

2. 実験動物等における影響

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、〈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〉(39 ページ) 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を調査した。これらのうち、信頼性が確認された試験並びに本専門調査会として定量的な評価が可能と判断した試験及び DIDP の毒性プロファイルを検討するために必要と判断した試験について、「(2) 亜急性毒性試験」、「(3) 慢性毒性及び発がん性試験」及び「(4) 内分泌系及び生殖・発生への影響」に試験概要を記載した。

なお、表Ⅲ-2 から表Ⅲ-18 は、原著又は海外評価機関のリスク評価書に記載され、評価を行うに当たって基となったと考えられる所見等事務局修正を取りまとめたものである。

(1) 急性毒性試験

急性毒性試験に関する知見について、原著が入手できなかったため、EU-RAR (2003) を参考とした。

EU-RAR (2003) を基に、急性毒性試験に関する試験概要を表Ⅲ-2 に示す。

EU-RAR (2003) では、DIDP の急性毒性試験に関する動物試験の多くは、詳細な内容が入手できない、若しくは OECD 又は EU ガイドラインの制定以前に実施されたものであるが、経口、経皮及び吸入ばく露による結果は一貫しており、これらの経路による DIDP の急性毒性は弱いとしている。

1 表Ⅲ-2 急性毒性試験一覧

番号	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
1	経口	ラット 系統、性別及び匹数 記載なし	DIDP (CAS 番号記載 なし)	設定用量詳細記載なし	所見記載なし。	> 29,100	BASF (1961)
2	経口	ラット 系統、性別及び匹数 記載なし	DIDP (CAS 番号記載 なし)	設定用量詳細記載なし	15,000 : 臨床症状及び肉眼所見なし。	> 29,100	Inveresk Research International (1981)
3	経口	ラット 系統、性別及び匹数 記載なし	DIDP (CAS 番号記載 なし)	設定用量詳細記載なし	29,100 : 下痢、体重減少。	> 29,100	Krauskopf et al. (1973)
4	経口	ラット 系統、性別及び匹数 記載なし	DIDP (CAS 番号記載 なし)	設定用量詳細記載なし	所見記載なし。	> 62,080	Smyth et al. (1962)
5	経口	ウサギ 系統、性別及び匹数 記載なし	DIDP (CAS 番号記載 なし)	設定用量詳細記載なし	所見記載なし。	MLD(最小致死 量) 21,825~29,100	Krauskopf et al. (1973)
その他の投与経路							
6	吸入 8時間	ラット 雌雄各6匹/群	DIDP (CAS 番号記載 なし)	設定用量詳細記載なし	死亡例なし(その他の所見記載なし)。	記載なし	Smyth et al. (1962)
7	吸入 6時間	ラット、マウス モルモット 各種雌雄各5匹/群	DIDP (CAS 番号記載 なし)	0.13 mg/L	死亡例及びその他の所見なし(14日間の観察期間)。	記載なし	Industrial Bio-test Laboratories (1975)

番号	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
8	吸入 4 時間	ラット 雌雄各 5 匹/群	DIDP (CAS 番号記載 なし)	0、5.6、9.72、12.54 mg/L	<ul style="list-style-type: none"> ばく露終了後、興奮及び粗毛（用量記載なし）。 12.54 mg/L 投与群：ばく露 2 日後に体重減少が認められ、3 日後から回復。 全ての投与群：剖検時に、肺の濃赤色部位が数多く認められた（23/30 匹、対照群 2/10 匹）。 投与群の肺相対重量が対照群に対して増加傾向（正常範囲内）。 	LC50 > 12.54 mg/L	Inveresk Research International (1981) GLP 準拠試験
9	皮膚適用 24 時間	ウサギ 雌雄各 2 匹/群	DIDP (CAS 番号記載 なし)	200、3,160 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> 死亡例及び全身毒性なし（14 日間の観察期間）。 24 時間閉塞後、明瞭な紅斑。7 及び 14 日後に軽度の落屑。 上記以外の肉眼的な病理所見なし。 	> 3,160	Industrial Bio-test Laboratories (1975)
10	皮膚適用 24 時間	ウサギ 雄 4 匹/群	DIDP (CAS 番号記載 なし)	10 mL（純度不明）	死亡例及びその他の所見なし。	> 10 mL/kg 体重 (>9,700 mg/kg 体重)	Smyth et al. (1962)

番号	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
11	皮膚適用 擦過皮膚への24時間適用	ウサギ 4匹/群 性別記載なし	DIDP (CAS 番号記載なし)	3,160 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> 死亡例なし (14日間の試験期間)。 軽度から強度の摂食低下及び軽度から中程度の行動抑制 (4/4匹)。 →試験終了時は異常なし (4/4匹)。 24時間後において非常に軽度から明瞭な紅斑 (4/4匹)。 →3日後において、非常に軽度な紅斑 (2/4匹)。 14日後において、濃赤色の肺 (3/4匹) 及び全ての肺葉に隆起 (1/4匹)。 	> 3,160	Hazleton Laboratories America (1978)
12	皮膚適用 24時間	ラット 雌雄各8匹/群	DIDP (CAS 番号記載なし)	3 mL/kg 体重 (2,910 mg/kg 体重)	死亡例及びその他の所見なし (14日間の観察期間)。	> 3 mL/kg 体重 (>2,910 mg/kg 体重)	Inveresk Research International (1981) GLP 準拠試験
13	腹腔内注射	マウス ICR 雄 匹数記載なし	DIDP (CAS 番号記載なし)	100 mL/kg 体重	死亡例及びその他の所見なし。	100 mL/kg 体重 (>97,000 mg/kg 体重)	Lawrence et al. (1973)
14	腹腔内注射 7日間	マウス 系統、性別及び匹数記載なし	DIDP (CAS 番号記載なし)	10 mL (9,800 mg/kg 体重)	死亡例及びその他の所見なし。	> 9,800	BASF (1961)
15	静脈内注射	ウサギ 各群2又は4匹 性別記載なし	DIDP (CAS 番号記載なし)	0.5、0.8、1.6 mL (490、784、1,568 mg/kg 体重)	<p>1,568: 死亡 2/2匹 (投与後数分から数時間に死亡)。</p> <p>784: 死亡 1/2匹、強直性・間代性痙攣、努力性呼吸 (784以上)。</p> <p>490: 死亡 2/4匹 (2~3日生存)。</p>	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 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ、混餌)

3 EU-RAR (2003) を基に、Hazleton Laboratories (1968b) で実施されたイ
4 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。

5 ビーグル犬 (雌雄、各群 3 匹) を用いて、DIDP (飼料中 0、0.05、0.3 及び
6 1%、CAS 番号記載なし) の混餌投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施され
7 た。各投与群の DIDP 摂取量は、0、15、75 及び 300 mg/kg 体重/日であった。

8 13 週間の投与終了後、血液検査 (ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血
9 球数、全白血球数、白血球百分率、血中尿素窒素、絶食時血糖値、血清中のナト
10 リウム、カリウム、塩素、カルシウム、アルカリホスファターゼ、AST、ALT、
11 ビリルビン、二酸化炭素、総蛋白及びアルブミンの測定及び血清電気泳動)、ス
12 ルフォブプロモフタレイン (BSP) 肝機能検査及び尿検査 (外観、比重、pH、蛋
13 白、グルコース、ケトン体、ビリルビン及び沈渣の顕微鏡検査) を実施した。

14 当該試験の試験結果を表Ⅲ-3 に示す。

15
16 EU-RAR (2003) では、用いた動物数が少ないなどの大きな制約があるが、
17 0.3% (75 mg/kg 体重/日) 投与群で肝臓への影響 (肝細胞の腫脹及び空胞化等)
18 が見られたことから、NOAEL を 0.05% (15 mg/kg 体重/日) としている。

19 NTP-CERHR (2003) では、0.3% (雄 77 mg/kg 体重/日、雌 88 mg/kg 体
20 重/日) 投与群で肝臓への影響 (肝細胞の腫脹及び空胞化並びに肝臓の絶対重量
21 の増加) が見られたことから、LOAEL を 0.3% (雄 77 mg/kg 体重/日、雌 88
22 mg/kg 体重/日) とした。用いた動物数が少ないことから、NOAEL は設定でき
23 ないとしている。

1 表Ⅲ-3 13 週間亜急性毒性試験（イヌ、混餌）（EU-RAR 2003）

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄（各群 3 匹）	雌（各群 3 匹）
300 (飼料中 1%)	↓体重（軽度～中程度） ¹⁾	↓体重（軽度～中程度） ¹⁾
75 (飼料中 0.3%) 以上	【肝臓】 ↑肝臓絶対重量 ・軽度から中程度の肝細胞の腫脹及び空胞化(0.3 及び 1% 投与群で 2 及び 1 匹) ²⁾	【肝臓】 ↑肝臓絶対重量 ・軽度から中程度の肝細胞の腫脹及び空胞化(0.3 及び 1% 投与群で 2 及び 3 匹) ²⁾
15 (飼料中 0.05%) 以上	0.05%投与群のみでは見られ た所見なし事務局修正	0.05%投与群のみでは見られ た所見なし事務局修正

