

化学物質の初期リスク評価書

**Ver. 1.0**

**No. 205**

りん酸トリス(2-クロロエチル)

**Tris (2-chloroethyl) phosphate**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-352

**CAS 登録番号：115-96-8**

**2008 年 3 月**

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

財団法人 化学物質評価研究機構

委託元 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構

## 序 文

### 目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「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）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

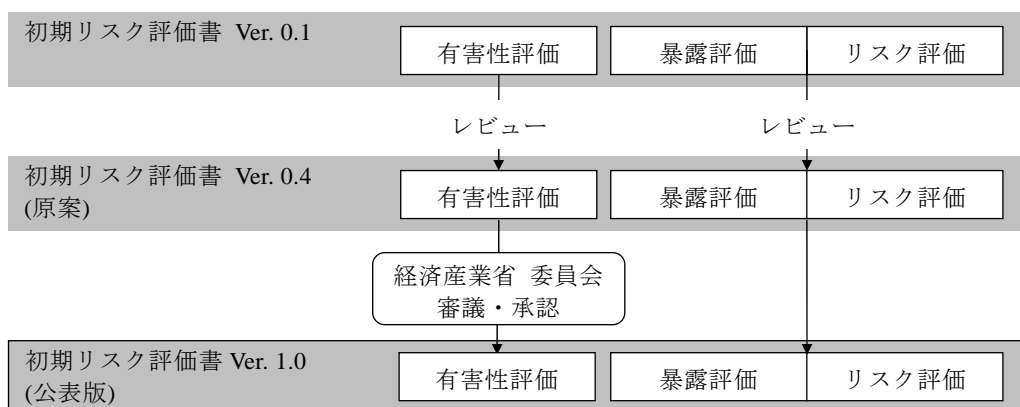
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

### 初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

### 公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 2.0」及び「作成マニュアル Ver. 2.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

## 要 約

りん酸トリス(2-クロロエチル) は、無色の液体であり、水溶解度は 7g/L である。

りん酸トリス(2-クロロエチル) の用途として、そのすべてが難燃剤 (難燃性可塑剤) として使用されており、2002 年度の製造・輸入量は 132 トンであった。2002 年度の PRTR データによると、りん酸トリス(2-クロロエチル) は 1 年間に全国合計で、大気へ 6 トン排出され、公共用水域及び土壌への排出はないと推定される。環境への主な排出経路は輸送用機械器具製造業から、りん酸トリス(2-クロロエチル) を難燃剤として用いている製品を製造する際に大気へ排出されると考えられる。また、りん酸トリス(2-クロロエチル) を含む難燃加工製品から直接環境中へ排出される可能性がある。

りん酸トリス(2-クロロエチル) は、蒸気圧が小さく、水に溶解し、ヘンリー定数及び土壌吸着係数は大きくない。したがって、環境水中に排出された場合、水から大気への揮散は小さく、大部分は水に溶解して水中を移動すると考えられる。また、りん酸トリス(2-クロロエチル) は、好気的条件及び嫌気的条件下で生分解され難いと考えられる。水生生物への生物濃縮性は低いと推定される。

りん酸トリス(2-クロロエチル) の濃度として、大気、室内空気、公共用水域及び食物中で測定されている。1998 年度の大気中濃度及び 2000 年度の室内空気中濃度の測定における検出頻度は共に高く、最大値はそれぞれ  $0.0014 \mu\text{g}/\text{m}^3$  及び  $0.55 \mu\text{g}/\text{m}^3$  であった。室内空気中濃度の 95 パーセンタイルは得られていない。2002 年度の河川の利水目的類型 AA~C 水質基準点における最大値は  $0.1 \mu\text{g}/\text{L}$ 、95 パーセンタイルは  $0.092 \mu\text{g}/\text{L}$ 、2002 年度の地下水中濃度の最大値は  $0.46 \mu\text{g}/\text{L}$ 、95 パーセンタイルは  $0.26 \mu\text{g}/\text{L}$  であった。1997 年度 of 食物中濃度の調査では、りん酸トリス(2-クロロエチル) は不検出であった。また、PRTR 排出量データと数理モデルを用いて、りん酸トリス(2-クロロエチル) の大気中濃度の推定を行った結果、全国の年平均の最大値は  $0.11 \mu\text{g}/\text{m}^3$  であった。河川への排出がないため、河川水中濃度の推定は行わなかった。

水生生物に対するリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) として、河川の利水目的類型 AA~C 水質基準点における河川水中濃度の測定結果の 95 パーセンタイルである  $0.092 \mu\text{g}/\text{L}$  を用いた。

また、ヒトがりん酸トリス(2-クロロエチル) に暴露する経路としては、呼吸による大気 (室内空気) からの吸入暴露、飲料水及び食物を摂取することによる経口暴露が主として考えられる。りん酸トリス(2-クロロエチル) の室内空気中濃度 ( $0.55 \mu\text{g}/\text{m}^3$ : 測定値)、飲料水中濃度として地下水中濃度 ( $0.26 \mu\text{g}/\text{L}$ : 測定値の 95 パーセンタイル)、及び食物中濃度 ( $0.0025 \mu\text{g}/\text{g}$ : 検出限界の値の 1/2) より、ヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量を  $0.22 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  (吸入経路)、 $0.11 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  (経口経路) と推定した。

りん酸トリス(2-クロロエチル) の環境中の水生生物への有害性に関しては、藻類、甲殻類及び魚類のうち、藻類及び甲殻類については急性毒性及び長期毒性試験結果、魚類については急性毒性試験結果が得られた。急性毒性試験結果の最小値は、魚類であるメダカの 96 時間  $\text{LC}_{50}$  の  $170 \text{mg}/\text{L}$  であり、長期毒性試験結果の最小値は、甲殻類であるオオミジンコの繁殖阻害を指

標とした 21 日間 NOEC の 10.0 mg/L であった。この値と EEC 0.092  $\mu$ g/L を用いて暴露マージン (MOE) を算出した結果、MOE は 110,000 で、この値は毒性試験データに関する不確実係数積 50 より大きく、現時点ではりん酸トリス(2-クロロエチル) が環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

りん酸トリス(2-クロロエチル) のヒトの疫学調査及び事例は報告されていない。

一方、実験動物に対する反復投与毒性試験では、経口経路において肝臓、腎臓、精巣、脳等に影響がみられている。吸入経路では、ヒト健康影響のリスク評価に必要な動物試験の報告は得られなかった。経口経路では、ラットを用いた 16 週間の反復強制経口投与毒性試験結果の肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の増加を指標とした NOAEL が 22 mg/kg/日 (換算値 16 mg/kg/日) であった。

生殖毒性としては、マウスの連続交配試験において、700 mg/kg/日で F<sub>0</sub> 世代の雄の精子検査で精子濃度及び運動性の低下、異常精子率の増加が認められ、F<sub>0</sub> 世代の雄の繁殖能が顕著に低下している。発生毒性については妊娠 7~15 日のラットに 200 mg/kg/日までの用量で母動物に影響は認められるものの、胎児及び出生児に異常は認められていない。

遺伝毒性については、*in vitro*では姉妹染色分体交換試験で陽性が報告されているが、弱い陽性かつ再現性の得られていない報告であり、復帰突然変異試験等その他の複数の試験ではいずれも陰性であった。*in vivo*のマウスでの小核試験においては陰性であったが、チャイニーズハムスターを用いた小核試験及びラットの優性致死試験では陽性であった。現時点で、これらのデータのみで遺伝毒性の有無は明確に判断できない。

発がん性に関して、複数の発がん性試験の結果から、雄マウスで腎尿細管腫瘍及び肝細胞腫瘍、雌マウスではハーダー腺腫がみられており、また、雄ラットで腎尿細管腫瘍がみられている。これらの結果から、動物試験において、りん酸トリス(2-クロロエチル) が腎臓及び肝臓に腫瘍を発生させる発がん性物質であることが示唆されている。なお、IARC では、りん酸トリス(2-クロロエチル) はヒト発がん性に関するデータがなく、動物で限られた証拠しか得られないとしてグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない) に分類している。

吸入経路で評価できる試験データが得られなかったため、経口投与試験から得られた無毒性量 22 mg/kg/日 (換算値 16 mg/kg/日) を用いて、経口経路の摂取量 0.11  $\mu$ g/kg/日、及び吸入と経口の両経路の合計摂取量 0.33  $\mu$ g/kg/日に対する MOE を算出した。その結果、MOE は 150,000 (経口経路) 及び 48,000 (全経路) であり、いずれもリスク評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積 500 より大きく、りん酸トリス(2-クロロエチル) は現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

以上のことから、現時点の環境中濃度において、りん酸トリス(2-クロロエチル) は環境中の水生生物及びヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。なお、りん酸トリス(2-クロロエチル) の主な暴露経路は吸入経路であり、大気及び室内空気の測定結果でも高い頻度で検出されている。しかし、吸入経路における毒性試験データが得られず、吸入経路における MOE の算出ができなかったことから、吸入経路での毒性試験の実施が望まれる。

## 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 添加剤又は安定剤.....	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 .....	2
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	2
4.3.2 その他の排出源.....	3
4.4 環境媒体別排出量の推定.....	3
4.5 排出シナリオ .....	4
5. 環境中運命 .....	4
5.1 大気中での安定性.....	4
5.2 水中での安定性 .....	4
5.2.1 非生物的分解性.....	4
5.2.2 生分解性 .....	5
5.2.3 下水処理による除去.....	5
5.3 環境中分布推定 .....	5
5.4 環境水中での動態.....	6
5.5 生物濃縮性 .....	6

6.	暴露評価 .....	6
6.1	環境中濃度 .....	6
6.1.1	環境中濃度の測定結果 .....	6
6.1.2	環境中濃度の推定 .....	10
6.2	水生生物生息環境における推定環境濃度 .....	11
6.3	ヒトへの暴露シナリオ .....	12
6.3.1	環境経由の暴露 .....	12
6.3.2	消費者製品経由の暴露 .....	12
6.4	ヒトの推定摂取量 .....	12
7.	環境中の生物への影響 .....	13
7.1	水生生物に対する影響 .....	13
7.1.1	微生物に対する毒性 .....	13
7.1.2	藻類に対する毒性 .....	13
7.1.3	無脊椎動物に対する毒性 .....	14
7.1.4	魚類に対する毒性 .....	15
7.1.5	その他の水生生物に対する毒性 .....	17
7.2	陸生生物に対する影響 .....	17
7.2.1	微生物に対する毒性 .....	17
7.2.2	植物に対する毒性 .....	17
7.2.3	動物に対する毒性 .....	17
7.3	環境中の生物への影響 (まとめ) .....	17
8.	ヒト健康への影響 .....	18
8.1	生体内運命 .....	18
8.2	疫学調査及び事例 .....	23
8.3	実験動物に対する毒性 .....	23
8.3.1	急性毒性 .....	23
8.3.2	刺激性及び腐食性 .....	24
8.3.3	感作性 .....	24
8.3.4	反復投与毒性 .....	25
8.3.5	生殖・発生毒性 .....	31
8.3.6	遺伝毒性 .....	34
8.3.7	発がん性 .....	37
8.4	ヒト健康への影響 (まとめ) .....	41
9.	リスク評価 .....	43
9.1	環境中の生物に対するリスク評価 .....	43
9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度 .....	43

9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度 .....	43
9.1.3	暴露マージンと不確実係数積の算出 .....	44
9.1.4	環境中の生物に対するリスク評価結果 .....	44
9.2	ヒト健康に対するリスク評価 .....	44
9.2.1	リスク評価に用いるヒトの推定摂取量 .....	45
9.2.2	リスク評価に用いる無毒性量 .....	45
9.2.3	暴露マージンと不確実係数積の算出 .....	46
9.2.4	ヒト健康に対するリスク評価結果 .....	46
9.3	まとめ .....	47
文 献	.....	48

## 1. 化学物質の同定情報

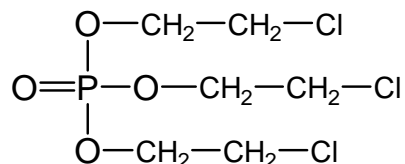
1.1 物質名 : リン酸トリス(2-クロロエチル)

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-1941

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-352

1.4 CAS登録番号 : 115-96-8

### 1.5 構造式



1.6 分子式 :  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{O}_4\text{P}$

1.7 分子量 : 285.49

## 2. 一般情報

### 2.1 別名

トリス(2-クロロエチル)ホスファート、トリス( $\beta$ -クロロエチル)ホスファート、TCEP  
(化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.2 純度

98%以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.3 不純物

エチレンクロロヒドリン (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.4 添加剤又は安定剤

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：危険物第四類第四石油類

## 3. 物理化学的性状

外 観：無色液体 (U.S. NLM: HSDB, 2002)

融 点：-35°C (SRC:PhysProp, 2002)



沸 点: 330°C (SRC:PhysProp, 2002)  
 引 火 点: 225°C (密閉式)、252°C (開放式) (EU:IUCLID, 2000)  
 発 火 点: 480°C (試験法: DIN 51794) (GDCh BUA, 1992)  
 爆 発 限 界: データなし  
 比 重: 1.4256 (20°C/4°C) (GDCh BUA, 1992)  
 蒸 気 密 度: 9.84 (空気=1)  
 蒸 気 圧: 8.2 Pa (25°C) (U.S. NLM: HSDB, 2002)  
 分 配 係 数: オクタン-1/水分配係数 log Kow = 1.44 (測定値)、1.63 (推定値) (SRC:KowWin, 2002)  
 解 離 定 数: 解離基なし  
 スペクトル: m/z 63 (基準ピーク = 1.0)、249 (0.52)、205 (0.32)、143 (0.25) (NIST, 1998)  
 吸 脱 着 性: 土壌吸着係数 Koc = 300 (推定値) (SRC:PcKocWin, 2002)  
 溶 解 性: 水 : 7,000 mg/L (SRC:PhysProp, 2002)  
           アルコール、エーテル、ベンゼンなどの有機溶媒 : 可溶  
           脂肪族炭化水素 : 不溶 (化学物質評価研究機構, 2002)  
 ヘンリー定数: 0.333 Pa·m<sup>3</sup>/mol (3.29×10<sup>-6</sup> atm·m<sup>3</sup>/mol) (25°C、推定値) (SRC:PhysProp, 2002)  
 換 算 係 数: (気相、20°C) 1 ppm = 11.9 mg/m<sup>3</sup>、1 mg/m<sup>3</sup> = 0.084 ppm

#### 4. 発生源情報

##### 4.1 製造・輸入量等

りん酸トリス(2-クロロエチル)の2001年度及び2002年度の製造・輸入量はそれぞれ165トン及び132トンと報告されている(経済産業省, 2003a,b)。ただし、ここでの製造量は出荷量を意味し、自家消費分を含んでいない。

##### 4.2 用途情報

りん酸トリス(2-クロロエチル)の用途として、そのすべてが難燃剤(難燃性可塑剤)として使用されており、ゴム、インキ、塗料の難燃性可塑剤、繊維仕上げ材用、保護コーティング剤用及びプラスチック用難燃剤にそれぞれ用いられている(製品評価技術基盤機構, 2004)。

##### 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14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, 2004a) (以下、「2002年度PRTRデータ」という。)によると、りん酸トリス(2-クロロエチル)は1年間に全国合計で届出事業者から大気へ6トン排出され、廃棄物として2トン移動している。公共用水域、土壌への排出及び下水道への移動はない。また、届出外排出量として対象業種の届出外事業者、非対象業種、家庭及び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

2002 年度PRTRデータに基づき、りん酸トリス(2-クロロエチル) の届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-1 に示した (経済産業省, 環境省, 2004a,b)。

届出対象業種からのりん酸トリス(2-クロロエチル) の排出量はすべて輸送用機械器具製造業からの大気への排出である。

**表4-1 りん酸トリス(2-クロロエチル) の届出対象業種別の排出量及び移動量  
(2002年度実績)(トン/年)**

業種名	届出					届出外	届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量			排出量 (推計)	排出計
	大気	公共用 水域	土壌	廃棄物	下水道			
輸送用機械器具 製造業	6	0	0	0	0	—	6	100
ゴム製品製造業	0	0	0	2	0	—	0	0
その他 <sup>1)</sup>	0	0	0	<0.5	0	—	0	0
合計	6	0	0	2	0	—	6	100

(経済産業省, 環境省, 2004a,b)

1) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

—: 推計されていない。

2002 年度 PRTR データにおける対象業種の届出外事業者からの排出量は推計対象となっていない (経済産業省, 環境省, 2004b)。

#### b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2002 年度 PRTR データでは、りん酸トリス(2-クロロエチル) の非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計対象となっていない (経済産業省, 環境省, 2004b)。

#### 4.3.2 その他の排出源

りん酸トリス(2-クロロエチル) 等の有機りん系難燃剤の室内空気及び外気中の濃度を測定した結果、室内において難燃加工製品から有機りん系難燃剤が発生したため、室内空気中の濃度が高かったと考えられるとの報告がある (斎藤ら, 2002)。

また、りん酸トリス(2-クロロエチル) は難燃剤としての用途があるが、2002 年度 PRTR データでは、環境への排出率が不明という理由により推計対象とはなっていない (経済産業省, 環境省, 2004b)。

#### 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ス(2-クロロエチル) の環境媒体別排出量を表 4-2 に整理した (経済産業省, 環境省, 2004a)。

りん酸トリス(2-クロロエチル) は、1年間に全国で届出対象業種から大気へ6トン排出され、

公共用水域及び土壌への排出はない。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 4-2 りん酸トリス(2-クロロエチル) の環境媒体別排出量 (2002年度実績)(トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	6	0	0
合計	6	0	0

(経済産業省, 環境省, 2004a)

#### 4.5 排出シナリオ

2002年度のりん酸トリス(2-クロロエチル)の国内での製造・輸入量は132トンであり、その製造段階での排出については0と報告されている(日本化学工業協会, 2003)ため、りん酸トリス(2-クロロエチル)の製造段階での排出はないものと推定できる(製品評価技術基盤機構, 2005)。

使用段階での排出については、りん酸トリス(2-クロロエチル)は難燃剤として使用されているという用途情報及び2002年度PRTRデータ等から判断すると、その主な排出経路は輸送用機械器具製造業から、りん酸トリス(2-クロロエチル)を難燃剤として用いている製品を製造する際に大気へ排出されると考えられる。また、りん酸トリス(2-クロロエチル)を難燃剤として用いている難燃加工製品から環境中へ排出される可能性がある。

### 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、りん酸トリス(2-クロロエチル)とOHラジカルとの反応速度定数は $2.20 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$  (25°C、推定値)である(SRC:AopWin, 2002)。OHラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は9~20時間と計算される。

##### b. オゾンとの反応性

りん酸トリス(2-クロロエチル)とオゾンとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

##### c. 硝酸ラジカルとの反応性

りん酸トリス(2-クロロエチル)と硝酸ラジカルとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

#### 5.2 水中での安定性

##### 5.2.1 非生物的分解性

りん酸トリス(2-クロロエチル)の加水分解半減期はpH7では11年で、pH1では約100日と

推定されており (Brown et al., 1975)、水中で緩やかに分解する (IPCS, 1998)。加水分解生成物はりん酸とエチレンクロロヒドリンが考えられる。

### 5.2.2 生分解性

りん酸トリス(2-クロロエチル) 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 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 4 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 4% 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 1% で、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定での分解率は 1% であった (通商産業省, 1983)。

また、活性汚泥を用いた 27 日間の試験 (OECD テストガイドライン 302B、本質的生分解性試験) では分解度が 10% より低いとの報告もある (GDCh BUA, 1992)。

一方、消化汚泥 1.8 g (乾量換算) /L を用いた嫌氣的生分解性試験では、りん酸トリス(2-クロロエチル) 323 mg/L 相当の場合には 58 日間で分解が認められなかった (GDCh BUA, 2001)。

以上から、りん酸トリス(2-クロロエチル) は、好氣的条件及び嫌氣的条件で生分解され難いと考えられる。

### 5.2.3 下水処理による除去

りん酸トリス(2-クロロエチル) の下水処理による除去については、調査した範囲内では報告されていない。

## 5.3 環境中分布推定

りん酸トリス(2-クロロエチル) が、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に排出されて定常状態に到達した状態、すなわち、大気、水域、土壌及び底質間の移動、系外への移動・分解などによる減少が釣り合った後に残存しているりん酸トリス(2-クロロエチル) の環境中での分布をフガシティモデル・レベルIII (Mackay et al., 1992) により推定した (表 5-1)。なお、環境への排出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に排出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001)。

りん酸トリス(2-クロロエチル) が大気に排出された場合は土壌に約 7 割、水域に約 3 割分布し、水域に排出された場合はほとんど水域に分布し、また、土壌に排出された場合は土壌に約 8 割、水域に約 2 割分布するものと推定される。

表 5-1 りん酸トリス(2-クロロエチル) のフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布推定結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100% 排出)	0.2	27.2	72.4	0.2
シナリオ 2 (公共用水域中に 100% 排出)	0.0	99.4	0.1	0.6
シナリオ 3 (土壌中に 100% 排出)	0.0	22.9	77.0	0.1

