

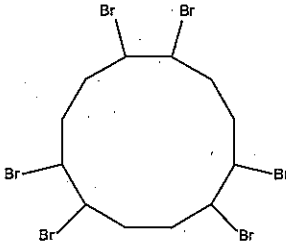
参考資料4

第一種特定化学物質へ該当するか否かの審議審査シート

(平成20年12月19日開催)

官報公示 整理番号	CAS No.	物質名称	判定結果	頁
3-2254	25637-99-4 3194-55-6	1,2,5,6,9,10-ヘキサブロモシクロデカン	一特相当とは 判断されない	1

第一種特定化学物質へ該当するか否かの審議

官報公示 整理番号	3-2254	CAS No.	25637-99-4 3194-55-6
判定結果	現時点で収集された情報からは、第一種特定化学物質に該当するとは判断されない。		
名称 構造式等	1,2,5,6,9,10-ヘキサブロモシクロドデカン 		
用途	発泡ポリスチレン用の難燃剤、繊維用の難燃剤 ※平成 20 年 3 月 26 日開催 化学物質審議会安全対策部会安全対策小委員会資料		
外観	灰褐色粉体		
分解性	難分解性		
蓄積性	高濃縮性		
WIL Research Laboratories WIL-186012 "A 90-day oral (gavage) toxicity study of HBCD in rats" (2001)			
90 日間 反復投与	投与方法	強制経口投与 溶媒：コーン油 Crl:CD(SD)IGS BR ラット	
	純度	記載無し(3ロット使用)	
	用量	3 用量(100, 300, 1000 mg/kg/day)	
	死亡	1000♂：1/15	
	NOEL	NOEL：<100 mg/kg/day 【報告書では NOAEL：1000 mg/kg/day】	
	推定根拠	血液生化学的検査(Alb↑：100 以上♂[13w]、TP↑：1000♂・100 以上♀[13w]、T4↓：100 以上♂[13w]・100 以上♀[13w]) 絶対重量(肝↑：100 以上♂♀、前立腺↑：1000♂) 相対重量(肝↑：100 以上♂♀、前立腺↑：1000♂) 組織学的所見(肝-肝細胞空胞化：100 以上♂・300 以上♀)	
他の毒性	血液生化学的検査(Glb↑：300 以上♀[13w]、γ-GTP↑：1000♀[3w・13w]・1000♂[13w]) 組織学的所見(肝-小葉中心性肝細胞肥大：1000♀、甲状腺-濾胞細胞肥大：300 以上♂♀)		
回復性	問題なし		
厚生労働省既存化学物質安全性点検結果 Ema M, Fujii S, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M. Two-generation reproductive toxicity study of the flame retardant hexabromocyclododecane in rats., Reprod Toxicol. 2008 Apr;25(3):335-51. Epub 2007 Dec 28			
2 世代繁殖試験【今回新たに収集された試験】	投与方法	混餌投与 Crl:CD(SD)ラット	
	純度	99.69%	
	用量	3 投与群(150, 1500, 15000 ppm) 【[F0]♂:10.2, 101, 1008 mg/kg, [F0]♀:14.0, 141, 1363 mg/kg, [F1]♂:11.4, 115, 1142 mg/kg, [F1]♀:14.3, 138, 1363 mg/kg】	
	死亡	【ケージ内事故死】1500 [F1]♂：1/24, 15000 [F0]♂：1/24 (切迫屠殺) 【試験途中死亡】1500 [F1]♂：1/24, 15000 [F0]♂：1/24, 15000 [F0]♀：2/24 (内 1 例：切迫屠殺)	
	NOAEL	150 ppm (10.2 mg/kg 相当)	

	<p>推定根拠</p> <p>親動物に対する毒性：  血液生化学的検査 (TP↑・glb↑：1500 以上 [F0] ♂・15000 [F1] ♂・15000 [F0] ♀)  血中ホルモン量 (TSH↑：1500 以上 [F0*・F1] ♀)  絶対重量 (肝↑：1500 以上 [F0] ♂・15000 [F1] ♂・15000 [F0・F1] ♀)  相対重量 (肝↑：1500 以上 [F0] ♂・15000 [F1] ♂・15000 [F0・F1] ♀)  組織学的所見 (甲状腺—濾胞小型化：1500 以上 [F0] ♂・1500 以上 [F0・F1] ♀)  F1 原始卵胞数↓：1500 以上</p> <p>児動物に対する毒性：  絶対重量 (肝↑：1500 以上 [F1] ♂♀)  相対重量 (肝↑：1500 以上 [F1・F2] ♂・1500 以上 [F1] ♀・15000 [F2] ♀)</p> <p>* 予備審査会では、150ppm の F0 雌の TSH 上昇は明確な組織学的変化を伴っていないことから、毒性影響とは判断しなかった。</p>
	<p>他の毒性</p> <p>親動物に対する毒性：  体重↓：15000 [F1] ♂♀  摂餌量↓：15000 [F1] ♂♀  血中ホルモン量 (T4↓：15000 [F0] ♂♀、FSH↑：15000 [F0] ♀)  絶対重量 (甲状腺↑：15000 [F0・F1] ♂♀)  相対重量 (甲状腺↑：15000 [F0・F1] ♂・15000 [F1] ♀)</p> <p>児動物に対する毒性：  生後 5-21 日の死亡発生率↑：15000 [F2]  生後 4 日・21 日生存率↓：15000 [F2]  体重↓：15000 [F1・F2] ♂・15000 [F2] ♀</p>
<p>他の毒性情報</p>	<p>[村井敏美、川崎浩之進、加納晴三郎、“殺虫剤および食品添加物などのラットにおける胎仔毒性に関する研究 (第 7 報) Hexabromocyclododecane の胎仔毒性”，応用薬理 29, 981-986 (1985)]</p> <p>発生毒性試験</p> <p>Wistar ラット(0.01, 0.1, 1%(混餌投与)) 妊娠 0~20 日 純度記載なし(HBCD 異性体混合物)  (総摂取量として 0.13, 1.28, 12.0 g/kg 相当)  1%で母体への影響あり (肝重量増加、摂餌量減少)  生殖機能への影響なし、胎児への影響なし</p>

[IUCLID (CAS No. 25637-99-4) (2005) より引用]

急性毒性

経口 LD<sub>50</sub> ラット > 10 g/kg  
吸入 LC<sub>50</sub> ラット > 200 mg/L/1h  
経皮 LD<sub>50</sub> ウサギ > 8 g/kg

刺激性

ウサギ 眼及び皮膚 刺激性なし

感作性

Mouse lymphnode assay 感作性なし  
Guinea pig maximization test 感作性なし(1報)・感作性あり(2報)  
ヒト (パッチテスト) 感作性なし

反復投与毒性試験

SD ラット (125, 350, 1000 mg/kg/day(経口投与)) 28 日間 純度 ≥ 96~99.9%  
NOAEL = 1000 mg/kg/day (1000 mg/kg/day でも毒性なし)

絶対重量 (肝 ↑ : 350 以上♀・1000♂)  
相対重量 (肝 ↑ : 350 以上♂♀)

SD ラット (100, 300, 1000 mg/kg/day(経口投与)) 90 日間 純度 ≥ 96~99.9%  
NOAEL = 1000 mg/kg/day (1000 mg/kg/day でも毒性なし)

血液生化学的検査 (Alb ↑ : 100 以上♂[13w]、TP ↑ : 1000♂・100 以上♀[13w]、Glb  
↑ : 300 以上♀[13w]、Cl ↓ : 100 以上♂♀、T4 ↓ : 100 以上♂[13w]・100 以上♀  
[13w]、γ-GTP ↑ : 1000♀[3w・13w]・1000♂[13w])

絶対重量 (肝 ↑ : 100 以上♂♀、前立腺 ↑ : 1000♂)  
相対重量 (肝 ↑ : 100 以上♂♀、前立腺 ↑ : 1000♂)

組織学的所見 (肝-肝細胞空胞化 : 100 以上♂・300 以上♀、肝-小葉中心性肝細胞肥  
大 : 1000♀、甲状腺-濾胞細胞肥大 : 300 以上♂♀)

SD ラット (1, 2.5, 5%(混餌投与)) 28 日間 純度記載なし  
(940, 2410, 4820 mg/kg/day 相当)

NOAEL = 1%

絶対・相対重量 (肝 ↑ : 1%以上♂♀)  
組織学的所見 (甲状腺肥大 : 1%以上♂♀)

SD ラット (0.16, 0.32, 0.64, 1.28%(混餌投与)) 90 日間 純度記載なし  
(120, 240, 470, 950 mg/kg/day 相当)

NOAEL = 1.28%

(肝臓での臓器重量の増加等及び脂肪沈着は可逆的变化)

変異原性試験

Ames 試験 : 陰性 (全 5 報とも)

In vitro 染色体異常試験 : 陰性  
純度 ≥ 96~99.9%、溶媒 : DMSO

ヒト末梢リンパ球  
-/+S9mix 群 : 10, 19, 38, 75, 150, 300, 600 μg/ml

マウス小核試験 : 陰性  
純度 ≥ 96~99.9% マウス

3 投与群 (500, 1000, 2000mg/kg)

In vitro Iatrogenic Recombination 試験 : 陽性

発がん性試験

B6C3F<sub>1</sub> マウス (100, 1000, 10000ppm(混餌投与)) 18 ヶ月 純度記載なし  
(13, 130, 1300 mg/kg/day 相当)

がん原性なし

発生毒性試験

SD ラット (250, 500, 1000mg/kg/day(経口投与)) 妊娠 6~19 日 純度 $\geq$ 96~99.9%  
妊娠維持への影響なし (NOEL = 1000 mg/kg/day)、  
母体への影響なし (NOEL = 1000 mg/kg/day)、胎児への影響なし  
系統未記載ラット (0.01, 0.1, 1% (混餌投与)) 妊娠 0~20 日  
(5, 50, 500 mg/kg/day 相当) 純度記載なし  
毒性影響なし

生体内運命

Wistar ラット (500mg/kg/ラット (経口投与)) 5 日間連続投与  
糞便からの HBCD の排泄は投与量の 29~37%、尿からの排泄はみとめられない。  
Isolated intestine loop の実験によれば HBCD は腸から吸収される。  
HBCD は脂肪組織に蓄積したとみられる。(5 日後に 0.3-0.7mg/g fat)  
代謝物の有無は不明。  
系統未記載ラット (7-9mg/kg 14C-HBCD(経口投与)) 単回  
体内からの半減期 約 27 時間 (72 時間後に糞便中に 72%、尿中に 15%排泄)  
吸収半減期 2 時間  
脂肪組織からの半減期はもっと長いと考えられる。

[化学物質安全性 (ハザード) 評価シート (2002) より引用]

急性毒性

経口 LD<sub>50</sub>      ラット > 10000 mg/kg  
                     マウス > 6400 mg/kg  
経皮 LD<sub>50</sub>      ウサギ > 8000 mg/kg  
吸入 LC<sub>50</sub>      ラット > 200 mg/L、  
                                         > 202140 mg/m<sup>3</sup>/4hr  
腹腔内 LD<sub>50</sub>    マウス = 3500 mg/kg

刺激性

ウサギ            眼及び皮膚    刺激性なし  
モルモット      皮膚            刺激性なし

皮膚感作性

ヒト              感作性なし  
モルモット      感作性なし (1報)  
                                         軽度の感作性あり (2報)

反復投与試験

SD ラット (25000, 50000 ppm(混餌投与)) 28日間 純度記載なし  
全用量で肝重量の増加  
SD ラット (10000, 25000, 50000 ppm(混餌投与)) 28日間  
純度記載なし (HBCD 異性体混合物)  
全用量で肝重量の増加  
SD ラット (1600, 3200, 6400, 12800 ppm(混餌投与)) 13週間 純度記載なし  
6400 ppm 以上で肝臓の相対重量の増加、脂肪沈着  
6週間の回復期間後でも、12800 ppm での肝臓の相対重量の増加は残存  
SD ラット (125, 350, 1000 mg/kg/day(経口投与)) 28日間  
純度記載なし (HBCD 異性体混合物)  
雄の 350 mg/kg/day 以上及び雌の全用量群で肝臓の相対重量の増加

変異原性試験

Ames 試験:

陰性 純度記載なし 溶媒記載なし  
-/+S9mix TA98, TA100, TA1537 3.15~3000 µg/plate  
陰性 純度記載なし(HBCD 異性体混合物) 溶媒記載なし  
-/+S9mix TA98, TA100, TA1535, TA1537 ~1000 µg/plate  
-/+S9mix TA98, TA100, TA1535 10~10000 µg/plate  
-/+S9mix TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 10~5000 µg/plate  
-/+S9mix TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 10~10000 µg/plate  
-/+S9mix TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 0.5~50 µg/plate  
-/+S9mix TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 2.5~260 µg/plate  
-/+S9mix *S. cerevisiae* 0.5~50 µg/plate

染色体異常試験

陰性 純度記載なし(HBCD 異性体混合物) 溶媒記載なし  
ヒトリンパ球  
-/+S9mix 10~600 µg/mL

発生毒性試験

Wistar ラット((0.01, 0.1, 1%(混餌投与))) 妊娠 0~20日  
純度記載なし(HBCD 異性体混合物)  
1%で母体への影響あり (肝重量増加、摂餌量減少)  
妊娠維持への影響なし、胎児への影響なし

[Abstracts BFR 2001 Part 1 Overview Presentations, Risk Assessment and Risk management p.14 EU Risk Assessment of HBCDD より引用]

急性毒性

経口 LD<sub>50</sub> ラット > 20 g/kg

感作性

皮膚感作性あり

反復投与試験

標的臓器は肝臓であり、LOAEL は 80 mg/kg/day

生殖発生毒性

発生毒性は認められていない。

遺伝毒性試験

*In vitro* 試験結果から遺伝毒性なし

[デンマーク Environmental Project No. 568 (2000) より引用]

急性毒性

経口 LD<sub>50</sub> ラット > 10 000 mg/kg

経皮 LD<sub>50</sub> ウサギ > 20000 mg/kg

吸入 LC<sub>50</sub> ラット > 202 mg/L/4hr

刺激性

眼 刺激性なし (他の試験も同様の結果)

皮膚 30~60 分後に紅斑 24、48、72 時間後は症状なし (他の試験も同様の結果)

皮膚感作性

モルモット 誘導濃度 0.5%以上、惹起濃度 0.05%以上で陽性反応

誘導濃度 250000 ppm、惹起濃度 50000 ppm で陽性反応

反復投与試験

SD ラット (1, 2.5, 5%(混餌投与)) 28 日間 純度記載なし

(約 0、833、2083、4167 mg/kg/day 相当)

NOAEL 算出不可

体重↓ (2083 以上)

摂餌量↓ (2083 以上)

絶対重量 (肝↑ : 830 以上)

相対重量 (肝↑ : 830 以上)

病理組織学的所見 (肝—異常所見なし、

胸腺—小濾胞過形成・腺腫性過形成・上皮活性過多 : 用量依存性、

卵巣—卵形成↓ : 4167)

系統未記載ラット (0.16, 0.32, 0.64, 1.28 % (混餌投与)) 13 週間 純度記載なし

(約 133~1067 mg/kg/day 相当)

NOAEL 算出不可

体重↓ (1067♂)

摂餌量↓ (1067♂)

絶対重量 (肝↑ : 0.32 %以上)

病理組織学的所見 (肝—脂肪沈着 : 用量依存性、

肝以外—異常所見なし)

で肝臓の相対重量の増加、脂肪沈着 ( )

回復期間 (42 日間) 後でも、肝臓の絶対重量の増加と脂肪沈着は完全には回復せず)

発がん性試験

B6C3F<sub>1</sub> マウス (100, 1000, 10000ppm(混餌投与)) 18 ヶ月 純度記載なし

(13, 130, 1300 mg/kg/day 相当)

この試験からがん原性を判断することは不可と判断された。

遺伝毒性試験

Ames 試験

大部分が陰性だが、1 報のみ TA100 及び TA1535 でフレームシフト変異が起こるとあり

In vivo UDS 試験 : 陽性

In vitro Iatrogenic Recombination 試験 : 陽性 (2 報)

発生毒性試験

Wistar ラット (0.01, 0.1, 1% (混餌投与)) 妊娠 0~20 日

(6.7, 69, 658mg/kg/day 相当) 純度記載なし

母体毒性の NOAEL = 69 mg/kg/day

発生毒性の NOAEL = 658 mg/kg/day

摂餌量↓ (658 母獣)

臓器重量 (肝↑ : 658 母獣)

生体内運命

<sup>14</sup>C-HBCD 72 時間後に糞便中に 70%、尿中に 16%排泄

脂肪組織からの半減期はもっと長いと考えられる。



[Abstracts BFR 2001 Part 1 Overview Presentations, Risk Assessment and Risk management p.14 EU Risk Assessment of HBCDD より引用]

急性毒性

経口 LD<sub>50</sub> ラット > 20 g/kg

感作性

皮膚感作性あり

反復投与試験

標的臓器は肝臓であり、LOAEL は 80 mg/kg/day

発生毒性

発生毒性は認められていない。

遺伝毒性試験

*In vitro* 試験結果から遺伝毒性なし

[National Industrial Chemical Notification Assessment Scheme: Priority Existing Chemical Report No. 20 (2001) より引用]

刺激性

ヒトでは刺激性なし

皮膚感作性

モルモットでは感作性は相反する結果が得られている

反復投与試験

28 日間ラット混餌投与試験及び 90 日間ラット混餌投与試験では、肝臓での臓器重量の増加等及び甲状腺の肥大がみとめられ、LOAEL はそれぞれ 900 mg/kg/day 及び 925 mg/kg/day (NOAEL は 450mg/kg/day) 相当とされた。90 日間 ラット経口投与試験では、LOAEL = 80 mg/kg/day とされた。最近の 28 日間 ラット経口投与試験では、肝臓での臓器重量の可逆的増加がみとめられ、NOAEL = 1000 mg/kg/day とされた。

変異原性試験

*In vitro* 試験: 陰性

Recombination 試験: 陽性

発がん性試験

18 ヶ月間のマウス混餌投与試験においてがん原性なし

生殖発生毒性試験

生殖毒性の NOAEL = 50 mg/kg/day であるが、この試験は評価には不十分

生体内運命

HBCD は消化管から吸収されやすく、代謝及び排泄をうけ大部分は 72 時間以内に糞便中に排泄される。HBCD は主に脂肪組織に分布する

<p>他の毒性情報【今回新たに収集された情報】</p>	<p>[Eriksson P, Fischer C, Wallin M, Jakobsson E, Fredriksson A, "Impaired behavior, learning and memory, in adult mice neonatally exposed to hexabromocyclododecane (HBCDD)", Environmental Toxicology and Pharmacology 21, 317-322 (2006)]</p> <p>神経発生毒性試験 (♂3ヶ月齢)  生後10日に雌雄の児に単回強制経口投与、溶媒：20%脂肪乳化剤(卵レシチンとラッカセイ油の混合物(1:10)と水)、NMRIマウス  3-4腹から選抜した3カ月齢のオス児の自発運動量測定(10匹/群)、Morris水迷路試験(12-17匹/群)を実施。  純度：98%以上  用量：0.9, 13.5 mg/kg  死亡：なし  NOEL：&lt; 0.9 mg/kg  推定根拠：自発運動試験(運動↓：0.9・13.5[試験開始0-20分]、立ち上がり↓：0.9・13.5[試験開始0-20分])  他の毒性：自発運動(運動↑：13.5[試験開始40-60分]、立ち上がり↑：13.5[試験開始40-60分])、総運動量↓：13.5[試験開始0-20分]、総運動量↑13.5[試験開始40-60分])、Morris水迷路試験(潜伏時間↑：13.5[習得期間第4日]、到達所要時間↑[試行期間第1日])</p> <p>OECDにおいては、「本試験は、ガイドライン及びGLPに沿って行われていないため、他の試験機関で確認試験を行うことが有益である」と評価している。  【SIAP (CAS No.25637-99-4, 3194-55-6)(SIAM24)より引用】  European Commission, Scientific Committee on Health and Environmental Risk (2008)でも同様の評価を行っている。</p> <hr/> <p>[van der Ven LT, Verhoef A, van de Kuil T, Slob W, Leonards PE, Visser TJ, Hamers T, Herlin M, Hakansson H, Olausson H, Piersma AH, Vos JG, "A 28-Day Oral Dose Toxicity Study Enhanced to Detect Endocrine Effects of Hexabromocyclododecane in Wistar Rats", Toxicological Sciences 94, 281-292 (2006)]</p> <p>28日間反復投与試験  投与方法：28-33日間強制経口投与 溶媒：コーン油 Wistarラット (RIVM Cpb:WU)  純度：記載無し [α:β:γ比は 10.28%:8.72%:81.01%] (微量のテトラプロモシクロドデカンおよびペンタプロモシクロドデカンを含む technical mixture)  用量：7投与量 (0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 200 mg/kg/day)  死亡：0.3♀：1/5、3♂：2/5【投与過誤】  【数値はBMDL(ベンチマークドーズの95%信頼下限値)、ただし病理組織学的検査の結果のみCED(重要影響サイズ=ベンチマークドーズ)】  overall BMDL：1.6 mg/kg/day  血液生化学的検査 (TT4↓：55.5♀、Cho↓：65.9♂、ALP↓：18.9♀、Glu↓：57.0♂・70.8♀、TP↑：200以上♂・142.7♀、Alb↑：200以上♂・197.5♀)  絶対重量(下垂体↑：29.9♀、胸腺↓：104.2♂、甲状腺↑：1.6♀、肝臓↑：22.9♀)  病理組織学的検査(甲状腺-濾胞細胞の高さ↑：47♀、核サイズ↑：39♂・25♀、空胞化↑：90♂・177♀、濾胞サイズ↓：199♂)  下垂体の免疫組織学的検査[最高投与群のみ検討](TSH産生細胞染色強度の比(高/低)↑：200♀)  肝-T4-UGT活性↑：4.1♀  骨分析(骨梁骨の鈣質密度：69.9♀、脛骨の骨端線部位-骨梁骨の鈣質密度：49.3♀)  免疫学的検査[雄のみ実施](脾臓-総細胞数↓：1.7♂、ヘルパーT細胞数↓：0.3♂、NK細胞数↓：6.3♂)  回復性：実施せず</p> <p>※SIAP (SIAM24) では、22.9mg/kg/dayの雌の肝の絶対重量増加をoverall BMDLとして評価している。</p>
-----------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

[WIL Research Laboratories, Inc., WIL-186004, "A 28-day repeated dose oral toxicity study of HBCD in rats", sponsored by Chemical Manufacturers Association, Brominated Flame Retardant Industry Panel (1997), WIL Research Laboratories, Inc., WIL-186004, "Addendum to the final report of a 28-day repeated dose oral toxicity study of HBCD in rats", sponsored by Chemical Manufacturers Association, Brominated Flame Retardant Industry Panel (1998)]

反復投与試験

28日間 強制経口投与 溶媒：コーン油 SD Crl:CD BR ラット

純度：記載無し（市販 HBCD の混合物：3ロット使用）

用量：125, 350, 1000 mg/kg/day

死亡：なし

NOEL：< 125 mg/kg/day [報告書では NOAEL：1000 mg/kg/day]

推定根拠：相対重量（肝↑：125 以上♀ 350 以上♂）

他の毒性：血液学的検査（APTT↑：1000♂）

血液生化学的検査（TP↑：350 以上♂・1000♀、Glb↑：1000♀、  
Glu↑：1000♀、Cho↑：350 以上♀、Ca↑：1000♀）

絶対重量（肝↑：1000♂・350 以上♀）

病理組織学的検査（甲状腺-コロイド消失の重篤化：1000♂）

回復性：相対・絶対重量（肝↑：1000♀）

[BASF Institute for Industrial Hygiene and Pharmacology, "Hexabromocyclododecane: 28-day feeding trials with rats" (1969)]

反復投与試験

28日間 混餌投与 SD 系自家繁殖ラット

純度：記載無し（Hexabromide S）

用量：1.0, 2.5, 5.0 %

死亡：なし

NOEL：< 1.0%

推定根拠：絶対重量（肝↑：1.0 以上♂♀）[肝・腎・心のみ測定]

相対重量（肝↑：1.0 以上♂♀）

組織学的所見（甲状腺-上皮の活性化：1.0 以上♂♀、小濾胞性過形成（microfollicular hyperplasia）：1.0 以上♂♀）

他の毒性：一般状態（状態不良（poor condition）・脱毛・歩行踉蹌：2.5 以上♂♀）

体重↓（2.5 以上♀ 5.0♂）

摂餌量↓（2.5 以上♀ 5.0♂）

組織学的所見（甲状腺-腺腫様増殖を伴う組織過形成：5.0♂♀、

卵巣-卵胞および成熟卵胞減少：5.0♀）

回復性：実施せず

[BASF Corporation, "Hexabromocyclododecane: 90-day feeding trials with rats" (1970)]

反復投与試験

90日間 混餌投与 SD 系自家繁殖ラット

純度：記載無し（Hexabromid S）

用量：0.16, 0.32, 0.64, 1.28 %

死亡：1.28（♂1/30）

NOEL：< 0.16%

推定根拠：絶対重量（肝↑：0.16 以上♂♀）[肝・腎・心のみ測定]

相対重量（肝↑：0.16 以上♂♀、心↓：1.28♂・0.16 以上♀）[肝・腎・心のみ測定]

他の毒性：体重↓（1.28♂）

組織学的所見（肝臓-脂肪顆出↑：0.16 以上♂・0.64 以上♀）

回復性：[1.28%のみ投与終了後 42日間]

絶対重量（肝↑：1.28♂♀）[肝・腎・心のみ測定]

相対重量（肝↑：1.28♂♀、心↑：1.28♂）

[黒川雄二、井上達、川島邦夫、内田雄幸、門馬純子、“防炎加工剤 Hexabromocyclododecane のマウスにおける癌原性試験”、国立衛生試験所、安全性生物試験センター、毒性部 (1996)]  
発がん性試験

18ヶ月間混餌投与 SLc;B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub> マウス

純度：記載なし

用量：100, 1000, 10000 ppm

がん原性：なし

肝細胞癌、胆癌、肺腺腫、白血病などの腫瘍性変化が認められたが、用量相関性が認められなかった。

他の毒性：肝臓において、細胞の過形成、増殖巣の出現、肝細胞の膨化を伴う変性、壊死、空胞化および脂肪化の混合した所見が HBCD 投与群で多く認められたが用量相関性は認められなかった。

[WIL Research Laboratories, Inc., WIL-186009, “A prenatal developmental toxicity study of hexabromocyclododecane (HBCD) in rats”, sponsored by Chemical Manufacturers Association, Brominated Flame Retardant Industry Panel (1999) ]

発生毒性試験

妊娠 6~19 日、強制経口投与 溶媒：コーン油 CrI:CD(SD)IGS BR ラット

純度：90.0% (市販 HBCD の混合物：3 ロット使用)

用量：250, 500, 1000 mg/kg/day

NOAEL：1000 mg/kg/day

推定根拠：母体毒性および発生毒性なし

[Industrial Bio-Test Laboratories, Inc., P.O. No. 01515, “Mutagenicity of two lots of FM-100, lot 53 and residue of lot 3322 in the absence and presence of metabolic activation”, report to Velsicol Chemical Corporation (1977)]

復帰突然変異試験：陰性

試験系：-S9mix 群: Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537

+S9mix 群: Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538

純度：記載なし (FM-100, Lot No.53)

溶媒：DMSO

濃度：-/+ S9mix 群: 25, 50, 100, 250 µg/10 µL

陽性対照：- S9mix 群: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトログアニジン

+S9mix 群: 2-アミノフルオレン

[Pharmakologisches Inst., “Ames test for Hexabromid S” (1978)]

復帰突然変異試験：陰性

試験系：Salmonella typhimurium TA100, TA1537, TA98

純度：1,2,5,6,9,10-ヘキサブプロモシクロドデカン：~95% (Hexabromid S)

溶媒：DMSO

濃度：-/+ S9mix 群: 31.5, 100, 315, 1000, 3000 µg/plate

陽性対照：- S9mix 群: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトログアニジン、

ベンゾ(a)ピレン 4,5-オキシド

+S9mix 群: 3-メチルコラントレン、ベンゾ(a)ピレン、2-アミノアントラセン

[Life Science Research Israel Ltd., LSRI Project No. DSB/109/HBCD, "HBCD Blend; Assessment of mutagenic potential in histidine auxotrophs of Salmonella Typhimurium (the Ames test)" (1989)]

復帰突然変異試験: 陰性

試験系: Salmonella typhimurium TA1535, TA100, TA1538, TA98, TA1537

純度: 記載なし (HBCD Blend)

溶媒: DMSO

濃度: -/+ S9mix 群: 260, 130, 65, 6.5, 2.5 µg/plate

陽性対照: - S9mix 群: アジ化ナトリウム (TA1535, TA100)、2-アミノアントラセン (TA1535, TA100, TA1538, TA98, TA1537)、NPD (TA1538, TA98)、ICR191 (TA1537)

+S9mix 群: 2-アミノアントラセン (TA1535, TA100, TA1538, TA98, TA1537)

[Litton Bionetics, Inc., LBI Project No. 2547, "Mutagenicity Evaluation of 421-32B", submitted to Ciba-Geigy Corporation (1976)]

復帰突然変異試験: 陰性

試験系: Salmonella typhimurium TA1535, TA100, TA1538, TA98, TA1537

Saccharomyces cerevisiae D4

純度: 記載なし (421-32B = Hexabromocyclododecane Dispersion)

溶媒: 記載なし

濃度: -/+ S9mix 群: 0.5, 2.5, 5, 50 µg/plate

陽性対照: - S9mix 群: メチルニトロソグアニジン (TA1535, TA100, D4)、2-ニトロフルオレン (TA1538, TA98)、キナクリンマスタード (TA1537)

+S9mix 群: 2-アントラセン (TA1535, TA100)、2-アセチルアミノフルオレン (TA1538, TA98)、8-アミノキノリン (TA1537)、ジメチルニトロソアミン (D4)

[Gulf South Research Institute, "Mutagenicity test of GLS-S6-41A" (1978)]

復帰突然変異試験: 陰性

試験系: Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537

純度: 記載なし (GLS-S6-41A)

溶媒: DMSO

濃度: -/+ S9mix 群: 2, 40, 200, 1000 µg/plate

陽性対照: - S9mix 群: N-メチル-N-ニトロソ-N-ニトログアニジン (TA1535)

