

成分名	フタル酸ジエチル
英 名	Diethyl Phthalate
CAS No.	84-66-2
収載公定書	薬添規 外原規 EP NF
A TOXNET DATABASE への リンク	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/84-66-2

投与経路	用途
経口投与	可塑剤、コーティング剤

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀^{1) 15) 27)}

動物種	経路	LD ₅₀
マウス	経口	6172mg/kg
ラット	経口	8600mg/kg
モルモット	経口	8600mg/kg
ウサギ	経口	1000mg/kg

2 反復投与毒性

2-1 マウス

- ① 雌雄の B6C3F1 マウス(6 週齢)に、フタル酸ジエチル(DEP)の 0、12.5、25、50、100 μ L/day/匹(0、468、935、1,870、3,740 mg/kg/day 相当)を 4 週間経皮投与した実験で、雌の 25、100 μ L/day 群に肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられている。²⁸⁾ (U.S.NTP, 1993)
- ② また、雌雄の B6C3F1 マウス(6 週齢)に DEP 0、7.5、15、30 μ L/day/匹(0、193、386、772 mg/kg/day 相当)を 103 週間経皮投与した実験で、雌の 15 μ L/day 以上の群に腎臓重量の増加がみられている。²⁸⁾ (U.S.NTP, 1993)

2-2 ラット

- ① ラット(系統、週齢、性別記載なし)にフタル酸ジエチル(DEP) 40 mg を 2、3 日間隔をあけながら 20 mg を 2 回、10 mg を 4 回、又は 5 mg を 8 回、静脈内投与した実験では、いずれの群でも肝臓において肉眼及び病理組織学的な異常はみられていない。¹⁸⁾ (Neergaard et al, 1975)
- ② 雌雄の SD ラット(週齢記載なし)に DEP 0、0.2、1.0、5.0% (雄: 0、150、770、3,160mg/ kg/day 相当、雌: 0、150、750、3,710 mg/kg/day 相当)を 16 週間混餌投与した実験で、雌の 0.2%群で肝臓、胃、小腸、盲腸の相対重量の増加、雌の 1%群に体重増加抑制と摂餌量の減少(第 1 日目のみ)、肝臓及び小腸の相対重量の増加がみられている。また、雄の 5%群に甲状腺、副腎、下垂体、心臓相対重量の増加、雌雄の 1%群に胃の相対重量の増加、雌雄の 5%群に体重増加抑、脳、肝臓、胃、腎臓、小腸、盲腸相対重量の増加がみられている。⁵⁾ (Brown et al., 1978)
- ③ 雄の F344 ラット(週齢記載なし)に DEP の 0又は 2% (0又は 2,000 mg/kg/day 相当)を 3 週間

混餌投与した実験で、投与群で肝臓重量の増加、血清中トリグリセリド量の減少、肝臓中カタラーゼ活性とカルニチンアセチルトランスフェラーゼ活性の増加、ミトコンドリアに対するペルオキシソームの割合の上昇がみられている。¹⁵⁾¹⁶⁾ (Moody & Reddy, 1978, 1982)

④ 雌雄の F344 ラット(6 週齢)に、DEP 0、37.5、75、150、300 $\mu\text{L/day/匹}$ (0、214、429、858、1,715 mg/kg/day 相当)を 4 週間経皮投与した実験で、雌の 150 $\mu\text{L/day}$ 以上の群及び雄の 300 $\mu\text{L/day}$ 群に肝臓重量の増加、雌の 150 $\mu\text{L/day}$ 群及び雄の 150 $\mu\text{L/day}$ 以上の群に腎臓重量の増加がみられている。²⁸⁾ (U.S.NTP, 1993)

⑤ また、雌雄の F344 ラット(6 週齢)に、DEP 0、100、300 $\mu\text{L/day/匹}$ (0、285、855 mg/kg/day 相当)を 104 週間経皮投与した実験で、雄の 100 $\mu\text{L/day}$ 以上の群に死亡率の増加、雌の 300 $\mu\text{L/day}$ 群にヘマトクリット値、ヘモグロビン量及び赤血球数の増加、雄の 300 $\mu\text{L/day}$ 群に平均体重の僅かな減少がみられている。また雌雄の投与群に脂肪肝の減少が用量相関的にみられている。²⁸⁾ (U.S.NTP, 1993)

