

DINP 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]	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								
(2) ①	マウス B6C3F1 雌雄 各群 10 匹	4 週 間	混餌	DINP (CAS 28553-12-0) 雄：0、635、 1,377、2,689、6,518 雌：0、780、 1,671、3,287、6,920 (飼料中 0、3,000、 6,000、12,500、 25,000 ppm)	NOAEL は設 定されていな い 精巣影響 635 (3,000ppm) [EU-RAR 2003]	雄 635～雌 780 (3,000 ppm) 肝臓絶対及び相対 重量増加 精巣影響 1,300 (6,000 ppm) 精巣絶対及び相対 重量減少に基づく [EU-RAR 2003]	雄 6,518、雌 6,920 (25,000ppm)：↓体重増加量 (雌雄)、↓ 摂餌量 (雌)*、↑ALT (雌雄)、↑精巣上部尾部の細胞残 渣 (全例)、卵巣の小型化、黄体欠如 (全例)、子宮の小型 化、子宮腺の欠如 (全例)、↓白血球数、肝臓の壊死及び限 局性慢性炎 (雄) 雄 2,689、雌 3,287 (12,500ppm) 以上：胸腺のリンパ球壊死 又は枯渇 (雄)、肝臓の壊死及び限局性慢性炎症 (雌)、↑ リンパ球数 (雌) 雄 1,300、雌 1,671 (6,000ppm) 以上：↓精巣絶対及び相対 重量 (組織変化なし)、↓腎臓絶対及び相対重量 (雄)、↑ 肝臓絶対及び相対重量 (雌)、肝細胞肥大 (雌) 雄 635、雌 780 (3,000ppm) 以上：↑肝臓絶対及び相対重量 (雄)、肝細胞肥大 (雄)	EU-RAR 2003 (EU-RAR 2003 p.178, p.199 Table4.33)
(2) ②	マウス B6C3F1 雌雄 各群 10 匹	13 週 間	混餌	DINP (CAS 28553-12-0) 雌雄：0、365、 972、2,600、5,770 (飼料中 0、1,500、 4,000、10,000、 20,000 ppm)	365 (1,500ppm) 生殖器官 972 (4,000ppm) [EU-RAR 2003]	972 (4,000 ppm)： 肝臓肥大、肝臓絶対 及び相対重量増加に 基づく 生殖器官 2,600 (10,000 ppm) 精巣上部及び精巣の 絶対重量減少に基づ く [EU-RAR 2003]	5,770 (20,000ppm)：↓体重及び体重増加量 (雌雄)*、↑ALT 及び AST (雄)、↓尿中 Na・Cl・Cr* (雄、僅かな尿量増加 と尿比重の低下を伴った)、腎表面の顆粒状変化・凹凸粗面化 (雌雄)、肝臓の蒼白色域 (雌)、中等度びまん性肝細胞肥大 (雌雄)、クッパー細胞及び毛細胆管の色素沈着 (雌雄)、肝 細胞の軽微・軽度な変性/壊死 (雌雄)、尿細管ネフローゼ (雌 雄)、精巣上部における未成熟な精子又は精子形態異常、脾臓 及び胸腺のリンパ球枯渇 (雌雄)、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 2,600 (10,000 ppm) 以上：↑平均総摂餌量 (雌雄、雌は 10,000 ppm のみ有意)*、肝臓の蒼白色域 (雄)、↓精巣/ 精巣上部の絶対重量、小葉中心部～小葉中間部の肝細胞肥 大 (雌雄、10,000 ppm のみ)、肝臓肥大 (雌)、子宮壁肥厚 (2/8 匹、10,000 ppm のみ)	EU-RAR 2003 (EU-RAR 2003 p.179, p.199 Table4.33)

							972 (4,000 ppm) 以上：肝臓肥大 (雄)、↑肝臓の絶対及び相対重量 (雌雄)、↓腎臓の絶対及び相対重量 (雄) 365 (1,500ppm)：子宮壁肥厚 (1/10 匹、1,500 ppm)	
