

物質名		リン酸トリクレジル		DB-56	
別名	トリクレジルホスフェート TCP、トリトリルホスフェート リン酸トリトリル	構造式 			
CAS番号	1330-78-5				
PRTR番号	—				
化審法番号	3-2613				
分子式	C ₂₁ H ₂₁ O ₄ P	分子量	368.36		
沸点	o-体：410°C ¹⁾ m-体：260°C (15 mmHg) ¹⁾ p-体：244°C (3.5 mmHg) ¹⁾	融点	混合物：-3.3°C ¹⁾ o-体：11°C ¹⁾ m-体：25.6°C ¹⁾ p-体：77~78°C ¹⁾		
蒸気圧	混合物：6×10 ⁻⁷ mmHg (25°C) ²⁾	換算係数	1 ppm = 15.07 mg/m ³ (25°C)		
分配係数 (log P _{ow})	5.11 ³⁾	水溶性	0.36 mL/L (25°C) ³⁾		
原料とするクレゾールに応じて o-体(78-30-8)、m-体(563-04-2)、p-体(78-32-0)等の異性体が存在する他にも、石油系の分留クレゾールを用いた場合には種々の不純物も含まれるが、わが国では1971年から o-体を含まない合成クレゾールを原料として製造されている 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 ⁴⁾ (異性体混合物)
		ラット	経口	LD ₅₀	1,160 mg/kg ⁴⁾ (o-体)
		マウス	経口	LD ₅₀	3,900 mg/kg ⁴⁾ (異性体混合物)
		マウス	経口	LD ₅₀	31 mL/kg ⁵⁾ (異性体混合物)
		マウス	経口	LD ₅₀	900 mg/kg ⁴⁾ (o-体)
		マウス	経口	LD ₅₀	4.3 mL/kg ⁵⁾ (o-体)
		マウス	経口	LD ₅₀	>40 mL/kg ⁵⁾ (m,p-体)
中・長期毒性					
<ul style="list-style-type: none"> o-体あるいはその異性体混合物によって遅発性の神経症状がみられるが、これは o-体の代謝産物による神経毒性 (コリンエステラーゼ活性阻害) が原因であることが明らかにされており、ニワトリ、ネコ、イヌ等は運動失調を生じやすく、ニワトリの毒性発現はヒトに類似している。ラットやマウスでは運動失調に対する抵抗性があるものの病理変化に対する感受性は高い。また、系統による感受性の差もラットで報告されている¹⁾。 ニワトリでは 58~580 mg/kg の単回経口投与で中~重度の麻痺が生じ、90 日間投与では 5~20 mg/kg/day で神経系に機能及び形態的な影響を明瞭に認めらるが、それ以下では影響はなかったと報告されている¹⁾。 ラットに 0、30、100、300、1,000 mg/kg/day (m-体: 60~65%、p-体: 40~35%) を 3ヶ月間 (6日/週) 強制経口投与した結果、30 mg/kg/day 以上の群の雌で肝臓絶対重量、100 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝臓相対重量、30 mg/kg/day 以上の群の雌及び 1,000 mg/kg/day 群の雄で腎臓相対重量の有意な増加を認めた。また、1,000 mg/kg/day 群の雄で体重増加の抑制、睾丸相対重量の増加、雌で脾臓及び副腎相対重量の増加に有意差を認め、雌の副腎で束状帯の肥厚傾向がみられた。なお、コリンエステラーゼ (ChE) は未測定であったが、神経細胞組織への 					

