

[20] リン酸トリ-*n*-ブチル

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：リン酸トリ-*n*-ブチル

(別の呼称：トリブチルホスフェート、TBP)

CAS 番号：126-73-8

化審法官報告示整理番号：2-2021

化管法政令番号：1-354

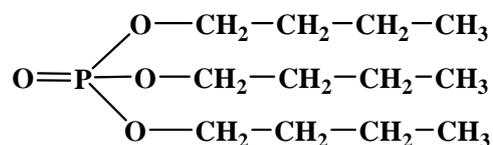
RTECS 番号：TC7700000

分子式：C₁₂H₂₇O₄P

分子量：266.31

換算係数：1 ppm = 10.89 mg/m³(気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は無色無臭の安定な液体である¹⁾。

融点	< -80°C ²⁾
沸点	289°C(分解) ²⁾ 、177~178°C(27 mmHg) ²⁾
密度	0.9727 g/cm ³ (25°C) ³⁾
蒸気圧	1.13 × 10 ⁻³ mmHg (=0.151 Pa) (25°C) ⁴⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	4.00 ⁵⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	280 mg/L(25°C) ⁵⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
好氣的分解
分解率：BOD 0、※(41)%、TOC 3%、GC 10% (試験期間：2週間、被験物質濃度：30 mg/L、活性汚泥濃度：100 mg/L) ⁶⁾
(備考：※参考値)
化学分解性
<u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u>
反応速度定数：79 × 10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec)(AOPWIN ⁷⁾ により計算)
半減期：0.81~8.1 時間 (OH ラジカル濃度を 3 × 10 ⁶ ~3 × 10 ⁵ 分子/cm ³ ⁸⁾ と仮定し計算)
加水分解性

検出不可能な程度しか進行しない (pH 2~12、24 時間、測定値)⁹⁾。

生物濃縮性 (濃縮性がない又は低いと判断される物質¹⁰⁾)

生物濃縮係数 (BCF) :

(5.5) ~ 10 (試験生物: コイ、試験期間: 6 週間、被験物質設定濃度: 60 µg/L)⁶⁾

(7.1) ~ (20) (試験生物: コイ、試験期間: 6 週間、被験物質設定濃度: 6 µg/L)⁶⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc) : 1900 (PCKOCWIN¹¹⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化学物質排出把握管理促進法 (化管法) の製造・輸入量区分は 100t である。

② 用途

本物質の主な用途、排出源は触媒、安定剤 (樹脂・繊維)、可塑剤、その他 (潤滑油添加剤、レザー用消泡剤) とされている¹²⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は化学物質審査規制法第二種監視化学物質 (通し番号: 394) 及び化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質 (政令番号: 354) として指定されているほか、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質及び水環境保全に向けた取組のための要調査項目として選定されている。

2. 暴露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの暴露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

リン酸トリ-n-ブチルは化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成15年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種²⁾、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体³⁾から集計した排出量等を表2.1に示す。なお、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成 15 年度）

	届出				移動量 (kg/年)				届出外 (国による推計)				総排出量 (kg/年)		
	排出量 (kg/年)				下水道	廃棄物移動	排出量 (kg/年)				届出排出量	届出外排出量	合計		
	大気	公共用水域	土壌	埋立			対象業種	非対象業種	家庭	移動体					
全排出・移動量	1	1,081	0	0	7	64,474	1,215	—	—	—	1,082	1,215	2,297		

業種別届出量 (割合)

業種	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	移動量	届出排出量
化学工業	1 (100%)	0	0	0	7	101	101 (0.2%)
自然科学研究所	0	41 (3.8%)	0	0	0	3	3 (0.004%)
機械修理業	0	0	0	0	0	20,950	20,950 (32.5%)
非鉄金属製造業	0	0	0	0	0	43,000	43,000 (66.7%)
パルプ・紙・紙加工品製造業	0	360 (33.3%)	0	0	0	0	360 (33.3%)
繊維工業	0	680 (62.9%)	0	0	0	420	1,100 (62.9%)

総排出量の構成比(%)	
届出	47%
届出外	53%

本物質の平成15年度における環境中への総排出量は2.3tとなり、そのうち届出排出量は1.1tで全体の47%であった。届出排出量のうち0.001tが大気へ、1.1tが公共用水域へ排出されるとしており、水域への排出量が多い。この他に下水道への移動量が0.007t、廃棄物への移動量が65tであった。届出排出量の主な排出源は、大気への排出が多い業種は化学工業（100%）であり、公共用水域への排出が多い業種は繊維工業（63%）、パルプ・紙・紙加工品製造業（33%）であった。

表2.1に示したようにPRTRデータでは、届出排出量は媒体別に報告されているが、届出外排出量の推定は媒体別には行われていない。届出外排出量の媒体別配分を平成15年度PRTR届出外排出量の推計方法等の詳細⁴⁾を基に行い、届出排出量と媒体別に合計したものを表2.2に示す。

環境中への推定排出量は、水域が2.3t（全体の99%超）、大気が0.002tであった。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	2
水域	2,295
土壌	0

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合を、表 2.1 に示した環境中への排出量と下水道への移動量を基に、USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル⁵⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成 15 年度に環境中への推定排出量が最大であった大阪府（大気への排出量 0.0001t、公共用水域への排出量 0.40t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

本物質の環境中への排出量は水域が大部分を占めていたが、環境中の媒体別分配割合は水域が 53.9%、底質が 45.5%と予測された。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

