

Triphenylphosphat

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

¹ *Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe*

² *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

* E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords

Triphenylphosphat;
Leber; hepatozelluläre
Hypertrophie; Schilddrüse;
follikuläre Hypertrophie;
Entwicklungstoxizität; maximale
Arbeitsplatzkonzentration;
MAK-Wert; Spitzenbegrenzung

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated triphenyl phosphate [115-86-6] considering all toxicological end points. Triphenyl phosphate is not neurotoxic in hens and rats and not irritating to the eyes and skin of rabbits. In a 13-week toxicity study with rats, hepatocellular hypertrophy and follicle cell hypertrophy in the thyroid gland started to be not adversely induced at a triphenyl phosphate dose of 105 mg/kg body weight and day. On the basis of the NOEL of 20 mg/kg body weight and day, a maximum concentration at the workplace (MAK value) of 10 mg/m³ for the inhalable fraction has been established. As its critical effect is systemic, triphenyl phosphate has been assigned to Peak Limitation Category II. The default excursion factor of 2 has been set because its half-life is not known. Triphenyl phosphate is not genotoxic in vitro. In vivo genotoxicity tests and lifetime carcinogenicity studies have not been performed. In a one-generation study in rats, triphenyl phosphate did not induce any effects on the offspring up to 690 mg/kg body weight and day. In a developmental toxicity study in rabbits, an increased proportion of foetuses per litter with absent accessory lung lobes occurred at 200 mg/kg body weight and day. Thus, the NOAEL for developmental toxicity is 80 mg/kg body weight and day. As there is a sufficiently large margin between this NOAEL and the MAK value, triphenyl phosphate has been assigned to Pregnancy Risk Group C. There are no data demonstrating that triphenyl phosphate is sensitizing to the skin or airways or that it penetrates the skin in toxicologically relevant amounts.

Citation Note:
Hartwig A, MAK Commission.
Triphenylphosphat. MAK-
Begründung, Nachtrag. MAK
Collect Occup Health Saf. 2021
Sep;6(3):Doc054.
DOI: [https://doi.org/10.34865/
mb11586kskd6_3ad](https://doi.org/10.34865/mb11586kskd6_3ad)

Manuskript abgeschlossen:
16 Apr 2020

Publikationsdatum:
30 Sep 2021

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative
Commons Namensnennung 4.0
International Lizenz](#).



MAK-Wert (2020)	10 mg/m³ E
Spitzenbegrenzung (2020)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2020)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	Phosphorsäuretriphenylester
Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)	Triphenylphosphat
CAS-Nr.	115-86-6
Formel	(C ₆ H ₅ O) ₃ PO C ₁₈ H ₁₅ O ₄ P
Molmasse	326,29 g/mol
Schmelzpunkt	50 °C (ECHA 2019)
Siedepunkt	Zersetzung ab 410 °C (ECHA 2019)
Dampfdruck bei 25 °C	0,00001 hPa (ber.; ECHA 2019)
log K _{OW} bei 20 °C	4,63 (ECHA 2019)
Löslichkeit bei 20 °C	1,9 mg/l Wasser (ECHA 2019)
Stabilität	thermische Zersetzung ab 410 °C, dabei Auftreten von Phenol und Phenylphosphorsäureestern (Henschler 1990)
Herstellung	Reaktion von Phosphoroxchlorid (POCl ₃) mit Phenol bei erhöhter Temperatur, Reinigung durch Destillation (OECD 2002)
Reinheit	> 99,6 % (OECD 2002)
Verunreinigungen	andere Arylphosphate (Henschler 1990)
Verwendung	als Weichmacher und Flammschutzadditiv in Kunststoffen, als Additiv in Hochleistungs- und Kühlschmierstoffen sowie in Hydraulikölen, in geringer Menge in Klebern, Tinten, Beschichtungen (OECD 2002)

Für Triphenylphosphat liegt eine Begründung aus dem Jahr 1990 mit der Zuordnung in den Abschnitt IIb der MAK- und BAT-Werte-Liste vor (Henschler 1990). Der hier vorliegende Nachtrag basiert im Wesentlichen auf den öffentlich verfügbaren Registrierungsdaten im Rahmen von REACH (ECHA 2019) und unveröffentlichten Firmenstudien.

Nach Angaben in Sicherheitsdatenblättern wird in Kühlschmierstoffen oder Schmierölen Triphenylphosphat in Konzentrationen von 0,1 bis 1% eingesetzt (Exxon Mobil 2021; Hebro Chemie GmbH 2021; ROWE 2021), wobei keine Reizwirkung zu erwarten ist.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Triphenylphosphat führt bei einmaliger oraler Gabe an Katzen und Hühner (bis 10 000 mg/kg KG) nicht zu neurotoxischen Wirkungen.

Triphenylphosphat verursacht in einer 90-Tage-Fütterungsstudie bei männlichen Ratten dosisabhängig ab 105 mg/kg KG und Tag zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie und Hypertrophie von Follikelzellen der Schilddrüse, die bei dieser Dosis als noch nicht advers aber substanzbedingt bewertet werden. Bei weiblichen Tieren tritt eine zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie bei ca. 600 mg/kg KG und Tag auf. Bei dieser Dosis ist auch das absolute Lebergewicht männlicher und weiblicher Ratten erhöht und es kommt zu Vakuolisierung in Zellen der Nebennierenrinde.

Zur hautsensibilisierenden Wirkung des Triphenylphosphats liegen nur wenige belastbare Befunde beim Menschen und bei Tieren vor, die auf ein allenfalls gering ausgeprägtes hautsensibilisierendes Potential hindeuten könnten. Angaben über eine atemwegssensibilisierende Wirkung von Triphenylphosphat liegen nicht vor.

Triphenylphosphat wirkt nicht reizend an Haut und Auge von Kaninchen.

An Kaninchen führt die Schlundsondengabe von 200 mg/kg KG und Tag zu einer erhöhten Inzidenz von Feten mit fehlendem akzessorischen Lungenlappen.

Die Untersuchungen zur Genotoxizität *in vitro* zeigen keine mutagene, klastogene oder aneugene Wirkung. Untersuchungen zur Genotoxizität *in vivo* oder Langzeituntersuchungen zur Kanzerogenität liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Eine neurotoxische Wirkung, wie sie von anderen Organophosphaten bekannt ist, wird mit Triphenylphosphat nicht beobachtet.

Der Mechanismus, durch den Triphenylphosphat in einer 90-Tage-Fütterungsstudie bei Ratten zu Hypertrophie der Hepatozyten und Follikelzellen der Schilddrüse führt (WIL Research Europe B.V. 2015 a), ist unbekannt. Naheliegend als Ursache wäre eine Enzyminduktion. Die Befunde an der Schilddrüse werden als sekundäre Effekte der Induktion der UDP-Glucuronosyltransferase und dadurch bedingter erhöhter Abbau von T3/T4 und Gegenregulation durch das Thyroidea-stimulierende Hormon gesehen (WIL Research Europe B.V. 2015 a).

An H4IIE-Zellen (Ratten-Hepatoma-Zelllinie) wurde untersucht, in wieweit Triphenylphosphat während einer 48-stündigen Exposition zu Zytotoxizität im MTT-Assay (Kapazität zur Reduktion von 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid zu einem Formazan), Induktion von Cytochrom-P450 (CYP)1A1 und Antworten auf oxidativen Stress in den *gpx1*- (Glutathionperoxidase 1), *gr*- (Glucocorticoid-Rezeptor), *gsta2*- (Glutathion-S-Transferase alpha 2) und *cat*- (Katalase) Genen führt. Das Überleben der Zellen war im MTT-Assay bei allen Konzentrationen von 1 bis 200 µM auf ca. 75% vermindert. Im EROD- und MROD-Test waren die Enzymaktivitäten bei 1 µM und 50 µM, nicht jedoch bei 100 µM statistisch signifikant vermindert. Die *cypl1a1*-mRNA war bei den drei Konzentrationen statistisch nicht signifikant erhöht. Nur bei 100 µM waren *gr*-mRNA und *cat*-mRNA statistisch signifikant auf weniger als das 1,5- bzw. auf das 1,7-Fache erhöht. Die entsprechenden GR- oder CAT-Enzymaktivitäten waren unverändert. Bei den weiteren Konzentrationen und den anderen Genen zeigten sich keine statistisch signifikanten Einflüsse durch Triphenylphosphat (Mennillo et al. 2019). Die in dieser Untersuchung aufgetretenen statistisch signifikanten Verände-

rungen sind nicht dosisabhängig oder gering und von marginaler biologischer Bedeutung. Triphenylphosphat zeigt in diesen Untersuchungen keine biologisch relevante Wirkung.

Triphenylphosphat wurde in verschiedenen In-vitro-Testsystemen im Vergleich zu den in diesen bekanntermaßen wirksamen Substanzen 3,3',5,5'-Tetrabrombisphenol A und 2,2',4,4'-Tetrabromdiphenylether getestet. Diese Untersuchungen dienten dazu, zu unterscheiden, ob Triphenylphosphat ein entwicklungstoxisches oder neurotoxisches Potential besitzt. Triphenylphosphat zeigte keine Wirkung auf die Differenzierung von embryonalen Mäusestammzellen, auf die Proliferation von neuronalen humanen Stammzellen und auf das Nervenwachstum bei Ratten. Bei 15,9 µM hemmte Triphenylphosphat das Wachstum von humanen Nerven und zeigte bei Rattennerven bei 16,3 µM eine akute neurotoxische Wirkung (Hemmung von Aktionspotentialen an den Nerven) (Behl et al. 2015). In der oralen 13-Wochen-Studie an Ratten zeigten sich keine besonderen Befunde an den Nerven (WIL Research Europe B.V. 2015 a).