2 1) EU-RAR (2003) では、体重低値は雌雄合わせて 3 匹に認められ、そのうち 2 匹は摂餌
3 量減少と関連性はないとしている。

4 NTP-CERHR (2003) では、雄 2 匹及び雌 1 匹に体重減少がみられたとしている。

5 2) EU-RAR (2003) では、重篤度と匹数に有意な用量相関性はないとしている。

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

1 ② 28日間亜急性毒性試験（ラット、混餌）

2 EU-RAR（2003）を基に、BASF社（1969a）によるラットにおける28日間
3 亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す。

4 SDラット（雌雄、投与群：各群20匹、対照群：各10匹）を用いて、DIDP
5 （飼料中0、5,000及び10,000 ppm、CAS番号記載なし）の混餌投与による28
6 日間亜急性毒性試験が実施された。各投与群のDIDP摂取量は、雄が0、600及
7 び1,250 mg/kg 体重/日、雌が0、1,100及び2,200 mg/kg 体重/日であった。試
8 験開始14又は15日目に各群雌雄5匹ずつについて、血液検査（ヘモグロビン
9 量、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、白血球百分率、血中尿素及びALT
10 （GPT））を実施した。28日目に剖検し、肝臓、腎臓及び心臓重量を測定した。
11 肉眼所見の記録並びに肝臓及び腎臓の組織学的検査を行った。

12 雌雄ともに全ての投与群において、肉眼的な毒性所見及び摂餌量の減少は認
13 められなかった。雄の全ての投与群において、対照群に比べて、体重は低下傾向
14 を示した。血液検査では雌雄ともに全ての投与群において、対照群と比較し、影
15 響は認められなかった。雌雄ともに肝臓の絶対及び相対重量は、対照群と比較し
16 て用量依存的に増加した。しかし、肝臓及び腎臓の組織学的な変化は認められな
17 かった。

18
19 EU-RAR（2003）では、肝臓重量の僅かな増加に基づき、NOAELを5,000
20 ppm（600 mg/kg 体重/日）としている。

21 一方、NTP-CERHR（2003）では、肝臓の絶対及び相対重量の増加に基づき、
22 LOAELを5,000 ppm（600 mg/kg 体重/日）としている。

23
24
25

1 ③ 90日間亜急性毒性試験（ラット、混餌）

2 EU-RAR（2003）を基に、BASF社（1969b）によるラットにおける90日間
3 亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す。

4 ②の試験結果に基づき、SDラット（雌雄、投与群：各群20匹、対照群：各
5 10匹）を用いて、DIDP（飼料中0、800、1,600、3,200及び6,400ppm、CAS
6 番号記載なし）の混餌投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。各投与
7 群のDIDP摂取量は、雄が0、55、100、200及び400mg/kg体重/日、雌が0、
8 60、120、250及び500mg/kg体重/日であった。また、雌雄各10匹のラット
9 にDIDP（6,400ppm（雄：400mg/kg体重/日、雌：500mg/kg体重/日））を
10 90日間混餌投与し、21日間の回復期間の後、剖検する回復試験群が設定された。

11 試験開始32～36日後及び74～78日後に血液検査（ヘモグロビン量、赤血球
12 数、白血球数、ヘマトクリット値、白血球百分率、血中尿素及びGPT）及び尿
13 検査（蛋白、グルコース、ウロビリノーゲン、沈渣及びpH）を実施した。90日
14 間の投与終了後、肝臓、腎臓及び心臓の肉眼的観察及び重量測定並びに中枢神経
15 系、心臓、肺、甲状腺、気管、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、胃、小腸、生殖器（精
16 巣、卵巣）及び膀胱の病理組織学的評価を行った。

17 当該試験の試験結果を表Ⅲ-4に示す。

18
19 EU-RAR（2003）では、雄では、6,400ppm投与群で肝臓の絶対重量増加に
20 基づき、NOAELを3,200ppm（200mg/kg体重/日）と設定している。雌では、
21 肝臓の相対重量の1,600ppm以上及び絶対重量の3,200ppm以上での投与群で
22 の用量相関的な増加に基づき、NOAELを800ppm（60mg/kg体重/日）と設定
23 している。

1 表Ⅲ-4 90日間亜急性毒性試験（SDラット、混餌）（EU-RAR 2003）

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄（各群 20 匹）	雌（各群 20 匹）
雄：400 雌：500 (飼料中 6,400 ppm)	↑肝臓絶対重量*	最高用量の投与群のみ <u>ので見</u> られた所見は <u>なし</u> 事務局修正
雄：200 雌：250 (飼料中 3,200 ppm) 以上	3,200 ppm 投与群のみで見ら れた所見なし 1,600 ppm 投与群のみで見ら れた所見なし	↑肝臓絶対重量（用量相関的） *
雄：100 雌：120 (飼料中 1,600 ppm) 以上	800 ppm 投与群のみで見ら れた所見なし <u>3,200 ppm 以下の投与群では</u> <u>所見なし</u>	↑肝臓相対重量*
雄：55 雌：60 (飼料中 800 ppm) 以上	小野専門委員修正	800 ppm 投与群のみで見ら れた <u>は</u> 所見なし 事務局修正

2 *：有意な変化（EU-RAR（2003）において significant 等と記載された所見）

3

④ 3 か月間亜急性毒性試験（ラット、混餌）

EU-RAR（2003）を基に、Hazleton Laboratories（1968a）で実施されたラットにおける3 か月間亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す。

CD（SD）ラット（雌雄、各群10匹）を用いて、DIDP（飼料中0、0.05、0.3及び1%、CAS番号記載なし）の混餌投与による3 か月間亜急性毒性試験が実施された。各投与群のDIDP摂取量は、0、35、200及び650 mg/kg 体重/日であった。一般状態、行動、体重、摂餌量、生存率及び臨床検査値を測定した。3か月の投与終了後、臓器重量の測定並びに肉眼及び病理組織学的観察を行った。当該試験の試験結果を表Ⅲ-5に示す。

EU-RAR（2003）では、肝臓及び甲状腺への影響に基づき、NOAELを0.3%（200 mg/kg 体重/日）と設定している。

表Ⅲ-5 3 か月間亜急性毒性試験（CD（SD）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）
650 (飼料中1%)	【肝臓】 ・肝肥大 ↑肝臓の絶対及び相対重量* 【甲状腺】 ↑甲状腺活性（minimal increase）	【肝臓】 ・肝肥大 ↑肝臓の絶対及び相対重量* 【甲状腺】 ↑甲状腺活性（minimal increase）
200 (飼料中0.3%) 以上	200 mg/kg 体重/日投与群のみで見られた所見なし 35 mg/kg 体重/日投与群のみで見られた所見なし	200 mg/kg 体重/日投与群のみで見られた所見なし 35 mg/kg 体重/日投与群のみで見られた所見なし
35 (飼料中0.05%) 以上	200 mg/kg 体重/日以下の投与群では所見なし 小野専門委員修正	200 mg/kg 体重/日以下の投与群では所見なし 小野専門委員修正

*：有意な変化（EU-RAR（2003）において significant 等と記載された所見）

1 <参考>

2 ⑤ 21 日間亜急性毒性試験（ラット、混餌）

3 EU-RAR（2003）を基に、BIBRA（1986）によるラットにおける 21 日間亜
4 急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す。EU-RAR（2003）では、当該試
5 験はペルオキシソーム増殖を評価するために実施特化して設定小野専門委員修
6 正された試験としている。

7 Fischer 344 ラット（雌雄、各群 5 匹）を用いて、DIDP（飼料中 0、0.3、1.2、
8 及び 2.5%、CAS 番号記載なし）の混餌投与による 21 日間亜急性毒性試験が実
9 施された。各投与群の DIDP 摂取量は、雄が 0、304、1,134 及び 2,100 mg/kg
10 体重/日、雌が 0、264、1,042 及び 1,972 mg/kg 体重/日であった。当該試験は
11 EPA の GLP 基準に準拠して実施された。

12 当該試験の試験結果を表Ⅲ-6 に示す。

13
14 EU-RAR（2003）では、NOAEL の根拠所見の記載はないが、NOAEL を 0.3%
15 （雄 304 mg/kg 体重/日、雌 264 mg/kg 体重/日）と設定している。

16 NTP-CERHR（2003）では、雄については、0.3%投与群以上で肝臓重量の増
17 加及びラウリン酸の 11-及び 12-水酸化活性の増加に基づき、LOAEL を最低用
18 量の 0.3%（304 mg/kg 体重/日）とし、NOAEL は設定できなかったとしてい
19 る。雌については、肝臓重量の増加、肝臓のペルオキシソーム増殖及び肝細胞細
20 胞質の好塩基性の低下に基づき、LOAEL を 1.2%（1,042 mg/kg 体重/日）とし、
21 NOAEL を 0.3%（264 mg/kg 体重/日）と設定している。

表Ⅲ-6 21日間亜急性毒性試験 (Fischer 344 ラット、混餌)
(EU-RAR 2003)

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 5 匹)	雌 (各群 5 匹)
雄：2,100 雌：1,972 (飼料中 2.5%)	【肝臓】 ↑電顕観察によるペルオキシソーム数及び大きさの顕著な増加 ↑肝細胞細胞質の好酸性	【肝臓】 ↑ラウリン酸の12-水酸化活性* ↑電顕観察によるペルオキシソーム数及び大きさの顕著な増加 (雌で顕著) ↑肝細胞細胞質の好酸性
雄：1,134 雌：1,042 (飼料中 1.2%) 以上	【血液】 ↓血清 TG 及びコレステロール (用量相関性なし) 【肝臓】 ↓肝細胞細胞質の好塩基性 ↑シアン非感受性パルミトイルコエンザイム A (PCoA) 酸化*	【肝臓】 ↑肝臓の絶対及び相対重量* ↓肝細胞細胞質の好塩基性 ↑シアン非感受性パルミトイルコエンザイム A (PCoA) 酸化*
雄：304 雌：264 (飼料中 0.3%) 以上	【肝臓】 ↑肝臓の絶対及び相対重量* ↑ラウリン酸の11-及び12-水酸化活性*	0.3%投与群のみでは見られた所見なし 事務局修正

*：有意な変化 (EU-RAR (2003) では、significant 等と記載された所見)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

1 <参考>

2 ⑥ 4週間亜急性毒性試験（ラット、混餌）

3 EU-RAR（2003）を基に、BIBRA（1990）及びLakeら（1991）によるラッ
4 トにおける4週間亜急性毒性試験に関する試験概要を以下に示す。EU-RAR
5 （2003）では、当該試験はペルオキシソーム増殖を評価するために実施特化し
6 て設定小野専門委員修正された試験としている。

7 Fischer 344 ラット（雄 42 日齢、各群 5 匹）を用いて、DIDP（飼料中 0、
8 0.02、0.05、0.1、0.3 及び 1.0%、CAS 番号記載なし）の混餌投与による 4 週間
9 亜急性毒性試験が実施された。各投与群の DIDP 摂取量は、0、25、57、116、
10 353 及び 1,287 mg/kg 体重/日であった。

11 摂餌量及び体重を週 2 回測定した。4 週間の投与終了後、肝ペルオキシソーム
12 増殖をシアン非感受性パルミトイル CoA オキシダーゼ（PCoA）活性によって
13 評価した。また、精巣の臓器重量及び組織学的変化を観察した。当該試験は GLP
14 基準に準拠して実施された。

15 当該試験の試験結果を表Ⅲ-7 に示す。

16
17 EU-RAR（2003）では、NOAEL を 0.05%（57 mg/kg 体重/日）としている。

18
19 表Ⅲ-7 4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 5 匹）
雄：1,287 (飼料中 1.0%)	最高用量のみ <u>の</u> で見られた <u>事務局修正</u> 所見はなし
雄：353 (飼料中 0.3%) 以上	【肝臓】 ↑肝臓絶対重量（用量相関的）* ↑PCoA 活性（蛋白量又は肝重量あたり、用量相関的）*
雄：116 (飼料中 0.1%) 以上	【肝臓】 ↑肝臓相対重量（用量相関的）* ↑PCoA 活性（@ <u>相対肝重量あたり</u> 、用量相関的）*
雄：57 (飼料中 0.05%) 以上	0.05%投与群のみで見られた所見なし 0.02%投与群のみで見られた所見なし
雄：25 (飼料中 0.02%) 以上	0.05%以下の投与群では所見なし小野専門委員修正

20 *：有意な変化（EU-RAR（2003）では、significant 等と記載された所見）

【那須専門委員コメント】

(㊤について、) 表記の仕方正しいでしょうか。確認をお願いします。

→ **【事務局より】**

EU-RAR (2003) 152ページに「palmitoyl-CoA oxidation activity was statistically dose-related increased from 0.1% expressed as $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{liver weight}/100\text{g bodyweight}$ 」と記載されていることから、「**相対肝重量あたり**」といたしました。

1

2

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/発がん性試験(ラット、混餌)

3 Choら(2008、2010)は、Fischer 344ラット(雌雄、各群52匹)を用いて、
4 DIDP(飼料中0、400、2,000及び8,000 ppm、CAS 26761-40-0)の混餌投与
5 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DIDP摂取量は、
6 雄が0、21.86、110.25及び479.20 mg/kg体重/日、雌が0、22.92、128.18及
7 び619.59 mg/kg体重/日であった。

8 生死について1日2回確認し、臨床所見について毎日観察した。体重及び摂
9 餌量について13週まで週1回、それ以降は試験終了まで2週毎に測定した。全
10 体の動物について、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣の重量を測
11 定し、病理組織学的検査を実施した。病理組織の判定は2人の病理学者による
12 ピアレビューが実施された。

13 当該試験の試験結果を表Ⅲ-8に示す。

14
15 また、ペルオキシソーム増殖活性をペルオキシソームのカタラーゼを指標に
16 検討した。計50匹の雄Fischer 344ラットを用いて0、400、2,000及び8,000
17 ppmのDIDPを12又は32週間混餌投与し、肝細胞のカタラーゼについて、ウ
18 ェスタンブロットティングによる蛋白発現分析、活性測定及び免疫染色による組
19 織観察を行った。

20 12週間投与後では、最高用量(8,000 ppm)のみにおいて、有意な蛋白レベ
21 ル及び酵素活性の増加が認められた。一方、32週間投与後では、すべての投与
22 群において有意な変化は認められなかった。

23
24 著者らは、8,000 ppm投与群で認められたMNCL(単核細胞白血病)の僅か
25 な増加を除き、雌雄のFischer 344ラットにおいて、DIDPは発がん性の証拠は
26 ないとしている。⑥MNCLはヒトへの外挿性はないと考えられるとしている。

27
【那須専門委員コメント】

(⑥について、)なぜこのように考えられるのでしょうか。

→【事務局より】

Choら(2008)115ページに「MNCL is a common neoplasm in F344 rats, and the increased incidence of MNCL in F344 rats following chronic exposure to certain substances is likely to be a species-specific effect. Thus, the increased incidence of MNCL observed in F344 rats exposed to certain alkyl phthalates was likely to be a strain-specific effect, with little or no relevance to humans, with characterization of these chemicals as

carcinogens, based on increased MNCL in F344 rats, has no scientific support.」と記載されています。

1
2 ECHA (2013) では、肝臓の海綿状変性に基づき、LOAEL を最低用量の 22
3 mg/kg 体重/日 (400 ppm) と設定し、NOAEL は設定していないが、ECHA の
4 リスク評価委員会は、この LOAEL の用量相関性及び海綿状変性のヒトへの外
5 挿性について疑問視している。ECHA (2013) は、DIDP の反復投与毒性の評価
6 値 (導出無影響レベル) の算出に、当該試験の LOAEL 22 mg/kg 体重/日、
7 Hazleton ら (1968b) のイヌを用いた 90 日間試験の NOAEL 15 mg/kg 体重/
8 日及び BASF 社 (1969) のラットを用いた 90 日間試験の NOAEL 60 mg/kg 体
9 重/日を用いた。また、MNCL に関する NOAEL を 110 mg/kg 体重/日 (2,000
10 ppm) と設定している。

11 NICNAS (2015) では、肝臓重量の有意な増加及び病理組織学的な変化に基
12 づき、LOAEL を 479~620 mg/kg 体重/日 (8,000 ppm)、NOAEL を 100~128
13 mg/kg 体重/日 (2,000 ppm) と設定している。

14 CPSC (2014) では、最高用量の雌雄で、生存率及び体重の有意な低下並びに
15 肝臓及び腎臓の相対重量の有意な増加が認められ、投与に関連した腫瘍性病変
16 は認められなかったとしている。12 週間投与後において、最高用量では、対照
17 群と比較しカタラーゼレベルの上昇が認められたが、32 週間投与後においては、
18 カタラーゼレベル及び活性について対照群と差は認められなかったとしている。

19
20 表Ⅲ-8 2年間慢性毒性/発がん性試験 (Fischer 344 ラット、混餌)
21 (Cho et al. 2008、2010)

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 52 匹)	雌 (各群 52 匹)
雄 : 479.20 雌 : 619.59 (飼料中 8,000 ppm)	↓生存率* ↓体重* 【腎臓】 ↑腎臓相対重量* ↑鉍質沈着* ↑間質性腎炎* 【肝臓】 ↑肝臓相対重量* ↓脂肪化* ↑オーバル細胞過形成* ↑肝肥大*	↓生存率* ↓体重* 【腎臓】 ↑腎臓相対重量* 【肝臓】 ↑肝臓相対重量* ↑壊死*

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄 (各群 52 匹)	雌 (各群 52 匹)
	↑壊死* ↑紫斑* 【腫瘍性変化】 ↑MNCL*	【腫瘍性変化】 ↑MNCL*
雄：110.25 雌：128.18 (飼料中 2,000 ppm) 以上	2,000 ppm 投与群のみでは見 られた事務局修正 所見なし	2,000 ppm 投与群のみで見ら れた所見なし 400 ppm 投与群のみで見られ た所見なし
雄：21.86 雌：22.92 (飼料中 400 ppm) 以上	【肝臓】 ↑小肉芽腫* ↑海綿状変性*	<u>2,000 ppm 以下の投与群では 所見なし</u> 小野専門委員修正

*：統計学的有意差あり

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

1 <参考>

2 ② 26 週間発がん性試験（マウス、混餌）

3 Cho ら（2011）は、CB6F1- rasH2 トランスジェニックマウス（雌雄、各群
4 15 匹、以下「rasH2 マウス」という。）を用いて、DIDP（rasH2 マウス：飼料
5 中 0、0.1、0.33 及び 1%、野生型マウス：飼料中 0、1%、CAS 26761-40-0）の
6 混餌投与による 26 週間発がん性試験を実施した。