⑥ 雌雄のラット(系統、週齢記載なし)に DEP 0、0.5、2.5、5.0%を 2 年間混餌投与した実験でも 5%群で体重増加抑制がみられている。⁹⁾ (German Chemical Society, 1994)

⑦ 雌雄の SD ラット(8 週齢)に DEP 0、40、200、1,000 mg/kg/day を 4 週間強制経口投与した試験(改良 28 日間反復投与毒性試験)で、1,000 mg/kg/day 群の雄で体重増加抑制排尿回数の増加、血清クレアチニン濃度の減少、血清中エストラジオールの減少、雌で副腎の相対重量増加がみられている。NOEL(無影響量)は 200 mg/kg/day と推定されている。³¹⁾ (CERI, 2003)

2-3 ネコ

ネコ(系統、週齢、性別記載なし)を DEP 356 ppm(3,289 mg/kg/day 相当)に 1 日 6 時間、7 日間吸入暴露した実験で、行動低下、嘔吐、中枢神経系の抑制、渇き、食欲減退がみられている。

⁴⁾ (BIBRA, 1994)

3 遺伝毒性

① ネズミチフス菌(TA100、TA1535)を用いた復帰変異試験で代謝活性化酵素を含まない系で弱い陽性の報告がある(Agarwal et al.²⁾, 1985; Kozumbo et al.¹³⁾, 1982; Rubin et al.²²⁾, 1979)が、高純度の DEP(99.7%)では陰性の結果が得られている。¹⁰⁾ (German Chemical Society 1998)

② 染色体異常試験では陰性と報告されている。¹²⁾ (Ishidate & Odashima, 1977)、²¹⁾ (Omori, 1976)、²⁶⁾ (Tsuchiya & Hattori, 1976) DEP の *in vivo* 試験の報告はない。

4 癌原性

4-1 マウス

雌雄の B6C3F1 マウス(6 週齢)にフタル酸ジエチル(DEP)の 0、7.5、15、30 $\mu\text{L/day}$ (0、193、386、772 mg/kg/day 相当)を 103 週間経皮投与した実験で、雌では、7.5、15 $\mu\text{L/day}$ 群で肝細胞腺腫及び肝細胞腺腫・肝細胞癌合計の発生頻度が増加しているが、用量相関性がない(対照群、7.5、15、30 $\mu\text{L/day}$ 群で各々 7/50、16/50、19/50、12/50)。一方、雄では、15 $\mu\text{L/day}$ 群で好塩基性型変異肝細胞巣が増加しているが、用量相関性がない。また、最高用量の 30 $\mu\text{L/day}$ 群で肝細胞腺腫・肝細胞癌合計の発生頻度の増加に用量相関がみられているが、対照

群の値が低すぎるので、この結果の有意性について疑問がある(対照群、7.5、15、30 μ L/day 群で、各々9/50、14/50、14/50、18/50)。²⁸⁾ (U.S.NTP, 1993)

4-2 ラット

雌雄のF344 ラット(6 週齢)にDEP 0、100、300 μ L/day (0、285、855 mg/kg/day相当)を104 週経皮投与した実験で、100、300 μ L/day の雌では乳腺繊維腫発生頻度の低下に用量相関がみられ、100 μ L/day の雌及び300 μ L/day の雌雄では皮膚の投与部位に棘細胞性病変(acanthosis)の発生がみられている。²⁸⁾ (U.S.NTP, 1993)

ヒトでの発がん性に関する報告はない。

5 生殖発生毒性

5-1 マウス

①雌のICRマウスにフタル酸ジエチル(DEP)の 0、500、1,650、5,600 mg/kg/dayを妊娠0日から17 日まで経皮投与した催奇形性実験では、親動物への影響として500 mg/kg/day以上の群で胸腺及び脾臓重量の減少、5,600 mg/kg/day群で下垂体重量の減少、副腎及び脾臓重量の増加がみられている。また胎仔への影響として5,600 mg/kg/day群で胎仔体重の減少、頸肋、腰肋の発生率の上昇がみられている。²⁵⁾ (Tanaka et al., 1987)

② 雌雄のICR マウス(7 週齢)(投与群20 匹/性/群、対照群40 匹/性)に交配前7 日間から交配期間を通して最終分娩腹仔の分娩までDEP 0、0.25、1.25、2.5 % (0、370、1,942、3,74mg/kg/day 相当)を混餌投与した連続交配による生殖試験(F_0 世代)で、DEP 投与群で親動物に死亡がみられている(1.25%群で雄1 例死亡、2.5%群で雄2 例及び雌1例死亡)が、いずれの群でも受胎率は100 %であり、分娩回数、出生時体重、性比にも影響はみられていない。¹⁴⁾ (Lamb et al., 1987)

③ 上述の連続交配実験における対照群及び2.5% 群の最終分娩腹仔(哺育期間の投与は中断)(F_1 世代)を生後74($\pm$ 10)日目から群内(20 匹/群/性)で交配させた生殖試験で、受胎率に差はないが、2.5% 群で出生時生存仔(F_2 世代)数の減少がみられている。なお、2.5% 群の F_1 世代への影響として雌雄で剖検時体重の低値、雄で前立腺重量の増加、精子濃度の低下、雌で肝重量の増加、下垂体重量の減少がみられている。¹⁴⁾ (Lamb et al., 1987)。

5-2 ラット

① 雌のSDラットにフタル酸ジエチル(DEP) 0、570、1,130、1,890 mg/kgを妊娠5、10及び15日に腹腔内に3回投与した実験では、すべての投与群で受胎能に差はないが、570 mg /kg以上の群で胎仔体重の減少がみられ、骨格変異、骨化遅延の発生率が増加している。²³⁾ (Singh et al., 1972)

② 雌のSDラットにDEP 0、0.25、2.5、5 % (0、198、1,909、3,215 mg/kg/day相当)を妊娠6日から15 日まで混餌投与した催奇形性実験で、いずれの群でも子宮重量、母動物あたりの黄体数、着床数、胚仔死亡数と生存胎仔数、胎仔体重、性比に影響がみられないのに対し、胎仔への影響として5%投与群で過剰肋骨の発生率の上昇(対照群8.8%に対し、21 %)がみられている。⁶⁾ (Field et al., 1993)

③ 雌雄のSD ラットにDEP 0、600、3,000、15,000 ppm (雄;0、43、210、1,083 mg/kg/day、雌;0、54、261、1,336 mg/kg/day 相当)を混餌投与した2 世代生殖毒性試験で、親動物への影響として3,000 ppm 以上の雄で血清テストステロン値の減少、15,000 ppm の雌雄で肝臓重量の増加、雄で肝ミクロソーム中CYP4A1、CYP3A2 含量の増加がみられたが、生殖能に対する影響はみられていない。仔動物への影響として、3,000 ppm で離乳時に雌の副腎及び子宮重量の減少が認められるが、その後の成長や生殖能に影響はみられていない。また、15,000 ppm で哺育期間中の仔動物の体重増加抑制、離乳時に雄または雌の肝臓重量の増加、胸腺、脾臓、副腎、前立腺及び子宮重量の減少が認められている。³²⁾ (経済産業省, 2003)

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

7-1 性腺及び性ホルモンに対する作用

① 雄のSD ラット(5 週齢)にフタル酸ジエチル(DEP)の 0又は1,600 mg/kg/day を4 日間強制経口投与した実験で、精巣毒性を誘発するミクロソーム膜とプロゲステロンとの結合に対する影響やプロゲステロン-テストステロン代謝に関与する酵素(17- α -ヒドロキシラーゼ、17-20-リアーゼ、17- β -ジヒドロゲナーゼ)の活性に対する影響はみられていない。^{7) 8)} (Foster et al., 1980, 1983)

② 一方、雄のWistar ラット(5 週齢)にDEPの 0又は2%(0又は2,000 mg/kg/day 相当)を7 日間混餌投与した実験で、投与群に血清及び精巣中のテストステロン量の減少がみられているが、精巣重量及び血清中ジヒドロテストステロン量に影響はみられていない。^{19) 20)} (Oishi & Hiraga, 1980a, 1980b)

③ Wistar ラットの雄(4 週齢)にDEP の0又は1,596 mg/kg/day を10 日間強制経口投与した実験では、精巣萎縮及び副生殖器官重量に対する影響はみられていない。¹¹⁾ (Gray & Butterworth, 1980)

④ エストロゲン作用あるいは抗エストロゲン作用を検出するスクリーニング手法である子宮増殖アッセイ(OECD ガイドライン案に準拠)において、エストロゲン作用を検出するため、雌の卵巣摘出SD ラット(8 週齢)にDEPの 0、200、600、2,000 mg/匹を7日間皮下投与した実験で、いずれの群でも子宮重量に影響は認められていない。さらにエストロゲン作用を検討するため、雌の卵巣摘出SD ラット(8 週齢)にDEP 0、200、600、2,000 mg/匹を7 日間皮下投与し、同時に17 α -エチニルエストラジオール0.5g/kg/day を7 日間皮下投与した実験で、いずれの群でも子宮重量に影響は認められていない。³⁰⁾ (CERI, 2001)

