

DIDP 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)
(4) ①	ラット SD 雌雄 各群 10 匹 (一世代繁殖 毒性試験)	交配前 10 週間から PND21 ま で (二世世代試 験の用量設 定試験とし て実施)	混餌	DIDP (CAS 68515-49-1) 雄の交配前：0、132～264、262～521、 414～776、542～1,014 雌の交配前：0、165～257、335～484、 521～709、688～908 雌の妊娠期間：0、165～191、314～ 358、500～552、631～702 雌の授乳期間：0、176～479、354～ 897、580～1,334、697～1,571 (飼料中 0、0.25、0.50、0.75、1.0%)	繁殖能：約 1,000 (1.0%) [原著] 親動物：約 262 (0.5%) [EU-RAR 2003] 児動物：約 165 (0.25%) [EU-RAR 2003]	繁殖能：NOAEL が最高用量 のため設定されていない [原著] 親動物：0.75%* 体重低値に基づく [EU-RAR 2003] 児動物：0.5%* 体重低値に基づく [EU-RAR 2003]	Hushka et al. 2001
(4) ②	ラット SD 雌雄 各群 30 匹	交配前 10 週間から PND21 ま で	混餌	DIDP (CAS 68515-49-1)	繁殖能：約 600 (0.8%) [原著]	繁殖能：NOAEL が最高用量 のため設定されていない [原著]	Hushka et al. 2001 (study A)

番号	動物種、 系統 性別、 動物数等	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)
	(二世世代繁殖 毒性試験)	study B に てさらに低 用量を検討		<p>[F0] 雄の交配前：0、103～198、211～405、 427～787 雌の交配前：0、127～203、253～416、 508～775 雌の妊娠期間：0、131～149、262～ 287、524～551 雌の授乳期間：0、172～361、359～ 734、641～1,582</p> <p>[F1] 雄の交配前：0、117～216、229～437、 494～929 雌の交配前：0、135～218、273～433、 566～927 雌の妊娠期間：0、135～152、262～ 297、574～611 雌の授乳期間：0、162～379、334～ 761、637～1,424</p> <p>(飼料中 0、0.2、0.4、0.8%)</p>	<p><u>親動物の一般毒性：LOAEL が最低用量のため設定され ていない</u> [EU-RAR 2003]</p> <p><u>親動物の生殖毒性：0.8%</u> [EU-RAR 2003]</p> <p><u>児動物の生存：LOAEL が 最低用量のため設定されて いない</u> [EU-RAR 2003]</p> <p><u>発生：253～761 (0.4%)</u> [EU-RAR 2003]</p> <p><u>母動物：LOAEL が最低用 量のため設定されていない</u> [NTP-CERHR 2003]</p> <p><u>発生：LOAEL が最低用量 のため設定されていない</u> [NTP-CERHR 2003]</p>	<p><u>親動物の一般毒性：103～361 (0.2%)</u> 肝臓所見に基づく [EU-RAR 2003]</p> <p><u>親動物の生殖毒性：NOAEL が最高用量のため設定されて いない</u> [EU-RAR 2003]</p> <p><u>児動物の生存：0.2%</u> F2 児動物の生後 1 及び 4 日 目の生存率の低下に基づく [EU-RAR 2003]</p> <p><u>発生：0.8%</u> F1 及び F2 児動物の体重低値 に基づく [EU-RAR 2003]</p> <p><u>母動物：131-379 (0.2%)</u> 肝細胞肥大に基づく [NTP-CERHR 2003]</p> <p><u>発生：131-379 (0.2%)</u> F2 児動物の生存率の低下に基 づく [NTP-CERHR 2003]</p>	