影響や運動失調等の神経症状は認められていない⁶⁾。この結果から、LOAELは30 mg/kg/day (暴露状況で補正：26 mg/kg/day)であった。

- ・ラットに0、450 mg/kg/dayを9週間混餌投与した結果、450 mg/kg/day群で肝臓重量の増加、平均赤血球容積の減少、血中の総蛋白、尿素窒素、コレステロール、胆汁酸及びGPTの増加に有意差を認め、肝細胞の空胞化、二核細胞及び細胞肥大の増加がみられたが、血清ChE活性に影響はなかった⁷⁾。なお、本物質の異性体組成は不明だが、報告年から合成クレゾールを原料にしたものと思われる。
- ・ラットに本物質79% (o-体0.1%未満)及びリン酸ジクレジル18%を含む混合体を0、0.0075、0.015、0.03% (雄：0、3、6、13 mg/kg/day、雌：0、4、7、15 mg/kg/day)の濃度で餌に添加して2年間投与した結果、雄の0.03%群及び雌の0.0075%以上の群で血清コリンエステラーゼ活性の有意な低下、雌の0.03%群の副腎皮質で細胞質空胞化、卵巣で間質細胞過形成の発生率の有意な増加を認めた。この他、3ヶ月後に雌の0.015%群で卵巣間質細胞の過形成、0.03%群で副腎の絶対及び相対重量の増加、雄の0.03%群で後肢の握力低下に有意差を認めたが、一過性のものであった⁸⁾。しかし、o-、m-、p-体によるニワトリの脳神経毒エステラーゼ活性への影響を調べた試験では代謝活性非存在下で影響はなかったが、存在下ではo-体でのみ著しい阻害がみられ、ニワトリにo-体10 mg/kg、m-、p-体1,000 mg/kgを単回投与した試験でもo-体でのみ24時間後に著しい阻害作用が認められており⁹⁾、o-体500 mg/kgの単回投与で明瞭な肢麻痺症状及び坐骨神経の変性を認めたが、m・p-体500、1,500 mg/kgの2回投与では何ら影響はなかったといった報告⁵⁾もある。このため、ラットでのChE活性の有意な阻害作用は不純物 (o-体関連物質) による可能性が高い。

生殖・発生毒性

- ・雄ラットにo-体(99%)0、10、25、50、75、100 mg/kg/day、p-体(97%)100 mg/kg/dayを63日間強制経口投与した結果、o-体では25 mg/kg/day以上の群で精子頭部の欠損等の形態異常、精子の運動性及び濃度の低下、精細管内腔で好へマトキシリンの遺残体がみられ、これらは50 mg/kg/day以上の群で有意差を示し、100 mg/kg/day群の副睾丸で精子は皆無であった。一方、p-体では精子濃度の有意な低下を認めたのみであった¹⁰⁾。
- ・マウスに本物質79% (o-体0.1%未満)及びリン酸ジクレシル18%を含む混合体を0、0.05、0.1、0.2% (0、63、125、250 mg/kg/day)の濃度を餌に添加して投与した二世世代試験の結果、0.1%以上の群で出産間隔の延長、仔の低体重、0.2%群で睾丸重量の減少、産仔数及び出生仔率の減少、精子の運動性及び濃度の低下、精子形態異常の増加に有意差を認めた。また、F₁世代では0.2%群の雌雄で有意な死亡率の増加を認め、0.05%以上の群で精子の運動性低下、0.1%群で妊娠率、出生仔数の低下に有意差を認めた^{11,12)}。この結果から、LOAELは63 mg/kg/dayであった。

ヒトへの影響

- ・本物質のo-体による中毒は19世紀末以来数多く発生しており、そのほとんどがo-体に汚染された飲食物や薬物を気付かずに摂取して集団発生をきたしたものである。o-体摂取後、胃腸症状がみられ、10～20日の潜伏期を経て遅発性神経毒性による神経症状が現れ、初期症状は下肢の疼痛、異常感覚である。運動障害が主体となり、両下肢や四肢に麻痺が起こり、重症例では椎体路徴候が加わる。病理学的には、末梢神経の軸索変性、脊髄前角細胞、側索や後索に変性がみられる¹³⁾。
- ・o-体を含む本物質の暴露で労働者に多発性神経炎がみられたという報告があるが^{14,15)}が、他の暴露物質やそれらとの相互作用も考えられ、詳細は不明である¹⁶⁾。

・*o*-体を含む本物質 0.27~3.4 mg/m³ に平均 8.9 年暴露された 34 人の労働者で、健康影響は認められなかった^{17, 18)}。また、航空母艦で *o*-体を含む本物質を含有した潤滑油を取り扱う乗組員 (平均暴露濃度は約 1.5 mg/m³) や補給要員等の健康状態にも影響は認めなかった¹⁹⁾。