7 生死について 1 日 2 回確認し、臨床所見について毎日観察した。体重及び摂
8 餌量は毎週測定した。全ての動物について、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、
9 精巢の重量を測定し、病理組織学的検査を実施した。

10 雄の rasH2 マウスの最高用量（1%）投与群のみにおいて、腫瘍性変化（肝細
11 胞腺腫）が認められたが、野生型マウスでは全ての投与群において腫瘍性変化は
12 認められなかった。

13

14 ECHA（2013）では、雄の rasH2 マウスで認められた肝細胞腺腫に基づき、
15 LOAEL を 1%（1,500 mg/kg 体重/日¹）、NOAEL を 0.33%（500 mg/kg 体重/
16 日）と設定している。

¹ Cho ら（2011）には mg/kg 体重/日 単位での DIDP 摂取量の記載はないが、ECHA（2013）は、マウスの体重を 0.02 kg、一日摂餌量を 3 g と仮定し、各投与群の DIDP 摂取量を、0、150、500 及び 1,500 mg/kg 体重/日と推定した。

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 Hushka ら (2001) は、SD ラット (雌雄、各群 10 匹) を用いて、DIDP (飼
4 料中 0、0.25、0.5、0.75 及び 1.0%、CAS 68515-49-1) の混餌投与による一世
5 代繁殖毒性試験を実施した。各投与群の DIDP 摂取量を表Ⅲ-9 に示す。当該試
6 験は EPA 等の GLP 基準及び試験ガイドラインに準拠して実施された。

7
8 表Ⅲ-9 各投与群の DIDP 摂取量

DIDP 摂取量 (mg/kg 体重/日)		投与群 (%)			
		0.25	0.5	0.75	1.0
雄	交配前	132~264	262~521	414~776	542~1,014
雌	交配前	165~257	335~484	521~709	688~908
	妊娠期間	165~191	314~358	500~552	631~702
	授乳期間	176~479	354~897	580~1,334	697~1,571

9
10 交配前約 10 週間から DIDP の投与を行い、雄は交配後に剖検し、雌は出産
11 後、児動物が離乳する出生後 21 日まで投与した。親動物について、生存率、臨
12 床所見、摂餌量、体重及び繁殖能を測定した。児動物について、生存率、体重及
13 び授乳期間中の体重増加量を測定した。

14 当該試験の試験結果を表Ⅲ-10 に示す。

15
16 Hushka ら (2001) は、繁殖能の NOAEL を 1.0% (1,000 mg/kg 体重/日)
17 としている。

18 EU-RAR (2003) では、0.75%以上の投与群で見られた体重低値に基づき、親
19 動物の一般毒性に関する NOAEL を 0.5% (262 mg/kg 体重/日) と設定してい
20 る。また、0.5%以上の投与群で見られた体重低値に基づき、児動物の一般毒性
21 に関する NOAEL を 0.25% (165 mg/kg 体重/日) と設定している。繁殖能につ
22 いては、最高用量である 1.0%でも影響は認められなかったとしている。

1 表Ⅲ-10 一世代繁殖毒性試験 (SD ラット、混餌) (Hushka et al. 2001)

飼料中 濃度	親動物 (F0)		児動物 (F1)
	雄(各群 10 匹)	雌(各群 10 匹)	
1.0%	最高用量のみ <u>ので見られた所見はなし</u> 事務局修正	↓F0 の体重 (時期不明) * ★ ↓ 妊娠期の平均摂餌量 (用量相関的) *	↓ F1 の出生時の体重
0.75% 以上	↓ 交配前 F0 の体重* ★ ↓ 摂餌量 (用量相関的、3、5 及び 9 週) *	★ ↓ 出産後の体重*	↓ F1 の授乳期の体重
0.5% 以上	0.5% 投与群のみで見られた所見なし 0.25% 投与群のみで見られた所見なし 0.5% 以下の投与群では	0.5% 投与群のみで見られた所見なし 0.25% 投与群のみで見られた所見なし 0.5% 以下の投与群では所	★ ↓ 体重 (用量相関的、0.5% 投与群では、生後 28 日において、対照群と有意差はなく、少なくとも部分的に可逆的) *
0.25% 以上	所見なし 小野専門委員修正	見なし 小野専門委員修正	0.25% 投与群のみでは見られた所見なし事務局修正

- 2 * : 有意な変化 (Hushka ら (2001) の報告で統計学的有意差があるもの又は EU-RAR (2003) で significant 等と記載された所見)
- 3
- 4 ★ EU-RAR (2003) のみに記載されている所見

② 二世世代繁殖毒性試験（ラット、混餌）

a. Study A

Hushka ら（2001）は、SD ラット（雌雄、各群 30 匹）を用いて、DIDP（飼料中 0、0.2、0.4 及び 0.8%、CAS 68515-49-1）の混餌投与による二世世代繁殖毒性試験を実施した。

一世代繁殖毒性試験（上記①）における F0 及び F1 の体重低値に基づき、当該試験における DIDP の投与量を 0、0.2、0.4 及び 0.8% と設定した。各投与群の DIDP 摂取量を表Ⅲ-11 に示す。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て実施された。

表Ⅲ-11 各投与群の DIDP 摂取量

DIDP 摂取量 (mg/kg 体重/日)			投与群 (%)		
			0.2	0.4	0.8
F0	雄	交配前	103~198	211~405	427~787
	雌	交配前	127~203	253~416	508~775
		妊娠期間	131~149	262~287	524~551
		授乳期間	172~361	359~734	641~1,582
F1	雄	交配前	117~216	229~437	494~929
	雌	交配前	135~218	273~433	566~927
		妊娠期間	135~152	262~297	574~611
		授乳期間	162~379	334~761	637~1,424

雌雄（各群 30 匹/性）の F0 親動物に交配前 10 週間から DIDP を投与し、同用量の投与群の雌雄を交配させ、F1 動物を得た。膣栓形成又は膣洗浄液中の精子を確認した日を GD 0 とし、出産日を PND 0 とした。雄の F0 親動物は全ての F1 児動物の出産が終了するまで投与が行われた。雌の F0 親動物は PND21（F1 離乳時）まで投与し、剖検した。

F1 児動物について、PND4 に一腹当たり雌雄各 4 匹ずつ選別した。残りの児動物のうち外表異常がある児動物について剖検して肉眼検査を行った。PND21 に、F1 動物を雌雄各群 30 匹ずつ F1 親動物として選別し、F0 親動物と同様に交配させて F2 児動物を得た。F1 親動物には PND21 から DIDP を投与した。

PND21 以降の親動物について、生死及び毒性兆候の確認を毎日行った。詳細な臨床所見観察及び体重測定は、妊娠及び授乳期間を除き週に 1 回行い、妊娠及び授乳期間は GD 0、7、14 及び 21 並びに PND 0、4、7、14 及び 21 に行った。親動物の摂餌量は、交配期間以外は、体重測定と同時に測定した。

児動物について、外観観察及び生死の確認を 1 日に 2 回行った。PND 0、1、

1 4、7、14 及び 21 に全ての児動物について生存匹数及び雌雄の確認、体重測定
2 並びに外観観察を行った。雌の児動物について、膣開口を確認できるまで PND
3 29 から毎日観察し、性周期を交配 3 週前から毎日スメアにより観察した。雄の
4 F2 児動物について、前進精子運動率、精子形態及び精子数の測定を行った。

5 親動物について、肝臓、腎臓、精巣、前立腺、精嚢、右精巣上体、卵巣、子宮
6 及び脳の重量を測定した。対照群及び 0.8%投与群の親動物について、脳下垂体、
7 精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、膣、子宮、卵巣、乳腺、輸卵管、胸腺、副腎、
8 凝固腺、腎臓、肝臓及び肉眼的病変部位の顕微鏡観察が行われた。0.2 及び 0.4%
9 投与群について、精子異常、性周期の異常及び死産が認められた親動物の生殖器
10 のみ精査された。

11 Study A の結果を表 III-12 に示す。

13 b. サテライト試験

14 児動物の体重に対する子宮内ばく露及び出生後ばく露の影響を判別するため
15 に、2 つのサテライト試験を行った。

16 1 つ目の試験では交叉哺育 (~~cross fostering protocol~~) 事務局削除を行い、0.8%
17 投与群の F1 児動物 10 匹を PND 0 に同数の対照群の F1 児動物と交換した。

18 0.8%投与群の F0 親動物から出生後、対照群の F0 親動物に交叉哺育された
19 F1 児動物の体重は、出生後の期間を通じて Study A の対照群と同様であった。
20 一方、対照群の F0 親動物から出生後、0.8%投与群の F0 親動物に交叉哺育され、
21 離乳後、0.8%DIDP を含む飼料を摂餌した F1 児動物の体重は、Study A の対照
22 群と比べ PND14 及び 21 で有意に低値であった。離乳後、対照群の母動物に交
23 叉哺育された児動物と比べ、体重は有意に低値であり、肝臓及び腎臓重量は有意
24 に増加した。

25
26 2 つ目の試験では、投与の影響が可逆性を的か 小野専門委員修正検討するた
27 めに、餌交換 (~~switched diet protocol~~) 事務局削除を行った。対照群と 0.8%投
28 与群の F2 作製に用いられなかった F1 児動物を用い、対照群の児動物には
29 0.8%DIDP を含む飼料、0.8%投与群の児動物には対照群の飼料を交配前まで与
30 え続けた。

