IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.13　Triphenyltin Compounds (1999)

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2004

目　次

序言 ---- 4
1．要約 ---- 4
2．物理的･化学的特性 ---- 8
3．分析方法 ---- 8
4．ヒトおよび環境の暴露源 ---- 9
5．環境中の移動・分布・変換 ---- 10
6．環境中濃度およびヒトの暴露量 ---- 12
6.1 環境中濃度 ---- 12
6.2 ヒトの暴露量 ---- 14
7．実験動物およびヒトでの体内動態･代謝の比較 ---- 16
8．実験哺乳類および *in vitro*(試験管内)試験系への影響 ---- 16
8.1 単回暴露 ---- 17
8.2 刺激および感作 ---- 17
8.3 短期暴露 ---- 18
8.4 長期暴露 ---- 18
8.4.1 亜慢性暴露 ---- 18
8.4.2 慢性暴露および発がん性 ---- 18
8.5 遺伝毒性および関連毒性 ---- 20
8.6 生殖および発生毒性 ---- 20
8.7 免疫学的および神経学的な影響 ---- 22
8.8 作用機序 ---- 24
9．ヒトへの影響 ---- 25
9.1 症例 ---- 25
9.2 疫学的研究 ---- 25
10. 実験室および野外のほかの生物への影響 ---- 26
10.1 水生環境 ---- 26
10.2 陸生環境 ---- 28
11. 影響の評価 ---- 29

11.1 健康への影響の評価 ---------- 29
11.1.1 ハザードの特定および用量反応評価 ---------- 29
11.1.2　トリフェニルスズの指針値設定基準 ---------- 31
11.1.3　リスクの総合判定例 ---------- 32
11.2 環境影響に対する評価 ---------- 33
12. 国際機関によるこれまでの評価 ---------- 34
13. ヒトの健康の保護および緊急処置 ---------- 34
13.1 ヒトの健康へのハザード ---------- 34
13.2 医師への助言 ---------- 34
13.3 健康監視に対する勧告 ---------- 35
13.4 漏洩および廃棄 ---------- 35
14.　現行の規制、ガイドラインおよび基準 ---------- 35

表

国際化学物質安全性カード　(ICSC 1283　トリフェニルスズヒドロキシド)

REFERENCES

APPENDIX

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)

No.13 Triphenyltin Compounds

(トリフェニルスズ化合物)

序言 http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html を参照

１．要約

トリフェニルスズ化合物に関するこの CICAD は、National Committee for Concise International Chemical Assessment Documents of Japan (CICAD National Committee、1997)によって作成されたレビューに基づくものである。このレビューに記載されている健康影響に関する多くの評価資料は、Food and Agriculture Organization of the United Nations(1991a,b)および世界保健機構(WHO, 1992)の手でまとめられた、残留農薬に関するモノグラフから引用した。これらのモノグラフには、企業から評価のために WHO に提出された多くの研究成果の要約が公表された文献の要約とともに記載されている。企業から提出された研究の場合は、その原書に著作権があるため、CICAD National Committee(1997)によって作成されたレビューの著者や、CICAD の草案の著者、あるいは、CICAD の最終検討委員会が自由にそれを利用することはできない。したがって、本 CICAD は、著作権のあるデータの要約からの引用は、残留農薬に関する FAO/WHO 合同会議(JMPR)による評価に頼らざるを得ない。

環境への影響についての広範な情報は、英国 Health and Safety Executive の Advisory Committee on Pesticides で作成されたトリフェニルスズ化合物の環境影響に関するレビューから得た(HSE, 1992)。追加情報は、1997 年 10 月までの Medline and Toxline Plus のデータベースの検索により採取した。レビュー過程の情報および基礎となる資料の入手方法を Appendix 1 に示す。また、本 CICAD のピアレビューに関する情報を Appendix2 に示す。この CICAD は 1998 年 6 月 30 日から 7 月 2 日、東京で開催された最終検討委員会で、国際評価として、承認を得ている。最終検討委員会の出席者リストを Appendix3 に示す。国際化学物質安全性プログラム (IPCS, 1996)が作成した水酸化トリフェニルスズ(TPTH)に関する国際化学物質安全性カード(ICSC 1283)も本 CICAD に転載する。

トリフェニルスズ化合物は、4 価のスズのトリフェニル誘導体である。蒸気圧の低い無色の

個体、油溶性で水にはほとんど溶けない。

トリフェニルスズおよびトリブチルスズ化合物は、1960 年以降、防汚製剤に殺藻および軟体動物駆除などの目的で用いられてきた。トリ有機スズ剤を防汚ペイントとして使用することは、カキの生産業者に大きな打撃を与えるばかりでなく、さらに水生生態系に全面的な影響を及ぼすため、各国で禁止されてきた。トリフェニルスズは、おもに予防用の非浸透性殺菌剤として広く用いられている。

トリフェニルスズは、堆積物や土壌に強く吸着され、ほとんど脱着しない。水中における半減期は、6 月時で数日間、11 月時では 2～3 週間であると推定される。トリフェニルスズ化合物は、段階的に脱フェニルによって分解され、共役して排出されていくが、魚や巻貝の中に蓄積され、生体内濃縮係数(BCF s)は数百～32500(*Lymnaea stagnalis* ヨーロッパモノアラガイの腸嚢中)である。

トリフェニルスズ化合物の環境中における濃度は、それらがどのように、いつ、どこで、使用されるかにかかっている。トリフェニルスズ化合物を防汚ペイントとして船舶に使用し、そこから溶出された場合、その沿岸地域あるいは海水の中に検出される量は、0～200 ng/L に近い値を示している。近年、抗汚染剤防汚ペイントとしてのトリフェニルスズ化合物の使用に対する規制が厳しくなったため、本剤の環境中の濃度は低下している。

ラットにトリフェニルスズ化合物を経口投与しても、吸収は極めて悪く、主として糞便中、一部は尿中に排出される。それらは代謝されてジフェニルスズ、 モノフェニルスズおよび抽出不可能な結合型残留物となる。吸収されたトリフェニルスズ化合物は、かなり多く腎臓や肝臓に蓄積されるが、少量がその他の臓器に蓄積する。トリフェニルスズ化合物を皮膚に塗布すると、時間･用量依存的に皮膚に浸透する。

トリフェニルスズは、多くの動物種に免疫系をはじめさまざまな健康影響を示す。母体に影響を与える用量に近い量では生殖あるいは発生に影響を及ぼすが、最小毒性量(LOAEL)は数 mg/kg 程度あるいはそれ以下である。また、内分泌系器官の過形成あるいは腺腫、胸腺細胞のアポトーシス、筋肉細網細胞からのカルシウムの放出、眼の刺激などの症状も起こす。これら

の発生機序については現在研究中であるが、おそらく上記の毒性を説明できる共通した仕組みがあるに違いない。

トリフェニルスズ化合物はラットに対して中等度の急性毒性を示す。発がん性はないが、染色体異常誘発を助長するというデータも見受けられる。

生殖および発生毒性では、ウサギに酢酸トリフェニルスズ[TPTA]1.0 mg/kg 体重/日を強制経口投与した場合にみられるように、着床および生存胎仔数の減少が挙げられる。また、ラットを用いる二世代生殖試験で、TPTH 1.5 mg /kg 体重/日を給餌した場合、出産数あるいは出生仔の減少、および離乳仔の胸腺や脾臓の相対重量の減少(無毒性量(NOAEL)は 0.4 mg/kg 体重/日)、ウサギに TPTH 0.9 mg/kg 体重/日を強制経口投与した場合、流産、胎仔の重量の減少などが認められる。

ウサギに強制経口投与した場合、母体に対する最低の NOAEL は TPTH 0.1 mg/kg 体重/日である。これは、TPTH 0.3 mg/kg 体重/日を投与した場合の餌摂取量および体重増加の減衰によっている。以前のラットを用いた 2 年間の試験でも同じ値が得られている。ここでは、高濃度の場合に白血球の僅かな減少がみられている。イヌを用いた 52 週の試験では、TPTH の NOAEL を 0.21 mg/kg 体重/日としたが、これはより高い濃度で雌肝臓の相対重量が減少したためである。

トリフェニルスズ化合物は、免疫系にも影響を及ぼす。ラットの 2 年間の給餌試験で、TPTH 0.3 mg/kg 体重/日という低濃度でさえ起こる免疫グロブリン(Ig)濃度の低下、ラットを用いたもう一つの 2 年間給餌試験で、TPTH 0.3 mg/kg 体重/日を与えた場合、あるいは、ラットの 13 週の吸入試験で、TPTH 0.338 mg/m^3 に暴露させた場合にみられるリンパ球減少症、 離乳期にあるラットを用いる 2 週間の給餌試験で、塩化トリフェニルスズ[TPTCl] 1.5 mg/kg 体重/日を与えた場合にみられる胸腺の萎縮、さらに、マウスの 28 日給餌試験で、TPTH 5 mg/kg 体重/日を与えた場合にみられる脾臓の萎縮などである。一般に、雌が雄よりも感受性が高い。

トリフェニルスズの許容一日摂取量(ADI)を設定するにあたり、JMPR では、幾つかの評価指標について考察した(FAO，1991ｂ；WHO，1992)。第一に、無影響量(NOEL)0.1 mg/kg 体

重/日(ラットの 2 年間の試験で、高濃度群に白血球数の減少があったことから)に不確実係数 200 を乗じて、ADI を 0～0.5 μg/kg 体重とした。第二に、ラットでの 2 年間の試験において、死亡数の上昇と血清中の免疫グロブリンの低下から得られた LOAEL の 0.3 mg/kg 体重/日に不確実係数 500 を乗じた。上記のほかに考慮に入れた NOAEL は、ラットの 2 世代生殖試験で得られた 4 mg/kg 体重/日（F1 および F2 の雌雄離乳個体の脾臓と胸腺の重量が高濃度処理によって用量依存的に減少したことによる)、ラットの短期試験で得られた 0.3 mg/kg 体重/日(白血球の減少、IgG の低下および睾丸の相対重量増加による)、イヌの短期試験で得た 0.21 mg/kg 体重/日(高濃度で肝臓の相対重量増加および血清中アルブミン/グロブリン比の低下が起きたことによる)、およびウサギの催奇形性試験によって得られた 0.1 mg/kg 体重/日(高濃度で母体に対する毒性が見られたことによる)である。

トリフェニルスズ化合物の職業性暴露に関するデータはない。持続性の神経毒性が生じた例が 2、3 報告されている。一般の人々のトリフェニルスズ化合物への暴露は、汚染された海産物の摂取によるものがほとんどであるが、ある種の魚の筋肉中に 1 μg/g 含有していた例もある。1997 年の調査では、日本における汚染食品からのトリフェニルスズ摂取量は、JMPR によって設定された ADI(ヒト 50 kg 体重あたり 2.75 μg/日)の約 11%と推定される。

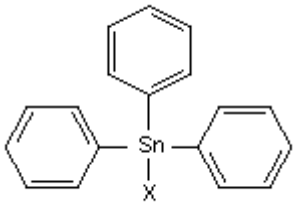
トリフェニルスズ化合物は、非常に低い濃度でも、水生生物に対して有害な影響を示す。例えば、イボニシ(日本産の腹足類)のインポセックスが、1 ng/L(無影響濃度(NOEC)は不明)で見られ、北米産のコイ科の魚ファットヘッドミノウ(*Pimephales promelas*)の幼生に対する慢性的な毒性が 0.23 μg/L で見られる(最小影響量(LOEC))。トリフェニルスズは、内分泌かく乱化学物質の一種であると考えられる。雌の腹足類に雄の生殖器が形成されるようなインポセックスは恐らくホルモンのかく乱によって生ずるからである。

トリフェニルスズの軟体動物のインポセックスに対する NOEC は示されていない。実験的には、*Thais* 属に注入した場合、トリフェニルスズはトリブチルスズとよく似た作用を示す。*Nucella* 属ではトリフェニルスズはトリブチルスズよりも弱い活性を示すが、生体内蓄積性は前者の方が高い。この事実から、トリフェニルスズの NOEC は、数 ng/L かあるいはそれ以下であると推定することができる。野外環境で、*Thais* 属にインポセックスが観察された事実を重くみると，この推定値は妥当であろう。環境中には、トリフェニルスズとトリブチルスズの

残査が混在しているので、*Thais* 属で観察されたインポセックスに対する両物質の関与の割合を推定することはできない。防汚ペイントにトリフェニルスズあるいはトリブチルスズを使用することは、海洋の無脊椎動物の生態破壊に繋がる可能性があろう。

２．物理的･化学的性質

トリフェニルスズ化合物は、四価のスズのトリフェニル誘導体である。一般組成は $(C_6H_5)_3Sn\text{-}X$ であり、X は陰イオン、あるいは塩化物イオン、水酸化物イオン、酢酸イオンのような陰イオン群を示す。



トリフェニルスズ化合物の物理的および化学的性質は、スズと結合した陰イオンに負うところが多い。pH 3～8、常温では、TPTA および TPTCl は 1 分以内に TPTH に加水分解される。その結果、TPTA あるいは TPTCl に関するほとんどの研究結果は TPTH に適用され得る。トリフェニルスズ化合物は蒸気圧の低い(50℃、2 mPa 以下)無色の固体である。脂質に親和性を示し、水には極めて溶けにくい(一般に、中性下で数 mg/L)。

TPTH、TPTA および TPTCl の物理的･化学的性質を表 1 に示す。TPTH の他の性質については、本文書に転載した国際化学物質安全性カード(ICSC 1283)にある。

３．分析方法

食品中、環境中ならびに生物媒体中に存在するトリフェニルスズ化合物およびその分解産物の分析は、媒体のタイプやその要求される感度によって幾つかの方法で行われる。その手順は、まず液体抽出法あるいは固体マトリックスへの吸着法のどちらかを行った後、再抽出・濃縮という行程を踏むのが一般的である。続いて、その定量には炎化(フレーム)式または非炎化(フ

レームレス)式の原子吸光スペクトロメトリー、炎光光度検出器あるいは質量分析器を連結したガスクロマトグラフィー、ならびに紫外吸光検出器または蛍光検出器を装着した順相系の高速液体クロマトグラフィーによって行われる(Hattori et al., 1984; Ishizaka et al., 1989; Fent & Hunn, 1991; Gomez-Ariza et al., 1992; Staeb et al., 1992; Tsunoda, 1993; Kohri et al., 1995; Suzuki et al.,_1996)。

上記の方法による検出限界は、水溶液媒体の場合は ng/L のレベル、堆積物あるいは生物媒体の場合は＜1 μg/kg である。トリフェニルスズはキャピラリー超臨界流体クロマトグラフィーによって分離した後、誘導結合プラズマ質量分析器により定量することもできる。この方法によるトリフェニルスズの検出限界は 12.0 pg であったと報告されている(Vela & Caruso, 1993)。

水中、堆積物中および生物媒体中のトリフェニルスズ、ならびにその暴露によって尿中に排泄される無機スズは共に、トロポロンを含んだ塩酸および n-ヘキサン/ベンゼン(容量比 3：2)によって抽出することが可能であり、次いでグリニャール(Grignard)試薬を用いてペンチル化した後、炎光光度検出器付きのガスクロマトグラフィーで定量できる。この方法による定量限界は、水溶液の場合は 3 ng/L、体積物あるいは生物媒体の場合 0.5 μg/kg、尿の場合は無機スズとして 3 pg であった(Ohhira & Matsui, 1991, 1993; Harino et al., 1992)。

４．ヒトおよび環境の暴露源

トリフェニルスズ化合物は、1960 年代以来、船底用の防汚剤中の殺藻および軟体動物駆除剤として広く用いられてきた(HSE, 1992)。

TPTA および TPTH は主に予防用の殺菌剤として、主に、ジャガイモ、テンサイ、ホップおよびセロリなどに用いられている(FAO, 1991a)。トリフェニルスズ化合物はコメの菌性疾患、藻類、ナメクジに対して用いられている。

