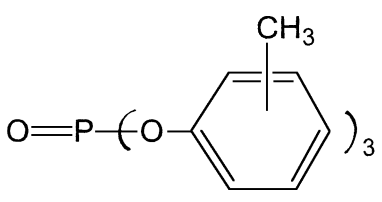


## 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	2000 - 6	官報公示 整理番号	3 - 2613	CAS 番号	1330 - 78 - 5
名 称	トリトリルホスフェート 別名：リン酸トリトリル トリクレシルホスフェート リン酸トリクレシル TCP		構 造 式		
分 子 式	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> O <sub>4</sub> P		分 子 量	368.37	
市場で流通している商品(代表例) <sup>1)</sup> 純 度 : 99%以上(異性体混合比不明) 不純物 : 不明 添加剤または安定剤: 無添加					
トリトリルホスフェートの代表的な異性体として <i>o</i> -体(CAS 番号 78-30-8)、 <i>m</i> -体(同 563-04-2)、 <i>p</i> -体(同 78-32-0)が存在するが、本体の CAS 番号は混合体を指す。					
1. 物理・化学的性状データ					
外 観：無色液体(混合体、 <i>o</i> -体) <sup>2, 3)</sup> 、無色液体もしくは固体( <i>m</i> -体) <sup>3)</sup> 、無色固体( <i>m</i> -体) <sup>3)</sup>					
融 点：-3.3 (混合体) <sup>3)</sup> 、11 ( <i>o</i> -体) <sup>3)</sup> 、25.6 ( <i>m</i> -体) <sup>3)</sup> 、77-78 ( <i>p</i> -体) <sup>3)</sup>					
沸 点：241-255 (4 mmHg)(混合体) <sup>3)</sup> 、410 ( <i>o</i> -体) <sup>3)</sup> 、260 (15mmHg)( <i>m</i> -体) <sup>3)</sup> 、 244 (3.5mmHg)( <i>p</i> -体) <sup>3)</sup>					
引 火 点：437 (c.c.)( <i>o</i> -体) <sup>2)</sup> 、410 (c.c.)( <i>p</i> -体) <sup>2)</sup>					
発 火 点：225 ( <i>o</i> -体、混合体) <sup>4)</sup>					
爆 発 限 界：文献なし					
比 重：d <sub>25</sub> <sup>25</sup> 1.162(混合体) <sup>2)</sup> 、d <sub>4</sub> <sup>20</sup> 1.1955( <i>o</i> -体) <sup>2)</sup> 、d <sub>25</sub> <sup>25</sup> 1.150( <i>m</i> -体) <sup>2)</sup> 、d <sub>25</sub> <sup>25</sup> 1.247( <i>p</i> -体) <sup>2)</sup>					
蒸 気 密 度：12.7(空気 = 1)					
蒸 気 圧：1.3 × 10 <sup>-2</sup> Pa(1.0 × 10 <sup>-4</sup> mmHg)(混合体) <sup>3)</sup>					
分 配 係 数：log Pow; 3.95(計算値)(混合体) <sup>5)</sup> 、5.95(計算値)( <i>o</i> -、 <i>m</i> -、 <i>p</i> -体) <sup>5)</sup>					
加 水 分 解 性：アルカリ存在下で加水分解を受け、ジトリルフォスフェートを生じる <sup>3)</sup> 加水分解半減期；3 日(pH=9、27 )、1 カ月(pH=7、25 ) <sup>2)</sup>					
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 368(基準ピーク, 1.0)、367(0.60)、165(0.30)(混合体) <sup>6)</sup>					
吸 脱 着 性：Koc = 7,700、79,000 <sup>2)</sup>					
粒 度 分 布：文献なし					
溶 解 性：トリトリルホスフェート/水；0.36 mg/ℓ (25 ) (混合体) <sup>2)</sup> 、0.074 mg/ℓ ( <i>o</i> -体) <sup>4)</sup> エタノール、アセトンなどの有機溶媒に可溶 <sup>4)</sup>					
換 算 係 数：1 ppm = 15.31 mg/m <sup>3</sup> (気体, 20 ) 1 mg/m <sup>3</sup> = 0.065 ppm					