⑤ アンドロゲン作用あるいは抗アンドロゲン作用を検出するスクリーニング手法であるハーシュバーガーアッセイ(OECD ガイドライン案に準拠)において、アンドロゲン作用を検出するため、雄の去勢SD ラット(8 週齢)にDEP 0、200、600、2,000mg/kg/day を10 日間強制経口投与した実験で、いずれの群でも副生殖器官の重量に影響は認められていない。さらに抗アンドロゲン作用を検出するため、雄の去勢SD ラット(8 週齢)にDEP 0、200、600、2,000 mg/kg/day を10 日間

強制経口投与し、同時にプロピオン酸テストステロン0.4 mg/kg/day を10 日間皮下投与した実験で、いずれの群でも副生殖器官の重量に影響は認められていない。³⁰⁾ (CERI, 2001)

⑥ 雌雄のSD ラット(8 週齢)にDEP 0、40、200、1,000 mg/kg/day を4 週間強制経口投与した試験(改良28 日間反復投与毒性試験)で、1,000 mg/kg/day 群の雄で血清中エストラジオールの減少、雌で副腎の相対重量増加がみられているが、精巣毒性は認められなかった。また、内分泌系への影響を捉えるために追加したLH、Testosterone、FSH、甲状腺ホルモン濃度、性周期検査および精子検査のほか下垂体、甲状腺の病理学的検査では異常はみられていない。³¹⁾ (CERI, 2003)

8 ヒトにおける知見

① フタル酸ジエチル(DEP)の製造に従事する作業者が油状のDEP に何度も手や体に付着しても、刺激がみられないが、アルコールとの複合曝露によって眼や口の粘膜で中程度の一時的な刺激がみられることが報告されている。²⁴⁾ (Smith, 1924)

② PVC 製チューブを使用した透析装置を使用した腎障害の血液透析患者(26 人)間で2 件の肝炎が発生し、その内、1 例は非特異的肝炎、他の1 例は薬物性肝炎と診断された。ポリ塩化ビニル製チューブを生理食塩水によって灌流したところ、灌流液1リットルあたり10-20 mg(UV 測定値)及び20-50 mg(IR 測定値)のDEP が検出され、DEPによる影響が疑われた。¹⁷⁾ (Neergaard et al., 1971)

③フタル酸ジオクチル含有ポリ塩化ビニル(PVC)ペレットを原料とする靴製造工場で、接触性皮膚炎に罹患している30 人に対して行ったパッチテストでは、1 人がDEP に陽性を示し(作業に従事していない対照群では陽性を示す者なし)、交差感作性(cross-sensitization)が示唆された。また皮膚炎症状のない作業従事者においても、30名中1 名でDEP に対する陽性を示している。²⁹⁾ (Vidovic & Kansky, 1985)

引用文献

- 1)ACGIH (1991) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Fifth Edition, Cincinnati, Ohio, 200.
- 2)Agarwal, D.K., Lawrence, W.H., Nunez, L.J., and Autian, J. (1985) Mutagenicity evaluation of phthalic acid esters and metabolites in Salmonella typhimurium cultures. J. Toxicol. Environ. Health, 16, 61-69.
- 3)Autian, J. (1973) Toxicology and health threat of phthalate esters: review of the literature. Environ. Health Perspect., 4, 3-26.
- 4)BIBRA (1994) Toxicity Profile in diethyl phthalate.
- 5)Brown, D., Butterworth, K.R., Gaunt, I.F., Graso, P., and Gangollo, S.D. (1978) Short-term oral toxicology study of diethyl phthalate in the rat. Food Cosmet. Toxicol. 16, 415-422.
- 6)Field, E.A., Price, C.J., and Sleet, R.B. (1993) Development toxicity evaluation of diethyl and dimethyl phthalate in rats. Teratology, 48, 33-44.