防汚用のペイントにトリ有機スズを用いることは、多くの国々で制限されている。カキの産業に打撃を与え、もっと一般的に、海洋生態系に対して影響を及ぼすためである。

トリフェニルスズの利用量に関する情報は、日本からしか得られていない。日本では、防汚剤としてのトリフェニルスズ化合物の使用量は、製剤ベースで1983年で4835トンであったが、1989 年では 346 トンまでに減少している(Sugita, 1992)。船底の防汚用としては、日本では1989 年に 40 トン(有効成分)であったが、1990 年以降は使用されていない(MITI, 1998)。日本では、輸出用として、1994～1996 年に、毎年 120～140 トン(有効成分)生産していた(MITI, 1998)。

日本では、1978～1990 年に、33～75 トン(有効成分)のトリフェニルスズ化合物が殺菌剤のために生産されていたが、1990 年に生産は中止された(JPPA, 1982～1996)。

５．環境中の移動・分布・変換

トリフェニルスズの分解は、生物学的あるいは紫外線、化学的、温度の影響によるスズ－炭素結合の開裂によって除々に進む脱フェニル化によって起きる。もっとも重要な過程は生物学的な分解および紫外線による分解であると考えられている。環境中でのトリフェニルスズの分解は、温度の上昇、日光の強い照射や好気性の条件のような非生物学的な要因によって高められるようである。(CICAD National Committee, 1997)。

水中でのトリフェニルスズ化合物の加水分解は、おもに TPTH および種々の水和酸化物の形成をうながす(Beurkle, 1985)。海水中に塩化物が存在すると、共有結合性の有機スズ塩化物を生成する水和陽イオンとの反応によってトリフェニルスズ化合物の溶解性が低められるという(Ozcan & Good, 1980)。

植物では、処理した葉から移行しない(FAO, 1991a)。TPTA および TPTCl は自然に加水分解されて TPTH となる。フェニル基は TPTH から分離され、ジフェニルおよびモノフェニル化合物を生成する。親化合物および代謝物共に、抱合してグリコシドあるいはグルタチオンを形成する。

TPTA および TPTH の残留性は、土壌の性質や pH に負っている。TPTA は堆積物や土壌に

強く吸収され、脱離することはほとんどない。そのため、植物の根からの吸収は極めて低いものと考えられている。

^{14}C でラベルされた土壌中の TPTA は無機スズに分解され、^{14}C ラベルの二酸化炭素の放出を伴う。同じような実験で、滅菌した土壌を用いると、ラベルされた二酸化炭素の放出はほとんどない。このことから、分解は微生物によって起こっていることが示唆される(Barnes et al., 1971)。土壌呼吸は、TPTA の処理によって僅かに上昇したので、好気性の微生物に対して有害性はないと思われる(Suess & Eben, 1973)。

砂およびシルト土壌における半減期は 1～3 ヶ月であり、浸水したシルト土壌では 126 日であったという(US EPA, 1987)。トリフェニルスズの水中における半減期は、6 月時では数日であり、11 月時では 2～3 週間であると推定されている(Soderquist & Crosby, 1980)。

1989 年の夏に横浜(トリフェニルスズに強く汚染されている活気ある港)および浦安(河口に位置し横浜の 1/10 程度の汚染)で採集されたムラサキイガイ(*Mytilus edulis*)のトリフェニルスズの半減期は、それぞれ、139 日および 127 日であった(Shiraishi & Soma, 1992)。短首系の二枚貝(*Tapes [Amygdala] japonica*)およびグッピー(*Poecilia reticulata*)での生体内半減期は、それぞれ、約 30 日および 48 日と推定されている(Takeuchi et al., 1989； Tas et al., 1990)。腹足類におけるトリフェニルスズの生体内半減期は、347 日と見積もられている(Mensink et al., 1996)。

ゼブラガイ(*Dreissena polymorpha*)中のトリフェニルスズ濃度の時間的な変化については、オランダの 2 箇所のジャガイモ栽培地近辺で、トリフェニルスズ殺菌剤を噴霧時期中および噴霧後に調査された(Staeb et al., 1995)。ゼブラガイでのフェニルスズの濃度は、収穫前および収穫期に高く、噴霧期間内ではむしろ低かった。このことは、葉片に付着したフェニルスズ化合物が水中に移動し、イガイに取り込まれる可能性を示している。噴霧が行われた近辺およびマリーナや港ではより高濃度が検出されているが、オランダ全土 56 箇所から集められたイガイの多くにトリフェニルスズ残留がみとめられたことは、空気を介する移行が関与している可能性を示している。

淡水性の食物網中(ゼブラガイ、ウナギ、ローチブリーム[コイ科の魚]、カワカマス、パーチ[スズキの類]、パイクパーチ[カワカマスに似たパーチ)、あるいはウなど；報告書には、それらの詳細あるいは学名なし)の有機スズ化合物 9 種の有無に関する広汎な研究によると、低次生態系では、底生生物のフェニルスズ濃度はブチルスズの濃度よりも高いことが判明した(Staeb et al., 1996)。このことは、トリフェニルスズは水底に棲む生物によって堆積物から多量に取り入れられたためであることが示唆される。高次生態系では、トリフェニルスズ化合物の生体内蓄積の総量がトリブチルスズの場合よりも高いために、トリフェニルスズの濃度が相対的に高い結果となっている。鳥類では、有機スズの最高濃度は肝臓および腎臓でみられ、皮下脂肪中には見られない。このことは、有機スズの場合は従来の脂溶性化合物で見られるのとは異なる作用機序で蓄積されることを示している。

ミジンコでの BCFs は 300 を超えてはいない(Filenko & Isakova, 1979)。魚類では、BCFs は 257～4100 である。この最高値(4100)は、148 ng/L のトリフェニルスズを含む水中で 56 日間飼育したカワハギ(*Tudarius ercodes*)で測定されたものである(Yamada & Takayanagi, 1992)。*Lymnaea stagnalis*(淡水性の巻貝ヨーロッパモノアラガイ)に 2 μgTPTH/L を 5 週間暴露した場合、スズは腸嚢に最も多く蓄積され、その量は 65.1 mg/kg(即ち、BCF は 32500)を示した(Van der Maaset al., 1972)。

一般的なコイ(*Cyprinus carpio*)を 5.6 μgTPTCl/L に 10 日間暴露した場合のトリフェニルスズの組織中濃度を調べたところ、7 日後にプラトーに達した。BCFs の最高値は腎臓で 2090、次に肝臓で 912、筋肉で 269、胆嚢で 257 の順であった(Tsuda et al., 1987)。

６．環境中濃度およびヒトの暴露量

6.1 環境中濃度

日本では、1982 年から 1995 年にかけて約 30 箇所の地域(河口や入江)で水、堆積物、および生物におけるトリフェニルスズの濃度が調査されている(環境庁, 1983, 1996)。水中(検出限界 5 ng/L)および入江あるいは沿海地域での堆積物(検出限界 1.0 ng/g)では、それぞれ、1988～1991 年で 2.7～8.0 ng/L および 3.3～7.8 ng/g であったものが、1992～1995 年では、2.5～3.0 ng/L および 1.5～2.3 ng/g にまで減少していたという。

東京湾の海水および堆積物では、1993 年には、トリフェニルスズ濃度が最高(幾何学的な平均値として、水で 25.1 ng/L、堆積物で 4.3 ng/g)から、1.8 ng/L(水)および 0.19 ng/g (堆積物)に除々に減少していたが、それは行政当局の継続的な規制強化と沿岸の漁業関係者の自主的な使用制限によるものである(Takeuchi et al., 1991)。

東京の中央卸売市場から得た魚介類のトリフェニルスズ濃度を 1988 年 4 月から 1991 年 3 月にかけて測定した(Takeuchi et al., 1991；6. 2 の項目を参照)。沿岸領域、開放海域あるいは遠洋海域の魚同様に、トリフェニルスズが検出されているということは、食物連鎖による生体内蓄積の可能性を示している。2 枚貝やカキに見られる高レベルは、水中からの直接的な摂取あるいはこれらの動物に対して堆積物が重要な役割を担っていることを示している。

オランダでは、1993 年、Westinder 湖系域で、堆積物から 920 ng/g に達するトリフェニルスズ(スズとして)が検出されているが、水中からは検出されていない(検出限界：5 ng/L)(Staeb et al., 1996)。スイスの淡水域のマリーナでは、1988～1990 年に、最高 191 ng/L、堆積物から垂直に抜き取った円筒形標本では、最高 107 ng/g 乾燥重量のトリフェニルスズが検出されている。また、河川域では、11 ng/L トリフェニルスズが測定されている(Fent & Humn, 1991, 1995)。同じマリーナのある種のイガイ(*Dreissena* mussels)では、3.88 μg/g のトリフェニルスズ湿潤重量が検出され(Fent & Hunn, 1991)たが、他の種のイガイ(*Mytilus* mussels)では、0.31 μg/g 乾燥重量のトリフェニルスズ(スズとして)が検出されており、また、1995 年には、スペインの海岸域の腹足類イボニシ(*Thais* snails)に、0.24 μg/g のトリフェニルスズが検出されている(Morcilloet al., 1997)。

日本沿岸領域での魚類中のトリフェニルスズ量に関する生物学的モニタリングによれば、1989 年には筋肉組織 65 サンプル中の 40 件で検出され、最高濃度 2.6 μg/g であったが（検出限界は 20 ng/g)、1995 年には 70 サンプル中 21 件で検出され、最高 0.25 μg/g まで減少したという(環境庁, 1996)。同様に、同じ時期に、イガイや鳥類でのトリフェニルスズのレベルは減少しており、1989 年、イガイ 25 サンプル中 17 件(最高濃度 0.45 μg/g)に、鳥類の 10 サンプル中では 5 件に検出された(最高濃度 0.05 μg/g)のに対して、1995 年では、イガイの 35 サンプルおよび、鳥類 10 サンプルからまったく検出されなかった(両年共に、検出限界 0.02 μg/g)

であった(環境庁, 1996)。

ゼブラガイ(Zebra mussels)はオランダの淡水での有機スズによる汚染を評価する生物モニターとして使用されている(Staeb et al., 1995)。トリフェニルスズ殺菌剤が散布されてきた地域の近くでは、高濃度(1700～3200 ng/g スズ乾燥重量)が検出されている。分解産物(ジーおよびモノフェニルスズ)もほとんどのイガイから検出されている。

トリフェニルスズ殺菌剤が散布されているペカン栽培園(米国のジョージア州)では、葉および土壌から、それぞれ、乾燥重量として、8.5～37 μg/g および 1.2～12 μg/g のトリフェニルスズが検出されている(Kannan & Lee, 1996)。2 年前までこの殺菌剤を年間 8～10 回散布されていた表層部の土壌中にトリフェニルスズは存在しなかったが、モノフェニルスズは最近散布された果樹園と同程度に検出されている。最近散布された果樹園の近くの池にいる魚類(ブルーギル[*Lepomis macrochirus*]、ブラックバス[*Micropteus salmoides*]、アメリカナマズ[*Ictalurus punctatus*])では、おもに、モノフェニルスズ(ナマズの肝臓中で最高濃度 22 μg/g 湿潤重量)を多く含み、少量のトリフェニルスズおよびジフェニルスズが存在した。

6.2 ヒトの暴露量

トリフェニルスズの職業性暴露に関するデータは入手できない。また、トリフェニルスズ化合物の室内、大気あるいは飲料水での濃度に関するデータも見当たらない。

英国で、トリフェニルスズ化合物の登録に際して入手し得たデータによれば、種々の発色試験法を採用したもので、ジャガイモ販売委員会(The Potato Marketing Board)から供給され、トリフェニルスズ殺菌剤で処理されたことが知られているジャガイモで、25 サンプル中 3 件に 0.013 ～0.016 mg/kg 残留していたという。残りのサンプルでは、検出限界である 0.013 mg/kg 未満の残留しか認められていない(ACP, 1990)。ドイツでジャガイモを用いたトリフェニルスズ剤の監視試験では(54%可溶性粉末；有効主成分 216～324 g/ヘクタール)、残留量は、適用後 7 日目で 0.3 mg/kg から検出限界(0.01 mg/kg)以下であった(FAO, 1991a)。ドイツのサトウダイコンによる監視試験の場合(50 あるいは 54%可溶性粉末;有効主成分 216～324 g/ヘクタール)、残留量は、適用後 35 日で、葉の場合、0.1～1.9 mg/kg で、根では、検出限界以下(0.05 mg/kg)であった。また、米国におけるコメ(可溶性粉末)の監視試験の場合では、適用(57.5%；有効主

成分 536 g /ヘクタール、2 回)後 22～23 日で、残留量は、検出限界(0.01 mg/kg)以下から 0.03 mg/kg であり、適用(47.5% ; 有効主成分 250 あるいは 500 g/ヘクタール)後 22～46 日で、精米およびふすまの場合、検出限界以下であった(FAO, 1991a)。

乳牛に、^{14}C でラベルした TPTH をトリフェニルスズ 1.13、5.61、22.44 mg/kg(乾燥重量)の濃度で、60 日経口投与した場合には、肉には 0.08, 0.31、0.9 g/kg、乳汁には 0.006, 0.026、0.41 mg/kg 残留しており、この値は、肉の場合の変換係数 0.038～0.068 およびミルクの場合の 0.004～0.006 に対応している(Smith, 1981)。

1988 年 4 月から 1991 年 3 月に東京中央卸売り市場から入手した魚、2 枚貝およびエビを用いてトリフェニルスズの測定が行われている。濃度は遠洋の魚と比べ、養殖の魚および沿海あるいは入り江域での魚の方がより高かった(平均濃度 0.048 μg/g)(Takeuchi et al., 1991)。淡水魚は比較的汚染が低かった。入り江あるいは近海域から得られた魚では、汚染が最も高く、4 種類の魚の 82 サンプル中の最高濃度は、筋肉 1 g あたり 1.0 μg 以上であった(平均 0.317 μg/g)。二枚貝やエビでのレベルは、可食部の 1 g あたり 0 ～0.83 μg/g(平均 0.113 μg/g)であった。遠洋の魚によるトリフェニルスズの摂取量は、東京で実施されたマーケット･バスケット試験によって 1988～1991 での魚のサンプルに関する分析を根拠として推定すると 3.15 μg/g である(平均濃度 0.048 μg/g ×日本人一人あたりの遠洋魚一日摂取量 65.6g)。トリブチルスズは、防汚ペイントとしてトリフェニルスズよりも多く使用されているが、魚や貝類での残留レベルは、魚種によって多少異なっているものの大体似通っている。

上記の試験を含め、国で行われたマーケット･バスケット試験によって、日本における、体重 50 kg 一人あたりのトリフェニルスズの一日摂取量は、1991、1992、1993、1994、1995、1996、19997 年で、それぞれ、TPTCl として 4.3、10.4、2.7、0.6、1.2、1.4、0.7、2.7 μg と推定されている(NIHS, 1998)。トリフェニルスズ化合物は主に海産食品中に見出されている。上記した推定一日摂取量(滋賀県を含む 10 箇所の地方研究室での平均値)と滋賀県で推定された摂取量(Tsuda et al., 1995)との間には、約 2 倍もの開きが見られ、食事の摂取様式の違いあるいは他の要因が一日摂取量の推定に影響を及ぼしていることを示唆している。この事実および同時に複合的に起るトリブチルスズによる汚染などは経口暴露に対するリスク評価をする上で、考慮に入れておく必要がある。

長崎県の生鮮および加工海産食品からのトリフェニルスズの摂取量に関するマーケット･バスケット分析による推定結果は、1989～1991 年で、8.51 μg/日であるという(Baba et al., 1991)。TPTCl の濃度は、 魚、甲殻類、海草、魚介類の缶詰、魚練り製品および塩漬/乾燥魚類などで、それぞれ、平均 274、80、21、12、16、22 ng/g であったという。魚介類のトリフェニルスズ量は調理しても減らない。

７．実験動物およびヒトでの体内動態･代謝の比較

ラットに経口投与した TPTH は、少量は尿中から、おもに糞を経由して排出されることが複数の研究で示されている。糞中の代謝物には、ジーおよびモノフェニルスズをはじめ抽出不可能な結合型残留物(ハイドロキノン、カテコールおよびフェノールの硫酸抱合体)が含まれている。糞中に最も多く存在するのは未変化の親化合物である。

TPTA は、pH 3～8、23～24℃の条件下で速やかにかつ完全に TPTH に加水分解される(Beurkle, 1985)。

ラットに経口投与後 7 日目では、投与した TPTH の約３％は主に腎臓に分布しており、ついで、肝臓、脳および心臓に分布するという(Eckert et al., 1989; Kellner & Eckert, 1989)。104 週間長期暴露した場合も同じような結果が得られている(Dorn & Werner, 1989; Tennekes et al., 1989a)。

トリフェニルスズ代謝の種による相違について Ohhira と Matsui(1996)の研究がある。トリフェニルスズの脱アリル化は、ラットよりもハムスターの方が遅く、膵臓での蓄積はハムスターの方が高いという。膵臓と血漿グルコース中のスズの濃度によい相関が見られた。このことは、トリフェニルスズが誘発する高血糖は膵臓で吸収されたスズ化合物の量に依存することを示している。両動物種の脳でのスズ化合物の大部分はトリフェニルスズであった。

モルモットの場合、経皮吸収した TPTA は、肝臓に最も多く分布しており、次に、副腎、腎臓、脳、脊髄、膵臓の順であった(Nagamatsu et al., 1978)。糞中から 、トリフェニルスズ、

ジフェニルスズおよびモノフェニルスズが、15 : 6 : 2 の割合で検出された。トリフェニルスズの生体内半減期は、9.4 日と推定された。

８．実験哺乳類および *in vitro*(試験管内)試験系への影響

TPTA および TPTCl は水中では、速やかに加水分解され、TPTH となるため、これらのトリフェニルスズ化合物を用いる経口毒性試験の結果は、TPTH に適用することができる。下記に示す多くの重要な研究は、WHO(1992)の報告を引用している。これは、源となる著作権のある報告の評価を要約したものであり、これらの詳細については、CICAD の著者は入手出来ないため、これらの研究に関しては WHO の評価に頼った。

8.1 単回暴露

トリフェニルスズの一回経口投与による種々の動物種に見られる中毒症状には、食欲不振、嘔吐、震え、下痢などが含まれるが、さらに、嗜眠や運動失調なども起る(WHO, 1992)。その他の詳細については不明である。臨床症状は、投与後 1 日目に始まり、3 日前後までいっそう悪くなる(CICAD National Committee, 1997)。TPTH に対する経口 LD_{50} は、ラットでは約 160 mg/kg 体重、マウスでは、100～245 mg/kg 体重である。TPTA の経口 LD_{50} については、ラットで、140～298 mg/kg 体重, マウスで、81～93 mg/kg 体重であった(Ueda & Iijima, 1961; Scholz & Weigand, 1969; Hollander & Weigand, 1974; Ikeda, 1977; Leist & Weigand, 1981a,b)。

TPTH の経皮 LD_{50} はウサギで 127 mg/kg 体重、ラットで 1600 mg/kg 体重(Leist & Weigand, 1981c,d)であり、TPTA では、マウスで 350 mg/kg 体重、ラットで 2000 mg/kg 以上である(Ueda & Iijima, 1961; Diehl & Leist, 1986a)。また、TPTH および TPTA 吸入による LC_{50} は、ラットで 44～69 mg/m^3 であった(Hollander & Weigand, 1981, 1986)。

8.2 刺激および感作

TPTA はウサギの皮膚に対して刺激性はない(Diehl & Leist, 1986b)。しかし、ウサギの眼に、強い傷害が現れ、回復しなかった(Diehl & Leist, 1986c)。

皮膚に刺激を示す濃度の TPTH(純度 97.0%)は、モルモットによる Buehler 試験(Leist & Weigand, 1981e; Schollmeier & Leist, 1989)あるいは最大化試験(Diehl & Leist, 1987)で皮膚刺激性を示さなかった。TPTA はモルモットによる Buehler 試験で、皮膚刺激性を示した(Diehl & Leist, 1986d)。さらなる詳細は提供されていない。

8. 3 短期暴露

ラットを用いた皮膚暴露に関して WHO(1992)に提出された未発表の研究結果を表 2 に示す。この研究による NOAEL は 10 mg/kg 体重である。免疫反応に対する短期暴露の影響については、項目 8.7 で検討する。

8.4 長期暴露

8.4.1 亜慢性暴露

TPTH を種々の経路で数種の動物に亜慢性的に暴露させた研究が行われている(WHO, 1992)。それぞれの動物種につき、最低濃度で影響が現れた試験の要約を表 2 に示す。その他の研究および詳細については、WHO(1992) and CICAD National Committee(1997)から入手可能である。

ラット、マウスおよびイヌに混餌投与した場合には、免疫グロブリンレベルの低下、体重増加率および白血球に減少が見られ、肝臓重量の増加や死亡の増加が認められている。免疫グロブリンレベルの低下および白血球の減少は、すべての試験で最低濃度に共通して現れている。混餌試験での NOAEL は、マウスで 3.4～4.1 mg/kg 体重/日(3 ヶ月暴露)、ラットで 0.30～0.35 mg/kg 体重/日(13 週暴露)、イヌで 0.21 mg/kg 体重/日(52 週暴露)であった(表 2)。 数種類の動物種では同じような反応を示したが、マウスが最も感度が鈍かった。

ラットに TPTH を吸入暴露した場合、2.0 mg/m^3 で、雄のすべて、および雌 1 匹が死亡したが、死亡したほとんどの動物の肺に顕微鏡的な病変が見られ、組織病理学的に気道の下部および肺に強い影響が認められた。NOAEL は 0.014 mg/m^3 であった。

8.4.2 慢性暴露および発がん性

ラットおよびマウスに TPTH を暴露した場合の慢性毒性/発がん性試験(WHO, 1992)の結果

の要約を表３に示す。米国 NTP の動物試験に使われた飼料中の試験物質が不安定であったため、実際の試験濃度は計画したよりも低かったものと思われる。NTP のマウスによる試験では対照動物群の数が試験群と比べて少ないから結果の評価には限度がある。全試験に共通して、最低濃度での免疫グロブリンレベルの低下および雌により高い感受性が認められた。これは、雌のより高い致死率および体重増加率の低下によっても明らかである。

免疫グロブリンレベルに対する影響はラットおよびマウスの両方で見られる。マウスを用いた 80 週間混餌試験では、免疫グロブリンレベルの低下が TPTH5, 20、80 ppm で見られた。両性での肝細胞腺腫、および雌だけに見られた肝細胞がんなどが最高濃度群(80 ppm)で増加していた (Tennekes et al.,1989a; 表 3)。本試験の NOAEL は、雌における体重増加率の低下に基づいた 5 ppm で、これは雄で 0.85 mg/kg 体重/日、雌で 1.36 mg/kg 体重/日に相当する。

ラットに 0、 5、20、80 ppm の TPTH を与えた 2 年間の混餌試験(Tennekes et al., 1989b)では、すべてのトリフェニルスズ投与群で、免疫グロブリンレベルの低下が見られた。雌での下垂体腺腫発生率の増加、高濃度における睾丸ライディッヒ細胞腫の増加はこれらの器官の非腫瘍性の障害を伴っていた。雌では、高濃度で生存するものが少なかったため、結果の解釈には限度がある。最低濃度の 5 ppm(雄で 0.3 mg/kg、雌で 0.4 mg/kg 体重/日に相当)で雌の死亡率の上昇、血清免疫グロブリンレベルの低下が生じたため NOAEL を設定できなかった。

上記の研究では、いくつかの腫瘍が検出されてはいるが、WHO 専門家グループは、有意性は認められないとしている(WHO, 1992)。この報告書では、その理由および統計学的分析の詳細については提供されていない。最近、Clegg ら(1997)は、慢性暴露によるげっ歯類でのライディッヒ細胞の過形成および腺腫形成から類推してヒトに対する影響を評価したが、ホルモン作用によるものであり、作用機序からも、定量的にもヒトにはほとんど当てはまらないという。彼らはまた、ヒトではライディッヒ細胞腺腫は極めてまれであることを指摘している(年齢調整発生率、0.4/1,000,000)。

以前のラットによる 2 年間の試験では、5 ppm の TPTH(0.3 mg/kg 体重/日に相当)で白血球が減少することが示されている(Til et al., 1970)。この所見から、NOEL として、食物中で 2

ppm(0.1 mg/kg 体重/日に相当)が選択されている。

8.5 遺伝毒性および関連毒性

大部分の *in vitro* および *in vivo* 系の遺伝毒性試験、すなわち、サルモネラを用いる変異原性試験、酵母を用いる前進突然変異試験、有糸分裂遺伝子変換試験、マウスリンパ腫前進突然変異試験、染色体異常試験、不定期 DNA 合成試験、マウスを用いる小核試験、チャイニーズハムスターを用いる細胞遺伝学的試験およびラットを用いる優性致死試験などでは、使用した最高濃度でも陰性に終わっている。これらのデータは、WHO(1992)で総括されたものによる。

トリフェニルスズには遺伝毒性が見られないという WHO(1992)の結論を左右するような新しいデータは見受けられない。しかし、最近のデータによると、トリフェニルスズは他の化合物の遺伝毒性を高める可能性があるという。ハムスター培養細胞に対して、マイトマイシンCを細胞の G_2 期に作用させると、染色体の切断型の異常が増強されている(Sasaki et al., 1993)。同様に、マウスの末梢血中の網状赤血球 におけるマイトマイシン C(1 mg/kg 腹腔内投与)の小核誘発性が、TPTCl 投与によって助長されるが、TPTCl 自体には小核誘発性はない(Yamada & Sasaki, 1993)。これらの試験で陽性を示したのは、トリフェニルスズのリンパ球に対する細胞毒性と関係する可能性がある。それは 2 つの *in vivo* 染色体異常試験(マウス小核試験およびチャイニーズハムスターによる細胞遺伝学試験)が、陰性であるからである。これらのデータは WHO(1992)グループによる結論を支持している。

したがって、トリフェニルスズは、遺伝毒性を示さないと結論できる。

8.6 生殖および発生毒性

トリフェニルスズは、母体に毒性が現れる低濃度(約 1 mg/kg 体重以上)で、ラットに対して生殖毒性を示し、また、ラット、ウサギおよびハムスターに対して、発生毒性を示すように見受けられる。実験動物を用いた種々の試験で、最低濃度によって影響があらわれたものを表 4 (WHO, 1992; CICAD National Committee, 1997)に要約する。着床数、生存胎児数および平均胎児重量の減少や胎児吸収の増加は、最低濃度でいつも観察されている。

ラットを用いた 2 世代試験で、餌に 18.5 ppm の TPTH(約 1.5 mg/kg 体重/日)を加えた場合

には、F_1児の死亡数の増加、平均出産数、出産児の体重および離乳児の脾臓や胸腺の相対重量の減少が認められている。この濃度では、親の体重増加あるいは餌の摂取量に対する影響は見られない(Young, 1986)。本研究における NOAEL は 5 ppm(0.4 mg/kg 体重/日に相当)である。

餌に TPTA および TPTCl を加え(20 mg/kg 体重/日)、20 日間与えたラットでは、成熟精子が減少し、組織学的検査で精子形成異常が観察されている(Snow & Hays, 1983)。餌の摂取量の減少およびそれに伴う体重増加率の低下が恐らくその原因であると思われる。栄養不足が生殖腺の機能障害や萎縮を引き起こすことが知られているからである。しかし、TPTA および TPTCl を投与されたラットで見られた精子形成段階における違いは、この説明を支持してはいない。

ラットに TPTCl 0、3.1、4.7、6.3 mg/kg 体重/日を 0～3 日目に作用させた場合や 0、6.3、12.5、25.0 mg/kg 体重/日を 4～6 日目に作用させた場合には、用量依存性に着床が阻害されている。胚形成の初期に処理された場合には、着床が強く抑制された(Ema et al., 1997)。着床の不成立は、0～3 日目に 4.7 および 6.3 mg/kg 体重/日群で、4～6 日目に 12.5 および 25.0 mg/kg 体重/日群で見られた。TPTCl による子宮の機能への影響は、妊娠不成立の原因として、0～3 日目に偽妊娠ラットを用いて、0、3.1、4.7、6.3 mg/kg 体重/日投与した場合で計測されている(Ema et al., 1998)。子宮の脱落膜化の顕著な阻害および血清プロジェステロンレベルの低下が 4.7 および 6.3 mg/kg 体重/日群で見られた。この濃度では、妊娠ラットで着床の不成立が見られている。これらの所見は、TPTCl による着床の不成立が、血清中のプロジェステロンレベルの低下に相関した子宮の脱落膜化阻害を介して起ることを示唆している。

ハムスターに TPTH を強制経口投与した場合には、死亡例も見られたが(2.25 mg/kg 体重/日以上)、5.08 mg/kg 体重/日以上で出生児に水腎症、水頭症、骨化の遅延が認められている(Carlton & Howard, 1982)。骨化の遅延はウサギでも見られ、ウサギは最も感受性が高い動物種であるが、強制経口投与で TPTA1.0 mg/kg 体重/日を、妊娠 6～18 日目に投与すると、母体に対する影響も検出された(Baeder, 1987)。水頭症や臍ヘルニアをもつ胎児の出現率は、ラットで、TPTH(0～8 mg/kg 体重/日、妊娠 6～15 日目)投与した場合には有意に上昇せず、TPTH でラットに誘発される不可逆的構造上の変化はないと結論された(Rodwell, 1985)。

母体に対する毒性の最低の NOAEL は、ウサギで、 0.1 mg/kg 体重/日であり、この値以上

の濃度では体重増加率の低下および餌の摂取量の減少が観察される。ウサギに対する胎児毒性の最低 NOAEL は 0.3 mg/kg 体重/日であり、それ以上では、流産あるいは胎児の平均重量の低下が観察されている(Rodwell, 1987)。

8.7 免疫学的および神経学的な影響

免疫系に対する影響については、短期および長期毒性試験で観察されている(WHO, 1992; CICAD National Committee, 1997)。有機スズのリンパ器官およびリンパ系機能に対する影響に関するレビューがある(Penninks et al., 1990)。他の有機スズ化合物と同様、トリフェニルスズは免疫抑制的性質(リンパ球減少および脾臓や胸腺重量の低下)を示す。その結果として、ラット、マウスおよびモルモットなどで液性および細胞性の免疫反応に変化を示す。しかし、この影響は、通常、トリブチルスズで見られる影響と比べてそれほど強くはない。

離乳期の雄 SPF Wistar ラットに TPTCl を 0、15、50、150 ppm 混餌で 2 週間与えた場合、15 ppm(1.5 mg/kg 体重/日)以上で脾臓の重量が用量依存的に減少した(Snoeij et al., 1985)。150 ppm では、体重および脳の重量が減少し、肝臓が肥大した。　塩化トリブチルスズあるいは塩化トリプロピルスズの並行試験の結果と、TPTCl の作用は同様であったが、両者ほど強くはなかった。

マウスに TPTH を 0、1、5、25、50、125 ppm 混餌で 28 日間投与した試験がある。雄 12 匹および雌 12 匹を 29 日目に屠殺し、残りのマウスは普通食に移した後 57 日目に屠殺した。125 ppm 群では、29 日目には雌雄共に体重増加率に有意な抑制が見られたが、その後 28 日目には回復していた。50 および 125 ppm 群では、餌の摂取量が有意に減少した。25(雌のみ)、50 および 125 ppm で、肝臓の相対重量が増加し、雄の 50 および 125 ppm で、雌の 25 ppm(5 mg/kg 体重/日に相当)以上で脾臓の相対重量は明らかに減少し、また、雄の 125 ppm 群で胸腺の相対重量は減少している。組織病理学的な検査では、125 ppm でマウスの胸腺と脾臓内のリンパ系細胞の衰退が見られた。総白血球数、好中球、リンパ球の減少が雌雄共に 50 および 125 ppm で見られた。最高濃度では、脾臓および脾臓のＢ細胞の総数に減少が認められ、雄では、胸腺および脾臓の T 細胞の総数が減少している。IgG レベルは、雌の 25 ppm 以上で低下したが、その低下には明らかな用量依存は見られない。すべての影響は回復可能であった。NOAEL は 5 ppm であり、雄で 1 mg/kg 体重/日、雌で 1.15 mg/kg 体重/日に相当する(MacCormick &

Thomas, 1990)。

マウスにトリフェニルスズを 0、1、3、10 mg/kg 体重/日、14 日間腹腔内に投与すると、3 mg/kg 体重/日以上で、T 細胞依存の液性(IgM および IgE 生産)および細胞性(細胞傷害性 T 細胞あるいは遅延型過敏症の誘発)免疫反応が抑制された(Nishida et al.,1990)。

雌のモルモットの長期毒性試験では、TPTA を 15 ppm(約 1.5 mg/kg 体重/日に相当)混餌投与した場合、47 および 77 日目に、胸腺重量および脾臓やリンパ節の形質細胞数の減少が認められた。104 日間の反復投与では、破傷風トキソイドに対する免疫反応の抑制が見られた(Verschuuren et al., 1970)。免疫組織学的検査によれば、これらの投与群では、対照に比較し、抗体の減衰および膝窩部における抗トキソイド生産細胞数の減少が見られた。

トリフェニルスズは、他のトリアルキルスズ化合物(トリエチルスズ, トリメチルスズ, トリブチルスズ, トリプロピルスズ)と比べて、比較的高濃度における神経毒性学的影響は相対的に弱い(Bouldin et al., 1981, Wada et al., 1982)。新生児ラットに TPTA30 mg//kg 体重/日を生後 3～30 日経口投与したが、トリメチルスズによる神経細胞壊死に感受性がある組織の海馬あるいは西洋梨状の皮質小葉に、光学顕微鏡的にも電子顕微鏡的にも変化は認められなかった(Bouldin et al., 1981)。さらに、トリフェニルスズは、トリエチルスズで通常誘導されるようなミエリン鞘膜中に浮腫を生じさせない(Bouldin et al., 1981)。

迷路学習試験では、Tinestan(TPTA60%を含む製品)を 0.6(TPTA 0.36 mg/kg 体重/日に相当)あるいは 6 mg/kg 体重/日を、週に 6 日間、6 週間にわたって経口投与した場合、多くの失敗や反応速度に遅延が認められている(Lehotzky et al., 1982)。条件付の回避反応試験では、投与群と対照群との間に違いはなかった。しかし、高濃度群(6 mg/kg 体重/日)では、刺激を中止した後での行動の回復が遅れた。水泳試験では、アンフェタミンを投与すると休憩時間が短縮するが、ラットに Tinestan 23 mg/kg 体重/日を 20 日間与えた場合には、アンフェタミン誘発性の運動亢進は 20 日目に拮抗した。一部のラットでは、トリフェニルスズの投与によって脳組織中のスズ濃度レベルが上昇していた。

8. 8 作用機序

免疫毒性をもつ有機スズ(TPTCl、トリブチルスズ、ジブチルスズ)5 μmol/L をラットの胸腺細胞に処理すると、F -アクチン量が速やかに減少し、その結果、胸腺細胞の F - アクチンの脱重合が起きる。ただし、免疫毒性を有しない有機スズ(トリメチルスズ、トリエチルスズ)ではそのような効果はない(Chow & Orrenius, 1994)。免疫毒性をもつ有機スズ化合物の作用には、胸腺細胞のカルシウム平衡の乱れに加えて、細胞骨格の変性も含まれる可能性がある。

トリフェニルスズは 0.5～10 μmol/L で、ラットの褐色細胞腫細胞に対しカルシウム過剰を誘発し、それは、アポトーシスによる細胞死に特異的なヌクレオソーム DNA の断片化を起こす(Viviani et al., 1995)。トリエチルスズおよびトリメチルスズは、細胞の生存に影響せず、カルシウムの流入作用を促進しないか、あるいは影響をほとんど及ぼさない。

トリフェニルスズは、カルシウムの放出チャネルを阻害するルテニウムレッドに感受性の高い場合は EC_{50} 75 μmol/L、低い場合は 270 μmol/L でカルシウム放出を誘発する。Ca^{2+} -ATPase 活性および筋小胞体によるカルシウムの取り込みもトリフェニルスズによって阻害される。この研究は、骨格筋中のカルシウム貯蔵は、トリフェニルスズによって、カルシウムの取り込みの阻害および Ca^{2+}-ATPase およびカルシウム放出チャネルの働きを通して、減らされる可能性を示唆している。有機スズ中毒によって起る筋力低下は、この末梢における筋障害の所見によってある程度説明が可能と思われる(Kang et al., 1997)。

ハムスターでは、TPTCl の単回経口投与(60 mg/kg 体重)によって、2～3 日目にインシュリン分泌が減少し、糖尿病が発症するが、膵臓ランゲルハンス島には形態学的変化は見られない。TPTCl の投与は、27.8 mM のグルコース、5.5 mM グルコース存在下の 100 μM アセチルコリン、5.5 mM グルコース存在下の 100 nM の胃抑制ポリペプチドによって誘発された細胞質内のカルシウム濃度の上昇を強く抑制する。TPTCl の投与はまた、27.8 mM のグルコース、5.5 mM グルコース存在下の 100 μM アセチルコリン、5.5 mM グルコース存在下の 100 nM の胃抑制ポリペプチドで誘発された島細胞のインスリン分泌を著しく障害する。トリフェニルスズによってハムスターに誘発された糖尿病の病理所見には、電位依存性カルシウムチャネルによってカルシウムの流入が減少したことによって、細胞性のカルシウム反応に欠落が生じている所見が含まれている(Miura et al.,1997)。

9. ヒトへの影響

TPTA 製剤の散布中に経験される毒性影響に関する問題点の多くは、頭痛、吐き気および羞明などを含む中枢神経系に対する影響であり、それは暴露後 1 日目にひどくなる。

9.1 症例

TPTA による 2 例の中毒例が報告されている(Manzo et al., 1981)。患者は入院 5 日前に TPTA60%を含む殺菌剤(Brestan®)を吸入しており、眩暈、吐き気、羞明などを訴えている。彼は病院を訪れる前日、眩暈を伴う突然の倦怠感、一時的な意識障害を経験している。直ちに回復はしたが、しばらくの間、意識障害、吐き気、嘔吐を示している。入院時には、外見および診察では、身体平衡が多少崩れている他は、異常は見受けられていない。種々の抗嘔吐剤の投与にも係わらず、吐き気や羞明は 4 日目まで続いた。入院後 10 日目で、完全に回復した。もう一人の患者の場合は、入院 3 時間前に、液体状の Brestan®を水田で散布中吸入した。彼は全身の倦怠感、脱力感や口の乾きを訴えていた。入院時、自覚症状は完全に消えていた。神経的な異常所見も無かった。入院翌日、強い頭痛、脱力感、羞明が起きた。これらの症状は入院後 4 日目に解消した。入院中に 24 時間に採取した血中および尿中のスズの濃度は、それぞれ、48±29 ng/ml(正常値は 2 ng/ml あるいはそれ以下)および 113±20.6 ng/ml(正常値は 10～65 ng/ml)であった。

9.2 疫学的研究

イタリアにおいては、36 種類のトリフェニルスズを含む生産品の過敏性反応 652 例について調査されている(Lisi et al., 1987)。それらのうち、180 例は農業従事者であり、43 例は元農業従事者であった。652 例中の 274 例では、おもに手に現れた接触皮膚炎で、他の 378 例は非アレルギー性の皮膚障害で入院した。背中の上部にパッチ試験を行い、刺激およびアレルギー性の反応を評価した。TPTH1%のパッチで、刺激性およびアレルギー性反応は、それぞれ、350 例中の 45 例および 1 例に見られた。TPTH 0.5%の場合は、刺激性は 109 例中 5 例に見られたが、アレルギー性反応は、109 例中 1 つも見られなかった。この報告は、イタリアで使用されている殺菌剤のうち、TPTH は中等度の刺激性をもつことを示している。

10. 実験室および野外の他の生物への影響

10.1 水生環境

トリフェニルスズ化合物の環境生物に対する毒性については 広範な研究がなされている(HSE, 1992; CICAD National Committee, 1997)。代表的な生物種に対する最も大きな影響に関するデータを表５および表６に示す。入手し得たデータによれば、トリフェニルスズは種々の水生生物に対して強い毒性を示している。しかし、トリフェニルスズの毒性影響を誘発する濃度は生物種によって異なっている。

TPTCl による酵母や菌類に対する生育抑制は、5μg/L 以上から起きている(Hallas & Cooney, 1981)。

淡水性の藻類の繁殖は 2～5 μg/L で 50%以上抑制されている(Wong et al., 1982)。天然の藻類は純粋培養されたものよりも感受性は高い。海洋あるいは河口の藻類の発芽や炭素固定反応の阻害に対する EC_{50} は、0.92～2 μg/L であった(Walsh et al., 1985)。

ミジンコ(*copepod*)を用いた 96 時間暴露に対する LC_{50} は、8 μg/L であった(Linden et al., 1979)。ミジンコの他の種類(*Daphnia magna*)では、48 時間暴露の LC_{50} は 10～200 μg/L であった(FAO 1991a)。同じ動物種で 21 日暴露における生殖に対する NOEC は 0.1 μg/L であった(FAO, 1991a)。

トリフェニルスズの環境中の生物に対して最も感受性を示す影響として岩に生息する貝類(日本の節足類、*Thais clavigera* および *T. bronni*)のインポセックス(雌の節足類における雄生殖器の発生)がある。この作用は、トリブチルスズ化合物で見られる場合と同レベルの濃度(1 ng/L)で起こると思われる(Horiguchi et al., 1994)。岩貝にトリフェニルスズを注入すると、およそトリブチルスズで見られるのと同程度のインポセックス誘発作用が見られる(Horiguchi et al., 1997)。しかし、トリブチルスズの *Nucella*(巻貝の１種)に対するインポセックス誘発と比べてその作用は弱い。インポセックスはおそらくホルモンのかく乱によって起こるので、トリフェニルスズは１種の内分泌かく乱化学物質と考えられる。

テストステロン(500 ng/L)はヨーロッパチジミボラ(*Nucella lapillus*)に対して、トリブチルスズよりももっと早く、より強くインポセックスを誘発する。トリブチルスズと抗アンドロジ

ェンである酢酸シプロテロンを同時作用させると、*N.lapillus* のインポセックスの発生を完全に抑制し、*Hinia reticulatus* のインポセックスの発生を減少させる。このことから、トリブチルスズによるインポセックスの発生作用は、アンドロジェン濃度の上昇を介しており、有機スズ自体による直接的な作用によるものではないことを証明している。さらに、トリブチルスズで誘発されるインポセックスの発生は、両巻貝共に、水性の培地にエストロジェンを加えると抑制される。これらの観察は、トリブチルスズがチトクローム p-450 依存のアロマターゼ系を阻害する可能性を示唆している。アロマターゼはアンドロジェン類をエストロジェン類に芳香族化する媒介体である。P-450 依存性のアロマターゼ系をステロイドのアロマターゼの抑制剤としての SH489(1-methyl-1,4-androstadiene-3, 17-dione)、また、非ステロイドのアロマターゼ阻害剤としてのフラボンを用いることによって人工的に阻害すると、両巻貝にインポセックスが誘発される。トリフェニルスズも同じ作用機序を有すると思われる(Bettin et al., 1996)。

日本で 1990～1992 年および 1993～1995 年に行われた地域調査によれば、イボニシ(*T. clavigera*)にインポセックスが 100%認められている。1992～1995 年の調査では、通常のバイガイ(*Buccinum undatum*)におけるインポセックス発生率は常に 90%を超えるという(Mensink et al., 1996)。生体内のフェニルスズ化合物の濃度(最大 625 ng/g スズ乾燥重量)はブチルスズ化合物よりもかなり高い。

トリフェニルスズのインポセックスに対する NOEC は設定されていないが、上記の観察により、NOEC はほぼ 1 ng/L あるいは少し下であろうと推定される。

トリフェニルスズによる感受性を示す他の例は、クモヒトデ(*Ophioderma brevispina*)における腕の再生に対する抑制であり、0.01 μg/L で起る。これはトリフェニルスズの神経毒性作用によるものと考えられている(Walsh et al., 1986)。

トリフェニルスズの魚における 96 時間の LC_{50} は、7.1 μg/L (コイの一種、ファットヘッドミノウ)およびそれ以上である(Jarvinen et al., 1988)。コイの幼生を用いる亜慢性毒性試験では、トリフェニルスズの毒性は高く、30 日 LC_{50} は 1.5 μg/L を示し、30 日の NOEC は 0.15 μg/L(LOEC は 0.23 μg/L)である。低濃度暴露によるフルライフサイクルにおける蓄積作用についての研究が必要であると思われる。

ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)を用いて、卵黄嚢の幼生から 110 日間引き続いて、0.12～15 nmol/L の TPTCl、あるいは 160～4000 nmol/L の塩化ジフェニルスズを暴露した試験がある。塩化ジフェニルスズは TPTCl と比較して、約 3 桁ほど毒性は低い。塩化ジフェニルスズは、NOEC が 160 nmol/L(60 μg/L に相当)であるのに対し、TPTCl の NOEC は 0.12 nmol/L(50 ng/L に相当)であった。組織病理学的検査では、ジ - およびトリフェニルスズに暴露された魚で共に肝臓にグリコーゲンの枯渇が認められた。暴露の終期に、魚に対する二次病原菌アエロモナス-ヒドロフィラ(*Aeromonas hydrophila)*を腹腔内投与し、感染抵抗性を調べた。ジ - およびトリフェニルスズ化合物共に、最低濃度でも、細菌に対する抵抗力は減少していた(de Vries et al., 1991)。

トリブチルスズの暴露によって、魚類に対して胸腺の衰退、リンパ球数の減少および生殖腺の発達に抑制が見られるという報告があるので、トリフェニルスズも魚の免疫系および生殖系に同じような影響を及ぼす可能性がある(Simizu & Kimura, 1992)。

10.2　陸生環境

トリフェニルスズを勧告濃度で栽培穀物に適用した場合は、野生動物、鳥類、非標的昆虫などに対して害を及ぼしていない(HSE, 1992)。ミツバチ(*Apis mellifera*)に対する EC_{50} は通常の農薬よりも何倍も高い値を示している(Eisler, 1989)。

トリフェニルスズ化合物の日本のウズラ(*Coturinix japonica*)やコリンウズラ*(Colinus virginianus,* bobwhite quail)に対する LD_{50} は 46.5～114 mg/kg 体重であり、マガモ(*Anas platyrhynchos*)では 285～378 mg/kg 体重である(Booth et al., 1980; Ebert & Weigand, 1982; Ebert & Leist, 1987, 1988)。

TPTCl 2 mg/kg 体重をニワトリ(*Gallus domesticus*)に孵化 19 日目から 10 日間強制経口投与した場合、胸腺およびファブリキウス嚢に萎縮が認められている(Guta-Socaciu et al., 1986)。

雌のペキンダック(*Anas platyrhynchos v. domestica*)(30 週令)に TPTH を 25 mg/kg 体重/日、4 週間経口投与すると、体重が減少し、産卵数が次第に減少するかあるいは全く卵を産ま

なくなり、また、軽度の貧血、脾臓、肝臓および腎臓の肥大ならびに生殖器官の萎縮が認められる(Masoud et al., 1985)。脾臓、肝臓、腎臓の病変は、暴露後４週間以内に回復するが、卵管や卵巣は完全には元へ回復しない。

11.　影響の評価

多くの地域では、トリフェニルスズ化合物に比べて、トリブチルスズ化合物の方がより多くまた広範囲に使用されている。ヒトや環境中の生物に対して、トリブチルスズもトリフェニルスズ化合物も同じような影響を及ぼすため、トリフェニルスズの暴露に関するリスクはトリブチルスズへの暴露のリスクと同時に考えて行く必要がある(IPCS, 1990; Sekizawa, 1998)。トリフェニルスズおよびその代謝物によって起るリスクの程度やこれらの化合物によって生ずる免疫学的および生殖毒性影響を起こす機序についてはまだ不確かなところがある。これらの局面については、トリフェニルスズのリスク評価を改良するために、更なる研究が必要である。

11.1　健康への影響の評価

11.1.1　ハザードの特定および用量反応評価

ヒトに対する定量的なデータは入手出来ない。TPTA 製剤の吸入による２例の中毒症状の報告では、神経毒性と思われる症状が 2、3 日続いた。パッチテストで、中等度の刺激性反応が検出されている。

ラットにトリフェニルスズ化合物を経口投与しても、吸収は極めて悪く、おもに糞便中に排出され、一部は尿中に排出される。それらは代謝されて、ジフェニルスズ、モノフェニルスズおよび抽出不可能な結合型残留物となる。吸収されたトリフェニルスズ化合物は、かなり多く腎臓や肝臓に蓄積されるが、少量は他の臓器に蓄積される。トリフェニルスズ化合物を塗布すると、時間・用量依存的に皮膚に浸透する。

トリフェニルスズは、数種類の動物種に対して免疫系をはじめとするさまざまな影響を示す。母体に影響を与える用量に近い量では、生殖あるいは発生に影響を及ぼすが、大部分の最小毒性量(LOAEL)は数 mg/kg 程度あるいはそれ以下である。また、内分泌系器官での過形成、腺腫、胸腺細胞のアポトーシス、筋小胞体におけるカルシウムの放出、眼の刺激などの症状も起

こす。これらの発生機序については、現在研究中であるが、おそらく上記の毒性を説明できる共通した仕組みがあるにちがいない。

実験動物で観察された健康影響および指針値設定のための毒性評価基準について表 7 に示す。トリフェニルスズ化合物の急性毒性は中等度のものであり、短期および亜慢性試験における経口、経皮および吸入に対する NOAEL は、それぞれ、イヌで 0.21 mg/kg 体重/日(52 週暴露)、ラットで 10 mg/kg 体重/日(29 日暴露)、ラットで 0.014 mg/m^3 (4 週暴露)であった。トリフェニルスズには発がん性あるいは遺伝毒性はない。

生殖および発生影響には、着床数や生存胎児の減少(ウサギを用いた強制経口投与の場合、1.0 mg TPTA/kg 体重/日)、出生児数および重量、離乳児の相対的胸腺あるいは脾臓の重量の低下(ラットの 2 世代試験、混餌投与、1.5 mg TPTH/kg 体重/日 ; NOAEL：0.4 mg/kg 体重/日)、および流産や胎児重量の低下(ウサギを用いた強制経口投与の場合、0.9 mg TPTH/kg 体重/日)などが含まれている。

トリフェニルスズ化合物は免疫グロブリン濃度の低下(ラットの混餌による 2 年間暴露、0.3 mg TPTH/kg 体重/日のような最低濃度でも)、リンパ球の減少(ラットを用いた 13 週の混餌試験では 1.75 mg TPTH/kg 体重/日および 13 週の吸入試験では 0.338 mg TPTH/m^3)、胸腺あるいは脾臓の萎縮(離乳後のラットを用いた 2 週の混餌試験では 1.5 TPTCl/kg 体重/日ならびにマウスを用いた 28 日の混餌試験では 5 mg TPTH/kg 体重/日)などの免疫系に対する影響を示す。これらの影響は、一般に、雄よりも雌の方が感受性が高い。

ウサギの経口強制投与試験において、0.3 mg/kg 体重/日で食事摂取量および体重増加率の低下といった母体への影響がみられたため、0.1 mg/kg 体重/日を NOAEL の最低値とした。以前に行われた 2 年間のラットによる試験で、より高い濃度でわずかながら白血球数の減少がみられたことからも同値を NOAEL 値としている。

11. 1. 2 トリフェニルスズの指針値設定基準

トリフェニルスズへの職業性暴露に関するデータは入手されていない。その刺激性、中毒症状としての神経毒性および免疫ならびに生殖系への影響を考えれば、できるだけトリフェニル

スズの経皮および吸入暴露を避けるべきである。

空中あるいは飲料水中のトリフェニルスズの濃度に関するデータはないが、その物理的・化学的な性質および環境中の水域で検出されたトリフェニルスズの濃度レベルを考慮すると、これらの媒体中にトリフェニルスズが汚染物として存在するとは考えにくい。

一般の人々へのおもな暴露経路はトリフェニルスズで汚染された食物の摂取である。監視試験の残留量、あるいは食物中の最大残留量などから暴露量を推定すると、摂取量を過剰推定してしまう。それは、穀物のすべてがトリフェニルスズで処理されているわけではなく、また、残留量が常に最大残留限界量であるはずがないからである。WHO(1976)によって定義された農薬の使用に関する適正農業規範(Good Agricultural Practice)が遵守されている限り、処理を受けた穀物および酪農生産物からのトリフェニルスズの暴露量は、極めて少量あるいはほとんど無きに等しい量であると考えられる。したがって、一般人に対する暴露の主なルートは、防汚ペイントに使用されたトリフェニルスズに汚染された魚および貝類の摂取による可能性が高い。遠洋の魚類に見られたトリフェニルスズのレベルから、海洋船舶からの汚染は否定出来ず、トリフェニルスズがおそらく食物連鎖によって生物体内に蓄積される可能性がある。

JMPR によって経口摂取に対する ADI を確定するために、数種類の評価項目につき考慮が払われている(FAO, 1991b; WHO, 1992)。第一に、0.1 mg/kg 体重/日の NOEL(ラットの２年の試験の高用量群で、白血球の減少が見られたことによる)に、不確実係数として 200 を乗じ、ADI を 0～0.5 μg/kg 体重とした。第二に、ラットの２年の試験で、死亡例が増え、血清中の免疫グロブリンが低下したことから得られた LOAEL 0.3 mg/kg 体重/日に不確実係数 500 を乗じ、同様の ADI を得ている。考慮に入れた他の NOAEL は、ラットを用いた２世代生殖試験(F_1および F_2の離乳期の雌雄で、脾臓および胸腺重量が用量依存的に減少)から得た 0.4 mg/kg 体重/日、ラットの 13 週の試験(高用量で、白血球の減少、IgG の低下、精巣の相対的重量の増加)の 0.3 mg/kg 体重/日、イヌの実験(高濃度で肝臓の相対重量の増加、血清中のアルブミン/グロブリン比の減少)の 0.21 mg/kg 体重/日、ウサギの催奇形性試験(高用量で母体毒性が出現)の 0.1 mg/kg 体重/日である。WHO モノグラフには、上記２種類の不確実係数の由来についての追加情報はない。

11.1.3　リスクの総合判定例

魚介類の消費量にばらつきがあり、また残留濃度にも地域による違いがあるので、影響および暴露に関しては単に例証的に推測するほかはない。強調すべき点は、起こり得るリスクの評価に当たり、地域独自の残留量、および魚介類の消費量を調査し、地域独自の許容し得る安全量範囲を確立することである。リスク評価に関するいくつかの例を下記する。

日本におけるマーケットバスケット分析によって推測されたトリフェニルスズの摂取量は、1997 年で、一人当たり 2.7 μg/日であった。この値は、1992～1997 年に、0.6～2.7 μg/日で変動している。推定一日摂取量の平均は 10 地域の研究室と 1 箇所の役所との間には約 2 倍の開きがあった。平均以上に魚介類を摂取している地域もある。暴露評価に当たり、このような不確実性およびばらつきを考慮に入れる必要がある。

トリフェニルスズの摂取量を JMPR の ADI の最高値(0.5 μg/kg 体重/日)と比較した。この値は、体重 50 kg の日本人で 25 μg/日に相当する。異なる時期のマーケットバスケット分析における摂取量を計算すると、ADI の 2.4%あるいは 10.8%である。

これらのデータは、なんらかの対策を講じなければ、日本の消費者にとって魚介類のトリフェニルスズによる汚染が健康リスクを示す可能性のあることを示唆している。1991 年に報告された東京におけるマーケットバスケット検査でも同様の摂取量推定値が得られており、上記の判断を支持するものである。

上記のリスク評価はトリフェニルスズ化合物単独のデータに基づいて行われたものである。経口暴露によるリスク評価では、トリブチルスズとの複合した汚染を考慮に入れる必要がある。トリフェニルスズ化合物への暴露によるリスクは、同じような影響を示す他の有機スズ化合物によるリスクと合わせると、その性質がよりよく理解出来ると思われる(IPCS, 1990; CICAD National Committee, 1997)。

11.2　環境影響に対する評価

トリフェニルスズは船底や魚網の汚染を防ぐための塗料に用いられ、また、ある種の穀類の殺菌剤として、環境中に入り込んでいる。

トリフェニルスズが土壌に多く吸着するという事実から、処理された土壌にいる生物が広く影響を受けない可能性を示唆している。土壌の呼吸があまり影響されないという事実は、好気性の生物に何らの毒性影響を持たないことを示唆している。

トリフェニルスズは環境中の種々の生物種に極めて低濃度で強い毒性を示している。最も感受性の高い影響としてインポセックス(日本の節足類)があげられるが､おそらく 1 ng/L で起り、クモヒトデの腕の再生を 0.01 μg/L で抑制している。ミジンコ(*Daphnia magna*)の繁殖(21 日間暴露)に対する NOEC、およびコイに対する NOEC(30 日間暴露)は、それぞれ、0.1 μg/L および 0.15 μg/L である。海洋および淡水藻類両者の炭素固定、繁殖および初期発生に対する EC_{50} は 1～2 μg/L である。コイに対する LC_{50} (30 日間暴露)も同じようなレベルである。急性毒性作用(藻類での初期発生に対する LC_{50}、ミジンコでの 48 時間 LC_{50}、魚類での 96 時間 LC_{50})は、1～10 μg/L で見られた。

感受性の高い無脊椎動物に対する重要濃度は、0.01～0.1 μg/L 以下である。感受性が高い藻類および魚類では恐らく 1 μg/L 以下のレベルの感受性を示す。

日本における環境分析では、1992～1995 年で、トリフェニルスズのレベルは湾内および沿岸地域では、水および堆積物中で、それぞれ、2.5～3.0 ng/L および 1.5～2.3 ng/L であった。生物の環境中での暴露は、トリフェニルスズ化合物がどこで、いつ使用され、放出されたかによって大きく左右され、変化するものである。

軟体動物におけるトリフェニルスズ誘発のインポセックスに対する NOEC は設定されていない。実験的には、注入により *Thais* 属に対してトリフェニルスズはトリブチルスズと同じ強さを示している。*Nucella* 属では、トリフェニルスズはトリブチルスズよりも作用が弱い。しかしながら、生体内蓄積性はトリフェニルスズの方がトリブチルスズよりも高い。このことから、トリフェニルスズに対する NOEC は数 ng/L あるいはそれ以下であろうと推定される。この範囲の環境濃度にあって観察された野生イボニシのインポセックス率はこの推定を支持するものである。環境中ではトリフェニルスズとトリブチルスズの残留が共に生じるため、*Thais* 属で観察されたインポセックスへの両化合物の関与の割合を推定することはできない。このこ

とから、防汚ペイントにトリフェニルスズあるいはトリブチルスズのいずれを使用しても、海洋の無脊椎動物の集団を衰退させる結果につながることになろう。

12. 国際機関によるこれまでの評価

トリフェニルスズは 1963、1965、1970、1991 年に JMPR によって評価されている。

国際的な有害性の分類およびラベリングは、本文書に転載した国際化学物質安全性カード(International Chemical Safety Card, ICSC 1283)の中に示されている。

13. ヒトの健康の保護および緊急処置

ヒトの健康へのハザードについては、予防・保護処置および推奨救急法などを含めて、本文書に転載した国際化学物質安全性カード(International Chemical Safety Card, ICSC 1283)の中に示されている。

13.1 ヒトの健康へのハザード

トリフェニルスズ化合物は免疫系に影響を及ぼし、機能を損なう可能性がある。実験動物では、生殖に対する影響および発生毒性も見られている。

13.2 医師への助言

中毒時には対症療法をおこなう。トリフェニルスズ化合物に暴露した妊娠中の女性に対しては特別な注意が必要である。

13.3 健康監視に対する勧告

健康監視プログラムの中に免疫系に関する定期的な医療検診を取り入れるべきである。

13.4 漏洩および廃棄

トリフェニルスズは皮膚を通して吸収される。漏洩した場合、救急担当者は眼用保護具と呼吸用保護具の併用など適切な装備を身に着けなければならない。トリフェニルスズ化合物を排

水溝あるいは河川に入れてはならない。

トリフェニルスズ化合物を廃棄する場合は密封容器に入れる。

14. 現行の規制、ガイドラインおよび基準

各国の規制、ガイドラインおよび標準基準に関する情報は、ジュネーブの UNEP Chemicals (IRPTC)から入手可能である。

ある国において定められた化学物質の規制決定は、その国の法規の枠組みにおいてのみ十分に理解され得るものであることを認識しておく必要がある。すべての国の規制およびガイドラインは改定されるものであり、適用前に、適切な規制当局において常に検証される必要がある。

Table 1: Identity and physical/chemical properties of some triphenyltin compounds.[a]

	Triphenyltin hydroxide	Triphenyltin acetate	Triphenyltin chloride
Synonyms	Fentin hydroxide; TPTH	Fentin acetate; TPTA	Fentin chloride; TPTCl
Chemical Abstracts Service (CAS) Registry No.	76-87-9	900-95-8	639-58-7
Molecular formula	$C_{18}H_{16}OSn$	$C_{20}H_{18}O_2Sn$	$C_{18}H_{15}ClSn$
Molecular weight	367.0	409.1	385.5
Melting point	122–123.5 °C	122–124 °C	106 °C
Solubility in water (20 °C)	1 mg/litre at pH 7 greater at lower pH	9 mg/litre at pH 5	40 mg/litre (pH not given)
Solubility in other solvents (20 °C)	10 g/litre (ethanol) 171 g/litre (dichloromethane) 28 g/litre (diethyl ether) 50 g/litre (acetone)	22 g/litre (ethanol) 82 g/litre (ethyl acetate) 5 g/litre (hexane) 460 g/litre (dichloromethane) 89 g/litre (toluene)	moderately soluble in organic solvents
Vapour pressure	0.047 mPa (50 °C)	1.9 mPa (60 °C)	0.021 mPa
Log K_{ow}	3.43	3.43	–

[a] From Tomlin (1997); NLM (1998).

Table 2: Short-term and subchronic studies on TPTH.

Study type, duration	Dose (purity: %)	Species (strain, number/dose)	Observed effects (mostly at lowest effect level) and NOAEL values	Reference
Diet 3 months	0, 4, 20, 100 ppm (97.2%)	Mouse (NMRI, 10/group)	At 100 ppm, haematological and biochemical parameters were affected, including a reduction in erythrocyte count and haemoglobin level, an increase in platelet count, and a decrease in IgG, IgA, and IgM (females only). Liver weight was increased in both sexes, and relative weights of ovaries, adrenals, kidneys, heart, and brain were decreased in females at this dose. NOAEL: 20 ppm (3.4 mg/kg body weight per day for males, 4.1 mg/kg body weight per day for females).	Suter & Horst, 1986a
Diet 13 weeks, 4-week recovery	0, 4, 20, 100 ppm (97.2%)	Rat (Wistar, 15/group)	Relative testis weight was significantly higher in high-dose males, whereas no effects on spleen and thymus weights were observed. In females, white blood cells decreased at 20 ppm (corresponding to 1.75 mg/kg body weight per day) and 100 ppm. After the recovery period, IgG decreased significantly in females at all dose levels. NOAEL: 4 ppm (0.30 mg/kg body weight per day for males, 0.35 mg/kg body weight per day for females).	Suter & Horst, 1986b
Diet 52 weeks	0, 2, 6, 18 ppm (97.2%)	Dog (beagle, 10/group)	At 18 ppm, relative liver weight was increased in females and serum albumin/globulin ratio was decreased in males. NOAEL: 6 ppm (0.21 mg/kg body weight per day).	Sachose et al., 1987
Dermal 21 applications in 29 days, 14-day recovery	0, 5, 10, 20 mg/kg body weight each time (97.1%)	Rat (unknown, 6–12/group)	Dose-related increase in erythema and scale formation was seen. At 20 mg/kg body weight, four rats died. Lymphocytes decreased in both sexes and monocytes increased in females at 20 mg/kg body weight. NOAEL for systemic toxicity: 10 mg/kg body weight.	Leist, 1988
Inhalation 6 h/day, 5 days/week, 13 weeks, 4-week recovery	0.014, 0.338, 1.997 mg/m³, nose-only exposure[a] (96.2%)	Rat (Wistar, 10/group)	All males and one female died at the highest dose. At 0.338 mg/m³, a decrease in white blood cells and biochemical and haematological changes were seen in females. IgM increase was seen in males at 0.338 mg/m³. Histopathology revealed degenerative and inflammatory lesions in the anterior part of the nasal cavity, in the trachea, and in the lungs in the highest dose group of both sexes. NOAEL: 0.014 mg/m³.	Duchosal et al., 1989

[a] Mass median aerodynamic diameter: 3 • m.

Table 3: Chronic exposure and carcinogenicity studies on TPTH.

Duration	Chemical dose (purity; %)	Species (strain, number/dose)	Effects, NOAEL	Reference
78 weeks with 26-week observation period	0, 37.5, 75 ppm (not stated) After 1 week, only 57.9% of the initial dose recovered	Mouse ($B6C3F_1$, 50/group)	No treatment-related effects were seen in clinical signs or body weight, although survival decreased in females with increased dose. No tumour incidence was found histopathologically. The size of the control group (20 mice of each sex) limits interpretation of the results.	NTP, 1978
80 weeks	0, 5, 20, 80 ppm (97.2% prepared daily)	Mouse (KFM-Han, NMRI, 50/group)	Body weight gain decreased at 80 ppm for males and at 20 and 80 ppm for females. Decreases in immunoglobulin concentrations were observed at various levels. An increased relative number of lymphoid cells was detected in femoral bone marrow myelogram for all treated groups. Incidence of hepatocellular adenomas was 12.2, 20, 26, and 32% at 0, 5, 20, and 80 ppm, respectively, for males and 0, 0, 0, and 18% at 0, 5, 20, and 80 ppm, respectively, for females. At 80 ppm, increased incidence of hepatocellular carcinoma was seen in females (6% compared with 0% at other doses). Based on reduced body weight gain, NOAEL was 5 ppm (corresponding to 0.85 mg/kg body weight per day for males and 1.36 mg/kg body weight per day for females).	Tennekes et al., 1989a
2 years	0, 0.5, 1, 2, 5, 10 ppm (not stated)	Rat (not stated, 25/group)	A slight decrease in white blood cells was seen at the highest dose in the first year. This effect was less often seen at 5 ppm (corresponding to 0.3 mg/kg body weight per day), and only once at 2 ppm in the males. The relative thyroid weight was slightly decreased at 10 ppm in the females only. Average relative weights of other organs, gross autopsy findings, and microscopic examinations did not reveal significant differences between treated and control groups. NOEL was 2 ppm in the diet, equivalent to 0.1 mg/kg body weight per day.	Til et al., 1970
78 weeks with 26-week observation period	0, 37.5, 75 ppm (not stated) After 1 week, only 57.9% of the initial dose recovered	Rat (Fischer 344, 50/group)	No effects were observed on clinical signs, mortality, food consumption, macroscopy, or histopathology. No increase in tumour incidence.	NTP, 1978
104 weeks	0, 5, 20, 80 ppm prepared twice monthly from frozen stock	Rat (SPF KFM-Han Wistar, 70/group)	In females, mortality was increased (survival was 75, 51, 36, and 23%, respectively, with increasing dose). Immunoglobulin decrease (IgG1 and IgG2a for females, and IgG2c for males) was observed at all doses. IgA levels for males decreased, and IgM levels increased for both sexes at 20 and 80 ppm. Leydig cell tumours were 1.7, 8.5, 5.0, and 16.7% at 0, 5, 20, and 80 ppm, respectively. The incidence of pituitary adenomas was increased in females at 20 and 80 ppm. These changes were accompanied by non-neoplastic lesions in the pituitary and testis. NOAEL was not established because of observations of mortality increase in females and serum immunoglobulin decrease at the lowest level, 5 ppm (equal to 0.3 mg/kg body weight per day for males and 0.4 mg/kg body weight per day for females).	Tennekes et al., 1989b

Table 4. Reproductive and developmental toxicity studies on triphenyltin.

Species (strain, number/ sex/dose)	Study design	Effects	Reference
Rat (Wistar, 30/sex/ group)	In a two-generation reproduction study, rats were given TPTH in diet (0, 5, 18.5, or 50 ppm) during growth, mating, gestation, and lactation for one litter per generation. Clinical signs, body weight, food consumption, mating performance, and reproductive parameters were observed. Organ weights of parents and pups were recorded. Pups were sexed and examined for gross malformations and the number of stillborn and live pups.	The number of dead F_1 pups was increased and mean litter size decreased at 18.5 and 50 ppm. In F_0 parents, the body weight gains and food consumption of both sexes were lower at 50 ppm. At 50 ppm, the relative weights of brain, testes, ovaries, adrenals, kidneys, spleen, and heart were increased in F_0 and/or in F_1 adults and/or F_1 and F_2 weanlings. A dose-related decrease was observed in spleen and thymus weight in F_1 and F_2 weanlings at 50 and 18.5 ppm (equal to 1.5 mg/kg body weight per day). The NOAEL was 5 ppm, equal to 0.4 mg/kg body weight per day.	Young, 1986
Rat (Holtzman, 13 males/group)	TPTA or TPTCl (0 or 20 mg/kg body weight per day in diet) was dosed for 20 days. Four animals from each group were sacrificed on day 21, and the remaining animals were sacrificed after 4 more days with test diets and a recovery period (70 days). Distribution of the eight phases of spermatogenesis was observed.	In rats sacrificed after 21 days, all eight spermatogenic phases were seen, but there was a general paucity of mature sperm, and the distribution showed some predominance of immature sperm. Recovery was seen after the 70-day control diet. Treated animals ate about two-thirds as much food as the controls.	Snow & Hays, 1983
Pregnant rat (Wistar, 10–13/ group)	TPTCl was dosed by gavage at 0, 3.1, 4.7, or 6.3 mg/kg body weight per day on day 0 to day 3 of gestation or at 0, 6.3, 12.5 or 25.0 mg/kg body weight per day on day 4 to day 6 of gestation. Dams were sacrificed on day 20 of gestation. Numbers of live/dead fetuses and resorptions were counted. Live fetuses were sexed, weighed, and inspected for malformations externally.	In successfully mated females, TPTCl prevented implantation in a dose-dependent manner. The pregnancy rate was significantly decreased after administration of TPTCl on days 0 to 3 at 4.7 and 6.3 mg/kg body weight per day, and days 4 to 6 at 12.5 and 25.0 mg/kg body weight per day. TPTCl caused larger failures in implantations when administered during earlier stages of blastogenesis.	Ema et al., 1997
Pregnant rat (Sprague-Dawley, 45/group)	TPTH was dosed at 0, 0.35, 1, 2.8, or 8 mg/kg body weight per day on day 6 through day 15 of gestation. On day 20 of gestation, all rats were sacrificed. Clinical signs, body weights, and food consumption were examined. After sacrifice, the dams were observed for number and location of viable and non-viable fetuses, early and late resorptions, and the number of implantation sites. The corpora lutea were counted. Fetuses were weighted, sexed, and examined for external, internal, and skeletal anomalies.	A dose-related decrease in body weight gain and food consumption was seen in the 2.8 and 8 mg/kg body weight per day groups. At 8 mg/kg body weight per day, an abortion in one dam, increase of number of non-gravid dams, total litter resorptions, early resorptions, and significant decrease of number of viable fetuses and fetal weight were observed. The incidence of absent/delayed ossification was increased in high-dose litters. The percentage of fetuses with hydrocephaly was 0.4, 0, 0, 0.4, and 1%, and with omphalocele 0.2, 0.2, 0.2 0, and 0.5%, respectively, for the 0, 0.35, 1, 2.8, and 8 mg/kg body weight per day groups. There was no evidence for TPTH-induced irreversible structural effects. The NOAEL for maternal toxicity was 1 mg/kg body weight per day, and for embrytoxicity, 2.8 mg/kg body weight per day.	Rodwell, 1985
Pregnant hamster (Syrian, 20–25/group)	TPTH was dosed by gavage (0, 2.25, 5.08, or 12 mg/kg body weight per day) from day 5 to day 14. All dams were sacrificed on gestation day 15. The gravid uterus was weighed, and corpora lutea were counted. Fetuses and resorption sites were noted. Fetuses were weighed and observed for external, visceral, and skeletal malformations.	The 12 mg/kg body weight per day group showed a decrease in mean body weight gain, food consumption, pup weight, and death (4 animals). Two animals died in each of the 2.25 and 5.08 mg/kg body weight per day groups. The average number of minor anomalies of fetuses per litter and delayed ossifications were significantly greater among the 12 mg/kg body weight per day group. Three cases of hydronephrosis were seen at 5.08 mg/kg body weight per day and one case of hydrocephalus was seen at 12 mg/kg body weight per day.	Carlton & Howard, 1982
Pregnant rabbit (Himalayan, 15/group)	TPTA (0, 0.1, 0.32, or 1.0 mg/kg body weight per day) was dosed by gavage from day 6 to day 18 of gestation. On day 29 of gestation, the dams were sacrificed. Dams were observed for clinical signs, body weight, food consumption, number of resorptions, implantations, corpora lutea, viable and non-viable tissues, organ weights, and macroscopy. Fetuses were weighed and examined for sex, length, and external, internal, and skeletal anomalies.	In the 1.0 mg/kg body weight per day group, one dam died, three dams aborted, one dam gave a premature delivery, and two dams had intrauterine deaths. The number of implantations and of live fetuses decreased at 1.0 mg/kg body weight per day. Mean fetal weight, crown/rump length, and placental weight decreased in pups at 1.0 mg/kg body weight per day. At 1.0 mg/kg body weight per day, four pups showed omphalocele with protrusion of intestinal coils or liver tissue. Slight retardation of skeletal ossification was detected at 1.0 mg/kg body weight per day. An increase in the number of fetuses with fewer ossified caudal vertebrae, weak ossification of the hyoid bone, and non-/only slight ossification of the os pubis in some fetuses were shown. NOAEL for maternal and embryo toxicity was 0.32 mg/kg body weight per day.	Baeder, 1987
Pregnant rabbit (New Zealand white, 22/group)	TPTH was dosed by gavage at 0, 0.1, 0.3, or 0.9 mg/kg body weight per day on day 6 to day 18 of gestation. Dams were sacrificed on day 29 of gestation. Corpora lutea, early/late resorptions, and number of implantations were counted. Fetuses were weighed, sexed, and examined for external, skeletal, and visceral anomalies and developmental variations.	Two rabbits from the 0.9 mg/kg body weight per day group aborted. A dose-related decrease in mean body weight gain and food consumption was observed in the 0.3 and 0.9 mg/kg body weight per day groups. Mean fetal weight was lower in the 0.9 mg/kg body weight per day group. The NOAEL for maternal toxicity was 0.1 mg/kg body weight per day, and the NOAEL for embryotoxicity was 0.3 mg/kg body weight per day.	Rodwell, 1987

Table 5: Acute toxicity to aquatic organisms.

Compound	Organism	Criterion	Levels/remarks	Reference
TPTCl	*Debaryomyces hansenii* (yeast)	Minimum inhibitory concentration	5 • g/ml	Hallas & Cooney, 1981
TPTCl	*Ankistrodesmus* (freshwater alga)	4-h IC_{50} for primary productivity	10 • g/litre, static, 20 °C	Wong et al., 1982
TPTCl	*Skeletonema costatum*, a major component of fouling slime[a]	EC_{50} for carbon fixation LC_{50}	0.92 • g/litre 13.8 • g/litre	Walsh et al., 1985
TPTH	*Daphnia magna* (water flea)	48-h LC_{50}	10 • g/litre	FAO, 1991a
TPTF[b]	*Nitrocra spinipes* (harpacticoid copepod)	96-h LC_{50}	8 • g/litre	Linden et al., 1979
TPTH	Eight fish species	96-h LC_{50}	*Pimephales promelas* (fathead minnow) was the most sensitive species, 7.1 • g/litre	Javienen et al., 1988
TPTCl	*Pagrus major* (red sea bream)[a]	48-h LC_{50}	12.6 • g/litre	Yamada & Takayanagi, 1992

[a] Marine and estuarine species.
[b] Triphenyltin fluoride.

Table 6: Chronic/subchronic toxicity to aquatic organisms.

Compound	Organism	Criterion	Levels/remarks	Reference
TPTCl	Natural community of freshwater algae	50% reduction of reproduction and primary production	2 • g/litre, indigenous algae more sensitive than pure cultures	Wong et al., 1982
	Ankistrodesmus falcatus	85% inhibition of reproduction	5 • g/litre	
TPTH	*Daphnia magna*	21-day NOEC	0.1 • g/litre	FAO, 1991a
TPTH	*Lymnaea stagnalis*: a freshwater sludge snail	9-day LC_{100}, or deficiencies in growth, mobility, and embryo development after 5 weeks of exposure	10 • g/litre for LC_{100}, 2 • g/litre for deficiencies	Van der Maas et al., 1972
TPTCl	*Thais clavigera* (Japanese rock shell)[a]	Relative penis length in female	Relative penis length significantly increased with injection of 0.1 • g triphenyltin/g wet tissue and culture for 30 days	Horiguchi et al., 1997
TPTH	*Pimephales promelas* (fathead minnow) larvae	30-day LC_{50}, NOEC, and LOEC	1.5, 0.15, and 0.23 • g/litre, respectively	Jarvinen et al., 1988

[a] Marine and estuarine species.

Table 7: Toxicological criteria for setting guidance values for dietary and non-dietary exposure to triphenyltin compounds.

Type of test	Organisms (route of exposure, duration of test)	Results/remarks
Single exposure	Rat	LD_{50}: 160 mg TPTH/kg body weight
Short-term	Dog (oral, 52 weeks), rat (dermal, 29 days), rat (inhalation, 4 weeks)	NOAEL for oral, dog: 0.21 mg TPTH/kg body weight per day, based on relative liver weight decrease at effect levels; NOAEL for dermal, rat: 10 mg TPTH/kg body weight per day, based on erythema, mortality, lymphocyte decrease at effect levels; NOAEL for inhalation, rat: 0.014 mg TPTH/m^3, based on IgM increase at effect levels
Long-term	Mouse (80 weeks), rat (104 weeks)	NOAEL for mouse: 0.85–1.36 mg TPTH/kg body weight per day, based on decreased body weight at effect levels; NOAEL for rat: 0.1 mg TPTH/kg body weight per day, based on reduction in white blood cell counts at effect levels
Genotoxicity	*In vivo*/*in vitro*	Mostly negative
Reproduction	Rat	NOAEL: 0.4 mg TPTH/kg body weight per day, based on decreased litter size, pup weight, relative spleen/thymus weight in weanlings at effect levels
Teratogenicity	Rabbit	NOAEL for maternal toxicity: 0.1 mg TPTH/kg body weight per day, based on decreased body weight gain at effect levels
Immunotoxicity	Mouse/rat/guinea-pig	Immunosuppressive; LOAEL: 0.3 mg TPTH/kg body weight per day in rat
Neurotoxicity	Rat (6 weeks)	Toxic at 0.36 mg TPTA/kg body weight per day in maze learning test

国際化学物質安全性カード

トリフェニルスズヒドロキシド

ICSC番号:1283

トリフェニルスズヒドロキシド
TRIPHENYLTIN HYDROXIDE
Hydroxytriphenylstannane
Hydroxytriphenylstannate
Fentin hydroxide
$C_{18}H_{16}OSn$ / $(C_6H_5)_3SnOH$
分子量:367.0

CAS登録番号:76-87-9
RTECS番号:WH8575000
ICSC番号:1283
国連番号:2786
EC番号:050-004-00-1

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	可燃性。 有機溶剤を含む液体製剤は引火性のことがある。	**裸火禁止。**	粉末消火薬剤、水噴霧、泡消火薬剤、二酸化炭素。
爆発			火災時:水を噴霧して容器類を冷却する。
身体への暴露		**あらゆる接触を避ける！**	
吸入	咳、咽頭痛、めまい、嗜眠。	換気、局所排気、または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	**吸収される可能性あり！** 発赤、痛み。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。医療機関に連絡する。
眼	発赤、痛み、かすみ眼。	安全ゴーグル、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛。 他の症状については「吸入」参照。	作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	水に活性炭を懸濁した液を飲ませる。吐かせる(**意識がある場合のみ！**)。多量の水を飲ませる。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・個人用保護具:有毒粒子用P3フィルター付マスク。 ・顔面シールドを用いる。 ・化学保護衣。 ・こぼれた物質を容器内に掃き入れる。湿らせてもよい場合は、粉塵を避けるために湿らせてから掃き入れる。 ・残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 ・**この物質を環境中に放出してはならない。**	・消火により生じる流出物を収容するための用意。 ・食品や飼料から離しておく。 ・排水管や下水管へのアクセスのない場で貯蔵する。	・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・重度の海洋汚染物質。 ・EU分類 記号:T+, N R:24/25-26-37/38-40-41-48/23-50/53-63 S:(1/2-)26-28-36/37/39-45-60-61 ・国連危険物分類(UN Hazard Class):6.1 ・国連包装等級(UN Packing Group):II

重要データは 次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

トリフェニルスズヒドロキシド

ICSC番号:1283

重要データ

物理的状態; 外観:
白色の結晶性粉末。

物理的危険性:

化学的危険性:

許容濃度:
TLV:(Sn, 有機化合物として) 0.1 mg/m³(TWA);0.2 mg/m³(STEL);(皮膚);A4(人における発がん性が分類できていない物質)(ACGIH 2005)。

MAK:(有機スズ化合物, Snとして) 0.1 mg/m³ (吸引性画分);ピーク暴露限度カテゴリー:II(2); 皮膚吸収(H); 妊娠中のリスクグループ:D (DFG 2004)。
(訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)

暴露の経路:
体内への吸収経路:吸入、経皮、経口摂取。

吸入の危険性:
とくに粉末の場合、噴霧または拡散すると浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
眼を重度に刺激する。皮膚、気道を刺激する。中枢神経系に影響を与えることがある。

長期または反復暴露の影響:
免疫系に影響を与え、機能障害を生じることがある。動物試験では人で生殖・発生毒性を引き起こす可能性があることが示されている。

物理的性質

・融点:118℃
・密度:1.54 g/cm³
・水への溶解度:0.0001 g/100 ml(非常に溶けにくい)
・引火点:400℃
・log Pow (オクタノール/水分配係数):3.66

環境に関するデータ

・水生生物に対して毒性が非常に強い。
・食物連鎖の中で、たとえば魚類、軟体動物で生物濃縮が起こることがある。
・通常の使用法でも環境中へ放出される。不適切な廃棄などによるさらなる放出を避けるよう十分注意すること。

注

・市販の製剤に用いられている溶剤が、この物質の物性および毒性を変化させることがある。
・**作業衣を家に持ち帰ってはならない。**

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)−61GT7−II

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。

REFERENCES

Amoore JE, Hautala E (1983) Odor as an aid to chemical safety: odor threshold compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *Journal of applied toxicology*, 36(6):272-290.

Angerer J, Lichterbeck E, Begerow J, Jekel S, Lehnert G (1990) Occupational chronic exposure to organic solvents: XIII. Glycol ether exposure during the production of varnishes. *International archives of occupational and environmental health*, 62(2):123-126.

ATSDR (1996) *Toxicological profile for 2-butoxyethanol and 2-butoxyethanol acetate* (August 1996 draft). Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Bartnik FG, Reddy AK, Klecak G, Zimmermann V, Hostynek JJ, Kunstler K (1987) Percutaneous absorption, metabolism, and hemolytic activity of *n*-butoxyethanol. *Fundamental and applied toxicology*, 8:59-70.

Bauer PH, Weber M, Mur JM, Protois JC, Bollaert PE, Condi A, Larcan A, Lambert H (1992) Transient noncarcinogenic pulmonary edema following massive ingestion of ethylene glycol butyl ether. *Intensive care medicine*, 18:250-251.

Bormett GA, Bartels MJ, Markham DA (1995) Determination of 2-butoxyethanol and butoxyacetic acid in rat and human blood by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of chromatography*,

B665:315-325.

Bridie AL (1979) The acute toxicity of some petrochemicals to fish. *Water research*, 13:623-626.

Bringmann G, Kuhn R (1977) Results of the damaging effects of water pollutants on *Daphnia magna. Zeitschrift fuer Wasser und Abwasser Forschung*, 10:161-166.

Bringmann G, Kuhn R (1980a) Comparison of the toxicity thresholds of water pollutants to bacteria, algae, and protozoa in the cell multiplication test. *Water research*, 14:231-241.

Bringmann G, Kuhn R (1980b) Determination of the toxicity of water pollutants to protozoa. II. Bacteriovorous ciliates. *Zeitschrift fuer Wasser und Abwasser Forschung*, 13:26-31.

Bringmann G, Kuhn R (1982) Results of the toxic action of water pollutants on *Daphnia magna* Straus tested by an improved standardized procedure. *Zeitschrift fuer Wasser und Abwasser Forschung*, 15:1-6.

Canadian Chemical Producers' Association (1996) *Reducing emissions. A Responsible Care initiative. 1994 emissions inventory and five year projections.* Ottawa, 36 pp.

Carpenter CP, Pozzani UC, Woil CS, Nair JH, Keck GA, Smyth HF Jr (1956) The toxicity of butyl cellosolve solvent. *American Medical Association Archives of industrial health*, 14:114-131.

CEFIC (1995) *CEFIC Document 486/95/7/stat/year, Oxygenated Solvents S.G. -- Statistical Investigation 1994* (23 February 1995). Brussels, European Chemical Industry Council [cited in OECD, 1997].

Chiewchanwit T, Au WW (1995) Mutagenicity and cytotoxicity of 2-butoxyethanol and its metabolite, 2-butoxyacetaldehyde, in Chinese hamster (CHO-AS52) cells. *Mutation research*, 334(13):341-346.

Ciccioli P, Brancaleoni E, Cecinato A, Sparapani R, Frattoni M (1993) Identification and determination of biogenic and anthropogenic volatile organic compounds in forest areas of northern and southern Europe and a remote site of the Himalaya region by high-resolution gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of chromatography*, 643:55-69.

Ciccioli P, Cecinato A, Brancaleoni E, Frattoni M, Bruner F, Maione M (1996) Occurrence of oxygenated volatile organic compounds (VOC) in Antarctica. *International journal of analytical chemistry*, 62:245-253.

CMA (1994) *HEDSET for ethylene glycol butyl ether.* Prepared for the European Union Existing Substances Programme. Washington, DC, Chemical Manufacturers Association.

Corley RA, Bormett GA, Ghanayem BI (1994) Physiologically-based pharmacokinetics of 2-butoxyethanol and its major metabolite, 2-butoxyacetic acid, in rats and humans. *Toxicology and applied pharmacology*, 129(1):61-79.

Corley RA, Markham DA, Banks C, Delorme P, Masterman A, Houle JM

(1997) Physiologically-based pharmacokinetics and the dermal absorption of 2-butoxyethanol vapor by humans. *Fundamental and applied toxicology*, 39:120-130.

Dawson GW, Jennings AL, Drozdowski D, Rider E (1977) The acute toxicity of 47 industrial chemicals to fresh and saltwater fishes. *Journal of hazardous materials*, 1:303-318.

Dean BS, Krenzelok EP (1992) Clinical evaluation of pediatric ethylene glycol monobutyl ether poisonings. *Journal of toxicology and clinical toxicology*, 30(4):557-563.

Dill DC (1995) *Environmental summary for Dowanol EB and DB glycol ethers.* Unpublished report. Midland, MI, Dow Chemical Company.

Dodd DE, Snelling WM, Maronpot RR, Ballentyne B (1983) Ethylene glycol monobutyl ether: acute 9-day and 90-day vapor inhalation studies in Fischer 344 rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 68:405-414.

Doe JE (1984) Further studies on the toxicology of the glycol ethers with emphasis on rapid screening and hazard assessment. *Environmental health perspectives*, 57:199-206.

Dow (1979) *Toxicity of Dowanol EB to freshwater organisms*. Unpublished report. Midland, MI, Dow Chemical Company (Report No. ES-330).

Dow (1988) *Dowanol EB glycol ether: evaluation of the toxicity to the green alga,* Selenastrum capricornutum. Unpublished report. Midland, MI, Dow Chemical Company.

ECETOC (1994) *Butoxyethanol criteria document. Including a supplement for 2-butoxyethyl acetate.* Brussels, European Chemical Industry, Ecology and Toxicology Centre (Special Report No. 7, April 1994).

Elias Z, Daniere MC, Marande AM, Poirot O, Terzelti F, Schneider O (1996) Genotoxic and/or epigenetic effects of some glycol ethers: results of different short-term tests. *Occupational hygiene*, 2:187-212.

Elliott BM, Ashby J (1997) Review of the genotoxicity of 2-butoxyethanol. *Mutation research*, 387:89-96.

Environment Canada (1997) *Canadian Environmental Protection Act. Priority Substances List Supporting Documentation -- 2-Butoxyethanol. Vol. 2* (draft). Ottawa, pp. 187-212.

Exon JH, Mather GG, Bussiere JL, Olson DP, Talcott PA (1991) Effects of subchronic exposure of rats to 2-methoxyethanol or 2-butoxyethanol: thymic atrophy and immunotoxicity. *Fundamental and applied toxicology,* 16(4):830-840.

Foster PMD, Lloyd SC, Blackburn DM (1987) Comparison of the *in vivo* and *in vitro* testicular effects produced by methoxy-, ethoxy- and *n*-butoxy acetic acids in the rat. *Toxicology*, 43:17-30.

Ghanayem BI (1989) Metabolic and cellular basis of 2-butoxyethanol-induced hemolytic anemia in rats and assessment of human risk *in vitro. Biochemical pharmacology*, 38(10):1679-1684.

Ghanayem BI, Sullivan CA (1993) Assessment of the haemolytic activity of 2-butoxyethanol and its major metabolite, butoxyacetic acid, in various mammals including humans. *Human experimental toxicology*, 1214:305-311.

Ghanayem BI, Blair PC, Thompson MB, Maronpot RR, Matthews HB (1987a) Effect of age on the toxicity and metabolism of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) in rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 91:222-234.

Ghanayem BI, Burka LT, Sanders JM, Matthews H (1987b) Metabolism and disposition of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) in rats. *Drug metabolism and disposition*, 15:478-484.

Ghanayem BI, Ward SM, Blair PC, Matthews HB (1990) Comparison of the hematologic effects of 2-butoxyethanol using two types of hematology analyzers. *Toxicology and applied pharmacology*, 106(2):341-345.

Ghanayem BI, Sanchez IM, Matthews HB (1992) Development of tolerance to 2-butoxyethanol-induced hemolytic anemia and studies to elucidate the underlying mechanisms. *Toxicology and applied pharmacology*, 112(2):198-206.

Gijsenbergh FP, Jenco M, Veulemans H, Groesenken D, Verberckmoes R, Delooz HH (1989) Acute butyl-glycol intoxication: a case report. *Human toxicology*, 8:243-245.

Gingell R, Boatman RJ, Lewis S (1997) *Comparative acute toxicity of ethylene glycol mono-n-butyl ether in several species.* Arlington,

VA, Chemical Manufacturers Association.

Gollapudi BB, Barber ED, Lawlor TE, Lewis SA (1996) Re-examination of the mutagenicity of ethylene glycol monobutyl ether to *Salmonella* tester strain TA97a. *Mutation research*, 370:61-64.

Grant D, Slush S, Jones HB, Gangolli SD, Butler WH (1985) Acute toxicity and recovery in the hemopoietic system of rats after treatment with ethylene glycol monomethyl and monobutyl ethers. *Toxicology and applied pharmacology*, 77:187-200.

Greenspan AH, Reardon RC, Gingell R, Rosica KA (1995) Human repeated insult patch test of 2-butoxyethanol. *Contact dermatitis*, 33:59-60.

Groeseneken D, Van Vlem E, Veulemans H, Masschelein R (1986) Gas chromatographic determination of methoxyacetic and ethoxyacetic acid in urine. *British journal of industrial medicine*, 43:62-65.

Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, Van Vlem E (1989) An improved method for the determination in urine of alkoxyacetic acids. *International archives of occupational and environmental health*, 61:249-254.

Gualtieri J, Harris C, Roy R, Corley R, Manderfield C (1995) Multiple 2-butoxyethanol intoxications in the same patient: clinical findings, pharmacokinetics, and therapy. *Journal of toxicology and clinical toxicology*, 33(5):550-551.

Hardin BD, Goad PT, Burg JR (1984) Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats. *Environmental health*

perspectives, 57:69-74.

Heindel JJ, Lamb JC IV, Chapin RE, Gulati DK, Hope E, George J, Jameson CW, Teague J, Schwetz BA (1989) *Reproductive toxicity testing by continuous breeding: Test protocol in Swiss (CD-1) mice.* Available from National Technical Information Service, Springfield, VA (NTIS No. PB89152451AS).

Heindel JJ, Gulati DK, Russell VS, Reel JR, Lawton AD, Lamb JC IV (1990) Assessment of ethylene glycol monobutyl and monophenyl ether reproductive toxicity using a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice. *Fundamental and applied toxicology*, 15(4):683-696.

Hoflack JC, Lambolez L, Elias Z, Vasseur P (1995) Mutagenicity of ethylene glycol ethers and of their metabolites in *Salmonella typhimurium* his$^-$. *Mutation research*, 341(4):281-287.

Howard PH, Boethling RS, Jarvis WF, Meylan WM, Michalenko EM (1991) *Handbook of environmental degradation rates.* Chelsea, MI, Lewis Publishers Inc. [cited in ATSDR, 1996].

US NLM (1997) *Hazardous substances data bank*. Last revision on 7/11/96. Bethesda, MD, National Library of Medicine, National Toxicology Information Program.

IPCS (1993) *International Chemical Safety Card -- 2-Butoxyethanol.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (No. 0059).

Johanson G (1994) Inhalation toxicokinetics of butoxyethanol and its

metabolite butoxyacetic acid in the male Sprague-Dawley rat. *Archives of toxicology*, 68(9):588-594.

Johanson G, Boman A (1991) Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol vapor in human subjects. *British journal of industrial medicine*, 48(11):788-792.

Johanson G, Kronborg H, Naslund PH, Nordqvist MB (1986) Toxicokinetics of inhaled 2-butoxyethanol (ethylene glycol monobutyl ether) in man. *Scandinavian journal of work and environmental health*,12:594-602.

Johanson G, Boman A, Dynesius B (1988) Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol in man. *Scandinavian journal of work and environmental health*, 14:101-109.

Jonsson AK, Steen G (1978) *n*-Butoxyacetic acid, a urinary metabolite from inhaled *n*-butoxyethanol (butylcellosolve). *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 42:354-356.

Junke I, Ludemann D (1978) Results of the examination of the effects of 200 chemical compounds on fish toxicity using the golden orfe test. *Zeitschrift fuer Wasser und Abwasser Forschung*, 11:161-164.

Keith G, Coulais C, Edoœh A, Botlin MC, Rihn B (1996) Ethylene glycol monobutyl ether has neither epigenetic nor genotoxic effects in acute treated rats and in subchronic treated v-Ha- *ras* transgenic mice. *Occupational hygiene*, 2:237-249.

Kennah HE II, Hignet S, Laux PE, Dorko JD, Barrow CS (1989) An objective procedure for quantitating eye irritation based upon changes

of corneal thickness. *Fundamental and applied toxicology*, 12(2):258-268.

Kennedy ER, O'Connor PF, Grote AA (1990) Application of multidimensional gas chromatography-mass spectrometry to the determination of glycol ethers in air. *Journal of chromatography*, 522:303-333.

Koenemann H (1981) Quantitative structure-activity relationships in fish toxicity studies. Part 1. Relationships for 50 industrial pollutants. *Toxicology*, 19:209-221.

Krasavage WJ (1986) Subchronic oral toxicity of ethylene glycol monobutyl ether in male rats. *Fundamental and applied toxicology*, 6:349-355.

Leaf DA (1985) *Glycol ethers: an overview.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Pesticides and Toxic Substances.

McGregor DB (1984) The genotoxicity of glycol ethers. *Environmental health perspectives*, 57:97-103.

Medinsky MA, Singh G, Bechtold WE, Bond JA, Sabourin PJ, Birnbaum LS, Henderson RF (1990) Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F344/N rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 102(3):443-455.

Nagano K, Nakayama E, Koyano M, Oobayashi H, Adachi H, Yamada T (1979) Mouse testicular atrophy induced by ethylene glycol monoalkyl ethers.

Japanese journal of industrial health, 21:29-35.

Nelson BR, Setzer JV, Brightwell WS, Mathinos PR, Kuczuk MH, Weaver TE, Goad PT (1984) Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats. *Environmental health perspectives*, 57:261-271.

NIOSH (1983) *National Occupational Exposure Survey (NOES), 1981-83: estimated total and female employees, actual observation and trade-named exposure to EGEE, EGHE, EGBE, and their acetates*. Unpublished database. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Surveillance, Hazard Evaluations, and Field Studies, Surveillance Branch.

NIOSH (1990) *Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to ethylene glycol monobutyl ether and ethylene glycol monobutyl ether acetate*. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Standards Development and Technology Transfer (DHHS [NIOSH] Publication No. 90-118).

NIOSH (1994) *Manual of analytical methods*, 4th ed. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health (DHHS [NIOSH] Publication No. 94-113).

NTP (1993) *NTP technical report on toxicity studies of ethylene*

*glycol ethers 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F*1 *mice.* Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NIH Publication No. 93-3349).

OECD (1997) *Screening Information Dataset (SIDS) initial assessment report on 2-butoxyethanol*. 6th SIDS Initial Assessment Meeting. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development.

OSHA (1990) *2-Butoxyethanol (butyl cellosolve) and 2-butoxyethyl acetate (butyl cellosolve acetate).* Salt Lake City, UT, US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, Organic Methods Evaluation Branch, OSHA Analytical Laboratory.

Price KS, Waggy GT, Conway RA (1974) Brine shrimp bioassay and seawater BOD of petrochemicals. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 46:63-77.

Rambourg-Schepens MD, Buffet M, Bertault R, Jaussaud M, Journe B, Fay R, Lamiable D (1988) Severe ethylene glycol butyl ether poisoning. Kinetics and metabolic pattern. *Human toxicology*, 7:187-189.

Rettenmeier AW, Hennigs R, Wodarz R (1993) Determination of butoxyacetic acid and *n*-butoxyacetylglutamine in urine of lacquerers exposed to 2-butoxyethanol. *International archives of occupational and environmental health*, 65(1) (Suppl.):S151-S153.

Rowe VK, Wolf MA (1982) Derivatives of glycols. In: Clayton GD, Clayton EF, eds. *Patty's industrial hygiene and toxicology*, 3rd rev.

ed. *Vol. 2*. New York, NY, John Wiley and Sons, pp. 3909-4052.

Sakai T, Araki T, Masuyama Y (1993) Determination of urinary alkoxyacetic acid by rapid and simple method for biological monitoring of workers exposed to glycol ethers and their acetates. *International archives of occupational and environmental health*, 64:495-498.

Sakai T, Araki T, Morita Y, Masuyama Y (1994) Gas chromatographic determination of butoxyacetic acid after hydrolysis of conjugated metabolites in urine from workers exposed to 2-butoxyethanol. *International archives of occupational and environmental health*, 66:249-254.

Sax NI, Lewis RJ (1987) *Hawley's condensed chemical dictionary*, 11th ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold Company, pp. 488-489.

Schuler RL, Hardin BD, Niemeier RW, Booth G, Hazelden K, Piccirillo V (1984) Results of testing 15 glycol ethers in a short-term *in vivo* reproductive toxicity assay. *Environmental health perspectives*, 57:141-146.

Shyr LJ, Sabourin PJ, Medinsky MA, Birnbaum LS, Henderson RF (1993) Physiologically-based modeling of 2-butoxyethanol disposition in rats following different routes of exposure. *Environmental research*, 63(2):202-218.

Smallwood AW, DeBord KE, Lowry LK (1984) Analyses of ethylene glycol monoalkyl ethers, and their proposed metabolites in blood and urine. *Environmental health perspectives*, 57:249-253.

Smallwood AW, DeBord KE, Burg J, Moseley C, Lowry LK (1988) Determination of urinary 2-ethoxyacetic acid as an indicator of occupational exposure to 2-ethoxyethanol. *Applied industrial hygiene*, 3(2):47-50.

Smialowicz RJ, Williams WC, Riddle HH, Andres DL, Luebke RW, Copeland CB (1992) Comparative immunosuppression of various glycol ethers orally administered to Fischer 344 rats. *Fundamental and applied toxicology*, 18(4):621-627.

Sohnlein B, Letzel S, Weltle D, Rüdiger HW, Angerer J (1993) XIV. Examinations concerning the evaluation of a limit value for 2-ethoxyethanol and 2-ethoxyethylacetate and the genotoxic effects of these glycol ethers. *International archives of occupational and environmental health*, 64(7):479-484.

Staples CA, Boatman RJ, Cano ML (1998) Ethylene glycol ethers: An environmental risk assessment. *Chemosphere*, 36:1585-1613.

Tyl RW, Millicovsky G, Dodd DE, Pritts IM, France KA, Fisher LC (1984) Teratologic evaluation of ethylene glycol monobutyl ether in Fischer 344 rats and New Zealand white rabbits following inhalation exposure. *Environmental health perspectives*, 57:47-68.

Tyler TR (1984) Acute and subchronic toxicity of ethylene glycol monobutyl ether. *Environmental health perspectives*, 57:85-191.

Udden MM (1994) Hemolysis and deformability of erythrocytes exposed to butoxyacetic acid, a metabolite of 2-butoxyethanol: II. Resistance in

red blood cells from humans with potential susceptibility. *Journal of applied toxicology*, 14(2):97-102.

Udden MM (1996) Effects of butoxyacetic acid on human red cells. *Occupational hygiene*, 2:283-290.

Udden MM, Patton CS (1994) Hemolysis and deformability of erythrocytes exposed to butoxyacetic acid, a metabolite of 2-butoxyethanol: I. Sensitivity in rats and resistance in normal humans. *Journal of applied toxicology*, 412:91-96.

Union Carbide (1989) *Ecological fate and effects data on four selected glycol ether products.* Unpublished report. South Charleston, WV, Union Carbide Chemicals and Plastic Co. Inc.

US EPA (1984) *Acute toxicity studies on Wellaid 31.* Study submitted to the US Environmental Protection Agency by Amoco Corporation [cited in OECD, 1997].

US ITC (1996) *Preliminary report on U.S. production of selected synthetic organic chemicals (including synthetic plastics and resin materials).* Fourth Quarter and Preliminary International Trade Commission, Series C/P-96-2; No. 26, pp. 2-12. Totals, 1995. Washington, DC, US International Trade Commission.

Verschueren K (1983) *Handbook of environmental data on organic chemicals*, 2nd ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold Company, 1310 pp.

Veulemans H, Groeseneken D, Masschelein R, Van Vlem E (1987) Survey of

ethylene glycol ether exposures in Belgian industries and workshops. *American Industrial Hygiene Association journal*, 48(8):671-676.

Vincent R, Cicolella A, Subra I, Rieger B, Parrot P, Pierre F (1993) Occupational exposure to 2-butoxyethanol for workers using window cleaning agents. *Applied occupational and environmental hygiene*, 8(6):580-586.

von Oettingen WF, Jirouche EA (1931) The pharmacology of ethylene glycol and some of its derivatives in relation to their chemical constitution and physical chemical properties. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 42(3):355-372.

Werner HW, Mitchell JL, Miller JW, von Oettingen WF (1943a) The acute toxicity of vapors of several monoalkyl ethers of ethylene glycol. *Journal of industrial hygiene and toxicology*, 25:157-163.

Werner HW, Nawrocki CZ, Mitchell JL, Miller JW, von Oettingen WF (1943b) Effects of repeated exposure of rats to monoalkyl ethylene glycol ether vapors. *Journal of industrial hygiene and toxicology*, 25:374-379.

Werner HW, Mitchell JL, Miller JW, von Oettingen WF (1943c) Effects of repeated exposure of dogs to monoalkyl ethylene glycol ether vapors. *Journal of industrial hygiene and toxicology*, 25:409-414.

Yasuhara A, Shiraisi H, Tsuji M, Okuno T (1981) Analysis of organic substances in highly polluted river water by mass spectrometry. *Environmental science and technology*, 15:570-573.

Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K (1992) *Salmonella* mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environmental and molecular mutagenesis*, 19 (Suppl. 21):2-141.

Zissu D (1995) Experimental study of cutaneous tolerance to glycol ethers. *Contact dermatitis*, 32(2):74-77.

APPENDIX 1 -- SOURCE DOCUMENTS

NIOSH (1990)

Copies of this source document (*Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to ethylene glycol monobutyl ether and ethylene glycol monobutyl ether acetate*; NIOSH Publication No. 90-118) are available from:

Publications Office
National Institute for Occupational Safety and Health
4676 Columbia Parkway
Cincinnati, OH 45226
USA
(513) 533-8471

This document was prepared by Joann Wess and reviewed internally by staff of the National Institute for Occupational Safety and Health. The draft document was reviewed externally by Dr F. Mirer, United Auto Workers; Mr M. Gillen, Workers' Institute for Safety and Health; Mr F. Burkhardt, International Brotherhood of Builders and Allied Trades; Dr J. McCuen, ARCO Chemical Company; Mr W. Lypka, Graphic Communications International Union; Dr H. Veulemans, Laboratorium voor arbeidshygienne en-toxicologie; Dr E.M. Johnson, Jefferson Medical College; Dr J.V. Rodricks, Dr J.S. Ferguson, Dr R.M. Putzrath, Mr M. Fitzgerald, Chemical Manufacturers Association; Dr L. Welch, George Washington University; Dr P. Sharma, Utah State University; Dr R. Elves, Department of the Air Force; and Dr F. Welsch, Chemical Industry Institute of Toxicology.

ATSDR (1996)

Copies of the ATSDR's *Toxicological profile for 2-butoxyethanol and 2-butoxyethanol acetate* (draft for public comment) may be obtained from:

Agency for Toxic Substances and Disease Registry
Division of Toxicology
1600 Clifton Road NE, E-29
Atlanta, GA 30333
USA

This ATSDR draft document has undergone internal ATSDR review. The document has also been reviewed by an expert panel of nongovernmental reviewers consisting of the following members: Dr W. Decker, Private Consultant, El Paso, TX; Dr A. Gregory, Private Consultant, Sterling, VA; and Dr R. Rubin, Johns Hopkins School of Public Health, Baltimore, MD.

APPENDIX 2 -- CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on 2-butoxyethanol was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

BASF, Ludwigshafen, Germany

Chemical Manufacturers Association, Arlington, USA

Department of Health, London, United Kingdom

Environment Canada, Ottawa, Canada

Health and Safety Executive, Liverpool, United Kingdom

Health Canada, Ottawa, Canada

Ministry of Health and Welfare, Government of Japan, Tokyo, Japan

National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

National Institute of Occupational Health, Budapest, Hungary

National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, The Netherlands

National Occupational Health & Safety Commission, Sydney, Australia

Oxygenated Solvents Producers Association, Brussels, Belgium

United States Department of Health and Human Services (National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park)

United States Environmental Protection Agency (National Center for Environmental Assessment, Washington, DC)

APPENDIX 3 -- CICAD FINAL REVIEW BOARD

Berlin, Germany, 26-28 November 1997

Members

Dr H. Ahlers, Education and Information Division, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Mr R. Cary, Health Directorate, Health and Safety Executive, Bootle, United Kingdom

Dr S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Huntingdon, United Kingdom

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin, Germany *(Chairperson)*

Mr J.R. Hickman, Health Protection Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr I. Mangelsdorf, Documentation and Assessment of Chemicals, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Ms M.E. Meek, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada *(Rapporteur)*

Dr K. Paksy, Department of Reproductive Toxicology, National Institute of Occupational Health, Budapest, Hungary

Mr V. Quarg, Ministry for the Environment, Nature Conservation & Nuclear Safety, Bonn, Germany

Mr D. Renshaw, Department of Health, London, United Kingdom

Dr J. Sekizawa, Division of Chemo-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Prof. S. Soliman, Department of Pesticide Chemistry, Alexandria University, Alexandria, Egypt *(Vice-Chairperson)*

Dr M. Wallen, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

Ms D. Willcocks, Chemical Assessment Division, Worksafe Australia, Camperdown, Australia

Dr M. Williams-Johnson, Division of Toxicology, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr K. Ziegler-Skylakakis, Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zuer Pruefung gesundheitsschaedlicher Arbeitsstoffe, GSF-Institut fuer Toxikologie, Neuherberg, Oberschleissheim, Germany

Observers

Mrs B. Dinham,[1] The Pesticide Trust, London, United Kingdom

Dr R. Ebert, KSU Ps-Toxicology, Huels AG, Marl, Germany (representing

ECETOC, the European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals)

Mr R. Green,[1] International Federation of Chemical, Energy, Mine and General Workers' Unions, Brussels, Belgium

Dr B. Hansen,[1] European Chemicals Bureau, European Commission, Ispra, Italy

Dr J. Heuer, Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Mr T. Jacob,[1] DuPont, Washington, DC, USA

Ms L. Onyon, Environment Directorate, Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, France

Dr H.J. Weideli, Ciba Speciality Chemicals Inc., Basel, Switzerland (representing CEFIC, the European Chemical Industry Council)

Secretariat

Dr M. Baril, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr R.G. Liteplo, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Ms L. Regis, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr A. Strawson, Health and Safety Executive, London, United Kingdom

Dr P. Toft, Associate Director, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland