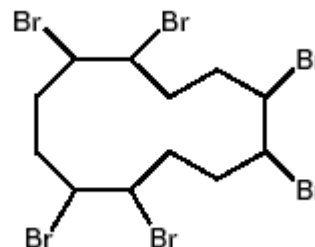


初期評価プロファイル (SIAP)

ヘキサブロモシクロドデカン

物質名 : Hexabromocyclododecane(HBCDD)

CAS No. : 25637-99-4、3194-55-6

化学式 : $C_{12}H_{18}Br_6$ 

SIARの概要

ヒトの健康

利用可能な研究は、HBCDDが胃腸管から吸収されることを証明している。その後、脂肪組織中と筋肉中で最高濃度に到達し、続いて肝臓に到達し、かなり低い濃度で肺、腎臓、血液、脳、生殖腺に存在する。長期ばく露では、雄より雌でより高濃度に達するが、本物質は両性において生物蓄積性である。HBCDDを構成する3つのジアステレオ異性体のうち、 α 型が他の型より蓄積性が高い(相対的な生物蓄積性は、 α -、 β -、 γ -それぞれに対して99 : 11 : 1)。定常状態に達する時間は、月の単位であると思われる。HBCDDは代謝され得る、そして3つの極性代謝物が同定される。HBCDDとその代謝物の排出は、主に糞便経路で生じ、少量の部分が尿で排出される。吸収は、経口と吸入ばく露とも100%までと設定される。一方、皮膚吸収については2%(粒子)または4%(粉末)がばく露状況で生じる粒子の大きさに依存して設定される。

HBCDDは低い急性毒性を示した。最小致死量は、経皮および経口ともに $>20g/kg$ であり、吸入4時間では $>200 mg/L$ であった。

HBCDDは眼に対して中程度に刺激性であるが、皮膚に対して刺激性はない。

規格が不明のHBCDDで実施された二つのMagnusson-Kligman試験は、陽性の結果を与えた。しかし、HBCDDの主要な製造企業による規格が既知のHBCDDに関する試験は、Magnusson-KligmanとLocal Lymph Node試験の両方で陰性の結果を示した。よって全体的に、HBCDDは皮膚感作性物質とはみなされない。

吸入と経皮の投与経路による反復投与毒性試験は入手できない。

28日反復投与毒性試験が、溶解HBCDDの経口投与により、基準モデル計画を用いて実施された。5用量群があり、最高用量は $200 mg/kg bw/日$ で行われた。結果は、肝臓、甲状腺、下垂体の臓器重量増加を示した。肝臓における酵素誘導(enzyme induction)がその影響の原因のようである、即ち肝臓における酵素誘導が、T4の排泄の増加、下垂体の代償的な活性化、血清TSH濃度の増加、その結果による甲状腺の活性化に至った。

からである。

他のHBCDD粒子の経口ばく露による28日と90日反復投与毒性試験はいずれも、肝臓と甲状腺が主な標的臓器であることを支持する。90日試験から得られたNOAEL 1000 mg/kg bw/日が通常選択されるが、動物へのHBCDD粒子の投与による本試験の評価が不明確であり、28日試験から得られたNOAELの選択に至った。

総合してNOAEL/BMD-L 22.9 mg/kg/日が肝臓重量の増加に基づき、反復投与毒性について決定された。

HBCDDは、Ames試験で変異を誘導せず、*in vitro*染色体異常試験と*in vivo*小核試験の両方で陰性であった。それ故、HBCDDは、*in vitro*並びに*in vivo*で明確な遺伝子毒性がないことが結論され得る。利用可能な一つの生涯試験に基づいてHBCDDの発がん性を評価することは可能ではない。しかし、利用可能なデータベースは、発がん性指標に関するさらなる調査の理由を与えない。

二つの発生毒性試験は、胎仔毒性、催奇性、または出生後の発達におけるHBCDDの有害性影響を証明しなかった。NOAEL>1000 mg/kg/日(最高用量)が発生毒性について決定された。

