IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.66 2,4,6-Tribromophenol and other simple brominated phenols(2005)

2,4,6-トリブロモフェノールや他の単純臭素化フェノール

世界保健機関 国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

2008

目次

序言
1. 要 約 ---------- 4
2. 物質の特性および物理的・化学的性質 ---------- 8
3. 分析方法 ---------- 8
4. ヒトおよび環境の暴露源 ---------- 10
4.1 自然界での発生源
4.2 人為的発生源
4.3 製造と用途
5. 環境中の移動・分布・変換・蓄積 ---------- 14
5.1 媒体間の移動および分布
5.2 変 換
5.3 蓄 積
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量 ---------- 19
6.1 環境中の濃度
6.2 ヒトの暴露量
7. 実験動物および人手の体内動態・代謝の比較 ---------- 28
8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 ---------- 29
8.1 単回暴露
8.2 刺激と感作
8.3 短期および中期暴露
8.4 長期暴露と発がん性
8.5 遺伝子毒性および関連エンドポイント
8.6 生殖毒性
8.6.1 エストロゲン様作用
8.7 腎毒性
8.8 チロキシンリガンドへの *in vitro* 結合
9. ヒトへの影響 ---------- 37
10. 実験室および自然界の生物への影響 ---------- 37
10.1 水生環境
10.2 陸生環境
11. 影響評価 ---------- 39
11.1 健康への影響評価
11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価
11.1.2 耐容摂取量および耐容濃度の設定基準

11.1.3　リスクの総合判定例
11.2　環境への影響評価
11.3　ヒトの健康および環境のリスク評価における不確実性
12.　IOMC によるこれまでの評価 ---------- 45

REFERENCES ---------- 46

APPENDIX 1　ABBREVIATIONS AND ACRONYMS ---------- 66
APPENDIX 2　CICAD PEER REVIEW ---------- 68
APPENDIX 3　CICAD FINAL REVIEW BOARD ---------- 70

国際化学物質安全性カード
ICSC1563(2,4,6-トリブロモフェノール) ---------- 72
ICSC1564(ペンタブロモフェノール) ---------- 73

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)

No.66 2,4,6-Tribrommophenol and other simple Brominated phenols(2005)
2,4,6-トリブロモフェノールや他の単純臭素化フェノール

序 言

http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.htmlを参照

1. 要約

2,4,6-トリブロモフェノール(2,4,6-tribromophenol)および他の単純な臭素化フェノールに関する本 CICAD[1]は、2004 年 1 月までに行われた関連データベースの包括的文献検索で確認されたデータに基づき、生態・水文学研究センター(Centre of Ecology & Hydrology)(英国)の P.D. Howe、S. Dobson、および H.M. Malcolm によって作成された。本 CICAD と英国の国家文書は同時に作成された。本 CICAD のピアレビューに関する情報を Appendix 2 に示す。本 CICAD は、2004 年 9 月 28 日～10 月 1 日にベトナムのハノイで開催された第 12 回最終検討委員会会議で討議され、国際評価として承認された。最終検討委員会の参加者を Appendix 3 に示す。国際化学物質安全性計画(IPCS, 2004a,b)が作成した国際化学物質安全性カードの、2,4,6-トリブロモフェノール(ICSC 1563)およびペンタブロモフェノール(ICSC 1564)も本文書に転載する。

本 CICAD で取り扱うのは、2,4,6-トリブロモフェノール(2,4,6-TBP; CAS No. 118-79-6)、ならびに 2-ブロモフェノール(2-bromophenol [2-BP; CAS No. 95-56-7])、3-ブロモフェノール(3-bromophenol [3-BP; CAS No. 591-20-8])、4-ブロモフェノール(4-bromophenol [4-BP; CAS No. 106-41-2])、2,4-ジブロモフェノール(2,4-dibromophenol [2,4-DBP; CAS No. 615-58-7])、2,5-ジブロモフェノール(2,5-dibromophenol [2,5-DBP; CAS No. 28165-52-8])、2,6-ジブロモフェノール(2,6-dibromophenol [2,6-DBP; CAS No. 608-33-3])、3,5-ジブロモフェノール(3,5-dibromophenol [3,5-DBP; CAS No. 626-41-5])、2,3,4,6-テトラブロモフェノール(2,3,4,6-tetrabromophenol [2,3,4,6-TeBP; CAS No. 14400-94-3])、ペンタブロモフェノール(pentabromophenol [PBP; CAS No. 608-71-9])を含む、ベンゼン環 1 つの臭素化フェノールである。臭素化フェノールの環境中濃度については、データが非常に限られている。モノ-およびジブロモフェノール、ならびに PBP の毒性データも限られている。臭素化フェノールの中では 2,4,6-TBP のデータがもっとも豊富である。2,5-DBP、

[1] 本報告書に用いられる略号および略称のリストは、Appendix 1 を参照のこと。

3,5-DBP、2,3,4,6-TeBP などの化合物は、研究室のみに存在するようである。

数種の海洋藻は単純な臭素化フェノールを含有することがわかっている。臭素化フェノールは、海洋底生動物によって生成され、天然に存在することが知られている。ギボシムシ(*Enteropneusta*)は、これらの物質の食餌による明らかな供給がないにもかかわらず、大量のブロモフェノールを生成・排出する。4-BP、2,4-DBP、2,6-DBP、2,4,6-TBP などの天然源由来のブロモフェノールは、原始的海洋軟底生息域に一致してみられる特徴であり、これらの空間的・時間的存在度は、これら代謝物を分泌する底生動物の存在度と相関する。

臭素化フェノールは、反応性難燃剤中間体あるいは木材保存剤として製造・使用することによって、環境中へ放出されると考えられる。2,4,6-TBP 由来の難燃剤含有のプラスチックにおける､未反応臭素化フェノールの濃度および浸出に関するデータは入手できない。

2,4,6-TBP と PBP は、大気中の気相および粒子相の双方に存在することが、推定蒸気圧によって示される。気相の臭素化フェノールは、光化学的に生成されたヒドロキシラジカルとの反応によって大気中で分解する。この反応での半減期は、4-BP で 13 時間、2,4-DBP で 45 時間、2,4,6-TBP および PBP で 20～40 日と推定される。粒子相の 2,4,6-TBP および PBP は、湿性および乾性沈着によって大気から除去される。

水中では、PBP は浮遊している固形物や底質に吸着すると考えられる。しかし、他の臭素数の少ないフェノールは、水相に残留する傾向があるとみられる。非解離性 2,4,6-TBP および PBP の水面からの蒸発は、重要な消長のプロセスとは考えられない。モノ-およびジ臭素化フェノールのヘンリー則定数から、これらの化合物の蒸発がわずかであることが示唆される。

すべての臭素化フェノールは、土壌に放出されると基本的にはその場に残留し、移動しない。

臭素化フェノールは概して容易に生分解せず、環境中で存続する。しかし、順化した微生物群落および嫌気性やスルフィドを生じる特殊群落が、この化合物を分解すると考えられる。

ブロモフェノールの Log K_{ow} 値から、臭素化が進むとともに増大する生物蓄積能を推定できる。4-BP、2,4-DBP、2,4,6-TBP、PBP の予測生物濃縮係数(BCF)はそれぞれ 20、24、120、3100 と算定された。2,4,6-TBP の BCF 測定値は推定値と類似している。

地表淡水中の 2,4-DBP、2,6-DBP、2,4,6-TBP の最高濃度は、それぞれ 40、3、0.3 μg/L と報告された。4-BP は検出されなかった。汽水底質中の 2,4,6-TBP 濃度は最大 3690 μg/kg 乾重量で、2,4-DBP と 2,6-DBP は検出されなかった(検出限界 2 μg/kg)。

臭化物イオンを含有する天然水の塩素処理の結果、臭素化フェノールが生成される可能性がある。飲料水における臭素化フェノールの測定値はカナダにしかなく、処理水中の 2-BP、 2,6-DBP、2,4,6-TBP の最大報告値は 42、60、20 ng/L で、それぞれが 1 件の水試料から検出された。通常、飲料水中の濃度は 3 ng/L 未満で、未処理水より処理水のほうが高い。

ハロゲン化廃棄物、泥炭、自動車の有鉛燃料の燃焼によって、環境大気中で局所的に高濃度の臭素化フェノールが測定されている。ハロゲン化廃棄物および自動車燃料の燃焼による 2,4,6-TBP の最大報告値はそれぞれ 380 および 4500 ng/m^3、泥炭燃焼による 2,4-DBP の場合は 290 ng/m^3 であった。

製造工場における 2,4,6-TBP の作業環境空気中濃度は、0.6～6.3 mg/m^3 であった。

人間の食事の一部となる可能性のある生物相では、食用部分の 2,4,6-TBP 平均含有量が軟体動物と甲殻類でそれぞれ最大 198 および 2360 μg/kg 乾重量、海洋魚で最大 39 μg/kg 乾重量である。臭素化フェノールは、ヒトの母乳、血液、および脂肪組織で検出されている。

哺乳類では、2,4,6-TBP は消化管から急速に吸収され、尿や糞便を介して急速に排泄される。その他の臭素化フェノールの吸収・分布・排出に関する情報は入手できなかった。

ラットにおける 2,4,6-TBP の急性経口 LD_{50} は、1486～＞5000 mg/kg 体重であった。2-BP および PBP の経口 LD_{50} は、それぞれ 652 および 250～300 mg/kg と報告された。ラットにおける 2,4,6-TBP の急性(4 時間)吸入 LC_{50} は＞50000 mg/m^3 で、暴露は 2,4,6-TBP の粉塵によるものであった。ラットおよびウサギの急性経皮 LD_{50} は、＞2000 mg/kg 体重であった。

2,4,6-TBP はウサギの皮膚を刺激しなかったが、ウサギの眼には中等度の刺激性を示した。モルモットの皮膚に対しては感作物質であった。

ラットに対する 2,4,6-TBP の反復投与経口毒性試験と生殖／発生毒性スクリーニング試

験の組み合わせでは、投与量 1000 mg/kg 体重/日で体重増加量の減少および絶対・相対肝重量の増加が雌雄で、血中の総タンパク・アルブミン・アルブミン／グロブリン比・ALP の上昇が雄で認められた。300 mg/kg 体重/日では、雌雄に流涎が、雄に血中クレアチニンの上昇が認められた。雌雄のラットで、NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられた。いずれの投与群でも、性周期、交尾率、受胎率、妊娠期間、黄体数、着床数、総出生仔数および生存仔数、着床率、分娩率に対する有害影響はみられなかった。1000 mg/kg 体重/日の投与群における授乳 4 日目の新生仔の生存能力、および授乳 0 および 4 日目の新生仔の体重は、対照群のものより低かった。300 mg/kg 体重/日群には、生殖／発生への影響はみられなかった。

反復吸入毒性に関しては、信頼できる研究は確認できなかった。

2 種の細菌における 2,4,6-TBP の *in vitro* 復帰突然変異試験は陰性を示した。1 件の *in vitro* 染色体異常試験は、代謝活性化の有無に関わらず陽性を示した。最大耐量までを調べた *in vivo* 小核試験は、陰性であった。

高用量の 2-BP および PBP はラットで腎毒性を示したが、4-BP は示さなかった。

臭素化の低いフェノールや PBP に関しては、短期・中期・長期毒性データは確認できなかった。ほとんどの毒性データは 2,4,6-TBP に関連したものである。一般住民の 2,4,6-TBP への暴露は、飲料水および海産物の摂取(後者は天然に存在するブロモフェノール)によると考えられる。しかし、唯一報告された経口経路による短期毒性研究はスクリーニング検査と考えられるため、飲料水や食物に関して信頼できる 2,4,6-TBP の耐容摂取量は算定できない。

微細藻では、2,4,6-TBP の 72 時間 EC_{50} は 0.4～1.6 mg/L、2-BP の 48 時間 EC_{50} は 110 mg/L である。ミジンコの 48 時間 LC/ EC_{50} は、2- および 4-BP で 0.9～6 mg/L、2,4,6-TBP で 0.3～5.5 mg/L である。慢性毒性試験では、ミジンコの生殖に対する 21 日間 NOEC は、2-BP で 0.2 mg/L、2,4,6-TBP で 0.1 mg/L であった。魚類における 2,4,6-TBP の 96 時間 LC_{50} は、0.2～6.8 mg/L である。臭素化の低いフェノールの魚類への毒性に関する試験は確認できなかった。PBP の 96 時間 LC_{50} は 0.1 mg/L と報告された。陸生環境では、種子の発芽への PBP の影響に関する研究 1 件のみが確認された。

算定されている予測無影響濃度(PNEC)は、2-BP で 2 µg/L、4-BP で 6 µg/L、2,4,6-TBP で 2 µg/L、PBP で 0.1 µg/L である。3-BP、ジブロモフェノール、2,3,4,6-TeBP に関し入手できるデータは、見当たらないか不十分であることに留意する必要がある。PBP に関す

るデータは含まれているが、データベースが完全ではないため、PBP の PNEC はリスク評価に用いるべきではない。

地表淡水での 1 件のモニター値に基づくと、2,4,6-TBP の PEC/PNEC 比は 0.15 と考えられる。毒性データや暴露データに欠けるため、その他の臭素化フェノールのリスク係数は算定できない。底質へ選択的に結合すると予測できるのは PBP のみと考えられるが、底質中の PBP 測定値は確認されていない。底質中のモノ臭素化フェノール濃度の報告はなく、ジ臭素化フェノールは検出されなかった。したがって、底質中のデータで利用できるのは、2,4,6-TBP に関してのみである。この非常に限定されたデータに基づくと、水生生物に対する底質中 2,4,6-TBP のリスクは低いものとみられる。陸生環境に関し有意義なリスク評価をするには、利用できるデータが不十分である。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

臭素化フェノールの物理的・化学的性質を Table 1 に示す。2-ブロモフェノール(2-BP)は不快臭のある黄～赤色の油状液体で、相対密度は約 1.5 g/cm^3 である。4-BP は正方両錘型の結晶で構成され、密度は 15 °C で 1.84 g/cm^3、80 °C で 1.5875 g/cm^3 である。2,4,6-TBP はフェノールに似た不快臭のある白色～ほぼ白色の結晶性粉末で、相対密度は 20 °C で 2.55 g/cm^3 である(Merck Index, 2001)。

フェノールの臭素化が進むと溶解度および蒸気圧が低下する。ブロモフェノールの解離は pH に左右される。環境中の pH の範囲での各臭素化レベルの解離度を Table 2 に示す。

土壌／底質への結合傾向は、フェノールの臭素化が進むとともに上昇する。解離度とともにブロモフェノールの溶解度も上昇すると考えられるが、土壌／底質への結合計算値は、溶解度の、したがって pH の影響を受けない。

3. 分析方法

臭素化フェノールの環境媒体の分析は、主として電子捕獲型検出器(ECD)または選択イオン検出器(SIM)付きガスクロマトグラフィ質量分析計(GC/MS)によって行われる。大気試料中の臭素化フェノールは ECD 付き GC/MS を用いてモニターされている(Müller & Buser, 1986; Thomsen et al., 2001b)。

Table 1: Physicochemical properties of bromophenols.[a]

Bromophenol	Abbreviation	CAS No.	Molecular formula	Relative molecular mass	Melting point (°C)	Boiling point (°C)	Vapour pressure at 25 °C (Pa)	Aqueous solubility at 25 °C (mg/litre)	Henry's law constant ($Pa \cdot m^3/mol$)	Log octanol/water partition coefficient (K_{ow})	Log soil sorption coefficient (K_{oc})	Dissociation constant (pK_a)
2-Bromophenol	2-BP	95-56-7	C_6H_5BrO	173	5.6[b]	194[c]	No data	No data	No data	2.35[d,e]; 1.69[f]	No data	No data
3-Bromophenol	3-BP	591-20-8	C_6H_5BrO	173	33[c]	235–236[e]	No data	No data	No data	2.63[d,e]; 1.98[f]	No data	No data
4-Bromophenol	4-BP	106-41-2	C_6H_5BrO	173	64[c]	238[e]	3.7[g]	17 400[g]	1.56×10^{-2}[g]	2.62[g]; 2.63[d]; 2.59[e]; 1.94[f]	2.41[h]; 2.64	9.17[g]
2,4-Dibromophenol	2,4-DBP	615-58-7	$C_6H_4Br_2O$	251.9	38[b]	238[b]	0.386[g]	2080[g]	3.65×10^{-2}[g]	2.56[e]; 3.48[i,g]	2.86	7.79[g]
2,5-Dibromophenol	2,5-DBP	28165-52-8	$C_6H_4Br_2O$	251.9	No data	No data	No data	No data	No data	2.56[l]	No data	No data
2,6-Dibromophenol	2,6-DBP	608-33-3	$C_6H_4Br_2O$	251.9	56.5[b]	255[b]	No data	No data	No data	2.37[f]	No data	No data
3,5-Dibromophenol	3,5-DBP	626-41-5	$C_6H_4Br_2O$	251.9	81[b]	274[b]	No data	No data	No data	No data	No data	No data
2,4,6-Tribromophenol	2,4,6-TBP	118-79-6	$C_6H_3Br_3O$	330.8	89[k]; 93.9[l]; 94–96[e]	244[c]; 290[k]	4.2×10^{-2}[l]; 0.76×10^{-2}[m]; 2.9×10^{-2}[g]	59; 61[g]	4.83×10^{-3}; 3.59×10^{-3}[n]; 3.15×10^{-2}[g]	4.13[o]; 3.89[l]; 4.02[p]; 4.23[q]; 3.74[r]; 4.24[g]	3.07	6.08[g]
2,3,4,6-Tetrabromophenol	2,3,4,6-TeBP	14400-94-3	$C_6H_2Br_4O$	409.7	113.5[b]	Sublimes[b]	No data	No data	No data	No data	No data	No data
Pentabromophenol	PBP	608-71-9	C_6HBr_5O	488.6	230[b]	Sublimes[b]	5×10^{-5}[r]	0.1[g]	8.41×10^{-4}[n]; 1.2×10^{-2}[g]	5.30[g]; 5.96[s]	3.53	4.4[g]

[a] Where no source is given, values are modelled using EPIWIN.
[b] Lide (2002).
[c] Merck Index (2001).
[d] Jaworska & Schultz (1991).
[e] Leo et al. (1971).
[f] Boyle et al. (1992).
[g] Kuramochi et al. (2004) (at 25 °C).
[h] Meylan et al. (1992).
[i] Hansch & Leo (1979).
[j] Verschueren (1996).
[k] IUCLID (2003).
[l] CITI (1999).
[m] Neely & Blau (1985).
[n] Meylan & Howard (1991).
[o] Hansch et al. (1995)
[p] Broderius et al. (1995).
[q] Devillers et al. (1996).
[r] HSDB (2003)
[s] Meylan & Howard (1995).

Table 2: Percentage dissociation of bromophenols at different environmental pH.

