

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究年度終了報告書

家庭用品中有害物質の試験法及び基準に関する研究

規制対象外の家庭用品及び有害物質に関する研究

研究分担者 河上 強志 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長
研究協力者 田原麻衣子 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 主任研究官

有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（家庭用品規制法）で有害物質とされている防虫剤 2 種類 [ディルドリン・4,6-ジクロル-7-(2,4,5-トリクロルフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンズイミダゾール (DTTB)] 並びに防炎加工剤 3 種 [トリス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト (TDBPP)・ビス (2, 3-ジブロムプロピル) ホスフェイト (BDBPP) 化合物・トリス (1-アジリニジル) ホスフィンオキシド (APO)] について、ハザード及び曝露に関する情報収集を実施し、収集した情報を基にリスク評価を行い、その基準値を検討した。防虫剤 2 種のうち、DTTB についてはリスク評価に資する十分なハザード情報を得る事が出来なかったが、ディルドリンと同等として検討した。その結果、どちらも現行基準値の改正は必要ないと考えられた。また、防炎加工剤 3 種の現行基準値は「検出されないこと」とされてきた。このうち、TDBPP 及び BDBPP 化合物について、後者はリスク評価に資する十分なハザード情報を得る事が出来なかったため、TDBPP と同等として検討した。その結果、これらの有害物質は、現行試験法における検出下限値を基準値として設定することが望ましいと考えられた。一方、APO はハザード及び曝露情報が十分に得られなかったが、その使用方法及び現在の使用状況並びにこれまで健康被害の報告がないことから、APO についても現行試験法の検出下限値を基準値として設定することが望ましいと考えられた。そして、今回検討した有害物質の基準値については、新たな知見が得られた場合は、当該基準値の見直し等を検討することが必要であると考えられた。また、規制対象外の有害物質等について、欧米の動向を調査した。そして、欧州における衣類等に含まれる有害物質に関する新たな規制に関する情報を入手するとともに、そのうち発がん性染料に関して分析方法などを調査し、有用な情報を入手した。また、米国の動向としてジクロロメタンの規制に関する情報を入手した。これらの化合物の状況について、今後、その動向等を注意する必要があると考えられた。

A. 研究目的

我が国では、家庭用品を衛生化学的観点から安全なものにすることを目的として、「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律(家庭用品規制法)」(昭和48年法律第百十二号)が存在する¹⁾。家庭用品規制法では指定家庭用品に含まれる有害物質の含有量や溶出量について基準を定めており、現在までに21種類の有害物質が指定されている。

この21種類の有害物質のうち、17種類が法律制定時から昭和58年までに指定され、残り3種類が平成16年に、1種類が平成27年にそれぞれ指定された。これら17種類の有害物質のほとんどは、指定当初から試験法が改正されていない。そのため、現在の分析技術水準から乖離した分析機器や有害な試薬を使用して試験しなければならないことが問題となっており、現在の分析水準等に合わせた試験法の改正が求められている。また、基準値は当時の知見に基づいて設定されており、対象有害物質について新たなハザード情報や曝露に関する知見を加えることで、必要に応じて、現行基準値の見直しを検討したり、現行の「検出されないこと」とされている有害物質の基準に対して、基準値を設定したりする必要がある。さらに、指定有害物質が当初想定されていなかった家庭用品に含有されていたり²⁾、生活様式の多様化に伴って新たな形態の家庭用品の創出や新たな化学物質が使用されたりするため、新たな健康被害が発生することが懸念される。

このような背景から、本研究では、現行の家庭用品規制法における有害物質の改

正試験法の開発及び規制基準値改正、並びに現行規制基準では対象外の家庭用品及び有害物質に対する規制基準設定に資する情報収集を目的とした。

本研究では、①有害物質のハザード及び曝露情報の収集、②規制対象外の家庭用品及び有害物質に関する情報収集を行う。①では、試験法の改正を検討している有害物質について、規制基準値設定のためのハザード情報や曝露情報の収集を行う。②では、新規に対象とすべき家庭用品又は有害物質について、諸外国の規制基準、健康被害状況等について調査し、規制基準設定の是非を検討するのに必要な情報を提供する。

平成30年度は、家庭用品規制法で有害物質と指定されている防虫剤2種類 [ディルドリン・4,6-ジクロル-7-(2,4,5-トリクロルフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンズイミダゾール (DTTB)] 並びに防炎加工剤3種 [トリス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト (TDBPP)・ビス (2, 3-ジブロムプロピル) ホスフェイト (BDBPP) 化合物・トリス (1-アジリニジル) ホスフィンオキシド (APO)] について、ハザード情報や曝露情報の収集を行った。また、欧州における衣類等の製品に関する規制基準の最新動向や分析法、並びに米国の最新動向について調査を実施した。

B. 研究方法

B-1. 有害物質のハザード情報及び曝露情報の収集

対象化合物のハザード情報については、各国の規制当局や国際的な研究機関の評価文章や、学術情報のデータベース等を

中心に、体内動態・代謝、ヒト及び実験動物に対する毒性情報並びに許容濃度等について収集・整理した。曝露情報については、使用状況、用途等について調査した。それらの詳細は参考資料として添付し、ここではその内容を抜粋して記載した。そのため、ハザード情報に関する引用文献については参考資料を参照のこと。また、今回対象とした有害物質は繊維製品に使用されるものであることから、家庭用品規制法における繊維製品中のアゾ化合物規制の基準設定時のリスク評価法³⁾を参考に曝露評価を実施し、ハザード情報と比較して基準値について検討した。

B-2. 規制対象外の家庭用品及び有害物質に関する情報収集

近年、欧州を中心に繊維製品中の有害物質について規制基準設定の動きがあることから、その動向や国際的な試験法についても併せて調査した。また、米国における溶剤の規制状況も調査した。

C. 研究結果

C-1. 有害物質のハザード情報及び曝露情報の収集

C-1.1. ディルドリン

(1) 基本情報

分子式: $C_{12}H_8Cl_6O$

分子量: 380.91

性状: 無色・固体

オクタノール・水分配係数: 6.2

CAS RN. 60-57-1

化審法 官報公示整理番号: (4)-299

(2) 用途

本物質は、日本において1954年6月3日に農薬登録された。1971年には「土壌残留性農薬」に指定され、マツクイムシなど樹木害虫に使用範囲が限定され、1973年8月7日に農薬登録が失効した。1978年10月からは、家庭用品規制法により繊維製品(羊毛製品)への使用は規制されたが、木材のヒラタキクイムシやシロアリ駆除、合板防虫加工に使われ続けた。1981年化審法(化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律)の第一種特定化学物質に指定され、すべての用途で製造、販売、使用ができなくなった(環境省2002)。

