

## [18] リン酸トリクレジル

### 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：リン酸トリクレジル

(別の呼称：TCP、トリクレシルホスフェート)

CAS 番号：1330-78-5

化審法官報告示整理番号：3-2613、3-2522 (トリフェニル (又はモノメチルフェニル, ジメチルフェニル, ノニルフェニル) ホスフェートとして) 及び3-3363 (トリス (フェニル, モノメチルフェニル, ジメチルフェニル, エチルフェニル, ノニルフェニル混合) ホスフェートとして)

化管法政令番号：

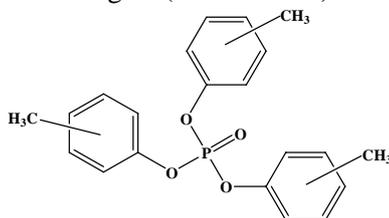
RTECS 番号：TD0175000

分子式：C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>P

分子量：368.36

換算係数：1 ppm = 15.06 mg/m<sup>3</sup>(気体、25°C)

構造式：



#### (2) 物理化学的性状

本物質はほとんど無色無臭の液体である<sup>1)</sup>。

融点	-28°C(流動点) <sup>2)</sup>
沸点	~265°C (10mmHg) <sup>2)</sup>
比重	1.16 (25/25°C) <sup>2)</sup>
蒸気圧	6.00×10 <sup>-7</sup> mmHg (=8.00×10 <sup>-5</sup> Pa) (25°C、外挿値) <sup>3)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	5.11 <sup>4)</sup>
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	0.36 mg/L (25°C) <sup>3)</sup>

#### (3) 環境運命に関する基本的事項

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 (o-体, m-体, p-体：分解性が良好と判断される物質) <sup>5)</sup>
分解率 (o-体)：BOD 65.7%、GC 82.6%、UV-VIS 81.6% (試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L) <sup>6)</sup>
分解率 (m-体)：BOD 37.0%(平均値)、GC ※、UV-VIS ※ (試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L) <sup>6)</sup>
(備考：リン酸の生成率から求めた分解度は36.0、45.3%であった。※水系への残留が低いため分解度を算出しなかった。)
分解率 (p-体)：BOD 100%、GC 100%、UV-VIS 97.8% (試験期間：4 週間、被験物質

濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)<sup>6)</sup>

#### 化学分解性

##### OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数 (*o*-体, *p*-体) :  $14 \times 10^{-12} \text{cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN<sup>7)</sup>により計算)

半減期 : 4.7~47 時間 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{分子}/\text{cm}^3$ <sup>8)</sup> と仮定して計算)

反応速度定数 (*m*-体) :  $29 \times 10^{-12} \text{cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN<sup>7)</sup>より計算)

半減期 : 2.2~22 時間 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{分子}/\text{cm}^3$ <sup>8)</sup> と仮定して計算)

##### 加水分解性

反応速度定数 :  $0.25 \text{L}/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (計算値、*p*-体、27°C)<sup>9)</sup>

半減期 : 32~320 日 (pH を 8~7 と仮定して計算)

半減期 : 約 1 ヶ月 (pH=7、20~25°C)<sup>10,11)</sup>

#### 生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF) :

165(試験生物：ファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)、試験期間：32 日、被験物質設定濃度 (平均値) :  $31.6 \mu\text{g}/\text{L}$ )<sup>12)</sup>

#### 土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc) : 24,000(*o*-体、PCKOCWIN<sup>13)</sup>により計算)、22,000(*m*-体、*p*-体、PCKOCWIN<sup>13)</sup>により計算)

### (4) 製造輸入量及び用途

#### ① 生産量・輸入量等

リン酸系可塑剤としての国内生産量の推移を表 1.1 に示す<sup>14)</sup>。なお、本物質には原料とするクレゾール (*o*-、*m*-、*p*-体) の組成に応じて *o*-体(*o-o-o* : CAS 番号 78-30-8)、*m*-体 (*m-m-m* : CAS 番号 563-04-2)、*p*-体 (*p-p-p* : CAS 番号 78-32-0)、*o-m-p* 体、*o-m-m* 体等の 10 種類の異性体が存在し、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。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が<sup>15,16)</sup>、海外では分留クレゾールによる製造も行われており、*o*-体の含有は 0.1~1%程度と見積もられている<sup>17)</sup>。

表 1.1 リン酸系可塑剤としての国内生産量の推移

平成 (年)	7	8	9	10	11	12	13	14	15
生産量 (t)	-	-	17,426	14,349	14,130	15,470	12,312	18,984	21,783

#### ② 用途

本物質の主な用途は、農業用ビニルフィルム、電線コンパウンド、建材関係の塩化ビニル樹

脂の可塑剤、合成ゴムコンパウンドの軟化剤・可塑剤、その他の難燃剤、不燃性作動液、ガソリン添加剤、潤滑油添加剤などとされているほか<sup>18)</sup>、ジェットオイル添加剤<sup>17)</sup>とされている。

#### (5) 環境施策上の位置付け

本物質は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

リン酸トリクレジルは化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model<sup>1)</sup>により媒体別分配割合の予測を異性体ごとに行った。結果を表 2.1.1～2.1.3 に示す。

表 2.1.1 (o-体) Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大気	水	土壌	大気/水/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	1.4	0.0	0.0	0.2
水	1.6	7.8	0.0	4.9
土壌	77.6	0.0	100.0	37.3
底質	19.3	92.2	0.0	57.6

(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。

表 2.1.2 (m-体) Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大気	水	土壌	大気/水/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	1.8	0.0	0.0	0.2
水	1.6	7.8	0.0	5.1
土壌	77.7	0.0	100.0	34.7
底質	18.8	92.2	0.0	60.1

(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。

表 2.1.3 (p-体) Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大気	水	土壌	大気/水/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	2.0	0.0	0.0	0.3
水	1.6	7.8	0.0	5.0
土壌	77.8	0.0	100.0	36.2
底質	18.6	92.2	0.0	58.5

(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 2.2 に示す。

表 2.2 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	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	<0.001	<0.001	<0.001	0.0024	0.001	3/16	全国	1998～1999	2
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	0.0005	0.0008	0.0001 <0.0040	0.0018 0.0092	0.0040	10/10 1/88	大阪府 東京都	2001 2000～2001	3 4 <sup>1)</sup>
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.005	0/50	全国	2005	5
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.03 <0.03	<0.03 <0.03	<0.03 <0.03	<0.03 <0.03	0.03 0.03	0/10 0/15	全国 全国	2002 2001	6 7
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$									
公共用水域・淡水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.03 <0.03	<0.03 <0.03	<0.03 <0.03	0.05 0.06	0.03 0.03	1/30 6/65	全国 全国	2002～2003 2001	6 7
公共用水域・海水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.03 <0.03	<0.03 <0.03	<0.03 <0.03	<0.03 <0.03	0.03 0.03	0/10 0/11	全国 全国	2002 2001	6 7
底質(公共用水域・淡水)	$\mu\text{g}/\text{g}$	<0.008	0.009	<0.008	0.027	0.008	6/14	全国	2002～2003	6
底質(公共用水域・海水)	$\mu\text{g}/\text{g}$	<0.008	0.013	<0.008	0.072	0.008	4/10	全国	2002	6

注：1) 住宅（原著のデータを転記）

2) 米国の土壌におけるデータとして1.0～4.0  $\mu\text{g}/\text{g}$ の報告がある<sup>8)</sup>。

#### (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 2.3）。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 15 $\text{m}^3$ 、2L 及び 2,000g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日暴露量

	媒 体	濃 度	一 日 暴 露 量
平	大気 一般環境大気	0.001 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度（1998～1999）	0.0003 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	室内空気	限られた地域で 0.0005 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度の報告がある（2001）	限られた地域で 0.00015 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度の報告がある
均	水質 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	0.03 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度（2002）	0.0012 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	公共用水域・淡水	0.03 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度（2001）	0.0012 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	食 物	0.005 $\mu\text{g}/\text{g}$ 未満程度（2005）	0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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

	媒体	濃度	一日暴露量
最 大 値	大気 一般環境大気	0.0024 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度 (1998~1999)	0.00072 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	室内空気	限られた地域で 0.0092 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度の報告がある (2000~2001)	限られた地域で 0.0028 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度の報告がある
	水質		
	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	0.03 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2002)	0.0012 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	公共用水域・淡水	0.06 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2001)	0.0024 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	食物	0.005 $\mu\text{g}/\text{g}$ 未満程度 (2005)	0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	土壌	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 2.4 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 0.0024  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  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）のデータとして予測最大値は 0.0092  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  程度の報告があった。

経口暴露の予測最大暴露量は、地下水と食物からの暴露量から算定すると 0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  未満であった。なお、本物質は蒸気圧が  $6.00 \times 10^{-7}$  mmHg と低く、大気に放出された場合、土壌に分配される割合が多いと予想される。そこで、参考として米国における土壌中濃度の検出最大値 4.0  $\mu\text{g}/\text{g}$ （一日暴露量 0.012  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  に相当）を用い、地下水、食物及び土壌のデータから一日暴露量の予測最大量を算出すると、0.012  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  以上 0.21  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  未満となる。

表 2.4 人の一日暴露量

媒体		平均暴露量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )	予測最大暴露量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )
大気	一般環境大気	<u>0.0003</u>	0.00072
	室内空気	0.00015	0.0028
水質	飲料水		
	地下水	<u>0.0012</u>	<u>0.0012</u>
	公共用水域・淡水	<u>(0.0012)</u>	(0.0024)
食物		<u>0.2</u>	<u>0.2</u>
土壌			
経口暴露量合計		<u>0.2012</u>	<u>0.2012</u>
総暴露量		<u>0.2015</u>	0.00072+ <u>0.2012</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 2.5 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 0.06  $\mu\text{g}/\text{L}$  程度、同海水域では 0.03  $\mu\text{g}/\text{L}$  未満程度となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.03 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2001)	0.06 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2001)
海 水	0.03 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2002)	0.03 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (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

ラットに  $^{14}\text{C}$  でラベルした純粋な本物質の *o*、*m*、*p*-体 2、20、200 mg/kg (*m*、*p*-体は 0.5 mg/kg を追加) を経口投与した結果、各異性体とも良く吸収されたが、排泄パターンは各異性体で異なった。*o*-体では 24 時間で投与した放射活性の約 70% が尿中に、約 20% が糞中に排泄されたが、*m*-体の主な排泄経路は糞中で、投与量の増加に伴って糞中への排泄が増加する傾向にあった。*p*-体では 0.5~2 mg/kg の低投与量では主に尿中に排泄されたが、20~200 mg/kg では糞中への排泄が主な経路であった。また、2、20 mg/kg の *o*、*m*-体の静脈投与では、6 時間以内に放射活性の 40~60% が胆汁中に排泄されたが、*p*-体では用量依存性がみられ、2~20 mg/kg の間で胆汁中への排泄は約 2 倍に増加した。各異性体で糞中への排泄は胆汁への排泄よりも少なかったことから、腸肝循環が示唆された。各異性体とも 3 日以内にほぼ 100% が体外に排泄され、本物質が特定の臓器や組織に蓄積する傾向はなかった<sup>1)</sup>。

