

DINP 毒性試験一覧 (慢性毒性/発がん性試験)

番号	動物種 系統 性別 動物数 週齢等	投与 期間	投与 方法	被験物質の種類 用量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日) [設定機関]	LOAEL (mg/kg 体重/日) 根拠所見 [設定機関]	主な所見 (投与量: mg/kg 体重/日)	文献 (斜体は引用 文献の記載箇 所を示す)
評価書案に記載している試験								
(3) ①	マウス B6C3F1 雌雄 各群 70 匹 (回復 試験群は 雌雄各 55 匹) 6 週齢	2 年間	混餌	DINP (CAS 68515-48-0) 雄: 0、90.3、 275.6、741.8、 1,560.2 雌: 0、112、 335.6、910.3、 1,887.6 (飼料中 0、500、 1,500、4,000、8,000 ppm) 回復試験群: 8,000 ppm (雄 1,377、雌 1,581) で 78 週間投 与し、26 週間の回復 期間の後、105~106 週でと殺	雌 112 (500 ppm)、 雄 276 (1,500 ppm) 肝腫瘍に基づく [著者] (NTP- CERHR 2003 よ り) 慢性の全身毒性: 雄 90.3、雌 112 (500 ppm) [EU-RAR 2003] 精巣影響: 276 (1,500 ppm) [EU-RAR 2003]	雌 336 (1,500 ppm)、 雄 742 (4,000 ppm) 肝腫瘍に基づく [著者] (NTP- CERHR 2003 より) 慢性の全身毒性: 雄 275、雌 335 (1,500 ppm) 雄の腎臓絶対及び相 対重量の減少、雄の 肝腫瘍の発生頻度上 昇、雌の肝絶対重量 増加及び体重増加量 減少に基づく [EU-RAR 2003] 精巣影響: 742 (4,000 pm) 精巣の絶対及び脳に 対する相対重量の減 少に基づく [EU-RAR 2003]	雄 1,560.2、雌 1,887.6 (飼料中 8,000 ppm): ↓生存率 (雄) *、円背位・活動低下・糞量減少・着色尿 (雌雄)、 ↑腹部膨満 (雌、↑肝腫瘍と関連)、↓白血球・リンパ 球・分葉核好中球数 (雌雄)、↑血清中 AST・ALT (雄) (*), ↑血清中総蛋白・アルブミン・グロブリン (雄)、↑ 尿量 (Na、Cl、K の低下を伴う) (雌雄、52~104 週) (*), 【腎臓】腎臓の顆粒状変化・凹凸粗面化 (雌、投与に関連 した腎症の発生頻度及び重篤度の増加(*)に対応する) ↑腎 障害の発生頻度及び重篤度 (*) 【肝臓】↑肝臓絶対重量 (雌雄、79 週) *、↑肝腫瘍の発 生頻度 (雌、79 週)、↑肝肥大の発生頻度 (雌、79 週)、 ↑肝臓の非腫瘍性組織変化の発生頻度 (雌雄、細胞質好酸 性、びまん性肝細胞肥大及び色素) (*), 肝臓における細胞 増殖指標への影響なし* (雌雄)、↑肝 PCoA* (雌雄、 78、104 週、重度のペルオキシソーム増殖) *、↑肝臓の 平均蛋白質濃度* (雌雄、78、104 週)、 【生殖器】精巣及び雌の生殖器に病理組織学的変化なし 【その他】膀胱拡張 (雄、79 週)、 【腫瘍性変化】↑死亡例も含めた肝細胞腺腫 (雌) *、↑死 亡例も含めた肝細胞癌 (雌) 雄 741.8、雌 910.3 (飼料中 4,000 ppm) 以上: 腹部膨満 (雄、4,000ppm のみ、↑肝腫瘍と関連)、↑摂餌量 (雄、 78~104 週)、↓平均体重 (雌雄) *、↓体重増加量 (雄、 79~104 週)、↓最終体重 (雄) *、 【腎臓】↓腎臓相対重量 (雄、79、104 週) (*),	EU-RAR 2003 NTP- CERHR 2003 (EU-RAR 2003 (反復 投与毒性 p.181-184, p.199 Table 4.33, 発がん p.219-222, p.222 Table 4.46)) (NTP- CERHR 2003 p. II-10- 11, II-41 Table 7-4)

