

参考資料-3

臭素系難燃物質について

1. 臭素系難燃物質のリスク評価等について

臭素系難燃物質のリスク評価等について、現在公表されている主な報告を以下に示す。

- (1) 国際化学物質安全性計画 (IPCS)、環境保健クライテリア
「環境保健クライテリア 162 臭素化ジフェニルエーテル」(1994)
「環境保健クライテリア 172 テトラブロモビスフェノール A(TBBPA)および誘導体」
(1995)
- (2) 環境省環境保健部環境リスク評価室、化学物質の環境リスク評価
「化学物質の環境リスク評価第 2 巻：オクタブロモジフェニルエーテル、デカブロモジ
フェニルエーテル」(平成 15 年 3 月)
「化学物質の環境リスク評価第 1 巻：テトラブロモビスフェノール A」(平成 14 年 3 月)
- (3) 経済産業省、化学物質安全性 (ハザード) 評価シート
「化学物質安全性 (ハザード) 評価シート：2,4,6-トリブロモフェノール」平成 14 年 1
月
「化学物質安全性 (ハザード) 評価シート：ヘキサブロモシクロドデカン」平成 14 年
5 月
- (4) EU、Risk Assessment Report
ペンタブロモジフェニルエーテル「DIPHENTY ETHER,PENTABROMO
DERIVATIVE」(2000)
オクタブロモジフェニルエーテル「DIPHENTY ETHER,OCTABROMO
DERIVATIVE」(2003)
デカブロモジフェニルエーテル「BIS(PENTABROMOPHENYL)ETHER」
(DECABROMODIPHENYL ETHER) (2003)

EUでは、現在 TBBPA 及び HBCD についてもリスクアセスメントが実施されてい
る。

ポリ臭素化ジフェニルエーテル類(PBDEs)

() IPCS「環境保健クライテリア 162 臭素化ジフェニルエーテル」(1994)より

○デカブロモジフェニルエーテル(DeBDE)

1. 実験用哺乳類および *in vitro*(試験管内)試験系への影響

実験動物に対する DeBDE の急性毒性は低い。本物質はウサギの皮膚および眼に対する刺激物質ではない。また、これはウサギの皮膚に対し塩素ざ瘡(にきび)(クローラクネ)を発生させず、ヒトの皮膚の感作(訳者注：過敏状態の誘発)物質でもない。

DeBDE と Sb_2O_3 を含む難燃性ポリスチレンの燃焼生成物について、急性毒性と面皰発症性(訳者注：にきびを発生させる特性)が試験された。その煤(すす)と炭化物(char)によるラットの経口試験結果、 LD_{50} (50%致死量)は 2,000mg/kg 体重以上であった。

ラットおよびマウスの短期毒性研究において、DeBDE(純度 97%以上)を食餌中 100g/kg(4週間)および 50 g/kg(13週間、ラットについては 2,500 mg/kg 体重に相当)与えた場合、有害な影響の誘発はなかった。100mg/kg 体重を投与したラットの 1 世代生殖試験においては有害影響は示されなかった。DeBDE は、100mg/kg 体重の投与により、ラットの胎児にいかなる催奇形性をも示すことはなかった。100mg/kg 体重の用量では骨形成作用の遅滞のような奇形が認められた。DeBDE は多数の試験において変異原性を示すことはなかった。

ラットおよびマウスにおける発がん性試験において、DeBDE(純度 94 ~ 99%)が食餌中に 50g/kg までの用量濃度が投与された。25g/kg の DeBDE を与えられたオスのラットおよび 50g/kg を投与されたメスのラットの肝臓において、腺腫(がん腫ではない)の発生率の増加が見出された。オスのマウスでは肝細胞腺腫および/またはがん腫(複合の)の発生率の増加が 25g/kg において、また双方の用量レベルで甲状腺胞状細胞腺腫/がん腫(複合)の増加が認められた。メスのマウスでは腫瘍発生率の増加は示されなかった。オスおよびメスのラットとオスのマウスにおいてのみ、25 ~ 50gDeBDE/kg 食餌の用量レベルでの発がん性の証拠は不明確であった。

すべての変異原性試験の結果は陰性であるため、DeBDE は遺伝毒性を有する発がん物質ではない、との結論を下すことができる。IARC(国際がん研究機関)(1990)は、DeBDE の発がん性について、実験動物においては限定的な証拠が存在する、との結論を出した。その極めて高い用量レベル、遺伝毒性のないこと、発がん性のわずかな証拠から、現在の暴露濃度においては、ヒトに対する発がんリスクはないと考えられる。

2. ヒトへの影響

DeBDE に暴露された 200 名のヒトの被験者による感作試験においては、皮膚感作性の証拠は見出せなかった。結果的には PBDD および PBDF に暴露されることになる DeBDE 含有のポリブチレンテレフタル酸エステル混合物の型製造作業に 13 年間従事した者の罹患研究では、2,3,7,8-TeBDF および TeBDD が血液中で検出されたが、何の有害影響も発現しなかった。免疫研究の結果は、暴露作業者の免疫システムは 13 年間の間、有害影響を受けなかったことを示した。

3. 実験室および野外の他の生物類への影響

3種類の海産単細胞藻類の成長に対する EC_{50} (50%影響発現濃度)は、1mg DeBDE/lより高い数値であった。この他、実験室および野外における他の生物への影響についての情報は入手できない。

4. 結論

DeBDEはポリマー類に難燃添加剤として混合されて広く使用されている。一般集団の人々は、これらのポリマーを用いた製品と接触する。DeBDEはポリマーから容易に抽出出来ないため、その暴露は極めて少ない。DeBDEの急性毒性は非常に低く、消化管よりの吸収もほとんどない。従って、DeBDEの一般集団へのリスクは重大とは考えられない。

DeBDEの職業暴露は微粒子の形態をとる。製造および使用中の粉塵対策により、作業者のリスクは十分に低減させ得るであろう。DeBDEは難分解性で、環境中の粒子状物質と結合し堆積物中に蓄積すると考えられる。また、生物濃縮はしないようである。これまでの証拠では、水中における環境内光分解は、低濃度の臭素化ジフェニルエーテル類あるいは臭素化ジベンゾフラン類の生成に導くことはないことを示唆しているが、他の媒体中での分解について知られていることは少ない。環境中の生物類に対するDeBDEの毒性についての情報は極めて少ない。

○ノナブロモジフェニルエーテル(NoBDE)

実験用哺乳類および *in vitro* (試験管内)試験系への影響、ヒトへの影響等データは入手できない。

○オクタブロモジフェニルエーテル(OBDE)

1. 実験用哺乳類および *in vitro* (試験管内)試験系への影響

市販 OBDE の実験用哺乳類に対する急性毒性は低い。本物質は皮膚に対して刺激性を示さず、ウサギの眼への刺激もごく軽微である。ラットでの短期毒性試験(4週間および13週間)では、100mg/kg 食餌の投与において、肝重量の増加と、顆粒構造を含む小葉中心付近と中間帯の肝実質細胞の拡張によって判定された顕微鏡的变化が認められた。これらの肝臓の変化は、1,000 および 10,000mg/kg 食餌のような高用量において顕著であった。さらに、甲状腺の肥厚も見られた。組織中の臭素の含有総量は試験期間中に増加し回復期には徐々に減少した。この肝臓の変化は可逆性であった。OBDEの微粒子粉塵の吸入試験(8時間/日、連続14日間)において、1.2mg/m³の暴露による影響はなかったが、12 mg/m³の濃度では経口投与試験において見られ肝臓の変化が生じた。

比較的低用量の市販 OBDE は、ラットにおいてチトクローム P450 を増加させ、ウリジン二リン酸(UDP)グルクロン酸トランスフェラーゼ(転移酵素)およびベンツピレン・ヒドロキシラーゼのような肝臓ミクロソーム酵素類を誘発させた。また、市販 OBDE は、ヒナ胎芽肝細胞の培養においてポルフィリン生成作用を誘発させた。

ラットにおける OBDE の催奇形性においては、高用量(25.0 および 50.0mg/kg 体重)では骨吸収(訳者注：骨組織の除去)、種々の骨形成の遅滞、胎児奇形が観察された。この奇形は 25mg/kg 体重以上の用量において認められ、母獣の毒性に最も大きく関連する

ようである。これらの変化は 15.0mg/kg 体重以下では見られなかった。

ウサギについては催奇形性の証拠はなかったが、胎児毒性は母獣毒性濃度を示した 15mg/kg 体重において認められた。催奇形性研究では 2.5mg/kg 体重の濃度で影響はなかった。

ラットによる 28 日および 90 日の研究では、100mg/kg 食餌の OBDE(5mg/kg 体重に相当)は肝臓に最小の影響を誘発した。無影響量は確立されていない。

不定期 DNA 合成試験、*in vitro*(試験管内)細菌試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞の姉妹染色分体交換を含む変異原性試験の結果は、すべて陰性であった。

長期発がん性試験の結果は入手できない。

2. ヒトへの影響

データは入手できない。

3. 実験室および野外の他の生物類への影響

ごくわずかのデータしか入手できない。

4. 結論

市販の OBDE は、ヘキサ -、ヘプタ -、オクタ -、ノナプロモジフェニルエーテルの混合物であり、それらのすべては環境中で難分解性であり、大部分は堆積物と結合している。

OBDE は添加難燃剤としてポリマー類中に広く混合されている。一般集団の人々は、これらのポリマー類から作られた製品と接触するが、ポリマー類からの溶出による暴露はないと考えられる。

OBDE の急性毒性は低い。哺乳類における本物質の取り込みと喪失についての情報はない。OBDE には、催奇形性および変異原性はない。長期毒性および発がん性研究の結果は入手できない。市販 OBDE のいくつかの構成成分は、ヒトの脂肪組織中で同定されている。一般集団に対する急性リスクは低いように見える。

長期暴露のリスク・アセスメントは、適切な毒性試験を欠くため不可能である。

OBDE の職業暴露あるいは影響についての結論を下すための情報は入手できない。

環境中の生物類に対する OBDE の毒性についての情報は限られている。低臭素化の市販 OBDE 混合物の成分は、生物類中で生物濃縮を起こすであろう。

○ヘプタプロモジフェニルエーテル(HpBDE)

実験用哺乳類および *in vitro*(試験管内)試験系への影響、ヒトへの影響等データは入手できない。

○ヘキサプロモジフェニルエーテル(HxBDE)

実験用哺乳類および *in vitro*(試験管内)試験系への影響、ヒトへの影響等データは入手できない。

○ペンタプロモジフェニルエーテル(PeBDE)

1. 実験用哺乳類および *in vitro*(試験管内)試験系への影響

ラットに対する市販 PeBDE の経口による急性毒性は低く、ウサギにおける皮膚毒性も低い。ラットにおける PeBDE の短期吸入暴露およびウサギの結膜嚢への暴露では、軽微で一過性の影響を生じさせるに過ぎない。

ラットによる短期毒性研究(4週間および13週間)では、100mg/kg 食餌の濃度により肝重量の増加と軽度の組織学的変化を生じさせた。その変化は顆粒状の外見を有する肝実質細胞の拡大と、含まれる好酸性の「円形体」(round body)より構成されている。用量に関連する肝臓内の総臭素含有量の増加が起こり、上昇した濃度は24週間持続した。また、可逆性の甲状腺の軽度の肥厚が認められた。

肝酵素の誘発とチトクローム P450 の増加が、PeBDE 0.78 μ mol/kg 体重/日の用量の経口投与後に起こった。催奇形性および変異原性試験の結果は陰性であった。

長期/発がん性試験は報告されていない。

2. ヒトへの影響

データは入手できない。

3. 実験室および野外の他の生物類への影響

ごくわずかのデータしか入手できない。

4. 結論

市販の PeBDE (24~38%のテトラ -、50~60%のペンタ -、4~8%のヘキサブロモジフェニルエーテルの混合物) は、難分解性で環境中の生物類中に蓄積する。市販 PeBDE は、添加難燃剤としてポリマー類に混合されて、広く用いられている。

一般集団は、これらのポリマーの製品を通じて接触する。ポリマー類からの抽出はないようである。この物質は、魚類、貝類のようなヒトの食品類となる環境中の生物類から検出されているため、食物連鎖を通じて PeBDE のヒトへの暴露はおこるであろう。スウェーデン産の魚類、鳥類においては、過去20年にわたり、その濃度の増加が測定されてきた。

