

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 亜急性毒性試験、慢性毒性/発がん性試験及び生殖発生毒性試験について、別
4 添の「実験動物等における影響を検討するために参考にした文献」の1. から
5 4. に記した報告について原著又は海外評価機関のリスク評価書における記載
6 を調査した。文献を収集した。これらの文献のうち、信頼性が確認できかつ比
7 較的低用量の DINP 投与において影響が認められた試験及び DINP の毒性プロ
8 ファイルを検討するために必要な試験について、「(2) 亜急性毒性試験」、
9 「(3) 慢性毒性/発がん性試験」及び「(4) 内分泌系及び生殖・発生への影
10 響」に試験概要を記載した。事務局追記、小野専門委員修正

11 なお、表Ⅲ-1 から表Ⅲ-14 は、原著又は海外評価機関のリスク評価書に記載
12 されている所見をとりまとめたものである。事務局追記

13
14 (1) 急性毒性試験

15 EU-RAR (2003) をもとに、急性毒性試験に関する試験概要を表Ⅲ-1 に示す。

16 EU-RAR (2003) では、経口、経皮及び吸入ばく露による結果がは一貫してお
17 りいることから小野専門委員修正、これらの経路による DINP の急性毒性は弱
18 いとしている。

19
20
21
22
23

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 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 : るい瘦、流涙 (30,000 のみ) 15,000 以上 : 脱毛、眼及び又は鼻の赤色着色、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、脾臓及び胃の変色退色[事務局修正]、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変色退色[事務局修正]、胃壁の肥厚または菲薄化</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、ばく露開始後 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分泌物、8~	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
				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・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)

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) をもとに、Hazleton (1991b) によるマウスにおける4週間
4 亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す。

5 B6C3F1 マウス(雌雄、各群10匹)を用いたDINP(飼料中0、3,000、6,000、
6 12,500及び25,000 ppm、CAS 28553-12-0)の混餌による4週間投与試験が実
7 施された。各投与群のDINP摂取量は、雄が0、635、1,377、2,689及び6,518
8 mg/kg 体重/日、雌が0、780、1,671、3,287及び6,920 mg/kg 体重/日であった。

9 なお、当該試験は、②の13週間亜急性毒性試験の用量設定試験に位置づけられ
10 ている。当該試験はGLP基準及び米国環境保護庁(EPA)ガイドラインに準拠
11 して実施された。

12 雌雄各25,000 ppm(雄6,518 mg/kg 体重/日、雌6,920 mg/kg 体重/日)投与
13 群で体重増加量の減少が認められた。3,000 ppm(635 mg/kg 体重/日)以上の
14 投与群の雄及び6,000 ppm(1,671 mg/kg 体重/日)以上の投与群の雌で肝臓の
15 絶対及び相対重量の増加並びに病理組織学的に観察された肝細胞肥大が認めら
16 れた。雄の6,000 ppm(1,377 mg/kg 体重/日)以上の投与群で腎臓及び精巣の
17 絶対及び相対重量の減少が認められた。25,000 ppm(6,920 mg/kg 体重/日)投
18 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。

19 EU-RAR (2003) では、肝臓への小野専門委員追記影響に基づき、当該試験の
20 LOAELは最低用量の3,000 ppm(635(雄)~780(雌) mg/kg 体重/日)であ
21 り、NOAELは設定できなかったとしている。生殖器官については、精巣絶対及
22 び相対重量減少に基づき、NOAELを3,000 ppm(635 mg/kg 体重/日)と設定
23 している。

24 【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

2 ② 13 週間亜急性毒性試験 (マウス、混餌)

3 EU-RAR (2003) をもとに、Hazleton (1992) によるマウスにおける 13 週間
4 混餌投与試験に関する試験概要を以下に示す。

5 ①の試験結果に基づき、B6C3F1 マウス (雌雄、各群 10 匹) を用いた DINP
6 (飼料中 0、1,500、4,000、10,000 及び 20,000 ppm、CAS 28553-12-0) の混餌
7 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、0、365、
8 972、2,600 及び 5,770 mg/kg 体重/日であった。当該試験は GLP 基準及び EPA
9 ガイドラインに準拠して実施された。

10 当該試験結果を表Ⅲ-2 に示す。

11 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
12 き、当該試験の NOAEL を 1,500 ppm (365mg/kg 体重/日)、LOAEL を 4,000
13 ppm (972 mg/kg 体重/日) と設定している。また、生殖器官については、精巣上
14 体及び精巣の絶対重量減少に基づき、◎ NOAEL を 4,000 ppm (972 mg/kg 体
15 重/日)、LOAEL を 10,000 ppm (2,600 mg/kg 体重/日) と設定している。

16 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
17 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、
18 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
19 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
20 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
21 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
22 では ◎細胞増殖の増加は全く小野専門委員削除認められなかった。

【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. ㉔について、4000 ppm 以下でも所見があるが？
3. ㉕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はございません。
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はございません。
3. 当該試験では、ペルオキシゾ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はございません。

→【小野専門委員コメント】

【事務局より】の 2. で記載された情報については、表の脚注に記載してはどうでしょうか？

1 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)	<p>↓体重及び体重増加量*</p> <p>【血液】</p> <p>↑ALT 及び AST</p> <p>【尿】</p> <p>↓尿中 Na、Cl、Cr*</p> <p>(僅かな尿量増加と尿比重の低下を伴った)</p> <p>【腎臓】</p> <p>・腎表面の顆粒状変化・凹凸粗面化</p> <p>・尿細管ネフローゼ</p> <p>【肝臓】</p>	<p>↓体重及び体重増加量*</p> <p>【腎臓】</p> <p>・腎表面の顆粒状変化・凹凸粗面化</p> <p>・尿細管ネフローゼ</p> <p>【肝臓】</p>

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 10 匹)	雌 (各群 10 匹)
	<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 ・肝細胞の軽微・軽度な変性/壊死 <p>【生殖器】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・精巣上体における未成熟な精子又は精子形態異常 <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 	<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 ・肝細胞の軽微・軽度な変性/壊死 <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 ・子宮の低形成 ・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
2,600 (飼料中 10,000 ppm) 以上	<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 (10,000 ppm のみ) <p>【生殖器】</p> <p>↓精巣/精巣上体の絶対重量</p>	<p>↑平均総摂餌量* (10,000 ppm のみ)</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 (10,000 ppm のみ) <p>【生殖器】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・子宮壁肥厚 (2/8 匹、10,000 ppm のみ)
972 (飼料中 4,000 ppm) 以上	<p>【腎臓】</p> <p>↓腎臓の絶対及び相対重量</p> <p>【肝臓】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肝臓肥大 <p>↑肝臓の絶対及び相対重量</p>	<p>【肝臓】</p> <p>↑肝臓の絶対及び相対重量</p>
365 (飼料中 1,500 ppm)	所見なし	<p>【生殖器】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・子宮壁肥厚 (1/10 匹、1,500 ppm のみ) ㊦

1 * : 有意な変化

1 1) 1,500 ppm 投与群において子宮壁肥厚 (1/10 匹) がみられているが、EURAR (2003)

2 にはこれについて解釈等の記載なし。小野専門委員のコメントをふまえ事務局追記

3 <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
4 ランスフェラーゼ、PCoA : パルミトイル CoA オキシダーゼ、Cr : クレアチニン

5
6 ③ 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌)

7 EU-RAR (2003) をもとに、BASF 社 (1987f) によるラットにおける 13 週
8 間亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す。

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

16 当該試験結果を表Ⅲ-3 に示す。

17 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
18 着の減少 (the decrease of alimentary peripheral fat deposits in hepatocytes)
19 に基づき、LOAEL を 3,000 ppm (152 mg/kg 体重/日) とし、NOAEL は設定で
20 きなかったとしている。

21
22 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)	↓ 摂餌量 (第 1 及び第 13 週、 13%減少) ↓ 体重 (最大 18%減少) *1) 【一般状態】 ・性器部分の被毛の変色 (橙褐 色) ↑ 瞳孔膜残留物 (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) 【血液】	↓ 摂餌量 (第 1 週、17%減少) ↑ 飲水量 (54%増加) ↓ 体重 (最大 11%減少) *1) 【一般状態】 ・性器部分の被毛の変色 (橙褐 色) 【血液】

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 10 匹)	雌 (各群 10 匹)
	<p>↓ Hb^{*3)}、平均赤血球容積^{*3)} ↑ ALP[*] ↑ ビリルビン (軽度) ↑ 血中尿素、Cr</p> <p>【腎臓】 ・腎皮質における尿細管上皮細胞の損傷変性^{中江専門委員修正} (全例) ¹⁰⁾</p> <p>【肝臓】 ・肝臓の暗色化</p>	<p>↓ Hb^{*3)}、平均赤血球容積^{*3)}、 平均赤血球 Hb^{*3)}、Ht^{*3)} ↑ 多染性赤血球症³⁾、赤血球大小不同症 (僅かな増加) ³⁾ ↑ ビリルビン^{*56)}</p> <p>【肝臓】 ・肝臓の暗色化</p>
雄：512～1,101 雌：666～1,214 (飼料中 10,000 ppm) 以上	<p>【血液】 ↓ 平均赤血球 Hb³⁾ ↓ TG^{*4)} ↑ ALT (軽度) ^{*5)}</p> <p>【尿】 ↑ 尿蛋白 (10,000 ppm のみ) * ↑ 尿中アルブミン (用量依存的)</p> <p>【腎臓】 ↑ 腎臓相対重量* ↑ 腎臓絶対重量 (10,000 ppm のみ) ^{*54)}</p> <p>【肝臓】 ↑ 肝臓絶対及び相対重量^{*57)} ・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変性⁵⁸⁾ ・小葉周辺部の肝細胞における食事性脂肪沈着の消失⁵⁹⁾</p>	<p>↑ 飲水量 (19%増加)</p> <p>【血液】 ↓ TG^{*4)} ↑ ALT (軽度) ^{*5)} ↑ ALP[*]</p> <p>【腎臓】 ↑ 腎臓相対重量*</p> <p>【肝臓】 ↑ 肝臓絶対及び相対重量^{*57)} ・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⁵⁹⁾</p>