番号	動物種、系統、性別、動物数等	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)
(4) ③	ラット SD 雌雄 各群 30 匹 (二世世代繁殖 毒性試験)	交配前 10 週間から PND21 ま で	混餌	<p>DIDP (CAS 68515-49-1)</p> <p>[F0] 雄の交配前：0、12～23、33～68、114 ～225、233～453 雌の交配前：0、14～20、40～58、139 ～191、274～380 雌の妊娠期間：0、13～15、39～43、 127～147、254～295 雌の授乳期間：0、19～37、57～112、 178～377、356～744</p> <p>[F1] 雄の交配前：0、11～26、33～76、144 ～254、235～516 雌の交配前：0、14～25、41～77、137 ～266、271～524 雌の妊娠期間：0、13～15、38～44、 134～150、256～284 雌の授乳期間：0、19～40、52～114、 166～352、356～747</p> <p>(飼料中 0、0.02、0.06、0.2、0.4%)</p>	<p><u>発生：約 50 (0.06%)</u> (PND 1～4 の母動物への 投与量) [原著]</p> <p><u>発生：108</u> F2 児動物の生存率低下に基 づく (study A 及び B の児動物 の PND 0～4 の生存率デー タを併せてベンチマークド ーズ法の modified probit モ デルにて算出) [原著]</p> <p><u>親動物の一般毒性：33～76</u> (0.06%) [EU-RAR 2003]</p> <p><u>児動物の毒性：33</u> (0.06%) [EU-RAR 2003]</p>	<p><u>発生：約 165 (0.2%)</u> F2 児動物の生存率低下に基 づく (PND 1～4 の母動物への 投与量) [原著]</p> <p><u>親動物の一般毒性：0.2%*</u> F1 雄の肝臓及び腎臓の変化に 基づく [EU-RAR 2003]</p> <p><u>児動物の毒性：0.2%*</u> F2 児動物の PND 1 及び 4 の 生存率低下に基づく [EU-RAR 2003]</p>	Hushka et al. 2001 (study B)

番号	動物種、 系統 性別、 動物数等	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)
					<p>母動物：38-114 (妊娠及び授乳期の母動物への投与量；0.06%) [NTP-CERHR 2003]</p> <p>発生：38-114 (妊娠及び授乳期の母動物への投与量；0.06%) [NTP-CERHR 2003]</p>	<p>母動物：127-377 (妊娠及び授乳期の母動物への投与量；0.2%) 肝臓の重量の増加に基づく [NTP-CERHR 2003]</p> <p>発生：127-377 (妊娠及び授乳期の母動物への投与量；0.2%) 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づく [NTP-CERHR 2003]</p>	
(4) ④	ラット SD 妊娠雌 各群 25 匹	10 日間 GD6-15	強制 経口	DIDP (CAS 68515-49-1) 0、100、500、1,000 (コーン油に溶解)	<p>母動物：500 [原著] [EU-RAR 2003] [NTP-CERHR 2003]</p> <p>発生 (胎児)：500 [原著] [EU-RAR 2003]</p> <p>発生 (胎児)：100 [NTP-CERHR 2003]</p>	<p>母動物：1,000 僅かな体重増加量の減少及び摂餌量の減少に基づく [原著] [EU-RAR 2003] [NTP-CERHR 2003]</p> <p>発生 (胎児)：1,000 骨格変異の発生頻度の有意な増加に基づく [原著] [EU-RAR 2003]</p> <p>発生 (胎児)：500</p>	Waterman et al. 1999

番号	動物種、 系統 性別、 動物数等	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)
						頸肋及び第 14 過剰腰肋の発生頻度（腹当たりの胎児の割合）の有意な増加に基づく [NTP-CERHR 2003]	
(4) ⑤	ラット Wistar 妊娠雌 各群 7~10 匹	10 日間 GD6-15	強制 経口	DIDP (CAS 26761-40-0) 0、40、200、1,000 (オリーブ油に溶解)	母動物：200 [EU-RAR 2003] 母動物：200 [NTP-CERHR 2003] 発生（胎児）：200 [EU-RAR 2003] 発生（胎児）：40 [NTP-CERHR 2003]	母動物：1,000 肝臓重量の増加に基づく [EU-RAR 2003] 母動物：1,000 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く [NTP-CERHR 2003] 発生（胎児）：1,000 骨格変異（痕跡状過剰頸肋及び第 14 過剰腰肋）及び軟部組織の変異（水尿管）の発生頻度の増加に基づく [EU-RAR 2003] 発生（胎児）：200 変異の発生頻度の有意な増加に基づく [NTP-CERHR 2003]	Hellwig et al. 1997

