

既存化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	98 - 22	官報公示 整理番号	2 - 1941	CAS 番号	115 - 96 - 8
名 称	リン酸トリス(2-クロロエチル) 別名：トリス(2-クロロエチル)ホ スフェート、トリス(2-ク ロロエチル)ホスフェー ト、TCEP		構 造 式	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{Cl} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{ClCH}_2\text{-CH}_2\text{-O-P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{Cl} \\ \\ \text{O} \end{array}$	
分 子 式	$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{O}_4\text{P}$		分 子 量	285.49	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 98%以上 不純物 : エチレンクロロヒドリン 添加剤又は安定剤 : 無添加					
1. 物理・化学的性状データ 外 観 : 無色液体 ²⁾ 融 点 : -55 ³⁾ 、-62 ⁴⁾ 沸 点 : 300 ²⁾ 引 火 点 : 216 (o.c.) ²⁾ 、225 (c.c.) ³⁾ 発 火 点 : 480 ⁴⁾ 爆発限界 : 文献なし 比 重 : d_4^{20} 1.4256 ⁴⁾ 蒸気密度 : 9.84(空気 = 1) 蒸 気 圧 : 6.39 Pa(4.8 mmHg)(20 ³⁾)、8.23 Pa(0.06 mmHg)(25 ⁴⁾) 分配係数 : log Pow ; 0.75(計算値) ⁵⁾ 加水分解性 : 徐々に加水分解し、リン酸及び塩化エチルを生じる。 加水分解の半減期は 100 日(pH = 7、25 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 63(基準ピーク, 1.0)、249(0.52)、205(0.32)、143(0.25) 吸 脱 着 性 : 土壌吸着係数 $K_{oc} = 34 \sim 141$ ²⁾ 粒 度 分 布 : 該当せず 溶 解 性 : リン酸トリス(2-クロロエチル) / 水 ; 7 g/l(20 ⁴⁾) アルコール、エーテル、ベンゼンなどの有機溶媒に可溶。脂肪族炭化水素に不溶。 換算係数 : 1 ppm = 11.9 mg/m ³ (気体, 20 ³⁾) 1 mg/m ³ = 0.084 ppm					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 8 年度 94 t(製造 94 t 輸入 0 t)⁶⁾

平成 5 年度 1,268 t(製造 1,268 t 輸入 0 t)⁷⁾

放出・暴露量：文献なし

用 途：ウレタン樹脂用難燃剤(95%以上)、潤滑油添加剤(5%以下)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
4 週間	100 mg/l	30 mg/l
BOD から算出した分解度		
4 %		

順化活性汚泥を植種源とした OECD テストガイドライン 302A 試験(本質的分解度試験)により、濃度 13mg/l のリン酸トリス(2-クロロエチル)が 50~90%分解されたとの報告がある³⁾。

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 = $29.99 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/\text{分子} \cdot \text{sec}$ で²⁾、OH ラジカル濃度を $5.0 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は 6.42~12.8 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	
5.1% (Av.)	6 週間	
	試験濃度	濃縮倍率
第 1 区	1.0 mg/l	0.6~0.8
第 2 区	0.1 mg/l	<1.2~5.1

3) 環境分布・モニタリングデータ⁹⁾

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	8/40 0.1~0.34 (0.013~0.1)	1/20 70 (25)	0/20 - (0.025)	調査データなし
53	3/114 0.09 (0.01~1)	0/114 - (1~50)	9/93 0.005~0.14 (0.001~0.05)	調査データなし
(平) 5	36/70 0.05~1.2 (0.05)	22/72 (5~85) (5)	9/75 0.012~0.29 (0.012)	大気 21/39 1~7.4 ng/m ³ (1)

B/A は検出数 / 検体数を表す。

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	OECD 分類基準(案) ¹⁰⁾
藻類	<i>Selenastrum Capricornutum</i> ¹¹⁾ (セレナストラム)	/	117(96-h) : 増殖阻害	(分類基準適用外)
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ³⁾ (オオミジンコ)	/	235(24-h) : 遊泳阻害	(分類基準適用外)
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i> ³⁾ (ニジマス) <i>Oryzias latipes</i> ³⁾ (ヒメダカ)	249(96-h) 210(96-h)	/	分類基準適用外 分類基準適用外