出生後10日目にばく露された成熟マウスの発達神経毒性に関する試験が行われた。試験は、HBCDDが0.9 mg/kg/日で自発的行動、学習、記憶欠損に統計的に有意な変化を引き起こす可能性を示唆した。この試験は公表されているが、OECD試験ガイドラインまたは、GLPに従って行われておらず、よって他の試験機関により確認する方が良いであろう。全体的に、試験は、物質が発達神経毒性物質である可能性を示す。

28日と90日試験において、一連の機能観察テストと自発運動量テストは、神経毒性の証拠を示さなかった。

受胎能試験が利用可能でないために生殖毒性は完全には試験されていない。しかし、90日試験は、病理組織学的検査を含む生殖臓器、精液分析、発情周期モニタリングに関する調査を含んでいた。最高用量(1000 mg/kg/日)では、絶対及び相対前立腺重量における統計的に有意な増加が観察された。しかし、付随する微視的变化は検出されなかった。雌は、現在の基準に沿っていない28日試験において4700 mg/kg/日のばく露で、子宮内において、多くの卵胞中の卵形成の阻害と散在する成熟卵胞の徴候を示した。前立腺と卵形成への影響は、他の試験では確認されておらず、そして卵形成の阻害は非常に高用量で生じた。

環境

工業製品級のHBCDDは、一般に*cis trans,trans*-1,5,9-シクロドデカトリエン(CDT) (CASNo.27070-59-3 : 四つのCDT異性体の内の一つ) から製造される。CDTの二重結合への臭素のトランス付加反応は、三つのジアステレオ異性体 α -、 β -、 γ -HBCDDを結果的に生じる。工業的なHBCDDにおけるジアステレオマーの最終的な分布は、およそ70-95%の γ -HBCDDと5-30%の α -と β -HBCDDの範囲で変化する。主な不純物は、テトラブロモシクロドデカンとイソブタノールである。HBCDDは、白色無臭の固体である。HBCDDのLog n -オクタノール/水分分配係数(log K_{ow})は5.6(25±0.05°C)と決定された。三つの市販HBCDD工業品を等量混合することにより、作られた複合サンプルは、 β -が8.5%、 α -が6.0%と79.1%の γ -HBCDD(全HBCDD93.6%)を含んでいた。残りの6.4%の特定と特性に関する情報はなかった。蒸気圧は $6.3 \cdot 10^{-5}$ Pa(21°C)が評価に用いられた。融点は、粗製品に対して約172–184°Cから、結晶化後の最高融点201–205°Cまで変化する。個々のジ

アステレオマーの融点は、 γ -HBCDDが 207–210°C、 α -HBCDDが 171-181°C、 β -HBCDDが 169–172°Cと決定されてきた。工業品HBCDDの水溶解度は3.4 $\mu\text{g/L}$ (20°C)と決定されている。しかし、この値は、主に γ -HBCDDの水溶解度を反映している。異なるジアステレオマーは異なる水溶解度であり、 α -HBCDDは49 $\mu\text{g/L}$ 、 β -HBCDDは15 $\mu\text{g/L}$ 、 γ -HBCDDは2 $\mu\text{g/L}$ である。三つのジアステレオマーの水溶解度の和である66 $\mu\text{g/L}$ が、ジアステレオマーの工業品HBCDD混合物の最悪ケースの推定の際にEUSESで用いられる。

HBCDDの $\log K_{oc}$ は4.66と推定された。よってHBCDDは、有機炭素(土壌、底質)に強く吸着すると予測される。本物質は水の表面から蒸発する能力は低いので、蒸発は分配に関して重要な経路ではないと考えられる。それにもかかわらず、HBCDDが弱い長距離輸送能(LRTP)を有することを二つの異なる試験が示した。距離は760-2550 kmの範囲にあると推定された。LRTP能は、北極の生物中にHBCDDが発見されたことにより確認される。推定(EUSESモデル)は、廃水処理におけるHBCDDの全体的な除去が、約80%であることを示す。主な部分は、汚泥に吸収されていると予期される。