In vitro wurde der Einfluss von Triphenylphosphat (0 bis 50 µM) und des Metaboliten Diphenylphosphat (0 bis 100 µM) auf die Fettzellen 3T3-L1 untersucht. Triphenylphosphat erhöhte die Proliferation der Vorläuferzellen und die spätere Differenzierung zusammen mit einer erhöhten Transkription von Regulatoren der Adipogenese (CEBP alpha, beta, delta, PPARγ). Wurden gereifte Fettzellen mit Triphenylphosphat behandelt, erhöhte sich die Basisaufnahme und Insulin-stimulierte Aufnahme von Glucose ähnlich wie bei 2-Desoxy-2-[(7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)amino]-D-glucose (2-NBDG). Wurde Phosphoinositid-3-Kinase, eine Kinase des Insulin-Signalweges, gehemmt, trat der Effekt nicht auf. Diphenylphosphat, ein Metabolit des Triphenylphosphats, hatte keinen signifikanten Effekt auf die Zellproliferation und einen deutlich geringeren auf die Fettzellen-Differenzierung und die 2-NBDG-Aufnahme. Di- und Triphenylphosphat induzierten wahrscheinlich durch eine erhöhte Genexpression die Isoproterenol-induzierte Lipolyse während und nach der Zelldifferenzierung. Es wird vermutet, dass die Beeinflussung der Zellen durch endokrine und noradrenerge Mechanismen erfolgte (Cano-Sancho et al. 2017). In der oralen 13-Wochen-Studie an Ratten zeigten sich keine besonderen Befunde an den Fettzellen (WIL Research Europe B.V. 2015 a).

In einer In-vitro-Untersuchung wurde die Wirkung von 0; 0,1; 1; 10; 50 oder 100 µM Triphenylphosphat auf Aktivität und Reifung von aus dem Knochenmark von Balb/c-Mäusen isolierten dendritischen Zellen untersucht, die Vorläuferzellen von Immunzellen sind. Gemessen wurde die Expression des Histokompatibilitätskomplexes Klasse II (MHCII) nach 24-stündiger Inkubation mit Triphenylphosphat (Reinheit > 99 %). Zudem wurden die stimulierten Moleküle und die Zytokinbildung untersucht. Konzentrationen ab 50 µM wirkten zytotoxisch auf die dendritischen Zellen (60 % Überlebende, bei 100 µM ca. 15 % Überlebende). Ab 50 µM Triphenylphosphat waren sowohl die Expression von MHCII, als auch die Anzahl der Marker CD80, CD86 und CD40 an der Zelloberfläche statistisch signifikant erhöht. Triphenylphosphat induzierte ab 50 µM IL-6, jedoch nicht IL-10. Bei zytotoxischen Konzentrationen wurde das Enzym Hemoxigenase-1 (gemessen als mRNA) induziert, welches ein Marker für oxidativen Stress ist. Dies war jedoch nicht statistisch signifikant. Die Autoren schlossen auf eine immuntoxische Wirkung durch Triphenylphosphat nur bei zytotoxischen Konzentrationen, die je nach Reifungszustand der dendritischen Zellen zu verschiedenen Wirkungen führen kann. Die Bedeutung der Hinweise auf einen immunzytotoxischen oder auch immunstimulierenden Effekt in vitro bedarf in vivo weiterer Abklärung (Canbaz et al. 2017).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Es liegen keine gezielten Untersuchungen zu Toxikokinetik und Metabolismus vor. Die Studien mit wiederholter oraler Gabe zeigen eine Resorption von Triphenylphosphat.

Triphenylphosphat ist in manchen Nagellacken mit bis zu ca. 1,68 Gewichtsprozent enthalten. Bei 16 Probandinnen wurde der Gehalt an Diphenylphosphat, einem Metaboliten von Triphenylphosphat, im Urin bestimmt. Dann trugen sie einen Nagellack mit einem Anteil von 0,97 % Triphenylphosphat auf ihre Nägel auf und es wurde 24 Stunden lang die Diphenylphosphatkonzentration im Urin gemessen. Diese war zehn bis 14 Stunden nach dem Lackieren der Nägel

siebenmal so hoch wie vor der Exposition. Um die inhalative und die dermale Resorption voneinander unterscheiden zu können, lackierten zehn Personen einmal ihre Nägel bzw. trugen sie Handschuhe und lackierten künstliche Nägel auf ihrem Handschuh. Die Diphenylphosphatkonzentration wurde vor dem Lackieren und nach dem Lackieren 24 Stunden lang im Urin bestimmt. Der Diphenylphosphat-Gehalt im Urin war bei dem Versuch mit Handschuhen gegenüber der Hintergrundbelastung nahezu unverändert, woraus die Autoren auf eine primär dermale Resorption schlossen (Mendelsohn et al. 2016).

Eine Abschätzung der Aufnahme von Triphenylphosphat aus Nagellack durch die Haut mit dem Modell „ConsExpo“ ergab 200 ng/kg KG und Tag für das 5-Perzentil, 1700 und 5000 ng/kg KG und Tag für das 50- bzw. 95-Perzentil. Dies wäre ein gegenüber anderen Quellen (Inhalation und Abschlucken des bei Inhalation abgeschiedenen Staubes, Essen) signifikanter Aufnahmepfad. Der modellierte Permeabilitätskoeffizient betrug 0,089 cm pro Stunde, der log K_{ow} 4,59 (Tokumura et al. 2019).

Eine andere Untersuchung ergab anhand von Haut-Wisch-Proben eine abgeschätzte Aufnahme von 0,3 ng/kg KG und Tag (Liu et al. 2017).

Das IHSkinPerm-Modell nach Tibaldi et al. (2014) berechnet für eine einstündige Exposition von 2000 cm² Hautfläche gegen eine gesättigte wässrige Triphenylphosphat-Lösung einen Flux von 0,07 µg/cm² und Stunde bzw. eine Gesamtaufnahme von 0,14 mg Triphenylphosphat. Eine Abschätzung nach Fiserova-Bergerova et al. (1990) ergibt einen erheblich höheren Flux von 4,5 µg/cm² und Stunde bzw. eine Gesamtaufnahme von 9 mg Triphenylphosphat.

3.2 Metabolismus

Die Inkubation von Triphenylphosphat mit Rattenleberhomogenat in An- und Abwesenheit von NADPH „und anderen Enzymen“ zeigte, dass Triphenylphosphat durch mischfunktionelle Oxidasesysteme und Arylesterase zu Diphenylphosphat als Hauptmetabolit umgesetzt wurde. Kohlenmonoxid verhinderte die Umsetzung in Abwesenheit von NADPH fast vollkommen, während die Zugabe von Kaliumcyanid, Natriumazid, Dipyridyl und EDTA kaum einen Effekt hatte (ECHA 2019).

In Versuchsansätzen mit humanen Leberpräparaten traten andere Phase-I-Metaboliten auf, vor allem ein monohydroxylierter Metabolit, ein dihydroxylierter Metabolit und ein Metabolit, der nach Hydroxylierung und O-Dearylierung aus Triphenylphosphat gebildet wurde. In primären humanen Hepatozyten wurde weniger als die Hälfte des eingesetzten Triphenylphosphats zu Diphenylphosphat umgesetzt. Weitere Metaboliten wurden in 4- bis 10-fach geringerer Menge gebildet (Su et al. 2016; Van den Eede et al. 2013, 2016).

Bei vier männlichen, nicht rauchenden Freiwilligen aus Ottawa wurde an drei aufeinander folgenden Tagen der Morgenurin untersucht. Es wurden p- und m-Hydroxytriphenylphosphatglucuronid nachgewiesen (Su et al. 2016).

Die Inkubation von Triphenylphosphat mit Rattenlebermikrosomen führte in Anwesenheit von Glutathion zu sieben verschiedenen Konjugaten (Abbildung 1). Sie wurden über Epoxide und mono- oder dihydroxylierte Verbindungen gebildet. Auch entstand das Diphenylphosphat als Metabolit (Chu und Letcher 2019).

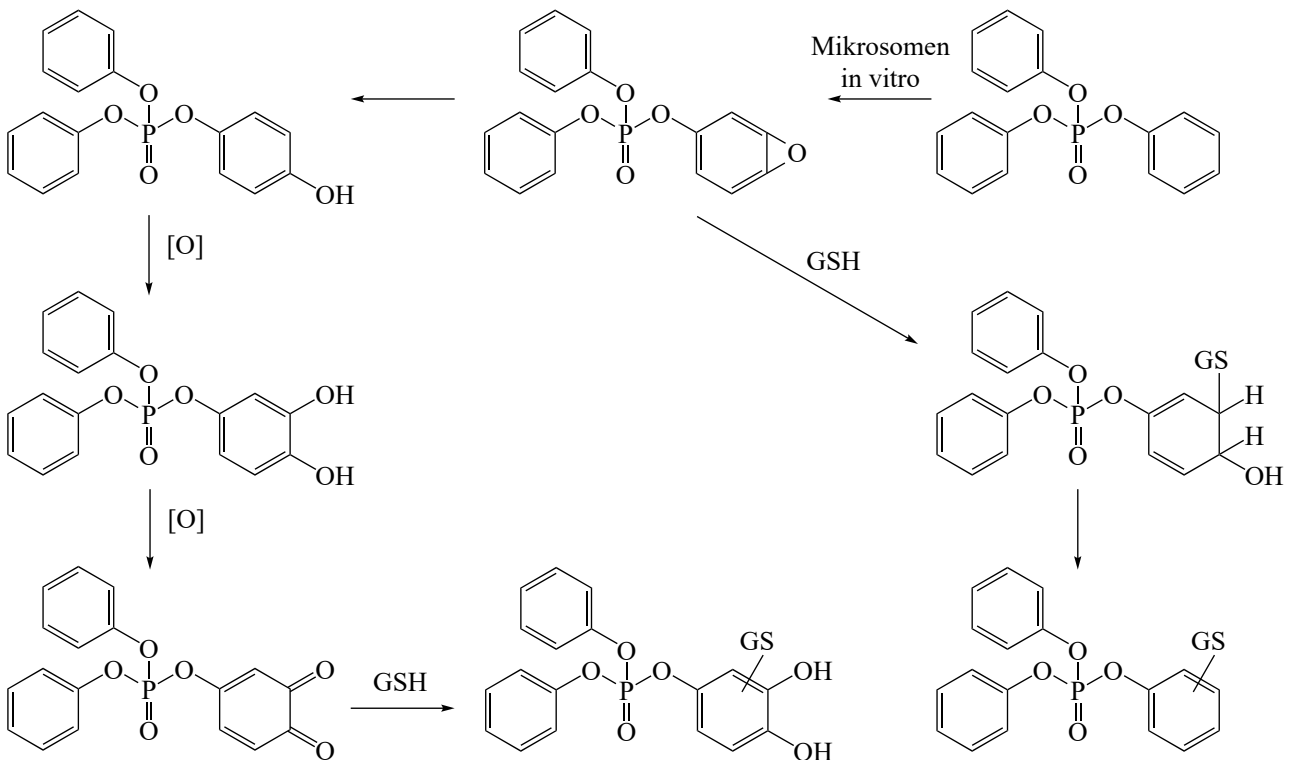


Abb. 1 Metaboliten von Triphenylphosphat bei Inkubation mit Rattenlebermikrosomen (nach Chu und Letcher 2019)

4 Erfahrungen beim Menschen

Es liegen nur zum Endpunkt Sensibilisierung bisher noch nicht beschriebene Studien vor.

Allergene Wirkung

Über eine Sensibilisierung durch Kontakt mit Triphenylphosphat oder Triphenylphosphat-haltigen Produkten wurde bisher nur selten berichtet (Henschler 1990).

Zwischen 1950 und 1962 wurde bei 15 (0,07%) der insgesamt 23192 im Finsen-Institut in Kopenhagen untersuchten Patienten eine Reaktion auf die dort für den Epikutantest verwendete Celluloseacetat-Folie mit 7 bis 10% Triphenylphosphat (und 3–4% Phthalsäure-Estern) beobachtet. Die Autoren geben an, dass drei dieser Patienten, die auf die Celluloseacetat-Folie reagierten, anschließend auch mit 10% Triphenylphosphat und 2% Trikresylphosphat (jeweils in Aceton) getestet wurden und dabei jeweils positiv reagierten (k. w. A.). In einem anderen Fall waren Hautreaktionen nach Kontakt mit Trikresylphosphat-haltigem Kopierpapier Anlass für die erfolgte Epikutantestung, bei der der Patient auf jeweils 1% Triphenyl- und Trikresylphosphat eine zweifach positive Reaktion zeigte. Bei 487 weiteren, konsekutiv getesteten, Patienten traten keine Reaktionen auf Trikresylphosphat auf und Triphenylphosphat wurde offenbar bei diesen nicht getestet (Hjorth 1964).

Eine Patientin, die im Epikutantest auf die dabei verwendete Trikresylphosphat-haltige PVC-Folie reagierte und die zuvor eine Reaktion an der Nase auf ihr Triphenylphosphat-haltiges Brillengestell aus Celluloseacetat gezeigt hatte, wurde erneut mit beiden Stoffen getestet. Dabei traten zweifach positive Reaktionen auf jeweils 1% Triphenylphosphat in Erdnussöl und in Aceton sowie auf 5% Trikresylphosphat in Erdnussöl auf (k. w. A.). Bei der Testung von 16 Kontrollpersonen kam es einmal zu einer positiven Reaktion (k. w. A.) auf Trikresylphosphat und einmal zu einer fraglichen

Reaktion auf Triphenylphosphat (Pegum 1966). Auch in einem anderen Einzelfall wird über ein Kontaktekzem am Nasenrücken und an den Schläfen berichtet, das auf ein aus einem Triphenylphosphat-haltigen Polymerisationsprodukt gefertigtes Brillengestell zurückgeführt wurde. Der Epikutantest mit 5 % und 0,5 % Triphenylphosphat war nach 72 Stunden zweifach, mit 0,05 % Triphenylphosphat einfach positiv. Eine 5%ige Trikresylphosphat-Zubereitung (Gemisch aus m- und p-Isomeren mit 0,08 % Triphenylphosphat) führte ebenfalls zu einer zweifach positiven Reaktion. Auf Zubereitungen von 5 % und 0,5 % Tri-m-kresylphosphat traten zweifach bzw. einfach positive Reaktionen auf, während 5 % Tri-p-kresylphosphat keine Reaktion auslöste (Carlsen et al. 1986).

In einer weiteren Publikation wird ohne nähere Angaben über einen positiven Epikutantest auf Triphenylphosphat und Resorcinmonobenzoat berichtet. Die Reaktionen fanden sich bei einem schwerhörigen zwölfjährigen Jungen mit einem seit drei Jahren rezidivierenden Hörmuschelekzem, das durch die etwa halbjährlich erneuerten Hörstücke seiner Hörgeräte verursacht wurde. Die Hörstücke bestanden aus Weichacrylat, dessen Zusammensetzung aber nicht in Erfahrung gebracht werden konnte (Spirig und Elsner 1995).

Ein 29-jähriger Mann mit rhagadiformer, Psoriasis-artiger Dermatitis der Handflächen nach mehrmonatigem hobby-mäßigem Gebrauch eines Triphenylphosphat-haltigen Klebers, reagierte im Epikutantest bei der Ablesung am 4. Tag zweifach positiv auf 5 % Triphenylphosphat in Vaseline. Eine Reaktion auf Trikresylphosphat wurde nicht beobachtet (Camarasa und Serra-Baldrich 1992). Eine Patientin mit einer vesikulären erythematösen Reaktion unter einer Trikresylphosphat-haltigen Kunststoff-Prothese reagierte hingegen im Epikutantest nach 48 und 96 Stunden zweifach positiv auf 5 % Trikresylphosphat in Vaseline, nicht aber auf Triphenylphosphat (Grimalt et al. 2009).

Eine 71-jährige Frau, bei der das Tragen einer Atemmaske bereits nach einem Tag zu einer erythematösen Reaktion und nach fünf Tagen zu einem Gesichtsekzem führte, reagierte außer auf den Triphenylphosphat enthaltenden Kunststoff der Maske auch auf 5 % Triphenylphosphat in Vaseline mit einer zweifach positiven Reaktion. Mit Triphenylphosphat wurde nicht getestet (Holden et al. 2006). In anderen Fällen von Reaktionen auf Triphenylphosphat-haltige Kunststoffe wurden zwar positive Reaktionen auf Triphenylphosphat, nicht aber auf Triphenylphosphat beobachtet (O'Driscoll et al. 1989; Sasseville und Moreau 2005; Suuronen et al. 2013; Vandevenne et al. 2013). In einer weiteren Veröffentlichung über eine kontaktallergische Reaktion auf einen Triphenylphosphat-haltigen PVC-Kunststoff wurde über einen positiven Epikutantest auf 5 % Trikresylphosphat in Vaseline berichtet. Die Substanz wurde zu etwa 21 µg/g neben etwa 55 µg/g Triphenylphosphat und 116 µg/g Triphenylphosphat in den verwendeten PVC-Handschuhen nachgewiesen. Epikutantests mit diesen beiden Substanzen wurden offenbar nicht durchgeführt (Crépy et al. 2014).

Im Finnish Institute of Occupational Health (FIOH) wurden zwischen 1974 und 1983 insgesamt 542 Fälle einer beruflich bedingten Kontaktallergie registriert. In 63 bzw. fünf Fällen wurde diese durch Gummi- bzw. PVC-Handschuhe verursacht. Von den fünf Patienten mit Reaktionen auf PVC-Handschuhe reagierte ein Betonbauer im Epikutantest einfach positiv auf Triphenylphosphat und zweifach positiv auf Trikresylphosphat (k. w. A.) sowie die Handschuhmaterialien. Da die Inhaltsstoffe der beiden ursächlichen PVC-Handschuh-Fabrikate nicht bekannt waren und nicht getestet wurden, ist die Relevanz dieser Ergebnisse unklar (Estlander et al. 1986). Das im FIOH in den Jahren von 1991 bis 1996 in einer 5%igen Zubereitung in Vaseline getestete Triphenylphosphat führte bei einem von 358 Getesteten zu einer allergischen und bei drei Getesteten zu einer irritativen Reaktion. Mit dem ebenfalls 5%ig getesteten Trikresylphosphat fand sich bei 357 Patienten keine positive, aber in sechs Fällen eine irritative Reaktion (Kanerva et al. 1997, 1999). In den Jahren von 1985 bis 1992 wurden in der Universitätshautklinik von Helsinki insgesamt 10 280 Patienten untersucht, von denen 343 und 839 mit jeweils 5 % Triphenylphosphat bzw. Trikresylphosphat getestet wurden. Allergische oder irritative Reaktionen wurden in keinem Fall beobachtet (Tarvainen 1995).

Fazit: Zur kontaktsensibilisierenden Wirkung von Triphenylphosphat sind nur wenige, teils gut, teils weniger gut dokumentierte klinische Befunde verfügbar, die nicht belastbar für eine kontaktsensibilisierende Wirkung sprechen.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Eine einstündige Inhalation von 200 000 mg Triphenylphosphat-„Staub“/m³ führte bei fünf männlichen und fünf weiblichen Wistar-Ratten zu keinen Anzeichen von Toxizität und keinen Todesfällen. Angaben zur Expositionsbestimmung fehlen (ECHA 2019).

In einer weiteren, ungenügend berichteten Untersuchung wurden fünf CF1-Mäuse sechs Stunden lang gegen 363 mg/m³, oder sieben Mäuse entweder zwei oder vier Stunden lang gegen 757 mg Triphenylphosphat/m³ exponiert. Mortalität und klinische Toxizität traten nicht auf (ECHA 2019).

5.1.2 Orale Aufnahme

In zahlreichen Untersuchungen zur akuten Toxizität konnte keine orale LD₅₀ bestimmt werden, da keine Mortalität bis 20 000 mg/kg KG bei Ratten, bis 5000 mg/kg KG bei Mäusen, bis 4000 mg/kg KG bei Meerschweinchen, bis 10 000 mg/kg KG bei Kaninchen und bis 12 500 mg/kg KG bei Hühnern auftrat. Eine neurotoxische Wirkung, wie sie von anderen Organophosphaten bekannt ist, wurde nach oraler Gabe weder an Katzen noch bei bis zu 10 000 mg/kg KG an Hühnern beobachtet (ECHA 2019; Henschler 1990).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Bei Kaninchen lag die dermale LD₅₀ oberhalb von 7900 mg/kg KG (OECD 2002).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen weiterhin keine Untersuchungen vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

In der Begründung von 1990 (Henschler 1990) sind zwei, für die Bewertung nicht geeignete, Untersuchungen beschrieben.

Nun liegt eine 90-Tage-Fütterungsstudie mit Triphenylphosphat (Reinheit 99,5 %) an Wistar-Ratten nach OECD-Prüfrichtlinie 408 aus dem Jahr 2015 vor, deren Befunde in [Tabelle 1](#) und [2](#) dargestellt sind. Männliche Tiere nahmen 0, 20, 105 oder 583 mg/kg KG und Tag und weibliche 0, 22, 117 oder 632 mg Triphenylphosphat/kg KG und Tag mit dem Futter auf. Es traten bis zur höchsten Dosis keine Anzeichen klinischer Toxizität und keine Mortalität auf. Alle exponierten Tiere zeigten zu Expositionsbeginn „leicht erhöhte motorische Aktivitätsmuster“, die mit den Wochen abnahmen. Bei den männlichen Tieren der höchsten Dosisgruppe waren diese jedoch stärker ausgeprägt, zeigten aber kein morphologisches Korrelat bei der Untersuchung der Nerven. Zu entsprechenden Veränderungen bei klinischen Beobachtungen, funktionalen Tests oder morphologischen Untersuchungen des neuronalen Gewebes kam es nicht. Bei 105 mg/kg KG und Tag traten bei 3 von 10 männlichen Tieren (Grad 1) und bei 632 mg/kg KG und Tag bei allen männlichen und weiblichen Tieren zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophien (♂: 3 Tiere Grad 1, 7 Tiere Grad 2; ♀: 7 Tiere Grad 1, 3 Tiere Grad 2) ohne degenerative Veränderungen auf, die daher von den Autoren als nicht advers betrachtet wurden. Der nur bei männlichen Ratten ab 105 mg/kg KG und Tag beobachtete höhere Schweregrad von Hypertrophie der Follikelzellen der Schilddrüse wurde als sekundärer Effekt der Leberhypertrophie und als nicht advers gewertet. Die im Magen der weiblichen Ratten ab 117 mg/kg KG und Tag und in den Nebennieren bei 583/632 mg/kg KG und

Tag beobachteten Befunde waren auch bei den Kontrolltieren in ähnlicher Inzidenz und Schweregrad vorhanden und wurden daher als nicht advers gewertet (Vakuolisierung der Begrenzung zwischen Vormagen und Drüsenmagen, Vakuolisierung der Zona fasciculata oder Zona glomerulosa der Nebenniere). Zusätzlich war die Futterraufnahme erhöht, die Gewichtszunahme vermindert (δ -21%, φ -12%) und es wurde eine Lebergewichtserhöhung beobachtet. Nur die Lebergewichtserhöhung in der höchsten Dosisgruppe wurde von den Autoren als advers bewertet (δ +30% bzw. φ +21%). Bei der höchsten Dosis war die Schilddrüse der männlichen Ratten vergrößert und das Gewicht erhöht (WIL Research Europe B.V. 2015 a). Bei männlichen Ratten treten ab 105 mg/kg KG und Tag in der Leber zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie und in der Schilddrüse eine Hypertrophie von Follikelzellen auf. Bei der nächst höheren, der höchsten Dosis von 583/632 mg/kg KG und Tag, sind die Befunde bei männlichen und weiblichen Tieren, sowie in höherer Inzidenz und stärkerem Schweregrad zu beobachten. Auch wenn die Befunde bei 105 mg/kg KG und Tag nach verschiedenen Kriterien (Hall et al. 2012; WHO 2015) als „nicht advers“ bewertet werden, so zeigen sie doch den Beginn einer Dosis-Wirkungs-Beziehung bei männlichen Tieren an, die zu vermeiden ist. Daher sieht die Kommission den NOEL bei 20 mg/kg KG und Tag. Eine Vakuolisierung in den Zellen der Nebennierenrinde ist ein typischer Befund auch bei anderen Organophosphaten, z. B. trat er bei Trikresylphosphat, Isomere, „frei von o-Isomeren“ (Hartwig und MAK Commission 2020) auf. Eine substanzspezifische Wirkung ist daher wahrscheinlich.

Tab. 1 Wirkung von Triphenylphosphat nach wiederholter oraler Verabreichung an Ratten

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 5 ♂	4 Tage, 0, 55, 110, 220, 441, 881 mg/kg KG und Tag, Gavage, Reinheit >99%	Gen-Expressionsstudien mit Leber am 5. Tag (Affymetrix Mikroarray); sensitivste Endpunkte, für die ein BMD- und BMDL-Median-Wert erhalten werden konnte: HDL-Cholesterin (BMD 79 mg/kg KG; BMDL 39 mg/kg KG) und Gesamt-Cholesterin (BMD 142 mg/kg KG; BMDL 90 mg/kg KG) im Serum, abs. u. rel. Lebergew. (BMD 136 bzw. 103 mg/kg KG; BMDL 48 bzw. 71 mg/kg KG); bei allen Dosierungen: Serum-Cholinesterase 35–70% ↓ (keine BMD berechenbar); freies Thyroxin ab 220 mg/kg KG ↓ (BMD 178 mg/kg KG; BMDL 139 mg/kg KG); Gen-Expressionsuntersuchungen: 14 Gengruppen mit veränderter Transkription mit BMD-Median-Werten unterhalb der Extrapolationsgrenze von 18,3 mg/kg KG, u. a. Regulatorgene Cholesterinmetabolismus (GO:0090181) und Hormontransport (GO:0009914); Gengruppe mit verlässlich berechenbarem BMD-Median: zellulärer Polysaccharid-Biosyntheseprozess (GO:0033692) und Oligodendrozyten-Entwicklung (GO:0014003) je BMD 19 mg/kg KG und BMDL 11 mg/kg KG; Einzelgene: deutlich erhöhte Transkription: Ces2c und Cyp2b1 mit maximaler Erhöhung von 16,3- und 10,5-fach (BMD-Median-Werte unterhalb der Extrapolationsgrenze von 18,3 mg/kg KG); deutlich erniedrigte Transkription: Scd und G6pc mit maximaler Erniedrigung von -11,1- und -5,1-fach (BMD-Median-Werte unterhalb der Extrapolationsgrenze von 18,3 mg/kg KG, BMDL 16 mg/kg KG); Fazit: sensitivste BMD für Gengruppe: 19 mg/kg KG (BMDL 11 mg/kg KG) und für systemische Wirkung HDL-Cholesterin (BMD 79 mg/kg KG; BMDL 39 mg/kg KG) und Serum-Cholinesterase-Hemmung ab 55 mg/kg KG	NTP 2018
Ratte, Wistar, je 5 ♂, ♀	28 Tage, 0, 250, 1000, 4000 mg/kg Futter, ♂: 0, 23, 104, 508 mg/kg KG und Tag, ♀: 0, 39, 161, 701 mg/kg KG und Tag, Reinheit 99,6%, OECD-Prüfrichtlinie 407	Dosisfindungsstudie mit FOB und MA-Untersuchung als Tests auf Neurotoxizität; 23 mg/kg KG: NOAEL (♂); ab 161 mg/kg KG: NOAEL (♀); KG-Zunahme ↓ (♂), geschwollenes eosinophiles Aussehen und Hypertrophie periportaler Hepatozyten (♂), ASAT-Aktivität ↓ (♂), Cholesterinkonzentration ↑ (♂); 508/701 mg/kg KG: Futterraufnahme ↑; abs. (♂: 22%, ♀: 13%) u. rel. Lebergew. ↑, geschwollenes eosinophiles Aussehen und Hypertrophie periportaler Hepatozyten (♀), ASAT-Aktivität ↓ (♀), Cholesterinkonzentration ↑ (♀)	Bayer HealthCare AG 2007

Tab. 1 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Wistar, je 10 ♂, ♀	90 Tage, 0, 300, 1500, 7500 mg/kg Futter, ♂: 0, 20, 105, 583 mg/kg KG und Tag, ♀: 0, 22, 117, 632 mg/kg KG und Tag, Reinheit 99,5%, OECD-Prüfrichtlinie 408	in 12.–13. Woche auch FOB-Untersuchungen: Hörfähigkeit, Pupillen- und Stellreflex, Griffstärke Vorder- und Hinterbeine, motorischer Aktivitätstest; 20 mg/kg KG: NOEL; ab 20/22 mg/kg KG: alle Tiere zu Expositionsbeginn „leicht erhöhte motorische Aktivitätsmuster“, nahmen durch Gewöhnung ab, keine Veränderungen bei klinischen Beobachtungen oder funktionalen Tests oder morphologischen Untersuchungen des neuronalen Gewebes, KG-Zunahme „dosisabhängig leicht“ ↓ (♂); ab 105/117 mg/kg KG: morphologische Veränderungen in Leber, Schilddrüse (♂), Nebennieren, Magen (♀) (Tabelle 2); vergrößerte und rötlich-braun verfärbte Leber mit zentrilobulärer hepatozellulärer Hypertrophie (♂), Schweregrad der Hypertrophie von Follikelzellen der Schilddrüse ↑ (♂), Cholesterin ↑ (♂) ohne histopathologisches Korrelat, Befunde bei dieser Dosis nicht advers aber substanzspezifisch; 583/632 mg/kg KG: motorische Aktivität nicht sign. ↑ (♂), Futterraufnahme ↑ (♂ 16%, ♀ 12%), KG-Zunahme ↓ (♂ 21%, ♀ 12%), abs. u. rel. Lebergew. ↑ (♂ abs. 30%, ♀ abs. 21%), vergrößerte (1/10 ♂) und rötlich-braun verfärbte (17/20) Leber mit zentrilobulärer hepatozellulärer Hypertrophie (♀), Schilddrüse vergrößert und abs. u. rel. Schilddrüsengew. ↑ (♂ abs. 28%) – evtl. sekundär durch Leberhypertrophie, klinische Biochemie – nicht advers da keine histopathologischen Korrelate: Cholesterin ↑, Gesamtprotein ↑ (♂), Calcium ↑ (♂), Prothrombinzeit ↓ (nicht als advers gewertet da erhöhter Wert toxikologisch relevant wäre), Hämoglobin u. MCV u. MCH ↓ (♀) ohne weitere hämatologische Veränderungen	WIL Research Europe B.V. 2015 a

ASAT: Aspartat-Aminotransferase; BMD: Benchmarkdosis mit Benchmarkresponse von einer Standardabweichung des Kontrollwerts; BMDL: Benchmarkdosis untere Konfidenzgrenze; FOB: funktionelle Beobachtungstests; MA: motorische Aktivität; MCH: mittlerer Hämoglobingehalt eines Erythrozyten; MCV: mittleres Volumen eines Erythrozyten

Tab. 2 Befunde in der 90-Tage-Fütterungsstudie mit Triphenylphosphat an Ratten (WIL Research Europe B.V. 2015 a)

		Dosis [mg/kg KG und Tag]			
		0	20/22 ♂/♀	105/117 ♂/♀	583/632 ♂/♀
Körpergewicht Studienende (g)	♂	425 ± 32	413 ± 31 (97 %)	407 ± 41 (96 %)	386 ± 35 (91 %)
	♀	230 ± 16	219 ± 19 (95 %)	221 ± 17 (96 %)	207 ± 15 (90 %)
Lebergewicht	absolut (Differenz in % von Kontrolle)	♂	3,7	6,5	30,3**
		♀	-3,1	-2,7	21,4**
	relativ zu KG (Differenz in % von Kontrolltieren)	♂	6,9*	11,3**	43,3**
		♀	1,7	1,7	35**
Schilddrüsengewicht	absolut (Differenz in % von Kontrolltieren)	♂	±0 ^{a)}	±0 ^{a)}	27,8**
	relativ zu KG (Differenz in % von Kontrolltieren)	♂	±0 ^{a)}	±0 ^{a)}	50**
Leber zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie	Grad 1	♂	0/10	0/10	3/10
		♀	0/10	0/10	0/10
	Grad 2	♂	0/10	0/10	0/10
		♀	0/10	0/10	0/10
					3/10
					7/10

Tab. 2 (Fortsetzung)

		Dosis [mg/kg KG und Tag]			
		0	20/22 ♂/♀	105/117 ♂/♀	583/632 ♂/♀
Schilddrüse					
Hypertrophie Follikelzellen					
Grad 1	♂	8/10	6/10	6/10	3/10
	♀	2/10	1/10	3/10	2/10
Grad 2	♂	0/10	0/10	2/10	6/10
Grad 3	♂	0/10	0/10	0/10	1/10
Nebennieren					
Vakuolisierung in Zona fasciculata					
Grad 1	♂	1/10	2/10	1/10	3/10
Grad 2	♂	0/10	0/10	0/10	2/10
Vakuolisierung Zona glomerulosa					
Grad 1	♀	0/10	1/10	1/10	1/10
Grad 2	♀	0/10	0/10	0/10	2/10
Magen					
Vakuolisierung Grenze zum Drüsenmagen					
Grad 1	♀	0/10	0/10	1/10	4/10
Grad 2	♀	0/10	0/10	1/10	1/10
Hyperplasie/Hyperkeratose Grenzschiicht					
Grad 1	♀	0/10	0/10	0/10	1/10

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

a) gleiches mittleres Gewicht wie das der Kontrolltiere

Je zehn männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten vier Monate lang 0, 161, 345, 517 oder 711 mg Triphenylphosphat/kg KG und Tag mit dem Futter. Vor Expositionsbeginn und anschließend alle vier Wochen wurden Untersuchungen auf neurotoxische Wirkungen im Offenen-Feld-Test (Untersuchung des Orientierungsvermögens) und der Rotarod-Test (Untersuchung auf motorische Koordination und Balance) durchgeführt, sowie die Griffstärke der Vorderbeine und die negative Geotaxie untersucht. Die in Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe üblichen Standardparameter wurden nur zum Teil erhoben. Es zeigte sich in den beiden höheren Dosisgruppen eine leicht verzögerte Körpergewichtszunahme, daher lag der NOAEL bei 345 mg/kg KG und Tag, jedoch traten bei keiner Dosis Effekte in den Verhaltenstests auf (ECHA 2019).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Je fünf männlichen und weiblichen Weißen Neuseeländer-Kaninchen wurde 21 oder 23 Tage lang an sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche nicht-okklusiv 0, 100 oder 1000 mg Triphenylphosphat/kg KG und Tag auf die intakte, und je fünf Tieren pro Dosis und Geschlecht auf die abradierete Rückenhaut aufgetragen. Die Tiere trugen zur Verhinderung der oralen Aufnahme Halskrausen. Die einzige substanzbedingte Beobachtung war eine Verminderung der Acetylcholinesterase-Aktivität in Plasma, Erythrozyten und Gehirn (k. w. A.; ECHA 2019).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

Triphenylphosphat wirkt nicht reizend an der Haut von Kaninchen (ECHA 2019; Henschler 1990), u. a. in einer Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 404 von 1990 bei einer Reinheit von 99,7 % (ECHA 2019).

5.3.2 Auge

Triphenylphosphat wirkt nicht reizend am Auge von Kaninchen (ECHA 2019; Henschler 1990; OECD 2002), u. a. in einer Untersuchung nach OECD-Prüfrichtlinie 405 von 1990 bei einer Reinheit von 99,7 % (ECHA 2019; OECD 2002).

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

In einem Maximierungstest nach OECD-Prüfrichtlinie 406 an Dunkin-Hartley-Meerschweinchen lieferte Triphenylphosphat ein negatives Ergebnis. Bei keinem der zehn Tiere wurde bei der Auslösung eine Reaktion beobachtet. Die intradermale Induktion erfolgte mit 5 %, die topische Induktion mit 75 % und die Auslösung mit 75 % und 50 % Triphenylphosphat jeweils in Erdnussöl (ECHA 2019).

In einer Untersuchung von 1992 wurden weibliche B6C3F1-Mäuse in einem modifizierten Mouse Ear Swelling Test mit komplettem Freundschens Adjuvans vorbehandelt und anschließend wurden Aceton-Lösungen von 3 % oder 10 % Triphenylphosphat appliziert. Die mit der 3%igen und der 10%igen Zubereitung vorbehandelten Tiere zeigten zwei Tage nach der Auslösung eine statistisch signifikant positive Reaktion (k. w. A.). Die 10%ige, nicht aber die 3%ige Zubereitung führte auch zu einem positiven Befund hinsichtlich der Lymphozytenproliferation (k. w. A.). Es ist der nur als Zusammenfassung vorliegenden Dokumentation nicht zu entnehmen, ob die Lymphozytenproliferation nach der Induktions- oder nach der Auslösephase ermittelt wurde (ECHA 2019).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen weiterhin keine Untersuchungen vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Es wurde je sieben männlichen vier Wochen alten ICR-Mäusen 35 Tage lang 100 oder 300 mg Triphenylphosphat/kg KG und Tag mit dem Futter verabreicht und Körpergewicht, Gewicht und biochemische Parameter der Leber und Gewicht und Testosteron Gehalt der Testis bestimmt. Bei je zwei Tieren pro Dosisgruppe erfolgte auch eine histopathologische Untersuchung der rechten Testis, um die Zahl an Samenkanälchen zu bestimmen. Das Körpergewicht war bei 300 mg/kg KG und Tag auf 87,5 % bzw. 80 % vermindert, das Lebergewicht unbeeinflusst, die Leberenzyme, die oxidativen Stress anzeigen, waren erhöht und das absolute Testisgewicht um ca. 20 % vermindert. Ebenfalls bei 300 mg/kg KG und Tag waren der Testosteronspiegel reduziert, die Zahl an Samenkanälchen vermindert und die Sertolizellen leicht desorganisiert (Chen et al. 2015). Da nur wenige Tiere untersucht wurden, die Befunde leicht und nicht ausführlich beschrieben sind und die Substanzmenge im Futter nicht analytisch bestätigt wurde, ist die Relevanz der Befunde unklar.

In einer Ein-Generationenstudie erhielten männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten vier Wochen nach dem Absetzen 91 Tage lang Futter mit 0; 0,25; 0,50; 0,75 oder 1,00 % Triphenylphosphat vor und während der Verpaarung und der Gestation. Während der Gestation entsprach dies Dosen von 0, 166, 341, 516 und 690 mg Triphenylphosphat/kg KG

und Tag. Es traten keine systemischen oder auf die Fertilität bezogenen, substanzbedingten Befunde auf (Welsh et al. 1987).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Hierzu lag eine Ein-Generationenstudie mit Untersuchung der Teratogenität vor, in der männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten vier Wochen nach dem Absetzen 91 Tage lang Futter mit 0; 0,25; 0,50; 0,75 oder 1,00 % Triphenylphosphat vor und während der Verpaarung und der Gestation erhielten. Während der Gestation entsprach dies Dosen von 0, 166, 341, 516 und 690 mg Triphenylphosphat/kg KG und Tag. Die Anzahl der trächtigen Tiere lag bei 29 bis 38 pro Gruppe. Die Muttertiere wurden am 20. Gestationstag von den Feten schnittenbunden und alle Feten auf externe Fehlbildungen untersucht. Mittels der Wilson-Technik bzw. mit Alizarin-Rot wurde je eine Hälfte der Feten auf viszerale bzw. skelettale Fehlbildungen untersucht. Es traten keine entwicklungstoxischen Effekte und keine substanzbedingten Fehlbildungen auf. Bei 690 mg/kg KG und Tag war das Gewicht der Muttertiere marginal vermindert. Der NOAEL für Maternal- und Entwicklungstoxizität lag bei 690 mg/kg KG und Tag (ECHA 2019; Henschler 1990; Welsh et al. 1987). Es wurde eine sehr ausführliche Untersuchung der Feten inklusive einer Ergebnisdarstellung bezüglich Feten und Würfen vorgenommen, wie sie in OECD-Prüfrichtlinien vorgegeben wird. Damit erwies sich Triphenylphosphat in dieser Untersuchung an Ratten als nicht teratogen.

In der Vorstudie zu einer Entwicklungstoxizitätsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 414 erhielten Weiße Neuseeländer-Kaninchen mit der Schlundsonde 0, 83, 250 oder 750 mg Triphenylphosphat/kg KG und Tag. Die Tiere der hohen Dosisgruppe und zwei Tiere der mittleren Dosis starben bzw. mussten in extremis getötet werden. Die restlichen Kaninchen der mittleren und alle Tiere der niedrigen Dosisgruppe überlebten den weiteren Verlauf der Vorstudie ohne Anzeichen von Toxizität. Daher wurden für die Hauptstudie vom 6. bis zum 28. Trächtigkeitstag die Dosierungen 0, 32, 80 oder 200 mg Triphenylphosphat/kg KG und Tag gewählt. Bei 200 mg/kg KG und Tag war die Inzidenz von Feten mit einer bestimmten Fehlbildung – Lunge mit fehlendem akzessorischen Lungenlappen – erhöht. Die Inzidenzen lagen für die Dosierungen von 0, 32, 80, 200 mg/kg KG und Tag für Feten (Würfe) bei 1/188 (1/19), 0/181 (0/19), 1/183 (1/20), 3/172 (3/20). Die Anteile pro Wurf betrugen $0,5 \pm 2,09\%$; $0,0 \pm 0,00\%$; $0,5 \pm 2,24\%$ bzw. $1,6 \pm 4,03\%$. Bei der höchsten Dosierung wurde dieser Befund in einem weiteren Wurf bei zwei frühzeitig geborenen Feten festgestellt. Dadurch erhöhte sich die Inzidenz auf 5 (4) bzw. der Anteil pro Wurf auf 2,4%. Die historischen Kontrollen des Labors aus den Jahren 2010 bis 2014 mit 2787 viszeral untersuchten Feten aus 315 Würfen wiesen als höchsten Anteil pro Wurf 1,7% (3 (3)) auf. Da die bei 200 mg/kg KG und Tag beobachtete Inzidenz an „Lunge mit fehlendem akzessorischen Lungenlappen“ unter Einbeziehung der frühzeitig geborenen Feten nur geringfügig über der Inzidenz bei den historischen Kontrollen lag, wird diese Fehlbildung von den Autoren als zufällig und nicht toxikologisch relevant angesehen. Ansonsten traten keine substanzbedingten Befunde auf, sodass der NOAEL für Maternal- und Entwicklungstoxizität bei 200 mg/kg KG und Tag, der höchsten eingesetzten Dosierung gesehen wird (WIL Research Europe B.V. 2015 b). Der Befund „Lunge mit fehlendem akzessorischen Lungenlappen“ wird unterschiedlich bewertet, zum Teil als Fehlbildung, zum Teil als Variation oder auch als Befund zwischen Variation und Fehlbildung („absent lung lobe“; BfR 2021). Laut OECD-Prüfrichtlinie muss eine fundierte Untersuchung von frühzeitig geborenen Feten nicht durchgeführt werden. Die Kommission schließt alle fünf Feten mit dem fehlenden akzessorischen Lungenlappen in die Bewertung mit ein. Der Anteil pro Wurf von 2,4% liegt damit außerhalb der historischen Kontrollen von 1,7%. Somit wird der NOAEL bei 80 mg/kg KG und Tag gesehen.

Trächtigen UCE-T2DM-Ratten wurde ab dem 8. Trächtigkeitstag mit dem Futter 170 µg Triphenylphosphat/Tag bis zum Ende der Laktationszeit verabreicht. Bei UCE-T2DM-Ratten handelt es sich um einen Stamm, dessen Pathophysiologie und beschleunigte Entwicklung von Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) der des Menschen ähnlich ist. Bei den Nachkommen wurde der metabolische Phänotyp nach 3,5 Monaten sowie die Aufnahme von Leptin und kumulativer Energie (kcal) bestimmt. Die männlichen Nachkommen sowie unbehandelte gewichts-angepasste männliche UCE-T2DM-Ratten wurden bis zum 6. Monat beobachtet und auf Anzeichen von Fettleibigkeit und Typ 2 Diabetes mellitus untersucht. Unabhängig von der Körpermasse war bei den gegen Triphenylphosphat exponierten Nachkommen die Entwicklung von Typ 2 Diabetes mellitus beschleunigt und der Plasmaspiegel von nicht-veresterten Fettsäuren beim Fasten erhöht

(Green et al. 2017). Die nicht standardisierte Studie mit einem speziellen Untersuchungsendpunkt und mit nur einer Dosis ist für die Bewertung der Entwicklungstoxizität von Triphenylphosphat nicht geeignet.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

In den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA102, TA1353 und TA1537 sowie in *Saccharomyces cerevisiae* D4 war Triphenylphosphat bis zu 5000 bzw. 10 000 µg/Platte in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems nicht mutagen. Ein Test auf Induktion von DNA-Reparatursynthese in den Fibroblasten des Syrischen Hamsters verlief negativ. Triphenylphosphat zeigte keine klastogene Wirkung im Chromosomenaberrationstest an V79-Zellen des Chinesischen Hamsters. Ein Mikronukleustest an embryonalen Fibroblasten des Syrischen Hamsters war schwach positiv: Kontrolle $18 \pm 4,9$ pro 2000 Zellen, $28,7 \pm 4,0$ pro 2000 Zellen als höchster Wert bei 5×10^{-5} M (bei anderen Konzentrationen im Bereich 10^{-6} M bis 10^{-4} M geringere Effekte; ECHA 2019). Triphenylphosphat war negativ im TK^{+/-}-Test (OECD-Prüfrichtlinie 476) (ECHA 2019; Henschler 1990).

Im Folgenden werden Studien aufgeführt, die nach der Begründung von 1990 (Henschler 1990) durchgeführt wurden:

Triphenylphosphat (Reinheit 99,7 %) war im Salmonella-Mutagenitätstest nach OECD-Prüfrichtlinie 471 bis zu 5000 µg/Platte mit und ohne Vorinkubation und in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems nicht mutagen oder bakterientoxisch in den Stämmen TA98, TA100, TA102, TA1355 oder TA1537. Es trat auch keine Wachstumsinhibierung auf, jedoch eine leichte Präzipitation bei 5000 µg/Platte. Die Positivkontrolle lieferte das erwartete Ergebnis (Bayer HealthCare AG 2011).

Im Chromosomenaberrationstest an V79-Zellen des Chinesischen Hamsters nach OECD-Prüfrichtlinie 473 wurde Triphenylphosphat in An- (bis 60 µg/ml) und Abwesenheit (bis 21 µg/ml) eines metabolischen Aktivierungssystems und einer Inkubationszeit von vier bzw. 18 Stunden untersucht. Es trat keine Präzipitation, jedoch Zytotoxizität auf: ab 7 µg/ml bei vier Stunden und bei 10 µg/ml bei 18 Stunden Inkubationszeit in Abwesenheit und ab 20 µg/ml in Anwesenheit des metabolischen Aktivierungssystems. Es zeigte sich keine klastogene Wirkung von Triphenylphosphat (Bayer HealthCare AG 2008).

5.6.2 In vivo

Hierzu liegen auch weiterhin keine Untersuchungen vor.

5.7 Kanzerogenität

Triphenylphosphat (Reinheit 95–99,9 %) zeigte in einer Untersuchung von 1977 keinen Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung im Maus-Lungen-Adenom-Kurzzeitstest an A/St-Mäusen, die eine hohe Sensitivität mit kurzer Latenzzeit und hoher Tumorraten aufwiesen. Dafür erhielten je 20 männliche Tiere pro Dosisgruppe intraperitoneal 20 mg/kg KG (18 Verabreichungen, drei pro Woche), 40 mg/kg KG (drei Verabreichungen innerhalb einer Woche) oder 80 mg/kg KG (einmalige Gabe) mit 18- bis 24-wöchiger Nachbeobachtungszeit. Die Studie wurde für alle Dosisgruppen am selben Tag beendet und die Lungenoberfläche auf Noduli untersucht. Einige dieser Noduli wurden histopathologisch untersucht, um zu bestätigen, dass es sich um Adenome handelt. Es überlebten 18 von 20 Tieren in der niedrigen, drei von 20 Tieren in der mittleren und zwölf von 20 Tieren in der höchsten Dosisgruppe. Nur bei der höchsten Dosierung kam es zu Adenomen mit einer nicht statistisch signifikant erhöhten Inzidenz. Die Positivkontrolle Urethan führte zu 19,6 Tumoren pro Maus bei 100 % überlebenden Tieren (k. w. A.; ECHA 2019). Von einer Negativkontrollgruppe wird nicht berichtet.

6 Bewertung

Es liegen nur wenige Aussagen zur Wirkung beim Menschen vor, wie wenig belastbare Befunde, die allenfalls auf ein gering ausgeprägtes hautsensibilisierendes Potential hindeuten. Der kritische Effekt in oralen Studien an Ratten ist eine zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie.

MAK-Wert. Triphenylphosphat führt in einer 90-Tage-Fütterungsstudie bei männlichen Ratten dosisabhängig ab 105 mg/kg KG und Tag in der Leber zu zentrilobulärer hepatozellulärer Hypertrophie und Hypertrophie von Follikelzellen der Schilddrüse, die bei dieser Dosis als noch nicht advers aber substanzbedingt bewertet werden. Bei weiblichen Tieren tritt nur bei ca. 600 mg/kg KG und Tag eine zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie auf. Die Befunde deuten auf eine Enzyminduktion hin (WIL Research Europe B.V. 2015 a). Bei männlichen Tieren zeigt sich somit ab 105 mg/kg KG und Tag der Beginn einer Dosis-Wirkungs-Beziehung, der NOEL liegt bei 20 mg/kg KG und Tag.

Eine Benchmarkberechnung für den Endpunkt zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie (Schweregrade 1 und 2) der subchronischen Fütterungsstudie an Ratten ergibt eine BMDL₁₀ von 21 mg/kg KG und Tag (model averaging) und eine BMDL₀₅ von 10 mg/kg KG. Somit ergibt sich eine ähnliche Ausgangskonzentration für die Berechnung des MAK-Wertes.

Zur toxikokinetischen Übertragung des NOEL von 20 mg Triphenylphosphat/kg KG und Tag in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Aufgrund einer möglichen Wirkungsverstärkung mit der Zeit (1:2) und da dieser Wert von einem NOEL aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt (1:2) beträgt die für den Arbeitsplatz extrapolierte Konzentration 12,5 mg/m³. Mit dem Preferred Value Approach kann daraus ein MAK-Wert von 10 mg/m³ für die einatembare Fraktion abgeleitet werden. Da die Substanz nicht reizend an Haut und Auge von Kaninchen wirkt, ist bei Exposition in Höhe des MAK-Wertes auch nicht mit einer Reizwirkung am Atemtrakt zu rechnen.

Spitzenbegrenzung. Der MAK-Wert wird von einer systemischen Wirkung abgeleitet. Daher erfolgt die Spitzenbegrenzung nach Kategorie II. Da Angaben zur Halbwertszeit fehlen, wird der Basis-Überschreitungsfaktor von 2 festgelegt.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer valide durchgeführten, und gut dokumentierten Ein-Generationenstudie mit Untersuchung der Teratogenität an Sprague-Dawley-Ratten und Verabreichung von Triphenylphosphat mit dem Futter lag der NOAEL für Maternal- und Entwicklungstoxizität bei der höchsten Dosierung von 690 mg/kg KG und Tag. Triphenylphosphat erwies sich in dieser Untersuchung als nicht teratogen (ECHA 2019; Henschler 1990; Welsh et al. 1987).

In einer Studie zur pränatalen Entwicklungstoxizität nach OECD-Prüfrichtlinie 414 an Neuseeländer-Kaninchen mit Schlundsondengabe vom 6. bis zum 28. Trächtigkeitstag trat bei 200 mg/kg KG und Tag ein erhöhter Anteil an Feten mit fehlendem akzessorischen Lungenlappen pro Wurf auf (siehe Abschnitt 5.5.2; WIL Research Europe B.V. 2015 b), sodass die Kommission den NOAEL für Entwicklungstoxizität bei 80 mg/kg KG und Tag und für Maternaltoxizität bei 200 mg/kg KG und Tag sieht.

Die toxikokinetische Umrechnung des NOAEL für Entwicklungstoxizität von 690 mg Triphenylphosphat/kg KG und Tag für die Ratte bzw. von 80 mg/kg KG und Tag für das Kaninchen ergibt mit den oben beschriebenen Annahmen (siehe oben Abschnitt „MAK-Wert“, speziesspezifische Korrekturwerte: Ratte: 1:4, Umrechnung von siebentägiger Fütterung bei der Ratte auf die fünftägige Arbeitswoche beim Menschen; Kaninchen: 1:2,4 ohne Umrechnung auf die fünftägige Arbeitswoche beim Menschen) Luftkonzentrationen von 1691 mg/m³ bzw. 233 mg/m³. Die 169- bzw. 23-fachen Abstände der berechneten Luftkonzentrationen zum MAK-Wert von 10 mg/m³ E sind ausreichend groß, sodass Triphenylphosphat der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet wird.

Krebserzeugende Wirkung. Es liegen keine Langzeit-Kanzerogenitätsstudien vor. Eine Kurzzeitstudie mit intra-peritonealer Gabe zur kanzerogenen Wirkung an der Lunge der Maus ergibt keinen Hinweis auf Kanzerogenität. Auch aus den Untersuchungen zur Genotoxizität und der Struktur ergibt sich kein Verdacht auf eine kanzerogene Wirkung. Triphenylphosphat wird daher auch weiterhin nicht in eine Kategorie für Kanzerogene eingestuft.

Keimzellmutagene Wirkung. Mutagenitätstests an *Salmonella typhimurium* sowie ein Chromosomenaberrationstest an V79-Zellen des Chinesischen Hamsters mit Triphenylphosphat verliefen negativ. Diese Untersuchungen ergänzen die bereits beschriebenen negativen Untersuchungen zur Genotoxizität *in vitro* (Henschler 1990). *In-vivo*-Daten liegen auch weiterhin nicht vor. Da sich auch aus der Struktur kein Verdacht auf eine genotoxische Wirkung ergibt, wird Triphenylphosphat weiterhin nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Aus der für den Arbeitsplatz extrapolierten Konzentration von 12,5 mg/m³ (siehe oben) errechnet sich bei 100 % inhalativer Resorption und 10 m³ Atemvolumen eine täglich tolerable Aufnahmemenge von 125 mg Triphenylphosphat. Aus Modellrechnungen ergeben sich für die dermale Aufnahme von Triphenylphosphat unter Standardbedingungen (gesättigte wässrige Lösung, 2000 cm² Expositionsfläche, eine Stunde Expositionsdauer) Stoffmengen von 0,14 mg bzw. 9 mg, d. h. maximal etwa 7 % der systemisch tolerablen Menge. Triphenylphosphat wird daher weiterhin nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Zur kontaktsensibilisierenden Wirkung von Triphenylphosphat sind nur wenige, teils gut dokumentierte, teils weniger belastbare klinische Befunde verfügbar. Ein nach Prüfrichtlinien durchgeführter Maximierungstest an Meerschweinchen lieferte ein negatives Ergebnis. Nicht nach Prüfrichtlinien durchgeführte Untersuchungen erbrachten in einem modifizierten Mouse Ear Swelling Test und in einem modifizierten Test zur Messung der Lymphozytentransformation nicht zur Bewertung heranziehbare, möglicherweise positive Ergebnisse. Insgesamt lässt sich aus den vorliegenden, zum Teil widersprüchlichen Daten eine kontaktsensibilisierende Wirkung von Triphenylphosphat nicht hinreichend ableiten. Daten zur atemwegssensibilisierenden Wirkung sind nicht verfügbar. Es erfolgt daher weiterhin weder eine Markierung mit „Sh“ noch mit „Sa“.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (https://www.dfg.de/dfg_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/interessenkonflikte/index.html) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Bayer HealthCare AG (2007) Subacute toxicity study in rats (4-weeks administration via diet). Report on study T1077539, 27 Jun 2007, Bayer HealthCare AG, Wuppertal, unveröffentlicht
- Bayer HealthCare AG (2008) *In vitro* chromosome aberration test with Chinese hamster V79 cells. Report on study T3078729, 26 Jun 2008, Bayer HealthCare AG, Wuppertal, unveröffentlicht
- Bayer HealthCare AG (2011) *Salmonella*/microsome test plate incorporation and preincubation method. Report No. AT06265, 27 Jul 2011, Bayer HealthCare AG, Wuppertal, unveröffentlicht
- Behl M, Hsieh J-H, Shafer TJ, Mundy WR, Rice JR, Boyd WA, Freedman JH, Hunter ES, Jarema KA, Padilla S, Tice RR (2015) Use of alternative assays to identify and prioritize organophosphorus flame retardants for potential developmental and neurotoxicity. *Neurotoxicol Teratol* 52(Pt B): 181–193. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2015.09.003>
- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2021) DevTox: a resource for developmental toxicology. https://www.devtox.org/nomenclature/ml_organ.php?lan=en, abgerufen am 10 Feb 2021
- Camarasa JG, Serra-Baldrich E (1992) Allergic contact dermatitis from triphenyl phosphat. *Contact Dermatitis* 26(4): 264–265. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1992.tb00241.x>

