[19] リン酸トリフェニル

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: リン酸トリフェニル

(別の呼称:トリフェニルホスフェート、TPP)

CAS 番号: 115-86-6

化審法官報告示整理番号: 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: TC8400000

分子式: C₁₈H₁₅O₄P 分子量: 326.28

換算係数:1 ppm = 13.34 mg/m³(気体、25℃)

構造式:

(2) 物理化学的性状

本物質は無色無臭の結晶性粉末である1)。

融点	50.5° C ²⁾
沸点	245°C (11mmHg) ²⁾
密度	$1.2055 \text{ g/cm}^3 (50^{\circ}\text{C})^{2)}$
蒸気圧	6.28×10 ⁻⁶ mmHg (=8.37×10 ⁻⁴ Pa) (25℃、外挿値) ³⁾
分配係数(1-オクタノール/水)(log Kow)	4.59 ⁴⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	1.9 mg/L(25°C) ³⁾

(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

好気的分解(分解性が良好と判断される化学物質)5)

分解率: BOD 90%、TOC ※95%、HPLC 96%(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) ⁶

(備考:※水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。)

化学分解性

OH ラジカルとの反応性(大気中)

反応速度定数: 11×10⁻¹²cm³/(分子·sec)(AOPWIN⁷⁾により計算)

半減期: $5.9\sim59$ 時間 (OH ラジカル濃度を $3\times10^6\sim3\times10^5$ 分子/cm³ 8) と仮定して計算)

加水分解性

反応速度定数: 0.27L/(分子·sec)(計算値、27℃)⁹⁾

半減期:30~300 日 (pH を 8~7 と仮定して計算)

半減期 7.5 日(pH 8.2、21±2℃、測定値)、半減期 1.3 日(pH 9.5、21±2℃、測定値) 10 。

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF):

84±32(試験生物:メダカ(*Oryzias latipes*)、試験期間:18 日、被験物質設定濃度: 0.01mg/L)¹¹⁾

193±79(試験生物:メダカ(Oryzias latipes)、試験期間:32 日、被験物質設定濃度: 0.02mg/L)¹¹⁾

189±90(試験生物:メダカ(Oryzias latipes)、試験期間:35 日、被験物質設定濃度: 0.03mg/L)¹¹⁾

土壤吸着性

土壤吸着定数 (Koc): 2,514~3,561 (土壤、測定値) 12)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量·輸入量等

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、平成 13 年度の製造・輸入量は $1,000 \sim 10,000$ t とされている 13 。

2 用途

本物質の主な用途は、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とされている ¹⁴⁾。

(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

リン酸トリフェニ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 Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。結果を表 2.1 に示す。

	Tugaorty	model 15 6		
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	7.2	0.0	0.0	0.9
水	5.1	65.9	0.0	22.7
土壌	85.1	0.5	99.9	64.9
底質	2.6	33.5	0.0	11.5

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

(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。媒体ごとの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。

			衣 2. 2	台州州中	・リンガナルエイ	人ル				
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 室内空気	$\mu g/m^3$ $\mu g/m^3$	0.0017	0.0024	<0.0003 0.0004 <0.0010	0.0035 0.0049 0.0151	0.0003 0.0010	24/25 10/10 28/88	川崎市 大阪府 東京都	1996 2001 2000~2001	2 ¹⁾ 3 4 ²⁾
食物	μg/g	<0.0006	< 0.0006	< 0.0006	<0.0006	0.0006	0/50	全国	2005	5
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 0.04	0.01 0.01	0/10 1/15	全国全国	2002 2001	6 7
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 0.06	0.01 0.01	0/30 14/65	全国 全国	2002~2003 2001	6 7

表 2.2 各媒体中の存在状況

⁽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。

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
公共用水域・海水 µg/L	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.01	0/10	全国	2002	6
	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.01	0/11	全国	2001	7
底質(公共用水域・淡水) μg/g 底質(公共用水域・海水) μg/g	<0.004	<0.004	<0.004 <0.004	0.011 0.017	0.004 0.004	3/14 5/10	全国全国	2002~2003 2002	6

注:1) 原著のデータを転記

2) 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 2.2)。 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 15m^3 、2L 及び 2,000g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