## 5.4 環境水中での動態

ヘンリー一定数を基にした水中から大気中へのりん酸トリス(2-クロロエチル)の揮散については、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 19 日で、また、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は 143 日と見積もられている (Lyman et al., 1990)。

りん酸トリス(2-クロロエチル)は、蒸気圧が小さく (8.2 Pa、25°C)、水に溶解 (7 g/L) し、ヘンリー一定数 ( $0.333 \text{ Pa}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$ 、25°C) 及び土壌吸着係数 ( $K_{oc}=300$ ) は大きくはない (3 章参照)。

以上及び 5.2 より、環境水中にりん酸トリス(2-クロロエチル)が排出された場合は、大気への揮散及び加水分解は小さく、生分解を受けず、水中の懸濁物質及び底質への吸着も弱いので、大部分は水に溶解して水中を移動すると考えられる。

## 5.5 生物濃縮性

りん酸トリス(2-クロロエチル)は、化学物質審査規制法によるコイを用いた 6 週間の濃縮性試験において、水中濃度が 1.0 mg/L 及び 0.1 mg/L における生物濃縮係数 (BCF) は、それぞれ 0.6~0.8 及び 1.2 未満~5.1 であり高濃縮性ではないと判定されている (通商産業省, 1983)。

## 6. 暴露評価

この章では、大気、公共用水域、飲料水、食物中濃度の測定データの収集、整理と、PRTR 排出量データから大気、河川水中濃度の推定を行い、水生生物のリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) と、ヒト健康のリスク評価を行うための吸入経路及び経口経路の推定摂取量を決定する。

### 6.1 環境中濃度

#### 6.1.1 環境中濃度の測定結果

ここでは、環境中濃度に関する既存の測定報告についての調査を行い、その結果の概要を示すとともに、暴露評価に用いる濃度の採用候補を選定する。

##### a. 大気中の濃度

りん酸トリス(2-クロロエチル)の大気中濃度として、次のような報告が得られた。

環境庁による 1993 年度及び 1998 年度の化学物質環境調査結果を表 6-1 に示す (環境庁, 1994,1999)。この調査は一般環境中における残留状況を把握するために行われている。1998 年度における測定値の 95 パーセンタイルは  $0.00096 \mu\text{g}/\text{m}^3$  であった。

表 6-1 りん酸トリス(2-クロロエチル) の大気中の濃度

測定年度	検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	検出範囲 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	95パーセンタイル <sup>1)</sup> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	検出限界 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )
1993	9/16	25/48	nd-0.00776	0.0069	0.00016-0.008
1998	12/17	28/50	nd-0.0014	0.00096	0.00003-0.0008

(環境庁, 1994,1999)

1) 不検出検体は検出限界の値の 1/2 として 95 パーセンタイルを算出。

東京都立衛生研究所による 2000 年度の室内空气中化学物質の実態調査の結果を表 6-2 に示す(斎藤ら, 2002)。この調査では、2000 年 7 月～2001 年 3 月の夏期(7～9 月)及び冬期(12～3 月)に、東京都内の住宅 43 軒及びオフィスビル 27 棟において、1 軒あたり室内 2 か所で空気の採取を行い、また、調査対象建築物の約半数(34 か所)において外気の採取を実施している。住宅及びオフィス共に時期を問わず、ほとんどの対象建築物から検出されており、最大値は夏期のオフィスにおける  $0.55 \mu\text{g}/\text{m}^3$  であった。95パーセンタイルは得られていない。

表 6-2 りん酸トリス(2-クロロエチル) の室内及び外気中の濃度

調査年度	採取場所	採取時期	検出地点数 /調査地点数	検体数	検出範囲 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	中央値 <sup>1)</sup> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	
						時期別	両時期
2000	住宅	夏	22/22	44	0.0016-0.372	0.0094	0.0048
		冬	17/21	42	nd-0.119	0.0024	
	オフィス	夏	13/13	26	0.0014-0.553	0.0097	0.0064
		冬	14/14	28	nd-0.104	0.0045	
	屋外	夏	13/17	17	nd-0.003	0.0024	<0.0010
		冬	0/17	17	nd	nd	

(斎藤ら, 2002)

検出限界:  $0.0010 (\mu\text{g}/\text{m}^3)$

1) 不検出検体は検出限界の値の 1/2 として中央値を算出。

以上の報告より、測定結果からの暴露評価に用いる大気中濃度の候補として、東京都立衛生研究所による 2000 年度の調査結果における室内空气中濃度の最大値  $0.55 \mu\text{g}/\text{m}^3$  を採用した。この値は、オフィスの濃度であること、また夏期のデータであることなどから、試料採取場所や季節変動など考慮する点もあるが、室内に存在する難燃性加工製品等からのりん酸トリス(2-クロロエチル)の排出を考慮し、暴露評価に用いる大気中濃度の候補として採用した。

## b. 公共用水域中の濃度

りん酸トリス(2-クロロエチル)の公共用水域中濃度として、次のような報告が得られた。

環境庁による 2000 年度及び環境省による 2002 年度の水環境関係要調査項目の測定結果を表 6-3 に示す(環境省, 2002)。この調査は環境省が水環境中で一定の検出率を超えて検出されている物質、水環境を経由して人の健康や生態系に有害な影響を与える可能性がある物質等を要調査項目に選定し、その水環境中の存在状況を全国的に調べたものである(環境庁, 1998)。2002 年度の河川の AA～C 類型における測定値の 95 パーセンタイルは  $0.092 \mu\text{g}/\text{L}$  であった。

表 6-3 りん酸トリス(2-クロロエチル) の公共用水域中の濃度 (1)

調査年度	水域類型 <sup>1)</sup>		検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ( $\mu\text{g/L}$ )	95パーセンタイル <sup>2)</sup> ( $\mu\text{g/L}$ )
2000	河川	AA-C	13/47	13/47	nd-0.14	0.047
		D, E, 無指定	10/11	10/11	nd-0.34	0.24
	湖沼		3/6	3/6	nd-0.06	0.055
	海域		1/11	1/11	nd-0.02	0.015
2002	河川	AA-C	6/18	6/18	nd-0.1	0.092
		D, E, 無指定	5/6	5/6	nd-0.25	0.23
	湖沼		2/5	2/5	nd-0.09	0.078
	海域		3/10	3/10	nd-0.04	0.036

(環境省, 2002)

検出限界: 0.02 ( $\mu\text{g/L}$ )

nd: 不検出

1) 公共用水域については、2002年度の調査地点(国立環境研究所, 2004)を参考に類型分けした。

2) 不検出検体は検出限界の値の1/2として95パーセンタイルを算出。

環境庁による1975、1978及び1993年度の化学物質環境調査結果を表6-4に示す(環境庁, 1975, 1979, 1994)。1993年度の河川のAA～C類型における測定値の95パーセンタイルは0.24  $\mu\text{g/L}$ であった。

表 6-4 りん酸トリス(2-クロロエチル) の公共用水域中の濃度 (2)

調査年度	水域類型 <sup>1)</sup>		検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ( $\mu\text{g/L}$ )	95パーセンタイル <sup>2)</sup> ( $\mu\text{g/L}$ )	検出限界 ( $\mu\text{g/L}$ )
1975	河川	AA-C	1/6	3/30	nd-0.13	0.11	0.015-0.1
		D, E, 無指定	—	—	—	—	—
	湖沼		0/1	0/5	nd	0.05	0.1
	海域		1/1	5/5	0.22-0.34	0.33	0.0
1978	河川	AA-C	0/5	0/15	nd	0.5	0.02-1
		D, E, 無指定	—	—	—	—	—
	湖沼		0/3	0/9	nd	0.005	0.01
	海域		1/28	3/84	nd-0.09	0.5	0.02-1
1993	河川	AA-C	4/6	10/18	nd-0.25	0.24	0.031-0.089
		D, E, 無指定	2/2	6/6	0.069-0.75	0.73	0.03-0.031
	湖沼		2/2	5/6	nd-0.093	0.093	0.031
	海域		9/14	21/42	nd-0.46	0.29	0.0019-0.066

(環境庁, 1975, 1979, 1994)

nd: 不検出

—: データなし

1) 水域については、2002年度の調査地点(国立環境研究所, 2004)を参考に類型分けした。

2) 不検出検体は検出限界の値の1/2として95パーセンタイルを算出。

以上の報告より、調査年度が新しく測定地点も多いことから、環境省の2002年度の測定結果より算出した95パーセンタイルである0.092  $\mu\text{g/L}$ を暴露評価に用いる河川水中濃度の採用候補とした。

また、りん酸トリス(2-クロロエチル)の底質中濃度の報告があったので参考として表6-5

に示す (環境庁, 1975,1979,1994; 環境省, 2002)。

表 6-5 りん酸トリス(2-クロロエチル) の底質中の濃度

調査名	調査年度	検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	検出範囲 ( $\mu$ g/g-dry)	検出限界 ( $\mu$ g/g-dry)
化学物質環境調査	1975	1/4	1/20	nd-0.07	0.025
	1978	0/36	0/107	nd	0.001-0.05
	1993	19/24	48/72	nd-0.085	0.00018-0.007
水環境関係要調査項目	2002	5/24	5/24	nd-0.87	0.007

(環境庁, 1975,1979,1994; 環境省, 2002)

nd: 不検出

### c. 飲料水中の濃度

りん酸トリス(2-クロロエチル) の飲料水中濃度として、次のような報告が得られた。

浄水中の測定結果が入手できなかったため、ここでは地下水が井戸水として使用されているかは報告結果からは不明であるが、飲料水としての可能性を無視できないことから飲料水中濃度として扱った。

環境省による 2000 年度及び 2002 年度の水環境関係要調査項目の測定結果を 表 6-6 に示す (環境省, 2002)。2002 年度のりん酸トリス(2-クロロエチル) の地下水中濃度の 95 パーセンタイルは  $0.26 \mu$  g/L であった。

表 6-6 りん酸トリス(2-クロロエチル) の地下水中の濃度

調査年度	検出地点数 /調査地点数	検出数/検体数	検出範囲 ( $\mu$ g/L)	95 パーセンタイル <sup>1)</sup> ( $\mu$ g/L)	検出限界 ( $\mu$ g/L)
2000	0/15	0/15	nd	0.01	0.02
2002	1/10	1/10	nd-0.46	0.26	0.02

(環境省, 2002)

nd: 不検出

1) 不検出検体は検出限界の値の 1/2 として 95 パーセンタイルを算出。

環境省による 2002 年度の水環境関係要調査項目の測定結果は、調査年度が新しく測定地点数も多い。したがって、暴露評価に用いるりん酸トリス(2-クロロエチル) の飲料水中濃度として適切であると判断し、この調査における地下水中濃度の測定結果より算出した 95 パーセンタイルの  $0.26 \mu$  g/L を採用した。

### d. 食物中の濃度

りん酸トリス(2-クロロエチル) の食物中濃度及び魚体内濃度に関する測定報告結果として、次のような報告結果が得られた。

環境庁による 1997 年度の食事からの化学物質暴露量に関する調査があり、1 世帯の任意の連続 3 日間の朝食、昼食、夕食等を陰膳方式で採取し、全国 9 地域の各 5 世帯の計 45 試料を分析し、食物中の化学物質の暴露状況を把握することを目的としている。

この調査におけるりん酸トリス(2-クロロエチル) の食物中濃度の測定結果は、調査した 45



試料すべてにおいて不検出 (検出限界 0.005  $\mu\text{g/g}$ ) であった (日本食品分析センター, 1998)。

また、りん酸トリス(2-クロロエチル) の魚体内濃度として、次のような報告結果が得られた。環境庁による 1975、1978 及び 1993 年度の化学物質環境調査結果を表 6-7 に示す (環境庁, 1975,1979,1994)。1993 年度における魚体内濃度の測定値の 95 パーセンタイルは 0.034  $\mu\text{g/g-wet}$  であり、1970 年代の調査よりも高い値を示している。

表 6-7 りん酸トリス(2-クロロエチル)の魚体内濃度

調査年度	検出地点数/調査地点数	検出数/検体数	検出範囲 ( $\mu\text{g/g-wet}$ )	95パーセンタイル <sup>1)</sup> ( $\mu\text{g/g-wet}$ )	検出限界 ( $\mu\text{g/g-wet}$ )
1975	0/4	0/20	nd	0.0125	0.025
1978	3/31	9/92	nd-0.14	0.025	0.001-0.05
1993	11/24	25/72	nd-0.29	0.034	0.00019-0.012

(環境庁, 1975,1979,1994)

nd: 不検出

1) 不検出検体は検出限界の値の 1/2 として 95 パーセンタイルを算出。

りん酸トリス(2-クロロエチル) の食物中濃度として、環境庁による 1997 年度の食事からの化学物質暴露量に関する調査結果を、調査年度が新しく測定件数も多いことから採用した。ただし、この調査における測定値はすべて不検出であったため、検出限界 (0.005  $\mu\text{g/g}$ ) の値の 1/2 である 0.0025  $\mu\text{g/g}$  を用いた。

### 6.1.2 環境中濃度の推定

ここでは、数理モデルを用いて大気及び河川の濃度推定を行う。

#### a. 大気中濃度の推定

りん酸トリス(2-クロロエチル) の 2002 年度 PRTR 排出量データと広域大気拡散モデル AIST-ADMER ver. 1.01 (産業技術総合研究所, 2003; 東野ら, 2003) を用いて、全国11地域 (北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄) の大気中濃度を推定した。

#### 大気への排出量分布の推定

届出データについては、事業所所在地を排出地点とし、メッシュデータによる排出量分布の推定を行った (製品評価技術基盤機構, 2005)。

#### 計算条件

数理モデル : AIST-ADMER1.01

計算対象地域 : 全国 (11地域) 5 km $\times$ 5 kmメッシュ

年間排出量 : 6トン (4.4 参照)

計算対象期間 : 1 年

気象データ	：アメダス気象年報 2002 年 (気象業務支援センター, 2004)	
パラメータ	：雨による洗浄比 <sup>1)</sup>	$7.4 \times 10^3$
	大気中での分解係数 <sup>2)</sup>	$1.1 \times 10^{-5}$ (1/s)
	大気からの沈着係数	0 (m/s)
	バックグラウンド濃度	0 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )

## 推定結果

各地域での推定値を表 6-8 に示す (製品評価技術基盤機構, 2005)。全国の年平均の最大値は、中国地域における $0.11 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

表 6-8 りん酸トリス(2-クロロエチル)の年平均大気中濃度推定結果

計算対象地域	最小 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	最大 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	中央値 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )
北海道	0.0	0.0	0.0
東北	0.0	0.0	0.0
北陸	0.0	0.0	0.0
関東	0.0	0.0	0.0
中部	0.0	0.0	0.0
東海	0.0	0.0	0.0
近畿	0.0	0.0	0.0
<b>中国</b>	<b>0.0</b>	<b>0.11</b>	<b><math>1.7 \times 10^{-6}</math></b>
四国	0.0	$9.0 \times 10^{-3}$	$1.4 \times 10^{-6}$
九州	0.0	0.0	0.0
沖縄	0.0	0.0	0.0

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

## b. 河川水中濃度の推定

りん酸トリス(2-クロロエチル)は 2002 年度 PRTR 排出量データによると、河川への排出がないため、数理モデルによる河川水中濃度の推定は行わない (4. 参照)。なお、本評価書では大気、土壌から河川への移動は考慮しない。

## 6.2 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する EEC を公共用水域中の測定結果と河川水中濃度の推定結果から決定する。ここでは 2002 年度 PRTR 排出量データでの河川への排出がないため、数理モデルによる推定を行わなかったこと、また、測定結果の調査年度が新しく測定地点数も多いことから、測定結果を採用し EEC を  $0.092 \mu\text{g}/\text{L}$  とした (6.1.1 b、6.1.2 b 参照)。

<sup>1)</sup> (雨による洗浄比) = 気体定数:  $8.314 (\text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}/\text{K}) \times$  温度:  $298 (\text{K}) \div$  ヘンリー定数:  $0.333 (\text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol})$   
 $= 7.4 \times 10^3$  (3. 参照)

<sup>2)</sup> (大気中での分解係数) = OH ラジカルとの反応速度:  $2.2 \times 10^{-11} (\text{cm}^3/\text{分子}/\text{s}) \times$  OH ラジカル濃度:  $5 \times 10^5 (\text{分子}/\text{cm}^3)$   
 $= 1.1 \times 10^{-5} (1/\text{s})$  (5.1 参照)

## 6.3 ヒトへの暴露シナリオ

### 6.3.1 環境経由の暴露

りん酸トリス(2-クロロエチル)の環境経由のヒトへの暴露経路は、呼吸からの吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が主として考えられる。

### 6.3.2 消費者製品経由の暴露

りん酸トリス(2-クロロエチル)は難燃剤としての用途があり、難燃加工製品から環境への排出の可能性が考えられる。これらの製品からりん酸トリス(2-クロロエチル)が発生したために室内空気中の濃度が高いという報告(斎藤ら, 2002)があることなどから、難燃加工製品による暴露は室内空気からの暴露に含まれると判断する。

## 6.4 ヒトの推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を  $20 \text{ m}^3/\text{人}/\text{日}$ 、飲料水摂水量を  $2 \text{ L}/\text{人}/\text{日}$ 、食物の摂食量を  $2,000 \text{ g}/\text{人}/\text{日}$ とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

大気からの摂取量推定に採用する大気中濃度は、測定結果と推定結果から決定する。ここでは、測定結果の調査年度が新しく測定地点数も多いこと、また、数理モデルによる推定値よりも測定結果が高いことから、測定結果を優先し、大気中濃度を  $0.55 \mu\text{g}/\text{m}^3$ とした(6.1.1 a、6.1.2 a 参照)。

飲料水からの摂取量推定に用いる飲料水中濃度は、測定結果の採用候補が得られていないため地下水中濃度の推定結果における95パーセンタイルである  $0.26 \mu\text{g}/\text{L}$ を採用した(6.1.1 c 参照)。

食物からの摂取量推定に用いる食物中濃度は、測定結果から、 $0.0025 \mu\text{g}/\text{g}$ を採用した。この値は、検出限界の1/2の値である(6.1.1d 参照)。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

大気(室内空気)からの摂取量:  $0.55 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 11 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

飲料水(地下水)からの摂取量:  $0.26 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人}/\text{日}) = 0.52 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

食物からの摂取量:  $0.0025 (\mu\text{g}/\text{g}) \times 2,000 (\text{g}/\text{人}/\text{日}) = 5.0 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

成人の体重を平均  $50 \text{ kg}$ と仮定して、体重  $1 \text{ kg}$ あたりの摂取量を求めると次のようになる。

吸入摂取量:  $11 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.22 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

経口摂取量:  $(0.52 + 5.0) (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.11 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

合計摂取量:  $0.22 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) + 0.11 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) = 0.33 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

### <摂取量推定に採用した濃度に関する補足>

大気(室内空気)からの摂取量の算出には、東京都立衛生研究所による2000年度の調査結果のオフィスにおける室内空気中濃度の最大値である  $0.55 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を採用した。この値は、住宅ではなくオフィスの濃度であること、また1年間の平均値ではなく夏期における最大値であるこ

となどから、試料採取場所や季節変動などを考慮する必要がある。そのため、吸入経路における摂取量が高めに見積もられている可能性はあるが、室内に存在する難燃性加工製品等からのりん酸トリス(2-クロロエチル)の排出を考慮して、暴露評価に用いる大気中濃度の候補として採用した。

## 7. 環境中の生物への影響

### 7.1 水生生物に対する影響

#### 7.1.1 微生物に対する毒性

りん酸トリス(2-クロロエチル)の微生物への毒性試験結果を表 7-1に示す。好気性細菌のシュードモナスを用いた試験では 5,000 mg/Lで影響がみられず (Bayer, 1986)、活性汚泥の生分解性試験では 500 mg/L超で阻害が認められたことが報告されている (Hoechst, 1978)。また、原生動物のテトラヒメナに対する生長阻害を指標とした試験でEC<sub>50</sub>が 91 mg/Lであったことが報告されている (Yoshioka, 1985)。

また、発酵チューブ法による嫌気性活性汚泥を用いた試験では 1,000 mg/L でガス産生抑制はみられなかった (Hoechst, 1985)。

表 7-1 りん酸トリス(2-クロロエチル)の微生物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<b>好気性</b>						
原生動物 <i>Tetrahymena pyriformis</i> (繊毛虫類テトラヒメナ)	無菌条件	30°C	24 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害 生長速度	91	Yoshioka, 1985
好気性細菌 <i>Pseudomonas putida</i> (シュードモナス)	ND	ND	EC <sub>0</sub>	ND	>5,000	Bayer, 1986
活性汚泥 (200 mg 乾燥/L)	密閉系, TCEP <sup>1)</sup> を含む合成廃液	ND	ND	分解抑制 分解速度	>500	Hoechst, 1978
<b>嫌気性</b>						
家庭排水処理工場 嫌気性汚泥	発酵チューブ法	ND	EC <sub>0</sub>	ガス産生抑制	>1,000	Hoechst, 1985

ND:データなし

1) りん酸トリス(2-クロロエチル)

