

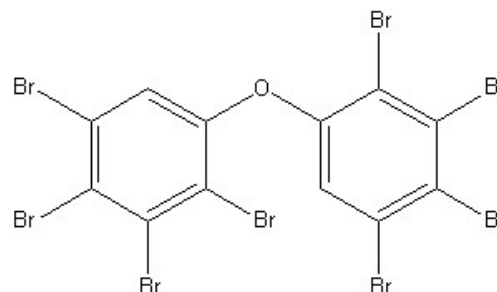
初期評価プロフィール (SIAP)

オクタブロモジフェニルエーテル

物質名 : Octabromo diphenylether

化学式 : $C_{12}H_2OBr_8$

CAS No. : 32536-52-0



SIAR の結論の概要

ヒトの健康

動物のデータによれば、オクタブロモジフェニルエーテル (OBDE) を経口または吸入経路により吸収すると、親化合物またはその代謝産物が肝臓および脂肪組織に蓄積し、また吸入後には肺に蓄積する。吸収および排泄の程度は入手したデータからは評価できない。OBDE の代謝に関する情報は入手できなかった。経口投与後には、OBDE は外来物質代謝を誘導する。OBDEの経皮吸収に関する測定データは存在しない。しかしながら、OBDEの物理・化学的特性および PCB からの類推に基づく、経皮吸収は 4.5%と推定される。

ヒトから得た証拠によれば、市販のOBDEの成分であるOBDE、ヘキサブロモジフェニルエーテル (HxBDPE)、ヘプタブロモジフェニルエーテル(HpBDPE)、ノナブロモジフェニルエーテル(NonaBDPE)は体内に吸収され、血液に分布する。脂肪組織への分布が少なくとも OBDE と HxBDPE について明らかにされている。ヒトの脂肪組織における OBDE ならびに PeBDPO の消失速度または生物蓄積に関するデータは入手できなかったが、これらの化合物は親油性が高く、また経口あるいは吸入投与後にラットの脂肪組織への蓄積が認められたことから、ヒトでもOBDEはこれらの組織に生物蓄積すると思つてよい。妊娠後には、HxBDPE およびその他の PBDPE たとえばテトラブロモジフェニルエーテル(TeBDPE)やペンタブロモジフェニルエーテル(PeBDPE)は母乳中に排泄される。残念なことに、このような測定はOBDEについて、実施されていない。しかしながら、OBDEの高い親油性、脂肪組織への蓄積の可能性、母乳中の HxBDPE (市販の OBDE の一成分) の測定データに基づく、母乳中への OBDE の排泄を予想してよいだろう。

動物におけるOBDEの急性毒性は低い。急性経口毒性データによれば、ラットのLD₅₀は28,000mg/kgより上である。死亡、体重変化、剖検時の病変は5,000mg/kgまで報告されていない。10,000mg/kgと28,000mg/kgで死亡は認められなかったが、これらの研究に関する詳細なデータは入手できなかった。DBDPE をウサギの除毛した皮膚に塗布したのち包帯で24時間密封したときの経皮LD₅₀ は2,000mg/kgよりも上であった。死亡は2,000mg/kgまで認められなかった。この経皮毒性試験では、局所および全身の毒性徴候は報告されておらず、剖検は実施されなかった。OBDE に 1 時間ばく露したラットの吸入 LC₅₀ は 60mg/L より上であった。死亡と毒性の臨床徴候は 60mg/L まで認められなかった。

OBDPE は皮膚または眼に対して刺激性を持たない。動物の皮膚感作の指摘はない。

OBDPE への反復経口および吸入ばく露の影響に関する情報は、市販の OBDPE をラットに投与した試験から得られたものだけである。これらの試験で、4 週間および13週間経口投与と、14 日間および90 日間吸入ばく露における主要な標的臓器は肝臓であることが一貫して示された。甲状腺の変化が 4 週間および 13 週間反復経口投与で 1,000ppmより、また13週間の反復吸入投与で16mg/m³(分析濃度)より認められた。90日間混餌試験のLOAELは、100ppm (約 7.2mg/kg/日) より認められた肝臓の変化 (肝臓重量の増加と細胞質の顆粒状変化) に基づいて 100ppm (約7.2mg/kg/日) であった。吸入による90日間ラット試験における全身毒性のNOAECは、16mg/m³より上の濃度で認められた肝臓と甲状腺の変化に基づいて 1.1mg/m³ と考えられる。

