

DINP 毒性試験一覧（生殖発生毒性試験）

| 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 | | | | | | | | |
| (4) ① | ラット SD 雌雄 各群 30 匹 (一世代 繁殖毒性 試験) | 交配前 10 週 間から PND2 1 まで (二世 代試験 の用量 設定試 験とし て実 施) | 混餌 | DINP (CAS 68515-48-0) 飼料中 0、0.5、1.0、 1.5% | 生殖 : 1,000 (1.5%) 交尾率、受胎率 に影響がなかつ たことに基づく [著者] 親動物、児動物 の全身毒性 : 設 定されていない [EU-RAR 2003] 生殖発生毒性 : 1% [EU-RAR 2003] | 生殖 : LOAEL は設 定されていない [著者] 親動物、児動物の 全身毒性 : 0.5% 親動物の肝臓及び 腎臓重量の増加、 児動物の体重低値 に基づく [EU-RAR 2003] 生殖発生毒性 : 1.5% 生殖指標への影響 はないが、出生 率、生存率の減少 に基づく [EU-RAR 2003] | < F0 親動物、F1 児動物 > 1.5% : ↑ F0 精巣絶対重量*、↓ 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) * 1.0%以上 : ↓ F0 雌雄の体重 (交配前の雌雄、妊娠期、授乳 期) *、↑ F1 離乳時の生存率 (PND21、1.0%のみ) * 0.5%以上 : ↑ F0 雌雄の肝臓及び腎臓絶対重量* (F0 雌の腎臓 絶対重量は 1.5%群では有意差がないが、相対重量は有意)、 ↓ F1 の出生時及び授乳期の体重* (0.5%及び 1%投与群では PND0 の体重は背景データの範囲内) F0 雄の副生殖器への影響なし F0 の交尾率、受胎率、F1 の性比に影響なし ※EU-RAR 2003 によると、体重当たりの摂取量は次のとおり < F0 雄 > 交配前 : 0、301-591、622-1,157、966-1,676 < F0 雌 > 交配前 : 0、363-624、734-1,169、1,114-1,694 妊娠期 : 0、377-404、741-796、1,087-1,186、 授乳期 : 0、490-923、1,034-1,731、1,274-2,246 | Waterman et al. 2000 (EU-RAR 2003 : Table 4.49 p.236, p.225-227) |

| | | | | | | | | |
|------------------|--------------------------------------|--------------------------------|-----------|---|---|---|--|--|
| <p>(4) ②</p> | <p>ラット SD 雌雄 各群 30 匹 (二世代繁殖毒性試験)</p> | <p>交配前 10 週間から妊娠及び授乳期間を通じて</p> | <p>混餌</p> | <p>DINP (CAS 68515-48-0) 飼料中 0、0.2、0.4、0.8%</p> | <p>生殖：500 (0.8%) 生殖指標の変化がなかったことに基づく [著者] 生殖：雄 665～779、雌 696～802 (0.8%) [NTP-CERHR 2003] 親動物の全身毒性・児動物：</p> | <p>生殖：LOAEL は設定されていない [著者] 生殖：LOAEL は設定されていない (生殖毒性が認められなかったため) [NTP-CERHR 2003] 発生：143～285 (0.2%) F1 児動物で PND21 までにみられた体重増加抑制に基づく [NTP-CERHR 2003] 児体重 5%減少に対する BMD の 95% 信頼下限値は 0.16～0.21% (200～260 mg/kg 体重/日) [著者] 親動物の全身毒性：114～395</p> | <p><F0 親動物、F1 児動物> 0.8%：↓F0 雌の体重 (分娩後 14、21 日)*、↑F0 雄の肝臓絶対重量*、↓F0 雌の左側卵巢絶対重量* (片側のみ有意、相対重量は有意差なし) 0.4%以上：↑F0 雄の腎臓絶対重量*、↑F0 雌の肝臓絶対重量* 0.2%以上：↑F0 雌の腎臓絶対重量*、↓F1 雌雄の体重* (生後 7、14 日では 0.4%以上、生後 21 日では 0.2%以上で体重に有意差あり。ただし背景データの範囲内)、F0 の雌雄の肝細胞の変化 (まれに肝細胞肥大を伴う、軽微から中等度の細胞質好酸性化で、これについて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) ↑F0 一腹当たりの産児数* (F0 の雄の生殖器、精巣組織、交尾率、受胎率、妊娠期間、F1 の出生率、性比、授乳中の生存率に影響なし) <F1 親動物、F2 児動物> 0.8%：↓F1 体重 (雄の交配前、雌の分娩後)*、↑F1 雌の肝臓絶対重量*、↑F1 雄の腎臓絶対重量* 0.4%以上：↓F2 雌雄の体重* (雌は生後 4～21 日、雄は生後 7～21 日の体重に統計学的有意差があるが、背景データの範囲内) 0.2%以上：F1 の雌雄の肝細胞の変化 (まれに肝細胞肥大を伴う、軽微から中等度の細胞質好酸性化で、これについて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)、↑F1 一腹当たりの産児数* (F1 の雌雄の生殖器、精巣組織、交尾率、受胎率、妊娠期間、F2 の出生率、性比、授乳中の生存率、出生時体重に影響なし) ※NTP-CERHR 2003 によると、体重当たりの摂取量は次のとおり。 F0 及び F1 雄交配前：0、165～189、331～379、665～779 F0 及び F1 雌交配前：0、182～197、356～397、696～802 F0 及び F1 妊娠期間：0、143～146、287～288、555～560 F0 及び F1 授乳期間：0、254～285、539～553、1,026～1,129</p> | <p>Waterman et al. 2000 (EU-RAR 2003 : p.236 Table 4.49, p.227-230) (NTP-CERHR 2003 : p. II-45 Table 7-8, p. II-19 の(36))</p> |
|------------------|--------------------------------------|--------------------------------|-----------|---|---|---|--|--|

