

[2 1] リン酸トリス(2,3-ジブロモプロピル)

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

| |
|---|
| 物質名：リン酸トリス(2,3-ジブロモプロピル) |
| CAS 番号：126-72-7 |
| 化審法官報告示整理番号：2-1955 |
| 化管法政令番号： |
| RTECS 番号：UB0350000 |
| HSDB 番号：2581 |
| 分子式：C ₉ H ₁₅ Br ₆ O ₄ P |
| 分子量：697.67 |
| 換算係数：1ppm=28.52mg/m ³ (気体、25℃) |
| 構造式： |

$$\begin{array}{c}
 \text{O}-\text{CH}_2-\text{CHBr}-\text{CH}_2\text{Br} \\
 | \\
 \text{O}=\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHBr}-\text{CH}_2\text{Br} \\
 | \\
 \text{O}-\text{CH}_2-\text{CHBr}-\text{CH}_2\text{Br}
 \end{array}$$

(2) 物理化学的性状

本物質は粘性のある淡い黄色の液体である¹⁾。

| | |
|---|---|
| 融点 | 5.5℃(凝固点) ²⁾ 、5.5℃ ^{3), 4)} |
| 沸点 | 390℃ ⁵⁾ |
| 比重 | 2.27(25℃) ²⁾ |
| 蒸気圧 | 1.90 × 10 ⁻⁴ mmHg(=2.53 × 10 ⁻² Pa)(25℃) ⁴⁾ 、 2.25 × 10 ⁻⁴ mmHg(=3.00 × 10 ⁻² Pa) (25℃) ⁶⁾ |
| 分配係数 (1-オクタノール/水) (logK _{ow}) | 4.98 ^{4), 8)} 、3.21 ⁷⁾ |
| 解離定数 (pKa) | |
| 水溶性 (水溶解度) | 8.00mg/L(24 ± 2℃) ¹⁰⁾ |

(3) 環境運命に関する基礎的事項

リン酸トリス(2,3-ジブロモプロピル)の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

| |
|---|
| 生物分解性 |
| <u>好氣的分解</u> |
| 分解率：BOD 2%、GC 0% (試験期間：2 週間、被験物質濃度：100mg/L、活性汚泥濃度：30mg/L) ¹²⁾ |
| 化学分解性 |
| <u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u> |
| 反応速度定数：2.77 × 10 ⁻¹¹ cm ³ /(分子・sec) (25℃、AOPWIN ¹³⁾ により計算) |
| 半減期：2.3～23 時間 (OH ラジカル濃度を 3 × 10 ⁶ ～3 × 10 ⁵ 分子/cm ³ ¹⁴⁾ と仮定して計算) |
| 生物濃縮性 (濃縮性が無い又は低いと判断される化学物質 ¹⁵⁾) |
| 生物濃縮係数 (BCF)：<0.7～1.9(試験期間：6 週間、試験濃度：100μg/L) ¹²⁾ |
| <2.2～4.3(試験期間：6 週間、試験濃度：30μg/L) ¹²⁾ |

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の生産量・輸入量等の情報は得られなかった。

② 用途

本物質の主な用途は、プラスチックや合成繊維の難燃剤である。しかし、発がん性の疑いにより米国では、1977年に使用が禁止されており、わが国でも、有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律により、繊維製品のうち、寝衣、寝具、カーテン、床敷物での使用が禁止されている。

(5) 環境施策上の位置付け

有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質として選定されている。

2. 暴露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には一般環境等からの暴露を評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中分布の予測

リン酸トリス(2,3-ジブロモプロピル)は化学物質排出把握管理促進法(化管法)第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

PRTR データが得られなかったため、Level III Fugacity Model¹⁾による媒体別分配割合予測の結果²⁾を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

| 排出先 | 大気 | 水 | 土壌 | 大気/水/土壌 |
|--------------|------|------|------|-----------|
| 排出速度 (kg/時間) | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 (各々) |
| 大気 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 水 | 3.4 | 73.0 | 0.1 | 14.6 |
| 土壌 | 95.3 | 0.0 | 99.9 | 79.9 |
| 底質 | 1.3 | 27.0 | 0.0 | 5.4 |

(注) 環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行ったが、信頼性が確認された調査例は得られなかった。

(4) 人に対する暴露量の推定 (一日暴露量の予測最大量)

人の一日暴露量の推定はできなかった。

(5) 水生生物に対する暴露の推定 (水質に係る予測環境中濃度 : PEC)

本物質の環境中濃度の知見は得られなかった。

3. 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についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