## 2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成10年度 3,990t (製造 3,913t 輸入 77t)<sup>7)</sup>

放出・暴露量：文献なし

用途：農業用ビニルフィルム添加剤、塩化ビニル用二次可塑剤、合成ゴムコンパウンドの可塑剤・軟化剤、潤滑油添加剤<sup>1)</sup>

## 3. 環境運命

## 1) 分解性

好氣的

良分解<sup>8)</sup>(化審法)

*o*-体

試験期間	被験物質	活性汚泥	試験期間	被験物質	活性汚泥
4週間	100 mg/l	30 mg/l	4週間	30 mg/l	100 mg/l
BOD から算出した分解度			BOD から算出した分解度		
7.5%			65.7%		

*p*-体

試験期間	被験物質	活性汚泥	試験期間	被験物質	活性汚泥
4週間	100 mg/l	30 mg/l	4週間	30 mg/l	100 mg/l
BOD から算出した分解度			BOD から算出した分解度		
28.0%			100%		

米国オンタリオ湖の水(pH 8.2)による OECD テストガイドライン 301A 試験(DOC Die-away 試験)で、トリトリルホスフェートの3異性体はいずれも約2日の誘導期間を経た後に分解が始まり、*o*-体及び *m*-体は4日間で完全に分解され、*p*-体は5日間で約50%が分解(一次分解)されたことが報告されている<sup>2)</sup>。

嫌氣的

報告なし。

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 =  $1.44 \times 10^{-11}$  cm<sup>3</sup>/分子・sec(25 ) (混合体)で<sup>2)</sup>、OH ラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$  分子/cm<sup>3</sup>とした時の半減期は 19~38 時間と計算される。

## 2) 濃縮性

濃縮倍率：165倍(混合体)(ファットヘッドミノー、流水方式で32日間暴露)<sup>2)</sup>

700倍(混合体)(ゼブラフィッシュ、流水方式で14日間暴露)<sup>2)</sup>

3) 環境分布・モニタリングデータ<sup>9)</sup>

(混合体)

実施 年 度 (昭)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppb	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)
50	0/100 - (0.05 ~ 1.5)	1/100 150 (10 ~ 250)	0/96 - (0.02 ~ 0.25)	調査データなし
53	0/114 - (0.005 ~ 2.5)	2/114 1060 ~ 2160 (0.25 ~ 300)	0/93 - (0.00025 ~ 0.15)	調査データなし
(平) 5	0/72 - (0.05)	50/72 3 ~ 240 (3)	2/75 (0.063 ~ 0.082) (0.022)	大気 7/42 3 ~ 17 ng/m <sup>3</sup> (3)
(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 8/46 1.2 ~ 2.6 ng/m <sup>3</sup> (1)

B/A は検出数 / 検体数を表す。

混合体として検出。

## 4. 生態毒性データ

(混合体)

分類	生物名	LC <sub>50</sub> (mg/ℓ) (暴露時間)	EC <sub>50</sub> (mg/ℓ) (暴露時間) : 影響指標	OECD 分類基準(案) <sup>10)</sup>
藻類	-		-	-
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> <sup>11)</sup> (オオミジンコ)		3.6(48-h) : 遊泳阻害	toxic
魚類	<i>Lepomis macrochirus</i> <sup>2, 11)</sup> (ブルーギル)	0.150(96-h)		very toxic
	<i>Oncorhynchus mykiss</i> <sup>2, 11)</sup> (ニジマス)	0.260(96-h)		very toxic
	<i>Ictalurus punctatus</i> <sup>2, 11)</sup> (アメリカナマズ)	0.803(96-h)		分類基準なし

- : データなし

分類基準なし : 試験生物種が OECD 分類基準の推奨生物種以外

## 5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性<sup>3, 12, 13)</sup>

## ・混合体

	マウス	ラット	ウサギ	ネコ
経口 LD <sub>50</sub>	3,900 mg/kg	3,000-15,800 mg/kg	-	-
吸入 LC <sub>50</sub>	-	-	-	-
経皮 LD <sub>50</sub>	-	-	>7,900 mg/kg	1,500 mg/kg

・*o*-、*m*-、*p*-体

	ラット	ウサギ
経口 LD <sub>50</sub>	1,160-8,400 mg/kg( <i>o</i> -体)	3,700 mg/kg( <i>o</i> -体) >3,000 mg/kg( <i>m</i> -体) >3,000 mg/kg( <i>p</i> -体)
吸入 LC <sub>50</sub>	-	-
経皮 LD <sub>50</sub>	-	-

トリトリルホスフェートの異性体のうち、*o*-体の毒性が最も強く、かつ、*o*-体のみが遅延性の神経症状(遅延性ニューロパシー)を引き起こす。

## ・混合体

ネコに 1,500 mg/kg を経皮投与した実験で、弛緩性麻痺、運動失調がみられている<sup>13)</sup>。

・*o*-体

ヒツジに 100、200、400 mg/kg を経口投与した実験で、下痢、脱水症、代謝性アシドーシス、死亡がみられている<sup>3)</sup>。

フェレットに 250、500、1,000 mg/kg を経皮投与した実験で、250 mg/kg 以上で後肢の脱力、運動失調、1,000 mg/kg で脊髄側索背側部及び薄束部の軸索変性、脳コリンエステラーゼ活性の低下がみられている<sup>3)</sup>。

## 2) 刺激性・腐食性

ウサギの皮膚に異性体混合物 500 mg を適用した実験で、中等度の刺激性を示す<sup>13)</sup>。

## 3) 感作性

報告なし。

## 4) 反復投与毒性

## (1) 経口投与

・混合体(トリトリルホスフェート 79%(*m*-体 21%、*p*-体 4%、*o*-体 0.1%未満)、ジトリルホスフェート 18%)

マウスに 360、730、1,450、2,900、5,800 mg/kg/day を 16 日間経口投与した実験で、360 mg/kg/day 以上で後肢握力の低下、肝臓の相対重量の増加、1,450 mg/kg/day 以上で自

発運動及び前肢握力の低下、被毛粗剛、胸腺のリンパ球減少、死亡、2,900 mg/kg/day 以上で下顎リンパ節、胸腺及び脾臓の壊死、5,800 mg/kg/day で胸腺の絶対・相対重量の減少がみられている<sup>12)</sup>。

マウスに 50、100、200、400、800 mg/kg/day を 13 週間経口投与した実験で、50 mg/kg/day 以上で副腎皮質の細胞質空胞化、卵巣の間質細胞の増生、100 mg/kg/day 以上で脊髄及び坐骨神経のミエリン鞘の拡張による軸索の膨化、200 mg/kg/day 以上で体重の減少、前・後肢握力の低下、肝臓の絶対・相対重量の増加、400 mg/kg/day 以上で後肢の脱力及び振戦、800 mg/kg で自発運動の低下がみられている<sup>12)</sup>。

マウスに 0.025、0.05、0.1、0.21、0.42% (雄 : 45、110、180、380、900 mg/kg/day、雌 : 65、130、230、530、1,050 mg/kg/day 相当量) の濃度で 13 週間混餌投与した実験で、0.025% 以上で血清コリンエステラーゼ活性の低下、0.05% 以上で胆嚢の粘膜上皮の過形成、副腎皮質の細胞質空胞化、0.1% 以上で脊髄及び坐骨神経のミエリン鞘の拡張による軸索の膨化及び 0.21% 以上で体重の減少、前・後肢握力の低下、0.42% で振戦、尿細管の再生性変化、投与 12 週目に摂餌量の減少がみられている<sup>3, 12)</sup>。

マウスに 0.006、0.0125、0.025% (雄 : 7、13、27 mg/kg/day、雌 : 8、18、37 mg/kg/day 相当量) の濃度で 105 週間混餌投与した実験で、投与 3 ヶ月目に 0.025% で後肢握力の低下、投与 3 ヶ月目より 0.006% 以上で血清中コリンエステラーゼ活性の低下、投与 9 ヶ月目より 0.0125% 以上で副腎皮質のセロイド沈着の増加、投与 15 ヶ月目より 0.0125% 以上で肝臓の明細胞巣、脂肪肝、セロイド沈着の増加がみられている<sup>12)</sup>。

ラットに 360、730、1,450、2,900、5,800 mg/kg/day を 16 日間経口投与した実験で、360 mg/kg/day 以上で肝臓の絶対・相対重量の増加、730 mg/kg/day 以上で下痢、1,450 mg/kg/day 以上で体重減少、自発運動及び前肢握力の低下、胸腺の絶対・相対重量の減少、2,900 mg/kg/day 以上で後肢握力の低下、慢性の精子形成細胞の消失、下顎リンパ節及び脾臓の壊死、胸腺のリンパ球減少、壊死及び死亡がみられている<sup>12)</sup>。

ラットに 50、100、200、400、800 mg/kg/day を 13 週間経口投与した実験で、50 mg/kg/day 以上で副腎皮質の細胞質空胞化、卵巣の間質細胞の増生、血清コリンエステラーゼ活性の低下、200 mg/kg 以上で体重の減少、400 mg/kg/day 以上で肝臓の絶対・相対重量の増加、胸腺及び精巣の絶対・相対重量の減少、慢性の精子形成細胞の消失がみられている<sup>12)</sup>。

ラットに 0.09、0.17、0.33、0.66、1.3% (雄 : 55、120、220、430、750 mg/kg/day、雌 : 65、120、230、430、770 mg/kg/day 相当量) の濃度で 13 週間混餌投与した実験で、0.09% 以上で血清コリンエステラーゼ活性の低下、副腎皮質の細胞質空胞化、卵巣の間質細胞の増生及び間質の炎症、0.17% 以上で肝臓の相対重量の増加、0.66% 以上で肝臓の絶対重量の増加、体重の減少、副腎の肥大、精巣の絶対・相対重量の減少、精巣の矮小、腎乳頭部の水腫及び間質の拡張、下垂体前葉の塩基好性細胞の肥大、慢性の精子形成細胞の消失、1.3% の投与 1 週目に摂餌量の減少、投与 23 日目までに削瘦がみられている<sup>3, 12)</sup>。

ラットに 0.0075、0.015、0.03% (雄 : 3、6、13 mg/kg/day、雌 : 4、7、15 mg/kg/day 相当量) の濃度で 104 週間混餌投与した実験で、実験期間中 0.03% で副腎皮質の細胞質空胞化、卵巣の間質細胞の増生がみられた他、投与 3 ヶ月目に 0.015% 以上で血清コリンエステ

ラーゼ活性の低下、副腎皮質の細胞質空胞化、0.03%で副腎の絶対・相対重量の増加、で後肢握力の低下、投与 9 及び 15 ヶ月目に 0.015%以上で血清コリンエステラーゼ活性の低下がみられている<sup>12)</sup>。

・異性体混合体(組成不明)

マウスに 0.006、0.0125、0.025%の濃度で 13 週間混餌投与した実験で、0.025%で後肢握力及び血清コリンエステラーゼ活性の低下がみられている<sup>3)</sup>。

ラットに 0.0075、0.015、0.03、0.06%の濃度で 3 週間混餌投与した実験で、0.03%以上で後肢握力及び血清コリンエステラーゼ活性の低下がみられている<sup>3)</sup>。

ラットに 0.5%の濃度で 9 週間混餌投与した実験で、肝臓の絶対・相対重量の増加、血清中の ALT、コレステロール、尿素窒素、タンパクの増加、肝細胞の空胞化及び肥大がみられている<sup>3)</sup>。

ラットに 0.03、0.06%の濃度で 13 週間混餌投与した実験で、0.03%以上で後肢握力及び血清コリンエステラーゼ活性の低下がみられている<sup>3)</sup>。

・*o*-体

イヌ、ネコ、サルに単回あるいは反復投与した実験(詳細不明)で投与 2-3 週間後に後肢の麻痺がみられ、組織学的には脊髄および末梢神経線維の変性がみられている<sup>3)</sup>。

また、ネコへ投与した実験(詳細不明)で脊髄及び末梢神経の変性は長い神経線維ほど強く、さらに線維の直径が末梢神経障害の症状とその程度を決めるのに重要であることが示唆されている<sup>3)</sup>。

5) 変異原性・遺伝毒性

・混合体

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, S9(+/-)、10,000 µg/plate <sup>12)</sup>	-
	染色体異常試験	CHO 細胞、S9(+/-)、5,000 µg/ml <sup>12)</sup>	-
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞、S9(+/-)、5,000 µg/ml <sup>12)</sup>	-

\* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

(1) 経口投与

・混合体

(トリトリルホスフェート 79% (*m*-体 21%、*p*-体 4%、*o*-体 0.1%未満)、ジトリルホスフェート 18%)

B6C3F<sub>1</sub> マウスに 0.006、0.0125、0.025% (雄 : 7、13、27 mg/kg/day、雌 : 8、18、37 mg/kg/day 相当量)の濃度で 105 週間混餌投与した実験で、腫瘍の誘発はみられていない<sup>12)</sup>。