HBCDDの $\log K_{ow}$ 5.6は、生物における蓄積性があることを示す。魚類における二つの試験結果はいずれも支持している。一つの試験は、ファットヘッドミノーに対して18100のBCF値であった。二つの異なる試験濃度を採用した他の試験は、高用量群で8974と低用量群で13085のBCF値であった。キネティックモデルで推定すると、その試験のBCF値は、二つの用量群について高用量群は16450と低用量群は21940であった。最終的なBCF値18100がこれらの試験の代表として選択される。ミミズ(*Eisenia fetida*)についての一つの既存の試験は、HBCDDがミミズ組織に吸収されることを示す。ミミズにおけるHBCDDの生物濃縮の大きさに関する結論を出すには不確かであるが、 α -HBCDD(BAF: 0.3–0.8)の取り込みは γ -HBCDD(BAF: 0.005–0.02)に対するよりも一桁以上大きいことを示す。このことは、工業品の僅か6%しか構成していない、そして、ほとんどの場合非生物的環境、例えば底質において最低の濃度であるにもかかわらず、 α -HBCDDが優位を占めているジアステレオマーであるという、他の生物種、例えば哺乳動物や魚類で観察されたことと一致する。

多くのモニタリング調査がHBCDDの生物への取り込みを示している。データは、淡水無脊椎動物に0.025–28 $\mu\text{g/kg ww}$ 、淡水魚類に0.03–9,432 $\mu\text{g/kg ww}$ 、植物に1.5–11,114 $\mu\text{g/kg ww}$ 、鳥に0.002–160 $\mu\text{g/kg ww}$ の範囲で存在することを示している。更に無脊椎動物を含む汽水性(brackish)と海洋生物(0–329 $\mu\text{g/kg ww}$)、魚類(0.001–89 $\mu\text{g/kg ww}$)、および海鳥の卵(0–100 $\mu\text{g/kg ww}$)由来のデータがある。海水生物中の最高のHBCDD濃度は、海洋哺乳動物で0.5–6,404 mg/kg ww に渡る濃度で測定される。これは、HBCDDが海洋の食物連鎖で生物蓄積することを強く示唆する。モニタリングデータはまた、HBCDDの濃度が増加していることを示す。大西洋ツノメドリ、セグロカモメ、北ノルウェーにおけるミツユビカモメの平均濃度が、20年間に渡って約5–8倍増加した。バルチック海のSt. Karlsö島のウミガラスの卵で測定された平均濃度は、1970年の初期で8 $\mu\text{g HBCDD/kg ww}$ から1990年代後半で約16 $\mu\text{g HBCDD/kg ww}$ まで約2倍になった。濃度は1990年代中ごろから横ばいになっている。海洋哺乳動物についてもまた、組織中濃度は増加を示す。UKで岸に打ちあげられた、または物理的な外傷のため死亡したネズミイルカの脂肪組織中の平均濃度もまた1990年代で100 $\mu\text{g/kg lw}$ (脂肪組織重)以下から2003年には9400 $\mu\text{g/kg lw}$ に増加した。HBCDDは、Svalbardの北極熊の脂肪組織で5–45 $\mu\text{g HBCDD/kg ww}$ で検出されている。

HBCDDの加水分解は、研究されてこなかった。しかし、加水分解は、低い水溶解性と有機炭素への高い分配のためにこの物質の環境的分解の有意の経路として考えるべきではない。さらに、非生物的好気性水域

底質試験におけるHBCDDの消失は非常に低い。大気中HBCDDの非生物的分解、例えば、光分解の存在に関する研究もない。しかし、その経路は、HBCDDの低い蒸気圧の故に、環境的有意性は低いと考えられる。

標準的な易および本質的生分解性試験は、好氣的条件下で28日に渡って生分解を示さない。底質と土壌におけるHBCDDの生分解に関する幾つかの試験が利用できるが、異なる結果を示している。これらのうちの二つは、信頼出来る。最初の試験では、HBCDD濃度は34–89 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 底質dwの間(それは、もし点源により影響を受ける底質を除外するならば、底質中のHBCDDの平均濃度に相当する)、および土壌中で25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dwであった。低濃度のために、 γ -ジアステレオマーの分解のみが追跡できた。 γ -HBCDDの半減期は、2つの異なる好気性の底質において11日と32日であり、嫌気性の底質では約1日(20 $^{\circ}\text{C}$)であった。土壌における γ -HBCDDの半減期は、好気性で63日(20 $^{\circ}\text{C}$)、嫌気性で7日(20 $^{\circ}\text{C}$)であった。分解産物は底質と土壌のどちらでも検出されなかった。二番目の試験では、HBCDD濃度は底質で4.3–4.7 mg/kg dw(幾つかの点源の近くで測定された底質でのレベルに相当する)、および土壌では3 mg/kg dwであった。土壌では分解は観察されなかった。一方底質では、総HBCDDの半減期は、好氣的条件下では101日(20 $^{\circ}\text{C}$)、嫌氣的条件下では66日(20 $^{\circ}\text{C}$)であった。 α -と γ -HBCDDは、好氣的条件下では、類似の半減期であった。しかし嫌氣的条件下では α -HBCDDが113日であったのに比して γ -HBCDDが66日の半減期で消失したのは、 α -HBCDDの方が γ -HBCDDより安定であることを示している。活性汚泥による分解研究の結果は、三つの内、二つの試験で α -HBCDDが、 γ -HBCDDより緩やかに分解するという本兆候を支持している。 α -HBCDDの変換経路は、テトラブロモシクロドデセン、ジブロモシクロドデカジエンを経由して1,5,9-シクロドデカトリエンへ段階的に脱ハロゲン化することが特定された。変換産物である1,5,9-シクロドデカトリエンの分解は、改訂易生分解性試験で実施されてきた。被験物質は、シリカゲル上に被覆され77日目までインキュベートされた。この間に、かなりの量の CO_2 (70%)が生成し、この物質が生分解性であることを示した。

藻類に対するHBCDDの毒性に関する5つの試験が利用出来る。52 $\mu\text{g}/\text{L}$ の EC_{50} (72時間)値が最も信頼出来る現実的な結果と考えられる。無脊椎動物(2試験)と魚類(3試験)に関する実験から、甲殻類(*Daphnia magna*)は EC_{50} (48時間)が $>3.2\mu\text{g}/\text{L}$ 、ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)は EC_{50} (96時間)が $\geq 2.5\mu\text{g}/\text{L}$ とそれぞれ決定された。水生生物に対するHBCDDの毒性は、オオミジンコのQSARでも得られた。結果は、 EC_{50} (48時間)=140 $\mu\text{g}/\text{L}$ であり、HBCDDの水溶解度よりはるかに大きい。HBCDDについて2つの長期試験が利用出来る。最初の試験*Daphnia magna*の繁殖試験(21日)は、NOEC が3.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ と報告している。他の試験では、*Oncorhynchus mykiss*の魚類初期生活段階毒性試験で、3.7 $\mu\text{g}/\text{L}$ の最高濃度で影響が見られなかった。底生生物に関する二つの試験が有効であり、両方とも信頼出来る。最も低いNOEC値は、貧毛虫(*Lubriculus variegatus*)全数の減少に対して3.1 mg/kg dw底質である。

三つの栄養段階からなる陸生生物の試験が利用可能である、土壌中微生物、植物、および土壌生息生物である。土壌中微生物には、いかなる処理でも影響(硝化)は見られず、NOEC は $>1000\text{mg HBCDD}/\text{kg dw}$ 土壌 であった。植物に対する影響は試験された最高濃度6,200 $\mu\text{g HBCDD}/\text{kg}$ 土壌 で決定できなかった。被験種は、トウモロコシ(*Zea mays*)、キュウリ(*Cucumis sativa*)、タマネギ(*Allium cepa*)、ライグラス(*Lolium perene*)、ダイズ(*Glycine max*)、トマト(*Lycopersicon esculentum*)であった。NOEC値の128mgHBCDD/kg dry土壌 がミミズ(*Eisenia fetida*)の繁殖影響(56日)について、陸生環境に対して結論付けられた。

ばく露

HBCDDは、2006年でEU15カ国^{註1}でオランダにある一箇所だけで製造された。HBCDDのEU15カ国における年間(2005年)総製造量は約6000トンである。HBCDDのEUからの輸出に関する情報はない。HBCDDを製造することが知られているEU15カ国以外の国々は、米国と日本である。HBCDDは、米国からEU15カ国に輸入されている(約年間5000トン)。日本からのデータは、日本でのHBCDDの消費は年間2000トンであることを示している。

HBCDDの主な用途は、ポリマー産業と繊維産業においてである。HBCDDは、それ自身または、他の難燃剤、例えばアンチモン三酸化物およびデカブプロモジフェニルエーテルと組み合わせて使用され得る。HBCDDは四つの主要な製品形態で用いられている、発泡ポリスチレン(EPS)、押し出し加工ポリスチレン(XPS)、耐衝撃ポリスチレン(HIPS)、繊維用ポリマーの分散剤。

産業の情報によれば、HBCDDは主にポリスチレン中で使われる(90%)。ポリスチレンの主要な用途は、建物や工事用の硬い遮蔽板(EPSとXPS)である。HBCDDの全用途の約2%は耐衝撃ポリスチレン(HIPS)用である。ほとんどのHIPS製品は電気と電子製品に用いられている、例えばオーディオビジュアル装置キャビネット(ビデオやステレオ装置)、工事部門における電線用配送箱、冷蔵庫の内張りである。

HBCDDを含むコーティング材で裏コーティングされた布地は、例えば床、家具の被覆(居住と商業用家具)、輸送機内の椅子の被覆、垂れ幕、壁紙、マットレスカバー、インテリア布地(巻き取り式ブラインド、自動車内部布地と自動車用クッション)に用いられる。

ヒトは作業場所で、消費者製品の利用により、そして環境から間接的に食品、土壌、水、大気を経由してHBCDDにばく露されるかもしれない。もちろん、最も高濃度のばく露は作業場所環境で生じる。HBCDDに対する職業的ばく露限界はまだない。廃棄と廃棄物管理からHBCDDの放出についての利用可能な情報は限られている。放出の可能な経路は、ビルディングの取り壊し、土地埋め立て物質と環境中に残存する廃棄物からの漏れ由来のゴミ粒子としてである。HBCDDは、過去10年間だけ用いられてきたために、今日の放出は限られていると推測される。しかし、将来、廃棄物の取り扱われ方により放出が増加するかもしれない。

註1：オーストリア、ベルギー、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシア、アイルランド、イタリア、ルクセンブルグ、オランダ、ポルトガル、スウェーデン、スペイン、イギリス

勧告と勧告の理由、推奨される追加作業の性質

ヒト健康

本化学物質は、追加作業の候補である。本化学物質は、反復投与毒性と発達神経毒性についてヒトに対して有害性を示す特性を有する。それ故、加盟諸国はばく露評価を行い、必要であればリスクアセスメントすることが招請される。

注意：EU既存化学物質規則の関係でEUリスク評価が進行中である

環境

化学物質は、追加作業の候補である。化学物質は、環境(急性水生毒性(藻類)、*Daphnia*の慢性毒性、高生

物蓄積性)に対する有害性を示す性質を有する。それ故、加盟諸国はばく露評価を行い、必要であればリスクアセスメントすることが招請される。注意：EU既存化学物質規則の関係でEUで行われたリスク評価が進行中である

[著作権および免責事項について]

[著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写（電子媒体への複写を含む）は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

[免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。