媒 体	分配割合 (%)
大 気	0.0
水 域	53.9
土 壌	0.6
底 質	45.5

(注) 環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4 に示す。

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年	文献
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$ 0.00049	0.00099	<0.0002	0.0038	0.0002	13/15	全国	1998～1999	6
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$ 0.0024	0.0147	0.0005 0.00078	0.1306 0.396	0.0005	10/10 88/88	大阪府 東京都	2001 2000～2001	7 8 ¹⁾
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$ <0.0008	<0.0008	<0.0008	<0.0008	0.0008	0/50	全国	2005	9
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$								
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$ <0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	0.01 0.01	0.01 0.01	1/10 1/15	全国 全国	2002 2001	10 11
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$								
公共用水域・淡水	$\mu\text{g}/\text{L}$ <0.01 0.011	0.01 0.022	<0.01 <0.01	0.09 0.24	0.01 0.01	8/30 26/65	全国 全国	2002～2003 2001	10 11
公共用水域・海水	$\mu\text{g}/\text{L}$ <0.01 <0.01	0.01 0.011	<0.01 <0.01	0.03 0.03	0.01 0.01	5/10 4/11	全国 全国	2002 2001	10 11
底質(公共用水域・淡水)	$\mu\text{g}/\text{g}$ <0.007	<0.007	<0.007	0.014	0.007	1/14	全国	2002～2003	10
底質(公共用水域・海水)	$\mu\text{g}/\text{g}$ <0.007	<0.007	<0.007	<0.007	0.007	0/10	全国	2002	10

注：1) 住宅（原著のデータを転記）

(4) 人に対する暴露量の推定（一日暴露量の予測最大量）

一般環境大気、地下水及び食物の実測値を用いて、人に対する暴露の推定を行った（表 2.5）。化学物質の人による一日暴露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15m³、2L 及び 2,000g と仮定し、体重を 50kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日暴露量

	媒体	濃度	一日暴露量
平均	大気 一般環境大気	0.00049 µg/m ³ 程度（1998～1999）	0.00015 µg/kg/day 程度
	室内空気	限られた地域で 0.0024 µg/m ³ 程度の報告がある（2001）	限られた地域で 0.00072 µg/kg/day 程度の報告がある
	水質	データは得られなかった	データは得られなかった
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	0.01 µg/L 未満程度（2002）	0.0004 µg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.011 µg/L 程度（2001）	0.00044 µg/kg/day 程度
最大値	食物	0.0008 µg/g 未満程度（2005）	0.03 µg/kg/day 未満程度
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
	大気 一般環境大気	0.0038 µg/m ³ 程度（1998～1999）	0.0011 µg/kg/day 程度
	室内空気	限られた地域で 0.396 µg/m ³ 程度の報告がある（2000～2001）	限られた地域で 0.119 µg/kg/day 程度の報告がある
	水質	データは得られなかった	データは得られなかった
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
地下水	0.01 µg/L 程度（2002）	0.0004 µg/kg/day 程度	
公共用水域・淡水	0.24 µg/L 程度（2001）	0.0096 µg/kg/day 程度	
	食物	0.0008 µg/g 未満程度（2005）	0.03 µg/kg/day 未満程度
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

人の一日暴露量の集計結果を表 2.6 に示す。

吸入暴露の予測最大暴露濃度は、一般環境大気から 0.0038 µg/m³ 程度となった。また、室内空気については限られた地域（東京都）のデータから予測最大値は 0.396 µg/m³ 程度の報告があった。

経口暴露による一日暴露量の予測最大量は、地下水と食物からの暴露量から算定すると 0.0004 µg/kg/day 以上 0.03 µg/kg/day 未満であった。

表 2.6 人の一日暴露量

媒体		平均暴露量 (μg/kg/day)	予測最大暴露量 (μg/kg/day)
大気	一般環境大気	0.00015	0.0011
	室内空気	0.00072	0.119
水質	飲料水		
	地下水	<u>0.0004</u>	0.0004
	公共用水域・淡水	(0.00044)	(0.0096)
食物		<u>0.03</u>	<u>0.03</u>
土壌			
経口暴露量合計		<u>0.0304</u>	0.0004+ <u>0.03</u>
総暴露量		0.00015+ <u>0.0304</u>	0.0015+ <u>0.03</u>

注：1) アンダーラインを付した値は、暴露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

2) 総暴露量は、吸入暴露として一般環境大気を用いて算定したものである。

3) () 内の数字は、経口暴露量合計の算出に用いていない。

(5) 水生生物に対する暴露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する暴露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.24 μg/L 程度、同海水域では 0.03 μg/L 程度となった。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.011 μg/L 程度 (2001)	0.24 μg/L 程度 (2001)
海 水	0.01 μg/L 未満程度 (2002)	0.03 μg/L 程度 (2002)

注)：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

^{14}C でラベルした本物質 14 mg/kg をラットに単回強制投与した結果、1 日で放射活性の 50% が尿中に、10% が呼気中に、6% が糞中に排泄され、5 日間での総排泄量は 82% であった。また、同様に腹腔内投与したところ、1 日で放射活性の 70% が尿中に、7% が呼気中に、4% が糞中に排泄され、5 日間で 90% が体外に排泄された¹⁾。

本物質の経皮吸収はブタで示されており、皮膚の透過速度には毛包の有無による部位間の相違はほとんどなかったとされている²⁾。また、ヒトの皮膚を用いた *in vitro* 試験で本物質に高い透過性のあることが示されており、定常透過速度の最大値は平均で $0.18 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$ であったと報告されている³⁾。

ラットに 250 mg/kg を腹腔内投与した場合の主な尿中代謝物として、リン酸ジブチル、メルカプツール酸の *N*-アセチル-*S*-(3-オキシブチル)-*L*-システインや *N*-アセチル-*S*-(3-ヒドロキシブチル)-*L*-システインが得られており、この他にも量的には少ないが、未変化体を含めて 10 種類を超える含リン代謝物やメルカプツール酸が検出されている^{1,4)}。ラットの肝ミクロソームを用いた試験では、NADPH の存在下で本物質は速やかに代謝されてリン酸ジブチル (3-ヒドロキシブチル) となり、その後、リン酸ブチルビス (3-ヒドロキシブチル) 及びリン酸ジブチルへと代謝されることが示されており⁵⁾、ラットへの腹腔内投与では肝臓及び腎臓で用量に依存したグルタチオン濃度の減少がみられ、250 mg/kg の投与で 2 時間後にグルタチオン濃度は肝臓で 55%、腎臓で 75% まで減少した⁴⁾。なお、ラット及びマウスの実験でブチル-*n*-システインへの代謝が報告されているが⁶⁾、これは誤りであることが示されている⁴⁾。

本物質の代謝はチトクローム P-450 によるブチル基の酸化で始まり、本物質のブチル基の ω 及び $\omega-1$ 位に生じた水酸基がさらに酸化されてカルボン酸及びケトンとなって尿中に排泄されるか、酸化されたアルキル基がグルタチオンと抱合して本物質から除かれ、*N*-アセチルシステイン誘導体として尿中に排泄されると推定されている^{1,4)}。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性⁷⁾

表 3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	3,000 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	1,189 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	2,800 mg/m ³ (1hr)
マウス	吸入	LC ₅₀	1,300 mg/m ³
ネコ	吸入	LCLo	24,510 mg/m ³ (5hr)
ウサギ	経皮	LD ₅₀	> 3,100 mg/kg

注：() 内の時間は暴露時間を示す。

本物質は眼、皮膚、気道を激しく刺激し、吸入すると咳、頭痛、吐気、咽頭痛、意識喪失を起こし、皮膚に付くと発赤、灼熱感、眼に入ると発赤、痛みを生じる⁸⁾。

② 中・長期毒性

- ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.28、0.42 mL/kg/day (0、270、400 mg/kg/day 相当) を 14 日間 (7 日/週) 強制経口投与した結果、400 mg/kg/day 群の雄の尾で坐骨神経の形態学的変化 (シュワン細胞の退縮) を伴った神経伝導速度の軽度だが有意な減少がみられたが、軸索変性は認めず、神経毒性 (運動失調、痙攣、正向反射消失など) の明白な徴候もなかった⁹⁾。また、同様にして 0、0.14、0.42 mL/kg/day (0、135、400 mg/kg/day 相当) を 14 日間強制経口投与した結果、400 mg/kg/day 群の雌雄で肝臓重量の増加、雌で脾臓重量の減少、ヘモグロビン濃度の減少に有意差を認めたが、主要臓器の組織に影響はみられなかった¹⁰⁾。これらの結果から、NOAEL は 270 mg/kg/day であった。
- イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0.0008、0.004、0.02、0.1、0.5% の濃度 (雄 0、1、3、14、68、360 mg/kg/day、雌 0、1、3、16、81、423 mg/kg/day) で餌に混ぜて 13 週間経口投与した結果、0.1% 以上の群の雄及び 0.5% 群の雌の膀胱で過形成発生率の増加、肝臓相対重量の増加、血清 GGT の増加、0.5% 群の雌雄で体重増加の抑制、GPT の増加、雄で活性化部分トロンボプラスチン時間の増加、雌で血清コレステロールの増加などに有意差を認めた¹¹⁾。この結果から、NOAEL は 14 mg/kg/day であった。
- ウ) Sprague-Dawley ラット雄 10~20 匹を 1 群とし、0、15、53、230 mg/kg/day を 10 週間混餌投与した結果、53 mg/kg/day 以上の群の膀胱で過形成発生率の増加、230 mg/kg/day 群で体重増加の抑制及び睪丸重量の増加に有意差を認め、53 mg/kg/day 以上の群の膀胱内腔でびらん、潰瘍、出血を伴った上皮細胞の限局性壊死、潰瘍に関連した急性炎症、粘膜下で乳頭状/結節性の過形成などの用量に依存した変化もみられた。尿検査では 230 mg/kg/day 群でのモル浸透圧及びクレアチニンの有意な減少がみられた以外には影響はなく、電子顕微鏡観察でも結晶尿や沈殿物、結石の増加はなく、尿の酸性化による影響を調べるために 230 mg/kg/day に 1.23% の NH₄Cl を添加した追加の群でも、毒性に変化はみられなかった。また、0、230 mg/kg/day 群の各 10 匹を用いて回復試験 (10 週間) を実施したところ、両群の膀胱上皮に有意な差はなく、体重も回復したが、230 mg/kg/day 群の膀胱重量は有意に増加したままで、潰瘍の癒痕組織を示すと思われる粘膜下の線維増生部位の増加もみられた^{12,13)}。この結果から、NOAEL は 15 mg/kg/day であった。
- エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.02、0.07、0.3% の濃度 (雄 0、8.9、33、143 mg/kg/day、雌 0、12、42、182 mg/kg/day) で餌に混ぜて 2 年間経口投与した結果、0.3% 群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、0.07% 群の雌でも軽度な体重増加の抑制がみられた。また、0.07% 以上の群の膀胱移行上皮で用量に依存した過形成の発生がみられ、0.07% 以上の群の雄及び 0.3% 群の雌で有意な発生率であった。なお、結石の発生率は雌雄ともに低く、ほとんどの過形成は結石を伴ったものではなく、生残率、血液及び尿の検査に異常はなかった。この結果から、NOEL は 0.02% (雄で 8.9 mg/kg/day、雌で 12 mg/kg/day) であった^{14,15)}。
- オ) CD-1 マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.015、0.1、0.35% の濃度 (雄 0、24、169、585 mg/kg/day、雌 0、29、206、711 mg/kg/day) で餌に混ぜて 18 ヶ月間経口投与した結果、0.35% 群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、0.1% 以上の群の雌雄で用量に依存した肝臓重量の有意な増加を認めた。しかし、ラットの膀胱でみられた過形成の増加はみられず、その

他の主要臓器の重量や組織、血液の検査でも有意な影響はなかった。この結果から、NOELは0.015%（雄で24 mg/kg/day、雌で29 mg/kg/day）であった^{16,17)}。