市販 PeBDE の急性毒性は低い。哺乳類におけるこの物質の取り込みと喪失についての情報は無い。生殖、長期毒性、発がん性試験の結果は入手できない。

一般集団へのリスクは、入手し得るデータでは決定できない。

市販 PeBDE の職業暴露濃度あるいはその影響についての結論を下すための情報は入手できない。

環境中の生物類に対する市販 PeBDE の毒性についての情報は限られている。

○テトラブロモジフェニルエーテル(TeBDE)

1. 実験用哺乳類および *in vitro*(試験管内)試験系への影響

TeBDE そのものについてのデータはないが、41%の TeBDE を含む市販の PeBDE についての急性および短期試験のデータは入手できる。

2. ヒトへの影響

データは入手できない。

3. 実験室および野外の生物類への影響

データは入手できない。

4. 結論

TeBDEの成分類(41%の2,2',4,4'-テトラ、45%の2,2',4,4',5'-ペンタ、7%のヘキサ、未知の構造物質を含む7~8のポリ臭素化ジフェニルエーテル類の混合物)は難分解性で環境中の生物類に蓄積される。

ペンタブロモジフェニルエーテルの構成成分としてのTeBDEは、添加難燃剤としてポリマー類に広く混合されている。一般集団はこれらのポリマー類から作られた製品と接触する。ポリマー類からの溶出はないと考えられる。この物質は、魚類・貝類などのヒトの食品となる環境中の生物類から検出されているため、食物連鎖を通じてのTeBDEのヒトへの曝露は起こるであろう。スウェーデンの魚類および鳥類においては、過去20年間にわたりその濃度の上昇が測定されている。

短期、長期毒性/発がん性、生殖への影響に関する情報は欠けている。さらに、実験動物およびヒトにおける体内動態についての情報も入手できない。

一般集団に対するリスクは、入手し得るデータをベースとしては決定できない。

TeBDEの職業曝露あるいはその影響について、その結論を下すための情報は入手できない。

環境中の生物類に対する市販TeBDEの毒性データは入手できない。

○トリプロモジフェニルエーテル(TrBDE)

実験用哺乳類および*in vitro*(試験管内)試験系への影響、ヒトへの影響等データは入手できない。

○ジプロモジフェニルエーテル(DiBDE)

実験用哺乳類および*in vitro*(試験管内)試験系への影響、ヒトへの影響等データは入手できない。

○モノプロモジフェニルエーテル(MoBDE)

1. 実験用哺乳類および*in vitro*(試験管内)試験系への影響

MBDEには催奇形性は認められないが、急性・短期・長期毒性についてのデータはないため、評価はできない。

2. ヒトへの影響

データは入手できない。

3. 実験室および野外の生物類への影響

クロマス科スズキに対する96時間のLC₅₀(50%致死濃度)は4.9mg/l、影響の認められない濃度(NOEC)は2.8mg/lである。ミジンコに対する48時間のLC₅₀は0.36mg/l、NOECは0.046mg/lであった。

4. 結論

モノプロモジフェニルエーテルは難燃・防災特性をもっていない。それは環境中の生物類に蓄積し、種々の環境媒体中において検出されており、分解の証拠が存在する。

MBDE についての情報は限られているため、一般集団と環境中の生物類への暴露濃度と影響についての結論を下すことはできない。

この物質の使用を支持する毒性学的データは存在しない。

環境汚染を招来する MBDE の使用は避けるべきである。

() 環境省環境保健部環境リスク評価室「化学物質の環境リスク評価第2巻」(平成15年3月)より

○オクタプロモジフェニルエーテル(OBDE)

(健康リスクの初期評価)

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響(内分泌かく乱作用に関するものを除く)についてのリスク評価を行った。

1. 一般毒性及び生殖・発生毒性

急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀ > 5 g/kg
ラット	吸入	LC ₅₀ > 52.8 g/m ³ (1hr)
ウサギ	経皮	LD ₅₀ > 2 g/kg (24hr)

注：()内の時間は暴露時間を示す。

本物質の急性毒性は低い。ウサギでは、皮膚への刺激性はないが、わずかに目への刺激性が認められている。

中・長期毒性

ア)Sprague-Dawleyラット雄6匹を1群とし、0、0.62、1.25、2.51mg/kg/dayをコーン油に添加して90日間強制経口投与した結果、すべての暴露群で肝酵素誘導がみられ、一部は試験終了後から30～60日間持続したものの、肝臓の病理組織検査ではすべての暴露群で異常を認めなかった。肝酵素誘導は健康影響の指標であるとは考えられないため、この結果から、肝臓に異常の認められなかった最高用量の2.51mg/kg/dayがNOAELとなる。

注：本物質が30.7%含まれる市販品を使用。

イ)Charles River CDラット雌雄各35匹を1群とし、0、5、50、500mg/kg/dayを90日間混餌投与した結果、5mg/kg/day群では肝臓の絶対及び相対重量の増加、50mg/kg/day群ではさらに体重増加の抑制と甲状腺の絶対及び相対重量の増加、500mg/kg/day群ではさらに腎臓の絶対及び相対重量の増加、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、赤血球数の減少がみられた。また、50mg/kg/day群で肝細胞の空胞化、硝子滴の蓄積、壊死などもみられた。また、Sprague-Dawleyラット及びCharles River CDラットを用いた28日間の経口投与試験においても、ほぼ同様の結果を認めた。これらの結果から、NOAELは5mg/kg/dayであった。

注：DE-79を使用。

ウ)Charles River CDラット雌雄各5匹を1群とし、0、0.6、3.7、23.9、165.2mg/m³(微粒子)を14日間(8時間/日)吸入させた結果、3.7mg/m³以上の群で肝細胞の変性及び用量に依存した肝臓相対重量の有意な増加を認めた。23.9mg/m³以上の群では広範な肝腫脹、肝細胞の壊死がみられ、165.2mg/m³群で肝細胞の壊死は顕著であった。この結果から、NOAELは0.6mg/m³(暴露状況での補正：0.2mg/m³)であった。

注：DE-79を使用。

生殖・発生毒性

Charles-River Crb:COBS CD (SD) BR ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、2.5、10、25mg/kg/day をコーン油に添加して妊娠 6 日目から 15 日目に強制経口投与した結果、

10 mg/kg/day 群で胎仔の平均体重の減少がみられ、25mg/kg/day 群ではさらに母ラットの体重増加の抑制、吸収胚の増加、胎仔の心臓肥大や後肢の奇形、骨化の遅れなどがみられた。この結果から、NOAELは2.5mg/kg/dayであった。

Charles-River CD ラット雌25匹を1群とし、0、2.5、10、25mg/kg/dayを妊娠6日目から15日目に強制経口投与した結果、10mg/kg/day以上の群で有意な吸収胚の増加を認めた。また、10mg/kg/day以上の群では、胎仔の臓器や骨格の奇形、骨化の遅れなどがみられたが、用量に依存した影響ではなかった。この結果から、NOAELは2.5mg/kg/dayであった。ただし、著者はこれらの数値が対照群での既知の正常範囲に収まることから、生物学的な有意性については不明だとしている。

注：FR-1208を使用。本物質を25.3%含む。

ニュージーランド白ウサギ雌26匹を1群とし、0、2、5、15mg/kg/dayをコーン油に添加して妊娠7日目から19日目に強制経口投与した結果、15mg/kg/day群の母ウサギで有意な体重増加の抑制と肝臓重量の増加を認めた。着床数、胚吸収、胎仔の数や生存数・体重、奇形などへの影響を認めなかったが、15mg/kg/day群の胎仔では、胸骨分節の骨化遅延に有意な増加を認めた。この他に、5mg/kg/day以上の群の胎仔で大静脈後尿管、5mg/kg/dayの群の胎仔で胸骨分節の融合がみられたが、これらは用量に依存したものではなかった。著者はこの結果から、母ウサギで影響のみられた15mg/kg/dayで、胎仔への軽微な影響がみられたとしている。

注：Syntex 111を使用。本物質を33.5%含む。

ヒトへの影響

ヒトへの影響に関する情報は得られなかった。

2. 発がん性

発がん性に関する知見の概要

発がん性に関する情報は得られなかった。

不定期DNA合成試験、*in vitro*細菌試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞の姉妹染色分体交換を含む変異原性試験の結果は、すべて陰性であった。

発がんリスク評価の必要性

IARCにおいて評価は行われておらず、現時点においては評価はできない。

3. 無毒性量（NOAEL）等の設定

本物質は多臭素化ジフェニルエーテル同族体の混合物として市販されていたことから、動物実験等では混合物が本物質として使用されてきた経緯があり、本物質単独の動物実験結果等がない。このため、ここでは混合物を含む化学物質を本物質とみなして、無毒性量等の設定を行うこととした。

経口暴露については、ラットの中・長期毒性試験から得られたNOAEL2.51mg/kg/day（肝臓に異常を認めなかった最高設定用量）とラットの生殖・発生毒性試験から得られたNOAEL2.5mg/kg/day（吸収胚の増加、奇形など）は同程度で、共に信頼性のある最小値であったが、より小さな無毒性量等となる中・長期毒性試験のNOAELを採用し、試験期間が90日間と短いことから10で除した0.25mg/kg/dayを無毒性量等として設定する。

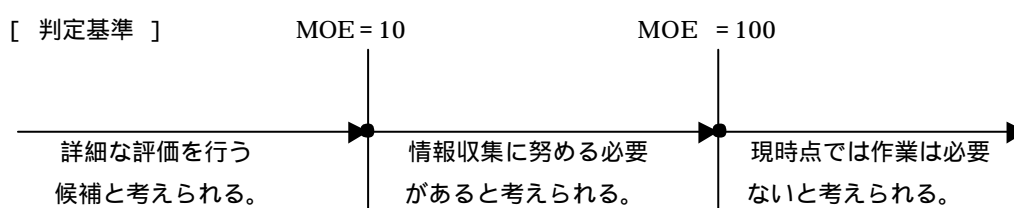
吸入暴露については、ラットの中・長期毒性試験から得られたNOAEL0.6mg/m³（肝臓相対重量の増加、肝細胞の変性）が信頼性のある最小値であることから同値を採用す

る。これを暴露状況で補正して $0.2\text{mg}/\text{m}^3$ とし、試験期間が14日間と短いことから10で除した $0.02\text{mg}/\text{m}^3$ を無毒性量等として設定する。

4. 健康リスクの初期評価結果

暴露経路		暴露量		無毒性量等	MOE
		平均値	予測最大量		
経口	飲料水	-	-	$0.25\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$	ラット
	地下水	-	-		
吸入	環境大気	-	-	$0.02\text{mg}/\text{m}^3$	ラット
	室内空気	-	-		

注：飲料水、地下水とは、経口暴露量のうち、水からの暴露量を求める際に用いた媒体を示す。



本物質については、無毒性量等を設定したものの、経口及び吸入の暴露量が把握されていないため、現時点ではリスクの判定はできない。

(生態リスクの初期評価)

生態リスクの初期評価として、水生生物に対する化学物質の影響（内分泌攪乱作用に関するものを除く）についてのリスク評価を行った。

1. 予測無影響濃度（PNEC）の設定

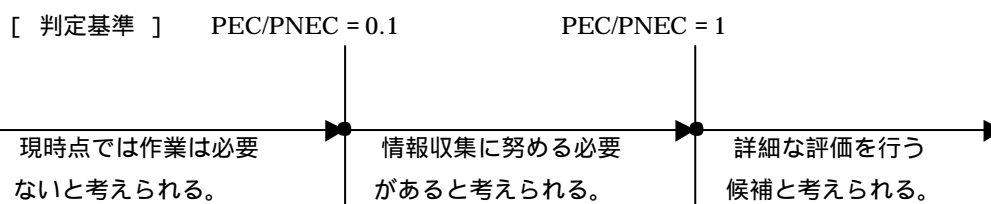
本物質の水生生物に対する影響濃度に関する知見を収集した結果、本物質については信頼できるデータは得られなかった。

2. 生態リスクの初期評価結果

媒体	平均濃度	最大値[95%ile-セタイル値]濃度 (PEC)	PNEC	PEC/PNEC比	
水質	公共用水域・淡水域	$0.1\ \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(1987)	$0.01\ \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(1987)	$\mu\text{g}/\text{L}$	
	公共用水域・海水域	$0.1\ \mu\text{g}/\text{L}$ 未満(1987)	$0.01\ \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(1987)		

注：1) 環境中濃度での()内の数値は測定年を示す。

2) 一般環境・淡水域は、河川河口域を含む。



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度・最大値ともに、淡水域・海水域で 0.1

µg/L未満程度であり、検出下限値未満であった。

予測無影響濃度(PNEC)を算定する十分な情報が得られなかったため、現時点では生態リスクの判定はできない。本物質は水溶解度が低く、環境中では主として土壌または底質に存在することが予測されているものの、難燃剤として用いられていることから、今後は環境中濃度の測定や生態影響試験実施も含めた情報収集の必要性について検討を行う必要があると考えられる。

○デカブロモジフェニルエーテル(DeBDE)

(健康リスクの初期評価)

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響(内分泌かく乱作用に関するものを除く)についてのリスク評価を行った。

1. 一般毒性及び生殖・発生毒性

急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等
ラット	経口	LDLo 500 mg/kg
ラット	経皮	LD > 3 g/Kg

注：()内の時間は暴露時間を示す。

中・長期毒性

ア)Sprague-Dawley ラット雌雄各25匹を1群とし、本物質(純度77.4%、ノナブロモジフェニルエーテル(NoBDEs)21.8%)を0、0.01、0.1、1 mg/kg/dayの用量で2年間混餌投与した結果、行動、体重、摂餌量、血液成分、尿、臨床化学成分、器官重量、生残率、腫瘍発生率に対して影響を認めなかった。この結果から、NOAELは1mg/kg/dayであった。しかし、用量が極めて低く、純度も低いことが問題として指摘されている。

イ)Sprague-Dawley ラット雄(個体数不明)に本物質(純度77.4%、NoBDEs21.8%)を0、8、80、800mg/kg/dayの用量で30日間混餌投与した結果、80mg/kg/day以上の群で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大及び空胞化、腎臓の尿細管の硝子変性、甲状腺の過形成を認めた。この結果から、NOAELは8mg/kg/dayであった。

ウ)Fisher 344/N ラット雌雄各50匹を1群とし、本物質(純度94.97%)を雄に0、1,120、2,240mg/kg/day、雌に0、1,200、2,550mg/kg/dayの用量で103週間混餌投与した結果、雄では2,240mg/kg/day群で肝臓の血栓形成及び肝細胞の変性、脾臓の線維化、下顎リンパ節のリンパ濾胞過形成、雌では1,200mg/kg/day以上の群で脾臓の髄外造血亢進及び前胃のアカントーシス(acanthosis)を認めた。この結果から、NOAELは1,120mg/kg/day(雄)であった。

生殖・発生毒性

Sprague-Dawley ラット雌20匹を1群とし、本物質(純度77.4%、NoBDEs21.8%)を0、10、100、1,000mg/kg/dayの用量で妊娠6日目から15日目までコーン油に添加して強制経口投与した結果、1,000mg/kg/day群の胎仔で浮腫、頭部の骨化遅延を認めたが、奇形の発生はなかった。また、10mg/kg/day以上の群で吸収胚の有意な増加を認めしたが、用量依存性はなかった。この結果から、LOAEL10mg/kg/dayが得られるが、概要のみの報告であり、純度も低いことから、信頼性は低い。

Sprague-Dawleyラット雌雄を1群とし、本物質(純度77.4%、NoBDEs21.8%)を0mg/kg/day(雄20匹、雌40匹)、3、30mg/kg/day(雄10匹、雌20匹)、100mg/kg/day(雄15匹、雌30匹)の用量で交尾前60日から授乳期間まで混餌投与した1世代試験の結果、親ラット、出生仔ともに毒性による影響を認めなかった。この結果から、NOAELは100mg/kg/dayであった。

IGS BRラット雌に本物質(純度97.34%)を0、100、300、1,000mg/kg/dayの用量で妊娠0日目から19日目までコーン油に添加して強制経口投与した結果、母ラットでは1,000mg/kg/dayでわずかな摂餌量の増加がみられただけであった。また、胎仔では血管奇形や心臓肥大、生存能力の低下、吸収胚の増加がみられたが、これらは用量に依存した発生は示さず、有意でもなかったことから、本物質による影響ではないと考えられた。この結果から、胎仔及び母ラットで、NOAELは1,000mg/kg/dayであった。

ヒトへの影響

ポリ臭化ビフェニル及びそのエーテル(本物質を含む)に6週間以上暴露された労働者で、甲状腺機能低下、感覚神経・運動神経(腓骨神経)における伝導速度の有意な低下を認めたが、これらの影響が本物質によるものとは断定されていない。

アメリカやドイツの臭素化難燃剤製造工場でも調査が行われているが、いずれも健康影響を認めていない。

2. 発がん性

発がん性に関する知見の概要

Fisher 344/N ラット雌雄各50匹を1群とし、本物質(純度94-97%)を雄に0、1,120、2,240mg/kg/day、雌に0、1,200、2,550mg/kg/dayの用量で103週間混餌投与した結果、1,120mg/kg/day以上の群の雄、2,550mg/kg/day群の雌で肝細胞腺腫の発生率に用量に依存した有意な増加を認めた。また、2,240mg/kg/day群の雄で膵臓の腺房細胞腺腫の有意な増加を認めた。

B6C3F1 マウス雌雄各50匹を1群とし、本物質(純度97%)を雄に0、3,200、6,650mg/kg/day、雌に0、3,760、7,780mg/kg/dayの用量で103週間混餌投与した結果、3,200mg/kg/day以上の群の雄で肝臓の小葉中心性肝細胞腫大、甲状腺濾胞細胞の過形成、肝細胞腺腫及びがん、甲状腺の濾胞細胞腺腫及びがんの発生率増加を認めたが、用量依存性については明確でなかった。

Sprague-Dawleyラット雌雄各25匹を1群とし、本物質(純度77.4%、NoBDE21.8%)を0、0.01、0.1、1mg/kg/dayの用量で2年間混餌投与した結果、腫瘍の発生率に有意な差を認めなかった。

発がんリスク評価の必要性

実験動物では発がん性について限られた証拠しかなく、ヒトでの発がん性に関してはデータがないため、IARCの評価では3(ヒトに対する発がん性については分類できない)に分類されている。このため、現時点では発がん性に関する評価を行う必要はない。

3. 無毒性量(NOAEL)等の設定

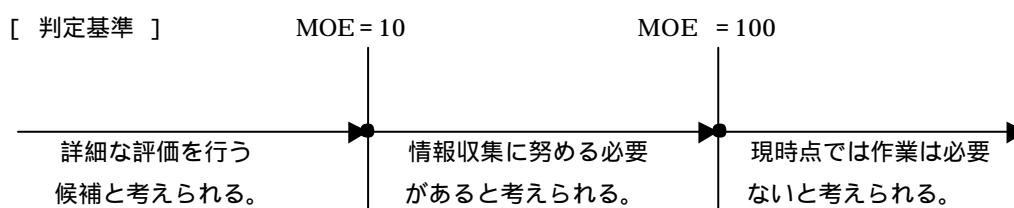
経口暴露については、ラットの生殖・発生毒性試験の結果から得られたNOAEL 1,000mg/kg/day(胎仔の体重や胚吸収などに有害な影響を与えない)が純度等を考慮し

た上で信頼性のある最小値であることから同値を採用し、無毒性量等として設定する。
 吸入暴露については、信頼性のあるデータが得られなかった。

4. 健康リスクの初期評価結果

暴露経路		暴露量		無毒性量等		MOE
		平均値	予測最大量			
経口	飲料水	-	-	1,000mg/kg/day	ラット	5,000,000 超 2,100,000,000
	淡水	0.0000027µg/kg/day 以上 0.02 µg/kg/day 未満	0.000047 µg/kg/day 以上 0.02 µg/kg/day 未満			
吸入	環境大気	-	-	-	-	
	室内空気	-	-			

注：飲料水、淡水*（公共用水域）とは、経口暴露量のうち、水からの暴露量を求める際に用いた媒体を示す。



経口暴露については、公共用水域の淡水を常時摂取すると仮定した場合、暴露量は平均値で0.0000027µg/kg/day以上0.02µg/kg/day未満、予測最大量で0.000047µg/kg/day以上0.02µg/kg/day未満であった。動物実験結果より設定された無毒性量等1,000mg/kg/dayと予測最大量から求めたMOE（Margin of Exposure）は5,000,000超2,100,000,000以下となるため、淡水を摂取すると仮定した場合の経口暴露による健康リスクについては現時点では作業は必要ないと考えられる。

(生態リスクの初期評価)

生態リスクの初期評価として、水生生物に対する化学物質の影響（内分泌攪乱作用に関するものを除く）についてのリスク評価を行った。

1. 予測無影響濃度（PNEC）の設定

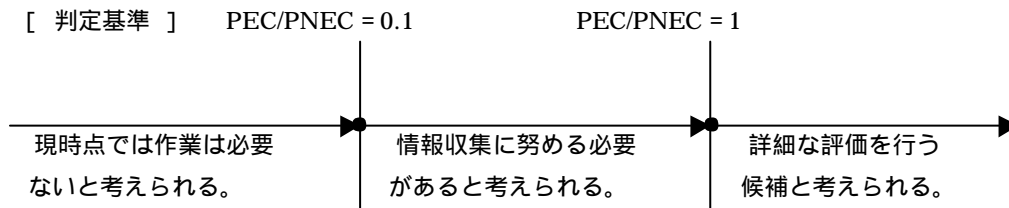
本物質の水生生物に対する影響濃度に関する知見を収集した結果、本物質については信頼できるデータは得られなかった。

2. 生態リスクの初期評価結果

媒体		平均濃度	最大値[95%ile-セタイル値]濃度 (PEC)	PNEC	PEC/PNEC比
水質	公共用水域・淡水域	0.000037µg/L の報告がある(2001)	0.000058µg/L の報告がある(2001)	µg/L	
	公共用水域・海水域	0.1 µg/L未満(1987)	0.01 µg/L未満程度(1987)		

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年を示す。

2) 一般環境・淡水域は、河川河口域を含む。



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると淡水域で0.000037 $\mu\text{g/L}$ の報告があり、海水域では0.1 $\mu\text{g/L}$ 未満で検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度(PEC)は、淡水域で0.000058 $\mu\text{g/L}$ の報告があり、海水域で0.1 $\mu\text{g/L}$ 未満であった。

予測無影響濃度(PNEC)を算定する十分な情報が得られなかったため、現時点では生態リスクの判定はできない。本物質は難分解性で水溶解度が低く、環境中では主として土壌に存在することが予測されており、製造量は4,320t(平成5年度)であった。今後は、難燃剤として使用されていることを踏まえ、環境中濃度の測定、生態影響試験の実施等による情報収集の必要性について検討する必要がある。

() EU Summary Risk Assessment Report 「BIS(PENTABROMOPHENYL)ETHER」
(2003)より

○デカプロモジフェニルエーテル(DeBDE)

CAS No:1163-19-5

EINECS No:214-604-9

リスクアセスメント報告書の概要

内容

1 一般的な物質情報

1.1 物質の同定

1.2 純粋物/不純物および添加物

1.3 物理化学的性質

1.4 分類

2 暴露に関する一般的情報

3 環境

3.1 環境暴露

3.2 影響評価

3.3 リスク特性

4 人の健康

4.1 人の健康(毒性)

4.1.1 暴露評価

4.1.2 影響評価

4.1.3 リスク特性

4.2 人の健康(物理化学的特性)

5 結果

5.1 はじめに

5.2 環境

5.3 人の健康

5.3.1 人の健康(毒性)

5.3.2 人の健康(物理化学的特性からのリスク)

1と2は省略

3.環境

3.1.環境暴露

環境排出

多くの情報源からの情報は、DeBDEの製造や使用段階からの排出を推定するために用いられている。プラスチックの合成や加工処理からの排出は、プラスチック産業の情報をを用いながら推定されている。織物使用からの排出は、その産業の情報をを用いて推定されている。また、DeBDEを含んでいる製品の供給中(例：浸出、揮発)やそれらの製品の処分中から環境への排出も考慮されている。DeBDEのEUの総排出量は、大気へ29.1トン/年、処理工場廃水へ319.3トン/年、表層水へ175.4-178.8トン/年、

都市/産業土壌へ 116.1-126.6 トン/年と推定されている。

環境挙動

DeBDE の適切な暴露評価の重大な特性は、DeBDE はすぐに生物分解されず、高い log Kow 値(6.27)をもち、大気中の半減期は推定 94 日であるということである。高い log Kow 値は、DeBDE が強く底質や汚泥に吸着し、土壌で移動しないことを示唆している。魚類や他の水生生物や陸上生物によるこの物質の取り込みや生物蓄積する可能性は、低いだろう。しかし、DeBDE はたとえ低い濃度でも、捕食性鳥類の卵や魚や海棲哺乳類に存在しており、環境中の生物に取り込まれているようだ。また、DeBDE はある条件下で環境中で光分解するかもしれないという証拠はいくつかある。より毒性があり蓄積性のある化合物を生成する可能性があるが、これらの反応速度や範囲から推定するのは不可能である。

処理工場廃水中の DeBDEs の挙動予測は、91.4%が下水汚泥に吸着し、0.3%が大気中に放出され、8.3%が表層水に放出される。従って、大部分の排出は水や下水汚泥による陸地にあると推定される。

環境濃度

TGD method は、水、底質、大気、土壌、生物(魚)の濃度を推定するために使用された。大気中の予測レベルは、すべてのライフサイクル段階において、非常に低い(<0.05 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)。

3.2.影響評価

水圏(底質を含む)

魚類や藻類の両方において、短期間の毒性試験データが利用できる。両方の場合とも、DeBDE の水溶解度よりも高い濃度で影響は観察されなかった。*Daphnia* の毒性データはないが、OBDEs と類似して、DeBDE の溶解度限界までの濃度でこの種で試験しても影響はないであろう。

現在の利用できる毒性データに基づいて、その物質の水溶解度までの濃度で影響がないと思われるので、DeBDE の PNEC(Predicted No Effect Concentration)を導くことは不可能である。この物質からの表層水からのリスクは非常に低いと考えられる。底質相は水相よりも意味があり、2つの底質の種類において、貧毛類の *Lumbriculus variegatus* で DeBDE の長期毒性試験データが利用できる。これらの研究では、3841 と 4536 mg/kg dry wt の濃度まで影響は見られなかった。これらのデータに基づいて、底質の PNEC は? 384mg/kg dry wt(148mg/kg wet wt)がえられている。

DeBDE は微生物に対して低い毒性がある。活性汚泥では 15mg/L まで影響は見られなかった。これらのデータに基づき、処理工場廃水の PNEC は 1.5mg/L が得られている。

陸上圏

植物やミミズ(*Eisenia fetida*)の陸上生物における DeBDE の毒性データは利用できる。6種類の植物では 5349mg/kg dry wet まで、ミミズでは 4910mg/kg dry wet まで、影響は見られなかった。これらのデータに基づき、土壌の PNEC は? 98 mg/kg dry wt(87mg/kg wet wt)がえられている。

大気圏

大気中の DeBDE の予測濃度はすべて非常に低い。この物質の限定された排出や低い揮発性のために、生物や非生物の両方とも影響がないと考えられる。

二次毒性

利用できる情報は、DeBDE は生物濃縮や生物蓄積の可能性が低いことを示唆している。しかし、最近、DeBDE は捕食性鳥類の卵や魚や海棲哺乳類で発見されており、このことは、DeBDE が環境中から取り込まれる可能性があることを示している。利用できる哺乳類の毒性データによって、二次毒性における DeBDE の PNEC は 2500mg/kg が得られている。しかし、最近、新生児マウスにおいて、この PNEC よりも低い濃度(18.3 ~ 167mg/kg)で行動障害が起きているが、これらの見解の毒性学的重要性は明らかでないことが報告されている。

また、二次毒性に関して、環境中の DeBDE の光分解や分解の結果として、より低臭素化体のジフェニールエーテルを生成する可能性があることが懸念される。もし生成されるなら、より毒性があり蓄積性のある低臭素化ジフェニールエーテルは、これらの反応のマイナーな生成物だけであるかもしれない。環境中でのこれらの反応の現実な重要性は不確かであり、これらの反応の生成物はすべて分かっていない。

3.3. リスク特性

水圏(底質を含む)

最悪な場合の PEC/PNEC 比を算出した。現在の利用できる毒性データに基づいて、水溶解度の濃度まで影響がないので、水圏の PNEC を求めるのは不可能である。DeBDE の水圏(表層水)へのリスクは低いと考えられる。底質と処理工場廃水へのリスクは、PEC/PNEC 比に基づき低い。

陸上圏

最悪な場合の PEC/PNEC 比を算出した。これらのデータに基づいて、DeBDE 使用による陸上圏へのリスクは低いと考えられる。

大気圏

DeBDE の限定された排出や低い揮発性のために、生物や非生物の両方とも影響がないと考えられる。大気中の DeBDE の予測濃度($<0.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$)はすべて非常に低い。

二次毒性

PEC/PNEC 比は、DeBDE の二次毒性のリスクは低いだろうということを示唆している。

追加的不確実性

現在のリスクアセスメントのアプローチによって、二次毒性のリスクはないことや、PEC/PNEC 比は DeBDE 製剤の 1(実際は 10^{-5} 以下)よりも非常に小さいことが分かっている。DeBDE は環境中に残留しているようであるが、利用できる実験データに基づくと、DeBDE 製剤の生物蓄積性は低いと考えられる。また、水生生物に対して、水溶解度まで毒性はないし、実験データに基づくと、他の生物への影響は比較的高濃度だけに観察されていることが分かっている。

それにもかかわらず、最新のモニタリング調査によると、捕食性鳥類の卵や魚や海棲哺乳類中(鳥類を捕食するハヤブサや魚食性のアザラシ)に比較的低濃度で存在していることが分かっている。これらの発見は、DeBDE のような分子はあまりにも

大きいので、生体膜を通過できないし、生物に蓄積しないという古い知見に矛盾している。検出限界や検出限界近くで検出されているいくつかの DeBDE の分析データの不確実性がある。また、体内組織や人工産物よりも内臓含有物に存在する DeBDE の存在によって、影響されている。それにもかかわらず、より高位の捕食性鳥類や海棲哺乳類の卵の脂肪組織中における DeBDE の発見は、環境中で生物利用されている可能性があるということを示唆している。生物への取り込みが食物、大気あるいは水からかどうかは、現在不確かである。

また、底質中の DeBDE 濃度は増加しているかもしれないという証拠がいくつかある。もし、この傾向が事実ならば、最近の研究において、環境中での DeBDE の発見の増加は、環境中での DeBDE の一般的な増加を反映しているかもしれない。最近の研究からの発見の考えられる他の説明は、以下の通りである。

- ・ 生物による取り込み速度は非常に低い(レベルは時間と共に増加しているだろう)
- ・ より高感度の分析法が用いられている(より低濃度の DeBDE を検出するため)
- ・ より幅広い生物種のサンプリング

現在、これらの異なる可能性を区別することは不可能である。

魚類中などの検出レベルは、PEC/PNEC アプローチを用いて、魚食性の種への影響がでると予測されるレベル以下である。しかし、試料数が少なく、これらのレベルの傾向は分かっていない。

現在のアプローチを用いて、例えば、鳥類の卵中における DeBDE 濃度の影響を評価することは不可能である。生物中の化学物質のわずかな存在は、必然的に懸念の原因とはならないし、このポイントにおいて、生物濃縮が起こるときやこれらのレベルで急激な環境障害がこの物質から起こるときに証拠はない。しかし、マウスにおける最近の非標準行動試験からの証拠がいくつかあり、新生児マウスでの暴露が成人マウスで不可逆的な行動障害の原因となるかもしれない。

個体数の残存に関して、これらの発見の毒性学的重要性は明らかでない。しかし、投与範囲は、標準的な哺乳類の毒性試験で影響がないレベル以下である(ラットにおける2年間の慢性毒性試験から得られた標準 NOAEL よりも低いレベルで行動障害がある - NOAEL は行動障害について確立されていない)。

たとえその研究が生殖影響を表わしているとしても、この評価に関して、そのような影響の解釈は明らかでなく、特に、評価要因と実際の組織レベルとの比較に関してである。しかし、標準毒性試験は、感受性の高い成長段階で重要でないであろう微妙な影響を明らかにしていない。このことによって、鳥類の卵中におけるその物質の存在についてある懸念が生じる。この物質は残留性があり、また、それが広大な時間規模を超えて、ゆっくり取り込まれるかもしれないので、その結果、生物中のレベルは時間と共に上昇するのかもしれない。それゆえに、現在の二次毒性に対する PEC/PNEC アプローチは、PEC と PNEC の両方に関して、適切でないかもしれないという可能性がある。この点については、さらに研究が必要である。

2 つ目の重要な側面は、この物質は残留性があるけれども、ある条件下で分解する可能性があるという証拠があるということである。例えば、土壌表面での光分解は実験条件下で証明されている。これらの研究から、低臭素化ジフェニールエーテルが分解生成物として同定されている(生成物の中には同定されていないものもある)。低臭素化ジフェニールエーテル(例: TeBDEs や PeBDEs)の中には、DeBDE よりもより生

物蓄積し毒性がある可能性があることが知られている。利用できる実験データの証拠から、もし生成するならば、低臭素化ジフェニールエーテルはマイナーな生成物だけであるかもしれないが、全体的に環境中の分解速度は測定されていないし、環境中での分解経路の重要性に不確実性が残ることが示唆されている。

現在、低臭素化ジフェニールエーテルへの多くの分解が、実際に環境中で起こっているという証拠はない。もし、DeBDE から低臭素化ジフェニールエーテル、特に、2,2,4,4,-TeBDE(環境中の生物で最も普通にある異性体)への脱臭素化が重要な過程であるなら、その物質の利用できるモニタリングデータの傾向から、その過程における情報が得られるかもしれない。しかし、この異性体は DeBDE 製剤に大量に存在しており、EU におけるこの製剤の使用は最近減少してきているという事実によって、そのような分析は複雑になっている。このように、使用パターンの変化の結果、DeBDE の使用に関連する 2,2,4,4,-TeBDE(低臭素化ジフェニールエーテル)の考えられる傾向は、まだ明らかでない。ヨーロッパにおける人の母乳中の低臭素化ジフェニールエーテル濃度は 1990 年代後期まで上昇後、最近減少しているという証拠があるが、ヨーロッパにおける他の生物中のこれらの異性体レベルの最近の傾向はあまり明らかでない。

生成物の中には親化合物よりも生物蓄積し、毒性があるものもあるかもしれないので、多くの生成量は懸念の原因となるだろう。結論に達していないこのポイントにおける現在のデータベースとさらなる研究が必要であろう。

4 つのさらなる研究範囲を以下に示す。

- a) 最上位の捕食者(鳥類の卵を含む)での発見が広範囲か地方的な現象かどうかと、蓄積傾向を決定するためのより広範囲のモニタリングプロジェクト(可能ならば)
- b) 更なる毒性試験。哺乳類の毒性データの存在は、試験が鳥類に関して考えられているということ(例：鳥類の生殖試験(OECD206)、特定組織の分析)を意味している。このことは、未解決の不確実性がある毒性の問題を残している。
- c) 環境中の適切な条件下で、長期間かけて、分解生成物の生成速度調査
- d) リスクがあるかどうかを決定するためのジフェニールエーテルの分解生成物の更なる毒性研究

二次毒性における現在のリスクアセスメントアプローチや脱臭素化問題の適切性に関連する高い不確実性レベルがある。不確実性の集まりは、簡単に予測できない長期間の環境影響の可能性について懸念が生じる。このエンドポイントにおいて、結論()か()かどうかを得るために推定された PEC と PNEC の信頼性は十分でない。許容できるレベルまで不確実性を減らすことを可能にするために、さらなる研究が必要であろう。しかし、上記の必要とする情報の多くを、作成したり、収集したりするのに、非常に時間がかかり、全ての不確実性を取り除くために、十分に包括的でないかもしれない。DeBDE は高い残留性であるという証拠があり、特定の論文では、製品中の主要な異性体が比較的低レベルで、限定された試料、特に、捕食性鳥類の卵、海棲哺乳類で検出されている。これらのレベルの傾向は未知である。科学的根拠に基づき、環境への現在または将来のリスクがあるかどうかを述べることは不可能である。

要約すると、リスクアセスメントを精査するために、さらに情報を収集すべきであるという結論がえられているにもかかわらず、その物質の残留性、情報を収集する時間と研究は明確な答えを与えるという保証はない。しかし、現在の十分な科学知見が

ない場合、政策レベルでは、研究はリスクマネジメントの必要性に向けられるべきである。

[EU 加盟国の技術専門家の多くは、このアセスメントにおける現在の与えられた情報(結論())に直接基づいて、この不確実性はリスク削減施策を正当化するのに十分であるとみなしている。]

直接的な毒性と二次毒性の両方に関して、懸念されることは、燃焼や他の高温工程(例：焼却、埋立地、火災事故)で、その物質を含んでいる商品から PBDD/Fs が生成する可能性があることである。全体的に、臭素源として DeBDE は、そのような工程での PXDD/Fs の生成に寄与している可能性があると結論づけられている。利用できるデータから、DeBDE が毒性のある生成物(燃焼等は、毒性があると考えられる PXDD/Fs よりも他の生成物(例：PACs)を生成する)を生成する実際の寄与を定量化することは不可能である。これらの工程における PXDD/Fs の生成はよく知られており、排出制御技術は焼却炉や金属リサイクル施設に利用できる。未対策な装置で、焼却や金属リサイクルが行われても、最適な状態で、DeBDE は PXDD/Fs の源だけではないことを言及されるべきである。排出制御技術は埋立地や他の火災事故に対して適用されていないはずである。

4.1.人の健康

4.1.1. 人の健康(毒性)

職業暴露

職業暴露は、製造、プラスチック産業の製造工程、織物産業、器材製造、室内装飾製造、難燃剤の最終使用で起こるかもしれない。また、OBDEs を含んでいる製剤や熱い溶融接着剤の使用は、職業暴露の汚染源になるかもしれない。

DeBDEs は非常に低い蒸気圧な固体である。ダストの吸入や皮膚接触が主要な暴露経路である。ポリマーとマトリックスを含む織物を包含後は、暴露は非常に低いことになっている。

ダストの暴露測定は利用できるものもあるが、リスクアセスメントに十分でない。皮膚暴露に関するデータはない。ゆえに、職業暴露評価は EASE モデルによる推定と専門家の判断による。

消費者暴露

DeBDE は消費者の使用による直接の暴露はないが、プラスチックに難燃剤としてヤカバーの織物に混合されている

室内環境のデータはない。事業所での大気中の PBDEs の測定は最大 97pg/m³であり、ポリマーマトリックスからの暴露は非常に低いことが分かった。

室内装飾業に適応すると、漏出に関するデータは利用できないが、低い接触頻度や滞在期間ならば、家内での直接接触後の皮膚暴露は非常に低いことが予想される。

要約すると、散在している証拠に基づき以前のリスクアセスメントに従って、DeBDE による消費者暴露は無視できるようである。

環境から人への暴露

PBDEs の人間の最大 1 日摂取量は、EUSES モデルによって、局所域では 11 μg/kg bw/day, 農村域では 0.42 μg/kg bw/day と推定されている。

すべての汚染源からの PBDEs の人間の最大 1 日摂取量は、EUSES モデルによっ

て、生産では約 12 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$ 、ポリマー製造工程では約 8 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$ 、織物(合成)では約 9 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$ 、織物(使用)では約 8 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$ 、地方レベルでは、11 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$ と推定されている。

4.1.2. 影響評価

毒性機構、代謝、分配

DeBDE は消化管を通して約 6-9.5% 吸収され、血液や肝臓や脂肪組織に分布される。ラットの一定の低い割合の経口吸収から、低い生物濃縮が予想される。PBDEs の中には、腸からそのまま吸収され、主として、糞、そのまま、代謝物として排出されるものもある。臭素化化合物の痕跡だけは、組織や出産 3、10、19 日後暴露された新生児のマウスの脳で発見されている。しかし、この最新の発見の毒性学的な重要性は明らかでない。最大皮膚吸収は 1% と推定される。肺暴露は小さな微粒子のサイズ (<5 μm) のために起こるかもしれないが、限定された利用できるデータは肺吸収を測定していない。

急性毒性

DeBDE は動物において低い経口、経皮、吸入急性毒性がある。コーン油を用いたラットの経口投与での LD_{50} は 5000mg/kg 以上であった。毒性の臨床サインは 2000mg/kg まで、死は 5000mg/kg まで観察されなかった。ウサギの経皮投与での LD_{50} は 2000mg/kg 以上であり、死は 2000mg/kg まで観察されなかった。局所毒性や一般的な毒性サインは報告されておらず、この経皮毒性試験で壊死は行われていない。ラットに 1 時間 2mg/L と 48.2mg/L での吸引投与では死は観察されなかったが、2mg/L にだけ、目に見える症状や呼吸困難が観察された。これらのデータの信頼性は、微粒子のサイズ分布に関する情報が不足しているため、限定されている。

炎症/腐食性/感作性

DeBDE は皮膚や目への刺激性はないし、塩素挫瘡の活性を表わしていない。皮膚感作も示さない。

反復投与毒性

ラットでの 2 年間の慢性毒性試験の研究から、非腫瘍性障害を含んだ慢性毒性の最も低い NOAEL : 1120mg/kg/day が得られている。オスで 2240mg/kg/day での投与試験では、肝臓の非腫瘍性障害、脾臓線維症、顎のリンパ過形成が観察された。同じ研究で、1120mg/kg/day から観察される胃の表皮肥厚症のわずかな増加に基づいて、LOAEL : 1120mg/kg/day が決定されている。甲状腺のホメオスタシスの影響は、マウスで約 7000 と 11000mg/kg/day、ラットで約 2800 と 3800mg/kg/day まで DeBDE を 13 週間暴露させた 2 つの種のどちらも見られなかったが、細胞過形成と甲状腺細胞腺腫や癌のわずかに増加された発病率などの影響が、オスのマウスで 3200mg/kg/day での生涯暴露後の 1 つの種から見られた。

突然変異性

突然変異性に関しては、異なる *Salmonella* 属の結果から陰性であった。DeBDE は *in vitro* でも *in vivo* でも細胞遺伝学の影響を示さなかった。

発癌性

ラットへの最も低い投与試験(1120mg/kg/day)で見られた肝臓腫瘍小節の増加する発生率に基づいて、発癌性の LOAEL : 1120mg/kg/day が求められた。甲状腺では、

小胞細胞過形成の発生率増加による甲状腺腫瘍の発病率の限界増加は、マウスでは見られたが、ラットでは見られなかった。甲状腺生化学と生理学には著しい種差があり、齧歯目の甲状腺は著しく活発であり、霊長類と比較して甲状腺ホルモン作用に関して非常に高いレベルで働くことが認められている。DeBDE は他の PBDEs と同様に遺伝毒性はないと思われる。

生殖毒性

親の毒性の欠如が高用量レベルでの試験で示されているが、100mg/kg/day の食餌でのラットの 1 世代生殖試験の研究では、生殖力に影響はなかった。また、最高 50000ppm の DeBDE(それぞれ、約 2240-2550 と 6650-7780mg/kg/day に等しい)を含んだ食餌の 2 年間の研究で、ラットやマウスの生殖器の組織学的変化は観察されなかった。

発生影響については、1000mg/kg/day まで、外部や内部の奇形、変異体、胎児の重さ、性比、総吸収と延滞吸収のような有害な影響は観察されなかった。

神経毒性

DeBDE は、出産 3 日後に 2.22~20.1mg/kg/bw の一回投与量で暴露させた新生児マウスに行動障害の原因となった。この影響は、出産 10 日または 19 日後に暴露させたマウスには観察されなかった。この研究には、結果の解釈に関しての不確実性がある。したがって、結論はこのエンドポイントから導き出せない。

母乳摂取

HxBDEs と TeBDEs や PeBDEs のような他の PBDEs は、次世代の妊娠での母乳中で発見されているが、DeBDE や OcBDEs は測定されていない。しかし、DeBDE の毒性機構を考慮すると、母乳での非常に低い排出が予想されるかもしれない。

4.1.3. リスク特性

労働者

危険特性の目的で、ダスト吸入と皮膚暴露は主要な暴露経路である仮定した。通常のプラスチック産業の労働者では、経口暴露は重要な暴露経路ではない。

吸入経路では、5mg/m³、10m³/労働日、労働者 70kg、100%吸収の完全な暴露を仮定すると、推定体内負荷量は 0.7mg/kg/day であった。経皮経路では、最大皮膚暴露 1mg/cm²/day、840cm²の皮膚表面暴露、労働者 70kg、最大 1%の皮膚呼吸で仮定すると、計算体内負荷量は 0.12mg/kg/day になった。

推定された内部暴露を考慮し、慢性毒性の NOAEL : 1120mg/kg/day と比較して、MOSs(Margin of Safety)が計算された。職業暴露では、これらの MOSs は十分であると思われる。発癌性研究で観察される肝臓腫瘍小節では、推定された内部暴露を考慮し、NOAEL : 1120mg/kg/day と比較して、MOSs は計算され、職業暴露では十分であると思われる。

消費者

消費者暴露は無視できるらしいので、リスク評価をしていない。

環境から人への暴露

暴露評価により、主要な取り込み経路は経口経路であることが分かった。最大推定 1 日摂取量 12 μg/kg bw/day を考慮し、慢性毒性の NOAEL : 1120mg/kg/day と発癌性の LOAEL : 1120mg/kg/day と比較して、MOSs が計算された。推定 MOSs は、環

境経由でこの人口の暴露は非常に重要である。

複合暴露

環境と職業の複合暴露は、リスク特性に影響を与えないだろう。

4.2.人の健康(物理化学的特性)

DeBDE は、その物理化学的性質に関係して懸念する理由はない。さらに、情報を得たり、試験する必要性はない。

5.結果

5.1.はじめに

DeBDE は EU 圏内で生産されていたが、生産は 1999 年で禁止されている。EU で現在使用されている DeBDE は輸入されている。

DeBDE は難燃剤としてプラスチック産業や織物産業で使用されている。プラスチック産業では、プラスチックの種類に応じて、DeBDE は難燃剤として添加して使用されている。織物産業では、DeBDE は一般的に織物にラテックス接着剤として組み込まれている。DeBDE 製剤は PBDEs を含んでおり、主として DeBDE で、0~3%の少量で NoBDEs のような他の PBDEs を含んでいる。製品は非常に低い水溶解度と蒸気圧をもつ固体である。

5.2.環境

二次毒性のリスク評価

結論()：更なる情報収集と試験が必要である。

環境影響リスク評価

結論()：現段階では、更なる情報収集と試験や今実施されている以上のリスク削減施策は必要でない。

5.3.人の健康

5.3.1. 人の健康(毒性)

労働者

結論()：現段階では、更なる情報収集と試験や今実施されている以上のリスク削減施策は必要でない。

消費者

結論()：現段階では、更なる情報収集と試験や今実施されている以上のリスク削減施策は必要でない。

環境から人への暴露

結論()：現段階では、更なる情報収集と試験や今実施されている以上のリスク削減施策は必要でない。

5.3.2. 人の健康(物理化学的特性からのリスク)

結論()：現段階では、更なる情報収集と試験や今実施されている以上のリスク削減施策は必要でない。

・政策レベルにおける審議結果

技術的根拠の基づいて、リスクアセスメントの結論に同意後、加盟国は、不確実性は二次毒性のリスク特性に関してであると述べた。また、これらの不確実性を取り除き、リスクアセスメントを精査するために更なる情報が必要であるだろうという結論が述べている。加盟国は、情報を収集するのに時間がかかるが、リスクアセスメントを精査した結果、捕食者のリスクを示すことができるであろう。しかし、データを収集する間、環境中でのレベルの増加や、分解によって、より生物蓄積し毒性のある化合物の生成が起こるだろう。従って、加盟国は、排出削減施策はなされるべきであると同意した。

テトラプロモビスフェノール A(TBBPA)

() IPCS「環境保健クライテリア 172 テトラプロモビスフェノール A(TBBPA)および誘導体」(1995)より

1. 実験用哺乳類および *in vitro*(試験管内)試験系への影響

実験動物に対する TBBPA の急性経口毒性は低い。その経口 LD₅₀(50%致死量)は、ラットにおいて >5g/kg 体重、マウスでは 10g/kg 体重である。ウサギに対する経皮 LD₅₀ は >2g/kg 体重であり、マウス・ラット・モルモットの吸入 LC₅₀(50%致死濃度)は >0.5mg/l であった。ウサギおよびモルモットの皮膚への TBBPA の単回の経皮適用では、3.16g/kg 体重以下の濃度においては、局所および全身的影響は誘発されなかった。TBBPA はウサギの皮膚あるいは眼に刺激性を示さなかった。数件のモルモットの実験においては、感作反応(訳者注:過敏状態の誘発)は認められなかった。ウサギの耳介において、TBBPA の塩素ざ瘡(にきび)発生作用(chloracnegenic activity)も試験されたが、そのような作用は観察されなかった。剃毛および表皮剥離のウサギの皮膚を、2,500mg/kg 体重以下の TBBPA に暴露した 3 週間の皮膚毒性実験においては、軽度の皮膚の紅疹のみが見られた。本化合物に関連するその他の変化は認められなかった。

微粉化された 18mg/l 以下の TBBPA(18,000mg/m³)に 4 時間/日、5 日/週で 2 週間暴露されたラットでは、体重、組織病理学的検索、血清化学的検査、尿検査への影響はなかった。

ラットに対する、TBBPA 1,000mg/kg 食餌以下の用量での 28 日間の経口投与では、何らの悪影響ももたらされなかった。肝臓の臭素総量は、対照群と高用量(1,000mg/kg)投与群との間では差異はなかった。

ラットにおける、TBBPA 100mg/kg 体重以下の用量による 90 日間の経口毒性実験では、体重、血液学的検査、臨床化学検査、尿検査、臓器重量、肉眼的および顕微鏡的検索については、いかなる悪影響の誘発もなかった。

マウスによる 90 日間の実験では、4,900mg/kg 混餌(約 700mg/kg 体重/日)の投与量は、何らの悪影響も発生させなかった、また、15,600mg/kg 混餌(約 2,200mg/kg 体重/日)では、体重の減少、脾臓重量の増加、赤血球濃度・血清タンパク質・血清トリグリセライドの低減を生じさせた。

2 件の催奇形性試験がラットについて実施された。その一つは、10mg/kg 体重以下の用量が妊娠 6~15 日に強制経口投与された。第二の試験では、妊娠 0~19 日の間に 2.5mg/kg 体重の用量が投与された。最初の試験では、10g/kg 投与の動物の 5 分の 3 が死亡したが、3g/kg 投与の動物では毒性の徴候は認められなかった。また、催奇形性は観察されなかった。第二の試験では奇形は見出されなかった。

アロクロールが導入されたラットおよびシリアンハムスターの S9mix による代謝活性化系を用いたサルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*)TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 による種々の試験において、変異原性を示すことはなかった。ここでは、10,000 μg/プレートまでの濃度が試験された。酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)を用いた 2 件の試験結果は、アロクロールが導入されたラットのミクロソーム酵素生成の有無いずれの場合にも陰性であった。

発がん性あるいは長期毒性試験は報告されていない。

2. ヒトへの影響

TBBPA は 54 名のヒトのボランティアにおいて、皮膚の刺激作用あるいは感作を生じさせることはなかった。

ヒトの疫学研究あるいはその他のデータは入手できない。

3. 実験室および野外の他の生物類への影響

TBBPA の海洋性藻類に対する毒性はさほど強くはない。28 件の短期試験では、その EC₅₀ は 0.1 ~ 1.0mg/l であり、一方、淡水性藻類では 9.6mg/l においてさえ成育阻害を示さなかった。

ミジンコ(*Daphnia magna*)に対する急性 48 時間の LC₅₀ は 0.96mg/l と報告されており、0.32mg/l においては被験生物の 5% が死亡した。しかし、21 日間の実験では、ミジンコの生存と成育に対する EC₅₀ は >0.98mg/l であった。この実験におけるミジンコの生殖に対する TBBPA の影響に基づいた場合、毒性物質最大許容濃度 [Maximum Toxicant Concentration (MATC)] は 0.30 ~ 0.98mg/l の間である。アミ (*Mysid shrimp*) (<1、5、10 日齢) では、96 時間 LC₅₀ としてそれぞれ 0.86、1.1、1.2mg/l が示された。

カキ (*Eastern oysters*) に対する 96 時間 EC₅₀ (貝殻形成の減少) は 0.098mg/l、無影響濃度 (NOEC) は 0.0062mg/l と算定された。

クロマス科スズキ、ニジマス、コイに対する TBBPA の 96 時間 LC₅₀ は、それぞれ 0.51、0.40、0.54mg/l であった。これら 3 魚種の無影響濃度は 0.10、0.18、0.26mg/l であった。TBBPA に 35 日間暴露されたコイ (胚および幼生) では、胚および幼生への有害影響に基づく MATC は 0.16 ~ 0.31mg/l の間を示した。

底質無脊椎動物コスリカ (*Chironomus tentans*) への 14 日間の無影響濃度は、低・中・高レベルの有機炭素堆積物中では、それぞれ TBBPA 0.039、0.045、0.046mg/l 水であった。水生系での実験の大多数は、pKa2 付近の pH で実施されている。酸性条件での TBBPA の挙動は異なるであろう。

4. 結論

一般集団

TBBPA は広く用いられ、反応性および添加剤難燃剤の重合体として製品化されている。一般集団との接触は、これらの重合体からの製品から生じ、TBBPA の重大な取り込みは起こらないであろう。その上、TBBPA の急性および反復投与毒性は極めて低い。また、消化管からの TBBPA の吸収はわずかである。したがって、TBBPA 暴露による一般集団のリスクは重大ではない (insignificant) と見なされる。

職業暴露

TBBPA への職業暴露は、主として、包装あるいは混合作業中の微粒子によるものである。局所換気その他の技術的方法の利用による粉塵の防止は、作業者のリスクを減少するであろう。もし、粉塵が十分に防止できない場合には、呼吸保護具を用いるべきである。

環境

環境中で TBBPA が検出されるのは、主として土壌および底質の試料中である。比較的高い生物濃縮係数は速やかな排泄と均衡を保っているように見え、本化合物は、通常は環境内の生物試料では見出されていない。

TBBPA のフェノールグループは環境中でメチル化され、生成される Me₂-TBBPA はより親油性が高い。この化合物は堆積物、魚類、貝類でも見出される。

() 環境省環境保健部環境リスク評価室「化学物質の環境リスク評価第1巻」(平成14年3月)より

○テトラプロモビスフェノールA

1. 一般毒性及び生殖・発生毒性

急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀ : > 5 g/kg
ウサギ	皮膚	LC ₅₀ : 2 g/kg

本物質の急性毒性は低く、眼や皮膚に対しても非刺激性である。

中・長期毒性

B6C3F1 マウス雌雄各10匹を1群とし、0、71、700、2,200、7,100mg/kg/dayを3ヶ月間混餌投与した結果、2,200mg/kg/day以上の群で体重低下、貧血、中性脂肪低下、総タンパク低下、脾臓の重量増加・出血を認めた。この結果から、700mg/kg/dayがNOAELとなるが、試験期間が3ヶ月と短いため、EHC(1995)では短期暴露時のNOAELとしている。

Charles River CD ラット雌雄各5匹を1群とし、0、2,000、6,000、18,000mg/m³を2週間(4時間/日、5日/週)吸入させた結果、6,000mg/m³以上の群で過剰の唾液・鼻汁・涙液の分泌がみられた以外には、血液所見、病理所見、尿所見に異常を認めなかった。

生殖・発生毒性

Charles River CD ラット雌5匹を1群とし、0、30、100、300、1,000、3,000、10,000mg/kg/dayを妊娠6日～15日目までの10日間強制経口投与した結果、10,000mg/kg/day群では3匹の母ラットが死亡したが、少なくとも3,000mg/kg/dayまでの群では胎仔への影響を認めなかった。

また、野田(1985)によると、妊娠ラットに0日～19日目まで0、280、830、2,500mg/kg/dayを投与した結果、出生率や奇形、生後の発育に影響を認めなかった(EHC, 1995)。

ヒトへの影響

ヒトへの影響として、54名のボランティアで皮膚の刺激作用あるいは感作を生じさせることはなかったと報告されている。

本物質及びその誘導体は難燃剤の重合体として広く利用されている。一般集団との接触は難燃処理された製品から生じるが、重大な取り込みは起こらないであろうし、急性毒性、反復投与毒性も低く、消化管からの吸収もわずかであることから、一般集団のリスクは重大ではないとみなされている(EHC, 1995)。

2. 発がん性

発がん性に関する知見の概要

本物質の毒性に関する評価文書は、現在までのところEHC(1995)だけであり、発がん性に関する試験については、「これまでのところ報告されていない」とされている。その他、発がん性に関する文献はみあたらない。

in vitro における変異原性については4編の報告があるが、いずれも陰性である。

発がんリスク評価の必要性

IARCにおいて評価は行われておらず、現時点においては評価はできない。

3. 無毒性量 (NOAEL) 等の設定

経口暴露及び吸入暴露について、信頼性のあるデータが得られなかった。

4. 健康リスクの初期評価結果

無毒性量等を設定できなかったため、現時点ではリスクの判定はできない。

(生態リスクの初期評価)

生態リスクの初期評価として、水生生物に対する化学物質の影響(内分泌かく乱作用に関するものを除く)についてのリスク評価を行った。

1. 生態毒性の概要

表 生態毒性の概要

生物種	急性	慢性	毒性値 (μ g/L)	生物名	イントポイント /影響内容	暴露期間 (日)	信頼性			Ref.No.
藻類			80	<i>Skeletonema costatum</i>	EC ₅₀ PSR 3	3				9933
			110	<i>Thalassiosira guillardii</i>	EC ₅₀ PSR 3	3				9933
			1,500	<i>Chlorella</i> sp.	NR PGR	4				9933
			4,600	<i>Selenastrum capricornutum</i>	NOEC BMS	3				環境庁
			7,080	<i>Selenastrum capricornutum</i>	EC ₅₀ BMS	3				環境庁
甲殻類			800	<i>Daphnia magna</i>	NOEC REP	21				環境庁
			860		LC ₅₀ MOR	4				968
			7,870		EC ₅₀ IMM	2				環境庁
魚類			440		LC ₅₀ MOR	4				若林
			9,190		LC ₅₀ MOR	4				環境庁

太字の毒性値は、PNEC(予測無影響濃度)算出の際に参照した知見として本文で言及したもの、下線を付した毒性値はPNEC算出の根拠として採用されたものを示す。

信頼性) a : 毒性値は信頼できる値である、b : ある程度信頼できる値である、

c : 毒性値の信頼性は低いあるいは不明

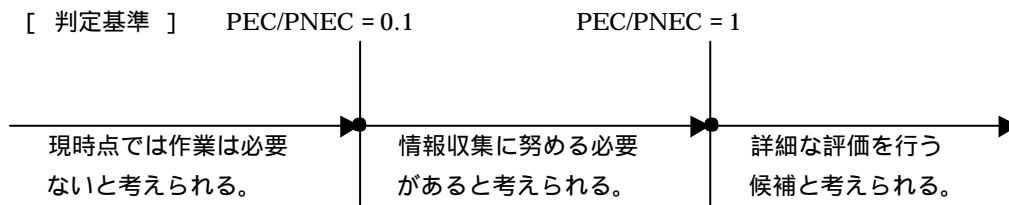
イントポイント)EC₅₀ (Median Effective Concentration): 半数影響濃度、LC₅₀(Median Lethal Concentration): 半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration): 無影響濃度、NR (Not Reported): 記載無し

影響内容)BMS (Biomass): 生物現存量、GRO(Growth): 生長(植物)、成長(動物)、IMM (Immobilization): 遊泳阻害、MOR(Mortality): 死亡、PGR (Population Growth): 個体群成長・増殖、PSR (Population Size Reduction): 個体群密度減少

2. 生態リスクの初期評価結果

媒体		平均濃度	最大値[95%] ⁺ -セタイル値]濃度 (PEC)	PNEC	PEC/PNEC比
水質	一般環境・淡水域	0.04 μ g/L未満程度(1988)	0.04 μ g/L未満程度(1988)	0.8 μ g/L	< 0.05
	一般環境・海水域	0.04 μ g/L未満程度(1988)	0.04 μ g/L未満程度(1988)		
	発生源周辺	データはない	データはない		
底質	一般環境	0.002 μ g/g・dry未満程度(1988)	淡水域0.011 μ g/g・dry未満程度 海水域0.0032 μ g/g・dry未満程度		

注：一般環境・淡水域は、河川河口域を含む。



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域・海水域共に0.04 μg/L未満程度であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度(PEC)についても同様に、検出下限値未満であった。

予測環境中濃度(PEC)と予測無影響濃度(PNEC)の比は、淡水域・海水域ともに0.05未満となるため、現時点では作業は必要ない

トリプロモフェノール(TBPs)

経済産業省「化学物質安全性(ハザード)評価シート:2,4,6-トリプロモフェノール」
平成14年1月より

1. 物理・化学的性状データ

外観: 針状結晶

融点: 94 ~ 96

沸点: 286

引火点: 文献なし

発火点: 文献なし

爆発限界: 文献なし

比重: 20 d 2.55

蒸気密度: 該当せず

蒸気圧: 該当せず

分配係数: log Pow ; 4.13(実測値)、4.18(計算値)

加水分解性: 加水分解を受けやすい化学結合なし

解離定数: pKa = 6.0

スペクトル: 主要マススペクトルフラグメント

m/z 330(基準ピーク, 1.0)、332(0.98)、62(0.61)

吸脱着性: 土壌吸着係数Koc ; 4,200

粒度分布: 文献なし

溶解性: 2,4,6-トリプロモフェノール/水 ; 70 mg/L(15)

アルコール、クロロホルム、エーテルなどの有機溶媒に可溶

換算係数: 該当せず

2. 発生源・暴露レベル

製造量等: 平成10年度 1,994 t (製造1,994 t 輸入0 t)

放出・暴露量: 文献なし

用途: 反応性防炎剤、防炎剤中間体、木材防腐剤¹⁾

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

良分解 (化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
4 週間	100mg/L	30mg/L
分解度	BOD 49%	
	LC 63%	

* 試験終了時、分解度曲線は上昇傾向。

汚水処理場からの試験水を用いた実験では、本物質は34日間以上にわたって分解されないとの報告がある。

嫌氣的：嫌氣性底質中における本物質の脱臭素反応の半減期は約4日との報告がある。
非生物的：報告なし。

- 2) 濃縮性
報告なし。
- 3) 環境分布・モニタリングデータ

4. 生態毒性データ

分類	生物名	(暴露時間) LC50 (mg/L)	EC50 (mg/L) (暴露時間)：影響指標	毒性区分*
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> (セレナストラム)		0.4(72-h)：増殖阻害	急性カテゴリー1に相当
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> 11) (オオミジンコ)		0.26(48-h)：遊泳阻害	急性カテゴリー1に相当
魚類	<i>Cyprinus carpio</i> (コイ) <i>Pimephales promelas</i> 11) (ファットヘッド ミノー)	1(96-h) 6.5(96-h)		急性カテゴリー1に相当 急性カテゴリー2に相当

*：OECD 分類基準に基づく区分

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
経口LD50	-	2,000 mg/kg	-	> 3,000 mg/kg
吸入LC50	-	1,630 mg/m ³ (4h) (> 1.630 mg/L 相当)	-	
経皮LD50	-		-	

2) 刺激性・腐食性

ウサギの眼に100mgを適用した実験で中等度の刺激性を示す。
眼、皮膚、粘膜及び上気道に対して刺激性を示す(動物種及び適用条件詳細不明)。

3) 感作性

報告なし。

4) 反復投与毒性

報告なし。

5) 変異原性・遺伝毒性

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌TA97、TA98、TA100、 TA1535、TA1537、3-333 µg/plate、S9(-/+)	-

* -：陰性

6) 発がん性

報告なし。

7) 生殖・発生毒性

(1) 経口投与

妊娠ラットに本物質0.2、1.2、2.0、10.9mg/kg/dayを21日間(妊娠1-21日)投与した実

験で、母動物では2.0mg/kg/day以上で情動性の低下、血中及び尿中の尿素窒素の増加、10.9mg/kg/day群で探索行動の低下、血中のメトヘモグロビン及び尿素窒素の増加、電氣的皮膚痛覚刺激の閾値の上昇がみられている。胎児では2.0mg/kg/day以上で体重の減少、着床後死亡胚の増加、血腫ならびに変異(詳細不明)を有する胎児数の増加がみられている。出生児では2.0mg/kg/dayで切歯萌出及び耳介展開の遅延、30及び60日齢時の検査で2.0mg/kg/day以上で情動性の低下がみられ、60日齢時では2.0 mg/kgで電氣的皮膚痛覚刺激の閾値の上昇がみられている。

(2) 吸入暴露

妊娠ラットを0.03、0.1、0.3、1.0 mg/m³に4時間/日×21日間(妊娠0-21日)吸入暴露した実験で、母動物では0.3mg/m³以上で情動性の低下、0.3mg/m³で血中の尿素窒素の増加、1.0mg/m³で電氣的皮膚痛覚刺激の閾値の上昇がみられている。胎児では0.1mg/m³で体重の減少、0.1及び0.3mg/m³で内臓及び皮下の血腫の増加、骨化遅延、0.3mg/m³以上で着床後死亡胚の増加がみられている。出生児では0.3mg/m³で切歯萌出の遅延、1mg/m³で耳介展開の遅延、30日齢時の検査では1.0mg/m³で、60日齢時では0.3mg/m³で情動性の低下がみられ、さらに60日齢では1.0mg/m³で電氣的皮膚痛覚刺激の閾値の上昇がみられている。

妊娠ラットを0.03、0.1、0.3、1.0 mg/m³に24時間/日×21日間(妊娠1-21日)吸入暴露した実験で、母動物で0.3mg/m³以上で情動性の低下傾向、1.0mg/m³で血清アルカリ性ホスファターゼ活性及びプロゲステロンの増加、尿中の尿素窒素及びフェノール体の増加、探索行動の低下、水平移動量の減少傾向や電氣的皮膚痛覚刺激の閾値の上昇傾向がみられている。胎児では0.1mg/m³以上で着床前及び着床後の死亡胚の用量依存的な増加がみられ、0.1及び1.0mg/m³で胎盤重量の減少、胎児の体重減少、骨化遅延、内臓奇形の増加、0.3mg/m³で下顎の切歯萌出や耳介展開の遅延が認められている。出生児の30日齢時の検査では0.03mg/m³以上の雄及び0.3mg/m³の雌で身づくろい行動の減少、0.3mg/m³の雄及び1.0mg/m³の雌で情動性の低下、また60日齢時では0.03、0.3及び1.0mg/m³の雌で情動性の低下、1.0mg/m³の雌雄で電氣的皮膚痛覚刺激の閾値の上昇がみられている

6. ヒトへの影響

- 1) 急性影響
報告なし。
- 2) 慢性影響
報告なし。
- 3) 発がん性

機関	分類	基準
EPA	-	1999年現在発がん性について評価されていない。
EU	-	1999年現在発がん性について評価されていない。
NTP	-	1999年現在発がん性について評価されていない。
IARC	-	1999年現在発がん性について評価されていない。
ACGIH	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会	-	2001年現在発がん性について評価されていない。

ヒトでの発がん性に関する報告はない。

4) 許容濃度

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(2000年)	記載なし	-
日本産業衛生学会(2001年)	記載なし	-

7. 生体内運命

本物質は消化管から速やかに吸収される。

本物質の代謝に関する報告は無いが、プロモフェノール類については硫酸抱合、グルクロン酸抱合を受けて尿中に排泄されるとの報告がある。

8. 分類(OECD 分類基準)

区分	分類*
急性毒性	カテゴリ-4(経口のデータによる)
水圏生態毒性	急性カテゴリ-1

* 本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。

急性毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリに基づき、より強い毒性を示す経路での値を用いて分類

水圏生態毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリに基づき、最も強い毒性を示す水圏環境生物種での値を用いて分類

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

本物質のヒトでの急性あるいは慢性暴露時の有害性に関する報告はない。

実験動物では、急性毒性は中等度であり、眼、皮膚、粘膜及び上気道に対して刺激性を有するとされている。変異原性・遺伝毒性については、復帰突然変異原性試験の1報のみであるが、陰性の結果が得られている。反復投与毒性及び発がん性に関する報告はない。

生殖・発生毒性に関しては、経口投与で母動物に毒性を生じる用量、また吸入暴露においてはそれ以下の用量で、胎児毒性と出生児の情動性の低下が報告されている。

本物質は環境中に放出された場合、水圏では生分解されやすい。また、嫌気性底質中では脱ハロゲン反応により分解される。環境省のモニタリングでは底質から検出されたことがある。水圏環境生物に対する急性毒性は非常に強く、水圏生態系に対する影響は極めて大きい。

2) 指摘事項

(1) ヒトに関する情報はない。

(2) 実験動物において、急性毒性で眼、皮膚、粘膜及び上気道に対して刺激性がみられ、生殖・発生毒性で胎児毒性を示すことが報告されている。

(3) 実験動物において反復投与毒性及び発がん性に関する情報はなく、変異原性・遺伝毒性に関しても報告は少ない。

(4) 水圏環境生物に対する急性毒性は非常に強い。

(5) 化学物質管理促進法の第一種指定化学物質に指定されており、排出量の管理が必要である。

ヘキサブロモシクロドデカン(HBCD)

経済産業省「化学物質安全性（ハザード）評価シート：ヘキサブロモシクロドデカン」
平成 14 年 5 月より抜粋

1. 物理・化学的性状データ

外観：固体
融点：185～195、173～177
沸点：> 250（分解）
引火点：文献なし
発火点：文献なし
爆発限界：文献なし
比重：文献なし
蒸気密度：該当せず
蒸気圧：6.3 × 10⁻⁹ Pa(4.7 × 10⁻⁷ mmHg)(21)
分配係数：log Pow；7.74(計算値)
加水分解性：加水分解を受けやすい化学結合なし
解離定数：文献なし
スペクトル：主要マススペクトルフラグメント
m/z 67(基準ピーク, 1.0)、41(0.60)、157(0.58)
吸脱着性：土壌吸着係数Koc；60,000
粒度分布：文献なし
溶解性：本物質 / 水；8.6 × 10⁻³ mg/L(25)
本物質 / 有機溶媒；文献なし
換算係数：該当せず

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成10 年度 976 t (製造 73 t 輸入 903 t)
放出・暴露量：文献なし
用途：難燃剤、接着剤の硬化促進剤

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的
難分解(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
4 週間	100 mg/L	30 mg/L
分解度	BOD 0～4%	
	HPLC(℃-7A) 0～11%	
	HPLC(℃-7B) 4～10%	

嫌氣的 報告なし。

非生物的 報告なし。

2) 濃縮性

高濃縮(化審法)

脂質含量		試験期間
3.9%(Av.)		14週間
	試験濃度	濃縮倍率
第1区	24 µg/L	834 ~ 3,070
第2区	2.4 µg/L	3,390 ~ 16,100

3) 環境分布・モニタリングデータ

報告なし。

4. 生態毒性データ

本物質については報告がないため、ヘキサブロモシクロドデカン(HBCD と略記)異性体混合物(組成不明)について記載する。

分類	生物名	(暴露時間) LC50 (mg/L)	EC50 (mg/L) (暴露時間): 影響指標	毒性区分*
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> (セレナストラム) <i>Skeletonema Costatum</i> (スケルトネマ) <i>Thalassiosira pseudonana</i> 10) (海産藻類)		> 0.0037(HBCD 異性体混合物, 96-h): 増殖阻害 0.0093-0.012(HBCD 異性体混合物, 72-h): 増殖阻害 0.05-0.37(HBCD 異性体混合物, 72-h): 増殖阻害	推奨生物種以外 推奨生物種以外
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> 11) (オオミジンコ) <i>Daphnia magna</i> 12) (オオミジンコ)		> 0.0032(HBCD 異性体混合物, 48-h): 遊泳阻害 0.0031(HBCD 異性体混合物, 21-d): 繁殖NOEC	
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i> 13) (ニジマス)	> 0.0025(HBCD 異性体混合物, 96-h)		

● : OECD 分類基準に基づく区分

5. ほ乳動物毒性データ

ほ乳動物毒性データについても、被検物質として本物質と同定できる報告が少ないため、ヘキサブロモシクロドデカン(HBCD)異性体混合物(組成不明)を用いた報告についても記載する。

