

部分翻訳

**European Union**  
**Risk Assessment Report**  
**bis(pentabromophenyl) ether**  
**CAS No: 1163-19-5**  
1st Priority List, Volume 17, 2002

欧州連合

リスク評価書 (Volume 17, 2002)

ビス (ペンタブロモフェニル) エーテル

European Chemicals Bureau  
Institute for Health and Consumer Protection  
European Chemicals Bureau  
Existing Substances  
CAS: 1163-19-5  
EINECS: 214-604-9  
PL-1  
17  
1st Priority List  
Volume: 17

European Union  
Risk Assessment Report  
CAS No: 1163-19-5  
EINECS No: 214-604-9  
bis(pentabromophenyl) ether

Oc1c(Br)c(Br)c(Br)c1BrOc2c(Br)c(Br)c(Br)c2Br

EUROPEAN COMMISSION  
JOINT RESEARCH CENTRE  
EUR 20402 EN

国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部

2018年8月

本部分翻訳文書は、bis(pentabromophenyl) ether (CAS No: 1163-19-5)に関するEU Risk Assessment Report, (Vol. 17, 2002)の第4章「ヒト健康」のうち、第4.1.2項「影響評価：有害性の特定および用量反応関係」を翻訳したものである。原文（評価書全文）は、

<https://echa.europa.eu/documents/10162/da9bc4c4-8e5b-4562-964c-5b4cf59d2432>を参照のこと。

#### 4.1.2 影響評価：有害性の特定および用量（濃度）－反応（影響）評価

分かる場合には、毒性学的研究で用いられた物質の組成を示した。

##### 4.1.2.1 トキシコキネティクス、代謝および分布

###### 4.1.2.1.1 動物試験

###### 経口での吸収、分布、代謝、排泄

NTP (1986) および El Dareer et al. (1987) の試験では、雄の F344/N ラットでの<sup>14</sup>C] DBDPO (Decabromodiphenyl ether, デカブロモジフェニルエーテル) (純度 97.9~99.2%) の体内動態が混餌投与 (238 ppm~51,100 ppm) により検討された。1986 年の NTP による試験における<sup>14</sup>C] DBDPO の放射化学的純度は、97.9~99.2%であった。ラットに対し、1~7 日目および 9~11 日目に非標識 DBDPO を、8 日目に<sup>14</sup>C] DBDPO を混餌投与した。50,000 ppm に相当する DBDPO の平均 1 日摂取量は、雄で 3,718 mg/kg/day、雌で 3,826 mg/kg/day と推定された。

本試験の結果、全ての用量において、曝露後 72 時間のあいだに回収された放射能の 91.3% ± 4% ~ 101% ± 4% が糞中に存在していた。回収率と DBDPO の投与量には関連がなかった。肝臓および脂肪の放射エネルギーは低かったが、比較的少量の非標識 DBDPO を混餌投与されたラットではこれらの組織での放射エネルギーが高くなる傾向が認められた。肝臓では投与量の 0.064% (VI 群：238 ppm 投与) ~ 0.008% (I 群：51,100 ppm 投与)、脂肪では投与量の 0.157% (VI 群) ~ 0.09% (I 群) の放射エネルギーであった。DBDPO への曝露結果で注目すべきなのは、投与量に関連した肝重量の増加 (I 群では約 14 g に対し、VI 群では約 10 g) であった。

El Dareer et al. (1987) と NTP (1986) の第 2 の混餌投与試験では、48,000 ppm (約 4.5 g/kg bw ~ 5 g/kg bw に相当)、277 ppm (約 22 mg/kg bw ~ 25 mg/kg bw に相当) の標識または非標識 DBDPO をラットに混餌投与した。1~7 日目および投与群によって 9 日目、9~10 日目または 9~11 日目に非標識 DBDPO を与え、8 日目には<sup>14</sup>C] DBDPO を与えた。10 日目、11 日目、12 日目にラットを屠殺した。

糞中の放射能回収率は 82.5% ± 4.7% ~ 86.4% ± 8.5% で、投与量や<sup>14</sup>C] DBDPO 摂取後の屠殺時間 (24、48、72 時間) とは関連がなかった。本試験の総放射能回収率は 83.2~89.3% であった。低用量の DBDPO を投与されたラットでは、肝臓の放射活性と屠殺時間とに相関を認め、混餌投与後 24 時間で 0.449% ± 0.01%、48 時間で 0.213% ± 0.016%、72 時間で 0.109% ± 0.029% であった。10 日目の肝抽出物中には、DBDPO のみが認められた (保持時間 23 分)。先の試験と一貫して、肝重量は用量依存的に増加した。尿中排泄は投与量の約 0.01% 以下であった。経口投与後に行った全ての主要な器官および組織の分析の結果、大部分の組織で微量の放射活性が認められた。胃腸組織に次いで濃度が最も高かったのは、肝臓、腎臓、肺、皮膚および脂肪組織であった。これらの組織での最高値は、低用量を投与したラットで認められた。糞抽出物中には、DBDPO および 3 種類の主要代謝物 (保持時間：3~6 分、6~12 分、12~17 分) が検出された。食餌中の DBDPO の濃度上昇に伴って代謝物の割合も増加する傾向にあったが (総回収率に対して、250 ppm で 1.5%、25,000 ppm で 27.9%)、排泄される化合物の大部分はやはり DBDPO であった。

静脈内投与試験 (NTP, 1986 および El Dareer et al., 1987) において、雄の F344/N ラットに 1.07 mg/kg の<sup>14</sup>C] DBDPO を投与し、投与 72 時間後に屠殺した。<sup>14</sup>C] DBDPO の静脈内投与 72 時間

後には投与量の 74%が糞中および消化管内容物に存在し、有意な胆汁排泄が示唆された。残りは様々な組織に分布し、最も多く存在したのは筋肉、皮膚、肝臓および脂肪であった。尿、脾臓および脳にはごく微量の放射活性しか認めなかった。糞抽出物より、排泄物は主に未変化体の DBDPO（回収期間 0～48 時間で全体の 36.5%、48～72 時間で全体の 40%）および 3 種類の代謝物（回収期間 0～48 時間で全体の 31.4%、48～72 時間で全体の 49.8%）であることが明らかとなり、代謝物の保持時間は 3～6 分、6～12 分、12～17 分であった。

最後の試験では、Fischer 344/N ラットに対する [<sup>14</sup>C] DBDPO 0.9 mg/kg 静脈内投与後の胆汁排泄について検討された（NTP, 1986 および El Dareer et al., 1987）。胆汁の回収は 4 時間にわたって行われ、4 時間で投与量の 7.17%が胆汁中にあらわれた。1.5～4 時間の排泄速度は、1 時間あたり投与量の 2.2%であった。NTP（1986）の試験では代謝物の特定は行われなかったようだが、El Dareer et al.（1987）の試験では単一の代謝物（保持時間 4 分）が検出され、静脈内投与後の糞中に存在した主要代謝物と同じものである可能性があることが明記されていた。

NTP の試験で検出された代謝物が特定されていないため、入手可能なデータから、DBDPO が PeBDPO に代謝される可能性の有無を提言することはできない。これらの代謝物について得られている情報は保持時間のみであり、代謝物の特定を可能にするための内標準物質は使用されなかった。

以上の所見は下記と一致する：

- Norris et al.（1973～1975）は、市販の DBDPO 1 mg/kg をラットに経口投与した後最初の 24 時間以内に、投与した [<sup>14</sup>C]放射活性の 90.6%が糞中に認められることを明らかにした。16 日目に様々な組織で放射活性の分布を測定したところ、副腎および脾臓の組織（検出限界内の値）以外では [<sup>14</sup>C]放射活性は認められなかった。
- DBDPO を投与したラットの体内からの [<sup>14</sup>C]放射活性の消失半減期は 24 時間未満であった（Norris et al., 1975）。

消化管からの DBDPO 吸収率の推定値は、経口曝露後と静脈内投与後の同時点の組織内濃度を比較することにより算出できる。

$$\text{吸収率} = \frac{\text{経口投与サンプル}}{\text{静脈内投与サンプル}}$$

NTP の報告（1986）では経口吸収率は 0.33% ± 0.19%と推定されており、最高用量（50,000 ppm）を静脈内投与、経口投与した後の肝臓組織内濃度の比較に基づくものと考えられた。一方、尿中放射能濃度に基づき計算すると得られる数値は 277 ppm で約 9.3%、48,000 ppm で 6.2%と高くなり、血液や血漿の場合には 277 ppm で 3.5%となる。また、静脈内投与後と経口投与後の肝臓組織内濃度を比較した吸収率も、最低経口用量（277 ppm）であれば最高用量で得られる値よりも高くなる（約 2.5%）ことにも留意されたい。よって、NTP の評価より保守的な 6%または 9%といった値が保持される可能性がある。肝臓で測定された DBDPO 未変化体のみを参照している NTP による値とは異なり、上記値には DBDPO 未変化体とともに初回通過代謝後の消化管や吸収時の肝臓で生成される DBDPO 代謝物も考慮されている可能性がある。このため、これらの値は実際よりも高く見積もられているかもしれない。しかし、生成される DBDPO 代謝物の毒性学的特性は不明でその無害性も分からないため、ある程度保守的な値として 6%を保持する。

以上の試験結果より、混餌投与後、いずれの用量でも回収された放射能の 99%以上が 72 時間以内に糞中に検出されることが示されている。尿中排泄が占める割合は投与量の 0.01%以下であった。静脈内投与後は、回収された放射能の 61%が 72 時間以内に糞中に排泄され有意な胆汁排泄が示唆された一方、尿中に排泄されたのは約 0.1%であった。静脈内投与後 1.5～4 時間の胆汁排泄速度は、1 時間あたり投与量の 2.2%であった。経口投与後に行った全ての主要な器官および組織の分析の結果、大部分の組織で微量の放射活性が認められた。最高濃度は、胃腸組織、肝臓、腎臓、肺、皮膚および脂肪組織で認められた。経口曝露後と静脈内投与後の組織内濃度の比較に

より、消化管からの DBDPO 吸収率は約 6%と推定された。混餌投与後の肝抽出物中には、DBDPO が一部未変化体のまま腸管から吸収されたことを示す DBDPO の存在が認められた。DBDPO 摂取量増加に伴う肝臓の増大により、経口経路での DBDPO の吸収が確認される。混餌投与または静脈内投与後の糞抽出物中には、DBDPO、および投与経路を問わず同じ保持時間の DBDPO 主要代謝物 3 種が検出された。これらの結果は、DBDPO が未変化体のまま排泄される可能性、および投与経路にかかわらず同様の代謝物が生成されることを示すものである。さらに、胆汁中で確認された主要代謝物が静脈内投与後の糞中の主要代謝物と同じ保持時間を示したことから、DBDPO が肝代謝を受けることが示唆される。しかし、胆汁排泄試験は広範には検討されなかったため、代謝部位に関する決定的な結論を引き出すことはできない。それでも El Dareer et al. (1987) は、経口吸収率が低いことから、 $[^{14}\text{C}]$  DBDPO の代謝の大部分は消化管内で起こるであろうと仮定した。

Klasson Wehler et al. (2001) および Mörck and Klasson Wehler (2001) は、通常のラットと胆管カニューレを挿入したラットを用いて、 $^{14}\text{C}$  標識デカブロモジフェニルエーテル（純度不明）の代謝について研究した。本研究は要約しか得られていない。Sprague-Dawley ラットに溶媒（Lutrol F127、大豆リン脂質、水）中に懸濁した被験物質 3  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ （ $\sim 2.9 \text{ mg}/\text{kg}$ ）を単回経口投与した。投与後 72 時間にわたって排泄物が回収され、 $^{14}\text{C}$  の含有量とフェノール性代謝物の分析が行われた。試験の結果、主な排泄経路は糞中排泄であり（3 日間で投与量の $\sim 90\%$ ）、尿中排泄はごく少量（投与量の 0.05%未満）であることが明らかとなった。胆汁排泄は 3 日間で投与量の $\sim 9.5\%$ であった。投与 3 日後に全投与放射能の約 3%が組織中に存在し、主に肝臓（ $\sim 0.9\%$ ）、筋肉（ $\sim 0.7\%$ ）、皮膚（ $\sim 0.4\%$ ）、脂肪組織（ $\sim 0.3\%$ ）、結腸壁（ $\sim 0.25\%$ ）、空腸壁（ $\sim 0.05\%$ ）、空腸内容物（ $\sim 0.05\%$ ）、さらに少量（0.05%未満）が血漿中、腎臓、心臓、肺、副腎、精巣、赤血球、胸腺および脾臓に分布していた。糞をより詳細に分析した結果、1 日目、2 日目、3 日目に認められた放射能のそれぞれ 22%、42%、45%は 8 種類のフェノール性代謝物として存在していた。脱臭素化ジヒドロキシジフェニルオキサイドの存在および脱ヒドロキシル化が常に同一のフェニル環において起こっていたことから、DBDPO は酸化的脱臭素化反応により代謝されると推定される。生成される代謝物は、エポキシド、さらにはジオールへの酸化により説明し得る。3 種類の nonaBDO が微量に検出されたのを除いて、脱臭素化ジフェニルオキサイドは認められなかった。糞中に存在した残りの放射活性は、未変化のデカブロモジフェニルエーテルと確認された。

