

リン酸トリス(クロロプロピル)
(Tris (chloropropyl) phosphate)
(原著、全106頁、1998年発行)

1. 要約

1.1 リン酸トリス(1-クロロ-2-プロピル) (TCPP)

リン酸トリス(1-クロロ-2-プロピル) (TCPP)は、主にポリウレタン発泡材に難燃剤として用いられる無色の液体であり、揮発性ではない。水に対する溶解度は1.6 g/litreであり、殆どの有機溶媒に溶け、オクタノール/水の分配係数の対数は2.59である。

分析はガスクロマトグラフィー/マススペクトロメトリー(GC/MS)によって行われる。分析前の水からのTCPPの濃縮はXAD樹脂を用いて行われ、種々の有機溶媒で抽出される。

TCPPはプロピレンオキシドとオキシ塩化リンから製造されている。世界での年間の需要量は1997年には40,000トン以上であった。

TCPPは下水の汚泥中の微生物によっては容易に生分解されない。魚類においては速やかに代謝される。

微量のTCPPは工場および家庭排水中に検出されているが、地表水中では検出されていない。底質についての調査でも検出されていない。痕跡量のTCPPは生のモモと西洋ナシおよび魚類中に検出されている。

哺乳動物におけるTCPPの体内動態と代謝に関するデータは入手されていない。

TCPPは経口投与(ラットにおけるLD₅₀=1,017-4,200 mg/kg体重)、経皮(ラットとウサギにおけるLD₅₀は5,000 mg/kg体重以上)および吸入(ラットにおけるLC₅₀は4.6 mg/litre以上)であり、急性毒性は低いか中等度である。

ウサギを用いた眼および皮膚の刺激性試験では、TCPPには刺激性がないか、あっても軽度であることが示されている。皮膚感作性試験では、TCPPには感作性がないことが示された。

TCPPの生殖毒性、免疫毒性および発がん性は調べられていない。適切な範囲のエンドポイント(endpoint)を調べた*in vitro*と*in vivo*における変異原性試験結果では、TCPPには遺伝毒性はないことが示されている。

TCPPの遅発性神経毒性はニワトリを用いて調べられ、2回の経口投与(それぞれ13,230 mg/kg体重)を3週間の間隔で行った場合には遅発性神経毒性は認められなかった。

ヒトに対するTCPPの影響を調べた試験はない。

環境中の生物についての毒性値は入手でき、LC₅₀値は3.6から180 mg/litreの範囲である。藻類、ミジンコおよび魚類に対する無影響濃度は、それぞれ、6, 32 および 9.8 mg/litreである。

1.2 リン酸トリス(1,3-ジクロロ-2-プロピル)(TDCPP)

リン酸トリス(1,3-ジクロロ-2-プロピル)(TDCPP)はプラスチック発泡材、樹脂および乳濁液に難燃剤として用いられる粘性の無色液体であり、揮発性はない。水に対する溶解度は0.1g/litreであり、殆どの有機溶媒に溶け、オクタノール/水の分配係数の対数は3.8である。

分析はGC/MSによって行われる。分析前の水からのTDCPPの濃縮はXAD樹脂を用いて行われ、種々の有機溶媒で抽出される。

TDCPPはエピクロロヒドリンとオキシ塩化リンから製造されている。市販品は痕跡量のリン酸トリス(2,3-ジクロロプロピル)を含むTDCPPである。世界での年間の需要量は1997年には8,000トンであった。

TDCPPは下水の汚泥中の微生物によっては容易に生分解されない。

天然水中ではTDCPPがある程度分解されることが示されている。魚類により速やかに代謝される。

生物濃縮率は低い(3-107)。メダカ類の魚killifishにおける消失半減期は1.65時間である。

痕跡量のTDCPPは下水の廃液、河川の水、海水、飲料水、底質中および魚類中に検出されている。TDCPPはヒトの脂肪組織の幾つかの試料中に検出されている。

¹⁴C-標識TDCPPを用いたラットの体内動態試験では、経口または皮膚への投与後、放射能の標識体が全身に分布することが示された。ラットの尿中に確認されたTDCPPの主代謝物はリン酸ビス(1,3-ジクロロ-2-プロピル)であった。放射能標識体は主に糞および尿中へ排泄され、少量はCO₂として呼気中へも排泄された。