				<p>発がん性： 雌 112 (500 ppm)、 雄 275 (1,500 ppm) [EU-RAR 2003]</p>	<p>発がん性： 雌 335 (1,500 ppm) 肝細胞腫瘍（腺腫及び癌）の増加に基づく 雄 742 (4,000 ppm) 肝細胞腫瘍（腺腫及び癌）の増加に基づく [EU-RAR 2003]</p>	<p>【肝臓】 ↑肝臓相対重量（雌雄、79 週）*、↑肝臓絶対及び相対重量（雄 104 週）*、↑肝腫瘍の発生頻度（雌雄、104 週） 【生殖器】 ↓精巣の絶対重量及び脳に対する相対重量（組織変化なし、104 週） 【その他】 膀胱拡張（雄、104 週、関連する組織変化なし） 【腫瘍性変化】 ↑死亡例も含めた肝細胞癌（雌雄）*、↑死亡例も含めた肝細胞腫瘍（腺腫及び癌）（雄） 雄 275.6、雌 335.6（飼料中 1,500 ppm）以上：↓体重増加量（雌、1～78 週）、↓腎臓絶対重量（雄、79、104 週）*、↑肝臓絶対及び相対重量（雌、104 週）、↑肝腫瘍の発生頻度（雄、79 週）、↑死亡例も含めた肝細胞腫瘍（腺腫及び癌）（雌）* 雄 90.3、雌 112（飼料中 500 ppm）：↑肺腫瘍（主として雄、104 週、全群で見られた）、脾臓肥大（大部分が雌、髄外造血や血管腫、血管肉腫、造血系腫瘍の関与による、全群で見られた） 回復試験群：↓平均体重（雄）*、↑体重増加量（雌雄、79～104 週）、↑尿量（Na、Cl、K の低下を伴う）（雌雄）、↓白血球、リンパ球及び/又は分葉核好中球数（雌雄）、↑血清中 AST、ALT（雌雄）、↑肝腫瘍の発生頻度（雌雄、104 週） ↓精巣の絶対重量及び脳に対する相対重量（組織変化なし、104 週）、↓腎臓相対重量（雄、NTP-CERHR 2003 より）*、↑死亡例を除く肝細胞腫瘍（雌）、↑死亡例も含めた肝細胞腺腫（雌）*、↑死亡例も含めた肝細胞癌（雌）* * 最高用量投与群及び対照群を調べた。 ※ EU-RAR 2003 では、肝臓の発がん性は、マウスにおけるペルオキシソーム増殖誘発能により生じた可能性があるとしている。</p>		
(3) ②	ラット F344	2 年間	混餌	DINP (CAS 68515-48-0)	NOEL 約 17 (0.03%)	LOEL 記載なし [著者]	雄 307、雌 375（飼料中 0.6%）：↓体重（雄、12～24 か月）*、↓生存率（雌）*、↓RBC・Hb・Ht（雄、24 か月）	Lington et al. 1997

