

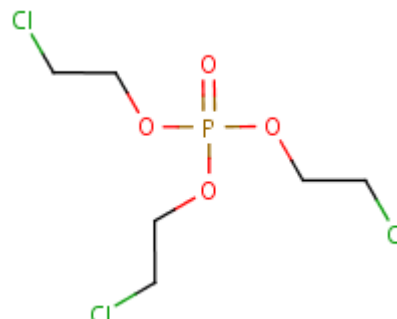
## 初期評価プロファイル (SIAP)

## リン酸トリス(2-クロロエチル)

物質名 : Tris(2-chloroethyl)phosphate

構造式 : C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub>P

CAS No. : 115-96-8



## SIARの概要

## ヒト健康

リン酸トリス(2-クロロエチル)(TCEP)は、ラットにおいて経口投与後に十分に吸収され(投与量の>90%)、分布した。投与24時間後に肝臓と腎臓に高濃度で検出され、TCEPは腸肝循環(enterohepatic circulation)を受けると考えられる。尿中代謝物は、ラットとマウスで同じであり、主にリン酸ビス(2-クロロエチル)カルボキシメチル、リン酸水素ビス(2-クロロエチル)とリン酸ビス(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であった。経皮、吸入経路の吸収に関するデータは入手可能ではなかった。TCEPのヒトのトキシコキネティックデータは入手できなかった。

TCEPはラットに対して、LD<sub>50</sub>は430–1230mg/kg bwの範囲であった。ウサギでは、経皮LD<sub>50</sub>(24時間密封接触)は2150mg/kg bwを超えていた。限定的な吸入試験で、ラットは設定濃度25.7g/m<sup>3</sup>で1時間ばく露された。ラットは緩和な流涙と流涎を示したが死亡例はなかった。

Draize試験において、純TCEPはウサギの皮膚に24時間密封接触することにより軽い刺激性反応を生じた(OECD TG 404に従った試験)。ウサギの眼に滴下した純液は、軽い結膜刺激を生じた(OECD TG 405)。純液を皮膚に繰り返し接触したモルモットではTCEPの感受性は検出されなかった(Buehler 試験)。Buehler 試験で得られた陰性の結果は、皮膚感受性の適切な評価には不十分であると考えられたので、読み取り手法(read across approach)が他の二つの構造的関係のあるリン酸クロロアルキルの相当するデータを用いて行われた：リン酸トリス(2-クロロ-1-メチルエチル)(TCPP)、リン酸トリス(2-クロロ-1-(クロロメチル)エチル)(TDCP)。TCPPとTDCPの有効な皮膚感受性試験の結果は、有意な皮膚感受性を示さなかった。全ての感受性試験を考慮して、TCEPはヒトに対して非感受性とすべきであると結論された。

TCEPの反復投与(ラットで22から700 mg/kg bw/日、マウスで12から1500 mg/kg bw/日の用量範囲)後の実験動物における毒性影響の主な標的部位は、腎臓と脳であった。ラットとマウスで肝臓重量の増加が観察されたが、明確な肝臓毒性は同定されず、またTCEP処理とは相関していなかった。腎臓がTCEPの反復ばく露に対する最も感受性のある臓器であるように見える。脳の変性病変は、ラットの高用量でのみ明確であった。腎臓の有害病理組織の発生規模と重篤度は、用量と時間に相関していた。そして病変の特徴(主に腎尿細管に

関与し、過形成、肥大、巨大核から成る)は、ラットの2種(Sprague-dawley、F344/N)とマウスの2種(B6C3F1、Scl:ddY)で類似していた。長期試験ではNOAELは確定されなかった。類似の腎臓病変がSprague-dawley雄ラット3ヶ月間飼料投与の最小用量192mg/kg bw/日で、F344/N雌雄ラットの強制経口投与103週間の44 mg/kg bw/日で、B6C3F1マウスは強制経口投与103週間の175 mg/kg bw/日で、Scl:ddYマウスは飼料で18ヶ月間投与の12 mg/kg bw/日で観察された。それ故、腎臓病変の臨界的なLOAELは12 mg/kg bw/日である。

経口投与されたTCEPは、ラットの脳に広く変性変化を誘発した：これらの病変の発生は用量-、および性-相関があり、頻度、重篤度には明確な時間-反応相関性があった。雌は雄より感受性があった。亜急性、慢性の経口毒性試験から得られたラット脳影響のNOAELsは44から175mg/kg bw/日の範囲にあった。雌ラットにのみ報告されている血清コリンエステラーゼ活性の阻害に対するNOAELは88mg/kg bw/日であった。マウスにおける2年間経口投与試験で350mg/kg bw/dは脳組織に何ら有害影響を示さず、700mg/kg bw/dまでの反復投与でコリンエステラーゼ活性への影響はなかった。しかしいくつかのリン酸塩化アルキル化合物は鶏に遅延性の神経毒性を生じる(OECD TG418)ことが知られているが、鶏への14200mgTCEP/kg bwの経口投与は、神経毒性を示唆する行動影響または、神経損傷を引き起こさなかった。