有機塩素化合物による甲状腺恒常性の変化がヒトを含む多くの種に報告されており、血清中輸送タンパク質トランスチレチンに対する甲状腺ホルモン様親和性がヒドロキシル化 PCB ならびに PBDPE たとえば DiBDPE や TeBDPE で明らかにされた。我々の知る限りでは、トランスチレチン - T₄ 競合に関する研究は OBDPE でも DBDPE でも実施されたことがない。

吸入ばく露後には、2 週間のばく露中に杯状細胞の過形成・肥大と、13 週間のばく露中に慢性活動性肺炎症と肺胞組織球増殖という局所毒性が見られた。明らかに、1.1mg/m³ で認められた影響はごくわずかであり、慢性炎症の傾向が見られたに過ぎないが、この値を局所毒性の LOAEC の決定に採用した。

変異原性については、*in vivo*データは入手できなかった。しかしながら、入手した *in vitro*データに基づくと OBDPE は*in vitro*で非遺伝毒性であると考えられ、変異原性の懸念はないだろう。

動物における慢性または発がん性試験は入手できなかった。

生殖能力に関する専門的な試験は入手できなかった。生殖器の検討のために詳細に計画され適正に実施された最近の1件のラット吸入亜慢性試験で、雄性生殖器に対する有害性影響は明らかにされなかった。したがって、雄の生殖能力に関する懸念はないだろう。雌性生殖器に関しては、同じ試験で黄体の欠如が 202mg/m³ の 10 匹中 3 匹の雌に認められたが、対照群の 10 匹中には認められなかった。生後 20 週目のラットでは黄体の欠如は例外的な知見であると考えられるので、この群の 30%という発生率は投与に関連があると考えられ、したがって、雌の生殖能力のNOAEC は 16mg/m³ と考えられた。

発生影響が2試験でラットに認められた (10mg/kg/日より胎仔体重の減少、25mg/kg/日で後期吸収による着床後消失の増加、同産群あたりの死亡または吸収受胎産物の増加 (33.2%対 4.3%)、25mg/kg/日で同産群あたりの平均生存胎仔数の減少 (8.9匹対14.6匹) および胎仔の奇形・変異ならびに骨格形成遅延)。これらの発生影響は母体毒性とは無関係のように思われる。しかしながらこれらの発生影響は、OBDPE の含有率が低い被験物質によりラットで実施した第3の試験では確認されなかった。ウサギでは本物質は5mg/kg/日から軽微な胎仔毒性を生じたに過ぎなかった (胎仔体重のわずかな減少と骨形成遅延の増加)。確認された最低の NOAEL はウサギの試験から 2mg/kg/日と考えられる。上記の結果のいくつかにより、母体毒性とは無関係の可能性が高い発生毒性が示唆されるので、OBDPE は発生毒性物質とみなされる。

神経毒性については、最近HxBDPE (0.45、0.9、9mg/kg bw) を単回経口投与したマウス (生後10日目) に行動障害が報告された。この影響は生後 2、4、6 ヶ月目にも認められた。前期のばく露条件で成獣のニコチン受容体も影響された。この研究には規制ガイドラインと比較してある種の限界があり、したがって、結果の解釈をめぐって不確かさが残る。さらにこの研究の簡単な要約しか入手できなかった。したがって、これらのデータから確固たる結論を引き出すことはできない。

環境

市販製品に存在する蓄積性の高い HxBDPE 同族体を十分に考慮するために、適宜に OBDPE 製品と HxBDPE 同族体の環境への有害性をとりあげた。OBDPE の環境影響データベースは藻類への毒性の情報が欠けているため、SIDS データパッケージの必要条件を正式には満たしていない。入手できたデータに基づくと、本物質の水への溶解度まで影響は認められず、本物質は短期試験における魚類への毒性が非常に低いように思われた。無極性麻酔の QSAR 推定から、すべての NOEC と L(E)C₅₀ は OBDPE の水への溶解限界よりも上と予測される。同様に、ミジンコによる長期繁殖試験でも影響は見られず、21日間NOECは $\geq 2\mu\text{g/L}$ と決定された。長期ミジンコ試験の結果に基づき、評価係数 10 を使用して、OBDPE の表層水に関する PNEC は $\geq 0.2\mu\text{g/L}$ と導出された。HxBDPE 成分については、市販の PeBDPE 製品の PNEC に基づいて表層水の PNEC が $0.53\mu\text{g/L}$ と導出された。

微生物については、15mg/L の濃度による 3 時間の活性汚泥呼吸阻害試験において影響が認められなかった。このエンドポイント(評価項目)に関する微生物の PNEC は、評価係数 10 を使用して $\geq 1.5\text{mg/L}$ と導出された。

底質と陸圏における OBDPE の毒性データが入手できた。底質では、2 種類の底質を使用した長期毒性試験(28 日間)でオヨギミズ *Lumbricus variegatus* への影響は認められなかった。これらの試験で最低の NOEC は $\geq 1,272\text{mg/kg}$ (乾燥重量)であり、このデータから評価係数10 (オヨギミズはもうひとつの類縁物質PeBDPEに対して最も鋭敏な種なので係数 10 を使用した) を使用して、底質の PNEC は 127mg/kg (乾燥重量、湿重量では $\geq 49\text{mg/kg}$) と導出された。同じデータに基づき、HxBDPE 単独の底質の PNEC は $\geq 7.0\text{mg/kg}$ (乾燥重量、湿重量では $\geq 2.7\text{mg/kg}$) と導出された。

陸圏では植物とシマミミズ *Eisenia fetida* への毒性に関する試験が OBDPE で実施された。1,190mg/kg (乾燥重量) までの濃度で6種類の植物 (トウモロコシ *Zea mays*、タマネギ *Allium cepa*、ホソムギ *Lolium perenne*、キュウリ *Cucumis sativa*、ダイズ *Glycine max*、トマト *Lycopersicon esculentum*) の発芽と成長に対する影響は見られなかった。シマミミズに対しては、56 日間繁殖試験において $1,470\text{mg/kg}$ (乾燥重量) までの濃度で影響は認められなかった。植物試験の NOEC $\geq 1,190\text{mg/kg}$ (乾燥重量) に基づいて、このエンドポイントに関する OBDPE の PNEC は評価係数 50 を使用して $\geq 23.8\text{mg/kg}$ (乾燥重量、湿重量では $\geq 20.9\text{mg/kg}$) と導出できた。同じデータに基づいて、HxBDPE 単独の土壌PNEC は $\geq 1.3\text{mg/kg}$ (乾燥重量、湿重量では $\geq 1.2\text{mg/kg}$) と導出された。

気圏のPNECを導出するためのデータは入手できなかった。しかしながら、OBDPEの大気中濃度は非常に低く、したがって有害性影響は起こりそうもない。

二次的毒性については、入手できた標準哺乳動物毒性試験に基づいて、OBDPE の PNEC が食品中で 6.7mg/kg と導出できた。同じデータに基づいて、HxBDPE 成分単独の二次性中毒に関する PNEC は食品中で 0.58mg/kg と導出できた。しかしながら、これらの PNEC は標準試験の結果に基づいており、これらの標準試験は、生涯のうち鋭敏な時期にまたは長期ばく露により起こる可能性のあるもっと軽微な影響を検出できない可能性があるという若干の証拠が、非標準行動試験から得られている。

入手できた実験データに基づくと、OBDPE 自体は生物蓄積性が低いように思われる。しかしながら最近、市販製品の主成分 (HpBDPE からデカ BDE まで) が魚類、海洋哺乳動物、捕食性鳥類 (ハヤブサ、アジサシ) の卵に低い測定可能な濃度で検出され、このことはこれらのポリ臭素化物質が生体膜を通過できること、およびおそらく食物連鎖により蓄積されていることを示唆する。化学物質が生物相に存在するだけでは必ずしも懸念は生ぜず、生物学的濃縮が起きているかまたはこの物質により実際に環境被害が生じたという証拠は現時点では存在しない。しかしながら、本物質の影響に関する不確かさと合わせると、これらの知見は追加の研究を考えるべきであることを示唆する。加えて、本物質が環境中で光分解されて、もっと毒性が強い蓄積性の生成物を生じる可能性をさらに研究する必要がある。

ばく露

1998 年以降 OBDPE の欧州連合 (EU) における製造は中止されており、現在 EU 内で使用される本物質の全量は輸入されている。OBDPE の世界需要は 1999 年に 3,825 トン/年と報告された。

本物質はプラスチック工業で使用され、主にアクリロニトリル-ブタジエン-スチレン (ABS) 共重合体に難燃剤として添加される。市販の製品は、一般に $\leq 33\%$ の OBDPE を含むポリ臭素化エーテルの混合物である。その他の主な成分として HxBDPE ($\leq 12\%$)、HpBDPE ($\leq 45\%$)、NonaBDPE ($\leq 10\%$)、デカブロモジフェニルエーテル ($\leq 0.7\%$) がある。本物質は灰色がかった白色の粉末またはフレーク状物質であり、その融点は $70\sim 257^{\circ}\text{C}$ の範囲、蒸気圧は 21°C で $6.59\times 10^{-6}\text{Pa}$ である。本物質は高温で分解するため、明確な沸点を持たない。水への溶解度は非常に低く (約 $0.5\mu\text{g/L}$)、オクタノール-水分配係数は高い ($\log K_{ow}=6.29$)。

環境への排出は大気 (蒸気および粉塵として) と排水の両方に対して起こる可能性がある。排出源としては製造現場と重合体加工現場がある。加えて最終製品 (たとえばプラスチック成分) からも、使用および廃棄の際にも起こりうる。

本物質は容易には生分解しないが、市販製品の少なくともいくつかの成分は嫌気的条件下でゆっくり生分解する可能性があるという証拠が存在する。他の臭素化ジフェニルエーテルから類推して、本物質はおそらく光分解する。環境中でこの直接光分解反応から生成する物質と、反応の速度および程度は不明であるが、臭素の数が少なく、毒性と蓄積性がもっと高い臭素化ジフェニルエーテルが少量含まれていると思われる。また、大気中でヒドロキシルラジカルとの反応によっても分解すると予想され、この反応の速度定数は $2.1\times 10^{-13}\text{cm}^3/\text{molecule}\cdot\text{s}$ 前後と推定された。低い蒸気圧および水への溶解度と高い $\log K_{ow}$ から、本物質が土壌、底質、浮遊底質に吸着する可能性が高いことが示される。実験では本物質の水生生物への生物蓄積性が低いと示唆されているが、市販製品のいくつかの成分 (たとえば HxBDPE) は生物蓄積性がずっと高いことが明らかにされている。

勧告

本物質は追加の作業の候補である。

勧告の根拠と勧告される追加の作業の性質

SIDS の必要条件を満たしている。本物質は EC Regulation 793/93 に基づいて欧州連合リスクアセスメント計画において検討され、リスクが特定されたため、売買および使用の制限を受けている。したがって、他の加盟国に対して、SIDS 後の活動として、同様の施策の必要性を明らかにするために自国のばく露状況を検討するよう勧告する。今後いくつかの研究を実施することもありうるが、OECD の数カ国における販売と使用の制限を考慮すると、担当国はこれらのデータの欠如を追求することはないだろう。

環境については以下の作業が考えられる。

食物連鎖頂点の捕食動物における蓄積性と影響に関する懸念ならびに環境中での蓄積性、および毒性の高い同族体の光分解反応による生成の可能性を検討するために更なる作業が必要である。これらの領域を標準的な試験で取り扱うことは難しい。次のような可能性がある。

- 頂点の捕食動物（鳥類の卵を含む）における知見が広域的な現象なのかそれとも局所的な現象であるのかを明らかにするため、および何らかの傾向があればそれを特定するために、さらに広範囲のモニタリング計画を検討すること。
- 鳥類に対する更なる毒性試験を検討すること。
- 環境条件下で適切な長期間（たとえば数年間）にわたる、分解生成物の生成速度に関する研究を検討すること。
- 環境条件下で適切な長期間（たとえば数年間）にわたる、分解生成物の生成速度に関する研究を検討すること。
- それらが有害性をもつ場合、非ジフェニルエーテル分解物について、さらなる毒性学的作業を考慮すること。

健康について、以下の作業が考えられる：

- OBDPEをともなったトランスチレチン-T4についての情報が必要とされる。
- 延長したばく露の影響についての情報：これは、生涯ばく露をアセスする方法が開発される経過に依存して、げっ歯類における生涯試験の実施及びそのような方法について示される可能性がある全てのデータ要件に関与する可能性がある。
- 更なる情報が食物連鎖モデルに必要とされる。
- 母乳中における市販のOBDPEの分泌度の情報
- 牛乳中における市販のOBDPEの分泌度の情報。乳中分泌に関して産業界によって提出された結果によって、さらなる情報が要求される可能性がある。
- 牛乳中におけるOBDPEの濃度について、局所的及び地域的源からのばく露情報が必要である。

全国又は地域のばく露情報収集の概念及び、示唆される場合、リスクアセスメントでは、ミミズからの食物連鎖を経て市販品のヘキサブロモジフェニルエーテル構成成分からの二次的な有毒物について考えることが必要とされる可能性がある。

[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。