

令和元年度及び令和2年度第2段階生物試験(りん酸トリフェニル)の試験結果について (概要版)修正版(案)

1. 令和元年度及び令和2年度に実施した試験結果について

第2段階生物試験として、りん酸トリフェニル(CAS No.115-86-6)について、メダカ拡張1世代繁殖試験(MEOGRT:OECD TG240)を実施した。

メダカ(*Oryzias latipes*)を用い、0.501、1.62、4.54、15.2、48.4 μ g/L(実測値)のばく露濃度で試験(全ばく露期間：19週間)を行った。

テストガイドラインが規定する試験有効性基準をすべて満たしていた。

(1) F0世代(ばく露期間：4週間)

生存個体数、雄の全長、雄の体重、受精率、雄の生殖腺体指数、雌雄の肝臓体指数、雄の二次性徴、雌雄の肝臓中ビテロゲニン濃度に有意な変化は認められなかった。

0.501 μ g/L以上のばく露群において、雌の体重に統計学的に有意な低値が認められた。

15.2 μ g/L以上のばく露群において、雌の全長、雌の生殖腺体指数に統計学的に有意な低値が認められた。

48.4 μ g/Lのばく露群において、総産卵数、受精卵数の統計学的に有意な低値が認められた。

(2) F1世代(ばく露期間：16週間)

生存率(8週齢、雌の成熟個体)、雄の全長(成熟個体)、雄の体重(10週齢)、雌雄の体重(成熟個体)、受精率、雄の肝臓中ビテロゲニン濃度(10週齢)、雄の生殖腺体指数(10週齢)、雌雄の肝臓体指数(成熟個体)、雄の二次性徴(成熟個体)に統計学的に有意な変化は認められなかった。

0.501、1.62、4.54、15.2 μ g/Lのばく露群において、ふ化日数の統計学的に有意な低値が認められた。

0.501、1.62、4.54 μ g/Lのばく露群において、雌の全長(成熟個体)の統計学的に有意な高値が認められ、雌の肝臓体指数(10週齢)の統計学的に有意な低値が認められた。

0.501 μ g/L以上のばく露群において、雄の肝臓体指数(10週齢)、雌雄の肝臓中ビテロゲニン濃度(成熟個体)の統計学的に有意な低値が認められた。

4.54 μ g/L以上のばく露群において、雌の生殖腺体指数(成熟個体)の統計学的に有意な高値が認められ、ふ化率の統計学的に有意な低値が認められた。

15.2 μ g/L以上のばく露群において、雌の生殖腺体指数(10週齢)の統計学的に有意な高値が認められ、雄の生存率(成熟個体)の統計学的に有意な低値が認められた。

48.4µg/L のばく露群において、雄の生殖腺体指数(成熟個体)の統計学的に有意な高値が認められ、生存率(4週齢)、総産卵数、受精卵数の統計学的に有意な低値が認められた。

なお、10週齢で認められた0.501µg/L以上のばく露群での雄の全長、雄の二次性徴、0.501、1.62、4.54µg/Lのばく露群での雌の全長、0.501、4.54µg/Lのばく露群での雌の体重、4.54µg/L以上のばく露群での雌の肝臓中ビテロゲニン濃度の統計学的に有意な高値が認められたが、何れも対照群の成長遅延に起因する有意差と推定されたと考えられた。

(3) F2世代(ばく露期間：2週間)

ふ化率に統計学的に有意な変化は認められなかった。

0.501、1.62、4.54、48.4µg/Lのばく露群において、ふ化日数の統計学的に有意な低値が認められた

2. 試験結果のまとめ

りん酸トリフェニルについては、既存知見及び試験管内試験の結果(平成24年度に実施したメダカエストロゲン受容体 α レポータージーン試験の結果としてEC₅₀値は、 9.7×10^{-6} Mで、17 β -エストラジオールに対する相対活性比は、0.000021であった)から、エストロゲン作用を持つことが想定された。

抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用及び抗アンドロゲン作用については陰性であった。

一方で過年度に第1段階生物試験として実施したメダカを用いた魚類短期繁殖試験(OECD TG229)では、7.19µg/L以上のばく露群において雌の肝臓中ビテロゲニン濃度(成熟個体)の統計学的に有意な低値が認められたため、抗エストロゲン作用またはステロイド合成阻害作用を持つことが示唆確認された(添付資料1参照)。

今回の試験結果において、死亡(F1胚のふ化率の有意な低値)が認められなかった濃度範囲(4.54µg/L未満)において、抗エストロゲン作用を示す雌(F1成熟個体)の肝臓中ビテロゲニン濃度の統計学的に有意な低値が認められ、抗エストロゲン作用またはステロイド合成阻害作用を持つことが示唆確認された。