本物質は消化管から速やかに吸収され、皮膚からも緩やかに吸収される。

^{14}C でラベルした本物質をラットに $2\ \mu\text{mol/kg}$ ($1.39\ \text{mg/kg}$) 静脈内投与または経口投与した結果、静脈内投与では 24 時間で放射活性の 17% が尿中に、7.4% が糞中に、20% が呼気中に CO_2 として排泄された。一方、経口投与では 24 時間で放射活性の 24% が尿中に、11.5% が糞中に排泄されたが、呼気で放射活性は検出されず、血液、肝臓、腎臓、肺、筋肉、脂肪組織、皮膚にそれぞれ 6.6、3.4、0.7、0.2、5.5、1.3、3.4% の放射活性が分布しており、半減期は肝臓及び腎臓で 91 時間、その他の組織で 60 時間と見積もられた¹⁾。 ^{14}C でラベルした本物質をラットに静脈内投与した結果、5 分後には血漿中の放射活性の 75% が代謝産物のビス (2,3-ジブロモプロピル) リン酸塩 (BBPP) となり、1 時間後には本物質は血漿中で検出できなくなり、5 日間で放射活性の 58% が尿中に、9% が糞中に、19% が呼気中に CO_2 として排泄された。また、放射活性の 20% が 1 時間で胆汁中に排泄され、24 時間では 34% に達し、胆汁中排泄と腸肝再循環が本物質の生体内分布における主経路と考えられた²⁾。 ^{14}C でラベルした本物質をウサギ、ラットの背部に $0.05\sim 0.9\ \text{mL/kg}$ 塗布した試験では、ウサギでは 96 時間で放射活性の 3.5~15%、ラットでは約 17% が吸収され、ウサギで吸収量の 70%、ラットで 50% が尿中に排泄され、呼気への排泄はそれぞれ 12、18% で、糞中にはわずかであった³⁾。

7 才の少女に本物質で防燃加工したパジャマを着用させた試験では、繰り返し洗濯したパジャマを 1、2、8~12 日目まで、新品を 3~7 日目まで着用させて尿中代謝産物の 2,3-ジブロモプロパノール (DBP) を分析したところ、新品着用前には DBP 濃度は $0.4\ \mu\text{g/L}$ であったが、新品着用の 2 日後には尿中 DBP の最大値 $29\ \mu\text{g/L}$ がみられ、DBP の尿中への排泄は新品の着用を止めた後も 5 日間続いた。また、子供 10 人と大人 1 人の尿中 DBP を分析した結果、本物質で加工したパジャマを着用していた子供 7 人で約 $0.5\ \mu\text{g/L}$ 、1 人で $5\ \mu\text{g/L}$ の DBP が検出されたが、未着用の子供と大人では未検出であった。これらの結果から、本物質で加工された子供用パジャマによる経皮吸収は約 $180\ \mu\text{g/日}$ ($9\ \mu\text{g/kg/day}$) と推定された⁴⁾。

本物質は肝ミクロソームによって NADPH (還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸) と酸素の存在下で代謝され^{1,5)}、チトクローム P-450 の関与^{1,6,7)} の他に、グルタチオン抱合による代謝も認められている^{1,7,8,9)}。また、タンパク質や DNA 等の高分子と共有結合する反応性の高い中間代謝産物の生成が認められており^{10,11,12)}、嚙歯類での生成率はヒトよりも高く¹⁰⁾、ラットの肝臓、腎臓、睾丸での中間代謝物のタンパク質共有結合量を調べた試験では、腎臓が最大で、肝臓、睾丸がこれに次ぐことが示されている¹²⁾。

ラットの尿、糞、胆汁、組織での主な代謝物は BBPP であり、DBP も尿、組織で見られ、わずかであるが未変化体も排泄された^{1,2)}。この他にも、ビス (2-ブロモ 2-プロピル) リン酸塩、2-ブロモ 2-プロピルリン酸塩、2-ブロモアクロレインなどの複数の化合物やグルタチオン抱合体が尿中代謝産物などとして確認されている^{1,8,9)}。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性¹³⁾

表 3.1 急性毒性

| 動物種 | 経路 | 致死量、中毒量等 |
|-----|----|--------------------------------|
| ラット | 経口 | LD ₅₀ 810 mg/kg |
| マウス | 経口 | LD ₅₀ 6,800 mg/kg |
| マウス | 経口 | LD ₅₀ 1,149 mg/kg |
| ウサギ | 経皮 | LD ₅₀ > 8,000 mg/kg |

本物質は眼に刺激、皮膚に激しい刺激を引き起こすことがあり、皮膚感作の原因ともなり得る。また、本物質は胃腸を刺激し、吐き気、嘔吐、頭痛、眩暈、中枢神経系の抑制を生じ、大量の暴露では睾丸萎縮、肺疾患、腎臓障害、肝臓障害を引き起こすことがある¹⁴⁾。

② 中・長期毒性

ア) 雄ラット（系統ほか不明）に 0、250 mg/kg/day を 10 日間強制経口投与した結果、2 日目にはネフローゼの症状が現れ、日増しに症状は悪化した。しかし、肝臓、睾丸では影響を認めなかった¹⁵⁾。Sprague-Dawley ラット雌 10 匹を 1 群とし、0、100、150、500、1,000 mg/kg/day を 10 日間強制経口投与した結果、死亡率は 0、0、0、70、100%であった¹⁶⁾。

イ) 雄ラット（系統ほか不明）に 0、0.01、0.1%の濃度で餌に添加（0、90、850 mg/kg/day 程度）して 28 日間投与した結果、0.1%群で体重増加の抑制、心臓、肝臓、脾臓、腎臓及び睾丸の相対重量の有意な減少を認めたが、血液、尿及び組織の各検査で異常はなかった。この結果から、NOAEL は 0.1%（90 mg/kg/day 程度）であった⁹⁾。

ウ) ラット雌雄（系統ほか不明）に 0、10、50、100 mg/kg/day を 6 週間強制経口投与した結果、血中で臭素濃度の増加を認めた以外には、投与に関連した影響はなかった。この結果から、NOAEL は 100 mg/kg/day であった¹⁷⁾。

エ) Osborne-Mendel ラット 48 匹を 1 群とし、0、25、100、250 mg/kg/day をプロピレングリコールに添加して 90 日間強制経口投与した結果、25 mg/kg/day 以上の群及びプロピレングリコール投与の対照群で体重増加の抑制、腎臓相対重量の減少に有意な差を認めた。また、25 mg/kg/day 群で肝臓相対重量の減少、250 mg/kg/day 群の雌で肝臓相対重量の増加がみられ、25 mg/kg/day 以上の群で睾丸相対重量の有意な減少、尿細管上皮の細胞形成異常、再生、肥厚を伴った慢性腎炎に発生率の増加及び症状の悪化を認めた。この結果から、LOAEL は 25 mg/kg/day であった¹⁸⁾。

オ) Fischer 344 ラット雌雄各 55 匹を 1 群とし、0、0.005、0.01%の濃度で餌に添加（雄で 0、2.0、4.0 mg/kg/day、雌で 0、2.5、5.0 mg/kg/day）して 2 年間投与した結果、0.01%群の雄（6/54）、雌（35/54）で尿細管の異形成を認めたが、0.005%群及び対照群での発生はなかった。同様にして、B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹に 0、0.05、0.1%濃度（雄で 0、59、120 mg/kg/day、雌で 0、64、130 mg/kg/day）を 2 年間混餌投与した結果、0.05%群の雄（37/50）、雌（1/50）、0.1%群の雄（30/49）、雌（12/46）で尿細管の異形成を認めたが、対照群での発生はなかった。また、ラットでは対照群と同程度の体重変化であったが、マウスでは 0.05%以上の群の雌雄で明瞭な体重増加の抑制を認めた^{19,20)}。この結果から、ラットで NOAEL は 2.5

mg/kg/day、マウスで LOAEL は 59 mg/kg/day であった。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌 30 匹を 1 群とし、0、250、1,000 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで強制経口投与した結果、母ラットで死亡率の増加がみられ、各群の死亡率はそれぞれ 0、10、100% であり、1,000 mg/kg/day 群では妊娠 9～11 日目に死亡した¹⁶⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌 30 匹を 1 群とし、0、5、25、125 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで強制経口投与した結果、125 mg/kg/day 群の母ラットで有意な体重増加の抑制を認めたが、黄体数、着床数、胎仔の早期・後期死亡、体重、頭殿長に影響はみられず、さらに吸収胚の発生率、胎仔の生存率、着床前胚損失率も投与に関連した変化を示さなかった。また、軟組織及び骨格で変異がみられたものの、用量依存性はなく、有意な差も認めなかった¹⁶⁾。この結果から、NOAEL は 125 mg/kg/day であった。

ウ) Wistar ラット雌 (匹数不明) に 0、25、50、100、200 mg/kg/day を妊娠 7 日目から 15 日目まで強制経口投与した結果、200 mg/kg/day 群の胎仔で骨格変異の発生率に有意な増加を認めた。また、50、100 mg/kg/day 群で生存率の有意な低下を認めたが、200 mg/kg/day 群で生存率に影響はなく、哺育率、10 週後の生残率にも影響はなかった。母ラットでは 200 mg/kg/day 群で著しい体重増加の抑制がみられた²¹⁾。この結果から、NOAEL は 100 mg/kg/day であった。

エ) Sprague-Dawley ラット雄 6 匹を 1 群とし、0、0.4、0.9、1.8、3.5、7.1、14.2、28.4、56.8、113.5 mg をプロピレングリコールに添加して 72 日間 (3 回/週) 腹腔内投与した結果 (対照群はプロピレングリコール投与または未処理)、28.4 mg 以上の群で用量に依存した有意な重量減少を睾丸、副睾丸、前立腺及び精嚢で認め、睾丸での精子生産、副睾丸での精子貯蔵及び精子の運動性に減少がみられ、睾丸の組織検査で精細管への影響を認めた。影響のみられた精細管には生殖細胞がほとんどなく、睾丸の間質ではマクロファージの食作用が活性化されたように思われた。ライディヒ細胞は正常であった。なお、本物質はテストステロンの血清中濃度や睾丸での分泌能に有意な影響を示さなかった²²⁾。

オ) B6C3F₁ マウス雄 12～15 匹を 1 群とし、0、400、600、800、1,000 mg/kg/day を 5 日間腹腔内投与した結果、400 mg/kg/day 以上の群で精子奇形の発生率に有意な増加を認め、800 mg/kg/day 以上の群で著しかった²³⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 1935 年から 1976 年の間に本物質や 1,2-ジブロモ-3-クロロプロパン (DBCP)、ポリ臭化ビフェニル (PBB) を含む臭素化合物及び DDT に潜在的に暴露された 3,579 人の白人男性を対象に行われた疫学調査では、DBCP に暴露された労働者で循環系疾患による有意な過剰死亡を認めた。また、その他の有機臭素化合物に暴露された労働者で睾丸のがんによる死亡率の有意な増加を認め、睾丸のがんで死亡した労働者に共通した暴露物質は臭化メチルであった。しかし、本物質あるいは DDT に暴露された労働者では、全死亡あるいは死因別の死亡に有意な過剰死亡はみられなかった²⁴⁾。

イ) ボランティア 52 人を対象としたパッチテストでは、50 人が陰性で、2 人が陽性 (痒み、じんま疹) であった。しかし、陽性であった 2 人に 1 ヶ月後に再度テストを実施したとこ

ろ、2人とも影響はみられなかった²⁵⁾。欧州7ヶ国の1,103人のボランティアを対象としたパッチテスト(5%溶液)では、陽性反応は2人だけであった²⁶⁾。

ウ) 本物質の100%溶液で24人中8人のボランティアが感作反応を示し、20%溶液では25人中2人が感作された。また、20%溶液に感作反応を示したボランティアでは本物質で処理した生地に対する反応もみられたが、その反応は生地(基質)の種類で異なった。感作の程度は繊維表面の薬剤の吸収率に依存するようと思われる、生地の種類や難燃処理方法で異なり、洗濯は生地表面の濃度を減少させた²⁷⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がん性の評価

国際的に主要な機関による本物質の発がん性の評価については、表3.2に示すとおりである。

表3.2 主要な機関による対象物質の発がん性評価一覧

| 機 関 (年) | | 分 類 |
|---------|------------------|--|
| WHO | IARC (1999年) | 2A ヒトに対して恐らく発がん性がある。 |
| EU | EU | — 評価されていない。 |
| USA | EPA | — 評価されていない。 |
| | ACGIH | — 評価されていない。 |
| | NTP (2000年) | — 合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質。 |
| 日本 | 日本産業衛生学会 (1992年) | 2A 人間に対して恐らく発がん性があると考えられる物質のうち、証拠がより十分な物質。 |
| ドイツ | DFG | — 評価されていない。 |

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系の存在下でネズミチフス菌^{2,6)}、チャイニーズハムスター肺細胞(V79)^{28,29)}で遺伝子突然変異を誘発し、非存在下でマウス細胞(C3H 10T_{1/2})及びシリアンハムスター胚細胞(SHE)で細胞形質転換を誘発した^{30,31)}。チャイニーズハムスター肺細胞(V79)では代謝活性化系の有無によらず姉妹染色分体交換を誘発した³⁰⁾。

in vivo 試験系では、マウス骨髄細胞²³⁾及びラット肝細胞³²⁾で小核、トランスジェニックマウスの腎細胞で遺伝子突然変異³³⁾、ショウジョウバエで体細胞変換³⁴⁾、伴性劣性致死突然変異及び染色体異数性³⁵⁾を誘発した。

また、*in vitro* 及び *in vivo* 試験系で、タンパク質やDNAとの共有結合³⁶⁾及びDNA鎖切断を誘発した^{36,37)}。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

B6C3F₁マウス雌雄各50匹を1群とし、雄に0, 59, 120 mg/kg/day、雌に0, 64, 130 mg/kg/dayを2年間混餌投与した結果、雄では59 mg/kg/day以上の群で前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮がん、肺の腺腫及びがん、120 mg/kg/day群で尿細管細胞腺腫及び腺がんの発生率に

有意な増加を認め、雌では 64 mg/kg/day 以上の群で前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮がん、肝臓の腺腫及びがん、130 mg/kg/day 群で肺の腺腫及びがんの発生率に有意な増加を認めた^{19,38)}。

この結果から、米国カリフォルニア州 EPA は、下記に示した雄の尿細管細胞腺腫及び腺がんの発生率に線形化多段階モデルを適用し、スロープファクターを $2.3 \times 10^{-6}(\text{mg/kg/day})^{-1}$ と算出している³⁹⁾。

| | | | |
|----------------------|------|------|-------|
| 雄マウス：経口投与量 mg/kg/day | 0 | 59 | 120 |
| 尿細管細胞腺腫・腺がん | 0/54 | 4/50 | 14/49 |

Fischer 344 ラット雌雄各 55 匹を 1 群とし、雄で 0、2.0、4.0 mg/kg/day、雌で 0、2.5、5.0 mg/kg/day を 2 年間混餌投与した結果、雄の 2.0 mg/kg/day 以上の群及び雌の 5.0 mg/kg/day 群で、尿細管細胞腺腫及び腺がんの発生率に有意な増加を認めた^{19,38)}。

○ ヒトに関する発がん性の知見

米国の化学工場で 1935 年から 1976 年の間に本物質を含む種々の臭素化合物や DDT の暴露を受けた白人男性労働者 3,579 人を対象とした疫学調査の結果、本物質の暴露を受けたと推定される 628 人のうち 36 人（期待値 35 人）が死亡しており、米国白人男性人口から求めた標準化死亡比（SMR）は 1.03（95%信頼区間 0.72～1.43）であった。また、このうちがんによる死亡は 7 人（期待値 6.6 人）で、SMR は 1.05（同 0.42～2.17）であり、死亡率の有意な上昇はなかった²⁴⁾。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性に関する知見が得られており、発がん性については、実験動物で発がん性を示す証拠が多くあり、ヒトに対しても恐らく発がん性があるとされている。

経口暴露については、非発がん影響についてのラットの試験から得られた NOAEL 2.5 mg/kg/day（尿細管異形成）が信頼性のある最も低用量の知見であると判断できる。発がん性については閾値を示した知見は得られなかったため、中・長期毒性オ) のラットの試験から得られた NOAEL 2.5 mg/kg/day を無毒性量等として採用する。

発がん性について閾値なしを前提とした場合のスロープファクターとして、ラットの 2 年間の混餌投与試験結果から得られた $2.3 \times 10^{-6}(\text{mg/kg/day})^{-1}$ を採用する。

吸入暴露については、非発がん影響及び発がん性のデータが得られず、無毒性量等及びユニットリスクの設定はできなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口暴露による健康リスク (MOE の算定)

| 暴露経路・媒体 | | 平均暴露量 | 予測最大暴露量 | 無毒性量等 | | MOE |
|---------|--------|-------|---------|---------------|-----|-----|
| 経口 | 飲料水・食物 | — | — | 2.5 mg/kg/day | ラット | — |
| | 地下水・食物 | — | — | | | — |

表 3.4 経口暴露による健康リスク (過剰発生率の算定)

| 暴露経路・媒体 | | 予測最大暴露濃度 | スロープファクター | 過剰発生率 |
|---------|--------|----------|--|-------|
| 経口 | 飲料水・食物 | — | $2.3 \times 10^{-6} (\text{mg/kg/day})^{-1}$ | — |
| | 地下水・食物 | — | | — |

経口暴露については、非発がん影響について無毒性量等を、発がん性についてスロープファクターを設定したものの、暴露量が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

吸入暴露については、無毒性量等が設定できず、暴露濃度も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

本物質については特定の用途の使用が禁止されているが、生産・輸入量の推移や使用実態の情報が得られなかったため、これらの把握に努める必要があると考えられる。

4. 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についてのリスク評価を行った。

(1) 生態毒性の概要

本物質の水生生物に対する影響濃度に関する知見の収集を行い、その信頼性を確認したものについて生物群、毒性分類別に整理すると表 4.1 のとおりとなる。

表 4.1 生態毒性の概要

| 生物種 | 急性 | 慢性 | 毒性値 [μg/L] | 生物名 | 生物分類 | エンドポイント /影響内容 | 暴露 期間 [日] | 信頼性 | | | Ref. No. |
|-----|----|----|---------------|---------------------------------|------|----------------------|-----------------|-----|---|---|----------|
| | | | | | | | | A | b | c | |
| 藻類 | | | 170 | <i>Scenedesmus abundans</i> | 緑藻類 | EC ₁₀ BMS | 4 | | ○ | | 1)-11677 |
| | ○ | | <u>3,100</u> | <i>Scenedesmus abundans</i> | 緑藻類 | EC ₅₀ BMS | 4 | | ○ | | 1)-11677 |
| 甲殻類 | — | — | — | — | | — | — | — | — | — | — |
| 魚類 | — | — | — | — | | — | — | — | — | — | — |
| その他 | — | — | — | — | | — | — | — | — | — | — |

太字の毒性値は、PNEC 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
 エンドポイント) EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、EC₁₀ (10% Effective Concentration) : 10%影響濃度
 影響内容) BMS (Biomass) : 生物量