体 日 暴 露 量 大気 データは得られなかった 一般環境大気 データは得られなかった 限られた地域で 0.0017 μg/m³ 程度の報告 限られた地域で 0.00051 μg/kg/day 程度の 室内空気 がある(2001) 報告がある 平 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 0.01 μg/L 未満程度(2001) 0.0004 μg/kg/day 未満程度 均 公共用水域・淡水 0.01 μg/L 未満程度(2001) 0.0004 μg/kg/day 未満程度 食物 0.0006 μg/g 未満程度(2005) 0.02 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 限られた地域で 0.0035 μg/m³程度の報告 限られた地域で 0.0011 μg/kg/day 程度の 一般環境大気 がある(1996) 報告がある 室内空気 限られた地域で 0.0151 μg/m³ 程度の報告 限られた地域で 0.0045 μg/kg/day 程度の 最 がある (2000~2001) 報告がある 大 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 0.04 μg/L 程度(2001) 地下水 値 0.0016 μg/kg/day 程度 公共用水域・淡水 0.06 μg/L 程度(2001) 0.0024 µg/kg/day 程度 食 物 0.0006 μg/g 未満程度(2005) 0.02 μg/kg/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

表 2.3 各媒体中の濃度と一日暴露量

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を設定するための一般環境大気データは得られなかったが、限 られた地域(川崎市)のデータを用いると予測最大値は 0.0035 μg/m³程度の報告があった。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 $0.0151~\mu g/m^3$ 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 $0.0016\,\mu g/kg/day\,$ 以上 $0.022\,\mu g/kg/day\,$ 未満であった。

		久 2.4 八の 口茶路里				
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		{0.0011}			
	室内空気	0.00051	0.0045			
	飲料水					
水質	地下水	<u>0.0004</u>	0.0016			
	公共用水域・淡水	(<u>0.0004</u>)	(0.0024)			
食物		0.02	0.02			
土壌						
経口暴調	 	<u>0.0204</u>	0.0016+ <u>0.02</u>			
総暴露量	E	0.0204	0.0016+ <u>0.02</u> {0.0027+ <u>0.02</u> }			

表 2.4 人の一日暴露量

- 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。
 - 4) { }内の数字は、限られた地域での暴露量から算出したものである。

(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 µg/L 程度、同海水域では 0.01 µg/L 未満程度となった。

	2 =	~
水 質	平均	最大値
淡水	0.01 μg/L 未満程度 (2001)	0.06 μg/L 程度 (2001)
海水	0.01 μg/L 未満程度 (2002)	0.01 μg/L 未満程度 (2002)

表 2.5 公共用水域濃度

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

本物質の吸収について具体的な情報は得られなかった。しかし、急性毒性試験では投与の 1 ヶ月にも未吸収の本物質が何匹かの動物でみられたり、単回投与あるいは短時間吸入させた場合の血中のコリンエステラーゼの変化から、経口及び吸入による吸収は緩慢であると考えられた。また、本物質が皮膚から吸収されるという証拠は得られなかった 1)。

ラットの肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、NAPDH の有無によらず本物質の代謝が進行したことから、本物質の代謝はアリールエステラーゼにより行われ、MFO (mixed function oxidase。主としてチトクローム P-450) の寄与はほとんどないものと思われた。また、主要な代謝物はリン酸ジフェニル(DPP)のみであり、DPP は肝ミクロソームで分解されなかった 21 。

なお、スウェーデンで病院から入手した献血 3 検体について血漿中の本物質を測定したところ、3 検体すべてから本物質が検出され、血漿 1 g 当たり $0.13\sim0.15~\mu g$ であったと報告されている $^{3)}$ 。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性 4)

動物種 経路 致死量、中毒量等 ラット 経口 LD_{50} 3,500 mg/kg マウス 経口 LD_{50} 1,320 mg/kg > 4,000 mg/kgモルモット 経口 LD ウサギ 経口 LDLo 3,000 mg/kg ネコ 経口 LDLo 2,000 mg/kg モルモット 経皮 LD_{50} > 4,000 mg/kgウサギ 経皮 LD_{50} > 7,900 mg/kg

表 3.1 急性毒性

ヒトでの急性症状について情報は得られなかったが、経口投与のラット、マウス及びネコで 下痢、振戦、傾眠、過剰運動、正向反射の変化、筋力低下などが報告されている⁴⁾。