F344 ラットに 0.0075、0.015、0.03% (雄 : 3、6、13 mg/kg/day、雌 : 4、7、15 mg/kg/day 相当量)の濃度で 104 週間混餌投与した実験で、腫瘍の誘発はみられていない<sup>12)</sup>。

## 7) 生殖・発生毒性

### (1) 経口投与

#### ・混合体

雌雄マウスに本物質(組成不明)500、1,000、2,000 mg/kg/day を 98 日以上混餌投与後交配した実験で、産児数、出産児数及び体重が減少している。2,000 mg/kg/day で精巣及び精巣上体の重量低下がみられ、組織学的には、雄で精巣の精細管の萎縮がみられ、雌では変化はみられていない<sup>2,3)</sup>。

雄ラットに本物質(異性体混合物、*o*-体<9%)100、200 mg/kg/day を 56 日間、雌ラットに 200、400 mg/kg/day を 14 日間投与後、低用量の雌雄、高用量の雌雄で交配し、交配期間、妊娠期間、授乳期間も投与した実験で、200 mg/kg/day の雄で精子の数の減少、運動性の低下、形態異常の増加がみられている。また、両交配群で分娩母動物数が減少し、400 mg/kg/day の雌では産児数、生存児数も減少している。組織学的には、雄では精巣の精細管での変性、壊死、精巣上体での精子数減少、雌では卵巣での卵胞及び黄体数の増加等が認められている<sup>2,3)</sup>。

#### ・*o*-体、*p*-体

精巣毒性を経時的に観察する目的で、雄ラットに *o*-体 150 mg/kg/day を 3、7、10、14、21 日間投与した実験で、投与 10 日までに精巣上体中の精子数の減少と運動性低下がみられ、投与 21 日目には精巣の相対重量の低下がみられている。また精巣のエステラーゼ活性が阻害されている。投与終了後 98 日目においても正常な精子形成は回復していない。

雄ラットに *o*-体及び *p*-体 10-100 mg/kg/day を 63 日間投与した実験で、*o*-体では 10 mg/kg/day 以上で用量に依存して精巣上体尾部の精子の運動性及び数の減少、精子の形態学的異常がみられている。血清中のテストステロンの濃度に変化はなく、この精巣毒性は精子形成への直接的な影響であり、男性ホルモンへの影響を介するメカニズムでないことが報告されている。組織学的変化として、多核巨細胞の出現などの精細胞の分化異常がみられている。一方、*p*-体では 100 mg/kg/day で精子数の減少のみである<sup>14)</sup>。

## 6. ヒトへの影響

### 1) 急性影響

経口、経皮、吸入暴露により影響がみとめられる<sup>3)</sup>。急性影響として本物質を経口で摂取した場合、悪心、嘔吐、腹痛、下痢が報告され、いずれも一時的なものである<sup>3)</sup>。その後、多くの例では慢性影響で記載する遅延性の神経症状が発症する<sup>3)</sup>。

### 2) 慢性影響

本物質の *o*-体が混入した薬、飲用アルコール、食用油、食物を摂取したため、神経症状がみられた事故例が 1800 年代から多く報告されている<sup>3, 15)</sup>。影響は経口摂取後 3-28 日でみられる遅延性の末梢、中枢神経症状が主症状であり、時間と共に顕著になる<sup>3)</sup>。症状として頭痛、昏蒙、足の痛みがみられ、次第に下肢の脱力がみられ、体のバランスを保てな

くなる<sup>3)</sup>。多くの例では暴露後 5-14 日で足の筋力の低下がみられ、その後麻痺が発現し、腕の脱力も認められている<sup>3, 12)</sup>。また、知覚障害や視覚障害も報告されている<sup>2, 3)</sup>。重度の例では錐体路症候群が発現する<sup>3)</sup>。病理学的には末梢神経、脊髄における髄鞘、軸索の変性、筋肉における筋線維の萎縮が認められている<sup>3, 12)</sup>。毒性症状の発現に関しては個人差があり、事例として *o*-体を経口摂取した 80 人以上の軍人のうち、3 人では 0.5-0.7 g で重度の神経症状を呈したが、2 人では 1.5-2 g を摂取したものの、影響がみられなかったと報告されている<sup>3)</sup>。回復にも個人差がみられ、同じ量に暴露された後でも完全に回復した例から長期にわたり症状を示す例までみられている<sup>3)</sup>。