また、48.4µg/Lのばく露群において総産卵数、受精卵数、生存率(4週齢、雄の成熟個体)の統計学的に有意な低値が認められたことから、メダカの繁殖に対する有害性を示すことが認められた。

なお、過年度に第1段階生物試験として実施したメダカを用いた魚類短期繁殖試験(OECD TG229)では、44.9µg/Lのばく露群において総産卵数、受精卵数、雌の全長と体重の統計学的に有意な低値が認められていた。

第1段階及び第2段階生物試験のまた、この試験結果等から、りん酸トリフェニルはメダカに対して抗エストロゲン作用またはステロイド合成阻害作用を示すことが示唆確認されたとともに、本物質がメダカの繁殖に及ぼす影響に関する最低影響濃度(LOEC)として、

44.9 μ g/L が得られた。

この最低影響濃度(LOEC)44.9 μ g/L は、化学物質の環境リスク評価第4巻(2005)で採用された 96h-EC₅₀=250 μ g/L : ヨコエビ類 (*Gammarus pseudolimnaeus*) より低値であった (添付資料2 参照)。

メダカの繁殖に対する有害性が示唆されたばく露濃度 44.9 μ g/L は、平成 29 年度に実施された化学物質環境実態調査において測定された最高濃度 0.024 μ g/L の約 1,870 倍であった。

また、メダカの繁殖に対する有害性が示唆されなかったばく露濃度 15.2 μ g/L は、平成 29 年度に実施された化学物質環境実態調査において測定された最高濃度 0.024 μ g/L の約 630 倍であった。

なお、平成 23 年度の公表した化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価においては、疫学的調査の結果のみが得られていた (添付資料3 参照)。

また、信頼性評価は未実施ではあるが、既存知見(Qi et al. 2019)*によれば、1,670 μ g/L 以上の濃度においてゼブラフィッシュ胚のふ化率の有意な低値が報告されている (添付資料4 参照)。

* Qi et al. (2019) Acute exposure to triphenyl phosphate inhibits the proliferation and cardiac differentiation of mouse embryonic stem cells and zebrafish embryos, J. Cell Physiol., 1-14.

(別添)

メダカ拡張1世代繁殖試験結果(MEOGRT: OECD TG240)

りん酸トリフェニル

実施機関：L S I メディエンス

1. F0世代

表 1-A 試験結果

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	試験個体数		生存個体数		全長(mm)		体重(mg)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	12	12	12	11	32.7 \pm 1.5	34.2 \pm 1.0	389 \pm 56	514 \pm 55
0.501	6	6	6	6	34.0 \pm 0.6	33.3 \pm 0.5	411 \pm 33	468 \pm 17*
1.62	6	6	6	6	33.2 \pm 1.3	32.5 \pm 1.1	380 \pm 43	447 \pm 38*
4.54	6	6	6	6	33.0 \pm 1.4	34.3 \pm 0.7	379 \pm 48	451 \pm 44*
15.2	6	6	6	6	33.1 \pm 1.7	32.9 \pm 1.2*	395 \pm 49	396 \pm 24*
48.4	6	6	6	6	32.3 \pm 0.9	33.4 \pm 0.7*	355 \pm 27	434 \pm 40*

表 1-B 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	総産卵数	受精卵数	受精率	生殖腺体指数 (%)	
	(eggs/day/pair)	(eggs/day/pair)	(%)	雄	雌
対照区	26.7 \pm 6.2	26.1 \pm 6.1	97.8 \pm 1.0	1.1 \pm 0.4	10.4 \pm 1.3
0.501	25.2 \pm 3.3	24.6 \pm 3.4	97.6 \pm 1.3	1.3 \pm 0.3	10.8 \pm 1.2
1.62	25.8 \pm 3.8	24.9 \pm 4.3	96.2 \pm 3.6	1.3 \pm 0.5	11.0 \pm 3.1
4.54	26.3 \pm 3.3	25.7 \pm 3.3	97.7 \pm 1.0	1.0 \pm 0.5	9.6 \pm 2.3
15.2	23.8 \pm 4.3	22.6 \pm 4.2	95.0 \pm 5.7	1.1 \pm 0.3	8.4 \pm 0.7*
48.4	22.7 \pm 2.6*	22.2 \pm 2.6*	97.4 \pm 1.2	1.0 \pm 0.3	7.9 \pm 1.4*