② 中・長期毒性

- ア)本物質の単回あるいは反復投与により、リン酸トリクレジルの o-体に似た遅延性の神経 毒性(遅延性の運動神経麻痺、軸索の変性、脱髄)をネコ、サルで認め、ニワトリ、ウサギで認めなかったとした報告 5.6 があるが、純度 99.99%の本物質を用いたネコの実験では 神経系に影響を認めなかった。このため、神経系への影響は本物質に混じった不純物によるものと考えられた 7。
- イ)Holtzman ラット雄 5 匹を 1 群とし、本物質(純度 99.9%)を 0、0.1、0.5%の濃度(0、90、470 mg/kg/day 程度)で餌に混ぜて 35 日間投与した結果、0.5%群で軽度の体重増加の抑制、肝臓相対重量の有意な増加を認めた。血液検査や主要臓器の外観に異常はみられなかった 1)。この結果から、NOAEL は 0.1% (90 mg/kg/day 程度)であった。

- ウ)ラット(系統等不明)に本物質(純度不明)380、 $1,900 \, \text{mg/kg/day}$ を $3 \, \text{ヶ月間経口投与した結果、死亡はみられず、体重や主要臓器重量、血中コリンエステラーゼ活性に影響はなかった <math>^{80}$ 。この結果から、NOAEL は $1,900 \, \text{mg/kg/day}$ となるが、詳細は不明である。
- エ) Sprague-Dawley ラット雄 10 匹を 1 群とし、本物質(純度 98%) を 0、0.25、0.5、0.75、1% の濃度 (0、161、345、517、711 mg/kg/day) で餌に混ぜて 4 ヶ月間投与しながら各種の行動試験を毎月実施した結果、すべての群で神経・筋機能や一般状態に影響はなかったが、0.5%以上の群で用量に依存した体重増加の有意な抑制を認めた 9。この結果から、NOAELは 0.25% (161 mg/kg/day) であった。
- オ)Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質 (純度 98%) を 0、0.25、0.5、0.75、 1%濃度で餌に混ぜて 120 日間投与した結果、雄では最初の 2 ヶ月間に明瞭な用量に依存した体重増加の抑制がみられ、1%群で 0~4 週間の体重増加は有意に低かった。また、0.25%以上の群の雄で血清 β グロブリン、雌で α グロブリンの有意な増加を認めたが、脾臓及び胸腺の重量、脾臓、胸腺及び腸間膜リンパ節の組織、免疫反応に影響はなかった 100。この結果から、NOAEL は 0.75%であった。

③ 生殖·発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 40 匹を 1 群とし、本物質 (純度 98%以上) を 0、0.25、0.5、0.75、1%の濃度で餌に混ぜて 91 日間投与し、その後、交尾を経て妊娠 20 日目まで投与した結果、1%群の雌ラットで妊娠 0 日目の体重が有意に低く、妊娠子宮を除いた正味の体重増加も 0.5%以上の群で少ない傾向にあったが、すべての群で黄体数、着床率、生存胎仔数、死亡胎仔数、奇形や変異の発生率等に影響はなかった。また、妊娠期の雌で本物質摂取量は 0、166、341、516、690 mg/kg/day であった ¹¹⁾。この結果から、生殖・発生の NOAEL は 1%(690 mg/kg/day)、一般毒性の NOAEL は 0.75%(516 mg/kg/day)であった。

④ ヒトへの影響

- ア)本物質の取り扱い工程で 2~10 年(平均 7.4 年)の間、本物質の蒸気を含むミストや粉塵 3.5 mg/m³ (時間荷重平均) に暴露された労働者 32 人の調査で、皮膚炎や目・呼吸器系の刺激、消化器系疾患、神経系疾患などの有害な影響を認めなかった。また、このうち日常的に製造装置を取り扱う 6 人で赤血球コリンエステラーゼ (ChE) 活性のわずかだが有意な低下がみられ、本物質の吸収を示す証拠と思われたが、血漿 ChE 活性には影響なかった¹)。この結果から、NOAEL は 3.5 mg/m³ (暴露状況で補正: 0.7 mg/m³) であった。
- イ)本物質やリン酸トリクレジル(TCP)を含む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、暴露の程度と正の相関関係にあった。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相関関係はなく、赤血球 ChE 活性の低下もなかった。本物質の濃度について報告はないが、これらの影響は本物質以外によるものと考えられている ¹²⁾。有機リン酸エステル混合物(本物質 30%、本物質のプロピレン置換体 70%)に暴露された労働者 39 人の調査では、血清 IgM 及び赤血球コリンエステラーゼ活性は有意に低くかったが、血漿 ChE 活性やその他のパラメータに有意な影響はなかった ¹³⁾。