- 7) Foster, P.M.D., Thomas, L.V., Cook, M.W., and Gangolli, S.D. (1980) Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 54, 392-398.
- 8) Foster, P.M.D., Thomas, L.V., Cook, M.W., and Walters, D.G. (1983) Effect of di-n-pentyl phthalate treatment on testicular steroidogenic enzymes and cytochrome P-450 in the rat. *Toxicol. Lett.*, 15, 265-271.
- 9) German Chemical Society (1994) Diethyl phthalate. BUA Report 104.
- 10) German Chemical Society (1998) BUA Report 193.
- 11) Gray, T.J.B. and Butterworth, K.R. (1980) Testicular atrophy produced by phthalate esters. *Arch. Toxicol. Suppl.* 4, 452-455.
- 12) Ishidate, M., Jr. and Odashima, S. (1977) Chromosome tests with 134 compounds on Chinese hamster cells *in vitro* - a screening for chemical carcinogens. *Mutat. Res.*, 48, 337-353
- 13) Kozumbo, W.J., Kroll, R., and Rubin, R.J. (1982) Assessment of the mutagenicity of phthalate esters. *Environ. Health Perspect.*, 45, 103-109.
- 14) Lamb, J.C., Chapin, R.E., Teague, J., Lawton, A.D., and Reel, J.R. (1987) Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 88, 255-269.
- 15) Moody, D.E. and Reddy, J.K. (1978) Hepatic peroxisome (microbody) proliferation in rats fed plasticizers and related compounds. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 45, 497-504.
- 16) Moody, D.E. and Reddy, J.K. (1982) Serum triglyceride and cholesterol contents in male rats receiving diets containing plasticizers and analogues of the ester 2-ethylhexanol. *Toxicol. Lett.*, 10, 379-383.
- 17) Neergaard, J., Nielsen, B., Faurby, V., Christensen, D.H., and Nielsen, O.F. (1971) Plasticizers in P.V.C. and the occurrence of hepatitis in a haemodialysis unit. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 5, 141-145.
- 18) Neergaard, J., Nielsen, B., Faurby, V., Christensen, D.H., and Nielsen, O.F. (1975) On the exudation of plasticizers from PVC haemodialysis tubings. *Nephron*, 14, 263-274.
- 19) Oishi, S. and Hriaga, K. (1980a) Testicular atrophy induced by phthalic acid esters. *Jpn. J. Pharmacol. Suppl.*, 30, 239.
- 20) Oishi, S. and Hiraga, K. (1980b) Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: effect on testosterone and zinc concentrations. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 53, 35-41.
- 21) Omori, Y. (1976) Recent progress in safety evaluation studies on plasticizers and plastic and their controlled use in Japan. *Environ. Health Perspect.*, 17, 203-209.
- 22) Rubin, R.J., Kozumbo, W., and Keoll, R. (1979) Ames mutagenic assay of a series of phthalic acid esters: positive response of the dimethyl and diethyl esters in TA100. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 48, A133.
- 23) Singh, A.R., Lawrence, W.H., and Autian, J. (1972) Teratogenicity of phthalate Esters in Rats. *J. Pharm. Sci.*, 61, 51-55.

- 24) Smith, O. M. (1924) Toxic properties of diethylphthalate. J. Am. Pharm. Assoc., 13, 812.
- 25) Tanaka, C., Siratori, K., Ikegami, K., and Wakisaka, Y. (1987) A teratological evaluation following dermal application of diethyl phthalate to pregnant mice. Oyo Yakuri, 33, 387-392.
- 26) Tsuchiya, K. and Hattori, K. (1976) Chromosomal study on human leucocytes cultures treated with phthalate acid ester. Rep. Hokkaido Inst. Public Health, 26, 114.
- 27) U.S. National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 28) U.S.NTP (1995) NTP Technical Report. Toxicology and carcinogenesis studies of diethylphthalate in F344/N rats and B6C3F1 mice (dermal studies) with dermal initiation/promotion study of diethylphthalate and dimethylphthalate in male Swiss(CD-1) mice. NTR TR 429. US Department of Health and Human Services, 1993.
- 29) Vidovic, R. and Kansky, A. (1985) Contact dermatitis in workers processing polyvinyl chloride plastics. Dermatosen, 33, 104-105.
- 30) CERI(化学物質評価研究機構)(2001b)平成 11 年度新エネルギー・産業技術総合開発機構委託業務化学物質の内分泌攪乱効果に関する評価及び試験法の開発報告書.
- 31) CERI(化学物質評価研究機構)(2003)平成 14 年度経済産業省環境対応技術開発等委託調査研究、環境ホルモン効果に関する評価・試験法開発報告書.
- 32) 経済産業省(2003)「二世代繁殖毒性試験報告書」.