| | | | | | | | |
|----------|---------------------------------------|--------------------------------|----------|--|--|---|---|
| | | | | | <p><u>NOAEL は設定されていない</u> [EU-RAR 2003]</p> <p><u>(0.2%)</u> 肝臓の組織変化に基づく [EU-RAR 2003]</p> <p><u>児動物：159</u> <u>(0.2%)</u> 用量依存的な雌雄の児動物の平均体重低値に基づく (159 は母動物の分娩後の推定 DINP 摂取量 159 ~ 395 の最低値) [EU-RAR 2003]</p> | <p>※EU-RAR 2003 (p.228 Table 4.48) によると、体重当たりの摂取量は次のとおり</p> <p>F0 交配前：0、118~215、236~426、477~852 F1 交配前：0、114~264、235~523、467~1,090 F0・F1 妊娠期：0、133~153、271~307、543~577 F0・F1 分娩後：0、159~395、347~758、673~1,541</p> | |
| (4) ③ | ラット Wistar 妊娠雌 各群 8~ 10 匹 | GD 6 ~15 GD20 で剖検 | 強制 経口 | 3 種の DINP ① DINP1 (CAS 68515-48-0) ② DINP 2 (CAS 28553-12-0) ③ DINP 3 (CAS 28553-12-0) | <p><u>母動物及び発生：200</u> [NTP-CERHR 2003]</p> <p><u>母動物：1,000</u> 腎臓及び肝臓の重量増加に基づく [NTP-CERHR 2003]</p> <p><u>発生：1,000</u> 頸肋及び腰肋の増加に基づく [NTP-CERHR 2003]</p> | <p>①DINP1： <母動物> <u>1,000</u>：↓摂餌量、膣出血・尿にまみれた被毛（1 匹）、↑腎臓 相対重量*、↑肝臓相対重量（軽度）、 <胎児> <u>1,000</u>：↑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） <u>200 以下</u>：投与に関連した影響なし</p> | <p>Hellwig et al. 1997a (EU-RAR 2003 : p.236 Table 4.49, p.232-234) (NTP-CERHR 2003 p. II-16 の(35), p. II-27</p> |