発がん性

IARC の発がん性評価：評価されていない。

許容濃度

ACGIH ²⁰⁾	TLV-TWA 0.1 mg/m ³ (<i>o</i> -体)
日本産業衛生学会	—

暫定無毒性量等の設定

経口暴露については、ラットの中・長期毒性試験から得られた LOAEL 30 mg/kg/day (腎臓の相対重量の増加) を採用し、暴露状況で補正して 26 mg/kg/day とし、LOAEL であるために 10 で除し、さらに試験期間が短いことから 10 で除した 0.26 mg/kg/day を暫定無毒性量等に設定する。

吸入暴露については、暫定無毒性量等の設定はできなかった。

引用文献

- 1) IPCS (1990): Environmental Health Criteria. 110. Tricresyl phosphate.
- 2) Boethling RS & Cooper JC (1985): Environmental fate and effects of triaryl and tri-alkyl/aryl phosphate esters. Residue Rev, 94: 49-99.
- 3) Hansch, C., A. Leo and D. Hoekman (1995): Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. American Chemical Society.
- 4) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 5) 可塑剤工業会環境委員会 (1976): 可塑剤 TCP (リン酸トリクレジル) の安全性について.
- 6) 斉藤千春, 加藤暉成, 口秀子, 藤田正, 和田浩, 森芳茂 (1974): Tricresylphosphate (TCP) のラットにおける亜急性毒性試験, 応用薬理. 8: 107-118.
- 7) Oishi, H., S. Oishi and K. Hiraga (1982): Toxicity of several phosphoric acid esters in rats. Toxicol. Lett. 13: 29-34.
- 8) NTP (1994): Toxicology and carcinogenesis studies of tricresyl phosphate (CAS No. 1330-78-5) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage and feed studies). TR-433.
- 9) Sprague, G.L. and T.R. Castles (1985): Estimation of the delayed neurotoxic potential and potency for a series of triaryl phosphates using an in vitro test with metabolic activation. Neurotoxicology. 6: 79-86.
- 10) Somkuti, S.G., D.M. Lapadula, R.E. Chapin, J.C. Lamb, 4th. and M.B. Abou-Donia (1987): Reproductive tract lesions resulting from subchronic administration (63 days) of tri-*o*-cresyl phosphate in male rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 89:49-63.
- 11) NTP (1985): Tricresyl phosphate (CAS #1330-78-5) reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in feed.
- 12) Chapin, R.E., J.D. George and J.C. Lamb, 4th. (1988): Reproductive toxicity of tricresyl phosphate in a continuous breeding protocol in Swiss (CD-1) mice. Fundam. Appl. Toxicol. 10: 344-354.
- 13) Inoue, N., K. Fujishiro, K. Mori and M. Matsuoka (1988): Triorthocresyl phosphate poisoning - a review of human cases. J. UOEH. 10:433-442.
- 14) Hunter, D., K.M.A. Perry and R.B. Evans(1944): Toxic polyneuritis arising during the manufacture of

- triclesyl phosphate. *Br. J. Ind. Med.* 1: 227-231.
- 15) Cavalleri, A. and V. Cosi (1978): Polyneuritis incidence in shoe factory workers: cases report and etiological considerations. *Arch. Environ. Health.* 33: 192-197.
 - 16) Leveque, J. (1983): Triclesyl phosphates. Cited in: *Encyclopaedia of occupational health safety*, 3rd Ed., Geneva, International Labour Office, Vol. 2: 2216-2218.
 - 17) Tabershaw, I.R., M. Kleinfeld and B. Feiner (1957): Manufacture of triclesyl phosphate and other alkyl phosphates : An industrial hygiene study. I. Environmental factors. *Arch. Ind. Health.* 15: 537-540.
 - 18) Tabershaw, I.R., M. Kleinfeld and B. Feiner (1957): Manufacture of triclesyl phosphate and other alkyl phosphates : An industrial hygiene study. II. Clinical effects of triclesyl phosphate. *Arch. Ind. Health.* 15: 541-544.
 - 19) Baldrige, H.D., D.J. Jenden, C.E. Knight, T.J. Preziosi and J.R. Tureman (1959): Toxicology of a triaryl phosphate oil. III. Human exposure in operational use aboard ship. *A.M.A. Arch. Ind. Health.* 20: 258-261.
 - 20) ACGIH (2001): Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices.