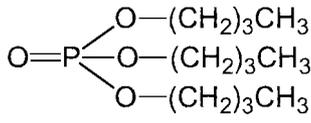


化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	2000 - 56	官報公示 整理番号	2-2021(化審法:指定化学物質) 1 - 354(化学物質管理促進法)	CAS 番号	126 - 73 - 8
名 称	リン酸トリ- <i>n</i> -ブチル 別名：トリブチルホスフェ ート TBP		構 造 式		
分子式	C ₁₂ H ₂₇ O ₄ P		分子 量	266.32	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 99%以上 不純物 : 不明 添加剤または安定剤: 無添加					
1. 物理・化学的性状データ 外 観: 無色液体 ²⁾ 融 点: < -80 ²⁾ 沸 点: 289 (分解)、177 ~ 178 (27 mmHg) ²⁾ 引 火 点: 146 (o.c.) ³⁾ 発 火 点: 410 ³⁾ 爆発限界: 文献なし 比 重: 0.976 ²⁾ 蒸気密度: 9.18(空気 = 1) 蒸 気 圧: 1 hPa(0.8 mmHg)(114) ²⁾ 、2.66 kPa(20 mmHg)(20) ⁴⁾ 分配係数: log Pow ; 4.00(実測値)、3.82(計算値) ⁵⁾ 加水分解性: アルカリにより加水分解され、 <i>n</i> -ブチルアルコール及びリン酸を生じる ²⁾ 解離定数: 解離基なし スペクトル: 主要マススペクトルフラグメント m/z 99(基準ピーク, 1.0)、155(0.24)、41(0.19) ⁶⁾ 吸脱着性: 文献なし 粒度分布: 該当せず 溶 解 性: リン酸トリ- <i>n</i> -ブチル/水 ; 280 mg/L エーテル、ベンゼン、二硫化炭素に可溶 ²⁾ 換算係数: 1 ppm = 11.07 mg/m ³ (気体, 20) 1 mg/m ³ = 0.090 ppm					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 10 年度 1,784 t (製造 1,767 t 輸入 17 t)⁶⁾

放出・暴露量：文献なし

用 途：金属の抽出溶剤、合成ゴムの可塑剤、柔軟性付与剤、製紙用・繊維加工用消泡剤¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解⁸⁾(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	30 mg/L	100 mg/L
BOD から算出した分解度		
0 ~ 41%		

嫌氣的

嫌氣性汚泥を用いた 24 ~ 30 日の分解性試験では、分解は起らないとの報告がある²⁾。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 = $7.88 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{分子} \cdot \text{sec}$ で⁹⁾、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 2 ~ 5 時間と計算される。

2) 濃縮性

低濃縮⁸⁾(化審法)

脂質含量	試験期間	
3.3%	6 週間	
	試験濃度	濃縮倍率
第 1 区	60 mg/L	5.5 ~ 10
第 2 区	6 mg/L	6.9 ~ 20

濃縮倍率については以下の報告がある¹⁰⁾。

Oryzias latipes(ヒメダカ) : BCF=11 ~ 49

Carassius auratus(キンギョ) : BCF=6 ~ 11

3) 環境分布・モニタリングデータ¹¹⁾

実施年度	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppm	魚類 ppm	その他
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
(昭)50	16/100 0.02 ~ 0.71 (0.01 ~ 0.1)	34/100 0.001 ~ 0.35 (0.001 ~ 0.025)	31/94 0.003 ~ 0.026 (0.002 ~ 0.0025)	調査データなし
(昭)55	39/117 0.006 ~ 0.58 (0.006 ~ 0.5)	48/117 0.0019 ~ 0.24 (0.001 ~ 0.17)	27/85 0.0011 ~ 0.0093 (0.001 ~ 0.12)	調査データなし
(平)5	66/148 0.011 ~ 0.26 (0.011)	51/159 0.002 ~ 0.13 (0.002)	4/150 0.006 ~ 0.017 (0.005)	大気 9/39 1.2 ~ 45 ng/m ³ *1 (1)
(平)10	調査データなし	調査データなし	調査データなし	大気 29/40 13/15 *2 0.22 ~ 7.5 ng/m ³ *1 (0.2)

B/A は検出数 / 検体数を表す。

*1 : 20 、1 気圧換算

*2 : 検出地点 / 調査地点

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/L) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/L) (暴露時間) : 影響指標	毒性区分* ¹²⁾
藻類	<i>Scenedesmus subspicatus</i> ^{13, 14)} (セネデスムス)	/	2.8(72-h) : 増殖阻害	急性カテゴリー2に相当
	<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹³⁾ (セレナストラム)		4.4(96-h) : 増殖阻害	急性カテゴリー2に相当
	<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁵⁾ (セレナストラム)		1.9(72-h) : 増殖阻害 NOEC	
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ^{13, 14)} (オオミジンコ)	/	3.65(48-h) : 遊泳阻害	急性カテゴリー2に相当
	<i>Daphnia magna</i> ^{13, 14)} (オオミジンコ)		1.3(21-d) : 繁殖阻害 NOEC	
	<i>Daphnia magna</i> ¹⁵⁾ (オオミジンコ)		1.8(21-d) : 繁殖阻害 1.0(21-d) : 繁殖阻害 NOEC	

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/L) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/L) (暴露時間)：影響指標	毒性区分* ¹²⁾
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i> ¹³⁾ (ニジマス)	4.2(96-h)	/	急性カテゴリー2に相当
	<i>Oryzias latipes</i> ¹³⁾ (メダカ)	4.5(96-h)		急性カテゴリー2に相当
	<i>Oryzias latipes</i> ¹⁵⁾ (メダカ)	14(96-h) 9.8(14-d)		急性カテゴリー3に相当

*：OECD 分類基準に基づく区分

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{2, 10, 14, 16, 17, 18, 19)}

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	400-1,240 mg/kg	1,390-3,000 mg/kg	-
吸入 LC ₅₀	1,872 ppm	40,320 ppm(1h) 5,760 ppm(4h)	-
経皮 LD ₅₀	-	-	>3,100 mg/kg
静脈内 LD ₅₀	-	80-100 mg/kg	-
腹腔内 LD ₅₀	100-200 mg/kg	250-1,600 mg/kg	-
皮下 LD ₅₀	764 mg/kg 3,000 mg/kg	-	-

マウスに 1,000 mg/kg を腹腔内投与した実験で、麻痺がみられている²⁾。

ラットに経口又は腹腔内投与した実験(用量不明)で、歩行失調、痙攣、呼吸困難、肺水腫がみられている²⁾。

ラットに 80、100 mg/kg を静脈内投与した実験で、80 mg/kg で痛覚反射消失、協調運動失調が、100 mg/kg では呼吸困難、呼吸麻痺及び死亡がみられている²⁾。

2) 刺激性・腐食性

ウサギの眼に 100 mg を適用した実験で、中等度の刺激性を示す¹⁷⁾。

ウサギの皮膚に 10 mg を 24 時間開放適用した実験で、刺激性を示す¹⁶⁾。

ウサギの有傷、無傷皮膚に 500 mg を単回適用した実験で、すべての動物で紅斑及び浮腫がみられ、強度の刺激性を示している¹⁷⁾。

3) 感作性

モルモットの皮膚に 3 回感作させ 14 日後に誘発させた実験で、感作性はみられていない¹⁴⁾。

モルモットに適用した実験で、6/15 が感作性を示す¹⁴⁾。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

マウスに 15、150、750、1,500、3,000 mg/kg/day を 4 週間混餌投与した実験で、150 mg/kg/day 以上で肝臓の絶対・相対重量の増加、750 mg/kg/day 以上で体重に変化、1,500 mg/kg/day で腎臓の絶対重量の減少、3,000 mg/kg/day で死亡がみられている¹⁴⁾。

マウスに 75、300、1,500 mg/kg/day を 3 か月間混餌投与した実験で、用量に依存した体重増加抑制、肝臓、腎臓及び精巣の重量増加、子宮の重量減少がみられている¹⁴⁾。

マウスに 75、300、1,200 mg/kg/day を 3 か月間混餌投与した実験で、300 mg/kg/day 以上で体重増加抑制、ALT 及び AST の増加、肝臓の絶対・相対重量の増加、肝細胞の腫大、膀胱の上皮過形成、1,200 mg/kg/day で体重の減少、摂餌量及び糞量の減少がみられ、NOAEL は 75 mg/kg/day と報告されている¹⁴⁾。