Viberg et al. (2001) は近年、新生仔マウスの脳におけるデカブロモジフェニルオキサイドの取り込みおよび保持を検討した試験の結果を報告した。新生仔期 NMRI マウスを用いて、出生後 3、10、19 日目に  $^{14}\text{C}$  標識デカブロモジフェニルオキサイド（純度 98%超）を単回経口投与した。年齢区分あたり 2 腹の新生仔に 1.5 MBq/kg の  $[^{14}\text{C}]$  PBDO を与えた。3 つの年齢区分の 2 腹の新生仔それぞれで、投与 24 時間後または 7 日後に脳内の放射能を測定した。試験の結果、 $^{14}\text{C}$  の脳内への取り込みが明らかとなったが、認められる放射能量はマウスの年齢区分によって異なっていた。出生後 3 日目または 10 日目に曝露されたマウスでは、投与 24 時間後に  $^{14}\text{C}$  総投与量の約 4%が脳内に存在したが、出生後 19 日後に投与されたマウスの脳内で 24 時間後に認められたのは総投与量のわずか 0.6%であった。出生後 3 日目または 10 日目に曝露されたマウスでは、投与 7 日後に脳内の放射能量が約 2 倍に増加したが、出生後 19 日目に投与されたマウスでは脳内の放射能量に顕著な変化は起こらなかった。著者らによると、本研究は DBDPO が新生仔マウスに取り込まれることを示すもので、さらに放射能が脳内で確認され投与後 1 週間で増加することから、取り込みは若齢動物でより効率的に起こることが分かる。しかし、これらの結果は要約でしか報告されておらず生データが得られていないこと、実施されたのは単回投与のみで時間および器官に関する測定値変動の統計的評価が行われていないことには留意が必要である。よって、これらの知見の毒性学的意義は依然として不明である。

#### 異物代謝

DBDPO による異物代謝の変化は認められなかった。主に肝酵素誘導を検討するために設計された Carlson (1980) の試験において、4 匹のラットからなる群に DBDPO（高純度だが化学組成は

不明) 0.1 mmol/kg/day (95.9 mg/kg/day に相当) が 14 日間 (7 回) 投与された。対照群には溶媒のみが投与された。本実験には陽性対照は含まれず、検体の試験が無作為に行われたのか否かについても明記はなかった。投与後には肝腫大 (肝臓の相対重量: 対照群で 3.80 に対して 4.75) を認めたが、異物代謝に関与する 4 つの機構 (O-エチル-O-p-ニトロフェニルフェニルホスホノチオエートの解毒、p-ニトロアニソールの脱メチル化、UDP グルクロン酸転移酵素、ベンゾ[a]ピレン水酸化酵素) や NADPH チトクローム c 還元酵素およびチトクローム P450 の同時誘導は認められなかった。一方、同じ試験において OBDPO と PeBDPO (商業用混合物) を用いた場合には、肝臓の相対重量は同様に増加したが (対照群で 3.80 に対してそれぞれ 5.54、6.25)、潜在的な誘導作用が認められた。著者は、商業用臭化ジフェニルエーテルはかなり強力な異物代謝誘導物質であると結論づけた。さらに、多くの場合 OBDPO よりも PeBDPO の方が誘導作用が強く、一方で DBDPO は肝腫大を除いて作用を有しないことから、臭素化の程度が重要であると考えられた。従って著者は、かなり高度に臭素化された化合物は有効な誘導物質ではない可能性を示唆した。本考察は、完全に臭素化されたベンゼンの誘導能が低いこと (Carlson, 1977) と一致するものであろう。この後者の試験では実際に、完全に臭素化されたベンゼンであるヘキサブロモベンゼンの誘導作用は、ジブロモベンゼンやトリブロモベンゼンなどの有効な誘導物質と比較して弱かった。ヘキサブロモベンゼンは、200~800 mg/kg/day の高用量で試験した場合のみ作用を示し、用量依存性は認められなかった。よって、DBDPO について、誘導作用がないことが比較的 low 濃度 (ラットを用いた亜慢性試験で確立された NOAEL 3,350 mg/kg/day に対して約 96 mg/kg/day) で観察されたからといって、より高濃度でも誘導作用を示さない可能性が排除されるわけではない。以上の限界を考慮すると、DBDPO が肝酵素を誘導しないという確固たる結論を導き出すことはできない。

### 経皮吸収

DBDPO、OBDPO、PeBDPO、その他ポリ臭化ビフェニル化合物に関する経皮吸収のデータは得られていない。それでも、DBDPO の物理化学的性質および PCB との類推に基づいて、経皮吸収に関する推定が可能であろう。実際のところ角質層が重要な障壁であり、律速過程が (i) 角質層の脂質に富む細胞間基質への拡散、または (ii) 角質層からその下の比較的水性の生存表皮への拡散のいずれかであることは一般に推測される。いずれの過程が優位であるかは、浸透する物質の親油性や脂溶性に依存すると考えられる (Jackson et al., 1993)。さらに現在、油水分配係数の適正な比較的 low 分子量の化合物 (500 ダルトン未満) が優れた受動的皮膚透過性を有することが、一般に受け入れられている (Guy, 1996)。

以上の考察および DBDPO の物理化学的特性、高い log Kow (6.27)、低い水溶性 (0.1 µg/L 未満)、低い有機溶媒溶解性 (Albermale, 1998)、および高い分子量 (959.2) を考慮すると、経皮吸収は低いと考えられる。

さらに、ポリ塩化ビフェニルを用いてハロゲン置換が経皮吸収に及ぼす影響が研究された。塩素化の程度に反比例して皮膚透過性が変化し、48 時間ではモノクロロビフェニルで 100%、ヘキサクロロビフェニルで 30% であり、透過速度定数は log Kow とよく相関していた。著者らはまた、7 個以上の塩素原子を有する PCB の透過性は 1% 未満になるだろうと推測している (Garner and Matthews, 1998)。このパターンが PBDPO にも適用されるとすれば、DBDPO の最大吸収率は 1% と予測される。

そうは言うものの油脂製品は、貯蔵部位として機能し長時間にわたって化学物質を放出する (貯蔵効果として知られる現象) 角質層に蓄積する傾向がある (Leung and Paustenbach, 1994)。この貯蔵効果は高度に塩素化された PCB 類で認められた。実際に、テトラクロロビフェニルやヘキサクロロビフェニルのような高度に塩素化された PCB 類は曝露部位に保持され、非常にゆっくりと全身性に吸収される。DBDPO に関して、貯蔵効果を受ける可能性を否定することはできない。

結論として、DBDPO の経皮吸収率は低く最大でも 1%と推定されるが、貯蔵部位として機能して長時間かけた全身への緩徐な放出を行う角質層に蓄積する傾向を有する可能性がある。

#### 貯留と代謝回転

ラットを 0、0.01、0.1、1 mg/kg/day の DBDPO（純度は DBDPO 77.4% ; NBDPO 21.8% ; OBDPO 0.8%）を含む餌で飼育する、2 年間にわたる組織内蓄積試験が行われた。最初の 180 日間は、臭素含有量が統計的に増加した脂肪組織を除き、検査したいずれの組織（腎臓、骨格筋、血清、精巢および肝臓）においても臭素濃度の上昇は認められなかった。肝臓では、12 ヶ月までに低濃度での定常状態が達成された。

脂肪組織では、1 または 0.1 mg/kg/day（対照群の 2 ppm に対して、それぞれ 12 ヶ月後に 16.2、3.1 ppm）の DBDPO 摂取後に、時間および用量に依存した臭素含有量の増加を認めた（Norris et al., 1973 - 1975; Kociba et al., 1975）。

ラットを 1 mg/kg/day の DBDPO を含む餌で 90 日間飼育し、様々な組織からの臭素の排泄を検討した試験において、肝臓および脂肪組織で低濃度の臭素（約 5 µg/g）が認められた。脂肪組織での臭素濃度は回復期（90 日間）中も不変であったが、肝臓の臭素濃度は 10 日間の回復期の後にはコントロール群と差がなくなっていた（Norris et al., 1975）。

以上の試験で、脂肪組織において臭素化化合物の多少の蓄積が認められた。しかし使用された被験物質には臭素数の少ない化合物も含まれているため、観察された臭素含有量は DBDPO のみに関連するものではない可能性がある。

#### 4.1.2.1.2 ヒトにおける試験

エル・ドラドおよびマグノリア（アーカンソー州）の臭素産業近隣コミュニティの 40 人から採取されたヒト毛髪サンプル中に最大 5 µg/kg の DBDPO が検出されたことが、簡潔に要約された論文で報告されている。本試験は臭素産業による環境汚染を調査する目的で開始されたものである。ヒト汚染は、近隣コミュニティのヒト毛髪サンプルを収集して評価された。著者は、調査対象集団の少なくとも 5%が毛髪中に検出可能レベルの DBDPO を有していると推定した（DeCarlo, 1979）。

ヒト脂肪組織（National Human Adipose Tissue Survey Repository）における DBDPO は、検出限界以下～700 pg/g と測定された（Stanley et al., 1991）。分析されたサンプルは 1987 年度の National Human Adipose Tissue Survey（FY87 NHATS）に保管されていた試料から選択された。組織の採取方法や個体数、曝露パターンに関する情報は提供されていない。著者らは、ヒト脂肪組織中のポリ臭素化ジフェニルエーテル（PBDPE）の存在は、市販の製品や環境経路を介したこれらの化合物への曝露を示唆するものであると結論づけている。一方で、大阪（日本）の病院から入手されたヒト脂肪組織中には、DBDPO は認められなかった（Watanabe et al., 1987b）。

十分な報告がなされている試験（Sjodin et al., 1999）において、病院清掃員（女性 20 名）を対照群として、コンピューター画面の前でフルタイムで働く事務員（女性 20 名）および電子機器解体工場の職員（男性 15 名、女性 4 名）の PBDPO への潜在的曝露について確認が行われた。結果は **Table 4.3** に示す。PBDPO の同族体である 5 種の化合物、2,2',4,4'-TeBDPO、2,2',4,4',5,5'-HxBDPO、2,2',4,4',5,6'-HxBDPO、2,2',3,4,4',5',6'-HpBDPO および DBDPO が、全分類の労働者の血清中で定量化された。電子機器解体工場での作業には、パソコン、テレビ、ラジオなどの電気製品の手動解体も含まれている。プラスチック製品はシュレッダーを用いて粉碎された。シュレッダーを担当する職員は同作業のあいだ濾紙でできた防塵マスクを装着していたが、他の作業には呼吸保護具は用いられなかった。被験者全員の年齢分布、雇用期間および魚消費量が報告されている。電子機器解体作業員 11 名について、夏季休暇の直前および仕事再開の直前に血液サンプルを採取した。2 度の血液採取のあいだの職業被曝のなかった期間（中央値）は 28 日間であった。

**Table 4.3** Median and range serum concentrations (pmol/g lipid weight with ng/g lipid weight in parenthesis) of five PBDE congeners, total PBDEs, and CB-153 for subjects from three occupational settings (quoted in Sjödin et al., 1999).

Compound	Hospital cleaners (n=20)		Computer clerks (n=20)			Electronics dismantlers (n=19)		
	Median <sup>a</sup>	Range <sup>a</sup>	Median <sup>a</sup>	Range <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>	Median <sup>a</sup>	Range <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
2,2',4,4'-tetraBDE	3.2 (1.6)	<1-34	3.0 (1.5)	<1-10	>0.5	5.9 (2.9)	<1-47	0.02
2,2',4,4',5,5'-hexaBDE	0.89 (0.57)	0.64-7.6	1.3 (0.85)	0.80-5.1	0.02	7.0 (4.5)	3.2-19	<0.001
2,2',4,4',5,6'-hexaBDE	0.59 (0.38)	0.25-1.4	0.79 (0.51)	0.43-1.5	0.04	1.9 (1.2)	0.74-7.4	<0.001
2,2',3,4,4',5',6'-heptaBDE	0.16 (0.12)	0.025-0.39	0.24 (0.18)	<0.02-1.4	0.02	11 (7.8)	3.1-26	<0.001
2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-decaBDE	<0.7 (<0.7)	<0.3-3.9	<0.7 (<0.7)	<0.3-8.0	>0.5	5.0 (4.8)	<0.3-9.9	<0.001
Polybrominated diphenyl ethers <sup>c</sup>	5.4 (3.3)	3.1-39	7.1 (4.1)	3.9-17	0.1	37 (26)	15-75	<0.001
2,2',4,4',5,5'-hexaCB	330 (120)	120-1,000	480 (170)	130-1,300	0.08	760 (270)	190-2,200	<0.001

Notes: <sup>a</sup>Amount present in blank samples subtracted.

<sup>b</sup>Level of significance derived from Mann-Whitney *U*-test hospital cleaners as control.

<sup>c</sup>Sum of the PBDE congeners quantified, using values obtained for limit of quantification and detection for non-quantified samples.