Bromophenol	pK_a	Percentage dissociation				
		pH 5	pH 6	pH 7	pH 8	pH 9
4-BP	9.17	0	0	1	6	40
2,4-DBP	7.79	0	2	14	62	94
2,4,6-TBP	6.08	8	45	89	99	100
PBP	4.4	80	98	100	100	100

未処理水および飲料水中の一連の臭素化フェノールが GC/MS/SIM を用いて検出され、検出限界は 2-BP、 4-BP、2,4-ジブロモフェノール(DBP)、2,6-DBP、2,4,6-トリブロモフェノール(TBP)で 1 ng/L と報告された(Sithole et al., 1986)。GC/ECD を用いた場合、2-BP、4-BP、2,4-DBP、2,6-DBP、 2,4,6-TBP の検出限界はより高いことが報告された(Sithole et al., 1986)。Watanabe ら(1984)は、廃水中のペンタブロモフェノール(PBP)分析に GC/MS/ECD を用い、検出限界は 1 ng/L であった。Chatonnet ら(2004)は GC/MS/SIM を用いてワインの 2,4,6-TBP を分析し、検出限界は 1.5 ng/L であった。

底質試料の分析には GC/MS/ECD が用いられており、2,4-DBP および 2,6-DBP に対する検出限界は 2 µg/kg、2,4,6-TBP では 0.5 µg/kg である(Watanabe et al., 1985)。Fielman ら(2001)は GC/MS/SIM 測定法を用い、底質中のさまざまな臭素化フェノールを分析した。

さまざまな生体試料中で臭素化フェノールが検出されている。生物相試料の分析に、電子イオン化法を用いた GC/MS が使用され、検出限界 0.05 ng/g であった(Whitfield et al., 1992, 1995)。同様に、GC/MS/SIM も用いられている(Adams et al., 1999; Flodin et al., 1999)。多重イオン検出モードで GC/MS を用いた場合、検出限界 0.01 ng/g が報告されている(Whitfield et al., 2002)。固相抽出法により血漿から臭素化フェノールが抽出された。臭素化フェノールの溶出以前に、固相抽出カラムを濃硫酸で直接処理し、血漿中の脂質を分解した。ジアゾメタン誘導体化後、試料は GS/MS/EDC で測定され、検出限界は 2,4,6-TBP および PBP で 0.3 pg/g であった(Thomsen et al., 2001a, 2002a)。

4. ヒトおよび環境の暴露源

4.1 自然界での発生源

臭素化有機化合物の自然生産は、生合成のための前駆物質が容易に利用できる海洋環境においてもっとも豊富かつ多様である。とくにモノ-、ジ-、トリ臭素化フェノールは、藻

類、多毛類、半索類などの海洋生物によって排出される。臭素化フェノールは淡水中では自然生産されないようである。多くの臭素化有機物は、植物、細菌、真菌、地衣類、昆虫、ある種の高等動物などの陸生生態系で認められるが、臭素化フェノールの生成に関する情報は報告されていない(Gribble, 2000)。

数種の海草は単純な臭素化フェノールを含有することが知られている(Whitfield et al., 1999; Flodin & Whitfield, 2000)。海草における臭素化フェノールの生合成が観察されている(Flodin & Whitfield, 1999)。

臭素化フェノールは、海洋底性動物によって生産されることで天然に存在することがわかっている。ギボシムシ(*Enteropneusta*)は、食餌による明らかな供給がないにもかかわらず、大量のブロモフェノールを生成・排出する(Higa et al., 1980)。4-BP、2,4-DBP、2,6-DBP、2,4,6-TBP などの自然発生源由来のブロモフェノールは、原始的海洋軟底生息域に一致してみられる特徴であり、これらの空間的・時間的存在度は、これら代謝物を分泌する底生動物の存在度と相関する(Fielman et al., 2001)。海綿は、乾重量でその 12%を構成すると考えられるブロモインドール、ブロモフェノール、ブロモピロールなどの臭素化有機化合物の自然発生源である(Ahn et al., 2003)。ブロモフェノールは、さまざまなギボシムシ(King, 1986; Woodin et al., 1987)、箒虫動物門(*Phoronida*)箒虫類の *Phoronopsis viridis*(Sheikh & Djerassi, 1975)、多毛類のガンセキフサゴカイ(*Polychaeta, Lanice conchilega*)、アレニコラ(*Arenicola cristata*)(Weber & Ernst, 1978; Woodin et al., 1987; Goerke & Weber, 1991)における二次的代謝物として知られている。ブロモフェノールは抗菌作用を示すと考えられ、おそらく底生種の創傷治癒のための殺菌剤として重要であると報告されている(Sheikh & Djerassi, 1975)。Jensen ら(1992)は、深海腸鰓綱 *Stereobalanus canadensis* の巣穴壁面における底生後生動物相の枯渇を認め、これが腸鰓綱によって排出された臭素化代謝物の存在によるとの考えを示した。しかし、微生物へのブロモフェノールの影響は、検査の対象、方法、パラメータによって異なる(King, 1986, 1988)。Giray と King (1997a)は、ブロモフェノール含有底生動物相の巣穴壁の生物化学的比較には、微生物阻害剤としてのブロモフェノール異性体の能力差と、ブロモフェノール排出力の相違に留意する必要があることを認めた。しかし、Steward ら(1996)によれば、3 種の海洋性虫類の巣穴を覆う底質の微生物の量・活性・群落構造に対し、生物由来のブロモフェノールの顕著な影響は認められなかった。底質表層および表層下の群落にも影響は認められなかった(Steward et al., 1992)。さらなる調査で、2,4-DBP は、ヤドカリや数種の捕食性多毛類に対する有効な抗捕食性物質ではないことが判明した(Giray & King, 1997b)。

フェノールをはじめとする広範な芳香族化合物をハロゲン化し、4-BP、2,4-DBP、

2,4,6-TBP を生成する独特なフラビン含有クロロペルオキシダーゼが、イトゴカイ科の多毛類 *Notomastus lobatus* から分離されている(Chen et al., 1991)。臭素化フェノールは、臭素化ベンゼンや数種の臭素化ジフェニルエーテルなどの汚染物質の生分解によっても生成する可能性がある(Bergman, 1990)。さらに、生物および人間由来の臭素化アニソールが無酸素状態下である程度脱メチル化され、対応する臭素化フェノールを生成する。

4.2 人為的発生源

反応性難燃剤の中間体あるいは木材防腐剤としての 2,4,6-TBP の生産および使用によって、さまざまなごみの流れを通して本物質が環境中に放出されると考えられる(HSDB, 2003)。2,4,6-TBP 由来の難燃剤を含有するプラスチックからの、未反応臭素化フェノールのレベルおよび浸出量に関するデータは見当たらない。輸入された処理木材は、環境中の生物および木材取扱人にとって、2,4,6-TBP への暴露源となりうる。屋内作物用生育箱もまた、作物の汚染によって暴露源となりうる。これに関するデータは公表されていない。

2-BP、2,4-DBP、2,6-DBP、2,4,6-TBP はすべて加鉛ガソリンの自動車排ガス中で確認されている(Müller & Buser, 1986)。臭素化廃棄物、都市ごみ、または泥炭を焼却した危険有害廃棄物焼却炉からの排煙は、2,4,6-TBP を含有していた(Öberg et al., 1987)。

ブロモフェノールは、食品加工や水処理中に副産物として生成する可能性がある。原材料や食品加工ラインの洗浄時および濃縮ジュースの希釈時に、希ハロゲン溶液と接触することがある。もっとも良く用いられるのは塩素だが、時にブロモクロロジメチルヒダントインなどの固体の“臭素供与体”が使用されることがあり、これが加水分解して次亜臭素酸となって食品に接触する可能性がある(Adams et al., 1999)。ブロモフェノールは知覚閾値が非常に低く、魚加工品では ng/kg レベルで“消毒剤”の痕跡味が感じ取られることがわかっている(Whitfield et al., 1988; Boyle et al., 1992)。ブロモフェノールは、フェノールや臭化物イオンを含有する天然水や廃水の塩素処理中に発生する可能性がある(Sweetman & Simmons, 1980; Watanabe et al., 1984)。たとえば、pH 7.4 でのフェノールおよび臭素含有水の塩素処理の結果、2,4,6-TBP が発生している。次亜臭素酸との直接的臭素化と次亜塩素酸と臭素イオンによる臭素化とが比較された。次亜塩素酸に制限がない場合、次亜臭素酸による直接的臭素化より次亜塩素酸+臭素による臭素化のほうが臭素置換体の生成量は多かった(Sweetman & Simmons, 1980)。冷却用水として海水を用いる発電所で、Bean ら(1983)はモノ臭素化フェノール、2,4-DBP、2,6-DBP、2,4,6-TBP を確認した。報告された最高濃度は 2,4,6-TBP の 0.15 µg/L であった。米国アーカンソー川の貯水池から引水する発電所において、数時間塩素と接触した水中で、Grove ら(1985)は 0.4 µg/L 以下のジブロモフェノールおよび 2,4,6-TBP を認めた。過酢酸による放流水の処

理時に、2-BP および 4-BP の生成が実証されている(Booth & Lester, 1995。

飲料水には“プラスチック”や“化学物質”の痕跡味が報告されているものがあり、2,6-DBP(味覚閾値 0.5 ng/L)の生成が原因であるとされた。痕跡味を呈すか否かの重要な決定因子はフェノール、臭素、塩素と pH の比率であり、フェノールの主要発生源はプラスチック器具で、とくに湯沸しや冷蔵庫であることが立証された(Heitz et al., 2001)。さらに、有機および無機窒素含有化合物、特にアミン類はフェノールのハロゲン化に対し顕著な遅延作用を有することがわかっている(Heitz et al., 2002)。

ワインにおけるコルクの痕跡味は通常 2,4,6-トリクロロフェノールと関連したかび臭であり、さまざまな真菌類による 2,4,6-トリクロロフェノールの O-メチル化によって生成される(Álvarez-Rodríguez et al., 2002)。しかし、ワインの中には全く同じタイプの痕跡味があるにもかかわらず、クロロアニソールの量が“かび臭さ”を説明できるほど多くないものもある。4 ng/L といった低濃度の 2,4,6-TBP の O-メチル化によって生成されたトリブロモアニソール含有のワインから、“かび臭い”異臭が感じ取られた。2,4,6-TBP の発生源としては、ワインと直接・間接に接触する、2,4,6-TBP で含浸または表面処理した木製あるいは木材系の物質が考えられる(Chatonnet et al., 2004)。

4.3 製造と用途

臭素化フェノールでとりわけ広範囲にわたって製造されるのは 2,4,6-TBP である。2001 年の生産量は日本でほぼ 2500 トン、世界で 9500 トンであった(IUCLID, 2003)。

2,4-DBP は生産されているが、量は 2,4,6-TBP よりはるかに少ない。4-BP、2,4-DBP、PBP はすべて Bromine Compounds Ltd が過去に製造していたが、現在では製造していない(DSBG/BCL, personal communication, 2004)。

2,4,6-TBP は密閉式反応装置で非水処理によって生産、融成物として放出され、これが冷却されて扱いやすいようにペレット状にされる(Weil, 1993)。PBP は、触媒としての臭化鉄(III)の存在下で、2,4,6-TBP を無水臭素と反応させて製造する(HSDB, 2003)。

2,4,6-TBP は、直接難燃剤としてではなく、テトラブロモビスフェノール A(tetrabromobisphenol A)(最大用途と考えられる)、トリブロモフェニルアリルエーテル(tribromophenyl allyl ether)、1,2-ビス(2,4,6-トリブロモフェノキシエタン)(1,2-bis[2,4,6-tribromophenoxyethane])を原料とする臭素化エポキシ樹脂用エンドストップなどの製品の中間体として用いられる(Weil, 1993)。1,2-ビス(2,4,6-トリブロモフェノ

キシエタン)は塩基の存在下で 2,4,6-TBP とエチレンを反応させて生成し、アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン樹脂(ABS 樹脂)に 2 番目に多く使用される難燃剤である(Weil, 1993)。2,4,6-TBP は、水酸化ナトリウムと反応させ、水中でトリブロモフェノールナトリウム塩を生成し、木材防腐剤として用いる。木材には標準的使用方法である加圧・真空含浸、浸し塗り、はけ塗り、吹付けなどが用いられる。溶液は、建築用材、合板材、線路の枕木、フェンスの支柱、電柱、造園材料、および礎材において、昆虫・真菌・細菌の防除に非常に効果的である(DSBG/BCL, personal communication, 2004)。2,4,6-TBP は南米では木材防腐剤として登録されており、たとえば、チリにおける現行の農薬登録によると、ナトリウム-トリブロモフェノール塩系の 3 製品(製造業者はチリ 2 社、ブラジル 1 社)が殺菌処理剤としての使用を認められていることがわかる。しかし、欧州連合や米国では登録されておらず、他の地域での登録も知られていない(DSBG/BCL, personal communication, 2004)。

PBP は、ペンタブロモフェノキシ化合物の化学中間体としての使用が報告されている(HSDB, 2003)。軟体動物駆除剤としての使用も報告されている(Clayton & Clayton, 1993)。ペンタクロロフェノール(pentachlorophenol)と同様に殺生物剤としての効果が指摘されているが、ヨーロッパや米国で殺生物剤としての登録の記録はない(DSBG/BCL, personal communication, 2004)。

2,4-DBP はエポキシ-フェノール系ポリマーの反応性中間体として用いられている(DSBG/BCL, personal communication, 2004)。

5　環境中の移動・分布・変換・蓄積

5.1　媒体間の移動および分布

大気中の半揮発性有機化合物の気体／粒子分配モデルによると、フラグメント定数法により測定された推定蒸気圧がそれぞれ 4×10^{-2} Pa (25°C) および 5×10^{-5} Pa (25°C)である 2,4,6-TBP および PBP は、両者とも大気中の気相および粒子相の双方に存在する(Lyman, 1985; Bidleman, 1988)。粒子相の 2,4,6-TBP および PBP は、湿性および乾性沈着によって大気から除去される(HSDB, 2003)。

非解離 2,4,6-TBP および PBP の水面からの蒸発は、フラグメント定数法を用いて推定したそれぞれのヘンリー則定数 3.6×10^{-3} Pa·m^3/mol および 8.4×10^{-4} Pa·m^3/mol から考えると、重要な消長のプロセスとは考えられない(Lyman et al., 1990; Meylan & Howard,

Table 3: Distribution of brominated phenols estimated by the Mackay Level III fugacity model.

	Percent distribution			
Medium	**4-BP**	**2,4-DBP**	**2,4,6-TBP**	**PBP**
Release to water				
Air	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Water	99.7	97.3	91.7	6.8
Soil	0.02	0.03	0.03	0.06
Sediment	0.3	2.7	8.3	93.2
Release to soil				
Air	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Water	5.9	0.9	0.4	0.06
Soil	94.1	99	99.6	99.9
Sediment	0.02	0.03	0.04	0.09
Release to air				
Air	2.5	2.9	1.1	2.6
Water	7.8	2.9	2.0	0.3
Soil	89.7	94.1	96.7	93.5
Sediment	0.02	0.08	0.2	3.7

1991; HSDB, 2003)。これに匹敵するモノ-およびジ臭素化フェノール(Table 1 参照)のヘンリー則定数からも、これら化合物の蒸発はわずかであることが示唆される。

PCKOC モデル(v.1.66)[2]を用いた臭素化フェノールのモデル化から、臭素化が進むとともに土壌吸着係数も上昇することがわかる(Table 1)。推定土壌／底質分配係数(Koc)は、異なる pH でのフェノールの解離には左右されない。通常有機炭素や粘土への陽イオンの吸着の強さは、中性の場合とほぼ同程度である。

Mackay Level III フガシティモデル(v.2.70; Canadian Environmental Modelling Centre, 2002)では、臭素化フェノールの環境中への分配は Table 3 に示すように予測される。

土壌に放出されると、すべての臭素化フェノールはその場に残留し、移動しない。水中に放出されると、臭素化の低いフェノールはかなりの割合が水中に残るが、PBP はほぼ完全に底質へと分配される。大気中へ放出されるとほぼ完全に土壌へと分配される。

5.2 変換

[2] 環境中運命の推定に、Mackay Level III フガシティモデルと共に、米国 EPA の Office of Pollution Prevention および the Syracuse Research Corporation によって作成された EPIWIN モデル(v3.11; US EPA, 2000)が用いられている。EPIWIN モデルによる環境中の媒体における推定半減期が、フガシティモデル用入力データとして用いられた。

気相の 2,4,6-TBP および PBP は、大気中で光化学的に生成されたヒドロキシラジカルとの反応によって分解する。この反応の半減期はそれぞれの速度定数 4.8×10^{-13} cm³/分子/秒(25°C) および 4.5×10^{-13} cm³/分子/秒から計算され、化学構造推定法を用いて測定され、34 日および 36 日と推定された(Meylan & Howard, 1993; HSDB, 2003)。類似の方法を用いる AOP モデル(v.1.91)を一連の臭素化フェノールに当てはめると、4-BP、 2,4-DBP、2,4,6-TBP、PBP の大気中半減期はそれぞれ 13.2 時間、44.6 時間、22.5 日、23 日となる。

紫外線による直接的光分解では、2,4,6-TBP の半減期が 4.6 時間(VCC, 1978a)と示されたが、臭素化フェノールは紫外線レベルが低いと考えられる土壌／底質に主として分配されるため、これは重要な分解経路とは考えられない。

2,4,6-TBP は、加水分解性の官能基を欠くため環境中で加水分解するとは考えられない(Lyman et al., 1990)。非生物的には、本物質は水中で安定しており、pH に関わりなく加水分解しないと考えられている(CITI, 1999)。

臭素化フェノールは通常容易に生分解されず、環境中に残留する。しかし、順化した微生物群落および嫌気性やスルフィドを生じる特殊群落が、この化合物を分解する可能性がある。

3 日間の生分解試験で、2-BP(1 mg/L)は河川水および海水中でそれぞれ 2%および 3%分解されたが、2,4,6-TBP(10 mg/L)の分解は河川水で 82%、海水で 9%であった(Kondo et al., 1988)。2,4,6-TBP(100 mg/L)は、活性汚泥 30 mg/L を用いた日本の MITI 試験で、28 日間の理論上の生化学的酸素要求量が 49%に達したが、この結果は易生分解性の基準を満たしていない(CITI, 1992)。さらに、底質表層(深さ＜1 cm)およびろ過した同量の海水から調整した海洋底質スラリー中で、2,4,6-TBP は 14 日間分解しなかった(King, 1988)。100 mg/L の特定されていないモノブロモフェノール、2,4-DBP、PBP の土壌に加えた場合の環分解の割合は、それぞれ 25%(4 日)、81%(4 日)、93%(1 日)であった。2,4,6-TBP に関しては、5 日間にわたり環分解は報告されていない(Ingols et al., 1966)。2 ヵ所の調製池から採取した水試料では、2,4,6-TBP は 32 日間にわたり分解されなかった(VCC, 1990)。しかし、嫌気性底質中では急速に脱ハロゲン化され、半減期はほぼ 4 日と報告されている(Peijnenburg et al., 1992)。

Ronen ら(2000)は、化学工業の廃棄物で汚染した砂漠の土壌(Negev 北部、イスラエル)から、2,4,6-TBP をフェノールへ還元的に脱ハロゲン化できるアクロモバクテル属の細菌 *Achromobacter piechaudii* を分離した。フェノールは嫌気性条件下でさらに代謝された。

細菌はモノ-またはジブロモフェノールを代謝できなかった(Ronen & Abeliovich, 2000; Ronen et al., 2000)。

Steward と Lovell (1997)は、4-BP が河口底質中の細菌にとって容易に利用できる基質であることに気付いた。ブロモフェノール含有および非含有地における 4-BP の分解速度が類似していることから、これらの化合物の分解には、ブロモフェノールへの前暴露による底質細菌の順化は不要であることがわかる。

Reinscheid ら(1996)は、好熱性バシラス属(*Bacillus* sp.)の細菌が 2-BP を 3-ブロモカテコール(3-bromocatechol)(8 時間後 365 µmol/L)に、3-BP を 3-および 4-ブロモカテコール(8 時間後 21 µmol/L)に変換することに気付いた。4-BP の変換は認められなかった。2-BP(0.3 mmol/L)と 2-クロロフェノール(0.3 mmol/L)の混合物、および 4-BP(0.28 mmol/lL)、4-クロロフェノール(0.25 mmol/L)、4-ヨードフェノール(0.25 mmol/L)の混合物での細菌ロドコッカス・オパカス(*Rhodococcus opacus*)の増殖に伴い、基質の消費と培養基へのハロゲンイオンの排出がそれぞれ 30 時間および 35 時間以内にみられた(Zaitsev & Surovtseva, 2000)。

河口底質から濃縮したスルフィド生成集団は、モノクロロフェノールを唯一の炭素およびエネルギー源として、5 年間存続した。この培養物は 6 日間で 4-BP(100 µmol/L)を分解することができた。4-BP の使用によって、臭化物が化学量論的に放出された。4-BP が硫酸塩還元条件下で無機化されたことを実証するため、[^{14}C]4-BP からの $^{14}CO_2$ の発生を調べた。濃度 275 µmol/L の 4-BP が 30 日以内に枯渇すると同時に、228 µmol/L の臭化物が放出された。このことは、[^{14}C]4-BP が無機化され、90%を超える放射性物質が二酸化炭素として回収されたことを示す(Häggblom & Young, 1995)。

2-BP のフェノールへの嫌気性生分解、ならびにそれに続く非汚染(カナダ、Lubec および Fundy 湾)および汚染(米国、ニューヨーク・ニュージャージー間の Arthur Kill 河口入江)地点の河口底質からの濃縮した微生物によるフェノールの利用が、鉄還元・スルフィド生成・メタン生成条件下で測定された。3 還元条件下のすべてで 2-BP は脱臭素化され、フェノールが利用された。3-BP と 4-BP の脱臭素化も、スルフィド生成およびメタン生成条件下でみられたが、鉄還元条件下では見られなかった(Monserrate & Häggblom, 1997)。一過性中間体としてのフェノールの生成により、還元性脱ハロゲン化が鉄および硫酸塩還元条件下でのブロモフェノールの分解における最初の段階であることが実証された(Monserrate & Häggblom, 1997; Knight et al., 1999)。硫酸塩が加わると、2-BP とフェノールは硫酸塩還元性細菌集団によって完全に分解された。硫酸塩の非存在下では、2-BP は脱ハロゲン化され、フェノールが蓄積された(Fennell et al., 2004)。海綿は、ブロ

モフェノールをはじめとする臭素化有機化合物の自然発生源である。海綿の *Aplysina aerophoba* は、そのバイオマスの 40%にのぼる多数の細菌を棲息させており、多くの臭素化フェノール系化合物を還元的に脱ハロゲン化することがわかっている。2,6-DBP および 2,4,6-TBP の還元的脱臭素化も、メタンおよびスルフィド生成条件下で認められている。2,4,6-TBP および 2,6-DBP の 2-BP への脱臭素化のほうが、モノ臭素化フェノールの脱臭素化より速かった(Ahn et al., 2003)。Boyle ら(1999)は、2,4,6-TBP をフェノールへと還元的に脱ハロゲン化できる嫌気性細菌(TBP-1 株)を、米国ニューヨーク・ニュージャージー港 Arthur Kill 河口底質から分離した。この細菌は、2-BP、4-BP、2,4-DBP、2,6-DBP、2,4,6-TBP を脱臭素化するが、3-BP や 2,3-DBP は脱臭素化しないことがわかった。臭素化芳香族を生成する海洋性半索動物 *Balanoglossus aurantiacus* および *Saccoglossus kowalewskyi* の巣穴の底質を混入した集積培養から、嫌気性 2,4,6-TBP 脱臭素化細菌が分離された。この細菌はオルト位の臭素を優先的に除去するため、2,4-DBP が一過性に現れ、4-BP が蓄積された(Steward et al., 1995)。

2,4,6-TBP は、底質表層(深さ 1～4 cm)およびろ過した同量の海水から調整した海洋底質スラリー中で急速に脱ハロゲン化し、2 日で 90%以上が分解した(King, 1988)。2,4-DBP は一過性の中間体として報告されている(King, 1988)。Loosdrechtse Plassen から採取した無酸素底質中で、2,4,6-TBP の一次反応定数が 0.19/日と報告された(Peijnenburg et al., 1992)。2,4,6-TBP は、いくつかの底質試料において、2,4-DBP および程度は低いが 2,6-DBP へと分解された(Abrahamsson & Klick, 1991)。

下水処理場(ドイツ、Kaiserslauten)から分離された真菌ペニシリウム・シンプリシッシマム(*Penicillium simplicissimum*)SK9117 は、モノ臭素化フェノールを唯一の炭素およびエネルギー源として利用できなかった。共代謝条件下では、4-BP は 28 日以内に 90%が代謝された。2- および 3-BP の共代謝変換はみられなかった。2-BP が存在すると、このフェノールは 15 日以内に使い尽くされたが、3-BP はフェノールの使用を抑制したため、この菌の増殖も抑制された(Marr et al., 1996)。

下水処理場のフガシティモデルに基づいた、廃水処理場における臭素化フェノールの運命の予測を、Table 4 に示す。予測された除去量の大半は、下水汚泥への吸着によるものである。

5.3 蓄積

ブロモフェノールの Log K_{ow} 値(Table 1 参照)から、臭素化が進むとともに増大する生物蓄積能が推定できると考えられる。Bcfwin (v.2.15)を用いて、4-BP、2,4-DBP、2,4,6-TBP、

Table 4: Fate of brominated phenols in wastewater treatment plants.

Bromophenol	% in effluent	% removed	% biodegraded
4-BP	96	3.4	0
2,4-DBP	92	8	0.1
2,4,6-TBP	63.6	36.4	0.4
PBP	8	92	0.8

PBP の予測生物濃縮係数(BCF)はそれぞれ 20、24、120、3100 と算定された。

ゼブラ・フィッシュ(*Brachydanio rerio*)およびファットヘッドミノウ(*Pimephales promelas*)における 2,4,6-TBP の BCF が、それぞれ 513 および 83 と測定された(Spehar et al., 1980; Devillers et al., 1996)。これらの測定値から、水生生物における 2,4,6-TBP の生物濃縮能は中等度～高度であることが示唆される。ブルーギル(*Lepomis macrochirus*)を ^{14}C 標識した 2,4,6-TBP に 28 日間暴露すると、食用組織における生物蓄積が 20 倍、臓器における生物濃縮が 140 倍となった。暴露 3～7 日までに水平状態に達した。残留した 2,4,6-TBP の半減期は、暴露終了後 24 時間未満であった (Stoner Laboratories, 1978)。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

6.1 環境中の濃度

大気、水、底質中の臭素化フェノールの濃度を Table 5 にまとめる。自動車の加鉛ガソリン(エンジンに鉛化合物の沈殿防止用スカベンジャーとしてジブロモエタンを添加)の排ガスに、2-BP、2,4-DBP、2,6-DBP、2,4,6-TBP がそれぞれ 3.8、4.2、2.3、4.5 μg/m^3 確認されている(Müller & Buser, 1986)。

塩素化廃棄物(主として溶剤)および臭素化廃棄物(臭化テトラブチルアンモニウム [tetrabutylammonium bromide])を焼却するスウェーデンの危険有害ごみ焼却場(所在地 Norrtorp)の排煙には、3 試験で 2,4,6-TBP が＜14、380、260 ng/m^3 含有されていた。最初の臭化物濃度は 32、110、530 mg/m^3 であった。この焼却炉が都市ごみを焼却した場合の排煙は、2,4,6-TBP を 4～5 ng/m^3 含有していた。泥炭を焼却すると濃度＜5～60 ng/m^3 の 2,4,6-TBP が放出された(Öberg et al., 1987)。この場合の 2,4-DBP の最高放出濃度は

Table 5: Brominated phenol concentrations in air, water, and sediment.

Medium	Location	Year	Bromo-phenol	Concentra-tion	Notes	Reference
Air				**(µg/m³)**		
Flue gas from hazardous waste incinerator	Norrtorp, Sweden		2-BP	0.036	The incinerator was fed chlorinated (mainly solvents) waste.	Öberg et al. (1987)
			2-BP	0.016–0.11	The incinerator was fed chlorinated (mainly solvents) and brominated waste (tetrabutyl-ammonium bromide).	Öberg et al. (1987)
			3-/4-BP	0.024	The incinerator was fed chlorinated (mainly solvents) waste.	Öberg et al. (1987)
			3-/4-BP	0.031–0.23	The incinerator was fed chlorinated (mainly solvents) and brominated waste (tetrabutyl-ammonium bromide).	Öberg et al. (1987)
			2,4-DBP	0.018	The incinerator was fed chlorinated (mainly solvents) waste.	Öberg et al. (1987)
			2,4-DBP	0.036–0.21	The incinerator was fed chlorinated (mainly solvents) and brominated waste (tetrabutyl-ammonium bromide).	Öberg et al. (1987)
			2,6-DBP	<0.004	The incinerator was fed chlorinated (mainly solvents) waste.	Öberg et al. (1987)
			2,6-DBP	0.017–0.029	The incinerator was fed chlorinated (mainly solvents) and brominated waste (tetrabutyl-ammonium bromide).	Öberg et al. (1987)
			2,4,6-TBP	<0.014	The incinerator was fed chlorinated (mainly solvents) waste.	Öberg et al. (1987)
			2,4,6-TBP	0.26–0.38	The incinerator was fed chlorinated (mainly solvents) and brominated waste (tetrabutyl-ammonium bromide).	Öberg et al. (1987)
			2,4-DBP	0.012–0.016	The incinerator was fed municipal waste.	Öberg et al. (1987)
			2,4,6-TBP	0.04–0.05	The incinerator was fed municipal waste.	Öberg et al. (1987)
			2,4-DBP	0.025–0.29	The incinerator was fed peat.	Öberg et al. (1987)
			2,4,6-TBP	<0.005–0.06	The incinerator was fed peat.	Öberg et al. (1987)
Water				**(µg/litre)**		
River water	India	1988–1989	4-BP	Not detected	11 sampling points; 4 polluted rivers	Nomani et al. (1996)
	India	1988–1989	2,4-DBP	40.3 (maximum)	Detected in 4 of 11 samples	Nomani et al. (1996)
	India	1988–1989	2,6-DBP	3 (maximum)	Detected in 4 of 11 samples	Nomani et al. (1996)
	Saitama Prefecture, Japan	1996	2,4,6-TBP	0.3 (maximum)	Detected in 4 of 6 rivers	Saitama Prefecture (1997)
Industrial liquid waste			2,4,6-TBP	0.08 (maximum)	Detected in 3 of 6 wastewater samples	
		1997	2,4,6-TBP	0.08 (maximum)	Detected in 2 of 8 wastewater samples	
Raw water	Canada	1984–1985	2,4,6-TBP	0.0002–0.0006 (maximum 0.01)	Range of means. Water samples were collected once each season at 40 potable water treatments plants across Canada.	Sithole & Williams (1986)
Treated water			2,4,6-TBP	0.0002–0.001 (maximum 0.02)		Sithole & Williams (1986)

Table 5 (contd)

Medium	Location	Year	Bromo-phenol	Concentra-tion	Notes	Reference
Sewage effluent				**(µg/litre)**		
Untreated effluent	Essex, United Kingdom		2-BP	0.003	Mean	Booth & Lester (1995)
			3-BP	0.01	Mean	Booth & Lester (1995)
			4-BP	0.0003	Mean	Booth & Lester (1995)
Treated effluent (with peracetic acid)			2-BP	0.03	Mean	Booth & Lester (1995)
			3-BP	0.001–0.007	Range of means	Booth & Lester (1995)
			4-BP	0.04	Mean	Booth & Lester (1995)
Sewage sludge				**(µg/kg)**		
Municipal wastewater treatment plants	Sweden	1999–2000	2,4,6-TBP	<0.3–0.9 (wet weight)	57 samples; median <0.3 µg/kg	Öberg et al. (2002)
Sediment				**(µg/kg dry weight)**		
Non-industrial site	Japan	1986	2,4,6-TBP	1.5–4	Detected in 1 of 11 sediments	EAJ (1998)
Upper river & estuarine	Osaka Prefecture, Japan	1981–1983	2,4-DBP	Not detected	12 samples; detection limit 2 µg/kg	Watanabe et al. (1985)
		1981–1983	2,6-DBP	Not detected	12 samples; detection limit 2 µg/kg	Watanabe et al. (1985)
Upper river	Osaka Prefecture, Japan	1981–1983	2,4,6-TBP	0.9–36	Detected in 5 of 6 samples	Watanabe et al. (1985)
Estuarine	Osaka Prefecture, Japan	1981–1983	2,4,6-TBP	0.8–1.3	Detected in 5 of 6 samples	Watanabe et al. (1985)
Estuarine	Rhone estuary, France	1987–1988	2,4,6-TBP	26–3690	Sediment samples were collected from 5 sites, and 2,4,6-TBP was detected in all samples.	Tolosa et al. (1991)

290 ng/m^3 と報告されている。

地表淡水中の 2,4-DBP、2,6-DBP、2,4,6-TBP の最高濃度は、それぞれ 40、3、0.3 µg/L と報告された。4-BP は検出されていない。

臭化物イオン含有の天然水を塩素処理すると、ジブロモ-、ブロモジクロロ-、ジブロモクロロ-、トリブロモフェノールが生成する(Bean et al., 1980; Sweetman & Simmons, 1980; Rivera & Ventura, 1984; Sithole & Williams, 1986)。カナダの 39 都市に人口に比例して分
布し、カナダの消費者の約 40%の水を賄う 40 ヵ所の飲料水処理場を、1984 年 10 月～1985 年 6 月に調査したところ、未処理水および処理水における平均濃度は、2,4-DBP で 0.6～1.2 ng/L および 0.4～2.5 ng/L、2,4,6-TBP で 0.2～0.6 ng/L(最大 10 ng/L)および 0.2～

1.3 ng/L (最大 20 ng/L)であった(Sithole & Williams, 1986)。1985 年 2 月に採取されたカナダ 6 都市の水処理場の未処理水、および 6 都市中 5 都市の水処理場の処理水では、2-BP、2,6-DBP、2,4,6-TBP の含有量は定量限界の 2～4 ng/L 未満であった。ある都市では処理水中の 2,4,6-TBP 平均濃度が 5 ng/L であったが、別の都市の処理水では 2-BP と 2,6-DBP の平均濃度がそれぞれ 42 および 60 ng/L であった(Sithole et al., 1986)。

スウェーデンの 22 の都市廃水処理場から採取した 116 の汚水試料で、臭素化難燃剤の分析が行われた。2,4,6-TBP に関し 57 試料が分析され、濃度は＜0.3～0.9 ng/g 湿重量で、濃度中央値は＜0.3 ng/g であった(Öberg et al., 2002)。

米国ワシントン DC、Blue Plains の高度廃棄物処理場から採取した廃水試料には、2,4,6-TBP が含有されていたが、濃度の報告はない(Lucas, 1984)。

1981～1983 年に日本の大阪府で 12 ヵ所から採取した川の上流および海洋の底質層試料では、濃度＜0.2～36 μg/kg 乾重量の 2,4,6-TBP が 10 ヵ所の試料に含有されていたが、2,6-DBP は検出限界の 2 μg/kg 以上はみられなかった(Watanabe et al., 1985)。ローヌ川河口の 5 ヵ所から 1987～1988 年に採取した表層底質には、濃度 26～3690 μg/kg 乾重量の 2,4,6-TBP が含有されていた(Tolosa et al., 1991)。

Gutiérrez ら(2002)は、チリの製材所近辺から採取したおがくずと土壌を分析し、2,4,6-TBP の濃度をおがくずで 0.6～1.7 mg/kg、土壌で最大 0.006 mg/kg と報告した。

臭素化フェノールは、海洋生物に広く分布しているとみられる(Boyle et al., 1992)。生物相における臭素化フェノールの濃度を Table 6 にまとめる。大型海産緑藻のオオバアオサ(*Ulva lactuca*)の 2,4,6-TBP 濃度には季節による極端な変動がみられ、夏には冬の 10～100 倍の濃度を示した(Flodin et al., 1999)。モノ-およびジブロモフェノール濃度は一貫して低く、季節による傾向はみられなかった。オーストラリアの Exmouth 湾で 1990 年 10 月に採取した褐色および赤藻で 4.5～68 μg/kg、コケムシ類(bryozoa)で 24 および 27 μg/kg 乾重量、ヒドロ虫で 29 μg/kg 湿重量、海綿で 0.2～240 μg/kg 湿重量の 2,4,6-TBP が測定された(Whitfield et al., 1992)。

オーストラリア東部(主として Bateau 湾、Batemans 湾)から採取した 49 種(87 試料)の大型海産赤・褐色・緑藻で、おもな海産物香味成分(2-BP、4-BP、2,4-DBP、2,6-DBP、2,4,6-TBP)が GC-MS によって分析された。試料の 62%に 5 種のブロモフェノールすべてが、32%に 4 種が、残る 6%には 3 種が認められた。2,4,6-TBP はすべての試料に認められ、2、3 の例外を除き最高濃度を示した。湿重量で測定したブロモフェノール総量は、緑

Table 6: Brominated phenol concentrations in biota.

Organism	Location	Year	Bromo-phenol	Concentration[a] (µg/kg)	Notes	Reference
Brown and red macroalgal species	Exmouth Gulf, Western Australia	1990	2-BP	0.36–17 (ww)	Detected in all 8 samples	Whitfield et al. (1992)
			4-BP	0.1–13 (ww)	Detected in 6 of 8 samples	Whitfield et al. (1992)
			2,4-DBP	1.9– 25 (ww)	Detected in all 8 samples	Whitfield et al. (1992)
			2,6-DBP	0.29–5.6 (ww)	Detected in all 8 samples	Whitfield et al. (1992)
			2,4,6-TBP	4.5–68 (ww)	Detected in all 8 samples	Whitfield et al. (1992)
Red macroalga (*Polysiphonia sphaerocarpa*)	Turimetta Head, Sydney, Australia	1997–1998	2-BP	0.4–1.0 (ww)		Flodin & Whitfield (2000)
			4-BP	1–8 (ww)		Flodin & Whitfield (2000)
			2,4-DBP	1–6 (ww)		Flodin & Whitfield (2000)
			2,6-DBP	3–12 (ww)		Flodin & Whitfield (2000)
			2,4,6-TBP	7–16 (ww)		Flodin & Whitfield (2000)
Green macroalga (*Ulva lactuca*)	Turimetta Head, Sydney, Australia	1997–1998	2-BP	0.1–3 (ww)	Detected in all 18 samples	Flodin et al. (1999)
			4-BP	0.2–70 (ww)	Detected in 15 of 18 samples	Flodin et al. (1999)
			2,4-DBP	0.9–23 (ww)	Detected in all 18 samples	Flodin et al. (1999)
			2,6-DBP	0.7–9 (ww)	Detected in all 18 samples	Flodin et al. (1999)
			2,4,6-TBP	10–1600 (ww)	Detected in all 18 samples	Flodin et al. (1999)
Bryozoa	Exmouth Gulf, Western Australia	1981	2-BP	1.3–2.4 (ww)	Detected in 2 of 2 bryozoa	Whitfield et al. (1992)
			4-BP	2.3–18 (ww)	Detected in 2 of 2 bryozoa	Whitfield et al. (1992)
			2,4-DBP	6.7–8.3 (ww)	Detected in 2 of 2 bryozoa	Whitfield et al. (1992)
			2,6-DBP	54–69 (ww)	Detected in 2 of 2 bryozoa	Whitfield et al. (1992)
			2,4,6-TBP	24–27 (ww)	Detected in 2 of 2 bryozoa	Whitfield et al. (1992)
Hydroid	Exmouth Gulf, Western Australia	1990	2-BP	2.2 (ww)	One hydroid was investigated	Whitfield et al. (1992)
			4-BP	4.9 (ww)	One hydroid was investigated	Whitfield et al. (1992)
			2,4-DBP	21 (ww)	One hydroid was investigated	Whitfield et al. (1992)
			2,6-DBP	41 (ww)	One hydroid was investigated	Whitfield et al. (1992)
			2,4,6-TBP	29 (ww)	One hydroid was investigated	Whitfield et al. (1992)
Sponge	Exmouth Gulf, Western Australia	1990	2-BP	0.2–5.8 (ww)	Detected in all 8 samples	Whitfield et al. (1992)
			4-BP	0.4–62 (ww)	Detected in all 8 samples	Whitfield et al. (1992)
			2,4-DBP	2.1–110 (ww)	Detected in all 8 samples	Whitfield et al. (1992)
			2,6-DBP	0.7–9.6 (ww)	Detected in all 8 samples	Whitfield et al. (1992)
			2,4,6-TBP	0.2–240 (ww)	Detected in all 8 samples	Whitfield et al. (1992)
Polychaete annelids	German Bight/English Channel		2,4-DBP	10–610 (ww)	Range of means	Goerke & Weber (1991)

Table 6 (contd)

Organism	Location	Year	Bromo-phenol	Concentration[a] (µg/kg)	Notes	Reference
Polychaete annelids (contd)			2,4,6-TBP	40–3220 (ww)	Range of means	Goerke & Weber (1991)
	Norwegian Sea	1988	2,4,6-TBP	500–7000 (ww)	Range	Jensen et al. (1992)
Molluscs	Hong Kong	1999–2000	2-BP	0.2–17.2 (dw)	Range of means; detected in all 39 samples	Chung et al. (2003b)
			4-BP	4.6–55.6 (dw)	Range of means; detected in 9 of 39 samples	Chung et al. (2003b)
			2,4-DBP	2.5–195 (dw)	Range of means; detected in all 39 samples	Chung et al. (2003b)
			2,6-DBP	0.2–11.9 (dw)	Range of means; detected in all 39 samples	Chung et al. (2003b)
			2,4,6-TBP	1.4–198 (dw)	Range of means; detected in all 39 samples	Chung et al. (2003b)
Crustacea			2-BP	1.1–1.6 (dw)	Detected in 3 of 6 samples	Boyle et al. (1992)
			3-/4-BP	1.3–1.8 (dw)	Detected in 2 of 6 samples	Boyle et al. (1992)
			2,4-DBP	1.2–>100 (dw)	Detected in 5 of 6 samples	Boyle et al. (1992)
			2,6-DBP	1.2–1.9 (dw)	Detected in 3 of 6 samples	Boyle et al. (1992)
			2,4,6-TBP	1.7–18.9 (dw)	Detected in 5 of 6 samples	Boyle et al. (1992)
			2-BP	1.7–2.2 (dw)	Detected in 3 of 5 samples	Boyle et al. (1992)
			3-/4-BP	1.6 (dw)	Detected in 1 of 6 samples	Boyle et al. (1992)
			2,4-DBP	0.9–10.1 (dw)	Detected in 5 of 5 samples	Boyle et al. (1992)
			2,6-DBP	1–5.6 (dw)	Detected in 5 of 5 samples	Boyle et al. (1992)
			2,4,6-TBP	0.9–2.1 (dw)	Detected in 5 of 5 samples	Boyle et al. (1992)
	Hong Kong	1999–2000	2-BP	0.4–34.4 (dw)	Range of means; detected in all 63 samples	Chung et al. (2003b)
			4-BP	1.7–47.9 (dw)	Range of means; detected in 24 of 63 samples	Chung et al. (2003b)
			2,4-DBP	0.6–214 (dw)	Range of means; detected in 60 of 63 samples	Chung et al. (2003b)
			2,6-DBP	0.3–77.3 (dw)	Range of means; detected in 60 of 63 samples	Chung et al. (2003b)
			2,4,6-TBP	6.4–2360 (dw)	Range of means; detected in all 63 samples	Chung et al. (2003b)
	Eastern coast of Australia	1993–1996	2,4,6-TBP	0.07–170[b]	Detected in 28 of 30 samples; 9 species of prawns	Whitfield et al. (1997)
			2,4,6-TBP	0.1–0.5[c]	Detected in 28 of 30 samples; 9 species of prawns	Whitfield et al. (1997)
Freshwater fish	Genessee River, NY, USA	1984	DBP	76 (lw)	Isomers not specified	Jaffe & Hites (1986)
		1984	2,4,6-TBP	130 (lw)	–	Jaffe & Hites (1986)

Table 6 (contd)

Organism	Location	Year	Bromo-phenol	Concentration[a] (µg/kg)	Notes	Reference
Marine fish	Anchor Point, AK, USA		2-BP	1.4–1.6 (dw)	Detected in 2 of 4 samples; 4 species of salmon	Boyle et al. (1992)
			3-/4-BP	1.0 (dw)	Detected in 1 of 4 samples; 4 species of salmon	Boyle et al. (1992)
			2,4-DP	0.8 (dw)	Detected in 1 of 4 samples; 4 species of salmon	Boyle et al. (1992)
			2,6-DP	Not detected	Not detected in any of 4 samples; 4 species of salmon	Boyle et al. (1992)
			2,4,6-TBP	5.1–33.2 (dw)	Detected in all 4 samples; 4 species of salmon	Boyle et al. (1992)
	Eastern coast of Australia	1992	2-BP	0.1–5.2[d] (dw)	Detected in 6 of 10 samples	Whitfield et al. (1995)
			4-BP	0.5–100[d] (ww)	Detected in 4 of 10 samples	Whitfield et al. (1995)
			2,4-DBP	1.5–150[d] (ww)	Detected in 7 of 10 samples	Whitfield et al. (1995)
			2,6-DBP	0.4–18[d] (ww)	Detected in 7 of 10 samples	Whitfield et al. (1995)
			2,4,6-TBP	5.7–170[d] (ww)	Detected in 8 of 10 samples	Whitfield et al. (1995)
			2-BP	0.1* (ww)	Detected in 2 of 10 samples	Whitfield et al. (1995)
			4-BP	0.2* (ww)	Detected in 1 of 10 samples	Whitfield et al. (1995)
			2,4-DBP	0.1–2.0* (ww)	Detected in 5 of 10 samples	Whitfield et al. (1995)
			2,6-DBP	0.1–0.6* (ww)	Detected in 4 of 10 samples	Whitfield et al. (1995)
			2,4,6-TBP	0.1–3* (ww)	Detected in 6 of 10 samples	Whitfield et al. (1995)
	New South Wales, Australia	1994–1995	2,4,6-TBP	0.4–230[d] (ww)	Detected in 22 of 32 samples	Whitfield et al. (1998)
	New South Wales, Australia		2,4,6-TBP	0.1–1.2[f] (ww)	Detected in 19 of 32 samples	Whitfield et al. (1998)
	Hong Kong	1999–2000	2-BP	0.5–30.8[d] (dw)	Range of means; detected in 36 of 42 samples	Chung et al. (2003b)
			4-BP	206[d]	Mean; detected in 3 of 42 samples	Chung et al. (2003b)
			2,4-DBP	3.4–97.1[d] (dw)	Range of means; detected in all 42 samples	Chung et al. (2003b)
			2,6-DBP	0.3–15.3[d] (dw)	Range of means; detected in 33 of 42 samples	Chung et al. (2003b)
			2,4,6-TBP	2.2–155[d] (dw)	Range of means; detected in all 42 samples	Chung et al. (2003b)
	Hong Kong	1999–2000	2-BP	0.2–10.7[f] (dw)	Range of means; detected in 30 of 42 samples	Chung et al. (2003b)
			4-BP	Not detected[f]	Not detected in any of 42 samples	Chung et al. (2003b)

Table 6 (contd)

Organism	Location	Year	Bromo-phenol	Concentration[a] (µg/kg)	Notes	Reference
Marine fish (contd)	Hong Kong	1999–2000	2,4-DBP	0.3–9.5[f] (dw)	Range of means; detected in 39 of 42 samples	Chung et al. (2003b)
			2,6-DBP	0.1–3.5[f] (dw)	Range of means; detected in 63 of 42 samples	Chung et al. (2003b)
			2,4,6-TBP	2.4–39.2[f] (dw)	Range of means; detected in all 42 samples	Chung et al. (2003b)

[a] ww = wet weight; dw = dry weight; lw = lipid weight.
[b] Natural.
[c] Cultivated.
[d] Gut.
[e] Carcass.
[f] Flesh.

藻ミル(*Codium fragile*)の 0.9 ng/g から赤藻オバクサ(*Pterocladiella capillacea*)の 2590 ng/g まで、種間で大差がみられた(Whitfield et al., 1999)。

Chung ら(2003a)は、1999～2000 年に香港海域の 3 種の褐色藻(ウミウチワ[*Padina arborescens*]、ヨレモク[*Sargassum siliquastrum*]、ハイオオギ[*Lobophora variegate*])で、2-BP、4-BP、2,4-DBP、2,4,6-TBP などおもな海産物香味成分の分布および季節による変
動を調べた。乾重量で測定した総ブロモフェノール量は 40.9～7030 ng/g と大幅に異なり、冬には高く夏には低かった。2-BP 以外のブロモフェノールがすべての藻の試料から検出された。

人間の食事の一部となる可能性のある生物相では、食用部分の 2,4,6-TBP 平均濃度の最高値が軟体動物で 198 、甲殻類で 2360、海洋魚で 39 µg/kg 乾重量であった(Table 6)。

オーストラリアのエクスマウス湾、シャーク湾、Groote Elylandt から採取したエンデバーエビ(*Metapenaeus endeavouri*)には、2,4,6-TBP がそれぞれ 41～97、7.8、8.5 µg/kg 含有されていた(Whitfield et al., 1992)。多毛類環形動物中のブロモフェノール濃度に性差はみられず、通常体重や季節による変化もない(Goerke & Weber, 1991)。しかし Chung ら (2003b)は、カキ、カニ、エビ、魚の総ブロモフェノール量が季節によって異なることに気付いた。濃度は冬にもっとも高く、暑い夏にもっとも低かった。このような季節的変動は、概してその地域のブロモフェノール合成海草の通常の生長サイクルと一致していた(Chung et al., 2003a)。ブロモフェノール濃度は、地理的地域差によって著しく異なる可能性がある(Goerke & Weber, 1990)。オーストラリアの東海岸で 1992 年 8 月に採取された 10 種の魚類が含有する 2,4,6-TBP 濃度は、魚体全体で＜0.05～3.4 ng/g、全内臓で＜0.05

～170 ng/g であった(各種のうち各 1 匹を分析) (Whitfield et al., 1995)。海洋魚を種類によって遠海性肉食魚、底生性肉食魚、多様な雑食魚、限定的雑食魚に分類したところ、魚肉中の濃度はそれぞれ＜0.01～0.9 ng/g、＜0.01～12 ng/g、＜0.01～4.3 ng/g、0.1～1.4 ng/g、内臓中濃度は＜0.01～11 ng/g、＜0.01～230 ng/g、0.04～55 ng/g、7～45 ng/g であった(Whitfield et al., 1998)。オーストラリア東海岸で 1993～1996 年に採取された 9 種のクルマエビ試料 30 個体には、濃度＜0.01～170 ng/g の 2,4,6-TBP が含有されていた。養殖クルマエビ中の濃度は＜0.01～0.53 ng/g であった(Whitfield et al., 1997)。

ブロモフェノールは海洋魚や海産物に広く分布しているとみられ、その存在には食物連鎖における生物濃縮の関与の可能性があることが示唆されている(Boyle et al., 1992)。Whitfield ら(1988)および Whitfield (1990)によって、車えびの成体中のブロモフェノールが、もとは本物質を生合成したか、または他の動植物から摂取・蓄積した小動物の摂取に由来するという証拠が提供された。したがって、ブロモフェノールが単細胞レベルで食物連鎖に入ることが、これらブロモフェノール芳香族化合物があらゆる海洋魚や海産物に広く分布するきっかけとなる(Whitfield, 1990; Boyle et al., 1992)。

Chatonnet ら(2004)は、かびやコルクの異臭が疑われる赤ワインを分析し、最大濃度 392.6 ng/L の 2,4,6-TBP を確認した。ワイン試料のいずれからも、2,3,4,6-TeBP や PBP は検出されなかった。灌漑水、大気、土壌を介した 2,4,6-TBP 処理木材によるチリの農作物汚染への懸念を踏まえ、Mardonnes ら(2003)はアスパラガス(*Asparagus officinalis*)を分析した。10 中 6 の試料で 2,4,6-TBP が検出され、濃度は 0.4～1.5 µg/kg であった。全試料で野菜の最大許容濃度である 10 µg/kg を下回っていることがわかった。

6.2 ヒトの暴露量

一般住民の暴露源については§4 で論じている。

Smeds と Saukko (2003)は、ヒトの脂肪組織を分析し、29 中 2 試料で 5.1 および 11.7 µg/kg 脂質重量の PBP を認めた(検出限界 2 µg/kg)。2,4-DBP および 2,4,6-TBP は検出されなかった(検出限界は約 0.5 µg/kg)。

ノルウェーで採取したヒト乳汁の保存試料には、0.6 µg/kg 脂質重量の 2,4,6-TBP が含有されており、PBP 濃度は検出限界の 0.003 µg/kg を下回っていた(Thomsen et al., 2002a)。

ノルウェーで 40～50 歳男性(1977～1999 年)ならびに年齢および性の異なる 8 群の人々(1998 年)から採取した血清試料には、平均濃度 0.08～26 µg/kg 脂質重量の 2,4,6-TBP が

Table 7: Workplace monitoring data for 2,4,6-TBP.[a]

Operation	Monitoring data (mg/m^3)	Frequency of activity (times/day)	Working time (h/day)
Recovery work I (recovering residue on transfer pipes)	1.357	2	0.33
Recovery work II (recovering residue on solidification equipment)	6.280	1	0.25
Drum filling	1.243	10	1.67
Filling machine operation	0.600	10	1.67
Analysis work	<0.019	1	0.17

[a] From JISHA (2002). The monitoring method used was as follows: Air sample was suctioned at the breathing zone of the worker at the suction rate of 0.4 litres/min for 5 min, adsorbed through a collection can, and analysed by GC.

認められた。調査期間中には、年齢あるいは 2,4,6-TBP 濃度の上昇に関連した傾向はみられなかった(Thomsen et al., 2002b)。ノルウェーにおける 3 種の職業群の調査で一連の臭素化難燃剤をモニターしたところ、一般に血漿試料中もっとも豊富に認められた臭素化化合物は 2,4,6-TBP であった。2,4,6-TBP の濃度は他の臭素化化合物濃度の 10～100 倍であった。電子機器解体業者、配線板製造業者、検査技師の血漿中平均 2,4,6-TBP 濃度は、それぞれ 24、31、11 µg/kg 脂質重量であった(Thomsen et al., 2001c)。3 種の職業群の間には顕著な濃度差はみられなかった。よって、著者らは、血漿中にみられる 2,4,6-TBP は、職業性暴露ではなく食物を介した一般的暴露による可能性があると結論した(Thomsen et al., 2001c)。

2,4,6-TBP 製造所での職業性暴露は、吸入および経皮経路で発生すると考えられる。試料採取時間を 5 分とし、ある製造所で作業環境の空気中濃度が測定された(JISHA, 2002)。データを Table 7 に示す。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

臭素化フェノールの体内動態および代謝に関する情報はごく限られている。

ラットとモルモットでは、2-BP、3-BP、 4-BP はすべてブロモベンゼンの代謝時に生

成される。2-BP は、主として 2,3-オキシドの自然な異性化によって生成される。3-BP は、腸肝循環が関わるフェノールへの硫黄経路を介して生成され、主要な中間体は、3,4 オキシドの 4-*S* グルタチオン抱合から得られる *S*-(2-ヒドロキシ-4-ブロモシクロヘキサ-3,5-ジエニル)-L-システイン(*S*-[2-hydroxy-4-bromocyclohexa-3,5-dienyl]-L-cysteine)である。4-BP は、硫黄経路によって *S*-(2-ヒドロキシ-5-ブロモシクロヘキサ-3,5-ジエニル)-L-システイン(*S*-[2-hydroxy-5-bromocyclohexa-3,5-dienyl]-L-cysteine)から生成される。3- および 4-BP への別の生体内経路として、おそらくは抱合による 3,4-ジヒドロ-3,4-ジオール(3,4-dihydro-3,4-diol)の脱水／芳香族化が考えられる(Lertratanangkoon et al., 1993)。

雄 2、雌 10 匹の Holzman ラット(各群 2 または 3 匹)に濃度 4～5.3 mg/kg 体重の 2,4,6-TBP を単回経口投与後、吸収、分布、排泄が調査された。2,4,6-TBP は急速に吸収され、1 時間後に血中濃度のピーク 4.6 mg/kg 体重に達した。放射能の大半(50～91%)が尿によって急速に排泄され、4～14%が 48 時間以内に糞便中に排泄された。血中濃度は 24 時間以内に 0.002 mg/kg に低下した。48 時間後、全組織中に投与量の約 0.01%が保持され、検出可能な残存量＞2 μg/kg が腎臓(27 μg/kg)、肝臓(6 μg/kg)、肺(14 μg/kg)で認められた。ラットにおける薬物動態は、1 コンパートメントモデルに従うとみられた。2,4,6-TBP は急速に体内に分布され、尿中への排泄速度は血中濃度と比例した。排出速度定数は 0.3、血中半減期は 2.03 時間であった(VCC, 1978b)。2,4,6-TBP の代謝物や他の暴露経路による投与後の吸収・分布・排出に関する情報は入手できない。

4-BP はラットの肝ミクロソームで 1 部は 4-ブロモカテコール(4-bromocatechol)へと代謝される。カテコールは対応するキニーネやセミキノンへ自動酸化され、これらがミクロソームタンパク質と共有結合するか、あるいはグルタチオンの存在下でグルタチオン抱合を形成する(Monks et al., 1984)。

ヒトにおける臭素化フェノールの体内動態や代謝に関する研究は見当たらなかった。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回暴露

実験哺乳類に対する臭素化フェノールの急性毒性データは、2-BP、2,4,6-TBP、PBP に限られている。入手可能な情報の要約を Table 8 に示す。

ラットにおける 2,4,6-TBP の急性経口 LD_{50} は、1486～＞5000 mg/kg 体重であった。

Table 8: Acute toxicity of brominated phenols to laboratory mammals.

Bromophenol	Route	Species	Test type	Concentration	Reference
2-BP	Oral	Mouse	LD_{50}	652 mg/kg body weight	Anon (1979)
2,4,6-TBP	Oral	Rat	LD_{50}	1486 mg/kg body weight (both sexes)	Fujishima & Fujiwara (1999)
2,4,6-TBP	Oral	Rat	LD_{50}	>5000 mg/kg body weight (both sexes)	DSBG/BCL (1985a)
2,4,6-TBP	Oral	Rat	LD_{50}	1995 mg/kg body weight (male rats)	IRDC (1978a)
2,4,6-TBP	Oral	Rat	LD_{50}	1819 mg/kg body weight (female rats)	IRDC (1978a)
2,4,6-TBP	Oral	Rat	LD_{50}	5012 mg/kg body weight (both sexes)	IRDC (1974c)
PBP	Oral	Rat	LD_{50}	251 mg/kg body weight (male rats)	Anon (1992)
PBP	Oral	Rat	LD_{50}	302 mg/kg body weight (female rats)	Anon (1992)
PBP	Oral	Rat	LD_{50}	275 mg/kg body weight (both sexes)	Anon (1992)
2,4,6-TBP	Inhalation	Rat	4-h LC_{50}	>50 000 mg/m^3 (>50 mg/litre)	IRDC (1974b)
2,4,6-TBP	Inhalation	Rat	1-h LC_{50}	>200 000 mg/m^3 (>200 mg/litre)	IRDC (1973)
2,4-DBP	Dermal	Rabbit	LD_{50}	>2000 mg/kg body weight	DCC (1975)
2,4,6-TBP	Dermal	Rat	LD_{50}	>2000 mg/kg body weight (both sexes)	DSBG/BCL (1997a)
2,4,6-TBP	Dermal	Rabbit	LD_{50}	>2000 mg/kg body weight (both sexes)	IRDC (1973)
2,4,6-TBP	Dermal	Rabbit	LD_{50}	>8000 mg/kg body weight (both sexes)	IRDC (1974a)

LD_{50} の 1486 mg/kg 体重(Fujishima & Fujiwara, 1999)は、国際的に認められた規制用指針値(OECD Test Guideline 401)および医薬品安全性試験実施基準(GLP)に準拠して実施した試験から得られたものである。1300 mg/kg 体重以上の投与後、1 日以内で雌雄共に死亡例が認められた。

ラットの 2,4,6-TBP による高濃度急性経口暴露試験では、自発運動の抑制、流涎、運動活性の低下、鼻汁分泌、流涙、振戦、衰弱、間代性けいれん、死亡といった毒性徴候が認められた(IRDC, 1974c; Fujishima & Fujiwara, 1999)。

2-BP および PBP に対するラットの経口 LD_{50} は、652 および 250～300 mg/kg 体重と報告された。2,4-DBP の中毒域確認試験では、3000 mg/kg 体重でモルモットに死亡例の報告はなかった(DCC, 1946)。2,4-DBP(10%コーンオイル溶液)を用いたさらなる中毒域確認試験では、2000 mg/kg 体重で 2 匹のうち 1 匹が死亡した(1000 mg/kg 体重では両ラットは生存) (DCC, 1958)。経口投与後のラットの PBP 中毒症状は、呼吸数および呼吸振幅の増大、全身振戦、時折の痙攣、および死亡であった。病理変化は肺でもっとも著しく、軽度～重度のうっ血と点状出血が認められた(Clayton & Clayton, 1993)。PBP を経口投与したラットの肉眼による剖検では、肺の灰色病巣・うっ血・局所性出血、肝充血、胸腺の点状出血が判明した(Anon, 1992)。

ラットの 2,4,6-TBP(粉塵として)に対する急性(4 時間)吸入 LC_{50} は、＞50000 mg/m^3 と報告された。この試験では運動機能の低下がみられ、加えて高濃度暴露では斜視／細目、

Table 9: The skin irritation of 2,4,6-TBP.

Species	Method	Result	Reference
Rabbit	OECD TG 404 One dosage (0.5 g), 4 h	Not irritating	DSBG/BCL (1985b)
Rabbit	No data One dosage (0.5 g), 24 h	Not irritating Primary irritation score: 0.3[a]	IRDC (1974e)

[a] Mean of erythema score after 24 and 72 h for abraded and unabraded skin; each scored from 0 to 1. No oedema observed; score zero.

軽い呼吸困難、紅斑、眼のポルフィリン分泌、下痢なども認められた。死亡率や体重増加には変化がみられなかった。14 日の観察期間後に全ラットを剖検したところ、2,4,6-TBP 関連の所見は認められなかった(IRDC, 1974b)。

2,4,6-TBP に対するラットの急性経皮 LD_{50} は、＞2000 mg/kg 体重と考えられた。14 日の試験期間中および期間後に、死亡例も全身毒性の徴候もみられなかった。剖検でも異常が認められなかった(DSBG/BCL, 1997a)。ウサギによる 2 件の試験では、LD_{50} が＞2000 および＞8000 mg/kg 体重であった(IRDC, 1973, 1974a)。

8.2 刺激と感作

2,4,6-TBP による皮膚刺激試験が確認された(Table 9 参照)。DSBG/BCL (1985b)による報告書は、OECD Test Guideline 404 および GLP に準拠して実施した、単一用量 0.5 g の 2,4,6-TBP を閉鎖条件下でウサギの剃髪した正常な皮膚に 4 時間適用した試験に関するものである。試験部位の反応は、ドレイズ(1959)の基準に従い採点された。いずれの試験部位でも皮膚刺激の徴候は認められなかった。結果は皮膚を“刺激しない”に分類された(DSBG/BCL, 1985b)。§ 8.1 で報告した 2,4,6-TBP を用いたラットの経皮毒性試験(DSBG/BCL, 1997a)で、刺激性の徴候は報告されなかった。ウサギによる一連の中毒域確認試験で、正常な皮膚に不希釈 2,4-DBP を 24 時間単回塗布した後、中等度の浮腫を伴うわずかな充血が報告された。2,4-DBP の 10%溶液を正常な皮膚に反復(6～10 回)塗布したところ、わずかな充血が認められた。毒性量の 2,4-DBP が経皮吸収されたという兆候はみられなかった(DCC, 1958)。

Table 10: The eye irritation of 2,4,6-TBP.

