF(1995) (EU-RAR 2003 より引用)
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA 98、TA 100、TA 1535、TA 1537)	100~10,000 µg/plate (28553-12-0)	陰性	陰性	Zeiger et al. 1985
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA 98、TA 100、TA 1535、TA 1537)	20~5,000 µg/plate (28553-12-0)	陰性	陰性	BASF (1986) (EU-RAR 2003 より引用)
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA 98、TA 100、TA 1535、TA 1537、TA 1538)	0.5~5,000 µg/plate (68515-48-0)	陰性	陰性	Exxon Biomedical Sciences (1996)

試験	対象	試験条件 (被験物質の CAS 番号)	試験結果		文献
			S9 -	S9 +	
	1538)				(EU-RAR 2003 より引用)
復帰突 然変異 試験	<i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> (TA 98、TA 100、TA 1535、TA 1537、TA 1538)	0.5~5,000 µg/plate (68515-48-0 、 28553-12-0)	陰性	陰性	McKee et al. 2000
哺乳類細胞					
突然変 異試験	マウスリンパ腫細 胞 (L5178Y TK+/-)	S9-:1.50~8.00 µL/mL S9+:0.050~0.600 µL/mL (28553-12-0) S9+/-ともに4時間処 理	陰性	陰性	Barber et al. 2000
突然変 異試験	マウスリンパ腫細 胞 (L5178Y TK+/-)	7.5~100 µL/mL (28553-12-0) S9+/-ともに4時間処 理	陰性	陰性	EG & G Mason Research Institute (1981) (EU-RAR 2003 より引用)
突然変 異試験	マウスリンパ腫細 胞 (L5178Y TK+/-)	S9-:1,500~8,000 nL/mL S9+:500~6,000 nL/mL (68515-48-0) S9+/-ともに4時間処 理	陰性	陰性	Hazleton (1986) (EU-RAR 2003 より引用)

試験	対象	試験条件 (被験物質の CAS 番号)	試験結果		文献
			S9 -	S9 +	
染色体 異常試 験	チャイニーズハム スター卵巣細胞	5、10、20、40、 80、160 µL/mL (68515-48-0) S9- : 3 時間処理 (Initial 能美専門委 員削除) 、20 時間処 理 (Repeat 能美専門 委員削除) S9+ : 3 時間処理 (Initial、Repeat と もに 能美専門委員削 除)	陰性	陰性	Exxon Biomedical Sciences (1996) (EU-RAR 2003 より引用)
染色体 異常試 験	チャイニーズハム スター卵巣細胞	40、80、160 µg/mL (68515-48-0) S9- : 3 時間処理 (Initial 能美専門委 員削除) 、20 時間処 理 (Repeat 能美専門 委員削除) S9+ : 3 時間処理 (Initial、Repeat と もに 能美専門委員削 除)	陰性	陰性	McKee et al. 2000
不定期 DNA 合 成試験	ラット肝細胞	0.625~10µL/mL (28553-12-0)	陰性	実施 せず	Litton Bionetics 1981 (EU-RAR 2003 より引用)

1
2
3
4

② *In vivo* 試験

DINP の *in vivo* 遺伝毒性試験の結果を表Ⅲ-154[事務局修正]に示す。

表Ⅲ-154[事務局修正] DINP の *in vivo* 遺伝毒性試験

試験	対象	試験条件 (被験物質の CAS 番号) [事務局追記]	試験結果	文献
小核試験	CD-1 マウス骨 髄細胞	500、1,000、2,000 mg/kg 体重を雄（各 群 5 匹）に 2 日間強 制経口投与し、3 日目 に大腿骨の骨髄を採 取 (68515-48-0)	陰性	McKee et al. 2000
染色体異 常試験	Fischer [事務局 追記] 344 ラッ ト骨髄細胞	0.5、1.7、5 mg/kg 体 重/日を 5 日間経口投 与した後、大腿骨の脊 髄を採取 (28553-12-0)	陰性	Microbiological Associates (1981) (EU-RAR 2003 より引用)

5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

1 (6) 実験動物等における影響のまとめ

2
 3 得られた各種動物試験の結果から、DINPの急性毒性は弱く、DINPの小野専
 4 門委員のコメントを踏まえ事務局追記慢性毒性/発がん性試験における主な標的
 5 臓器は肝臓及び腎臓であった。母動物への DINP 投与による児動物の発生への
 6 影響は、主に体重低値、生児出生率及び生存率の低下、骨格及び内臓の変異並び
 7 に生殖器への影響（精細管組織変化等）であった。

8
 9 亜急性毒性、慢性毒性/発がん性及び生殖・発生毒性のそれぞれについて、TDI
 10 の設定にあたり重要な試験結果を表Ⅲ-165-事務局修正に示す。

11
 12 表Ⅲ-165-事務局修正 TDI 設定にあたり重要な試験結果

試験の種類	動物種 投与期間 DINP 投与量 投与経路	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	毒性所見	文献名
亜急性毒性	Wistar ラット 13 週間 雄：0、 152～333、 512～ 1,101、 1,543～ 3,074 mg/kg 体重/ 日 雌：0、 200～379、 666～1,214、 2,049～ 3,224 mg/kg 体重/ 日 混餌投与	雄：512～ 1,101 雌：666～ 1,214	雄：152～ 333 雌：200～ 379	↑ALT (軽度、雌雄) * ↑ALP (雌) * ↑腎臓相対重量 (雌雄) * ↑腎臓絶対重量 (雄、 512～1,101 mg/kg 体重/日投与群の み) * ↑肝臓絶対及び相対 重量 (雌雄) * ・肝細胞肥大 (雌雄)	EU RAR 2003 (BASF 1987f)

