

リスク評価書

No. 1 2 2 (初期)

りん酸トリ (オルトートリル)
(Tri-o-cresyl phosphate)

目次

本文	1
別添1 有害性総合評価表	9
別添2 有害性評価書	13
別添3 ばく露作業報告集計表	27
別添4 標準測定分析法	28

2021年9月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

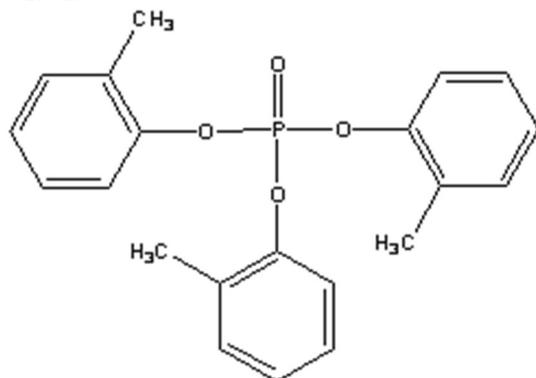
1 1 物理化学的性質

2 (1) 化学物質の基本情報

3 名 称：りん酸トリ(オルト-トリル)

4 別 名：リン酸トリオルソクレジール、*o*-トリクレジルホスフェート、*o*-トリクレジルフォス
5 フェート

6 化学式：C₂₁H₂₁O₄P



(NITE CHRIP 2020)

7

8 分子量：368.4 (ICSC 2020)

9 CAS 番号：78-30-8

10 労働安全衛生法施行令別表 9 (名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物) 第 625 号

11

12 注： りん酸トリ(オルト-トリル)には原料とするクレゾール(*o*-、*m*-、*p*-体)の組成に応じて *o*-
13 体(*o-o-o* : CAS 番号 78-30-8)、*m*-体(*m-m-m* : CAS 番号 563-04-2)、*p*-体(*p-p-p* : CAS 番
14 号 78-32-0)、*o-m-p* 体、*o-m-m* 体等の 10 種類の異性体が存在する。本書は *o*-体(*o-o-o* : CAS
15 番号 78-30-8)について記す。

16

17 (2) 物理的・化学的性状

外観：無色又は淡黄色液体

比重 (水=1) : 1.2

沸 点： 410°C

蒸気圧： 1.96 × 10⁻⁶ torr (25°C)

蒸気密度 (空気=1) : 12.7

融 点： 11°C

引火点 (C.C.) : 225°C

発火点 : 385°C

爆発限界(空気中) : —

溶解性 (水) : 水に溶けない

オクタンール/水分配係数 log Pow : 6.3

換算係数 : 1 ppm = 15.2 mg/m³ (25°C)

1 mg/m³ = 0.066 ppm (25°C)

18

19 (3) 物理的・化学的危険性

20 ア 火災危険性 : 可燃性。火災時に刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。

21 イ 爆発危険性 : —

22 ウ 物理的危険性 : —

23 エ 化学的危険性 : 加熱すると分解する。リン酸化物などの有毒なフュームを生じる。酸化剤
24 と反応する。

25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64

(4) 製造・輸入量、用途等

製造・輸入量：(りん酸トリトリルとして) 1,953 t (経産省 2018)

用途：可塑剤，難燃剤，不燃性作動液，潤滑油添加剤(NITE CHRIP 2020)

製造業者：(りん酸トリトリルとして) ヌーリオンジャパン、黒金化成、新日本理化、
大八化学工業、ランクセス (化工日 2020)

2 有害性評価の結果 (別添 1 及び別添 2 参照)

(1) 発がん性

○ 判断できない

根拠： ラット及びマウスを用いたトリクレジルりん酸の混餌投与による発がん性試験で、
発がん性は認められなかったが、りん酸トリ(オルト-トリル)の報告はなく判断でき
ない。

(各評価区分)

IARC：情報なし (IARC)

産衛学会：情報なし (産衛 2019)

EU CLP：情報なし (EU CLIP)

NTP 14thRoc：情報なし (NTP 2016)

ACGIH：情報なし (ACGIH 2016)

DFG：3B (DFG 2019)

閾値の有無：判断できない

根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

発がんの定量的リスク評価

ユニットリスクに関する情報なし

(2) 発がん性以外の有害性

○急性毒性

致死性

マウス

経口：LD₅₀ = 900~1,220 mg/kg 体重

ラット

経口：LD₅₀ = 1,600~8,400 mg/kg 体重

ウサギ

経口：LD₅₀ = 3,700 mg/kg 体重

経皮：LD₅₀ > 3,700 mg/kg 体重

65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104

健康影響

- ・ 工業用原体、精製品及び高純度品のりん酸トリ(オルト-トリル)を雄マウスに 625～1,620 mg/kg の用量で単回経口投与したところ、いずれも投与数時間後に、下痢、立毛、筋力低下、痙攣を呈し、半数が死亡した(Bleiberg & Johnson 1965)。

○皮膚刺激性／腐食性：なし

根拠：ヒトで皮膚刺激性を示さないと報告されている。

○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：調査した範囲で情報無し

○皮膚感作性：なし

根拠：ヒトで皮膚感作性を示さないと報告されている。

○呼吸器感作性：調査した範囲で情報なし

○反復投与毒性（生殖毒性／遺伝毒性／発がん性／神経毒性は別途記載）

NOAEL=0.5 mg/kg/日（3 mg/m³）

根拠：ネコに対しりん酸トリ(オルト-トリル)0.5、1、5、10及び100 mg/kg/日を頸部皮膚に90日間反復ばく露したところ、5 mg/kg/日以上投与群で用量依存的な急性神経症状（後肢の脱力、運動失調、麻痺）を示し、PAM及び硫酸アトロピンの治療を行ったものの100 mg/kg/日投与群は顕著な体重減少を呈し試験41日までに死亡、切迫殺された。病理組織学的に脊髄及び末梢神経に軸索変性を認めた。0.5 mg/kg/日投与群では投与に起因する異常は認められなかった(Abou-Donia et al. 1986)。

不確実係数 UF = 10

根拠：10(種差)

評価レベル =0.3 mg/m³

計算式：0.5 mg/kg/日×1/10×60kg/10m³ = 0.3 mg/m³

○生殖毒性：あり

根拠：繁殖能を検査した実験はなく、発生毒性試験では母動物が死亡する用量でも胎児に異常はみられていない。しかしながら、ラット雄に経口投与した試験において、精巣相対重量の低下、精巣上体内の精子運動性と数の減少、および精巣中のNSE（非特異的アセチルおよび及びブチリルコリンエステラーゼ）、NTE（神経障害標的エステラーゼ）活性低下に加え、精子の形態異常（無尾の精子など）や精細管変性性など、精巣の病理学的変化も報告されていることから、生殖毒性ありと判断した。

105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144

(参考)

NOAEL = 10 mg/kg 体重/日

根拠： F344 ラット雄 (10 匹/群)にりん酸トリ (オルト-トリル) 100、200、400、800 及び 1,600 mg/kg/日を 14 日間反復経口投与した (用量設定のための予備試験)。その結果、800 mg/kg 以上で全数死亡、400 mg/kg で 7/10、200 mg/kg で 6/10 が死亡、100 mg/kg では全数生存したが、すべての投与動物で精巣上体内の精子数の減少と精巣の精細管変性が認められた。各群 10 匹の F344 ラット雄にりん酸トリ (オルト-トリル) 0、10、25、50、75 及び 100 mg/kg/日を、精上皮の周期 49 日と精巣上体移動時間 14 日の和に相当する 63 日間連日反復経口投与した。50 mg/kg 以上で体重増加及び精巣比重量の低下、精巣上体内の精子運動性と数の減少、及び精巣中の神経障害標的エステラーゼ (Neuropathy Target Esterase: NTE) 活性の低下、25 mg/kg 以上で精子形態の異常、10 mg/kg 以上で NSE 活性の低下が認められた。著者らは本試験における精巣毒性の LOAEL は 25 mg/kg、NOAEL は 10 mg/kg としている (Somkuti et al. 1987a)。

不確実係数 UF = 10

根拠： 10 (種差)

評価レベル = 8.4 mg/m³

計算式： 10 mg/kg 体重/日 × 7/5 × 60kg/10m³ × 1/10 = 8.4 mg/m³

○遺伝毒性： 判断できない

根拠： ヒトでの報告はない。実験的には *in vivo* の DNA 付加体形成試験で陽性結果があるが、*in vitro* の報告はなく判断できない。

生殖細胞変異原性： 調査した範囲で情報無し

○神経毒性： あり

LOAEL = 0.55 mg/m³

根拠： りん酸トリ (オルト-トリル) 製造現場における 3 件の多発性神経炎症例における測定濃度は、2.5 mg/m³ 以下、1 mg/m³、0.55~1.7 mg/m³ であった (ACGIH 2016) (Hunter 1944)。

不確実係数 UF = 10

根拠： 10 (LOAEL→NOAEL 変換)

評価レベル = 0.055 mg/m³

計算式： 0.55 mg/m³ × 1/10 = 0.055 mg/m³

○許容濃度等

ACGIH TLV-TWA : 0.02 mg/m³ (inhalable fraction and vapor)、Skin (2016 年)

145 根拠：りん酸トリ(オルト-トリル)の気中濃度とヒトへの影響について TLV を設定する
146 に十分な情報はないとはいえ、りん酸トリ(オルト-トリル)を 21 %含有する油圧油
147 1.5 mg/m^3 (りん酸トリ(オルト-トリル) 0.3 mg/m^3 に相当) では神経毒性はみられて
148 いない。ばく露期間は特定されていないが $0.55\text{-}1.7 \text{ mg/m}^3$ にばく露された 3 例で多
149 発性神経炎の報告がある。動物試験では、ニワトリへの 90 日経口投与で、 1.25
150 mg/kg では神経障害はみられなかったが、 2.5 mg/kg では組織病理学的証拠が、 5
151 mg/kg では臨床兆候(衰弱、運動失調)と組織病理学的損傷がともにみられている。
152 ネコへの 90 日経皮投与では、 0.5 mg/kg では神経障害はみられなかったが、 1
153 mg/kg では運動失調がみられ、 5 mg/kg 以上では組織病理学的損傷もみられてい
154 る。ヒトについての情報のほとんどは、神経系への影響についての臨床検査であ
155 る。

156 りん酸トリ(オルト-トリル)は、経口、経皮ばく露によりよく吸収され、NOAEL
157 は 0.5 mg/kg (吸入換算 3.5 mg/m^3)である。TLV-TWA 0.02 mg/m^3 は神経系への影響を
158 防ぐために十分な値である。動物での NOAEL から低減させた理由は、障害が重篤
159 で遅発性あるいは不可逆性であること、動物(及びヒト)での研究が神経系に関する
160 もので他の可能性のある標的についての詳しい研究がないことによる。

161

162 日本産業衛生学会：設定なし

163 DFG MAK： 0.001 ppm (0.015 mg/m^3) (2019：設定年)(DFG 2019 (draft))

164 NIOSH REL： TWA 0.1 mg/m^3 [skin] (2020.11.06 検索)

165 OSHA PEL： 0.1 mg/m^3 (Permissible Exposure Limit) (2020.11.06 検索)

166 UK/HSE： 0.1 mg/m^3 (8h TWA)、 0.3 mg/m^3 (ST) (UK/HSE 2020)

167 OARS WEEL：設定なし (2020.11.06 検索)

168

169 (4) 評価値

170 ○一次評価値：なし

171 根拠： 製造現場における症例から得られた最小毒性量 (LOAEL) から算定した評価レ
172 ベルが二次評価値の十分の一以上であるため。

173

174 ※一次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週 40 時間、当該物質にばく露した場合に、それ
175 以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。

176

177 ○二次評価値： 0.02 mg/m^3

178 根拠： 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) が提案している許容濃度を二次評価値とし
179 て採用した。

180

181 ※二次評価値：労働者が勤労生涯を通じて当該物質にばく露した場合にも、当該ばく露に
182 起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推測される濃度で、これ

183 を超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」に基づき、原則として日本
 184 産業衛生学会の許容濃度又は ACGIH のばく露限界値を採用している。

185
 186 3 ばく露実態調査

187 (1) 有害物ばく露作業報告の提出状況（詳細を別添3に添付）

188 りん酸トリ（オルトトリル）の有害物ばく露作業報告については、3事業場から計3作
 189 業について報告があり、対象物質の用途は、「他の製剤等の原料」、「溶剤、希釈又は溶媒と
 190 して使用」、「顔料、染料、塗料又は印刷インキとして使用」で、作業の種類は全て「計量、
 191 配合、注入、投入又は小分け」であった。

192

表1 ばく露作業報告集計表

報告数	3事業場	計3件
年間製造・取扱量	～500kg未満	
	500kg～1t未満	33%
	1t～10t未満	33%
	10t～100t未満	33%
	100t～1000t未満	
	1000t～	
作業1回当たり製造・取扱量 (単位kg又はL)	～1未満	
	1～1000未満	100%
	1000～	
1日当たり 作業時間	～15分未満	67%
	15分～30分未満	33%
	30分～1時間未満	
	1時間～3時間未満	
	3時間～5時間未満	
	5時間～	
発散抑制措置	密閉化設備	
	局所排気装置	50%
	プッシュプル	
	全体換気装置	50%

193
 194

195 (2) ばく露実態調査結果

196 有害物ばく露作業報告のあった3事業場のうち、1事業場（令和元年度）においてばく露実
 197 態調査を実施した。

198 対象事業場においては、製造・取扱作業に従事する2人について個人ばく露測定を行うとと
 199 もに、3地点についてスポット測定を実施した。個人ばく露測定結果については、ガイドライ
 200 ンに基づき、8時間加重平均濃度（8時間TWA）を算定した。

201
 202

○測定分析法（詳細な測定分析法は別添4に添付）

- 203 ・ サンプリング：ニトロセルローズメンブランフィルター（0.8 μm AAWP）を用いて捕
- 204 集
- 205 ・ 分析法：高速液体クロマトグラフ（HPLC）分析法

206

207 ○対象事業場における作業の概要

208 対象事業場におけるりん酸トリ（オルトトリル）の用途は「他製剤の原料」であった。

209 作業者の作業内容は、ドラム缶からペール缶に分取する作業、ペール缶から混合槽へ投入

210 する作業、及び製品をドラム缶へ充填する作業であった。

211 2名の作業者においては、防じん機能付き有機ガス用防毒マスク着用、塩化ビニル製手袋

212 着用、合皮製安全靴着用で作業を実施していた。また、いずれの作業位置においても局所排

213 気装置は設置されていなかった。

214

215 ○測定結果

216 調査を実施した2名の個人ばく露濃度はいずれも定量下限値未満のため、評価データとし

217 て採用できるデータは得なかった。

218 また、スポット測定においても、実施した3地点全てで定量下限値未満であった。

219

220 表2 ばく露の可能性のある作業

被測定者	ばく露の可能性のある作業(測定中の実施時間)
a1	添加剤計量（3分間）、添加剤投入（1分間）、攪拌（1時間40分間）
a2	製品充填(1時間15分)

221

222

223 4 リスクの判定及び今後の対応

224 以上のおり、りん酸トリ（オルトトリル）の製造・取扱事業場におけるばく露実態調

225 査の結果、測定された個人ばく露濃度はいずれも定量下限値未満であったため、経気道ばく露

226 によるリスクは低いと考えられる。

227 他方、本物質については経皮吸収が指摘されていることから（ACGIH：Skin等）、経皮吸収

228 に関する知見や保護具等作業実態のデータを積み重ねた上で、経皮吸収の観点も含めてリスク

229 評価を確定させるべきである。

230 本物質は、労働安全衛生法に基づくラベル表示及びSDS交付、並びにリスクアセスメント

231 の義務対象物質となっている。本物質の製造・取扱作業に労働者等を従事させる事業者は、本

232 物質が反復投与毒性、生殖毒性及び神経毒性がある物質であることを踏まえてリスクアセスメ

233 ントを実施し、自主的なリスク管理を行うことが必要である。

234

235

最終改訂日：令和3年1月28日

236

ばく露実態調査集計表（りん酸トリ（オルトートリル））										
対象事業場数 （※6）	個人ばく露測定結果 [mg/m ³]			スポット測定結果 [mg/m ³]			作業環境測定結果 （A測定準拠） [mg/m ³]			
	測定数	平均（※1）	8時間TWA 平均（※2）	最大（※3）	単位 作業場所数	平均（※4）	最大（※3）	単位 作業場所数	平均（※5）	最大（※3）
3 触媒又は添加剤 としての使用	1	2 -	-	-	3	3 -	-	1	1 -	-
計	1	2 -	-	-	3	3 -	-	1	1 -	-

集計上の注：定量下限未満の値及び個々の測定値は測定時の採気量（測定時間×流速）により有効桁数が異なるが、集計にはこの値を用いて小数点以下3桁で処理した（1以上は有効数字3桁）

※1：測定値の平均値（加重平均）

※2：8時間TWAの平均値（算術平均）

※3：個人ばく露測定結果においては8時間TWAの、それ以外については測定値の、最大値を表す

※4：短時間作業を作業時間を通じて測定した値の単位作業場所ごとの算術平均を代表値とし、その平均（算術平均）

※5：単位作業ごとの幾何平均を代表値とし、その平均（算術平均）

※6：同一事業場で複数の作業を行っている場合があるので、対象事業場数とばく露実態調査を行った事業場数は一致しない。

別添1 有害性総合評価表

物質名：りん酸トリ (オルト-トリル)

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p>マウス 経口：LD₅₀ = 900～1,220 mg/kg 体重</p> <p>ラット 経口：LD₅₀ = 1,600～8,400 mg/kg 体重</p> <p>ウサギ 経口：LD₅₀ = 3,700 mg/kg 体重 経皮：LD₅₀ > 3,700 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u> 工業用原体、精製品及び高純度品のりん酸トリ (オルト-トリル)を雄マウスに625～1,620 mg/kg の用量で単回経口投与したところ、いずれも投与数時間後に、下痢、立毛、筋力低下、痙攣を呈し、半数が死亡した。</p>
イ 刺激性/ 腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：なし 根拠：ヒトで皮膚刺激性を示さないと報告されている。 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：報告なし</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：なし 根拠：ヒトで皮膚感作性を示さないと報告されている。 呼吸器感作性：報告なし</p>
エ 反復投与毒性 (生殖毒性/ 遺伝毒性/発がん性/神経毒性 は別途記載)	<p>NOAEL= 0.5 mg/kg/日 根拠：ネコに対しりん酸トリ (オルト-トリル)0.5、1、5、10 及び 100 mg/kg/日を頸部皮膚に 90 日間反復ばく露したところ、5 mg/kg/日以上投与群で用量依存的な急性神経症状 (後肢の脱力感)や脚弱、運動失調、麻痺を示し、PAM 及び硫酸アトロピンの治療を行ったものの 100 mg/kg/日投与群は顕著な体重減少を呈し試験 41 日までに死亡、切迫殺された。病理組織学的に脊髄及び末梢神経に軸索変性を認めた。0.5 mg/kg/日投与群では投与に起因する異常は認められなかった。</p> <p>不確実係数 UF = 10 根拠： 10 (種差)</p> <p>評価レベル = 0.3 mg/m³ 計算式：0.5 mg/kg/日 × 1/10 × 60kg/10m³ = 0.3 mg/m³</p>
オ 生殖毒性	<p>生殖毒性：あり</p>

有害性の種類	評 価 結 果
	<p>根拠：繁殖能を検査した実験はなく、発生毒性試験では母動物が死亡する用量でも胎児に異常はみられていない。しかしながら、ラット雄に経口投与した試験において、精巣相対重量の低下、精巣上体内の精子運動性と数の減少、および精巣中のNSE（非特異的アセチルおよび及びブチリルコリンエステラーゼ）、NTE（神経障害標的エステラーゼ）活性低下に加え、精子の形態異常（無尾の精子など）や精細管変性など、精巣の病理学的変化も報告されていることから、生殖毒性ありと判断した。</p> <p>(参考)</p> <p>NOAEL = 10 mg/kg 体重/日</p> <p>根拠：F344 ラット雄 (10 匹/群)にりん酸トリ (オルト-トリル) 100、200、400、800 及び 1,600 mg/kg/日を 14 日間反復経口投与した (用量設定のための予備試験)。その結果、800 mg/kg 以上で全数死亡、400 mg/kg で 7/10、200 mg/kg で 6/10 が死亡、100 mg/kg では全数生存したが、すべての投与動物で精巣上体内の精子数の減少と精巣の精細管変性が認められた。各群 10 匹の F344 ラット雄にりん酸トリ (オルト-トリル)0、10、25、50、75 及び 100 mg/kg/日を、精上皮の周期 49 日と精巣上体移動時間 14 日の和に相当する 63 日間連日反復経口投与した。50 mg/kg 以上で体重増加及び精巣比重量の低下、精巣上体内の精子運動性と数の減少、及び精巣中の神経障害標的エステラーゼ (Neuropathy Target Esterase: NTE)活性の低下、25 mg/kg 以上で精子形態の異常、10 mg/kg 以上でNSE 活性の低下が認められた。著者らは本試験における精巣毒性の LOAEL は 25 mg/kg、NOAEL は 10 mg/kg としている。</p> <p>不確実係数 UF=10 根拠： 10 (種差)</p> <p>評価レベル = 8.4 mg/m³ 計算式：10 mg/kg 体重/日× 7/5 × 60kg/10m³ (経口から吸入への換算) ×1/10=8.4 mg/m³</p>
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性： 判断できない</p> <p>根拠： ヒトでの報告はない。実験的には <i>in vivo</i> の DNA 付加体形成試験で陽性結果があるが、<i>in vitro</i> の報告はなく判断できない。</p> <p>生殖細胞変異原性： 情報がない。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性： 判断できない</p> <p>根拠：ラット及びマウスを用いたトリクレジルりん酸の混餌投与による発がん性試験で、発がん性は認められなかったが、りん酸トリ (オルト-トリル)の報告はなく判断できない。</p>

有害性の種類	評 価 結 果
	閾値の有無：判断できない 根拠：カ項の「遺伝毒性」の判断を根拠とする。
ク 神経毒性	神経毒性：あり LOAEL = 0.55 mg/m ³ 根拠：りん酸トリ (オルト-トリル)製造現場における3件の多発性神経炎症例における測定濃度は、2.5 mg/m ³ 以下、1 mg/m ³ 、0.55～1.7 mg/m ³ であった。 不確実係数 UF = 10 根拠：10 (LOAEL→NOAEL 変換) 評価レベル = 0.055 mg/m ³ 計算式：0.55 mg/m ³ × 1/10 = 0.055 mg/m ³
ケ 許容濃度の設定	ACGIH TLV-TWA： 0.02 mg/m ³ (inhalable fraction and vapor)、Skin (2016年) 根拠：りん酸トリ (オルト-トリル)の気中濃度とヒトへの影響についてTLVを設定するに十分な情報はないとはいえ、りん酸トリ (オルト-トリル)を21%含有する油圧油 1.5 mg/m ³ (りん酸トリ (オルト-トリル) 0.3 mg/m ³ に相当)では神経毒性はみられていない。ばく露期間は特定されていないが0.55-1.7 mg/m ³ にばく露された3例で多発性神経炎の報告がある。動物試験では、ニワトリへの90日経口投与で、1.25 mg/kgでは神経障害はみられなかったが、2.5 mg/kgでは組織病理学的証拠が、5 mg/kgでは臨床兆候 (衰弱、運動失調)と組織病理学的損傷がともにみられている。ネコへの90日経皮投与では、0.5 mg/kgでは神経障害はみられなかったが、1 mg/kgでは運動失調がみられ、5 mg/kg以上では組織病理学的損傷もみられている。ヒトについての情報のほとんどは、神経系への影響についての臨床検査である。 <ul style="list-style-type: none"> ・りん酸トリ (オルト-トリル)は、経口、経皮ばく露によりよく吸収され、NOAELは0.5 mg/kg (吸入換算 3.5 mg/m³)である。TLV-TWA 0.02 mg/m³は神経系への影響を防ぐために十分な値である。動物でのNOAELから低減させた理由は、障害が重篤で遅発性あるいは不可逆性であること、動物 (及びヒト)での研究が神経系に関するもので他の可能性のある標的についての詳しい研究がないことによる。 ・ネコへの反復経皮投与で、1 mg/kgでも神経障害がみられたことから、Skin表記を勧告する。 ・りん酸トリ (オルト-トリル)は、アセチルコリンエステラーゼ阻害殺虫剤としてBEIが指標物質として勧告されている。DSEN (皮膚感作性)、RSEN (呼吸器感作性)を勧告する十分な情報はなく、また、マウス、ラットでの2年混餌試験りん酸トリ (オルト-トリル)含有量は1%)で腫瘍の増加はみられていないが、発がん性表記を勧告する十分な情報はない。

有害性の種類	評 価 結 果
	日本産業衛生学会： 設定なし DFG MAK： 0.001 ppm (2019 draft) NIOSH REL： TWA 0.01 mg/m ³ [skin] OSHA： 0.1 mg/m ³ (Permissible Exposure Limit) UK： 0.1 mg/m ³ (8h TWA)、0.3 mg/m ³ (ST) AIHA: 設定なし

238

最終改訂日 令和2年11月6日

239

別添 2 : 有害性評価書

240

241

242 物質名 : りん酸トリ (オルト-トリル)

243

244 1. 化学物質の同定情報

245 名 称 : りん酸トリ (オルト-トリル)

246 別 名 : リン酸トリオルソクレジール、*o*-トリクレジルホスフェート、*o*-トリクレジ
247 ルホスフェート、*o*-tricresyl phosphate、Phosphoric acid, tris (2-methylphenyl) ester、
248 TOCP、Tri (*o*-tolyl) phosphate、tri-2-Tolyl phosphate、Tri-*o*-cresyl phosphate、Tri-*o*-
249 Tollyl phosphate (NITE CHRIP 2020)

250 化学式 : C₂₁H₂₁O₄P

251

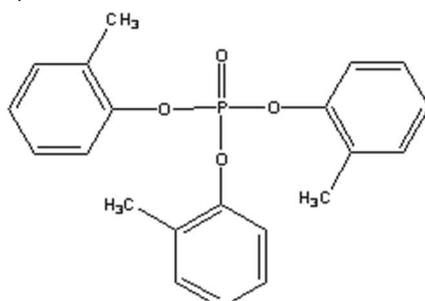
252

253

254

255

256



(NITE CHRIP 2020)

257 分子 量 : 368.4

(ICSC 2020)

258 CAS 番号 : 78-30-8

259 労働安全衛生法施行令別表 9 (名称等を通知すべき有害物) 第 625 号

260

261 りん酸トリ (オルト-トリル)には原料とするクレゾール (*o*-、*m*-、*p*-体)の組成に応じて *o*-体
262 (*o*-*o*-*o* : CAS 番号 78-30-8)、*m*-体 (*m*-*m*-*m* : CAS 番号 563-04-2)、*p*-体 (*p*-*p*-*p* : CAS 番号 78-
263 32-0)、*o*-*m*-*p* 体、*o*-*m*-*m* 体等の 10 種類の異性体が存在する。本書は *o*-体 (*o*-*o*-*o* : CAS 番号
264 78-30-8)について記す。

265

266 2. 物理化学的情報

267 (1) 物理化学的性状 (ICSC 2020)

外 観 : 無色又は淡黄色液体

引火点 (C.C.) : 225°C

比 重 (水=1) : 1.2

発火点 : 385°C

沸 点 : 410°C

爆発限界 (空気中) : —

蒸気圧 : 1.96×10⁻⁶ torr (25°C)

溶解性 (水) : 水に溶けない

蒸気密度 (空気=1) : 12.7

オクタノール/水分配係数 log Pow : 6.3

融 点 : 11°C

換算係数 :

1 ppm=15.2 mg/m³ (25°C)

1 mg/m³=0.066 ppm (25°C)

268

269 (2) 物理的化学的危険性 (ICSC 2020)

270 ア 火災危険性 : 可燃性。火災時に刺激性あるいは有毒なフェームやガスを放出する。

271 イ 爆発危険性 : —

312 呼吸からは検出されなかった。分析した組織中の放射活性は 24 時間後がピークで、ばく露
313 量の 8.7%であった。ただしいくぶんかの適用検体がグルーミングでのみ込まれた可能性
314 もあることから、定量情報は不正確である (ATSDR 1997)。

315 ・ コーン油に溶解したりん酸トリ (オルト-トリル)ラベル体 50 mg/kg をニワトリに単回経口
316 投与した実験では、尿と糞が分離できなかったので吸収量は測定できなかったが、12 時間
317 以内に血漿、肝臓、腎臓と胆のうなどにおいて放射活性が検出されたため、検体は素早く
318 吸収されるという定性的な情報を得ることができた (ATSDR 1997)。

319

320 分布

321 ・ りん酸トリ (オルト-トリル)ラベル体 50 mg/kg を雄ラットに単回経口投与し 2~24 時間ま
322 で放射活性を測定したところ、膀胱、脂肪組織、肝臓、腎臓、血漿、肺、赤血球、坐骨神
323 経、心臓、脾臓、精巣、脳、脊髄及び筋肉の順に高い濃度で認められ、その多くのピーク
324 は 6 時間後であった。また、りん酸トリ (オルト-トリル)ラベル体 50 mg/kg を雄ラットに
325 10 日間、あるいはニワトリに単回経口投与した実験においても、主として脂肪組織、肝臓
326 及び腎臓に分布する傾向が認められた (ATSDR 1997)。

327 ・ りん酸トリ (オルト-トリル)ラベル体 50 mg/kg を雄ネコの頸背部の皮膚に塗布し、24 時間
328 後の組織分布を検索した。その結果、放射活性のピーク濃度は、胆汁 317、次いで胆のう
329 31.7、膀胱 39.1、腎臓 25.3、肝臓 16.3、盲腸 14.5、脂肪組織 12.0、血漿 12.1、肺 12.1 の順
330 であった (単位は組織 1g 当たりのりん酸トリ (オルト-トリル)相当量 μg)。10 μg 未満のピ
331 ーク濃度では、大腸、坐骨神経、赤血球、膵臓、小腸、心臓、胃であったが、適用検体が
332 グルーミングでのみ込まれた可能性もある (ATSDR 1997)。

333 ・ りん酸トリ (オルト-トリル)ラベル体 2.094 g をイヌの剃毛した腹部皮膚 15×20 cm の領域
334 に塗布し 24 時間後に、適用部皮膚、肝臓、大網脂肪、血液、腎臓、肺、下腿三頭筋、脊髄、
335 心臓、脾臓、脳、坐骨神経及び大腿骨の順で高い放射活性が検出された (ATSDR 1997)。

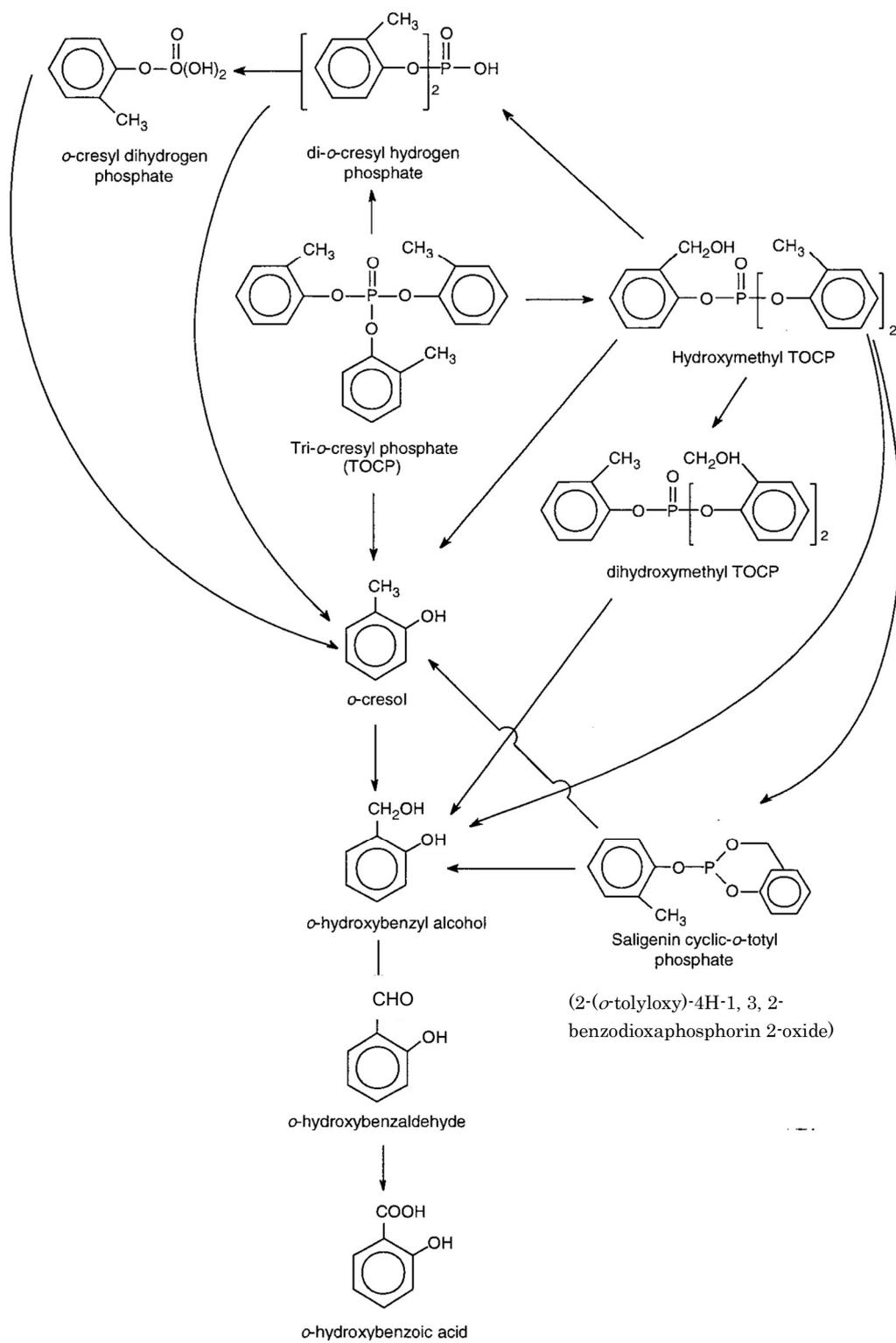
336

337 代謝

338 ・ フェニル環に ^{14}C で標識したりん酸トリ (オルト-トリル)ラベル体をネコ、ニワトリ及びラ
339 ットに投与した一連の試験で、酸化や脱アリル化された代謝物が、排泄物と肝臓、腎臓、
340 精巣と脳などの様々な組織で認められた。*o*-体の代謝物であるサリゲニン-環状 *o*-トリルホ
341 スホネート (2- (*o*-tolylloxy)-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin 2-oxide)による有機りん酸誘発性
342 遅発性神経毒性 (organophosphorus induced delayed neuropathy; OPIDN)と呼ばれる強
343 い神経毒性がある。*m*-、*p*-体ではこのような環状りん酸エステルを生じず、OPIDN の発現
344 もない (環境省 2005)。

345 ・ 以下の図に、りん酸トリ (オルト-トリル)の代謝経路を示す (ATSDR 1997) (Eto 1981)。

346



347
348
349

図 りん酸トリ (オルト-トリル) の代謝経路 (ATSDR 1997)より引用

350 排泄

- 351 ・フェニル環に ¹⁴C で標識したりん酸トリ (オルト-トリル)ラベル体 50 mg/kg を F344 雄ラッ
 352 トに毎日 10 日間経口投与したところ、投与終了後 4 日以内に尿及び糞からそれぞれ 63.1%
 353 と 36.1%の放射活性が検出された。尿中放射活性の大半は加水分解画分に存在し、di-*o*-cresyl
 354 hydrogen phosphate、*o*-cresol 及び *o*-hydroxy benzoic acid が主たる代謝物として検出され、第
 355 二相代謝が重要な役割を果たしていることが示唆された。糞中の主要代謝物は、*o*-cresol、
 356 非極性のりん酸トリ (オルト-トリル)、未同定物及び *o*-hydroxy benzoic acid であった。最終
 357 投与後 4 日以内に、脳、肝臓、腎臓、精巣、及び血漿中のりん酸トリ (オルト-トリル)は指
 358 数的に減少し、半減期は脳での約 12 時間 (0.49 日)から肝臓の 24 時間 (0.98 日)であった
 359 (ATSDR 1997) (Abou-Donia et al. 1990)。
 360 ・¹⁴C で標識したりん酸トリ (オルト-トリル) 50 mg/kg を雄ラットに単回投与後の体内半減
 361 期はおよそ 1 日であった (ATSDR 1997) (Abou-Donia et al. 1990)。

362

363 (1) 実験動物に対する毒性

364 ア 急性毒性

365 致死性

366 実験動物に対するりん酸トリ (オルト-トリル)の急性毒性試験結果を以下にまとめる
 367 (RTECS 2016) (ACGIH 2016) (Bleiberg & Johnson 1965) (Winder 2002)。

368

	マウス	ラット	ウサギ
経口、LD ₅₀	1,220 mg/kg 体重 (工業用原体)、 900 mg/kg 体重 (精製品)、 1,000 mg/kg 体重 (高純度品)	1,600~8,400 mg/kg 体重 1160 mg/kg	3,700 mg/kg 体重
経皮、LD ₅₀	—	—	> 3,700 mg/kg 体重

369

370 健康影響

- 371 ・雄のヤングアダルトネコ (3 匹/群)に対しりん酸トリ (オルト-トリル) 100、250、500、1,000
 372 及び 1,500 mg/kg を頸部皮膚に単回ばく露した。1,000 mg/kg以上の投与群で PAM (2-
 373 pyridine aldoxime methiodide)及び硫酸アトロピンの治療を行った。その結果、250 mg/kg 以
 374 上の投与群で脚弱及び運動失調を呈し、1,500 mg/kg 投与群では麻痺を示した。病理組織学的
 375 に 250 mg/kg 以上の投与群において、脊髄及び末梢神経に軸索変性を認めた (Abou-Donia
 376 et al. 1983)。
 377 ・アルビノ雄マウス (16-30g)に工業用原体、精製品及び高純度品のりん酸トリ (オルト-ト
 378 リル) 625~1,620 mg/kg を単回経口投与したところ、いずれも投与数時間後に、下痢、立
 379 毛、筋力低下、痙攣を呈し、半数が死亡した。なお、非特異的シトクロム P-450 阻害剤
 380 SKF 525A (α -フェニル- α -プロピルベンゼン酢酸 2-(ジエチルアミノ)エチル・塩酸塩)を同時
 381 に腹腔内投与した場合、半数致死量は顕著に低下し、アトロピンや 3-methylcholanthrene
 382 の場合は逆に若干改善した。生存動物に麻痺は認められなかった (Bleiberg & Johnson
 383 1965)。
 384 ・精巣毒性を検査する目的で、雄ラットにりん酸トリ (オルト-トリル) 500 mg/kg を単回経
 385 口投与し、1~21 日後に精子と精巣を検索した。その結果、無尾の精子などの形態異常が

386 7日後から観察された。最終解剖時の精巣への影響は精子形成過程最終ステージの精子細胞
387 に対するものであり、精巣上体中の成熟過程にある精子の形態学的異常を伴っていた
388 (Hoshino et al. 1999)。

389

390 イ 刺激性及び腐食性

391 ・ 調査した範囲内では報告は得られていない。

392

393 ウ 感作性

394 ・ 調査した範囲内では報告は得られていない。

395

396 エ 反復投与毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

397 吸入ばく露

398 ・ 調査した範囲内では報告は得られていない。

399

400 経口投与/経皮投与/その他の経路等

401 ・ 精巣毒性を検査する目的で、F344 ラット雄 (10 匹/群)にりん酸トリ (オルト-トリル) 100、
402 200、400、800 及び 1,600 mg/kg/日を 14 日間反復経口投与した (用量設定のための予備試
403 験)。その結果、800 mg/kg 以上で全数死亡、400 mg/kg で 7/10、200 mg/kg で 6/10 が死亡、
404 100 mg/kg では全数生存したが、すべての投与動物で精巣上体内の精子数の減少と精巣の
405 精細管変性が認められた。本試験では、各群 10 匹の F344 ラット雄にりん酸トリ (オル
406 ト-トリル) 0、10、25、50、75 及び 100 mg/kg/日を、精上皮の周期 49 日と精巣上体移動時
407 間 14 日の和に相当する 63 日間連日反復経口投与した。50 mg/kg 以上で体重増加抑制及
408 び精巣相対重量の低下、精巣上体内の精子運動性と数の減少、及び精巣中の神経障害標的
409 エステラーゼ (Neuropathy Target Esterase: NTE)活性の低下、25 mg/kg 以上で精子形態の異
410 常、10 mg/kg 以上で NSE (非特異的アセチル及びブチリルコリンエステラーゼ)活性の低
411 下が認められた。著者らは本試験における精巣毒性の LOAEL は 25 mg/kg、NOAEL は 10
412 mg/kg としている (Somkuti et al. 1987a)。

413 ・ 精巣毒性を検査する目的で、F344 ラット雄にりん酸トリ (オルト-トリル) 150 mg/kg/日を
414 3、7、10、14 及び 21 日間反復経口投与した。その結果、21 日間投与群では精巣重量と精
415 巣中の NTE 及び非特異性エステラーゼの活性が低下した。10 日間投与後より精子生存率
416 と精巣上体尾部の精子数が減少した。21 日間投与終了後、さらに 98 日間の回復期間後
417 においてもこれらの変化は認められ、非可逆性であった (Somkuti et al. 1987b)。

418 ・ ネコに対しりん酸トリ (オルト-トリル) 0.5、1、5、10 及び 100 mg/kg/日を頸部皮膚に 90
419 日間反復ばく露したところ、5 mg/kg/日以上で投与群で用量依存的な急性神経症状 (後肢
420 の脱力、運動失調、麻痺)を示し、PAM 及び硫酸アトロピンの治療を行ったものの 100
421 mg/kg/日投与群は顕著な体重減少を呈し試験 41 日までに死亡、切迫殺された。病理組織
422 学的に脊髄及び末梢神経に軸索変性を認めた。0.5 mg/kg/日投与群では投与に起因する
423 異常は認められなかった (Abou-Donia et al. 1986)。

424 ・ 精巣毒性を検査する目的で、ニワトリ (レグホーンルースター)雄にりん酸トリ (オルト-
425 トリル) 100 mg/kg/日を 18 日間反復経口投与した。その結果、7~10 日目より遅発性神経

426 毒性による脚麻痺が認められた。脳と精巣中の NTE 及び脳のコリンエステラーゼ活性が
427 低下した。精子運動性の減少と精細管の変性が認められた。パラチオン投与群ではコリン
428 エステラーゼ活性は低下したが、精巣病変や精巣の NTE 低下は認められなかった。この
429 ことから、精巣毒性はコリンエステラーゼ抑制とは関連しないものと考えられた
430 (Somkuti et al. 1987c)。

431

432 オ 生殖毒性

433 吸入ばく露

434 ・ 調査した範囲内では報告は得られていない。

435

436 経口投与/経皮投与/その他の経路等

437 ・ Long-Evans 系妊娠雌ラットに 0、87.5、175、350 mg/kg/日のりん酸トリ (オルト-トリル)
438 を妊娠 6~18 日まで経口投与した。その結果、母動物の死亡率は高用量群で 28%であっ
439 たが、中~低用量群には影響がなかった。対照群と比較し、いずれの投与群でも着床前胚
440 損失率や胚吸収率には影響はなく、内臓や骨格の奇形及び変異の発生率は対照群と同等
441 であった (Tocco et al. 1987)。

442 ・ 精巣毒性を検査する目的で、雄ラットにりん酸トリ (オルト-トリル) 500 mg/kg を単回経
443 口投与し、1~21 日後に精子と精巣を検索した。その結果、無尾の精子などの形態異常が
444 7 日後から観察された。最終解剖時の精巣への影響は精子形成過程最終ステージの精子細
445 胞に対するものであり、精巣上体中の成熟過程にある精子の形態学的異常を伴っていた
446 (Hoshino et al. 1999)。

447 ・ 精巣毒性を検査する目的で、F344 ラット雄 (10 匹/群)にりん酸トリ (オルト-トリル) 100、
448 200、400、800 及び 1,600 mg/kg/日を 14 日間反復経口投与した (用量設定のための予備試
449 験)。その結果、800 mg/kg 以上で全数死亡、400 mg/kg で 7/10、200 mg/kg で 6/10 が死亡、
450 100 mg/kg では全数生存したが、すべての投与動物で精巣上体内の精子数の減少と精巣の
451 精細管変性が認められた。本試験では、各群 10 匹の F344 ラット雄にりん酸トリ (オル
452 ト-トリル) 0、10、25、50、75 及び 100 mg/kg/日を、精上皮の周期 49 日と精巣上体移動時
453 間 14 日の和に相当する 63 日間連日反復経口投与した。50 mg/kg 以上で体重増加抑制及
454 び精巣相対重量の低下、精巣上体内の精子運動性と数の減少、及び精巣中の NTE 活性の
455 低下、25 mg/kg 以上で精子形態の異常、10 mg/kg 以上で NSE 活性の低下が認められた。
456 著者らは本試験における精巣毒性の LOAEL は 25 mg/kg、NOAEL は 10 mg/kg としている
457 (Somkuti et al. 1987a)。

458 ・ 精巣毒性を検査する目的で、F344 ラット雄にりん酸トリ (オルト-トリル) 150 mg/kg/日を
459 3、7、10、14 及び 21 日間反復経口投与した。その結果、21 日間投与群では精巣重量と精
460 巣中の NTE 及び非特異性エステラーゼの活性が低下した。10 日間投与後より精子生存率
461 と精巣上体尾部の精子数が減少した。21 日間投与終了後、さらに 98 日間の回復期間後
462 においてもこれらの変化は認められ、非可逆性であった (Somkuti et al. 1987b)。

463 ・ 精巣毒性を検査する目的で、ニワトリ (レグホーンルースター)雄にりん酸トリ (オルト-
464 トリル) 100 mg/kg/日を 18 日間反復経口投与した。その結果、7~10 日目より遅発性神経
465 毒性による脚麻痺が認められた。脳と精巣中の NTE 及び脳のコリンエステラーゼ活性が

466 低下した。精子運動性の減少と精細管の変性が認められた。パラチオン投与群ではコリン
 467 エステラーゼ活性は低下したが、精巣病変や精巣の NTE 低下は認められなかった。この
 468 ことから、精巣毒性はコリンエステラーゼ抑制とは関連しないものと考えられた
 469 (Somkuti et al. 1987c)。

470
 471
 472
 473
 474
 475
 476
 477

カ 遺伝毒性

- りん酸トリ (オルト-トリル)を用いた F344 ラット (肝臓、腎臓、肺、心臓)の体細胞 DNA の付加体形成試験は陽性であった (Mentzschel et al. 1993)。その他の遺伝毒性に関する情報は見つからなかった。
- 生殖細胞変異原性
 調査した範囲で、生殖細胞についての情報は無い。

試験方法		使用細胞種・動物種・S9の有無・濃度	結果
In vivo	DNA付加体形成試験	F344ラット、50 mg/kg/日、10日間経口投与 肝臓・腎臓・肺・心臓 脳、精巣	± -

478 - : 陰性 + : 陽性

479

キ 発がん性

吸入ばく露

- 調査した範囲内では報告は得られていない。

483

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 調査した範囲内では報告は得られていない。

486

ク 神経毒性

吸入ばく露

- 調査した範囲内では報告は得られていない。

490

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ウィスター雄ラットに 1,500 mg/kg のりん酸トリ (オルト-トリル)を単回経口投与し、2 及び 3 週間後に採取した頸髄背索に軸索変性が認められた (Inui et al. 1993)。
- F344 雄ラット (190 – 210 g、10 – 11 週齢)を用いた生殖毒性試験で、りん酸トリ (オルト-トリル)は 200 mg/kg/日以上でコリン作動性神経症状を呈したが、100 mg/kg/日群では異常は認められなかった (Somkuti et al. 1987a,b)。
- 雄のヤングアダルトネコ (3 匹/群)に対しりん酸トリ (オルト-トリル) 100、250、500、1,000 及び 1,500 mg/kg を頸部皮膚に単回ばく露した。1,000 mg/kg/以上の投与群で PAM 及び硫酸アトロピンの治療を行った。その結果、250 mg/kg 以上の投与群で脚弱及び運動失調を呈し、1,500 mg/kg 投与群では麻痺を示した。病理組織学的に 250 mg/kg 以上の投与群において、脊髄及び末梢神経に軸索変性を認めた (Abou-Donia et al. 1983)。
- 成ネコ (雌雄 18 匹、2.2 - 5.75 kg)に 600~3,600 mg/kg のりん酸トリ (オルト-トリル)を単

502

- 503 回経皮投与し、末梢神経を検索したところ、軸索変性が認められた (Prineas 1969)。
- 504 ・ネコに 100~2,000 mg/kg のりん酸トリ (オルト-トリル)を単回経皮投与した。100 mg/kg
- 505 投与群では臨床症状及び病理組織検査に異常は認められなかった。250 mg/kg 以上の群で、
- 506 投与 27 日後より後肢の筋力低下、36 日後より軽度の運動失調が見られ始めた。1000 mg/kg
- 507 群では不全麻痺が認められ、2,000 mg/kg 投与群の動物は死亡した (Abou-Donia et al. 1986)。
- 508 ・ネコに対しりん酸トリ (オルト-トリル) 0.5、1、5、10 及び 100 mg/kg/日を頸部皮膚に 90
- 509 日間反復ばく露したところ、5 mg/kg/日以上投与群で用量依存的な急性神経症状 (後肢
- 510 の脱力感)や脚弱、運動失調、麻痺を示し、PAM 及び硫酸アトロピンの治療を行ったもの
- 511 の 100 mg/kg/日投与群は顕著な体重減少を呈し試験 41 日までに死亡、切迫殺された。病
- 512 理組織学的に脊髄及び末梢神経に軸索変性を認めた。0.5 mg/kg/日投与群では投与に起お
- 513 因する異常は認められなかった (Abou-Donia et al. 1986)。
- 514 ・雌鶏に 600 あるいは 1,200 mg/kg のりん酸トリ (オルト-トリル)を単回経口投与し、臨床症
- 515 状を観察した。初期症状は、投与 2 日後に摂餌量と行動量が軽度に減少したのみであった。
- 516 投与 10~14 日後に麻痺が現れ始めた。投与 20 日後に末梢神経を検索したところ、軸索変
- 517 性が認められた (Bischoff 1967)。
- 518 ・雌鶏にりん酸トリ (オルト-トリル)を 50、300 あるいは 500 mg/kg の用量で単回経口投与し
- 519 たところ、すべての用量群で、投与 24 及び 48 時間後に脳と脊髄の NTE、ならびに血中の
- 520 コリンエステラーゼが阻害された。運動失調は高用量群で観察されただけであるが、脛骨
- 521 神経、延髄及び小脳の神経線維変性がすべての投与群で用量依存に認められた (Classen et
- 522 al. 1996)。

523

524 (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

525 ア 急性毒性

- 526 ・トリクレジルりん酸は広い温度範囲で安定な不燃性液体で、可塑剤、潤滑油、熱触媒等と
- 527 して大量に製造され広く利用されているが、製品中に混在していたりん酸トリ (オルト-
- 528 トリル)で中毒事故が起きている。最も顕著な例は 1939 年禁酒法時代の米国で汚染密造
- 529 酒により、また 1959 年モロッコで汚染食品により起きた事件で、それぞれ一万人以上も
- 530 の下肢が麻痺した被害者が起きている (Eto 1981)。
- 531 ・*o*-体 (りん酸トリ (オルト-トリル))による中毒は 19 世紀末以来数多く発生しており、そ
- 532 のほとんどが *o*-体 (りん酸トリ (オルト-トリル))に汚染された飲料や食用油、食物、薬物
- 533 を気付かずに摂取して集団発生をきたしたものである。*o*-体 (りん酸トリ (オルト-トリ
- 534 ル))の摂取後、先ず下痢などの胃腸症状がみられ、10~20 日の潜伏期を経て遅発性神経
- 535 毒性による神経症状が現れ、初期症状は下肢の疼痛、異常感覚である。運動障害が主体と
- 536 なり、両下肢や四肢に麻痺が起こり、重症例では椎体路徴候が加わる。病理学的には、末
- 537 梢神経の軸索変性、脊髄前角細胞、側索や後索に変性がみられる。飲食物による中毒は数
- 538 多く報告されている一方、職業ばく露に伴う事例の報告はごくわずかしかない。食用油の
- 539 汚染で生じたスイスの集団中毒事例では、*o*-体 (りん酸トリ (オルト-トリル))0.15 g の摂
- 540 取で毒性症状が現れ、0.5~0.7 g の摂取で重度の神経障害の発現がみられたが、1.5~2 g
- 541 の摂取でも中毒症状の現れなかった人もおり、感受性に大きな差があった。*o*-体 (りん酸
- 542 トリ (オルト-トリル))1%未満の製造工場では下肢の永久麻痺となった労働者の発生例が報

543 告されており、製造過程では6~10%のo-体(りん酸トリ(オルト-トリル))にばく露され
544 ていた(環境省2005)。

545

546 イ 刺激性及び腐食性

547 ・りん酸トリ(オルト-トリル)は皮膚刺激性を示さない(ACGIH 2016)。

548

549 ウ 感作性

550 ・りん酸トリ(オルト-トリル)は皮膚感作性を示さない(ACGIH 2016)。

551

552 エ 反復ばく露毒性(生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

553 ・調査した範囲内では報告は得られていない。

554

555 オ 生殖毒性

556 ・調査した範囲内では報告は得られていない。

557

558 カ 遺伝毒性

559 ・調査した範囲内では報告は得られていない。

560 ・生殖細胞変異原性:調査した範囲内では、情報は無い。

561

562 キ 発がん性

563 ・調査した範囲内では報告は得られていない。

564

565 発がんの定量的リスク評価

566 ・(IRIS)(WHO/AQG-E 2000)(WHO/AQG-G 2005)(CalEPA 2011)に、ユニットリスクに関する
567 情報なし。

568

569 発がん性分類

570 IARC : 情報なし (IARC)

571 産衛学会 : 情報なし (産衛 2019)

572 EU CLP : 情報なし (EU CLIP)

573 NTP 14thRoc : 情報なし (NTP 2016)

574 ACGIH : 情報なし (ACGIH 2020)

575 DFG : 3B (DFG 2019)

576

577 ク 神経毒性

578 ・密造酒による中毒事件において、りん酸トリ(オルト-トリル)中毒で患者は、手足から始
579 まる特徴的な脊髄神経の変性を発現する。骨格筋の統御を失い、つま先とかかたを使い
580 tap-click sound を伴う歩き方を呈するゆえに「Jake leg (生姜酒脚)」と言われる。回復し
581 た例もあるが大半は神経障害が回復しなかった。死亡者はまれで、短期間に大量摂取した
582 ものに限られた。ヒトにおける麻痺の最小摂取量は10~30 mg/kg と概算されている。組

583 織学的変化としては、剖検後の検査において、長い運動神経に神経変性を認め、さらに神
584 経原性筋萎縮が認められた (ACGIH 2016)。

585 ・りん酸トリ (オルト-トリル) を 60%含有するトリクレジルりん酸の製造現場における 3
586 件の上下肢遠位筋の弛緩性を伴う多発性神経炎症例における気中測定濃度は、再現試験
587 により洗浄槽開口部中心の 9 インチ上で 2.5 mg/m^3 以下、洗浄槽から 2 フィート離れた肩
588 の高さで 1 mg/m^3 以下、洗浄室の 3 回測定で $0.55 \sim 1.7 \text{ mg/m}^3$ であり、経皮吸収を無視で
589 きなかつた。本報告には臨床症候、血液 (血球数など)、脳脊髄液所見等の記述はあるが、
590 コリンエステラーゼ等への言及はない (ACGIH 2016) (Hunter 1944)。

591 ・りん酸トリ (オルト-トリル)を最大 20%含有するさまざまなトリクレジルりん酸のばく
592 露現場において有害徴候が認められなかつた濃度は $0.27 \sim 3 \text{ mg/m}^3$ 超えであった。血漿の
593 コリンエステラーゼ活性値は大半の労働者で低下していた (ACGIH 2016)。

594 ・りん酸トリ (オルト-トリル)を 21%含有するトリクレジルりん酸の製造現場において 1.5
595 mg/m^3 の濃度で数ヵ月間ばく露された作業者は入念な検診において臨床的や神経学的異
596 常を示さなかつた (ACGIH 2016)。

597

598 (3) 許容濃度の設定

599 ACGIH TLV-TWA : 0.02 mg/m^3 (inhalable fraction and vapor) 、Skin (ACGIH 2016)

600 根拠 : ヒトにおけるコリン作動性作用、末梢・中枢神経症状、その他の有害作用の可能性
601 を最小化するために設定された。りん酸トリ (オルト-トリル)の気中濃度とヒトへ
602 の影響について TLV を設定するに十分な情報はないとはいえ、りん酸トリ (オル
603 ト-トリル) を 21%含有する油圧油 1.5 mg/m^3 (りん酸トリ (オルト-トリル) 0.3
604 mg/m^3 に相当) では神経毒性はみられていない。ばく露期間は特定されていないが
605 $0.55 \sim 1.7 \text{ mg/m}^3$ にばく露された 3 例で多発性神経炎の報告がある。動物試験では、
606 ニワトリへの 90 日経口投与で、 1.25 mg/kg では神経障害はみられなかつたが、 2.5
607 mg/kg では組織病理学的証拠が、 5 mg/kg では臨床兆候 (衰弱、運動失調)と組織病
608 理的損傷がともにみられている。ネコへの 90 日経皮投与では、 0.5 mg/kg では神
609 経障害はみられなかつたが、 1 mg/kg では運動失調がみられ、 5 mg/kg 以上では組織
610 病理学的損傷もみられている。ヒトについての情報のほとんどは、神経系への影響
611 についての臨床検査である。

612 りん酸トリ (オルト-トリル)は、経口、経皮ばく露によりよく吸収され、NOAEL は
613 0.5 mg/kg (吸入換算 3.5 mg/m^3)である。TLV-TWA 0.02 mg/m^3 は神経系への影響を防
614 ぐために十分な値である。動物での NOAEL から低減させた理由は、障害が重篤で
615 遅発性あるいは不可逆性であること、動物 (及びヒト)での研究が神経系に関するも
616 ので他の可能性のある標的についての詳しい研究がないことによる。

617 ネコへの反復経皮投与で、 1 mg/kg でも神経障害がみられたことから、Skin 表記を
618 勧告する。

619 りん酸トリ (オルト-トリル)は、アセチルコリンエステラーゼ阻害殺虫剤としての
620 BEI が指標物質として勧告されている。DSEN (皮膚感作性)、RSEN (呼吸器感作性)
621 を勧告する十分な情報はなく、また、マウス、ラットでの 2 年混餌試験りん酸トリ
622 (オルト-トリル)含有量は 1%)で腫瘍の増加はみられていないが、発がん性表記を勧

623 告する十分な情報はない。

624

625 日本産業衛生学会： 設定なし (産衛 2019)