Species	Method	Result	Reference
Rabbit	OECD TG 405 One dosage (100 mg)	Moderately irritating	DSBG/BCL (1997b)
Rabbit	No data One dosage (100 mg)	Irritating	IRDC (1974d)

入手可能な 2,4,6-TBP による眼刺激の報告書 2 件を Table 10 に要約する。DSBG/BCL (1997b)による試験が OECD Test Guideline 405 および GLP に準拠して行われた。ウサギ 3 匹の洗浄しない眼に単回投与したところ、びまん性角膜混濁、虹彩炎症、中等度の結膜刺激が生じた。グループ平均スコアの最高は 27.0(最高スコア 39)であった。2,4,6-TBP は眼への“中等度の刺激物質”と分類された。ウサギを用いた一連の中毒域確認試験で、眼への不希釈 2,4-DBP の適用後、結膜および角膜の広汎な損傷が報告された。2,4-DBP の 10%溶液では、中等度の角膜損傷を伴う広汎な結膜刺激が報告された(DCC, 1958)。

2,4,6-TBP への感作に関する 2 件の報告書が入手可能である。1 件は OECD Test Guideline 406 および GLP に準拠して行われた(DSBG/BCL, 1997c)。主試験には被験動物としてモルモット 20 匹、コントロールとして 10 匹が用いられた。目視試験の所見に基づき、導入期および誘発期の検査物質濃度は次のように選択された。皮内導入：ラッカセイ油中 10% w/v、局所導入：ラッカセイ油中 50% w/w、局所誘発：ラッカセイ油中 75% および 50% w/w。2,4,6-TBP による感作は 75%(15/20)でみられ、モルモットの皮膚に対する強い感作物質に分類された。別の試験(IRDC, 1975)では、モルモットにわずかな感作(感作誘発に対して、最初の感作試験よりわずかに強い発赤反応が 50%にみられた)が報告された。

8.3 短期および中期暴露

2,4,6-TBP に関し入手できる経口投与試験は 1 件のみ(Tanaka et al., 1999)であった[3]。反復投与毒性試験と生殖／発生毒性スクリーニング試験との組み合わせに対する OECD

[3] ラットの 3 週間吸入試験およびウサギの 28 日間皮膚暴露試験が確認された。しかし、これらの試験は 1970 年代後半に Industrial Bio-Test Laboratories によって行われ、信頼できないと考えられている(Industrial Bio-Test, 1976c, 1977)。

Test Guideline 422 に従い、雄 12 匹、雌 11～12 匹の SD(Crj: CD)ラット群に 0(担体、コーンオイル)、100、300、1000 mg/kg 体重/日を強制経口投与した。雄の投与期間は交尾の 14 日前から 48 日間、雌の場合は交尾の 14 日前から授乳 3 日目までの 41～45 日間とした。妊娠しなかった雌の投与期間は 48 日であった。1000 mg/kg 体重/日群では、流涎、体重増加率の著しい低下(雄で 14%、雌で 7.5%)、摂餌量の減少、絶対および相対肝重量の増加、相対腎重量の増加が雌雄ともにみられた。雄の 1000 mg/kg 体重/日群では、総タンパク・アルブミン・アルブミン／グロブリン比・ALP の有意な上昇、血中総ビリルビンおよびカリウムの減少、絶対胸腺重量の有意な減少、肝肥大、肝細胞肥大の発現頻度の増加、肝の脂肪変化の減少、腎乳頭壊死、尿細管拡張、リンパ球浸潤、好塩基性尿細管上皮、および腎の硝子様円柱が観察された。雌に関しては、生化学または病理組織検査は行われなかった。300 mg/kg 体重/日群では、雌雄で流涎が、雄で血中クレアチニンの有意な上昇が認められた。100 mg/kg 体重/日群では、雌雄ともに有害影響はみられなかった。したがって、反復投与の経口毒性に対する NOAEL は、雌雄ともに 100 mg/kg 体重/日と考えられる(Tanaka et al., 1999)。この試験の生殖／発生毒性に関する考察については§8.6 を参照のこと。

若い雄牛 3 頭に 7.6 mg/kg 体重/日の PBP を 5 週間飲水投与した。顕著な中毒の徴候も、顕微病理学的変化も認められなかった。これ以上の詳細は報告されていない(Herdt et al., 1951)。

8.4 長期暴露と発がん性

臭素化フェノールに関する長期暴露や発がん性の試験は確認できなかった。

8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント

Table 11 に試験結果を要約する。これらは 2,4,6-TBP に関する 2 つのタイプの細菌での *in vitro* 復帰突然変異試験 2 件(訳注：Table 11 では 3 件)、哺乳類細胞 *in vitro* 試験 1 件、遺伝毒性 *in vivo* 試験 1 件、ならびに PBP に関する *in vitro* 復帰突然変異試験 1 件である。哺乳類細胞 *in vitro*(染色体異常)試験以外のすべての試験が陰性の所見を示した。

8.6 生殖毒性

§8.3 で述べた反復投与毒性試験と生殖／発生スクリーニング試験の組み合わせでは、投与群のいずれにも性周期、交尾率、受胎率、妊娠期間、黄体数、分娩所見、着床数、総出生仔数および生存仔数、着床率、分娩率への有害影響は認められなかった。1000 mg/kg

Table 11: Summary of genotoxicity studies.

Type of test	Test system	Bromophenol	Dose	Result	Reference
Bacterial *in vitro* test					
Reverse mutation OECD TG 471 and TG 472	*S. typhimurium* (strains TA100, TA1535, TA98, TA1537)	2,4,6-TBP	Up to 1000 µg/plate; concurrent solvent and positive controls	Negative for all strains at all doses with and without metabolic activation	Shibuya et al. (1999)
	E. coli WP2 *uvr*A		Up to 5000 µg/plate		
Reverse mutation OECD TG 471	*S. typhimurium* (strains TA1535, TA1537, TA1538, TA98, and TA100)	2,4,6-TBP	Up to 1500 µg/plate; concurrent solvent and positive controls	Negative for all strains at all doses with and without metabolic activation	DSBG/BCL (1996)
Reverse mutation	*S. typhimurium* (strains TA1535, TA1537, TA1538, TA98, and TA100)	2,4,6-TBP	Up to 1000 µg/plate; concurrent solvent and positive controls	Negative for all strains at all doses with and without metabolic activation	Litton Bionetics (1978)
Reverse mutation	*S. typhimurium* (strains TA1535, TA1537, TA98, and TA100)	PBP	Up to 333 µg/plate; concurrent solvent and positive controls	Negative for all strains at all doses with and without metabolic activation	Zeiger et al. (1987)
Mammalian cells *in vitro* test					
Chromosomal aberration test OECD TG 473	CHL/IU cells	2,4,6-TBP	Up to 1.6 mg/ml	Positive (with and without metabolic activation)	Sasaki et al. (1999)
Mammalian *in vivo* test					
Micronucleus test OECD TG 474	Mouse, bone marrow	2,4,6-TBP	75, 150, 300 mg/kg body weight intraperitoneal	Negative	DSBG/BCL (2002)

体重/日群における授乳 4 日目の新生仔生存能力、および授乳 0 と 4 日目の新生仔の体重は、コントロールより低かった(生存能力は～50%、体重は雄で 17～19%、雌で 19～25%減少)。300 mg/kg 体重/日では、ラットの生殖や発生への影響はみられなかった。生殖／発生毒性に対する NOEL は、親で 1000 mg/kg 体重/日、仔で 300 mg/kg 体重/日と考えられた(Tanaka et al., 1999)。

妊娠 Charles River CD ラット各 5 匹からなる 6 群に、妊娠 6～15 日に 10、30、100、300、1000、3000 mg/kg 体重/日の 2,4,6-TBP を強制経口投与し、発生毒性が評価された。コントロール 1 群には担体であるコーンオイル 10 mg/kg 体重/日を与えた。妊娠期間中に影響の臨床徴候、死亡数、体重変化を観察した。妊娠 20 日目に殺処分し、子宮内容物について胎仔の生存能力の有無、初期および晩期吸収、総着床数を調べた。1000 mg/kg 体重/日以下の投与群では、母動物の行動や外見に影響はみられなかった。3000 mg/kg 体重/日群では、全数死亡が認められた。300 mg/kg 体重/日以下の投与群では、母動物の体重、摂餌量、黄体数、胎仔の生存能力の有無、吸収数、着床数に影響はみられなかった。1000 mg/kg 体重/日群では、妊娠 6～12 日の体重増加量のわずかな減少、着床後死亡数の増加、生存能力のある胎仔数のわずかな減少がみられた。したがって、母体毒性および発生毒性に対する NOAEL は、それぞれ 1000 および 300 mg/kg 体重/日であった(IRDC, 1978b)。

妊娠 Wistar ラットに、0, 0.03、0.1、0.3、1.0 mg/m^3 の 2,4,6-TBP を、妊娠 1～21 日まで 1 日 24 時間、週に 7 日、全身吸入暴露した(Lyubimov et al., 1998)。著者らの報告によると、着床前後の胚死亡数の用量依存性の有意な上昇が、最低濃度(0.03 mg/m^3、0.015 mg/kg 体重/日に相当)以外の全投与群でみられた。2,4,6-TBP 濃度が 0.1 から 1.0 mg/m^3 に上昇すると胎仔体重が減少した。仔の行動に影響がみられたため、NOAEL は＜0.03 mg/m^3 とされた。非特異的免疫パラメータには影響がみられなかった。しかし、論文には、空気中 2,4,6-TBP の作成方法、試験チャンバ内空気中の濃度分析、および試験物質の物理的状態についての報告はなかった。母動物の NOAEL は 0.1 および 0.3 mg/m^3 と報告されているが、この推定値がどのエンドポイントに基づくものかは不明である。

8.6.1 エストロゲン様作用

Olsen ら (2002)は、エストロゲン依存性ヒト乳がん細胞株 MCF-7 を用い、4-BP、2,4-DBP、2,4,6-TBP のエストロゲン様作用を明らかにした。4-BP と 2,4-DBP は、17β-エストラジオールのほぼ 1/10000 の親和力でエストロゲン受容体に結合する。最大濃度 1 μmol/L で試験すると、2,4,6-TBP が置換できたのは放射標識したエストロゲンの 43%に過ぎなかった。臭素化フェノールはエストロゲン受容体に結合するが、この物質による細胞増殖への刺激、プロゲステロン受容体レベルまたは pS2 などのエストロゲン応答性分泌タンパクのレベル上昇、あるいは 17β-エストロゲン誘導性 pS2 のレベル低下はみられなかった。*in vitro* でエストロゲンを介した細胞応答がみられないことから、これらの臭素化フェノールはエストロゲン受容体には結合するが、*in vivo* でエストロゲンを介したプロセスに直接関わる可能性は非常に低いと考えられる。

8.7 腎毒性

2-BP は既知の腎毒性物質であるブロモベンゼンの代謝物であるため、この物質の腎毒性が調査されている(Lau et al., 1984a,b; Rush et al. 1984)。Bruchajzar ら(2002)は、雌ラットの胃管内に 750 または 1125 mg/kg 体重を単回投与し、その後 30 または 150 mg/kg を反復投与(7、14、21、28 日目)して 2-BP の腎毒性を調べた。単回急性投与の 24 時間後、尿中タンパク濃度が有意に上昇し、72 および 120 時間後には上皮細胞数が増加した。投与 72 時間後には、腎の還元グルタチオン濃度が低下した。類似しているがそれほどはっきりしない影響が反復投与でみられた。しかし、単回投与から反復投与への移行は、腎毒性の上昇をもたらさなかった。著者らは、高濃度の 2-BP は軽度の腎毒性を示すと結論した。肝細胞に関する *in vitro* 試験では、4-BP がブロモベンゼン毒性に果たす役割はそれほど重要ではないことが示された(Dankovic & Billings, 1985)。

Monks ら(1984)によって、4-BP がラットにおいて腎毒性を示さないことが判明した。初期の *in vitro* 試験で、4-BP はラットの肝ミクロソームによって一部が 4-ブロモカテコールへと代謝されることがわかっている。このカテコールが対応するキニンまたはセミキノンへと自動酸化され、これがミクロソームタンパクと等価結合するか、あるいはグルタチオンの存在下でグルタチオン抱合を形成する。しかし、4-BP の等価結合を *in vitro* で増大させる状態(フェノバルビタールによる前処理、ならびにグルタチオン非存在下)で、0.6、1.27、1.9、2.55 mmol/kg 体重を *in vivo* で腹腔内投与したところ毒性は生じなかった。したがって、4-BP の化学反応性の高い代謝物は、ブロモベンゼン介在性肝毒性に関与しない。対照的に、2-BP(1.6 mmol/kg、腹腔内)は無処置ラットに重篤な腎傷害を引き起こした(Lau et al., 1984b)。ラットに[^{14}C]2-BP を投与したところ、腎タンパクに等価結合した放射性物質量は肝タンパクの場合の 4 倍であった。肝ミクロソームは 2-BP を等価結合物質および 2-ブロモヒドロキノンに変換したが、腎ミクロソームは変換しなかった。この所見は、ブロモベンゼンおよび 2-BP(2-ブロモヒドロキノンまたは抱合体)の代謝物が肝臓で生成され、血液によって腎臓へと移送されて毒性を引き出すという見解と一致する(Lau et al., 1984a,b)。2-ブロモヒドロキノン(2-bromohydroquinone)のグルタチオン抱合体による後の試験で、Monks ら(1985)は、ブロモベンゼン、2-ブロモフェノール、あるいは 2-ブロモヒドロキノンの投与後にみられる腎壊死は、肝臓で形成されて腎臓に移送され、最終的な腎毒性代謝物に変換される 2-ヒドロキノン・グルタチオン抱合体に一部起因するとの考えを示した。

PBP を雄 BALB/c 系マウスに単回(20、40、80 mg/kg 体重)または反復(3、6、12 mg/kg 体重を 1 日 1 回 7 日間)腹腔内投与し、雌 Wister ラットには単回(90、135 mg/kg 体重)経口投与した。単回投与後、マウス血清中のグルタミン酸ビルビン酸トランスアミナーゼ(SGPT)および肝グルタチオンのわずかな変化が認められ、マロンジアルデヒド(malondialdehyde)の上昇はより顕著であった。反復投与後、ガンマグルタミン酸転移酵素およびマロンジアルデヒドの値が上昇していた。ラットにおける PBP の腎毒性作用は、腎グルタチオン濃度の低下ならびに尿中のタンパク量および腎上皮細胞の増加として発現した。結果として、わずかな肝毒性がマウスでみられただけであった。ラットにおける腎毒性は 2-BP の場合と同程度であった(Szymanska et al., 1995)。

8.8 チロキシンリガンドへの *in vitro* 結合

チロキシンと比較し、PBP は *in vitro* でヒトのトランスサイレチン(脊椎動物の血漿中甲状腺ホルモン結合輸送タンパクの 1 種)への結合に強力な競合性を示す(チロキシンリガンドの 7.1 倍)。研究者らによれば、これは *in vivo* の甲状腺ホルモンの恒常性に影響を与

えると考えられる(Meerts et al., 2000)。2,4,6-TBP の相対親和性強度は 1.2 だが、2,4-DBP の場合はチロキシンの 1/17 であった。濃度 500 nmol/L で 2,4,6-TBP および PBP が到達した最大競合力は、同じ濃度のチロキシンを超えていた。チロキシン-トランスサイレチン結合に対する 2,4-DBP の最大競合力は、濃度 25 µmol/L で 50%に過ぎなかった。

2,4,6-TBP は、濃度 0.1 µmol/L 以上で培養 SH-SY5Y ヒト神経芽腫細胞の増殖を低下させ、アセチルコリンエステラーゼ活性を上昇させた。高濃度ではアポトーシスが観察された。分化した細胞は 2,4,6-TBP に対し未感作細胞より感受性が高かった(Rios et al., 2003)。

9. ヒトへの影響

ヒトの健康への臭素化フェノールの影響に関する研究は確認されていない。

10. 実験室および自然界の生物への影響

10.1 水生環境

臭素化フェノールの水生生物への毒性を Table 12 にまとめる。微細藻では、2,4,6-TBP の 72 時間 EC_{50} は 0.4～1.6 mg/L、2-BP の 48 時間 EC_{50} は 110 mg/L である。ミジンコにおける 48 時間 LC/EC_{50} は、2- および 4-BP で 0.9～6 mg/L、2,4,6-TBP で 0.3～5.5 mg/L である。慢性毒性試験では、ミジンコの生殖に対する 21 日間無作用濃度(NOEC)は、2-BP で 0.2 mg/L、2,4,6-TBP で 0.1 mg/L であった。魚における 96 時間 LC_{50} は、2,4,6-TBP で 0.2～6.8 mg/L である。低臭素化フェノールの魚に対する毒性試験は見当たらなかった。PBP の 96 時間 LC_{50} は 0.1 mg/L と報告されている。Liu ら(1982)は、2-BP、3-BP、4-BP、2,4-DBP、2,6-DBP の細菌デヒドロゲナーゼ阻害に基づく IC_{50} を、それぞれ 550、380、400、60、500 mg/L と報告した。メタン生成細菌のガス生成に基づく 2-BP、3-BP、4-BP、2,4,6-TBP、PBP の 24 時間 IC_{50} は、それぞれ 104.2、137.4、353.2、7.4、0.03 mg/L であった。ニトロソモナス属(*Nitrosomonas* sp.)のアンモニア消費に基づく 2-BP、4-BP、2,4,6-TBP、PBP の 24 時間 IC_{50} は、それぞれ 0.4、0.8、7.8、0.3 mg/L であった。好気性従属栄養生物の酸素消費に基づく 4-BP の 24 時間 IC_{50} は、125 mg/L と報告されている(Blum & Speece, 1991)。2-BP、3-BP、4-BP、2,6-DBP、2,4,6-TBP、PBP に対する Microtox 試験(5 分)の結果は、それぞれ 20、3.9、0.4、5.5、1.2、0.003 mg/L であった(Blum & Speece, 1991)。

Table 12: Toxicity of brominated phenols to aquatic species.

Organism	Bromophenol	End-point	Concentration (mg/litre)	Reference
Green algae (*Selenastrum capricornutum*)	2,4,6-TBP	72-h EC_{50} (biomass)	0.8[a]	EAJ (2000c)
	2,4,6-TBP	72-h NOEC (biomass)	0.2[a]	EAJ (2000c)
	2,4,6-TBP	48-h EC_{50} (growth inhibition)	1.1[a]	EAJ (2000c)
	2,4,6-TBP	72-h EC_{50} (growth inhibition)	1.6[a]	EAJ (2000c)
	2,4,6-TBP	72-h NOEC (growth inhibition)	1.0[a]	EAJ (2000c)
	2,4,6-TBP	72-h EC_{50} (growth inhibition)	0.4[a]	DSBG/BCL (1998c)
Green algae (*Scenedesmus subspicatus*)	2-BP	48-h EC_{50} (growth rate)	110	Kühn & Pattard (1990)
Protozoa (*Tetrahymena pyriformis*)	2-BP	60-h EC_{50} (growth inhibition)	54.2[b]	Schultz & Riggin (1985)
	4-BP	60-h EC_{50} (growth inhibition)	36.1[b]	Schultz & Riggin (1985)
	2,4-DBP	60-h EC_{50} (growth inhibition)	10[b]	Schultz & Riggin (1985)
	2,4,6-TBP	60-h EC_{50} (growth inhibition)	3[b]	Schultz & Riggin (1985)
	PBP	48-h EC_{50} (growth inhibition)	1.1	Schultz (1987)
Water flea (*Daphnia magna*)	2-BP	24-h EC_{50}	13[b]	Kühn et al. (1989b)
	2-BP	24-h EC_{50}	1.6	Kühn et al. (1989a)
	2-BP	48-h EC_{50}	0.9	Kühn et al. (1989a)
	2-BP	21-day NOEC (reproduction)	0.2[c]	Kühn et al. (1989b)
	4-BP	48-h EC_{50}	6	Kopperman et al. (1974)
	2,4,6-TBP	48-h LC_{50}	5.5	Industrial Bio-Test (1976a)
	2,4,6-TBP	48-h EC_{50}	2.2[a]	EAJ (2000a)
	2,4,6-TBP	48-h EC_{50}	0.3[a]	DSBG/BCL (1998b)
	2,4,6-TBP	48-h EC_{50}	1.3[c]	Kopperman et al. (1974)
	2,4,6-TBP	21-day NOEC (reproduction)	0.1[c,d]	EAJ (2000a)
Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)	2,4,6-TBP	96-h LC_{50}	0.2	Industrial Bio-Test (1976b)
Bluegill (*Lepomis macrochirus*)	2,4,6-TBP	96-h LC_{50}	0.3	Industrial Bio-Test (1976b)
Medaka (*Oryzias latipes*)	2,4,6-TBP	96-h LC_{50}	1.5[a]	EAJ (2000b)
Fathead minnow (*Pimephales promelas*)	2,4,6-TBP	96-h LC_{50}	6.5–6.8[b]	Phipps et al. (1981)
	2,4,6-TBP	96-h LC_{50}	6.3[b]	Broderius et al. (1995)
	PBP	96-h LC_{50}	0.1	Geiger et al. (1988)
	2,4,6-TBP	192-h LC_{50}	4.5–4.9[b]	Phipps et al. (1981)
Goldfish (*Cyprinus carpio*)	2,4,6-TBP	96-h LC_{50}	1.1[c]	DSBG/BCL (1998a)

[a] Based on nominal concentrations (within 20% of measured values).
[b] Based on nominal concentrations.
[c] Based on measured concentrations.
[d] Highest concentration tested.

汽水の植物性プランクトンの光合成は、濃度 0.5 mg/L の 2,4,6-TBP で著しく減少したが、いくつかの種では濃度 0.125 mg/L の PBP で顕著な有害影響が認められた。濃度 2 mg/L の 4-BP では、光合成に対する影響はみられなかった(Erickson & Hawkins, 1980)。

多くの海洋性底生半索動物および多毛類は、ブロモフェノール代謝物を生成する。Lovell ら(1999)は、一般的な臭素代謝物である 4-BP(10 mg/kg 乾重量)に 6～8 時間暴露しても、非かく乱底質細菌群落による基質の呼吸と同化には影響がないことを認めた。

Applegate ら(1957)は、ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)、ブルーギル(*Lepomis*

macrochirus)、ヤツメウナギ(*Petromyzon marinus*)に 5 mg/L の 2,4,6-TBP および PBP を 24 時間暴露した。2,4,6-TBP では 3 時間でニジマスとブルーギルに、12 時間でヤツメウナギに死亡が認められたが、PBP では毒性は認められなかった。

10.2 陸生環境

Sund と Nomura (1963)は、キュウリ(*Raphanus sativus*)およびスーダンモロコシ(*Sorghum sudanese*)の種子発芽の抑制に基づく PBP の 5 日間 EC_{50} を、それぞれ 1.17×10^{-4} mol/L および 8.59×10^{-5} mol/L と報告した。

11. 影響評価

11.1 健康への影響評価

11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

低臭素化フェノールの短期、中期、長期毒性データは確認されなかった。ほとんどのデータは 2,4,6-TBP に関するものであるため、健康への影響評価は 2,4,6-TBP に関してのみ可能である。

哺乳類では 2,4,6-TBP は消化管から急速に吸収され、尿および糞便を介して再び急速に排泄される。その他の臭素化フェノールの体内動態や代謝に関する情報は、ほとんど入手できない。

2,4,6-TBP は皮膚を刺激しないと考えられているが、眼に対しては中等度の刺激性があり、モルモットでは皮膚感作物質と考えられている。

ラットに対する 2,4,6-TBP の反復投与経口毒性試験と生殖／発生毒性スクリーニング試験の組み合わせでは、投与量 1000 mg/kg 体重/日で体重増加量の減少および絶対・相対肝重量の増加が雌雄で、血中の総タンパク・アルブミン・アルブミン／グロブリン比・ALP の上昇が雄で認められた。300 mg/kg 体重/日では、雌雄に流涎が、雄に血中クレアチニンの上昇が認められた。雌雄のラットで、NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられた。いずれの投与群でも、性周期、交尾率、受胎率、妊娠期間、黄体数、着床数、総出生仔数および生存仔数、着床率、分娩率に対する有害影響はみられなかった。1000 mg/kg 体重/日の投与群における授乳 4 日目の新生仔の生存能力、および授乳 0 および 4 日目の新生仔の

体重は、対照群のものより低かった。300 mg/kg 体重/日群には、生殖／発生への影響はみられなかった(Tanaka et al., 1999)。

反復吸入毒性に関しては、信頼できる研究が確認できなかった。

2 種の細菌における 2,4,6-TBP の *in vitro* 復帰突然変異試験は陰性を示した。1 件の *in vitro* 染色体異常試験は、代謝活性化の有無に関わらず陽性を示した。最大耐量までを調べた *in vivo* 小核試験は、陰性であった。

高用量の 2-BP と PBP はともにラットに対し腎毒性を示したが、4-BP は示さなかった。

長期反復投与試験や発がん性試験はなく、ヒトのデータも確認できなかった。

11.1.2 耐容摂取量および耐容濃度の設定基準

吸入経路による NOAEL を設定するのに信頼できる試験がないため、耐容濃度の算定はできない。

唯一報告された経口経路による短期毒性試験はスクリーニング試験と考えられるため、飲料水や食物に対する 2,4,6-TBP の信頼できる耐容摂取量の算定はできない。

11.1.3 リスクの総合判定例

ハロゲン化廃棄物、泥炭、自動車の有鉛燃料の燃焼によって、環境大気中で局所的に高濃度の臭素化フェノールが測定されている。ハロゲン化廃棄物および自動車燃料の燃焼による 2,4,6-TBP の最大報告値はそれぞれ 380 および 4500 ng/m^3、泥炭燃焼による 2,4-DBP の場合は 290 ng/m^3 であった。これらは一般住民の吸入暴露量を推定するには不十分である。

一般住民の暴露は、飲料水および海産物(後者は天然に存在するブロモフェノール由来)の摂取によると考えられる。

飲料水中の臭素化フェノールの測定値はカナダに限定されており、処理水中の 2-BP、2,6-DBP、2,4,6-TBP の最高報告濃度は 42、60、20 ng/L で、それぞれが 1 件の水試料中で認められた。全般的に、飲料水中の濃度は 3 ng/L を下回っており、未処理水より処理水中の濃度のほうが高い。

人間の食事の一部となる可能性のある生物相では、食用部分の 2,4,6-TBP 平均含有量が軟体動物と甲殻類でそれぞれ最大 198 および 2360 μg/kg 乾重量、海洋魚で最大 39 μg/kg 乾重量である。

11.2 環境への影響評価

数種の海草が単純な臭素化フェノールを含有することがわかっている。臭素化フェノールは海洋底生動物によって生成されて、天然に存在することが知られている。腸鰓類(Enteropneusta)は、食餌によるこれらの物質の明らかな供給がないにもかかわらず、大量のブロモフェノールを生成・排出する。4-BP、2,4-DBP、2,6-DBP、2,4,6-TBP などの自然発生源由来のブロモフェノールは、原始的海洋軟底動物に一致してみられる特徴であり、その空間的･時間的存在量は、これらの代謝物を生成する底生動物の存在量と相関する。

推定蒸気圧から、2,4,6-TBP および PBP が大気中では蒸気および粒子相で存在することがわかる。気相の臭素化フェノールは、大気中で光化学的に生成されるヒドロキシラジカルと反応して分解する。この反応による半減期は、4-BP で 13 時間、2,4-DBP で 45 時間、2,4,6-TBP および PBP で 20～40 日間と推定される。粒子相の 2,4,6-TBP および PBP は、湿性および乾性沈着によって大気から除去される。

水中では、PBP は浮遊固形物および底質に吸着すると考えられる。しかし、臭素数の少ない他の臭素化フェノールは、水相に残留する傾向が考えられる。非解離 2,4,6-TBP および PBP の水面からの蒸発は、重要な消長のプロセスとは考えられない。モノ-およびジ臭素化フェノールのヘンリー則定数から、これらの化合物の蒸発がわずかであることが示唆される。

臭素化フェノールはすべて、土壌に放出されても基本的にはそこに残留し、移動しない。

臭素化フェノールは通常容易に生分解されず、環境中で存続する。しかし、順化微生物群落、および嫌気性やスルフィドを生じる特殊群落がこの化合物を分解すると考えられる。

ブロモフェノールの Log K_{ow} 値から、臭素数の増加とともに増大する生物蓄積能が推定できると考えられる。4-BP、2,4-DBP、2,4,6-TBP、PBP の予測生物濃縮係数(BCF)はそれぞれ 20、24、120、3100 と算定されている。2,4,6-TBP の BCF 測定値は予測値と類似したものである。

地表淡水中の 2,4-DBP、2,6-DBP、2,4,6-TBP の最大報告濃度は、それぞれ 40、3、0.3 μg/L であった。4-BP は検出されていない。2,4,6-TBP の汽水底質中の濃度は最大 3690 μg/kg 乾重量で、2,4-DBP と 2,6-DBP は検出されなかった(検出限界 2 μg/kg)。PBP 濃度は報告されていない。

ハロゲン化廃棄物、泥炭、自動車の有鉛燃料の燃焼により、環境大気中で局所的に高濃度の臭素化フェノールが測定されている。ハロゲン化廃棄物および自動車燃料の燃焼による 2,4,6-TBP の最大報告値は 380 および 4500 ng/m^3、泥炭燃焼による 2,4-DBP の場合は 290 ng/m^3 であった。

微細藻における 2,4,6-TBP の 72 時間 EC_{50} は 0.4～1.6 mg/L、2-BP の 48 時間 EC_{50} は 110 mg/L である。ミジンコにおける 48 時間 LC/EC_{50} は、2- および 4-BP で 0.9～6 mg/L、2,4,6-TBP で 0.3～5.5 mg/L である。長期試験で、ミジンコの生殖における 21 日間 NOEC は、2-BP で 0.2 mg/L、2,4,6-TBP で 0.1 mg/L であった。魚類における 2,4,6-TBP の 96 時間 LC_{50} は 0.2～6.8 mg/L である。臭素数の少ないフェノールの魚類への毒性に関する試験は確認できなかった。PBP の 96 時間 LC_{50} は 0.1 mg/L と報告されている。陸生環境では、種子発芽への PBP の影響に関する 1 試験のみが確認された。

さまざまな臭素化フェノールの急性および慢性毒性試験の結果を、すべて Figure 1 にプロットする。フェノールの臭素化が進むとともに毒性が上昇することが考えられる。しかし、データセットには限界があり、原生動物テトラヒメナ類の *Tetrahymena pyriformis* に関する 1 試験のみがこの傾向をはっきり示している。ミジンコでは、臭素化に伴う明らかな傾向はみられない。

臭素化フェノールの予測無影響濃度(PNEC)を Table 13 にまとめる。評価係数は、CEC (2003)で設定された基準に基づいたものである。3-BP、ジブロモフェノール、2,3,4,6-TeBP に関しては、データが不十分か全く見当たらないことに注意する必要がある。PBP に関するデータは含まれているが、一組の完全な情報はなく、PBP の PNEC はリスク評価に使用するべきではない。

限られたデータセットに基づき、モノ臭素化フェノールに関する内輪の PNEC を作成することはできるが、これらの物質の濃度測定値がないため(4-BP の検出を試みたが不検出であった)、PEC/PNEC 比は算定できない。ジ臭素化フェノールの 1 種 2,4-DBP の測定濃度はあるが毒性データが充分でなく、やはり PEC/PNEC 比は算定できない。PBP に関しては非常に限られた毒性データはあるが、測定濃度はない。測定結果に基づき PEC/PNEC 比を算定できるのは、2,4,6-TBP のみである。地表淡水中の最大測定値 0.3 μg/L に基づく

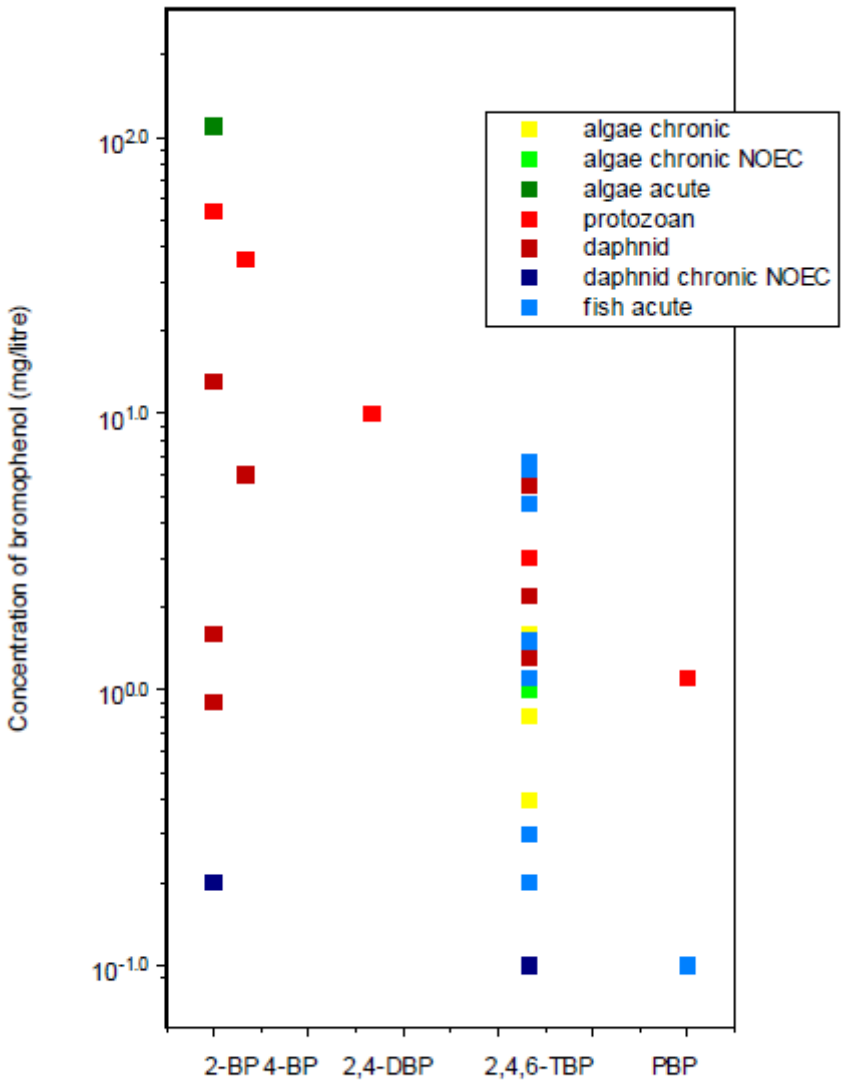

Figure 1: Concentration of brominated phenols causing acute or chronic toxic effects in a range of organisms.

2,4,6-TBP の PEC/PNEC 比は 0.15 と考えられる。暴露情報が極めて限定的であるため、このリスク因子は大雑把な指針として慎重に用いる必要があることを忘れてはならない。非常に限定的な生産データは入手できたが、放出データは見当たらなかった。したがって、暴露濃度のモデル化はこの段階では不適切であると考えられた。

底質には PBP のみが選択的に結合すると予測される。しかしながら、底質中の PBP 測定値は確認されていない。底質中のモノ臭素化フェノール濃度の報告はなく、ジ臭素化フェノールは検出されなかった。したがって、底質に関し入手できる唯一のデータは、

Table 13: PNECs for brominated phenols in aquatic organisms.

Bromophenol	Lowest reported toxicity value and organism	Assessment factor	PNEC (µg/litre)
2-BP	0.2 mg/litre; 21-day NOEC for reproduction in *Daphnia magna*	100	2
3-BP	No data	–	–
4-BP	6 mg/litre; 48-h EC_{50} in *Daphnia magna*	1000	6
2,4-DBP	No adequate data	–	–
2,5-DBP	No adequate data	–	–
2,6-DBP	No adequate data	–	–
3,5-DBP	No adequate data	–	–
2,4,6-TBP	0.1 mg/litre; 21-day NOEC for reproduction in *Daphnia magna*	50	2
2,3,4,6-TeBP	No data	–	–
PBP	0.1 mg/litre; 96-h LC_{50} in fathead minnow (only usable data point for this compound)	1000	0.1[a]

[a] A complete base set of data was not available for PBP, and so the PNEC is provided for information only and should not be used in a risk assessment.

2,4,6-TBP に関するものである。淡水底質中の 2,4,6-TBP 濃度(日本の川の上流水、底質の性質についての情報はない)は、36 µg/kg である。非常に限定的なこのデータセットに基づくと、底質中 2,4,6-TBP の水生生物へのリスクは低いとみられる。

入手可能な毒性データがないため海洋のリスク評価は不可能であり、生物相によってブロモフェノールが自然生産されるため、測定濃度の解釈が困難である。

陸生環境に関し有意義なリスク評価を行うには、入手できるデータが不十分である。

11.3 ヒトの健康および環境のリスク評価における不確実性

入手できる生産データは非常に限定的であり、放出データについては見当たらない。

臭素化フェノールに関する暴露データはごく限られている。

2,4,6-TBP 以外に関する毒性データは少ない。

OECD Test Guideline 422 がスクリーニング手順に基づいていること、主として Lyubimov らによる試験が詳細不十分のまま要約として報告されている(したがって本文書には含めなかった)こと、Industrial Bio-Test Laboratories (Industrial Bio-Test, 1976c, 1977)からの試験結果はあまりにも信頼性に乏しいと考えられたことなどから、これらの非常に重要な意味をもつ試験は適切ではないため、2,4,6-TBP のヒトの健康に対する耐容摂取量／濃度の設定は不可能であった。

環境リスクの計算値は、すべて非常に限られたデータセットに基づいている。モノ臭素化フェノールに関する PNEC を内輪に見積もることはできるが、これらの化合物の測定濃度がないため PEC/PNEC 比は算定できない。ジ臭素化フェノールの 1 種 2,4-DBP の測定値はあるが、適切な毒性データがないため PEC/PNEC 比は算定できない。PBP に関しては非常に限られた毒性データはあるが、この化合物に関する測定濃度は見当たらない。非常に限られた暴露データに基づき算定可能な唯一の PEC/PNEC 比は、2,4,6-TBP に関するものであった。

臭素化フェノールは海洋／河口生物相によって自然生産されるため、海洋環境のリスク評価はできない。自然生産は、淡水環境では行われないと考えられている。臭素化フェノールは、ブロモベンゼンおよびいくつかの臭素化ジフェニルエーテルなど、他の臭素化化合物の分解産物であり、測定濃度は、臭素化フェノールの直接の放出ではなく、この分解を反映すると考えられる。

12. 国際機関共同化学物質管理計画(IOMC：Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals)によるこれまでの評価

OECD SIDS 計画のため、2,4,6-TBP に関する SIDS Initial Assessment Report が作成されている。これは第 17 回 SIDS Initial Assessment Meeting で討議され、その後改定された。

REFERENCES

Abrahamsson K, Klick S (1991) Degradation of halogenated phenols in anoxic natural marine sediments. *Marine Pollution Bulletin*, 22(5):227–233.

Adams JB, Lock SJ, Toward MR, Williams BM (1999) Bromophenol formation as a potential cause of "disinfectant" taint in foods. *Food Chemistry*, 64(3):377–381.

Ahn YB, Rhee SK, Fennell DE, Kerkhof LJ, Hentschel U, Häggblom MM (2003) Reductive dehalogenation of brominated phenolic compounds by microorganisms associated with the marine sponge *Aplysina aerophoba*. *Applied and Environmental Microbiology*, 69(7):4159–4166.

Álvarez-Rodríguez ML, López-Ocana L, López-Coronado JM, Rodríguez E, Martínez MJ, Coque JJR (2002) Cork taint of wines: role of the filamentous fungi isolated from cork in the formation of 2,4,6-trichloroanisole by *O* methylation of 2,4,6-tribromophenol. *Applied and Environmental Microbiology*, 68(12):5860–5869.

Anon (1979) *Gigiena i Sanitariia*, 44:19 [cited in NIOSH, 1991].

Anon (1992) *Initial submission: letter to US EPA regarding information on pentabromophenol enclosed acute oral toxicity study (LD_{50}) in albino rats with attachments* (Report No. EPA/OTS 88-920003856S; NTIS/OTS 0536705).

Applegate VC, Howell JH, Hall AE, Smith MA (1957) *Toxicity of 4,346 chemicals to larval lampreys and fishes*. Washington, DC, US Department of the Interior, Fish and Wildlife Service (Report No. 207).

Bean RM, Mann DC, Wilson BW, Riley RG, Lusty EW, Thatcher TO (1980) Organohalogen production from chlorination of natural waters under simulated biofouling control conditions. In: Jolley RL, Brungs WA, Cumming RB, eds. *Water chlorination: Environmental impact and health effects. Vol. 3.* Ann Arbor, MI, Ann Arbor Science Publishers, pp. 369–377.

Bean RM, Mann DC, Neitzel DA (1983) Organohalogens in chlorinated cooling waters discharged from nuclear power station. In: Jolley RL, Brungs WA, Cotruvo JA, Cumming RB, Mattice JS, Jacobs VA, eds. *Water chlorination: Environmental impact and health effects. Vol. 4.* Ann Arbor, MI, Ann Arbor Science Publishers, pp. 382–390.

Bergman A (1990) Brominated flame retardants in a global environmental perspective. In: Freij L, ed. *Proceedings of the workshop on brominated aromatic flame retardants, Skokloster, 24–26 October 1989*. Solna, National Chemicals Inspectorate (KEMI).

BIBRA (1992) *Toxicity profile. 2-Bromophenol*. Carshalton, Surrey, BIBRA International Ltd, 3 pp.

Bidleman TF (1988) Atmospheric processes — wet and dry deposition of organic compounds are controlled by their vapor particle partitioning. *Environmental Science & Technology*, 22(4):361–367.

Blum DJW, Speece RE (1991) Quantitative structure–activity relationships for chemical toxicity to environmental bacteria. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 22:198–224.

Booth RA, Lester JN (1995) The potential formation of halogenated by-products during peracetic acid treatment of final sewage effluent. *Water Research*, 29(7):1793–1801.

Boyle AW, Phelps CD, Young LY (1999) Isolation from estuarine sediments of a *Desulfovibrio* strain which can grow on lactate coupled to the reductive dehalogenation of 2,4,6-tribromophenol. *Applied and Environmental Microbiology*, 65(3):1133–1140.

Boyle JL, Lindsay RC, Stuiber DA (1992) Bromophenol distribution in salmon and selected seafoods of fresh water and saltwater origin. *Journal of Food Science*, 57(4):918–922.

Broderius SJ, Kahl MD, Hoglund MD (1995) Use of joint toxic response to define the primary mode of toxic action for diverse industrial organic chemicals. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 14(9):1591–1605.

Bruchajzar E, Szymanska JA, Piotrowski JK (2002) Acute and subacute nephrotoxicity of 2-bromophenol in rats. *Toxicology Letters*, 134:245–252.

Canadian Environmental Modelling Centre (2002) *Level III model. Version 2.70.* Peterborough, Ontario, Trent University, March.

CEC (2003) *Technical guidance document on risk asssessment in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and*

Commission Regulation (EC) No 1488/94 on risk assessment for existing substances and Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market. Luxembourg, European Commission, Office for Official Publications of the European Communities.

Chatonnet P, Bonnet S, Boutou S, Labadie MD (2004) Identification and responsibility of 2,4,6-tribromoanisole in musty, corked odors in wine. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52:1255–1262.

Chen YP, Lincoln DE, Woodin SA, Lovell CR (1991) Purification and properties of a unique flavin-containing chloroperoxidase from the capitellid polychaete, *Notomastus lobatus*. *Journal of Biological Chemistry*, 266:23909–23915.

Chung HY, Ma WCJ, Ang PO, Kim JS, Chen F (2003a) Seasonal variations of bromophenols in brown algae (*Padina arborescens*, *Sargassum siliquastrum*, and *Lobophora variegata*) collected in Hong Kong. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(9):2619–2624.

Chung HY, Ma WCJ, Kim JS (2003b) Seasonal distribution of bromophenols in selected Hong Kong seafood. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51:6752–6760.

CITI (1992) *Biodegradation and bioaccumulation data of existing chemicals based on the CSCL Japan.* Tokyo, Chemical Inspection and Testing Institute.

CITI (1999) *Report number 80492K.* Tokyo, Chemical Inspection and Testing Institute [cited in IUCLID, 2003].

Clayton GD, Clayton FE, eds. (1993) *Patty's industrial hygiene and toxicology. Vol. 2. Toxicology*. New York, NY, John Wiley and Sons.

Dankovic DA, Billings RE (1985) The role of 4-bromophenol and 4-bromocatechol in bromobenzene covalent binding and toxicity in isolated rat hepatocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 79:323–331.

DCC (1946) *Results of range finding toxicological tests on 2,4-dibromophenol with cover letter and attachments*. Midland, MI, Dow Chemical Corporation (Report No.

EPA/OTS 86-910000333S; NTIS/OTS 0530105; submitted to US EPA by Dow Chemical Corporation in December 1990).

DCC (1958) *Results of range finding toxicological tests on 2,4-dibromophenol with cover letter and attachments*. Midland, MI, Dow Chemical Corporation (Report No. EPA/OTS 86-910000334S; NTIS/OTS 0530106; submitted to US EPA by Dow Chemical Corporation in December 1990).

DCC (1975) *Acute dermal toxicity and industrial handling hazards of 2,4-dibromophenol with cover letter and attachments*. Midland, MI, Dow Chemical Corporation (Report No. EPA/OTS 86-910000335S; NTIS/OTS 0530107; submitted to US EPA by Dow Chemical Corporation in December 1990).

Devillers J, Bintein S, Domine D (1996) Comparison of BCF models based on log P. *Chemosphere*, 33:1047–1065.

Draize JH (1959) *Dermal toxicity. Appraisal of the safety of chemicals in foods, drugs and cosmetics*. Austin, Texas, Texas State Department of Health, Association of Food and Drug Officials of the United States.

DSBG/BCL (1985a) *Acute oral toxicity in the rat.* Unpublished study of Dead Sea Bromine Group / Bromine Compounds Ltd [cited in IUCLID, 2003].

DSBG/BCL (1985b) *Primary skin irritation study in rabbits.* Unpublished study of Dead Sea Bromine Group / Bromine Compounds Ltd [cited in IUCLID, 2003].

DSBG/BCL (1996) *Reverse mutation assay "Ames test" using Salmonella typhimurium.* Unpublished study of Dead Sea Bromine Group / Bromine Compounds Ltd [cited in IUCLID, 2003].

DSBG/BCL (1997a) *Acute dermal toxicity (limit test) in rat.* Unpublished study of Dead Sea Bromine Group / Bromine Compounds Ltd [cited in IUCLID, 2003].

DSBG/BCL (1997b) *Acute eye irritation test in the rabbit.* Unpublished study of Dead Sea Bromine Group / Bromine Compounds Ltd [cited in IUCLID, 2003].

DSBG/BCL (1997c) *Magnusson and Kligman maximisation study in the guinea pig.* Unpublished study of Dead Sea Bromine Group / Bromine Compounds Ltd [cited in IUCLID, 2003].

DSBG/BCL (1998a) *96-hour acute toxicity study in carp with 2,4,6-tribromophenol (FR-613).* Unpublished study of Dead Sea Bromine Group / Bromine Compounds Ltd [cited in IUCLID, 2003].

DSBG/BCL (1998b) *Acute toxicity study in Daphnia magna with 2,4,6-tribromophenol (FR-613).* Unpublished study of Dead Sea Bromine Group / Bromine Compounds Ltd [cited in IUCLID, 2003].

DSBG/BCL (1998c) *Fresh water algal growth inhibition test with 2,4,6-tribromophenol (FR-613).* Unpublished study of Dead Sea Bromine Group / Bromine Compounds Ltd [cited in IUCLID, 2003].

DSBG/BCL (2002) *Micronucleus test in bone marrow cells of the mouse with tribromophenol.* Unpublished study of Dead Sea Bromine Group / Bromine Compounds Ltd [cited in IUCLID, 2003].

EAJ (1998) *Chemicals in the environment.* Tokyo, Environment Agency of Japan, Environmental Health Department, Environmental Health and Safety Division [cited in IUCLID 2003].

EAJ (2000a) *Acute toxicity to daphnid (Daphnia magna). Ecotoxicity testing report (unpublished) (Test number 10032).* Tokyo, Environment Agency of Japan, Japan Food Research Laboratories.

EAJ (2000b) *Acute toxicity to himedaka (Oryzias latipes). Ecotoxicity testing report (unpublished) (Test number 10034).* Tokyo, Environment Agency of Japan, Japan Food Research Laboratories.

EAJ (2000c) *Growth inhibition test to algae (Selenastrum capricornutum) (Test number 10031).* Tokyo, Environment Agency of Japan, Japan Food Research Laboratories.

Erickson SJ, Hawkins CE (1980) Effects of halogenated organic compounds on photosynthesis in estuarine phytoplankton. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 24:910–915.

Fennell DE, Rhee SK, Ahn YB, Haggblom MM, Kerkhof LJ (2004) Detection and characterization of a dehalogenating microorganism by terminal restriction fragment length polymorphism fingerprinting of 16S rRNA in a sulfidogenic, 2-bromophenol-utilizing enrichment. *Applied and Environmental Microbiology*, 70(2):1169–1175.

Fielman KT, Woodin SA, Lincoln DE (2001) Polychaete indicator species as a source of natural halogenated organic compounds in marine sediments. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 20(4):738–747.

Flodin C, Whitfield FB (1999) Biosynthesis of bromophenols in marine algae. *Water Science and Technology*, 40(6):53–58.

Flodin C, Whitfield FB (2000) Brominated anisoles and cresols in the red alga *Polysiphonia sphaerocarpa*. *Phytochemistry*, 53(1):77–80.

Flodin C, Helidoniotis F, Whitfield FB (1999) Seasonal variation in bromophenol content and bromoperoxidase activity in *Ulva lactuca*. *Phytochemistry*, 51(1):135–138.

Fujishima A, Fujiwara M (1999) *Single dose oral toxicity test of 2,4,6-tribromophenol in rats.* Shizuoka, Japan Ministry of Health & Welfare, Biosafety Research Centre (Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals No. 7; (http://wwwdb.mhlw.go.jp/ginc/dbfile1/paper/paper118-79-6a.html) (in Japanese).

Geiger DL, Call DJ, Brooke LT, eds (1988) *Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (Pimephales promelas). Vol. IV.* Superior, WI, University of Wisconsin–Superior.

Giray C, King GM (1997a) Effect of naturally occurring bromophenols on sulfate reduction and ammonia oxidation in intertidal sediments. *Aquatic Microbial Ecology*, 13(3):295–301.

Giray C, King GM (1997b) Predator deterrence and 2,4-dibromophenol conservation by the enteropneusts *Saccoglossus bromophenolosus* and *Protoglossus graveolens*. *Marine Ecology - Progress Series*, 159:229–238.

Goerke H, Weber K (1990) Locality-dependent concentrations of bromophenols in *Lanice conchilega* (Polychaeta, Terebellidae). *Comparative Biochemistry and Physiology B - Biochemistry & Molecular Biology*, 97(4):741–744.

Goerke H, Weber K (1991) Bromophenols in *Lanice conchilega* (Polychaeta, Terebellidae) — the influence of sex, weight and season. *Bulletin of Marine Science*, 48(2):517–523.

Gribble GJ (2000) The natural production of organobromine compounds. *Environmental Science and Pollution Research*, 7(1):37–49.

Grove RS, Faeder EJ, Ospital J, Bean M (1985) Halogenated compounds discharged from a coastal power plant. In: Jolley RL, Bull RJ, Davies WP, Katz S, Roberts MH, Jacobs VA, eds. *Water chlorination: Chemistry, environmental impact and health effects. Vol. 5.* Chelsea, MI, Lewis Publishers, pp. 1371–1379.

Gutiérrez M, Becerra J, Barra R (2002) [Tribromophenol in sawmills: methods of analysis, physico-chemical properties and levels in environment components.] *Boletin de la Sociedad Chilena de Química*, 47(4):485–493 (in Spanish).

Häggblom MM, Young LY (1995) Anaerobic degradation of halogenated phenols by sulfate-reducing consortia. *Applied and Environmental Microbiology*, 61(4):1546–1550.

Hansch C, Leo A (1979) *Substituent constants for correlation analysis in chemistry and biology.* New York, NY, Wiley-Interscience.

Hansch C, Leo A, Hoekman D (1995) Exploring QSAR. In: Heller SR, ed. *Hydrophobic, electronic, and steric constants*. Washington, DC, American Chemical Society, p. 16 (American Chemical Society Professional Reference Book).

Heitz A, Allpike B, Joll CA, Blythe J, Kagi RI (2001) Plastic taste in drinking water caused by bromophenols. In: *Proceedings of the Australian Water Association 19th federal convention, Canberra.* Sydney, Australian Water Association.

Heitz A, Blyth J, Allpike B, Joll CA, Kagi R (2002) Plastic tastes in drinking water: factors affecting the chemistry of bromophenol formation. *Water Supply*, 2(5–6):179–184.

Herdt JR, Loomis LN, Nolan MO (1951) *Public Health Reports*, 66:1313.

Higa T, Fujiyama T, Scheuer PJ (1980) Halogenated phenol and indole constituents of acorn worms. *Comparative Biochemistry and Physiology B - Biochemistry & Molecular Biology*, 65:525–530.

HSDB (2003) *Hazardous substances data bank.* Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Library of Medicine.

Industrial Bio-Test (1976a) *Report to Michigan Chemical Corporation 48 hour dynamic aquatic toxicity study with 2,4,6-tribromophenol in Daphnia.* Northbrook, IL, Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. (Report No. EPA/OTS 86-900000310; NTIS/OTS0523302; submitted to US EPA by Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, March 1990).

Industrial Bio-Test (1976b) *Report to Michigan Chemical Corporation four-day static aquatic toxicity studies with 2,4,6-tribromophenol in rainbow trout and bluegills*. Northbrook, IL, Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. (Report No. EPA/OTS 86-900000311; NTIS/OTS0523303; submitted to US EPA with test data and cover letter by Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, March 1990).

Industrial Bio-Test (1976c) *21-day subacute dust inhalation toxicity study with 2,4,6-tribromophenol in albino rats.* Northbrook, IL, Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. (Report No. EPA/OTS 86-900000313; NTIS/OTS 0523305; submitted to US EPA by Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, March 1990).

Industrial Bio-Test (1977) *28 day subacute dermal toxicity study with 2,4,6-tribromophenol in albino rabbits*. Northbrook, IL, Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. (Report No. 8530-09439A; Report No. EPA/OTS 86-900000314; NTIS/OTS 0523306; submitted to US EPA by Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, March 1990).

Ingols RS, Gaffney PE, Stevenson PC (1966) Biological activity of chlorophenols. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 38:629–635.

IPCS (2004a) *2,4,6-Tribromophenol*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (International Chemical Safety Card 1563; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc15/icsc1563.pdf).

IPCS (2004b) *Pentabromophenol*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (International Chemical Safety Card 1564; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc15/icsc1564.pdf).

IRDC (1973) *Acute toxicity studies in rats and rabbits.* Mattawan, MI, International Research Development Corporation (Report No. EPA/OTS 86-900000302; NTIS/OTS 0523294; submitted to US EPA with test data and cover letter by Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, March 1990).

IRDC (1974a) *Acute dermal toxicity in male and female albino rabbits*. Mattawan, MI, International Research Development Corporation (Report No. EPA/OTS 86-900000306; NTIS/OTS 0523298; submitted to US EPA with test data and cover letter by Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, March 1990).

IRDC (1974b) *Acute inhalation toxicity in the albino rat*. Mattawan, MI, International Research Development Corporation (Report No. EPA/OTS 86-900000305; NTIS/OTS 0523297; submitted to US EPA with test data and cover letter by Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, March 1990).

IRDC (1974c) *Acute oral toxicity LD50 study in albino rats*. Mattawan, MI, International Research Development Corporation (Report No. EPA/OTS 86-900000307; NTIS/OTS 0523299; submitted to US EPA with test data and cover letter by Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, March 1990).

IRDC (1974d) *Eye irritation study in albino rabbits*. Mattawan, MI, International Research Development Corporation (Report No. EPA/OTS 86-900000304; NTIS/OTS 0523296; submitted to US EPA with test data and cover letter by Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, March 1990).

IRDC (1974e) *Primary skin irritation study in albino rabbits*. Mattawan, MI, International Research Development Corporation (Report No. EPA/OTS

86-900000303; NTIS/OTS 0523295; submitted to US EPA with test data and cover letter by Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, March 1990).

IRDC (1975) *Dermal sensitization study in the albino guinea pig*. Mattawan, MI, International Research Development Corporation (Report No. EPA/OTS 86-900000308; NTIS/OTS 0523300; submitted to US EPA with test data and cover letter by Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, March 1990).

IRDC (1978a) *Acute oral toxicity LD50 study in rats*. Mattawan, MI, International Research Development Corporation (Report No. EPA/OTS 86-900000318; NTIS/OTS 0523310; submitted to US EPA with test data and cover letter by Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, March 1990).

IRDC (1978b) *Pilot teratology study in rats.* Mattawan, MI, International Research Development Corporation (Report No. EPA/OTS 86-900000316; NTIS/OTS 0523308; submitted to US EPA with test data and cover letter by Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, March 1990).

IUCLID (2003) *Data set for 2,4,6-tribromophenol.* Ispra, European Chemicals Bureau, International Uniform Chemical Information Database.

Jaffe R, Hites RA (1986) Anthropogenic, polyhalogenated, organic compounds in non-migratory fish from the Niagara River area and tributaries to Lake Ontario (USA, Canada). *Journal of Great Lakes Research*, 12(1):63–71.

Jaworska JS, Schultz TW (1991) Comparative toxicity and structure–activity in *Chlorella* and *Tetrahymena* monosubstituted phenols. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 47(1):57–62.

Jensen P, Emrich R, Weber K (1992) Brominated metabolites and reduced numbers of meiofauna organisms in the burrow wall lining of the deep-sea enteropneust *Stereobalanus canadensis*. *Deep-Sea Research Part A - Oceanographic Research Papers*, 39(7–8):1247–1253.

JISHA (2002) Unpublished report. Tokyo, Japan Industrial Safety and Health Association [cited in IUCLID, 2003].

King GM (1986) Inhibition of microbial activity in marine sediments by a bromophenol from a hemichordate. *Nature*, 323:257–259.

King GM (1988) Dehalogenation in marine sediments containing natural sources of halophenols. *Applied and Environmental Microbiology*, 54(12):3079–3085.

Knight VK, Kerkhof LJ, Hägblom MM (1999) Community analyses of sulfidogenic 2-bromophenol-dehalogenating and phenol-degrading microbial consortia. *FEMS Microbiology Ecology*, 29:137–147.

Kondo M, Nishihara T, Shimamoto T, Koshikawa T, Itio T, Sawamura R, Tanaka K (1988) Biodegradation test of chemicals by cultivation methods. *Eisei Kagaku*, 34(2):188–195.

Kopperman HL, Carlson RM, Caple R (1974) Aqueous chlorination and ozonation studies. I. Structure–toxicity correlations of phenolic compounds to *Daphnia magna*. *Chemico-Biological Interactions*, 9(4):245–251.

Kühn R, Pattard M, Pernak KD, Winter A (1989a) Results of the harmful effects of selected water pollutants (anilines, phenols, aliphatic compounds) to *Daphnia magna*. *Water Research*, 23(4):495–499.

Kühn R, Pattard M, Pernak KD, Winter A (1989b) Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. *Water Research*, 23(4):501–510.

Kühn R, Pattard M (1990) Results of the harmful effects of water pollutants to green algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the cell multiplication inhibition test. *Water Research*, 24(1):31–38.

Kuramochi H, Maeda K, Kawamoto K (2004) Water solubility and partitioning behavior of brominated phenols. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23(6):1386–1393.

Lau SS, Monks TJ, Gillette JR (1984a) Identification of 2-bromohydroquinone as a metabolite of bromobenzene and *o*-bromophenol: implications for bromobenzene-induced nephrotoxicity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 230:360–366.

Lau SS, Monks TJ, Greene KE, Gillette JR (1984b) The role of *ortho*-bromophenol in the nephrotoxicity of bromobenzene in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 72:539–549.

Leo A, Hansch C, Elkins D (1971) Partition coefficients and their uses. *Chemical Reviews*, 71:525–616.

Lertratanangkoon K, Horning EC, Horning MG (1993) Pathways of formation of 2-bromophenol, 3-bromophenol and 4-bromophenol from bromobenzene — proposed mechanism for C–S lyase reactions of cysteine conjugates. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 80(3):259–282.

Lide DR, ed. (2002) *CRC handbook of chemistry and physics*, 83rd ed. Boca Raton, FL, CRC Press.

Litton Bionetics (1978) *Mutagenicity evaluation of 2,4,6-tribromophenol lot #3287 in the Ames Salmonella/microsome plate test (final)*. Kensington, MD, Litton Bionetics Inc. (Report No. EPA/OTS 86-900000317; NTIS/OTS 0523309; submitted to US EPA with test data and cover letter by Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, March 1990).

Liu D, Thomson K, Kaiser K (1982) Quantitative structure toxicity relationship of halogenated phenols on bacteria. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 29(2):130–136.

Lovell CR, Steward CC, Phillips T (1999) Activity of marine sediment bacterial communities exposed to 4-bromophenol, a polychaete secondary metabolite. *Marine Ecology - Progress Series*, 179:241–246.

Lucas SV (1984) *GC/MS analysis of organics in drinking water concentrates and advanced waste treatment concentrates. Vol. 1. Analysis results for 17 drinking water, 16 advanced waste treatment and 3 process blank concentrates*. Columbus, OH, Health Effects Research Laboratory (Report No. EPA-600/1-84-020A).

Lyman WJ (1985) Chapter 2. In: Neely WB, Blau GE, eds. *Environmental exposure from chemicals. Vol. 1.* Boca Raton, FL, CRC Press, p. 31.

Lyman WJ, Reehl WF, Rosenblatt DH (1990) *Handbook of chemical property estimation methods: Environmental behavior of organic compounds*. Washington, DC, American Chemical Society.

Lyubimov AV, Babin VV, Kartashov AI (1998) Developmental neurotoxicity of 2,4,6-tribromophenol in Wistar rats. *Neurotoxicology*, 19(2):303–312.

Mardonnes C, Palma J, Sepúlveda C, von Baer D (2003) Determination of tribromophenol and pentachlorophenol and its metabolite pentachloroanisole in *Asparagus officinalis* by gas chromatography/mass spectrometry. *Journal of Separation Science*, 26:923–926.

Marr J, Kremer S, Sterner O, Anke H (1996) Transformation and mineralization of halophenols by *Penicillium simplicissimum* SK9117. *Biodegradation*, 7(2):165–171.

Meerts I, van Zanden JJ, Luijks EAC, van Leeuwen-Bol I, Marsh G, Jakobsson E, Bergman A, Brouwer A (2000) Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin *in vitro*. *Toxicological Sciences*, 56(1):95–104.

Merck Index (2001) *The Merck index — An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*, 13th ed. Whitehouse Station, NJ, Merck & Co. Inc.

Meylan WM, Howard PH (1991) Bond contribution method for estimating Henry's law constants. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 10(10):1283–1293.

Meylan WM, Howard PH (1993) Computer estimation of the atmospheric gas-phase reaction rate of organic compounds with hydroxyl radicals and ozone. *Chemosphere*, 26(12):2293–2299.

Meylan WM, Howard PH (1995) Atom fragment contribution method for estimating octanol–water partition coefficients. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84(1):83–92.

Meylan WM, Howard PH, Boethling RS (1992) Molecular topology fragment contribution method for predicting soil sorption coefficients. *Environmental Science & Technology*, 26(8):1560–1567.

Monks TJ, Lau SS, Highet RJ (1984) Formation of nontoxic reactive metabolites of *p*-bromophenol. Identification of a new glutathione conjugate. *Drug Metabolism and Disposition*, 12:432–437.

Monks TJ, Lau SS, Highet RJ, Gillette JR (1985) Glutathione conjugates of 2-bromohydroquinone are nephrotoxic. *Drug Metabolism and Disposition*, 13(5):553–559.

Monserrate E, Häggblom MM (1997) Dehalogenation and biodegradation of brominated phenols and benzoic acids under iron-reducing, sulfidogenic, and methanogenic conditions. *Applied and Environmental Microbiology*, 63(10):3911–3915.

Müller MD, Buser HR (1986) Halogenated aromatic compounds in automotive emissions from leaded gasoline additives. *Environmental Science & Technology*, 20(11):1151–1157.

Neely WB, Blau GE, eds (1985) *Environmental exposure from chemicals*. Boca Raton, FL, CRC Press.

NIOSH (1991) *Registry of toxic effects of chemical substances*, November 1991 ed. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health [cited in BIBRA, 1992].

Nomani AA, Ajmal M, Ahmad S (1996) Gas chromatography mass spectrometric analysis of four polluted river waters for phenolic and organic compounds. *Environmental Monitoring and Assessment*, 40(1):1–9.

Öberg K, Warman K, Öberg T (2002) Distribution and levels of brominated flame retardants in sewage sludge. *Chemosphere*, 48(8):805–809.

Öberg T, Warman K, Bergström J (1987) Brominated aromatics from combustion. *Chemosphere*, 16:2451–2465.

Olsen CM, Meussen-Elholm ETM, Holme JA, Hongslo JK (2002) Brominated phenols: characterization of estrogen-like activity in the human breast cancer cell-line MCF-7. *Toxicology Letters*, 129(1–2):55–63.

Peijnenburg WJGM, Thart MJ, Denhollander HA, Vandemeent D, Verboom HH, Wolfe NL (1992) Reductive transformations of halogenated aromatic hydrocarbons in anaerobic water sediment systems — kinetics, mechanisms and products. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 11(3):289–300.

Phipps GL, Holcombe GW, Fiandt JT (1981) Acute toxicity of phenol and substituted phenols to the fathead minnow. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 26(5):585–593.

Reinscheid UM, Bauer MP, Muller R (1996) Biotransformation of halophenols by a thermophilic *Bacillus* sp. *Biodegradation*, 7(6):455–461.

Richardson ML, Gangolli S, eds (1994) *The dictionary of substances and their effects. Vol. 7.* Cambridge, Royal Society of Chemistry, p. 522.

Ríos JC, Repetto G, Jos A, del Peso A, Salguero M, Cameán A, Repetto M (2003) Tribromophenol induces the differentiation of SH-SY5Y human neuroblastoma cells *in vitro*. *Toxicology in Vitro*, 17:635–641.

Rivera J, Ventura F (1984) In: *Analysis of organic micropollutants*. Angeletti G, Pjorseth A, eds. Dordrecht, D. Reidel Publishing Co., pp. 294–300.

Ronen Z, Abeliovich A (2000) Anaerobic–aerobic process for microbial degradation of tetrabromobisphenol-A. *Applied and Environmental Microbiology*, 66(6): 2372–2377.

Ronen Z, Vasiluk L, Abeliovich A, Nejidat A (2000) Activity and survival of tribromophenol-degrading bacteria in a contaminated desert soil. *Soil Biology & Biochemistry*, 32(11–12):1643–1650.

Rush GF, Newton JR, Maita K, Kuo C-H, Hook JB (1984) Nephrotoxicity of phenolic bromobenzene metabolites in the mouse. *Toxicology*, 30: 259–272.

Saitama Prefecture (1997) *Saitama Prefecture white paper on the environment*. Japan [cited in IUCLID, 2003].

Sasaki K, Kusakabe H, Takahashi T, Hashimoto K (1999) *In vitro chromosomal aberration test of 2,4,6-tribromophenol on cultured Chinese hamster cells.* Kanagawa Ministry of Health & Welfare, Hatano Research Institute (Toxicity Testing Reports of

Environmental Chemicals No. 7;
http://wwwdb.mhlw.go.jp/ginc/dbfile1/paper/paper118-79-6f.html) (in Japanese).

Schultz TW (1987) The use of the ionization constant (pK_a) in selecting models of toxicity in phenols. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 14(2):178–183.

Schultz TW, Riggin GW (1985) Predictive correlations for the toxicity of alkyl- and halogen-substituted phenols. *Toxicology Letters*, 25:47–54.

Sheikh YM, Djerassi C (1975) 2,6-Dibromophenol and 2,4,6-tribromophenols — antiseptic secondary metabolites of *Phoronopsis viridis*. *Experientia*, 31:265–266.

Shibuya T, Hara T, Kawakami K (1999) *Reverse mutation test of 2,4,6-tribromophenol on bacteria.* Kanagawa, Japan Ministry of Health & Welfare, Hatano Research Institute (Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals No. 7; http://wwwdb.mhlw.go.jp/ginc/dbfile1/paper/paper118-79-6e.html) (in Japanese).

Sithole BB, Williams DT (1986) Halogenated phenols in water at forty Canadian potable water treatment facilities. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 69:807–810.

Sithole BB, Williams DT, Lastoria C, Robertson JL (1986) Determination of halogenated phenols in raw and potable water by selected ion gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 69:466–473.

Smeds A, Saukko P (2003) Brominated flame retardants and phenolic endocrine disrupters in Finnish human adipose tissue. *Chemosphere*, 53(9):1123–1130.

Spehar RL, Carlson RW, Lemke AE, Mount DI, Pickering QH, Snarski VM (1980) Effects of pollution on freshwater fish. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 52(6):1703–1768.

Steward CC, Lovell CR (1997) Respiration and assimilation of 4-bromophenol by estuarine sediment bacteria. *Microbial Ecology*, 33(3):198–205.

Steward CC, Pinckney J, Piceno Y, Lovell CR (1992) Bacterial numbers and activity, microalgal biomass and productivity and meiofaunal distribution in sediments

naturally contaminated with biogenic bromophenols. *Marine Ecology - Progress Series*, 90:61–72.

Steward CC, Dixon TC, Chen YP, Lovell CR (1995) Enrichment and isolation of a reductively debrominating bacterium from the burrow of a bromometabolite-producing marine Hemichordate. *Canadian Journal of Microbiology*, 41(7):637–642.

Steward CC, Nold SC, Ringelberg DB, White DC, Lovell CR (1996) Microbial biomass and community structures in the burrows of bromophenol producing and non-producing marine worms and surrounding sediments. *Marine Ecology - Progress Series*, 133(1–3):149–165.

Stoner Laboratories (1978) *The bioaccumulation of 2,4,6-tribromophenol in the bluegill sunfish*. Santa Clara, CA, Stoner Laboratories, Inc. (Report No. EPA/OTS 86-900000319; NTIS/OTS 0523311; submitted to US EPA by Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, March 1990).

Sund KA, Nomura N (1963) Laboratory evaluation of several herbicides. *Weed Research*, 3:35–43.

Sweetman JA, Simmons MS (1980) The production of bromophenols resulting from chlorination of waters containing bromide ion and phenol. *Water Research*, 14(3):287–290.

Szymanska JA, Bruchajzer E, Piotrowski JK (1995) Investigations on acute hepato- and nephrotoxicity of pentabromophenol. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 8(3):245–254.

Tanaka R, Yamada R, Oba K, Iga T, Mikami S (1999) *Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 2,4,6-tribromophenol by oral administration in rats.* Shizuoka, Japan Ministry of Health & Welfare, Biosafety Research Centre (Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals No. 7; http://wwwdb.mhlw.go.jp/ginc/dbfile1/paper/paper118-79-6d.html) (in Japanese).

Thomsen C, Janak K, Lundanes E, Becher G (2001a) Determination of phenolic flame retardants in human plasma using solid-phase extraction and gas chromatography–electron- capture mass spectrometry. *Journal of Chromatography B -Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 750(1):1–11.

Thomsen C, Leknes H, Lundanes E, Becher G (2001b) Brominated flame retardants in laboratory air. *Journal of Chromatography A*, 923(1–2):299–304.

Thomsen C, Lundanes E, Becher G (2001c) Brominated flame retardants in plasma samples from three different occupational groups in Norway. *Journal of Environmental Monitoring*, 3(4):366–370.

Thomsen C, Leknes H, Lundanes E, Becher G (2002a) A new method for determination of halogenated flame retardants in human milk using solid-phase extraction. *Journal of Analytical Toxicology*, 26(3):129–137.

Thomsen C, Lundanes E, Becher G (2002b) Brominated flame retardants in archived serum samples from Norway: A study on temporal trends and the role of age. *Environmental Science & Technology*, 36(7):1414–1418.

Tolosa I, Bayona JM, Albaiges J (1991) Identification and occurrence of brominated and nitrated phenols in estuarine sediments. *Marine Pollution Bulletin*, 22:603–607.

US EPA (2000) *EPI Suite v. 3.11*. Downloaded from http://www.epa.gov/oppt/exposure/docs/episuitedl.htm in July 2004. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention & Toxics.

VCC (1978a) *Photolysis of 2,4,6-tribromophenol*. Chicago, IL, Velsicol Chemical Corporation (Report No. EPA/OTS 86-900000323; NTIS/OTS 0523315; submitted to US EPA with test data and cover letter by Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, March 1990).

VCC (1978b) *Pharmacokinetic study of 2,4,6-tribromophenol in rats*. Chicago, IL, Velsicol Chemical Corporation (Report No. EPA/OTS 86-900000322; NTIS/OTS 0523314; submitted to US EPA by Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, March 1990).

VCC (1990) *2,4,6-Tribromophenol (TBP) biodegradation*. Chicago, IL, Velsicol Chemical Corporation (Report No. EPA/OTS 86-900000321; NTS/OTS 0523313; submitted to US EPA with test data and cover letter by Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, March 1990).

Verschueren K (1996) *Handbook of environmental data on organic chemicals*, 3rd ed. New York, NY, Von Nostrand Reinhold.

Watanabe I, Kashimoto T, Tatsukawa R (1984) Brominated phenol production from the chlorination of wastewater containing bromide ions. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 33(4):395–399.

Watanabe I, Takahashi K, Tatsukawa R (1985) Brominated phenols and anisoles in river and marine sediments in Japan. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 35:272–278.

Weber K, Ernst W (1978) Occurrence of brominated phenols in the marine polychaete *Lanice conchilega*. *Naturwissenschaften*, 65:262.

Weil ED (1993) Halogenated flame retardants. In: *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*, 4th ed. *Vol. 10*. Howe-Grant M, ed. New York, NY, John Wiley & Sons, pp. 954–958.

Whitfield FB (1990) Flavour of prawns and lobsters. *Food Reviews International*, 6(4):505–519.

Whitfield FB, Last JH, Shaw KJ, Tindale CR (1988) 2,6-Dibromophenols: the cause of an iodoform-like flavour in some Australian crustacea. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 46:29–42.

Whitfield FB, Shaw KJ, Walker DI (1992) The source of 2,6-dibromophenol: cause of an iodoform taint in Australian prawns. *Water Science and Technology*, 25(2):131–138.

Whitfield FB, Helidoniotis F, Svoronos D, Shaw KJ, Ford GL (1995) The source of bromophenols in some species of Australian ocean fish. *Water Science and Technology*, 31(11):113–120.

Whitfield FB, Helidoniotis F, Shaw KJ, Svoronos D (1997) Distribution of bromophenols in Australian wild-harvested and cultivated prawns (shrimp). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 45(11):4398–4405.

Whitfield FB, Helidoniotis F, Shaw KJ, Svoronos D (1998) Distribution of bromophenols in species of ocean fish from eastern Australia. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46(9):3750–3757.

Whitfield FB, Helidoniotis F, Shaw KJ, Svoronos D (1999) Distribution of bromophenols in species of marine algae from eastern Australia. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47(6):2367–2373.

Whitfield FB, Helidoniotis F, Smith D (2002) Role of feed ingredients in the bromophenol content of cultured prawns. *Food Chemistry*, 79(3):355–365.

Woodin SA, Walla MD, Lincoln DE (1987) Occurrence of brominated compounds in soft-bottom benthic organisms. *Journal of Experimental Marine Biology and Ecology*, 107:209–217.

Zaitsev GM, Surovtseva EG (2000) Growth of *Rhodococcus opacus* on mixtures of monohalogenated benzenes and phenols. *Microbiology*, 69(4):401–405.

Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W (1987) *Salmonella* mutagenicity tests. 3. Results from the testing of 255 chemicals. *Environmental Mutagenesis*, 9:1–109.

APPENDIX 1 — ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

ALP	alkaline phosphatase
BCF	bioconcentration factor
BP	bromophenol
CAS	Chemical Abstracts Service
CICAD	Concise International Chemical Assessment Document
DBP	dibromophenol
EC_{50}	median effective concentration
ECD	electron capture detection
EPA	Environmental Protection Agency (USA)
EU	European Union
GC	gas chromatography
GLP	Good Laboratory Practice
IC_{50}	median inhibitory concentration
ICSC	International Chemical Safety Card
IOMC	Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals
K_{oc}	soil–sediment partition coefficient
K_{ow}	octanol–water partition coefficient
LC_{50}	median lethal concentration
LD_{50}	median lethal dose
MITI	Ministry of International Trade and Industry (Japan)
MS	mass spectrometry

NOAEL	no-observed-adverse-effect level
NOEC	no-observed-effect concentration
NOEL	no-observed-effect level
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
PBP	pentabromophenol
PEC	predicted exposure concentration
PNEC	predicted no-effect concentration
SGPT	serum glutamic–pyruvic transaminase
SIDS	screening information data set
SIM	selected ion monitoring
TBP	tribromophenol
TeBP	tetrabromophenol
TG	Test Guideline
USA	United States of America
UV	ultraviolet

APPENDIX 2 — CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on 2,4,6-TBP and other simple brominated phenols was sent for review to IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

M. Baril, Institut de recherche Robert Sauvé en santé et en sécurité du travail, Montreal, Canada

R. Benson, US Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA

R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

T.W. Cohen, Bromine Compounds Ltd, for European Chemical Industry Council (CEFIC), Beer-Sheva, Israel

P. Copestake, Toxicology Advice & Consulting Ltd, Surrey, United Kingdom

I. Desi, University of Szeged, Szeged, Hungary

S. Dungey, Environment Agency, Wallingford, United Kingdom

L. Fishbein, Fairfax, VA, USA

E. Frantik, Institute of Public Health, Prague, Czech Republic

H. Galal-Gorchev, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

H. Gibb, Sciences International, Alexandria, VA, USA

R. Henrich, Great Lakes Chemical Corporation, West Lafayette, IN, USA

R.F. Hertel, Federal Institute for Risk Assessment, Berlin, Germany

S. Humphreys, US Food and Drug Administration, College Park, MD, USA

O. Sabzevari, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran

H.V.T. Santonen, Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

H. Savolainen, Ministry of Social Affairs & Health, Tampere, Finland

S. Schmidt, University of Hamburg, Hamburg, Germany

P. Schulte, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

A. Smith, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

J.L. Stauber, CSIRO Energy Technology, Menai, New South Wales, Australia

U. Stenius, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

H. Sweeney, US Health Attaché, Hanoi, Viet Nam

Deborah Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Sydney, New South Wales, Australia

K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, Luxembourg

APPENDIX 3 — CICAD final review board

Hanoi, Viet Nam
28 September – 1 October 2004

Members

Mr D.T. Bai, Centre of Environmental Protection & Chemical Safety, Institute of Industrial Chemistry, Hanoi, Viet Nam

Dr R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Mr P. Copestake, Toxicology Advice & Consulting Ltd, Surrey, United Kingdom

Dr C. De Rosa, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Centres for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

Dr S. Dobson, Centre for Ecology & Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr G. Dura, National Institute of Environmental Health of József Fodor Public Health Centre, Budapest, Hungary

Ms C.W. Fang, National Institute of Occupational Safety and Health Malaysia, Selangor, Malaysia

Dr L. Fishbein, Fairfax, VA, USA

Dr L. Fruchtengarten, Poison Control Center of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

Dr C.L. Geraci, Document Development Branch, Centers for Disease Control and Prevention / National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr H. Gibb, Sciences International, Alexandria, VA, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Risk Assessment, Berlin, Germany

Mr P. Howe, Centre for Ecology & Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr S. Ishimitsu, Division of Safety Information on Drug, Food and Chemicals, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, Hanover, Germany

Dr S. Kunarattanapruke, Food & Drug Administration, Ministry of Public Health, Nonthaburi, Thailand

Dr Y. Liang, Department of Occupational Health, Fudan University School of Public Health, Shanghai, China

Ms B. Meek, Existing Substances Division, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Mr F.K. Muchiri, Directorate of Occupational Health and Safety Services, Nairobi, Kenya

Dr O. Sabzevari, Food and Drug Control Labs, Ministry of Health & Medical Education, Tehran, Islamic Republic of Iran

Dr J. Stauber, CSIRO Energy Technology, Menai, New South Wales, Australia

Dr M.H. Sweeney, US Embassy, Hanoi, Viet Nam

Mr P. Watts, Toxicology Advice & Consulting Ltd, Surrey, United Kingdom

Ms D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Sydney, New South Wales, Australia

Dr K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, Luxembourg

Secretariat

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

国際化学物質安全性カード

2,4,6-トリブロモフェノール

ICSC番号:1563

2,4,6-トリブロモフェノール
2,4,6-TRIBROMOPHENOL
2,4,6-TBP
$C_6H_3Br_3O$
分子量:330.8

CAS登録番号:118-79-6
RTECS番号:SN1225000
ICSC番号:1563

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	不燃性である。		周辺の火災時：適切な消火薬剤を使用する。
爆発			
身体への暴露	「長期または反復暴露の影響」参照	作業環境管理を厳密に！	
吸入		粉塵の吸入を避ける。	新鮮な空気、安静。
皮膚		保護手袋	洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。
眼	発赤、痛み	安全ゴーグル	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取		作業中は飲食、喫煙をしない。	口をすすぐ。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を容器内に掃き入れる。 ・**この物質を環境中に放出してはならない。** ・(個人用保護具：有害粒子用P2フィルター付マスク)。		

重要データは次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

2,4,6-トリブロモフェノール

ICSC番号:1563

重要データ	**物理的状態; 外観:** 白～ピンク色の粉末 **物理的危険性:** **化学的危険性:** **許容濃度:** TLV は設定されていない。 MAK は設定されていない。	**暴露の経路:** 体内への吸収経路：経口摂取 **吸入の危険性:** 拡散すると浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。 **短期暴露の影響:** 眼を刺激する。 **長期または反復暴露の影響:** 反復または長期の接触により、皮膚感作を引き起こすことがある。
物理的性質	・沸点：286℃ ・融点：95.5℃ ・密度：2.55 g/cm³ ・水への溶解度：0.007 g/100 ml(25℃)	・蒸気圧：0.007 Pa(25℃) ・相対蒸気密度(空気＝1)：2.5 ・log Pow (オクタノール/水分配係数)：4.13
環境に関するデータ	・環境に有害な場合がある；水生生物への影響にとくに注意すること。 ・魚類で生物濃縮が起こることがある。	

注

・**作業衣を家に持ち帰ってはならない。**

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。

国際化学物質安全性カード

ペンタブロモフェノール

ICSC番号:1564

ペンタブロモフェノール
PENTABROMOPHENOL
2,3,4,5,6-Pentabromophenol
Pentabromofenol
Phenol, pentabromo-
C_6Br_5OH
分子量:488.6

CAS登録番号:608-71-9
RTECS番号:SM8125000
ICSC番号:1564

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	不燃性である。		周辺の火災時：適切な消火薬剤を使用する。
爆発			
身体への暴露	「注」参照	作業環境管理を厳密に！	
吸入		局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。
皮膚		保護手袋	洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。
眼	発赤	安全ゴーグル	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取		作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	口をすすぐ。吐かせる(**意識がある場合のみ**！)。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・こぼれた物質を容器内に掃き入れる。 ・**この物質を環境中に放出してはならない。**		

重要データは次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

ペンタブロモフェノール

ICSC番号:1564

重要データ	**物理的状態; 外観:** ベージュ～茶色の粉末 **物理的危険性:** **化学的危険性:** 強塩基、強力な酸化剤と反応する。加熱すると分解し、臭化水素を生じる。 **許容濃度:** TLV は設定されていない。 MAK は設定されていない。	**暴露の経路:** 体内への吸収経路：エーロゾルの吸入、経口摂取 **吸入の危険性:** 拡散すると浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。 **短期暴露の影響:** **長期または反復暴露の影響:**
物理的性質	・昇華する ・融点：230℃ ・水への溶解性：不溶	・蒸気圧：0.00005 Pa(25℃) ・log Pow (オクタノール／水分配係数)：6
環境に関するデータ	・水生生物に対して毒性が非常に強い。 ・シーフードで生物濃縮が起こることがある。	

注

・この物質の人の健康への影響に関するデータが不十分なので、最大の注意を払う必要がある。

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。