解体工場で働く被験者 (n=19) の血清では、対照群と比べて全ての PBDPO 同族体の濃度が有意に高く、主な化合物は 2,2',3,4,4',5',6'-HpBDPO であった。同化合物では相対的な増加が特に顕著 (中央値の約 70 倍) であったが、他の化合物では 2~7 倍であった。電子機器解体作業員における DBDPO の濃度は 5 pmol/g lipid weight (lw) であり、2,2',4,4'-TeBDPO の濃度と同程度であった。一方、解体工場の空気中には、DBDPO が HpBDPO よりも高濃度で存在していた (4.1.1.2 項の Carlsson (1999) の結果を参照)。従って、HpBDPO の方が高い血清中濃度を認めたのは、DBDPO の代謝回転が HpBDPO よりも速いこと、または HpBDPO の生物学的利用能が DBDPO よりも高いことに起因すると考えられる。現在のところ、電子機器解体作業員における DBDPO や HpBDPO の取り込みおよび排泄の機序を確認することはできない。電子機器解体作業員の血液サンプル中に OBBDPO および NonaBDPO のクラスターが存在することが確認されたが、信頼できる標準物質がないために定量的測定は実施されなかった。

コンピューター事務員 (n=20) では、清掃員と比べて、わずかではあるが有意な 2,2',3,4,4',5',6'-HpBDPO 濃度の上昇を認めた。事務員と清掃員における主な PBDPO 同族体は TeBDPO であった。著者らは、本結果はコンピューター作業による PBDPO 曝露の可能性を示唆するものであるが、観察結果の裏付けが必要であるとしている。

PBDPO 類全体の血清中濃度中央値は、電子機器解体工場の作業員、事務員、清掃員で各々 37、7.1、5.4 pmol/g lw であった。電子機器解体作業員において、夏季休暇中にはいずれの PBDPO 同族体の血清中濃度も低下した (TeBDPO、DBDPO の低下率中央値は各々 14、66%)。以上の結果は、DBDPO およびその他の PBDPO 同族体が生物学的に利用可能であり、電子機器解体工場で PBDPO 類への職業曝露が起こることを示している。興味深いことに、ジフェニルオキサイドの臭素化の程度によって半減期が異なるようで、分子中の臭素が多いほど半減期が短くなると考えられる。

さらに、PBDPO に汚染されていないであろう環境で働いていた被験者の血清から抽出したヒト脂質にも PBDPO が存在していたことから、本試験の結果は、PBDPO が環境汚染物質であることも示唆している。年齢や魚消費量との相関はいずれの PBDPO 同族体でも認められなかった。

Hagmar and Bergman (2001) は、職業環境における 2,2',4,4',5,5'-hexaBDO、2,2',3,4,4',5',6'-heptaBDO、2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-decaBDO の血漿中濃度について報告した。結果は、古い電子機器の解体、新しいコンピューターでの集中作業および電子機器の溶錬と、これらの同族体の一部の血漿中濃度上昇との関連を示すものであった。

**Table 4.4** Median and range plasma concentrations (ng/g lipid) of three PBDE congeners for subjects from three occupational settings (quoted in Hagmar and Bergman, 2001)

Compound	Smelter workers (n=9)		Computer technicians (n=19)		Electronics dismantlers (n=6)	
	Median	Range	Median	Range	Median	Range
2,2',4,4',5,5'-hexaBDO	1.3	0.77-2.5	2.6	<1.3-18	3.1	1.7-9.7
2,2',3,4,4',5',6'-heptaBDO	<0.5	<0.5-1.3	0.98	0.15-4.8	3.2	2.5-12
2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-decaBDO	2.3	1.4-5.6	1.5	<1-6.8	No data	No data

Patterson et al. (2000) は、1988 年の米国献血者の血清において、DBDPO を含む PBDPO 同族体の濃度を定量した。解析を行った血清サンプル 12 本中 5 本で、定量限界 (1 pmol/g l.w.) を上回る濃度の DBDPO が認められた。

PBDPO 類の一部、少なくとも PeBDPO に関しては母乳中への排泄が懸念事項の一つとされているため、PBDPO 類の母乳中排泄に関する入手可能なデータを本報告に含めることは有意義と考えられた。分析技術および抽出・精製法に主に焦点を当てた Meironyté et al. (1998 and 1999) および Norén and Meironyté (1998) の研究において、ヒト母乳サンプルの PBDPO 含有量が分析されている。1972~1997 年の異なる時期に採取された母乳が、ストックホルムの Mothers' Milk Centre より供給された。母乳サンプルは、1972~1997 年の 25 年間にわたり、平均年齢 27~31 歳の女性 20~116 名より採取された。同族体である TriBDPO、TeBDPO、PeBDPO および HxBDPO の識別が行われた。抽出前にサンプルの一つに TriBDPO、TeBDPO、PeBDPO、HxBDPO の標準溶液を添加し、回収試験を実施した。内部標準の一つ (3,3',4,4'-TeBDPO) は回収率が 70~111% であったが、これ以外の物質の回収率は 86~102% であった。

本研究のデータより、PBDPO 類全体としては過去 25 年間で 72 pg/g lipid から 4,010 pg/g lipid に増加し、1976~1997 年の PBDPO 類に占める割合が最も多い (約 60~70%) 同族体は TeBDPO であることが明らかとなった。PeBDPO の異性体 2 種も pg/g lipid 単位で検出されて経時的な濃度上昇を示し、HxBDPO 同族体に関しても同様であった。1997 年の PeBDPO、HxBDPO 同族体の濃度はそれぞれ 1,100 pg/g lipid、500 pg/g lipid であった。HpBDPO、OBDPO および DBDPO に関するデータは報告されていない。母乳サンプルの貯蔵手法および経時的変化、サンプル保存用ガラス容器のシリル化処理、さらに使用した標準物質の純度に関する情報がないことには留意が必要である。また、最終結果に抽出率が考慮されているか否かも明らかではない。

Ryan and Patry (2001) は、カナダのヒト母乳中および市販食品中のデカブロモジフェニルエーテルの濃度に関する最近の調査結果を報告した。これらのサンプル中のデカブロモジフェニルエーテルの分析は困難であり、実験室ブランク内のデカブロモジフェニルエーテルの存在がサンプルでの定量を不確実にしたと報告された。しかし、1992 年のヒト母乳サンプル 72 個中では、デカブロモジフェニルエーテルはほとんどまたは全く検出されなかった。

簡潔に要約された論文において、女性 39 名の母乳サンプル中に HxBDPO 類 (PBDE-153 および PBDE-154) が pg/g fat 単位で検出された (Darnerud et al., 1998)。母乳は、スウェーデンのウプサラの 22~36 歳の初産婦から採取された。サンプル採取の年は示されていないが、本研究は現在進行中である母親の血液・母乳中の残留有機汚染物質に関する調査 (母親 250 名を対象とする予



定)の一環として行われたものである。女性は、症状、食事その他の習慣(喫煙、アルコール消費量など)を含む現在の妊娠の状態に焦点を当てた質問票への回答を求められた。母乳サンプル中に検出された PBDPO の濃度は概して 1,000~10,000 pg/g fat の範囲内であったが、一名で高いピーク値(28,170 pg/g fat)を認めた。確認された主な同族体は 5 種類(TeBDPO、PeBDPO 類、HxBDPO 類)で、中でも TeBDPO が母乳中の主要な同族体(PBDPO 類の 55%)であった。母乳中の PBDPO 類および HxBDPO 類の濃度中央値は、それぞれ 3.4 ng/g fat、538 pg/g fat であった。この値は、PCB 類と比べるとおおよそ数百分の 1 であると報告されている。本研究の小さなサンプル群においては、PBDPO 類の濃度と母親の年齢、アルコール・魚消費量、居住地、子供の出生体重、およびコンピューター使用頻度との相関関係は認められなかったが、喫煙の増加に伴う濃度の上昇が示唆された。しかし、喫煙習慣がヒト母乳中での PBDPO 類増加の原因であるかは確立されていない。HpBDPO、OBDPO、DBDPO に関するデータは報告されていない。Lind et al. (2001) の拡大研究において、女性 93 名の母乳サンプル中に HxBDPO 類(2,2',4,4',5,5'-ヘキサブROMOジフェニルエーテルおよび 2,2',4,4',5,6'-ヘキサブROMOジフェニルエーテル)が検出された。母乳は、1996~1999 年にかけてスウェーデンのウプサラの 20~35 歳(平均 27 歳)の初産婦から採取された。女性は、妊娠前および妊娠中の食習慣、および喫煙やアルコール消費量などのライフスタイルに焦点を当てた質問票への回答を求められた。PBDPO 類の平均濃度は 4 ng/g fat であった。母乳サンプル中に検出された主要な同族体は TeBDPO であった(約 50~60%)。2,2',4,4',5,5'-ヘキサブROMOジフェニルオキサイドおよび 2,2',4,4',5,6'-ヘキサブROMOジフェニルオキサイドの平均濃度は、それぞれ 597 ng/kg fat、68 ng/kg fat であった。以上の結果は、600~11,000 pg/g milk fat という濃度範囲を報告した Krüger (1988) の研究(部分的な結果が Kemi (1998) により提供されている)と比較することができる。

#### 4.1.2.1.3 トキシコキネティクス、代謝および分布の要約

ヒトでのトキシコキネティクスに関して利用可能なデータは限定的である。これらのデータより、DBDPO が体内に吸収され、血液および脂肪組織中に分布することが示唆されている。ヒト毛髪サンプルに関するわずかなデータが DBDPO の存在を示しているが、曝露経路は不明である。DBDPO およびその他の PBDPO 同族体が生物学的に利用可能であり、一部の職業状況で DBDPO の血漿中濃度のわずかな上昇が認められることを示す結果もある。ヒト脂肪組織における DBDPO や PeBDPO、OBDPO の排泄速度や生物濃縮率に関するデータは得られていないが、ラットでの経口吸収率の低さを考慮すると、生体蓄積性は低いと予測される。妊娠後には HxBDPO および TeBDPO、PeBDPO などの PBDPO 類が母乳に排泄されるが、ラットの経口吸収率の低さおよび DBDPO の生体蓄積性の低さに基づき、母乳中への本化合物の排泄はかなり少ないと予測できる。Ryan and Patry (2001) は、最近カナダにおいてヒト母乳中の DBDPO 濃度を調査した。これらのサンプル中のデカブROMOジフェニルエーテルの分析は困難であると報告されたが、ヒト母乳サンプル中にはデカブROMOジフェニルエーテルはほとんどまたは全く検出されなかった。従って、同化合物の母乳中への排泄はかなり少ないと予測される。動物試験のデータより、ラットでは消化管からの DBDPO 吸収率が低いこと(約 6~9.5%)、および主な排泄経路は糞中排泄であることが示されている。DBDPO の一部は未変化体のまま腸管から吸収され、そのまま、または代謝物(脱臭素化ヒドロキシジフェニルオキサイドなど)として排泄される。DBDPO を静脈内に投与した場合には、肝代謝を受けて主に 3 種類の代謝物が生成される一方、消化管代謝も考えられる可能性がある。出生後 3、10、19 日目に曝露を受けた新生仔マウスの組織および脳内にはごく微量の臭素化合物しか認められなかったが、この最後の所見の毒性学的意義は不明である。蓄積は、肝臓(低濃度)および脂肪組織のみで認めた。DBDPO は、UDPG-トランスフェラーゼなどの異物代謝の誘導物質ではない。ただし、DBDPO に誘導作用がないことは比較的 low 濃度で観察されているが、これにより high 濃度でも誘導作用を示さない可能性が排除されるわけではない。DBDPO、PeBDPO、OBDPO に関する経皮吸収のデータは得られていないが、DBDPO の物理化学的性質および PCB との類推に基づき、最大経皮吸収率は 1% と予測される。

実験データから経肺吸収を評価することはできない。粒子径が小さい(5 μm 未満)ために肺曝露が起り得るが、肺を介した体内吸収は分かっていない。

#### 4.1.2.2 急性毒性

##### 4.1.2.2.1 経口経路 (ラット)

Sprague Dawley 系雌ラットに DBDPO (Dow FR-300-BA : 77.4% DBDPO、21.8% NonaBDPO、0.8% OBDPO) の 10%コーン油懸濁液を胃内挿管により単回投与した結果、126、252、500、1,000、2,000 mg/kg で全例が生存していた。挿管後や 14 日のあいだに毒性徴候は観察されず、各用量のラット 1 匹で行った解剖時に肉眼的病理変化は認められなかった (Norris et al., 1973)。

簡潔に報告された試験で、雄の albino Spartan ラット 5 匹にコーン油に懸濁した DBDPO (DE-83) が 50、500、5,000 mg/kg で単回投与された。全ラットについて、生存状況の観察が 14 日間行われた。14 日のあいだに、死亡および正常な体重増加は認められなかった。解剖は実施されていない (Great Lakes, 1974a)。

##### 4.1.2.2.2 経皮経路 (ウサギ)

New Zealand White ウサギの雌雄各 2 匹からなる群に、DBDPO (DE-83) を 200 または 2,000 mg/kg で単回 24 時間閉塞塗布した結果、全頭が生存していた。観察期間は 14 日間であった。2,000 mg/kg では、全てのウサギで正常な体重増加を認めた。局所および全身の毒性徴候は報告されず、解剖は実施されなかった (Great Lakes, 1974b)。

##### 4.1.2.2.3 吸入経路 (ラット)

Spartan ラットの雌雄各 5 匹からなる群を 2 または 48.2 mg/L の DBDPO (DE-83) を含む空気に 1 時間曝露し、その後 14 日間観察した。全ラットが生存していた。2 mg/L から呼吸困難と眼脂を認め (1 匹)、さらに 48.2 mg/L 曝露群では、斜視と運動活性の亢進を認めた。14 日の観察期間終了時には全てのラットが正常であった。解剖は実施されなかった (Great Lakes, 1974c)。

粒子径分布に関するデータがないため、本試験の有用性には疑問がある。

##### 4.1.2.2.4 急性毒性の要約

DBDPO の経口、経皮および吸入曝露による急性毒性は低い。

#### 4.1.2.3 刺激性

##### 4.1.2.3.1 動物でのデータ

###### 皮膚刺激

各群 2 匹の New Zealand White ウサギ 2 群の剃毛皮膚に市販の DBDPO 乾燥固体 (500 mg) を閉塞塗布した試験において、無処置皮膚および擦過皮膚で刺激症状は生じなかった。24 時間の単回曝露とその後 72 時間の観察期間の後に、紅斑性および浮腫性の反応は認められなかった (Great Lakes, 1974d)。本試験は他の論文 (Norris et al., 1974) でも報告されており、同論文では DBDPO の組成 (74.4%DBDPO、21.8%ノナブロモジフェニルオキシサイド、0.8%オクタブロモジフェニルオキシサイド) が示されている。Norris et al. (1973 and 1974) では、他の皮膚刺激試験が簡単に報告されており、New Zealand albino ウサギの剃毛皮膚に DBDPO 乾燥固体を単回 24 時間閉塞曝露した結果、無処置皮膚では基本的に反応を認めず、擦過皮膚でわずかな紅斑性、浮腫性の反応を生じている。

Norris et al. (1973) の簡潔に要約された論文によると、無処置皮膚への週 5 日、2 週間、および擦過皮膚への 3 日間の反復曝露では単回投与後に観察された反応に変化は生じなかったが、これ以上の情報は得られていない。

試験（皮膚急性毒性および皮膚刺激性）は EU や OECD の試験法には準拠しておらず、とりわけ溶媒が用いられていないが、本物質は非刺激物質であると考えられる。さらに、OBDPO など臭素数の少ない同族体との読み替えより、皮膚刺激の懸念はないことが示唆される。

#### 眼の刺激

New Zealand White ウサギ雌雄各 3 匹を用いた試験で、DBDPO（純度 93~98.5%）の乾燥固体 100 mg により結膜に一過性（48 時間で回復）の軽度刺激（グレード 1）が生じた。角膜、虹彩および水晶体への影響はなかった（Ethyl Corporation, 1986）。本試験は GLP に準拠して実施された。New Zealand White ウサギ雌雄各 3 匹を用いた古い試験（Great Lakes, 1974e）でも、DBDPO 100 mg の単回投与により、結膜の軽度刺激症状が生じた。結膜発赤は一過性（72 時間で回復）で、24 時間後に 3/6 例でごく軽度の紅斑、1/6 例で軽度の紅斑を認め、48 時間後には 1 匹のみでごく軽度の紅斑を認めた。さらに 24 時間後および 48 時間後に 2/6 例で結膜浮腫（ごく軽度）を認め、1 匹では 72 時間後および 7 日後にも残存していた。眼脂の徴候は、1 匹で 24 時間後および 72 時間後（軽度眼脂）に、さらに 1 匹で 48 時間後（中等度）に見られた。

以上 2 試験で認められた軽度の刺激症状を考慮すると、本作用は非 GLP 試験では完全に可逆的ではなかったものの、DBDPO は EU 分類 Xi R36 には値しないと考えられる。さらに、OBDPO など臭素数の少ない同族体との読み替えより、眼に対する刺激の懸念はないことが示唆される。

#### 呼吸刺激

吸入毒性試験において、2 mg/L で 1 匹、48.2 mg/L で 3 匹のラットに著しい呼吸困難を認めた。現時点ではこれ以上の情報は得られていない。

#### 4.1.2.3.2 ヒトでのデータ

4.1.2.5 項で報告する試験において、いずれの被験物質も皮膚一次刺激物質ではないと結論づけられている。

#### 4.1.2.3.3 刺激性の要約

DBDPO は皮膚や眼に対する刺激物質ではない。

#### 4.1.2.4 「塩素ざ瘡発生」作用

New Zealand white ウサギ雌雄計 4 匹の耳において、「塩素ざ瘡発生」作用が検討された。被験物質は、0.1、1、10 または 100% のクロロホルム懸濁液として、1 日 1 回 0.1 mL を週 5 回、4 週間投与された。本試験には陽性対照は含まれなかった。初回投与前および投与 7、14、21、28 日目に観察結果が記録された。DBDPO の 10% クロロホルム溶液により、1 匹で軽度の紅斑反応および軽度の剥脱が生じたが、試験中に「塩素ざ瘡タイプ」の反応は認められなかった。本試験は GLP に準拠して実施された（Ethyl Corporation, 1981）。

1971~1974 年の期間に、DBDPO（パイロットプラントサンプル）、母液、母液蒸留器の残渣、および蒸留器の底のサンプル約 40 個について、塩素ざ瘡発生作用の研究が行われた。これらの試験において、サンプル自体、またはサンプルの 5%、10% クロロホルム溶液が週 5 日間、4 週にわたってウサギの耳に塗布された。DBDPO サンプルによる反応は認められなかったが、母液およ

び蒸留器の底のサンプルに対する反応は、結果が不確かであった数例を除いて陽性であった (Rampy, 1971-1974)。

要約すると、DBDPO の局所投与では「塩素ぞ瘡発生」作用は生じない。

#### 4.1.2.5 感作

##### 4.1.2.5.1 動物でのデータ

DBDPO に関する動物でのデータは提供されていないが、様々な臭素数の物質を含み DBDPO の割合が低い (3%未満) ポリ臭化ビフェニルオキシサイドの混合物 (市販の OBDPO) を用いて、モルモット 20 匹で Magnusson and Kligman の試験が実施された。誘導相と誘発相において、モルモットを市販の OBDPO に経皮的 (2.5%コーン油溶液) および局所的 (コーン油で湿潤した滑らかな品) に曝露した。いずれのモルモットも感作されなかった。本試験は GLP および OECD テストガイドライン 406 に準拠して実施された (米国化学品製造者協会, 1996)。さらに、臭素数がより少ないもう一つのジフェニルオキシサイドである PeBDPO に関するデータでも、皮膚感作性は示されなかった。従って、明瞭な陰性結果を示した OBDPO や PeBDPO などのより小さく、反応性の強い関連化合物との読み替えより、皮膚感作に関する懸念はないことが示唆される。

##### 4.1.2.5.2 ヒトでのデータ

被験者 50 名にワセリンに懸濁した 5% DBDPO を週 3 回、3 週間反復適用し、最後の誘導適用後 2 週間誘発を行った結果、皮膚感作はみられなかった。50 名中 9 名で皮膚刺激症状が観察された (Norris et al., 1974; WHO, 1994)。

健康ボランティア (男性 80 名、女性 120 名) に、2 バッチの DBDPO (純度に関する情報なし) の誘導パッチ 9 枚を貼布した。一つ目のサンプルは固体のまま、2 つ目のサンプルは 2% (w/v) 水溶液として評価した。パッチは 2 日ごとに貼布し、24 時間皮膚に接触させた後、皮膚の刺激症状を類別した。ボランティア 200 名中 15 名で軽度の刺激症状を認め、ごく軽度 (かろうじて分かる程度) の紅斑がパッチ 1,800 枚中 14 枚で、軽度の (輪郭がはっきりとした) 紅斑が 1,800 枚中 2 枚で、ごく軽度 (かろうじて分かる程度) の浮腫が 1,800 枚中 1 枚で発現した。12 日間の無処置期間の後、感作を検出するため誘発パッチを適用した。本試験の被験者では、いずれの被験物質に関しても皮膚感作の証拠は示されなかった (Industrial Bio-Test Laboratories, 1975)。

使用された濃度 (2%および 5%) が非常に低いことには留意が必要である。

##### 4.1.2.5.3 感作の要約

OBDPO に関する動物試験での陰性結果、および DBDPO に関して報告されたかなり大規模なヒトでの試験 2 つを考慮すると、本物質は皮膚感作物質ではないと考えられる。

呼吸器感作性に関するヒトまたは動物における試験からの直接的情報は得られていない。

#### 4.1.2.6 反復投与毒性

##### 4.1.2.6.1 動物でのデータ

亜急性、亜慢性毒性

経口投与

マウス

NTP (1986) の 14 日間試験において、B6C3F1 マウス雌雄各 5 匹からなる群に 0、5,000、10,000、20,000、50,000、100,000 ppm の DBDPO (純度 99%) を含む飼料が与えられた。50,000 ppm 含有飼料での DBDPO の平均 1 日摂取量は、雌で 12,475 mg/kg/day、雄で 7,633 mg/kg/day と推定された。健康状態、生存または体重への影響は認められず、化合物に関連した臨床徴候や主な組織、器官に対する肉眼的な病理学的影響も報告されなかった。本試験は GLP に準拠して実施された。

本試験から得られた NOAEL (NOEL) は、最高用量の 100,000 ppm (雌で約 25,000 mg/kg/day、雄で約 15,000 mg/kg/day に相当) であった。

NTP (1986) の 13 週間試験では、B6C3F1 マウス雌雄各 10 匹からなる群に 0、3,100、6,200、12,500、25,000、50,000 ppm の DBDPO (2 種類のロットを使用し、純度はそれぞれ 99%、97%) が混餌投与された。25,000、50,000 ppm 含有飼料での DBDPO の平均 1 日摂取量は、雄で 3,309、6,942 mg/kg/day、雌で 5,196、10,732 mg/kg/day と推定された。DBDPO による生存、摂餌量、最終平均体重への悪影響は認められなかった。投与化合物に関連した臨床徴候や肉眼的・顕微鏡的病変も観察されなかった。対照群および高用量群について、主な組織および器官 (甲状腺、骨髄、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、脾臓、胸腺、肝臓、腎臓、精巣、前立腺、卵巣、子宮など) の組織学的検討が行われた。本試験は GLP に準拠して実施された。

本試験から得られた NOAEL (NOEL) は、最高用量の 50,000 ppm (雌で約 11,000 mg/kg/day、雄で約 7,000 mg/kg/day 相当) であった。

### ラット

NTP (1986) の 14 日間試験において、F344/N ラット雌雄各 5 匹からなる群に 0、5,000、10,000、20,000、50,000、100,000 ppm の DBDPO (99%) が混餌投与された。試験の結果、投与による健康状態、生存、体重への影響はなく、投与化合物に関連した臨床徴候や主な組織および器官に対する肉眼的な病理学的影響も認められなかった。50,000 ppm 含有飼料での DBDPO の 1 日平均摂取量は、雄で 3,718 mg/kg/day、雌で 3,826 mg/kg/day と推定された。本試験は GLP に準拠して実施された。

本試験から得られた NOAEL (NOEL) は、最高用量の 100,000 ppm (約 7,500 mg/kg/day 相当) であった。

28 日間試験では、雌雄各 10 匹からなる群に 0、100、1,000 ppm (雄 : 7、70 mg/kg/day、雌 : 8、80 mg/kg/day 相当) の DBDPO (純度不明) が混餌投与された。行動や外見、体重、摂餌量において、投与化合物に関連すると考えられる変化は認められなかった。解剖では、DBDPO に関連した肉眼的な病理学的病変や器官重量の変動は観察されなかった。また、いずれの組織 (肝臓、腎臓、甲状腺) の検査においても顕微鏡的病変は見られなかった。臭素含有量の増加が、肝臓 (各群 13、42、47 ppm) および脂肪 (各群 1.4、3、4.6 ppm) のサンプルで認められた (Great Lakes, 1977)。

本試験から得られた NOAEL (NOEL) は、最高用量の 1,000 ppm (雄で約 70 mg/kg/day、雌で 80 mg/kg/day 相当) であった。

雄の Sprague Dawley ラットを用いた 30 日間試験 (投与動物数は特定されず) において、約 0、8、80、800 mg/kg/day に相当する 0、100、1,000、10,000 ppm の DBDPO (77.4%DBDPO、21.8%NBDPO (ノナブロモジフェニルオキシド)、0.8%OBDPO (オクタブロモジフェニルオキシド)) が混餌投与された。試験の結果、毒性を示す臨床徴候、摂餌量や体重の変化、血液検査値や尿パラメータへの影響は認められなかった。検査が行われた器官 (心臓、精巣、腎臓) の重量に対する投与に関連した影響は見られなかった。

1,000 ppm および 10,000 ppm の DBDPO では肝腫大が認められた。10,000 ppm 投与群では、肝臓において小葉中心性の細胞質の肥大および空胞化、腎臓において硝子滴変性が見られた。1,000 ppm 投与群および 10,000 ppm 投与群で甲状腺過形成が報告された (Norris et al., 1973)。