(2) ③	ラット Wistar 雌雄 各群 10 匹	13 週 間	混餌	DINP2 (CAS 28553-12-0) 雄：7 日目 (0、 333、1,101、 3,074)、91 日目 (0、152、512、 1,543) 雌：7 日目 (0、 379、1,214、 3,224)、91 日目 (0、200、666、 2,049) (飼料中 0、3,000、 10,000、30,000 ppm)	<u>NOAEL は設 定されていな い</u> [EU-RAR 2003]	<u>152 (3,000ppm)</u> TG 低下傾向及び肝 細胞の食事性小葉 周辺性脂肪沈着の 減少に基づく [EU-RAR 2003]	<u>雄 1,543～3,074、雌 2,049～3,224 (飼料中 30,000 ppm)</u> ：性器 部分の被毛の変色 (橙褐色、雌雄)、↑瞳孔膜残留物 (雄、第 7 週 6/10、対照群 2/10 匹、試験終了時 8/10、対照群 4/10 匹)、↓体重 (雄：最大 18%減少、雌：最大 11%減少)*、↓ 摂餌量 (雄：第 1 及び第 13 週、13%減少、雌：第 1 週、17% 減少)、↑飲水量 (雌、54%増加)、↓ヘモグロビン (Hb) (雌 雄)・平均赤血球 (RBC) 容積 (雌雄)・平均赤血球 Hb (雌 雄)*、↓ヘマトクリット (Ht) (雌)*、↑多染性赤血球症・赤 血球大小不同症 (雌、僅かな増加)、↑ALP (雄)*、↑ビリ ルビン* (雌のみ有意、雄：軽度)、腎皮質における尿管管上 皮細胞の損傷 (雄全例)、肝臓の暗色化 (雌雄)、↑血中尿素・ Cr (雄) <u>雄 512～1,101、雌 666～1,214 (飼料中 10,000 ppm) 以上</u> ： ↑飲水量 (雌、19%増加)、↓平均赤血球 Hb (雄)、↓TG (雌 雄)*、↑ALT (雌雄、軽度)*、↑ALP (雌)*、↑肝臓絶 対及び相対重量 (雌雄)*、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 (雄)、↑尿蛋白 (雄 10,000 ppm のみ)*、↑尿中アルブミン (雄、用量依存的)、↑腎臓 相対重量 (雌雄)*、↑腎臓絶対重量 (雄 10,000 ppm のみ) * <u>雄 152～333、雌 200～379 (飼料中 3,000 ppm) 以上</u> ：TG 低 下傾向 (雌雄)、小葉周辺部の肝細胞における食事性脂肪沈着 の減少・消失 (雌雄、消失は 10,000 ppm 以上のみ)	EU-RAR 2003 (EU-RAR 2003 p.164, p.198 Table4.33)
(2) ④	ラット F344 雌雄 各群 10 匹	13 週 間	混餌	DINP (CAS 28553-12-0) 雄：0、176、354、 719、1,545 雌：0、218、438、 823、1,687	<u>NOAEL は設 定されていな い</u> [EU-RAR 2003]	<u>176 (2,500ppm)</u> 雌雄の腎臓及び肝 臓重量の増加 [EU-RAR 2003]	<u>雄 1,545、雌 1,687 (飼料中 20,000 ppm)</u> ：↓体重増加量 (雌 雄)*、↑血中尿素窒素 (BUN) (雌)、着色尿 (雄)、↑尿比 重 (軽微)・尿蛋白・尿中白血球・尿中無定型物質 (雌)、肝 臓の肥大及び暗色化 (雄 2/10 匹)、小葉周辺性肝細胞肥大 (雄)、小葉中心性肝細胞肥大 (雌)、無線胃の暗色領域 (雌 雄 3/10 匹)、↓子宮絶対及び相対重量 <u>雄 719、雌 823 (飼料中 10,000 ppm) 以上</u> ：↓平均 RBC 数・ 平均 Ht・平均 Hb (雌)、↑BUN (雄)、↑尿比重 (軽微)・	EU-RAR 2003 (EU-RAR 2003 p.166, p.198 Table4.33)

				(飼料中 0、2,500、5,000、10,000、20,000 ppm)			尿蛋白・尿中白血球・尿中無定型物質(雄)、↑血中アルブミン・アルブミン/グロブリン比(雌雄、雌は 10,000ppm のみ)、↓血中グロブリン(雌)、↑精巣/精巣上体の相対重量、前胃の重層扁平上皮における小胞形成及び急性炎症の重篤化(雌雄) 雄 354、雌 438 (飼料中 5,000 ppm) 以上：↓平均 RBC 数・平均 Ht・平均 Hb (雄)、↑腎臓絶対重量(雄)、尿の顆粒円柱(雄、用量依存的な増加)、再生尿細管(雄、用量依存的な重篤化)、↓血中グロブリン(雄)、↑腎臓相対重量(雌)、↑肝臓絶対重量(雄)、↑肝臓相対重量(雌) 雄 176、雌 218 (飼料中 2,500 ppm) 以上：着色尿(雌) ↑腎臓相対重量(雄)、↑腎臓絶対重量(雌)、↑肝臓相対重量(雄)、↑肝臓絶対重量(雌)、無線胃の暗色領域(雌 1/10 匹、2,500 ppm のみ)	
(2) ⑤ a	マーモセット 雌雄 各群 4 匹 16~25 か月齢	13 週間	強制 経口	DINP (CAS 番号記載なし) 0、100、500、2,500 (1%メチルセルロース及び 0.5% Tween に溶解)	<u>NOEL 500</u> 2,500 におけるわずかな変化に基づく [著者] <u>500</u> [EU-RAR 2003]	<u>2,500</u> わずかな変化(体重及び体重増加量の減少)に基づく [EU-RAR 2003]	<u>2,500</u> ：被毛の汚れ(雌雄)、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(雌雄)、雄 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)、雄 2/4 例、雌 1/4 例で体重減少又は体重増加量が減少(いずれの所見も統計学的有意差なし) <u>500</u> 以下：所見なし ※ 対照群 1 匹死亡(投与との関連性なし) ※ ペルオキシソーム増殖、組織変化なし	Hall et al. 1999 (EU-RAR : p.186, p.200 Table 4.33)
(2) ⑤ b	イヌ Beagle 雌雄 各群 4 匹	13 週間	混餌	DINP (CAS 68515-48-0) 0、37、160、2,000 (飼料中 0、0.125、0.5、2%) ※投与 9 週目に高用量群の飼料中 DINP	<u>NOAEL は設定されていない</u> [EU-RAR 2003]	<u>37 (0.125%)</u> <u>ALT 活性の増加に基づく</u> ただし、統計学的データがないこと、本試験報告書の本文と表にいくつかの不一致があ	<u>2,000 (飼料中 2%)</u> ：↓最終体重(雌雄)、↓摂餌量(雌雄、9 週)、肝臓の突起減少を伴う肝細胞肥大(雌雄)、顕著な胆嚢粘膜の乳頭状陥入を伴う胆汁貯留(雌雄)、↓血中 Ca (雌雄、軽度)、↓脾臓絶対及び相対重量(雄)、↑肝臓絶対及び相対重量(雌)、↑腎臓絶対及び相対重量(雌)、腎尿管上皮細胞肥大(雌)、腎臓の変色(雌) <u>160 (飼料中 0.5%)</u> 以上：↑肝臓絶対及び相対重量(雄)、↑脾臓の色素沈着(雌) <u>37 (飼料中 0.125%)</u> 以上：↑ALT (雌雄、軽度~中等度)	EU-RAR 2003 (EU-RAR 2003 p.185, p.199 Table 4.33)

				濃度を2%から4%に引き上げた		ることが、本試験の妥当性を弱める [EU-RAR 2003]	※各所見の統計学的有意差は不明	
II 6	ラット F344 雌 各群5 匹	2週 間	強制 経口	3種類のDINP ① DINP-1 (CAS 68515-48-0) 0、25、75、150、 1,500 (コーン油に溶解)	<u>NOAEL</u> は設定されていない [EU-RAR 2003]	<u>DOS活性に関するLOAEL 25</u> [EU-RAR 2003]	肝ミクロソーム画分中P450マーカー (DOS、EROD、PROD、pNP活性)、及び肝サイトゾル画分中ペルオキシソーム8酸化マーカー (LCoA活性) が測定された。このうち、DOS活性のみ統計学的評価が行われた。 <略語> DOS: ドデカン酸12-ヒドロキシラーゼ (P450IVAのマーカー、ペルオキシソーム増殖剤によって誘導される)、EROD: エトキシレゾルフィンO-デアアルキラーゼ (P450 I A1及びI A2のマーカー)、PROD: ペントキシレゾルフィンO-デアアルキラーゼ (P450 II Bのマーカー)、pNP: p-ニトロフェノールヒドロキシラーゼ (P450 II E1のマーカー)、LCoA: ラウリルCoAオキシダーゼ <①DINP-1> <u>1,500</u> : ↓血清Alb*・総蛋白*・Chol・TG、↓赤血球*・Hb、↑肝臓絶対及び相対重量 (軽度)*、1例の肝臓結節を除き肉眼的病理所見なし、↑LCoA活性、↑PROD活性 <u>150以上</u> : ↓血清ヘマトクリット* <u>25以上</u> : ↓体重及び摂餌量 (いずれも軽度で用量依存性及び統計学的有意差なし)、↑DOS活性 (用量依存的)*	EU-RAR 2003 (EU-RAR 2003 p.187-191 Table 4.30, p.198 Table 4.33)