31 0.8%投与群の F0 親動物から出生後、同じ親動物に離乳まで哺育を受け、離
32 乳後、対照群の飼料を摂餌した F1 児動物の体重は、離乳後、直ちに回復傾向を
33 示し、正常な成長パターンを示した。一方、対照群の F0 親動物から出生後、同
34 じ親動物に離乳まで哺育を受け、離乳後、0.8%DIDP を含む飼料を摂餌した F1
35 児動物は、雌雄ともに試験の進行とともに体重増加量の僅かな減少を示し、
36 Study A の 0.8%投与群 (交配前まで) と同様な体重変化であり、腎臓及び肝臓

1 重量の有意な増加が認められた。

2

3 Hushka ら (2001) は、繁殖能の NOAEL を 0.8% (約 600 mg/kg 体重/日)
4 としている。

5 EU-RAR (2003) では、最低用量の 0.2%投与群から肝臓で病理学的変化が見
6 られたことから、親動物の一般毒性に関する NOAEL は設定できず、LOAEL を
7 0.2% (103~361 mg/kg 体重/日) としている。また、当該試験では明らかな生
8 殖毒性がなかったことから、親動物の生殖毒性に関する NOAEL を最高用量で
9 ある 0.8%としている。

10 児動物の生存について、最低用量の 0.2%投与群から F2 の生後 1 及び 4 日目
11 の生存率が低下したことから、LOAEL を 0.2%としている。母動物の 0.8%投与
12 群における F1 及び F2 児動物の体重低値に基づき、発生毒性に関する NOAEL
13 を 0.4% (253~761 mg/kg 体重/日) としている。

14 また、交叉哺育及び餌交換のサテライト試験結果から、DIDP 又は代謝物の乳
15 汁を介した影響が示唆されたとしている。

16 NTP-CERHR (2003) では、肝細胞肥大に基づき、母動物に関する LOAEL
17 を最低用量の 0.2% (131~379 mg/kg 体重/日) とし、NOAEL は設定できない
18 としている。F2 児動物の生存率の低下に基づき、発生毒性に関する LOAEL を
19 最低用量の 0.2% (131~379 mg/kg 体重/日) とし、NOAEL は設定できないと
20 している。交叉哺育及び餌交換のサテライト試験結果から、乳汁を介したばく露
21 は、児動物の体重増加量の減少において、意味のある要因であることが示唆され
22 たとしている。

23

24

1
2

表Ⅲ-12 二世世代繁殖毒性試験 Study A (SD ラット、混餌)
(Hushka et al. 2001)

	飼料中濃度	親：F0、児：F1		親：F1、児：F2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	0.8%	<p>↓体重（交配前）*</p> <p>【腎臓】 ↑尿細管顆粒円柱の発生頻度（α2u グロブリン腎症に見られるものと一致） ★↑腎盂拡張の発生頻度</p> <p>【脾臓】 ↓脾臓絶対重量</p>	<p>↓体重（交配前、妊娠期、授乳期）*</p> <p>★↓出産後の摂餌量*</p> <p>【生殖器・繁殖能】 ↓子宮及び左卵巢絶対重量*</p>	<p>【肝臓】 ↑肝臓絶対重量*</p> <p>【腎臓】 ★↑尿細管の顆粒円柱の発生頻度（α2u グロブリン腎症の可能性）</p>	<p>↓体重（出産10及び14日後、それ以外は低下しているが有意差なし）*</p> <p>★↓出産後の摂餌量*</p> <p>【生殖器・繁殖能】 ↓左右卵巢絶対重量*</p> <p>【胃】 ★・粘液腺拡張</p>
	0.4%以上	<p>【肝臓】 ↑肝臓絶対重量*</p> <p>【生殖器・繁殖能】 ↑右精巣上体尾部絶対重量*</p>	<p>【肝臓】 ★↑肝臓相対重量* ★↑小葉中心性又はびまん性の好酸性細胞質を伴う肝細胞肥大の発生頻度及び重篤度</p> <p>【胃】 ★・胃粘膜びらん</p>	<p>↓体重（0.4%投与群では試験後半、0.8%投与群では試験全期間）*</p> <p>【肝臓】 ★↑肝臓絶対及び事務局追記相対重量* ★↑小葉中心性又はびまん性の好酸性細胞質を伴う肝細胞肥大の発生頻度及び重篤度</p>	<p>0.4%投与群のみでは所見なし</p>

	飼料中濃度	親：F0、児：F1		親：F1、児：F2	
		雄	雌	雄	雌
	0.2%以上	【肝臓】 ★ ↑ 肝臓絶対及び 事務局追記 相対重量* ★ ↑ 小葉中心性又はびまん性の好酸性細胞質を伴う肝細胞肥大の発生頻度及び重篤度 【腎臓】 ↑ 腎臓絶対重量* ★ ↑ 腎臓相対重量* ★ ・腎皮質尿細管の濃オレンジ又は好酸性細胞質顆粒状色素の蓄積及び腎皮質尿細管変性	【肝臓】 ↑ 肝臓絶対重量* 【胃】 ★ ・粘液腺拡張	【腎臓】 ↑ 腎臓絶対重量* ★ ↑ 腎臓相対重量* ★ ・腎皮質尿細管の濃オレンジ又は好酸性細胞質顆粒状色素の蓄積及び腎皮質尿細管変性	【肝臓】 ↑ 肝臓絶対重量 ★ ↑ 肝臓相対重量 ★ ↑ 小葉中心性又はびまん性の好酸性細胞質を伴う肝細胞肥大の発生頻度及び重篤度
児動物	0.8%	↓ 体重 (PND 0) * 【肝臓】 ★ ↑ 肝臓相対重量*	↓ 体重 (PND 0) *	↓ 体重 (PND 0) ↓ 体重増加量 (PND 1、4、7、14、21) * 【生殖器・繁殖能】 ★ ↑ 停留精巣	★ ↓ 体重 (PND 0) ↓ 体重増加量 (PND 1、4、7、14、21) *
		↓ F1 の生児出生率 ¹⁾ 及び PND 4 の生存率*		↓ 離乳率 ²⁾ * ★ ↓ PND 7 の生存率*	
	0.4%以上	【肝臓】 ・好酸性細胞質を伴った用量相関的な肝細胞肥大	【肝臓】 ・好酸性細胞質を伴った用量相関的な肝細胞肥大 ★ ↑ 肝臓相対重量* 【生殖器・繁殖能】 ・膣開口日の遅れ*	【肝臓】 ・好酸性細胞質を伴った用量相関的な 事務局削除 肝細胞肥大	【肝臓】 ・好酸性細胞質を伴った用量相関的な 事務局削除 肝細胞肥大
	0.2%以上	0.2%投与群のみでは見られた 事務局修正 所見なし		↓ PND 1 及び 4 の生存率 (0.4%投与群は PND 14、0.8%投与群は PND 7 も有意な低下) *	

1 * : 有意な変化 (Hushka ら (2001) の報告で統計学的有意差があるもの又は EU-RAR (2003)

2 で significant 等と記載された所見)

3 ★ EU-RAR (2003) のみに記載されている所見

4 1) 著者らは、生児出生率について、出生児数 / 出産児数 × 100 と定義している。

5 2) 著者らは、離乳率について、離乳児数 (PND21) / 生存児数 (PND 4) × 100 と定義してい
6 る。

7

③ 二世世代繁殖毒性試験（ラット、混餌）

Study B

Hushka ら（2001）は、SD ラット（雌雄、各群 30 匹）を用いて、DIDP（飼料中 0、0.02、0.06、0.2 及び 0.4%、CAS 68515-49-1）の混餌投与による二世世代繁殖毒性試験を実施した。各投与群の DIDP 摂取量を表Ⅲ-13 に示す。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て実施された。

表Ⅲ-13 各投与群の DIDP 摂取量

DIDP 摂取量 (mg/kg 体重/日)			投与群 (%)			
			0.02	0.06	0.2	0.4
F0	雄	交配前	12~23	33~68	114~225	233~453
	雌	交配前	14~20	40~58	139~191	274~380
		妊娠期間	13~15	39~43	127~147	254~295
		授乳期間	19~37	57~112	178~377	356~744
F1	雄	交配前	11~26	33~76	144~254	235~516
	雌	交配前	14~25	41~77	137~266	271~524
		妊娠期間	13~15	38~44	134~150	256~284
		授乳期間	19~40	52~114	166~352	356~747

当該試験は、②a. Study A で認められた 0.2 及び 0.4% 投与群における児動物の生存率への影響の再現性を評価するとともに NOAEL を算出し、さらに、内分泌系の影響を評価することを目的として用量設定された。試験方法は基本的に Study A と同様であるが、病理検査は、Study A で所見の認められた肝臓及び腎臓についてのみ実施した。膻開口及び包皮分離とともに、乳頭遺残及び肛門生殖突起間距離（AGD）を測定した。

当該試験の結果を表Ⅲ-14 に示す。

Hushka ら（2001）は、Study A 及び Study B の結果から、F2 児動物の生存率に関する NOAEL を 0.06%（50 mg/kg 体重/日）としている。両試験データを用いたベンチマークドーズ法による解析から、NOAEL の理論値を 108 mg/kg 体重/日と算出した。