()内分類 : OECD の分類基準値が適用できると仮定した時の分類

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{4, 12, 13, 14, 15, 16, 17)}

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	1,866 mg/kg	200-1,410 mg/kg	-
吸入 LC ₅₀	-	-	-
経皮 LD ₅₀	-	-	>28,500 mg /kg
腹腔内 LD ₅₀	-	280 mg/kg	-

マウスに1,000 mg/kgを経口投与した実験で死亡がみられ、生存例では痙攣と顕著な四肢の麻痺がみられているが、投与1日後に症状は回復している⁴⁾。

ラットに175、350、700 mg/kgを経口投与した実験で、すべての用量で立ち上がりと濡れ犬様身震いなどの発作がみられ、その強さは投与量に相関している。350 mg/kgでは雌で発作から強直性-間代性痙攣への進行が投与後12-24時間までみられているが雄では発作が投与後4時間までに消失している¹⁸⁾。

ラットに275mg/kgを経口投与した実験で、投与後60-90分に痙攣がみられ、投与7日後の検査で海馬の損傷がみられている。水迷路実験では、参照記憶の獲得が阻害されている¹⁶⁾。

ラットに280mg/kgを腹腔内投与した実験で持続性のおてんかん様痙攣がみられ、さらに高濃度では脳で抗コリンエステラーゼ作用がみられる^{2,15)}。

2) 刺激性・腐食性

ウサギの皮膚に10、500 mg適用した実験で、軽度の刺激性を示す¹²⁾。モルモットの皮膚で刺激性を示さない¹⁵⁾。

ウサギの眼に軽度の刺激性を示す⁴⁾。

3) 感作性

報告なし。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

マウスに44、88、175、350、700 mg/kg/dayを5日/週×14日間強制経口投与した実験では、350 mg/kg/day以上で投与3日目まで失調、痙攣がみられたほかは毒性影響はほとんどみられていない^{17, 19)}。

マウスに44、88、175、350、700 mg/kg/dayを5日/週×16週間強制経口投与した実験では、175 mg/kg/day以上で肝臓の絶対及び相対重量増加、腎臓の相対重量減少、700 mg/kg/dayで精巢の絶対及び相対重量減少、腎臓の尿細管上皮の巨核化がみられている^{17,19)}。

マウスに175、350 mg/kg/dayを5日/週×104週間強制経口投与した実験では、175 mg/kg/day以上で腎臓の尿細管上皮の巨核化がみられている¹⁷⁾。

ラットに22、44、88、175、350 mg/kg/dayを5日/週×16日間強制経口投与した実験で

は、88 mg/kg/day 以上で肺の絶対及び相対重量減少、175 mg/kg/day 以上で血清コリンエステラーゼ活性の減少、腎臓の相対重量増加、350 mg/kg/day で肝臓の絶対及び相対重量増加がみられている^{17,19)}。

ラットに 22、44、88、175、350 mg/kg/day を 5 日/週 × 16 または 18 週間(雄 18 週間、雌 16 週間)強制経口投与した実験では、死亡率の増加がみられ、44 mg/kg/day 以上で肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量増加、175 mg/kg/day 以上で活動性の亢進、海馬の神経細胞の壊死がみられ、350 mg/kg/day ではさらに間代性痙攣、視床核の壊死及び欠損がみられている^{17,19)}。

ラットに 44、88 mg/kg/day を 5 日/週 × 104 週間強制経口投与した実験では、44 mg/kg/day 以上で脳及び脳幹のグリオーシス、鉍質沈着、出血、ヘモジデリン沈着、88 mg/kg/day で腎臓の尿管上皮過形成がみられている¹⁷⁾。

5) 変異原性・遺伝毒性

試験方法		使用細胞種・動物種	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(+/-) ^{4,17)}	-
		ネズミチフス菌 TA1535、TA100 S9(+) ^{4,12,14)}	+
	前進突然変異試験	ネズミチフス菌 D4 ⁴⁾	-
	染色体異常試験	CHO 細胞 S9(+/-) ¹⁷⁾	-
	マウスリンフォーマ試験	マウスリンフォーマ細胞 ⁴⁾	-
	姉妹染色分体交換	V79 細胞、343-1,000 µg / ml S9(+/-) ^{4,14,20)}	+
		CHO 細胞 S9(-) ¹⁷⁾	-
		CHO 細胞 S9(+) ¹⁷⁾	±
	形質転換試験	BALB/3T3 細胞 ¹⁸⁾	+
シリアンハムスター胚細胞、400-800 µg / ml ^{4,14)}		+	
<i>in vivo</i>	小核試験	チャイニーズハムスター、腹腔内投与、62.5-250 mg/kg ⁴⁾	+
	優性致死試験	ラット、4 カ月吸入暴露、0.043-0.13 ppm ¹⁴⁾	+

* - : 陰性 + : 陽性

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験では、一部の試験菌株で陰性と陽性の報告がある。

6) 発がん性

(1) 経口投与

雌雄の B6C3F₁ マウスに 175、350 mg/kg/day を 5 日/週 × 104 週間強制経口投与した実験では、雌の 175mg/kg/day 以上でハーダー腺の腺腫あるいは癌、雄の 350mg/kg/day で腎臓の腺腫と癌の発生率がわずかに増加している^{17, 21)}。

雌雄の F344/N ラットに 44、88mg/kg/day を 5 日/週 × 104 週間強制経口投与した実験では、雄の 88 mg/kg/day で腎臓の腺腫の発生率が有意に増加し、雌雄の 44mg/kg/day 以上で甲状腺のろ胞細胞腫瘍及び LGL 白血病の発生率がわずかに増加している^{17, 21)}。

(2) 経皮投与(イニシエーション試験)

雌の Swiss マウスに 71 mg/mouse を単回塗布しその 1 週間後から TPA (Tetradecanoylphorbol Acetate) を 1 µg/mouse で 2 回/週 × 78 週間塗布した実験では、投与に関連した腫瘍発生率の増加はみられていない^{4, 14, 20)}。

7) 生殖・発生毒性

(1) 経口投与

マウスに 175、350 及び 700mg/kg/day を混餌投与した繁殖試験(投与期間不明)で、700mg/kg/day の第 1 世代の雌雄で腎臓重量が、雄で肝臓重量が減少し、350 及び 700 mg/kg/day で産児数及び生存児数が減少している。700 mg/kg/day では妊娠期間が延長し、雄で精巣重量、精巣上体中の精子数及び生存精子数の減少がみられている²²⁾。

ラットに 50、100、200mg/kg/day を妊娠 7 日目から 15 日目までの 9 日間投与した実験で、200 mg/kg/day で母動物に摂餌量の顕著な減少、立毛、衰弱、死亡がみられ、胎児で頸肋のわずかな増加がみられているが、催奇形性はみられていない^{4, 14, 23)}。

(2) 吸入暴露

雄ラットを 0.043、0.086 ppm* (0.5、1.5 mg/m³) に 24 時間/日 × 4 ヶ月間暴露した実験で、0.086ppm では生存精子数が減少し、無処置雌との交配で着床前後吸収胚が増加している。0.043 ppm では無処置雌との交配で着床後吸収胚が増加している⁴⁾。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

報告なし。

2) 慢性影響

米国において 1981 年から 1983 年の間に暴露された可能性がある 4,979 人を対象に行った疫学調査において、本物質によると考えられる毒性はみられていない¹⁷⁾。

* 換算係数による計算値

3) 発がん性^{24, 25, 26)}

機 関	分 類	基 準
EPA(1996年)	-	1996年現在発がん性について評価されていない。
EU(1996年)	-	1996年現在発がん性について評価されていない。
NTP(1994年)		1996年現在発がん性について評価されていない。
IARC(1996年)	グループ3	ヒトに対する発がん性について分類できない物質。
ACGIH(1997年)	-	1997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(1998年)	-	1998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^{25, 26)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(1997年)	記載なし	-
日本産業衛生学会(1998年)	記載なし	-

7. 生体内運命

リン酸トリス(2-クロロエチル)は消化管、肺から吸収されるが¹⁵⁾、経皮吸収はされない¹²⁾。消化管からの吸収は速く、実験動物では投与5分後に最高血中濃度に達する¹⁷⁾。吸収後特定の器官に分布することはなく、90%以上が代謝物として尿中に排泄される¹⁷⁾。また、肝臓ではリン酸水素ビス(2-クロロエチル)、2-クロロエタノール、さらには特定できない3つの代謝物に代謝されるということも報告されている^{4, 27, 28)}。

8. 分 類(OECD分類基準・案¹⁰⁾)

- 1) ほ乳動物に対する急性毒性は、経口投与ではマウスでクラス4、ラットでクラス3-4、ウサギでクラス5に分類される。
- 2) 水圏環境生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類及び魚類のいずれに対しても分類基準適用外に該当する。

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質のヒトにおける急性影響は報告されていないが、実験動物において痙攣などの中枢神経への影響がみられている。また、ヒトの疫学調査で慢性影響はみられていないが、実験動物の反復投与毒性試験において肝臓、腎臓、精巣、さらには中枢神経への影響が観察されている。ヒトでの発がん性に関する報告はみられないが、実験動物において腎臓、

ハーダー腺、甲状腺での腫瘍、さらに白血病の発生率の増加が報告されている。変異原性・遺伝毒性では *in vitro*、*in vivo* 試験の一部の試験で陽性の報告がみられる。生殖・発生毒性試験で奇形は認められていないが、実験動物において精巣重量、生存精子数の減少がみられている。

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日以内と計算されている。水圏では生分解されにくい、生物への蓄積性は低い。環境庁のモニタリングでは水質、底質、魚類及び大気中で検出されている。水圏環境生物に対する急性毒性は弱い。

2) 指摘事項

- (1) これまでにヒトでの報告はないが、実験動物において肝臓、腎臓、精巣、中枢神経への影響が観察されている。

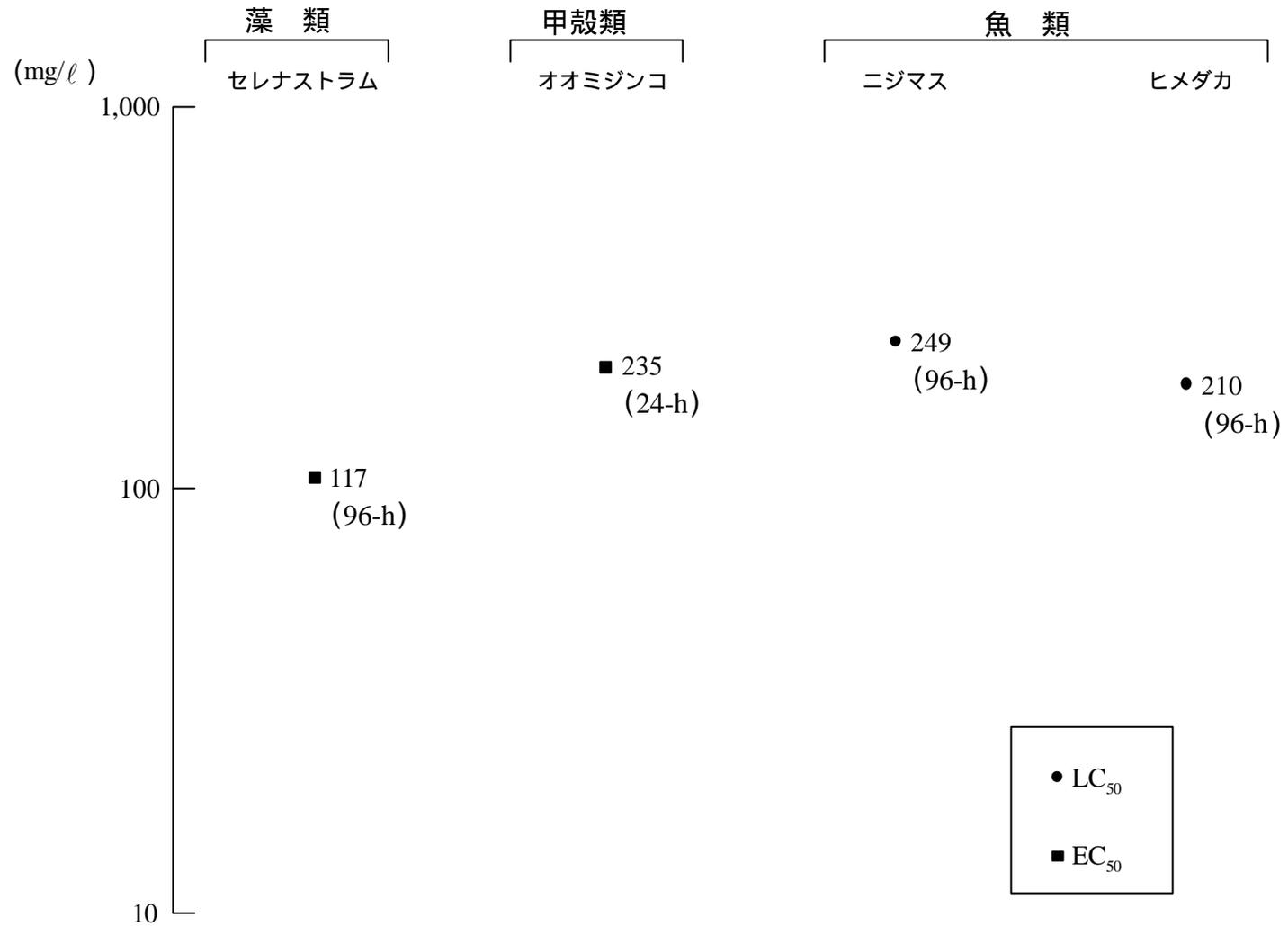
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(1998).
- 2) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S.National Library Medicine(1997).
- 3) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base)Data Sheet, EU(1995).
- 4) BUA Reports **20**(1987).
- 5) 分配係数計算用プログラム“C Log P”, アダムネット(株).
- 6) 平成8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.
- 7) 平成5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.
- 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(1998).
- 10) OECD, Proposal for a Harmonized Classification System based on Acute Toxicity(1996).
- 11) AQUIRE/NUMERICA データベース
- 12) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1996).
- 13) 12394の化学商品, 化学工業日報社(1994).
- 14) IARC, Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **48**, 109-120(1990).
- 15) 後藤稔, 池田正之, 原一郎編, 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版(1994).
- 16) H. A. Tilson, Toxicology and Applied Pharmacology, **106**, 254-269(1990).
- 17) National Toxicology Program(NTP), Technical Report Series, **391**(1991).
- 18) D. W. Herr, Drug Metabolism and Disposition, **19**(2), 436-442(1990).
- 19) H. B. Matthews, Toxicology and Industrial Health, **6**(1), 1-15(1990).
- 20) M. Sala, Eur. J. Cancer Clin. Oncol., **18**(12), 1337-1344(1982).
- 21) H. B. Matthews, Fundamental and Applied Toxicology, **20**, 477-485(1993).
- 22) IPCS, Environmental Health Perspectives, **105** supplement 1, 365-366(1997).
- 23) 川島邦夫, 衛生試験所報告, **101**, 55-61(1983).
- 24) 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3版(1997).
- 25) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1997).
- 26) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **40**, 129-153(1998).
- 27) L. T. Burka, Drug Metabolism and Disposition, **19**(2), 443-447(1990).
- 28) D. E. Chapman, Fundamental and Applied Toxicology, **17**, 215-224(1991).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性シート
- 3) 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 Sheet, EU(1995).

ほ乳動物毒性シート発がん性

動物種・系統	投与経路	試験条件	試験結果(腫瘍部位、発生頻度、タイプなど)						文献	
			雄			雌				
マウス (B6C3F ₁)	経口 (強制)	用量：175、350 mg/kg/day 投与期間：5日/週×104週間	(mg/kg/day)	0	175	350	0	175	350	1), 2)
			腎臓							
			腺腫	1/50	1/50	3/50				
			癌	0/50	0/50	1/50				
			ハーダー腺							
			腺腫または癌			3/50	8/50	7/50		
ラット (F344/N)	経口 (強制)	用量：44、88 mg/kg/day 投与期間：5日/週×104週間	(mg/kg/day)	0	44	88	0	44	88	1), 2)
			腎臓							
			腺腫	1/50	5/50	24/50	0/50	2/50	5/50	
			癌	1/50	0/50	1/50				
			甲状腺							
			ろ胞細胞腫瘍	1/50	2/48	5/50	0/50	3/50	4/50	
LGL白血病	5/50	14/50	13/50	14/50	16/50	20/50				

引用文献： 1) National Toxicology Program(NTP)Technical Report Series, **391**(1991).
 2) H. B. Matthews, Fundamental and Applied Toxicology, **20**, 477-485(1993).

ほ乳動物毒性図 (経口投与)