試験の種類	動物種 投与期間 DINP 投与量 投与経路	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	毒性所見	文献名
慢性毒性 発がん性	Fischer 事務局 局追記 344 ラット 2年間 雄：0、15、 152、307 mg/kg 体重/ 日 雌：0、18、 184、375 mg/kg 体重/ 日 混餌投与	雄：152 雌：184	雄：15 雌：18	↓体重(雄)* ↓生存率(雌)* ↑血清AST、ALT、 ALP(雄)* ↑尿中K、グルコース(雄)* ↑腎臓相対重量(雌雄)* ↑肝臓相対重量(雌雄)* ・肝病変(雄：海綿状変性、雌雄：限局性壊死、再生性結節) ↑脾臓絶対及び相対重量(雄)*	Lington et al. 1997
生殖・発生毒性	SDラット 2世代 F0、F1雄の 交配前：0、 165～189、 331～379、 665～779 mg/kg 体重/ 日 F0、F1雌の 交配前：0、 182～197、	【親動物】 143～285 (最低投与量) 【親動物の 生殖能】		↑F0 腎臓絶対重量(雌)* ・F0、F1 肝細胞変化(肝細胞肥大、細胞質好酸性化)(雌雄) 生殖指標(交尾率、 受胎率、 妊娠期間等 <u>交尾率、授精率、受胎率、妊孕率、出産率、妊娠期間</u> 事務局 修正)への影響なし	Waterman et al. 2000

試験の種類	動物種 投与期間 DINP 投与量 投与経路	LOAEL (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	毒性所見	文献名
	356～397、 696～802 mg/kg 体重/ 日 F0、F1 雌の 妊娠期間： 0、143～ 146、287～ 288、555～ 560 mg/kg 体重/日 F0、F1 雌の 授乳期間： 0、254～ 285、539～ 553、1,026 ～1,129 mg/kg 体重/ 日 混餌投与	【児動物】 143～285 (最低投与 量)		↓ F1 体重 (雌雄) * ↑一腹当たりの産児 数* 田中専門委員コ メントをふまえ事務 局削除	

1 * : 有意な変化

【事務局より】

表Ⅲ-15 の毒性所見の欄に記載した所見はすべて毒性所見としてよろしいでしょうか。追加又は削除すべき所見がございましたら、理由と併せてご教示下さい。

→ 【田中専門委員コメント】

(生殖・発生毒性試験において観察された「↑一腹当たりの産児数」について、) 対照群の値が偶発的に低値だったため。
一世代繁殖毒性試験の litter size と比較して正常範囲内と考える。

2

3 EU RAR(2003)によると、Wistar ラットを用いた 13 週間混餌投与試験
4 (BASF 1987f) において、152 mg/kg 体重/日以上で TG の低下傾向及び小葉周

1 辺部の肝細胞における食事性脂肪沈着の減少がみられたが、本専門調査会として
2 は、毒性学的な意義は不明確であると考え、これらの所見はヒトのリスク評価に
3 は重要ではないと判断した。

4 発がん性について、雌雄ラットに MNCL 及び雄ラットに腎臓腫瘍が見られた
5 (Lington ら (1997)) が、MNCL は Fischer 事務局追記 344 ラットに系統特
6 異的な影響であること、及び腎臓腫瘍の発生率に有意差はなく、 α 2u グロブリン
7 蓄積による腎臓腫瘍は雄ラットに特異的な影響であることが報告されているこ
8 とから、本専門調査会としては、これらの腫瘍性病変はヒトのリスク評価には重
9 要ではないと判断した。

10 実験動物を用いた試験において、最小の NOAEL は、ラットを用いた 2 年間
11 慢性毒性/発がん性試験 (Lington et al. 1997) の 15 mg/kg 体重/日であった。当
12 該試験では、152 mg/kg 体重/日以上で雄で体重低値、血清中 AST、ALT 及び
13 ALP の増加、尿中カリウム及びグルコースの増加、肝海綿状変性、脾臓絶対及び
14 相対重量の増加、雌で生存率の低下並びに雌雄で腎臓相対重量の増加、肝臓相対
15 重量の増加及び肝病変 (限局性壊死、再生性結節等) が認められ、これらの所見
16 はペルオキシソーム増殖に関連しない影響と考えた。

17 遺伝毒性について、*in vitro* 試験 (復帰突然変異試験、突然変異試験、染色体
18 異常試験及び不定期 DNA 合成試験) 及び *in vivo* 試験 (小核試験及び染色体異
19 常試験) で陰性であった。本専門調査会としては、DINP は生体にとって問題と
20 なる遺伝毒性はないものと判断した。

21

22 (7) 3 種の DINP の毒性学的影響の比較 事務局追記

23 DINP-1、-2 及び-3 をそれぞれ雌ラットに投与した試験結果 (表 III-5)、妊娠ラ
24 ットに投与した試験結果 (表 III-12) などから、DINP-1、-2 及び-3 は動物体内に
25 おいて毒性学的影響に大きな差異がなく、3 種を区別せずに評価することが適当
26 と判断した。

27