626 DFG MAK： 0.001 ppm (2019：設定年) (DFG 2019 (draft))

627 NIOSH REL： TWA 0.1 mg/m³ [skin] (2020.11.06 検索)

628 OSHA PEL： 0.1 mg/m³ (Permissible Exposure Limit) (2020.11.06 検索)

629 UK/HSE： 0.1 mg/m³ (8h TWA)、0.3 mg/m³ (ST) (UK/HSE 2020)

630 OARS WEEL： 設定なし (2020.11.06 検索)

631

632

最終改訂日：令和 2 年 11 月 6 日

引用文献

- (ACGIH 2016) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs and BELs with 7th Edition Documentation. Triorthocresyl phosphate (2016) (CD-ROM 2019)
- (AIHA 2013) American Industrial Hygiene Association (AIHA) : 2013-ERPG-WEEL-Handbook_v3.indd <https://www.aiha.org/get-involved/AIHAGuidelineFoundation/WEELs/Documents/2011WEELValues.pdf>
- (ATSDR 1997) U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Toxicological Profile for hydraulic fluids.
- (Abou-Donia et al. 1983) Neurologic manifestations of tri-o-cresyl phosphate delayed neurotoxicity in cats. *Neurobeha Toxicol Teratol.* 5(4):431-442 (1983)
- (Abou-Donia et al. 1986) Electromyographic, neuropathologic, and functional correlates in the cat as the result of tri-o-cresyl phosphate delayed neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 83:126-141 (1986)
- (Abou-Donia et al. 1990) **Absorption, distribution, excretion and metabolism of a single oral dose of [14C]tri-o-cresyl phosphate (TOCP) in the male rat.** *Toxicology* 65:61-74 (1990)
- (Bischoff 1967) The Ultrastructure of Tri-ortho-cresyl Phosphate-poisoning. *Studies on Myelin and Axonal Alterations in the Sciatic Nerve.* *Aeta Neuropathol* 9: 158 174 (1967)
- (Bleiberg & Johnson 1965) Effects of Certain Metabolically Active Drugs and Oximes on Tri-o-Cresyl Phosphate Toxicity. *Toxicolo and Appl Pharmacol* 7 : 227-235 (1965)
- (CalEPA 2011) California EPA: “Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values”
http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf
- (Carlton et al.1987) Examination of the reproductive effects of tricresyl phosphate administered to Long-Evans rats. *Toxicology* 46: 321-328 (1987)
- (Classen et al.1996) Susceptibility of various areas of the nervous system of hens to TOCP-induced delayed neuropathy. *Neurotoxicology* 17: 597-604 (1996)
- (DFG 2019) Deutsche Forschungsgemeinschaft : List of MAK and BAT Values 2019
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9783527826889>
- (EU CLP) The European Chemicals Agency (ECHA): Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation)
<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/cl-inventory/view-notification-summary/11526>
- (Eto 1981) Studies on Biologically Active Organophosphorus Compounds. *Journal of Pesticide Science* 6: 365-375 (1981)
- (Hoshino et al.1999) Abnormal sperm morphology induced by tri-o-cresyl phosphate in the rat. *Teratology* 59: 40A (1999)
- (Hunter et al. 1944) Toxic polyneuritis arising during the manufacture of tricresyl phosphate. *British Journal of Industrial Medicine* 1:227-231 (1944)
- (IARC) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. List of classifications, Volumes 1–113
http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php
- (ICSC 2020) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS) :
国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 リン酸トリクレジル ICSC 番号 0961、2006年4月
https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0961&p_version=2
- (IRIS) U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS). A-Z List of Substances
https://cfpub.epa.gov/ncea/iris_drafts/simple_list.cfm
- (Inui et al. 1993) Quantitative analysis of neuronal damage induced by tri-ortho-cresyl phosphate in Wistar rats. *Fundam Appl Toxicol* 20(1): 111-119 (1993)
- (Mentzschel et al. 1993) Mentzschel A, Vamvakas S, Dekant W, Henschler D. DNA adduct formation in Salmonella typhimurium, cultured liver cells and in Fischer 344 rats treated with o-tolyl phosphates and their metabolites. *Carcinogenesis* 14: 2039-2043 (1993).
- (NIOSH) NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.htm>

- (NITE CHRIP 2020) National Institute of Technology and Evaluation Chemical Risk Information Platform (NITE CHRIP) : 製品評価技術基盤機構 化学物質総合情報提供システム CHRIP-ID : C004-748-11A トリ-2-トリル=ホスファート
- (NTP 2016) National Toxicology Program : 14th Report on Carcinogens、National Institute of Environmental Health Sciences, part of the National Institutes of Health
https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/assessments/cancer/roc/index.html?utm_source=direct&utm_medium=prod&utm_campaign=ntpgolinks&utm_term=roc14
- (NTP) National Toxicology Program : CASRN 78-30-8、National Institute of Environmental Health Sciences, part of the National Institutes of Health
https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/testpgm/status/ts-10469-n.html?utm_source=direct&utm_medium=prod&utm_campaign=ntpgolinks&utm_term=ts-10469-n
- (OARS) Occupational Alliance for Risk Science (OARS) : OARS WEEL TABLE.
(<https://tera.org/OARS/>)
- (OSHA) Occupational Safety and Health Administration : Occupational Chemical Database ; Triorthocresyl phosphate
https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_274200.html
- (Prineas 1969) Triorthocresyl Phosphate Myopathy. Arch neurol 21: 150-156 (1969)
- (RTECS 2016) RTECS : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances Phosphoric acid, tri - o - tolyl ester (2016)
<http://www.cdc.gov/niosh-rtecs/TD55730.html#T>
- (Somkuti et al.1987a) Reproductive tract lesions resulting from subchronic administration (63 days) of tri-o-cresyl phosphate in male rats. Toxicol Appl Pharmacol. 89:49-63 (1987)
- (Somkuti et al.1987b) Time course of the tri-o-cresyl phosphate-induced testicular lesion in F-344 rats: enzymatic, hormonal, and sperm parameter studies. Toxicol Appl Pharmacol. 89:64-72 (1987)
- (Somkuti et al.1987c) Testicular toxicity following oral administration of tri-o-cresyl phosphate (TOCP) in roosters. Toxicol Lett 37: 279-290 (1987)
- (Somkuti &Abou-Donia 1990) Disposition, elimination, and metabolism of tri-ortho-cresyl phosphate following daily oral administration in Fischer 344 male rats. Arch Toxicol 64:572-579 (1990)
- (Tocco et al. 1987) Evaluation of the teratogenic effects of Tri-ortho-cresyl phosphate in the Long-Evans hooded rat. Fundam Appl Toxicol 8: 291-217 (1987)
- (UK/HSE) U.K. Health and Safety Executive : EH40/2005 Workplace exposure limits (Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended))
<http://www.hse.gov.uk/pUbns/priced/eh40.pdf>
- (WHO/AQG-E 2000) WHO: Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition (2000)
- (WHO/AQG-G 2005) WHO: Air Quality Guidelines–global update (2005)
- (Winder 2002) Winder, C., Balouet, J.C.: The toxicity of commercial jet oils. Environ. Res. 89: 146-164 (2002)
- (化工日 2020) 化学工業日報社: 17120 の化学商品(2020年版)
- (環境省 2005) 化学物質の環境リスク評価第4巻リン酸トリクレジル(CAS-RN 1330-78-5)
<https://www.env.go.jp/chemi/report/h17-21/pdf/chpt1/1-2-2-18.pdf>
- (産衛 2019) 日本産業衛生学会 : 許容濃度等の勧告、産業衛生学雑誌 61 巻 5 号(2019)
<https://www.sanei.or.jp/images/contents/309/kyoyou.pdf>

別添4 標準測定分析法

物質名：りん酸トリ(オルト-トリル)

化学式：C ₂₁ H ₂₁ O ₄ P	分子量：368.37	CASNo78-30-8
許容濃度等： OSHA 0.1 mg/m ³ NIOSH 0.1 mg/m ³ (Skin) ACGIH 0.02 mg/m ³ (Skin)	物性等 沸 点：410℃ 融 点：11℃ 蒸気圧：1.96×10 ⁻⁶ torr (25℃) 形 状：無色、あるいは淡黄色の液体	
別名：りん酸トリオルソクレジール、TOCP		
サンプリング	分析	
サンプラー：ニトロセルローズメンブランフィルター 0.8 μm AAWP サンプリング流量： 2.0 L/min サンプリング時間： 4 時間 (480 L) 保存性：0.43 μg 添加 (冷蔵 5 日間保存で 86%－ 100%) 43.04、86.09 μg 添加 (冷蔵 5 間保 存で 93%－105%)	分析方法：高速液体クロマトグラフ(HPLC)分析法 脱着溶媒：ジエチルエーテル 測定機器：UltiMate-3000 (DIONEX 製) カラム：Agilent EclipsePlus C18(5 μm 4.6×20 mm) カラム温度：40℃ 移動相：アセトニトリル：水=(80：20) 流速：1.0 mL/min 検出器：UV 262 nm 注入量：50μL 検量線：低濃度 (0.215-1.72 μg/mL) 高濃度 (10.8-86.09 μg/mL) 上記、各範囲で直線性が得られている。 定量法：絶対検量線法	
精度		
添加回収率 0.043 μg 添加 -59% 0.43 μg 添加 -100% 43.04 μg 添加 -101% 86.09 μg 添加 -101% 検出下限 (3SD) 0.0083 μg/mL (0.0023 ppb ,2.0 L/min×4 時間) 定量下限 (10SD) 0.0278 μg/mL (0.0077 ppb ,2.0 L/min×4 時間)		
適用：個人ばく露濃度測定		
妨害：－		
参考文献：		
1) 職場のあんぜんサイト：製品安全データシート 1-5 項 2) 空气中フタル酸エステル類及び有機リン酸エステル類の分析法 1 項 東京都立衛生研究所研究年報 第 52 号 2001 年発行 3) NIOSH Manual of Analytical methods (NMAM)5037 TRIORTHOCRESRYL PHOSPHATE 15 August 1994 4) ポリ塩化ビニル中のクレゾールリン酸エステルの分析法 食品衛生学雑誌 Vol.44 第 1 号 27 - 29 項 2003 年発行		

作成日；平成 27 年 2 月 27 日