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて、信頼できる知見のうち生物群ごとに値の最も低いものを整理し、そのうち最も低い値に対して情報量に応じたアセスメント係数を適用することにより、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値については、藻類では *Scenedesmus abundans* に対する生長阻害の 96 時間半数影響濃度 (EC₅₀) が 3,100 μg/L であった。急性毒性値について 1 生物群 (藻類) の信頼できる知見が得られたため、アセスメント係数として 1,000 を用いることとし、急性毒性値による PNEC として 3.1 μg/L が得られた。

慢性毒性値については、信頼できる毒性値は得られなかった。

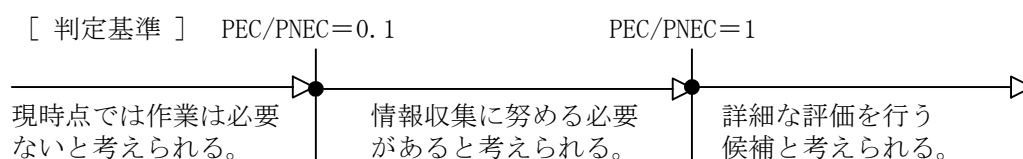
本物質の PNEC としては、藻類の急性毒性値をアセスメント係数 1,000 で除した 3.1 μg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

| 媒体 | | 平均濃度 | 最大値濃度 (PEC) | PNEC | PEC/ PNEC 比 |
|----|----------|--------------------|--------------------|-------------|----------------|
| 水質 | 公共用水域・淡水 | 評価に耐えるデータは得られなかった。 | 評価に耐えるデータは得られなかった。 | 3.1 μg/L | — |
| | 公共用水域・海水 | 評価に耐えるデータは得られなかった。 | 評価に耐えるデータは得られなかった。 | | — |

注：公共用水域・淡水域は、河川河口域を含む。



現時点では評価に耐える十分なデータがないため、生態リスク評価の判定はできない。PNEC 値は 3.1μg/L で比較的小さな値であるが、信頼できる毒性データは藻類のみであった。したがって、本物質については、環境排出量の推移の把握を行った上で、生態毒性や環境中の存在状況に関する知見の収集を検討する必要があると考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) Lewis, R.J., Sr (Ed.). *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*. 13th ed. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc. 1997. 1143. [Hazardous Substances Data Bank (以下、HSDB)]
- 2) IARC. *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1972-PRESENT. (Multivolume work).,p. V20 575 (1979). [HSDB]
- 3) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) *Handbook of Aqueous Solubility Data*, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, p.601.
- 4) HOWARD, P.H. and MEYLAN, W.M., ed. (1997) *Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals*, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers, p.252.
- 5) Environmental Health Criteria EHC173 (1995), World Health Organization, Geneva.
- 6) IARC. *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1972-PRESENT. (Multivolume work).,p. V71 (1991) 905. [HSDB]
- 7) SCHMIDT-BLEEK, F., HABERLAND, W., KLEIN, A.W. and CAROLI, S. (1982) Step Towards Environmental Hazard Assessment of New Chemicals (Including a Hazard Ranking Scheme, Based upon Directive 79/831/EEC). *Chemosphere*, 11(4): 383-415.
- 8) VEITH, G.D., DEFOE, D.L. and BERGSTEDT, B.V. (1979) Measuring and Estimating the Bioconcentration Factor of Chemicals in Fish. *Journal of the Fisheries Research Board of Canada*, 36(9), 1040-1048.
- 9) HSDB
- 10) HOLLIFIELD, H.C. (1979) Rapid Nephelometric Estimate of Water Solubility of Highly Insoluble Organic Chemicals of Environmental Interest. *Bulletin Environmental Contamination and Toxicology*, 23: 579-586.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, PCKOCWIN™ v1.67
- 12) 製品評価技術基盤機構、既存化学物質安全性点検データ、0174
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v1.91
- 14) HOWARD, P.H., BOETHLING, R.S., JARVIS, W.F., MEYLAN, W.M., and MICHALENKO, E.M. ed. (1991) *Handbook of Environmental Degradation Rates*, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers, p.xiv.
- 15) 通産省公報 (1983.12.28)

(2) 暴露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v3.11
- 2) (独) 国立環境研究所(2003)：平成 14 年度化学物質の暴露評価に関する調査報告書 (環境省請負業務)

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Nomeir, A.A. and H.B. Matthews (1983): Metabolism and disposition of the flame retardant tris(2,3-dibromopropyl) phosphate in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 67: 357-369.
- 2) Lynn, R.K., C. Garvie-Gould, K. Wong and J.M. Kennish (1982): Metabolism, distribution and excretion of the flame retardant tris(2,3-dibromopropyl) phosphate (Tris-BP) in rats: Identification of mutagenic and nephrotoxic metabolites. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 63: 105-119.
- 3) Ulsamer, A.G., R.E. Osterberg and J. McLaughlin, Jr. (1980): Flame-retardant chemicals in textiles. *Clin. Toxicol.* 17: 101-31.
- 4) Blum, A., M.D. Gold, B.N. Ames, C. Kenyon, F.R. Jones, E.A. Hett, R.C. Dougherty, E.C. Horning, I. Dzidic, D.I. Carroll, R.N. Stillwell and J.P. Thenol (1978): Children absorb Tris-BP flame retardant from sleepwear: Urine contains the mutagenic metabolite, 2,3-dibromopropanol. *Science*. 201: 1020-1023.
- 5) Kerst, A.F. (1974): Toxicology of tris(2,3-dibromopropyl) phosphate. *J. Fire Flammabil. Fire Retard. Chem.* 1: 205-217.
- 6) Söderlund, E.J., S.D. Nelson and E. Dybing (1979): Mutagenic activation of tris(2,3-dibromopropyl) phosphate: the role of microsomal oxidative metabolism. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 45: 112-121.
- 7) Söderlund, E.J., W.P. Gordon, S.D. Nelson, J.G. Omichinski and E. Dybing (1984): Metabolism *in vitro* of tris(2,3-dibromopropyl) phosphate: Oxidative debromination and bis(2,3-dibromopropyl) phosphate formation as correlates of mutagenicity and covalent protein binding. *Biochem. Pharmacol.* 33: 4017-4023.
- 8) Marsden, P.J. and J.E. Casida (1982): 2-Halocrylic acids as indicators of mutagenic 2-haloacrolein intermediates in mammalian metabolism of selected promutagens and carcinogens. *J. Agric. Food Chem.* 30: 627-631.
- 9) Nelson, S.D., J.G. Omichinski, L. Iyer, W.P. Gordon, E.J. Soderlund and E. Dybing (1984): Activation mechanism of tris(2,3-dibromopropyl) phosphate to the potent mutagen, 2-bromoacrolein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 121: 213-219.
- 10) Söderlund, E.J., S.D. Nelson, C. von Bahr and E. Dybing (1982): Species differences in kidney toxicity and metabolic activation of tris(2,3-dibromopropyl)phosphate. *Fundam. Appl. Toxicol.* 2: 187-194.
- 11) Pearson, P.G., J.G. Omichinski, R.H. McClanahan, E.J. Söderlund, E. Dybing and S.D. Nelson (1993): Metabolic activation of tris(2,3-dibromopropyl)phosphate to reactive intermediates. I. Covalent binding and reactive metabolite formation *in vitro*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 118: 186-195.
- 12) Pearson, P.G., J.G. Omichinski, J.A. Holme, R.H. McClanahan, G. Brunborg, E.J. Söderlund, E. Dybing and S.D. Nelson (1993): Metabolic activation of tris(2,3-dibromopropyl)phosphate to reactive intermediates. II. Covalent binding, reactive metabolite formation, and differential metabolite-specific DNA damage *in vivo*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 118: 196-204.

- 13) U.S. National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 14) NTP (2001): NTP chemical repository. Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate.
- 15) IPCS (1995): Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate and Bis(2,3-dibromopropyl) phosphate. Environmental Health Criteria. 173.
- 16) Seabaugh, V.M., T.F. Collins, C.A. Hoheisel, G.W. Bierbower and J. McLaughlin (1981): Rat teratology study of orally administered tris-(2,3-dibromopropyl) phosphate. Food Cosmet. Toxicol. 19: 67-72.
- 17) Brieger, H., K. Gabriel and F. Rieders (1968): Toxicology and safe utilization of flame retardants. Presented at the American Industrial Hygiene Conference, St. Louis, 15 May 1968.
- 18) Osterberg, R.E., G.W. Bierbower, A.G. Ulsamer, W.K. Porter, Jr. and S. Jones (1978): The comparative toxicity of the flame retardant tris(2,3-dibromopropyl) phosphate and the metabolite 2,3-dibromopropanol in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 45: 254-255.
- 19) NCI (1978): Bioassay of Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate for possible carcinogenicity. TR-76.
- 20) Gold, L.S., C.B. Sawyer, R. Magaw, G.M. Backman, M. de Veciana, R. Levinson, N.K. Hooper, W.R. Havender, L. Bernstein, R. Peto, M.C. Pike and B.N. Ames (1984): A carcinogenic potency database of the standardized results of animal bioassays. Environ. Health Perspect. 58: 9-319.
- 21) Kawashima, K., S. Tanaka, S. Nakamura, S. Nagao, T. Endo, K. Onada, A. Takanaka and Y. Omori (1983): Effect of phosphoric tri-esters flame retardants on the prenatal and postnatal developments of the rats. J. Toxicol. Sci. 8: 339.
- 22) Cochran, R.C. and M.A. Wiedow (1986): The effects of tris(2,3-dibromopropyl) phosphate on the reproductive system of male rats. J. Am. Coll. Toxicol. 5: 153-160.
- 23) Salamone, M.F. and M. Katz (1981): Mutagenicity of tris(2,3-dibromopropyl) phosphate in mammalian gonad and bone marrow tissue. J. Natl. Cancer Inst. 4: 691-695.
- 24) Wong, O., W. Brocker, H.V. Davis and G.S. Nagle (1984): Mortality of workers potentially exposed to organic and inorganic brominated chemicals, DBCP, TRIS, PBB, and DDT. Br. J. Ind. Med. 41: 15-24.
- 25) Kerst, A.F. (1974): Toxicology of tris(2,3-dibromopropyl) phosphate. J. Fire Flammabil. Fire Retard. Chem. 1: 205-217.
- 26) Andersen, K.E. (1977): Sensitivity to a flame retardant, tris(2,3-dibromopropyl) phosphate (Firemaster LVT 23P). Contact Dermatitis. 3: 297-300.
- 27) Morrow, R.W., C.S. Hornberger, A.M. Kligman and H.I. Maibach (1976): Tris(2,3-dibromo-propyl) phosphate: Human contact sensitization. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 37: 192-197.
- 28) Holme, J.A., Söderlund, E.J., Hongslo, J.K., Nelson, S.D. and Dybing, E. (1983): Comparative genotoxicity studies of the flame retardant tris(2,3-dibromopropyl)phosphate and possible metabolites. Mutat. Res. 124: 213-224.
- 29) Söderlund, E.J., Dybing, E., Holme, J.A., Hongslo, J.K., Rivedal, E., Sanner, T. and Nelson, S.D. (1985): Comparative genotoxicity and nephrotoxicity studies of the two halogenated flame

- retardants tris(1,3-dichloro-2-propyl)phosphate and tris(2,3-dibromopropyl)phosphate. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 56: 20-29.
- 30) Sala, M., Gu, Z.G., Moens, G. and Chouroulinkov, I. (1982): *In vivo* and *in vitro* biological effects of the flame retardants tris(2,3-dibromopropyl)phosphate and tris(2-chlorethyl)ortho-phosphate. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 18: 1337-1344.
- 31) Gordon, W.P., Söderlund, E.J., Holme, J.A., Nelson, S.D., Iyer, L., Rivedal, E. and Dybing, E. (1985): The genotoxicity of 2-bromoacrolein and 2,3-dibromopropanal. *Carcinogenesis.* 6: 705-709.
- 32) van Beerendonk, G.J.M., Nelson, S.D. and Meerman, J.H.N. (1994): Metabolism and genotoxicity of the halogenated alkyl compound tris(2,3-dibromopropyl)phosphate. *Hum. Exp. Toxicol.* 13: 861-865.
- 33) de Boer, J.G., J.C. Mirsalis, G.S. Provost, K.R. Tindall and B.W. Glickman (1996): Spectrum of mutations in kidney, stomach and liver from lacI/transgenic mice recovered after treatment with tris(2,3-dibromopropyl)phosphate. *Environ. Mol. Mutag.* 28: 418-423.
- 34) Vogel, E.W. and M.J.M. Nivard (1993): Performance of 181 chemicals in a *Drosophila* assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis.* 8: 57-81.
- 35) van Beerendonk, G.J.M., M.J.M. Nivard, E.W. Vogel, S.D. Nelson. and J.H.N. Meerman (1994): Genotoxicity of the flame retardant tris(2,3-dibromopropyl)phosphate in the rat and *Drosophila*: effects of deuterium substitution. *Carcinogenesis.* 15: 1197-1202.
- 36) Söderlund, E.J., S.D. Nelson and E. Dybing. (1981): *In vitro* and *in vivo* covalent binding of the kidney toxicant and carcinogen tris(2,3-dibromopropyl)phosphate. *Toxicology.* 21: 291-304.
- 37) Söderlund, E., G. Brunborg, E. Dybing, B. Trygg, S.D. Nelson and J.A. Holme (1992): Organ-specific DNA damage of tris(2,3-dibromopropyl)phosphate and its diester metabolite in the rat. *Chem. Biol. Interact.* 82: 195-207.
- 38) Reznik, G, J.M. Ward, J.F. Hardisty and A. Russfield (1979): Renal carcinogenic and nephrotoxic effects of the flame retardant tris(2,3-dibromopropyl)phosphate in F344 rats and (C57B1/6N×C3H/HeN)F₁ mice. *J. Natl. Cancer Inst.* 63:205-212.
- 39) OEHHA (1992): Expepected Cancer Potency Values and Proposed Regulatory Levels for Certain Proposition 65 Carcinogens. 88-89.
- (4) 生態リスクの初期評価
- 1)- U.S.EPA 「AQUIRE」
- 11677: Geyer, H., I. Scheunert, and F. Korte (1985): The Effects of Organic Environmental Chemicals on the Growth of the Alga *Scenedesmus subspicatus*: A Contribution to Environmental Biology. *Chemosphere* 14(9):1355-1369.