本試験での NOAEL は 100 ppm (8 mg/kg/day 相当)、LOAEL は 1,000 ppm と考えられる。ただし、被験物質の純度 (77%) が現在 EU で供給されている製品の純度 (97% 超) よりも低いため、本試験結果のリスクアセスメントにおける意義は低い。

NTP (1986) の 13 週間試験において、F344/N ラット雌雄 10 匹からなる群に 0、3,100、6,200、12,500、25,000、50,000 ppm の DBDPO (97~99%) が混餌投与された。DBDPO の 1 日平均摂取量は、25,000 ppm 含有飼料の場合は雄で 1,459 mg/kg/day、雌で 1,516 mg/kg/day、50,000 ppm 含有飼料の場合は雄で 2,865 mg/kg/day、雌で 3,826 mg/kg/day と推定された。生存、健康状態、体重および摂餌量への影響は認められず、肉眼的・顕微鏡的な影響も報告されていない。コントロール群および高用量群について、主な組織および器官 (甲状腺、骨髄、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、脾臓、胸腺、肝臓、精巣、前立腺、卵巣、子宮など) の組織学的検討が行われた。本試験は GLP に準拠して実施された。

本試験から得られた NOAEL (NOEL) は、最高用量の 50,000 ppm (雌雄それぞれで約 3,800 mg/kg/day、2,800 mg/kg/day 相当) であった。

#### 気管内投与

##### ラット

雄の Sprague Dawley ラット 50 匹に 20 mg の DBDPO (77.4%) 粉末 (平均直径 3.17 μm) を気管内投与した。肺における DBDPO の半減期は 150 日間と確認された。10 日目および 556 日目 (30 日目、416 日目は除く) に、投与ラットの肺で、DBDPO 粒子の所在を示すと考えられる明瞭で屈曲した細胞質の空胞または空間を有する肺泡マクロファージの限局性の集積が散見された。それ以外には有害作用は観察されなかった。非常にわずかながら、ラット 2 匹で肺泡間中隔の局所的肥厚を認めた。所属リンパ節には DBDPO 粒子は存在しなかった。肺や所属リンパ節において、線維化その他の増殖応答を示す証拠は検出されなかった (Jersey et al., 1976)。

#### 慢性毒性

##### マウス

2 年間発がん性試験 (4.1.2.8.1 項でも報告する) において、B6C3F1 マウス (9 週齢) 雌雄各 50 匹からなる群に 0、25,000、50,000 ppm の DBDPO (純度 97% ; 主な不純物はノナブロモジフェニルオキサイドの不特定の異性体) が 103 週間混餌投与され、112~113 週には全生存動物が屠殺された。低用量群および高用量群での DBDPO の 1 日摂取量は、雄でそれぞれ 3,200、6,650 mg/kg/day、雌でそれぞれ 3,760、7,780 mg/kg/day と推定された。投与群の体重および摂餌量はコントロール群と同等であった。投与化合物に関連した毒性を示す臨床徴候は報告されなかった。試験の最初の段階、少なくとも 15 ヶ月までは、対照群の雄マウスの死亡 (おそらくファイティングが原因) が有意に認められた。最終屠殺期間には、雌雄いずれについても、群間で生存期間の有意な差は認められなかった。本試験は GLP に準拠して実施された。

本発がん性試験では、複数の組織で非腫瘍性病変の発生率上昇が認められた。肝臓においては、低用量群の雄で肉芽腫、両投与群の雄で細胞質に泡状の空胞を有する肝細胞の腫大を伴う小葉中心性肥大の発生率が上昇していた。また投与群の雄では、甲状腺の濾胞細胞過形成が増加していた (対照群 2/50 例、低用量群 10/50 例、高用量群 19/50 例)。高用量群の雌では、胃潰瘍の発生率上昇が認められた (NTP, 1986)。

本試験では NOAEL は確立されなかった。LOAEL は 25,000 ppm（雌雄それぞれで約 3,700 mg/kg/day、3,200 mg/kg/day 相当）であると考えられる。

#### ラット

2 年間発がん性試験において、Fisher 344/N ラット（7～8 週齢）雌雄各 50 匹からなる群に 0、25,000、50,000 ppm の DBDPO（純度 94～97%；主な不純物はノナブプロモジフェニルオキサイドの不特定の異性体）が 103 週間混餌投与され、111～112 週には全生存動物が屠殺された。低用量群および高用量群での DBDPO の 1 日平均摂取量は、雄で 1,120、2,240 mg/kg/day、雌で 1,200、2,550 mg/kg/day と推定された。毒性を示す臨床徴候は雌雄いずれのラットでも報告されなかった。低用量群の雄を除き、雌雄いずれについても群間で生存期間の有意な差は認められなかった（低用量群の雄での有意差は投与化合物に関連するとは考えられていない）。本試験は GLP に準拠して実施された。

この 2 年間発がん性試験（4.1.2.8.2 項でも報告する）では複数の非腫瘍性病変が認められ、高用量群の雄で、肝臓の血栓および変性（関連する壊死病巣はなし）、脾臓の線維化、下顎リンパ節のリンパ過形成の発生率上昇が見られた。投与群の雌ラットにおいて造血（対照群 12/49 例、低用量群 24/48 例、高用量群 17/50 例）、投与群の雄ラットにおいて前胃の表皮肥厚（対照群 0/49 例、低用量群 2/50 例、高用量群 5/49 例）の発生率がわずかに上昇していた。雄ラットではさらに、甲状腺 C 細胞過形成の発生率が用量依存的に低下していた（NTP, 1986）。

全身毒性に関する NOAEL は 25,000 ppm（雄で 1,120 mg/kg/day 相当）と考えられる。最高用量では、雄ラットにおいて、肝臓の血栓および変性、脾臓の線維化、下顎リンパ節のリンパ過形成の発生率上昇といった非腫瘍性病変が観察された。25,000 ppm から前胃の表皮肥厚のわずかな増加が認められたことから、局所的な影響に関する LOAEL は 25,000 ppm と考えられる。

Sprague-Dawley ラット雌雄各 25 匹からなる群に 0、0.01、0.1、1 mg/kg/day の DBDPO（DBDPO77.4%、NBDPO21.8%、OBDPO0.8%）が 100～105 週間混餌投与された。1 mg/kg/day 以下の DBDPO の摂取では生存率への影響は認められず、投与群の外見、平均体重、摂餌量、血液学的検査、尿検査、臨床化学検査（血液尿素窒素、アルカリホスファターゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ活性）および器官重量は対照群と類似していた。屠殺、または試験期間中に死亡した全動物について肉眼的・顕微鏡的検査が行われたが有意な所見はなく、観察された正常からの変化や変動の頻度および重症度は、いずれも投与群と対照群で類似していた。上記変化は全て、自然に生じたもので DBDPO 摂取との関連はないと考えられた。投与群と対照群のあいだで、腫瘍が発現した動物数、腫瘍総数または特定の種類の腫瘍数に有意差は認められなかった（Kociba et al., 1975）。

試験が行われた最高用量がかなり低く、毒性は全く発現しなかった。このため、本試験の意義は限定的である。

#### 要約

NOAEL の特定に考慮された試験を **Table 4.5** に要約する。

**Table 4.5** Synthesis of subacute, subchronic and chronic toxicity results of studies conducted on DBDPO

	Duration treatment	Doses Tested	Body weight	Clinical signs	Organ weight	Macroscopy	Microscopy	Br content	Biochem Parameters	Hematol Parameters	Urine Parameters	NOAEL	LOAEL	Bibliographic references
Mice	14 days	99% pure ->100,000 ppm	No change	No change		No change *						100,000 ppm  ≈ 20,000 mg/kg/d		NTP, 1986
	90 days	97-99% pure -> 50,000 pm	No change	No change		No change *	No change including on the thyroid gland					50,000 ppm  ≈ 9,000 mg/kg/d		NTP, 1986
	2 years	(94-97% Pure) 25,000-50,000 ppm (≈ 3,000-6,000 mg/kg/d)	No change	No change			Non neoplastic lesions in the liver and the thyroid from 25,000 ppm and in the stomach at 50,000 ppm						25,000 ppm  ≈ 3,500 mg/kg/d	NTP, 1986
Rats	11 days	(purity unknown) 250 - 500 - 2,500 - 5,000 - 25,000 - 50,000 ppm	No change	No change	Increased liver weight from 2,500 ppm			Increased in liver						NTP, 1986
	14 days	99% pure ->100,000 ppm	No change	No change		No change *						100,000 ppm  ≈ 7,500 mg/kg/d		NTP, 1986
	28 days	(purity unknown) ->1,000 ppm (80 mg/kg/d)	No change	No change	No change	No change	No change in liver, kidneys and thyroid	Increased in liver and fat from 100 ppm				1,000 ppm  ≈ 80 mg/kg/d		Great Lakes, 1977

Table 4.5 continued overleaf



Table 4.5 continued

	Duration treatment	Doses Tested	Body weight	Clinical signs	Organ weight	Macros copy	Micros copy	Br content	Biochem Parameters	Hematol Parameters	Urine Parameters	NOAEL	LOAEL	Bibliographic references
Rats	30 days	(77% pure) 100 - 1,000 - 10,000 ppm	No change	No change	Liver enlargement from 1,000 ppm. No change on testes and kidneys weights		Thyroid hyperplasia from 1000 ppm; liver + renal changes at 10,000 ppm			No change	No change	= 100 ppm ≈ 8 mg/kg/d	1,000 ppm	Norris et al., 1973
	90 days	(97-99% pure) → 50,000 pm	No change	No change		No change	No change* including on the thyroid gland					50,000 ppm ≈ 3,350 mg/kg/d		NTP, 1986
	2 years	(94-97% pure) 25,000 - 50,000 ppm (≈ 1,000 and 2,000 mg/kg/day)	No change	No change			Non neoplastic lesions in the spleen and fore-stomach from 25,000 ppm and in the liver and lymph nodes at 50,000 ppm.					For systemic toxicity: 25,000 ppm ≈ 1,100 mg/kg/d	For local effects: 25,000 ppm ≈ 1,100 mg/kg/d	NTP, 1986
	2 years	(77% pure) → 1 mg/kg/d	No change	No change	No change	No change	No change		No change	No change	No change			Kociba et al., 1975

Note: \*No change on major tissues or organs.

DBDPO の亜慢性および慢性の経口毒性は低い。亜慢性（90 日間）試験において得られた NOAEL は、7,000 mg/kg/day（雄マウス）、2,800 mg/kg/day（雄ラット）であった。慢性（2 年間）試験においては、マウスでの LOAEL は 3,200 mg/kg/day（雄）、ラットでの NOAEL（全身毒性）は 1,120 mg/kg/day（雄）、LOAEL（局所的影響）は 1,120 mg/kg/day と立証された。このラットの試験では、LOAEL が確立された際の用量、NOAEL が決定された際の一つ上の試験用量いずれにおいても観察されたのは中等度の影響のみであった。リスク評価には、慢性毒性試験で確認された全身毒性に関する最低 NOAEL 値を用いる。本投与経路（経口）で観察された局所的影響（前胃の表皮肥厚）はリスク評価と関連性があるとは考えられないため、局所的影響に関して確認された LOAEL については、リスク評価では使用しない。

#### 4.1.2.6.2 ヒトでのデータ

##### 症例報告および疫学調査

製造作業中にポリブロモジフェニル類および DBDPO を含むポリブロモジフェニルオキサイド類に 6 週間以上曝露された作業者の健康評価を行った結果、原発性甲状腺機能低下症の罹患率が通常よりも高く、対照群の 89 名中 0 名に対して作業曝露者の 35 名中 4 名で、血清甲状腺刺激ホルモン濃度の上昇、血清 T<sub>4</sub> 値および遊離サイロキシン指数の低値または境界域の低値を認めた（Bahn et al., 1980b）。感覚神経および腓骨運動神経の伝導速度の有意な低下も認められた。本試験でみられた原発性甲状腺機能低下症は、最初の試験から 1 年後に再評価された 3 名の作業のうち 1 名で部分的に回復していた。残りの 2 名では依然として遊離サイロキシン指数が低く、甲状腺刺激ホルモン濃度は高かった。これらの影響がポリブロモジフェニルオキサイドや工場でより早期に製造されていたポリブロモジフェニルに起因するものであるかに関して、残念ながら著者らは結論を出すことはできなかった。作業者の血清中に DBDPO は検出されなかった（Bahn et al., 1980a）。

#### 4.1.2.7 変異原性

##### 4.1.2.7.1 *In vitro* 試験

SRI International Laboratory が GLP に準拠して実施した試験が NTP の報告書（1986）で報告されている。発がん性試験で使用されたものと同じサンプルであると仮定すると、DBDPO の純度は 97% である。*Salmonella typhimurium* の TA100、98、1537、1535 株を用いて、外因性代謝系（あらかじめアロクロール 1254 で誘導した雄ラットの肝 S9 および雄シリアンハムスターの肝 S9）の存在下または非存在下で 100、333、1,000、3,333、10,000 µg/plate（DMSO 溶媒）の DBDPO を試験した。代謝活性化系存在下において、一部の菌株（TA98、TA100）で時に不確かな応答がみられた。*Salmonella typhimurium* TA98 株に代謝活性化系（ハムスター S9）を添加した場合には投与量に関連した復帰突然変異コロニー数の増加を認め、10,000 µg/plate では倍増した。*Salmonella typhimurium* TA100 株では、3,333 µg/plate でわずかな増加を認めたが、投与量との関連はなかった。細胞毒性を示す徴候は認められなかった。NTP は、変異原性はないと結論づけた。