| | | | | | | | | |
|----------|-------------------------------------|--|----|---|--|--|--|--|
| | | | | <p>用量設定は共通で以下のとおり</p> <p>0、40、200、1,000 (オリーブ油に溶解)</p> | <p>DINP-1 : 胎児 : 200 痕跡状過剰頸肋、第 14 過剰腰肋の発生頻度の増加 母動物 : 200 摂餌量の僅かな減少、腎臓の相対重量の僅かな増加 [EU-RAR 2003]</p> <p>DINP-2 : 胎児 : 200 第 14 過剰腰肋の発生頻度の増加 [EU-RAR 2003]</p> <p>母動物 : 200 根拠所見の記載なし [EU-RAR 2003]</p> | | <p>②DINP2 : <母動物> 1,000 : 臍出血 (1 匹) 200 以下 : 所見なし <胎児> 1,000 : ↑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) 200 以下 : 所見なし</p> <p>③DINP3 : <母動物> 1,000 : ↓摂餌量*、↓体重増加量 (GD6~15)、↓体重 (GD13、15、17) *、↑肝臓相対重量* 200 以下 : 投与に関連した影響なし <胎児> 1,000 : ↑一腹当たりの奇形を有する胎児の割合 (7.3%、対照群 4.3%、主に泌尿器及び長骨の奇形)、↑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)、↑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 以下 : 投与に関連した影響なし</p> | <p>Table 9, p. II-43 Table 7-6)</p> |
| (4) ④ | ラット CD(SD)IGS 妊娠雌 各群 5~6 匹 | GD 15 ~PND 10 児動物を PND27 (思春期) | 混餌 | <p>DINP (CAS 28553-12-0)</p> <p>妊娠期 : 0、30.7、306.7、1,164.5 授乳期 : 0、66.2、656.7、2,656.7</p> | <p><u>30~66</u> (0.04%)</p> <p><u>307~657</u> (0.4%)</p> | <p><u>307~657 (0.4%)</u> 児動物の体重減少に基づく</p> <p><u>1,164~2,657</u> (2.0%) 精細管萎縮及び組織変化に基づく</p> | <p><母動物> <u>20,000 ppm</u> : ↓1 日当たりの体重増加量 (GD15~20、PND2~10) *、↓摂餌量 (GD15~20、PND2~10) *</p> <p><児動物> <u>20,000 ppm</u> : ↓1 日当たりの体重増加量 (雌雄、PND2~10) *、↓体重 (雌、PND27) *、↓脳絶対重量 (雌雄、PND27) *、↑脳相対重量 (雌雄、PND 27) *、↓精巣絶対及び相対重量 (PND27) *、↑副腎相対重量 (雌、</p> | <p>Masutomi et al. 2003</p> <p>(CPSC 2010: p.47-8, p.49 Table 6-6)</p> |

| | | | | | | | | | |
|----------------|------------------------------------|--------------------------------|----------|--|--|--|---|---|--|
| | | 前) 及び PNW1 1で剖 検 | | (大豆を含まない飼 料中、0、400、 4,000、20,000 ppm) 離乳後の児動物には 大豆を含む標準飼料 を与えた | [CPSC 2010] | [CPSC 2010] | PND27) *、↓卵巣絶対重量 (PND27) *、↓子宮絶対重量 (PND27) * ↓1日当たりの体重増加量 (雄、PND21~42) *、↓膈開口 日の体重*、↓包皮分離日の体重*、↑ステージ XIV の精巢 の減数分裂している精母細胞の変性 (PNW11、軽度 4/5 匹) *、↑セルトリ細胞の空胞変性 (PNW11、軽微 4/5 匹) *、↑全精細管に対する空胞を有する精細管の頻度*、↑精巢 上体の散在性管腔内細胞残渣 (PNW11、軽微 4/5 匹) *、↓ 黄体数 (PNW11) * <u>4,000 ppm 以上</u> : ↓体重 (雄、PND27) * <u>400 ppm</u> : 所見なし PND2 の AGD、PND27 の視索前野性的二型核 (SDN-POA) の容積に変化なし | | |
| 評価書案に記載していない試験 | | | | | | | | | |
| 1 | ラット SD(CD) 妊娠雌 各群 25 匹 | GD 6 ~15 GD20 に剖検 | 強制 経口 | DINP (CAS 番号不明) 0、10、500、1,000 (コーン油に溶解) | <u>母動物及び胎 児 : 1,000</u> [EU-RAR 2003] | | <母動物> 体重、臨床症状、妊娠率、平均黄体数、着床率、剖検所見、子 宮重量変化について、被験物質に関連した影響はなかった。 <胎児> 胎児の平均体重に対して投与に関連した影響はなかった。内 臓、骨格奇形は観察されなかった。最高用量で胚吸収のわずか な増加 (10.2、対照群 4.8%)、胎児生存率のわずかな減少が みられたが、統計学的有意差がなかった。内臓変異 (尿管及び/ 又は腎臓の拡張) の発生頻度が増加したが、統計学的有意差が なく、被験物質に関連しないようである。 | EU-RAR 2003 (EU-RAR 2003 p.236 Table 4.49, p.235) | |
| 2 | ラット Wistar 妊娠雌 各群 12 匹 | GD7~ PND1 7 | 強制 経口 | DINP (CAS 番号不明) 0、300、600、750、 900 | <u>母動物 : 300</u> <u>児動物 : 300</u> | <u>母動物 : 600</u> 母動物の児動物探 索に基づく <u>児動物 : 600</u> 雄児の乳頭遺残に 基づく | <母動物> <u>600 以上</u> : 母動物による児動物探索の遅れ* (delays in pup retrieval by mothers) (母毒性又は栄養不足を示唆) <u>300</u> : 影響なし <雄児動物> <u>900</u> : ↓出生時 AGD (体重補正值) * <u>600 以上</u> : ↓出生時 AGD (非補正值) *、↑PND13 の乳頭遺 残* | CPSC 2010 (CPSC 2010 p.47, p.49 Table 6-6) | |