カ) ラット（系統等不明）に5.1、13.6 mg/m³、ウサギ（系統等不明）に4.8、13.6 mg/m³を4ヶ月間（5時間/日、5日/週）吸入させた結果、3ヶ月後に13.6 mg/m³群でコリンエステラーゼ活性の33%低下がみられ、肝臓の病変を示す生理学的/生化学的パラメータの変化があったが、暴露終了後にはコリンエステラーゼ活性は正常値に戻ったと報告されている¹⁸⁾。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各10匹を1群とし、0、0.14、0.42 mL/kg/day (0、135、400 mg/kg/day 相当) を14日間強制経口投与した結果、400 mg/kg/day 群の雄4匹中1匹で精細管の変性がみられた¹⁰⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄30匹を1群とし、交尾10週間前から0、0.02、0.07、0.3%の濃度（およそ0、15、53、225 mg/kg/day）で餌に混ぜて経口投与した二世世代試験の結果、親世代では0.3%群のF₀雌雄、0.07%以上の群のF₁雌及び0.3%群のF₁雄で体重増加の有意な抑制、0.07%以上の群のF₀及びF₁雌雄の膀胱で過形成、0.3%群のF₀及びF₁雌で肝臓小葉中心性の肥大、F₁雄で腎盂上皮の過形成の発生率に有意な増加を認めたが、雌雄の生殖器官、妊娠率や吸収胚、妊娠期間、出生仔数などのパラメータに影響はなかった。仔世代では、0.3%群のF₁及びF₂で体重増加の有意な抑制を認めた以外には、F₂の0.07%群で生後1、21日目に、0.02%群で14日目に一時的な体重の有意な減少を認めただけであった¹⁹⁾。この結果から、NOAELは53 mg/kg/dayであった。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌24匹を1群とし、0、188、375、750 mg/kg/day を妊娠6日目から15日目まで強制経口投与した結果、188 mg/kg/day 以上の群の母ラットで用量に依存した流涎、皮膚の汚れ、流涙などがみられ、体重増加の抑制及び肝臓相対重量の増加に有意差を認め、750 mg/kg/day 群で死亡率の有意な増加もみられたが、妊娠率や黄体数、吸収胚、胎仔の性比や生存能力などに影響はなかった。胎仔では188 mg/kg/day 以上の群で用量に依存した骨化遅延の有意な増加、750 mg/kg/day 群で有意な低体重を認めたが、内臓系及び骨格系の奇形発生率に影響はなく、188 mg/kg/day 群の骨化遅延も比較的軽度であった^{20,21)}。この結果から、LOAELは188 mg/kg/dayであった。

エ) Wistar ラット雌20匹を1群とし、0、62.5、125、250、500 mg/kg/day を妊娠7日目から17日目まで強制経口投与した結果、母ラットでは250 mg/kg/day 以上の群で体重増加の抑制、500 mg/kg/day 群で肝臓重量の増加、脾臓重量の減少に有意差を認めたが、妊娠率や黄体数、吸収胚、生存胎仔数などに影響はなかった。胎児では500 mg/kg/day 群で骨格変異（腰肋の発育不全）の発生率に有意な増加を認めた以外には、体重や奇形の発生率などに有意な影響はなかった²²⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 15 mg/m³に暴露された労働者が吐気と頭痛を訴えたという報告がある。また、*in vitro* 試験でヒト血清コリンエステラーゼ活性を軽度に阻害したと報告されている²³⁾。

イ) 有機リン化合物のリン酸トリクレシル (o-体) 中毒でみられるような遅発性神経毒性の症例報告はない²⁴⁾。

ウ) 十分なプロトコルに基づいた実験ではないが、その結果から、本物質はヒトで感作を誘発しないことが示唆される²⁴⁾。

エ) 本物質に暴露された労働者 12 人を対象にして、非特異エステラーゼ染色により末梢血単核白血球の計数を行った結果、同一工場内からの対照群 (102 人) 及び一般集団からの対照群 (180 人) と同程度のものであった²⁵⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	— 評価されていない。
EU	EU	— 評価されていない。
USA	EPA	— 評価されていない。
	ACGIH	— 評価されていない。
	NTP	— 評価されていない。
日本	日本産業衛生学会	— 評価されていない。
ドイツ	DFG (2002 年)	4 現行の許容濃度未満では発がん性が問題とされないと考えられる物質で、その発がんメカニズムが遺伝子傷害性によらないもの。

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、ネズミチフス菌^{26, 27, 28)}、酵母²⁶⁾ で遺伝子突然変異、チャイニーズハムスター卵巣細胞で遺伝子突然変異 (CHO-K1-BH4)²⁹⁾ 及び染色体異常 (CHO)³⁰⁾ を誘発せず、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)³¹⁾ 及びマウス胚³²⁾ で小核を誘発しなかった。

in vivo 試験系では、ラット骨髄細胞で染色体異常はみられなかった²⁹⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雌雄 50 匹を 1 群とし、0、0.02、0.07、0.3%の濃度 (雄 0、8.9、33、143 mg/kg/day、雌 0、12、42、182 mg/kg/day) で餌に混ぜて 2 年間経口投与した結果、0.07%以上の群の雌雄での膀胱の過形成の発生及び悪化、乳頭腫の発生が用量に依存してみられ、0.3%群の雌雄で乳頭腫、雄で膀胱移行上皮がんの発生率に有意な増加を認めた¹⁴⁾。この結果から、著者は遺伝子傷害性に関する報告の多くが陰性の結果であったことを踏まえ、0.07%が本物質の発がん性の閾値であるとしている。

CD-1 マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.015、0.1、0.35%の濃度 (雄 0、24、169、585

mg/kg/day、雌 0、29、206、711 mg/kg/day) で餌に混ぜて 18 ヶ月間経口投与した結果、雄の 0.015%以上の群で肝細胞腺腫の用量に依存した発生がみられ、0.35%群で有意であった。肝細胞腺腫は雌の 0.1%以上の群でもみられたが、有意な発生ではなかった。また、肝細胞がんが雄の 0.015%以上の群でみられたが、有意な発生ではなく、雌での発生はなかった。この他、ラットの膀胱でみられた乳頭腫及び移行上皮がんの有意な発生もなかった¹⁶⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口暴露については、中・長期毒性エ) のラットの試験から得られた NOEL 8.9 mg/kg/day (膀胱移行上皮の過形成) が信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