<p>雌雄各群 110 匹 6 週齢</p>		<p>雄：0、15、152、307 雌：0、18、184、375 (飼料中 0、0.03、0.3、0.6%)</p>	<p>[著者] <u>慢性の肝臓及び腎臓影響：雄 15、雌 18 (0.03%)</u> [EU-RAR 2003] <u>発がん性：15 ~18 (0.03%)</u> [EU-RAR 2003] <u>ペルオキシソーム増殖に関連しない肝臓及び腎臓の慢性影響：15</u> 雄の肝海綿状変性の発生頻度増加、</p>	<p><u>慢性の肝臓及び腎臓影響：雄 152、雌 184 (0.3%)</u> 雌の軽度の生存率低下、雄の肝臓所見（肝海綿状変性の発生頻度増加、通常の肝臓パラメータの血清レベル上昇）、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ほかの所見（雄の脾臓絶対及び相対重量増加等）に基づく [EU-RAR 2003] <u>発がん性：152~184 (0.3%)</u> 単核細胞白血病の増加に基づく（ただし、ヒトとの関連性がほとんどない F344 ラットの系統特異的影響） [EU-RAR 2003]</p>	<p>*、↑血清 AST（雄、6~18 か月）*、ALT（雄、6、18 か月）*、ALP（雄、6、24 か月）*、↑尿量（雄、6~24 か月）*、↑尿中 K 及びグルコース（雄、6~18 か月）*、↑尿中腎上皮細胞（雄、6 か月）*、↑肝臓相対重量¹⁾（雌雄、6~24 か月）*、↑腎臓相対重量¹⁾（雌雄、6~24 か月）*、↑脾臓絶対及び相対重量（雌雄、24 か月）*、↑副腎絶対及び相対重量（雌、6、12 か月）*、↑副腎相対重量（雌雄、24 か月）*、小葉中心~中間性肝細胞肥大（雌雄、18、24 か月）、肝病変（雄の海綿状変性、雌雄の限局性壊死・再生性結節及び白血病に関連した肝障害）（24 か月）、↑尿細管上皮細胞の色素（雄、18 か月）、↑単核細胞白血病（MNCL）（雌雄）*、尿細管癌（雄 2/80 匹、統計学的有意差及び投与に関連した前がん病変がなく、投与に関連した腎臓への明白な影響なしと著者は記載している）、投与に関連した精巣への影響なし <u>雄 152、雌 184（飼料中 0.3%）</u>：↓体重（雄、18~24 か月）*、↓生存率（雌）*、↑血清 AST（雄、6、12 か月）*、ALT（雄、24 か月）*、ALP（雄、24 か月）*、↑尿中 K 及びグルコース（雄、6~18 か月）*、↑肝臓相対重量¹⁾（雌雄、6、12、24 か月）*、↑腎臓相対重量¹⁾（雄 6、12、24 か月、雌 12、18、24 か月）*、↑脾臓絶対及び相対重量（雄、24 か月）*、肝病変（雄の海綿状変性、雌雄の限局性壊死・再生性結節及び白血病に関連した肝障害）（24 か月）、↑MNCL（雌雄）*、腎臓移行上皮癌（雄 3/80 匹、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著者は記載している） <u>雄 15、雌 18（飼料中 0.03%）</u>：所見なし ※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。 ※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著者は記載している。 ※対照群を含む全群において、肝ペルオキシソーム増殖の証拠なし（電子顕微鏡による観察）（雌雄、24 か月）</p>	<p>(EU-RAR : 反復投与毒性 p.168-172, p.199 Table 4.33, 発がん p.209-213, p.222 Table 4.46)</p>
----------------------------	--	---	--	--	--	---

				雄の肝酵素の血清中レベル上昇、雌雄の肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量増加に基づく [EFSA 2005 TDI 根拠]		<p>1) Lington et al. 1997 では、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の絶対重量は統計学的に有意に増加したとしている。</p> <p>※Caldwell et al. 1999a は、保存してあった本試験の腎臓標本を用いて、高用量群（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認した。著者らは、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損傷にตอบสนองして細胞が増殖することによって引き起こされたと考えられ、ヒトでは $\alpha 2u$ 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評価には重要でないと記載している。</p> <p>※Caldwell et al. 1999b は、F344 ラットで発生した MNCL のヒトとの関連性についてレビューを行い、MNCL は非投与の老齢 F344 ラットに高頻度で発生するが他の系統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連性に疑問のある F344 ラット系統特異的腫瘍であると結論した。</p>	Caldwell et al. 1999a Caldwell et al. 1999b	
(3) ③	ラット F344 雌雄各群 70 又は 85 匹（回復試験群は雌雄各 55 匹）6 週齢	2 年間	混餌	DINP (CAS 68515-48-0) 雄：0、29.2、88.3、358.7、733.2 雌：0、36.4、108.6、442.2、885.4 (飼料中 0、500、1,500、6,000、12,000 ppm) 回復試験群：	慢性毒性： 雄 88、雌 108 (1,500 ppm) [EU-RAR 2003]	慢性毒性： 雄 359、雌 442 (6,000 ppm) 雌雄の肝重量（絶対及び相対）の増加及び肝生化学パラメータ (ALT、AST) の増加、肝臓の病理組織学的変化、雌雄の腎臓絶対及び相対重量増加に基づく [EU-RAR 2003]	雄 733.2、雌 885.4 (飼料中 12,000 ppm)：↓生存率 (雄、104 週)*、↓摂餌量 (雌、ただし回復試験群の雌における同時期の摂餌量には影響なし)*、↓体重増加量 (雌雄)*、↑尿量(*) (Cl、Ca、K、Cr の低下(*)を伴う) (雄、104 週) 【肝臓】↑有糸分裂細胞数・肝細胞平均標識指数 (雌雄、1 週)*、↑PCoA 活性 (雌雄、1、2、13、79、104 週)*、↑びまん性肝細胞肥大 (雌雄、2、13、79、104 週)、肝細胞細胞質好酸性変性 (雌雄)、クッパー細胞/毛細胆管の色素増加 (雄 79 週、雌雄 104 週)、↑肝腫瘍 (雄、79、105 週) 【腎臓】↑尿細管細胞色素の発生頻度及び重篤度 (79 週、雌)、	EU-RAR 2003 NTP-CERHR 2003 (EU-RAR 2003 (回復投与毒性 p.174-178, p.199 Table 4.33, 発がん

