

有 害 性 評 価 書

**Ver. 1.0**

**No.141**

りん酸トリ-*n*-ブチル

**tri-*n*-Butyl phosphate**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-354

**CAS 登録番号：126-73-8**

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

## 目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名.....	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号.....	1
1.5 構造式.....	1
1.6 分子式.....	1
1.7 分子量.....	1
2. 一般情報.....	1
2.1 別 名.....	1
2.2 純 度.....	1
2.3 不純物.....	1
2.4 添加剤または安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 発生源情報.....	2
4.1 製造・輸入量等.....	2
4.2 用途情報.....	2
4.3 排出源情報.....	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	3
4.3.2 その他の排出源.....	4
4.4 環境媒体別排出量の推定.....	4
4.5 排出シナリオ.....	5
5. 環境中運命.....	5
5.1 大気中での安定性.....	5
5.2 水中での安定性.....	5
5.2.1 非生物的分解性.....	5
5.2.2 生分解性.....	5
5.2.3 下水処理による除去.....	6
5.3 環境水中での動態.....	6
5.4 生物濃縮性.....	6

6. 環境中の生物への影響.....	6
6.1 水生生物に対する影響.....	6
6.1.1 微生物に対する毒性.....	6
6.1.2 藻類に対する毒性.....	7
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	8
6.1.4 魚類に対する毒性.....	10
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	11
6.2 陸生生物に対する影響.....	11
6.2.1 微生物に対する毒性.....	11
6.2.2 植物に対する毒性.....	11
6.2.3 動物に対する毒性.....	11
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	11
7. ヒト健康への影響.....	12
7.1 生体内運命.....	12
7.2 疫学調査及び事例.....	15
7.3 実験動物に対する毒性.....	15
7.3.1 急性毒性.....	15
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	16
7.3.3 感作性.....	17
7.3.4 反復投与毒性.....	17
7.3.5 生殖・発生毒性.....	22
7.3.6 遺伝毒性.....	25
7.3.7 発がん性.....	26
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	28
文 献.....	29
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧.....	36
有害性評価書外部レビュー一覧.....	36

## 1. 化学物質の同定情報

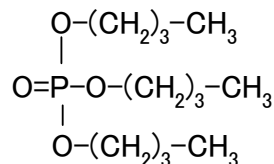
1.1 物質名 : りん酸トリ-*n*-ブチル

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-2021

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-354

1.4 CAS登録番号 : 126-73-8

1.5 構造式



1.6 分子式 : C<sub>12</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub>P

1.7 分子量 : 266.32

## 2. 一般情報

2.1 別名

トリブチルホスフェート

2.2 純度

99%以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

りん酸ジ-*n*-ブチル (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2006)

2.4 添加剤または安定剤

無添加 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法 : 第一種指定化学物質

化学物質審査規制法 : 指定化学物質 (第二種監視化学物質)

消防法 : 危険物第四類第三石油類

労働安全衛生法 : 名称等を通知すべき危険物及び有害物

## 3. 物理化学的性状

外 観 : 無色液体

(IPCS, 2004)

融 点 : -80°C未満

(IPCS, 2004; Merck, 2001)

沸 点 : 289°C (分解)

(IPCS, 2004; Merck, 2001)

引 火 点 : 146°C (開放式)

(IPCS, 2004; NFPA, 2002)



表 4-2 りん酸トリ-*n*-ブチルの用途別使用量の割合

用途		割合 (%)
溶剤	希金属（白金、ウラン）の抽出用	35
消泡剤	製紙用・繊維加工用	35
可塑剤	合成ゴム用（柔軟性付与）	30
合計		100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

また、別の情報として、航空機における油圧システムの作動油として使用されている（定期航空協会, 2002）。

### 4.3 排出源情報

#### 4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 16 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」（経済産業省, 環境省, 2006a）（以下、「2004 年度 PRTR データ」と言う。）によると、りん酸トリ-*n*-ブチルは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 1 kg、公共用水域へ 377 kg 排出され、廃棄物として 35 トン、下水道に 11 kg 移動している。土壌への排出はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 2 kg の排出量が推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

#### a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2004 年度 PRTR データに基づき、りん酸トリ-*n*-ブチルの届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-3 に示す（経済産業省, 環境省, 2006a,b）。

届出対象業種からのりん酸トリ-*n*-ブチルの排出量のうち、ほとんどは繊維工業からの公共用水域への排出である。また、全体的に環境への排出量より、むしろ廃棄物としての移動量のほうが多い。

表 4-3 りん酸トリ-*n*-ブチルの届出対象業種別の排出量及び移動量 (2004 年度実績) (トン/年)

業種名	届出					届出外 排出量 (推計)	届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量			排出計 <sup>1)</sup>	割合 (%)
	大気	公共用 水域	土壌	廃棄物	下水道			
繊維工業	0	0.37	0	0.41	0	—	0.37	97
自然科学研究所	0	0.010	0	0	0	0.002	0.012	3
化学工業	0.001	0	0	0.092	0.011	—	0.001	0
機械修理業	0	0	0	20	0	—	0	0
非鉄金属製造業	0	0	0	14	0	—	0	0
合計 <sup>1)</sup>	0.001	0.38	0	35	0.011	0.002	0.38	100

(経済産業省, 環境省, 2006a,b)

1) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

—: 届出なしまたは推計されていない。

#### 4.3.2 その他の排出源

窓枠ゴムパッキン等のゴム表面に、可塑剤であるりん酸トリ-*n*-ブチルが移行し、室内空气中に揮発する可能性がある (製品評価技術基盤機構, 2004)。

#### 4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源におけるりん酸トリ-*n*-ブチルの環境媒体別排出量を表 4-4 に示す (製品評価技術基盤機構, 2007)。

その際、届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、排出先媒体別に集計されていないため、業種ごとの届出データにおける大気、公共用水域、土壌への排出割合を用いて、その環境媒体別の排出量をそれぞれ推定した。

以上のことから、りん酸トリ-*n*-ブチルは大気へ 1 kg、公共用水域へ 379 kg 排出され、土壌へ排出されていないと推定した (製品評価技術基盤機構, 2007)。

ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

表 4-4 りん酸トリ-*n*-ブチルの環境媒体別排出量 (2004 年度実績) (kg/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	1	377	0
対象業種届出外 <sup>1)</sup>	0	2	0
合計	1	379	0

(製品評価技術基盤機構, 2007)

1) 大気、公共用水域、土壌への排出量は、業種ごとの届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。

また、公共用水域へ排出される届出排出量 377 kg のうち、排水の放流先が河川と届け出られている排出は 367 kg であった (経済産業省, 2006)。届出以外の公共用水域への排出量 2 kg についてはすべて河川への排出と仮定すると、河川への排出量は 369 kg となる。

#### 4.5 排出シナリオ

2003 年度のりん酸トリ-*n*-ブチルの製造段階における排出原単位 (日本化学工業協会, 2005) から、りん酸トリ-*n*-ブチルの製造段階での排出はないものと考えられる (製品評価技術基盤機構, 2007)。

また、りん酸トリ-*n*-ブチルの使用段階での排出については、用途情報及び 2004 年度 PRTR データから判断して、その主な排出経路は、繊維工業における使用段階での公共用水域への排出であると考えられる。

### 5. 環境中運命

#### 5.1 大気中での安定性

##### a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、りん酸トリ-*n*-ブチルと OH ラジカルとの反応速度定数は  $7.90 \times 10^{-11}$  cm<sup>3</sup>/分子/秒 (25°C、推定値) である (SRC:AopWin, 2006)。OH ラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$  分子/cm<sup>3</sup> とした時の半減期は 2~5 時間と計算される。

##### b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、りん酸トリ-*n*-ブチルとオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

##### c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、りん酸トリ-*n*-ブチルと硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

#### 5.2 水中での安定性

##### 5.2.1 非生物的分解性

りん酸トリ-*n*-ブチルは、強塩基性では加水分解を受けるが、pH 2~12 では 24 時間以上安定である (Ishikawa and Baba, 1988)。加水分解生成物としては、りん酸と 1-ブタノールが推定されるが、一般的な水環境中では、加水分解され難いと推定される。

##### 5.2.2 生分解性

りん酸トリ-*n*-ブチルは、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 30 mg/L、活性汚泥濃度 100 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 0% であり、難分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は 3%、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 10% であった (通商産業省, 1980)。



半連続式活性汚泥法による 24 時間の処理実験での分解率は、被験物質濃度が 3 mg/L の場合は 96%、13 mg/L の場合は 56%であった。一方、河川水を用いた river die-away test では、分解開始まで 2 日間を要し、分解率は 4 日間で 13%、7 日間で 100%であった (Saeger et al., 1979)。

また、りん酸トリ-*n*-ブチルは、国内各地の海水や河川水を用いた 3 日間の培養法による試験結果からは、分解される場合と分解されない場合があり、生分解性の判定が困難としている (近藤ら, 1988a,b)。これとは別に、大阪府の 3 か所の河川水を用いた river die-away test では、8~12 日間で完全に分解される場合と、30 日間でもまったく分解されない場合があったとしている (川合ら, 1986)。このことから、りん酸トリ-*n*-ブチルの生分解性は、環境条件により大きく影響を受けることが示唆される。

以上のことから、りん酸トリ-*n*-ブチルは、好氣的条件下では生分解され難いが、馴化などの条件がととのえば生分解されると推定される。

調査した範囲内では、りん酸トリ-*n*-ブチルの嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

### 5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、りん酸トリ-*n*-ブチルの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

## 5.3 環境水中での動態

りん酸トリ-*n*-ブチルは、蒸気圧が 0.8 Pa (20°C)、水に対する溶解度が 250 mg/L (25°C)、ヘンリー一定数が  $1.52 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$  (25°C) (3 章参照) であるので、水中から大気中への揮散性は低いと推定される。りん酸トリ-*n*-ブチルの土壌吸着係数 ( $K_{oc}$ ) の値は 1,900 (3 章参照) であるので、水中の懸濁物質及び底質には吸着されやすいと推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中にりん酸トリ-*n*-ブチルが排出された場合は、水中の懸濁物質に吸着されたものは底質に移行し、好氣的条件下では生分解され難いが、馴化などの条件がととのえば生分解されると推定される。

## 5.4 生物濃縮性

りん酸トリ-*n*-ブチルは、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 6 週間の濃縮性試験で、水中濃度が 0.06 mg/L 及び 0.006 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 5.5~10 及び 7.1~20 であり、濃縮性がない、または低いと判定されている (通商産業省, 1980)。

## 6. 環境中の生物への影響

### 6.1 水生生物に対する影響

#### 6.1.1 微生物に対する毒性

りん酸トリ-*n*-ブチルの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

原生動物に対する毒性影響について報告されており、鞭毛虫類 (*Entosiphon sulcatum*) の増殖阻害を指標とした 72 時間毒性閾値 ( $EC_{50}$ ) は 14 mg/L であった (Bringmann, 1978)。

表 6-1 リン酸トリ-*n*-ブチルの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 <sup>1)</sup>	増殖阻害	14 (n)	Bringmann, 1978
<i>Uronema parduczi</i> (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 <sup>1)</sup>	増殖阻害	21 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
<i>Chilomonas paramaecium</i> (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 <sup>1)</sup>	増殖阻害	42 (n)	Bringmann et al., 1980
<i>Tetrahymena pyriformis</i> (繊毛虫類)	30	24 時間 EC <sub>50</sub>	増殖阻害	20 (n)	Yoshioka et al., 1985

(n): 設定濃度

1) 対照区と比較して 5%の影響を与える濃度 (EC<sub>5</sub>)

### 6.1.2 藻類に対する毒性

リン酸トリ-*n*-ブチルの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻のセレナストラム及びセネデスムスを用いた生長阻害試験について報告されている。セレナストラムを用いた試験で、バイオマス及び生長速度によって算出した 72 時間 EC<sub>50</sub> はそれぞれ 8.72 mg/L、20 mg/L 超、72 時間 NOEC はそれぞれ 1.9 mg/L、11 mg/L であった (環境庁, 1997a)。この試験では助剤として界面活性剤が用いられている。同じセレナストラムを用いた 96 時間 EC<sub>50</sub> 及び NOEC がそれぞれ 4.4 mg/L、2.2 mg/L であったとの報告もある (ABC, 1990b)。また、セネデスムスを用いた試験で、バイオマス及び生長速度によって算出した 72 時間 EC<sub>50</sub> は、それぞれ 1.1 mg/L、2.8 mg/L、NOEC に相当する 72 時間 EC<sub>10</sub> は、それぞれ 0.37 mg/L、0.92 mg/L であった (Kuhn and Pattard, 1990)。

また、セネデスムス及び藍藻のミクロシスティスを用いた 8 日間毒性閾値 (EC<sub>3</sub>) がそれぞれ 3.2 mg/L、1.4 mg/L であった (Bringmann and Kuhn, 1977a, 1978) との報告があるが、OECD 等の公定法による生長阻害試験とは異なるエンドポイントが用いられており、評価できない。

海産種での試験報告は得られていない。

以上から、公定法で実施されており、また助剤を用いていないことから、セネデスムスを用いた 72 時間生長阻害試験が最も信頼の高いデータと判断した。

表 6-2 リン酸トリ-*n*-ブチルの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献	
<b>淡水</b>						
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セナストラム)	OECD 201 GLP 止水 助剤 <sup>2)</sup>	23±2	72 時間 EC <sub>50</sub> 24-48 時間 EC <sub>50</sub> 24-72 時間 EC <sub>50</sub> 0-72 時間 EC <sub>50</sub> <sup>3)</sup> 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC 0-72 時間 NOEC <sup>3)</sup>	生長阻害 バイオマス 生長速度 生長速度 生長速度 バイオマス 生長速度 生長速度 生長速度 (m) <sup>4)</sup>	8.72 > 20 > 20 > 20 1.9 11 11 11	環境庁, 1997a
	ND	ND	96 時間 EC <sub>50</sub> 96 時間 NOEC	生長阻害	4.4 2.2	ABC, 1990b
<i>Scenedesmus subspicatus</i> <sup>5)</sup> (緑藻、セネデスムス)	DIN <sup>6)</sup> 38412-9 止水	24	72 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害 バイオマス	1.1	Kuhn & Pattard, 1990
			72 時間 EC <sub>10</sub>	バイオマス	0.37	
			72 時間 EC <sub>50</sub>	生長速度	2.8	
			72 時間 EC <sub>10</sub>	生長速度	0.92 (n)	
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネデスムス)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 <sup>7)</sup>	生長阻害	3.2 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977a, 1978
<i>Microcystis aeruginosa</i> (藍藻、ミクロシステリス)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 <sup>7)</sup>	生長阻害	1.4 (n)	Bringmann & Kuhn, 1978

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) HCO-40 (20mg/L)、3) 文献をもとに再計算した値、4) 暴露開始時の測定濃度をもとに算出した値、5) 現学名: *Desmodesmus subspicatus*、6) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン、7) 対照区と比較して3%の影響を与える濃度 (EC<sub>3</sub>)

### 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

リン酸トリ-*n*-ブチルの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

急性毒性について、甲殻類のオオミジンコの遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC<sub>50</sub> の最小値は 2.6 mg/L であった (ABC, 1990b)。また、48 時間 LC<sub>50</sub> は 3.65 mg/L であった (Dave et al., 1981)。ヨコエビ科の 2 種 (*Gammarus pseudolimnaeus*、*Hyaella azteca*) に対する 96 時間 LC<sub>50</sub> はそれぞれ 1.7 mg/L、2.4 mg/L であり、オオミジンコに対する毒性とほぼ同程度であった (ABC, 1990c, 1991d)。海産種ではブラインシュリンプに対する 24 時間 LC<sub>50</sub> は 54.6 mg/L であった (Crisinel et al., 1994)。

長期毒性について、オオミジンコの繁殖試験報告が 3 報あり、繁殖を指標とした 21 日間 NOEC は 1.0 mg/L (環境庁, 1997c)、0.87 mg/L (ABC, 1991a) 及び 1.3 mg/L (Kuhn et al., 1989) であり、同様な結果であった。環境庁の試験では界面活性剤が用いられている。なお、ABC の報告は未公開の企業データであるため、原著の入手が不可能であるが、OECD では信頼性のあるデータとして評価していることから (OECD/UNEP, 2001)、本評価書では信頼性の確認されたデータであると判断

して 0.87 mg/L を最小値と評価する。

表 6-3 リン酸トリ-n-ブチルの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>急性毒性 淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、マダニシ ンコ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 GLP 半止水 助剤 <sup>1)</sup>	20.1- 20.6	人工調製水 (> 200)	7.3- 7.7	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	7.6 (a, n)	環境庁, 1997b
		U.S. EPA 流水 GLP 助剤 <sup>2)</sup>	20	174-178	8.2- 8.4	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	2.6 (a, n)	ABC, 1990b
		DIN <sup>3)</sup> 38412-II 止水	25	2.4 mmol/L	8.0± 0.2	24 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	35 (n)	Kuhn et al., 1989
		ISO 止水 助剤 <sup>4)</sup>	20-23	ND	7.8- 8.2	48 時間 LC <sub>50</sub> 72 時間 LC <sub>50</sub>	3.65 2.10 (n)	Dave et al., 1981
		止水	20-22	70	7.6- 7.7	24 時間 LC <sub>50</sub>	33 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977b
<i>Gammarus pseudolimnaeus</i> (甲殻類、ヨコエビ 科の一種)	2-3 mm	U.S. EPA 流水	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	1.7 (n)	ABC, 1991d
<i>Hyalella azteca</i> (甲殻類、ヨコエビ 科の一種)	1-2 mm	U.S. EPA 流水	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	2.4 (n)	ABC, 1990c
<i>Streptocephalus proboscideus</i> (甲殻類、ホネエ ビ科の一種)	幼生	止水	25	ND	ND	24 時間 LC <sub>50</sub>	34.6 (n)	Crisinel et al., 1994
<i>Streptocephalus rubricaudatus</i> (甲殻類、ホネエ ビ科の一種)	幼生	止水	25	ND	ND	24 時間 LC <sub>50</sub>	32.8 (n)	
<i>Streptocephalus texanus</i> (甲殻類、ホネエ ビ科の一種)	幼生	止水	20	ND	ND	24 時間 LC <sub>50</sub>	21.8 (n)	
<b>急性毒性 海水</b>								
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、ブライン シュリンプ <sup>5)</sup> )	幼生	止水	25	塩分濃度: 35‰	ND	24 時間 LC <sub>50</sub>	54.6 (n)	Crisinel et al., 1994
<b>長期毒性 淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、マダニシ ンコ)	生後 24 時間 以内	OECD 211 GLP 半止水 助剤 <sup>5)</sup>	19.1- 20.7	人工調製水 (> 200)	7.1- 8.0	21 日間 EC <sub>50</sub> 21 日間 NOEC 繁殖	1.8 1.0 (m)	環境庁, 1997c

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
		GLP	ND	ND	ND	21 日間 NOEC 繁殖	0.87 (m)	ABC, 1991a
		UBA <sup>6)</sup> 半止水	25	ND	8.0± 0.2	21 日間 NOEC 繁殖	1.3 (a, n)	Kuhn et al., 1989

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示、

(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) HCO-40 (100 mg/L)、2) ジメチルスルホキシド、3) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン、4) アセトン(250 mg/L)、5) HCO-40 (10 mg/L)、6) ドイツ環境庁 (Umweltbundesamt) テストガイドライン

#### 6.1.4 魚類に対する毒性

りん酸トリ-*n*-ブチルの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

急性毒性について、淡水魚ではゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー、メダカ、ニジマスなどに対するデータがある。そのうち界面活性剤等の助剤を用いない 96 時間 LC<sub>50</sub> の最小値はファットヘッドミノーに対する 8.18 mg/L であった (Geiger et al., 1986)。

長期毒性について、ゼブラフィッシュの初期生活段階毒性試験で、致死を指標とした 10 日間 NOEC は 13.5 mg/L、ニジマスの初期生活段階毒性試験で、致死を指標とした 95 日間 NOEC は 0.82 mg/L、致死を指標とした 50 日間 NOEC は 8.3 mg/L であった (ABC, 1991c; Dave et al., 1981)。なお、ABC の報告は未公開の企業データであるため、原著の入手が不可能であるが、OECD では信頼性のあるデータとして評価していることから (OECD/UNEP, 2001)、本評価書では信頼性の確認されたデータであると判断して 0.82 mg/L を最小値と評価する。

海水魚での試験報告は得られていない。

表 6-4 りん酸トリ-*n*-ブチルの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>急性毒性 淡水</b>								
<i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	0.25 g	止水 助剤 <sup>1)</sup>	25	100	7.3- 8.5	96 時間 LC <sub>50</sub> 144 時間 LC <sub>50</sub>	11.4 11.4 (n)	Dave et al., 1981
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	18.6 mm 113 mg 31 日齢	U.S. EPA 流水	25.9	42.6	7.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	8.18 (m)	Geiger et al., 1986
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	2.06 cm 100 mg	OECD 203 GLP 半止水 助剤 <sup>2)</sup>	24±1	21.8	6.6- 7.2	96 時間 LC <sub>50</sub>	14.1 (a, n)	環境庁, 1997d
	1.91 cm 85.9 mg	OECD 204 GLP 流水 助剤 <sup>3)</sup>	24±1	23.8	6.8- 7.2	14 日間 LC <sub>50</sub> 14 日間 NOEC 摂餌低下	9.88 4.15 (m)	環境庁, 1997e

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	41 mm 0.91 g	U.S. EPA GLP 流水 助剤 <sup>4)</sup>	13	44-46	7.4- 7.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	13 (a, n)	ABC, 1990a
<i>Crassius auratus</i> (キンギョ)	0.8-2.0 g	止水	25	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	8.8 (n)	Sasaki et al., 1981
<b>長期毒性 淡水</b>								
<i>Danio rerio</i> (セブライフィッシュ)	受精卵	半止水 助剤 <sup>1)</sup>	25	ND	ND	10 日間 NOEC 致死	13.5 (n)	Dave et al., 1981
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	受精卵	U.S. EPA 流水 GLP	ND	ND	ND	95 日間 NOEC 95 日間 LOEC 成長、致死	0.82 1.7 (m)	ABC, 1991c
	受精卵	半止水 助剤 <sup>1)</sup>	8±1	ND	ND	50 日間 NOEC 致死	8.3 (n)	Dave et al., 1981

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) アセトン、2) HCO-40 (40 mg/L)、3) HCO-40 (15 mg/L)、4) ジメチルホルムアミド (100 mg/L)

### 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、りん酸トリ-*n*-ブチルのその他の水生生物（両生類等）に関する試験報告は得られていない。

## 6.2 陸生生物に対する影響

### 6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、りん酸トリ-*n*-ブチルの微生物（土壌中の細菌や菌類）に関する試験報告は得られていない。

### 6.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、りん酸トリ-*n*-ブチルの植物に関する試験報告は得られていない。

### 6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、りん酸トリ-*n*-ブチルの動物に関する試験報告は得られていない。

## 6.3 環境中の生物への影響（まとめ）

りん酸トリ-*n*-ブチルの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害、繁殖などを指標に検討が行われている。陸生生物に関する試験報告は得られていない。

淡水緑藻のセネデスムスの生長阻害試験での 72 時間 EC<sub>50</sub> は 1.1 mg/L (バイオマス) 及び 2.8 mg/L (生長速度) であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。また、NOEC に相当する 72 時間 EC<sub>10</sub> は 0.92 mg/L (生長速度) であった。

無脊椎動物について、甲殻類のオオミジンコに対する 48 時間 EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) は 2.6 mg/L、ヨコエビ科の 2 種 (*Gammarus pseudolimnaeus* 及び *Hyalella azteca*) に対する 96 時間 LC<sub>50</sub> はそれぞれ 1.7 mg/L、2.4 mg/L であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性については、オオミジンコの繁殖試験で、繁殖を指標とした 21 日間 NOEC は 0.87 mg/L であった。

魚類に対する急性毒性については、ファットヘッドミノーに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> が 8.18 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性については、ニジマスの初期生活段階毒性試験で、成長及び致死を指標とした 95 日間 NOEC は 0.82 mg/L であった。

以上から、りん酸トリ-*n*-ブチルの水生生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性についての NOEC 等は、藻類では 0.92 mg/L、甲殻類では 0.87 mg/L、魚類では 0.82 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、魚類であるニジマスの成長及び致死を指標とした 95 日間 NOEC の 0.82 mg/L である。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命

りん酸トリ-*n*-ブチルの生体内運命の試験結果を表 7-1 に示す。

#### a. 吸収

りん酸トリ-*n*-ブチルは、ラットへの単回及び反復経口投与により消化管から吸収され (Khalturin and Andryushkeeva, 1986)、単回経口投与では投与量の 50% 以上が 24 時間以内に吸収された (Suzuki et al., 1984a)。

ヒトの皮膚を用いた *in vitro* 実験で、最大定常透過速度の平均値は 0.18  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{分}$  であった (Marzulli et al., 1965)。

#### b. 分布

雌の Wistar ラットにりん酸トリ-*n*-ブチル 25 mg を単回経口投与した実験では、主に消化管、その他、血液、肝臓などに分布した。また、雌 Wistar ラットにりん酸トリ-*n*-ブチル 25 mg を 7 日間反復経口投与した実験では、消化管、血液及び肝臓へ分布していたと報告されているが詳細は不明である (Khalturin and Andryushkeeva, 1986)。

#### c. 代謝

りん酸トリ-*n*-ブチルの動物における代謝経路を図 7-1 に示す。

雄の Wistar ラットにりん酸トリ-*n*-ブチル 250 mg/kg を単回腹腔内投与した実験で、投与後 24 時間で尿中に、投与量に対して、りん酸水素ジブチル 62%、りん酸二水素ブチル 13%、りん酸ブチルビス (3-ヒドロキシブチル) 4% 及び 8 種類の少量代謝物が検出された。この実験ならびに、雄 Wistar ラットへの <sup>14</sup>C-りん酸トリ-*n*-ブチルの経口投与での実験では、代謝の第一段階としてシ

トクロム P450 依存モノオキシゲナーゼにより  $\omega$  または  $\omega-1$  位が水酸化され、それぞれカルボン酸とケトンへと酸化された (Suzuki et al., 1984a)。これらの酸化に続き、酸化されたブチル基にグルタチオンが抱合した後、*N*-アセチル-L-システイン誘導体として尿中に検出された (Suzuki et al., 1984b)。

りん酸トリ-*n*-ブチルの代謝物とその代謝速度はラット肝臓ホモジネートを用いた *in vitro* 実験で調べられた。ラット肝臓ミクロソーム酵素は NADPH 存在下で 30 分以内にりん酸トリ-*n*-ブチルを代謝したが、NADPH 無しでも 11% を代謝した。りん酸トリ-*n*-ブチルの第一段階の代謝物はりん酸ジブチル 3-ヒドロキシブチルであり、培養時間の延長による第二段階の代謝物はりん酸ブチルビス (3-ヒドロキシブチル) とりん酸水素ジブチルであった (Sasaki et al., 1984)。

#### d. 排泄

雄 Wistar ラットに  $^{14}\text{C}$ -りん酸トリ-*n*-ブチル 14 mg/kg を単回経口または腹腔内投与した実験で、経口投与では 1 日で投与した放射能の 50% が尿中に、10% が呼気中に、6% が糞中に排泄され、5 日後の総排泄量は 82% であった。腹腔内投与では 1 日で投与した放射能の 70% が尿中に、7% が呼気中に、4% が糞中に排泄され、5 日後の総排泄量は 90% であった (Suzuki et al., 1984a)。

雄 Wistar ラットにりん酸トリ-*n*-ブチル 250 mg/kg を腹腔内投与した実験で、投与量の 14.1% が *N*-アセチル-L-システイン誘導体として尿中に排泄された (Suzuki et al., 1984b)。

以上より、りん酸トリ-*n*-ブチルはラットへの経口投与後、投与量の 50% 以上が 24 時間以内に消化管から吸収される。また、30 分後に主に消化管、その他、血液及び肝臓等に検出されるとの報告がある。経口または腹腔内投与でのりん酸トリ-*n*-ブチルの代謝はブチル基の酸化である。酸化されたブチル基はグルタチオンが抱合した後、*N*-アセチル-L-システイン誘導体として尿中に排泄される。りん酸トリ-*n*-ブチル代謝物は主に尿中に排出され、少量が糞中と呼気中に排泄される。なお、吸入暴露におけるりん酸トリ-*n*-ブチルの吸収、分布、代謝、排泄に関する情報は得られていない。

表 7-1 りん酸トリ-*n*-ブチルの生体内運命の試験結果

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ラット Wistar 雌	単回経口 (りん酸トリ- <i>n</i> - ブチル)	25 mg ヒマワリ油	吸収: 消化管から吸収 分布: 投与 30 分後、主に消化管、その他、 血液、肝臓などに分布。1 日後に投与量の 4.8% が消化管に分布、消化管以外の投与量 に対する総計は 30 分後 5.73%、1 時間後 4.8%、3 時間後 2.47%、1 日後に最も多い のは肝臓(0.3%)。3 日後には体内から不検 出。	Khalturin & Andryushkeeva, 1986
	7 日間反復経 口 (りん酸トリ- <i>n</i> - ブチル)	25 mg ヒマワリ油	分布: 1 日、4 日、7 日目の投与 1 時間後に 消化管、血液及び肝臓に分布。(詳細不明)	



動物種等	投与条件	投与量	結果	文献
ラット Wistar 雄	単回経口 ( <sup>14</sup> C-りん酸トリ- <i>n</i> -ブチル)	14 mg/kg 10%: コーン油	吸収: 投与量の 50%以上が 24 時間以内に吸収。 排泄: 投与 1 日後、放射能の 50%が尿中に、10%が呼気中に、6%が糞中に排泄、5 日後までに 82%が排泄。	Suzuki et al., 1984a
	単回腹腔内 ( <sup>14</sup> C-りん酸トリ- <i>n</i> -ブチル)	14 mg/kg 10%: コーン油	排泄: 投与 1 日後、放射能の 70%が尿中に、7%が呼気中に、4%が糞中に排泄、5 日後までに 90%が排泄。	
	単回腹腔内 (りん酸トリ- <i>n</i> -ブチル)	250 mg/kg 10%: コーン油	代謝: 投与後 24 時間で尿中に、りん酸水素ジブチル 62%、りん酸二水素ブチル 13%、りん酸ブチルビス (3-ヒドロキシブチル) 4%、8 種類の少量代謝物 (りん酸ジブチル 3-ヒドロキシブチル、りん酸水素ブチル 2-ヒドロキシブチル、りん酸水素ブチル 3-ヒドロキシブチル、りん酸水素ブチル 3-カルボキシプロピル、りん酸 3-カルボキシプロピルジブチル、りん酸ブチル 3-カルボキシプロピル 3-ヒドロキシブチル、りん酸ブチルビス (3-カルボキシプロピル)、りん酸二水素 3-ヒドロキシブチル) を検出。ブチル基の $\omega$ または $\omega-1$ 位でのシトクロム P450 依存モノオキシゲナーゼによる酸化によって、 $\omega$ または $\omega-1$ 位が水酸化され、それぞれカルボン酸とケトンへと酸化。	
ラット Wistar 雄	単回経口 (りん酸トリ- <i>n</i> -ブチル)	250 mg/kg	代謝: 酸化されたカルボン酸にグルタチオンが抱合した後、 <i>N</i> -アセチル- <i>L</i> -システイン誘導体へ代謝。 排泄: 投与量の 14.1%が <i>N</i> -アセチル- <i>L</i> -システイン誘導体として尿中に排泄。	Suzuki et al., 1984b
ヒト	皮膚(前腕部角質層細胞) ( <i>in vitro</i> ) ( <sup>32</sup> P 及び <sup>14</sup> C-りん酸トリ- <i>n</i> -ブチル)	ND	吸収 ( <i>in vitro</i> ): 最大定常透過速度平均値: 0.18 $\mu$ g/cm <sup>2</sup> /分。	Marzulli et al., 1965
ラット Wistar 雄	ラット肝臓ホモジネート ( <i>in vitro</i> ) (りん酸トリ- <i>n</i> -ブチル)	ND	代謝 ( <i>in vitro</i> ): 肝臓ミクロソーム酵素は NADPH 存在下で 30 分以内に代謝、NADPH 非存在下でも 11%を代謝。肝臓ミクロソームにおいてりん酸ジブチル 3-ヒドロキシブチルへ代謝、培養時間の延長によりりん酸ブチルビス (3-ヒドロキシブチル)、りん酸水素ジブチルへ代謝。	Sasaki et al., 1984

ND: データなし

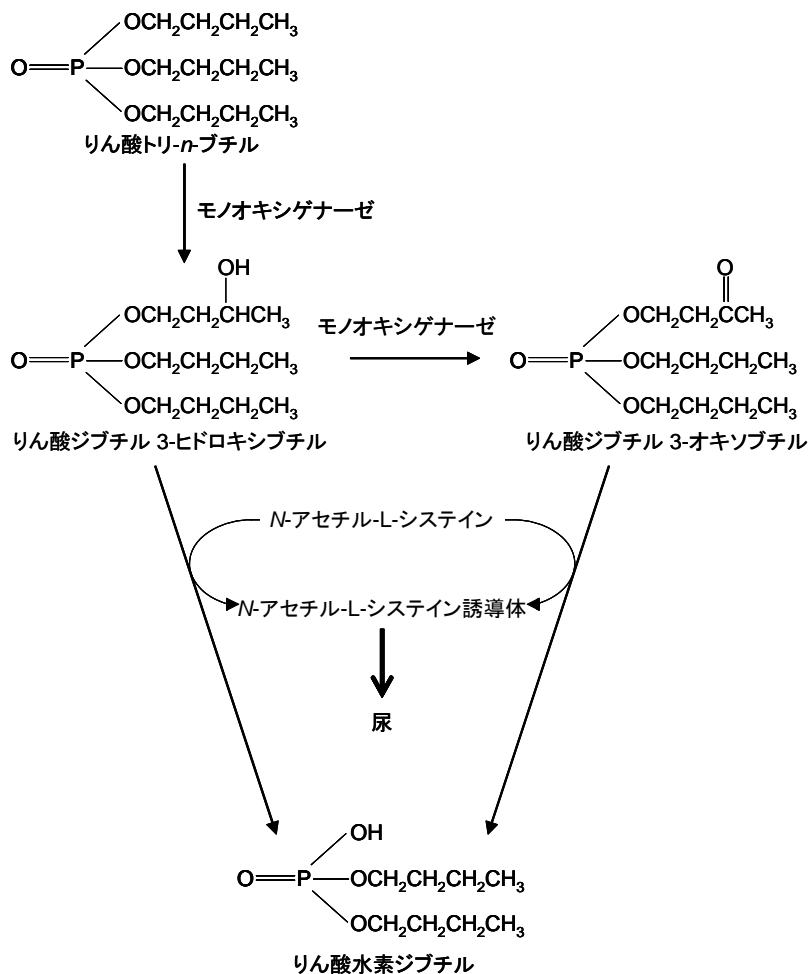


図 7-1 リン酸トリ-n-ブチルの代謝経路図 (Suzuki et al., 1984bより作成)

## 7.2 疫学調査及び事例

リン酸トリ-n-ブチル  $15\text{mg}/\text{m}^3$  に吸入暴露された作業員が吐き気、頭痛を訴えたという報告がある (ACGIH, 2001; OECD/UNEP, 2001)。

リン酸トリ-n-ブチルを扱う 23~67 歳の男女工場労働者 12 人を対象にして、同一工場内のリン酸トリ-n-ブチルを扱っていない労働者 102 人と工場周辺の住民 180 人を対照群として非特異エステラーゼ染色により末梢単核白血球数を測定したが、差は認められなかった (Mandel et al., 1989)。

濃度 25%以下のリン酸トリ-n-ブチル液をボランティア 53 人の皮膚に 1 日おきに 15 回投与し、2 週間後にさらに 1 回投与したパッチテストでは、感作性反応は認められなかったと報告されている (Monsanto, 1980)。

*in vitro* 試験でヒト血清コリンエステラーゼ活性を阻害したとの報告がある (ACGIH, 2001)。

## 7.3 実験動物に対する毒性

### 7.3.1 急性毒性

リン酸トリ-n-ブチルの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-2 に示す (ACGIH, 2001; OECD/UNEP, 2001)。

Fassett and Irish, 1963; IPCS, 2004; EU: IUCLID, 2000; Mitomo et al., 1980; OECD/UNEP, 2001; Snyder, 1990; U.S. NLM: HSDB, 2006)。

実験動物における急性毒性については、上記報告から、経口投与の LD<sub>50</sub> はマウスで 400～1,240 mg/kg、ラットで 1,390～3,350 mg/kg であった。吸入暴露の LC<sub>50</sub> はマウスで 1,300 mg/m<sup>3</sup>、ラットでは 1 時間値は 28,000 mg/m<sup>3</sup>、4 時間値は 4,200 mg/m<sup>3</sup> 超であった。経皮適用の LD<sub>50</sub> はウサギで 3,100 mg/kg 超、腹腔内投与の LD<sub>50</sub> はマウスで 100～158 mg/kg、ラットで 251～1,600 mg/kg であった。

ラット経口あるいは腹腔内投与において、脱力、呼吸困難、不規則な軽度のれん縮、肺水腫がみられた (Fassett and Irish, 1963)。

ラットに 123 ppm を 6 時間全身暴露したところ、死亡はなかったものの、皮膚及び呼吸器に重度の刺激性がみられた (Fassett and Irish, 1963)。

マウスに 1,000 mg/kg を腹腔内投与して、麻痺がみられた (Chambers and Casida, 1967)。

ラットに 80 mg/kg を静脈内投与したところ、投与 1 時間後に軽度の反応性低下、100 mg/kg の静脈内投与では投与 8～10 分後に反応性低下から呼吸停止がみられた (Vandekar, 1957)。

表 7-2 りん酸トリ-*n*-ブチルの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	400-1,240	1,390-3,350	ND
吸入 LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	1,300	28,000(1 時間) >4,200 (4 時間)	ND
経皮 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ND	ND	>3,100
腹腔内 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	100-158	251-1,600	ND
皮下 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	3,000	ND	ND
静脈内 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ND	80-100	ND

ND: データなし

### 7.3.2 刺激性及び腐食性

りん酸トリ-*n*-ブチルの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-3 に示す。

りん酸トリ-*n*-ブチルは、ウサギにおいて、皮膚に対して軽度あるいは重度の刺激性を示す (Bayer, 1986; FMC, 1985)。モルモットにおいて、りん酸トリ-*n*-ブチル原液及び 10% 溶液は皮膚刺激性を示すが、2% 溶液では皮膚刺激性を示さない (E.I. Dupont, 1953)。りん酸トリ-*n*-ブチルは、ウサギの眼に対して軽度の刺激性を示す (Bayer, 1986; FMC, 1985)。

以上、りん酸トリ-*n*-ブチルは、皮膚に対して軽度から重度、眼に対して軽度の刺激性を示す。特にモルモットに対しては、同一試験において、原液適用で重度、10% 溶液適用で軽度から中等度の皮膚刺激性を示し、2% 溶液適用では皮膚刺激性がみられなかった。

表 7-3 りん酸トリ-*n*-ブチルの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ウサギ	OECD 404	4 時間	0.5ml	軽度の皮膚刺激性	Bayer, 1986
ウサギ	ドレイズ法	24 時間	500mg	重度の皮膚刺激性	FMC, 1985
ウサギ	有傷皮膚及び無傷皮膚に投与	3-10 回	原液	軽度の充血、中等度の壊死及び剥離	Dow Chemical, 1956
			10%溶液	軽度の壊死及び剥離	
モルモット	有傷皮膚及び無傷皮膚に投与	24 時間	原液	重度の皮膚刺激性	E.I. Dupont, 1953
			10%	有傷皮膚に中等度刺激性 無傷皮膚に軽度刺激性	
			2%	皮膚刺激性なし	
ウサギ	OECD 405	1 回	0.1ml	軽度の眼刺激性	Bayer, 1986
ウサギ	点眼後 7 日間観察	1 回	100mg	軽度の眼刺激性	FMC, 1985

ND: データなし

### 7.3.3 感作性

りん酸トリ-*n*-ブチルの実験動物に対する感作性試験結果を表 7-4 に示す。

モルモットを用いた皮膚感作性試験において、感作性はみられなかった (SOCMA, 1990d)。

表 7-4 りん酸トリ-*n*-ブチルの感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
モルモット	Open Epicutane-ous test	感作は週 1 回、計 3 回行い、最終感作の 2 週間後に惹起を実施	感作濃度及び惹起濃度は 10%	感作性なし	SOCMA, 1990d

### 7.3.4 反復投与毒性

りん酸トリ-*n*-ブチルの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-5 に示す。

#### a. 経口投与

<マウス>

雌雄の ICR マウスにりん酸トリ-*n*-ブチル 0、100、1,000、5,000、20,000 ppm (0、15、150、750、3,000 mg/kg/日相当) を 4 週間混餌投与した試験では、20,000 ppm の雌雄で死亡がみられ、生存例にも摂餌量減少、振戦、体温低下、呼吸困難、削瘦、蒼白及び昏睡がみられたため、雌雄全例を投与 10 日目までに切迫屠殺した。さらに、投与 10 日目から 100 ppm のみを 10,000 ppm (1,500 mg/kg/日相当) に変更し試験を継続した。その結果、1,000 ppm 以上の雄及び 5,000 ppm 以上の雌で肝臓の絶対・相対重量の増加、5,000 ppm 以上の雌雄で体重増加抑制、10,000 ppm の雄で腎臓の絶対重量の減少がみられた (SOCMA, 1990a)。

雌雄の ddy マウスにりん酸トリ-*n*-ブチル 0、500、2,000、10,000 ppm (0、75、300、1,500 mg/kg/日相当) を 3 か月間混餌投与した試験では、用量に依存した体重増加抑制、肝臓、腎臓及び精巢

の重量増加、子宮の重量減少がみられ、10,000 ppm で血中尿素窒素 (BUN) の増加がみられた (Mitomo et al., 1980)。

雌雄の ICR マウスにりん酸トリ-*n*-ブチル 0、500、2,000、8,000 ppm (0、75、300、1,200 mg/kg/日相当) を3か月間混餌投与した試験では、2,000 ppm 以上の雌雄で肝臓の絶対・相対重量の増加、肝細胞の腫大、膀胱の移行上皮の過形成、雌で体重増加抑制、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の増加、8,000 ppm の雌雄で体重、摂餌量及び糞量の減少がみられており、著者らは NOEL を 500 ppm としている (SOCMA, 1991b)。

雌雄の ICR マウスにりん酸トリ-*n*-ブチル 0、150、1,000、3,500 ppm (雄: 0、29、169、585 mg/kg/日相当、雌: 0、24、206、711 mg/kg/日相当) を18か月間混餌投与した試験では、1,000 ppm 以上の雌雄で肝臓の絶対・相対重量の増加、3,500 ppm の雌雄で体重増加抑制がみられており、著者らは反復投与毒性における NOEL を 150 ppm としている (Auletta et al., 1998a)。ただし、本試験は発がん性試験として行われており、検査項目は限られている。

#### <ラット>

雄の Wistar ラットにりん酸トリ-*n*-ブチル 0、140、200 mg/kg/日を7日間強制経口投与した試験では、投与量は不明ながら BUN の増加、肝臓及び腎臓の相対重量の増加、尿細管の変性がみられた (Mitomo et al., 1980)。

雌雄の SD ラットにりん酸トリ-*n*-ブチル 0、270、400 mg/kg/日を2週間強制経口投与した試験では、400 mg/kg/日の雄で尾部末梢神経の伝導速度減少、雌雄で坐骨神経における無髄神経線維周囲のシュワン細胞突起の変性がみられた (Laham et al., 1983)。

雌雄の SD ラットにりん酸トリ-*n*-ブチル 0、136、400 mg/kg/日を2週間強制経口投与した試験では、400 mg/kg/日の雌雄で肝臓の絶対・相対重量増加、雌でヘモグロビン量の減少、脾臓の絶対重量の減少がみられた (Laham and Long, 1984)。

雄の Wistar ラットにりん酸トリ-*n*-ブチル 0、130、460 mg/kg/日を1か月間強制経口投与した試験では、130 mg/kg/日以上で体重増加抑制及び尿細管の変性がみられ、130 mg/kg/日で 20%、460 mg/kg/日で 40%の死亡がみられた (Mitomo et al., 1980)。

雄の Wistar ラットにりん酸トリ-*n*-ブチル 0、5,000 ppm (0、375 mg/kg/日相当) を9週間混餌投与した試験では、5,000 ppm で体重増加抑制、BUN の増加、肝臓の絶対・相対重量の増加がみられた (Oishi et al., 1982)。

雄の Wistar ラットにりん酸トリ-*n*-ブチル 0、5,000、10,000 ppm (0、375、750 mg/kg/日相当) を10週間混餌投与した試験では、5,000 ppm 以上で体重増加抑制、摂餌量の減少、肝臓、腎臓、脳の相対重量の増加、ALT、AST 及びアルカリホスファターゼ (ALP) の減少、BUN の増加、プロトロンビン時間の延長、10,000 ppm で総タンパク質及び総コレステロールの増加がみられた。また、5,000 ppm 以上で脳中コリンエステラーゼ活性の増加がみられたが、肝臓及び血清中コリンエステラーゼ活性には影響はみられなかった (Oishi et al., 1980)。

雄の SD ラットにりん酸トリ-*n*-ブチル 0、200、700、3,000 ppm (0、15、53、230 mg/kg/日相当) を10週間混餌投与した試験では、700 ppm 以上で膀胱の移行上皮のび慢性または限局性過形成、びらん、潰瘍あるいは出血を伴った限局性壊死、3,000 ppm で体重増加抑制、膀胱の絶対・相対重量の増加、尿の浸透圧及び尿中クレアチニンの減少、膀胱の移行上皮の乳頭状または結節性過形成

がみられた。さらに、本試験において 0、3,000 ppm を投与した動物について 10 週間の回復期間を設けた結果、3,000 ppm でみられたすべての変化に回復性が認められた (Arnold et al., 1997)。

雌雄の SD ラットにりん酸トリ-*n*-ブチル 0、500、2,000、10,000 ppm (0、37.5、150、750 mg/kg/日相当) を 3 か月間混餌投与した試験では、用量に依存した体重増加抑制、肝臓、腎臓及び精巣の重量増加、子宮の重量減少がみられ、10,000 ppm で BUN の増加がみられた (Mitomo et al., 1980)。

雌雄の SD ラットにりん酸トリ-*n*-ブチル 0、8、40、200、1,000、5,000 ppm (0、0.6、3、15、75、375 mg/kg/日相当) を 13 週間混餌投与した試験では、1,000 ppm 以上の雄及び 5,000 ppm の雌で膀胱の移行上皮の過形成、5,000 ppm の雌雄で赤血球数の減少、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、 $\gamma$ -GTP の増加、肝臓の絶対・相対重量の増加がみられた (Cascieri et al., 1985)。本評価書では、1,000 ppm 以上の雄でみられた膀胱の移行上皮の過形成を指標とし、NOAEL を 200 ppm (15 mg/kg/日相当) と判断する。

雌雄の SD ラットにりん酸トリ-*n*-ブチル 0、32、100、325 mg/kg/日を 13 週間強制経口投与した試験では、100 mg/kg/日以上雌雄で死亡、流涎、鼻・口周囲の汚れ、325 mg/kg/日の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた (SOCMA, 1991a)。

雌雄の SD ラットにりん酸トリ-*n*-ブチル 0、197、295 mg/kg/日を 5 日/週の頻度で 18 週間強制経口投与した試験では、投与 6 週目までに 295 mg/kg/日の雄で軽微な体重増加抑制以外の明らかな影響がみられなかった。そのため、投与 6 週目以降から 295 mg/kg/日のみを 344 mg/kg/日に変更し試験を継続した。その結果、344 mg/kg/日の雌雄で膀胱の移行上皮のび漫性過形成、雄で体重の減少、腎臓の相対重量の増加、雌で赤血球中アセチルコリンエステラーゼ活性の低下、肝臓の絶対・相対重量、脾臓の絶対重量及び腎臓の相対重量の増加がみられた (Laham et al, 1985)。

雌雄の SD ラットにりん酸トリ-*n*-ブチル 0、200、700、3,000 ppm (雄: 0、8.9、33、143 mg/kg/日相当、雌: 0、11.6、42、182 mg/kg/日相当) を 2 年間混餌投与した試験では、700 ppm 以上の雌雄で膀胱の移行上皮の過形成、700 ppm 以上の雌及び 3,000 ppm の雄で体重増加抑制、3,000 ppm の雄で赤色尿がみられており、著者らは反復投与毒性における NOEL を 200 ppm としている (Auletta et al., 1998b)。ただし、本試験は発がん性試験として行われており、検査項目は限られている。

## b. 吸入暴露

ラット及びウサギにりん酸トリ-*n*-ブチル 0、4.8 (ウサギでは 5.1)、13.6 mg/m<sup>3</sup> を 5 時間/日、5 日/週、4 か月間吸入暴露した試験では、暴露開始 3 か月目の検査でラット及びウサギの 13.6 mg/m<sup>3</sup> 群にコリンエステラーゼ活性の減少 (33%) がみられたが、暴露終了後には正常値まで回復した (Kalinina, 1971)。

以上のことから、りん酸トリ-*n*-ブチルの反復投与毒性に関しては、肝臓、腎臓及び膀胱の重量増加、肝細胞の腫大、尿細管の変性、膀胱の移行上皮の過形成、 $\gamma$ -GTP 及び BUN の増加、血液凝固時間の延長、尿の浸透圧及び尿中クレアチニンの減少など主に肝臓、腎臓及び膀胱に対する影響がみられたほか、アセチルコリンエステラーゼ活性の低下に示唆される神経系への影響がみられた。経口投与では、ラットへの 13 週間混餌投与試験において 1,000 ppm 以上で膀胱の移行上皮に病理組織学的変化がみられたことから、NOAEL は 200 ppm (15 mg/kg/日相当) である。また、

吸入暴露での NOAEL は設定できない。

表 7-5 リン酸トリ-n-ブチルの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR 雌雄 5 匹/群	経口投与 (混餌)	4 週間	0、100、1,000、 5,000、20,000 ppm (0、15、150、750、 3,000 mg/kg/日相 当) 投与 10 日目から 100 ppm を投与し ていた動物には 10,000 ppm を投与	1,000 ppm 以上 雄: 肝臓の絶対・相対重量増加 5,000 ppm 以上 雌雄: 体重増加抑制 雌: 肝臓の絶対・相対重量増加 10,000 ppm 雄: 腎臓の絶対重量減少 20,000 ppm 雌雄: 全例を投与10日目までに切迫 屠殺。切迫屠殺時の生存例に、 摂餌量減少、振戦、体温低下、 呼吸困難、消瘦、蒼白及び昏睡	SOCMA, 1990a
マウス ddy 雌雄 投与匹 数不明	経口投与 (混餌)	3 か月	0、500、2,000、 10,000 ppm (0、75、 300、1,500 mg/kg/ 日相当)	用量に依存した体重増加抑制、肝臓、 腎臓及び精巣の重量増加、子宮の重量 減少 10,000 ppm: 血中尿素窒素 (BUN) の 増加  投与群の血液学的検査に異常なし	Mitomo et al., 1980
マウス ICR 雌雄 17 匹/群	経口投与 (混餌)	3 か月	0、500、2,000、8,000 ppm (0、75、300、 1,200 mg/kg/日相 当)	2,000 ppm 以上 雌雄: 肝臓の絶対・相対重量の増加、 肝細胞の腫大、膀胱の移行上皮 過形成 雌: 体重増加抑制、ALT 及び AST の 増加 8,000 ppm 雌雄: 体重、摂餌量及び糞量の減少  NOEL: 500 ppm	SOCMA, 1991b
マウス ICR 雌雄 50 匹/群	経口投与 (混餌)	18 か月間	0、150、1,000、3,500 ppm (雄:0、29、169、 585 mg/kg/日相当、 雌:0、24、206、711 mg/kg/日相当)	1,000 ppm 以上 雌雄: 肝臓の絶対・相対重量の増加 3,500 ppm 雌雄: 体重増加抑制  投与群の一般状態、血液学的検査に異 常なし  NOEL: 150 ppm	Auletta et al., 1998a
ラット Wistar 雄 投与匹 数不明	経口投与 (強制)	7 日間	0、140、200 mg/kg/ 日	BUN の増加、肝臓及び腎臓の相対重量 の増加、尿細管の変性 (用量不明)	Mitomo et al., 1980
ラット SD 雌雄 10 匹/群	経口投与 (強制)	2 週間	0、270、400 mg/kg/ 日	400 mg/kg/日 雌雄: 坐骨神経における無髄神経線 維周囲のシュワン細胞突起の変 性 雄: 尾部末梢神経の伝導速度減少	Laham et al., 1983
ラット SD 雌雄 10 匹/群	経口投与 (強制)	2 週間	0、136、400 mg/kg/ 日	400 mg/kg/日: 雌雄: 肝臓の絶対・相対重量増加 雌: ヘモグロビン量の減少、脾臓の 絶対重量減少	Laham & Long, 1984

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Wistar 雄 投与匹 数不明	経口投与 (強制)	1 か月	0、130、460 mg/kg/ 日	130 mg/kg/日以上: 体重増加抑制、尿細管の変性 (死亡の発現について) 130 mg/kg/日で 20%、460 mg/kg/日で 40%が死亡	Mitomo et al., 1980
ラット Wistar 雄 0 ppm: 18 匹、 5,000 ppm: 8 匹	経口投与 (混餌)	9 週間	0、5,000 ppm (0、 375 mg/kg/日相当)	5,000 ppm: 体重増加抑制、BUN の増加、肝臓の 絶対・相対重量の増加。血液学的検 査、血液生化学的検査、病理学的検 査に異常なし	Oishi et al., 1982
ラット Wistar 雄 10-11 匹 /群	経口投与 (混餌)	10 週間	0、5,000、10,000 ppm (0、375、750 mg/kg/日相当)	5,000 ppm 以上: 体重増加抑制、摂餌量の減少、肝臓、 腎臓及び脳の相対重量の増加、ALT、 AST 及び ALP の減少、BUN の増加、 プロトロンビン時間の延長 10,000 ppm: 総タンパク質及び総コレステロール の増加 (コリンエステラーゼ活性について) 5,000 ppm 以上で脳中コリンエステ ラーゼ活性の増加。肝臓及び血清中 コリンエステラーゼ活性に異常なし	Oishi et al., 1980
ラット SD 雄 0 及び 3,000 ppm 群:20 匹/ 群 (10 匹は回 復試験 に使用) 200 及び 700 ppm 群:10 匹/ 群	経口投与 (混餌)	10 週間の 投与期間 終了後、 更に10 週 間の回復 期間を設 定	0、200、700、3,000 ppm (0、15、53、 230 mg/kg/日相当)	700 ppm 以上 (投与期間): 膀胱の移行上皮においてび慢性また は限局性過形成、びらん、潰瘍ある いは出血を伴った限局性壊死 3,000 ppm (投与期間): 体重増加の抑制、膀胱の絶対・相対重 量の増加、尿の浸透圧及び尿中クレ アチニンの減少、膀胱の移行上皮の 乳頭状または結節性過形成 3,000 ppm (回復期間): 体重及び膀胱の移行上皮は回復。膀 胱の絶対・相対重量の増加、膀胱の 粘膜層の線維化がみられたが、潰瘍 が回復した後の瘢痕形成による二 次的変化	Arnold et al., 1997
ラット SD 雌雄 投与匹 数不明	経口投与 (混餌)	3 か月	0、500、2,000、 10,000 ppm (0、 37.5、150、750 mg/kg/日相当)	用量に依存した体重増加抑制、肝臓、 腎臓及び精巣の重量増加、子宮の重量 減少 10,000 ppm: BUN の増加 投与群の血液学的検査に異常なし	Mitomo et al., 1980
ラット SD 雌雄 15 匹/群	経口投与 (混餌)	13 週間	0、8、40、200、1,000、 5,000 ppm (0、0.6、 3、15、75、375 mg/kg/日相当)	1,000 ppm 以上 雄: 膀胱の移行上皮の過形成 5,000 ppm 雌雄: 赤血球数の減少、プロトロン ビン時間及び活性化部分トロン ボプラスチン時間の延長、 $\gamma$ -GTP の増加、肝臓の絶対・相対 重量の増加 雌: 膀胱の移行上皮の過形成	Cascieri et al., 1985



動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				投与群の神経、骨髄、肝臓に組織学的変化なし、コリンエステラーゼレベルに異常なし  NOAEL: 200 ppm (15 mg/kg/日相当)(本評価書の判断)	
ラット SD 雌雄 12 匹/群	経口投与 (強制)	13 週間	0、32、100、325 mg/kg/日	100 mg/kg/日: 雄 2 例、雌 1 例死亡 100 mg/kg/日以上 雌雄: 流涎、鼻・口周囲の汚れ 325 mg/kg/日: 雄 3 例、雌 4 例死亡 雌雄: 体重増加抑制、摂餌量の減少  投与群の FOB 検査、病理組織学的検査、神経病理学的検査に異常なし	SOCMA, 1991a
ラット SD 雌雄 12 匹/群	経口投与 (強制)	0、197 mg/kg/日: 5 日/週 を18週間 295/344 mg/kg/日: 295 mg/kg/ 日 (5 回/週) を6週間 投与した 後 344 mg/kg/ 日 (5 日/週) を12週間	0、197、295 (投与 6週目以降から295 mg/kg/日を投与し ていた動物には 344 mg/kg/日を投 与)	295 mg/kg/日: 雄: 軽微な体重増加抑制 (投与 3 週 目及び6週目) 344 mg/kg/日: 雌雄: 膀胱の移行上皮のび慢性過形 成 雄: 体重の減少、腎臓の相対重量の 増加 雌: 赤血球中アセチルコリンエステ ラーゼ活性の低下、肝臓の絶対・ 相対重量、脾臓の絶対重量及び 腎臓の相対重量の増加  投与群の一般状態、血液学的検査に異 常なし	Laham et al., 1985
ラット SD 雌雄 50 匹/群	経口投与 (混餌)	2 年間	0、200、700、3,000 ppm (雄:0、8.9、33、 143 mg/kg/日相当、 雌:0、11.6、42、182 mg/kg/日相当)	700 ppm 以上: 雌雄: 膀胱の移行上皮の過形成 雌: 体重増加抑制 3,000 ppm 雄: 体重増加抑制及び赤色尿  投与群の生存率、血液学的検査に異常 なし  NOEL: 200 ppm	Auletta et al., 1998b
ラット ウサギ (系統、性 別、投与 匹数不 明)	吸入暴露	4 か月間 5 時間/日 5 日/週	ラット: 0、4.8、13.6 mg/m <sup>3</sup> ウサギ: 0、5.1、13.6 mg/m <sup>3</sup>	ラット及びウサギ 13.6 mg/m <sup>3</sup> : 3 か月後の検査でコリンエステラー ゼ活性の減少 (33%)。暴露終了後 には正常値まで回復	Kalinina, 1971

BUN: 血中尿素窒素

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

ALP: アルカリフォスファターゼ

FOB: 機能観察総合評価

### 7.3.5 生殖・発生毒性

りん酸トリ-n-ブチルの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表7-6に示す。

#### a. 生殖毒性

SD ラットにりん酸トリ-*n*-ブチル 0、200、700、3,000 ppm (約 0、15、53、225 mg/kg/日相当: OECD/WHO 換算) を含む餌を交配前 10 週間から F<sub>2</sub> 世代まで与えた 2 世代生殖毒性試験で、200 ppm 群の F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 世代に母動物の体重低値、700 ppm 以上の群の F<sub>2</sub> 世代に体重低値がみられた。著者らは、いずれの用量においても生殖器の病理組織学的異常は認められず、生殖能に対する影響はないとし、母動物に対する NOAEL は体重低値を指標として 200 ppm 未満、児動物に対する NOAEL は F<sub>2</sub> 世代の体重低値を指標として 200 ppm と報告している (Tyl et al., 1997)。

#### b. 発生毒性

SD ラットの妊娠 6~15 日目にりん酸トリ-*n*-ブチル 0、80、435、790、1,145、1,500 mg/kg/日を強制経口投与し、妊娠末期に帝王切開した試験で、435 mg/kg/日以上群で母動物の死亡がみられたが、435 mg/kg/日群では胎児に対する影響は認められなかった (790 mg/kg/日以上群は胎児毒性の詳細不明) (SOCMA, 1991d)。

SD ラットの妊娠 6~15 日目にりん酸トリ-*n*-ブチル 0、188、375、750 mg/kg/日を強制経口投与し、妊娠末期に帝王切開した試験で、188 mg/kg/日以上群で母動物の体重低値、750 mg/kg/日群で母動物の死亡がみられている。また、750 mg/kg/日群で胎児の体重低値、化骨遅延がみられた。化骨遅延は投与群に用量依存的にみられたが、750 mg/kg/日群のみ統計的に有意であった。なお、催奇形性は認められなかった (SOCMA, 1991d)。

Wistar ラットの妊娠 7~17 日目にりん酸トリ-*n*-ブチル 0、62.5、125、250、500 mg/kg/日を強制経口投与し、妊娠末期に帝王切開した試験で、125 mg/kg/日以上群で母動物に体重増加抑制、250 mg/kg/日以上群で母動物に摂餌量低値、500 mg/kg/日の群で胎児の腰肋増加がみられ、母動物に対する NOAEL は体重増加抑制により 62.5 mg/kg/日、胎児毒性は腰肋増加により 250 mg/kg/日と報告されている (Noda et al., 1994)。

NZW ウサギの妊娠 6~15 日目にりん酸トリ-*n*-ブチル 0、50、250、412、775、1,137、1,500 mg/kg/日を強制経口投与し、妊娠末期に帝王切開した試験で、775 mg/kg/日以上群は投与期間中にすべて死亡し、250 mg/kg/日及び 412 mg/kg/日群は母動物の死亡率が 20%、50 mg/kg/日の母動物に死亡はみられなかった。母動物が生存した 50、250、412 mg/kg/日の群には、胎児に対する毒性、催奇形性はみられなかった (SOCMA, 1991c)。

NZW ウサギの妊娠 6~18 日目にりん酸トリ-*n*-ブチル 0、50、150、400 mg/kg/日を強制経口投与し、妊娠末期に帝王切開した試験で、400 mg/kg/日で母動物の体重低値、統計的に有意ではないものの吸収胚が増加した以外、胎児に対する毒性や催奇形性はなかった (SOCMA, 1991c)。

以上より、りん酸トリ-*n*-ブチルの 2 世代生殖毒性試験において、母動物毒性のない用量では児動物にも影響はなく、生殖能に対する影響はみられていない。また、発生毒性試験でも母動物毒性が生じる高用量群で胎児体重の低値や化骨遅延等がみられた例はあるが、奇形はいずれにもみられていない。

表7-6 リン酸トリ-n-ブチルの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット SD F <sub>0</sub> 世代: 雌雄 30 匹/群	経口投与 (混餌)	F <sub>0</sub> 世代の交配前 10 週間から F <sub>2</sub> 世代	0、200、700、3,000 ppm (約 0、15、53、225 mg/kg/日 相当 : OECD/WHO 換算)	F <sub>0</sub> 世代: 200 ppm 以上の群に体重低値 F <sub>1</sub> 世代: 200 ppm 以上の群に体重低値 F <sub>2</sub> 世代: 700 ppm 以上の群に体重低値  NOAEL: 母動物; 200 ppm 未満 児動物; 200 ppm	Tyl et al., 1997
ラット SD 5 匹/群	経口投与 (強制)	妊娠 6-15 日目 妊娠末期に帝王切開	0、80、435、790、1,145、1,500 mg/kg/日	435 mg/kg/日以上 母動物: 死亡例あり 435 mg/kg/日 胎児: 影響なし (790 mg/kg/日以上以上の群は胎児毒性の詳細不明)	SOCMA, 1991d
ラット SD 24 匹/群	経口投与 (強制)	妊娠 6-15 日目 妊娠末期に帝王切開	0、188、375、750 mg/kg/日	188 mg/kg/日以上 母動物: 体重低値 750 mg/kg/日 母動物: 7 例死亡 胎児: 体重低値、頭骨の化骨遅延 化骨遅延は投与群に用量依存的にみられたが、750 mg/kg/日群のみ統計的に有意	SOCMA, 1991d
ラット Wistar 20 匹/群	経口投与 (強制)	妊娠 7-17 日目 妊娠末期に帝王切開	0、62.5、125、250、500 mg/kg/日	125 mg/kg/日以上 母動物: 体重増加抑制 250 mg/kg/日以上 母動物: 摂餌量低値 500 mg/kg/日 胎児: 腰肋増加 NOAEL: 母動物: 62.5 mg/kg/日 胎児: 250 mg/kg/日	Noda et al., 1994
ウサギ NZW 5 匹/群	経口投与 (強制)	妊娠 6-15 日目 妊娠末期に帝王切開	0、50、250、412、775、1,137、1,500 mg/kg/日	50 mg/kg/日 母動物の死亡なし 250 mg/kg/日及び 412 mg/kg/日 母動物の死亡率 20% 775、1,137、1,500 mg/kg/日 投与期間中にすべて死亡  母動物が生存した 50、250、412 mg/kg/日の群には胎児に対する毒性、催奇形性はみられず	SOCMA, 1991c
ウサギ NZW 18 匹/群	経口投与 (強制)	妊娠 6-18 日目 妊娠末期に帝王切開	0、50、150、400 mg/kg/日	400 mg/kg/日 母動物: 体重低値、吸収胚の増加 (有意差なし)	SOCMA, 1991c

### 7.3.6 遺伝毒性

りん酸トリ-*n*-ブチルの遺伝毒性試験結果を表 7-7 に示す。

#### *in vitro*

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験では、すべて陰性を示した (Bayer, 1985; FMC, 1978; Hanna and Dyer, 1975; Watanabe et al., 1996)。チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞 (CHO-K1 細胞) を用いた染色体異常試験 (SOCMA, 1990c)、マウス胚を用いた小核試験 (Mueller et al., 1987)、チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞 (CHO-K1-BH4 細胞) を用いた遺伝子突然変異試験 (SOCMA, 1990b) で、いずれも陰性を示した。

#### *in vivo*

雌雄のラットにりん酸トリ-*n*-ブチルを経口投与した染色体異常試験 (SOCMA, 1991e) 及びキイロショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験 (Hanna and Dyer, 1975) で陰性の結果が報告されている。

以上、りん酸トリ-*n*-ブチルの遺伝毒性については、*in vitro* 系では、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、マウス胚を用いた小核試験で、いずれも陰性であった。また、*in vivo* 系ではラットでの染色体異常試験及びキイロショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験で陰性の結果が報告されていることから、りん酸トリ-*n*-ブチルは、遺伝毒性を示さないと判断する。

表 7-7 りん酸トリ-*n*-ブチルの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA102、TA2638、大腸菌 WP2/pKM101、WP2uvrA/pKM101	プレート法 S9 (5,6-benzoflavone と phenobarbital で誘導したラットの肝臓より調製)	5000、2500、2000、1250、1000、625、313、250、78、31.3、0 μ g/plate	-	-	Watanabe et al., 1996
		ネズミチフス菌 TA1535、TA100、TA1537、TA98	ND	0-12.5 mg/plate	-	-	Bayer, 1985
		ネズミチフス菌 hisC117、hisG46、TA1530、hisD3052、TA1531、TA1532、大腸菌 WP2、WP2uvrA、CM561、CM571、CM611、WP67、WP12	ND	ND	-	-	Hanna & Dyer, 1975
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1538、TA1537、TA98、TA100	ND	97-97,000 μ g/plate	-	-	FMC, 1978

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					-S9	+S9	
	遺伝子突然変異試験 (HGPRT)	CHO-K1-BH4 細胞	ND	0.05-0.15 μ L/mL	-	-	SOCMA, 1990b
	染色体異常試験	CHO-K1 細胞	ND	0-0.15 μ L/mL	-	-	SOCMA, 1990c
	小核試験	マウス胚	受胎後 48、 144 時間	ND	-	ND	Mueller et al., 1987
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死試験	キイロシヨウジョウバエ	給餌	0.011 mol	-	-	Hanna & Dyer, 1975
	染色体異常試験	雌雄 SD ラット 6-8 週齢 骨髓細胞	経口	300、600、1,200 mg/kg を単回投 与後 12、24、 36 時間に解剖	-	-	SOCMA, 1991e

-: 陰性、ND: データなし

CHO-K1-BH4 細胞: チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞

CHO-K1 細胞: チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞

### 7.3.7 発がん性

りん酸トリ-*n*-ブチルの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-8 に示す。

7 週齢の ICR マウスに 0、150、1,000、3,500 ppm のりん酸トリ-*n*-ブチル (雄: 0、29、169、585 mg/kg/日、雌: 0、24、206、711 mg/kg/日相当) を 1.5 年間混餌投与した結果、雌雄ともに 3,500 ppm 群で有意な体重増加抑制が認められた。病理組織学的検査では、3,500 ppm 群の雄で肝細胞腺腫が有意に増加した (Auletta et al., 1998a)。

7 週齢の SD ラットに 0、200、700、3,000 ppm のりん酸トリ-*n*-ブチル (雄: 0、8.9、33、143 mg/kg/日、雌: 0、11.6、42、182 mg/kg/日相当) を 2 年間混餌投与した結果、雌雄ともに 3,000 ppm 群で有意な体重増加抑制が認められ、700 ppm 群の雌では軽度な体重増加抑制が認められた。病理組織学的検査においては、膀胱で雌雄ともに 3,000 ppm 群で乳頭腫の増加に有意差が認められたが、700 ppm 群の雄では有意差はなかった。また、雄の 3,000 ppm 群では移行上皮がんの増加が有意差をもって認められたが、雌では 49 例中 2 例に移行上皮がんがみられたものの有意差はなかった。さらに、3,000 ppm 群の雄では、49 例中 1 例に扁平上皮がんが認められた。その他、非腫瘍性病変として、3,000 ppm 群で膀胱移行上皮の過形成が認められた (Auletta et al., 1998b)。

以上より、発がん性に関しては、マウスへの混餌投与試験で、肝細胞腺腫が増加し、ラットへの混餌投与試験では、膀胱における乳頭腫の増加、移行上皮がんの増加がみられている。

国際機関等ではりん酸トリ-*n*-ブチルの発がん性を評価していない (ACGIH, 2006; IARC, 2006; U.S. EPA, 2006; U.S. NTP, 2005; 日本産業衛生学会, 2006)。

表 7-8 リン酸トリ-*n*-ブチルの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果					文献	
マウス ICR 雌雄 50 匹/ 群 7 週齢	経口投与 (混餌)	1.5 年間	0、150、1,000、 3,500 ppm (雄: 0、29、 169、585 mg/kg/日 雌: 0、24、 206、711 mg/kg/日)	肝臓					Auletta et al., 1998a	
				雄	0 ppm	150 ppm	1,000ppm	3,500 ppm		
				肝細胞 がん	4/50	4/50	3/50	3/50		
				肝細胞 腺腫	3/50	6/50	7/50	10/50*		
				肝細胞 好酸性 変化	0/50	1/50	1/50	9/50		
				肝細胞 好塩基 性変化	1/50	4/50	5/50	4/50		
				雌	0 ppm	150 ppm	1,000 ppm	3,500 ppm		
				肝細胞 がん	0/50	0/50	0/50	0/50		
				肝細胞 腺腫	0/50	0/50	1/50	2/50		
				肝細胞 好酸性 変化	0/50	0/50	0/50	2/50		
				肝細胞 好塩基 性変化	1/50	0/50	1/50	0/50		
				膀胱						Auletta et al., 1998b
				雄	0 ppm	200 ppm	700 ppm	3,000 ppm		
				乳頭腫	0/50	0/50	2/49	23/49**		
扁平上 皮がん	0/50	0/50	0/49	1/49						
移行上 皮がん	0/50	0/50	0/49	6/49**						
移行上 皮過形 成	3/50	3/50	12/49	17/49						
雌	0 ppm	200 ppm	700 ppm	3,000 ppm						
乳頭腫	0/50	0/50	1/49	11/49**						
扁平上 皮がん	0/50	0/50	0/49	0/49						
移行上 皮がん	0/50	0/50	0/49	2/49						
移行上 皮過形 成	1/50	1/50	5/49	29/49						

有意差検定は腫瘍所見についてのみ実施している

\*: p<0.03

\*\* : p<0.01

#### 7.4 ヒト健康への影響（まとめ）

りん酸トリ-*n*-ブチルはラットへの経口投与後、投与量の 50%以上が 24 時間以内に消化管から吸収される。経口または腹腔内投与でのりん酸トリ-*n*-ブチルの代謝はブチル基の酸化で、酸化されたブチル基はグルタチオンと抱合した後、*N*-アセチル-*L*-システイン誘導体として尿中に排泄される。りん酸トリ-*n*-ブチル代謝物は主に尿中に排出され、少量が糞中と呼気中に排泄される。

疫学調査及び事例では、りん酸トリ-*n*-ブチル 15 mg/m<sup>3</sup>を暴露された作業員が吐き気、頭痛を訴えた急性影響の報告、パッチテストで感作性反応がみられなかったとする報告が得られている。

実験動物における急性毒性について、経口投与の LD<sub>50</sub>はマウスで 400~1,240 mg/kg、ラットで 1,390~3,350 mg/kg、吸入暴露の LC<sub>50</sub>はマウスで 1,300 mg/m<sup>3</sup>、ラットでは 1 時間値は 28,000 mg/m<sup>3</sup>、4 時間値は 4,200 mg/m<sup>3</sup> 超である。急性毒性の症状としては、経口及び腹腔内投与では、脱力、呼吸困難、不規則な軽度のれん縮、肺水腫、全身暴露では皮膚及び呼吸器に強い刺激性がみられている他、腹腔内投与や静脈内投与では麻痺、反応低下等の影響がみられている。また、皮膚に対して軽度から重度、眼に対して軽度の刺激性がみられている。

反復投与毒性に関しては、肝臓、腎臓及び膀胱の重量増加、肝細胞の腫大、尿細管の変性、膀胱の移行上皮の過形成、 $\gamma$ -GTP 及び BUN の増加、血液凝固時間の延長、尿の浸透圧及び尿中クレアチニンの減少など主に肝臓、腎臓及び膀胱に対する影響のほか、コリンエステラーゼの減少に示唆される神経系（コリンエステラーゼ阻害）への影響がみられている。経口投与では、ラットへの 13 週間混餌投与試験において 1,000 ppm 以上で膀胱の移行上皮に病理組織学的変化がみられたことから、NOAEL は 200 ppm (15 mg/kg/日相当) である。

生殖・発生毒性に関しては、2 世代生殖毒性試験において母動物毒性のない用量では児動物にも影響はなく、生殖能に対する影響はみられていない。また、発生毒性試験でも母動物毒性が生じる高用量群で胎児体重の低値や化骨遅延等がみられている例はあるが、奇形はいずれにもみられていない。

りん酸トリ-*n*-ブチルの遺伝毒性については、*in vitro* では、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いた染色体異常試験、マウス胚を用いる小核試験、CHO-K1 細胞を用いた遺伝子突然変異試験で、いずれも陰性を示した。また、*in vivo* ではラットでの染色体異常試験及びキイロシヨウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験で陰性の結果が報告されていることから、りん酸トリ-*n*-ブチルは、遺伝毒性を示さないと考える。

発がん性に関しては、マウスへの混餌投与試験で、肝細胞腺腫が増加し、ラットへの混餌投与試験では、膀胱における乳頭腫の増加、移行上皮がんの増加がみられている。なお、国際機関等ではりん酸トリ-*n*-ブチルの発がん性を評価していない。

文 献 (文献検索時期：2006年4月<sup>1)</sup>)

- ABC Laboratory (1978) Acute toxicity of TBP to *Daphnia magna*. ABC study No. AB-78-1384337-1a. (OECD/UNEP, 2001 から引用)
- ABC Laboratory (1990a) Acute flow-through toxicity of TBP to rainbow trout. ABC study No. 38552. Study conducted at the request of the Synthetic Organic Chemical Manufactures Association, Inc. (OECD/UNEP, 2001 から引用)
- ABC Laboratory (1990b) Acute toxicity exposure of TBP to *Selenastrum capricornutum*. ABC study No. 38554. Test conducted at the request of the Synthetic Organic Chemical Manufactures Association, Inc. (OECD/UNEP, 2001 から引用)
- ABC Laboratory (1990c) Acute flow-through toxicity exposure of TBP to *Hyalella azteca*. ABC study No. 38555. Test conducted at the request of the Synthetic Organic Chemical Manufactures Association, Inc. (OECD/UNEP, 2001 から引用)
- ABC Laboratory (1991a) Chronic toxicity of TBP to *Daphnia magna* under flow-through test conditions. ABC study No. 38556. Test conducted at the request of the Synthetic Organic Chemical Manufactures Association, Inc. (OECD/UNEP, 2001 から引用)
- ABC Laboratory (1991b) Acute flow-through toxicity of TBP to *Daphnia magna*. ABC study No. 38553. Test conducted at the request of the Synthetic Organic Chemical Manufactures Association, Inc. (OECD/UNEP, 2001 から引用)
- ABC Laboratory (1991c) Early life-stage toxicity of TBP to rainbow trout in a flow-through system. ABC study No. 38556. Study conducted at the request of the Synthetic Organic Chemical Manufactures Association, Inc. (OECD/UNEP, 2001 から引用)
- ABC Laboratory (1991d) Acute flow-through toxicity exposure of TBP to *Gammarus pseudolimnaeus*. ABC study No. 39499. Test conducted at the request of the Synthetic Organic Chemical Manufactures Association, Inc. (OECD/UNEP, 2001 から引用)
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed., Cincinnati, OH.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2006) TLV and BEIs.
- Arnold, L L., Christenson, M., Cano, M., St John, M. K., Wahle, B. S. and Cohen, S. M. (1997) Tributyl phosphate effects on urine and bladder epithelium in male Sprague-Dawley rat. *Fundamental and applied toxicology*, **40**, 247-255.
- Auletta, C. S., Kotkoski, L. A., Saulog, T. and Richter, W. R. (1998a) A dietary oncogenicity and of tributyl phosphate in the CD-1 mouse. *Toxicology*, **128**, 135-141.
- Auletta, C. S., Weiner, M. L. and Richter, W. R. (1998b) A dietary toxicity/oncogenicity study of tributyl phosphate in the rat. *Toxicology*, **128**, 125-134.
- Bayer (1985) Report No. 13805 (OECD/UNEP, 2001 から引用)
- Bayer (1986) Report No. 14478 (OECD/UNEP, 2001 から引用)

---

<sup>1)</sup> データベースの検索を2006年4月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。



- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoa I. Bakterienfressende Flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forsch, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977a) Grenzwerte der Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. Z. Wasser Abwasser Forsch., **10**, 87-98.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977b) Befunde der Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen *Daphnia magna*. Z. Wasser Abwasser Forsch., **10**, 161-166.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1978) Grenzwerte der Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemm Test. Vom Wasser, **50**, 45-60.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen II. Bakterienfressende Ciliaten. Z. Wasser Abwasser Forsch, **1**, 26-31.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen III. Saprozoische Flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forsch, **13**, 170-173.
- Cascieri, T., Ballester, E. J., Seaman, L. R., McConnel, R. F., Thackara, J. W. and Fletcher, M. J. (1985) Subchronic toxicity study with tributyl phosphate in rats. Toxicologist, **5**, 97.
- Chambers, H.W. and Casida, J.E. (1967) Protective activity of nicotinic acid derivatives and their 1-alkyl-2 and 1-alkyl 6-pyridones against selected neurotoxic agents. Toxicol. Appl. Pharmacol., **10**, 105-118. (ACGIH, 2001 から引用)
- Crisinel, A., Delaunay, L., Rossel, D., Tarradellas, J., Meyer, H., Saiah, H., Vogel, P., Delisle, C. and Blaise, C. (1994) Cyst-based ecotoxicological tests using anostracans: comparison of two species of streptocephalus. Environ.Toxicol.Water Qual. **9**, 317-326.
- Dave, G., Andersson, K., Berglund, R. and Hasselrot, B. (1981) Toxicity of Eight Solvent Extraction Chemicals and of Cadmium to Water Fleas, *Daphnia magna*, Rainbow Trout, *Salmo gairdneri*, and Zebrafish, *Brachydanio rerio*. Comp.Biochem.Physiol. **69 C**, 83-98.
- Dow Chemical Co. (1956) Results of range finding toxicological tests on tributyl phosphate with cover letter dated 081586. EPA Doc. I.D. 86-860000127, OTS0510272.
- E.I. Dupont de Nemours & Co. (1953) EPA OTS 86860078, 1953. Cited in BIBRA Toxicity Profile, 1991. (OECD/UNEP, 2001 より引用)
- EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, ver. 3.1.1.
- Fassett and Irish (1963) Patty Industrial Hygiene and Toxicology, sec.ed.:1851 (OECD/UNEP, 2001 から引用)
- FMC Corp. (1978) Kronitex TBP (tributyl phosphate) mutagenicity screening test salmonella microsomal assay (Ames test) with cover letter dated 080886. FMC Indus. Chem. Div., EPA Doc. I.D. 86-860000112, OTS0510260.
- FMC Corp. (1985) Acute toxicity screening tests, Kronitex TBP: tributyl phosphate, Philadelphia, Pennsylvania, FMC Corporation (Prepared for the U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances, Washington DC) (Report FYI-OTS-0585-0380 FLWP). (IPCS, 1991 から引用)

- Geiger, D.L., Poirier, S.H., Brooke, L.T. and Call, D.J. (1986) Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*) Volume III. Ctr.for Lake Superior Environ.Stud., Univ.of Wisconsin-Superior, Superior, WI :328.
- HSDB,Hazardous Substances Data Bank,U.S.National Library of Medicine (2006)
- Hanna, P. and Dyer, K., (1975) Mutagenicity of organophosphorus Compounds in Bacteria and Drosophila., *Mutation Re.*, 28, 405-420.
- Howard, P.H. and Meylan, W.M. Eds. (1991) Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2006) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1991) Tributyl phosphate. Environmental Health Criteria, 112, WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2004) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Ishikawa, S. and Baba, K. (1988) Reaction of organic phosphate esters with chlorine in aqueous solution. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **41**, 143-150.
- Kalinina, N. I. (1971) The toxicity of the phospho-organic plasticizers tributyl phosphate and di (2-ethylhexyl) phenylphosphate. *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, **15**(8), 30-33. (EU IUCLID, 2000 から引用)
- Khalturin, G. V. and Andryushkeeva, N. I. (1986) Toxicokinetics of tributyl phosphate following single and chronic intragastric intake by rats., *Gig. i. Sanit.*, **2**, 87.
- Kuhn, R. and Pattard, M. (1990) Results of the harmful effects of water pollutants to green algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the cell multiplication inhibition test. *Water Res.*, **24**, 31-38.
- Kuhn, R., Pattard, M., Pernak, K. and Winter, A. (1989) Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. *Water Res.*, **23**, 501-510.
- Laham, S. and Long, G (1984) Subacute oral toxicity of tri-*n*-butyl phosphate in the Sprague-Dawley rat. *J. Appl. Toxicol.*, **4**, 150-154.
- Laham, S., Long, G. and Broxup, B. (1985) Induction of urinary bladder hyperplasia in Sprague-Dawley rats orally administered tri-*n*-butyl phosphate. *Arch. Environ. Health*, **40**, 301-306.
- Laham, S., Szabo, J. and Long, G. (1983) Effects of tri-*n*-butyl phosphate on the peripheral nervous system of the Sprague-Dawley rat. *Drug Chem. Toxicol.*, **6**(4), 363-377.
- Mandel, J.S., Berlinger, N.T. Kay, N., Connett, J. and Reape, M.III (1989) Organophosphate exposure inhibits non-specific esterase staining in human blood monocytes.*Am.J.Ind.Med.*, **15**, 207-212.
- Marzulli, F. N., Callahan, J. F., and Brown, D. W. C. (1965) Chemical structure and skin penetrating capacity of a short series of organic phosphates and phosphoric acid., *J. Invest. Dermatol.*, **44**, 339-344.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mitomo, T., Ito, T., Ueno, Y. and Terao, K. (1980) Toxicological studies on tributyl phosphate. ( I ) acute and subacute toxicities. *J. Toxicol. Sci.*, **5**, 270-271.

- Monsanto (1980) Monsanto data, submitted to the U.S. EPA in 1980 cited in BIBRA Toxicity Profile (1991) (OECD/UNEP, 2001 から引用)
- Mueller et al., (1987) Health Physics, 53, 667-671.
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Noda, T., Yamano, T., Shimizu M. and Morita, S. (1994) Effects of Tri-*n*-butyl phosphate on pregnancy in rats. *Fd. Chem. Toxic.* Vol.32, No. 11, 1031-1036.
- OECD, Harmonised Integrated Classification System for Human Health and environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures (2001) OECD Series on Testing and Assessment No.33.
- OECD/UNEP (2001) Tributyl phosphate. Screening Information Data Set (SIDS), (<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/oecd/sids/sidspub.html> から引用)
- Oishi, H., Oishi, S. and Hiraga, K. (1980) Toxicity of tri-*n*-butyl phosphate, with special reference to organ weights, serum components and cholinesterase activity in male rats. *Toxicology Letters*, **6**, 81-85.
- Oishi, H., Oishi, S. and Hiraga, K. (1982) Toxicity of several phosphate acid esters in rats. *Toxicology Letters*, **13**, 29-34.
- Saeger, V.W., Hicks, O., Kaley, R.G., Michael, P.R., Mieure, J.P. and Tucker, E.S. (1979) Environmental fate of selected phosphate esters. *Environ. Sci. Technol.*, **13**, 840-844.
- Sasaki, K., Suzuki, T., Takeda, M., and Uchiyama, M. (1984) Metabolism of phosphoric acid triesters by rat liver homogenate., *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **33**, 281-288.
- Sasaki, K., Takeda, M. and Uchiyama, M. (1981) Toxicity, absorption and elimination of phosphoric acid triesters by killifish and goldfish. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **27**, 775-782.
- Snyder, R. (1990) Nitrogen and Phosphorus solvents. Amsterdam-New York-Oxford: Elsevier. Ethyl Browning's Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. 2<sup>nd</sup> ed. Volume II :456-458
- SOCMA, Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc. (1990a) A four-week range-finding study of tributyl phosphate in the mouse via dietary administration (final report) with attachments and cover letter dated 010491. Bio/dynamics Inc., EPA Doc. I.D. 40-9121264, OTS0529390.
- SOCMA, Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc. (1990b) CHO/HGPRT mutation assay with tributyl phosphate (final report) with cover letter dated 072790. Microbiological Associates, Inc., EPA Doc. I.D. 40-9021228, OTS0528320.
- SOCMA, Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc. (1990c) Chromosome aberrations in Chinese hamsters ovary (CHO) cells with tributyl phosphate (final report) with cover letter dated 072790. Microbiological Associates, Inc., EPA Doc. I.D. 40-9021227, OTS0528319.
- SOCMA, Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc. (1990d) Tributyl phosphate: Skin sensitization study in guinea pigs (final report) with cover letter dated 032690. EPA Doc. I.D. 40-9021192, OTS0528314.
- SOCMA, Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc. (1991a) A 3-month study of the potential effects of orally administered tributyl phosphate on behavior & neuromorphology in rats

- (volumes I, II, & III) (final report) w-attachments & letter. Bio-Research Laboratories., EPA Doc. I.D. 40-9121271, OTS0529399.
- SOCMA, Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc. (1991b) A 90-day dietary study of tributyl phosphate in the mouse (final report) with attachments and cover letter dated 080891. Bio/dynamics Inc., EPA Doc. I.D. 40-9121290, OTS0534083.
- SOCMA, Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc. (1991c) A developmental toxicity study in rabbits and a range-finding study to evaluate the toxicity in pregnant rabbits with tributyl phosphate (final reports) w-attachments & letter 012891. Bio/dynamics Inc., EPA Doc. I.D. 40-9121267, OTS0529398.
- SOCMA, Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc. (1991d) A developmental toxicity study in rats and a range-finding study to evaluate the toxicity with tributyl phosphate (final reports) with attachments & cover letter dated 012891. Bio/dynamics Inc., EPA Doc. I.D. 40-9121266, OTS0529397.
- SOCMA, Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc. (1991e) Acute *in vivo* cytogenetics assay in rats (final report) with attachments and cover letter dated 090591. Microbiological Associates, Inc., EPA Doc. I.D. 40-9121291, OTS0534089.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Suzuki, T., Sasaki, K., Takeda, M., and Uchiyama, M. (1984a) Metabolism of tributyl phosphate in male rats. *J. Agric. food Chem.*, **32**, 603-610.
- Suzuki, T., Sasaki K., Takeda M., and Uchiyama M. (1984b) Some S-containing metabolites of tributyl phosphate in the rat., *J. Agric. Food Chem.*, **32**, 1278-1283.
- Tyl R.W., Gerhart, J.M., Myers, C.B., Marr, M.C., Brine, D.R., Seely, J.C. and Henrich, R.T. (1997) Two-generation reproductive toxicity study of dietary Tributyl phosphate in CD rats. *Fd. Appl. Toxic.* 40, 90-100.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2006) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NLM, National Library of Medicine (2006) HSDB, Hazardous Substance Data Bank. Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Science, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.
- Vandekar, M. (1957) Anaesthetic effect produced by organophosphorus compounds. *Nature*, **179**, 154-155. (ACGIH, 2001 から引用)
- Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.

Watanabe, K., Sakamoto, K., and Sasaki, T. (1996) Comparisons on Chemically Induced Mutagenicity Among Four Bacterial Strains., *Mutat. Res.*, **361**, 143-155.

Yoshioka, Y., Ose, Y. and Sato, T. (1985) Testing for the toxicity of chemicals with *Tetrahymena pyriformis*. *Sci.Total Environ.*, **43**, 149-157.

化学物質評価研究機構 (2006) 調査資料 (未公表).

化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. ([http://www.cerij.or.jp/ceri\\_jp/koukai/sheet/sheet\\_indx4.htm](http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm), [http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk\\_hyoka.hyoka\\_home](http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home) に記載あり)

川合真一郎, 福島実, 北野雅昭, 森下日出旗 (1986) 大阪市内河川水中の細菌による有機リン酸トリエステル類の分解. *大阪市環科研報*, **48**, 175-183.

環境庁 (1997a) リン酸トリブチルの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する生長阻害試験 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E97/1020, 1997年6月30日).

環境庁 (1997b) リン酸トリブチルのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E97/2020, 1997年6月30日).

環境庁 (1997c) リン酸トリブチルのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E97/3020, 1997年6月30日).

環境庁 (1997d) リン酸トリブチルのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E97/4020, 1997年6月30日).

環境庁 (1997e) リン酸トリブチルのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する延長毒性試験—14日間 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E97/5020, 1997年7月4日).

経済産業省 (2002) 告示第421号 (平成13年度 化学物質審査規制法 第二種監視化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/new\\_page/10/nikanjisseki.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/nikanjisseki.pdf) に記載あり)

経済産業省 (2003) 告示第421号 (平成14年度 化学物質審査規制法 第二種監視化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/new\\_page/10/nikanjisseki.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/nikanjisseki.pdf) に記載あり)

経済産業省 (2004) 告示第421号 (平成15年度 化学物質審査規制法 第二種監視化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/new\\_page/10/nikanjisseki.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/nikanjisseki.pdf) に記載あり)

経済産業省 (2005) 告示第421号 (平成16年度 化学物質審査規制法 第二種監視化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/new\\_page/10/nikanjisseki.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/nikanjisseki.pdf) に記載あり)

経済産業省 (2006) 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第11条に基づく開示 (排出年度: 平成16年度、平成15年度(修正版)).

経済産業省, 環境省 (2006a) 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) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成16年度) [http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h15kohyo/shukeikekka.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/shukeikekka.htm) に記載あり

- り).
- 経済産業省, 環境省 (2006b) 平成 16 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisanshutudata.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisanshutudata.htm) に記載あり).
- 近藤雅臣, 西原力, 島本隆光, 越川富比古, 飯尾利弘, 沢村良二, 田中慶一 (1988a) 培養法による化学物質の分解性テスト結果. 衛生化学, **34**, 188-195.
- 近藤雅臣, 西原力, 島本隆光, 渡部一仁, 藤井正美 (1988b) 水圏における化学物質分解性スクリーニング法, 迅速・簡易な微生物生分解テスト法 (培養法). 衛生化学, **34**, 115-122.
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 製品評価技術基盤機構 (2007) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 18 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 通商産業省 (1980) 通商産業公報 (1980 年 12 月 25 日), 3 省共同化学物質データベース. (<http://www.safe.nite.go.jp/tmdb/Init.do> から引用)
- 定期航空協会 (2002) 化学物質排出量等算出マニュアル 航空機整備業 <12 年度>平成 14 年 3 月改版
- 日本化学工業協会 (2005) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について—2004 年度化学物質排出量調査結果— (2003 年度実績).
- 日本産業衛生学会 (2006) 許容濃度等の勧告 (2006 年度), 産衛誌, **48**, 98-123.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	林 浩次
6. 生態影響評価	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	菊野 秩 奈良 志ほり

有害性評価書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響 (6章)

花里 孝幸 信州大学 陸水生態学 (プランクトン生態学, 生態毒性学)

ヒト健康への影響 (7章)

白井 智之 名古屋市立大学大学院 医学研究科実験病態病理学講座

改訂記録

2007年 3月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づき原案作成

2007年 12月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会  
第32回安全評価管理小委員会審議了承