#### 7.1.2 藻類に対する毒性

りん酸トリス(2-クロロエチル)の藻類に対する毒性試験結果を表 7-2に示す。

淡水緑藻のセレナストラム及びセネデスマスを用いた生長阻害試験が報告されている。

得られた急性毒性データ及び長期毒性データのうち、それぞれ最小の値は、OECD テストガイドラインに準じ、GLP で実施されたセレナストラムの生長阻害試験での 72 時間 EC<sub>50</sub> の 212.1 mg/L (バイオマス) 及び 72 時間 NOEC の 72 mg/L (バイオマス) であった (環境庁, 1997e)。

表 7-2 リン酸トリス(2-クロロエチル) 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
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セテナストラム)	止水 OECD TG201 [GLP] 純度:>98.0%	22.8-23.0	72 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	212.1	環境庁, 1997e
			24-48 時間 EC <sub>50</sub>	バイオマス		
24-72 時間 EC <sub>50</sub>	生長速度	501.4				
			72 時間 NOEC	バイオマス	72	
			24-48 時間 NOEC	生長速度	421	
			24-72 時間 NOEC	生長速度	234	
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネデスマス)	止水 OECD TG201	ND	72 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	271-278 (a)	Hoechst, 1988
			72 時間 NOEC	生長阻害 生長速度	100 (a)	

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

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*  
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

### 7.1.3 無脊椎動物に対する毒性

リン酸トリス(2-クロロエチル) の無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-3に示す。

オオミジンコ、タマミジンコ、ナミウズムシを用いた試験の報告がある。

得られた急性毒性データのうち最小の値は、OECD テストガイドラインに準じ、GLP で実施されたオオミジンコに対する遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC<sub>50</sub> の 171 mg/L であった (環境庁, 1997a)。また、得られた長期毒性データのうち最小の値は OECD テストガイドラインに準じ、GLP で行われた試験のオオミジンコに対する繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 10.0 mg/L であった (環境庁, 1997b)。

表 7-3 りん酸トリス(2-クロロエチル)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
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 材シニコ)	ND	止水 OECDTG Directive 84/449/EEC [GLP]	ND	ND	ND	24 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	340 (a)	Noack, 1989
	生後 24 時間以内 の幼体	止水 OECD TG202 [GLP] 純度: >98.0%	19.9 -20.3	ND	7.3- 7.8	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	171 (a, n)	環境庁, 1997a
						48 時間 NOEC 遊泳阻害	76 (a, n)	
生後 24 時間以内 の幼体	半止水 OECD TG202 [GLP] 純度: >98.0%	19.9 -20.7	ND	7.3- 7.7	21 日間 EC <sub>50</sub> 繁殖	29.6 (a, n)	環境庁, 1997b	
					21 日間 NOEC 繁殖	10.0 (a, n)		
<i>Moina macropoda</i> (甲殻類、 タマシニコ)	5 日齢	純度: Analytical grade	20±1	ND	ND	3 時間 LC <sub>50</sub>	1,000 (n)	Yoshioka et al., 1986
<i>Dugesia japonica</i> (渦虫類、 ナシウスミ)	2 cm	純度: Analytical grade	20±1	ND		7 日間 LC <sub>50</sub>	158	Yoshioka et al., 1986
						7 日間 EC <sub>50</sub> 頭部再生阻害	158 (n)	

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

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

#### 7.1.4 魚類に対する毒性

りん酸トリス(2-クロロエチル)の魚類に対する毒性試験結果を表 7-4に示す。

メダカ、キンギョ、ニジマス等に関する急性毒性データがある。得られた LC<sub>50</sub>は 90~300 mg/L の範囲にある。その中で試験条件等の記載がある信頼性の高いデータの最小値は、メダカの 96 時間 LC<sub>50</sub>の 170 mg/L (Yoshioka, 1993) である。また、コイ科の一種 (*Leuciscus idus*) の 48 時間 NOEC が 10mg/L (Hoechst, 1978)、ニジマスの 96 時間 NOEC が 50 mg/L (Akzo Chemicals, 1990) という報告があるが、試験条件の詳細、エンドポイント等が不明である。

長期毒性の報告は、調査した範囲内では得られていない。

また、メダカを用いた 14 日間延長毒性試験で 55.6 mg/L 以上で異常遊泳あるいは遊泳不能が観察されており、その NOEC は 30.9 mg/L であった (環境庁, 1997d)。更に高濃度である 200 mg/L のりん酸トリス(2-クロロエチル)をメダカに 72 時間暴露した実験では脊椎の変形が 12 例中 3 例に観察されている (Sasaki et al., 1981)。

ここで、りん酸トリス(2-クロロエチル)は 285.5 mg/L 相当 (0.001 M) の濃度でシビレイ科の一種 (*Torpedo ocellata*) の電気器官の細胞膜におけるアセチルコリンエステラーゼ活性を 26.3%抑制することから (Eldefrawi et al., 1977)、アセチルコリンエステラーゼ阻害を示すことが明らかになっている。今田 (1979) によれば、このアセチルコリンエステラーゼ阻害作用によ

り、アセチルコリンが分解されずに筋肉内に蓄積され、筋肉の痙攣性収縮を引き起こし、異常遊泳、脊椎の変形が生じるとされている。

表 7-4 りん酸トリス(2-クロロエチル) 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
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	3 cm 0.3 g	止水	20±1	80	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	251 (n)	Yoshioka et al., 1986
	ND	JIS K 0102-1986-71	ND	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	300 (n)	CITI, 1992
	ND	半止水 OECD TG203	20±1	40	7.2	96 時間 LC <sub>50</sub>	170	Yoshioka, 1993
	1.51-2.23 cm 0.0476 -0.1734 g	半止水 OECD TG203 [GLP]	23.6 -24.0	21.8	6.8 -7.0	96 時間 LC <sub>50</sub>	>100 (a, n)	環境庁, 1997c
	ND	止水	25	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	210 <sup>1)</sup> (a)	Sasaki et al., 1981
	1.57-2.20 cm 0.0394 -0.1299 g	流水 OECD TG204 [GLP] 純度: >98.0%	23.4 -24.0	21.8	6.6 -6.9	14 日間 LC <sub>50</sub> 14 日間 NOEC 異常遊泳	>100 <sup>2)</sup> 30.9 (a, n)	環境庁, 1997d
<i>Leuciscus idus</i> (コイ科の一種)	ND	止水	ND	ND	ND	48 時間 LC <sub>50</sub>	ca.200	Hoechst, 1978
						48 時間 LC <sub>0</sub>	ca.100	
						48 時間 NOEC	10	
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	ND	止水 OECD TG 203 [GLP]	13.8 -14.8	198 -204	7.49 -8.52	96 時間 LC <sub>50</sub>	249	Akzo Chemicals, 1990
						96 時間 NOEC	50	
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	ND	止水	25	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	90 (a)	Sasaki et al., 1981
	76 mm 相当 (約 3 インチ)	止水	20	ND	ND	168 時間 LC <sub>0</sub>	5	Eldefrawi et al., 1977
<b>In vitro 試験</b>								
材料	試験方式			結果	文献			
	試験方法	温度 (°C)	反応 時間					
<i>Torpedo ocellata</i> (シビレイ科の一種) 電気器官の細胞膜のアセチルコリン受容体及びアセチルコリンエステラーゼ	[アセチルコリン受容体結合試験] H <sup>3</sup> -アセチルコリンとの競合 TCEP <sup>3)</sup> : 0.001M (285.5 mg/L 相当)	4	16 時間	結合性なし	Eldefrawi et al., 1977			
	[アセチルコリンエステラーゼ阻害試験] TCEP: 0.001M (285.5 mg/L 相当)	23	1 時間	アセチルコリンエステラーゼ活性: 26.3%抑制 (対照区)				

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

1) 200 mg/L の濃度で 72 時間暴露した結果、脊椎の変形が 12 例中 3 例に観察された。また、LC<sub>50</sub> 近傍の濃度で 24-72 時間暴露した結果、20-70% の割合で眼球突出が観察されている (Sasaki et al., 1981)。但し、対照群での発生率は不明である。

2) 55.6 mg/L 以上の濃度区で異常遊泳、100 mg/L の濃度区で遊泳不能が観察された (環境庁, 1997d)。

3) リン酸トリス(2-クロロエチル)

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

### 7.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内ではリン酸トリス(2-クロロエチル) のその他の水生生物に関する試験報告は得られていない。

## 7.2 陸生生物に対する影響

### 7.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内ではリン酸トリス(2-クロロエチル) の微生物に関する試験報告は得られていない。

### 7.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内ではリン酸トリス(2-クロロエチル) の植物に関する試験報告は得られていない。

### 7.2.3 動物に対する毒性

イエバエに 10,000 ppm のリン酸トリス(2-クロロエチル) を含むエサを与えた実験では死亡は認められず (Eldefrawi et al., 1977)、モモアカアブラムシに 2,000 mg/L のリン酸トリス(2-クロロエチル) 溶液を噴霧した結果、死亡率が 51.3%であった (Ludvik and Decker, 1947) とする殺虫効果についての報告がある。

## 7.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

リン酸トリス(2-クロロエチル) の水生生物に対する毒性については、生長阻害、致死、繁殖などを指標にした試験が実施されている。

藻類については、OECD テストガイドラインに準じ、GLP で実施されたセレナストラムの生長阻害 (バイオマス) を指標として算出された 72 時間 EC<sub>50</sub> が 212.1 mg/L、72 時間 NOEC が 72 mg/L であった。

無脊椎動物については、OECD テストガイドラインに準拠し、GLP で実施された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> は 171 mg/L であった。また、OECD テストガイドラインに準じ、GLP で実施された甲殻類のオオミジンコの繁殖阻害を指標とした 21 日間 NOEC は 10.0 mg/L であった。

魚類において、96 時間 LC<sub>50</sub> の最小値はメダカでの 170 mg/L であった。リン酸トリス(2-クロロエチル) は 285.5 mg/L の濃度でシビレイ科の電気器官の細胞膜におけるアセチルコリンエ



ステラーゼ活性を阻害し、55.6 mg/L 以上の濃度でメダカの遊泳阻害あるいは脊椎変形を生じた。OECD テストガイドラインに準拠し GLP で実施されたメダカを用いた延長毒性試験による 14 日間 NOEC は 30.9 mg/L であった。

以上から、りん酸トリス(2-クロロエチル) の水生生物に対する急性毒性値について現在までに得られている信頼性の高い毒性データは、いずれの水生生物に対しても 100 mg/L 以上を示しており、GHS 急性毒性有害性区分に該当せず、藻類、甲殻類及び魚類のいずれに対しても有害性を示す可能性は小さいと判断される。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコの繁殖阻害を指標とした 21 日間 NOEC の 10.0 mg/L である。

## 8. ヒト健康への影響

### 8.1 生体内運命

りん酸トリス (2-クロロエチル) の生体内運命に関する試験結果を表 8-1及び表 8-2に、推定される代謝経路を図 8-1に示す。

#### a. 吸収

雄 Wistar ラットに  $^{14}\text{C}$  で標識したりん酸トリス(2-クロロエチル) を単回強制経口投与した結果、3 時間以内に血中から放射能が検出された (Minegishi et al., 1988)。また、Herr らの報告でも経口投与後、2 時間以内にラットの血中から放射能が検出されている (Herr et al., 1991)。

#### b. 分布

雄の Wistar ラットに  $^{14}\text{C}$  で標識したりん酸トリス(2-クロロエチル) を  $50 \mu\text{mol/kg}$  (14.3 mg/kg 相当) で単回経口投与した実験で、血液、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、脳、精巣、脂肪組織、筋肉で放射能が検出され、いずれの器官においても投与の 6 時間後に最大値を示した。また、これらの器官のうち、投与後 6 時間の放射能 (量) は、血液中では 11.8 nmol/g 組織であったのに対し、腎臓は 76.4 nmol/g 組織と最も高い放射能が認められ、次いで肝臓の 32.9 nmol/g 組織であった。投与後 0~24 時間での肝臓及び腎臓の半減期はそれぞれ 10.4 時間及び 5.4 時間であり (Minegishi et al., 1988)、浄化速度が早く、蓄積しないことが示されている。

米国国家毒性計画 (U.S. NTP) による 2 年間の F344 ラットの経口投与試験において、雌で脳におけるニューロンの壊死が認められている (8.3.4 反復投与毒性参照) ことから脳へのりん酸トリス(2-クロロエチル) 及びその代謝物の蓄積性が検討された。雌雄の F344 ラットに [ $^{14}\text{C}$ ] で標識したりん酸トリス(2-クロロエチル) を 175、350、700 mg/kg で単回強制経口投与した結果、雌雄の各群ともに投与の 2 時間後までに、血中及び脳において放射能が検出されたが、両者の放射濃度は同等であった。また、175、350 mg/kg/日を 14 日間連続投与した実験においても、脳への分布は多くなかった (Herr et al., 1991)。

#### c. 代謝・排泄

雄 Wistar ラットに  $50 \mu\text{mol/kg}$  ( $14.3 \text{ mg/kg}$  相当) を強制経口投与した場合、168 時間後には、93.5%が尿中、5.6%が糞中、1.7%が呼気中に排泄され (Minegishi et al. 1988)、主に尿中に排泄されることが示されている。なお、同じ条件下で実施された試験で 48 時間までに投与した放射活性の 24.6%が胆汁中に排出されており (Minegishi et al. 1988)、腸肝循環のあることが確認されている。

なお、Burka ら (1991) によると、雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス及び雌雄の F344 ラットに [ $1\text{-C}^{14}$ ] で標識したりん酸トリス(2-クロロエチル) を  $175 \text{ mg/kg/日}$  で単回投与した結果、24 時間後の尿中排泄速度のマウス、ラット間種差は認められていないものの、投与後 8 時間までの排泄速度には種差があることが示唆されている (マウス: 約 75%、ラット: 約 40%)。ラット及びマウスのいずれにおいても 75%以上が 24 時間以内に主に尿中へ排泄された。尿中代謝物としてはマウス及びラットのいずれにも、りん酸ビス(2-クロロエチル) カルボキシメチル (BCCP)、りん酸水素ビス(2-クロロエチル) (BCHP) 及びりん酸ビス(2-クロロエチル)-2-ヒドロキシエチルグルクロン酸抱合体 (BCGP) が認められた (Burka et al., 1991)。

ヒトとラットの種差を示すデータとしては、ヒト及びラットの血液サンプルとりん酸トリス(2-クロロエチル) との培養を行った *in vitro* 試験の報告がある。りん酸トリス(2-クロロエチル) の代謝産物として 2-クロロエタノール及び BCHP がラットの血液サンプルとの培養から認められているが、ヒトの血液サンプルからは認められていない。Chapman ら (1991) によれば、ラットでりん酸トリス(2-クロロエチル) の代謝に関与する加水分解酵素のひとつである B-エステラーゼが、ヒトにはないことによる代謝経路の種差と考えられている (Chapman et al., 1991)。

雌雄 F344 ラットに [ $1\text{-}^{14}\text{C}$ ] で標識したりん酸トリス(2-クロロエチル) 0、175、350  $\text{mg/kg/日}$  を単回強制経口投与した試験において、24 時間後までに尿中へ排泄される放射能 (量) は 175  $\text{mg/kg/日}$  では雌雄いずれも約 80%と性差は認められていないが、350  $\text{mg/kg/日}$  では雌が約 50%に対し雄では約 70%で性差が認められた (Herr et al., 1991)。しかし、雌雄の F344 ラットにりん酸トリス(2-クロロエチル) 0、175、350  $\text{mg/kg/日}$  を 14 日間連続投与した試験では放射能の排泄に性差は認められていない (Herr et al., 1991)。また、F344 ラットにりん酸トリス(2-クロロエチル) 175  $\text{mg/kg/日}$  を 9 日間連続投与したところ、尿中排泄の半減期は、雌で 6.1~6.5 時間、雄で 7.1~7.8 時間であったことが報告されている (Burka et al., 1991)。このように尿中排泄速度については、性差があるとする報告とないとする報告がある。これに関連して、雌雄ラットあるいは男女ヒトの肝サンプルとりん酸トリス(2-クロロエチル) を培養した *in vitro* 試験において、りん酸トリス(2-クロロエチル) の代謝産物として認められる 2-クロロエタノール及び BCHP 量が異なること、また、ラットでは代謝速度が雄では雌の約 1.7 倍であることが示されており (Chapman et al., 1991)、りん酸トリス(2-クロロエチル) の代謝・排泄には性差があることが示唆されている。

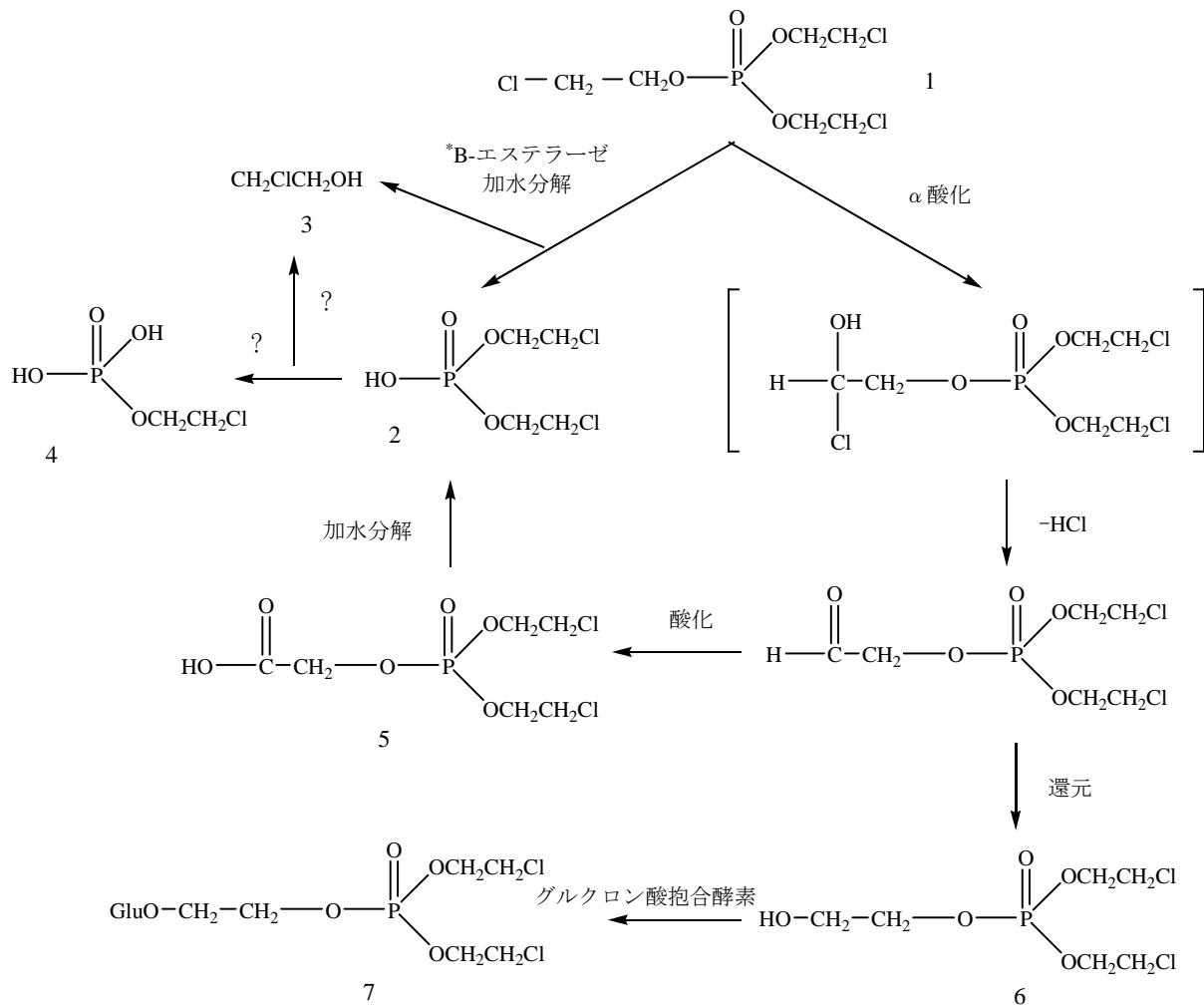


図 8-1 リン酸トリス(2-クロロエチル) の代謝経路 (推定)

(Burka et al., 1991; Chapman et al, 1991)

- |   |                                |
|---|--------------------------------|
| 1 : リン酸トリス(2-クロロエチル)                    | 2 : リン酸水素ビス(2-クロロエチル)          |
| 3 : 2-クロロエタノール                          | 4 : リン酸二水素(2-クロロエチル)           |
| 5 : リン酸ビス(2-クロロエチル) カルボキシメチル            | 6 : リン酸ビス(2-クロロエチル)-2-ヒドロキシエチル |
| 7 : リン酸ビス(2-クロロエチル)-2-ヒドロキシエチルグルクロン酸抱合体 | * : ヒトではないとされている加水分解酵素         |

表 8-1 リン酸トリス(2-クロロエチル) の生体内運命

動物種等	投与条件	投与量	結果	文献				
ラット Wistar 雄 5 匹	経口単 回投与 投与後 168 時間 観察 純度: 97% 媒体: コーン油	<sup>14</sup> C-TCEP <sup>1)</sup> 50 μ mol/kg (14.3 mg/kg 相当)	分布: 血液、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、脳、精巣、脂肪組織、筋肉における濃度分布のピークはいずれにおいても、6 時間であった。 投与後 6 時間の放射能 (量) は、血液中では 11.8 nmol/g 組織であったのに対し、腎臓は 76.4 nmol/g 組織と最も高い放射能が認められ、次いで肝臓の 32.9 nmol/g 組織であった。 また、半減期は 2 相性を示しており、投与後 0-24 時間まででは、それぞれ 13.7、12.8、10.6、10.4、5.4、11.1、10.6、8.1、7.4、5.8 時間であり、24-168 時間まででは、それぞれ 53.7、46.2、56.5、42.0、46.8、45.0、46.8、45.0、36.1、48.2、87.4、50.9 時間であった。	Minegishi et al., 1988				
			投与後 168 時間以内に排泄された放射能 (%)					
			尿中 (n=5)		93.48±2.21			
			糞中 (n=5)		5.64±1.11			
			呼気中 (n=3)		1.66±0.20			
			屍体(カーカス)中 (n=5)		0.76±0.06			
			合計		101.54			
分布・排泄: 胆汁排泄のピークは投与の 2 時間後であった。また、48 時間後までに胆汁中に排泄された総放射能量は投与した放射能の 24.6%であった。								
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄 3 匹	強制経 口投与 容量: 5 mL/kg 媒体: コーン油	[1- <sup>14</sup> C] TCEP 175 mg/kg 単回投与	24 時間後尿中排泄代謝物量 (投与放射能%)	Burka et al., 1991				
			代謝物		BCHP <sup>2)</sup>	BCGP <sup>3)</sup>	BCCP <sup>4)</sup>	その他
			雄		9.8±1.0	6.5±1.8	70.7±1.3	13.1
			排泄: 投与後 8 時間以内に投与した放射能の約 75%が尿中に排泄され、24 時間後までには投与量の 90%が尿中、10%未満が糞中に排泄された。					
ラット F344 雌雄 各 4 匹	強制経 口投与 容量: 5 mL/kg 媒体: コーン油	[1- <sup>14</sup> C] TCEP 175 mg/kg 単回投与	24 時間後尿中排泄代謝物量 (投与放射能%)					
			代謝物		BCHP	BCGP	BCCP	その他
			雌		17.2±1.1	12.2±0.9	45.9±6.3	21.5
			雄		21.6±1.7	3.6±2.5	55.4±4.2	21.9
			排泄: 投与後 8 時間以内に投与した放射能の約 40%が尿中に排泄され、24 時間後までには投与量の約 75%が尿中、10%未満が糞中に排泄された。 排泄速度: 投与後 8 時間以内の雄 B6C3F <sub>1</sub> マウスの尿中排泄速度は雌雄 F344 ラットの約 3 倍であることから種差が認められたが、ラットの雌雄間における性差は認められなかった。					
			半減期: 投与開始日、4 日目、9 日目の半減期は雌で 6.1~6.5、雄で 7.1~7.8 時間であった。					
		175 mg/kg/日 9 日間 [1- <sup>14</sup> C] TCEP を初日、4 日目、7 日目に投与						

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献																				
ラット F344 雌雄 3-4 月 齢 各 6 匹/ 群	強制経 口投与 容量: 5 mL/kg 純度: >96% 媒体: コーン油 [1 μ Ci/ kg]	[1- <sup>14</sup> C] TCEP 0、175、350、 700 mg/kg 単回投与	分布: 2-24 時間後においても、検査対象とした脳の部位 (小脳、脳幹、尾状核、視床下部、髄質、海馬及び 中脳) 間に放射能の相違はなく、用量依存的な増加 がみられた。また、血中放射能に比較した脳の放射 能比は<1 であった。 分布・代謝: 雌雄において、投与後 5 分で血清中に未変 化体及び代謝物の放射能が検出された。また、血清 中で検出される 43.6±1.5%の放射能が未変化体で あった。	Herr et al., 1991																				
雌雄各 4 匹/群 5-7 週 齢		[1- <sup>14</sup> C] TCEP 0、175、350 mg/kg 単回投与	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">用量 (mg/kg)</th> <th rowspan="2">性</th> <th colspan="2">24 時間後</th> </tr> <tr> <th>尿中排泄</th> <th>糞中排泄</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">175</td> <td>雌</td> <td>85.8±3.1</td> <td>2.1±0.6</td> </tr> <tr> <td>雄</td> <td>79.1±1.9</td> <td>3.6±0.6</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">350</td> <td>雌</td> <td>49.7±2.3</td> <td>0.9±0.3</td> </tr> <tr> <td>雄</td> <td>72.1±3.7</td> <td>7.6±1.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>なお、別に実施された雌ラットへの 175、350 mg/kg の単 回経口投与後 72 時間以内に、投与した放射能の 1%が呼 気中、10%未満が糞中へ排泄された。また、350 mg/kg に おいては雌よりも雄で排泄が速い。</p>	用量 (mg/kg)	性	24 時間後		尿中排泄	糞中排泄	175	雌	85.8±3.1	2.1±0.6	雄	79.1±1.9	3.6±0.6	350	雌	49.7±2.3	0.9±0.3	雄	72.1±3.7	7.6±1.1	
用量 (mg/kg)	性	24 時間後																						
		尿中排泄	糞中排泄																					
175	雌	85.8±3.1	2.1±0.6																					
	雄	79.1±1.9	3.6±0.6																					
350	雌	49.7±2.3	0.9±0.3																					
	雄	72.1±3.7	7.6±1.1																					
雌 3-4 月齢 4 匹/群		0、175、350 mg/kg 14 日間連続 投与	最終投与の 24 時間後の脳内分布量は、175 mg/kg の単回 投与 2 時間後の脳内分布量の 21%であり、連続投与によ る脳内蓄積は認められないと判断された。排泄: 14 日間 の連続投与においても、単回投与と同様の排泄プロファ イルを示した。																					

- 1) TCEP: リン酸トリス(2-クロロエチル)
- 2) BHP: リン酸水素ビス(2-クロロエチル)
- 3) BCGP: リン酸ビス(2-クロロエチル)-2-ヒドロキシエチルグルクロン酸抱合体
- 4) BCCP: リン酸ビス(2-クロロエチル) カルボキシメチル

表 8-2 リン酸トリス(2-クロロエチル) の生体内運命に関する *in vitro* 試験結果

試験材料	試験条件	結 果	文 献																												
ヒト 20-68 歳 男性 3 名 48-77 歳 女性 3 名  肝ミクロソーム分画、 肝スライス、 全血及び血漿	肝ミクロソーム分画、肝スライス、 全血及び血漿を [1- <sup>14</sup> C] TCEP と共に 37℃ で 240 分間のインキュベーション	<p>肝ミクロソームとのインキュベーションによる TCEP の代謝</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CE<sup>1)</sup></th> <th>BCHP<sup>2)</sup></th> <th>TCEP<sup>3)</sup> 代謝速度</th> </tr> <tr> <th></th> <th>(pmol/min/mg タンパク)</th> <th>(pmol/min/mg タンパク)</th> <th>(nmol/min/mg タンパク)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>女性</td> <td>71.5±22.6</td> <td>5.8±2.0</td> <td>0.031±0.010</td> </tr> <tr> <td>男性</td> <td>22.7±34.7</td> <td>17.5±13.3</td> <td>0.027±0.007</td> </tr> </tbody> </table> <p>肝スライスとのインキュベーションによる TCEP の代謝</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>(pmol/min/mg 肝)</th> <th>(pmol/min/mg 肝)</th> <th>(nmol/min/mg 肝)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>女性</td> <td>2118±1693</td> <td>198±323</td> <td>1.82±0.43</td> </tr> <tr> <td>男性</td> <td>614±1038</td> <td>404±393</td> <td>1.37±0.57</td> </tr> </tbody> </table> <p>いずれかのサンプルから CE、BCHP が同定され、同定され ていないものの他に代謝物 1~3 がある。</p> <p>肝臓からのサンプル (肝ミクロソーム及び肝スライス): 代謝速度に性 差は認められないものの、女性は CE が多く検出されてい る一方、男性は BCHP が多く、その他の代謝物が認められ ている。</p> <p>全血及び血漿サンプル: 男女ともに代謝物は認められな かった。</p>		CE <sup>1)</sup>	BCHP <sup>2)</sup>	TCEP <sup>3)</sup> 代謝速度		(pmol/min/mg タンパク)	(pmol/min/mg タンパク)	(nmol/min/mg タンパク)	女性	71.5±22.6	5.8±2.0	0.031±0.010	男性	22.7±34.7	17.5±13.3	0.027±0.007		(pmol/min/mg 肝)	(pmol/min/mg 肝)	(nmol/min/mg 肝)	女性	2118±1693	198±323	1.82±0.43	男性	614±1038	404±393	1.37±0.57	Chapman et al., 1991
	CE <sup>1)</sup>	BCHP <sup>2)</sup>	TCEP <sup>3)</sup> 代謝速度																												
	(pmol/min/mg タンパク)	(pmol/min/mg タンパク)	(nmol/min/mg タンパク)																												
女性	71.5±22.6	5.8±2.0	0.031±0.010																												
男性	22.7±34.7	17.5±13.3	0.027±0.007																												
	(pmol/min/mg 肝)	(pmol/min/mg 肝)	(nmol/min/mg 肝)																												
女性	2118±1693	198±323	1.82±0.43																												
男性	614±1038	404±393	1.37±0.57																												

試験材料	試験条件	結 果			文 献	
ラット F344 雌雄 各 3 匹  肝ミクロソーム分画、 肝スライス、肝細胞質、 全血及び血漿	肝ミクロソーム分画、肝スライス、 全血及び血漿を[1- <sup>14</sup> C] TCEP と共に 37℃で 240 分間のインキュベーション	肝ミクロソームとのインキュベーションによる TCEP の代謝			Chapman et al., 1991	
			CE (pmol/min/mg タンパク)	BCHP (pmol/min/mg タンパク)		TCEP 代謝速度 (nmol/min/mg タンパク)
		雌	0	0		ND
		雄	50.5±4.1	4.1±0.5		0.079±0.004
		肝スライスとのインキュベーションによる TCEP の代謝				
			(pmol/min/mg 肝)	(pmol/min/mg 肝)		(nmol/min/mg 肝)
		雌	756±405	622±350		1.51±0.10
		雄	885±36	1476±32		2.53±0.10
		いずれかのサンプルから CE、BCHP が同定され、同定されていないものの他に代謝物 1~3 がある。  肝臓からのサンプル (肝ミクロソーム及び肝スライス): 肝ミクロソームからは雌の代謝物は認められなかったものの、肝スライスでは CE、BCHP の他代謝物 2 及び 3 が認められた。雄の肝スライスにおいて、CE は雌とほぼ同程度であるが、BCHP が雌の 2 倍以上であり、代謝物 1、2 及び 3 が認められた。  全血及び血漿サンプル: 雄のサンプルからは CE、BCHP 及び全血でのみ代謝物 3 が認められている。一方、CE、BCHP への代謝に性差はみられないものの、雌サンプルでは代謝物 2 及び 3 が認められた。				
		ラット Wistar 雄	肝ミクロソーム分画 肝サイトソーム	反応の程度 (%)		Sasaki et al., 1984
肝ミクロソーム (肝臓 1,000mg 相当量)				肝サイトソーム (肝臓 350 mg 相当量)		
対照群	NADP <sup>+</sup> 添加			対照群	SKF-525A 添加	
19	15			1	ND	
TCEP は分解されなかった。						

ND: データなし

- 1) CE: 2-クロロエタノール
- 2) BCHP: リン酸水素ビス(2-クロロエチル)
- 3) TCEP: リン酸トリス(2-クロロエチル)

## 8.2 疫学調査及び事例

調査した範囲ではりん酸トリス(2-クロロエチル)の疫学調査及びヒトの事例に関する報告はない。

## 8.3 実験動物に対する毒性

### 8.3.1 急性毒性

りん酸トリス(2-クロロエチル)の実験動物に対する急性毒性試験結果を表 8-3に示す(IARC, 1990; Smyth et al., 1951; Ulsamer et al., 1980; Gultati et al., 1991; Kynoch and Denton, 1990)。

表 8-3 りん酸トリス(2-クロロエチル)の急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口LD <sub>50</sub>	ND	501 mg/kg (雄) 430-794 mg/kg (雌) 1,230-1,410 mg/kg	ND
吸入LC <sub>50</sub>	ND	ND	ND
経皮LD <sub>50</sub>	ND	ND	ND
腹腔内LD <sub>50</sub>	250 mg/kg	ND	ND

ND: データなし

#### a. 経口投与

OECD テストガイドライン 401 に準じ、GLP で実施された試験で、雌雄の SD ラット (1 群 5 匹) へのりん酸トリス(2-クロロエチル) 800、1,000、1,260 mg/kg の強制経口投与により雌では 1,000 mg/kg 以上及び雄では 1,260 mg/kg で死亡がみられ、LD<sub>50</sub> は 1,150 mg/kg であった。さらに、800 mg/kg 以上では立毛及び流涎、全例に円背姿勢、異常歩行、嗜眠、努力性呼吸、眼瞼下垂及び四肢末端の蒼白がみられた (Kynoch and Denton, 1990)。

急性毒性として実施された試験ではないが、神経系への急性影響を示す報告として雌雄の F344 ラットにりん酸トリス(2-クロロエチル) 175、350、700 mg/kg を単回強制経口投与した試験で、雌では死亡、立ち上がり行動 (rearing) 及び振戦 (wet dog shakes) 頻度の用量依存的な増加がみられた。雄では 350 mg/kg 以上で雌と同様に立ち上がり行動及び振戦頻度の増加が認められたが、投与 4 時間後には回復した (Herr et al., 1991)。またラットの雌で発現した神経症状は雄では弱く発現し、性差が認められた。

また、一用量のみの報告であるが、マウス (系統不明) にりん酸トリス(2-クロロエチル) 1,000 mg/kg を経口投与した試験で、投与後 1 時間以内にけいれん及び四肢の不全麻痺が観察され、22 例中 3 例死亡したが、生存例は翌日には回復した (Fraunhofer Institute, 1984)。

#### b. 吸入暴露

ラットをりん酸トリス(2-クロロエチル) の飽和蒸気に 8 時間吸入暴露させた試験において、死亡は認められなかった (Smyth et al., 1951)。また、雌雄のラットに 5 mg/L を 4 時間吸入暴露させた試験で死亡は認められなかった (Stauffer Chemical, 1974,1979)。

#### c. 経皮投与

U.S.EPA ガイドラインに準拠したウサギの試験では、りん酸トリス(2-クロロエチル) 5,000 mg/kg を経皮適用した結果、下痢以外の症状は観察されなかった (Stauffer Chemical, 1979)。

### 8.3.2 刺激性及び腐食性

#### a. 皮膚刺激性

3 例の NZW ウサギに 0.5 mL のりん酸トリス(2-クロロエチル) を 4 時間、半閉塞適用した試験で、全例に軽度の紅斑が試験初日にのみ認められたが、皮膚刺激性は示されなかった (Liggett and McRae, 1991a)。

#### b. 眼刺激性

3 例の NZW ウサギの眼に 0.1 mL のりん酸トリス(2-クロロエチル) を適用した試験で、点眼 1 日目では軽度の結膜充血が全例にみられ、そのうち 1 例で 2 日目まで継続したが、眼刺激性は示されなかった (Liggett and McRae, 1991b)。

### 8.3.3 感作性

モルモットを使ったビューラー (Buehler) 法で感作性は示されなかった (Albright and Wilson,

1983)。

### 8.3.4 反復投与毒性

#### a. 経口投与

りん酸トリス(2-クロロエチル)の実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 8-4に示す。

雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス (1 群雌雄各 10 匹) にりん酸トリス(2-クロロエチル) 0、44、88、175、350、700 mg/kg/日を 5 日/週で 16 週間強制経口投与した試験で、175 mg/kg/日以上で雌で肝臓絶対及び相対重量の増加、雄で腎臓絶対重量の減少がみられ、700 mg/kg/日の雄で肝臓相対重量の増加、腎臓絶対重量の減少、精巣の絶対及び相対重量の減少が認められた。病理組織学的検査においては、700 mg/kg/日の雌雄で腎尿細管上皮細胞に巨核化がみられ、この病変は主に皮質と髄質の境界部の曲尿細管、さらにはヘンレの係蹄でもわずかに認められた。この 16 週間の反復経口投与毒性試験における NOAEL は、88 mg/kg/日であった。別に実施された 16 日間の反復投与試験においては、350 mg/kg/日以上で投与初日から 3 日目までの 3 日間で運動失調及びけいれんの神経毒性症状が認められた (Matthews et al. 1990; U.S. NTP, 1991)。

8～9 週齢の B6C3F<sub>1</sub> マウス (1 群雌雄 60 匹) に 0、175、350 mg/kg/日のりん酸トリス(2-クロロエチル) を 5 日/週で各群 9～10 匹には 66 週目まで、残りの 50 匹には 103 週間強制経口投与した試験で、103 週目で 175 mg/kg/日以上で雌雄の腎尿細管上皮細胞の巨核化の発現頻度に用量依存的な有意な上昇がみられ、350 mg/kg/日では約 80%の動物で認められた。また 350 mg/kg/日の雄で腎尿細管上皮細胞の過形成の発生頻度のわずかな上昇がみられた (U.S. NTP, 1991)。

ddY マウスに 0、0.012、0.06、0.3、1.5% (0、12、60、300、1,500 mg/kg/日相当; IPCS 換算) 濃度のりん酸トリス(2-クロロエチル) を 18 か月間混餌で経口投与した試験において、病理組織学的所見として、0.3%以上の群の雄で腎尿細管上皮細胞の増殖、腫大、巨大核をもつ細胞の出現、変性及び壊死が、1.5%群の雄ではさらにのう胞、間質の線維化が認められ、雌で腎臓重量の減少がみられた (高田ら, 1989)。

また、B6C3F<sub>1</sub> マウスにりん酸トリス(2-クロロエチル) を 0、44、175、700 mg/kg/日で 13 週間あるいは 16 週間強制経口投与した試験では、700 mg/kg/日で精巣の絶対及び相対重量、精巣上体の絶対重量の減少、精子の形態異常の増加が認められた (Gultati and Russell, 1985; Morrissey et al., 1988)。

雌雄の F344/N ラット (1 群雌雄 10 匹) にりん酸トリス(2-クロロエチル) 0、22、44、88、175、350 mg/kg/日を 5 日/週で雌では 16 週間、雄では 18 週間強制経口投与した試験で、44 mg/kg/日以上で雌で肝臓の絶対及び相対重量の増加、腎臓の絶対及び相対重量の増加がみられ、175 mg/kg/日の雄で 1 例の死亡、350 mg/kg/日の雄で 5 例、雌で 3 例の死亡がみられた。また、雌のみで血清中のコリンエステラーゼ活性の抑制が認められており、175 及び 350 mg/kg/日で対照群に比べコリンエステラーゼ活性のそれぞれ 25%及び 41%の抑制が観察された。さらに、雌では 175 mg/kg/日の 8/10 例、350 mg/kg/日では全例、雄では 350 mg/kg/日群の 2/10 例に、主に海馬のニューロン壊死及び重篤な場合は鉍質沈着が観察された。また、350 mg/kg/日の雌ではニューロン壊死が視床にも及んでいた (Matthews et al. 1990; U.S. NTP, 1991)。この経口反復投与毒性試験の NOAEL は、22 mg/kg/日であった (IPCS, 1998)。



なお、雌雄 175 及び 350 mg/kg/日投与群において、投与第 4 週目の 3 日間に 2 倍の用量 (各 350 及び 700 mg/kg/日) を投与した誤投与があり、雌各群で数例に運動失調、流涎、呼吸困難、けいれん等の中毒症状がみられ、雌 2 例が死亡した。雌雄 F344 ラットにりん酸トリス(2-クロロエチル) 175、350、700 mg/kg を単回強制経口投与した試験でも、雌ラットでは雄ラットよりも神経毒性症状が強く発現することが示されており (Herr et al., 1991、7.3.1 急性毒性参照)、運動失調、けいれん等の臨床症状は雌ラットでのみ認められる血清中のコリンエステラーゼ活性の抑制またはニューロン壊死との関連性が示唆されている (IARC,1999)。

8~10 週齢の雌雄の F344/N ラット (60 匹/群) に 0、44、88 mg/kg/日のりん酸トリス(2-クロロエチル) を 5 日/週で各群 10 匹には 66 週目まで、残りの 50 匹には 103 週間まで強制経口投与した試験で、66 週間の投与により雄 44 mg/kg/日以上で肝臓の相対重量の増加、雄 88 mg/kg/日で肝臓の絶対重量の増加、腎臓の絶対及び相対重量増加が認められた。また、66 週間の投与動物に対して実施された血液生化学検査において、雌 88 mg/kg/日群で血清中アルカリホスファターゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼの減少がみられた (U.S. NTP, 1991) が、毒性学的意義は明らかではない。また、103 週間の投与により、雌雄ともに尿細管上皮 (腎皮質の曲尿細管) の過形成発現率の増加が用量依存的に認められており、雌よりも雄で顕著であることが報告されている。雌ではさらに 88 mg/kg/日群で 40%の動物に脳幹及び大脳に、神経細胞の変性、壊死、反応性グリオシス、出血、鉍質沈着、色素沈着あるいはヘモジデリン沈着などが観察され、66 週目の検査時においても 88 mg/kg/日で 3/10 例に大脳及び視床に局所的病変が認められた。

また、F344 ラットにりん酸トリス(2-クロロエチル) 0、22、88、175 mg/kg/日を 13 週間強制経口投与した試験でも、175 mg/kg/日で精子の運動性の低下が報告されている (Gultati and Russell, 1985; Morrissey et al., 1988)。

## b. 経皮投与

雌 ddY マウスの剪毛した背部皮膚にりん酸トリス(2-クロロエチル) 濃度 5%または 50%エタノール溶液 0.025 mL を 2 回/週で 18 か月間経皮適用した試験で、濃度 5%以上で MCHC (平均赤血球濃度) の増加、リンパ球数の減少傾向がみられ、濃度 50%ではさらに脾臓の絶対及び相対重量の減少、肝臓の相対重量の減少が認められた (高田ら,1991)。

これらの結果からりん酸トリス(2-クロロエチル) の標的器官は、肝臓、腎臓、脳及び精巣である。肝臓、腎臓及び精巣の重量変化、腎尿細管上皮の巨核化、腎尿細管上皮細胞の過形成、脳の神経細胞の変性、壊死がみられた。また、雌ラットにのみコリンエステラーゼ活性の抑制がみられた。腎臓あるいは肝臓重量の変化により、16 週間 (雄ラットでは 18 週間) の反復経口投与毒性試験における NOAEL は、マウスで 88 mg/kg/日、ラットで 22 mg/kg/日であった。

## c. その他

### c-1. 神経毒性

鳥類を用いた神経毒性試験結果を表 8-5に示す。

12~14 か月齢の雌白色レグホンにりん酸トリス(2-クロロエチル) の原液 10 mL/kg (14,200 mg/kg 相当) を 3 週間の間隔で 2 回経口投与し、2 回目の投与から 3 週間後まで観察した。投与

直後に体重減少、一過性の摂餌量減少、卵形成の停止、脱毛、死亡 (4/18 例) がみられたが、遅発性神経毒性を示す行動変化、神経軸索の変性等病理組織学的変化は認められなかった (Sprague et al., 1981)。同様に、りん酸トリス(2-クロロエチル) の原液を 10 mL/kg (14,200 mg/kg 相当) の用量で単回経口投与した実験で、血清中のコリンエステラーゼ活性が 87.1% 阻害されたが、脳内神経毒性エステラーゼ (NTE: neurotoxic esterase, neuropathy target esterase) の活性は 30% 抑制されている程度で、遅発性神経毒性を生じると考えられるレベルの阻害 (Sprague によれば 75% 超) はなかったと報告されている (Sprague et al., 1981)。

## c-2. 免疫毒性

実験動物においてりん酸トリス(2-クロロエチル) 投与により観察された免疫系器官の変化としては、りん酸トリス(2-クロロエチル) 700 mg/kg/日を 16 週間経口投与した雄マウスで胸腺相対重量の増加が認められている (U.S. NTP, 1991) が、高用量でのみ観察された所見であり、りん酸トリス(2-クロロエチル) 投与による特異的な変化であるとは考えられない。また、5% 及び 50% 濃度のりん酸トリス(2-クロロエチル) を 18 か月間経皮投与したマウスでリンパ球数の減少及び脾臓の絶対及び相対重量の減少が認められている (高田ら, 1991) が、この変化についてはリンパ球減少と脾臓重量の減少を関連付ける組織学的所見がなく、他の試験で認められていない変化であることからいずれも偶発的变化と考えられる。

なお、スクリーニング試験データとして、下記の *in vitro* 試験結果がある。

雄 C3H/He マウスから得た脾臓リンパ球を B 細胞のマイトゲンである LPS (細胞壁リポ多糖) により細胞の分裂増殖を刺激した試験系において、本物質の 50% 阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) は、 $1.0 \times 10^{-5}$  mol/L であり、雄 BALB/c マウスから得た脾臓リンパ球を T 細胞のマイトゲンである Con A (Concanavalin A) で刺激した試験系では、りん酸トリス(2-クロロエチル) は阻害を示さなかった (Sakazaki et al., 2001)。

従って、これらの結果からは、免疫系への影響を評価することはできない。

表 8-4 りん酸トリス(2-クロロエチル) の反復投与毒性試験結果

動物種等	試験方法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄各 5 匹/群 9 週齢	強制経口投与 純度: 98% 媒体: コーン油 投与容量: 10 mL/kg [FDA GLP]	16 日間、 5 日/週 (12 回投 与)	0、44、88、 175、350、 700 mg/kg/日	体重増加、器官重量あるいは病理組織学的 検査、コリンエステラーゼ活性に影響なし 350 mg/kg/日以上: 雌雄: 投与開始から 3 日間に運動失調、け いれん様症状。	Matthews et al., 1990; NTP, 1991

動物種等	試験方法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄各 10 匹/群 9-10 週齢	強制経口投与 純度: 98% 媒体: コーン油 投与容量: 10 mL/kg [FDA GLP]	16 週間、 5 日/週	0、44、88、 175、350、 700 mg/kg / 日 第 4 週目の 3 日間に 350 及び 700 mg/kg/ 日群に誤っ て 700 及び 1,400 mg/kg/日 を 投与 第 4 週目第 4 日は休薬	体重及びβコリエステラーゼ活性に影響なし 175 mg/kg/日以上: 雌: 肝臓の絶対及び相対重量の増加 雄: 腎臓の絶対重量の減少  700 mg/kg/日: 雌: 心臓の相対重量の減少 雄: 腎臓の相対重量の減少、肝臓の相対 重量の増加、胸腺の相対重量の増加、 精巣の絶対及び相対重量の減少 雌雄: 腎尿細管上皮細胞の巨核化 (主に皮 質と髄質の境界部の曲尿細管でみら れ、わずかにヘンレの係蹄でもみら れた)  NOAEL: 88 mg/kg/日	Matthews et al., 1990; U.S. NTP, 1991
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄各 60 匹/群 8-9 週齢	強制経口投与 純度: 98% 媒体: コーン油 投与容量: 10 mL/kg [FDA GLP]	103 週間、 5 日/週  66 週目に 各群 10 例 /性を屠殺 (剖検、血 液検査、血 液生化学 検査を実 施)	0、175、350 mg/kg/日	175 mg/kg/日以上: 雌雄: 腎尿細管上皮細胞の巨核化 (主に皮 質と髄質の境界部の曲尿細管でみら れ、わずかにヘンレの係蹄でもみられ た) の発生頻度の用量依存的な有意 な上昇。350 mg/kg/日群では約 80% の動物でみられた。  350 mg/kg/日: 雄: 腎尿細管上皮細胞の過形成の発生頻度 のわずかな上昇 (対照群: 1/50、175 mg/kg/日: 0/50、350 mg/kg/日: 3/50)  66 週目 (n=10)での所見: 体重増加、血液学、血液生化学的試験に 影響なし	U.S. NTP, 1991
マウス ddY 雌雄各 50 匹/群	経口投与 (混餌) 純度: 98%	18 か月 間	0、0.012、 0.06、0.3、 1.5% (0、12、60、 300、1,500 mg/kg/日 相当; IPCS 換算)	0.3%群: 雄: 腎臓に尿細管上皮の増殖、腫大、巨大 核をもつ細胞の出現、変性及び壊死  1.5%群: 雄: 65 週目より下腹部の膨満、生存率の低 下 (生存率 38%)、体重増加抑制、心臓 及び精巣重量の減少 腎臓に 0.3%群の所見の他、のう胞、間 質の線維化 雌: 生存率の低下 (生存率 36%)、体重増 加抑制、腎臓重量の減少  NOAEL: 60 mg/kg/日相当	高田ら、 1989
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 各 10 匹/ 群	強制経口投与 純度不明	13 週間 あるいは 16 週間	0、44、 175、700 mg/kg/日	700 mg/kg/日: 雄: 精巣の絶対及び相対重量、精巣上体の 絶対重量の減少、精子濃度の減少、精子 の形態異常の増加。	Morrissey et al., 1988; Gultati & Russell, 1985 <sup>2)</sup>

動物種等	試験方法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344/N 雌雄各 5匹/群 7週齢	強制経口投与 純度: 98% 媒体: コーン油 投与容量: 5 mL/kg [FDA GLP]	16日間、 5日/週	0、22、44、 88、175、 350 mg/kg/ 日	一般症状、体重、剖検所見及び病理組織学的影響なし 88 mg/kg/日: 雌: 肺の絶対及び相対重量減少 175 mg/kg/日以上: 雄: 腎臓の絶対及び相対重量の増加 雌: 血清中のコリンエステラーゼ阻害 350 mg/kg/日: 雌: 肝臓の絶対及び相対重量の増加、肺の絶対及び相対重量減少 但し、対照群を含む全群で唾液腺涙腺炎ウイルス <sup>1)</sup> 感染による唾液腺及び肺の変性及び炎症あり NOAEL: 44 mg/kg/日	Matthews et al., 1990; NTP, 1991
ラット F344/N 雌雄各 10匹/群 8-9週齢	強制経口投与 純度: 98% 媒体: コーン油 投与容量: 5 mL/kg [FDA GLP]	雌: 16週間、 5日/週  雄: 18週間、 5日/週  第4週 目第4 日は休 薬	0、22、44、 88、175、 350 mg/kg/ 日  第4週目 の最初3 日間のみ 175 及び 350 mg/kg/日 群で誤っ て350及び 700 mg/kg/ 日投与	44 mg/kg/日以上: 雌: 肝臓の絶対及び相対重量の増加、腎臓の絶対及び相対重量の増加 175 mg/kg/日: 雌: 投与直後の自発運動の亢進、血清中コリンエステラーゼ活性の25%抑制、主に海馬におけるニューロン壊死(重篤部では鉍質沈着)(8/10例) 雄: 死亡(1例) 350 mg/kg/日: 雌: 死亡(3例)、投与直後の自発運動の亢進、12週目までの断続的なけいれん。有意な体重増加、脳重量の増加、胸腺の相対重量の増加、血清中コリンエステラーゼ活性の41%抑制、主に海馬さらに視床におけるニューロン壊死(重篤部では鉍質沈着)(10/10例) 雄: 死亡(5例)、肝臓の絶対及び相対重量の増加、腎臓の絶対及び相対重量の増加、主には海馬におけるニューロン壊死(重篤部では鉍質沈着)(2/10例)  誤投与(過剰投与)による症状: 175 mg/kg/日×2以上: 雌: 死亡(各2例)、運動失調、流涎、呼吸困難、けいれん  NOAEL: 22mg/kg/日(雌の肝臓の絶対及び相対重量の増加、腎臓の絶対及び相対重量の増加に基づく)	U.S. NTP, 1991; Matthews et al.,1990
ラット F344/N 雌雄各 60匹/群 8-10週 齢	強制経口投与 純度: 98% 媒体: コーン油 容量:5 mL/kg [FDA GLP]	103週 間、5日 /週  66週目 に各群 10匹/性 を屠殺 (剖検、 血液検 査、血液 生化学	0、44、88 mg/kg/日	66週目(n=10)での所見 44 mg/kg/日以上: 雄: 肝臓相対重量増加 88 mg/kg/日: 雌: 死亡(1例)、血清中アルカリホスファターゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ減少、大脳及び視床に限局性病変(炎症細胞の蓄積を伴う神経網壊死、反応性グリオシス及び内皮肥大及び過形成(3例) 雄: 肝臓の絶対重量の増加、腎臓の絶対及び相対重量の増加	U.S. NTP, 1991

動物種等	試験方法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
		検査を 実施)		103 週目での所見 88 mg/kg/日: 雌: 生存率の低下、尿管上皮 (腎皮質の 尿管) の過形成発現率の増加 大脳皮質、脳幹 (灰白質、白質) に限 局性病変 (反応性グリオシス、出血、 鉍質沈着、色素沈着あるいはヘモジデ リン沈着); 視床、視床下部、基底神経節 (特に 尾状核、被殻)、前頭葉皮質、頭頂 葉皮質、帯状皮質、嗅皮質、海馬、 膝状小体、淡蒼球、腹側淡蒼球、類 扁桃核野に病変 (出血を伴う変性、 壊死、傷害が進展した部位ではニュー ロン及び神経網の損失、グリア細胞の 増殖、毛細血管の増生、小血管中 膜の肥厚、ヘモジデリンを貪食した マクロファージ、局所的な鉍質沈着) 雄: 生存率の低下、尿管上皮 (腎皮質の 尿管) の層状の過形成発現率の 増加	
ラット F344 雌雄 各 10 匹/ 群	強制経口投与 純度不明	13 週間 あるい は 16 週間	0、22、88、 175 mg/kg/ 日	精巣、精巣上体、精巣上体尾部重量、精巣上 体精子の形態異常発生率に影響なし 175 mg/kg/日: 雄: 精子の運動性低下 雌: 性周期に影響なし	Morrissey et al., 1988; Gultati & Russell, 1985 <sup>2)</sup>
マウス ddY 雌 50 匹/群 5 週齢	背部皮膚塗 布 適用面積: 1 × 1.5 cm 溶媒: エタノール 純度: 98%	週 2 回、 18 か月	5%、50%エ タノール溶液 適用量: 0.025 mL	体重、摂餌量、死亡率に投与による影響なし 5%以上: MCHC の増加、リンパ球の減少 50%: MCH の増加、脾臓の絶対及び相対重量 の減少、肝臓の相対重量の減少	高田ら,1991
サテライト群 5 匹/群		週 2 回、 6 か月		体重、摂餌量、死亡率、器官重量、血清生化学 的検査に投与による影響なし	
サテライト群 5 匹/群		週 2 回、 12 か月		体重、摂餌量、死亡率、器官重量に投与による 影響なし 5%以上: A/G 比上昇	

1) 唾液腺涙腺炎ウイルス (SDA ウイルス:sialodacryoadenitis virus): コロナウイルス科のウイルスで、唾液腺  
涙腺炎を引き起こす。

2) 米国国家毒性プログラム (NTP) において実施された試験で、精子形態及び膣細胞検査 (SMVCEs; Sperm  
morphology and vaginal cytology examinations) を実施している。同じ試験からの報告と考えられるが、それ  
ぞれの報告で投与期間の記載が異なり、マウスでは性周期に関して Morrissey et al. (1988) では影響なし、  
Gultati and Russell (1985) では延長と報告されている。

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

表 8-5 りん酸トリス(2-クロロエチル) の神経毒性試験結果

動物種等	投与条件	投与量	結 果		文献
ニワトリ 白色レグホン 雌 18 匹/群 12-14 か月 齢	経口投与 3 週間間隔で 2 回 対照群: コーン油 (2 mL/kg)	10 mL/kg (14,200 mg/kg 相当)	4/18 例死亡、体重減少、一過性摂餌量減少、重度の羽脱毛ありがみられたものの、遅発性神経毒性による行動変化、軸索の変性等病理組織学的変化は認められなかった		Sprague et al., 1981
ニワトリ 白色レグホン 雌 12-14 か月 齢	単回経口投与	10 mL/kg (14,200 mg/kg 相当)	測定項目	投与群	
				対照群	TCEP <sup>2)</sup>
			血清中コリンエステラーゼ活性	14.0±1.6	1.8±0.2*
			NTE 活性 <sup>1)</sup>	190±21	133±11*
ニワトリ 雌	経口投与 ND	2,500 mg/kg	神経毒性認められず		Bayer , 1986
ニワトリ 雌	腹腔内投与 ND	1,000 mg/kg	神経毒性認められず		Bayer , 1986

\* : P<0.05

1) >75%で強い遅発性神経毒性を示すと考えられている (Sprague et al., 1981)。

2) りん酸トリス(2-クロロエチル)

### 8.3.5 生殖・発生毒性

#### a. 生殖毒性

りん酸トリス(2-クロロエチル)の実験動物に対する生殖発生毒性試験結果を表 8-6に示す。雌雄の Swiss マウスにりん酸トリス(2-クロロエチル)を 175、350、700 mg/kg/日で交配 1 週間前から交配期間中及びその後 3 週間の計 18 週間を通じて強制経口投与した連続交配試験で、350 mg/kg/日以上で各組の妊娠率の低下及び一腹あたりの胎児数の減少が認められた。700 mg/kg/日を投与した雌雄と対照群とのクロス交配では、雌処置群と雄対照群との組み合わせでは妊娠率及び受胎率に影響は認められなかった。一方、雄処置群と雌対照群との交配で 20 組中妊娠が成立したのは 1 組のみで、F<sub>0</sub>雄 700 mg/kg/日群の精子検査の結果、精子濃度及び運動性の低下、異常精子率の増加がみられた。F<sub>1</sub>動物の交配では F<sub>0</sub>の 350 mg/kg/日群で受胎能の低下傾向がみられるが、350 mg/kg/日群で得られた F<sub>1</sub>動物は一腹からしか得られておらず、統計的解析が行われていない (Gultati et al., 1991)。また、350 mg/kg/日では生殖能に影響が認められていることから、りん酸トリス(2-クロロエチル)の F<sub>0</sub>雄動物への影響を反映した変化と考えられ、Swiss マウスへの連続交配試験ではりん酸トリス(2-クロロエチル)投与による次世代への直接的影響は認められなかった。

また、雄ラット (系統不明) に 0.5、1.5 mg/m<sup>3</sup>の濃度のりん酸トリス(2-クロロエチル)を 24 時間で 4 か月間連続全身暴露し、無処置の雌と交配させた吸入試験では、0.5 mg/m<sup>3</sup>以上で精子数減少、精子運動性低下、形態異常精子数増加、さらに組織学的変化として、成熟過程の精子数の減少を伴う精祖細胞の増加が報告されていると共に、1.5 mg/m<sup>3</sup>で着床前及び着床後の吸収胚の増加、一腹あたりの胎児数の減少を伴う妊娠率の低下など生殖能への影響が認められている (Shepel'Skaya and Dyshinevich, 1981)。

これらの結果から、りん酸トリス(2-クロロエチル) は雄の生殖能に影響を与えられ  
る。

## b. 発生毒性

Wistarラットの妊娠7～15日に50、100、200 mg/kg/日のりん酸トリス(2-クロロエチル) を強制経口投与した試験で、200 mg/kg/日で母動物に摂餌量の減少、立毛及び衰弱を伴う死亡(7/30例)がみられたが、投与に関連した胎児の死亡、胸骨格の異常(変形、分離、欠損)並びに腰肋骨の異常の発生率には対照群との間に差がなく、催奇形性は認められなかった。また、生育児に形態学的検査及び機能検査(オープンフィールド、水迷路、回転棒、傾斜板、痛覚反射、耳介反射)を行ったが、異常は認められていない(川島ら, 1983)。なお、NTPの催奇形性試験予備試験においても、一腹あたりの胎児数、新生児の生存率、出生時体重及び生後の体重増加に投与による影響はみられなかった(Hardin et al., 1987)。

以上から、りん酸トリス(2-クロロエチル) の生殖毒性としてはマウスの連続交配試験が報告されており、700 mg/kg/日でF<sub>0</sub>世代の雄の精子検査で精子濃度及び運動性の低下、異常精子率の増加が認められ、F<sub>0</sub>世代の雄の繁殖能が顕著に低下している。発生毒性については妊娠7～15日のラットに200 mg/kg/日までの用量で母動物に影響は認められるものの、胎児及び出生児に異常は認められていない

表 8-6 りん酸トリス(2-クロロエチル) 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																								
マウス Swiss 雌雄 11週齢	強制経口投与 純度: >98% 溶媒: コーン油  RACB <sup>1)</sup> [GLP]	F <sub>0</sub> : 交配1週間前から交配期間中及びその後3週間、計18週間。なお、交配期間は14週(98日)  (第5経産児まで出産)	0、175、350、700 mg/kg/日	連続交配試験試験結果	Gulati, et al., 1991																								
				350 mg/kg/日: 第5経産の妊娠が成立した組の減少、第3経産以降の母動物の出産時体重の低値、1組あたりの平均腹児数の減少、一腹あたりの出生児数の減少																									
				700 mg/kg/日: 第2経産以降の妊娠が成立した組の減少、第1経産以降の母動物出産時体重の低値、第3腹児の出産は2/18組(対照群:37/38組)。1組あたりの平均腹児数の減少、一腹当たりの出生児数の減少、第2経産以降の妊娠期間の延長																									
				対照群とのクロス交配試験結果																									
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>F<sub>0</sub> (用量 [mg/kg/日])</th> <th>雌 (0) × 雄 (0)</th> <th>雌 (700) × 雄 (0)</th> <th>雌 (0) × 雄 (700)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>交配率</td> <td>16/20</td> <td>15/18</td> <td>12/18</td> </tr> <tr> <td>妊娠率</td> <td>12/20</td> <td>12/18</td> <td>1/18*</td> </tr> <tr> <td>受胎率</td> <td>12/16</td> <td>12/15</td> <td>1/12*</td> </tr> <tr> <td>一腹当りの 腹児数</td> <td>10.3±0.7</td> <td>7.2±0.9*</td> <td>3.0</td> </tr> <tr> <td>母動物体重</td> <td>45.42± 0.81</td> <td>42.17±0.76*</td> <td>41.46</td> </tr> </tbody> </table>	F <sub>0</sub> (用量 [mg/kg/日])	雌 (0) × 雄 (0)	雌 (700) × 雄 (0)	雌 (0) × 雄 (700)	交配率	16/20	15/18	12/18	妊娠率	12/20	12/18	1/18*	受胎率	12/16	12/15	1/12*	一腹当りの 腹児数	10.3±0.7	7.2±0.9*	3.0	母動物体重	45.42± 0.81	42.17±0.76*	41.46	
F <sub>0</sub> (用量 [mg/kg/日])	雌 (0) × 雄 (0)	雌 (700) × 雄 (0)	雌 (0) × 雄 (700)																										
交配率	16/20	15/18	12/18																										
妊娠率	12/20	12/18	1/18*																										
受胎率	12/16	12/15	1/12*																										
一腹当りの 腹児数	10.3±0.7	7.2±0.9*	3.0																										
母動物体重	45.42± 0.81	42.17±0.76*	41.46																										

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献																				
				<p>F<sub>0</sub>雄 (700 mg/kg/日):  精巣の絶対及び相対重量の減少、精巣上体の絶対重量の減少  精子の観察項目: 濃度、運動性の低下、異常精子率の増加、精巣上体内精子濃度の減少</p> <p>連続交配試験の第5経産F<sub>1</sub>の交配結果<sup>2)</sup></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">F<sub>0</sub>への投与量mg/kg/日</th> <th>0</th> <th>175</th> <th>350</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>妊娠率</td> <td></td> <td>17/20</td> <td>18/20</td> <td>14/20</td> </tr> <tr> <td>受胎能</td> <td></td> <td>17/19</td> <td>18/20</td> <td>14/20</td> </tr> <tr> <td>一腹当りの生存児数</td> <td></td> <td>11.4 ±0.5</td> <td>11.0 ±0.5</td> <td>7.6 ±1.1*</td> </tr> </tbody> </table> <p>350 mg/kg/日:  F<sub>1</sub>雌: 腎臓/副腎重量比率の増加、用量依存的なF<sub>2</sub>出生児の雄の割合及び雄の生育児数の減少  F<sub>1</sub>雄: 体重の増加、精のう絶対重量の増加、精子検査 (精子濃度、運動性、異常精子率) で影響なし  F<sub>2</sub>雌: 一腹あたり出生児数が少ないことによる新生児の体重の増加</p>	F <sub>0</sub> への投与量mg/kg/日		0	175	350	妊娠率		17/20	18/20	14/20	受胎能		17/19	18/20	14/20	一腹当りの生存児数		11.4 ±0.5	11.0 ±0.5	7.6 ±1.1*	
F <sub>0</sub> への投与量mg/kg/日		0	175	350																					
妊娠率		17/20	18/20	14/20																					
受胎能		17/19	18/20	14/20																					
一腹当りの生存児数		11.4 ±0.5	11.0 ±0.5	7.6 ±1.1*																					
マウス CD-1 49匹	強制経口投与 純度不明	妊娠6-13日 自然分娩	0、940 mg/kg/日 投与容量: 10 mL/kg	母動物の12%体重増加抑制あり 新生児の生存率、一腹あたりの胎児数、出生時の体重及び新生児の体重増加に投与による影響なし	Hardin et al., 1987																				
ラット Wistar 23-30匹/ 群  各群15-22 匹は妊娠 20日目に 開腹 各群8匹 は自然分 娩	強制経口投与 純度不明	妊娠7-15日 のみ投与  離乳: 生後4 週齢 機能検査生 後: 6-7週齢 解剖: 生後10 週齢	0、50、100、 200 mg/kg/ 日 溶媒:オリーブ 油	200 mg/kg/日: 母動物: 摂餌量の減少、立毛及び衰弱の後、7/30 例の死亡 出生児検査: 対照群に比べ有意な死亡率の増 加。奇形発現に有意差なし 生後検査: 雌雄: オフソフイルド <sup>®</sup> 試験、水迷路、形態学的 検査及び機能検査 (傾斜板、回転棒、痛覚 反射、耳介反射)において対照群に比べ有 意差なし	川島ら, 1983																				
<b>吸入暴露</b>																									
ラット 系統不明 雄 例数不明	全身 吸入暴露  無処置の雌 と交配  純度不明	4か月間、24 時間	0.5、1.5 mg/ 空気m <sup>3</sup>	<p>0.5 mg/m<sup>3</sup>:  雄: 胎児サイズ (体重の低値、頭臀長) の減 少、精子数の減少、精子運動性の低下、形 態異常精子数の増加、組織学的には、成 熟過程の精子数の減少を伴う精祖細胞の 増加</p> <p>1.5 mg/m<sup>3</sup>:  雄: 精子数の減少、精子運動性の低下、形態 異常精子数の増加、組織学的には、成熟 過程の精子数の減少を伴う精祖細胞の増 加、一腹あたりの胎児数の減少、着床前 及び着床後吸収胚の増加、一腹あたりの 胎児数の減少を伴う妊娠率の低下</p>	Shepel'Skaya & Dyshinevich, 1981																				

\*: P<0.05

1) RACB: Reproductive Assessment by Continus Breeding

2) 700 mg/kgのF<sub>1</sub>での交配試験は、F<sub>1</sub>動物は動物数が少なく、生存率が低かったことから実施することが出来なかった。



### 8.3.6 遺伝毒性

りん酸トリス(2-クロロエチル) の遺伝毒性試験結果を表 8-7に、遺伝毒性試験結果のまとめを表 8-8示す。

#### a. DNA 損傷性

*umu* 試験、ほ乳動物細胞を用いた不定期 DNA 合成試験において陰性が報告されている (Degirmenci et al., 2000; Stauffer Chemical, 1978b; Ulsmer et al., 1980)。一方、姉妹染色分体交換試験では陽性の結果が得られているが、それらの陽性の程度は弱い、あるいは再現性がないといった報告である。(Galloway et al., 1987; Sala et al., 1982; Stauffer Chemical, 1978a; U.S. NTP, 1991)。

#### b. 突然変異

ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) による復帰突然変異試験で、S9 添加の有無に関わらず、1 報告 (Nakamura et al., 1979) を除いて陰性と報告されている (Haworth et al., 1983; Prival et al., 1977; Simmon et al., 1977; U.S. NTP, 1991)。なお、Nakamura ら (IPCS, 1998; Nakamura et al., 1979) によれば、塩基対置換型変異株である TA100 及び TA1535 が  $10 \mu\text{mol/plate}$  までの濃度で、代謝活性化系を用いた系で用量依存的なコロニー数の増加を示し、TA100 では  $10 \mu\text{mol/plate}$  のコロニー数は陰性対照区の 1.75 倍、TA1535 では 7.6 倍となっている。この結果から IARC では TA100 及び TA1535 に対しそれぞれ弱い陽性及び陽性と判断している (IARC, 1990)。

チャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験において  $2,000 \mu\text{g/mL}$  で陰性と報告されている (Sala et al., 1982)。

試験条件が不明であるが、酵母菌を用いた復帰突然変異試験で、S9 の添加の有無に関わらず、 $1,000 \mu\text{L/plate}$  までで陰性との報告がある (Stauffer Chemical, 1976)。また、L5178 マウスリンフォーマ細胞を用いた復帰突然変異試験において、S9 の添加の有無に関わらず、最高  $1.7 \mu\text{L/mL}$  の濃度で陰性との報告がある (Stauffer Chemical, 1976)。

#### c. 染色体異常

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた染色体異常試験では、S9 の添加の有無に関わらず、最高  $1,600 \mu\text{g/mL}$  の濃度で陰性であった (Galloway et al., 1987; U.S. NTP, 1991)。

#### d. その他

遺伝毒性試験ではないが、形質転換試験において、C3H/10T<sub>1/2</sub> 細胞、シリアンハムスター胚細胞及びマウス BALB/3T3 細胞を用いた試験で陽性が報告されている (Kowalski et al., 2001; Sala, 1982; Ulsamer et al., 1980)。

#### e. *in vivo* 試験

*in vivo* 試験では、雌雄のチャイニーズハムスターに 62.5、125、250 mg/kg のりん酸トリス(2-

クロロエチル) を単回腹腔内投与した小核試験で、62.5 及び 125 mg/kg/日群の雌、250 mg/kg/日群の雄で小核発現頻度が対照群の 2 倍に増加した (Mavournin, 1990; Sala, 1982)。より高用量で実施された OECD テストガイドラインに準拠し、GLP で実施されたとされるマウスによる小核試験では陰性であった (BG Chemie, 1994; Fraunhofer Institute, 1984)。

ラットを 0.5、1.5 mg/m<sup>3</sup> のりん酸トリス(2-クロロエチル) に吸入暴露した優性致死試験において、陽性と報告されている (Shepel'Skaya and Dyshinevich, 1981)。

以上から、りん酸トリス(2-クロロエチル) の遺伝毒性に関しては、*in vitro*では姉妹染色分体交換試験で、陽性が報告されているが、弱い陽性及び再現性の得られていない報告であり、復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、*umu*テスト、マウスリンフォーマ試験、染色体異常試験及び不定期DNA合成試験では陰性であった。*in vivo*のマウスでの小核試験においては陰性であったが、チャイニーズハムスターを用いた小核試験及びラットの吸入暴露による優性致死試験では陽性であった。さらに、遺伝毒性ではないものの複数の形質転換試験では陽性であった。

表 8-7 りん酸トリス(2-クロロエチル) 遺伝毒性試験結果

	試験	試験材料	処理条件	物質組成 用量	結果 <sup>1)</sup>		文献
					- S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネス <sup>®</sup> ミチフス菌 TA1535、TA1537、 TA1538、TA98、TA100、 大腸菌 WP2 (uvr <sup>-</sup> ) 酵母 D3	プレート法 ラットの S9	最高 5 mg/plate まで	-	-	Simmon et al., 1977
		ネス <sup>®</sup> ミチフス菌 TA1535、TA1537、TA98、 TA100	プレインキュベーション法 雄ラット及び雄 シリアンハムスターの S9 純度: 98.2% 溶媒: DMSO	0、33、100、 333、1,000、 3,333 μg/plate	-	- (細胞毒性: 3,333 μg/plate)	Haworth et al., 1983 U.S.NTP, 1991
		ネス <sup>®</sup> ミチフス菌 TA100、TA1535、TA1537	SDラットの肝ミク ロソーム S9	1、10 μL/plate	-	-	Prival et al., 1977
		ネス <sup>®</sup> ミチフス菌 TA98、TA1537、TA1538	Wistar ラットの S9	ND	-	-	Nakamura et al., 1979
		ネス <sup>®</sup> ミチフス菌 TA100、TA1535		0、1、3、10、 30 μmol/plate (0、285、857、 2,850、8,565 μg/plate 相当)	-	w+/+ <sup>2)</sup> (TA100 では 1.75 倍、 TA1535 では 7.6 倍) (細胞毒性: 30 μmol/plate)	
		ネス <sup>®</sup> ミチフス菌 TA1535、TA1537、 TA1538、TA98 酵母 D4	ND	ND	-	-	Stauffer Chemical,1977- 1978
		酵母菌	ND	≤1,000 μL/plate	-	-	Stauffer Chemical, 1976
		L5178 マウスリンフォーマ細胞	OECD TG476 [GLP]	0.09、0.28、 0.35、0.83、1.70 μL/mL	-	-	Stauffer Chemical, 1976

	試験	試験材料	処理条件	物質組成 用量	結果 <sup>1)</sup>		文献
					- S9	+S9	
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞 (6-TG <sup>3)</sup> 耐性)	Wistar ラットの S9 溶媒: アセトン	0、500、1,000、 2,000 $\mu$ g/mL	-	-	Sala et al., 1982
	マウスリンフォーマ試験	マウスリンフォーマ	ND	ND	-	-	Stauffer Chemical, 1977-1978
	umu 試験	ネスミチフス菌 TA1535/pSK1002	ND	ND	ND	-	Degirmenci et al., 2000
	姉妹染色 分体交換 試験	CHO 細胞	SD ラットの S9	S9(-): 5-160 $\mu$ g/mL S9(+): 160 -1,600 $\mu$ g/mL	-	+/- <sup>4)</sup>	Galloway et al., 1987; U.S. NTP, 1991
		L5178 マウスリンフォーマ細胞	OECD TG479 [GLP]	0-1.2 $\mu$ L/mL	-	w+ <sup>5)</sup>	Stauffer Chemical, 1978a
		チャイニーズハムスター V79 細胞	Wistar ラットの S9 溶媒: アセトン	343、490 $\mu$ g/mL	-	-	Sala, 1982
				700、1,000 $\mu$ g/mL	+	+ <sup>6)</sup>	
	2,000、3,000 $\mu$ g/mL			+	ND (細胞毒性; 3,000 $\mu$ g/mL)		
	不定期 DNA 合 成試験	ヒト WI-38 細胞	OECD TG482 [GLP]	0.0005、0.01、 0.05、0.1 $\mu$ L/mL	-	-	Stauffer Chemical, 1978b
	形質転換 試験	C3H10T <sub>1/2</sub> 細胞	Wistar ラットの S9 溶媒: アセトン	900 $\mu$ g/mL	-	-	Sala et al., 1982
				900 $\mu$ g/mL + TPA <sup>7)</sup> (0.1 $\mu$ g/mL)	-	-	
				1,500 $\mu$ g/mL	ND	-	
				1,500 $\mu$ g/mL + TPA (0.1 $\mu$ g/mL)	ND	-	
		C3H/10T <sub>1/2</sub> 細胞	暴露期間: 21 日間	0.01、0.1、1.0、 10 $\mu$ g/mL	+	ND (細胞毒性; 10.0 $\mu$ g/mL)	Kowalski et al., 2001
		リアンハムスター胚細胞	溶媒: アセトン	400、500、600、 800 $\mu$ g/mL	+	(細胞毒性; 600、800 $\mu$ g/mL)	Sala et al., 1982
		マウス BALB/3T3	ND	ND	+	-	Ulsamer et al., 1980
	DNA への結合性試験 (アルキル化)	PM2- DNA	PM2-DNA 180 分間反応	5 mM	0%	-	Lown et al., 1980
	染色体異常試験	CHO 細胞	SD ラットの S9	160-1,600 $\mu$ g/mL	-	-	Galloway et al., 1987; U.S. NTP, 1991
<i>in vivo</i>	小核試験	チャイニーズハムスター骨髄細胞	雌雄 各 2 匹/群 腹腔内投与 溶媒: DMSO 24 時間後	62.5、125、250 mg/kg	雌: + <sup>8)</sup> 雄: w+ <sup>9)</sup>	-	Sala et al, 1982; Mavourmin et al., 1990

試験	試験材料	処理条件	物質組成 用量	結果 <sup>1)</sup>		文献
				- S9	+S9	
	マウス骨髄細胞	NMRI マウス 強制経口投与 雌雄各 22 匹 経口投与 24、48、72 時間 OECD TG474 [GLP]	1,000 mg/kg	-	-	Fraunhofer Institute, 1984
	CD-1 マウス 雌雄各 5 匹/性/群	24、48、72 時間 OECD TG474 [GLP]	175、350、700 mg/kg	-	-	BG Chemie, 1994
	SD ラット雄	強制経口投与 OECD TG475 [GLP]	0.0062、0.021、 0.062 mL/kg	-	-	Stauffer Chemical, 1978b
眼色スポット テスト	ショウジョウバエ体細胞	雌雄 溶媒: 3%エタノール	0、2.5、5、10、 20、40 mM	-	-	Vogel & Nivard, 1993
優性致死 試験	ラット	ND	0.5、1.5 mg/m <sup>3</sup>	+	-	Shepel'Skaya & Dyshinevich, 1981

ND: データなし

- 1) -: 陰性、+: 陽性、w+: 弱い陽性、+/-: 判定できず
- 2) 10  $\mu$  mol/plate で TA100 は 1.75 倍、TA1535 で 7.6 倍で、用量依存的増加であった (Nakamura et al., 1979)。
- 3) 6-TG: 6-チオグアニン
- 4) 500 及び 1,600  $\mu$  g/mL で陽性の結果が一度だけ得られたが、再試験 (1,200-1,600  $\mu$  g/mL) では陰性であった (Galloway, et al., 1987)。
- 5) 姉妹染色分体交換の比率の軽度の増加。
- 6) S9(+) の 1,000  $\mu$  g/mL では試験していない。
- 7) TPA: 12-O-テトラデカノイルフォルボール-13-アセテート
- 8) 最高用量 (250 mg/kg) では陰性
- 9) 最高用量 (250 mg/kg) のみで陽性

表 8-8 りん酸トリス(2-クロロエチル) 遺伝毒性試験結果 (まとめ)

	DNA 損傷性	突然変異性	染色体異常	その他
バクテリア	-	- <sup>#</sup>	ND	ND
カビ/酵母/植物	ND	-	ND	ND
昆虫	ND	ND	ND	ND
培養細胞	-	-	+、-	形質転換試験; +、-
哺乳動物 ( <i>in vivo</i> )	ND	ND	+、-	ND
ヒト	ND	ND	ND	ND

ND: データなし、#: 大部分陰性であったが、一部に陽性とする報告もみられた。

### 8.3.7 発がん性

りん酸トリス(2-クロロエチル) の実験動物に対する発がん性試験結果を表 8-9、国際機関等での発がん性評価を表 8-10に示す。

#### a. 経口投与

U.S. NTP で実施された FDA の GLP に準拠した雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス及び雌雄 F344/N ラットを用いた 2 年間の強制経口投与による発がん性試験報告、ddY マウスを用いた混餌投与による発がん性試験報告がある。

8~9 週齢の雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス (60 匹/群) に 0、175、350 mg/kg/日のりん酸トリス(2-クロロエチル) を 5 日/週で、各群 10 匹には 66 週間目まで、残りの 50 匹には 103 週間にわたって強制経口投与した試験で、103 週間後の検査で雄に腎尿細管腺腫及び腺がんの合計が 175、350 mg/kg/日群それぞれで 1/50 例、4/50 例観察されている。この発現頻度は背景データ (雄: 8/2,183 (0.4%)) に比べ有意ではない。しかしながら、U.S. NTP は、腎尿細管上皮細胞の過形成の発生頻度上昇 (雄: 1/50、0/50、3/50)(7.3.4 反復投与毒性参照)、腎尿細管腺腫及び腺がんの発生にわずかではあるが上昇傾向があるとして、雄マウスのりん酸トリス(2-クロロエチル) 投与による腎尿細管腫瘍の発現頻度の上昇については“疑わしい証拠 (equivocal evidence) がある”と結論している。雌ではハーダー腺腺腫及び腺がんが 3/50 例、8/50 例、7/50 例で観察され、66 週目の検査でも高用量群のみにハーダー腺腺腫及びがんが 3/10 例に観察されている。このことから、NTP はハーダー腺腺腫及びがんの発生については“疑わしい証拠 (equivocal evidence) がある”と結論している (U.S. NTP, 1991)。

ddY マウスに 0、0.012、0.06、0.3、1.5% (0、12、60、300、1,500 mg/kg/日; IPCS 換算) の濃度でりん酸トリス(2-クロロエチル) を 18 か月間混餌経口投与した試験で、1.5%群の雌雄で生存率の低下がみられ、1.5%の雄で腎尿細管腺腫及び腎尿細管がんの発生頻度の有意な上昇が認められた (雄: 2/50、0/49、2/49、5/47、41/50)。さらに、雄では 0.3%以上で肝臓における肝細胞腺腫及び肝細胞がんの発現頻度の上昇 (雄: 4/50、5/49、7/49、12/47、19/50) がみられた。また雌では 0.3%以上で白血病の発生頻度の有意な上昇 (雌: 1/49、3/49、6/50、9/49、9/50) と、僅かながらも前胃の乳頭腫及び扁平上皮がんがみられた (雌: 0/49、0/49、0/50、1/49、7/50) (高田ら, 1989)。高田ら (1989) はこれらの結果から、りん酸トリス(2-クロロエチル) は 0.3%以上で雄では腎臓及び肝臓の腫瘍、雌では前胃の腫瘍及び白血病を発現させると結論している。

8~10 週齢の雌雄の F344 ラット (60 匹/群) に 0、44、88 mg/kg/日のりん酸トリス(2-クロロエチル) を 5 日/週で、各群 9~10 例には 66 週間目まで、残りの 50 例には 103 週間にわたって強制経口投与した試験では、103 週間後までに 88 mg/kg/日で雌雄共に生存率の低下がみられた。雄では腎尿細管腺腫発生率の有意な増加 (雄: 1/50、5/50、24/50) が認められたことから、U.S. NTP ではりん酸トリス(2-クロロエチル) が腎尿細管に腫瘍を発生させる“明らかな証拠 (clear evidence) がある”と報告している。この他、雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及びがんの発現頻度の軽度な上昇がみられており (雄: 1/50、2/48、5/50、雌: 0/50、3/50、4/50)、背景データ (雄: 51/2,106 (2.4%, 0~10%)、雌: 34/2,107 (1.6%, 0~6%)) との比較においても発現頻度の上昇がみられる。しかしながら、甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生と関わりがあるとされる甲状腺ろ胞細胞の過形成は、雌の対照群及び高用量群でそれぞれ 1 例観察されたのみであったことから、U.S. NTP では甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生に関するりん酸トリス(2-クロロエチル) 投与による影響は明らかではないとしている。単核球性白血病の発生頻度についても上昇傾向がみられるが (雄: 5/50、14/50、13/50、雌: 14/50、16/50、20/50)、いずれも背景データの範囲内 (雄: 371/2,149 (17.3%, 2~44%)、雌: 422/2,150 (19.6%, 4~42%)) であることから、U.S. NTP は投与による影響ではないと考えて

いる (U.S. NTP, 1991)。

### b. 経皮投与

5 週齢の雌の ddY マウスの剪毛した皮膚にりん酸トリス(2-クロロエチル) を 5、50%の濃度で 2 回/週で 18 か月週間経皮適用した試験で、腫瘍発生率の有意な増加はみられていない (高田ら, 1991)。

なお、雌 Swiss マウスにりん酸トリス(2-クロロエチル) 71 mg/匹の用量で単回経皮適用した後、12-O-テトラデカノイルフォルボール-13-アセテート (TPA) 1 μg/動物を 2 日/週で 78 週間適用した試験、及び、ジメチルベンズアントラセン (DMBA) 50 μg/動物を単回経皮適用した後、りん酸トリス(2-クロロエチル) 21 mg/匹を 2 日/週で 78 週間適用した試験において、りん酸トリス(2-クロロエチル) にはイニシエーション及びプロモーション活性はなく、完全な発がん性物質 (complete carcinogen) ではないとする報告 (Sala, et al., 1982) があるが、IARC (1999) では溶媒対照群を設置していないことから、評価対象とすることができないと判断している。

以上の発がん性試験の結果から、B6C3F<sub>1</sub> 及び ddY マウスでは雄で腎尿細管腫瘍、肝細胞腫瘍、雌でハーダー腺腫あるいは白血病がみられている。また、F344/N ラットでは、雄で腎尿細管腫瘍がみられている。なお、IARC はグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない) と判定している (IARC, 2002)。

表 8-9 りん酸トリス(2-クロロエチル) 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 B6C3F <sub>1</sub> 雌雄各 60 匹/群 8-9 週齢	強制経口 投与 純度: 98% 媒体:コーン 油 容量: 10 mL/kg  [FDA GLP]	103 週間、 5 日/週	0、175、350 mg/kg/日	腫瘍性変化の発現頻度					U.S. NTP, 1991		
				所見	性	投与群 (用量 mg/kg/日)					
						0	175	350			
				(a) 腎尿細管腺腫	雄	1/50	1/50	3/50			
				(b) 腎尿細管腺がん	雄	0/50	0/50	1/50			
				(a) + (b)	雄	1/50	1/50	4/50			
				好酸性病巣	雄	0/50	3/50	8/50			
				(c) 肝細胞腺腫	雄	20/50	18/50	28/50			
				(d) 肝細胞がん	雄	10/50	10/50	10/50			
				(c) + (d)	雄	30/50	28/50	38/50			
ハーダー腺腫及び腺がん	雌	3/50	8/50	7/50							
66 週目の 10 例にのみ実施した観察 350 mg/kg/日: 雄: 腎尿細管腫瘍 (2/10 例)、腎尿細管腺がん (1/10 例) 雌: ハーダー腺腫及びがん (3/10 例)											
マウス ddY 雌雄各 50 匹/群	経口投与 (混餌) 純度: 98%		0、0.012、 0.06、0.3、 1.5% (0、12、60、 300、1,500 mg/kg/日 相当; IPCS 換算)	腫瘍性変化の発生頻度					高田ら, 1989		
				所見	性	投与群 (混餌濃度 (%))					
						0	0.012	0.06		0.3	1.5
				(a) 腎尿細管腺腫	雄	0/50	0/49	0/49		2/47	9/50 **
					雌	0/49	0/49	0/50		0/49	2/50
(b) 腎尿細管	雄	2/50	0/49	2/49	3/47	32/50 **					

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果					文献		
				がん	雌	0/49	0/49	0/50	0/49	1/50	
				(a) + (b)	雄	2/50	0/49	2/49	5/47	41/50**	
				(c) 肝細胞腺腫	雄	3/50	4/49	3/49	10/47*	16/50*	
				(d) 肝細胞がん	雄	1/50	1/49	4/49	2/47	3/50	
				(c) + (d)	雌	0/49	0/49	0/50	0/49	0/50	
				前胃乳頭腫及び扁平上皮がん	雄	4/50	5/49	7/49	12/47**	19/50**	
				白血病	雌	0/49	0/49	0/50	0/49	2/50	
					雄	7/50	4/49	6/49	4/47	4/50	
					雌	1/49	3/49	6/50	9/49*	9/50*	
ラット F344/N 雌雄 各 60 匹/群 8-10 週 齢	強制経口投与 純度: 98% 媒体: コーン油 容量: 5 mL/kg [FDA GLP]	103 週間、5 日/週	0、44、88 mg/kg 日	腫瘍性変化の発生率					U.S. NTP, 1991		
				所見	性	投与群 (mg/kg/日)					
						0	44	88			
				(a) 腎尿管腺腫	雄	1/50	5/50	24/50**			
				(b) 腎尿管腺がん	雌	0/50	2/50	5/50			
					雄	1/50	0/50	1/50			
					雌	ND	ND	ND			
				(a) + (b)	雄	2/50	5/50	25/50**			
					雌	0/50	2/50	5/50			
				脳の良性顆粒細胞腫瘍	雄	0/50	0/49	3/49			
					雌	0/50	2/50	0/50			
				甲状腺ろ胞腺腫及びがん	雄	1/50	2/48	5/50			
					雌	0/50	3/50	4/50			
				単核球性白血病	雄	5/50	14/50	13/50			
					雌	14/50	16/50	20/50			
<b>経皮投与</b>											
マウス ddY 雌 50 匹/群 5 週 齢	背部皮膚塗布 純度: 98% 溶媒: エタノール 適用面積: 1×1.5 cm	18 か月、週 2 回	5、50%エタノール溶液 適用量: 0.025 mL	所見	投与群			高田ら, 1991			
					対照群	5%群	50%群				
				肺腺腫	12/49	5/49	15/50				
				乳腺腺がん	9/49	7/49	10/50				
				白血病/悪性リンパ腫	7/49	13/49	5/50				
マウス Swiss 雌 25 匹/群 45 日 齢	経皮適用 媒体: アセトン 投与容量: 0.05 mL	1 日間隔で 3 回 試験 8 日目に適用部位を切除	3 回の合計適用量として 0、31.9、53.2、74.5 mg	陽性対照として用いられたベンゾ(a)ピレンにおいては溶媒対照群に比べ、皮脂腺数の減少及び表皮過形成の増加がみられたが、TCEP 投与群ではそれらの影響は認められなかった。					Sala et al., 1982		
マウス Swiss	腹部剪毛 皮膚へ経	78 週間、2 回/週	TCEP	所見	皮膚腫瘍			発生数 0/32	Sala et al., 1982		

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果		文献
雌 32-33 匹/ 群 60 日齢	皮適用	媒体: アセ トン 容量: 0.05 mL  プロモター 試験: 仁 シエター投 与の 1 週 間後より	21 mg/匹 <sup>3)</sup>	肺腺腫	12/32	
				肝がん	1/32	
				子宮内膜肉腫	1/32	
			DMBA <sup>1)</sup> 50 μg/動物 を単回投 与	皮膚腫瘍	0/32	
				肺腺腫	6/32	
				リンパ肉腫	1/32	
			溶媒: アセ トン + TCEP 21 mg/匹 <sup>3)</sup>	乳がん	1/32	
				肝がん	1/32	
				子宮血管腫	1/32	
			TPA: 1 μg/匹 <sup>4)</sup>	子宮内膜肉腫	1/32	
				血管周囲乳頭腫	1/32	
				皮膚腫瘍	12/28	
TCEP 71 mg を単回投 与 + TPA <sup>2)</sup> 1 μg/匹 <sup>4)</sup>	肺腫瘍	5/28				
	皮膚腫瘍	17/33				
	肺腫瘍	7/33				
	肝がん	1/33				

ND: データなし

1): DMBA ジメチルベンズアントラセン

2): TPA 12-O-テトラデカノイルフォルボール-13-アセテート

3): 合計投与量 3.2 g/動物

4): 合計投与量 156 μg/動物

\*: P<0.05

\*\* : P<0.01

表 8-10 りん酸トリス(2-クロロエチル) の国際機関等での発がん性評価

機関 / 出典	分類	分類基準
IARC (2002)	グループ 3	ヒトに対する発がん性については分類できない。
ACGIH (2001)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会 (2002)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。
U.S. EPA (2002)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。
U.S. NTP (2002)	—	2002 年現在発がん性について評価されていない。

#### 8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ラット及びマウスに放射標識したりん酸トリス(2-クロロエチル) を経口投与した場合、2 時間で血液から放射能が検出されることから、胃腸管から吸収されることが示されており、肝臓、腎臓などの器官に加え、脳へも分布するが、いずれの器官にも同等に分布した。吸収されたりん酸トリス(2-クロロエチル) は一部が胆汁排泄されて腸肝循環することが示されており、75% 以上が 24 時間以内に主に尿中へと排泄される。ラット及びマウスの尿中代謝物として、りん酸ビス(2-クロロエチル)カルボキシメチル、りん酸ビス(2-クロロエチル)-2-ヒドロキシエチルグルクロン酸抱合体及びりん酸ビス水素(2-クロロエチル) が同定されている。排泄に関して、りん酸トリス(2-クロロエチル) 単回投与後 8 時間以内の尿への排泄速度にマウス、ラット間の種差(マウス: 約 75%; ラット: 約 40%) が認められたものの、単回投与後 24 時間以内あるいは反復



投与におけるりん酸トリス(2-クロロエチル)の放射活性の尿中排泄量に種差は認められていない。一方、ヒト及びラットの血液サンプルとりん酸トリス(2-クロロエチル)を培養した *in vitro* 試験におけるりん酸トリス(2-クロロエチル)代謝物の比較で、2-クロロエタノール及びりん酸水素ビス(2-クロロエチル) (BCHP) がラットの血液サンプルからは認められているが、ヒトの血液サンプルからは認められていない。この理由は、ラットに存在するりん酸トリス(2-クロロエチル)の代謝に関与する加水分解酵素のひとつであるB-エステラーゼがヒトには存在しないことによる種差と考えられている。また、雌雄ラット及び男女ヒトの肝ミクロソームサンプルとの培養による *in vitro* 試験結果からはりん酸トリス(2-クロロエチル)の代謝経路には性差があり、雌ラットに比べ雄ラットの代謝速度が約1.7倍で速いことが示されている。なお、雌雄マウス及びラットにおいて、雌ラットにのみりん酸トリス(2-クロロエチル)投与によるコリンエステラーゼ活性の抑制がある。

りん酸トリス(2-クロロエチル)のヒトの疫学調査及び事例などは報告されていない。

急性毒性として、ラットに対する経口投与下でのLD<sub>50</sub>は430~1,410 mg/kgで、急性毒性症状として、振戦、立毛、流涎、円背姿勢、異常歩行、嗜眠、けいれん、四肢の不全麻痺など、多くの神経症状を生じる。特に雌ラットでは強く、けいれんなどの神経毒性を示すが、これは雌ラットのみ認められるコリンエステラーゼ活性の抑制によるアセチルコリンの蓄積によるものと考えられる。

皮膚刺激性及び眼刺激性はなく、感作性を示す報告はない。

経口反復投与毒性において肝臓重量の増加、腎臓重量の減少あるいは増加、腎尿細管上皮細胞の巨核化、精巣及び精巣上体重量の減少、雌ラットでのコリンエステラーゼ活性の抑制、海馬等におけるニューロン壊死等の脳の病変が認められている。また、雌ラットにのみ運動失調、けいれん等の臨床症状がみられており、これは雌ラットでのみ認められるコリンエステラーゼ活性の抑制または雌ラットで顕著に見られたニューロン壊死等の脳の病変との関連性が示唆されている。肝重量の変化については、投与されたりん酸トリス(2-クロロエチル)の一部が腸肝循環されることが示されていることから、りん酸トリス(2-クロロエチル)に対する適応性変化によるものと考えられた。腎臓への影響については、腎尿細管上皮細胞の巨核化及び過形成が認められていることから進行性の変化が起こっているものと考えられた。なお、反復経口投与毒性におけるNOAELは、ラットを用いた16~18週間の反復強制経口毒性試験結果の肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の増加を指標とした22 mg/kg/日と推定される。なお、肝臓及び腎臓の重量変化はマウスでは175 mg/kg/日以上でみられるのに対し、ラットでは44 mg/kg/日以上からであった。このことは、マウス及びラットでりん酸トリス(2-クロロエチル)の毒性に対する感受性の違いを示すもので、生体内動態に基づくものであると考えられる。なお、りん酸トリス(2-クロロエチル)が有機リン系化合物であることから遅発性神経毒性を示す可能性が考えられるが、ニワトリを用いた試験において、遅発性神経毒性は認められていない。

生殖毒性として、マウスの連続交配試験が報告されており、700 mg/kg/日でF<sub>0</sub>世代の雄の精子検査で精子濃度及び運動性の低下、異常精子率の増加が認められ、F<sub>0</sub>世代の雄の繁殖能が顕著に低下している。発生毒性については妊娠7~15日のラットに200 mg/kg/日までの用量で母動物に影響は認められるものの、胎児及び出生児に異常は認められていない。

遺伝毒性に関しては、*in vitro*では姉妹染色分体交換試験で、陽性が報告されているが、弱い陽

性及び再現性の得られていない報告であり、復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、*umu*テスト、マウスリンフォーマ試験、染色体異常試験及び不定期DNA合成試験ではいずれも陰性であった。*in vivo*のマウスでの小核試験においては陰性であったが、チャイニーズハムスターを用いた小核試験及びラットの吸入暴露による優性致死試験では陽性であった。さらに、遺伝毒性ではないものの複数の形質転換試験では陽性であった。

発がん性に関しては、米国国家毒性プログラムで実施された雌雄 B6C3F<sub>1</sub> マウス及び雌雄 F344/N ラットの2年間の強制経口投与による報告及び雌雄 ddY マウスに18か月間混餌投与した報告があり、B6C3F<sub>1</sub> 雄マウス及び F344/N ラットで腎尿細管腺腫及び腺がんが、ddY 雄マウスで腎尿細管腺腫及び尿細管がんが認められている。これらの発生頻度は B6C3F<sub>1</sub> 雄マウスでは背景データに比べ有意ではないが腎尿細管上皮細胞の過形成の発生頻度の上昇及び腎尿細管上皮細胞の巨核化がみられている。ddY 雄マウス及び F344/N ラットでは最高投与量群 (ddY 雄マウス; 1,500 mg/kg/日、F344/N ラット; 88 mg/kg/日) でのみ有意差がみられている。また、雄マウス (B6C3F<sub>1</sub> 及び ddY) では 300 mg/kg/日群以上で肝細胞腫瘍の発生頻度の有意な増加、雌 B6C3F<sub>1</sub> マウスでは 175mg/kg/日以上でハーダー腺腺腫の発生頻度のわずかな増加が認められている。

これらの結果から、動物実験において、りん酸トリス(2-クロロエチル) が腎臓及び肝臓に腫瘍を発生させる発がん性物質であることが示唆されている。なお、IARC では、りん酸トリス(2-クロロエチル) はヒト発がん性に関するデータがなく、動物で限られた証拠しか得られないとしてグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない) に分類している。

## 9. リスク評価

### 9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を3つの栄養段階 (藻類、甲殻類、魚類) で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等 (NOEC、LC、EC) を推定環境濃度 (EEC) で除した値である暴露マージン (MOE) と、無影響濃度等として採用した試験データに関する不確実係数積を比較することにより行う。

#### 9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、環境省の2002年度における水環境関係要調査項目の測定結果の調査年度が新しく、測定地点数も多いことから、この調査の河川の利水目的類型 AA~C 基準点におけるりん酸トリス(2-クロロエチル) の測定値から算出した95パーセンタイル 0.092 µg/L を、りん酸トリス(2-クロロエチル) の EEC として用いた (6.2 参照)。

#### 9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いるりん酸トリス(2-クロロエチル) の水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1 に示す。3つの栄養段階 (藻類、甲殻類、魚類) のうち、藻類及び甲殻類については長期毒性試験結果 (環境庁, 1997b,e)、魚類については急性毒性試験結果 (Yoshioka, 1993) を用いた (7. 参照)。

これらの結果から、りん酸トリス(2-クロロエチル)の環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた甲殻類であるオオミジンコの繁殖を指標とした21日間NOECの10.0 mg/L(環境庁, 1997b)を採用した(表7-3参照)。

表 9-1 りん酸トリス(2-クロロエチル)の水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (セレンストラム)	72時間NOEC 生長阻害 (ハ <sup>+</sup> イマス)	72	環境庁, 1997e
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オオミジンコ)	21日間NOEC 繁殖	10.0	環境庁, 1997b
魚類	<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	96時間LC <sub>50</sub>	170	Yoshioka, 1993

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

### 9.1.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

りん酸トリス(2-クロロエチル)の環境中の水生生物に対するMOEを、甲殻類の繁殖を指標とした21日間NOECの10.0 mg/LとEEC 0.092 μg/Lを用いて、以下のように算出した。また、3つの栄養段階からそれぞれ採用した毒性試験データに関する不確実係数積を求めた。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOEC} / \text{EEC} \\ &= 10,000 (\mu\text{g/L}) / 0.092 (\mu\text{g/L}) \\ &= 110,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を評価するための不確実係数 (10)

2つの栄養段階から3つの栄養段階を評価するための不確実係数 (5)

不確実係数積: 50

### 9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

表9-2に示すように、MOE 110,000は不確実係数積50より大きく、りん酸トリス(2-クロロエチル)は現時点では環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

表 9-2 りん酸トリス(2-クロロエチル)の環境中の生物に対するリスク評価結果

EEC (μg/L)	NOEC (mg/L)	MOE	不確実係数積
河川水中濃度 (AA-C 類型)	0.092	10	110,000
			50 <sup>1)</sup>

1) 室内試験(10)×2生物種の長期毒性試験 (5)

## 9.2 ヒト健康に対するリスク評価

りん酸トリス(2-クロロエチル)のヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする(8.参照)。リスク

評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積を比較することにより行う。

### 9.2.1 リスク評価に用いるヒトの推定摂取量

りん酸トリス(2-クロロエチル) は、主に大気、飲料水及び食物を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路からの 1 日推定摂取量を表 9-3 に示す (6.4 参照)。

吸入、経口及び全経路のヒト成人の体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 0.22、0.11、0.33  $\mu$  g/kg/日 をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-3 りん酸トリス(2-クロロエチル)の1日推定摂取量

摂取経路		摂取量推定に用いた濃度	1 日推定摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	体重 1 kg あたり 1 日推定摂取量 ( $\mu$ g/kg/日)
吸入	大気	室内空気	11	0.22
経口	飲料水	地下水	0.52	0.11
	食物	食事中濃度 (検出限界の 1/2)	5.0	
全経路 (合計)			17	0.33

### 9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

りん酸トリス(2-クロロエチル) の反復投与毒性に関しては、経口投与経路において肝臓、腎臓、精巣、脳等に影響がみられている。

吸入経路では、ヒト健康への影響のリスク評価に必要な動物試験の報告は得られなかった。

経口経路では、ラットを用いた 16 週間の反復強制経口毒性試験結果の肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の増加を指標とした NOAEL 22 mg/kg/日 (U.S. NTP, 1991) を採用した。この値は 5 日/週の投与頻度で得られた値であるので、1 日推定経口摂取量に換算すると、16 mg/kg/日<sup>1)</sup> となった。

遺伝毒性については、*in vitro*では姉妹染色分体交換試験で、陽性が報告されているが、弱い陽性及び再現性の得られていない報告であり、復帰突然変異試験等のその他のいくつかの試験ではいずれも陰性であった。*in vivo*のマウスでの小核試験においては陰性であったが、チャイニーズハムスターを用いた小核試験及びラットの優性致死試験では陽性であった。さらに、遺伝毒性ではないものの複数の形質転換試験では陽性であった。しかし、現時点で、これらのデータのみで遺伝毒性の有無は明確に判断できない。

また、発がん性については、動物実験においてりん酸トリス(2-クロロエチル) が腎臓及び肝臓に腫瘍を発生させる発がん性物質である可能性が示唆されている。また、IARC では、りん酸トリス(2-クロロエチル) はヒト発がん性に関するデータがなく、動物で限られた証拠しか得られないとしてグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない) に分類している。

なお、IPCS、オーストラリア保健・高齢者担当省及び我が国の環境省では、経口経路では本

<sup>1)</sup> NOAEL の換算値 = 22 (mg/kg/日) × 5 (日) / 7 (日)  
= 16 (mg/kg/日)

評価書と同じ試験結果 (U.S. NTP, 1991) を採用しているが、いずれの機関も吸入経路については評価していない。

### 9.2.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

りん酸トリス(2-クロロエチル) は、ヒトに対して主に吸入と経口の暴露経路からの摂取が推定されるが、吸入経路で評価できる試験データが得られなかったため、経口投与試験から得られた NOAEL を用いて、経口経路の摂取量ならびに両経路の合計摂取量に対する MOE を算出した。また、採用した毒性試験データに関する不確実係数積を求めた。

#### a. 反復投与毒性に対する暴露マージンと不確実係数積

##### a-1 経口経路

ラットを用いた 16 週間の反復強制経口投与試験の NOAEL 22 mg/kg/日 (換算値: 16 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量} \\ &= 16,000 (\mu \text{ g/kg/日}) / 0.11 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 150,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

試験期間についての不確実係数 (5)

不確実係数積: 500

##### a-2. 吸入と経口経路の合計

吸入暴露で評価できる試験データが得られなかったため、経口経路の NOAEL 22 mg/kg/日 (換算値: 16 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日合計推定摂取量} \\ &= 16,000 (\mu \text{ g/kg/日}) / 0.33 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 48,000 \end{aligned}$$

この場合、不確実係数積は、経口経路での 500 とした。

### 9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

りん酸トリス(2-クロロエチル) のヒト健康に対するリスク評価結果を表 9-4に示す。経口経路及び全経路に対する MOE はそれぞれ 150,000 及び 48,000 であり、いずれもヒト健康に対する評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積 500 より大きく、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

表 9-4 りん酸トリス(2-クロロエチル)のヒト健康に対するリスク評価結果

摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 ( $\mu$ g/kg/日)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
吸入	0.22	— <sup>1)</sup>	— <sup>2)</sup>	— <sup>2)</sup>
経口	0.11	16 <sup>3)</sup>	150,000	500 <sup>5)</sup>
全経路 (合計)	0.33	16 <sup>4)</sup>	48,000	500 <sup>5)</sup>

- 1) 調査した範囲では影響を適切に評価できる試験は得られていない。
- 2) 算出せず
- 3) NOAEL の換算値 = 22 (mg/kg/日)  $\times$  5 (日) / 7 (日) = 16 (mg/kg/日)
- 4) 経口投与試験における NOAEL の換算値を用いた。
- 5) 種差 (10)  $\times$  個人差 (10)  $\times$  試験期間 (5)

### 9.3 まとめ

現時点で、りん酸トリス(2-クロロエチル) は、環境中の水生生物及びヒト健康 (経口経路、全経路) に対し悪影響を及ぼすことはないと判断する。

なお、りん酸トリス(2-クロロエチル) の主な暴露経路は吸入経路であり、大気及び室内空気の測定においても高い頻度で検出されている。しかし、吸入経路での毒性試験データが得られず、吸入経路における MOE の算出ができなかったことから、吸入暴露での毒性試験の実施が望まれる。

文 献 (文献検索時期 : 2002 年 4 月<sup>1)</sup>)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed.
- Akzo Chemicals (1990) (IPCS, 1998 から引用)
- Albright & Wilson (1983) Inc., Study No. 33076. (EU:IUCLID, 2000 から引用)
- Bayer (1986) Sicherheitsdatenblatt DisflamolR TCA; zitiert in: BUA-Stoffbericht Nr. 20 (1987) (GDCh BUA, 1987 から引用)
- BG Chemie (1994) IRI Project No. 753060, Report No. 9699. (EU: IUCLID, 2000 から引用)
- Brown, S.L., Chan, F.Y., Jones, J.L., Liu, D.H., McCaleb, K.E., Mill, T., Sapios, K.N. and Schendel, D.E. (1975) Research program on hazard priority ranking of manufactured chemicals, phase II-final report (chemical 61-79, including 7A). PB-263164, NTIS, 1-3, 72-A-1 - 72C-4.
- Burka, L.T., Sanders, J.M., Herr, D.W. and Matthews, H.B. (1991) Metabolism of tris (2-chloroethyl) phosphate in rats and mice. *Drug Metab. Dispos.*, 19 , 443-447.
- Chapman, D.E., Michener, S.R. and Powis, G. (1991) Metabolism of the flame retardant plasticizer tris(2-chloroethyl) phosphate by human and rat liver preparations. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 17, 215-224.
- CITI (Chemicals Inspection and Testing Institute) (1992) Biodegradation and bioaccumulation data of existing chemicals based on the CSCL Japan. Tokyo, Ministry of International Trade and Industry. Japan Chemical Industry Ecology Toxicology and Information Center ed. pp. 2-109.
- Degirmenci, E., Ono, Y., Kawara, O. and Utsumi, H. (2000) Genotoxicity analysis and hazardousness prioritization of a group of chemicals. *Water Sci. Technol.*, 42 , 125-131.
- Eldefrawi, A.T., Mansour, N.A., Brattsten, L.B., Ahrens, V.D. and Lisk, D.J. (1977) Further Toxicologic Studies with Commercial and Candidate Flame Retardant Chemicals. Part II . *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 17, 720-726.
- EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, Ver. 3.1.1.
- Fraunhofer Institute (1984) Tests on tris(2-chloroethyl) phosphate for mutagenic activity in the micronucleus test. Concluding report of the Fraunhofer Institute for toxicology and Aerosol Research Commissioned by BG Chemie; cited in data catalogue tris(2-chloroethyl) phosphate 11/86 of the Employment Accident Insurance Fund for the Chemical Industry, Heidelberg. (BUA GDCh, 1987 から引用)
- Galloway, S.M., Armstrong, M.J., Reuben, C., Colman, S., Brown, B., Cannon, C., Bloom, A.D., Nakamura, F., Ahmed, M., Duk, S., Rimpo, J., Margolin, B.H., Resnick, M.A., Anderson, B. and Zeiger, E. (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluations of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, 10 (Suppl. 10), 1-175.
- Gardner, J.R. (1987) Acute oral toxicity to rats of trichloropropyl phosphate. Huntingdon, England,

---

1) データベースの検索を 2004 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。

- Huntingdon Research Centre Ltd. (Report No. 871285D/CLD 23/AC). (IPCS, 1998 から引用)
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance(1987)Tris(2-chloroethyl)phosphate, BUA Report No.20.
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1999) Tris(2-chloroethyl)phosphate (CAS No. 115-96-8). BUA Report. No. 223 (Supplementary Reports VII)
- Gultati, D.K. and Russell, S. (1985) Tris(2-chloroethyl)phosphate: sperm morphology vaginal cytology evaluation in rodents. Final Report (Gultati et al., 1991 から引用)
- Gulati, D.K., Barnes, L.H., Chapin, R.E. and Heindel, J. (1991) Final report on the reproductive toxicity of tris(2-chloroethyl) phosphate reproduction and fertility assessment in Swiss CD-1 mice when administered via gavage. Springfield, Virginia, National Technical Information Service. PB92-129170.
- Hardin, B.D., Schuler, R.L., Burg, J.R., Booth, G.M., Hazelden, K.P., Mackenzie, K.M., Piccirillo, V.J. and Smith, K.N. (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 7, 29-48.
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen.*, 5 (Suppl. 1), 3-142.
- Herr, D.W., Sanders, J.M., and Matthews, H.B. (1991) Brain distribution and fate of tris(2-chloroethyl) phosphate in Fischer 344 rats. *Drug Metab. Dispos.*, 19, 436-442.
- Hoechst (1978) Unpublished investigations on the ecology of GenomollR P. Hoechst AG, Frankfurt (Main). (GDCh BUA, 1987 から引用)
- Hoechst (1985) Wastewater - Biological investigation of Genomoll. Frankfurt-am-Main, Germany, Hoechst AG. (GDCh BUA, 1987 から引用)
- Hoechst (1988) The Effect of Tris(2-chloroethyl)phosphate (Trivial name: Genomoll P) (Identification code: HOE CD 0101 Oa XD00 0001) on *scenedesmus subspicatus* CHODAT (green alga) in a Growth Inhibition Test (method OECD), Report No. OEK88/082E Dr. R. Fischer, Business Sector-Agriculture, Study No. Ss64 of July 7, 1988, unpublished report of Hoechst AG (GDCh BUA, 2001 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1990) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 48, Some Flame Retardants and Textile Chemicals, and Exposures in the Textile Manufacturing Industry, 109-120.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 71, Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Tris(2-chloroethyl)phosphate, 1543-1548.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1998) Flame Retardants. EHC, Environmental Health Criteria. Vol. 209.
- Kowalski, L. A., Assi, K. P., Wee, R. K. H. and Madden, Z. (2001) In vitro prediction of carcinogenicity



- using a bovine papillomavirus DNA-carrying C3H/10T1/2 cell line (T1). II: results from the testing of 100 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, 37, 231-240.
- Kynoch, S.R. and Denton, S.M. (1990) Acute oral toxicity to rats of tris (2-chloroethyl) phosphate. Huntingdon, England, Huntingdon Research Centre Ltd. (Report No. 891299D/CLD 48/AC) (IPCS, 1998 から引用)
- Liggett, M.P. and McRae, L.A. (1991a) Skin irritation to the rabbit of tris 2-chloro-ethyl phosphate. Huntingdon, England, Huntingdon Research Centre Ltd. (Report No. 901196D/CLD 57/SE) (IPCS, 1998 から引用)
- Liggett, M.P. and McRae, L.A. (1991b) Eye irritation to the rabbit of tris-2-chloro-ethyl phosphate. Huntingdon, England, Huntingdon Research Centre Ltd. (Report No. 91210D/CLD 60/SE) (IPCS, 1998 から引用)
- Lown, J.W., Joshua, A.V. and McLaughlin, L.W. (1980) Novel antitumour nitrosoureas and related compounds and their reactions with DNA. *J. Med. Chem.*, 23, 798-805.
- Ludvik, G.F. and Decker, G.C. (1947) Toxicity of certain esters of phosphorus acids to aphids. *J. Econ. Entomol.*, 40, 97-100. (BUA GDCh, 1987 から引用)
- Lyman, W.J. et al. (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Amer. Chem. Soc., Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2004 から引用)
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, 24, 695-717.
- Matthews, H.B., Dixon, D., Herr, D.W. and Tilson, H. (1990) Subchronic toxicity studies indicate that tris(2-chloroethyl) phosphate administration results in lesions in the rat hippocampus. *Toxicol. Ind. Health*, 6, 1-15.
- Mavournin, K.H., Blakey, D.H., Cimino, M.C., Salamone, M.F. and Heddle, J.A. (1990) The in vivo micronucleus assay in mammalian bone marrow and peripheral blood. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat. Res.*, 239, 29-80.
- Minegishi, K.I., Kurebayashi, H., Seiichi, N., Morimoto, K., Takahashi, T. and Yamaha, T. (1988) Comparative studies on absorption, distribution, and excretion of flame retardants halogenated alkyl phosphate in rats. *Eisei Kagaku*, 34, 102-114.
- Morrissey, R.E., Schwetz, B.A., Lamb, J.C. IV., Ross M.D., Teague, J.L. and Morris, R.W. (1988) Evaluation of rodent sperm, vaginal cytology, and reproductive organ weight data from National Toxicology Program 13-week studies. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 11, 343-358.
- Nakamura, A., Tateno, N., Kojima, S., Kaniwa, M.A. and Kawamura, T. (1979) The mutagenicity of halogenated alkanols and their phosphoric acid esters for *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.*, 66, 373-380.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library.
- Noack (1989) Static-acute toxicity test for *Daphnia magna* (Water Flea); Test substance: Tris(2-chloroethyl)phosphate. Laboratory journal No. 9.717, unpublished report of Hoechst AG. (GDCh BUA, 2001 から引用)
- Prival, J.J., McCoy, E.C., Gutter, B. and Rosenkranz, H.S. (1977) Tris(2,3-dibromopropyl)phosphate:

- Mutagenicity of a widely used flame retardant. *Science*, 195, 76-78.
- Sakazaki, H., Ueno, H., Umetani, K., Utsumi, H. and Nakamuro, K. (2001) Immunotoxicological evaluation of environmental chemicals utilizing mouse lymphocyte mitogenesis test, *Journal of Health Science*. 47, 258-271.
- Sala, M., Gu, Z.G., Moens, G. and Chouroulinkov, I. (1982) In vivo and in vitro biological effects of the flame retardants tris(2,3-dibromopropyl) phosphate and tris(2-chloroethyl) orthophosphate. *Eur. J. Cancer*, 18, 1337-1344.
- Sasaki, K., Suzuki, T., Takeda, M. and Uchida, 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.
- Shepel'Skaya, N.R. and Dyshinevich, N.E. (1981) An experimental study of the gonadotoxic effect of tris(chloroethyl) phosphate (in Russian with English summary). *Gigi. Sanit.*, 6, 20-21. (in Russian) (IPCS, 1998; IARC, 1990 から引用)
- Simmon, V.F., Kauhanen, K., and Tardiff, R.G. (1977) Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. *Toxicol. Environ. Sci.*, 2, 249-258.
- Smyth et al. (1951) Range-finding toxicity data: List IV. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 4, 119-122.
- Sprague, G.L., Sandvik, L.L., Brookins-Hendricks, M.J. and Bickford, A.A. (1981) Neurotoxicity of two organophosphorus ester flame retardants in hens. *J. Toxicol. Environ. Health*, 8, 507-518.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY.(<http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm> から引用)
- Stauffer Chemical (1974) Unpublished data (Rep.No. T-4781) (EU: IUCLID, 2000 から引用)
- Stauffer Chemical (1976) Unpublished data (Rep.No. T-5958) (EU: IUCLID, 2000 から引用)
- Stauffer Chemical (1977-1978) Report to Consumer Product Safety Commission. (Ulsamer et al., 1980 から引用)
- Stauffer Chemical (1978a) Unpublished data, (Rep.No. T-6346. (EU: IUCLID, 2000 から引用)
- Stauffer Chemical (1978b) Unpublished data, (Rep.No.T-6540. (EU: IUCLID, 2000 から引用)
- Stauffer Chemical (1979) Richmond Toxicology Laboratory (Rep.No. T-6438) (EU: IUCLID, 2000 から引用)
- Ulsamer, A.G., Osterberg, R.E. and McLaughlin, J. Jr. (1980) Flame-retardant chemicals in textiles. *Clin. Toxicol.*, 17, 101-131.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002) 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, U.S. National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank.(<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)  
([http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk\\_hyoka.hyoka\\_home](http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home) から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program. (1991) Toxicology and Carcinogenesis Studies of Tris(2-chloroethyl) Phosphate (CAS No. 115-96-8) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). NTP Technical Report No. 391, U.S. Department of Health and Human Services.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogenesis.
- Vogel, E.W. and Nivard, M.J.M. (1993) Performance of 181 chemicals in a Drosophila assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis*, 8, 57-81.
- Yoshioka, Y. (1985) Testing for the toxicity of chemicals with *Tetrahymena pyriformis*. *The Science of the Total Environment*, 43, 149-157.
- Yoshioka, Y. and Ose, Y. (1993) A quantitative structure -activity relationship study and ecotoxicological risk quotient for the protection from chemical pollution. *Environ. Toxicol. Water Qual.*, 8 (1), 87-101.
- Yoshioka, Y., Ose, Y. and Sato, T. (1986) Correlation of five test methods to assess chemical toxicity and relation to physical properties. *Ecotoxicol. Environ. Safety*, 12, 15-21.
- 今田和史 (1979) 農薬による魚類の脊椎変形症. 金沢純, 田中二良編集. 水生生物と農薬 理論応用編, pp. 167-188, サイエンティスト社.
- 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\\_idx4.htm](http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_idx4.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)
- 川島邦夫, 田中悟, 中浦楨介, 長尾重之, 遠藤彦, 小野田欽一, 高伸正, 大森義仁 (1983) Tris(2-chloroethyl) phosphate の妊娠期投与のラット胎児及び出産仔の発育に及ぼす影響. *Bull. Natl. Inst. Hyg. Sci.*, 101, 55-61.
- 環境省 (2002) 水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (平成 12、14 年度調査).  
(<http://www.env.go.jp/water/chosa/index.html> から引用)
- 環境庁 (1975) 昭和 50 年版 化学物質と環境
- 環境庁 (1979) 昭和 54 年版 化学物質と環境
- 環境庁 (1994) 平成 6 年版 化学物質と環境
- 環境庁 (1997a) 平成 8 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, りん酸トリス(2-クロロエチル)のオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (株式会社東レリサーチセンター, 試験番号:NMMP/E97/2030, 平成 9 年 3 月 31 日).
- 環境庁 (1997b) 平成 8 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, りん酸トリス(2-クロロエチル)のオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (株式会社東レリサーチセンター, 試験番号:NMMP/E97/3030, 平成 9 年 6 月 30 日).
- 環境庁 (1997c) 平成 8 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, りん酸トリス(2-クロロエチル)

- ル)のヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (株式会社東レリサーチセンター, 試験番号:NMMP/E97/4030, 平成 9 年 6 月 30 日).
- 環境庁 (1997d) 平成 8 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, りん酸トリス(2-クロロエチル)のヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する延長毒性試験-14 日間 (株式会社東レリサーチセンター, 試験番号:NMMP/E97/5030, 平成 9 年 7 月 4 日).
- 環境庁 (1997e) 平成 8 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, りん酸トリス(2-クロロエチル)の藻類(*Selenastrum capricornutum*)に対する生長阻害試験 (株式会社東レリサーチセンター, 試験番号:NMMP/E97/1030, 平成 9 年 6 月 30 日).
- 環境庁 (1998) 平成 10 年 6 月 5 日 報道発表資料「水環境保全に向けた取組のための要調査項目リスト」について
- 環境庁 (1999) 平成 11 年版 化学物質と環境
- 気象業務支援センター (2004) アメダス年報 (平成 14 年)
- 国立環境研究所 (2004) 環境データベース/公共用水域水質マスターファイル (2002 年度調査) (<http://www-gis.nies.go.jp/datadownload/datatop.html> から引用).
- 経済産業省 (2003a) 告示第 53 号 (平成 13 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 15 年 3 月 11 日.  
([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf) に記載あり)
- 経済産業省 (2003b) 告示第 386 号 (平成 14 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 15 年 11 月 27 日.
- 経済産業省, 環境省 (2004a) 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 14 年度)  
([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/kohyo/14\\_pdf/14shukeikekka.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm) に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2004b) 平成 14 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等  
([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/kohyo/14\\_pdf/14todokedegaisanshutu\\_data.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisanshutu_data.htm) に記載あり).
- 斎藤育江, 大貫 文, 瀬戸 博, 上原眞一, 鈴木孝人 (2002) 室内空气中化学物質の実態調査 (フタル酸エステル類及びリン酸エステル類等) -平成 12 年度- 東京衛生研年報 53, 191-198.
- 産業技術総合研究所 (2003) 産総研-曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER) (<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/>に記載あり).
- 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 (2005) 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 16 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).
- 高田幸一, 安原加寿雄, 中野幸雄, 吉本浜子, 門馬純子, 黒川雄二 (1989) Tris(2-chloroethyl)phosphate のマウスにおける発がん性について. *J. Toxicol. Pathol.*, 2, 213-222.

- 高田幸一, 吉本浜子, 安原加寿雄, 門馬純子, 会田喜崇, 斎藤実, 黒川雄二, 戸部満寿夫 (1991) Tris(2-chloroethyl)phosphate (TCEP) の雌マウスにおける経皮慢性毒性/発がん性試験. 衛生試験所報告, 109, 18-24.
- 通商産業省 (1983) 通商産業公報 (1983年12月28日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 日本化学工業協会 (2003) (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—2003 年度化学物質排出量調査結果— (2002 年度実績).
- 日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, 44, 140-164.
- 日本食品分析センター(1998)平成9年度 個別化学物質の暴露量に関する調査 (環境庁委託報告書).
- 東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル (ADMER) の開発- 大気環境学会誌, 38 (2), 100~115.

## 化学物質の初期リスク評価書

### No. 205 りん酸トリス(2-クロロエチル)

---

#### 作成経緯

2004年10月	有害性評価部分：経済産業省・化学物質審議会管理部会・審査部会 第20回安全評価管理小委員会 審議了承
2005年3月	初期リスク評価部分の原案作成
2008年3月	Ver.1.0 公表

---

#### 初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー 中西 準子

---

#### 有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

神戸女学院大学人間環境科学部

川合 真一郎

ヒト健康への影響 (8章)

奈良県立医科大学附属がんセンター

堤 雅弘

---

#### 初期リスク評価実施機関，リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構

林 浩次

赤堀 有美

蛭川 舞

野坂 俊樹

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

松崎 寿

---

#### 連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

住所 〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959

---