TDCPPの急性毒性は経口投与では低いが、中等度(ラットにおけるLD₅₀=2,830 mg/kg体重)であり、皮膚に塗布した場合の急性毒性は低い(ラットにおける経皮でのLD₅₀は2,000 mg/kg体重以上)。

マウスを用いた3カ月の試験では、約1,800 mg/kg体重/日を暴露した場合、1カ月以内に死亡した。この試験における無影響量(NOEL)は15.3 mg/kg体重/日であった；肝重量の増加についての最小影響量(LOEL)は62 mg/kg体重/日であった。

TDCPPの感作性については調べられていない。

ラットにおける精巣毒性と雄性ウサギの生殖能には影響を及ぼさないことを考慮した場合、TDCPPがヒトの男性の生殖能に影響を及ぼす可能性は明らかでない。雌の生殖に及ぼす影響については調べられていない。

ラットにおける催奇形性試験で、400 mg/kg体重/日の経口投与で胎児毒性を示し、100と400 mg/kg体重/日の用量母親ラットに毒性が発現した。催奇形性はみられなかった。

変異原性のデータを総合的にみて、TDCPPには*in vivo*における遺伝毒性はないことが示されている。

TDCPPの発がん性は2年間の混餌試験で調べられている。雌雄両性のラットで試験した全ての暴露量(5-80 mg/kg体重/日)で発がん性を示した(肝がん発生の増加)。腎臓、精巣および脳腫瘍もみられた。さらに、骨髄、脾臓、精巣、肝臓および腎臓に非腫瘍性の病変もみられた。腎臓と精巣に及ぼす影響は全ての暴露レベルで生じた。骨髄と脾臓に及ぼす

影響は最高用量群と対照群の動物についてのみ評価された。そこで、これらの臓器に及ぼす影響に用量-反応相関性があったかどうかを判断することはできなかった。

TDCPP の暴露で、高用量群のマウスにだけ免疫毒性の幾つかの徴候を示した。

ヒトへの職業的暴露後の調査は限られており、TDCPP の安全性面の情報に追加できる数ではない。

実験室および野外試験における他の生物に及ぼす影響

微生物類

下水汚泥中の細菌類に対する LC₅₀ は、TDCPP については 10,000 mg/litre 以上であると報告された(Akzo, 1997b)。TCPP についてのデータは確認できなかった。

水生生物類

藻類

成長に対する EC₅₀ は、緑藻類の(*Selenastrum capricornutum*)については 47 mg TCPP/litre であると報告されている(Akzo, 1997c)。同藻類に対する TDCPP の EC₅₀ は 12 mg/litre であった(Akzo, 1997b)。TDCPP(Amgard TDCP)、10 mg/litre に 72 時間暴露させた藻類の(*Scenedesmus subspicatus*)の成長または生物量 biomass には影響を及ぼさなかった(SafePharm, 1994)。

無脊椎動物類

ミジンコ *Daphnia* に対する 48 時間の LC₅₀ は、静止状態で Antiblaze 80 としての TCPP については 131 mg/litre(209 mg/litre の公称濃度に相当する測定濃度)であると報告された(Mobil, 1985a)。行動観察に基づいて、最小影響濃度(LOEC: lower-observed-effect concentration)(公称濃度に基づいて)は 33.5 mg/litre と決められた。

ミジンコ(*Daphnia magna*)を用いた 21 日間の生殖試験では、成熟ミジンコの死亡率に基づいて、TCPP の無影響濃度(NOEC)は 32 mg/litre であると示された。より低濃度では、生殖に及ぼす影響はみられなかった(SafePharm, 無日付け/b)。

TDCPP(Amgard TDCP)を用い、ミジンコ(*Daphnia magna*)に対する 48 時間の LC₅₀ は 4.6 mg/litre であり、NOEC は 1.8 mg/litre であると報告された(SafePharm, 1993a)。

魚類

北米産コイ科の魚、ファットヘッド・ミノー(fathead minnow = *Pimephales promelas*) についての 96 時間の LC₅₀ は、静止状態で 51 mg/litre(測定濃度に基づいて; 98 mg/litre の公称濃度に相当)であった。スズキ類のクロマス科の魚(bluegill sunfish =

Lepomis macrochirus)については、静止状態下での LC₅₀は 180 mg/litre であった。両魚類に対する NOEC は Antiblaze 80 としての TCPP については 9.8 mg/litre と推定された (Mobil 1985b,c)。

ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)に対する 96 時間の LC₅₀は TDCPP(Amgard TDCP)については 1.1 mg/litre であり、NOEC は 0.56 mg/litre であった(SafePham, 1993b)。6 匹のキングヨ(*Carassius auratus*)の 1 匹は 1 mg/litre の TDCPP に 168 時間の暴露で死亡し、5 mg/litre への暴露では全てのキングヨが死亡した(Eldefrawi et al., 1977)。メダカ類の魚(killifish = *Oryzias latipes*)とキングヨ(*Carassius auratus*)に対する 96 時間の LC₅₀値は、静止状態の暴露系で、それぞれ、3.6 と 5.1 mg/litre であると報告された。3.5 mg/litre に 24 時間暴露させた killifish は脊椎の奇形を示した(Sasaki et al., 1981)。

陸生生物類

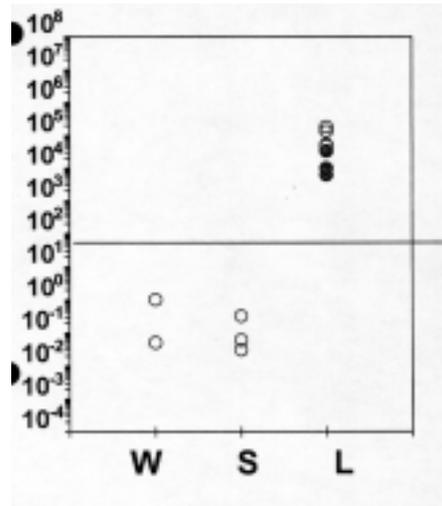
ミミズ (*Eisenia foetida*) についての OECD Guideline 207 に従って実施した TDCPP(Amgard TDCP)に関する人工土壌中での急性毒性試験では、14 時間後の LC₅₀ 値は 130 mg/kg 土壌であり、NOEC は 100 mg/kg 土壌であった(SafePharm, 1996c)。TCPP(Amgard TMCP)については、14 時間の LC₅₀ は 97 mg/kg 土壌であり、NOEC は 32 mg/kg 土壌であった(SafePharm, 1996d)。

評価

TCPP

TCPP の食品中への低濃度の残留がまれにみられるが、TCPP の飲料水中への残留はみられていない。TCPP の揮発性が低く、大気からの著しい暴露は不可能になっている。これらの発生源からの TCPP への暴露が一般の人々に急性の有害な影響を現さないであろう。長期間の毒性試験データは十分ではないが、TCPP への暴露は低く、一般の人々への有害な健康影響のリスクは無視できる。

図 1 TCPP についての地表水(W)と下水廃液(S)中の測定濃度および報告されている毒性値(L)のプロット(黒丸印は NOECs)



縦軸： 濃度 $\mu\text{g/litre}$

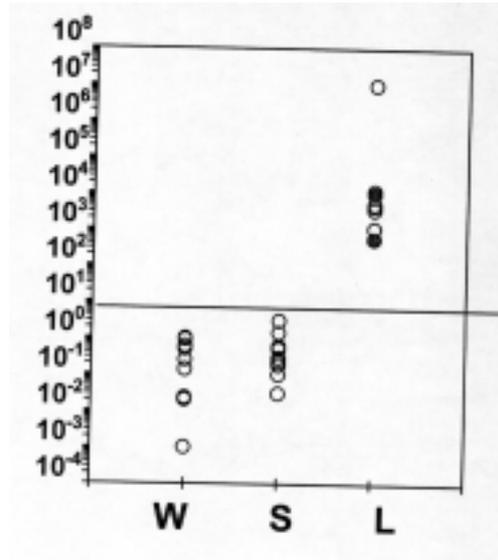
図の右側の説明文： 不確実係数 100 を算入した無影響濃度の予測値(PNEC)

環境に関連する生物に対する急性暴露については3栄養段階(trophic level)で、慢性暴露については2栄養段階で、TCPP が試験されている。報告されている慢性暴露の NOEC の最小値は下水廃液について報告されている最高濃度より3オーダー以上高い(Fig. 1)。TCPP の利用による環境に及ぼす有害な影響はないであろう。

TDCPP

環境に関連する生物に対する急性暴露については3栄養段階で、慢性暴露については2栄養段階で、TDCPP が試験されている。報告されている慢性暴露の NOEC の最小値は下水廃液および地表水について報告されている最高濃度より3オーダー以上高い(Fig. 2)。TDCPP の利用による環境に及ぼす有害な影響はないであろう。

図 2 TDCPP についての地表水(W)と下水廃液(S)中の測定濃度および報告されている毒性値(L)のプロット(黒丸印は NOECs)



縦軸： 濃度 $\mu\text{g/litre}$

図の右側の説明文： 不確実係数 100 を算入した無影響濃度の予測値(PNEC)

TDCPP の食品および飲料水中への低濃度の残留がまれにみられる。TDCPP の揮発性が低く、大気からの著しい暴露は不可能になっている。これらの発生源からの TDCPP への暴露が一般の人々に急性の有害な影響を現さないであろう。TDCPP は細菌を用いた試験と哺乳動物細胞を用いた幾つかの *in vitro* 試験において遺伝毒性を示した。しかし、*in vivo* における変異原性に関しては十分に試験されていない。TDCPP はラットにおいて発がん性を示すことが判明しているが、その発がん機序は解明されていない。人体に残留する暴露レベルは不明である。従って、ヒトへのリスクを正確に推定するための情報は不十分である。しかし、暴露量が少ないため、リスクが低いことが予想される。

今後の研究

TDCPP の催腫瘍性とその基礎をなす機序を解明するための研究が今後必要である。

1.3 リン酸トリス(2-クロロエチル)

要約

リン酸トリス(2-クロロエチル)(TCEP)は主に液状不飽和ポリエステル樹脂の製造に難燃剤として用いられている無色から淡黄色の液体である。織物の裏地被覆剤、PVC 化合物、セルロースエステル化合物と被覆剤にも使用されている。揮発性ではなく、水に対する溶解度は 8 g/litre であり、殆どの有機溶媒に溶け、オクタノール/水の分配係数の対数は 1.7 である。

分析は GC/MS によって行われる。分析前の水からの TCEP の濃縮は XAD 樹脂または活性炭を用いて行われ、種々の有機溶媒で抽出される。

TCEP はオキシ塩化リンとエチレンオキシドから製造されている。TCEP の製造と利用は 1980 代以後は減少している。世界での年間の需要量は 1997 年には 4,000 トン以下であった。

TCEP は容易に生分解されない。生物濃縮率は低く、魚類における消失半減期は 0.7 時間である。

痕跡量の TCEP は河川の水、海水、飲料水、底質、生物相(魚類と甲殻類)および各種食品の僅かな試料中に検出されている。

ラットに TCEP を経口投与した場合、吸収され、体内の諸臓器、特に、肝臓と腎臓に分布し、脳にも分布する。ラットとマウスにおける代謝物にはビス(2-クロロエチル)カルボキシメチルリン酸; ビス(2-クロロエチル)水素リン酸; とビス(2-クロロエチル)-2-ヒドロキシエチルリン酸・グルクロン酸抱合物を含む。主として尿中に速やかに、ほぼ完全に排泄される。

TCEP を経口投与した場合の急性毒性は低いが、中等度である(ラットにおける経口での $LD_{50} = 1,150 \text{ mg/kg}$ 体重)。

反復投与試験で、TCEP は脳(ラット海馬の病変)、肝臓と腎臓に有害な影響を引き起こした。NOEL は 22 mg/kg 体重/日であり、ラットの肝および腎重量の増加に関する LOEL は 44 mg/kg 体重/日であった。

TCEP には皮膚および眼刺激作用はないが、感作性については調べられていない。

TCEP には催奇形作用はないが、雄のラットとマウスの受精能に有害な影響を及ぼす。

変異原性に関する *in vitro* 試験結果は一致しておらず、*in vivo* における骨髄の小核試験結果は決定的ではないため、TCEP の変異原性に関しては結論づけることはできない。

TCEP はラットとマウスの諸臓器に良性および悪性の腫瘍を発生させる。

非常に高用量の TCEP を経口投与した場合、ニワトリの血漿コリンエステラーゼと脳神経障害の標的エステラーゼをある程度阻害したが、遅発性の神経毒性は引き起こさなかった。ラットに高用量の TCEP を投与した場合、痙攣、脳の病変と水迷路 water maze における学習能障害を起こした。

環境中の生物に対する LC_{50}/EC_{50} 値は 90 から $5,000 \text{ mg/litre}$ の範囲である。

1.1 物質の同定、物理的・化学的特性、分析方法

1.2 リン酸トリス(1-クロロ-2-プロピル)(TCPP)

a 物質の同定

化学式: $C_9H_{18}Cl_3O_4P$
化学構造: (Omitted)
分子量: 327.55
一般名: TCPP; TMCP; TCIP
CAS 化学名: リン酸トリス(2-クロロイソプロピル)
CAS 登録番号: 13674-84-5
その他の名称: 2-propanol, 1-chlorophosphate (3:1); 1-chloro-2-propyl (1:3); tris(1-chloromethylethyl) phosphate; tris(2-chlorophosphate); tris(β -chloropropyl) phosphate; phospho tris(2-chloro-1-methyl ethyl) ester
商品名: Fyrol PCF; Amgard TMCP; Antiblaze 80; Levagard PP; Tolgard TMCP; TCPP

b 物理的・化学的特性

物性状態: 透明で無色の液体
融点: $-42^{\circ}C$
沸点: $235-248^{\circ}C$
引火点: $218^{\circ}C$ (クリーブランド式オープンカップ法)
蒸気圧: <2 mmHg at $25^{\circ}C$
粘度: 61 cP at $25^{\circ}C$
比重: 1.29 at $25^{\circ}C$
水への溶解度: 1.6 g/litre at $20^{\circ}C$
安定性: アルカリ性または酸性条件下で次第に加水分解
log n-オクタノール / 水分配係数: 2.59
参考: ECB (1995); Akzo (1995)

1.3 リン酸トリス(1,3-ジクロロ-2-プロピル)(TDCPP)

a 物質の同定

化学式: $C_9H_{15}Cl_6O_4P$
分子量: 430.91
一般名: TDCPP; TDCP

CAS 化学名: リン酸トリス(1,3-ジクロロイソプロピル)

CAS 登録番号: 13674-87-8

その他の名称: 1,3-dichloro-2-propanol phosphate; 2-propanol, 1,3-dichloro-, phosphate; phosphoric acid tris(1,3-dichloro-2-propyl) ester; tris(1-chloromethyl-2-chloroethyl) phosphate; tris(1,3-dichloroisopropyl) phosphate; tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate; tris[2-chloro-1-(chloromethyl) ethyl] phosphate

商品名: CRP; Firemaster T33P; Fyrol FR 2; PF 38; PF 38/3; Apex Flame Proof Emulsion 197 and 212; Antiblaze 195; Amgard; TDCP

TDCPP 異性体についてはいくつかの曖昧さがある。工業製品はおもに、中心の炭素を介して結合した“イソ”配位にある分岐した置換プロピル基を有する。代替異性体、すなわちリン酸トリス(2,3-ジクロロ-1-プロピル)(CAS 登録番号 78-43-3)、は隣接する炭素原子の塩素置換による立体障害が原因で前者には微量にしか存在しない。オキシ塩化リンとエピクロルヒドリンの反応を介した工業生産は、それ故に、主要な種類のみを生産できる。

すなわち

[Chemical structure]

従って、工業品サンプル(CAS 登録番号 13674-87-4)についてすべての比較試験が実施されたといえる。

b 物理的・化学的特性

物性状態:	粘性の液体
沸点:	236-237°C at 5 mmHg (分解 at >200°C at 4 mmHg)
比重:	1.52 at 25°C
溶解度:	水に 0.1 g/litre (30°C); ほとんどの有機溶剤に可溶。
引火点:	252 °C (クリーブランド式オープンカップ方式)
安定性:	水溶液中で塩素化にたいし抵抗力がある。極めて低い加水分解速度を持ち、塩基の攻撃に対する抵抗力がある。
粘度:	1800 cP (25 °C)
log n-オクタノール/水分配係数:	3.8
蒸気圧:	0.01 mmHg at 30°C
参考:	Hollifield (1979); Sasaki et al. (1981); Windholz (1983); Chemical Information Systems (1988); Ishikawa & Baba (1988); Akzo (1997b)

#####