表 1-C 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	肝臓体指数 (%)		ビテログニン濃度 (ng/mg liver)		二次性徴	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	2.5 \pm 0.4	5.0 \pm 1.6	0.66 \pm 0.52	928 \pm 203	94 \pm 15	0
0.501	2.0 \pm 0.5	5.2 \pm 0.5	3.79 \pm 8.29	930 \pm 155	106 \pm 20	0
1.62	2.2 \pm 0.9	5.7 \pm 0.5	4.28 \pm 8.42	925 \pm 488	94 \pm 15	0
4.54	2.5 \pm 1.2	5.0 \pm 1.0	1.39 \pm 0.96	848 \pm 84	106 \pm 8	0
15.2	2.5 \pm 0.5	5.0 \pm 1.6	1.20 \pm 1.31	900 \pm 370	101 \pm 12	0
48.4	2.4 \pm 0.8	4.9 \pm 0.5	0.67 \pm 0.31	1,160 \pm 505	100 \pm 21	0

2. 1. F1世代(胚～仔魚期)

表 2-A 試験結果

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	ふ化率 (%)	ふ化日数 (day)
対照区	96 \pm 5	8.7 \pm 0.4
0.501	96 \pm 4	7.6 \pm 0.1*
1.62	96 \pm 2	7.7 \pm 0.1*
4.54	77 \pm 13*	7.4 \pm 0.2*
15.2	49 \pm 20*	7.9 \pm 0.4*
48.4	73 \pm 20*	8.3 \pm 0.2

表 2-B 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	生存率 (%)		全長(mm)(10週齢)		体重(mg)(10週齢)	
	(4週目)	(8週目)	雄	雌	雄	雌
対照区	100 \pm 0	99 \pm 2	21.7 \pm 0.8	22.1 \pm 0.8	118 \pm 11	125 \pm 14
0.501	100 \pm 0	100 \pm 0	23.1 \pm 0.2*	23.9 \pm 0.5*	128 \pm 5	149 \pm 9*
1.62	100 \pm 0	99 \pm 3	23.8 \pm 1.1*	23.6 \pm 1.0*	135 \pm 15	140 \pm 23
4.54	100 \pm 0	100 \pm 0	24.1 \pm 0.7*	24.5 \pm 0.8*	134 \pm 8	146 \pm 12*
15.2	100 \pm 0	100 \pm 0	23.9 \pm 0.9*	22.7 \pm 1.5	133 \pm 14	128 \pm 19
48.4	97 \pm 4*	95 \pm 7	22.7 \pm 0.9*	22.6 \pm 0.8	111 \pm 10	119 \pm 5

表 2-C 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	肝臓体指数 (%)		ピテロゲニン濃度 (ng/mg liver)		二次性徴	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	3.2 \pm 0.5	4.2 \pm 0.9	24.5 \pm 60.8	214 \pm 188	23 \pm 14	0
0.501	1.8 \pm 0.3*	3.1 \pm 0.4*	18.9 \pm 41.8	431 \pm 262	52 \pm 11*	0
1.62	2.4 \pm 0.1*	3.1 \pm 0.4*	ND	523 \pm 575	43 \pm 11*	0
4.54	2.0 \pm 0.2*	3.1 \pm 0.2*	ND	741 \pm 333*	56 \pm 10*	0
15.2	2.3 \pm 0.2*	4.0 \pm 1.0	ND	609 \pm 189*	58 \pm 3*	0
48.4	2.6 \pm 0.7*	3.9 \pm 0.5	0.35 \pm 0.27	755 \pm 280*	50 \pm 12*	0

表 2-D 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	生殖腺体指数 (%)	
	雄	雌
対照区	1.0 \pm 0.8	2.6 \pm 1.4
0.501	0.8 \pm 0.3	3.8 \pm 1.6
1.62	0.7 \pm 0.2	3.0 \pm 2.5
4.54	1.0 \pm 0.4	3.5 \pm 0.9
15.2	0.9 \pm 0.2	5.2 \pm 0.7*
48.4	0.7 \pm 0.3	4.4 \pm 2.2*

2. 2. F1世代(成熟個体)

表 2-E 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	生存率 (%)		全長(mm)		体重(mg)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	100	100	27.8 \pm 1.8	29.0 \pm 1.5	226 \pm 51	312 \pm 47
0.501	100	100	30.7 \pm 0.9	30.6 \pm 0.5*	296 \pm 37	348 \pm 19
1.62	100	91(10/11)	30.3 \pm 1.0	30.5 \pm 0.9*	267 \pm 23	361 \pm 26
4.54	92(11/12)	100	30.3 \pm 0.9	30.7 \pm 1.3*	273 \pm 26	339 \pm 39
15.2	83(10/12) *	92(11/12)	27.9 \pm 1.4	29.5 \pm 0.9	215 \pm 37	318 \pm 30
48.4	92 (11/12) *	92(11/12)	27.8 \pm 1.2	28.6 \pm 0.8	218 \pm 33	293 \pm 32

表 2-F 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	総産卵数 (eggs/day/pair)	受精卵数 (eggs/day/pair)	受精率 (%)	生殖腺体指数 (%)	
				雄	雌
対照区	20.4 \pm 1.9	19.9 \pm 1.9	97.3 \pm 1.8	1.3 \pm 0.4	11.6 \pm 1.8
0.501	21.0 \pm 1.4	20.8 \pm 1.4	98.8 \pm 1.2	1.5 \pm 0.4	12.0 \pm 1.7
1.62	20.1 \pm 3.6	19.8 \pm 3.6	98.9 \pm 0.6	1.7 \pm 0.4	12.4 \pm 1.2
4.54	21.13 \pm 1.8	20.8 \pm 1.6	98.6 \pm 1.5	1.7 \pm 0.7	13.3 \pm 1.0*
15.2	18.8 \pm 1.6	18.5 \pm 1.6	98.3 \pm 1.2	1.4 \pm 0.2	14.2 \pm 2.4*
48.4	17.4 \pm 4.2*	16.5 \pm 5.5*	89.4 \pm 28.2	1.7 \pm 0.5*	13.5 \pm 1.0*

表 2-G 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	肝臓体指数 (%)		ビテロゲニン濃度 (ng/mg liver)		二次性徴	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	2.3 \pm 0.5	6.2 \pm 0.8	21.5 \pm 65.3	1,000 \pm 538	69 \pm 12	0
0.501	2.0 \pm 0.5	6.2 \pm 1.0	ND*	553 \pm 269*	72 \pm 11	0
1.62	1.8 \pm 0.3	5.8 \pm 1.1	ND*	654 \pm 341*	69 \pm 13	0
4.54	3.0 \pm 1.1	6.4 \pm 0.9	0.28 \pm 0.24*	344 \pm 306*	71 \pm 9	0
15.2	2.0 \pm 0.2	6.3 \pm 0.9	ND*	433 \pm 93*	74 \pm 16	0
48.4	2.3 \pm 0.5	6.5 \pm 0.9	0.25 \pm 0.17*	357 \pm 197*	67 \pm 15	0

3. F2世代(胚、仔魚期)

表 3-A 試験結果

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	ふ化率 (%)	ふ化日数 (day)
対照区	96 \pm 7	8.9 \pm 0.3
0.501	97 \pm 3	8.3 \pm 0.2*
1.62	99 \pm 2	8.2 \pm 0.1*
4.54	93 \pm 8	8.3 \pm 0.4*
15.2	95 \pm 6	8.9 \pm 0.3
48.4	98 \pm 4	8.0 \pm 0.2*

結果は平均値 \pm 標準偏差.

有意差水準 (* p <0.05、** p <0.01).

ビテロゲニン濃度のND は全ての個体において定量下限値未満であった未検出 (<0.4 ng/mg liver).

NA: not available

二次性徴：乳頭状小突起を有する節板数

有効数字は測定精度を考慮して、

- ・ふ化率・ふ化後生存率・生存率は2桁（ただし1の位までとする）
- ・肝臓体指数および生殖腺体指数は、1未満は1桁、1以上は2桁
- ・それ以外のエンドポイントは3桁（ただし二次性徴は1の位まで、ビテロゲニンは小数点以下2桁までとする）
- ・標準偏差の桁数は平均値の位に合わせる

第1段階生物試験の実施結果について（抜粋）

1. 平成24年度に実施した試験結果について

試験管内試験の結果等から第1段階生物試験を実施する優先順位が高いと考えられた3物質（1-ナフトール、4-*tert*-ペンチルフェノール及びりん酸トリフェニル）について、メダカを用いた魚類短期繁殖試験(修正 TG229)を実施した（試験法の概要についてはp2参照）。

(3) りん酸トリフェニルの試験結果

2.13、7.19、17.1、44.9 $\mu\text{g/L}$ (実測値)のばく露濃度で試験を行ったところ、受精率、雌雄の死亡率、生殖腺体指数、二次性徴、雄の全長、体重、肝臓中ビテロゲニン濃度、雌の肝臓体指数に統計学的に有意な変化は認められなかった。

7.19 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露群において雄の肝臓体指数の統計学的に有意な高値、雌の肝臓中ビテロゲニン濃度の統計学的に有意な低値が認められた。

44.9 $\mu\text{g/L}$ のばく露群において、産卵数、受精卵数、雌の全長、体重の統計学的に有意な低値が認められた。

2. 試験結果のまとめ

(3) りん酸トリフェニル

44.9 $\mu\text{g/L}$ のばく露群において、産卵数、受精卵数、雌の全長、体重の統計学的に有意な低値が認められたことから、有害性を示すことが示唆された。

りん酸トリフェニルについては既存知見からエストロゲン作用又は抗アンドロゲン作用を持つことが想定された。今回の試験結果においては、エストロゲン作用を示す雄の肝臓中ビテロゲニン濃度の高値は認められなかったため、エストロゲン作用を持つことは確認できなかった。本試験においては抗アンドロゲン作用については確認できない。

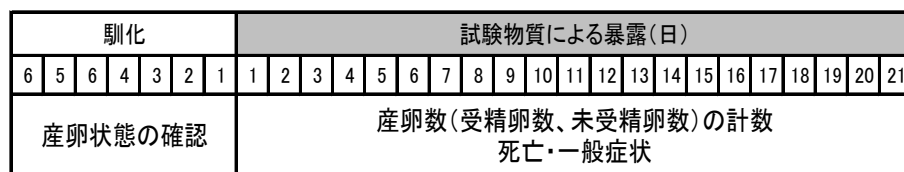
雌の肝臓中ビテロゲニン濃度の統計学的に有意な低値が認められたことから、抗エストロゲン作用の有無について、試験管内試験で確認する必要がある。

なお、有害性が示唆されたばく露濃度44.9 $\mu\text{g/L}$ は、昭和50年度に実施された化学物質環境実態調査において調査された検出下限値の最高値0.25 $\mu\text{g/L}$ の約180倍であった(平成19年度に実施された同調査において大気で検出されていた)。

(参考)

メダカを用いた魚類短期繁殖試験法

魚類短期繁殖試験（OECD TG229）は、成熟したメダカを雌雄混合で試験対象物質に21日間ばく露し、ばく露期間中の産卵状況並びにばく露終了時の生存個体の肝臓中ピテロジェニン濃度及び二次性徴を調べる試験法である。



↑
暴露開始

↑
暴露終了(暴露個体の測定・分析)



- エンドポイント**
- ・産卵状態(産卵数、受精率、受精卵数)
 - ・肝臓中ピテロジェニン濃度
 - ・二次性徴
 - ・生殖腺組織(オプション:実施せず)

- ・全長、体重
- ・肝臓、生殖腺重量(HSI、GSI)
- ・肝臓中ピテロジェニン濃度
- ・二次性徴(尻鰭乳頭状突起)

りん酸トリフェニル

実施機関：国立環境研究所

表 2-A 試験結果

試験濃度(μg/L)		試験個体数		死亡個体数(死亡率%)		全長(mm)		体重(mg)	
設定値	実測値	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区		12	12	0(0)	0(0)	38.0±0.51	36.5±0.50	543±45	512±37
20.0	2.13	12	12	0(0)	0(0)	37.9±1.1	35.3±0.65	532±44	449±19
64.0	7.19	12	12	0(0)	0(0)	38.0±1.1	35.5±0.28	544±49	464±27
200	17.1	12	12	0(0)	0(0)	37.7±1.0	35.2±1.0	539±31	468±34
640	44.9	12	12	0(0)	1(8.3)	38.3±1.1	34.4±0.35**	583±68	432±32*

表 2-B 試験結果(続き)

試験濃度実測値 (μg/L)	産卵数 (eggs/female/day)	受精卵数 (eggs/female/day)	受精率 (%)	生殖腺体指数 (%)	
				雄	雌
対照区	23.3±3.7	21.7±4.0	93.0±5.3	0.86±0.083	8.0±0.72
2.13	20.4±2.7	18.3±3.1	89.3±4.9	0.87±0.17	7.9±0.47
7.19	18.7±3.1	17.1±3.4	90.8±3.8	0.95±0.092	8.1±0.62
17.1	20.1±2.0	18.6±1.8	92.6±2.2	0.94±0.098	7.7±0.72
44.9	16.4±3.2*	14.9±3.5*	91.0±3.9	0.80±0.067	9.4±1.3

表 2-C 試験結果(続き)

試験濃度実測値 (μg/L)	肝臓体指数 (%)		ビテロゲン濃度 (ng/mg liver)		二次性徴	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	1.2±0.19	2.7±0.52	9.1±5.4	764±220	88±7.5	0
2.13	1.4±0.12	3.5±0.39	6.9±4.0	542±115	83±7.4	0
7.19	1.7±0.29*	3.1±0.21	8.4±9.0	360±59.6**	84±6.9	0
17.1	1.7±0.24*	3.6±0.46	11.2±9.4	420±76.7*	83±7.2	0
44.9	1.7±0.13*	3.6±0.60	8.8±8.1	417±70.3*	90±8.0	0

表 2-D 試験結果(続き)

試験濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	その他の所見
対照区	特になし
2.13	特になし
7.19	特になし
17.1	特になし
44.9	特になし

結果は平均値 \pm 標準偏差.