Muster 83 および Muster 88（純度不明）を用いて 2 つの独立した研究が行われた。試験が行われたサンプル（Muster 83 および Muster 88）は、EPA のファイルでは DBDPO（CAS 番号 1163-19-5）として参照され、BASF は DBDPO（CAS 番号 1163-19-5）として提出していた。しかし対応する報告書では、サンプル名、すなわち Muster 83 および Muster 88 しか示されておらず、被験物質の CAS 番号も化学名もなかった。これらの試験から、アロクロールで誘導した雄ラットの肝 S9 存在下および非存在下における、*Salmonella typhimurium* TA1535、TA98 および TA100 株に対する変異原性の明確で再現性のある証拠が得られた。TA1537、1538 株では、S9 添加の有無にかかわらず陽性反応は認められなかった。試験したサンプル濃度は 50、150、500、1500、5,000 µg/plate（DMSO 溶媒）であった（EPA Doc # 86-900000367、OTS Doc # 86-900000368）。Muster 83 では、TA1537 株で 50 µg/plate から、TA98 株では 5,000 µg/plate で細胞毒性が認められた。Muster 88 の場合も、TA1537 および TA1538 株で細胞毒性を認めた。陽性結果はだいたい 500 µg/plate 以上で

しか観察されず、現在の市販品には含まれないと考えられる不純物の存在に起因すると考えられた。被験物質の純度が不明なため、本仮説を証明することはできない。

プレート法でDBDPO（純度98%）の試験が行われた。予備的な毒性試験は、*Salmonella typhimurium* TA98、100、1535、1537 株および *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株（各用量2プレート）を用いて、選択的寒天培地でラット肝S9活性化の存在下・非存在下で実施された。試験が行われた最高用量は5,000 µg/plate であった。500 µg/plate 以上で沈殿が認められたが、明らかな毒性は認められなかった。変異原性試験では、外因性代謝系（アロクロール 1254 で誘導した雄ラットの肝 S9）の存在下および非存在下で、*Salmonella typhimurium* TA98、100、1535、1537 株および *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株に 15、150、500、1,000、1,500、5,000 µg/plate（DMSO 溶媒）のDBDPOを添加した。各濃度の被験物質、溶媒対照および陽性対照は、全て3枚のプレートを用いた。沈殿は概して 500 µg/plate 以上で認められたが、明らかな毒性は認められなかった。本試験の再現は行われなかった。S9活性化の有無にかかわらず、いずれの試験株でも陽性反応は認められなかった。本試験はGLPに準拠して実施された（Chemical Manufacturers Association's BFRIP, 1998）。

NTP が報告したマウスリンパ腫細胞 L5178Y/TK<sup>+/+</sup>を用いた試験（1986）では、アロクロール 1254 で誘導した雄 F344 ラット肝 S9 の有無にかかわらず、7、8、9、10 µg/plate の DBDPO は変異原性を示さなかった。本試験は GLP に準拠して実施された。濃度範囲が狭いため、本試験の有用性は限定的である。最大濃度は、明らかな毒性が発現する濃度まで上げるべきであった。

また、NTP が報告したチャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた試験（1986）では、アロクロール 1254 で誘導した雄の Sprague-Dawley ラットの肝から作製した S9 の有無にかかわらず、*in vitro* で DBDPO（DMSO 溶媒中で 50、100、200、500 µg/mL）による姉妹染色分体交換や染色体異常の誘導は認められなかった。早い固定時間（S9 非存在下で 8 時間、S9 存在下で 10 時間）のみ実施されたため、陰性結果の意義は限定的である。本試験は GLP に準拠して実施された。

#### 4.1.2.7.2 *In vivo* 試験

生殖試験（100、30、3 mg/kg/day を混餌投与）の親ラットの大腿骨および離乳時の新生仔から解剖で採取した骨髄細胞を用いて、細胞遺伝学的検討を行った。その結果、対照と比較して細胞遺伝学的異常の増加は認められなかった（Norris et al., 1975）。用量が低いこと、および陽性対照がなく、さらに詳細が得られていないことから、本結果の意義は限定的である。

#### 4.1.2.7.3 変異原性の要約

全体として、様々な *Salmonella* 試験の結果は陰性とみなすことができる。DBDPO は *in vitro* でも *in vivo* でも細胞遺伝学的な影響は示さないとと言える。上記試験のなかには、何らかの制約を示すものがあることには注目すべきである。しかし、Tenant and Ashby（1991）によると遺伝毒性に関するアラート構造がないこと、およびDBDPO、さらにはOBDPO、PeBDPOを用いた変異原性試験で得られた陰性結果を考慮すると、変異原性に関する懸念はないと考えられる。

#### 4.1.2.8 発がん性

##### 4.1.2.8.1 マウス

B6C3F1 マウス（9 週齢）雌雄各 50 匹からなる群に 0、25,000、50,000 ppm の DBDPO（純度 97%；主な不純物はノナブロモジフェニルオキサイドの不特定の異性体）が 103 週間混餌投与され、112～113 週には全生存動物が屠殺された。低用量群および高用量群での DBDPO の 1 日摂取量は、雄でそれぞれ 3,200、6,650 mg/kg、雌でそれぞれ 3,760、7,780 mg/kg と推定された。投与群の体重および摂餌量は対照群と同等であった。投与化合物に関連した毒性を示す臨床徴候は報告されなかった。試験の最初の段階、少なくとも 15 ヶ月までは、対照群の雄マウスの死亡（お

そらくファイティングが原因) が有意に認められた。最終屠殺期間には、雌雄いずれについても、群間で生存期間の有意な差は認められなかった。本試験は GLP に準拠して実施された。結果を **Table 4.6** に要約する。

### 肝臓

肝臓では、非腫瘍性病変（肉芽腫および小葉中新世肥大）の発生率上昇を認めた（**Table 4.6** の値および 4.1.2.6.1 項参照）。有意に発現率の高い腫瘍形成は、雄マウスの肝臓で限定的に認められた。低用量群の雄マウスでは、肝細胞腺腫または肝細胞癌の発生率（合計）が対照群と比べて有意に高かった（対照群 8/50 例；低用量群 22/50 例；高用量群 18/50 例；雄での背景発生率  $30 \pm 8\%$ ）。肝細胞癌の発生率は、対照群で 5/50 例、低用量群で 14/50 例、高用量群で 8/50 例であった。

### 甲状腺

雄マウスにおいて、甲状腺濾胞細胞腺腫または濾胞細胞癌の発生率（合計）のわずかな上昇を認めた（対照群 0/50 例；低用量群 4/50 例；高用量群 3/50 例；雄での背景発生率  $1.7 \pm 2\%$ ）。雄における本病変の意義は、雄での濾胞細胞過形成（対照群 2/50 例；低用量群 10/50 例；高用量群 19/50 例）により裏付けられている。しかし、癌腫は最低用量の雄 1 匹、および最高用量の雌 1 匹でそれぞれ 1 件認めたのみであることには留意する必要がある。

対照群の動物が早期に死亡したこと、および高用量で統計的に有意な影響がないことより、雄マウスでの発がん性を示す証拠は弱められている。従って、低用量群での肝細胞腫瘍の発生率増加および甲状腺腫瘍の有意水準を下回る増加は、DBDPO の雄マウスに対する発がん性を示す明確な証拠にはならないと考えられた（NTP, 1986）。

**Table 4.6** Incidence of non neoplastic or neoplastic lesions in the liver and thyroid gland of mice fed DBDPO for 103 weeks

Incidence of non neoplastic or neoplastic lesions in the liver and thyroid gland of mice fed DBDPO for 103 weeks.						
Sex	Males			Females		
Dose groups	0	25,000 ppm	50,000 ppm	0	25,000 ppm	50,000 ppm
Number of animals examined	50	50	50	50	50	50
<b>Liver:</b>						
Granulomas	8/50 (16%)	22/50 (44%)	12/50 (24%)	23/50 (46%)	27/50 (54%)	24/50 (48%)
Centrilobular hypertrophy	0/50	34/50 (68%)	32/50 (64%)	-	-	-
Hepatocellular adenoma						
Overall rates <sup>a</sup>	4/50 (8%)	12/50 (24%)	12/50 (24%)	5/50 (10%)	10/50 (20%)	7/50 (14%)
Adjusted rates <sup>b</sup>	19%	46.2%	39%	16.8%	31.2%	21.9%
Terminal rates <sup>c</sup>	3/19 (16%)	11/25 (44%)	7/24 (29%)	4/27 (15%)	9/31 (29%)	7/32 (22%)
Week of first observation	81	100	60	83	102	103
Hepatocellular carcinoma						
Overall rates <sup>a</sup>	5/50 (10%)	14/50 (28%)	8/50 (16%)	3/50 (6%)	4/50 (8%)	7/50 (14%)
Adjusted rates <sup>b</sup>	20.7%	42.9%	26.8%	10.7%	12.1%	20.8%
Terminal rates <sup>c</sup>	1/19 (5%)	8/25 (32%)	4/24 (17%)	2/27 (7%)	3/31 (10%)	6/32 (19%)
Week of first observation	81	72	76	101	93	96
Hepatocellular adenoma or carcinoma						
Overall rates <sup>a</sup>	8/50 (16%)	22/50 (44%)	18/50 (36%)	8/50 (16%)	13/50 (26%)	13/50 (26%)
Adjusted rates <sup>b</sup>	33.9%	67.7%	56.5%	26.7%	39.1%	39.1%
Terminal rates <sup>c</sup>	4/19 (21%)	15/25 (60%)	11/24 (46%)	6/27 (22%)	11/31 (35%)	12/32 (38%)
Week of first observation	81	72	60	83	93	96

Table 4.6 continued overleaf

Table 4.6 continued

Incidence of non neoplastics or neoplastics lesions in the liver and thyroid gland of mice fed DBDPO for 103 weeks.						
Sex	Males			Females		
Dose groups	0	25,000 ppm	50,000 ppm	0	25,000 ppm	50,000 ppm
Number of animals examined	50	50	50	50	50	50
<b>Thyroid:</b>						
Hyperplasia, follicular cell	2/50 (4%)	10/50 (20%)	19/50 (38%)	4/50 (8%)	9/50 (18%)	7/50 (14%)
Follicular cell adenoma						
Overall rates <sup>a</sup>	0/50	3/50 (6%)	3/50 (6%)	1/50 (2%)	3/50 (6%)	2/49 (4%)
Adjusted rates <sup>b</sup>	0%	10.8%	12.5%	2.9%	7.8%	6.3%
Terminal rates <sup>c</sup>	0/19 (0%)	2/25 (8%)	3/24 (13%)	0/27 (0%)	1/31 (3%)	2/32 (6%)
Week of first observation		90	103	95	80	103
Follicular cell adenoma or carcinoma (combined)						
Overall rates <sup>a</sup>	0/50 (0%)	4/50 (8%)	3/50 (6%)	1/50 (2%)	3/50 (6%)	3/49 (6%)
Adjusted rates <sup>b</sup>	0%	14.7%	12.5%	2.9%	7.8%	9.4%
Terminal rates <sup>c</sup>	0/19 (0%)	3/25 (12%)	3/24 (13%)	0/27 (0%)	1/31 (3%)	3/32 (9%)
Week of first observation		90	103	95	80	103

Notes: a) Number of tumor-bearing animals/number of animals examined at the site.

b) Kaplan-Meier estimated tumor incidences at the end of the study after adjusting for intercurrent mortality.

c) Observed tumor incidence at terminal kill.