			<p>雄 637.3、雌 773.6 (12,000 ppm) で 78 週間投与し、26 週間の回復期間の後、105～106 週でと殺</p>	<p>発がん性： 雄 88、雌 109 (1,500 ppm) げっ歯類における発がん性ポテンシャルの NOAEL として [EU-RAR 2003]</p> <p>88.3～109 (1,500 ppm) [著者] (NTP-CERHR 2003 より引用)</p>	<p>発がん性： 雄 359、雌 442 (6,000 ppm) 雌雄の MNCL の発生頻度の増加に基づく [EU-RAR 2003]</p>	<p>【腫瘍性病変】 ↑ 腺腫及び癌を合わせた肝細胞腫瘍の発生頻度 (雌雄)、尿管癌 (雄)、 精巣及び雌の生殖器の病理組織学的変化なし (NTP-CERHR 2003 の記載による) 雄 358.7、雌 442.2 (飼料中 6,000 ppm) 以上：着色尿・円背位・全身蒼白・るい瘦・活動低下・糞の減少 (雌雄)、↓ 体重増加量 (雌雄)、↓ 赤血球量 (赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン) (雌雄、大半の測定時において)、↑ 血清尿素窒素 (雌雄、26、52、78、104 週) (*), ↑ 血清中 AST(*), ALT(*) (雌雄、52、78、104 週) 【肝臓】 肝臓の肥大及び又は顆粒状変化・陥凹形成・粗面化 (79 及び 104 週、途中死亡の雌雄)、↑ 肝臓絶対及び相対重量 (雌雄、1～104 週、雄では絶対重量は 12,000 ppm の 1、2、13、79 週及び 6,000 ppm 以上の 104 週のみ) *、↑ PCoA 活性 (雌、104 週) *、↑ 肝海綿状変性の発生頻度 (雄) 【腎臓】 暗色の外観 (雌雄)、↑ 腎臓絶対重量 (雌雄、79、104 週) *、↑ 腎臓相対重量 (雌雄、79、104 週) *、↑ 腎乳頭鉍質沈着の発生頻度及び重篤度 (雄、79、104 週)、↑ 尿管上皮細胞色素沈着の発生頻度及び重篤度 (雄 79 週、雌雄 104 週) 【腫瘍性病変】 ↑ 単核細胞白血病 (雌雄、104 週まで) 雄 88.3、雌 108.6 (飼料中 1,500 ppm) 以上：↓ 赤血球数 (26 週) ・ヘマトクリット値 (26、52 週) (雌、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 (雌、78 週) 雄 29.2、雌 36.4 (飼料中 500 ppm) : 所見なし</p> <p>≪回復試験群≫雄 637.3、雌 773.6 (飼料中 12,000 ppm) : 着色尿・円背位・全身蒼白・るい瘦・活動低下・糞の減少 (雌雄)、↓ 体重増加量 (雌雄、回復期間に体重増加量は回復した)、↓ 赤血球量 (赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン) (雌雄、104 週では対照群と有意差がなく可逆的)、↑ 血清尿素窒素 (雄、26、52、78、104 週)、血清中 AST、ALT の増加に関する可逆性の兆候なし、↑</p>	<p>性 p.214-218, p.222 Table 4.46) (NTP-CERHR 2003 p. II-8-10, p. II-40 Table 7-3)</p>
--	--	--	--	--	--	---	---