EU-RAR（2003）では、F1 親動物の雄の肝臓及び腎臓の変化に基づき、親動物の一般毒性に関する NOAEL を 0.06%（33~76 mg/kg 体重/日）としている。F2 児動物における生後 1 及び 4 日目の生存率の低下に基づき、児動物に関する NOAEL を 0.06%（33 mg/kg 体重/日）としている。発達指標については、どの用量でも影響がなかったとしている。

1 NTP-CERHR(2003)では、肝臓重量の増加に基づき、母動物に関する LOAEL
2 を 0.2% (127~377 mg/kg 体重/日)、NOAEL を 0.06% (38~114 mg/kg 体重
3 /日)としている。F2 児動物の出生後の生存率の低下及び体重増加量の減少に基
4 づき、発生毒性に関する LOAEL を 0.2% (127~377 mg/kg 体重/日)、NOAEL
5 を 0.06% (38~114 mg/kg 体重/日)としている。

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
34
35
36

1
2

表Ⅲ-14 二世世代繁殖毒性試験 Study B (SD ラット、混餌)
(Hushka et al. 2001) **小野専門委員修正**

	飼料中濃度	親：F0、児：F1		親：F1、児：F2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	0.4%	【肝臓】 ↑肝臓絶対重量* ★↑肝臓相対重量* 【腎臓】 ↑腎臓絶対重量* ★↑腎臓相対重量	【肝臓】 ↑肝臓絶対重量* ★↑肝臓相対重量* 【腎臓】 ★↑腎臓相対重量*	【肝臓】 ↑肝臓絶対重量* ★↑肝臓相対重量* 【腎臓】 ★↑腎盂拡張の発生頻度	最高用量のみので見られた所見はなし 事務局修正
	0.2% 以上	0.2%投与群のみで見られた所見なし 0.06%投与群のみで見られた所見なし 0.02%投与群のみで見られた所見なし <u>0.2%以下の投与群では所見なし</u>	0.2%投与群のみで見られた所見なし 0.06%投与群のみで見られた所見なし 0.02%投与群のみで見られた所見なし <u>0.2%以下の投与群では所見なし</u>	【腎臓】 ↑腎臓絶対重量* ★↑腎臓相対重量*	★・喰殺 (PND 1 及び 2) 【肝臓】 ↑肝臓絶対重量* ★↑肝臓相対重量*
	0.06% 以上			0.06%投与群のみで見られた所見なし	0.06%投与群のみで見られた所見なし
	0.02% 以上			0.02%投与群のみで見られた所見なし <u>0.06%以下の投与群では所見なし</u>	0.02%投与群のみで見られた所見なし <u>0.06%以下の投与群では所見なし</u>
児動物	0.4%	0.4%投与群のみで見られた所見なし 0.2%投与群のみで見られた所見なし	0.4%投与群のみで見られた所見なし 0.2%投与群のみで見られた所見なし	★↓体重 (PND 14、背景データの範囲内) *	0.4%投与群最高用量のみので見られた所見はなし
	0.2% 以上	0.06%投与群のみで見られた所見なし 0.02%投与群のみで見られた所見なし	0.06%投与群のみで見られた所見なし 0.02%投与群のみで見られた所見なし	★↓体重 (0.2%投与群：PND 35、0.4%投与群：PND 28 及び 35) *	★↓体重 (0.2%投与群：PND 14、0.4%投与群：PND 14 及び 21、背景データの範囲内) *
	0.06% 以上	<u>全ての投与群で所見なし</u>	<u>全ての投与群で所見なし</u>	↓生存率 (PND 1 及び 4) *	0.06%投与群のみで見られた所見なし
	0.02% 以上			0.02%投与群のみで見られた所見なし <u>0.06%以下の投与群では所見なし</u>	0.02%投与群のみで見られた所見なし <u>0.06%以下の投与群では所見なし</u>

- 3 *：有意な変化(Hushka ら(2001)の報告で統計学的有意差があるもの又は EU-RAR (2003)
4 で significant 等と記載された所見)
5 ★ EU-RAR (2003) のみに記載されている所見

1 ④ 発生毒性試験（ラット、妊娠 6～15 日、強制経口）

2 Waterman ら（1999）は、SD ラット（妊娠雌、各群 25 匹）を用いて、DIDP
3 （0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、コーン油に溶解、CAS 68515-49-1）
4 の強制経口投与による発生毒性試験を行った。当該試験は GLP 基準及び EPA
5 等の試験ガイドラインに準拠して実施された。

6 妊娠 6 日目から 15 日目までの妊娠動物に DIDP の投与を行い、21 日目で親
7 動物の剖検を行った。親動物について、子宮と卵巣を摘出し、子宮重量、黄体数、
8 着床部位、胚吸収部位及び胎児の生死数を測定した。事務局削除胎児について、
9 重量測定、性別及び形態異常の観察が行われた。各腹の約半数について内臓異常
10 について観察した。また、残りの半数については骨格奇形及び変異について観察
11 した。

12 当該試験の結果を表Ⅲ-15 に示す。

13
14 著者らは、1,000 mg/kg 体重/日で認められた母動物の僅かな体重増加量の減
15 少及び摂餌量の減少に基づき、母動物に関する NOAEL を 500 mg/kg 体重/日
16 と設定している。また、1,000 mg/kg 体重/日で認められた胎児の骨格変異の発
17 生頻度の有意な増加に基づき、発生に関する NOAEL を 500 mg/kg 体重/日と
18 設定している。

19 EU-RAR（2003）では、1,000 mg/kg 体重/日で認められた体重増加量の減少
20 及び摂餌量の減少に基づき、母動物に関する NOAEL を 500 mg/kg 体重/日と
21 設定している。但し、投与終了後、体重が回復し一過性であったことから、保守
22 的な NOAEL と考えている。1,000 mg/kg 体重/日で認められた胎児における腹
23 単位²での骨格変異の有意な増加に基づき、発生に関する NOAEL を 500 mg/kg
24 体重/日と設定している。

25 NTP-CERHR（2003）では、体重増加量の減少及び摂餌量の減少に基づき、
26 母動物に関する LOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日、NOAEL を 500 mg/kg 体重/
27 日としている。同腹胎児の頸肋及び第 14 過剰腰肋の発生頻度の有意な増加に基
28 づき、発生毒性に関する LOAEL を 500 mg/kg 体重/日、NOAEL を 100 mg/kg
29 体重/日としている。

30
31
32
33
34

² EU-RAR（2003）では、発生毒性試験について過剰な有意差を避けるため、腹単位での
解析を適当としている。

1
2

表Ⅲ-15 発生毒性試験 (SD ラット、妊娠 6~15 日、強制経口)
(Waterman et al. 1999)

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物 (各群 25 匹)	胎児
1,000	↓体重増加量 (GD 6~9、9~12、6~15) * ↑体重増加量 (GD 15~18) * ↓摂餌量 (GD 6~9、9~12、6~15) * ↑摂餌量 (GD 18~21) *	↑変異をもった胎児数* ↑骨格変異のあった割合 (腹単位) * ↑痕跡状過剰腰肋 (腹単位) * ¹⁾ ↑第 7 頸椎上の過剰肋骨 (腹単位) *
500 以上	500 mg/kg 体重/日投与群のみで見られた所見なし 100 mg/kg 体重/日投与群のみで見られた所見なし <u>500 mg/kg 体重/日以下の投与群</u>	↑骨格変異のあった割合 (胎児数) * ↑痕跡状過剰腰肋 (胎児数) * ↑第 7 頸椎上の過剰肋骨 (胎児数) *
100 以上	<u>では所見なし</u> 小野専門委員修正	100 mg/kg 体重/日投与群ではのみで見られた 事務局修正 所見なし

3
4
5
6
7
8

* : 統計学的有意差あり

1) 痕跡状過剰腰肋は 13 胸肋骨の長さの 1/2 未満のものと定義した。骨格変異の中で最も多かった。

⑤ 発生毒性試験（ラット、妊娠 6～15 日、強制経口）

Hellwig ら（1997）は、Wistar ラット（妊娠雌、各群 7～10 匹）を用いて、DIDP（0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、オリーブ油に溶解、CAS 26761-40-0）の強制経口投与による発生毒性試験を行った。当該試験は OECD の GLP 基準及び OECD 等の試験ガイドラインに準拠して実施された。

妊娠 6 日目から 15 日目までの妊娠動物に DIDP の投与を行い、20 日目で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、内臓及び骨格検査を行った。

当該試験の結果を表Ⅲ-16 に示す。

著者らは、40 及び 200 mg/kg 体重/日では、DIDP 投与による影響は認められなかったとしている。

EU-RAR（2003）では、1,000 mg/kg 体重/日投与群における肝臓重量の増加に基づき、母動物に関する NOAEL を 200 mg/kg 体重/日としている。1,000 mg/kg 体重/日投与群における骨格変異（痕跡状過剰頸肋及び第 14 過剰腰肋）の発生頻度の増加及び軟部組織の変異（水尿管）が観察されたことに基づき、胎児に関する NOAEL を 200 mg/kg 体重/日としている。

NTP-CERHR（2003）では、肝臓の相対重量の有意な増加、臍出血（3 例）及び摂餌量の有意な減少に基づき、母動物に関する LOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日、NOAEL を 200 mg/kg 体重/日としている。変異の発生頻度の有意な増加に基づき、発生毒性に関する LOAEL を 200 mg/kg 体重/日、NOAEL を 40 mg/kg 体重/日としている。

表Ⅲ-16 発生毒性試験（Wistar ラット、妊娠 6～15 日、強制経口）

（Hellwig et al. 1997） 小野専門委員修正

投与群 (mg/kg 体重/日)	母動物（各群 7～10 匹）	胎児
1,000	↓ 摂餌量（妊娠 8～10 日）* ・ 臍出血（妊娠 14 及び 15 日） ・ 被毛の尿汚れ（妊娠 12～15 日） 【肝臓】 ↑ 肝臓絶対及び相対重量*	↑ 痕跡状過剰頸肋（15 匹/6 腹、 対照群 1 匹/1 腹） ↑ 第 14 過剰腰肋（21 匹/8 腹、 対照群 1 匹/1 腹）
200 以上	200 mg/kg 体重/日投与群以下の投与群では所見なしのみで見られた所見なし	↑ 変異を持った胎児数（腹当たり）*
40 以上	40 mg/kg 体重/日投与群のみで見られた所見なし	40 mg/kg 体重/日投与群のみでは見られた所見なし

*：統計学的有意差あり

1 <参考>

2 ⑥ ハーシュバーガー試験（ラット、強制経口）

3 Lee ら（2007）は、SD ラット（去勢雄、各群 6 匹）を用いたハーシュバーガー
4 試験（DIDP：0、20、100、500 mg/kg 体重/日、コーン油に溶解、CAS 番号
5 記載なし、テストステロンプロピオネート併用投与）を実施し、500 mg/kg 体
6 重/日投与群で腹側前立腺及び精嚢重量の有意な減少が認められたことから、
7 DIDP が抗アンドロゲン活性を有していると報告している。

8 CPSC（2014）では、500 mg/kg 体重/日投与群における腹側前立腺及び精嚢
9 重量の有意な減少に基づき、NOAEL を 100 mg/kg 体重/日とし、DIDP は抗ア
10 ンドロゲン活性があると示唆されたとしている。

11
12 <参考>

13 ⑦ エストロゲン様作用の検討

14 a. *in vivo*における検討

15 子宮肥大試験及び膺上皮角化試験（Zacharewski ら（1998））の結果、DIDP
16 を 2,000 mg/kg 体重/日まで投与しても、再現性のある用量依存的なエストロゲ
17 ン様作用は認められなかった。

18
19 b. *in vitro*における検討

20 MCF-7、HeLa 細胞及び酵母を用いたレポーター遺伝子アッセイ
21 （Zacharewski ら（1998）、Harris ら（1997））、ラット子宮エストロゲン受容
22 体結合能試験（Zacharewski ら（1998））、MCF-7 及び ZR-75 を用いたエスト
23 ロゲン感受性細胞増殖試験（Harris ら（1997））並びにエストロゲン受容体導入
24 酵母の増殖試験の結果、DIDP にはエストロゲン様作用は認められなかった。

1 (5) 遺伝毒性

2 ① *in vitro* 試験

3 DIDP の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果を表Ⅲ-17 に示す。

5 表Ⅲ-17 DIDP 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>S.typhimurium</i> (TA 98、TA 100、TA 1535、TA 1537)	100~10,000 μg/plate (CAS 26761-40-0)	陰性	陰性	Zeiger ら (1985)
前進突然 変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA 100)	CAS 記載なし	陰性	陰性	Seed(1982)
突然変異 試験	S9-: <i>E.coli</i> (野生型、 <i>uvrA</i> -) S9+: <i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100)	10、100 mg/plate CAS 記載なし	陰性	陰性	Kurata(1975) (Omori 1976 より 引用)
DNA 修復試験	<i>B.subtilis</i> (<i>recA</i> -) <i>E.coli</i> (<i>uvrA</i> -、 <i>PolA</i> -、 <i>recA</i> -)	10、100 mg/plate CAS 記載なし	陰性	デー タ なし	Kurata(1975) (Omori 1976 より 引用)
哺乳類細胞					
突然変異 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK+/-)	S9-:2~10 μL/mL S9+:0.25~2 μL/mL CAS 記載なし ※ GLP 準拠	陰性	陰性	Hazleton Biotechnologies Company (1986) (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-:2.0~10.0 μL/mL S9+:0.25~2.00 μL/mL (CAS 68515-49- 1)	陰性	陰性	Barber ら (2000)

6

② *in vivo* 試験

DIDP の *in vivo* 遺伝毒性試験の結果を表Ⅲ-18 に示す。

表Ⅲ-18 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	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重をマウス (各群 10 匹) に強制経口投与し、24、48、 72 時間後に骨髄を採取 CAS 記載なし ※ GLP 準拠	陰性	Hazleton Washington (1994) (EU-RAR 2003 より 引用)

5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27

1 (6) 実験動物等における影響のまとめ

2 得られた各種動物試験の結果から、DIDP の急性毒性は弱く、亜急性毒性試験
3 及び慢性毒性／発がん性試験における主な標的臓器は肝臓であった。次世代の
4 発生及び発達への影響としては、主に体重低値、生存率の低下、過剰腰肋等の骨
5 格の変異であった。また、繁殖能への影響は認められなかった。

6 本専門調査会としては、亜急性毒性、慢性毒性／発がん性及び生殖・発生毒性
7 のそれぞれに関する知見のうち、多くの試験に共通して認められた毒性影響（肝
8 臓絶対及び相対重量の増加、肝臓の病理変化、児動物の生存率の低下等）が示さ
9 れているものの中から、特に TDI 設定に当たり重要な試験として、最も低い用
10 量で影響が認められた試験を選定した。それらの試験について NOAEL の設定
11 根拠とした毒性所見を表Ⅲ-19 に示す。

12
13 表Ⅲ-19 TDI 設定に当たり重要な試験結果及びその評価 事務局修正

試験の種類	動物種 投与期間 DIDP 投与量 投与経路	LOAEL (mg/kg 体重/ 日)	NOAEL (mg/kg 体重/ 日)	NOAEL の設定根拠 とした毒性所見	文献名
亜急性毒性	イヌ 13 週間 0、15、75、300 mg/kg 体重/日 混餌投与	75 (0.3%)	15 (0.05%)	・軽度から中程度の肝細胞の腫脹及び空胞化	EU-RAR (2003) (Hazleton Laboratories (1968b))
慢性毒性 / 発がん性	ラット 2 年間 雄：0、21.86、 110.25、479.20 mg/kg 体重/日 雌：0、22.92、 128.18、619.59 mg/kg 体重/日 混餌投与	雄：479.20 雌：619.59 (8,000ppm)	雄：110.25 雌：128.18 (2,000ppm)	<u>雌雄</u> ↓生存率* ↓体重* ↑腎臓相対重量* ↑肝臓相対重量* ↑肝臓の壊死* <u>雄</u> ↑腎臓の硬質沈着* ↑間質性腎炎* ↑肝臓のオーバル細胞過形成* ↑肝肥大* ↑肝臓の紫斑*	Cho ら (2008、 2010)

試験の種類	動物種 投与期間 DIDP 投与量 投与経路	LOAEL (mg/kg 体重/ 日)	NOAEL (mg/kg 体重/ 日)	NOAEL の設定根拠 とした毒性所見	文献名
生殖・発生毒性	ラット 二世世代繁殖毒性試験 雄 交配前 DIDP 投与量は表Ⅲ-13を参照 混餌投与	【親動物】 雄 144 ~ 254 <u>199</u> 事務局 修正 雌 134 ~ 352 <u>201</u> 事務局 修正 (0.2%) 小野 専門委員追記 (F1)	雄 33 ~ 76 <u>55</u> 事務局 修正 雌 38 ~ 114 <u>60</u> 事務局 修正 (0.06%) 小野 専門委員追記 (F1)	雄 ↑ F1 親動物の腎臓絶対 及び相対重量* 雌 ↑ F1 親動物の肝臓絶対 及び相対重量*	Hushka ら (2001)
		【親動物の小 野専門委員削除繁殖能】 設定できない (F0、F1)	雄 233 ~ 516 雌 254 ~ 747 F0 雄 <u>343</u> 雌 <u>360</u> F1 雄 <u>376</u> 雌 <u>403</u> 事務局修正 (0.4%) 小野 専門委員追記 -(F0、F1)-	最高用量 (0.4%) において、 毒性所見なし	
		【児動物】 134 ~ 352 <u>201</u> 事務局修正 正 (0.2%) 小野 専門委員追記 (F1 雌)	38 ~ 114 <u>60</u> 事務局修正 (0.06%) 小野 専門委員追記 (F1 雌)	↓ F2 児動物の体重* ↓ F2 児動物の生存率 (PND1 及び 4) *	

1 * : 有意な変化

1 ビーグル犬を用いた 13 週間混餌投与試験 (Hazleton Laboratories (1968b))
2 において、EU-RAR (2003) によると、肝臓絶対重量は、15、75 及び 300 mg/kg
3 体重/日の投与群で、それぞれ雄で 248、274 及び 317 g (対照群 253g) であり、
4 雌で 212、220 及び 287 g (対照群 190g) であった。本専門調査会としては、
5 肝臓絶対重量の増加については、300 mg/kg 体重/日投与群のみを毒性所見と判
6 断した。従って、75 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で認められた軽度から中程度の
7 肝細胞の腫脹及び空胞化に基づき、当該試験の NOAEL を 15 mg/kg 体重/日と
8 判断した。