+S9mix 群: ベンゾ(a)ピレン (TA98, TA100)、9-アミノアクリジン (TA1537)

(TA98 の+S9mix 群において 40 µg/plate 以上で復帰変異株が増加したが、わずかな変化で、用量依存性は認められなかった)

[SRI Research Institute, SRI Project LSC-5702, "In vitro microbiological mutagenicity studies of four Ciba-Geigy Corporation compounds", prepared for Ciba-Geigy Corporation (1976)]

復帰突然変異試験: 陰性

試験系: Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538

純度: 記載なし (421-32-B = Hexabromocyclododecane Dispersion)

溶媒: DMSO

濃度: -/+ S9mix 群: 1, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 µg/plate

陽性対照: - S9mix 群: β-プロピオラクトン (TA100, TA1535)、2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド (AF-2) (TA100)、9-アミノアクリジン (TA1537)、2-アントラミン (TA1538, TA98)

+S9mix 群: 2-アントラミン (TA1538, TA98)

[Huntingdon Research Centre, "Ames metabolic activation test to assess the potential mutagenic effect of compound No.49" (1978)]

復帰突然変異試験: 陰性

試験系: Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538

純度: 記載なし (Organic bromide, Code number 49)

溶媒: DMSO

濃度: -/+ S9mix 群: 10, 100, 1000, 10000 µg/plate

陽性対照: +S9mix 群: 2-アミノアントラゼン (TA98, TA100)、β-ナフチルアミン (TA1535)、ニュートラルレッド (TA1537)、2-アセチルアミノフルオレン (TA1538)

[Microbiological Associates, Inc., G96AO61.342, "Chromosome Aberrations in Human Peripheral Blood Lymphocytes (hexabromocyclododecane)", sponsored by Chemical Manufactures Association (1996)]

染色体異常試験: 陰性

試験系: ヒト末梢血リンパ球

純度: 記載無し

溶媒: DMSO

濃度: Initial assay

-/+ S9mix 群: 0.25, 0.75, 2.5, 7.5, 25, 75, 250, 750, 2500 µg/mL

(20 hour harvest)

Independent assay

- S9mix 群: 10, 19, 38, 75, 150, 300, 600 µg/mL (20 hour harvest)

10, 19, 38, 75, 150, 300, 600 µg/mL (44 hour harvest)

+S9mix 群: 10, 19, 38, 75, 150, 300, 600 µg/mL (20 hour harvest)

10, 75, 150, 300, 600 µg/mL (44 hour harvest)

陽性対照: -S9mix 群: マイトマイシン C

+S9mix 群: シクロフォスファミド

[Helleday T, Tuominen KL, Bergman A, Jenssen D, "Brominated flame retardants induce intragenic recombination in mammalian cells", Mutation Research 439, 137-147 (1999)]

組換え試験

試験系: Sp5 および SPD8 細胞株

純度: 記載なし (1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane)

溶媒: DMSO

濃度: Sp5: 2, 5, 10, 15, 20 µg/mL

SPD8: 3, 6, 10, 15, 20 µg/mL

陽性対照: カンプトテシン

結果: Sp5: 2.2 fold increase in reversion frequency with 43% growth inhibition at 20 µg/mL

SPD8: 1.9 fold increase in reversion frequency with 81% growth inhibition at 20 µg/mL

[BASF Aktiengesellschaft, Laboratory project No.: 26M0100/004018, "Cytogenetic study in vivo with hexabromocyclododecane in the mouse micronucleus test after two intraperitoneal administrations" (2000)]

小核試験: 陰性

試験系: NMRI マウス(♂) (観察細胞: 骨髓赤血球)

投与方法: 腹腔内投与 (24 時間間隔で 2 回)

純度: ヘキサブロモシクロドデカン: 90.0 %

溶媒: DMSO

用量: 3 用量 (500, 1000, 2000 mg/kg):

毒性影響: 立毛: 500 以上、しゃがみこみ姿勢 (Squatting posture): 500 以上、一般状態の不良 (Poor general state): 1000 以上

赤血球生成阻害: 2000

環境調査 ※1	媒体	実施年度	検体	検出範囲	検出下限値
	水質	H15	0/60	—	0.087( $\mu$ g/L)
	底質	H15	3/45	0.085~0.14	0.023( $\mu$ g/g-dry)
	魚類	H16	3/18	0.043~0.077	0.0071 ( $\mu$ g/g-wet)
備考	※1 H16、H17 版「化学物質と環境」(環境省環境保健部環境安全課)				