吸入暴露については、十分なデータが得られず、無毒性量等の設定はできなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口暴露による健康リスク (MOE の算定)

暴露経路・媒体		平均暴露量	予測最大暴露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水・食物	—	—	8.9 mg/kg/day	ラット	30,000～ 2,200,000
	地下水・食物	0.03 µg/kg/day 未満	0.0004 µg/kg/day 以上 0.03 µg/kg/day 未満			

経口暴露については、地下水・食物を摂取すると仮定した場合、平均暴露量は 0.03 µg/kg/day 未満、予測最大暴露量は 0.0004 µg/kg/day 以上 0.03 µg/kg/day 未満であった。無毒性量等 8.9 mg/kg/day と予測最大暴露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 30,000 超 2,200,000 以下となる。

従って、本物質の経口暴露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられた。

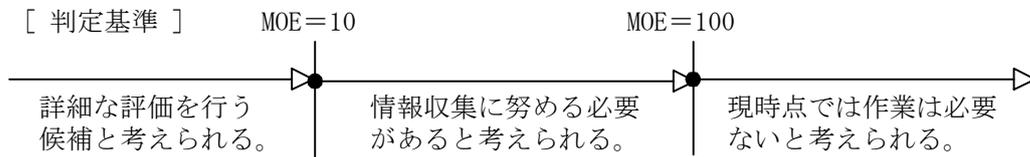
表 3.4 吸入暴露による健康リスク (MOE の算定)

暴露経路・媒体		平均暴露濃度	予測最大暴露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	0.00049 µg/m ³ 程度	0.0038 µg/m ³ 程度	—	—	—
	室内空気	(0.0024 µg/m ³ 程度)	(0.40 µg/m ³ 程度)			—

注：() 内の数値は、全国レベルのデータでないものを用いた場合を示す。

吸入暴露については、無毒性量等の設定ができず、健康リスクの判定はできなかった。なお、

環境中への推定排出量は水域が99%超(2.295 t)を占め、その後も大気中にはほとんど分配されないと予測されている。また参考として、吸収率100%と仮定して経口暴露の無毒性量等を吸入暴露の無毒性量等に換算すると 30 mg/m^3 となるが、これと予測最大暴露濃度から算出したMOEは一般環境大気で790,000、局所地域の室内空気では7,500となる。このため、本物質の健康リスクの評価に向けて吸入暴露の知見収集等を行う必要性は比較的低いと考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント /影響内容	暴露期間 [日]	信頼性			文献 No.
								a	b	c	
藻類			370	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO(AUG)	3	○			1)-2997
			920	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO	3	○			1)-2997
	○		1,100 ^{*1}	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(AUG)	3	○			1)-2997
		○	1,900 ^{*1}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(AUG)	3		○ ^{*3}		2)
	○		2,800	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	3	○			1)-2997
			3,200	<i>Scenedesmus quadricauda</i>	緑藻類	TT POP	7			○	1)-5303
		○	3,400	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3		○ ^{*3}		3) ^{*4}
	○		8,720	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(AUG)	3		○ ^{*3}		2)
	○		>20,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3		○ ^{*3}		3) ^{*4}
甲殻類		○	1,030	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21		○ ^{*3}		2)
		○	1,300	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	○			1)-847
	○		1,800	<i>Moina macrocopa</i>	タマミジンコ	LC ₅₀ MOR	3 時間			○	1)-12513
	○		2,100	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	3	○			1)-2195
	○		7,600	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2		○ ^{*3}		2)
	○		21,800	<i>Streptocephalus texanus</i>	ハウネンエビ科	LC ₅₀ MOR	1		○		1)-17289
	○		32,800	<i>Streptocephalus rubricaudatus</i>	ハウネンエビ科	LC ₅₀ MOR	1		○		1)-17289
	○		34,600	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	ハウネンエビ科	LC ₅₀ MOR	1		○		1)-17289
	○		35,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1			○	1)-847
○		54,600	<i>Artemia salina</i>	アルテミア属	LC ₅₀ MOR	1		○		1)-17289	
魚類	○		1,300	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	2			○	1)-12513
		○	8,300	<i>Oncorhynchus mykiss</i> (胚)	ニジマス	LETC MOR	ふ化後 48 日まで		○		1)-2195
	○		8,800 ^{*2}	<i>Carassius auratus</i>	フナ(キンギョ)	LC ₅₀ MOR	4		○		1)-10382
	○		9,600 ^{*2}	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4		○		1)-10382

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント /影響内容	暴露期間 [日]	信頼性			文献 No.
								a	b	c	
	○		11,400*2	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC ₅₀ MOR	6		○		1)-2195
		○	13,500	<i>Danio rerio</i> (胚)	ゼブラフィッシュ	LETC MOR	ふ化後 10日まで		○		1)-2195
	○		14,100	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4		○*4		2)
	○		18,500	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	2			○	1)-12497
その他	○		600	<i>Dugesia japonica</i>	ナミウズムシ	EC ₅₀ GRO	7			○	1)-12513
	○		1,000	<i>Dugesia japonica</i>	ナミウズムシ	LC ₅₀ MOR	7			○	1)-12513
			14,000	<i>Entosiphon sulcatum</i>	ユーグレナ目	TT POP	3			○	1)-5303
	○		20,000	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	EC ₅₀ GRO	1		○		1)-11258

毒性値 (太字) : PNEC 算出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線) : PNEC 算出の根拠として採用されたもの

信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク (a, b までを採用)

a : 毒性値は信頼できる、b : 毒性値はある程度信頼できる、c : 毒性値の信頼性は低いあるいは不明

エンドポイント

EC₁₀ (10% Effective Concentration) : 10% 影響濃度、EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、

LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、LETC (Lethal Threshold Concentration) : 致死閾値、

NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度、TT (Toxicity Threshold) : 増殖阻害閾値

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、

POP (Population Changes) : 個体群の変化、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

() 内 : 試験結果の算出法

AUG (Area Under Growth Curve) : 生長曲線下の面積により求める方法 (面積法)、

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 原則として速度法から求めた値を採用しているため、PNEC 算出の根拠としては用いない

*2 供試生物の密度が高く溶存酸素が実測されていないため、PNEC 算出の根拠としては採用されない

*3 界面活性作用のある助剤を用いているため、毒性値の信頼性は「b」とした

*4 文献2) をもとに、試験時の設定濃度を用いて速度法により 0-72 時間の毒性値を再計算したもの

信頼性が認められた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度(PNEC)導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類

Kühn ら¹⁾⁻²⁹⁹⁷ はドイツ工業規格 (DIN 38 412, Part9, 1982) に準拠し、緑藻類 *Scenedesmus subspicatus* の生長阻害試験を行った。試験は密閉系で実施された。設定試験濃度は 0.32~40mg/L であった。ただし試験濃度の実測は行っていない。速度法による 96 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 2,800 μg/L であった。なお面積法による毒性値はこれより低かったが、本初期評価では生長速度から求めた値を優先しているため、採用していない。

また環境庁²⁾ は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。設定試験濃度は 0、1.1、1.9、3.4、6.2、11、20 mg/L (公比 1.8) であり、試験溶液の調製には界面活性作用のある硬化ひまし油 (HCO-40) が用いられた。被験物質の実測濃度は試験終了時においても設定値の 88.4%~106.8% であった。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は設

定濃度に基づき 3,400 µg/L であった³⁾。毒性値の信頼性は、界面活性作用のある助剤の使用を考慮して「b」とした。なお面積法による毒性値はこれより低かったが、本初期評価では原則として生長速度から求めた値を採用している。

2) 甲殻類

Dave ら¹⁾⁻²¹⁹⁵はオオミジンコ *Daphnia magna* を用いて急性毒性試験を行った。試験は止水式で実施された。試験溶液の調製には、試験用水に再調製 Standard Reference Water (ISO, 1977)が、助剤にアセトンが用いられた。試験濃度は対照区のほかに 9~12 濃度区が設定された。ただし試験濃度の実測は行っていない。72 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は 2,100 µg/L であった。

また環境庁は OECD テストガイドライン No.202 (1984) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した²⁾。試験は半止水式 (週 3 回換水) で行われた。設定試験濃度は 0、0.25、0.50、1.0、2.0、4.0、8.0 mg/L (公比 2.0) であり、試験溶液の調製には試験用水として Elendt M4 飼育水が、助剤として界面活性作用のある硬化ひまし油 (HCO-40) が使用されて調製された。被験物質の実測濃度は、試験期間中設定濃度の 87.8%~135%であった。毒性値の算出には実測濃度 (時間加重平均値) が用いられ、21 日間無影響濃度 (NOEC) は 1,030 µg/L であった。毒性値の信頼性は、界面活性作用のある助剤の使用を考慮して「b」とした。

3) 魚類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.203 (1992) に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* を用いて急性毒性試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (24 時間毎換水) で行われた。設定試験濃度は 0、2.1、3.8、6.9、12.3、22.2、40.0 mg/L (公比 1.8) であり、試験溶液の調製には試験用水として脱塩素水が、助剤として界面活性作用のある硬化ひまし油 (HCO-40) が用いられた。被験物質の実測濃度は試験 24 時間後においても設定濃度の 86.8%~92.6%であり、設定濃度に基づく 96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は 14,100 µg/L であった。毒性値の信頼性は、界面活性作用のある助剤の使用を考慮して「b」とした。

また Dave ら¹⁾⁻²¹⁹⁵はニジマス *Oncorhynchus mykiss* の胚 (eye-pointed embryo) を用いて、慢性毒性試験を行った。試験は半止水式 (3、4 日毎換水) で実施された。試験溶液の調製には試験用水に再調製 Standard reference water (ISO, 1977)が、助剤としてアセトンが用いられた。孵化後 48 日間致死閾値 (LETC) は 8,300 µg/L であった。

4) その他

Yoshioka ら¹⁾⁻¹¹²⁵⁸はテトラヒメナ属 *Tetrahymena pyriformis* を用いて成長阻害試験を止水式で実施した。試験濃度は公比 1.8 で設定され、24 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 20,000 µg/L であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	生長阻害；96 時間 EC ₅₀	2,800 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	72 時間 LC ₅₀	2,100 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipas</i>	96 時間 LC ₅₀	14,100 µg/L
その他	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	成長阻害；24 時間 EC ₅₀	20,000 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類、甲殻類及び魚類）及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうちその他の生物を除いた最も低い値（甲殻類の 2,100 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC として 21 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害；72 時間 NOEC	3,400 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	繁殖阻害；21 日間 NOEC	1,030 µg/L
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	死亡；孵化後 48 日間 LETC	8,300 µg/L

アセスメント係数：10 [3 生物群（藻類、甲殻類及び魚類）について信頼できる知見が得られたため]

3 つの毒性値のうち最も低い値（甲殻類の 1,030 µg/L）をアセスメント係数 10 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC として 100 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類の急性毒性値から得られた 21 µg/L を採用する。

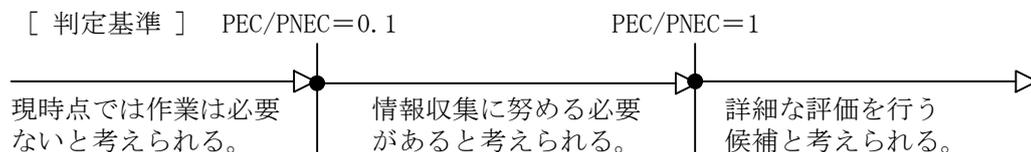
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.011 µg/L程度 (2001)	0.24 µg/L程度 (2001)	21 µg/L	0.01
公共用水域・海水	0.01 µg/L未満程度 (2002)	0.03 µg/L程度 (2002)		0.001