9 Fischer 344 ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験 (Cho ら
10 (2008、2010)) において、雌雄のラットに MNCL が認められたが、MNCL
11 は Fischer 344 ラットに系統特異的な影響であり、ヒトのリスク評価には重要
12 ではないと判断した。◎雄の ~~rasH2~~ マウスを用いた ~~26 週間発がん性試験~~
13 ~~(Cho ら (2011))~~ において、~~1,500 mg/kg~~ 体重/日投与群で、肝細胞腺種の有
14 意な増加が認められたが、本専門調査会としては、PPAR α (ペルオキシソー
15 ム増殖剤活性化受容体 α) を介した影響と考えられることから、げっ歯類に特
16 異的な影響であり、ヒトのリスク評価には重要ではないと判断した。従って、
17 得られた知見を見る限りにおいて、~~DIDP~~ はヒトにとって発がん性が懸念され
18 る証拠はないと判断した。小野専門委員コメントを踏まえ事務局削除

19 Fischer 344 ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験 (Cho ら
20 (2008、2010)) において、雄の全ての投与群で、肝臓の小肉芽腫及び海綿状
21 変性の有意な増加が認められたが、本専門調査会としては、いずれの所見も対
22 照群の発生頻度が低く、さらに、投与群の発生頻度は自然発生の範囲内と考
23 え、ヒトのリスク評価には重要ではないと判断した。従って、最高用量で認め
24 られた肝臓の相対重量増加、壊死等に基づき、当該試験の NOAEL を雄
25 110.25 mg/kg 体重/日、雌 128.18 mg/kg 体重/日と判断した。

26 SD ラットを用いた二世世代繁殖毒性試験 (Hushka ら (2001)) において、親
27 動物の繁殖能への影響は認められなかった。児動物については、~~201134~352~~
28 ~~事務局修正~~ mg/kg 体重/日投与群で F2 児動物の体重低値並びに PND1 及び 4
29 における生存率の低下が認められ、NOAEL を ~~6038~114~~ ~~事務局修正~~ mg/kg
30 体重/日と判断した。発生への影響については、Wistar ラットを用いた発生毒性
31 試験 (Hellwig ら (1997)) から、腹当たりの変異を持った胎児数の有意な増加
32 に基づき、NOAEL 40 mg/kg 体重/日 (NTP-CERHR (2003)) が得られている。

33 SD ラットを用いて交叉哺育をした試験 (Hushka ら (2001)) において、DIDP
34 又は DIDP 代謝物が乳汁に移行し、児動物の体重低値等が生じた可能性が示唆
35 されたと考えた。

36 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、DNA

1 修復試験) 及び *in vivo* 試験 (小核試験) で陰性であった。本専門調査会とし
2 ては、DIDP は生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

3

【小野専門委員コメント】

(◎について、) この試験は (3) ②で参考扱いとなっていますが、結論で引用するのであれば参考としない方がよい。

→ 【事務局より】

当該試験は参考とし、結論を修正しました。

4

【事務局より】

生殖・発生毒性試験における LOAEL 及び NOAEL 値について、範囲での表記から、下記のとおり平均 (雌では加重平均) を用いた値に修正いたしましたが、よろしいでしょうか。

〈算出方法〉

① 雄

表Ⅲ-13 に示されている各投与群における交配前 10 週間の DIDP 摂取量の最大値と最小値を用い、それらの平均値を算出した。

(例) 0.06%投与群における F1 親動物の雄の DIDP 摂取量は下記のとおり算出した。

$$(33+76)/2=55 \text{ (54.5)}$$

② 雌

表Ⅲ-13 に示されている各投与群における期間 (交配前、妊娠期間、授乳期間) ごとの DIDP 摂取量の最大値と最小値を用い、それぞれの期間における平均値を算出した。次に、妊娠期間を 22 日、授乳期間を 22 日と仮定し、Hushka ら (2001) に交配前は 10 週間投与したことが記載されていることから、全投与期間の DIDP 摂取量の加重平均 ((各期間の DIDP 摂取量の平均値×当該期間の日数) の和/投与日数) を算出した。

(例) 0.06%投与群における F1 親動物の雌の DIDP 摂取量は下記のとおり算出した。

$$(59 \times 70 + 41 \times 22 + 83 \times 22) / 114 = 60 \text{ (60.1)}$$

5

1 <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>

2 1. EU-RAR (2003) から引用した文献

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

BASF AG (1969a) Bericht über den 28-Tage-Ratten –Fütterungsversuch mit PALATINOL Z.

BASF AG (1969b) Bericht über den 90-Tage-Ratten-Fütterungsversuch mit PALATINOL Z.

BIBRA (1986) A 21 Day Feeding Study of Di-isodecyl Phthalate to Rats: Effects on the Liver and Liver Lipids. British Industrial Biological Research Association (BIBRA), Project No 3.0495.5, Report No 0495/5/85 submitted to the Chemical Manufacturers Association (CMA).

BIBRA (1990) An Investigation of the Effect of Di-isodecyl Phthalate (DIDP) on Rat Hepatic Peroxisomes. Report No 841/1/90 to CEFIC.

Hazleton Biotechnologies Company (1986) Mutagenicity of 1 L in a Mouse Lymphoma Mutation Assay. ProjectN° 20989 submitted to CMA.

Hazleton Laboratories (1968a) Three-Month Dietary Administration – Albino Rats DIDP – FDA Grade (Plasticiser) submitted to Dewey and Almy Chemical Division, WR Grace and Company.

Hazleton Laboratories (1968b) 13-Week Dietary Administration - Dogs Plasticiser (DIDP) submitted to WR Grace and Company.

Lin LI (1986) The Effect of 9 Different Plasticizers on Rat Hepatic Peroxisome Proliferation (21-day feeding studies). Unpublished Report of the Travenol Laboratories, Round lake.

3 2. 原著論文

Barber ED, Cifone M, Rundell J, Przygoda R, Astill BD, Moran E, Mulholland A, Robinson E, Schneider B. Results of the L5178Y mouse lymphoma assay and the Balb/3t3 cell in vitro transformation assay for eight phthalate esters. *J Appl Toxicol.* 2000;20(1):69-80.

Cho WS, Han BS, Ahn B, Nam KT, Choi M, Oh SY, Kim SH, Jeong J, Jang DD. Peroxisome proliferator di-isodecyl phthalate has no carcinogenic potential in Fischer 344 rats. *Toxicol Lett.* 2008;178(2):110-6.

Cho WS, Han BS, Ahn B, Nam KT, Choi M, Oh SY, Kim SH, Jeong J, Jang DD. Corrigendum to “Peroxisome proliferator di-isodecyl phthalate has no carcinogenic potential in Fischer

- 344 rats" [Toxicol Lett. 178 (2008) 110–116]. Toxicol Lett. 2010;197(2):156.
- Cho WS, Jeong J, Choi M, Park SN, Han BS, Son WC. 26-Week carcinogenicity study of diisodecyl phthalate by dietary administration to CB6F1-rasH2 transgenic mice. Arch Toxicol. 2011;85(1):59-66.
- Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, Booth GM, Hazelden KP, MacKenzie KM, Piccirillo VJ, Smith KN. Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. Teratog Carcinog Mutagen. 1987;7(1):29-48.
- Hellwig J, Freudenberger H, Jackh R. Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. Food Chem Toxicol. 1997;35(5):501-12.
- Hushka LJ, Waterman SJ, Keller LH, Trimmer GW, Freeman JJ, Ambroso JL, Nicolich M, McKee RH. Two-generation reproduction studies in rats fed diisodecyl phthalate. Reprod Toxicol. 2001;15(2):153-69.
- Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Lee BM. Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment. J Toxicol Environ Health A. 2009;72(21-22):1446-54.
- Kwack SJ, Han EY, Park JS, Bae JY, Ahn IY, Lim SK, Kim DH, Jang DE, Choi L, Lim HJ, Kim TH, Patra N, Park KL, Kim HS, Lee BM. Comparison of the short term toxicity of phthalate diesters and monoesters in Sprague-Dawley male rats. Toxicol Res. 2010;26(1):75-82.
- Lake BG, Cook WM, Worrell NR, Cunninghame ME, Evans JG, Price RJ, Young PJ, Carpanini FMB. Dose-response relationships for induction of hepatic peroxisome proliferation and testicular atrophy by phthalate esters in the rat. Hum Exp Toxicol. 1991;10:67-8.
- Omori Y. Recent progress in safety evaluation studies on plasticizers and plastics and their controlled use in Japan. Environ Health Perspect. 1976;17:203-9.
- Seed JL. Mutagenic activity of phthalate esters in bacterial liquid suspension assays. Environ Health Perspect. 1982;45:111-4.
- Waterman SJ, Ambroso JL, Keller LH, Trimmer GW, Nikiforov AI, Harris SB. Developmental toxicity of diisodecyl and diisononyl phthalates in rats. Reprod Toxicol. 1999;13(2):131-6.
- Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W. Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)phthalate and related chemicals in Salmonella. Environ Mutagen. 1985;7(2):213-32