経皮と吸入の反復投与試験は利用できない。

通常*S. typhimurium* によるAmes試験(OECD TG 471)は、変異原性の証拠を示さなかった。遺伝子変異は、マウスリンパ細胞およびV79培養細胞では誘発されなかった(OECD TG 476)。処理に 관련된 染色体損傷の増加は、CHO細胞(OECD TG 473)および、ヒトWI-38細胞における不定期DNA合成(OECD TG482)の何れに於いてもなかった。V79培養細胞(OECD TG 479)におけるTCEPの高濃度で見られた姉妹染色分体交換のわずかな増加が、遺伝子毒性の確かな徴候とは考えられなかった。マウスで染色体損傷(小核)の誘発に関する二つの試験(OECD TG 474)では、最大耐用量まで活性の証拠は見出されていない。総括して、TCEPが遺伝毒性の可能性を有する確たる証拠はないと結論される。

TCEPは、ラットとマウスの両性で発がん性であった。TCEPは、げっ歯類の腎臓に良性和悪性の腫瘍を生じた。それらは、雌雄のF344/Nラットで44mg/kg bw/日以上強制経口投与、雄B6C3F1マウスでは350mg/kg bw/日；および雄のScl:ddYマウスにおける混餌試験では300 mg/kg bw/日以上長期試験で見られた。巨大核を伴う尿細管上皮の肥厚と過形成の用量に 관련된 発生数の増加も、雌雄F344/Nラットは $\geq 44$ mg/kg bw/日で、雌雄B6C3F1マウスは $\geq 175$  mg/kg bw/日で、雄のScl:ddYマウスは $\geq 12$  mg/kg bw/日で観察された。12 mg/kg bw/日が腫瘍形成のLOAELと考えられた。直接的な遺伝毒性作用機序に関する証拠がなかったため、腎腫瘍は非遺伝毒性(後生的)メカニズムにより発生すると推定され得る。もしこれが妥当なら、腎毒性のLOAELは腎腫瘍形成のLOAELであろう。さらに腎腫瘍に加えて、TCEPは雄のScl:ddYマウスの肝臓に300 mg/kg bw/日以上で、雌のB6C3F1マウスのハーダー腺に $\geq 175$  mg/kg bw/日で、良性和悪性の腫瘍を誘発した。再び、直接的な遺伝毒性作用機序の証拠がないので、これらの腫瘍タイプは、非遺伝毒性(後生的)メカニズムを介していると推定され、よって腫瘍発生の用量-反応は閾値を現すだろう。これらの閾値は、腎臓発がん作用の用量より高いだろう。

生殖能と受精率の有意な障害が、CD-1マウスによる用量300、700mg/kg bw/日の強制経口投与連続交配試験で見られた。同様な生殖影響は175mg/kg bw/d(生殖性NOAEL)では見られなかった。補助的試験において

雄マウスは、TCEP処理に対して雌より感受性があることを示した。高い経口用量のマウスは、精巣重量と精子数の減少を示した。限られた情報を提供する試験では、妊娠7から15日まで50、100、200 mg/kg bw/日の経口投与を行ったウイスターラットでは発生毒性の証拠はなかった。有害影響(骨格変異)が母獣の毒性用量で認められた。

## 環境

TCEPは、水溶解度は7820mg/L(20°C)、 $\log K_{ow}$  1.78の液体(融点<-70°C)である。蒸気圧0.00114Pa(20°C)が、測定値43Pa(137°C)より外挿された。

Mackayのフガシティモデル(レベル1)によれば、主な標的コンパートメントは水系(94.8%)である。計算されたヘンリー係数 $4.155 \times 10^{-5} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (20°C)は、水からの蒸発の可能性が低いことを示す。

加水分解は、TCEPの環境中での分解( $t_{1/2}$ =3980日)には寄与しない。大気中では、TCEPは光化学的に生成したヒドロキシラジカルと反応するだろう。 $5 \times 10^5 \text{ OH}/\text{cm}^3$ の大気濃度に基づいて、TCEPの大気中半減期は17.5時間と推定されている。TCEPの入手可能な分光器のデータから、直接的な光分解は予測されない。

TCEPは非生分解性である(接種源としての工業的活性汚泥による27日後の分解は<10% : OECD 302B)。測定値 $\log K_{ow}$  1.78は、生物蓄積性が低い可能性を示す。このことは種々の魚(*Cyprinus caprio*、*Carassius auratus*、*Oryzias latipes*)で、実験的に決定されたBCF0.6から5によって確認された。推定値 $K_{oc}$ 110L/kgは土壌蓄積の可能性が低いことを示す。

魚類、無脊椎動物、藻類に対する短期試験が利用可能である。これらの試験から最も低い値は：*Carassius auratus* :  $LC_{50}$ (96時間)=90mg/L、*Daphnia magna* :  $EC_{50}$ (24時間)=235mg/L、*Senedesmus subspicatus* :  $E_rC_{50}$ (72時間)=3.6mg/L、 $E_bC_{50}$ (72時間)=1.1mg/L( $E_rC_{10}$ (72時間)=0.55mg/L、 $E_bC_{10}$ (72時間)=0.2mg/L)。さらに*Daphnia magna*の長期試験が利用可能であり、NOEC(21d)は13mg/Lと決定された。藻類の $EC_{10}$ に対し評価指数10を用いて、PNECaqua 65 $\mu$ g/Lとされた。

陸生コンパートメントの試験は、植物と無脊椎動物が利用可能である。*Avena sativa*に対して $EC_{50}$ (14日) 64mg/kg dw(乾燥重量)が決定された。ミミズ*Eisenia andreii*については $LC_{50}$ (14d)>1000mg/kg dwが決定された。トビムシ(*Folsomia Andrei*)の長期試験で $EC_{10}$ (28日) 19.3mg/kg dwが致死性について決定された。土壌微生物の脱水素酵素の阻害試験では、両試験濃度(5と50mg/kg dw)とも砂質土壌で影響を及ぼしたが、ローム層土壌では高濃度群のみが酵素活性を阻害した。PNEC<sub>soil</sub> 0.341mg/kg dwは評価指数50を用いて、*Folsomia*に対して $EC_{10}$ から導かれた。

## ばく露

1998年にTCEPはEUで約2000トン/年製造された。しかし、最近では状況が変化し、現在では、EUではTCEPの製造はない。1007トンが2002年にEUに輸入された。TCEPは主に難燃剤として用いられている。TCEPを他の難燃剤により代替する産業の努力でEUの量は、過去10年間に減少してきた(1991/1992におけるEUトン数:10500トン)。類縁化合物による代替は、TCEPの発がん性に基づいた。

用途の主な分野は、ポリマー工業(~90%)である。製品は、自動車、鉄道、飛行機の産業に用いられ、TCEPを含む製品を用いる他の分野は、家具、織物、建設産業である。全量の約5%が塗料とワニス中に用いられる(難燃剤として)。さらに5%が化学工業の中間体として役立つ。

TCEPの環境中への放出は、製造、調剤と廃水の処理工程の間、そしてわずかであるがガスの排気の間と予測されるはずである。さらに放出は、TCEPを含む製品(樹脂類、塗料類)の使用および耐用年数期間中に予測されるはずである。もしこれらが、埋め立て地に廃棄されると、TCEPの高い水溶性により顕著な浸出が生じる可能性がある。

TCEPの消費者による直接的用途を示唆するものはない。しかし、種々の素材に難燃剤として使われているために消費者ばく露の可能性がある。TCEPは難燃剤処理をされた多くの原因製品、主に材木、発泡ゴム、カーペット、プラスチック材、膠とラッカー等から放出されるだろうことが示されている。これらの放出は一義的には磨耗により、TCEPはホコリ(家のホコリ、空中のホコリ)の成分となる。

吸入ばく露は空中の粒子を吸入することにより生じる。経皮ばく露は、直接的な接触により生じる可能性がある(つまり室内装飾品、家具カバーとの接触)。ごみ摂取によるTCEPの経口ばく露は、子供たちにとってのばく露の顕著な原因かもしれない。乳幼児の経口ばく露の主要な原因は、TCEPを含むおもちゃをなめることによるだろう。

#### 勧告と勧告の理由、推奨される追加作業の性質

**ヒトの健康：**この物質は追加作業の候補である。

この物質は、ヒトの健康に有害性を示唆する特性を有する(反復投与毒性、神経毒性の可能性、発がん性、受精能の障害、発生毒性の可能性)。入手したばく露情報に基づいて、加盟諸国は、ばく露評価、また必要ならヒトの健康のリスク評価を行うように要請される。

注：EUの既存物質規則を背景に実施されたリスクアセスメント案が、幾つかの毒性指標に関して、特に発がん性について懸念を明らかにする。作業員、消費者(乳幼児を含む)に対するリスク削減対策がEUで勧告される。TCEPについて三つの作業ばく露シナリオが評価された：製造、調剤製造のための使用およびスプレー利用とエアロゾルを形成しない利用を含むTCEP含有調剤の使用。職業リスク評価の全体の結果は、現在のばく露レベル(吸入および皮膚接触)は三つのばく露シナリオ全てで高すぎることを示している。

**環境：**この物質は追加作業の候補である。

この化学物質は、環境に対して有害性を示す特性を有する(魚、水生無脊椎動物、藻類)。加盟諸国は、ばく露評価、およびもし必要なら環境に対するリスク評価を行うように要請される。

注：この物質のリスクアセスメント案は、EU規則793/93との関連でEUで現在討議中である。

#### [著作権および免責事項について]

##### [著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写(電子媒体への複写を含む)は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

##### [免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。