- ウ)本物質及び TCP の製造に従事する労働者で多発性神経炎の発生がみられたが、その原因は TCP の o-体であり、本物質による可能性はないと考えられた 1,14 。
- エ) デンマークで 23,192 人を対象とした本物質及び TCP を含む酢酸セルロースフィルムのパッチテストでは、15 人に陽性反応がみられ、このうち 2 人については本物質がアレルゲンであると分かったが、TCP による交差感作と考えられた $^{15,16)}$ 。また、眼鏡フレームで鼻、こめかみに湿疹のできた 67 才の女性患者では、本物質(純度 98%以上)、TCP の m-体、p-体の 0.05、0.5、5%溶液でパッチテストを実施した結果、本物質では 0.05%以上、m-体では 0.5%以上の濃度で陽性反応であったが、p-体では 5%でも陰性であった。合成した TCP 5%溶液でも陽性反応であったが、TCP の分析の結果、種々のリン酸トリアリール類が含まれており、本物質の濃度は患者の閾値を上回る 0.08%であった $^{16)}$ 。6 ヶ月に亘って両手の手掌に発生した亀裂のある乾癬状の皮膚炎に悩まされた 29 才の男性のパッチテストでは、5%の本物質溶液で陽性であったが、TCP を含む他のリン酸トリアリール類ではすべて陰性であった $^{17)}$ 。

(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。

	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。
	EPA	_	評価されていない。
USA	ACGIH(1996 年)	A4	ヒトに対する発がん性物質として分類できない。
	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。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

② 発がん性の知見

〇 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 $^{18,19)}$ 、大腸菌 $^{20)}$ 、酵母 $^{18)}$ 及びマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) $^{18)}$ で遺伝子突然変異を誘発しなかった。

なお、in vivo 試験系の知見は得られなかった。

〇 実験動物に関する発がん性の知見

A/St マウス雄 20 匹を 1 群とし、20、40、80 mg/kg をそれぞれ 18、3、1 回(20、40 mg/kg は 3 回/週)腹腔内投与して肺腫瘍の発生を調べた結果、初回の投与から 24 週間後までに 20 mg/kg 群で 2 匹、40 mg/kg 群で 17 匹、80 mg/kg 群で 8 匹が死亡し、80 mg/kg 群の 1 匹で

肺腺腫がみられただけであった²¹⁾。

なお、本物質の経口投与及び吸入暴露による発がん性試験に関して、知見は得られなかった。

〇 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 NOAEL 161 mg/kg/day (体重増加の抑制) を試験期間が短かったことから 10 で除した 16 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、ヒトへの影響ア)から得られた NOAEL 3.5 mg/m^3 (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^3 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

暴露	喀経路・媒体 平均暴露量		予測最大暴露量	無毒性量等	MOE	
	飲料水・食物	_	_			_
経口	地下水・食物	0.02 μg/kg/day 未満	0.0016 μg/kg/day 以上 0.022 μg/kg/day 未満	16 mg/kg/day	ラット	73,000~ 1,000,000

表 3.3 経口暴露による健康リスク (MOE の算定)

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 $0.02~\mu g/kg/day$ 未満、予測最大暴露量は $0.0016~\mu g/kg/day$ 以上 $0.022~\mu g/kg/day$ 未満であった。無毒性量等 16~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 73,000~超 1,000,000~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。

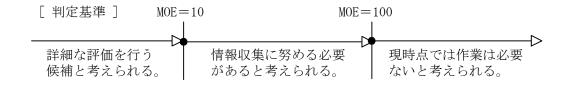
表3.4 吸入暴露による健康リスク (MOE の算定)

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	_	(0.0035 µg/m³程度)	0.7 mg/m^3	νl	(200,000)
700/	室内空気	(0.0017 µg/m³程度)	(0.015 µg/m³程度)	O.7 mg/m		(47,000)

注:()内の数値は、全国レベルのデータでないもの用いた場合を示す。

吸入暴露については、一般環境大気及び室内空気について全国レベルのデータが得られず、いずれも健康リスクの判定はできなかった。なお、局所地域のデータとして報告のあった一般環境データを用いて参考として算出すると、予測最大値は $0.0035~\mu g/m^3$ 程度となり、無毒性量等 $0.7~m g/m^3$ と予測最大値から求めた MOE は 200,000~となる。同様に局所地域の室内空気データを用いて算出すると、予測最大値は $0.015~\mu g/m^3$ 程度で、予測最大値から求めた MOE は 47,000~となる。

一般環境大気及び室内空気における本物質については、いずれも局所地域で高い頻度で検出されているものの、参考として求めた MOE は十分に大きな値であることから、一般環境大気及び室内空気の本物質濃度を把握する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

水生生物に対する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

11. (17. 20)	<i>→</i>	LP.	± 1/1 /4·	14.1	小工工物に対する			,.	- 4	rl.	المالية المالية
生物群		慢	毒性値	生物種	生物分類	エンドポイント	暴露期間		頼		文献
	性	性	[µg/L]			/影響内容	[目]	a	b	c	No.
藻類	0			Algae(Natural Phytoplankton)	植物プランクトン群	IC ₅₀ primary productivity	28 時間			0	1)-11751
	0			Ankistrodesmus falcatus	緑藻類	IC ₅₀ primary productivity				0	1)-11751
	0			Scenedesmus quadricauda	緑藻類	IC ₅₀ primary productivity	28 時間			0	1)-11751
		0		Pseudokirchneriella subcapitata	緑藻類	LOEC GRO(AUG)	3			0	1)-56363
		0		Scenedesmus subspicatus	緑藻類	LOEC GRO(AUG)	3			0	1)-56363
		0		Pseudokirchneriella	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3		\bigcirc^{*2}		3)*3
		0		Pseudokirchneriella	緑藻類	NOEC GRO(AUG)	3		\bigcirc^{*2}		2)
	0		2,000	Pseudokirchneriella	緑藻類	EC ₅₀ POP	4	0			1)-2957
	0		2,450	Pseudokirchneriella subcapitata	緑藻類	EC ₅₀ GRO(AUG)	3		\bigcirc^{*2}		2)
	0		3,980	Pseudokirchneriella subcapitata	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3		\bigcirc^{*2}		3)*3
		0		Chlorella vulgaris	緑藻類	LOEC GRO(AUG)	3			0	1)-56363
甲殼類	0		<u>250</u>	Gammarus pseudolimnaeus	ヨコエビ類	EC ₅₀	4		0		1)-5151
		0	254	Daphnia magna	オオミジンコ	NOEC REP	21		\bigcirc^{*2}		2)*3
	\circ		1,000	Daphnia magna	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2		0		1)-7884
	0		1,000	Daphnia magna	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	0			1)-2957
	0			Daphnia magna	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2		\bigcirc^{*2}		2)
魚類		0		Oncorhynchus mykiss	ニジマス	NOEC MOR	90		0		1)-2957
		0	>1.4*1	Oncorhynchus mykiss	ニジマス	NOEC GRO	90		0		1)-2957
		0	87	Pimephales promelas	ファットヘッドミノー	NOEC MOR	30	0			1)-2957
		0			ファットヘッドミノー	NOEC GRO	30	0			1)-2957
	0		400	Oncorhynchus mykiss	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	0			1)-2957
	0				ファットヘッドミノー	LC ₅₀ MOR	4	0			1)-2957
	0		780	Lepomis macrochirus	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4		0		1)-5151
	0		1,200	Oryzias latipes	メダカ	LC ₅₀ MOR	4		0		1)-10382
	0		1,260	Oryzias latipes	メダカ	LC ₅₀ MOR	4		\bigcirc^{*2}		2)
	0		3,400	Oryzias latipes	メダカ	LC ₅₀ MOR	2		0		1)-12497

生物群	急	慢	毒性値	生物種	生物分類	エン	ドポイント	暴露期間	信	頼	生	文献
	性	性	$[\mu g/L]$			/ 1	影響内容	[目]	a	b	c	No.
	0		95,000	Menidia beryllina	トウゴロウイワシ科	LC_{50}	MOR	4			0	1)-863
	0		290,000	Lepomis macrochirus	ブルーギル	LC ₅₀	MOR	4			0	1)-863
その他	0		360	Chironomus riparius	ユスリカ属	EC ₅₀		2		0		1)-5151
	0		,	Chironomus tentans	ユスリカ属	LC ₅₀	MOR	2			\circ	1)-7884
	0		38,200	Pomacea canaliculata	スクミリンゴガイ	LC ₅₀	MOR	3	·	0		1)-51601

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トポイント

IC₅₀ (Median Inhibition Concentration): 半数阻害濃度、EC₅₀ (Median Effective Concentration): 半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration): 半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration): 無影響濃度 LOEC (Lowest Observed Effect Concentration): 最小影響濃度、

影響内容

GRO(Growth): 生長(植物)、成長(動物)、IMM(Immobilization): 遊泳阻害、MOR(Mortality): 死亡、primary productivity: 一次生産量、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 暴露濃度が水溶解度を大幅に下回り、最大濃度区においても死亡率0%のため、PNEC算出の根拠として採用されない
- *2 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
- *3 文献2)をもとに、試験時の実測濃度(幾何平均値)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

Mayer ら $^{1)-2957}$ は米国 EPA の藻類試験法(1971)に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata*(旧 *Selenastrum capricornutum*)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、96 時間半数影響濃度(EC50)は 2,000 μ g/L であった。

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。試験 溶液の調製には助剤としてジメチルホルムアミド(DMF)と界面活性作用のある硬化ひまし油 (HCO-40) が用いられた。設定試験濃度は 0、0.500、0.730、1.10、1.58、2.30、3.40、5.00 mg/L (公比 1.5) であり、被験物質の実測濃度は試験終了時において設定値の $73\%\sim99\%$ であった。毒性値の算出には実測濃度(試験開始時と終了時の幾何平均値)が用いられ、速度法による生長阻害の 72 時間無影響濃度(NOEC)は 980 μ g/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。

2) 甲殼類

Huckins ら ¹⁾⁻⁵¹⁵¹ は米国 EPA の試験方法 (EPA-660/3-75-009, 1975)に準拠し、ヨコエビ類 *Gammarus pseudolimnaeus* 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。設定

試験濃度は $0\sim1.0 \text{ mg/L}$ (公比 1.8) であり、試験溶液の調製には試験用水として井戸水が、助剤としてアセトンが用いられた。96 時間半数影響濃度(EC_{50})は $250 \,\mu\text{g/L}$ であった。

また環境庁 2)は OECD テストガイドライン No.211 (1998 年) 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。試験は密閉系・半止水式(48 時間毎換水)で実施された。設定試験濃度 0、0.025、0.080、0.250、0.800、2.5 mg/L(公比 3.2)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、助剤としてジメチルホルムアミド(DMF) と界面活性作用のある硬化ひまし油(HCO-60)が用いられた。被験物質の実測濃度は、調整時と換水前にそれぞれ設定値の $92\%\sim111\%$ 、 $19\%\sim109\%$ 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 $254~\mu g/L$ 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

Mayer ら $^{1)}$ - 2957 は米国 EPA の試験方法(EPA,660/3-75-009, 1975)に準拠し、ニジマス *Oncorhynchus mykiss* の急性毒性試験を行った。試験は止水式で実施され、96 時間半数致死濃度(LC_{50})は 400 μ g/L であった。

また Mayer ら $^{1)$ - 2957 はファットヘッドミノー Pimephales promelas を用いて慢性毒性試験を行った。試験は流水式で実施された。試験濃度は対照区及び 5 濃度区が設定され、被験物質の実測濃度は平均して設定濃度の 39%であった。死亡に関する 30 日間無影響濃度(NOEC)は実測濃度に基づいて 87 μ g/L であった。

4) その他

Huckins ら $^{1)-5151}$ は米国 EPA の試験方法(EPA, 660/3-75-009, 1975)に準拠し、ユスリカ属 *Chironomus thummi* 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。設定試験濃度は 0、0.06、0.10、0.18、0.32、0.56、1.0 mg/L であり、試験溶液の調製には試験用水として井戸水が、助剤にアセトンが用いられた。48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 360 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	Pseudokirchneriella subcapitata	生長阻害;96 時間 EC50	$2,000~\mu g/L$
甲殼類	Gammarus pseudolimnaeus	96 時間 EC ₅₀	$250~\mu g/L$
魚類	Oncorhynchus mykiss	96 時間 LC ₅₀	$400~\mu g/L$
その他	Chironomus riparius	48 時間 EC ₅₀	$360\mu g/L$

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小さい値(甲殻類の 250 μ g/L)をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値による PNEC として $3\,\mu$ g/L が得られた。

慢性毒性值

藻類 Pseudokirchneriella subcapitata 生長阻害; 72 時間 NOEC 980 μg/L
 甲殼類 Daphnia magna 繁殖阻害; 21 日間 NOEC 254 μg/L
 魚類 Pimephales promelas 死亡; 30 日間 NOEC 87 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小さい値 (魚類の 87 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 9 μg/L が得られた。

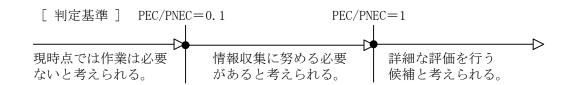
本物質の PNEC としては、甲殻類の急性毒性値から得られた 3 μg/L を採用する。

(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	0.01 μg/L未満程度 (2001)	0.06 μg/L程度 (2001)	3	0.02
公共用水域•海水	0.01 μg/L未満程度 (2002)	0.01 μg/L未満程度 (2002)	μg/L	< 0.003

- 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 0.01 µg/L 未満程度であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC)は、淡水域が 0.06 µg/L 程度、海水域は 0.01 µg/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、淡水域が 0.02、海水域は 0.003 未満となるため、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: 771.
- 2) 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.
- 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: 222.
- 4) Hansch, C., Leo, A., and Hoekman, D. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington D.C., ACS Professional Reference Book: 155.
- 5) 通産省公報(1983.12.28)
- 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, AOPWINTM 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 DC, 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) Howard, P.H. and Deo, P.G. (1979): Degradation of aryl phosphates in aquatic environments. Bulletin of Environmental Contamination Toxicology, 22: 337-344.
- 11) Sasaki, K., Suzuki, T., Takeda, M., and Uchiyama, M. (1982): Bioconcentration and Excretion of Phosphoric Acid Triesters by Killifish (*Oryzeas latipes*). Bulletin of Environmental Contamination Toxicology, 28: 752-759.
- 12) Anderson, C., Wischer, D., Schmieder, A., and Spiteller, M. (1993): Fate of Triphenyl phosphate in soil, Chemosphere, 27: 869-879.
- 13) 経済産業省 (2003): 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の 確報値報告について
- 14) 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, EPIWINTM v.3.11.
- 2) 小塚義昭、鈴木茂(1997): 大気中のフタル酸エステル類、アジピン酸エステル、リン酸エステルの同時分析法,川崎市公害研究所年報,23:10-15.; 菊地美加、浦木陽子、古塩英世、小塚義昭(2001): 川崎市における大気中化学物質環境汚染実態調査(1994年度~2000年度),川崎市公害研究所年報,28:43-46.
- 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 合物を中心に一、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, 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14年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 12 年度要調査項目調査結果

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Sutton, W.L., C.J. Terhaar, F.A. Miller, R.F. Scherberger, E.C. Riley, R.L. Roudabush and D.W. Fassett (1960): Studies on the industrial hygiene and toxicology of triphenyl phosphate. Arch. Environ. Health. 1: 33-46.
- 2) 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.
- 3) Jonsson, O.B., E. Dyremark and U.L. Nilsson (2001): Development of a microporous membrane liquid-liquid extractor for organophosphate esters in human blood plasma: identification of triphenyl phosphate and octyl diphenyl phosphate in donor plasma. J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl. 755: 157-164.
- 4) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 5) Smith, M.I., E.W. Engel and E.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.
- 5) Lillie, R.D. and M.I. Smith (1932): The histopathology of some neurotoxic phenol esters. Natl. Inst. Health Bull. 160: 54-64.
- 7) Wills, J.H., K. Barron, G.E. Groblewski, K.F. Benitz and M.K. Johnson (1979): Does triphenyl phosphate produce delayed neurotoxic effects? Toxicol. Lett. 4: 21-24.
- 8) Antonyuk, O.K. (1974): Hygienic evaluation of the plasticizer triphenyl phosphate added to polymer composition. Gig. i Sanit. 8: 98-99. (in Russian).
- 9) Sobotka, T.J., R.E. Brodie, A. Arnold, G.L. West and M.W. O'Donnell (1986): Neuromotor function in rats during subchronic dietary exposure to triphenyl phosphate. Neurobehav. Toxicol. Teratol. 8: 7-10.
- 10) Hinton, D.M., J.J. Jessop, A. Arnold, R.H. Albert and F.A. Hines (1987): Evaluation of immunotoxicity in a subchronic feeding study of triphenyl phosphate. Toxicol. Ind. Health. 3: 71-89.
- 11) Welsh, J.J., T.F. Collins, K.E. Whitby, T.N. Black and A. Arnold (1987): Teratogenic potential of triphenyl phosphate in Sprague-Dawley (Spartan) rats. Toxicol. Ind. Health. 3: 357-369.
- 12) 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.

- 13) Emmett, E.A., P.G. Lewis, F. Tanaka, M. Bleecker, R. Fox, A.C. Darlington, D.R. Synkowski, A.M. Dannenberg Jr., W.J. Taylor and M.S. Levine (1985): Industrial exposure to organophosphorus compounds. Studies of a group of workers with a decrease in esterase-staining monocytes. J. Occup. Med. 27: 905-914.
- 14) 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.
- 15) Hjorth, N. (1964): Contact dermatitis from cellulose acetate film. Cross-sensitization between tricresyl phosphate (TCP) and triphenyl phosphate (TPP). Contact dermatitis. 12: 86-100.
- 16) Carlsen, L., K.E. Andersen and H. Egsgaard (1986): Triphenyl phosphate allergy from spectacle frames. Contact Dermatitis. 15: 274-277.
- 17) Camarasa, J.G. and E. Serra-Baldrich (1992): Allergic contact dermatitis from triphenyl phosphate. Contact Dermatitis. 26: 264-265.
- 18) Monsanto Industrial Chemicals Co. (1979): Summary of the mutagenicity study, neurotoxicity study, teratology study, long-term feeding study and 90-day inhalation study which Monsanto has on the aryl phosphate, (EPA-OTS document No. 40-7942057).
- 19) Zeiger, E., B. Anderson, S. Haworth, T. Lawlor, K. Mortelmans and W. Speck (1987): *Salmonella* mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. Environ. Mutagen. 9: 1-110.
- 20) Szybalski, W. (1958): Special microbiological systems. II. Observations on chemical mutagenesis in microorganisms. Ann. N.Y. Acad. Sci. 76: 475-489.
- 21) Theiss, J.C., GD. Stoner, M.B. Shimkin and E.K. Weisburger (1977): Test for carcinogenicity of organic contaminants of United States drinking waters by pulmonary tumor response in strain A mice. Cancer Res. 37: 2717-2720.

(4) 生態リスクの初期評価

1)-: U.S.EPA 「AQUIRE」

- 863 : Dawson, G.W., A.L. Jennings, D. Drozdowski, and E. Rider (1977): The Acute Toxicity of 47 Industrial Chemicals to Fresh and Saltwater Fishes. J.Hazard.Mater. 1(4):303-318.
- 2957 : Mayer, F.L., W.J. Adams, M.T. Finley, P.R. Michael, P.M. Mehrle, and V.W. Saeger (1981): Phosphate Ester Hydraulic Fluids: An Aquatic Environmental Assessment of Pydrauls 50E and 115E. In: D.R.Branson and K.L.Dickson (Eds.), Aquatic Toxicology and Hazard Assessment, 4th Conf., ASTM STP 737, Philadelphia, PA:103-123.
- 5151: Huckins, J.N., J.F. Fairchild, and T.P. Boyle (1991): Role of Exposure Mode in the Bioavailability of Triphenyl Phosphate to Aquatic Organisms. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 21(4):481-485.
- 7884: Ziegenfuss, P.S., W.J. Renaudette, and W.J. Adams (1986): Methodology for Assessing the Acute Toxicity of Chemicals Sorbed to Sediments: Testing the Equilibrium Partitioning Theory. In: T.M.Poston and R.Purdy (Eds.), Aquatic Toxicology and Environmental Fate, 9th Volume, ASTM STP 921, Philadelphia, PA:479-493.
- 10382 : Sasaki, K., M. Takeda, and M. Uchiyama (1981): Toxicity, Absorption and Elimination of Phosphoric Acid Triesters by Killifish and Goldfish. Bull. Environ. Contam. Toxicol.

27:775-782.

- 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.
- 51601: Lo, C.C., and T.T. Hsieh(2000): Acute Toxciity to the Golden Apple Snail and Estimated Bioconcentration Potential of Triphenylphosphine Oxide and Series of Related Compounds. Bull.Environ.Contam.Toxicol. 65(1):104-111.
- 56363: Millington, L.A., K.H. Goulding, and N. Adams (1988): The Influence of Growth Medium Composition on the Toxicity of Chemicals to Algae. Water Res. 22(12):1593-1597.
- 2) 環境庁(2000): 平成 11 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