有意差水準 (** $p<0.01$, * $p<0.05$).

ビテロゲン濃度の検出下限値は 1 ng/mg liver (使用したキット: EnBioMedaka Vitellogenin ELISA system (株式会社エンバイオテック・ラボラトリーズ製))

二次性徴: 乳頭状小突起数

平成30年度版 化学物質と環境

(平成29年度 化学物質環境実態調査 調査結果報告書)

調査結果報告書詳細版 (抜粋)

[15] リン酸化合物

[15-3] リン酸トリフェニル (CAS 登録番号: 115-86-6)

【平成29年度調査媒体: 水質】

- ・ 要望理由
- ・ [15-3] リン酸トリフェニル
EXTEND2016
EXTEND2016を実施する上で、ばく露情報等が不足しているため。
- ・ 調査内容及び結果
- ・ [15-3] リン酸トリフェニル

<水質>

水質について、21地点を調査し、検出下限値11ng/Lにおいて欠測扱いとなった3地点を除く18地点中3地点で検出され、検出濃度は24ng/Lまでの範囲であった。

昭和50年度には20地点を調査し、検出下限値200~250ng/Lにおいて20地点全てで不検出であった。

【参考: リン酸トリフェニル】

- ・ 用途: 主な用途は、セルロースアセテートフィルムに難燃性・透明性・耐水性・柔軟性・非粘着性を付与する可塑剤、ニトロセルロースフィルムに引張強度を付与する可塑剤、合成ゴムに柔軟性・耐ガソリン性・耐鉱油性を付与する可塑剤、フェノール樹脂積層板の難燃性可塑剤、エンジニアプラスチックの難燃剤兼可塑剤である。1)
- ・ 分解性: 良分解性(標準法(試験期間28日間、被試験物質100mg/L、活性汚泥濃度30mg/L):BOD(90%)、TOC(95%)*、HPLC(100%)
*: (水+被験物質)系において試料が溶解していないため、理論DOC量に比較して分解度を算出した。) 2) 注2)
- ・ 濃縮性: 不詳
- ・ 媒体別分配予測: 水質13.8%、底質8.6%、大気0.513%、土壌77.1% iii) 注3)
- ・ 発がん性: 不詳
- ・ 生態影響: PNEC=0.003mg/L (根拠: 96h-EC50 (ヨコエビ類) =0.25mg/L、アセスメント係数100)

1)

30d-NOEC=0.087mg/L: ファットヘッドミノール (*Pimephales promelas*) 致死¹⁾

96h-EC₅₀=0.25mg/L: ヨコエビ類 (*Gammarus pseudolimnaeus*) ¹⁾

21d-NOEC=0.25mg/L: オオミジンコ (*Daphnia magna*) 繁殖阻害1)vi)

48h-EC₅₀=0.36mg/L : ヌスリカ属 (*Chironomus riparius*)¹⁾

96h-LC₅₀=0.4mg/L : ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)¹⁾

72h-NOEC=0.98mg/L : 緑藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*) 生長阻害¹⁾ vi)

96h-EC₅₀=2.0mg/L : 緑藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*) 生長阻害¹⁾

48h-EC₅₀=2.4mg/L : オオミジンコ (*Daphnia magna*) 遊泳阻害vi)

・規制

[化管法] 法第2条第2項、施行令(平成20年11月21日改正後)第1条別表第1、第一種指定化学物質(461 リン酸トリフェニル)

参考文献

- 1) 環境省環境保健部環境リスク評価室、化学物質の環境リスク評価第4巻(2005)
- 2) 通商産業省基礎産業局化学品安全課、既存化学物質安全性点検データ、通産省公報(1983年12月28日)

化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の 信頼性評価結果(案) (抜粋)

平成22年度及び平成23年度に開催した「化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価作業班会議」において、13物質に関する信頼性評価の結果を取りまとめたので、以下に示す。(信頼性評価の結果の詳細については、別添参照)

○ 平成22年度に実施した13物質の信頼性評価のまとめ

(1)内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る物質(7物質)