| | | | | | | | | |
|---|------------------------------------|-------------------|----------|---|---|--------------------|---|--|
| | | | | | [CPSC 2010] | [CPSC 2010] | 300：影響なし | |
| 3 | ラット Wistar 妊娠雌 各群 16 匹 | GD7～ PND1 7 | 強制 経口 | DINP (CAS 28553-12-0) 0、300、600、750、 900 (コーン油に溶 解) | 300 生殖毒性及び抗 アンドロゲン影 響 [著者、ECHA 2012] | 600 [ECHA 2012] | 一部の母動物 (各群 3～4 匹) を GD21 で剖検し、胎児精巣の テストステロン産生能 (ex vivo)、テストステロンの精巣内含 有量及び血漿中濃度、精巣組織を評価した。残りの母動物は自 然分娩させて PND17 まで投与し、出生児は PND90 又は PND200 で剖検した。児動物は、体重、AGD、残留乳頭、包皮 分離、陰開口、主要臓器の重量、生殖器の形態異常及び病理組 織、ホルモンレベル、尾側精巣上体の精子運動性が評価され た。さらに、行動試験 (サッカリン嗜好性、モーリス水迷路試 験) が行われた。 <母動物> 母動物の体重及び妊娠中の体重増加量への影響なし。妊娠期 間、着床後胚損失、同腹児数、児の性比、周産期胚損失への影 響なし。 <児動物> 900：↓胎児精巣内テストステロン含有量、↓出生時 AGD (雄、体重を共変数として調整)*、↓出生時 AGD の体重補正 値 (雄、体重の 3 乗根で除した値)*、↓PND13 の体重 (雄) *、↑尾側精巣上体重量 (g) 当たりの精子数*、↓PND90 の精 巣内テストステロン、PND90 の AGD 及び生殖器の重量・組織 に変化なし、↓モーリス水迷路試験における遊泳距離・時間 (the latency to find the platform) (雌)* 750 以上：↑精巣索中心部に多数の生殖細胞を認めた胎児 (GD21)*、↑精巣索直径が増加した胎児 (GD21)*、↑ PND13 の乳頭遺残 (雄、600 でも増加傾向だが有意差なし) *、↓PND13 の体重 (雌、750 のみ)*、↓PND90 の精子前進 率 (750 のみ減少、精巣及び精巣上体が小さく精子運動率が非 常に低い 1 匹を除いて解析すると有意差なし)*、↑サッカリ ン摂取量 (雌、4 か月齢)* 600 以上：↑精巣の組織変化がみられた胎児 (GD21)*、↑多 核生殖細胞 (GD21)*、↓胎児精巣のテストステロン産生、↓ 胎児精巣内テストステロン含有量 (600 のみ)*、↓出生時 | Boberg et al. 2011 (ECHA 2012: p.104-106) |

| | | | | | | | | |
|---|------------------------------------|--------------------------------|----------|--|---|--|---|---|
| | | | | | | | AGD (雄、用量依存的、体重を共変数として調整しないと有意)*、↓PND90の精子運動率* <u>300</u> : 所見なし 著者らは、DINPは抗アンドロゲン及び生殖毒性物質であるが、その作用はDEHP及びDBPより弱いとしている。 | |
| 4 | ラット CrI:CDB R 妊娠雌 各群7匹 | GD 6 ~15 GD21 に剖検 | 強制 経口 | DINP (CAS 68515-48-0) 0、40、200、500、 1,000 | <u>母動物及び胎 児: 1,000</u> [EU-RAR 2003] | <u>LOAELは設定され ていない</u> [EU-RAR 2003] | <母動物> <u>1,000以下</u> : 明らかな母毒性の兆候なし(臨床所見、解剖所見、体重、摂餌量、着床データに有害影響なし) <胎児> <u>1,000以下</u> : 胎児の観察所見、体重に有害影響なし | EU-RAR 2003 (<i>EU-RAR 2003 p.236 Table 4.49, p.230</i>) |
| 5 | ラット SD 妊娠雌 各群6~ 10 | GD 14 ~PND 3 | 強制 経口 | DINP-1 (CAS 68515-48-0) 0、750 (コーン油に 溶解) | <u>NOAELは設定 されていない</u> [CPSC 2010] | <u>750</u> 雄児の乳輪/乳頭遺 残及び生殖器奇形 に基づく [CPSC 2010] | 雄の出生児について、体重、AGD (PND2)、残留乳頭 (13日 齢)、包皮分離等を調べた後、生後3~5又は4~7か月に剖検 して残留乳頭、生殖器を評価し、DINPの抗アンドロゲン作用 を検討した。 <母動物> <u>750</u> : ↓体重増加量 (GD21) * <雄児動物> <u>750</u> : ↑乳輪を有する雄児 (PND13) *、↑生殖器の奇形を有 する雄児*、永続的残留乳頭 2/52匹、精巣上体形成不全 2/52 匹、液体貯留精巣 2/52匹、小型精巣 2/52匹 (生殖器に奇形を有する雄のうち、1例に無精子の液体貯留精 巣及び片側精巣上体の形成不全が認められた。他の個体では、 両側性精細管萎縮、小型精巣上体及び精子形成低下が認められ た。) | Gray et al. 2000 (<i>CPSC 2010 : p.46</i>) |
| 6 | ラット SD 妊娠雌 動物数不 明 | GD 14 ~PND 3 | 強制 経口 | DINP-1 (CAS 68515-48-0) 0、1,000、1,500 | <u>NOAELは設定 されていない</u> [CPSC 2010] | <u>1,000</u> 雄児の乳輪遺残及 びAGD短縮に基づ く [CPSC 2010] | <児動物> <u>1,500</u> : ↓AGD (雄児のみ) * <u>1,000以上</u> : ↑乳輪を有する雄児 (PND13) * | CPSC 2010 (<i>CPSC 2010 : p.46- 47</i>) |

| | | | | | | | | |
|----|---|--------------------|----------|---|--|---|---|--|
| 7 | ラット Wistar 妊娠雌 各群 8 匹 | GD7~ 21 | 強制 経口 | DINP-2 0、750 | <u>NOAEL は設定 されていない</u> [CPSC 2010] | 発生影響：750 雄のテストステロ ン産生低下及び含 有量減少に基づく [CPSC 2010] | GD21 に剖検して、雄胎児のホルモンレベルを評価。 <雄胎児> 750：↓精巣のテストステロン産生 (ex vivo) *、↓精巣内テ ストステロン濃度*、↑血漿中テストステロン濃度、↑血漿中 LH 濃度 | CPSC 2010 (CPSC 2010: p.47, p.49 Table 6- 6) |
| 8 | ラット CD(SD)I GS 妊娠雌 各群 5~ 8 匹 | GD15- PND1 0 | 混餌 | DINP (CAS 28553-12-0) 大豆を含まない飼料 中、0、20,000 ppm | <u>20,000 ppm</u> [CPSC 2010] | <u>LOAEL は設定され ていない</u> [CPSC 2010] | PNW3 及び 11 で下垂体の LH、FSH、プロラクチンの発現を 免疫組織化学的手法で評価。下垂体の重量、下垂体のホルモン 発現に対する影響なし。 | Masutomi et al. 2004 (CPSC 2010: Table 6-6 (p.49), p.48) |
| 9 | ラット CD(SD)I GS 妊娠雌 各群 3 匹 | GD15- PND1 0 | 混餌 | DINP (CAS 28553-12-0) 大豆を含まない飼料 中、0、4,000、 20,000 ppm | <u>20,000 ppm</u> [CPSC 2010] | <u>LOAEL は設定され ていない</u> [CPSC 2010] | PND10 の性的二型核 (SDN) のある視床下部内側視索前野 (MPOA) について、エストロゲン受容体 (ER) α、β、プロ ゲステロン受容体 (PR)、ステロイド受容体コアクチベーター (SRC) -1 等の遺伝子発現を、リアルタイム RT-PCR 法で評価 した結果、影響なし。 | Takagi et al. 2005 (CPSC 2010: Table 6-6 (p.49), p.48) |
| 10 | ラット SD 妊娠雌 投与群各 群 8 匹 対照群 9 匹 最終投与 後 0.5~ 24 時間 に剖検 | GD12 ~19 | 強制 経口 | DINP (CAS 68515-48-0) 0、50、250、750 (コーン油に溶解) | <u>NOEL 50</u> 胎児のテストス テロン減少及び 多核生殖細胞増 加に基づく [著者] <u>NOAEL 50</u> [ECHA 2012] | <u>LOAEL 250</u> 胎児精巣のテスト ステロン 50%減 少、多核生殖細胞 の増加に基づく [ECHA 2012] | 最終投与後 2 時間又は 24 時間に、胎児の性発達の指標である AGD、精巣組織及び精巣内テストステロンを評価 (各投与群 7 ~8 腹、対照群 25~27 腹)。 <母動物> 250 以上：↑肝臓絶対及び相対重量 (GD19) * GD19 の体重増加量及び体重に影響なし GD19 及び GD20 の胎児体重に影響なし <胎児> 750：↑多核生殖細胞 (MNG) が認められた動物数*、↑ライ ディッヒ細胞凝集体の認められた動物数*、AGD の実測値及 び体重補正值に影響なし、精細管直径に影響なし 250 以上：↑精巣切片当たりの MNG の数*、↑精細管断面当 たりの MNG の数*、↓最終投与後 2 時間の精巣内テスト | Clewell et al. 2013a (ECHA 2012: p.108-111, p.127 Table 4.46) |

| | | | | | | | | |
|----|------------------------|--------------|------|--|---|--|---|---|
| | | | | | | | テロン濃度* (ただし、24 時間では統計学的有意差はなく、増加傾向) 50 : 所見なし | |
| 11 | ラット SD 妊娠雌 各群 20 ~24 匹 | GD12 ~ PND14 | 混餌 | DINP (CAS 68515-48-0) 目標値 : 0、50、250、750 GD13~20 : 0、56、288、720 PND2~14 : 0、109、555、1,513 (飼料中 0、760、3,800、11,400 ppm) | 雄の性発達の NOEL は 50 (760 ppm) PND2 の精巣における MNG 誘発に基づく [著者] [ECHA 2012] ライディッヒ細胞凝集体の誘発の NOEL は 250 (3,800 ppm) PND2 における発生頻度の増加に基づく [著者] [ECHA 2012] AGD 短縮の NOEL は 250 (3,800 ppm) PND14 における発生頻度の増加に基づく [著者] [ECHA 2012] | | 雄児について、体重及び AGD (PND2、14、49~50)、残留乳頭 (PND14、49~50)、精巣及び精巣上体の重量及び病理組織 (PND2、49~50)、精巣内テストステロン濃度 (PND2、49~50)、血漿中代謝物 (PND2)、生殖器の奇形 (PND49~50) を評価。 <母動物> 11,400 ppm : ↓体重 (GD20、PND2、PND14) *、↓体重増加量 (GD10~20) *、↓摂餌量 (GD13~20) * 3,800 ppm 以上 : ↓摂餌量 (PND2~14) * <雄児動物> 11,400 ppm : ↓PND2 の雄児体重*、↓PND14 の雄 AGD の実測値及び体重補正值*、↑大きなライディッヒ細胞凝集体 (PND2 精巣) *、 3,800 ppm 以上 : ↓PND14 の雄児体重*、↑MNG が認められた動物数 (PND2 精巣) * 760 ppm : ↑PND49 の精巣導帯 (この用量のみ) * 精巣及び精巣上体の重量 (PND2、49~50)、精巣内テストステロン (PND49~50)、乳頭/乳輪 (PND14、49~50) に有意な変化なし。PND49~50 では、生殖器の奇形の増加、精巣の組織変化、AGD 短縮は認められない。 | Clewell et al. 2013b (ECHA 2012 : p.111) |
| 12 | ラット SD 妊娠雌 | GD 6 ~15 | 強制経口 | DINP (CAS 68515-48-0) | 母動物及び発 生 : 500 | | <母動物> 1,000 : ↓体重増加量 (一過性) *、↓摂餌量 (一過性) * 500 以下 : 影響なし | Waterman et al. 1999 |

| | | | | | | | | |
|----|--|------------------------|----|--|---|------------------------------|--|--|
| | 各群 23 ～25 匹 | GD21 に剖検 | | 0、100、500、1,000 (コーン油に溶解) | 母毒性 (軽度の 体重増加抑制及 び摂餌量減少) を伴う骨格変異 発生頻度の有意 な増加に基づく [著者] <u>母動物及び胎 児</u> : 500 [EU-RAR 2003] <u>母動物</u> : 500 [NTP-CERHR 2003] <u>発生</u> : 100 [NTP-CERHR 2003] <u>痕跡状腰肋変異 の BMD05 (BMDL05)</u> : 193 (162) [NTP-CERHR 2003] | | <胎児> <u>1,000</u> : ↑腎盂拡張の発生頻度*、↑腰肋の発生頻度*、↑頸肋 の発生頻度* <u>500</u> : ↑腎盂拡張の発生頻度*、↑腰肋の発生頻度* <u>100</u> : ↑腎盂拡張の発生頻度* ¹⁾ 1) 腹単位の解析では 1,000 mg/kg 体重/日投与群のみで統計学 的に有意に増加した。著者はこの試験施設では腎盂拡張は SD ラットに比較的好く見られる所見であると記載している。 | (EU-RAR 2003 : Table 4.49 (p.236), p.231) (NTP-CERHR 2003 : p. II-44 Table 7-7, p. II -15 の(31), p. II-27 Table 9) |
| 13 | ラット Wistar- Imamic hi 妊娠雌 動物数不 明 8 週齢 | GD15 ～ PND2 1 | 混餌 | DINP (CAS 28553-12-0) 0、40、400、 4,000、20,000 ppm (体重当たりの DINP 摂取量は不 明) | <u>NOAEL は設定 されていない</u> [CPSC 2010] | <u>40 ppm</u> [CPSC 2010] | PND1 で雌雄の体重及び AGD を測定。PND7 の雌雄の視床下 部について、脳の性分化期に性ステロイドの調節を受けるグラ ニューリン (grn) 及び p130 の遺伝子発現を、リアルタイム RT- PCR 法で評価。PND7 及び PNW20 で雌雄の血清中 LH、 FSH、テストステロンを測定。また、PNW20 で雌雄の性行動 について評価。 <母動物> 一腹当たりの出生児数、性比に有意な変化なし。 | Lee et al. 2006 (CPSC 2010: Table 6-6 (p.49), p.50) |

