

DNOP 毒性試験一覧（亜急性毒性試験）

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]	文献 (斜体は引用文献の記載箇所を示す)
(2) ①	ラット SD 雌雄 各群 10 匹	13 週間	混餌	DNOP  雄：0、0.4、3.5、36.8、350.1 雌：0、0.4、4.1、40.8、402.9  (飼料中 0、5、50、500、5,000 ppm)	<u>36.8 (500 ppm)</u> [原著]          <u>雄 36.8 (500 ppm)</u> <u>雌 40.8 (500 ppm)</u> [環境省 2011]          <u>37</u> [NICNAS 2015]	<u>350.1 (5,000 ppm) *</u> 50 ppm 投与群において肝臓で光学顕微鏡的に軽微な病理組織学的変化が認められたものの、肉眼的、病理組織学的及び生化学的に観察された毒性学的に有意な変化は、5,000 ppm 投与群で認められたとしている。また、5,000 ppm 投与群において、甲状腺の病理組織学的変化が認められたことに基づく。 [原著]          <u>雄 350.1 (5,000 ppm) *</u> <u>雌 402.9 (5,000 ppm) *</u> 肝臓組織への影響に基づく。 [環境省 2011]          <u>350 (5000 ppm) *</u> 肝臓毒性（組織学的及び臨床化学変化を伴った肝臓重量の増加）に基づく。 [NICNAS 2015]	Poon ら (1997)

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]	文献 (斜体は引用文献の 記載箇所を示す)
(2) ②	ラット Wistar 雄 対照群 6 匹 投与群 4 匹	3、10 及 び 21 日間	混餌	DNOP  CPSC 2010 によると 3 日間 : 0、2,266 10 日間 : 0、2,078 21 日間 : 0、1,906  (飼料中 0、20,000 ppm)	<u>21 日間</u> <b>【肝臓】</b> ↓5'-ヌクレオチダーゼ活性# ↓コハク酸エステルデヒドロゲナーゼ活性# ↓グルコース 6 ホスファターゼ活性# ・ペルオキシソームの増加 <u>10 日以降</u> <b>【肝臓】</b> ↑相対肝重量# ・小葉中心の脂肪蓄積 (一部壊死と関連) ↑シアン非感受性パルミトイル CoA オキシダーゼ活性# # ↑カタラーゼ活性 (10 日のみ、蛋白量当たり) # ↑カタラーゼ活性 (ホモジネート中のカタラーゼ活性に 対するペルオキシソーム中のカタラーゼ活性の割合) # ・肝細胞中の微小脂肪滴の蓄積 (21 日では大きな脂肪 滴の形成) <u>3 日以降</u> <b>【肝臓】</b> ・小葉中心のグリコーゲン欠損 (10 日以降顕著) ・滑面小胞体の変性 (増殖と拡張) [原著]	Mann ら (1985)	

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]	文献 (斜体は引用文献の 記載箇所を示す)
						Mann ら (1985) の試験にて採取した血清サンプル及び甲状腺を用い、血清中チロキシン (T <sub>4</sub> ) 及びトリヨードチロニン (T <sub>3</sub> ) の測定並びに甲状腺組織の電子顕微鏡観察を行った。その結果、3、10 及び 21 日間投与した全ての投与群で血清中 T <sub>4</sub> の有意な減少が認められた。T <sub>3</sub> はいずれの投与群でも影響がなかった。甲状腺の組織所見では、リソソームの数及び大きさの増加、ゴルジ装置の肥大並びにミトコンドリアの損傷が報告されている。[原著]	Hinton ら (1986)
(2) ③	ラット SD 雄 各群 6 匹	14 日間	強制経口	DNOP 及び MNOP  DNOP : 0、1,000 MNOP : 0、715	<b>DNOP</b> 肝臓の相対重量の有意な増加並びに D-アミノ酸オキシダーゼ、7-エトキシマリリン O-デエチラーゼ及び 7-エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ活性の有意な減少が認められた。 <b>MNOP</b> 肝臓の相対重量の有意な増加並びに D-アミノ酸オキシダーゼ及び 7-エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ活性の有意な減少が認められた。  当該試験において、DNOP 及び MNOP についてペロオキシソーム増殖活性が認められなかったとしている。 [原著]		Lake ら (1984)

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]	文献 (斜体は引用文献の 記載箇所を示す)
(2) ④	マウス B6C3F1 雄 各群 5 匹	2 及び 4 週間	混餌	DNOP 0、75、1,500 (IPCS の換算法により換算) (飼料中 0、500、10,000 ppm)	2 週間投与の 10,000 ppm 投与群及び 4 週間投与の 500 ppm 以上の投与群において、肝臓における PBOX 活性の有意な上昇が認められた。 [原著]	Smith ら (2000)	
	ラット Fischer 344 雄 各群 5 匹	2 及び 4 週間	混餌	DNOP 0、100、1,000 (IPCS の換算法により換算) (飼料中 0、1,000、10,000 ppm)	10,000 ppm 投与群において、2 週間の投与では、肝臓の相対重量の有意な増加、肝臓における PBOX 活性の有意な上昇及び門脈周辺の DNA 合成の有意な増加が、4 週間の投与では、門脈周辺の DNA 合成の有意な増加が認められた。 [原著]		
A	ラット Fischer 344 雄 各群匹数不明	11 週間	混餌	DNOP NICNAS 2015 によると 0、300、600  (飼料中 0、0.5、1.0%)	DNOP 投与により、肝細胞肥大、有糸分裂活性、空胞化、慢性炎症、壊死などの顕著な肝臓変化が認められた。血清中の酵素変化も肝臓の病理を反映していた。 [原著] NICNAS 2015 によると、上記の肝臓変化が 300 mg/kg 体重/日以上の DNOP 投与群で認められた。 [NICNAS 2015]	DeAngelo ら (1988) (要旨のみ)	
B	ラット Wistar 雄 対照群 20 匹 投与群 10 匹	1 週間	混餌	DNOP 体重当たりの摂取量は不明 (飼料中 0、2%)	精巣、肝臓及び腎臓の重量測定を行った。血清、精巣、肝臓及び腎臓の垂鉛を測定した。また、精巣及び血清中のテストステロン並びに血清中のジヒドロテストステロン濃度を測定した。 対照群に対して DNOP 投与群で肝臓絶対及び相対重量の有意な増加が認められた。対照群に対して DNOP 投与群で精巣の垂鉛濃度の有意な低下が認められた。 [原著]	Oishi ら (1980)	

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]	文献 (斜体は引用文献の 記載箇所を示す)
C	ラット SD 雄 各群 12 匹	4 日間	強制経口	DNOP  0、2,800	精巣の重量測定及び HE (ヘマトキシリン・エオジン) 染色による組織観察並びに亜鉛代謝の検討のため、 <sup>65</sup> ZnCl を投与し、尿、糞、肝臓、腎臓及び精巣中の <sup>65</sup> Zn を測定した。 精巣相対重量及び病理学的な所見に DNOP 投与による影響は認められなかった。また、 <sup>65</sup> Zn の尿中排泄及び精巣中の <sup>65</sup> Zn 濃度に DNOP 投与による影響は認められなかった。 [原著]	Foster ら (1980)	
D	ラット Wistar 雄 ・ in vivo 各群 3 匹 ・ in vitro 非投与ラット 10 匹からライディッヒ細胞 (LC) を採取	・ in vivo 2 日間  ・ in vitro 0.5~3 時間	・ in vivo 強制経口  ・ in vitro 初代培養にてインキュベーション	DNOP 及び MNOP  ・ in vivo DNOP : 0、2,000  ・ in vitro MNOP : 10~1,000 $\mu$ M	・ in vivo DNOP 投与群で精細管の構造及び LC の形態の変化は認められなかった。 滑面小胞体の小胞形成及びゴルジ体のシスターナの層板構造の増加が観察された。 ・ in vitro MNOP 濃度が 1,000 $\mu$ M でテストステロンの分泌が対照群の 7.2 $\pm$ 3.7% に減少した。細胞体からの糸状仮足の増殖の亢進、滑面小胞体の拡張、マトリックス顆粒の喪失を伴ったミトコンドリアの腫大、ミトコンドリアの変性及びペルオキシソーム様器官の減少・喪失が観察された。 [原著]	Jones ら (1993)	
E	ラット Wistar 雄 各群匹数不明	10 日間	強制経口	DNOP  0、2,800	DNOP 投与による精囊及び腹側前立腺重量への影響並びに精巣萎縮は認められなかった。 [原著]	Gray ら (1980)	

\* : 事務局追記

# : 有意な変化