- *アクリルアミド：動物試験において、ほ乳類の生殖への影響を示すことが示唆されたため
- *アラクロール：動物試験の報告において、魚類の血中ホルモン濃度、ほ乳類の甲状腺への影響を示すことが示唆され、試験管内試験の報告において、エストロゲン様作用を持つことが示唆されたため
- *2,4-ジクロロフェノキシ酢酸(2,4-D)：動物試験の報告において、魚類の内分泌系への影響、ほ乳類の発達及び甲状腺への影響を示すことが示唆され、試験管内試験の報告において、アンドロゲン様作用及び抗甲状腺ホルモン様作用を持つことが示唆され、疫学的調査の報告において、ばく露歴と血中ホルモン濃度等に関連性が認められたため
- *テトラブロモビスフェノールA：動物試験の報告において、ほ乳類の甲状腺への影響、両生類の甲状腺及び発達への影響、魚類の血中ホルモン濃度及び生殖への影響を示すことが示唆され、試験管内試験の報告において、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、抗プロゲステロン様作用、甲状腺ホルモン様作用及び抗甲状腺ホルモン様作用を持つことが示唆されたため
- *ナフタレン：試験管内試験の報告において、魚類精巣組織への影響(アンドロゲン様作用)を示すことが示唆されたため
- *モリネート：動物試験の報告において、ほ乳類の生殖への影響を示すことが示唆されたため
- *りん酸トリフェニル：疫学的調査の報告において、ばく露歴と血中ホルモン濃度及び精液中精子濃度とに関連性が認められたため

(2)現時点では試験対象物質にしない物質(6物質)

以下の6物質については、今回の信頼性評価の対象となった報告では、内分泌か

く乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠が得られなかったため、現時点では試験対象物質としない。

*アクリル酸

*ジノカップ

*テトラクロロベンゼン

*トリクロロベンゼン

*フタル酸ジメチル

*メルカプト酢酸

(別添)

りん酸トリフェニル

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

りん酸トリフェニルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、免疫影響の有無に関する報告及び疫学的調査に関する報告がある。

(1) 免疫影響

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

①Hinton ら(1987)によって、りん酸トリフェニル 250、500、750、1,000ppm(餌中濃度)を 60 日間混餌投与した雌雄 SD Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、1,000ppm のばく露群で 0~4 週間後の雄の増加体重の低値が認められたが、4~8 週間後の雄の増加体重、0~8 週間後の雌の増加体重、0~8 週間後の雌雄の摂餌量、胸腺絶対重量、脾臓絶対重量、血清中総蛋白質濃度には影響は認められなかった。

また、更に 60 日間混餌投与を継続した処置(投与開始 60~67 日目から 21 日間隔で SRBC 接種)雌雄 SD Wistar ラットへの影響が検討されているが、9~16 週間後の雌雄の増加体重、摂餌量、胸腺絶対重量、脾臓絶対重量、血清中総蛋白質濃度、血清中 α -グロブリン濃度、血清中 β -グロブリン度、血清中 γ -グロブリン度、血清中アルブミン濃度、対 SRBC 体液性反応の抗体力価には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雄の増加体重の低値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：不明

(2) 疫学的調査

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Meeker と Stapleton(2010)によって、りん酸トリフェニルについて、米国 Massachusetts 州にて 2002 年から 2007 年にかけて不妊のため Massachusetts General Hospital を訪れた男性(18~54 歳) 50 名への影響が検討されている。その結果として、ハウスダスト中りん酸トリフェニル濃度(検出率 98%、幾何平均濃度 7,400ng/g dust)の四分位範囲(25 パーセンタイル値 3,100 ng/g dust、50 パーセンタイル値 5,470 ng/g dust、75 パーセンタイル値 9,830 ng/g dust、100 パーセンタイル値 1,798,100ng/g dust)において、血清中プロラクチン濃度の高値傾向、精液中精子濃度の低値傾向が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血清中プロラクチン濃度の高値傾向、

精液中精子濃度の低値傾向などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、疫学的調査の報告において、ばく露歴と血中ホルモン濃度及び精液中精子濃度とに関連性が認められた。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表7に示した。

表7 信頼性評価のまとめ

物質名：りん酸トリフェニル

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法 (Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)免疫影響	①Hinton ら(1987)	○	?	—
(2) 疫学的調査	視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用 ①Meeker と Stapleton(2010)	○	○P	○
今後の対応案	疫学的調査の報告において、ばく露歴と血中ホルモン濃度及び精液中精子濃度とに関連性が認められたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

Hinton DM, Jessop JJ, Arnold A, Albert RH and Hines FA (1987) Evaluation of immunotoxicity in a subchronic feeding study of triphenyl phosphate. *Toxicology and Industrial Health*, 3 (1), 71-89.((1)①)

Meeker JD and Stapleton HM (2010) House dust concentrations of organophosphate flame retardants in relation to hormone levels and semen quality parameters. *Environmental Health Perspectives*, 118 (3), 318-323.((2)

①)

りん酸トリフェニル (eco 試験)