$^{14}\text{C}$  でラベルした本物質の *p*-体 7.8、89.6 mg/kg をラットに経口投与した結果、89.6 mg/kg では 24 時間で投与した放射活性の 8.3% が尿中に、65% が糞中に、2.8% が呼気中に排泄され、72 時間でそれぞれ 11、76、6.3% であった。7.8 mg/kg では 24 時間で尿中に 34%、糞中に 42%、呼気中に 14% が排泄され、72 時間でそれぞれ 40、44、19% であり、胆汁中への排泄は 24 時間で 28% であった。24 時間後の体内分布は小腸、胃、脂肪組織、肝臓、腎臓で血中濃度よりも高く、心臓、筋肉、脳で低く、大部分の組織で 72 時間後には 1/4 以下、168 時間後には 1/10 以下となり、半減期は 14 時間 (血液) ~26 時間 (肺及び脳) であった。主要な尿中代謝物は *p*-ヒドロキシ安息香酸、リン酸ジ-*p*-クレジル、リン酸-*p*-クレジル-*p*-カルボキシフェニルであり、少量の *p*-クレゾール、フェノール、リン酸モノ-*p*-クレジルの排泄もあった。胆汁中では未変化体、リン酸ジ-*p*-クレジル-*p*-カルボキシフェニル、リン酸-*p*-クレジルジ-*p*-カルボキシフェニル、リン酸ジ-*p*-クレジル、リン酸-*p*-クレジル-*p*-カルボキシフェニルの他に、少量のリン酸モノ-*p*-クレジルもあった。糞中では主に未変化体であったが、その他は胆汁中と類似したものであった。呼気中への排泄は  $\text{CO}_2$  のみであったが、抗生物質 (ネオマイシン) を 3 日前から経口投与した場合には  $\text{CO}_2$  の有意な低下 (尿中への増加) がみられたことから、*p*-ヒドロキシ安息香酸の一部が腸内細菌によって分解されるためと考えられた<sup>2)</sup>。

本物質の *o*-体には OPIDN (有機リンによる遅発性神経毒性) と呼ばれる強い神経毒性があり、代謝物のサリゲニン環状リン酸エステル (2-(*o*-cresyl)-4H-1,3,2-benzodioxaphoran-2-one) による毒性作用であることが知られているが<sup>3,4,5,6)</sup>、*m*、*p*-体ではこのような環状リン酸エステルを生じず、OPIDN の発現もない<sup>7,8,9,10,11)</sup>。また、本物質の異性体の中では、*o*-トリル基が 1 つのもので最も毒性が強く、*o*-トリル基の増加に伴って毒性は低下する<sup>12,13,14)</sup>。OPIDN はコリンエステラーゼ阻害による毒性でなく、神経毒エステラーゼ (NTE) を阻害するためと考えられており<sup>15)</sup>、最近の報告では NTE はリゾホスホリパーゼの一種ではないかとされている<sup>16)</sup>。

このように、本物質では *o*-トリル基を持つ異性体 (*o*-体を含む) に特有の神経毒性がみられるが、わが国では 30 年以上前から *o*-クレゾールを含まない合成クレゾールを原料として本物質が製造されていることから、ここでは主に *m*、*p*-体の知見をもとに健康リスクの初期評価を行った。

## (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

## ① 急性毒性

表 3.1 急性毒性

	動物種	経路	致死量、中毒量等	
異性体混合物	ラット	経口	LD <sub>50</sub>	3,000 mg/kg <sup>17)</sup>
〃	マウス	経口	LD <sub>50</sub>	3,900 mg/kg <sup>17)</sup>
〃	マウス	経口	LD <sub>50</sub>	31 mL/kg <sup>18)</sup>
〃	ウサギ	経口	LDLo	100 mg/kg <sup>17)</sup>
〃	ウサギ	経皮	LDLo	1,000 mg/kg <sup>17)</sup>
〃	イヌ	経口	LDLo	500 mg/kg <sup>17)</sup>
〃	ネコ	経皮	LD <sub>50</sub>	1,500 mg/kg <sup>17)</sup>
<i>o</i> -体	ラット	経口	LD <sub>50</sub>	1,160 mg/kg <sup>17)</sup>
〃	マウス	経口	LD <sub>50</sub>	900 mg/kg <sup>17)</sup>
〃	マウス	経口	LD <sub>50</sub>	4.3 mL/kg <sup>18)</sup>
〃	ウサギ	経口	LDLo	100 mg/kg <sup>17)</sup>
〃	ウサギ	経口	LD <sub>50</sub>	3,700 mg/kg <sup>17)</sup>
〃	ウサギ	経皮	LD <sub>50</sub>	> 3,700 mg/kg <sup>17)</sup>
〃	ネコ	経皮	LD <sub>50</sub>	1,500 mg/kg <sup>17)</sup>
<i>m</i> -, <i>p</i> -体	マウス	経口	LD <sub>50</sub>	>40 mL/kg <sup>18)</sup>
<i>m</i> -体	ウサギ	経口	LD <sub>50</sub>	> 3,000 mg/kg <sup>19)</sup>
<i>p</i> -体	ウサギ	経口	LD <sub>50</sub>	>3,000 mg/kg <sup>19)</sup>

本物質の *o*-体は頭痛や腹痛、吐き気、嘔吐、筋肉の痛みを生じ、遅れて中枢神経系、末梢神経系に影響を与えて機能障害（麻痺）を起こすことがあり、重症になると永久麻痺が後遺症として残ることもある<sup>20,21)</sup>。また、*o*-、*p*-体はモルモットの皮膚を中程度に刺激し、*m*-体は軽度に刺激したが、異性体混合物で刺激性はなかったと報告されている<sup>22)</sup>。

## ② 中・長期毒性

ア) *o*-トリル基を含む本物質の異性体 (*o*-体を含む) によって遅発性の神経症状 (OPIDN) がみられるが、これは代謝物による神経毒性であることが明らかにされており、概ね、投与の2~3週間後に麻痺等の症状が現れる。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。ニワトリでは、単回投与で58 mg/kg未満、90日間投与で5 mg/kg未満であれば、OPIDNは発症しないものと考えられている<sup>23)</sup>。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各10匹を1群とし、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、1,000 mg/kg/day 群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、30 mg/kg/day 以上の群の雌及び1,000 mg/kg/day 群の雄で腎臓、100 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝臓、1,000 mg/kg/day 群の雄で睪丸、雌で脾臓及び副腎の相対重量は有意に増加し、雌の副腎で束状帯の肥厚傾向がみられた。また、雌では30 mg/kg/day 以上の群でヘモグロビン濃度の減少、100 mg/kg/day 以上の群で白血球数の増加、300 mg/kg/day 以上の群でヘマトクリット値の減少、雄では100 mg/kg/day 以上

の群で赤血球数の増加、雌雄の 300 mg/kg/day 以上の群でアルブミンの減少などに有意差を認めた。なお、コリンエステラーゼ (ChE) は未測定だが、神経細胞組織への影響や運動失調等の神経症状は認めなかった<sup>24)</sup>。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。

ウ) Wistar ラット雄 8 匹を 1 群とし、0、0.5%の濃度 (約 0、450 mg/kg/day) で餌に添加して 9 週間投与した結果、0.5%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、二核細胞化、肥大がみられた。また、血清 ChE 活性の低下がみられたが、有意な変化ではなかった<sup>25)</sup>。なお、本物質の異性体組成は明記されていないが、国内からの報告であることと報告年から、合成クレゾールを原料にしたもの (*o*-トリル基を含まない) と思われる。

エ) 本物質 79% (*o*-体 0.1%未満) 及びリン酸ジクレシル (DCP) 18%を含む混合物を用い、Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.09、0.17、0.33、0.66、1.3%の濃度 (雄 0、55、120、220、430、750 mg/kg/day、雌 0、65、120、230、430、770 mg/kg/day) で餌に添加して 13 週間投与した結果、0.33%以上の群の雌及び 0.66%以上の群の雄で体重増加の有意な抑制を認めた。0.09%以上の群の雌雄の副腎皮質で空胞化、雌の卵巣で間質細胞肥大及び炎症の発生率に有意な増加、0.66%以上の群の睾丸で精細管の萎縮の発生率に有意な増加、雌雄で副腎の肥大がみられ、0.33%以上の群の雄で下垂体の好塩基性肥大、0.66%以上の群の雌及び 1.3%群の雄の腎臓で浮腫、壊死、1.3%群の雌雄で腎症の発生率に有意な増加を認めた。また、0.09%以上の群の雌雄で血清 ChE 活性の用量に依存した有意な低下、1.3%群の雄で後肢握力の有意な低下がみられたが、神経細胞組織への影響や運動失調等の神経症状はみられなかったことから、後肢の握力低下は体重増加の有意な抑制 (成長の遅れ) によるものと考えられた<sup>1)</sup>。この結果から、LOAEL は 0.09% (55 mg/kg/day) であった。

オ) 上記エ) と同じロットの剤を用い、B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.025、0.05、0.1、0.21、0.42% (雄: 0、45、110、180、380、900 mg/kg/day、雌: 0、65、130、230、530、1,050 mg/kg/day) の濃度で餌に添加して 13 週間投与した結果、0.21%以上の群の雌及び 0.42%群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、0.42%群の雄 2 匹、雌 3 匹で 86 日目に振戦がみられた。0.025%以上の群の雌及び 0.05%以上の群の雄の副腎皮質で空胞化、0.1%群の雄及び 0.1%以上の群の雌の胆嚢粘膜で過形成、0.21%以上の群の雌の卵巣で空胞化、0.42%群の雄の尿細管で散在性変性の発生率に有意な増加を認めた。また、0.025%以上の群の雌雄で血清 ChE 活性の用量に依存した有意な低下、0.21%以上の群の雌雄で前肢、0.21%群の雌雄及び 0.42%群の雌で後肢の握力の有意な低下、0.21%以上の群の雌及び 0.42%群の雄で坐骨神経及び脊髄の軸索変性の発生率に有意な増加を認め、ミエリン鞘の消失もみられ、坐骨神経の方が症状は重かった<sup>1)</sup>。ChE 活性阻害自体は悪影響ではないが、用量に依存した有意な変化であったこと、長期的な ChE 活性阻害によって下垂体機能障害の恐れを示唆した報告があること<sup>1)</sup>、初期評価であることなどから、ChE 活性阻害をエンドポイントとして採用することとした。この結果から、LOAEL は 0.025% (45 mg/kg/day) であった。

カ) 上記エ) と同じロットの剤を用い、Fischer 344 ラット雌雄各 95 匹を 1 群とし、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、0.03%群の雄及び 0.0075%以上の群の雌で血清 ChE 活性の用量に

依存した有意な低下、0.03%群の雌の副腎皮質で空胞化、卵巣の間質細胞で過形成の発生率に有意な増加を認めた。また、3ヶ月後に0.015%群の雌の卵巣間質細胞で過形成、0.03%群の副腎で絶対及び相対重量の増加、0.03%群の雄で後肢の握力低下に有意差を認めたが、一時的なものでそれ以後はみられず、神経細胞組織への影響や運動失調等の神経症状もみられなかった<sup>1)</sup>。この結果から、LOAELは0.0075% (4 mg/kg/day)であった。

キ)上記エ)と同じロットの剤を用い、B6C3F<sub>1</sub>マウス雌雄各95匹を1群とし、0、0.006、0.0125、0.025% (雄：0、7、13、27 mg/kg/day、雌：0、8、18、37 mg/kg/day)の濃度で餌に添加して2年間投与した結果、0.006%以上の群の雌雄で血清ChE活性の用量に依存した有意な低下、0.0125%以上の群の雌雄の副腎皮質でセロイド沈着の増加がみられ、副腎の絶対及び相対重量は0.025%群の雄で有意な減少、雌で有意な増加を示した。また、0.0125%以上の群の雄の肝臓で明細胞巣、脂肪変性、セロイド沈着の有意な増加を認めた。なお、雌の0.025%群で3ヶ月後に後肢握力の有意な低下を認めたが、一時的なものでそれ以後の試験ではみられず、神経細胞組織への影響や運動失調等の神経症状もみられなかった<sup>1)</sup>。この結果から、LOAELは0.006% (7 mg/kg/day)であった。