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 10 匹)	雌 (各群 10 匹)
雄 : 152~333 雌 : 200~379 (飼料中 3,000 ppm) 以上	【血液】 ・ TG 低下傾向 ⁴⁾ 【肝臓】 ・ 小葉周辺部の肝細胞における食事性脂肪沈着の減少 ⁸⁹⁾	【血液】 ・ TG 低下傾向 ⁴⁾ 【肝臓】 ・ 小葉周辺部の肝細胞における食事性脂肪沈着の減少 ⁸⁹⁾

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が、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顕著であった。~~ 小
12 野専門委員削除 TG は 3,000 ppm の雌雄で低下傾向がみられ、10,000 ppm 以上の雌
13 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%、雌で 64%
14 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 酸化が亢進した結
15 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。しかし、
16 コレステロールレベルに対する明白な影響はなかった。

17 ~~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。~~ 小野専門委員削除

18 ~~56) 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~~
19 ~~であった。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。~~

20 小野専門委員削除

21 ~~67) 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~~
22 ~~59%、雌で 89%増加し、肝臓の色が対照群よりも暗かった。~~

23 ~~78) 小葉中心性脂肪変性は、被験物質が誘発した肝実質に対する障害とみなされている。~~

24 ~~89) 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~~
25 ~~のと推察されている。~~

26 ~~910) 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~~
27 ~~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~~

1 は体重減少によってマスクされたとしている。

2 104) 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
3 例で認められ、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。

4 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
5 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
6 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
7 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。

8 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、
9 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
10 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
11 重量が測定されていないことが指摘されている。

12 13 ④ 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌)

14 EU-RAR (2003) をもとに、Hazleton (1991a) によるラットにおける 13 週
15 間亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す。

16 当該試験では、事務局削除 Fischer 344 ラット (雌雄、各群 10 匹) を用いた
17 DINP (飼料中 0、2,500、5,000、10,000 及び 20,000 ppm、CAS 28553-12-0)
18 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
19 0、176、354、719 及び 1,545 mg/kg 体重/日、雌が 0、218、438、823 及び 1,687
20 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
21 て実施された。

22 当該試験の結果を表Ⅲ-4 に示す。

23 EU-RAR (2003) では、⑥雌雄の腎臓及び肝臓重量の増加に基づき、LOAEL
24 を 2,500 ppm (176 mg/kg 体重/日) とし、NOAEL は設定できなかつたとして
25 いる。

26
27 表Ⅲ-4 13 週間亜急性毒性試験 (Fischer 344 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：1,545 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】 ↑BUN

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無腺前事務局修正胃の暗色領域 (3/10 匹) 	<p>【尿】</p> <p>↑尿比重 (軽微)、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無腺前事務局修正胃の暗色領域 (雌 3/10 匹)³⁾
雄 : 719 雌 : 823 (飼料中 10,000 ppm) 以上	<p>【血液】</p> <p>↑BUN</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)、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"> 前胃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 RBC 数、平均 Ht 及び平均 Hb</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"> 前胃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
雄 : 354 雌 : 438	<p>【血液】</p> <p>↓平均 RBC 数、平均 Ht 及び平</p>	

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 10 匹)	雌 (各群 10 匹)
(飼料中 5,000 ppm) 以上	均 Hb ↓血中グロブリン 【尿】 ・顆粒円柱 (尿) (用量依存的な増加) 【腎臓】 ↑腎臓絶対重量 ・再生尿細管 (用量依存的な重篤化) 【肝臓】 ↑肝臓絶対重量	【腎臓】 ↑腎臓相対重量 【肝臓】 ↑肝臓相対重量
雄 : 176 雌 : 218 (飼料中 2,500 ppm) 以上	【腎臓】 ↑腎臓相対重量 【肝臓】 ↑肝臓相対重量	・着色尿 ¹⁾ 【腎臓】 ↑腎臓絶対重量 【肝臓】 ↑肝臓絶対重量 【胃】 ・①無腺前事務局修正胃の暗色領域 (雌 1/10 匹、2,500 ppm のみ) ³⁾

- 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
- 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。
- 8 3) 無腺前事務局修正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
- 9 れ 1/10 及び 3/10 匹。
- 10 4) 貧血の兆候がみられた。

【中江専門委員コメント】

1. ㊸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. ㊸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。

1

2 ⑤ 13 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌）事務局追記

3 EU-RAR (2003) をもとに、Bio/dynamics 社 (1982b) によるラットにおける
4 13 週間亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す。

5 Fischer 344 ラット（雌雄、各群 15 匹）を用いた DINP（飼料中 0、0.1、0.3、
6 0.6、1.0 及び 2.0%、CAS 68515-48-0）の混餌による 13 週間投与試験が実施さ
7 れた。各投与群の DINP 摂取量は、0、77、227、460、767 及び 1,554 mg/kg 体
8 重/日であった。

9 当該試験の結果を表Ⅲ-5 に示す。なお、EU-RAR (2003) によると、組織学的
10 な所見は原著に記載されていない。

11 EU-RAR (2003) では、0.3% (227 mg/kg 体重/日) 投与群で認められた腎臓
12 及び肝臓の重量増加並びにコレステロールの低下に基づき、NOAEL を 0.1% (77
13 mg/kg 体重/日) と設定している。

14

1 表Ⅲ-5 13週間亜急性毒性試験 (Fischer 344 ラット、混餌) (EU-RAR 2003)

<u>投与群</u> <u>(mg/kg 体重/日)</u>	<u>雄 (各群 15 匹)</u>	<u>雌 (各群 15 匹)</u>
<u>1,554</u> <u>(飼料中 2.0%)</u>	<u>↓体重増加量*</u> <u>↓摂餌量*</u> <u>【血液】</u> <u>↑ALT* (軽度)</u> <u>【尿】</u> <u>・血尿 (4 週)</u> <u>・尿酸性化 (軽度)</u> <u>【生殖器】</u> <u>↑精巣相対重量 (軽度、ただし軽</u> <u>度の絶対重量減少及び体重減</u> <u>少と関連)</u>	<u>↓体重増加量*</u> <u>↓摂餌量*</u> <u>【血液】</u> <u>↑ALP*</u> <u>【尿】</u> <u>↑尿蛋白*</u> <u>・尿酸性化 (軽度)</u>
<u>767</u> <u>(飼料中 1.0%)</u> <u>以上</u>	<u>【血液】</u> <u>↑ALP*</u> <u>↑血小板数 (軽度) *</u> <u>↑アルブミン (軽度) *</u> <u>【尿】</u> <u>↑尿蛋白*</u> <u>【腎臓】</u> <u>↑腎臓相対重量*</u> <u>↑腎臓絶対重量 (1.0%投与群の</u> <u>み)</u> <u>【肝臓】</u> <u>・褐色斑</u>	 <u>【肝臓】</u> <u>・褐色斑</u>
<u>460</u> <u>(飼料中 0.6%)</u>	<u>【血液】</u> <u>↓TG* (用量依存的)</u>	<u>【血液】</u> <u>↓TG* (用量依存的)</u>

<u>投与群</u> (mg/kg 体重/日)	<u>雄 (各群 15 匹)</u>	<u>雌 (各群 15 匹)</u>
<u>以上</u>	<u>【尿】</u> ↓尿浸透圧* <u>【腎臓】</u> 腎臓の暗褐色化 (用量依存的) ¹⁾ <u>【肝臓】</u> ↑肝臓絶対重量 (用量依存的) *	<u>【腎臓】</u> 腎臓の暗褐色化 (用量依存的) ¹⁾ <u>【肝臓】</u> ↑肝臓絶対重量 (用量依存的) * ↑肝臓相対重量*
<u>227</u> (飼料中 0.3%) <u>以上</u>	<u>【尿】</u> ↑尿量 (1.0%以上で有意) ↑尿中グルコース* ↑尿中の腎上皮細胞 (重度) <u>【肝臓】</u> ↑肝臓相対重量*	<u>【血液】</u> ↓コレステロール* <u>【腎臓】</u> ↑腎臓絶対及び相対重量*
<u>77</u> (飼料中 0.1%) <u>以上</u>	<u>【尿】</u> ・尿中ケトン体 (13 週) ²⁾	<u>【尿】</u> ・尿中ケトン体 (13 週) ²⁾

1 *有意な変化

2 1) 腎臓の茶赤褐色または薄緑色の変色も観察された。

3 2) すべての群 (all groups) で認められた。

4 注 1) 試験中死亡例は認められなかった。また、目やに、着色尿及び生殖器から肛門部の着色が高頻度で観察された。

5

【事務局より】

前回調査会の審議を受け、EU-RAR (2003) をもとに、Bio/dynamics 社 (1982b) によるラットにおける 13 週間亜急性毒性試験に関する試験概要を上記のとおり作成いたしました。

当該試験について、EU-RAR（2003）では「No histological data are provided」とありますので、（6）実験動物等における影響のまとめの表Ⅲ-17のTDI設定にあたり重要な試験の案には当該試験は入れておりません。御検討をお願いいたします。

→【中江専門委員コメント】

同意します。

→【曾根専門委員コメント】

事務局案のとおりでよいと思います。

当該試験をTDI設定にあたり重要な試験として記載する場合は、尿中ケトン体について、EU-RAR（2003）162ページに「Ketone bodies were observed in **all groups** on week 13.」と記載がありますので、対照群にも尿中ケトン体がみられたと考え、毒性所見ではないと解釈してよろしいでしょうか。

→【中江専門委員コメント】

同意します。

→【曾根専門委員コメント】

事務局案のとおりでよいと思います。

→【小野専門委員コメント】

詳細は不明ですが、文章からはそう判断してよいと思います。

1

2 **⑥⑤事務局修正** 2週間亜急性毒性試験（ラット、強制経口）

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

5 Fischer 344 ラット（雌、各群5匹）を用いてDINP-1、-2及び-3（0、25、
6 75、150及び1,500 mg/kg 体重/日、コーン油に溶解、CAS 68515-48-0、CAS
7 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
8 ルオキシソームの増殖性が検討された。

9 当該試験の結果を表Ⅲ-~~65~~**事務局修正**に示す。

10

11 **表Ⅲ-~~65~~事務局修正** 2週間亜急性毒性試験（Fischer 344 ラット、強制経
12 口）（EU-RAR 2003）**曾根専門委員のコメントをふまえ事務局修正**