### 3) 発がん性<sup>16, 17, 18)</sup>

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。

### 4) 許容濃度<sup>17, 18)</sup>

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(2000 年)	記載なし	-
日本産業衛生学会(1999 年)	記載なし	-

## 7. 生体内運命

### ・ *o*-体

ラット及びウサギにおいて消化管からの吸収が認められている<sup>3, 12)</sup>。

*o*-体はマウス、ラット、ウサギにおいて神経毒性を有するエステラーゼ阻害物質のサリゲニンサイクリック-*o*-トリルホスフェートに代謝され、ラットに腹腔内投与した実験では、この代謝物の腸及び肝臓への局在が認められている。サリゲニンサイクリック-*o*-トリルホスフェートは比較的不安定であり、速やかに不活性な物質へ代謝される<sup>3)</sup>。

*o*-体は 3 つの重要な経路により代謝される。第 1 の経路は *o*-トリル基におけるメチル基の水酸化であり、モノ及びジヒドロキシメチルトリ-*o*-トリルホスフェートを生じる。この反応はミクロソームの混合機能オキシダーゼにより触媒される。ヒドロキシメチルトリ-*o*-トリルホスフェートは血漿アルブミンもしくは他の因子の作用により *o*-クレゾールの脱離を伴って環化され、サリゲニンサイクリック-*o*-トリルホスフェートを形成する。第 2 の経路は *o*-トリル基の脱アリル化であり、結果として *o*-クレゾール、ジ-*o*-トリルホスフェート、*o*-トリルホスフェート及びリン酸を生じる。第 3 の経路はヒドロキシメチルのアルデ



ヒド及びカルボン酸への酸化である。この酸化反応はアルコール及びアルデヒド脱水素酵素により触媒されると考えられている<sup>3, 12)</sup>。

ネコに <sup>14</sup>C 標識した *o*-体 50 mg/kg を経皮投与した実験では、適用部位からの放射活性の吸収は二相性を示しており、第 1 段階では 12 時間以内に 73% が吸収され、第 2 段階での適用部位における放射活性の半減期は 2 日間と報告されている<sup>3, 12)</sup>。吸収された *o*-体の未変化体及び代謝物の血中濃度はそれぞれ 12 時間後及び 24 から 48 時間後に最高に達している。血漿中と比較したときの組織中での未変化体の相対的な残存濃度は脳が 0.09、脊髄が 0.18、坐骨神経が 2.1、肝臓が 0.44、腎臓が 0.55、肺が 1.27 と報告されている。脳、脊髄及び坐骨神経においては未変化体が多くみられ、肝臓、腎臓及び肺においては代謝物が多くみられている<sup>3)</sup>。肝臓、腎臓、肺及び尿中における *o*-体の代表的な代謝物は *o*-ヒドロキシ安息香酸であり、その他にジ-*o*-トリルホスフェート、*o*-トリルホスフェート、*o*-クレゾール、*o*-ヒドロキシベンジルアルコール及び *o*-ヒドロキシベンズアルデヒドも認められている<sup>3)</sup>。未変化体及び代謝物の血漿中からの半減期は未変化体が 1 日、サリゲニンサイクリック-*o*-トリルホスフェートが 3 日、ジ-*o*-トリルホスフェートが 5 日、*o*-トリルホスフェートが 4 日、*o*-クレゾールが 3 日、*o*-ヒドロキシベンジルアルコールが 14 日、*o*-ヒドロキシベンズアルデヒドが 6 日、*o*-ヒドロキシ安息香酸が 6 日、*o*-体のモノヒドロキシメチル体が 2 日であり、投与 10 日以内に投与量の 28% 及び 20% がそれぞれ尿中及び胆汁を介して糞中に排泄されている<sup>3, 12)</sup>。

イヌに <sup>32</sup>P 標識した *o*-体 200 mg/kg を単回経皮投与した実験では、わずかな吸収が認められたのみであり、その経皮吸収速度はヒトの約 1/100 と報告されている。適用 24 時間以内での血中における放射活性濃度の平均値は 80 µg/ℓ であり、内臓、筋肉、脳及び骨への分布が認められている。また、組織中での放射活性濃度は高い順に肝臓、血液、腎臓、肺、筋肉もしくは脊髄、脳もしくは坐骨神経と報告されている<sup>3)</sup>。

ラットに <sup>14</sup>C 標識した *o*-体 2、20、200 mg/kg を経口投与した実験では、24 時間以内に放射活性の 70% が尿中、20% が糞中へ排泄されている<sup>12)</sup>。

• *m*-体

ラットに <sup>14</sup>C 標識した *m*-体 0.5、2、20、200 mg/kg を経口投与した実験では、ほとんどが糞中へ排泄されている<sup>12)</sup>。

ウサギに *m*-体 500 mg/kg を単回経口投与した実験では、投与 4 日以内に 92% が糞中へ排泄されている<sup>3)</sup>。

• *p*-体

ラットに <sup>14</sup>C 標識した *p*-体 7.8、89.6 mg/kg を経口投与した実験で、腸からの吸収はほとんど認められていない。放射活性の多くは糞中に認められ、そのほとんどが未変化体であると報告されている<sup>3)</sup>。投与 24、72 及び 168 時間後では脂肪組織、肝臓及び腎臓において他の組織より高濃度の放射活性が認められている<sup>3)</sup>。ラットにおける *p*-体の代謝は *o*-体とは異なり、メチル基が水酸化され、*p*-ヒドロキシベンジルアルコールを形成した後、環化されない。*p*-体の代表的な尿中排泄物として *p*-ヒドロキシ安息香酸、ジ-*p*-トリルホスフェート及び *p*-トリル-*p*-カルボキシフェニルホスフェートが認められている<sup>3, 12)</sup>。投与 24

時間以内での尿及び糞中への放射活性の排泄は 7.8 及び 89.6 mg/kg 群がそれぞれ投与量の 90% 及び 76% であり、放射活性の半減期は血液で 14 時間、肺及び脳で 24 時間と報告されている。投与 3 日後までに放射活性の 18% が呼気中へ  $^{14}\text{C}\text{O}_2$  として排泄されている。7.8 mg/kg 群では 24 時間以内に投与量の 28% が胆汁を介して排泄されている<sup>3)</sup>。

ラットに  $^{14}\text{C}$  標識した *p*-体 0.5、2、20、200 mg/kg を経口投与した実験で、0.5 及び 2 mg/kg 群では投与量のほとんどが尿中へ排泄され、20 及び 200 mg/kg 群では投与量のほとんどが糞中へ排泄されている<sup>12)</sup>。

ウサギに *p*-体 500 mg/kg を単回経口投与した実験では、投与 4 日以内に 95% が糞中へ排泄されている<sup>3)</sup>。

## 8. 分類(OECD 分類基準・案<sup>10)</sup>)

- 1) ほ乳動物に対する急性毒性は、経口投与ではマウス、ラットでクラス 5、経皮投与ではウサギでクラス 5、ネコでクラス 4 に分類される。
- 2) 水圏環境生物に対する急性毒性は、甲殻類に対しては toxic、魚類に対しては very toxic に分類される。藻類についてはデータがない。

## 9. 総合評価

### 1) 危険有害性の要約

本物質は消化管や皮膚からの吸収が認められており、ヒトが暴露された場合、急性影響として悪心、嘔吐、腹痛、下痢等がみられ、その後、多くの例では遅延性の末梢及び中枢神経症状が発症することが知られている。神経毒性は動物実験でも確認されており、他に反復毒性試験で肝臓や副腎、精巣、胸腺、リンパ系、卵巣に変化がみられている。変異原性は陰性で、発がん性も確認されていない。生殖発生毒性試験からも精巣毒性を有することが示されている。なお、本物質の異性体のうち、*o*-体の毒性が最も強く、これらの毒性影響はいずれも *o*-体に起因するものと推察される。

また、中等度の皮膚刺激性を有することも報告されている。

本物質は環境中に放出された場合、大気中では OH ラジカルとの反応が関与しており、半減期は 1 日前後と計算される。水圏では生分解されやすい。環境庁のモニタリングデータでは底質、魚類及び大気中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甲殻類及び魚類で強い。