注)：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると淡水域は 0.011 µg/L 程度、海水域は 0.01 µg/L 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 0.24µg/L 程度、海水域は 0.03 µg/L 程度であった。予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.01、海水域では 0.001 となるため、現時点では作業は必要ないと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 朝倉書店 (1986) : 実用化学辞典: 486.
- 2) O'Neil, M.J. ed. (2001): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 3) Lide, D.R., ed. (2002-2003): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 83rd ed., Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 3-261.
- 4) Skene, W.G., Krzmien, M.E. (1995) [U.S. Environmental Protection Agency, MPBPWIN™ v.141.]
- 5) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 252.
- 6) 独立行政法人製品評価技術基盤機構: 既存化学物質安全性点検データ
(http://www.safe.nite.go.jp/japan/Haz_start.html, 2005.6.01 現在)
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.91.
- 8) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington D.C., Lewis Publishers: xiv.
- 9) Ishikawa, S., Baba, K.; (1988): Bull Environ Contam Toxicol 41: 143-50 [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2005.5.12 現在)]
- 10) 通産省公報 (1980.12.25)
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, PCKOCWIN™ v.1.66.
- 12) 環境省(2005) : PRTR データを読み解くための市民ガイドブック 化学物質による環境リスクを減らすために 平成 15 年度集計結果から

(2) 暴露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課(2005) : 平成 15 年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) 第 11 条に基づき開示する個別事業所データ
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課(2005) : 平成 15 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の詳細 資料 1
(<http://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH15/syosai/1susogiri-1.pdf>)
- 3) 製品評価技術基盤機構: 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項 (対象業種・非対象業種・家庭・移動体) 別の集計 表 3-2 都道府県別
(<http://www.prtr.nite.go.jp/prtr/csv/2003a/2003a3-2.csv>)
- 4) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課(2005) : 平成 15 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の詳細
(<http://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH15/syosai.html>)
- 5) (独)国立環境研究所(2004) : 平成 15 年度新規化学物質挙動追跡調査報告書
- 6) 環境庁環境保健部環境安全課 (1999) : 平成 11 年版化学物質と環境

- 7) 吉田俊明,松永一朗(2001): 準揮発性有機化合物による住宅内空気汚染- 有機リン系化合物を中心に .大阪府公衆衛生研究所 研究報告 no.39
(<http://www.iph.pref.osaka.jp/report/syoho/H13.html>)
- 8) 東京都健康安全研究センター環境保健部環境衛生研究科: 化学物質による室内汚染 難燃剤による汚染、(http://www.tokyo-eiken.go.jp/kankyo/indoorair/S4_3.html, 2005.4.13 現在)
- 9) (財)日本食品分析センター(2005): 平成16年度食事からの化学物質曝露量に関する調査報告書(環境省請負業務)
- 10) 環境省水環境部企画課(2004): 平成14年度要調査項目調査結果
- 11) 環境省水環境部水環境管理課(2002): 平成12年度要調査項目調査結果

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Suzuki, T. K. Sasaki, M. Takeda and M. Uchiyama (1984): Metabolism of tributyl phosphate in male rats. *J. Agric. Food Chem.* 32: 603-610.
- 2) Schanker, L.S. (1971): Drug absorption. In: La Du, B.N., H.G. Mandel and E.L. Way ed. *Fundamentals of drug metabolism and disposition*, Baltimore, Maryland, Williams and Wilkins, pp. 22-43.
- 3) Marzulli, F.N., J.F. Callahan and D.W.C. Brown (1965): Chemical structure and skin penetrating capacity of a short series of organic phosphates and phosphoric acid. *J. invest. Dermatol.* 44: 339-344.
- 4) Suzuki, T., K. Sasaki, M. Takeda and M. Uchiyama (1984): Some S-containing metabolites of tributyl phosphate in the rat. *J. Agric. Food Chem.* 32: 1278-1283.
- 5) Sasaki, K., T. Suzuki, M. Takeda and M. Uchiyama (1984): Metabolism of phosphoric acid triesters by rat liver homogenate. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 33: 281-288.
- 6) Jones, A.R. (1970): Metabolism of trialkyl phosphates. *Experientia (Basel)*. 26: 492-493.
- 7) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 8) IPCS (1997): International Chemical Safety Cards. 0584. Tributyl phosphate.
- 9) Laham, S., J. Szabo and G. Long (1983): Effects of tri-n-butyl phosphate on the peripheral nervous system of the Sprague-Dawley rat. *Drug Chem. Toxicol.* 6: 363-377.
- 10) Laham, S., G. Long and B. Broxup (1984): Subacute oral toxicity of tri-n-butyl phosphate in the Sprague-Dawley rat. *J. Appl. Toxicol.* 4: 150-154.
- 11) FMC Corporation (1985): Thirteen week feeding study of tributyl phosphate in rats. OTS0510254.
- 12) Arnold, L.L., W.R. Christenson, M. Cano, M.K. St John, B.S. Wahle and S.M. Cohen (1997): Tributyl phosphate effects on urine and bladder epithelium in male Sprague-Dawley rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 40: 247-255.
- 13) Bayer Corporation (1996): A special subchronic dietary study to examine the mechanism of urinary bladder carcinogenesis in the rat (Amended report), with cover letter dated 7/8/96. OTS0558698.
- 14) Auletta, C.S., M.L. Weiner and W.R. Richter (1998): A Dietary Oncogenicity Study of Tributyl Phosphate in the Rat. *Toxicology*. 128: 125-134.

- 15) Pharmaco LSR Inc. (1994): An oncogenicity study of tributyl phosphate in the rat via dietary administration. OTS0573004.
- 16) Auletta, C.S., L.A. Kotkoskie, T. Saulog and W.R. Richter (1998): A dietary oncogenicity study of tributyl phosphate in the mouse. *Toxicology* 128: 135-141.
- 17) Pharmaco LSR Inc. (1994): An oncogenicity study of tributyl phosphate in the mouse via dietary administration. OTS0573003.
- 18) Kalinina, N.I. (1971): Toxicity of Phosphoroorganic platificators tributyl phosphate and di(2-ethylhexyl) phenyl phosphate. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 15: 30-33. (in Russian). Cited in Bayer Corp. (1996).
- 19) Tyl, R.W., J.M. Gerhart, C.B. Myers, M.C. Marr, D.R. Brine, J.C. Seely and R.T. Henrich (1997): Two generation reproductive toxicity study of dietary tributyl phosphate in cd rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 40: 90-100.
- 20) Schroeder, R.E., J.M. Gerhart and J. Kneiss (1991): Developmental Toxicity Studies of Tributyl Phosphate (TBP) in the Rat and Rabbit. *Teratology* 43: 455.
- 21) Bio/dynamics Inc. (1991): Supplement concerning the developmental toxicity study in rats with tributyl phosphate (volume I-II) (final report) with attachments and cover letter dated 040391. OTS0526409-5.
- 22) Noda, T., T. Yamano, M. Shimizu and S. Morita (1994): Effects of tri-n-butyl phosphate on pregnancy in rats. *Food Chem. Toxicol.* 32: 1031-1036.
- 23) ACGIH (2004): Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices.
- 24) IPCS (1991): Environmental health criteria 112. Tri-n-butyl phosphate.
- 25) Mandel, J.S., N.T. Berlinger, N. Kay, J. Connett and M. Reape, 3rd. (1989): Organophosphate exposure inhibits non-specific esterase staining in human blood monocytes. *Am. J. Ind. Med.* 5: 207-212.
- 26) Hanna, P.J., K.F. Dyer (1975): Mutagenicity of organophosphorus compounds in bacteria and *Drosophila*. *Mutat. Res.* 28: 405-420.
- 27) Watanabe, R., J. Takahata, K. Tamakawa, Y. Mishima, T. Seki, A. Tsunoda, T. Nohmi, T. Sofuni (1993): Mutagenicity of environmental chemicals IV. *Sendai Shi Eisei Kenkyushoho.* 22: 252-257.
- 28) FMC Corp. (1978): Kronitex TBP (tributyl phosphate) mutagenicity screening test. *Salmonella* microsomal assay (Ames Test). Microbiological Associates Inc, Doc. I.D. 40-7821020. NTIS/OTS 0523054.
- 29) Batt, K.J., C.E. Healy, J.J. Kneiss, D.L. Putnam, D. Jacobson-Kram, M.L. Weiner, M.J. Fletcher (1992): Genotoxicity testing of tributyl phosphate. *Environ. Mol. Mutagen.* 19: 5.
- 30) SOCMA (Synthetic Organic Chemical Manufacturer Association Inc; Tributyl Phosphate Task Force) (1990): A four-week range-finding study of tributyl phosphate in the mouse via dietary administration. Biodynamics Inc, Project No 89-3530 (190-1109). NTIS/OTS 0526409-2.
- 31) Brooks, A.L., K.E. McDonald, C. Mitchell, D.S. Culp, A. Lloyd, N.F. Johnson, R.M. Kitchin (1996): The combined genotoxic effects of radiation and occupational pollutants. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 11: 410-416.

32) Müller, W.U., C. Streffer, L. Markoski (1987): Does tributyl phosphate influence the radiation risk of a highly proliferating system – the early mouse embryo *in vitro*? Health Phys. 53: 667-671.

(4) 生態リスクの初期評価

1)- : U.S.EPA 「AQUIRE」

847 : Kühn, R., M. Pattard, K. Pernak, and A. Winter (1989) : Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to *Daphnia magna* in the 21 Day Reproduction Test. Water Res. 23(4):501-510.

2195 : Dave, G., K. Andersson, R. Berglind, and B. Hasselrot (1981) : Toxicity of Eight Solvent Extraction Chemicals and of Cadmium to Water Fleas, *Daphnia magna*, Rainbow Trout, *Salmo gairdneri*, and Zebrafish,. Comp.Biochem.Physiol.69 C(1):83-98.

2997 : Kühn, R., and M. Pattard (1990) : Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to Green Algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the Cell Multiplication Inhibition Test. Water Res. 24(1):31-38.

5303 : Bringmann, G., and R. Kühn (1980) : Comparison of the Toxicity Thresholds of Water Pollutants to Bacteria, Algae, and Protozoa in the Cell Multiplication Inhibition Test. Water Res. 14(3):231-241.

10382 : Sasaki, K., M. Takeda, and M. Uchiyama (1981) : Toxicity, Absorption and Elimination of Phosphoric Acid Triesters by Killifish and Goldfish. Bull.Enviroin.Contam.Toxicol. 27:775-782.

11258 : Yoshioka, Y., Y. Ose, and T. Sato (1985) : Testing for the Toxicity of Chemicals with *Tetrahymena pyriformis*. Sci.Total Environ. 43(1-2):149-157.

12497 : Tsuji, S., Y. Tonogai, Y. Ito, and S. Kanoh (1986) : The Influence of Rearing Temperatures on the Toxicity of Various Environmental Pollutants for Killifish (*Oryzias latipes*). J.Hyg.Chem./Eisei Kagaku 32(1):46-53.

12513 : Yoshioka, Y., Y. Ose, and T. Sato (1986) : Correlation of the Five Test Methods to Assess Chemical Toxicity and Relation to Physical Properties. Ecotoxicol.Enviroin.Saf. 12(1):15-21.

17289 : Crisinel, A., L. Delaunay, D. Rossel, J. Tarradellas, H. Meyer, H. Saiah, P. Vogel, C. Delisle, and C. Blaise (1994) : Cyst-Based Ecotoxicological Tests Using Anostracans: Comparison of Two Species of *Streptocephalus*. Environ.Toxicol.Water Qual. 9(4):317-326.

2) 環境庁 (1997) : 平成 8 年度 生態影響試験

3) (独) 国立環境研究所 (2005) : 平成 16 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書