| | | | | | | | | |
|----|---|--------------------------------|----------|---|-----------------------------|-----------------------------|--|---------------------------|
| | | | | | | | <p><児動物> <u>40 ppm 以上</u> : ↓体重 (雌雄、PND1) *、↓AGD の実測値及び体重の 3 乗根で除した値 (雄、PND1) *、↓血清中エストラジオール (雌、PND7、40 ppm のみ統計学的有意な低値) *、↑grn の mRNA 発現レベル (雌、PND7、4,000 ppm は統計学的有意差なし) *、↑p130 の mRNA 発現レベル (雄、PND7) *、↓マウント・挿入・射精の回数 (PNW20、40 ppm のみ) *、↓ロードシス商 1) (雌、PNW20、全例で認められ用量依存的) *</p> <p>1) ロードシス商 (%) は、雄によるマウント 10 回当たりの雌のロードシス反射回数に 100 を乗じたもの。</p> | |
| 14 | ラット Harland SD 妊娠雌 各群 3~ 6 匹 | GD14 ~18 GD18 に剖検 | 強制 経口 | 2 種類の DINP (CAS 28553-12-0、 CAS 68515-48-0) 0、500、750、 1,000、1,500 (コー 油に溶解) | <u>NOAEL は設定 されていない</u> | <u>LOAEL は設定され ていない</u> | <p>GD18 の胎児精巣について、テストステロン産生 (ex vivo) 及びこれに関与する遺伝子発現 (StAR、Cyp11a) の用量反応関係を評価し、ED50 (対照群より 50%減少させる用量) を算出。</p> <p><母動物> 死亡増加や明らかな毒性を示さず、体重減少や同腹児数減少もなし。</p> <p><胎児 (GD18) > <u>1,000 以上</u> : ↓胎児精巣における StAR 及び Cyp11a の mRNA 発現レベル <u>500 以上</u> : ↓胎児精巣のテストステロン産生</p> <p>2 種類の DINP の比較では差がなかった。また、DEHP 等の他のフタル酸エステルとの比較では、テストステロン産生を低下させる DINP の効力は、DEHP よりも弱かった。</p> | Hannas et al. 2011 |
| 15 | ラット Wistar 妊娠雌 | GD6~ 15 | 強制 経口 | 2 種類のイソノニル アルコール ① I 型 : 中程度の分 岐を含む異性体混合 | <u>記載なし</u> [原著] | <u>記載なし</u> [原著] | <p>① I 型 <u>7.5 mmol/kg/日 (1,440 又は 1,080)</u> : 母動物の死亡 10/10 匹 (追加試験では 1/10 匹)、↓母動物の体重 (10、15、20 日目) *、↓母動物の子宮重量 (追加試験) *、↑胚吸収 (追加試</p> | Hellwig and Jackh 1997 |

| | | | | | | |
|---------|----------|--|---|--|--|--|
| 各群 10 匹 | GD20 に剖検 | | <p>物、約 16%のイソデカノールを含む (CAS 68515-81-1) ②II型：分岐の程度が低い異性体の混合物</p> <p>0、1、5、7.5 (又は 10) mmol/kg 体重/日</p> <p>追加試験として 0、1,080 (0、7.5 mmol/kg 体重/日)</p> <p>0.005%の乳化剤を含む再蒸留水に溶解</p> | | <p>験)*、↑着床後胚損失率(追加試験)*、↓胎児体重(追加試験)*、↑奇形(追加試験の胎児単位及び腹単位)*、↑骨格奇形を有する胎児(追加試験)*、↑発育遅延の胎児(追加試験)*</p> <p><u>5 mmol/kg/日以上 (720)</u>：母動物のアパシー・鼻汁、↑骨格変異を有する胎児*、↑発育遅延の胎児(腹単位では有意差なし)*</p> <p><u>1 mmol/kg/日 (144)</u>：有意な所見なし</p> <p>②II型 <u>7.5 mmol/kg/日 (975 又は 1,080)</u>：↓母動物の体重(追加試験の10日目のみ)*、↓黄体数(追加試験のみ)*、↓胎児体重(この用量のみ有意)*、↑奇形を有する胎児(追加試験のみ有意、腹単位では有意差なし)*、↑変異を有する胎児(腹単位では有意差なし)*、↑骨格変異を有する胎児*、↑発育遅延の胎児(腹単位では有意差なし)*</p> <p><u>5 mmol/kg/日 (720) 以下</u>：有意な所見なし</p> | |
|---------|----------|--|---|--|--|--|

試験に使用した動物の週齢は原著等に記載があるもののみ記載した。

*：有意な変化(原著又は引用している評価書に明記されているもの。)