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

~~(EU-RAR 2003)~~

1

2

<u>投与群</u> (<u>mg/kg</u> 体重/日)	<u>所見 (雌、各群 5 匹)</u>		
	<u>DINP-1</u>	<u>DINP-2</u>	<u>DINP-3</u>
<u>1,500</u>	<u>【非特異的な生化学指 標の変化】</u> <u>↓アルブミン、総タン パク、コレステロー ル及び TG</u> <u>↓赤血球数及び Hb</u> <u>【肉眼的及び組織学的 所見】</u> <u>↑肝重量 (絶対及び相 対)</u>	<u>【非特異的な生化学指 標の変化】</u> <u>↓総タンパク、コレス テロール及び TG</u> <u>↑PAL</u> <u>【肉眼的及び組織学的 所見】</u> <u>↑肝重量 (絶対及び相 対)</u>	<u>【非特異的な生化学指 標の変化】</u> <u>↓総タンパク、コレス テロール及び TG</u> <u>【肉眼的及び組織学的 所見】</u> <u>↑肝重量 (絶対及び相 対)</u>

	<u>【特異的な酵素 (EROD、pNP、 PROD、LCoA、 DOS) の変化】</u> <u>↑LCoA</u> <u>↑PROD</u>	<u>【特異的な酵素 (EROD、pNP、 PROD、LCoA、 DOS) の変化】</u> <u>↑LCoA</u> <u>↑PROD</u> <u>↑EROD</u>	<u>↑腎重量 (背景データ の範囲内の僅かな増 加)</u> <u>【特異的な酵素 (EROD、pNP、 PROD、LCoA、 DOS) の変化】</u> <u>↑LCoA</u> <u>↑PROD</u>
<u>150 以上</u>	<u>【非特異的な生化学指 標の変化】</u> <u>↓Ht (150 mg/kg 体重 /日の投与群のみ)</u>	<u>【非特異的な生化学指 標の変化】</u> <u>↓アルブミン</u>	<u>【非特異的な生化学指 標の変化】</u> <u>↓アルブミン</u>
<u>75 以上</u>	<u>所見なし</u>	<u>↓摂餌量</u> <u>【特異的な酵素 (EROD、pNP、 PROD、LCoA、 DOS) の変化】</u> <u>↑DOS (75 mg/kg 体 重/日の投与群のみ)</u>	<u>【特異的な酵素 (EROD、pNP、 PROD、LCoA、 DOS) の変化】</u> <u>↑DOS (75 mg/kg 体 重/日の投与群のみ)</u>

<u>25 以上</u>	<u>↓体重¹⁾</u> <u>↓摂餌量¹⁾</u> <u>【特異的な酵素</u> <u>(EROD、pNP、</u> <u>PROD、LCoA、</u> <u>DOS) の変化】</u> <u>↑DOS (25 mg/kg 体</u> <u>重/日の投与群のみ)</u>	<u>↓体重¹⁾</u>	<u>↓摂餌量¹⁾ (25、75、</u> <u>150 mg/kg 体重/日の</u> <u>投与群のみ)</u>
--------------	---	-------------------------	---

(EU-RAR (2003)一部改変)

1
2 1) EU-RAR (2003)では、3種のDINP投与でみられた体重及び摂餌量の減少につい
3 て、統計学的な有意差はなく、投与による影響ではないとしている。 小野専門委員の
4 コメントをふまえ事務局追記

5 〈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：
6 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：
7 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
8 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
9 グリセリド

10 ・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。 事務局削除

【曾根専門委員コメント】

説明はありますが、表の体裁を表III-4,3 など他の表と同様な形にしてい
だくと、わかりやすいと思いました。

【小野専門委員コメント】

EU RAR を確認したところ、体重・摂餌量の変化については、全て(no dose-
effect and not statistically significant)と記載されていますので、脚注にその
旨記載したほうが良いです。

11

12 ⑦⑥事務局修正 非げっ歯類を用いた亜急性毒性試験

13 a. 13 週間亜急性毒性試験（マーモセット、強制経口）

1 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
 2 て、DINP (0、100、500 及び 2,500 mg/kg 体重/日、1%メチルセルロース及び
 3 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。
 4 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
 5 準拠して実施されたとしている。

6 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
 7 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
 8 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、
 9 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
 10 (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
 11 いては、シアン非感受性 PCoA 活性が測定された。

12 当該試験の結果を表 III-76-事務局修正に示す。

13 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
 14 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
 15 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
 16 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
 17 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
 18 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
 19 ている。

20 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
 21 が、体重及び体重増加量の減少が観察されたとし、一般毒性に関する保守的な
 22 NOAEL を 500 mg/kg 体重/日としている。

23 ~~EU-RAR (2003) では、2,500 mg/kg 体重/日の投与群で僅かな変化として体~~
 24 ~~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~~
 25 ~~NOAEL を 500 mg/kg 体重/日としている。~~事務局修正

26

27 表 III-76-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
 28 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 例で体重減少又は体重増加量が減少 【一般状態】 ・被毛の汚れ (ungroomed coats) ¹⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> ・1/4 例で体重減少又は体重増加量が減少 【一般状態】 ・被毛の汚れ (ungroomed coats) ¹⁾

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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%の体重減少（投与開始前と比較）³⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

b. 13 週間亜急性毒性試験（イヌ、混餌）

EU-RAR (2003) をもとに、Hazleton (1971a) によるイヌにおける 13 週間亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す。

ビーグル犬（雌雄、各群 4 匹）を用いた DINP（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 体重/日であった。¹

肝臓について、雌雄の 37 mg/kg 体重/日以上投与群で軽度～中等度の ALT 上昇、雄の 160 mg/kg 体重/日以上投与群及び雌の 2,000 mg/kg 体重/日投与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/日投与群で肝類洞の突起減少を伴う事務局削除肝細胞肥大及び顕著な胆嚢粘膜の乳頭状陥入を伴う胆管貯留が認められた（有意差の記載なし）。

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）。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。

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

5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

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) をもとに、Aristech 社 (1995c)
4 によるマウスにおける慢性毒性試験/発がん性試験に関する試験概要を以下に示
5 す。

6 B6C3F1/Cr1BR マウス (6 週齢の雌雄、各群 70 匹) を用い、DINP (飼料中
7 0、500、1,500、4,000 及び 8,000 ppm、CAS 68515-48-0) の混餌投与による 2
8 年間慢性毒性/発がん性試験が実施された。各投与群の DINP 摂取量は、雄が 0、
9 90.3、275.6、741.8 及び 1,560.2 mg/kg 体重/日、雌が 0、112、335.6、910.3 及
10 び 1,887.6 mg/kg 体重/日であった。当該試験は EPA の GLP 基準及び EPA 試験
11 ガイドラインに準拠して実施された。

12 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
13 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
14 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
15 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
16 ウスに DINP (8,000 ppm (雄: 1,377 mg/kg 体重/日、雌: 1,581 mg/kg 体重/
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 及び蛋白質濃度が測定された。

23 当該試験の結果を表 III-87 事務局修正 に示す。

24 NTP-CERHR (2003) によると、当該試験報告書の著者らは、肝腫瘍発生に基
25 づき、雄の NOAEL を 1,500 ppm (276 mg/kg 体重/日)、雌の NOAEL を 500
26 ppm (112 mg/kg 体重/日) とした。

27 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
28 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)
29 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
30 性の 一般全身 事務局修正 毒性に関する NOAEL を 500 ppm (雄 90.3 mg/kg 体
31 重/日、雌 112 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
32 ppm 以上の投与群で認められた肝臓の腺腫及び癌の発生頻度増加に基づき
33 NOAEL を 1,500 ppm (275.6 mg/kg 体重/日) と設定している。雌では 1,500
34 ppm 以上の投与群で認められた腺腫及び癌を合わせた総肝細胞腫瘍の発生頻度

1 の増加に基づき NOAEL を 500 ppm (112 mg/kg 体重/日) と設定している。
2 PCoA 活性増加等の結果から、小野専門委員追記肝臓の発がん性は、マウスにお
3 けるペ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。

4

【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。

5

6

7

8

9

10

表Ⅲ-87 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・凹凸粗面化 (104 週、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)	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>【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>【肝臓】 ↑肝臓絶対重量 (79 週) * ↑肝臓腫瘍の発生頻度 (79 週) ↑肝臓肥大の発生頻度 (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腺腫*</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色素) * ↑ペルオキシソーム酵素活性ⁱ⁾</p>	<p>【肝臓】 ↑肝臓相対重量* ↑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色素) * ↑ペルオキシソーム酵素活性ⁱ⁾</p> <p>【腫瘍性変化】 ↑死亡例も含めた肝細胞腺腫</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)
					(18/70 匹、対照群 2/70 匹) ↑死亡例も含めた肝細胞癌 (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) * ↑ <u>肝腫瘍</u> の発生頻度 (104 週) 【膀胱】 ・膀胱拡張 (104 週、関連する組織変化なし)	↓平均体重* 【肝臓】 ↑肝臓相対重量 (79 週) * ↑ <u>肝腫瘍</u> 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)
	<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>【腫瘍性変化】 ↑ 死亡例も含めた肝細胞癌*</p> <p>↑ 死亡例も含めた肝細胞腫瘍 (腺腫及び癌)</p>	<p>【腫瘍性変化】 ↑ 死亡例も含めた肝細胞癌*</p>		<p>【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 (4,000 及び 8,000 ppm で 17/60 及び 20/60 匹、対照群 10/70 匹)</p>	
<p>雄 : 275.6 雌 : 335.6 (飼料中 1,500 ppm) 以上</p>	<p>【腎臓】 ↓ 腎臓絶対重量 (79、104 週)*</p> <p>【肝臓】 ↑ @肝腫瘍の発生頻度 (79 週)</p>	<p>↓ 体重増加量 (1~78 週)</p> <p>【肝臓】 ↑ 肝臓絶対及び相対重量 (104 週)³⁾</p> <p>【腫瘍性変化】 ↑ 死亡例も含めた肝細胞腫瘍 (腺腫及び癌)*</p>	<p>雄 : 275.6 雌 : 335.6 (飼料中 1,500 ppm) 以上</p>	<p>所見なし</p>	<p>【腫瘍性変化】 ↑ 死亡例も含めた肝細胞腫瘍 (腺腫及び癌) (10/60 匹、</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)
					対照群 3/70 匹)
雄：90.3 雌：112 (飼料中 500 ppm) 以上	【肺】 ・肺腫瘍 (104 週、主として雄事務局削除) ㊟ 【脾臓】 ・脾臓肥大 ⁴⁾	【肺】 ・肺腫瘍 (104 週) ㊟ 【脾臓】 ・脾臓肥大 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 【尿】 ↑尿量 (Na、Cl、K の低下を伴う)	↑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 【尿】 ↑尿量 (Na、Cl、K の低下を伴う)	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>【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>【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*</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。
- 5) すべての群 (all groups) で認められた。 事務局追記