### ③ 生殖・発生毒性

ア)本物質79% (o-体0.1%未満)及びリン酸ジクレシル(DCP)18%を含む混合物を用い、Fischer 344ラット雌雄各10匹、B6C3F<sub>1</sub>マウス雌雄各10匹を1群とし、ラットに0、0.09、0.17、0.33、0.66、1.3%の濃度(雄0、55~750 mg/kg/day、雌0、65~770 mg/kg/day)、マウスに0、0.025、0.05、0.1、0.21、0.42%の濃度(雄0、45~900 mg/kg/day、雌0、65~1,050 mg/kg/day)で餌に添加して13週間投与した結果、ラットでは0.09%以上の群の雌の卵巣で間質細胞肥大、炎症、0.66%以上の群の睾丸で精細管の萎縮の発生率に有意な増加、マウスでは0.21%以上の群の雌の卵巣で間質細胞の空胞化の発生率に有意な増加を認めた。しかし、ラットに0、0.0075、0.015、0.03% (0、3~15 mg/kg/day)、マウスに0、0.006、0.0125、0.025% (0、7~37 mg/kg/day)の濃度で餌に添加して2年間投与した結果、睾丸や卵巣等の生殖器に影響はみられなかった。これらの結果から、NOAELはラットで15 mg/kg/day以上、マウスで37 mg/kg/day以上であった<sup>1)</sup>。

イ)上記エ)と同じロットの剤を用い、CD-1マウス雌雄8匹を1群とし、0、0.05、0.1、0.2% (0、63、125、250 mg/kg/day)の濃度で餌に添加して投与しながら交尾前1週間、さらに自由に交尾・出産させながら14週間、最後の妊娠から仔(F<sub>1</sub>)の離乳まで6週間投与し、さらにF<sub>1</sub>に11週間投与しながら交尾させてF<sub>2</sub>を得た二世世代試験の結果、F<sub>0</sub>世代では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、産仔数及び出生仔数の減少、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。F<sub>1</sub>世代では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<sup>26,27)</sup>。この結果から、LOAELは63 mg/kg/dayであった。

ウ)Fischer 344ラット雄10匹を1群とし、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50 mg/kg/day以上の群で用量に依存した体重増加の抑制がみられ、75 mg/kg/day以上の群で睾丸相対重量の有意な減少を認めた。また、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、精細管内腔で好ヘ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減少を認めたのみであった。なお、血清テストステロン濃度に有意な変化がなかったことから、男性ホルモンへの影響を介するメカニズムではなく、精子形成への直接的な影響であると考えられた<sup>28)</sup>。この結果から、*o*-体で NOAEL は 10 mg/kg/day、*p*-体で LOAEL は 100 mg/kg/day であった。

エ) Long-Evans ラット雄 12 匹、雌 24 匹を 1 群とし、雄に 0、100、200 mg/kg/day (*o*-体 9% 未満) を交尾前 56 日間、雌に 0、200、400 mg/kg/day を交尾前 14 日間強制経口投与し、さらに低・高用量の雌雄で交尾させて仔の授乳期まで投与した結果、雄では 100 mg/kg/day 以上の群で用量に依存した精子形態異常の有意な増加、200 mg/kg/day 群で精子の運動性及び濃度の低下がみられた。雌では各群 24 匹中 20~21 匹の膈内で精子の存在を確認したにもかかわらず、200 mg/kg/day 以上の群で妊娠率の有意な低下を認め、400 mg/kg/day 群では雌 1 匹が仔 3 匹を出産しただけであったが、その後の発育に影響はなかった。また、200 mg/kg/day 群の雄で精細管の壊死及び変性、副睾丸の精液過少、精細管及び副睾丸で未成熟精子の増加の発生率に有意な増加、初期の精子肉芽腫がみられ、雌では 200 mg/kg/day 以上の群で用量に依存した卵巣間質細胞のび慢性空胞化、卵胞及び黄体の増加を認めた。本試験で用いた剤は *o*-体 9% 未満であったが、上記エ) の結果と比べると強い生殖毒性がみられたことから、*o*-体以外にも *o*-トリル基を持つ異性体が高い割合で含まれていた可能性が考えられた<sup>29)</sup>。この結果から、LOAEL は 100 mg/kg/day であった。

#### ④ ヒトへの影響

ア) 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*-体に汚染された飲料や食用油、食物、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*-体の摂取後、先ず下痢などの胃腸症状がみられ、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。飲食物による中毒は数多く報告されている一方、職業暴露に伴う事例の報告はごくわずかしかない<sup>30)</sup>。

イ) 食用油の汚染で生じたスイスの集団中毒事例では、*o*-体 0.15 g の摂取で毒性症状が現れ、0.5~0.7 g の摂取で重度の神経障害の発現がみられたが、1.5~2 g の摂取でも中毒症状の現れなかった人もおり、感受性に大きな差があった<sup>30,31)</sup>。

ウ) 本物質 (*o*-体 1% 未満) の製造工場で下肢の永久麻痺となった労働者の発生例が報告されており、製造過程では 6~10% の *o*-体に暴露されていた<sup>32)</sup>。

エ) 本物質の *o*-体製造に従事していた労働者で多発性神経炎が 3 例報告されており、気中濃度の測定で本物質は 0.55~2.5 mg/m<sup>3</sup> であったとされている<sup>33)</sup>。また、イタリアの合成皮革靴工場で見られた多発性神経炎の集団発生では、原因と疑われた資材から本物質は検出されず、ChE 阻害作用もなかったが、本物質の *o*-体中毒に似た臨床所見の他に、赤血球 ChE の有意な低下、上位運動ニューロン障害を高い頻度で認めたことから、過去にも合成皮革靴工場で報告されているように、本物質の関与が強く示唆された<sup>34)</sup>。しかし、合成皮革靴工場での多発性神経炎については確たる証拠もなく、他の物質の暴露やそれらとの相互作用も考えられるとされている<sup>35)</sup>。

オ) 本物質 (*o*-体を含む) やリン酸トリフェニル等のリン酸トリアリール類の製造に平均 8.9 年従事した労働者 34 人の調査で、慢性的な健康影響はなかったが、呼吸器系、消化器系及び神経系の自覚症状に増加傾向がみられ、これらは暴露の程度と相関関係にあった。また、血漿 ChE 活性は有意に低かったが、暴露の程度や期間との間には相関関係がなく、赤血球 ChE 活性の低下もなかった。調査時の本物質濃度は  $0.27\sim 3.4\text{ mg/m}^3$  であったが、過去の暴露濃度はもっと高いものであったと考えられた<sup>36,37)</sup>。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  $1.5\text{ mg/m}^3$ ) や補給要員等の健康状態にも影響は認めなかった<sup>38)</sup>。これらの結果から、NOAEL  $3.4\text{ mg/m}^3$  (暴露状況で補正:  $0.7\text{ mg/m}^3$ ) を設定する。

### (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	— 評価されていない。

#### 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、ネズミチフス菌で遺伝子突然変異<sup>1)</sup>、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で染色体異常<sup>1)</sup>、姉妹染色分体交換<sup>1)</sup>、ラット肝細胞で不定期 DNA 合成<sup>39)</sup> を誘発しなかった。

*in vivo* 試験系では、ラット肝細胞で不定期 DNA 合成を誘発しなかった<sup>39)</sup>。

##### ○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 95 匹を 1 群とし、雄に 0、6、13 mg/kg/day、雌に 0、4、7、15 mg/kg/day を 2 年間混餌投与した結果、雌の 7 mg/kg/day 以上の群で単核性白血病の発生率増加を認めしたが、過去に同系統のラットでみられた自然発生率の範囲内に収まるものであった<sup>1)</sup>。

B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 95 匹を 1 群とし、雄に 0、7、13、27 mg/kg/day、雌に 0、8、18、37 mg/kg/day を 2 年間混餌投与した結果、雄の 27 mg/kg/day 群でハーダー腺腺腫の発生率に有意な増加を認めしたが、過去に同系統のマウスでみられた自然発生率の範囲内に収まる

ものであった<sup>1)</sup>。

## ○ 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・長期毒性カ)のラットの試験から得られた LOAEL 4 mg/kg/day (ChE 活性阻害) を LOAEL であるために 10 で除した 0.4 mg/kg/day 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、ヒトへの影響オ)から得られた NOAEL 3.4 mg/m<sup>3</sup> (慢性的な健康影響がみられない濃度) を暴露状況で補正した 0.7 mg/m<sup>3</sup> が信頼性のある最も低濃度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。

### 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	—	—	0.4 mg/kg/day ラット	—
	地下水・食物	0.2 µg/kg/day 未満	0.2 µg/kg/day 未満		200 超

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、予測最大暴露量はともに 0.2 µg/kg/day 未満であった。無毒性量等 0.4 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 200 超となる。

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る。

表 3.4 吸入暴露による健康リスク (MOE の算定)

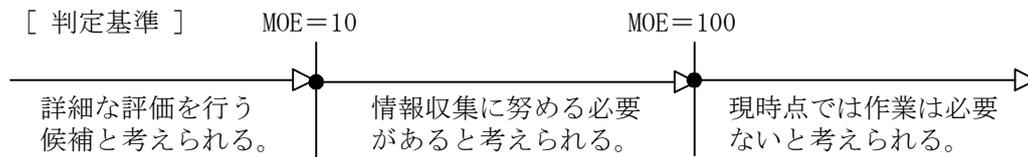
暴露経路・媒体		平均暴露濃度	予測最大暴露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	0.001 µg/m <sup>3</sup> 未満程度	0.0024 µg/m <sup>3</sup> 程度	0.7 mg/m <sup>3</sup> ヒト	290,000
	室内空気	(0.0005 µg/m <sup>3</sup> 程度)	(0.0092 µg/m <sup>3</sup> 程度)		(76,000)

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、一般環境大気中の濃度についてみると、平均暴露濃度は 0.001 µg/m<sup>3</sup> 未満程度、予測最大暴露濃度は 0.0024 µg/m<sup>3</sup> 程度であった。無毒性量等 0.7 mg/m<sup>3</sup> と予測最大暴露濃度から求めた MOE は 290,000 となる。また、室内空気中の濃度についてみると、全国レ

ベルのデータは得られなかったが、局所地域のデータとして報告のあった室内空気中の濃度を用いて参考として算出すると、予測最大値は  $0.0092 \mu\text{g}/\text{m}^3$  程度で、MOE は 76,000 となる。

従って、本物質の一般環境大気の吸入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る。また、室内空気の吸入暴露による健康リスクについても、局所地域のデータではあったものの、MOE は 76,000 と十分に大きな値であったため、室内空気の本物質濃度を把握する必要性も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		○	4,660	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3			○*1	3)*4,5
	○		>4,660	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO(RATE)	3			○*1	3)*4,5
		○	>4,660	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(AUG)	3			○*1	2)*5
	○		>4,660	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO(AUG)	3			○*1	2)*5
甲殻類	○		<b>250</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2			○*2	2)
		○	620	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21			○*3	2)
魚類	○		<b>150</b>	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC <sub>50</sub> MOR	4		○		1)-666
	○		260	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR	4		○		1)-666
	○		502	<i>Perca flavescens</i>	スズキ科	LC <sub>50</sub> MOR	4		○		1)-666
	○		803	<i>Ictalurus punctatus</i>	チャネルキャット フィッシュ	LC <sub>50</sub> MOR	4		○		1)-666
	○		840	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4			○*2	2)
	○		5,800	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	2			○	1)-12497
その他	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**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 までは採用)

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

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

BMS (Biomass) : 生物量、GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、

MOR (Mortality) : 死亡、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 界面活性作用のある助剤を用い、大幅に水溶解度を越えた暴露濃度から得られた値であるため信頼性は「c」とした

\*2 界面活性作用のある助剤を用いて算出された値であるため信頼性は「b」とした

\*3 界面活性作用のある助剤を用いて水溶解度以上の暴露濃度から得られた上、結果が不安定であるため信頼性は「c」とした

\*4 文献 2) をもとに、試験時の初期実測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

\*5 限度試験 (毒性値を求めるのではなく、定められた濃度において毒性の有無を調べる試験)

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) 甲殻類

環境省<sup>2)</sup>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* の急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は止水式で行われた。設定試験濃度は 0、0.11、0.19、0.34、0.62、1.11、2.00 mg/L (公比は 1.8) 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を有する硬化ひまし油 (HCO-50) が用いられた。被験物質の実測濃度は試験終了時にも設定濃度の 81.8%~91.9% が維持されており、設定濃度に基づく 48 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は 250 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。

### 2) 魚類

Johnson ら<sup>1)-666</sup>は Lennon, R.E.ら (1964) と Mecsek, K.J.ら (1970)の方法に準拠し、ブルーギル *Lepomis macrochirus* を用いて急性毒性試験を行った。試験は流水式で実施された。試験濃度は 6 濃度区以上に設定され、試験溶液の調製には脱イオン調製水 (硬度 40-50 mg/L as CaCO<sub>3</sub>) が用いられた。設定濃度に基づく 96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は 150 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

甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	遊泳阻害;48 時間 EC <sub>50</sub>	250 µg/L
魚類	<i>Lepomis macrochirus</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	150 µg/L

アセスメント係数：1,000 [2 生物群(甲殻類及び魚類)の信頼できる知見が得られたため]

2つの毒性値のうち小さい方(魚類の 150 µg/L)をアセスメント係数 1,000 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC として 0.15 µg/L が得られた。

慢性毒性値については信頼できる知見が得られなかったため、本物質の PNEC としては、魚類の急性毒性値から得られた 0.15 µg/L を採用する。

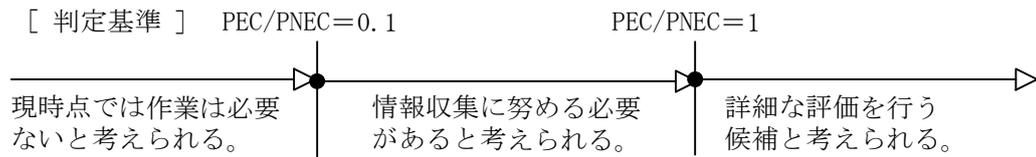
### (3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大値濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.03 µg/L未満程度 (2001)	0.06 µg/L程度 (2001)	0.15 µg/L	0.4
公共用水域・海水	0.03 µg/L未満程度 (2002)	0.03 µg/L未満程度 (2002)		<0.2

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、海水域ともに  $0.03 \mu\text{g/L}$  未満程度で、検出限界値未満であった。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  $0.06 \mu\text{g/L}$  程度、海水域は  $0.03 \mu\text{g/L}$  未満程度であった。

予測環境中濃度（PEC）と予測無影響濃度（PNEC）の比は淡水域では 0.4、海水域では 0.2 未満となるため、情報収集に努める必要があると考えられる。特に毒性値の信頼性が低いとされた藻類について、生態影響試験の実施を通じて知見の充実を図る必要があると考えられる。

## 5. 引用文献等

### (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 化学大辞典編集委員(1963) : 化学大辞典 (縮刷版) 9 共立出版 : 811-812.
- 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) 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: 578.
- 4) Hansch, C., Leo, A., and Hoekman, D. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 171.
- 5) 通産省公報 (1977.11.30)
- 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](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., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington D.C., Lewis Publishers: xiv.
- 9) Wolfe N.L. (1980): Organophosphate and organophosphorothionate esters: application of linear free energy relationships to estimate hydrolysis rate constants for use in environmental fate assessment. Chemosphere, 9: 571-576.
- 10) Boethling, R.S., Cooper, J.C.(1985): Res Rev 94: 49-99. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>,2005.5.12 現在) ]
- 11) SRC.[HSDB]
- 12) Veith, G.D., DeFoe, D.L., and Bergstedt, B.V. (1979): Measuring and estimating the bioconcentration factor in fish. Journal of Fishery Research Board Canada, 36: 1040-1048.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, PCKOCWIN™ v.1.66.
- 14) 化学工業日報社(1997) : 13197 の化学商品; 化学工業日報社(1998) : 13398 の化学商品; 化学工業日報社(1999) : 13599 の化学商品; 化学工業日報社(2000) : 13700 の化学商品; 化学工業日報社(2001) : 13901 の化学商品; 化学工業日報社(2002) : 14102 の化学商品; 化学工業日報社(2003) : 14303 の化学商品; 化学工業日報社(2004) : 14504 の化学商品; 化学工業日報社(2005) : 14705 の化学商品
- 15) 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
- 16) IPCS (1990): Environmental Health Criteria 110. Tricresyl phosphate
- 17) Winder, C., Balouet, J.C. (2002): The toxicity of commercial jet oils. Environ. Res. 89: 146-164.
- 18) 化学工業日報社(2005) : 14705 の化学商品

### (2) 暴露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.3.11.
- 2) 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

- 3) 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—, 大阪府立公衆衛生研究所研究報告, 39 : 49-55.
- 4) 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](http://www.tokyo-eiken.go.jp/kankyo/indoorair/S4_3.html), 2005.4.13 現在)
- 5) (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)
- 6) 環境省水環境部企画課 (2004) : 平成年 14 度要調査項目調査結果
- 7) 環境省水環境部水環境管理課 (2002) : 平成年 12 度要調査項目調査結果
- 8) Boethling, R.S., Cooper, J.C. (1985): Environmental fate and effects of triaryl and tri-alkyl/aryl phosphate esters. *Residue Rev.*, 94: 49-99. [IPCS (1990) Environmental Health Criteria 110. Tricresyl phosphate]

### (3) 健康リスクの初期評価

- 1) NTP (1994): Toxicology and carcinogenesis studies of tricresyl phosphate (CAS No. 1330-78-5) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (gavage and feed studies). TR-433.
- 2) Kurebayashi, H., A. Tanaka and T. Yamaha (1985): Metabolism and disposition of the flame retardant plasticizer, tri-p-cresyl phosphate, in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 77: 395-404.
- 3) Casida, J.E., M. Eto and R.L. Baron (1961): Biological activity of a trio-cresyl phosphate metabolite. *Nature*. 191:1396-7.
- 4) Eto, M., J.E. Casida and T. Eto (1962): Hydroxylation and cyclization reactions involved in the metabolism of tri-*o*-cresyl phosphate. *Biochem. Pharmacol.* 11:337-52.
- 5) Sharma, R.P. and P.G. Watanabe (1974): Time related disposition of tri-*o*-tolyl phosphate (TOTP) and metabolites in chicken. *Pharmacol. Res. Commun.* 6: 475-484.
- 6) Nomeir, A.A. and M.B. Abou-Donia (1986): Studies on the metabolism of the neurotoxic tri-*o*-cresyl phosphate. Distribution, excretion, and metabolism in male cats after a single, dermal application. *Toxicology*. 38: 15-33.
- 7) Aldridge, W.N. and J.M. Barnes (1966): Esterases and neurotoxicity of some organophosphorus compounds. *Biochem. Pharmacol.* 15: 549-54.
- 8) Johannsen, F.R., R.L. Wright, D.E. Gordon, G.J. Levinskas, R.W. Radue and P.R. Graham (1977): Evaluation of delayed neurotoxicity and dose-response relationships of phosphate esters in the adult hen. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 41: 291-304.
- 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) Fowler, M.J., J. Flaskos, W.G. McLean and A.J. Hargreaves (2001): Effects of neuropathic and non-neuropathic isomers of tricresyl phosphate and their microsomal activation on the production of axon-like processes by differentiating mouse N2a neuroblastoma cells. *J. Neurochem.* 76: 671-678.
- 11) Abou-Donia, M.B. and D.M. Lapadula (1990): Mechanisms of organophosphorus ester-induced delayed neurotoxicity: type I and type II. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 30: 405-440.

- 12) Henschler, D. (1958): Tricresylphosphate poisoning; experimental clarification of problems of etiology and pathogenesis. *Klin. Wochenschr.* 36: 663-674. ( in German). ).
- 13) Craig, P.H. and M.L. Barth (1999): Evaluation of the hazards of industrial exposure to tricresyl phosphate: a review and interpretation of the literature. *J. Toxicol. Environ. Health. B. Crit. Rev.* 2: 281-300.
- 14) Winder, C. and J.C. Balouet (2002): The toxicity of commercial jet oils. *Environ. Res.* 89: 146-164
- 15) Johnson, M.K. (1975): Organophosphorus esters causing delayed neurotoxic effects: mechanism of action and structure activity studies. *Arch. Toxicol.* 34: 259-288.
- 16) Quistad, G.B., C. Barlow, C.J. Winrow, S.E. Sparks and J.E. Casida (2003): Evidence that mouse brain neuropathy target esterase is a lysophospholipase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 100: 7983-7987
- 17) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 18) 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.
- 19) Smith, M.I., E.W. Engel and F.F. Stohlman (1932): Further studies on the pharmacology of certain phenol esters with special reference to the relation of chemical constitution and physiologic action. *Natl. Inst. Health Bull.* 160: 1-53.
- 20) IPCS (1994): International Chemical Safety Cards. 0961. Tri-*o*-cresyl phosphate.
- 21) 後藤稠, 池田正之, 原一郎編 (1994): 産業中毒便覧 (増補版), 医歯薬出版.
- 22) Eastman Kodak Company (1978): Toxicity and health hazard summaries for aryl phosphates. OTS0206526.
- 23) IPCS (1990): Environmental Health Criteria. 110. Tricresyl phosphate.
- 24) 斉藤千春, 加藤暉成, 谷口秀子, 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.
- 25) Oishi, H., S. Oishi and K. Hiraga (1982): Toxicity of several phosphoric acid esters in rats. *Toxicol. Lett.* 13: 29-34.
- 26) NTP (1985): Tricresyl phosphate (CAS #1330-78-5) reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in feed.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) Carlton, B.D., A.H. Basaran, L.E. Mezza and M.K. Smith (1987): Examination of the reproductive effects of tricresyl phosphate administered to Long-Evans rats. *Toxicology.* 46:321-328.
- 30) Inoue, N., K. Fujishiro, K. Mori and M. Matsuoka (1988): Triorthocresyl phosphate poisoning - a review of human cases. *J. UOEH.* 10:433-442.
- 31) Staehelin, R. (1941): On the triorthocresylphosphate poisonings. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 71: 1-5. (in German).

- 32) Bidstrup, P.L. and J.A. Bonnell (1954): Anticholinesterases. Chem. Ind. 24: 674-676.
- 33) Hunter, D., K.M.A. Perry and R.B. Evans (1944): Toxic polyneuritis arising during the manufacture of tricresyl phosphate. Br. J. Ind. Med. 1: 227-231.
- 34) Cavalleri, A. and V. Cosi (1978): Polyneuritis incidence in shoe factory workers: cases report and etiological considerations. Arch. Environ. Health. 33: 192-197.
- 35) Leveque, J. (1983): Tricresyl phosphates. In: Encyclopaedia of occupational health safety, 3rd ed., Geneva, International Labour Office, Vol. 2, pp. 2216-2218.
- 36) Tabershaw, I.R., M. Kleinfeld and B. Feiner (1957): Manufacture of tricresyl phosphate and other alkyl phosphates : An industrial hygiene study. I. Environmental factors. Arch. Ind. Health 15: 537-540.
- 37) Tabershaw, I.R., M. Kleinfeld and B. Feiner (1957): Manufacture of tricresyl phosphate and other alkyl phosphates : An industrial hygiene study. II. Clinical effects of tricresyl phosphate. Arch. Ind. Health 15: 541-544.
- 38) 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.
- 39) Mirsalis, J., K. Tyson, J. Beck, E. Loh, K. Steinmetz, C. Contreras, L. Austere, S. Martin and J. Spalding (1983): Induction of unscheduled DNA synthesis (UDS) in hepatocytes following *in vitro* and *in vivo* treatment. [Abstract]. Environ. Mutagen. 5: 482.

#### (4) 生態リスクの初期評価

1)- : U.S.EPA 「AQUIRE」

666 : Johnson, W.W., and M.T. Finley (1980) : Handbook of Acute Toxicity of Chemicals to Fish and Aquatic Invertebrates. Resour. Publ. 137, Fish Wildl. Serv., U.S.D.I., Washington, D.C :98 p.

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.

2) 環境省 (2001) : 平成 12 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