				② DINP-2 (CAS 28553-12-0) 0、25、75、150、 1,500 (コーン油に溶解)	<u>DOS活性に関するNOAEL 25</u> [EU-RAR 2003]	<u>DOS活性に関するLOAEL 75</u> [EU-RAR 2003]	<②DINP-2> <u>1,500</u> : ↓血清総蛋白*・Chol・TG、↑PAL (名称の記載なし)、↑肝臓絶対及び相対重量 (軽度)*、肉眼的病理所見なし、↑LCoA活性、↑PROD活性、↑EROD活性 <u>150以上</u> : ↓血清Alb* <u>75以上</u> : ↓摂餌量 (軽度、1,500を除く)、↑DOS活性* <u>25以上</u> : ↓体重 (いずれも軽度で用量依存性及び統計学的有意差なし)	

				③ DINP-3 (CAS 28553-12-0) 0、25、75、150、 1,500 (コーン油に溶解)	<u>DOS 活性に関する NOAEL</u> <u>25</u> [EU-RAR 2003]	<u>DOS 活性に関する LOAEL 75</u> [EU-RAR 2003]	<③DINP-3> <u>1,500</u> : ↓血清総蛋白*・Chol・TG、↑肝臓絶対及び相対重量 (軽度)*、↑腎重量 (軽度)*、↑LCoA活性、↑PROD 活性 <u>150以上</u> : ↓血清Alb* <u>75以上</u> : ↑DOS活性 (用量依存的)* 25 及び 75 mg/kg/日における 2 例の肝臓結節を除き肉眼的病理所見なし	
評価書案に記載していない試験								
1	ラット F344 雄 各群 8 匹	1 週 間	混餌	DINP (CAS 68515-48-0) 0、1,700 (飼料中 0、2%)	<u>NOAEL は設定されていない</u> [EU-RAR 2003]	<u>1,700 (2%)</u> ↑腎臓及び肝臓重量、肝臓の肉眼的所見、生化学的变化 (コレステロール、トリグリセリド) に基づく [EU-RAR 2003]	<u>1,700 (2%)</u> : ↑肝臓絶対及び相対重量* (組織変化なし)、肝臓の鬱血 (軽度、少数例)、↑絶食時の血中コレステロール (軽度)、↓非絶食時の血中コレステロール (雌雄、中等度)*、↓非絶食時の血中 TG (重度)、↓絶食時の血中 TG (軽度)、↓絶食時の血中グルコース及び ALP (軽度、AST 及び ALT は変化なし)、↑腎臓絶対及び相対重量* (組織変化なし)、↓絶食時の血清総蛋白 (軽度)*、精巣の組織変化なし	EU-RAR 2003 (EU-RAR 2003 p.160, p.198 Table4.33)
2	ラット 系統不明 雌雄 各群 10 匹	13 週 間	混餌	DINP (CAS 68515-48-0) 0、50、150、500 (飼料中濃度不明)	<u>150</u> [EU-RAR 2003]	<u>500</u> 腎臓、肝臓重量の増加及び肝細胞肥大に基づく [EU-RAR 2003]	<u>500</u> : ↑肝臓の絶対及び相対重量 (雌雄)*、肝細胞肥大 (雄 : 軽微~中等度 5/5 匹、雌 : 軽微~軽度 2/5 匹、有意差不明)、肝臓の生化学的变化なし、↑腎臓の絶対及び相対重量* (雌のみ統計学的に有意だが雄も増加傾向、生化学的・組織学的変化なし) <u>150</u> : 影響なし	EU-RAR 2003 (EU-RAR 2003 p.160, p.198 Table4.33)
3	ラット F344 雌雄 各群 15 匹	13 週 間	混餌	DINP (CAS 68515-48-0) 0、77、227、460、 767、1,554 (飼料中 0、0.1、 0.3、0.6、1.0、 2.0%)	<u>77 (0.1%)</u> [EU-RAR 2003]	<u>227 (0.3%)</u> 腎臓及び肝臓重量増加、コレステロール低下に基づく [EU-RAR 2003]	<u>1,554 (飼料中 2.0%)</u> : ↓体重増加量 (雌雄)*、↓摂餌量 (雌雄)*、↑ALT (雄)*、↑ALP (雌)*、↑尿蛋白 (雌)*、↓尿 pH (雌雄、軽度な酸性化)、血尿 (雄、4 週) ↑精巣相対重量 (軽度、ただし軽度の絶対重量減少及び体重減少と関連)* <u>767 (飼料中 1.0%) 以上</u> : ↑ALP (雄)*、↑血小板数 (雄、軽度)*、↑アルブミン (雄、軽度)*、↑尿量 (雄)*、↑尿蛋白 (雄)*、肝臓の褐色斑 (雌雄)、↑腎臓相対重量 (雄)*、↑腎臓絶対重量 (雄、1.0%投与群のみ)	EU-RAR 2003 (EU-RAR 2003 p.162, p.198 Table4.33)

							460 (飼料中 0.6%) 以上: ↓TG (雌雄、用量依存的) *、↑肝臓絶対重量 (雌雄、用量依存的) *、↑肝臓相対重量 (雌) *、腎臓の暗褐色化 (雌雄、用量依存的)、↓尿浸透圧 (雄) 227 (飼料中 0.3%) 以上: ↑肝臓相対重量 (雄) *、↑尿量 (雄)、↑尿中グルコース (雄) *、↑尿中の腎上皮細胞 (重度)、↓コレステロール (雌) *、↑腎臓絶対及び相対重量 (雌) * 77 (飼料中 0.1%) 以上: 尿中ケトン体 (雌雄、13 週)	
4	ラット SD 雌雄 各群 15 匹	13 週間	混餌	DINP (CAS 68515-48-0) 雄: 0、201、690 雌: 0、251、880 (飼料中 0、0.3、1%)	<u>NOAEL は設定されていない</u> [EU-RAR 2003]	201~251 (0.3%) トリグリセリド低下を伴う肝重量の増加、及び尿生化学所見を伴う腎重量の増加に基づく [EU-RAR 2003]	雄 690、雌 880 (飼料中 1.0%): ↑ALP (雌雄)、↑ALT (雄、軽度) *、↑肝臓絶対重量 (雄)、↑尿量・尿中グルコース (雄、13 週目、中等度) *、↑腎臓絶対重量 (雄) *、↑精巣相対重量 (軽度) * 雄 201、雌 251 (飼料中 0.3%) 以上: 軽度の貧血 (雌雄、↓赤血球・Hb・Ht)、↓TG (雌雄、中等度~重度、用量依存的)、↑肝臓絶対及び相対重量 (雌) *、↑肝臓相対重量 (雄) *、↑尿中グルコース (雄、4 週、用量依存的)、↑尿量 (雄、4 週)、↓尿浸透圧 (雄、4 週及び 8 週、中等度) *、↑尿中腎上皮細胞 (雄、4 週及び 8 週、重度、有意差不明)、↓尿蛋白 (雄、13 週、中等度、用量依存性なし、統計学的・臨床学的に有意) *、↑尿蛋白 (雌、4 週)、↑腎臓絶対及び相対重量 (雌) *、↑腎臓相対重量 (雄) *	EU-RAR 2003 (EU-RAR 2003 p.163, p.198 Table4.33)
5	ラット SD 雌雄 各群 20 匹	13 週間	混餌	DINP (CAS 番号の指定なし) 0、60、180、600 (飼料中 0、1,000、3,000、10,000 ppm)	<u>NOAEL は設定されていない</u> その他の影響: 60 (1,000 ppm) [EU-RAR 2003]	60 (1,000 ppm) 雄の腎臓影響に基づく その他の影響: 180 (3,000 ppm) [EU-RAR 2003]	600 (飼料中 10,000 ppm): ↓平均体重 (雌、軽度)、貧血兆候 (↓Ht、↓Hb、↓RBC) (雌、軽度)、↓総ビリルビン (雄)、↑BUN (雄)、↑肝臓絶対及び相対重量 (雌雄)、↑腎臓絶対及び相対重量 (雄)、↑腎臓相対重量 (雌)、↑腎臓のタンパク質性円柱 180 (飼料中 3,000 ppm) 以上: 貧血兆候 (↓Ht、↓Hb、↓RBC) (雄、軽度)、↓グロブリン (雌、軽度)、↑腎尿細管上皮再生 (雄)、↑肝臓相対重量 (雌) 60 (飼料中 1,000 ppm) 以上: ↑腎臓の限局性単核球浸潤及び鉍質沈着 (雄) ※各所見の統計学的有意差は不明	EU-RAR 2003 (EU-RAR 2003 p.167, p.199 Table4.33)