#### 4.1.2.8.2 ラット

Kociba et al. (1975) によって 2 年間の混餌投与試験が報告されており (4.1.2.6.1 項で報告)、腫瘍数の増加は認められなかったが、使用された用量は非常に低かった (1 mg/kg/day)。

NTP の報告 (1986) において、Fisher 344/N ラット (7~8 週齢) 雌雄各 50 匹からなる群に 0、25,000、50,000 ppm の DBDPO (純度 94~97% ; 主な不純物はノナブプロモジフェニルオキサイドの不特定の異性体) が 103 週間混餌投与され、111~112 週には全生存動物が屠殺された。低用量群および高用量群での DBDPO の 1 日平均摂取量は、雄で 1,120、2,240 mg/kg/day、雌で 1,200、2,550 mg/kg/day と推定された。毒性を示す臨床徴候は雌雄いずれのラットでも報告されなかった。低用量群の雄を除き、雌雄いずれについても群間で生存期間の有意な差は認められなかった (低用量群の雄での有意差は投与化合物に関連するとは考えられていない)。本試験は GLP に準拠して実施された。結果を **Table 4.7** に要約する。

#### 肝臓

試験終了時に、雌雄ラットの肝臓で腫瘍結節の有意な増加傾向が認められ、投与群の雄および高用量群の雌での腫瘍結節の発生率は対照群よりも有意に高く、投与化合物に関連すると考えられた (雄 : 1/50 例、7/50 例、15/49 例 ; 背景発生率 : 3.5% ; 雌 : 1/50 例、3/49 例、9/50 例 ; 背景発生率 : 2.6%)。ラットでの腫瘍結節の発生率は、雌雄いずれも用量とともに上昇し、投与化合物に関連すると考えられた。顕微鏡的に見ると、腫瘍結節は概して球形で他の肝小葉よりも大きな範囲を占めていた。周囲の肝実質とは、周辺の正常肝細胞の圧迫や、結節のプレートと隣接する影響を受けていない肝臓のプレートのあいだでの不連続によって識別される。腫瘍結節内の肝細胞は大きさや着色の特徴が変化し、細胞質空胞変性や核異型が認められた。肝細胞癌の発生率はいずれの群でも低く、投与化合物には関連しないと考えられた。従って NTP は、腫瘍結節の発生率上昇は、ラットにおける DBDPO の発がん性を示すある程度の証拠になるとした。

#### その他の腫瘍

発生率は有意ではなかったが投与群のラットで認めた他の腫瘍として、低用量群の雌でのジンバル腺癌、低用量群の雄での骨肉腫があった。甲状腺腫瘍 (C 細胞腺腫または C 細胞癌) の発生率の有意な上昇は認められなかった。さらに、非腫瘍性病変である甲状腺 C 細胞過形成は、雌雄ともに用量依存的に減少した。高用量群の雄で膵臓腺房細胞腺腫が発現し、その発生率は対照群よりもわずかに高かった。NTP のワーキンググループは、本影響は投与化合物に関連するものではないとした。投与群および対照群の雌雄ラットで、単核細胞性白血病 (MNLC) を高い発生率で認めた。雄ラットにおける全体的な割合は、対照群で 30/50 例、低用量群で 33/50 例、高用量群で 35/50 例であり、補正後の割合はそれぞれ 67.9%、81.9%、82.8%であった。雄ラットでの MNLC 発生率は用量とともにわずかに増加したが、対照群での発生率が非常に高かったこと、増加がわずかであったこと、および雌ラットでは有意な増加が認められなかったことより、投与群の雄での発生率上昇は生物学的に重要とはみなされなかった。

雄ラットの TD50<sup>44</sup> は 2,220 mg/kg/day と算出され、発がん性が非常に低いことを示している (McGregor, 1992)。

<sup>4</sup> TD50 : 標準的な試験期間 (その動物種の標準的な寿命) 内に半数の動物に腫瘍を発生させる慢性用量 (mg/kg/day)

Table 4.7 Incidence of liver neoplastic nodules and carcinoma in rats fed DBDPO for 103 weeks

Incidence of liver neoplastic nodules and carcinoma in rats fed DBDPO for 103 weeks						
Sex	Males			Females		
Dose groups	0	25,000 ppm	50,000 ppm	0	25,000 ppm	50,000 ppm
Number of animals examined	50	50	49	50	49	50
<b>Liver:</b>						
Neoplastic nodules						
Overall rates <sup>a</sup>	1/50 (2%)	7/50 (14%)	15/49 (31%)	1/50 (2%)	3/49 (6%)	9/50 (18%)
Adjusted rates <sup>b</sup>	2.9%	27.1%	52.7%	2.5%	9.1%	24.4%
Terminal rates <sup>c</sup>	1/35 (3%)	6/24 (25%)	13/26 (50%)	1/40 (3%)	3/33 (9%)	7/34 (21%)
Week of first observation	104	89	87	104	104	87
Historical incidence	3.5%			2.6%		
Neoplastic nodule or Hepatocellular carcinoma						
Overall rates <sup>a</sup>	2/50 (4%)	8/50 (16%)	15/49 (31%)	1/50 (2%)	5/49 (10%)	9/50 (18%)
Adjusted rates <sup>b</sup>	5.2%	31.1%	52.7%	2.5%	15.2%	24.4%
Terminal rates <sup>c</sup>	1/35 (3%)	7/24 (29%)	13/26 (50%)	1/40 (3%)	5/33 (15%)	7/34 (21%)
Week of first observation	97	89	87	104	104	87

Notes: a) Number of tumor-bearing animals/number of animals examined at the site.

b) Kaplan-Meier estimated tumor incidences at the end of the study after adjusting for intercurrent mortality.

c) Observe tumor incidence at terminal kill.

#### 4.1.2.8.3 発がん性の要約

発がん性のデータを Table 4.8 に要約する。

NTP が実施した DBDPO に関する以上の 2 年間混餌投与試験条件下で、次の結果が認められた：

- 雄の B6C3F1 マウス：発がん性に関する不確かな証拠が、低用量群で肝細胞腺腫または肝細胞癌の発生率（合計）が上昇したこと、および両投与群で甲状腺濾胞細胞腺腫または濾胞細胞癌の発生率（合計）がわずかに上昇したことより示されている。複数の非腫瘍性病変の発生率上昇が認められ、最も注目すべき病変は甲状腺の濾胞細胞過形成であった。
- 雌の B6C3F1 マウス：発がん性を示す証拠なし。
- 雌雄の F344/N ラット：発がん性を示すある程度の証拠が、低用量（25,000 ppm）群の雄および高用量（50,000 ppm）群の雌雄ラットにおける肝臓腫瘍結節の用量依存的な発生率増加により示されている。



Table 4.8 Summary of carcinogenicity data

Summary of carcinogenicity data				
Liver	Hepatocellular carcinoma	rat	male	-
			female	-
		mice	male	↑ at 25,000 ppm
			female	-
	Neoplastic nodules	rat	male	↑ from 25,000 ppm (dose dependent)
			female	↑ at 50,000 ppm
	Hepatocellular adenoma	mice	male	↑ from 25,000 ppm
			female	↑ at 25,000 ppm
Thyroid	Follicular cell hyperplasia	rat	male	↓
			female	↓
		mice	male	↑ from 25,000 ppm
			female	↑ from 25,000 ppm
	Follicular cell adenoma or carcinoma (combined)	rat	male	-
			female	-
		mice	male	marginal ↑ from 25,000 ppm
			female	marginal ↑ from 25,000 ppm

#### 4.1.2.8.4 考察

B6C3F1 マウスにおいて、25,000 ppm 以上で肝臓に肝細胞腺腫または肝細胞癌（合計）が発現したが用量－影響関係はなく、発がん性を示す明確な証拠にはならないと考えられた。Fischer 344/N ラットでは悪性腫瘍はみられず、マウスで観察された影響は確認されなかった。しかしラットでは、雌雄ともに肝腫瘍（腫瘍結節）の用量に関連した増加を認め、発がん性を示すある程度の証拠とされた。

肝腫瘍の発生率に大きな種差、系統差が存在することは十分に立証されており、B6C3F1 マウスでは肝腫瘍の背景発生率が高いとされていることには留意が必要である。ヒトに対するリスクは、投与の結果マウスで誘発された結節よりも、ラットで発現した結節および肝腫瘍の方が高いという一般的な見解の一致はあるようだが、結節を単なる反応性過形成とみなすか自然変動の悪化と考えるか、そして結節が末期の良性腫瘍を意味するのか肝細胞癌の進展段階を意味するのかによって、リスクの認識は大きく異なる (Greaves and Path, 1990)。しかしラットにおいて、極めて高い用量でも肝細胞癌の増加は認められなかった。

甲状腺に関しては、マウスにおいて甲状腺腫瘍発生率のわずかな増加を認め、その意義が濾胞細胞過形成の発生率増加に裏付けられているが、ラットではこのような所見は認められなかった。甲状腺の生化学および生理学には顕著な種差が存在すること、およびげっ歯類の甲状腺は霊長類に比べて著しく活発であり、甲状腺ホルモンの代謝回転レベル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 (McClain, 1995)。げっ歯類においては、UDPG トランスフェラーゼ活性の上昇が関与する肝臓の誘導作用によって甲状腺過形成が起こる可能性がある。OBDPO および PeBDPO は酵素誘導物質であることが示されている一方、DBDPO に誘導作用がないことが比較的低濃度で認められた。ただしこの結果は、より高濃度でも誘導作用を示さない可能性を排除す

るものではないと考えられた。よって、我々の知見の及ぶ範囲では、この作用機序を退けることはできない。

DBDPO は、OBDPO や PeBDPO などの他のポリ臭素化同族体と同様に非遺伝毒性プロファイルを示し、Tenant and Ashby (1991) によると、遺伝毒性のアラート構造を有さない。

国際がん研究機関 (IARC, 1990) の評価において、DBDPO の発がん性に関する実験動物における証拠は限定的であると結論づけられ、グループ 3「ヒトに対する発がん性を分類できない」に分類された。

従って、これらの結果および上記議論に基づき、発がん性に関する分類は提議しない。しかし慎重なアプローチを取り、最低用量 (1,120 mg/kg/day) から肝腫瘍結節の発生率が上昇したことに基づいて発がん性に関する LOAEL は 1,120 mg/kg/day とし、リスク評価に考慮する。

#### 4.1.2.9 生殖毒性

以下の 2 つの試験 (Norris et al., 1973 and 1975) は、DBDPO の旧製品 (77.4% DBDPO、21.8% NBDPO、0.8% OBDPO) を用いて実施された。

##### 一世代生殖試験

Sprague-Dawley ラットを用いて、2 種類の低用量群 (雄 10 匹、雌 20 匹) と高用量群 (雄 15 匹、雌 30 匹) に交配前 60 日間と交配中 15 日間、その後妊娠期間および離乳までの授乳期間にわたり 3、30、100 mg/kg body weight/day の DBDPO (毎週調整) を混餌投与した。コントロール群には雄 20 匹、雌 40 匹のラットを用いた。

試験中および解剖時に、成体ラットや新生仔で毒性を示す徴候は認められなかった。成体ラットの体重増加量および摂餌量、生殖パラメータ (妊娠率および妊娠匹数、出生仔の生存指数、出生時体重、21 日目の性比、妊娠期間)、成体ラットにおける屠殺前の尿検査および臨床化学検査 (尿素、アルカリホスファターゼ、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ活性)、成体ラットの器官 (肝臓、精巣など) の相対重量および絶対重量、全成体ラットの肉眼的検査、成体ラットおよび出生仔の組織 (肝臓、精巣、卵巣、子宮など) の顕微鏡的検査などのパラメータに影響は認められなかった (Norris et al., 1975; WHO, 1994)。離乳時の新生仔の剖検で、軟組織と骨格構造において内部および外部の様々な発生の変化が認められたが、その頻度にコントロール群の同腹仔との差はなく、用量反応相関も認められなかった。各腹の雌雄各 1 匹において、離乳したラットの顕微鏡的検査が行われた。本試験は要約しか提供されていない (個々のデータは得られていない)。本試験で投与された最高用量は 100 mg/kg で同用量が親動物に対して毒性を示さなかったため、試験結果の意義は限定的である。

本試験の親動物および受胎産物に関する NOAEL は、最高用量の 100 mg/kg/day である。ただし、親動物に有毒作用を生じさせるには、これ以上の用量についても試験されるべきであった。生殖に対する有害作用は認められなかった。

##### 生殖器への影響

NTP (1986) が報告した試験では、ラットとマウスに DBDPO (純度 94%超) を 13 週間 (最大 50,000 ppm) および 2 年間 (最大 50,000 ppm) 投与した場合、精巣、前立腺、卵巣、子宮に顕微鏡的・組織学的変化はみられなかった。組織は 10% 中性緩衝ホルマリンで保存され、パラフィン包埋、ヘマトキシリン・エオジン染色が施されたが、これらの組織に対しては、ブアン固定液の使用がより適切であっただろう。Norris et al. (1975) において、ラットに DBDPO (純度 77.4%) を 118 日間投与した際に精巣、卵巣および子宮の顕微鏡的・組織学的変化はみられなかったと報告されているが、保存法や固定法は提示されていない。

発生毒性

Sprague-Dawley ラットの妊娠雌 20 匹を用いて妊娠 6～15 日目にコーン油に懸濁した 10、100、1,000 mg/kg/day の DBDPO を胃内強制投与し、さらに別の妊娠ラット 30 匹には溶媒を投与した。