物質名 試薬の入手先・純度	試験生物 入手先	試験濃度 ばく露時間	最低作用濃度 *IC ₅₀ 値	試験項目	作用内容 対照区との比較・有意差		著者・文献番号	
Triphenyl phosphate (TPHP) Dr. Ehrenstorfer, Augsburg, Germany 分子量 326.28 対照区・媒体 DMSO 0.1%	ゼブラフィッシュ 胚 成熟 AB 系統を交 配 一区当試験回数 3-7	0.5	*IC ₅₀ 値 30.51μM (=9,950μg/L)	細胞死亡率	濃度依存的な 高値		Qi ZH ら (2019)、15869	
		1						
		5						
		10						
		20						
		30						
40								
50								
100μM								
(=								
163								
326								
1,630								
3,260								
6,530								
9,790								
13,050								
16,300								
32,600μg/L)								
受精後 1 時間								
(1hpf)から 96hpf								
まで								
5.12	5.12μM (=1,670μg/L)	孵化率	有意な低値	p<0.01				
30.51μM								
(=								
1,670								
9,950μg/L)								
1hpf から 72hpf	5.12μM (=1,670μg/L)	体長	有意な低値	p<0.05				
まで								
5.12μM					5.12μM (=1,670μg/L)	心拍数	有意な低値	p<0.01
5.12μM								
(=1,670μg/L)								
5.12μM								
(=1,670μg/L)	5.12μM (=1,670μg/L)	心臓奇形重篤度ス コア	高値					
5.12μM								
(=1,670μg/L)								

りん酸トリフェニル (*in vitro* 試験)

物質名 試薬の入手先・純度	試験組織・細胞 入手先	試験濃度 ばく露時間	最低作用濃度 *IC ₅₀ 値	試験項目	作用内容 対照区との比較・有意差	著者・文献番号	
Triphenyl phosphate (TPHP) Dr. Ehrenstorfer, Augsburg, Germany 分子量 326.28 対照区・媒体 DMSO 0.1%	マウス胚幹細胞 (mESCs: Mouse embryonic stem cells) D3 ATCC, Manassas, VA 一区当試験回数 3-7	0.1 0.5 1 10 20 50 100 200μM (= 32.6 163 326 3,260 6,530 16,300 32,600 65,300μg/L) 48 時間	*IC ₅₀ 値 38.35μM (=12,500μg/L)	細胞毒性率 *MTT アッセイ	濃度依存的な高値	Qi ZH ら (2019)、15869	
		38.35μM (=12,500μg/L) 48 時間 *ばく露期間中の 経時変化も追跡	38.35μM (=12,500μg/L)	アポトーシス(初期、後期、壊死の総計)発生率	有意な高値 *特に 3、6、12 時間後の初期発生率		p<0.01
		同上、ただし 3 時間 *ばく露後は未分化培地を使用 *ばく露後の経時変化も追跡 *別途、細胞内残留濃度の経時的	38.35μM (=12,500μg/L)	拍数(beating number)(10 日後)	有意な低値		p<0.05
		38.35μM (=12,500μg/L)	細胞直径(10 日後)	低値 *原著中、有意差は示されず			
		38.35μM (=12,500μg/L)	心臓分化関連蛋白質 (Oct-4、Sox2、Nanog) 相対発現量 (3、6、12 時間後)	それぞれ有意な低値 *48 時間後では有意差なし	p<0.01 p<0.05		

物質名 試薬の入手先・純度	試験組織・細胞 入手先	試験濃度 ばく露時間	最低作用濃度 *IC ₅₀ 値	試験項目	作用内容 対照区との比較・有意差	著者・文献番号
		低下を確認	38.35μM (=12,500μg/L)	細胞周期ステージ存在率(12 時間後)	S 細胞期率の有意な低値 G1、G2 期細胞率の有意な高値 *3、48 時間後では有意差なし	p<0.01 p<0.05
			38.35μM (=12,500μg/L)	細胞増殖マーカー蛋白質(PCNA)相対発現量(3、6、12 時間後)	有意な低値 *48 時間後では有意差なし	p<0.01 p<0.05
			38.35μM (=12,500μg/L)	細胞外酸性化速度(ECAR)における解糖能 (Glycolytic Capacity) 及び解糖予備能(Glycolytic Reserve)(12 時間後)	有意な低値 *3、48 時間後では有意差なし *解糖 (Glycolysis) 差なし	p<0.01 p<0.05
			38.35μM (=12,500μg/L)	細胞周期関連蛋白質(P53)相対発現量(3、6、12 時間後)	有意な高値 *48 時間後では有意差なし	p<0.01 p<0.05
			38.35μM (=12,500μg/L)	細胞周期関連蛋白質(Y15 りん酸化 Cdk1) 相対発現量(3、6、12 時間後)	有意な高値 *12、48 時間後では有意差なし *原著本文の記載は低値と読めるが、原著 FIGURE 4 (h) の検出バンドの濃さから読み取った	p<0.01 p<0.05