### 2) 指摘事項

- (1) ヒト及び実験動物で *o*-体暴露により特異な遅延性の神経毒性を誘発する。
- (2) 実験動物で精巣及び卵巣毒性を有する。

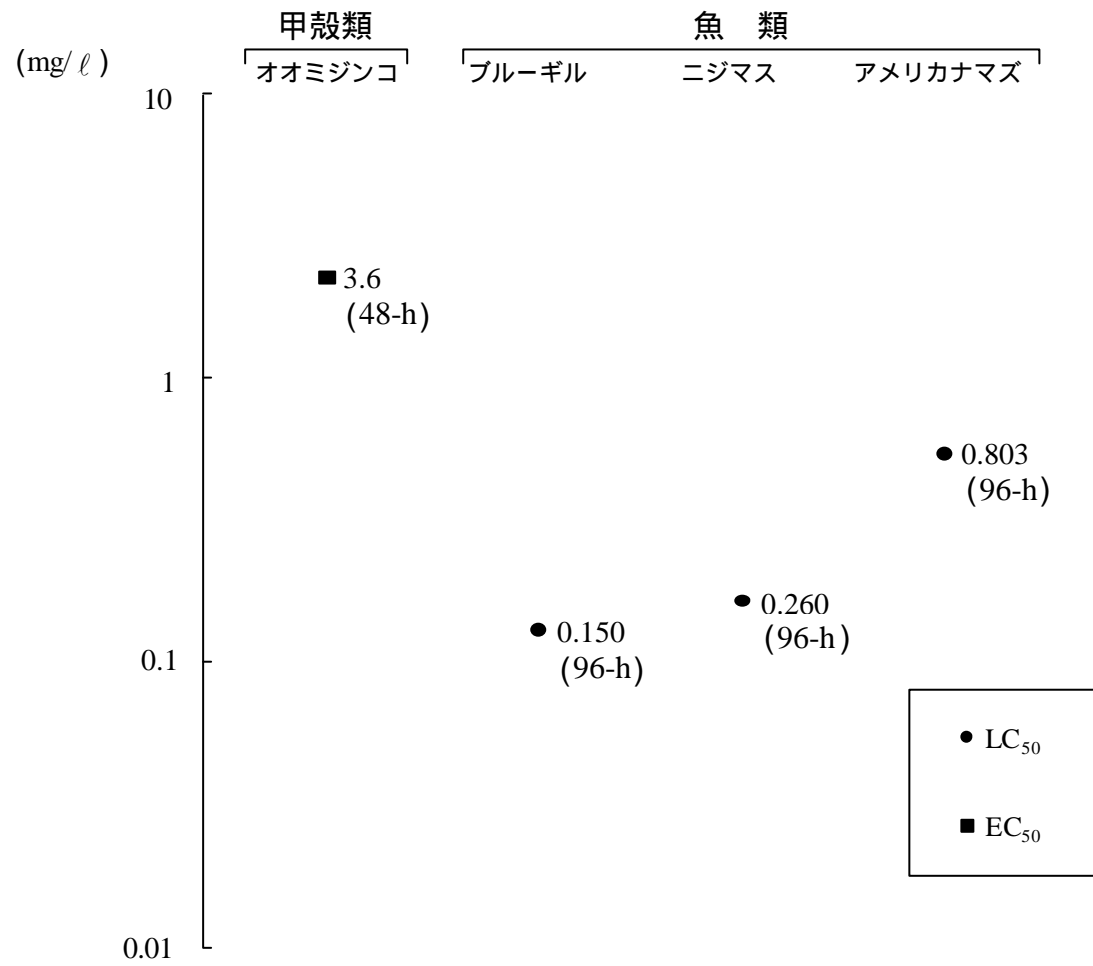
## 参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2000).
- 2) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S.National Library of Medicine(1998).
- 3) IPCS, Environmental Health Criteria, **110**(1990).
- 4) The Merck Index, 12th. Ed., Merck & Co., Inc.(1996).
- 5) 分配係数計算用プログラム“C Log P”, アダムネット(株).
- 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集, 日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 9) 環境庁環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(1999).
- 10) OECD, Proposal for a Harmonized Classification System based on Acute Toxicity(1996).
- 11) AQUIRE(US EPA, ECOTOX Database System).
- 12) National Toxicology Program(NTP) Technical Report Series, **433**(1994).
- 13) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1998).
- 14) Somkuti S. G., Toxicol. Appl. Pharmacol., **89**(1), 49-63(1987).
- 15) Nimal Senanayake, Lancet, **1**(8211), 88-89(1981)
- 16) 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).
- 17) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(2000).
- 18) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **41**, 96-158(1999).

## 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) Hazardous Substances Data Bank (HSDB), U.S. National Library of Medicine (1998).
- 2) AQUIRE (US EPA, ECOTOX Database System).

## ほ乳動物毒性図 (経口投与)