* : 有意な変化

- i) 最高用量群と対照群のみ測定を実施した。

1 ② 2年間慢性毒性/発がん性試験（ラット、混餌）

2 Lington ら（1997）は、Fischer 344 ラット（6 週齢の雌雄、各群 110 匹）を
3 用いて、DINP（飼料中 0、0.03、0.3 及び 0.6%、CAS 68515-48-0）の混餌投与
4 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 摂取量は、
5 雄が 0、15、152 及び 307 mg/kg 体重/日、雌が 0、18、184 及び 375 mg/kg 体
6 重/日であった。EU-RAR（2003）では、当該試験は GLP 基準並びに OECD 及
7 び EU ガイドラインに準拠し実施されたとしている。

8 体重及び摂取量は、毎週測定された。雌雄各群 10 匹のラットが 6、12 及び 18
9 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
10 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
11 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
12 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
13 匹）の電子顕微鏡検査によって評価された。

14 当該試験の結果を表 III-98 事務局修正 に示す。対照群を含む全群において、電
15 子顕微鏡で肝ペルオキシソームの増殖は観察されなかった。小野専門委員追記

16 著者らは、当該試験の NOEL を肝重量の増加等を根拠として飼料中 DINP 濃
17 度 0.03%（約 17 mg/kg 体重/日）としている。

19 当該試験では、腫瘍性変化として、雄で腎尿細管腺 事務局追記 癌、腎臓移行上
20 皮癌が、また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
21 瘍性変化に関連して以下に示す 2 報が報告されている。

22 a. 雄ラットの腎臓腫瘍について

23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 評価には重要でないと記載している。

30 b. Fischer 344 ラットの MNCL 単核細胞白血病 事務局修正 について

31 Caldwell ら（1999b）は、Fischer 344 ラットで発生した MNCL のヒトとの
32 関連性についてレビューを行い、MNCL は非投与の老齢 Fischer 344 ラットに
33 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
34 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

1 はヒトに対する生物学的関連性に疑問のある、Fischer 344 ラット系統特異的腫
2 瘍であると結論した。

3 また、CPSC (2010) は、MNCLはFischer 344 ラットで自然発症率が高いこ
4 と及びSD ラット (Bio/dynamics 1986) やマウス (Aristech 1995c) に対する
5 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、MNCL
6 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。

7
8 EU-RAR (2003) では、Lington ら (1997) の2年間試験における非腫瘍性
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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、
14 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
15 0.03% (15~18 mg/kg 体重/日) とした。ただし、MNCLはFischer 344 ラット
16 でよく見られる腫瘍性病変で、ある種の小野専門委員削除化学物質の慢性ばく露
17 後に生じる MNCL 病変小野専門委員修正はヒトとの関連性がほとんどない系統
18 特異的影響のよう小野専門委員削除だと考察している。さらに、国際がん研究機
19 関 (IARC) が MNCL をヒトでは同等の腫瘍が知られておらず、分類できない白
20 血病としていることにも言及している。

21 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
22 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
23 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
24 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
25 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。

26

27 表Ⅲ-98-事務局修正 2年間慢性毒性/発がん性試験 (Fischer 344 ラット、混
28 餌)

29 (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%)	↓ 体重 (12~24 か月) * 【血液】 ↓ RBC、Hb、Ht (24 か月) *	↓ 生存率*1)

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 110 匹)	雌 (各群 110 匹)
	<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>↑尿細管上皮細胞の色素 (18 か月)</p> <p>【肝臓】</p> <p>↑肝臓相対重量 (6~24 か月) * 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心~中間性肝細胞肥大 (18、24 か月) ・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>【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>【腫瘍性変化】</p> <p>↑MNCL* 3)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・尿細管腺<u>事務局追記</u>癌 (2/80 匹) 4) 	<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> <ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心~中間性肝細胞肥大 (18、24 か月) ・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>【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> <p>【腫瘍性変化】</p> <p>↑MNCL* 3)</p>

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 110 匹)	雌 (各群 110 匹)
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、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、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ランスフェラーゼ、ALP : アルカリホスファターゼ、Hb : ヘモグロビン、
- 2 Ht : ヘマトクリット値、MNCL : 単核細胞白血病
- 3 * : 有意な変化
- 4 1) 主な死亡原因は MNCL であった。
- 5 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い)
- 6

1 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
2 の絶対重量は有意に増加したとしている。

3 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
4 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
5 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。

6 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い
7 る。

8 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
9 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
10 いる。

11 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。

12 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~~
13 ~~なかった。~~ 小野専門委員のコメントに基づき事務局削除

15 ③ 2年間慢性毒性/発がん性試験（ラット、混餌）

16 EU-RAR (2003) 及び NTP-CERHR (2003) をもとに、Aristech 社 (1994、
17 1995) によるラットにおける 2年間慢性毒性/発がん性試験に関する試験概要を
18 以下に示す。

19 Fischer 344 ラット（6週齢の雌雄、各群 70 又は 85 匹）を用い、DINP（飼
20 料中 0、500、1,500、6,000 及び 12,000 ppm、CAS 68515-48-0）の混餌投与に
21 よる 2年間慢性毒性/発がん性試験が実施された。各投与群の DINP 摂取量は、
22 雄が 0、29.2、88.3、358.7 及び 733.2 mg/kg 体重/日、雌が 0、36.4、108.6、
23 442.2 及び 885.4 mg/kg 体重/日であった。当該試験は EPA の GLP 基準及び EPA
24 試験ガイドラインに準拠して実施された。

25 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
26 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
27 れた。さらに、雌雄各 55 匹のラットに DINP（12,000 ppm（雄：637.3 mg/kg
28 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
29 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
30 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。

31 当該試験の結果を表 III-109 事務局修正 に示す。

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

34 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

1 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変
2 化証拠小野専門委員修正と関連した肝重量（絶対及び相対重量）及び肝生化学パ
3 ラメータ（ALT、AST）の増加に基づき、㊦ NOAEL を 1,500 ppm（88～108
4 mg/kg 体重/日）とした。腎臓影響についても、6,000 ppm 以上の投与群で認め
5 られた雌雄の腎臓絶対及び相対重量増加に基づき、NOAEL を同じく 1,500 ppm
6 （88～108 mg/kg 体重/日）とした。腫瘍性所見について、6,000 ppm 投与群で
7 観察された雌雄の MNCL の発生頻度の増加に基づき、げっ歯類における発がん
8 性に関する NOAEL を 1,500 ppm（雄：88 mg/kg 体重/日、雌：109 mg/kg 体
9 重/日）とした。また、12,000 ppm 投与群では雌雄の肝細胞腫瘍及び雄の尿細管
10 腺癌の発生頻度が増加したとした。しかしながら、MNCL は Fischer 344 ラッ
11 トの系統特異的影響、肝腫瘍はげっ歯類のペルオキシソーム増殖をメカニズムと
12 する種特異的影響、腎腫瘍は α 2u グロブリン蓄積をメカニズムとする種及び性
13 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は限定的と
14 した。
15

【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 投与群で血清中 AST 及び ALT の上昇がみとめられたが、NOAEL を 1500 ppm と設定した理由は示されておられません。