1) 急性毒性

本物質と同定できる報告はないが、HBCD 異性体混合物を用いた以下の報告がある。

Wistar ラット(5匹/性/群)にHBCD 異性体混合物1,000、3,000、5,000 及び10,000 mg/kgを経口投与し、暴露後14 日間観察した実験で、影響はみられていない。

ラットをHBCD 異性体混合物202,140mg/m³に4時間吸入暴露した実験で、影響はみられていない¹⁶⁾。また、Wistar ラット(5匹/性)をHBCD 異性体混合物200,000 mg/m³ に1

時間吸入暴露し、暴露後14日間観察した実験でも、影響はみられていない。

New Zealandウサギ(3匹/性)の擦過皮膚にHBCD異性体混合物8,000mg/kgを24時間閉塞適用し、暴露後14日間観察した実験で、影響はみられていない。

2) 刺激性・腐食性

本物質と同定できる報告はないが、HBCD異性体混合物を用いた以下の報告がある。

ウサギの眼にHBCD異性体混合物を0.5mL または50mg 適用した実験、New Zealand White ウサギ(6匹)の眼にHBCD異性体混合物0.1mgを24時間適用した実験等で、刺激性はみられていない。

ウサギ(6匹/群)にHBCD異性体混合物を4 時間半閉塞適用した実験では、45分後に1例で軽度な紅斑がみられているが、刺激性は認められておらず¹⁷⁾、New Zealand White ウサギ(6匹)の無傷皮膚及び擦過皮膚にHBCD 異性体混合物0.5mLを24時間閉塞適用した実験でも、刺激性はみられていない^{15, 18)}。

Hartley モルモット(10匹)の刈毛した無傷皮膚及び擦過皮膚にHBCD 異性体混合物0.5gを含む懸濁液を24 時間閉塞適用したDraize 法に準拠した実験で、刺激性はみられていない。

3) 感作性

本物質と同定できる報告はないが、HBCD異性体混合物を用いた以下の報告がある。

雄モルモットにHBCD 異性体混合物を500mg適用したMaximizationテストで感作性は示さない²¹⁾。

Hartley モルモット(10 匹)の刈毛した皮膚にHBCD異性体混合物を0、0.05、0.5、5%で0.05mL皮内投与して感作し、48時間後に0、0.005、0.05、0.5、5%で開放塗布による惹起を行ったモルモットMaximization テストで、感作濃度0.5%以上及び惹起濃度0.05%以上で陽性反応が見られたが、いずれも軽度の紅斑であった。また、0.5、5%で感作し、48時間後に0.05、0.5、5%で惹起した同様の試験で、0.5%で感作し、0.5%以上で惹起した群で軽度の陽性反応がみられている。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

雌雄SD ラットに本物質を25,000、50,000 ppmで4 週間混餌投与した実験で、体重、血液検査、尿検査に異常はみられていない。しかし、雌雄において25,000ppm 以上で肝臓重量の増加が観察されている。

雌雄SD ラットに本物質を1,600、3,200、6,400、12,800ppmで13週間混餌投与した実験で、体重、血液検査、尿検査に異常はみられていない。しかし、雌雄において6,400 ppm以上で肝臓の相対重量の増加がみられ、病理組織学的検査では肝細胞及びクッパー細胞に脂肪の沈着が観察されている。また、投与終了後、更に6週間観察した12,800ppm 群では、肝臓の相対重量の増加は残存していたが、脂肪の沈着は減少している。

5) 変異原性・遺伝毒性

試験方法		試験条件	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌、TA98、TA100、TA1537、 3.15-3,000 µg/plate、S9(-/+)	-

[HBCD 異性体混合物]

試験方法		試験条件	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌、TA98、TA100、TA1535、TA1537、0-1,000 µg/plate、S9(-/+)	-
		ネズミチフス菌、TA98、TA100、TA1535、10-10,000 µg/plate、S9(-/+)	-
		ネズミチフス菌、TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、1-5,000 µg/plate、S9(-/+)	-
		ネズミチフス菌、TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、10-10,000 µg/plate、S9(-/+)	-
		ネズミチフス菌、TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、10-10,000 µg/plate、S9(-/+)	-
		ネズミチフス菌、TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、0.5-50 µg/plate、S9(-/+)	-
		ネズミチフス菌、TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、2.5-260 µg/plate、S9(-/+)	-
		酵母(<i>S.cerevisiae</i>)、0.5-50 µg/plate、S9(-/+)	-
	染色体異常試験	ヒトリンパ球、10-600 µg/mL、S9(-/+)	-

* - : 陰性

6) 発がん性

報告なし。

7) 生殖・発生毒性

本物質と同定できる報告はないが、HBCD異性体混合物を用いた以下の報告がある。

妊娠Wistar ラット(20匹/群)にHBCD 異性体混合物を100、1,000及び10,000ppmで妊娠0-20日までの21日間混餌投与した実験で、妊娠20日目に開腹した母動物14例では10,000ppm群で、摂餌量の僅かな減少、肝臓重量増加がみられたが、胎児においては生存胎児数、性比、外表奇形、骨格奇形、内臓異常に影響はみられていない。自然分娩させた残りの6例の出生児を3週齢で離乳させ7週齢まで観察した結果、出生児数、出生時の体重、生存率、児の一般状態、保育率等に影響はみられておらず、外表奇形も認められていない。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

報告なし。

2) 慢性影響

報告なし。

3) 発がん性

機関	分類	基準
EPA	-	1999年現在発がん性について評価されていない。
EU	-	1999年現在発がん性について評価されていない。
NTP	-	1999年現在発がん性について評価されていない。
IARC	-	1999年現在発がん性について評価されていない。
ACGIH	-	2000年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会	-	2001年現在発がん性について評価されていない。

ヒトでの発がん性に関する報告はない。

4) 許容濃度

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(2000年)	記載なし	-
日本産業衛生学会(2001年)	記載なし	-

7. 生体内運命

本物質と同定できる報告はないが、HBCD異性体混合物を用いた以下の報告がある。
雌雄のSDラットに14Cで標識したHBCD異性体混合物1.93mg(総投与量7.9mg/kg)を経口投与した実験で、投与した放射活性は半減期2時間で消化管から速やかに吸収され、72時間後には尿中及び糞中にそれぞれ投与した放射活性の16及び70%が排泄されている。

8. 分類 (OECD分類基準)

区分	分類
急性毒性	分類できない
水圏生態毒性	適用できるデータがないために分類できない

* 本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。

急性毒性分類：OECDの急性毒性分類カテゴリーに基づき、より強い毒性を示す経路での値を用いて分類

水圏生態毒性分類：OECDの急性毒性分類カテゴリーに基づき、最も強い毒性を示す水圏環境生物種での値を用いて分類

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

ヒトへの影響に関する報告はない。

実験動物では、本物質の急性毒性、刺激性、感作性、発がん性及び生殖・発生毒性に関する報告はない。反復経口毒性として、肝臓への影響がみられており、変異原性・遺伝毒性としては、復帰突然変異試験の報告があるのみで、陰性である。

ヘキサブロモシクロドデカン(HBCD)異性体混合物(組成不明)に関しては、以下の報告がある。

経口、吸入等の経路の急性毒性による影響はみられていない。眼及び皮膚に対する刺激性はみられていない。感作性については、軽度の陽性反応があるとする報告と感作性はないとする報告がある。反復投与毒性として、肝臓及び甲状腺への影響が報告されている。

変異原性・遺伝毒性としては、復帰突然変異試験について陰性の報告が1報あるのみである。発がん性に関する報告はない。生殖・発生毒性としては、混餌投与した報告1報のみであるが、母動物に影響のある用量で、児への影響は認められていない。

本物質は環境中に放出された場合、水圏では生分解されにくく、魚類に対する濃縮性は高い。環境省のモニタリングデータはない。本物質の水圏環境生物に対する急性毒性データはないが、HBCD異性体混合物(組成不明)の藻類及び甲殻類に対する毒性は非常に強い。

2) 指摘事項

魚類に対する濃縮性は高く、水圏環境生物に対する毒性も高い可能性があり、長期毒性データや環境モニタリングデータなどが必要である。

2. 臭素系難燃剤の需要推移

表3-1 国内の臭素系難燃剤の需要推移

(単位：t/年)

化合物	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
テトラプロモビスフェノールA(TBBPA)	12,000	14,000	18,000	20,000	23,000	24,500	23,000	22,000	24,000	30,000	29,000	31,000	29,500	31,000	32,300	27,300	31,000	32,000
デカプロモジフェニルエーテル(DeBDE)	3,000	4,000	5,000	6,000	10,000	9,800	6,300	5,800	5,500	4,900	4,200	4,450	4,000	3,800	2,800	2,500	2,200	2,200
オクタプロモジフェニルエーテル(OBDE)	500	1,000	1,100	1,100	1,100	1,500	1,100	1,100	500	200	150	150	25	20	12	4	3	
テトラプロモジフェニルエーテル(TeBDE) / ペンタプロモジフェニルエーテル(PeBDE)	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000													
ヘキサプロモシクロドデカン(HBCD)	600	600	700	700	700	1,000	1,400	1,600	1,600	1,800	2,000	2,000	1,850	1,950	2,000	2,200	2,300	2,400
エチレンビス(テトラプロモアタリミド)		400	600	600	1,000	1,200	1,300	1,300	2,500	2,500	2,500	2,500	2,000	2,000	2,000	1,750	1,500	1,500
トリプロモフェノール	100	250	450	450	450	1,500	2,000	2,700	3,500	4,000	4,100	4,200	4,300	4,300	4,300	3,600	3,800	4,150
ビス(トリプロモフェノキシエタン)	400	400	400	400	400	1,000	1,000	900	900	750	500	400	100	250				
TBBPAポリカーボネートオリゴマー						2,500	2,500	2,500	2,500	2,750	3,000	3,000	3,000	2,800	2,900	1,800	2,500	3,000
プロモリスチレン						1,300	1,300	1,300	1,300	1,500	1,600	2,000	2,000	3,500	3,300	2,500	2,800	3,000
TBBPAエポキシオリゴマー						1,000	6,000	6,500	7,000	7,450	9,000	8,500	8,500	8,500	8,500	8,500	8,500	9,000
エチレンビス(ペンタプロモジフェニル)							1,000	1,000	1,600	2,600	3,000	4,600	4,600	5,000	5,000	4,500	5,000	5,000
TBBPA-ビス(ジプロモプロピルエーテル)												700	1,750	1,750	2,000	1,000	1,350	1,200
ポリジプロモフェニルエーテル	100	170	200						200	200	400	400	800					
ヘキサプロモベンゼン									350	350	350	350	350	350	350	350	350	350
その他	2,300	160	160												1,800	1,550	2,000	1,900
合計	20,000	21,980	27,610	31,250	40,650	48,700	45,900	46,700	51,450	59,000	59,800	64,250	62,775	66,020	67,262	57,554	63,303	65,700

(注) TBBPAは他のTBBPA系難燃剤(TBBPAポリカーボネートオリゴマー、TBBPAエポキシオリゴマー、TBBPA-ビス(ジプロモプロピルエーテル)の原料としても使用されるため、TBBPAの需要量には、TBBPA系難燃剤の原料分が含まれ、合計の需要量はその分ダブルカウントされている。なお、日本難燃剤協会(FRCJ)では、2003年の難燃剤需要量として、TBBPA 20,600t(原料分を除く)、他のTBBPA系難燃剤 11,500t、臭素系難燃剤総計 51,000tと推定している。
化学工業日報社調査及び日本難燃剤協会(FRCJ)作成資料より作成

表3-2 世界の主な臭素系難燃剤の需要量(2001年)

(単位：t/年)

化合物	アメリカ	欧州	アジア	合計
テトラプロモビスフェノールA(TBBPA)	18,000	11,600	89,400	119,000
ヘキサプロモシクロドデカン(HBCD)	2,800	9,500	3,900	16,200
デカプロモジフェニルエーテル(DeBDE)	24,500	7,600	23,000	55,100
オクタプロモジフェニルエーテル(OBDE)	1,500	610	1,500	3,610
ペンタプロモジフェニルエーテル(PeBDE)	7,100	150	150	7,400

日本難燃剤協会(FRCJ)作成資料より作成