- Canbaz D, Logiantara A, van Ree R, van Rijt LS (2017) Immunotoxicity of organophosphate flame retardants TPHP and TDCIPP on murine dendritic cells in vitro. *Chemosphere* 177: 56–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.02.149>
- Cano-Sancho G, Smith A, La Merrill MA (2017) Triphenyl phosphate enhances adipogenic differentiation, glucose uptake and lipolysis via endocrine and noradrenergic mechanisms. *Toxicol In Vitro* 40: 280–288. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.01.021>
- Carlsen L, Andersen KE, Egsgaard H (1986) Triphenyl phosphate allergy from spectacle frames. *Contact Dermatitis* 15(5): 274–277. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1986.tb01367.x>
- Chen G, Jin Y, Wu Y, Liu L, Fu Z (2015) Exposure of male mice to two kinds of organophosphate flame retardants (OPFRs) induced oxidative stress and endocrine disruption. *Environ Toxicol Pharmacol* 40(1): 310–318. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.06.021>
- Chu S, Letcher RJ (2019) In vitro metabolic activation of triphenyl phosphate leading to the formation of glutathione conjugates by rat liver microsomes. *Chemosphere* 237: 124474. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124474>
- Crépy M-N, Langlois E, Mélin S, Descatha A, Bensefa-Colas L, Jonathan A-M, Ameille J (2014) Tricresyl phosphate in polyvinylchloride gloves: a new allergen. *Contact Dermatitis* 70(5): 325–328. DOI: <https://doi.org/10.1111/cod.12213>
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019) Triphenyl phosphate (CAS Number 115-86-6). Registration dossier. Joint submission, first publication 17 Feb 2011, last modification 18 Feb 2019. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15972>, abgerufen am 30 Sep 2019
- Estlander T, Jolanki R, Kanerva L (1986) Dermatitis and urticaria from rubber and plastic gloves. *Contact Dermatitis* 14(1): 20–25. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1986.tb01147.x>
- Exxon Mobil (2021) Safety data sheet Mobil Glycoyle 22. Revision date 10 Aug 2020. <https://sds.exxonmobil.com/Download.aspx?ID=84229&doc-Format=PDF>, abgerufen am 07 Jul 2021
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17(5): 617–635. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajim.4700170507>
- Green AJ, Graham JL, Gonzalez EA, La Frano MR, Petropoulou S-SE, Park J-S, Newman JW, Stanhope KL, Havel PJ, La Merrill MA (2017) Perinatal triphenyl phosphate exposure accelerates type 2 diabetes onset and increases adipose accumulation in UCD-type 2 diabetes mellitus rats. *Reprod Toxicol* 68: 119–129. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.07.009>
- Grimalt R, Romaquera C, Vilaplana J (2009) Allergic contact dermatitis from tricresyl phosphate. *Dermatitis* 20(5): 297–298. DOI: <https://doi.org/10.2310/6620.2009.09023>
- Hall AP, Elcombe CR, Foster JR, Harada T, Kaufmann W, Knippel A, Küttler K, Malarkey DE, Maronpot RR, Nishikawa A, Nolte T, Schulte A, Strauss V, York MJ (2012) Liver hypertrophy: a review of adaptive (adverse and non-adverse) changes—conclusions from the 3rd International ESTP Expert Workshop. *Toxicol Pathol* 40(7): 971–994. DOI: <https://doi.org/10.1177/0192623312448935>
- Hartwig A, MAK Commission (2020) Triphenylphosphat, Isomere, „frei von o-Isomeren“. MAK Collect Occup Health Saf 5(3): 1–27. DOI: https://doi.org/10.34865/mb133078d5_3or
- Hebro Chemie GmbH (2021) Safety data sheet XZPE350-K12 hebro® cut S13. Revision date 12 Apr 2021. <https://www.hebro-chemie.de/sdb/EN/GB/540300120.EN.GB.pdf>, abgerufen am 07 Jul 2021
- Henschler D (Hrsg) (1990) Triphenylphosphat. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 16. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11586kskd0016>
- Hjorth N (1964) Contact dermatitis from cellulose acetate film. *Berufsdermatosen* 12: 86–100
- Holden CR, Shum KW, Gawkrödger DJ (2006) Contact allergy to triphenyl phosphate: probable cross-reactivity to triphenyl phosphite present in an EN46001 System 22 clear oxygen facemask. *Contact Dermatitis* 54(5): 299–300. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2006.0698d.x>
- Kanerva L, Jolanki R, Estlander T (1997) Allergic and irritant patch test reactions to plastic and glue allergens. *Contact Dermatitis* 37(6): 301–302. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1997.tb02474.x>
- Kanerva L, Jolanki R, Alanko K, Estlander T (1999) Patch-test reactions to plastic and glue allergens. *Acta Derm Venereol* 79(4): 296–300. DOI: <https://doi.org/10.1080/000155599750010706>
- Liu X, Yu G, Cao Z, Wang B, Huang J, Deng S, Wang Y (2017) Occurrence of organophosphorus flame retardants on skin wipes: Insight into human exposure from dermal absorption. *Environ Int* 98: 113–119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.10.021>
- Mendelsohn E, Hagopian A, Hoffman K, Butt CM, Lorenzo A, Congleton J, Webster TF, Stapleton HM (2016) Nail polish as a source of exposure to triphenyl phosphate. *Environ Int* 86: 45–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.10.005>
- Mennillo E, Cappelli F, Arukwe A (2019) Biotransformation and oxidative stress responses in rat hepatic cell-line (H4IIE) exposed to organophosphate esters (OPEs). *Toxicol Appl Pharmacol* 371: 84–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.04.004>
- NTP (National Toxicology Program) (2018) NTP research report on in vivo repeat dose biological potency study of triphenyl phosphate (CAS No. 115-86-6) in male Sprague Dawley rats (Hsd: Sprague Dawley SD) (gavage studies). NTP RR 8. NTP, Research Triangle Park, NC. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/results/pubs/rr/reports/rr08_508.pdf, abgerufen am 29 Aug 2019
- O’Driscoll JB, Marcus R, Beck MH (1989) Occupational allergic contact dermatitis from triphenyl phosphite. *Contact Dermatitis* 20(5): 392–393. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1989.tb03190.x>

- OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development) (2002) Triphenylphosphate, CAS No. 115-86-6, OECD SIDS Initial Assessment Report. OECD, Geneva. <https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=e23395dc-ed57-4822-b9c4-7178045c3c97>, abgerufen am 29 Aug 2019
- Pegum JS (1966) Contact dermatitis from plastics containing tri-aryl phosphates. *Br J Dermatol* 78(12): 626–631. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1966.tb12163.x>
- ROWE (2021) Safety data sheet Hightec cut MSS 10. Revision date 29 Sep 2020. https://rowe-cloud.de/haendler/documents/SDB_Safety_Data_Sheet/SDB-ROWE-Englisch-GHS/60131-SDB-GB-GHS.pdf, abgerufen am 07 Jul 2021
- Sasseville D, Moreau L (2005) Allergic contact dermatitis from triphenyl phosphite. *Contact Dermatitis* 52(3): 163–164. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2005.0548e.x>
- Spirig W, Elsner P (1995) Hörstückekzem auf die Weichplastikzusätze Resorcin-Monobenzoat und Triphenyl-Phosphat. *Akt Dermatol* 21: 51–53
- Su G, Letcher RJ, Yu H, Gooden DM, Stapleton HM (2016) Determination of glucuronide conjugates of hydroxyl triphenyl phosphate (OH-TPHP) metabolites in human urine and its use as a biomarker of TPHP exposure. *Chemosphere* 149: 314–319. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.01.114>
- Suuronen K, Pesonen M, Henriks-Eckerman M-L, Aalto-Korte K (2013) Triphenyl phosphite, a new allergen in polyvinylchloride gloves. *Contact Dermatitis* 68(1): 42–49. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02159.x>
- Tarvainen K (1995) Analysis of patients with allergic patch test reactions to a plastics and glues series. *Contact Dermatitis* 32(6): 346–351. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1995.tb00623.x>
- Tibaldi R, ten Berge W, Drolet D (2014) Dermal absorption of chemicals: estimation by IH SkinPerm. *J Occup Environ Hyg* 11(1): 19–31. DOI: <https://doi.org/10.1080/15459624.2013.831983>
- Tokumura M, Seo M, Wang Q, Miyake Y, Amagai T, Makino M (2019) Dermal exposure to plasticizers in nail polishes: An alternative major exposure pathway of phosphorus-based compounds. *Chemosphere* 226: 316–320. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.03.108>
- Van den Eede N, Maho W, Erratico C, Neels H, Covaci A (2013) First insights in the metabolism of phosphate flame retardants and plasticizers using human liver fractions. *Toxicol Lett* 223(1): 9–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.08.012>
- Van den Eede N, de Meester I, Maho W, Neels H, Covaci A (2016) Biotransformation of three phosphate flame retardants and plasticizers in primary human hepatocytes: untargeted metabolite screening and quantitative assessment. *J Appl Toxicol* 36(11): 1401–1408. DOI: <https://doi.org/10.1002/jat.3293>
- Vandevenne A, Ghys K, Dahlin J, Pontén A, Kerre S (2013) Allergic contact dermatitis caused by triphenyl phosphite in poly(vinyl chloride) gloves. *Contact Dermatitis* 68(3): 181–182. DOI: <https://doi.org/10.1111/cod.12015>
- Welsh JJ, Collins TF, Whitby KE, Black TN, Arnold A (1987) Teratogenic potential of triphenyl phosphate in Sprague-Dawley (Spartan) rats. *Toxicol Ind Health* 3(3): 357–369. DOI: <https://doi.org/10.1177/074823378700300308>
- WHO (World Health Organization) (2015) Pesticide residues in food: WHO core assessment group on pesticide residues: guidance document for WHO monographers and reviewers. WHO, Geneva. https://www.who.int/foodsafety/publications/jmpr_guidance_document_1.pdf, abgerufen am 20 Jan 2021
- WIL Research Europe B.V. (2015 a) 90-day oral toxicity study with triphenyl phosphate by dietary administration in the rat. Project 505940, 30 Apr 2015, WIL Research Europe B.V., 's-Hertogenbosch, unveröffentlicht
- WIL Research Europe B.V. (2015 b) Prenatal developmental toxicity study of triphenyl phosphate in rabbits by oral gavage. Project 505944, 16 Jun 2015, WIL Research Europe B.V., 's-Hertogenbosch, unveröffentlicht