→ 【小野専門委員コメント】

【事務局より】 2. に記載されている内容を脚注に記載してはどうでしょうか？

表Ⅲ-109 事務局、小野専門委員修正 2年間慢性毒性/発がん性試験 (Fischer 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】 ↑尿細管細胞色素の発生頻度及び重篤度 (79 週) # 【肝臓】 ↑有糸分裂細胞数、肝細胞平均標識指数 (1 週のみ) * ²⁾ ↑PCoA 活性 (1、2、13、79、104 週) * ²⁾ ↑びまん性肝細胞肥大 (2、13、79 週、104 週) ²⁾ ↑肝細胞細胞質好酸性変性 (13 週～) (104 週) ↑クッパー細胞/毛細胆管	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) * ↑肝細胞細胞質好酸性変性 (13 週～) ↑クッパー細胞/毛細胆管の色素沈着 (79 週～)	↓体重増加量 * ↓摂餌量 【肝臓】 ↑びまん性肝細胞肥大 (2 週～) ↑肝細胞細胞質好酸性変性 (13 週～) ↑クッパー細胞/毛細胆管の色素沈着 (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)
	↑ 肝細胞細胞質好酸性変性 (13 週～) (104 週) ↑ クッパー細胞/毛細胆管の色素 (79 週～) 【腫瘍性変化】 ↑ 腺腫及び癌を合わせた肝細胞腫瘍の発生頻度 ・尿管腺癌 (2/60 匹、対照群 0/60 匹)	の色素 (104 週) 【腫瘍性変化】 ↑ 腺腫及び癌を合わせた肝細胞腫瘍の発生頻度		【腫瘍性変化】 ・尿管腺癌 (104 週) ・肝腺腫 (104 週) * ・肝細胞癌 (104 週) *	
雄 : 358.7 雌 : 442.2 (飼料中 6,000 ppm) 以上	↓ 体重増加量# 【一般状態】 ・着色尿#、円背位#、全身蒼白#、るい瘦#、活動低下#、糞の減少# 【血液】 ↓ 赤血球量 (赤血球数、Ht、Hb) (大半の測定時において) ↑ 血清尿素窒素 (26、52、78、104 週) #2)	↓ 体重増加量# 【一般状態】 ・着色尿#、円背位#、全身蒼白#、るい瘦#、活動低下#、糞の減少# 【血液】 ↓ 赤血球量 (赤血球数、Ht、Hb) (大半の測定時において) ↑ 血清尿素窒素 (26、52、78、104 週) #2)	雄 : 359 雌 : 442 (飼料中 6,000 ppm) 以上	↓ 体重増加量 (傾向) 【一般状態】 ・円背位、全身蒼白、るい瘦、活動低下、糞の減少 【血液】 ↑ 貧血発症率* ↓ 赤血球数、Ht、Hb (1~104 週) ↑ 血清尿素窒素 (78、104 週) *	↓ 体重増加量 (傾向) 【一般状態】 ・円背位、全身蒼白、るい瘦、活動低下、糞の減少 【血液】 ↑ 貧血発症率* ↓ 赤血球数、Ht、Hb (1~104 週) ↑ 血清尿素窒素 (78、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)
	↑血清中 AST、ALT (52、78、104 週) ⇨ 【腎臓】 ・暗色の外観 ↑腎臓絶対及び相対重量 (79、104 週) * ↑腎乳頭鉍質沈着の発生頻度及び重篤度 (79、104 週) # ↑尿細管上皮細胞色素沈着の発生頻度及び重篤度 (79、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、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	↑血清中 AST、ALT (52、78、104 週) ⇨ 【腎臓】 ・暗色の外観 ↑腎臓絶対及び相対重量 (79、104 週) * ↑尿細管上皮細胞色素沈着の発生頻度及び重篤度 (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、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) *24)		↑血清中 AST*、ALT* 【尿】 ↑尿量 【腎臓】 ↑腎臓相対重量 (79、104 週) * ↑腎乳頭鉍質沈着の発生頻度及び重篤度 (79、104 週) 【肝臓】 ↑肝臓の肥大及び顆粒状変化 (79、104 週) ↑肝臓相対重量 (1～104 週) *	↑血清中 AST*、ALT* 【腎臓】 ↑腎臓相対重量 (79、104 週) * 【肝臓】 ↑肝臓の肥大及び顆粒状変化 (79、104 週) ↑肝臓相対重量 (1～104 週) * ↑PCoA 活性 (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)
	度# 【腫瘍性変化】 ↑MNCL (104 週で 32/65 匹 (49%)、対照群 22/65 匹 (34%)) ³⁵⁾	【腫瘍性変化】 ↑MNCL (104 週で 29/65 匹 (45%)、対照群 17/65 匹 (26%)) ³⁵⁾		【腫瘍性変化】 ↑MNCL (45~49%)	【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) ²⁾	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 (飼料中 500 ppm) 以上	所見なし	所見なし	雄 : 29.2 雌 : 36.4 (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 : 637.3	↓体重増加量 (対照群より)	↓体重増加量 (対照群より)	雄 : 637		

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)
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	り 5.8%少ないが回復 性あり) # 【一般状態】 ・着色尿#、円背位#、全 身蒼白#、るい瘦#、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) ㊦ ・血清中 AST、ALT の増 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)	9.1%少ないが回復性あ り) # 【一般状態】 ・着色尿#、円背位#、全身蒼 白#、るい瘦#、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 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)	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 【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		【腎臓】 ↑腎臓相対重量*

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)
	<ul style="list-style-type: none"> 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 <p>【肝臓】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 (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>↑ 肝腫瘍#</p> <p>【腫瘍性変化】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 46) 	<ul style="list-style-type: none"> 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 26 週間の回復期間で一部可逆的 <p>【肝臓】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 (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>【腫瘍性変化】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 46) 		<p>【肝臓】</p> <ul style="list-style-type: none"> 非腫瘍性変化は可逆的 <p>【腫瘍性変化】</p> <ul style="list-style-type: none"> 104 週で尿細管腺癌 4 例 対照群に比べて増加 肝腫瘍性変化は観察され 	<p>【肝臓】</p> <ul style="list-style-type: none"> 非腫瘍性変化は可逆的 <p>【腫瘍性変化】</p> <ul style="list-style-type: none"> 肝腫瘍性変化は観察されず MNCL が対照群に比べ

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)
	・尿管腺癌 (4/50 匹、 対照群 0/60 匹) ⁵⁷⁾ ↑ MNCL (104 週で 31/50 匹 (62%)、対照 群 22/65 匹 (26%)) ⁵⁸⁾	↑ MNCL (104 週で 24/50 匹 (48%)、対照群 17/65 匹 (26%)) ⁵⁸⁾		ず ・MNCL が対照群に比べて 増加	て増加

1

* : 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。

小野専門委員削除

42) 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

* : 有意な変化

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。

35) MNCL の発生頻度の増加と関連し、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）。

64) 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。

75) 尿細管腺癌は雄 4 例でみられ、4 例中 3 例を剖検した。後に Caldwell(1999b)は、 $\alpha 2u$ グロブリン性の腎障害を確認した。

86) 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。

7) 雌の 1,500 ppm 投与群で血清中 AST 及び ALT の上昇がみとめられたが、NOAEL を 1500 ppm と設定した理由は示されていない。 小野
専門委員のコメントをふまえ事務局追記

1

2

1 (4) 内分泌系及び生殖・発生への影響

2 ① 一世代繁殖毒性試験 (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、0.5、1.0 及び 1.5%、CAS 68515-48-0) の混餌投与による一世代繁
5 殖毒性試験を実施した。EU-RAR (2003) によると、各投与群の DINP 摂取量
6 は、雄の交配前が 0、301~591、622~1,157 及び 966~1,676 mg/kg 体重/日、
7 雌の交配前が 0、363~624、734~1,169 及び 1,114~1,694 mg/kg 体重/日、雌
8 の妊娠期間が 0、377~404、741~796 及び 1,087~1,186 mg/kg 体重/日、雌の
9 授乳期間が 0、490~923、1,034~1,731 及び 1,274~2,246 mg/kg 体重/日であ
10 った。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
11 た。

12 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
13 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、一般
14 状態、体重、繁殖能、授乳中の児動物生存率及び児動物の体重を測定した。親動
15 物の肝、腎及び生殖器の肉眼的検査並びに重量測定を行った。

16 当該試験の結果を表Ⅲ-110 事務局修正 に示す。

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

22 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
23 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、全身一般 事務局修
24 正 毒性の 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
25 最低用量か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
26 る。さらに、生殖指標に影響は認められなかつたものの、1.5% 投与群での出生率
27 及び児動物の生存率の減少に基づき、その NOAEL を 1% と設定している。

28
29 表Ⅲ-110 事務局修正 一世代繁殖毒性試験 (SD ラット、混餌) (Waterman et
30 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	↑ F0 精巣絶対重量* ¹⁾	↓ F0 卵巢絶対重量*	↓ F1 の出生率及 び授乳期

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)	
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%)			(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
2
3
4
5
6

*：有意な変化

1) 雄の副生殖器官に大きな影響はなかった。

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。

注 1) 生殖指標や出生雌雄比率に有意差はなかった。

② 二世世代繁殖毒性試験（ラット、混餌）

Waterman ら（2000）は、SD ラット（雌雄、各群 30 匹）を用いて、DINP（飼料中 0、0.2、0.4 及び 0.8%、CAS 68515-48-0）の混餌投与による二世世代繁殖毒性試験を行った。NTP-CERHR（2003）によれば、各投与群の DINP 摂取量は、F0 及び F1 の雄の交配前が 0、165～189、331～379 及び 665～779 mg/kg 体重/日、F0 及び F1 の雌の交配前が 0、182～197、356～397 及び 696～802 mg/kg 体重/日、F0 及び F1 の雌の妊娠期間が 0、143～146、287～288 及び 555～560 mg/kg 体重/日、F0 及び F1 の雌の授乳期間が 0、254～285、539～553 及び 1,026～1,129 mg/kg 体重/日であった。

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

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の精子の確認を以って、妊娠日数（GD） 0 とした。また、分娩日を出生後日数（PND） 0 とした。PND 4 に一腹あたり雌雄各 4 匹ずつ選別した。F1 は雌雄各群 30 匹ずつ選定した。DINP 投与は PND 21 から F0 と同様に行われた。

児動物について、離乳後以降生死並びに毒性兆候確認を毎日行い、詳細な症状観察や体重測定は妊娠・授乳期間を除き週に 1 回行った。妊娠・授乳期間は、GD 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。

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、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、膣、子宮、卵巣、乳腺及び肉眼的病変部位の顕微鏡観察が行われた。

当該試験の結果を表 III-121 事務局修正 に示す。

著者らは、生殖指標（交尾率、授精率、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 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）と設定している。

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き、親動物の全身一般 事務局修正 毒性に関する NOAEL を 0.2%（114～395 mg/kg 体重/日、投与時期により 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体重の低値に基づき、児動物に対する LOAEL を 0.2%（159

1 mg/kg 体重/日) とし、NOAEL は設定できなかつたとしている。

2

3 表Ⅲ-121 事務局修正 二世世代繁殖毒性試験 (SD ラット、混餌) (Waterman et
4 al. 2000)

投与群 (mg/kg 体重/ 日)	親 : F0、児 : F1		親 : F1、児 : F2	
	雄	雌	雄	雌
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 (飼料中 0.4%) 以上	【腎臓】 ↑ F0 腎臓絶対 重量*	【肝臓】 ↑ F0 肝臓絶対重 量*	所見なし	所見なし
雄 : 交配前		【腎臓】		

親動物

投与群 (mg/kg 体重/ 日)	親 : F0、児 : F1		親 : F1、児 : F2	
	雄	雌	雄	雌
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⁾	↑ 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*
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 : 交配前 356~397 妊娠期 287~288	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)

児動物

投与群 (mg/kg 体重/ 日)	親 : F0、児 : F1		親 : F1、児 : F2	
	雄	雌	雄	雌
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、
11 DINP-1、-2、-3 (0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、オリーブ油に溶解、
12 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
13 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
14 ドラインに準拠し実施された。

1 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
 2 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、内臓及び骨格検査
 3 を行った。

4 当該試験の結果を表Ⅲ-132-事務局修正に示す。

5 EU-RAR (2003) では、DINP-1 については、1,000 mg/kg 体重/日投与群に
 6 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
 7 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
 8 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
 9 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
 10 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
 11 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。

12 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
 13 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
 14 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、
 15 発生影響に関する NOAEL を 200 mg/kg 体重/日としている。

16

17 表Ⅲ-132-事務局修正 出生前発生毒性試験 (Wistar ラット、妊娠 6~15 日、強
 18 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 ・ 膣出血、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)
	DINP-2 ・ 膣出血 (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、

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物 (各群 8~10 匹)	胎児
		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 所見なし ↓一腹当たりの着床痕数*2) 【腎臓】 ↑腎臓相対重量*2)	DINP-2 所見なし ↓一腹当たりの生存胎児数*2)
	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 2) これらの所見は、著者ら、EU-RAR(2003)及び NTP-CERHR(2003)のいずれも影響

1 とはしていない。事務局追記

2
3 ④ 発生毒性試験（ラット、妊娠 15 日～出生後 10 日、混餌）

4 Masutomi ら（2003）は、SD ラット（妊娠雌、各群 5～6 匹）を用いて、DINP
5 （飼料中 0、400、4,000 及び 20,000 ppm、CAS 28553-12-0）の混餌投与によ
6 る出生後の事務局追記発生毒性について事務局追記試験を行った。各投与群の
7 DINP 摂取量は、妊娠期が 0、30.7、306.7 及び 1,164.5 mg/kg 体重/日、授乳期
8 が 0、66.2、656.7 及び 2,656.7 mg/kg 体重/日であった。

9 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
10 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
11 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
12 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
13 期間、スメ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
14 11 の初日、雌は PNW 11 の発情休止期に行った。

15 当該試験の結果を表Ⅲ-143 事務局修正に示す。

16 CPSC（2010）では、児動物の体重減少に基づく NOAEL を 400 ppm（30～
17 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
18 ppm（307～657 mg/kg 体重/日）と設定している。

19
20 表Ⅲ-143 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
21 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、 PND 21～42) * ↓ 膣開口日の体重* ↓ 包皮分離日の体重* 【副腎】 ↑ 副腎相対重量 (雌、PND 27) * 【生殖器】

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物 (各群 5~6 匹)	児動物
		↓精巣絶対及び相対重量 (PND 27) * ↓卵巣絶対重量 (PND 27) * ↓子宮絶対重量 (PND 27) * ↑ステージXIVの精巣管のステージXIVの事務局修正減数分裂している精母細胞の変性 (PNW 11、軽微 4/5 匹) * ↑セルトリ細胞の空胞確事務局修正変性 (PNW 11、軽微 4/5 匹) * ↑全精細管に対する空胞確事務局修正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 授乳期：66.2 (飼料中 400 ppm)	所見なし	所見なし

1 * : 有意な変化

2

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-154 事務局修正 に示す。

4
5 表Ⅲ-154 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、20 時間処理 S9+ : 3 時間処理	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、20 時間処理 S9+ : 3 時間処理	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

③ ② *In vivo* 試験

4

DINP の *in vivo* 遺伝毒性試験の結果を表Ⅲ-165-事務局修正に示す。

5

6

表Ⅲ-165-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)	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 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、大腿骨の骨髄を採取 (28553-12-0)	陰性	Microbiological Associates (1981) (EU-RAR 2003 より引用)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

1 (6) 実験動物等における影響のまとめ

2 DINP-1 (CAS 68515-48-0)、-2 及び-3 (CAS 28553-12-0) をそれぞれ雌ラッ
 3 トに投与した試験結果 (表Ⅲ-6)、妊娠ラットに投与した試験結果 (表Ⅲ-13) な
 4 どから、DINP-1、-2 及び-3 は動物体内において毒性学的影響に大きな差異がな
 5 く、3 種を区別せずに評価することが適当と判断した。 [事務局追記]

6 得られた各種動物試験の結果から、DINP の急性毒性は弱く、慢性毒性/発がん
 7 性試験における主な標的臓器は肝臓及び腎臓であった。母動物への DINP 投与
 8 による児動物の発生への影響は、主に体重低値、生児[事務局削除]出生率及び生存
 9 率の低下、骨格及び内臓の変異並びに生殖器への影響 (精細管組織変化等) であ
 10 った。

11 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
 12 の設定にあたり得られた知見のうち、多くの試験に共通してみとめられた毒性影
 13 響 (肝臓及び腎臓重量の増加等) が示されており、中江専門委員のコメントをふ
 14 まえ事務局追記試験結果の信頼性が確認され、かつ最も低い用量で影響が認めら
 15 れた重要な試験を TDI の設定にあたり重要な試験とし、それらの試験[事務局修
 16 正]結果を表Ⅲ-1765 [事務局修正]に示す。

17 **【中江専門委員コメント】**

TDI 選定に用いるものの候補として選んだ試験について、それらを選んだ理由に関する記載がいまひとつ不明瞭である気がします。読者が納得できるよう、もう少し明確に記載する方がいいと思います。

→ 【事務局より】

13 行目に「得られた知見のうち、多くの試験に共通してみとめられた毒性影響 (肝臓及び腎臓重量の増加等) が示されており」という文言を追記いたしました。

18 表Ⅲ-1765 [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)	NOAEL 又は LOAEL の設定根拠 とした[事務局追記]毒 性所見	文献名
亜急性毒	Wistar ラット 13 週間 雄 : 0、 152~333、	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)	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)	<u>NOAEL 又は LOAEL の設定根拠</u> とした事務局追記毒 性所見	文献名
性	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			雄中江専門委員修 正) * ↑腎臓絶対重量(雄、 512～1,101 mg/kg 体重/日投与群の み) ④* ↑肝臓絶対及び相対 重量(雌雄) * ・肝細胞肥大(雌雄) 中江専門委員コメ ントをふまえ事務 局修正	
慢性毒性 / 発がん性	Fischer 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) * 中江専門委 員コメントをふまえ 事務局修正 ↑腎臓相対重量(雌 雄) ②* ↑肝臓相対重量(雌 雄) ②* ・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) * 中江専門 委員修正	Lington et al. 1997
生	SD ラット	【親動物】		↑FO 腎臓絶対重量	Waterman et al.

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)	<u>NOAEL 又は LOAEL の設定根拠</u> とした事務局追記 毒性所見	文献名
殖 ・ 発 生 毒 性	2 世代 F0、F1 雄の 交配前：0、 165～189、 331～379、 665～779 mg/kg 体重/日	143～285 (最低投 与量)		—(雌)—* <u>中江専門委 員修正</u> ・F0、F1 肝細胞変化 (肝細胞肥大、細胞 質好酸性化) (雌雄)	2000
	F0、F1 雌の 交配前：0、 182～197、 356～397、 696～802 mg/kg 体重/日	【親動物 の生殖能】		生殖指標 (交尾率、 授精率、受胎率、妊 孕率、出産率、妊娠 期間) への影響なし	
	F0、F1 雌の 妊娠期間：0、 143～146、 287～288、 555～560 mg/kg 体重/日	【児動物】 143～285 (最低投 与量)		↓ F1 体重 (雌雄) * ↑ 一腹当たりの産児 数* <u>田中専門委員コ メントをふまえ事務 局削除</u>	
	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				

1 * : 有意な変化

2 1) 1,543～3,074 mg/kg 体重/日投与群の雄において、腎皮質における尿細管上皮細胞

3 の変性が認められた。 中江専門委員のコメントをふまえ事務局追記

- 1 2) Lington ら (1997) の著者らは、肝臓及び腎臓の絶対重量は同様の傾向を示した (デ
2 ータは示されていない) としており、EU-RAR (2003) では、0.3%以上の投与群の
3 雌雄で肝臓及び腎臓の絶対重量は有意に増加したとしている。 事務局追記

4

【事務局より】

表Ⅲ-17 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。

→ **【曾根専門委員コメント】**

田中先生のコメントを支持します。

→ **【事務局より】**

生殖・発生毒性試験 (Waterman et al. 2000) において認められた「↓F1 体重 (雌雄)」は、一世代繁殖毒性試験など他の試験においても児動物の体重低値が認められていることを踏まえ、DINP 投与による影響と判断してもよろしいでしょうか。

→ **【中江専門委員コメント】**

(亜急性毒性試験において観察された「↑腎臓相対重量 (雌雄)」及び「↑腎臓絶対重量 (雄、512~1,101 mg/kg 体重/日投与群のみ)」について、) 雄は、絶対・相対重量がこの用量で増加しているだけでなく、その上の用量で組織学的変化がある (この記載が必要) ので、毒性。

雌は、毒性と取れない。

(亜急性毒性試験において観察された「肝細胞肥大 (雌雄)」について、) 毒性かどうか微妙。

(慢性毒性/発がん性試験において観察された「↑尿中 K、グルコース (雄)」について、)

毒性かどうか微妙。

(慢性毒性/発がん性試験において観察された「↑腎臓相対重量 (雌雄)」について、)

絶対重量に差がなく、組織学的変化もないので、毒性と取れない。

(慢性毒性/発がん性試験において観察された「↑脾臓絶対及び相対重量 (雄)」

について、)

白血病の影響なので、毒性と取れない。

(生殖・発生毒性試験において観察された「↑FO腎臓絶対重量(雌)」について、)

相対重量に差がなく、組織学的変化もないので、毒性と取れない。

→【事務局より】

Lington ら (1997) の著者らは、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い)としています。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有意に増加したとしています。

毒性と取れない所見及び毒性かどうか微妙である所見につきましては、表III-17の毒性所見の欄から削除いたしました。

1

2 EU-RAR(2003)によると、Wistar ラットを用いた 13 週間混餌投与試験
3 (BASF 1987f) において、EU-RAR(2003)によると、事務局修正 152 mg/kg 体
4 重/日以上で TG の低下傾向及び小葉周辺部の肝細胞における食事性脂肪沈着の
5 減少がみられたが、本専門調査会としては、毒性学的な意義は不明確であると考
6 え、これらの所見はヒトのリスク評価には重要ではないと判断し、当該試験の
7 NOAEL を 152~333 mg/kg 体重/日と判断した。小野専門委員修正

8 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
9 (Lington ら (1997)) が、MNCL は Fischer 344 ラットに系統特異的な影響で
10 あること、及び腎臓腫瘍の発生率に有意差はなく、α2u グロブリン蓄積による腎
11 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とから、本専門
12 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要ではないと判
13 断した。

14 実験動物を用いた試験において、最小の NOAEL は、事務局削除 Fischer 344
15 事務局追記ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験 (Lington ら (1997))
16 の 15 mg/kg 体重/日であった。当該試験では、において、事務局修正 152 mg/kg
17 体重/日以上で雄で体重低値、血清中 AST、ALT 及び ALP の増加、尿中カリウム
18 及びグルコースの増加、中江専門委員のコメントをふまえ事務局削除肝海綿状
19 変性、脾臓絶対及び相対重量の増加、中江専門委員のコメントをふまえ事務局削
20 除雌で生存率の低下並びに雌雄で腎臓相対重量の増加、肝臓相対重量の増加及び
21 肝病変(限局性壊死、再生性結節等事務局削除)が認められた一方、対照群を含
22 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なかったこ

1 とから、認められたこれらの小野専門委員修正所見はペルオキシソーム増殖に関
2 連しない影響と考えた。当該試験の NOAEL を 15 mg/kg 体重/日と判断した。

3 事務局追記

4 SD ラットを用いた二世世代繁殖毒性試験 (Waterman ら (2000)) において、
5 親動物の生殖能への影響は認められなかった。児動物については、雌雄の児動物
6 の体重低値が認められ、当該試験の LOAEL を 143~285 mg/kg 体重/日と判断
7 した。なお、児動物の体重低値に関しては、発生毒性試験 (Masutomi ら (2003))
8 において NOAEL 30.7~66.2 mg/kg 体重/日が得られている。事務局追記

9 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
10 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
11 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
12 なる遺伝毒性はないものと判断した。

13 14 -(7) 3種のDINPの毒性学的影響の比較

15 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
16 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
17 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
18 と判断した。事務局削除

1 <別添>事務局追記

2 実験動物等における影響を検討するために参考にした文献

3 1. EU-RAR (2003) から引用した文献

4 Aristech Chemical Corporation (1994). 2-Year Dietary Oral Toxicity Study in Rats with
5 Diisononyl Phthalate. TSCA 8(e) Submission 8EHQ-0794-13083. CAS Number 68515-
6 48-0. Dated July 13, 1994.

7 Aristech Chemical Corporation (1995b). TSCA 8(e) Submission 8EHQ-0794-13083. Follow-up
8 letter dated March 20, 1995.

9 Aristech Chemical Corporation (1995c). TSCA 8(e) Submission 8EHQ-0794-13083.
10 Corroborative information in second species. Dated April 12, 1995.

11 Baker TK, Kalimi GH, Lington AW, Isenberg JS, Klaunig J and Nikiforov AI (1996). Gap
12 junctional intercellular communication (GJIC) studies on 5 phthalate monoesters in
13 hepatocytes of four species: implications for cancer risk assessment. The Toxicologist
14 30(1), Part 2, #1063.

15 BASF AG (1961). Bericht über die toxikologische Prüfung von Palatinol C, IC, AH, DN und Z.
16 Subakute Toxizität für Kaninchen per os. (Report on the toxicological testing of Palatinol
17 C, IC, AH, DN and Z). Unpublished Results (VII/3-6).

18 BASF AG (1981a). Gewerbetoxikologische Grundprüfung. Akutes Inhalationsrisiko (Ratte).
19 (Report on the study of the acute toxicity of Palatinol CE 5250 by inhalation route in rats).
20 Unpublished Results (80/266).

21 BASF AG (1981d). Gewerbetoxikologische Grundprüfung. Akutes orale Toxizität (Ratte).
22 (Report on the study of the acute oral toxicity of Palatinol CE 5250 by oral route in rats).
23 Unpublished Results (80/266).

24 BASF AG (1987f). Bericht Prüfung der oralen Toxizität von Palatinol N an Ratten
25 Verabreichung im Futter über 3 Monate. (Study of the oral toxicity of Palatinol N in rats.
26 Administration in the diet over 3 months). Project No 31S0513/85103, Dec. 11, 1987.

27 BIBRA (1985). A 21-Day Feeding Study of Diisononyl phthalate to Rats: Effects on the Liver
28 and Liver Lipids. British Industrial Biological Research Association (BIBRA).
29 Unpublished Laboratory Report, Report No 0495/6/85 submitted to the Chemical
30 Manufacturers Association (CMA).

31 Bio/dynamics (1982a). One Week Prechronic Oral Feeding Study. Test Materials: MRD 8240,
32 MRD 8241. Project number VO 4053, performed by Bio/dynamics, Inc., Unpublished
33 Laboratory Report submitted to Exxon Biomedical Sciences, Inc., November 19, 1982.

34 Bio/dynamics (1982b). Thirteen Week Pre-chronic Oral Feeding Study in Fischer 344 Rats.

1 Test Material: MRD-82-41. Project VO 4154-F, performed by Bio/Dynamics, Inc., Report
2 submitted to Exxon Biomedical Sciences, Inc., December 8, 1982.
3 Bio/dynamics (1982c). Thirteen Week Pre-chronic Oral Feeding Study in Sprague-Dawley
4 Rats. Test Material:MRD-82-41. Project No VO 4154-S, performed by Bio/Dynamics, Inc.,
5 Report submitted to Exxon Biomedical, Inc., December 8, 1982.
6 Bio/Dynamics (1986). A Chronic Toxicity Carcinogenicity Feeding Study in Rats with
7 Santicizer 900 final report. Project N° 81-2572 (BD-81-244) performed by Bio/dynamics,
8 Inc., Unpublished Laboratory Report (*incomplete report, appendices not available*)
9 submitted to Monsanto Company, June 20, 1986.
10 Butala JH, Moore MR, Cifone MA, Bankston JR, Astill B, 1996. Oncogenicity study of
11 di(isononyl phthalate in rats. The Toxicologist 30(A1031), 202.
12 Butala JH, Moore MR, Cifone MA, Bankston JR, Astill B 1997. Oncogenicity study of
13 di(isononyl phthalate in mice. The Toxicologist 36(A879), 173.
14 Covance (1998). Oncogenicity Study in Rats with DINP Including Ancillary Hepatocellular
15 Proliferation and Biochemical Analyses. Unpublished Report; Study number 2598-104.
16 Final Report, May, 1998, 1-82.
17 Clewell RA, Thomas A, Willson G, Creasy DM, Andersen ME.
18 A dose response study to assess effects after dietary administration of diisononyl
19 phthalate (DINP) in gestation and lactation on male rat sexual development.Reprod
20 Toxicol. 2013b Jan;35:70-80
21 Clewell RA , Sochaski M, Edwards K, Creasy DM, Willson G, Andersen ME.
22 Disposition of diisononyl phthalate and its effects on sexual development of the male
23 fetus following repeated dosing in pregnant rats. Reprod Toxicol. 2013a Jan;35:56-69.
24 Hall M, Matthews A, Webley L, Harling R. Effects of di-isononyl phthalate (DINP) on
25 peroxisomal markers in the marmoset-DINP is not a peroxisome proliferator. J Toxicol
26 Sci. 1999 24(3):237-44.
27 Hazleton (1968a). Acute Dermal Application - Rabbits. MRD 68-27, MRD 68-28, MRD 68-29,
28 MRD 68-30. Unpublished Laboratory Report from Hazleton Laboratories, Inc.
29 submitted to Esso Research and Engineering Company, May 20, 1968.
30 Hazleton (1968c). Acute Oral Administration - Rats. MRD 68-27, MRD 68-28, MRD 68-29,
31 MRD 68-30. Unpublished Laboratory Report from Hazleton Laboratories, Inc.
32 submitted to Esso Research and Engineering Company, May 20, 1968.
33 Hazleton (1971a). Thirteen Week Dietary Administration - Dogs. MRD-70-46 (Diisononyl
34 phthalate). Unpublished Laboratory Report from Hazleton Laboratories, Inc. submitted

1 to Esso Research and Engineering Company, January 28, 1971.

2 Hazleton (1971b). Three-Month Dietary Administration - Rats. MRD-70-46 (diisononyl
3 phthalate). Project N° 145-475, performed by Hazleton Laboratories, Inc. and
4 submitted to Esso Research and Engineering Company. January, 1971.

5 Hazleton (1980a). Acute Inhalation Toxicity Study in Rats, DINP. Final Report from Hazleton
6 Laboratories America, Inc. submitted to Nissan Chemical Industries, Ltd., Tokyo,
7 Japan., Unpublished Results, December 18, 1980.

8 Hazleton (1980b). Acute Oral Toxicity Study in Rats, DINP. Final Report. Project No 2096-
9 101 performed by Hazleton Laboratories America, Inc. submitted to Nissan Chemical
10 Industries, Ltd, Tokyo, Japan, Unpublished Laboratory Report, August 29, 1980.

11 Hazleton (1981a). Thirteen-Week Toxicity Study in Rats, DINP., Final Report submitted to
12 Nissan Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan, Unpublished Results, September 15,
13 1981.

14 Hazleton (1981b). Teratology Study in Rats DINP. Project N° 2096-103 from Hazleton
15 Laboratories America, Inc. submitted to Nissan Chemical Industries, Ltd., Tokyo,
16 Japan, Final Report, March 25, 1981.

17 Hazleton (1991a). A Subchronic (13-week) Dietary Oral Toxicity Study of
18 Di(isononyl)Phthalate in Fischer 344 Rats with attachments and cover letter dated
19 082291. Unpublished Laboratory Report from Hazleton Laboratories submitted to
20 Aristech Chem. Corporation.

21 Hazleton (1991b). A Subchronic (4-week) Dietary Oral Toxicity Study of
22 Di(isononyl)Phthalate in B6C3F1 Mice (final report) with cover sheet dated 052991.
23 Unpublished Laboratory Report from Hazleton Laboratories submitted to Aristech
24 Chemical Corporation. HWA study No 2598-100, Study completion date: April 22, 1991.

25 Hazleton (1992). A 13-Week Subchronic Dietary Oral Toxicity Study in Mice with
26 Di(isononyl)Phthalate Including Ancillary Hepatocellular Proliferation and
27 Biochemical Analyses. Hazleton Project HWA 2598-103. 1992.

28 Hüls AG (1985a). Akute orale Toxizität von Vestinol (R)9 für Ratten. Bericht Nr. 0436.

29 Hüls AG (1992). A 14-Days Oral Toxicity Study with Three Different Types of Di-
30 isononylphthalates in Female Fischer 344 Rats; Final Report SA-92/0062. Enzyme
31 Activities in Liver Fractions from Female Fischer-344 Rats Treated with Three
32 Isomeric Di-isononyl Phthalates (14-day oral gavage study): Final Report BT-92/0062.
33 Dodecanoic Acid 12-Hydroxylase Activity in Liver Microsomes from Female Fischer-
34 344 Rats Treated with Three Isomeric Di-isononyl Phthalates (14-day oral gavage

1 study) - Results of Individual Animals and Statistical Evaluation; Final Report BT-
2 92/0062-1.

3 Industrial Bio-test Laboratories (1975a). Acute Vapour Inhalation Toxicity Studies in Albino
4 Rats. Unpublished Laboratory Report (IBT No 663-06262) from Industrial Bio-test
5 Laboratories, Inc. submitted to Exxon Research and Engineering Company, April 18,
6 1975.

7 Industrial Bio-test Laboratories (1975b). Acute Vapour Inhalation Toxicity Studies in Mice.
8 Unpublished Laboratory Report from Industrial Bio-test Laboratories, Inc. submitted
9 to Exxon Research and Engineering Company, April 18, 1975.

10 Industrial Bio-test Laboratories (1975c). Acute Vapour Inhalation Toxicity Studies in Guinea
11 Pigs. Unpublished Laboratory Report from Industrial Bio-test Laboratories, Inc.
12 submitted to Exxon Research and Engineering Company, April 18, 1975.

13 Midwest Research Institute (1981a). Repeated Dose 28-Day Toxicity Study with Rodents.
14 Unpublished Laboratory Report from Midwest Res. Inst. submitted to Tenneco
15 Chemicals, Inc., MRI Project No 7180-B(1), September 16, 1981.

16 Midwest Research Institute (1981b). Acute Oral Toxicity Study in Rats of TCI Compounds:
17 R-1268, R-1272, R-1286 and R-1287, with cover letters and index. Unpublished
18 Laboratory Report from Midwest Res. Inst. Submitted to Tenneco Chemicals, Inc., MRI
19 Project No 7180-B(1), June 2, 1981.

20 Nikiforov AI, Koehler GD (1994). Developmental toxicity studies on diisononyl phthalate
21 (DINP) and diisodecyl phthalate (DIDP). Book of Abstracts - Eurotox'94, p 57.

22 Shellenberg et al. (1983). Comparative 28-day oral toxicity of selected phthalate esters
23 (abstract). The Toxicologist 3, p.157.

25 2. NTP-CERHR (2003) から引用した文献

26 BIBRA (1985). A 21-Day Feeding Study of Diisononyl phthalate to Rats: Effects on the Liver
27 and Liver Lipids. British Industrial Biological Research Association (BIBRA),
28 Unpublished Laboratory Report, Report No 0495/6/85 submitted to the Chemical
29 Manufacturers Association (CMA).

30 Moore MRCL. Oncogenicity study in rats with di(isononyl)phthalate including ancillary
31 hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Covance 2598-104 Volume 1 of
32 5. Vienna, VA: Aristech Chemical Corporation, 1998.

33 Moore MRCL. Oncogenicity study in mice with di(isononyl)phthalate including ancillary
34 hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Covance 2598-105 Volume 1 of

1 6. Vienna, VA: Aristech Chemical Corporation Performing Laboratory, 1998.

2
3 3. CPSC (2010) から引用した文献

4 Borch J, Vinggaard AM, Ladefoged O (2003) The effect of combined exposure to di(2-
5 ethylhexyl) phthalate and diisononyl phthalate on testosterone levels in foetal rat testis.
6 Reproductive Toxicology 17: 487-488

7 Borch J, Ladefoged O, Hass U, Vinggaard AM (2004) Steroidogenesis in fetal male rats
8 is reduced by DEHP and DINP, but endocrine effects of DEHP are not modulated by
9 DEHA in fetal, prepubertal and adult male rats. Reproductive Toxicology 18: 53-61.

10 Hass U, Filinska M, Kledal TS (2003) Antiandrogenic effects of diisononyl phthalate in
11 rats. Reproductive Toxicology 17: 493-4.

12 Ostby J, Price M, Furr J, Lambright C, Hotchkiss A, Parks LG, Gray LE Jr. (2000)
13 Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, DINP, but not DEP, DMP or DOTP
14 permanently alters androgen-dependent tissue development in Sprague-Dawley rats.
15 Biology of Reproduction 62 (Suppl 1): 184-5.

16 Ostby JS, Hotchkiss AK, Furr JR, Gray LE Jr. (2001) Investigation of the ability of
17 diisononyl phthalate (DINP) to alter androgen-dependent tissue development in
18 Sprague-Dawley rats. The Toxicologist 60: 225.

19
20 4. 原著論文

21 Boberg J, Christiansen S, Axelstad M, Kledal TS, Vinggaard AM, Dalgaard M, Nellemann
22 C, Hass U. Reproductive and behavioral effects of diisononyl phthalate (DINP) in
23 perinatally exposed rats. Reprod Toxicol. 2011 Feb;31(2):200-9.

24 Caldwell DJ, Eldridge SR, Lington AW, McKee RH. Retrospective evaluation of alpha 2u-
25 globulin accumulation in male rat kidneys following high doses of diisononyl
26 phthalate. Toxicol Sci. 1999a Sep;51(1):153-60.

27 Caldwell DJ. Review of mononuclear cell leukemia in F-344 rat bioassays and its
28 significance to human cancer risk: A case study using alkyl phthalates. Regul Toxicol
29 Pharmacol. 1999b Aug;30(1):45-53.

30 Gray LE Jr, Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni DN, Parks L. Perinatal exposure to
31 the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual
32 differentiation of the male rat. Toxicol Sci. 2000 Dec;58(2):350-65.

33 Hannas BR, Lambright CS, Furr J, Howdeshell KL, Wilson VS, Gray LE Jr. Dose-response
34 assessment of fetal testosterone production and gene expression levels in rat testes

1 following in utero exposure to diethylhexyl phthalate, diisobutyl phthalate,
2 diisooheptyl phthalate, and diisononyl phthalate. Toxicol Sci. 2011 Sep;123(1):206-16.
3 Hellwig J, Freudenberger H, Jäckh R. Differential prenatal toxicity of branched phthalate
4 esters in rats. Food Chem Toxicol. 1997a May;35(5):501-12.
5 Hellwig J, Jäckh R. Differential prenatal toxicity of one straight-chain and five branched-
6 chain primary alcohols in rats. Food Chem Toxicol. 1997b May;35(5):489-500.
7 Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Lee BM. Comparative toxicological evaluation of phthalate
8 diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment. J Toxicol
9 Environ Health A. 2009;72(21-22):1446-54.
10 Kwack SJ, Han EY, Park JS, Bae JY, Ahn IY, Lim SK, Kim DH, Jang DE, Choi L, Lim HJ,
11 Kim TH, Patra N, Park KL, Kim HS, Lee BM. Comparison of the short term toxicity of
12 phthalate diesters and monoesters in sprague-dawley male rats. Toxicol Res. 2010
13 Mar;26(1):75-82.
14 Lee HC, Yamanouchi K, Nishihara M. Effects of perinatal exposure to phthalate/adipate
15 esters on hypothalamic gene expression and sexual behavior in rats. J Reprod Dev.
16 2006 Jun;52(3):343-52.
17 Lington AW, Bird MG, Plutnick RT, Stubblefield WA, Scala RA. Chronic toxicity and
18 carcinogenic evaluation of diisononyl phthalate in rats. Fundam Appl Toxicol. 1997
19 Mar;36(1):79-89.
20 Masutomi N, Shibutani M, Takagi H, Uneyama C, Takahashi N, Hirose M. Impact of dietary
21 exposure to methoxychlor, genistein, or diisononyl phthalate during the perinatal
22 period on the development of the rat endocrine/reproductive systems in later life.
23 Toxicology. 2003 Nov 5;192(2-3):149-70.
24 Masutomi N, Shibutani M, Takagi H, Uneyama C, Lee KY, Hirose M. Alteration of pituitary
25 hormone-immunoreactive cell populations in rat offspring after maternal dietary
26 exposure to endocrine-active chemicals. Arch Toxicol. 2004 Apr;78(4):232-40.
27 Pugh G Jr, Isenberg JS, Kamendulis LM, Ackley DC, Clare LJ, Brown R, Lington AW, Smith
28 JH, Klaunig JE. Effects of di-isononyl phthalate, di-2-ethylhexyl phthalate, and
29 clofibrate in cynomolgus monkeys. Toxicol Sci. 2000 Jul;56(1):181-8.
30 Smith JH, Isenberg JS, Pugh G Jr, Kamendulis LM, Ackley D, Lington AW, Klaunig JE.
31 Comparative in vivo hepatic effects of Di-isononyl phthalate (DINP) and related C7-
32 C11 dialkyl phthalates on gap junctional intercellular communication (GJIC),
33 peroxisomal beta-oxidation (PBOX), and DNA synthesis in rat and mouse liver.
34 Toxicol Sci. 2000 Apr;54(2):312-21.

1 Takagi H, Shibutani M, Lee KY, Masutomi N, Fujita H, Inoue K, Mitsumori K, Hirose M.
2 Impact of maternal dietary exposure to endocrine-acting chemicals on progesterone
3 receptor expression in microdissected hypothalamic medial preoptic areas of rat
4 offspring. Toxicol Appl Pharmacol. 2005 Oct 15;208(2):127-36.

5 Waterman SJ, Ambroso JL, Keller LH, Trimmer GW, Nikiforov AI, Harris SB. Developmental
6 toxicity of di-isodecyl and di-isononyl phthalates in rats. Reprod Toxicol.
7 1999;13(2):131-36.

8 Waterman SJ, Keller LH, Trimmer GW, Freeman JJ, Nikiforov AI, Harris SB, Nicolich MJ,
9 McKee RH. Two-generation reproduction study in rats given di-isononyl phthalate in
10 the diet. Reprod Toxicol. 2000;14(1):21-36.