						<p>尿量^(*) (雄、NTP-CERHR 2003 のみに記載されていた所見)</p> <p>【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) (雌雄)、肝臓の組織変化も可逆的 (びまん性肝細胞肥大及びクッパー細胞/毛細胆管の色素の発生頻度は対照群と同等) (雌雄)、↑肝腫瘍 発生頻度 (雄)</p> <p>【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) (雌雄、ただし NTP-CERHR 2003 によると雌は↑腎臓相対重量^(*))、腎乳頭鉍質沈着 (雄、104 週、非可逆的)、尿細管上皮細胞色素沈着の発生頻度及び重篤度の増加は一部可逆的 (雌雄)</p> <p>【腫瘍性病変】肝細胞腫瘍の発生頻度は有意に増加せず (雌雄)、尿細管癌 (雄)、↑単核細胞白血病 (雌雄、104 週まで、試験施設及びブリーダーにおける背景頻度の範囲を超過)</p> <p>※EU-RAR 2003 では、単核細胞白血病は F344 ラットの系統特異的影響、げっ歯類のペルオキシソーム増殖をメカニズムとする肝腫瘍は種特異的影響、α2u グロブリン蓄積をメカニズムとする腎腫瘍は種及び性別特異的影響であると、これらの腫瘍性病変のヒトに対する関連性は限定的とした。</p>		
評価書案に記載していない試験								
1	ラット SD 雌雄 各群 70 匹	2 年間	混餌	DINP (CAS 71549-78-5) 雄 : 0、27、271、553 雌 : 0、33、331、672	慢性毒性 : NOAEL は設定されていない [EU-RAR 2003]	慢性毒性 : 27 (500 ppm) 雄の肝臓病変 (肝細胞壊死) に基づく (ただし、詳細な病理組織学的データの欠如が結果の解釈を制限している) [EU-RAR 2003]	雄 553、雌 672 (飼料中 10,000 ppm) : ↓体重 (雌、試験期間を通して減少、最大 11.8%減)、↑摂餌量 (雌、10 週～試験終了)、↑腎臓絶対及び相対重量 (雌雄、雄 : 12、24 か月、雌 : 12 か月)、↑肝臓絶対及び相対重量 (雄、12、24 か月)、↑血清 AST、ALT (雄、24 か月)、↑肝海綿状変性 (雌)、↑精巢間質細胞過形成 (背景データの範囲を超過)、↑睪島細胞腫瘍 (雄)、副甲状腺過形成 (雄)、腎髄質鉍質沈着 (雄)、子宮内膜過形成 雄 271、雌 331 (飼料中 5,000 ppm) 以上 : ↑血清 AST (雄、6、12、18 か月)、↑血清 ALT、ALP (雄、6、12	EU-RAR 2003 (EU-RAR 2003 (反復投与毒性 P.173-174, p.199 Table 4.33, 発がん性 P.213-214,

			(飼料中 0、500、5,000、10,000 ppm)	<p>発がん性：27～33 (500ppm)</p> <p>雌雄の肝細胞癌の発生頻度増加に基づく（ただし、詳細な病理組織学的データの欠如が結果の解釈を制限している）</p> <p>[EU-RAR 2003]</p>	<p>か月)、↑腎臓絶対及び相対重量 (雌、24 か月)、↑肝臓絶対及び相対重量 (雌、12、24 か月)、↑肝海綿状変性 (雄)、↑肝細胞癌 (雌雄、背景頻度を超過)</p> <p>雄 27、雌 33 (飼料中 500 ppm) 以上：↑甲状腺絶対及び相対重量 (雌雄、12 か月のみ)、↑血清 ALT (雄、18 か月)、↑肝細胞小壊死巣、出血の頻度及び重篤度 (雄、軽微～軽度)</p> <p>※各所見の統計学的有意差は不明</p>	p.222 Table 4.46)
--	--	--	------------------------------	---	---	-------------------

*：有意な変化（原著又は EU-RAR 2003 に明記されているもの。）

(*)：有意な変化（EU-RAR 2003 には明記されていないが、NTP-CERHR 2003 に明記されているもの。）