妊娠期間中の母動物に毒性を示す徴候はみられなかった。1,000 mg/kg/day 群の母動物の肝臓で、臭素含有量が統計的に増加したが、胎仔の肝臓では増加は認められなかった。投与群と対照群で最終の肝重量に差はなかった。同様に、子宮内の胎仔の位置と数、黄体数、個々の出生仔の体重、頭殿長および性比についても投与群と対照群に差はみられなかった。10 mg/kg/day から吸収胚の統計的に有意な増加を認め、吸収胚／着床部位は、対照群の 3/288 (1%) に対して、10 mg/kg/day 群で 12/141 (9%)、100 mg/kg/day 群で 13/135 (10%)、1,000 mg/kg/day 群で 9/203 (4%) であった。10 mg/kg/day 群と 100 mg/kg/day 群でみられた吸収胚率は背景対照値の範囲外であったが、用量反応相関は認められなかった。いずれの投与群の母動物の胎仔においても、肉眼的な外見の異常はみられなかった。軟組織および骨格の検査の結果、1,000 mg/kg/day 群の母動物の胎仔において、皮下浮腫を有する同腹仔数の統計的に有意な増加（対照群で2/143例に対して13/97例）、正常に発達した頭蓋骨の骨化遅延（頭頂間骨の骨化遅延について、1,000 mg/kg/day 群で 14/97 例、対照群で 2/142 例）が明らかとなった。一方、100 mg/kg/day 群の母動物の胎仔ではこのような所見は認められなかった。上記値は、少なくとも、背景対照値の範囲外の皮下浮腫に関するものである。母動物および胎仔の肝臓の臭素含有総量を分析した結果、1,000 mg/kg/day 群の母動物の肝臓で有意な濃度上昇が明らかとなった。10 mg/kg/day 群および 100 mg/kg/day 群では、差異は認められなかった。投与群の母動物の胎仔の肝臓では、DBDPO の用量にかかわらず、臭素含有総量の増加はみられなかった (Norris et al., 1973, 1974, 1975 and Dow's letter, 1985)。提供されているのは要約のみである。

DBDPO 製品（純度 77.4%）を母動物に投与した結果、10 mg/kg/day 以上での用量反応相関のない胚・胎仔死亡（吸収胚）の増加、1,000 mg/kg/day での頭蓋骨の骨化遅延と皮下浮腫といった影響が受胎産物に生じた。入手可能な限られたデータに基づき、観察された影響に毒性学的意義がないと示すことはできないことから、母動物の NOAEL は 1,000 mg/kg/day、胎仔の LOAEL は 10 mg/kg/day と推定される。

NOAEL (母動物) = 1,000 mg/kg/day

LOAEL (受胎産物) = 10 mg/kg/day

適切に実施 (GLP に準拠)、報告された最近の出生前発生毒性試験 (BFRIP, 2000) において、雌ラット (Cri:CD(SD)IGS BR) の妊娠 0～19 日目に、0、100、300、1,000 mg/kg/day の DBDPO (純度 97.34%) のコーン油溶液を強制経口投与した。被験物質として使用された DBDPO は、Albermarle Corporation、Great Lakes Chemical corporation および Ameribrom (Dead Sea Bromine) が製造した 3 ロットの DBDPO 製品の混合物であった。母動物での観察項目は、臨床徴候、妊娠時の体重、摂餌量などであった。妊娠 20 日目に雌を安楽死させ、顕微鏡的検査を行った。妊娠中の子宮および肝臓の重量が記録された。仔動物は帝王切開により産まれた。黄体数、子宮着床数、早期・後期吸収胚数、生存・死亡胎仔数、胎仔の性別および個々の体重が記録された。全胎仔の肉眼的な外表検査が行われた。各腹の胎仔の約半数で内臓異常の検討が行われ、残りの胎仔では骨格・軟骨の奇形および骨化変動について評価された。

母動物の臨床所見、体重、体重増加量、補正後の体重変化、肝重量および解剖において、投与に関連した有害影響は認められなかった。1,000 mg/kg/day 群で摂餌量のわずかな増加を認めたが、有害影響とは考えられなかった。

外表の奇形や変異、骨格変異、骨化からは、DBDPO 投与に関連する明らかな有害影響は認められなかった。

胎仔の内臓奇形に関しては、100 mg/kg/day 群および 1,000 mg/kg/day 群では血管奇形の発生率が低かった。100 mg/kg/day 群の胎仔 1 匹で心室肥大がみられた。1,000 mg/kg/day 群では、胎仔 1 匹で大動脈弓の奇形（大動脈弓狭窄、肺動脈拡張、半月弁欠損、鎖骨下動脈欠損）および心室肥大を認めた。投与群でこれらの奇形の発生率が低かったことから、本影響は投与に関連したものとは考えられなかった。

胎仔の体重、性比、総吸収胚数および後期吸収胚数からは、DBDPO 投与に関連する明らかな有害影響は認められなかった。早期吸収胚について、1,000 mg/kg/day 群の動物での平均数は対照群よりも統計的に多いが（1.4 vs. 0.6）、この値は実験室の背景対照値の上限であるため考慮されなかった。300 mg/kg/day 以上で着床あたりの生存胎仔率の用量依存的な低下（対照群 95.61 に対して、300 mg/kg/day 群で 93.14、1,000 mg/kg/day 群で 90.67）が認められたが、統計的に有意ではなかった。着床後死亡率の上昇も 300 mg/kg/day 以上で認められたが（対照群 4.39 に対して、300 mg/kg/day 群で 6.86、1,000 mg/kg/day 群で 9.33）、同様に統計的に有意ではなかった。これらの影響は統計的に有意でなく生物学的に重要とは考えられなかったため、NOAEL の決定には考慮されなかった。

この最近の出生前発生毒性試験（BFRIP, 2000）では、最高用量である 1,000 mg/kg/day 以下で、母動物に対する毒性や発生毒性は認められなかった。

生殖に関して、一世代試験の結果、および最大 50,000 ppm の DBDPO を 13 週間または 2 年間投与したラットとマウスでの生殖器の検査のいずれも生殖に対する有害影響を示すものではなかった。

発生への影響の点では、古い奇形学的研究（Norris et al., 1975）において、純度の低い（77.4%）DBDPO 製品が胎仔にいくらかの影響、すなわち 10 mg/kg/day 以上で用量反応相関のない胚・胎仔死亡、高用量（1,000 mg/kg/day）で皮下浮腫および頭蓋骨の骨化遅延が認められたが、母体毒性を誘発するとは考えられなかった。本試験は要約しか得られておらず、その結果、推定された母動物の NOAEL、胎仔の LOAEL は不確かである。さらに、被験物質の純度は EU で現在供給されている製品の純度よりも低い。適切に実施された最近の出生前発生毒性試験（BFRIP, 2000）は、より純度の高い（97.4%）DBDPO 製品の混合物を用いて実施されており、発生毒性の評価に望ましい試験であると判断された。この最近の出生前発生毒性試験では、外表や内部の奇形や変異、胎仔体重、性比、総吸収胚数および後期吸収胚数投与のいずれにおいても投与に関連した有害影響は認められなかった。動物あたりの早期吸収胚平均数と着床後死亡のわずかな増加、および着床あたりの生存胎仔率のわずかな低下が認められたが、これらの影響は統計的に有意でないか用量との関連が認められなかったため、NOAEL の決定には考慮されなかった。従って、この最近の出生前発生毒性試験に基づき、発生に対する有害影響の懸念はないと考えられる。

#### 4.1.2.10 追加データ

##### 4.1.2.10.1 難燃剤のポルフィリン生成作用

Koster et al. (1980) は、DBDPO（市販品）濃度 10 µg/mL medium でのヒナ胎芽肝細胞の培養において、酵素誘導剤であるβ-ナフトフラボンでの前処理の有無にかかわらずポルフィリン生成作用を認めなかった。

##### 4.1.2.10.2 免疫毒性評価

ポリブロモジフェニルとは対照的に、90 日間試験および 2 年間試験（NTP, 1986）におけるラットとマウスのリンパ器官の組織学的検査を通して免疫毒性は確認されなかった。

#### 4.1.2.10.3 肝重量評価

NTP が実施した試験（1986）において、ラット（各用量 3 匹）に Fluka Chemical Corporation から入手した DBDPO（純度不明）238、496、2,510、4,730、25,400、51,100 ppm が 11 日間混餌投与され、上 2 つの濃度で肝重量の用量依存的な増加（コントロール群と比べて約 40% の増加）が認められた。2,510、4,730 ppm に曝露されたラットの肝重量は 30~40% 増加したが、下 2 つの用量に曝露されたラットの肝重量に影響はみられなかった。Norris et al. (1975) の一世代試験では、118 日間投与された雌雄ラットにおいて肝重量の有意な変化は認められなかった。

#### 4.1.2.10.4 内分泌かく乱作用

有機塩素化合物による甲状腺ホメオスタシスの変動が報告されており、血清輸送タンパク質トランスサイレチン（TTR）に対する甲状腺ホルモン様親和性が探索された。

Cheek et al. (1999) は、ヒトを含む多くの種で有機塩素化合物による甲状腺ホメオスタシスの変動が実証されてきたことを報告した。多くの場合、有機塩素化合物への曝露が甲状腺ホルモン、特に  $T_4$  の血清濃度低下に関連付けられている。PCB への曝露は、ラットおよびヒトでの血清  $T_4$  濃度の低下に関連付けられている。ラットを用いた試験で得られた証拠より、クロロアセトアニリド類、アセトクロール、アロクロールなどの有機塩素、DDT および PCB が UDPGT による代謝を亢進させ、その結果、血清  $T_4$  濃度の低下を誘導することが示されている。PCB 類は、その生理作用と甲状腺ホルモン類似性のため、血清輸送タンパク質であるトランスサイレチンと TBG、および甲状腺受容体に対する結合性が複数の試験で検討されている。PCB 類はトランスサイレチンと TBG に対して異なる親和性を示す (Lans et al., 1994)。水酸化 PCB はトランスサイレチンに対する強力なリガンドである一方 TBG にはほとんど結合せず、未代謝の PCB で TTR や TBG に強い親和性を示すものはわずかしかない。輸送タンパク質同様、ラット甲状腺受容体も元の PCB 類よりも水酸化体に対してより強い親和性を有すると考えられる。Cheek et al. (1999) は、組換えヒト甲状腺受容体、およびヒトのトランスサイレチン、TBG に対する PCB 類の結合能を検討した。本検討の結果より、水酸化 PCB は血清輸送タンパク質トランスサイレチンに対して甲状腺ホルモン様親和性を有する一方、ヒト甲状腺受容体に対する *in vitro* での親和性は比較的低いことが示されている。興味深いことに、ヒトにおける TBG 欠損が甲状腺機能正常状態を妨げることはなく、ヒトでの  $T_4$  輸送にはトランスサイレチンも重要であることが示唆された (Larsson et al., 1985)。さらに TTR は、脳脊髄液中の主要な  $T_4$  結合タンパク質であり、中枢神経系でも同様の役割を果たしている可能性がある (Cavaliere, 1997)。また、血液脳関門を介した  $T_4$  輸送の媒介、および胎盤を介した母体から胎児への輸送においても TTR が重要な役割を果たすことが示唆されている (Calvo et al., 1990; Southwell et al., 1993)。

PBDPO 類については、特定の PBDPO 同族体、すなわち BDE-15 (DiBDBPO) と BDE-77 (TeBDPO) を *in vitro* で代謝物にマイクロソーム変換すると輸送タンパク質 (TTR) においてサイロキシシンと競合し、これら PBDPO 代謝物が内分泌かく乱作用を有する可能性が示唆された。未代謝の PBDPO 同族体および BDE-32 (TriBDPO) 代謝物では競合は認められなかった (Bergman et al., 1997)。ただし我々の知る限りでは、DBDPPO や OBDPO について、トランスサイレチンでの  $T_4$  との競合に関する試験は実施されていない。

#### 4.1.2.10.5 神経毒性

行動学的試験において、生後 3 日と 19 日のマウスに 2.22 または 20.1 mg/kg、生後 10 日のマウスに 1.34、13.4 または 20.1 mg/kg の DBDPO（純度不明）が与えられた (Viberg et al., 2001)。対照群のマウスには、同じ方法で、溶媒である 20% 脂肪乳剤を 10 mL/kg で与えた。各群 3~5 匹の同腹仔を含んでいた。2、4、6 か月齢で自発行動試験が行われ、試験ケージ内で歩行運動、水平運動、立ち上がり、垂直運動、総運動量、あらゆる種類の震えが測定された。自発運動行動データより、生後 3 日目に DBDPO に曝露された成体マウスで馴化障害が示されているが、生後 10 日目または 19 日目に DBDPO に曝露されたマウスではこのような馴化障害は認められない。こ

では馴化を試験期間 60 分のあいだに試験チャンバーの目新しさが薄れたことによる歩行運動、立ち上がり、および総運動量の減少と定義しており、対照群の 3 つの年齢区分、および生後 10 日目または 19 日目に DBDPO に曝露されたマウスで馴化を認めた。生後 3 日目に最高用量の DBDPO に曝露されたマウスでは、2、4、6 か月齢に非馴化を示す行動的特徴を認め、生後 3 日目に低用量の DBDPO に曝露されたマウスでは、6 か月齢に非馴化を示す行動的特徴を認めた。

これらの所見の毒性学的意義は明らかではない。PCB 類を生後 3 日目に投与するとこのような行動障害を引き起こすことが分かっているが、この反応は生後 10 日目に毒性化合物に曝露された動物での反応を常に伴うものであることを著者らは指摘している。マウスでみられた行動の違いのヒトの健康にとっての重要性の解釈は、明確にはされていない。従って、その意義は依然として不確実である。さらに本試験は要約しか得られておらず、飼育条件、無作為化、用量に応じた影響の重症度に関する記述、結果の統計的処理などの情報が欠損している。また、標準偏差のデータが示されていないため本試験中に予期され得るばらつきの程度を判断するのが困難であり、背景陰性対照に関する詳細も報告されていない。