6	ラット SD 雄 各群 6 匹 5 週齢	2 週 間又 は 4 週間	強制 経口	DINP (種類不明) 0、500	<u>NOAEL は設 定されていな い</u>	<u>LOAEL は設定され ていない</u>	500 : ↓体重増加量 (2、4 週間) *、↑AST・ALP・TG (2 週 間) *、↑肝相対重量 (4 週間) *、↓精子数 (4 週間) *	Kwack et al. 2009、2010
7	マウス ①SV129 PPAR α 欠損型、 ②SV129 野生型、 ③ B6C3F1 雌雄 動物数不 明	1 又 は 3 週間	混餌	DINP (種類不明) 8,000 ppm ※体重当たりの摂取 量は不明	<u>NOAEL は設 定されていな い</u>	<u>LOAEL は設定され ていない</u>	1 週間投与した SV129 PPAR α 野生型マウス及び B6C3F1 マ ウスの雌雄で肝重量が増加したが、SV129 PPAR α 欠損型マウ スでは増加しなかった。また、肝臓から抽出した蛋白質をウエ スタンブロット法で解析したところ、3 週間投与した PPAR α 野 生型マウスの雌ではアシル-CoA オキシダーゼ及び CYP4a が誘 導されたが、PPAR α 欠損型マウスの雌では誘導されなかった。 PPAR α 野生型雌マウスでは薬物代謝及び蛋白輸送を担ういく つかの遺伝子発現が変化したが、PPAR α 欠損型マウスでは変化 しなかった。これらのデータは、DINP が DEHP や他のペルオ キシソーム増殖剤と同様に PPAR α 依存的メカニズムを介して 肝臓影響を誘発するという仮説を支持した。	EU-RAR 2003 (EU-RAR 2003 p.223- 224)
8	マウス B6C3F1 雄 各群 5 匹	2 週 間又 は 4 週間	混餌	2 種類の DINP ①DINP-1 (CAS 68515-48-0) ②DINP-A (CAS 71549-78-5) 用量設定は共通 飼料中 0、500、 6,000 ppm ※体重当たりの摂取 量は不明	<u>500 ppm</u> [EU-RAR 2003]	<u>6,000 ppm</u> 肝臓の変化 (肝重 量、PBOX 及び DNA 合成の増加並 びに GJIC の障害 に基づく) [EU-RAR 2003]	<①DINP-1> <u>6,000 ppm</u> : ↑PBOX 活性 (2、4 週) *、↑BrdU 陽性肝細胞 (2 週) *、↑肝臓相対重量 (4 週) *、↓染料移動距離 (4 週) * <u>500 ppm 以上</u> : ↓肝臓相対重量 (2 週) *、↑DINP-1、MINP- 1、及びフタル酸の肝組織中濃度 (2、4 週) *、↑MINP-1 及 びフタル酸の血清中濃度 (2、4 週) * <②DINP-A> <u>6,000 ppm</u> : ↑PBOX 活性 (2、4 週) *、↓染料移動距離 (2、 4 週) *、↑BrdU 陽性肝細胞 (2、4 週) *、↑肝臓相対重量 (4 週) * <u>500 ppm 以上</u> : ↑肝臓相対重量 (2 週) * <略語> PBOX : ペルオキシソーム β 酸化、BrdU : 5-ブロモ-2'-デオキシ ウリジン	Smith et al. 2000 (EU-RAR : ラット p.195, マウス p.197, p.198-199 Table 4.33)

	ラット F344 雄 各群 5 匹			2 種類の DINP ①DINP-1 (CAS 68515-48-0) ②DINP-A (CAS 71549-78-5) 用量設定は共通 飼料中 0、1,000、 12,000 ppm ※体重当たりの摂取 量は不明	<u>1,000ppm</u> [EU-RAR 2003]	<u>12,000ppm</u> 肝重量、PBOX、 及び DNA 合成の増 加並びに GJIC の 阻害に基づく [EU-RAR 2003]	ペルオキシソーム増殖の指標として肝調整試料中のペルオキシソーム 6 酸化 (PBOX) 活性の測定、複製 DNA 合成の指標として肝組織切片の BrdU 免疫染色、及びギャップ結合による細胞間伝達 (GJIC) の指標として肝スライス標本の染料移動距離の測定が行われた。 <①DINP-1> <u>12,000 ppm</u> : ↑PBOX 活性 (2、4 週) *、↓染料移動距離 (2 週) *、↑BrdU 陽性肝細胞 (2 週) *、↑肝臓相対重量 (4 週) * <u>1,000 ppm 以上</u> : ↑DINP-1、MINP-1 及びフタル酸の肝組織中濃度 (2、4 週) *、↑MINP-1 及びフタル酸の血清中濃度 (2、4 週) * <②DINP-A> <u>12,000 ppm</u> : ↑肝臓相対重量 (2、4 週) *、↑PBOX 活性 (2、4 週) *、↓染料移動距離 (2、4 週) *、↑BrdU 陽性肝細胞 (2、4 週) * <u>1,000 ppm</u> : 所見なし	
9	ラット F344 雌雄 各群 5 匹 6 週齢	21 日 間	混餌	DINP CAS 68515-48-0 雄 : 0、639、 1,192、2,195 雌 : 0、607、 1,193、2,289 (飼料中 0、0.6、 1.2、2.5%) 陽性対照 DEHP (飼 料中 1.2%) ※NTP-CERHR 2003 では DINP1 及	<u>NOAEL は設 定されていな い</u> [NTP- CERHR 2003、EU- RAR 2003]	<u>607~639 (0.6%)</u> ラウリン酸 11-及び 12-OH 活性増加、 並びにコレステロ ール及びトリグリ セリド低下を伴う 肝重量増加に基づ く [EU-RAR 2003]_ <u>雄 639、雌 607</u> (0.6%) 肝重量増加、ペル オキシソーム増殖	肝臓のペルオキシソーム増殖を評価するために、電子顕微鏡による組織観察 (ペルオキシソームの数等)、及び肝調整試料中のペルオキシソーム酵素活性の測定 (ラウリン酸 11-OH、ラウリン酸 12-OH、PCoA) が行われた (実験方法の詳細不明)。 11-OH : 11-ヒドロキシラーゼ、12-OH : 12-ヒドロキシラーゼ、PCoA : パルミトイル CoA オキシダーゼ <u>雄 2,195、雌 2,289 (飼料中 2.5%)</u> : 最初の 3 日間の体重減少 (雌雄) 及びその後の体重低値 (雌雄) *、↓摂餌量 (雌雄、雌は最初減少するがその後回復する) *、↑精巣相対重量(*) (1.2%群の 1 匹に重度の片側性精細管萎縮がみられたが、投与に関連した精巣病変なし、NTP-CERHR 2003 によると絶対重量には有意な変化なし)、肝細胞細胞質好酸性亢進 (雌雄)、↑ペルオキシソーム (雌雄、重度、雄の方が重篤) (*、	EU-RAR 2003 NTP-CERHR 2003 (EU-RAR 2003 p.192- 193, p.194 Table 4.31, p.198 Table 4.33) (NTP- CERHR 2003 p. II-7, p. II-24 Table 8 の(16),

				び2 (CAS 68515-48-0 及び 28553-12-0) の混合物と記載されている		(雄)、腎重量増加に基づく [NTP-CERHR 2003]	<p>↑ラウリン酸 11-OH (雌) (*), ↑ラウリン酸 12-OH (雌) (*), ↓腎臓絶対重量 (雄)</p> <p>雄 1,192、雌 1,193 (飼料中 1.2%) 以上: ↓体重 (雄の 7~21 日、雌の 7 及び 10 日) (*), ↓摂餌量 (雄), ↑シアン非感受性 PCoA (雌雄) *, 肝細胞細胞質好塩基性低下 (雌雄)</p> <p>雄 639、雌 607 (飼料中 0.6%) 以上: ↓体重 (雌の 14 日~), ↑肝臓絶対及び相対重量 (雌雄) *, 門脈周辺の脂質減少 (雌雄、用量依存性なし), ↑腎臓相対重量 (雌雄、ただし絶対重量は雄で用量依存性がなく雌で差がない、生化学データなし、組織変化なし) (*), ↑腎臓絶対重量 (雄、0.6%のみ), ↑ラウリン酸 11-OH (雄) (*), ↑ラウリン酸 12-OH (雄) (*), ↑総蛋白 (肝) (雌雄), ↑肝ミクロソーム蛋白質 (雌、最高用量を除く、用量依存性なし) (*), ↓血清中 Ch (雌雄、用量依存性なし) *, ↓血清中 TG (雄、明白な用量依存性あり) (*), ↑血清中 TG (雌) (*)</p> <p>DEHP1.2%投与群と比較すると、DINP では肝重量増加、血清中 TG 及び Ch の抑制、肝臓の脂質代謝酵素活性の増加、肝臓のペルオキシソーム増殖の誘発が認められ、DINP を投与した雌で有意に増加しなかったラウリン酸 11-及び 12-OH 活性を除き、DINP は DEHP と同じ特徴のペルオキシソーム増殖作用を示した。(EU-RAR (2003) より)</p>	p. II-38 Table 7-1)
10	ラット F344 雌雄 各群 5 匹	28 日間	混餌	<p>2 種類の DINP</p> <p>①R1286</p> <p>②R1268</p> <p>(CAS 28553-12-0 : EU-RAR 2003 に記載された推定)</p> <p>用量設定は共通</p> <p>雄 : 0、150、500、1,500</p> <p>雌 : 0、125、420、1,300</p>	NOAEL は設定されていない [EU-RAR 2003]	125 (0.2%) カタラーゼ及び CAT 活性の増加に基づく [EU-RAR 2003]	<p>ペルオキシソーム増殖の指標として、肝臓のカタラーゼ活性及びカルニチンアセチルトランスフェラーゼ (CAT) 活性が測定された。</p> <p><①DINP R1286></p> <p>雄 1,500、雌 1,300 (飼料中 2%) : ↓摂餌量 (雌、1 週目終了時)、↑精巣相対重量 (軽度、絶対重量に有意な減少なし) *</p> <p>雄 500、雌 420 (飼料中 0.67%) 以上: ↑肝臓絶対及び相対重量 (雌雄、用量依存的、組織変化なし)</p> <p>雄150、雌125 (飼料中0.2%) 以上: ↑肝カタラーゼ活性 (雌雄)、↑肝CAT活性 (雌雄)</p>	EU-RAR 2003 (EU-RAR 2003 p.195-197,p.198 Table 4.33)

				(飼料中 0、0.2、0.67、2%)			<p><②DINP R1268> 雄 1,500、雌 1,300 (飼料中 2%) : ↓摂餌量 (雌雄、1 又は 2 週目)、↓体重 (雌雄、試験期間中は一貫して低値だが有意差なし)、↑腎臓絶対及び相対重量 (雄、組織変化なし) *、↓脾臓絶対及び相対重量 (雄、用量依存的、組織変化なし) *、↓卵巣絶対及び相対重量 (軽度、組織変化なし) * 雄 500、雌 420 (飼料中 0.67%) 以上 : ↑肝臓絶対及び相対重量 (雌雄、用量依存的、組織変化なし)、↓血清中 TG (雄) 雄 150、雌 125 (飼料中 0.2%) 以上 : ↑肝カタラーゼ活性 (雌雄)、↑肝CAT活性 (雌雄)</p>	
11	カニクイザル雄各群 4 頭 ~2 歳 (性成熟前)	14 日間	強制経口	DINP-1 (CAS 68515-48-0) 0、500 (メチルセルロースに溶解)	NOEL 500 [EU-RAR 2003]	LO(A)EL は設定されていない [EU-RAR 2003]	<p>肝臓について、ペルオキシソームβ酸化 (PBOX)、複製 DNA 合成、染料移動距離を用いギャップ結合による細胞間伝達 (GJIC) が調べられた。</p> <p>500 : ↑好中球数*、↓リンパ球数*</p> <p>体重、摂餌量、臓器重量、尿・血清生化学パラメータに変化なし。肝臓、腎臓及び精巣に投与に関連した組織変化はなし。肝臓におけるペルオキシソーム増殖指標 (PBOX)、DNA 合成、及び GJIC に対する影響なし。</p>	<p>Pugh et al. 2000</p> <p>(EU-RAR : p.195-197, p.200 Table 4.33 NTP : p. II-11, p. II-46 Table 7-9)</p>

* : 有意な変化 (原著又は EU-RAR 2003 に明記されているもの。)

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