番号	動物種 系統 性別 動物数等	投与 期間	投与方法	被験物質の種類、用量 (mg/kg 体重/日)	試験結果	文献 (斜体は引用文献の 記載箇所を示す)
(4) ⑥	ハーシュバーガー試験 (抗アンドロゲン活性の検討) ラット CD (SD) 去勢雄 各群 6 匹	10 日 間	強制経口 (テストステ ロンの皮下投 与と併せて)	DIDP (CAS 番号記載なし) 0、20、100、500 (コーン油に溶解)	<u>500</u> 肝臓重量の増加並びに腹側前立腺及び精嚢重量の有意な減少 <u>100 以上</u> 血清中黄体形成ホルモン濃度の有意な増加 <u>20 以上</u> 血清中テストステロン濃度の有意な減少 5 種類のアンドロゲン依存性標的臓器の中で、2 種類 (腹側前立腺及び精嚢) 臓器で有意な重量減少が認められ、抗アンドロゲン活性が陽性と判断された。 [原著] 500 mg/kg 体重/日で腹側前立腺及び精嚢重量の有意な減少があり、DIDP は抗アンドロゲン活性があると示唆された。 <u>NOAEL : 100</u> [CPSC 2014]	Lee and Koo 2007
(4) ⑦a	子宮肥大試験及び膣上皮角化試験 (エストロゲン様作用の検討) ラット SD 卵巣摘出雌 各群 10 匹	4 日間	強制経口	DIDP (CAS 番号記載なし) 0、20、200、2,000 (ごま油に溶解)	2,000 mg/kg 体重/日までの投与量では、再現性のある用量依存的なエストロゲン様作用は認められなかった。 [原著]	Zacharewski et al. 1998

番号	動物種 系統 性別 動物数等	投与 期間	投与方法	被験物質の種類、用量 (mg/kg 体重/日)	試験結果	文献 (斜体は引用文献の 記載箇所を示す)
(4) ⑦b	in vitro 試験 (エストロゲン様作用の検討) a.ラット子宮エストロゲン受容 体結合能 b.レポーター遺伝子アッセイ (MCF-7、HeLa 細胞) c.エストロゲン受容体導入酵母 の増殖	a. 30 分 b. 24 時間 c. 1~5 日		DIDP a. 1~1,000 μ M b. 0.1~10 μ M c. 10 μ M	いずれの試験でもエストロゲン様作用は認められな かった。 [原著]	Zacharewski et al. 1998
(4) ⑦b	in vitro 試験 (エストロゲン様作用の検討) a.レポーター遺伝子アッセイ (酵母) b.エストロゲン感受性細胞増殖 (MCF-7、ZR-75)	a. 4~6 日 b. 0~ 12 日		DIDP a. $5 \times 10^{-7} \sim 10^{-3}$ M b. $10^{-7} \sim 10^{-5}$ M	a. $5 \times 10^{-7} \sim 10^{-3}$ M までの濃度でエストロゲン様作用 なし b. $10^{-7} \sim 10^{-5}$ M までの濃度でエストロゲン様作用な し [原著]	Harris et al. 1997
1	マウス CD-1 妊娠雌 各群 50 匹	8 日間 GD6~ 13	強制経口	DIDP (CAS 26761-40-0) 0、9,650 (対照群はコーン油)	DIDP の 9,650 mg/kg 体重/日の投与群と対照群で、 Viable litter、母動物体重変化 (GD 6~PND 3)、腹 当たりの出生児数、PND 3 までの児動物生存率、出 産時の平均体重及び PND 3 までの児動物の体重増加 量に有意差は認められなかった。 [原著]	Hardin et al. 1987

* : 追記