マウス、ラットに 500、2,000、10,000 mg/kg/day を 3 か月間混餌投与した実験で、いずれも用量に依存した体重増加抑制、肝臓、腎臓及び精巣の重量増加、子宮の重量減少、10,000 mg/kg で 尿素窒素の増加がみられている¹⁷⁾。

ラットに 140、200 mg/kg/day を 7 日間強制経口投与した実験で、腎臓及び肝臓の相対重量増加、尿素窒素の増加、気管の変性がみられている^{14, 17)}。

ラットに 136、400 mg/kg/day を 2 週間強制経口投与した実験で、400 mg/kg/day でヘモグロビンの減少、肝臓の絶対・相対重量の増加、精細管の退行性変化がみられている¹⁴⁾。

ラットに 270、400 mg/kg/day を 2 週間強制経口投与した実験で、400 mg/kg/day で尾部神経の伝導速度減少、電子顕微鏡観察において、シュワン細胞の消失がみられている¹⁴⁾。

ラットに 8、40、200、1,000、5,000 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与した実験で、1,000 mg/kg/day 以上で膀胱の移行上皮過形成、5,000 mg/kg/day で -GTP の増加、肝臓の絶対・相対重量増加がみられている¹⁷⁾。

ラットに 32、100、325 mg/kg/day を 13 週間強制経口投与した実験で、100 mg/kg/day 以上で死亡、流涎、鼻・口周囲の汚れ、325 mg/kg/day で体重増加抑制、体重及び摂餌量の減少がみられている¹⁴⁾。

ラットに 200 mg/kg × 5 回/週 × 18 週間あるいは 300 mg/kg × 5 回/週 × 6 週間 + 350 mg/kg × 5 回/週 × 12 週間強制経口投与した実験で、300-350 mg/kg/day で体重減少、赤血球数及びアセチルコリンエステラーゼ活性の低下、肝臓及び脾臓の重量増加、膀胱上皮のびまん性過形成がみられている¹⁴⁾。

ラットに 375 mg/kg/day を 9 週間混餌投与した実験で、体重増加抑制、肝臓の絶対・相対重量の増加、尿素窒素の増加がみられている¹⁴⁾。

ラットに 5,000、10,000 mg/kg/day を 10 週間混餌投与した実験で、5,000 mg/kg/day 以上で体重及び摂餌量の低値、尿素窒素の増加、血液凝固時間の延長がみられている。10,000 mg/kg/day で腎臓の相対重量増加、総蛋白及びコレステロールの増加がみられている¹⁷⁾。

ラットに 375、750 mg/kg/day を 10 週間混餌投与した実験で、用量に依存した体重増加抑制、摂餌量の減少、375 mg/kg/day 以上で尿素窒素の増加、血液凝固時間の延長、トランスアミナーゼ活性の低下、脳内コリンエステラーゼの高値、750 mg/kg/day で総蛋白、

コレステロールの増加がみられている¹⁴⁾。

ラットに 37.5、150、750 mg/kg/day を 3 か月間混餌投与した実験で、用量に依存した体重増加抑制、肝臓、腎臓及び精巢の重量増加、750 mg/kg/day で尿素窒素の増加がみられている¹⁴⁾。

ラットに 0.6、3、15、75、375 mg/kg/day を 13 週間混餌投与した実験で、75 mg/kg/day 以上で膀胱の移行上皮の増殖、375 mg/kg/day で赤血球数の減少、プロトロンビン時間、トロンボプラスチン時間の延長、 γ -GTP の増加、肝臓の絶対・相対重量の増加がみられている¹⁴⁾。

ラットに(用量不明)強制経口投与した実験で、大脳皮質神経細胞の染色質融解、心筋の筋線維変性、結合組織の円形細胞浸潤がみられている²⁾。

ラット、ウサギに 0.2、5 mg/kg/day を強制経口投与した実験で、肝臓及び腎臓の重量増加、肝細胞壊死、尿細管の萎縮がみられている¹⁴⁾。

(2) 吸入暴露

ラットを 7.3、19.6 ppm に 5 時間/日 × 5 日/週 × 4 か月間吸入暴露した実験で、19.6 ppm でコリンエステラーゼ活性の低下がみられている¹⁴⁾。

5) 変異原性・遺伝毒性

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、S9(+/-)、プレート法、100 μ L/plate ²⁾	-
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1538、S9(+/-)、500 及び 1,000 μ g/plate ¹⁷⁾	+
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、S9(+/-)、12.5 μ g/plate ¹⁷⁾	-
		大腸菌 WP2、WP2 <i>uvrA</i> 、CM561、CM571、CM611、WP67、WP12 ¹⁷⁾	-
	遺伝子突然変異試験 (HGPRT)	CHO 細胞、S9(-) 0.05-0.11 μ L/mL、S9(+) 0.06-0.15 μ L/mL、5h 処理 ²⁾	-
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	ラット、雌雄、1,200 mg/kg、経口投与、骨髓 ²⁾	-
	伴性劣性致死試験	キイロショウジョウバエ ¹⁰⁾	-

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

雌雄の SD ラットに 0.02、0.07、0.3% (雄 9、33、143 mg/kg/day、雌 12、42、182 mg/kg/day 相当量) を 2 年間混餌投与した実験で、膀胱において雌雄 0.07% 以上の群で用量に相関した乳頭腫の発生率増加、雌雄 0.3% 群で移行上皮癌 (雄 6/49、雌 2/50)、雄 0.3% 群で扁平上

皮膚癌(1/49)がみられている²⁰⁾。雌雄のSDラットに0.02、0.07、0.3% (雄9、33、143 mg/kg/day、雌12、42、182 mg/kg/day 相当量)を2年間混餌投与した実験で、膀胱において雌雄0.07%以上の群で用量に相関した乳頭腫の発生率増加、雌雄0.3%群で移行上皮癌(雄6/49、雌2/50)、雄0.3%群で扁平上皮癌(1/49)がみられている。

7) 生殖・発生毒性

(1) 経口投与

ラットの200、700、3,000 ppm(15、53、225 mg/kg/day 相当)の混餌投与二世世代繁殖試験で、200 ppm以上で親及び児動物の体重、摂餌量の減少がみられている¹⁴⁾。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

本物質の21.6 ppmに暴露された作業員に吐き気及び頭痛がみられている^{2, 14, 17, 18, 19)}。

本物質の吸入暴露(濃度不明)により呼吸器粘膜に刺激がみられ、暴露期間が長くなると麻痺などの影響がみられている。また、皮膚への接触により皮膚刺激性がみられている²⁾。

本物質の原液及びその希釈溶液を腕に適用した実験で、原液及び75%溶液で強度の刺激性、50%溶液で中等度の刺激性がみられ、10%溶液ではみられていない¹⁴⁾。

本物質を25%以下の濃度でボランティア53人に15回適用した実験で、感作性はみられていない¹⁴⁾。

本物質は *in vitro* の実験において、ヒト血清コリンエステラーゼの活性阻害を示す^{2, 14, 17, 19)}。

2) 慢性影響

報告なし。

3) 発がん性^{21, 22, 23)}

機 関	分 類	基 準
EPA	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
EU	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
NTP	/	2000年現在発がん性について評価されていない。
IARC	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
ACGIH	-	2000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	-	2000年現在発がん性について評価されていない。

ヒトでの発がん性に関する報告はない。

4) 許容濃度^{22, 23)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(2000年)	0.2 ppm(2.2 mg/m ³)	-
日本産業衛生学会(2000年)	記載なし	

7. 生体内運命

本物質はラットの消化管からよく吸収され、本物質を単回経口投与した実験では、24時間以内に投与量の50%以上が吸収されている。ブタで経皮吸収が示されている。また、ヒトの皮膚を用いた *in vitro* 実験において本物質が高い皮膚透過性(最大 0.18 µg/cm²/min)を有することが示されている。吸入経路による吸収に関する報告はない¹⁷⁾。

本物質の吸収後の体内分布に関する十分な知見は得られていないが、ラットに単回または反復経口投与した実験では、消化管、血液及び肝臓への分布が確認されている¹⁷⁾。

本物質の代謝はチトクロム P-450 によるブチル残基の酸化により特徴づけられる。ラットに ¹⁴C 標識した本物質を経口または腹腔内投与した実験では、ブチル基の 及び -1 位の水酸化と、これに引き続き 位におけるカルボン酸及び -1 位におけるケトンの形成が起こることが報告されている。これら酸化されたアルキル基はグルタチオン抱合体として除去され、最終的には *N*-アセチルシステイン誘導体として排泄される¹⁷⁾。

代謝物の主な排泄経路は尿中であり、尿中の主な含リン代謝物としては、リン酸一水素ジブチル、リン酸二水素ブチル、リン酸ブチルビス(3-ヒドロキシブチル)などが報告されている。また、ラットに ¹⁴C 標識した本物質 14 mg を単回経口投与した実験では、投与後24時間以内に投与量の50%が尿中、10%が呼気中、6%が糞中に排泄されている。同様に単回腹腔内投与した場合には投与後24時間以内に70%が尿中、7%が呼気中、4%が糞中に排泄されている¹⁷⁾。

ラット肝ミクロソームを用いた実験では、本物質は NADPH の存在下で速やかに代謝されている。代謝反応の第一段階では、リン酸ジブチル(3-ヒドロキシブチル)が得られており、これはさらなるインキュベーションによりリン酸ブチルビス(3-ヒドロキシブチル)、リン酸一水素ジブチルへと代謝される^{2, 10, 17)}。

8. 分類(OECD 分類基準)

区分	分類 ^{*12)}
急性毒性	カテゴリー4(経口のデータによる)
水圏生態毒性	急性カテゴリー2

* 本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。

急性毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリーに基づき、より強い毒性を示す経路での値を用いて分類

水圏生態毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリーに基づき、最も強い毒性を示す水圏環境生物種での値を用いて分類

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質は、ヒトの皮膚を用いた *in vitro* 実験において高い皮膚透過性を有することが報告されている。ヒトへの影響として呼吸器及び皮膚への刺激性がみられる。実験動物で感作性を示す報告もあるが、ヒトにおいては感作性はみられていない。また、急性暴露により吐き気、頭痛及び麻痺がみられる。*in vitro* の実験でヒト血清コリンエステラーゼ活性を、また、実験動物では脳内コリンエステラーゼ活性を阻害することが報告されている。実験動物では反復投与により肝臓、腎臓、膀胱、精巣、神経への影響がみられている。変異原性・遺伝毒性試験では陰性の報告が多い。発がん性についてはラットの膀胱に腫瘍発生の報告があるが、ヒトでの発がん性についての報告はなく、現在のところ本物質の発がん性評価は行われていない。生殖・発生毒性試験では催奇形性の有無を評価するに足る報告はされていない。

本物質は環境中に放出された場合、水圏では生分解されにくい、濃縮性は低い。大気中では OH ラジカルの反応が関与しており、半減期は数時間と計算される。環境省のモニタリングでは水質、底質、大気及び魚類から検出されたことがある。水圏環境生物に対する急性毒性は強い。

2) 指摘事項

- (1) 呼吸器刺激及び皮膚刺激性がある。
- (2) 急性暴露により吐き気、頭痛及び麻痺がみられる。
- (3) 化審法の指定化学物質及び化学物質管理促進法の第一種指定化学物質に指定されており、環境モニタリングを継続すると共にリスク管理をより一層徹底する必要がある。

平成 13 年 5 月作成

平成 14 年 3 月改訂

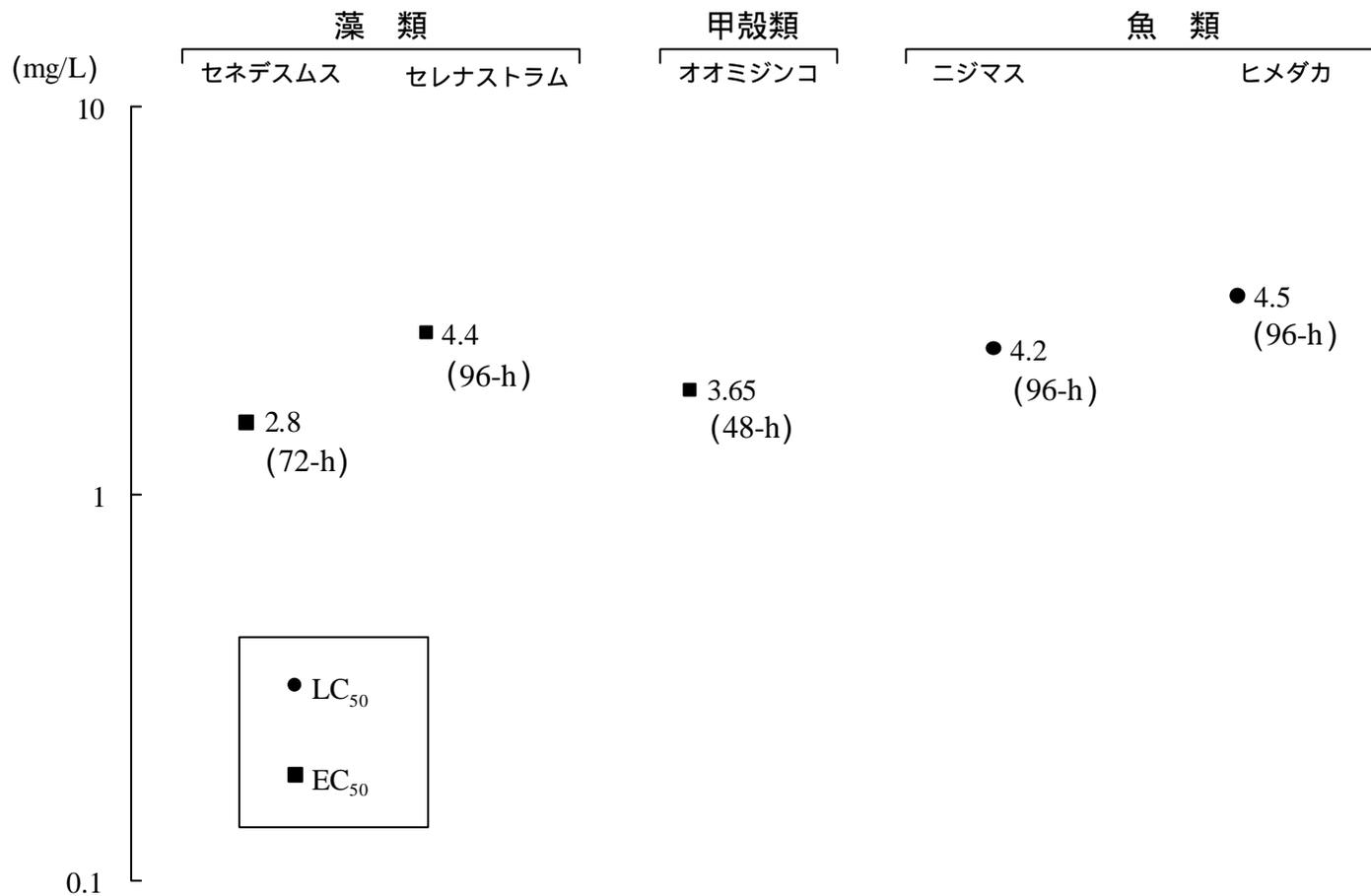
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2001).
- 2) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1998).
- 3) IPCS, International Chemical Safety Cards(1989).
- 4) 13910 の化学商品, 化学工業日報社(2001).
- 5) KowWin(Syracuse Research Corporation).
- 6) NIST Library of 54K Compounds.
- 7) 平成 10 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省(1999).
- 8) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ, 日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 9) AOPWIN ver1.86(Syracuse Research Corporation).
- 10) Sharat Gangolli, The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd. Ed., The Royal Society of Chemistry(1999).
- 11) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1999).
- 12) OECD, Harmonised Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures, OECD Series on Testing and Assessment No. 33(2001).
- 13) AQUIRE(US EPA, ECOTOX Database System).
- 14) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base)Data Set, EU(2000).
- 15) 平成 8 年度化学物質の生態影響試験事業, 環境庁(2000).
- 16) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1998).
- 17) IPCS, Environmental Health Criteria, **112**(1991).
- 18) ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1991).
- 19) BUA Report, **108**(1992).
- 20) Auletta CS,Weiner ML,Richter WR. A dietary toxicity/oncogenicity study of tributyl phosphate in the rat.Toxicology, **128**(2), 125-34(1998).
- 21) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第 4 版(1999).
- 22) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2000).
- 23) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **42**, 130-154(2000).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

- 1) IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Set, EU(2000).
- 2) AQUIRE (US EPA, ECOTOX Database System).