過去の工業用途には、木材の保護、電気ケーブル及び通信ケーブルのプラスチック及びゴムの被覆材の防シロアリ加工、合板及び建築板の防シロアリ加工、並びに建築工事におけるシロアリ防壁としての使用があった(Worthing 1988)。

(3) ハザード評価

ディルドリンの毒性情報は各国規制当局又は国際機関(IPCS、ATSDRなど)の評価文書から物理化学的情報、体内動態、ヒト及び実験動物における毒性情報を収集したが、2013年に食品安全委員会農薬専門調査会により作成された農薬評価書(アルドリン及びディルドリン)が最も新しい評価書であったため、そこにまとめられている情報を中心に整理した。

・動物試験

急性毒性試験結果 (IPCS 1989、食品安全委員会 2013)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
経皮的胃内	ラット (新生児)	168 (A)
経口	ラット (離乳前児)	25 (A)
	ラット (成体)	37 (A)
	ラット	51~64 (A)
		37~87 (V)
	マウス	38 (C)
		75 (O)
	ウサギ	45~50 (C)
	モルモット	49 (C)
		10~25 (O)
イヌ	56~80 (C)	
ハムスター	330 (O)	
	100 (C)	
ヒツジ	50~75	
経皮	ラット	60~90 (X)
	マウス	40~80 (N)*
	ウサギ	150 (D)
	モルモット	120 (N)*
腹腔内	ラット	56 (G)
静脈内	ラット	8~9 (G)

溶媒；(A)：落花生オイル、(C)：コーンオイル、(D)：ジメチルナフタレン、(G)：グリセロール、(N)：ソルベントナフサ、(O)：オリーブオイル、(V)：種々、(X)：キシレン、無印：溶媒不明。*：動物は試験液に浸漬された。

亜急性反復投与毒性試験

Fischer ラット (雄) を用いた試験では、混餌で 0~10 ppm (0~0.5 mg/kg 体重/日) で 7 日又は 14 日間投与した試験では、10 ppm で肝臓相対重量の明らかな増加が認められたが、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性並びに

組織学的な影響は認められていない。また、21、28 または 90 日間投与した場合に、体重、摂餌量、摂水量に有意差は認められず、血清 ALT 及び AST 活性並びに病理組織学的変化は認められなかった (Kolaja et al. 1996)。

B6C3F1 マウス (雄) を用いて、混餌で 0~10 ppm (0~0.5 mg/kg 体重/日) で 7 日又は 14 日間投与した試験では、全投与群で肝臓相対重量の優位な増加が認められたが、ALT 及び AST 活性並びに組織学的な影響は認められなかった。また、21、28 または 90 日間投与した場合には、10 ppm 群で肝臓相対重量の優位な増加が認められたが、体重、摂餌量、摂水量に有意差は認められず、血清 ALT 及び AST 活性並びに病理組織学的変化は認められなかった (Kolaja et al. 1996)。

慢性毒性試験

Osborne-Mendel ラット (雌雄各 12 匹/群) を用いて、混餌で 0~150 ppm (0~7.5 mg/kg 体重/日) で 2 年間実施した試験では、50 ppm 以上の群で顕著に生存率が低下し、肝臓相対重量は全投与群で優位に増加した。病理組織学的検査では小葉中心性肝細胞肥大、100 ppm 以上の投与群の雄ラットに腎炎を伴う膀胱の出血及び/又は拡張が認められた。最少毒性量 (LOAEL) は 0.025 mg/kg と考えられた。

Carworth Farm “E”ラット (雌雄各 25 匹/群、対照群は雌雄各 45 匹) を用いて、混餌で 0~10 ppm (0~0.5 mg/kg 体重/日) で 2 年間実施した試験では、死亡率、体重、摂餌量、血液及び尿に影響は認められなかった。1.0 ppm 以上の群で肝臓の絶対及

び相対重量の増加が認められ、10 ppm 群に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。US EPA は、無毒性量 (NOAEL) を 0.1 ppm (0.005 mg/kg 体重/日) としている (US EPA 2003a)。

ビーグル犬 (0 雌雄各 5 匹/群、対照群は雌雄各 45 匹) を用いて、混餌で 0~1ppm (0~0.05 mg/kg 体重/日) で 2 年間実施した試験では、0.05 mg/kg 群の雌雄で ALP 活性の有意な増加、雄で有意な総タンパク (TP) の減少が認められた。さらに、0.05 mg/kg 群の雌で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加が認められたが、肉眼的及び病理組織学的変化は認められなかった。腫瘍の発生もなかった。EU EFSA は本試験における NOAEL は 0.005 mg/kg 体重/日であるとしている (EFSA 2005)。

生殖発生毒性

ラット、マウス及びイヌの繁殖試験の結果から、生殖毒性試験におけるマウスに対する LOAEL は 2.5 mg/kg (0.33 mg/kg 体重/日) であり、環境省はラットに対する NOAEL は 2 mg/kg (0.1 mg/kg 体重/日) と報告している (環境省 2002)。

CD ラット、CD-1 マウス、CF-1 マウス、Banded Dutch ウサギを用いた発生毒性試験では、ディルドリンの 6 mg/kg 体重/日以下の経口投与で発生毒性を認めていない。環境省はマウスの発生毒性に関する NOAEL は 6 mg/kg 体重/日 以下と報告している (環境省 2002)。

遺伝毒性

ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535 株) を用いた復帰突然変異試験において、

代謝活性化系存在下で陽性であった。また、ヒト線維芽細胞 VA-4 株又はラット胸腺細胞及びヒトリンパ球細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 V79 株を用いた遺伝子突然変異試験でも陽性であった。一方、マウスを用いた染色体異常試験では軽度陽性であったが、*in vivo* におけるほかの染色体異常試験、相互転座試験及び小核試験において陰性であり、ディルドリンには生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた (食品安全委員会 2013)。

発がん性

数多くの実験から、ディルドリンの肝発がん作用に対し、マウスは高感受性であることが示されており、そのメカニズム研究からは自然にがん化した細胞のプロモーション作用を介する *nongenotoxic* な作用であることが示唆されている (Stevenson et al. 1999、IPCS 1989)。肝発がんに関わる細胞及び分子レベルでのメカニズムは完全に解明されていないが、マウスではディルドリン誘発酸化ストレス及びギャップジャンクションの阻害に対する種特異的な感受性があるようである (Jones et al. 1985 など)。マウスにおけるディルドリンの酸化的代謝には、活性酸素種の生成、ビタミン E などの肝細胞抗酸化防御の枯渇、及び肝臓脂質の過酸化を伴うことが示されており、自然にがん化した細胞の増殖を有利にするような遺伝子発現を招来している (Stevenson et al. 1999)。選択された遺伝子転写をアップレギュレートすることによって、塩素化炭化水素がエストロゲン環境を破壊する作

用もまた、発がん作用に寄与しているという仮説がある (Tully et al. 2000)。

動物試験の結果は、ディルドリンがマウスの肝臓に発がん作用を持つが、ラットには持たないことを示した (Davis & Fitzhugh 1962、Fitzhugh et al. 1964、Deichmann et al. 1967, 1970、Walker et al. 1969, 1972、Thorpe & Walker 1973、US NCI 1978a, 1978b、Tennekes et al. 1981、Meierhenry et al. 1983)。これまで得られた証拠は、ディルドリンの肝発がん性における種特異性はマウスの酸化ストレス感受性であり、自然発生した背景的な肝腫瘍のプロモーション作用に関係していることを示している。ヒトを含む他の種はディルドリンによる酸化ストレスに抵抗性があると思われるため (Jager 1970、Stevenson et al. 1999)、マウス肝発がんのヒトへの外挿性は低いとされている (ATSDR 2002)。

神経毒性

ラット (系統不明、1 群雄 8 匹) を用いたディルドリンの混餌 (原体 : 0、25、50 ppm) 投与による 60 日間の神経毒性試験では、体重及び学習に対する影響は認められなかったが、250 cm の助走路に重量が増加するように設定された重りを引っ張ることで測定された筋効率は減少した (Khairy 1960)。

リスザル (3~4 匹/群、対照群 2 匹) にディルドリンを 0.01 又は 0.1 mg/kg 体重/日の用量で 55 日間経口投与し、経時弁別学習に対する影響を調べたところ、0.1 mg/kg において投与開始 15 日以内に学習障害の徴候が認められ、徴候は 55 日間継

続した。0.01 mg/kg 群の動物は対照と比較して学習能力に関する影響は認められなかった (Smith et al. 1976)。

・ヒトでの知見

ボランティアにディルドリンを 0.003 mg/kg 体重/日の用量で 18 ヶ月間毎日投与した結果、中枢神経系 (脳波)、末梢神経系及び筋肉活動性に影響は認められなかった (Hunter & Robinson 1967)。

成人男性 (3 名/群) に 0、0.01、0.05、0.21 mg のディルドリンが 18 ヶ月間投与され、ディルドリンのヒトへの影響が検討された。いずれの被験者も健康被害、臨床症状、血清アルカリホスファターゼ活性、赤血球及び血漿コリンエステラーゼ活性に影響は認められず、脳波、心電図及び筋電図測定結果は試験期間中で正常範囲内であった。血液及び脂肪組織中のディルドリン濃度は投与量に比例しており、濃度は血液及び脂肪組織においてそれぞれ 10~18 ヶ月及び 9~15 ヶ月の間に平衡に達すると考えられた。脂肪組織中のディルドリンの濃度は投与開始前の 0.21 µg/g に対して、最大 2.15 µg/g となった (Hunter & Robinson 1967)。

ディルドリン製造工場の作業員から採取したリンパ球の染色体異常が調べられ、過去の作業員あるいは曝露されていない対象集団と比較して、染色分体の異常及び染色体の異常ともに有意な差は見られなかった。この調査において被験者は他の防虫剤への職業上の曝露はなく、ディルドリンへの曝露は吸入及び/又は経皮経路によると考えられた (Dean et al. 1975)。

1954~1970 年の間に少なくとも 1 年間

殺虫剤に曝露されたコホート (オランダ、総コホート数:570) の 20 年間のフォローアップとして死亡率が調査された。生存確認時 (1987 年 1 月) に、570 名のうち 445 名 (78%) は生存、76 名 (13.3%) は死亡、34 名 (6.0%) は移住、15 名 (2.6%) は追跡できなかつた。観察対象とされた労働者は 14,740 人年であった。曝露推定は 343 名の労働者から集められた血液中デイルドリンに基づいてなされた。労働者は毎日の平均アルドリン/デイルドリン摂取量を 90、419 及び 1,019 µg (平均生涯摂取量は 88、419 及び 1,704 mg に相当する) として、それぞれ低、中及び高用量曝露群に分けられた。アルドリン/デイルドリンに曝露された労働者に対して全ての死因について標準化死亡比 (SMR) はオランダの国民死亡率に対して、低、中及び高用量曝露群で 80.6、86.8 及び 68.9 であった (De Jong et al. 1991)。同一コホートについてカットオフ日を 1993 年 1 月 1 日とした疫学的調査が行われ、570 名のうち、402 名 (70.5%) は生存、118 名 (20.7%) は死亡、35 名 (6.2%) は移住、15 名 (2.6%) は追跡できなかつた。総コホートから観察された総死亡率は、年齢、期間及び特定の死因に基づく国民のデータから計算された期待された死亡率より低かつた。期待死亡数 156 名に対して観察死亡数は 118 名であり、SMR は 75.6 であった。循環器疾患及び非悪性呼吸器疾患の死亡率が低い傾向を示した。全てのタイプのがんのうち、直腸と肝臓の 2 種においてのみ期待値より高頻度であったが、用量依存的ではなかつた。期待値が 1.5 に対して 6 例の直腸癌の死亡がコホートに観察された

(SMR : 390)。肝臓癌による死亡は 2 例で期待値の 0.9 より大きかつた (SMR:225)。仕事のタイプ (オペレーター、保全業務、管理者) によるデータの階層化においては、オペレーターグループでのみ、直腸癌の死亡率の増加が認められた (De Jong et al. 1997)。

・発がん性分類等

各評価機関等における発がん性分類は下記のとおり。

評価機関	分類結果	設定年	出典
IARC	2A ヒトに対しておそらく発がん性がある物質 (代謝物としてデイルドリンを生じるアルドリンを含む)	準備中	IARC 2018
EPA IRIS	B2 ヒトに対しておそらく発がん性がある物質	1988	US EPA 2003b
NTP	ヒトに対しての発がん性は評価されていない	—	NTP 2016
ACGIH	A3 動物に対する発がん性が確認されたがヒトへの関連性が不明である物質	2009	ACGIH 2017
ECHA CLP	カテゴリー 2	—	ECHA 2018

IARC: 国際がん研究機関

EPA IRIS: 米国環境保護庁統合リスク情報システム

NTP: 米国 国家毒性プログラム

ACGIH: 米国産業衛生専門家会議

ECHA CLP: 欧州化学品庁 分類・表示・包装に関する規則

また、EPA は吸入曝露について、ユニットリスクの値を 4.6×10^{-3} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹ としており、経口曝露によるスロープファクターは 1.6×10^1 (mg/kg 体重/日)⁻¹ としている (US EPA 2003b)。

・許容濃度等

各評価機関等における許容濃度は下記のとおり。

評価機関	設定値	設定年	出典
ACGIH	TWA 0.1 mg/m ³ (IFV)	2009	ACGIH 2017
DFG	0.25 mg/m ³ [H]	1966	DFG 2018
NIOSH	Ca TWA 0.25 mg/m ³ [skin]	—	NIOSH 2016
OSHA	TWA 0.25 mg/m ³ [skin]	—	OSHA 2018、NIOSH 2016
UK HSE	設定なし	—	UK HSE 2011
日本産業衛生学会	設定なし	—	日本産業衛生学会 2017

DFG: ドイツ学術振興会

NIOSH: 米国国立労働安全衛生研究所

OSHA: 米国労働安全衛生局

UK HSE: 英国 HSE (安全衛生庁)

TWA: 時間加重平均

(1日8時間、週40時間での許容濃度)

IFV: 吸引性画分及び蒸気

H: 皮膚吸収による危険性あり

Ca: 発がん性

Skin: 皮膚吸収があることを示す

この他、我が国の食品安全委員会農薬専門調査会は2013年にディルドリンの評価

を行い、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 $0.005 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日を根拠とし、不確実係数を 100 として $0.00005 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日を耐容一日摂取量 (TDI) と設定した (食品安全委員会 2013)。

(4) 曝露評価

家庭用品規制法における繊維製品中のアゾ化合物規制の基準設定の際に実施した、リスク評価法³⁾を参考に下記の式(1)を用いて曝露評価を実施した。

皮膚曝露量(mg/年) = 製品購入数(個/年) × 羊毛製品割合 × ディルドリン含有確率 × 製品重量(kg) × 製品中濃度(mg/kg) × 接触頻度 × 年間着用割合 × 溶出率 × 吸収率 …… 式(1)

なお、羊毛製スーツに現行基準値濃度 (30 mg/kg) のディルドリンが使用された際の、体重 50 kg の成人男性の曝露量を推定した。製品購入数及び羊毛製品割合は衣料の使用実態調査⁴⁾より 0.3 及び 50%、製品重量は 1.5 kg⁵⁾とした。ディルドリンの含有確率については、平成 27 年度に実施された全国の家用品検査⁶⁾で 300 件を超える件数を実施し、違反事例が報告されていないことから、1/300 とした。接触頻度は Y シャツのように直接肌には触れないと考えコート裏地と同等として 0.19³⁾に、年間着用割合は平日全てとして 260/365 とした。溶出率は鹿庭らの報告⁷⁾では、2 時間で 1.5% が溶出するとされていることから、1 日に 10 時間着用として 7.5% とし、製品の繰り返し着用による減少率は考慮しなかった。吸収率は十分な

データが入手できなかったので 100%とした。これらの値から年間皮膚曝露量を求め、さらに単位体重あたりの一日曝露量を求めると、 4.6×10^{-6} mg/kg 体重/日と算出された。

(5) 基準値について

ディルドリンの毒性として、肝毒性や発がん性が考えられる。食品安全委員会では、肝毒性(肝重量の増加)を根拠に TDI を設定している。また、発がん性については EPA からスロープファクターが示されている。そこで、今回推定した曝露量と、それらの値とを比較した。その結果、TDI は十分に下回っていた。また、過剰生涯発がんリスクは 2.9×10^{-7} と算出された。我が国における大気環境基準の設定にあたり、現段階では当面生涯リスクレベル 10^{-5} が目標とされていることを勘案すると、本リスクは受容しうるものであると考えられた。そのため、現行基準値を改正する必要は無いものと考えられた。

C-1.2.DTTB

(1) 基本情報

分子式: $C_{14}H_4Cl_5F_3N_2O$

分子量: 450.5

性状: 無色粒状結晶

融点: $156 \sim 158^\circ C$

溶解性: 塩基性で水溶性塩

CAS RN. 63405-99-2

化審法 官報公示整理番号: (5)-487

(2) 用途

食害を受けやすい羊毛製品等の防虫剤

として、1969年にスイスで開発され、わが国にも輸入されていた。ディルドリンと同様に、DTTBは経皮・経口急性毒性が強く、また反復投与による肝臓及び生殖器障害などを生じるほか、汗により製品から溶出することから、「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」により1978年10月及び1982年4月から、羊毛製品中の含有量はそれぞれ $30 \mu g/g$ 以下に規制された(寺島ら 1982)。1976~1980年に入手された市販羊毛製品 185 検体中の防虫剤の定量を行った結果、DTTBは4検体から検出されたが、規制値を超えたのは1検体(1976年購入製品)だけで、ほか3検体については低濃度であったことから繁用されている可能性は少ないと思われると報告されている(寺島ら 1982)。

(3) ハザード評価

本物質の有害性は各国規制当局または国際機関において評価されておらず、調べた範囲で参照できる評価書はなかった。実験動物及びヒトにおける毒性情報を公開されている検索サイト及び有料データベースで収集した。

有料データベースとしては、RTECS、Medline、CAPlus、及びJDreamIIIの4つを使用し、生体内動態および代謝過程、細胞毒性、急性毒性、慢性毒性、刺激性及び腐食性、感作性、反復投与毒性、生殖及び発生毒性、遺伝毒性、発がん性、物理化学的性質等に関するあらゆる情報を検索したが、下記に示す動物を用いた急性毒性試験の結果のみ得る事が出来た。

ddY マウスを用いた DTTB (5%水溶液)

の単回経口投与毒性試験（投与量 20.9～74.7 mg/kg）が実施されている。投与後の症状として、雌雄とも投与後 5～20 分より各投与群に自発運動の抑制が見られ、さらに腹這い、うずくまりの状態が散見された。動物の死亡は後肢伸展の状態で見られ、投与後 30 分から始まり、雄では 24 時間まで、雌では 3 日まで見られた。死を免れた動物のこれらの症状は雌雄とも 24 時間までに回復性を示した。死亡動物の剖検では肝小葉の明瞭化が散見された。7 日間生存動物の剖検では変化は見られなかった。死亡動物数から Litchfield-Wilcoxon 法を用いて算出した経口 LD₅₀ 値とその 95% 信頼限界は、雄では 35.3 (30.6～41.2) mg/kg、雌では 37.0 (31.4～43.7) mg/kg であった (池田ら 1985)。

発がん性分類や許容濃度等についても、調べた範囲では情報は得られなかった。

なお、DTTB の規制が開始された当時の文献⁸⁾には、DTTB の毒性や製品への使用濃度はデイルドリンとほぼ同程度との記載があったが、その根拠文献等についてはわからなかった。

(4) 曝露評価

DTTB は羊毛製品へと使用されることから、前述のデイルドリンと同様に式(1)を用いて曝露評価を実施した。そのうち、DTTB 含有確率については、平成 27 年度に実施された全国の家庭用品検査⁹⁾で 100 件を超える件数を実施し、違反事例が報告されていないことから、1/100 とした。また、デイルドリンのオクタノール・水分配係数が 6.2 に対して、DTTB では 6.87 (計数值)⁹⁾となることから、汗への溶出率は

同程度としてデイルドリンと同じ値を用いた。その他の値もデイルドリンと同様とし、求められた年間皮膚曝露量から単位体重あたりの一日曝露量を算出したところ、 1.4×10^{-5} mg/kg 体重/日であった。

(5) 基準値について

DTTB については、リスク評価に資する十分な毒性情報を得る事が出来なかった。一方で、規制当時の文献⁸⁾には毒性に関して根拠は明確ではなかったが、デイルドリンと同程度との記載があった。そこで、デイルドリンの TDI 及びスロープファクターと比較した。その結果、一日曝露量は TDI を下回っていた。また、過剰生涯発がんリスクは 8.6×10^{-7} と算出され、 10^{-5} を下回っていたことから、発がんリスクは許容内と考えられた。

本物質は国内において長年規制されており、従来の基準値による規制下において、これまで健康被害に関する報告はない。そのため、現行基準値を改正する必要は無いものと考えられた。ただし、DTTB の毒性に関する新たな知見が得られた場合は、当該基準値の見直し等を含めて検討することが望ましいものと思われる。

C-1.3. TDBPP

(1) 基本情報

分子式: C₉H₁₅Br₆O₄P

分子量: 697.67

外観: 無色の粘稠液体*¹

融点: 5.5°C*¹

沸点: 390°C*²

比重 (水=1): 2.27*¹

水への溶解度 (20°C): 0.063 g/100 mL*¹

蒸気圧：0.019 Pa (25°C) *¹

引火点：>110°C*¹

オクタノール/水分配係数：4.29*¹

熱安定性：260～300°Cで主分解*²

光安定性：太陽光下で安定*²

安定性：酸及び塩基で加水分解*²

CAS RN.126-72-7

化審法 官報公示整理番号：(2)-1955

*¹：ICSC 2004、*²：IPCS 1995

(2) 用途

主な用途はプラスチックや合成繊維の難燃剤であるが、発がん性の疑いにより米国では1977年に使用が禁止され、日本でも家庭用品規制法により繊維製品のうち、寝衣、寝具、カーテン、床敷物での使用が禁止されている。これは、本物質がヒトに対する発がん性物質及び遺伝毒性物質である可能性があるためである (IPCS 1995)。海外における TDBPP の現在の使用については特定されていない。American Chemical Society の Scifinder データベースには、カタログに TDBPP を掲載している7つの企業が存在し (ACS 2004)、各社のオンラインカタログを調べると、少なくとも4つの企業が分析参照標準として使用するために少量の TDBPP を提供していることが確認された。

TDBPP は、1950年頃に最初に製造され、市販品の生産は1959年に報告されている。1975年における米国での生産は4,100～5,400 tの間と推算されている。1976年と1977年の日本における生産は、1つの製造業者が製造した年間100 tと300 tと推定される。わかっている範囲では、現在、世界において織物中の難燃剤として生

産・使用されていない。

(3) ハザード評価

毒性情報は各国規制当局又は国際機関 (IPCS、IARC など) の評価文書を利用し、物理化学的情報、体内動態、ヒト及び実験動物における毒性情報を収集した。評価書として1995年のIPCSによる評価書 (IPCS 1995) と2004年の環境省による化学物質の環境リスク初期評価 (環境省2004) があつたので、それらにまとめられている情報を中心に整理した。

・動物試験

急性毒性

動物種	経路	LD ₅₀	出典
ウサギ	経皮	>8 g/kg	NIOSH 2014
ラット	経口	810 mg/kg	NIOSH 2014
マウス	経口	6,800 mg/kg	NIOSH 2014
マウス	腹腔内	300 mg/kg	NIOSH 2014

反復投与毒性

New Zealand White ウサギ (12匹) に TDBPP を2.27 g/kg 体重の用量で週1回13週間、背部健全皮膚 (6匹) 又は背部損傷皮膚 (6匹) に塗布した。その結果、損傷の有無にかかわらず TDBPP 投与群において、統計学的に有意な肝臓相対重量の増加が認められ、さらに精巣重量の有意な減少が観察された。病理組織学的検査で、雄8匹中6匹に慢性間質性腎炎が、雄8匹中7匹に精巣萎縮及び精子形成の欠如が観察された。雌では有害反応は認められなかった。肝臓に組織学的変化は認められなかった (Osterberg et al. 1977、

1978)。

ウサギに TDBPP を 50 又は 250 mg/kg 体重の用量で塗布した別の試験では血液及び尿中の臭素の増加が認められたが、死亡は生じなかった (Ulsamer et al. 1980)。

雄ラット (系統ほか不明) に TDBPP を飼料中 0、100、1,000 mg/kg の濃度で 28 日間混餌投与した結果、1,000 mg/kg 群で飼料効率及び体重増加の抑制、心臓、肝臓、脾臓、腎臓及び精巣の相対重量の有意な減少を認めたが、血液、尿及び病理組織の各検査で異常はなかった。臭素として測定した脂肪、肝臓及び筋肉の組織中濃度は投与 4 週間で 40～50 倍に増加した (Kerst 1974)。また、同じ試験を環境省の化学物質の環境リスク初期評価では、用量を%表示の 0、0.01、0.1%とし、NOAEL を 0.1% (90 mg/kg/日程度) と報告している (環境省 2004)。

雌雄ラット (系統ほか不明) に TDBPP を 0、10、50、100 mg/kg/日の用量で 4 週間強制経口投与し、半数を 4 週間で、残りを 6 週間で安楽死させた結果、血中で臭素濃度の増加を認めた以外には、投与に関連した影響はなかった (Brieger et al. 1968)。また、同じ試験を環境省の化学物質の環境リスク初期評価では、NOAEL を 100 mg/kg/日と報告している (環境省 2004)。

生殖発生毒性

Sprague-Dawley ラット (30 匹/群) に TDBPP を 0、5、25、125 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6～15 日まで強制経口投与した結果、125 mg/kg 群の母動物で有意な体重増加の抑制を認めたが、黄体数、着床数、

胎児の早期・後期死亡、胎児体重、頭殿長に影響は見られず、さらに吸収胚を示す母動物の発生率、生存児数、吸収胚の発生率、着床前胚損失率も投与に関連した変化を示さなかった。また、胎児の内臓及び骨格で変異が見られたものの、用量依存性はなく、有意な差も認めなかった。この試験において TDBPP には催奇形性は認められないと結論された (Seabaugh et al. 1981)。また、同じ試験を環境省の化学物質の環境リスク初期評価では、NOAEL を 125 mg/kg/日と報告している (環境省 2004)。

Wistar 系ラットに TDBPP を 0、25、50、100、200 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 7～15 日まで強制経口投与した結果、200 mg/kg 群の胎児で骨格変異の有意な増加を認めたが、肉眼的及び内臓奇形は認められなかった。また、50 及び 100 mg/kg 群で生育率の有意な低下を認めたが、いずれの群においても哺育率及び 10 週時の生存率に影響はなかった。母動物では 200 mg/kg 群で著しい体重増加や摂餌量の抑制が見られた。200 mg/kg は母動物に毒性を示す用量であることから、著者らは、TDBPP は催奇形性を持たないと結論している (Kawashima et al. 1983、環境省 2004)。

遺伝毒性

In vitro 試験の結果

試験種	試験系/濃度	結果 ¹⁾		出典
		-S9	+S9	
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA100 0.05 mmol/L	-	+	Holme et al. 1983

試験種	試験系/濃度	結果 ¹⁾		出典
		-S9	+S9	
ネズミチフス菌	TA100, TA1535 0.0110 µL/プレート	+	+	Blum & Ames 1977 Brusick et al. 1978 Prival et al. 1977
	ネズミチフス菌 TA1537, TA1538 0.0110 µL/プレート	-	-	
	ネズミチフス菌 TA1535 0.1, 1.0 µL/プレート	(+)	+	Carr & Rosenkranz 1978
	ネズミチフス菌 TA1538 0.1, 1.0 µL/プレート	-	-	
	ネズミチフス菌 TA100, TA98, TA1535 10~1,000 µg/プレート	-	+	MacGregor et al. 1980
	ネズミチフス菌 TA1537 10~1,000 µg/プレート	-	-	
	ネズミチフス菌 TA100, TA1535 0.3~100 µmol/プレ ート	+	+	Nakamura et al. 1979
	ネズミチフス菌 TA100 up to 100 µg/プレート	記載 無し	+	McCann & Ames 1977
	ネズミチフス菌 TA100 112, 224 µg/プレート 2,240, 4,480, 11,200 µg/プレート	記載 なし +	+	Salamone & Katz 1981
	ネズミチフス菌 TA100 50 µg/プレート以上	+		Brusick et al. 1980
ネズミチフス菌 TA100 >1 µL/プレート、 0.01 µL/プレート	+	記載 なし +	Prival et al. 1977	
前進 突然 変異	マウスリンパ腫L5178Y 細胞 5 mg/L	+ (±S9 : 不明)		Brusick et al. 1978 Ulsamer et al. 1980
遺伝 子突 然変 異	チャイニーズハムスタ ーV79細胞 0.02 mmol/L	記載 なし	+	Holme et al. 1983 Søderlund et al. 1985
	チャイニーズハムスタ ーV79細胞 up to 150 µg/mL	-	-	Sala et al. 1982
染色 体 異常	マウスリンパ腫L5178Y 細胞 0.01 µL/mL	+ (±S9 : 不明)		Brusick et al. 1980
	チャイニーズハムスタ ーV79細胞 用量不明	-		Furukawa et al. 1978
	チャイニーズハムスタ ー肺線維芽細胞由来 CHL細胞 0.25 mg/mL	記載 なし	+	Ishidate et al. 1981

試験種	試験系/濃度	結果 ¹⁾		出典
		-S9	+S9	
	二倍体ヒト線維芽細胞 HE2144 (10週齢雄胚由 来) 0.035, 0.070, 0.349 mg/mL	-	記載 なし	Sasaki et al. 1980
姉妹 染色 分体 交換	チャイニーズハムスタ ーV79細胞 用量不明	+ (±S9 : 不明)		Furukawa et al. 1978
	チャイニーズハムスタ ーV79細胞 35, 50, 100, 200 µg/mL 50 µg/mL	+	記 載 なし +	Sala et al. 1982
	マウスリンパ腫L5178Y 細胞 0.005 µL/mL	+ (±S9 : 不明)		Brusick et al. 1980
	二倍体ヒト線維芽細胞 HE2144 (10週齢雄胚由 来) 0.070 mg/mL	+	記載 なし	Sasaki et al. 1980
不定 期 DNA 合成	単層培養ラット肝細胞 0.01~0.1 mmol/L, 18 ~19時間曝露	+		Holme et al. 1983 Holme & Søderlund, 1984 Gordon et al. 1985 Søderlund et al. 1985
不定 期 DNA 合成 DNA 損傷	単層培養ヒト (KB) 細 胞 2 µL/mL, 4.5時間曝露	+ (±S9 : 不明)		Gutter & Rosenkranz 1977 Blum & Ames 1977
不定 期 DNA 合成	プールした包皮上皮細 胞 10~99 µg/mLと100~ 400 µg/mL	-		Lake et al. 1978
DNA 損傷	培養Reuberラットヘパ トーマ細胞 曝露量不明	-	記載 無し	Gordon et al. 1985
	分離ラット肝細胞 5 µmol/L	+		Søderlund et al. 1992
コロ ニー 形成 阻害	チャイニーズハムスタ ーV79細胞 用量不明	+ (±S9 : 不明)		Furukawa et al. 1978
形質 転換	マウスBALB/3T3細胞 用量不明	+ (±S9 : 不明)		Brusick et al. 1978 Ulsamer et al. 1980
	C3H/10T1/2細胞、 0.16, 20 µg/mL	-		Dunkel et al. 1988

試験種	試験系/濃度	結果 ¹⁾		出典
		-S9	+S9	
	C3H/10T1/2細胞、 40 µg/mL 80 µg/mL	-	- 未実施	Sala et al. 1982

1) - : 陰性、+ : 陽性、(+): 弱い陽性

In vivo 試験の結果

試験方法	動物種/用量	結果 ¹⁾	出典
小核	雌雄チャイニーズハムスター 200 mg/kg 体重 400、800 mg/kg 体重 腹腔内投与、骨髓細胞	- +	Sala et al. 1982
	B6C3F1-マウス 204、408、612、816、 1,020、1,275、1,530 mg/kg 体重、 2回腹腔内投与、骨髓細胞	(+)	Salamone & Katz 1981
染色体異常	ラット 25、250、2,500 mg/kg 体重、 単回又は5回/週/13週強制経口投与、骨髓細胞	-	Osterberg 1977 Nakanishi & Schneider 1979
DNA損傷	Wistar系雄ラット 250 mg/kg 体重 (350 µmol/kg 体重)、 単回腹腔内投与2時間後、 種々の器官 (肝臓、腎臓、小腸他)	+	Holme et al. 1983 Söderlund et al. 1992
	動物種不明 25 mg/kg 体重 (36 µmol/kg 体重)、 単回腹腔内投与20分後、腎臓	+	Pearson et al. 1993b

1) - : 陰性、+ : 陽性、(+): 弱い陽性

発がん性

ICR/Ha Swiss マウス (雌 29 又は 30 匹/群) に TDBPP を 0、10、30 mg/動物の用量で週 3 回、剃毛した皮膚に 10 mg 群では 496 日又は 30 mg 群では 474 日間塗布した。TDBPP 群において、皮膚腫瘍 (乳頭腫、癌又は及び肉腫) の有意な増加に加え、投与皮膚から離れた部位にかなりの数の腫瘍、例えば、舌や口腔領域の扁平上皮癌、前胃の乳頭腫及び癌が認められた (Van Duuren et al. 1978)。

Fischer 344 ラット (雌雄各 55 匹/群) に TDBPP を飼料中 0、50、100 mg/kg の濃度で 103 週間混餌投与した結果、雄の 50 mg/kg 以上の群及び雌の 100 mg/kg 群で、尿細管腺腫及び腺癌の発生率に有意な増加を認めた。また、腎臓の前がん病変である異形成及び過形成の発生率は、対照群 (雌雄合計) で 0/105 匹、雌 50 mg/kg 群で 25/54 匹、雄 50 mg/kg 群で 53/54 匹、雌 100 mg/kg 群で 46/54 匹、雄 100 mg/kg 群で 39/54 匹であった (US NCI 1978、IARC 1979、Reznik et al. 1979)。

F344 ラットに TDBPP を 0 又は 100 mg/kg 体重/日の用量で、週 5 日 4 週又は 52 週間強制経口投与した。1、5、10、20、50、75 及び 260 回の投与後に 2~9 匹の動物を安楽死させ、腎臓の組織形態及び超微細構造を観察した。TDBPP 投与 24 時間後、皮髄境界部の上皮細胞は核/細胞質比、巨大細胞、核の空胞化及び多形性が増加した。これらの変化は、投与が継続するにつれて重症度が増し、52 週間までに皮質全体まで拡大した。TDBPP 投与 52 週後に、5 匹中 3 匹の腎臓に尿細管の小型の乳頭状過形成が、1 匹の腎臓に腺癌が観察された他、3 匹に下行結腸のポリープ状腺腫が認められた。腎臓の電子顕微鏡検査では、近位尿細管曲部の上皮における微絨毛及び極性の消失が観られ、腫瘍細胞では、細胞質は分化度が低く、多くの領域において、細胞の表面は微絨毛によって覆われていた。投与 4 週間後 から 52 週間までを植物油投与に切り替えた動物では、徐々に、不完全ではあるが、ほぼ正常な形態の尿細管上皮への修復が観察された。細胞質の異常が消失した後も核の変化は

残存した (Reznik et al. 1981)。

B6C3F1 マウス (雌雄各 50 匹/群) に TDBPP を飼料中 0、500、1,000 mg/kg の濃度で 103 週間混餌投与した結果、雄では 500 mg/kg 以上の群で前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌、肺の腺腫及び癌、1,000 mg/kg 群で尿細管腺腫及び腺癌の発生率に有意な増加を認め、雌では 500 mg/kg 以上の群で前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌、肝臓の腺腫及び癌、1,000 mg/kg 群で肺の腺腫及び癌の発生率に有意な増加を認めた。また、腎臓の前がん病変である異形成及び過形成の発生率は、対照群 (雌雄合計) で 0/109 匹、雌 500 mg/kg 群で 20/50 匹、雄 500 mg/kg 群で 46/50 匹、雌 1,000 mg/kg 群で 40/46 匹、雄 1,000 mg/kg 群で 49/50 匹であった (US NCI 1978、Reznik et al. 1979、IARC 1979)。

腎毒性

TDBPP はラットにおいて血清クレアチニン及び尿素の上昇、並びに有機アニオン及びカチオン輸送の低下を伴う近位尿細管障害及び急性腎不全を引き起こした (Søderlund et al. 1980、Elliott et al. 1982、Lynn et al. 1982)。TDBPP は膜透過性の増大を特徴とする初期の障害によって腎細胞質酵素の尿中排泄を引き起こし、続いて細胞小器官関連酵素の排泄が起こり腎尿細管上皮の壊死を招来する (Nomiyama et al. 1974、Emanuelli et al. 1979、Fukuoka et al. 1987、1988a、1988b)。TDBPP はまた、ナトリウム共輸送系によって刷子縁膜を通して維持されている、代謝の燃料となる乳酸、グルコース及びクエン酸の再吸収能に障害を起こした (Kurokawa et

al. 1985、Pitts 1987)。

Wistar 系ラット (雄 15 又は 56 匹) に TDBPP を 0 又は 286.8 $\mu\text{mol/kg}$ の用量で単回経口投与し、10 日間にわたり毎日安楽死させ、TDBPP による腎毒性を評価した。その結果、1 日目に腎尿細管上皮細胞の核濃縮が、2 日目に壊死が、3 日目から再生が、及び 4 日目から巨大核形成が認められた。また、 $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルにより、シアル酸及びイノシトールがマーカーであることが判明し、TDBPP による病変は、腎臓成分及び酵素活性の変化によって特徴付けられた。すなわち、1 日目に上皮細胞膜の破壊を示唆する腎臓のシアル酸含量の増加が観察され、5 日目に、イノシトール含量の増加を伴う再生が認められた。細胞質酵素であるアラニンアミノペプチダーゼの腎活性は、2、5、6 及び 7 日目に増加した (Fukuoka et al. 1988a)。

ハムスター、モルモット、マウスのいずれも TDBPP を 500~1,000 mg/kg 体重の用量で急性腎障害を発症しなかったことから、TDBPP の腎毒性には大きな種差がある (Søderlund et al. 1982a)。

代謝物である BDBPP は Wistar 系及び Sprague-Dawley ラットで明らかに TDBPP よりも腎毒性が強かったが、モノ (2,3-ジブプロプロピル) リン酸の腎毒性は弱かった (Elliott et al. 1982、Søderlund et al. 1982b)。

TDBPP の腎毒性が等モル用量の BDBPP の腎毒性と比較されている。両化合物は、尿細管壊死を伴う可逆的な急性腎不全を引き起こし、多尿、高尿中グルコース、乳酸及び酵素レベル及び血清クレアチニンの上昇が観察された。それによ

り BDBPP 又は BDBPP の代謝物が TDBPP による腎毒性に関与していることが示唆された (Takada et al. 1991)。

BDBPP が TDBPP の主要な尿中代謝物であり、この化合物が少なくとも TDBPP と同程度に腎毒性物質であるという知見は、TDBPP の直接的な腎毒性代謝物であることを示している (Lynn et al. 1980、Søderlund et al. 1982b)。

・ヒトでの知見

ボランティア 52 人を対象に TDBPP (1.1 g) を 24 日間にわたって 10 回適用し、その後 14～21 日後に 1 回のパッチ適用で惹起を実施した結果、50 人が陰性であった。2 人が 6 回目あるいは 7 回目の適用後に痒み、蕁麻疹を示したため、この 2 人については適用を 1 ヶ月間休止し、1 ヶ月後に適用を再開したところ、2 人とも影響は見られなかった。著者は、TDBPP が一次皮膚刺激又は皮膚感作性を引き起こさなかったと結論した (Kerst 1974、US EPA 1976)。

1935 年から 1976 年の間に TDBPP や 1,2-ジブロモ-3-クロロプロパン (DBCP)、ポリ臭化ビフェニル (PBB) を含む臭素化合物及び DDT に潜在的に曝露された 3,579 人の白人男性を対象に行われた疫学調査では、DBCP に曝露された労働者で循環器系疾患による死亡率が有意に増加した。また、その他の有機臭素化合物に曝露された労働者で精巣がんによる死亡率の有意な増加を認め、精巣がんで死亡した労働者に共通した曝露物質は臭化メチルであった。しかし、TDBPP あるいは DDT に曝露された労働者では、全死亡あ

るいは死因別の死亡に有意な過剰死亡は見られなかった (Wong et al. 1984)。

・発がん性分類

各評価機関等における発がん性分類は下記のとおり。

評価機関	分類結果	設定年	出典
IARC	2A ヒトに対する発がん性がおそらくある	1999	IARC 2018
NTP	ヒトに対して発がん性のあることが合理的に予想される。	2000	NTP 2016
日本産業衛生学会	2A 疫学研究からの証拠が限定的であるが、動物実験からの証拠が十分ある。	1991	産衛誌 2018
ECHA	ハーモナイズされた結果はない		ECHA 2018

米国カリフォルニア州 EPA は、経口投与による雄ラットの腎腫瘍発生の結果から Cancer Potency を $2.3 \text{ (mg/kg 体重/日)}^{-1}$ と報告している (Cal EPA 1992)。

・許容濃度等

調査した範囲では情報はなかった。

(4) 曝露評価

家庭用品規制法における繊維製品中のアゾ化合物規制の基準設定の際に実施したリスク評価法³⁾を参考に下記の式(2)を用いて曝露評価を実施した。

皮膚曝露量(mg/年) = 製品購入数(個/年) × TDBPP 含有確率 × 製品重量(kg) × 製品中濃度(mg/kg) × 製品使用時間 × 接触頻度 × 溶出率 × 布地透過係数 × 吸収率 ……
式(2)

寝具(シーツ)にTDBPPが8 mg/kg含有している場合の、体重50 kgの成人男性の曝露量を推定した。なお、TDBPPは現在の基準では「検出されないこと」とされているが、試験における検出下限値として8 mg/kg (8 µg/g)が報告¹⁰⁾されており、この値は実質的な基準値に相当している。

製品購入数は¹³⁾、TDBPP含有確率は平成27年度に実施された全国の家庭用品検査⁹⁾で50件を越える件数を実施し、違反事例が報告されていないことから、1/50とした。製品の重量は400 g³⁾、製品使用時間は睡眠時を想定して7時間¹¹⁾とし、接触頻度は0.19³⁾とした。溶出率については、TDBPPに関する情報は得られなかったが、TDBPPの臭素が塩素に置換し、構造及び化学的性質が類似していると考えられるトリス(2,3-ジクロロプロピル)ホスフェイト(TDCPP)について、繊維製品から汗への溶出に関する情報¹²⁾が得られたのでそれを用いた。すなわち、TDCPPを含有する4種類の繊維製品について汗を

用いた溶出試験を3時間実施し、最も溶出率の高かった1.94%(1時間あたり0.65%)を採用した。なお、製品の繰り返し着用による減少率は考慮しなかった。布地透過係数及び吸収率はECHAの評価書¹³⁾より、TDCPPの0.1及び30%とした。これらの値から求められた年間皮膚曝露量から単位体重あたりの一日曝露量を算出すると、 3.3×10^{-7} mg/kg 体重/日であった。

(5) 基準値について

TDBPPは発がん性を根拠として、家庭用品規制法では基準が策定されている。そして、米国カリフォルニア州EPAは、TDBPPのCancer Potencyを2.3 (mg/kg 体重/日)⁻¹と設定している。今回、実質的基準値として検出下限値(8 mg/kg)を含有する製品を使用したとして推定した曝露量と、Cancer Potencyとを比較した。その結果、過剰生涯発がんリスクは 1.4×10^{-7} と算出された。我が国における大気環境基準の設定にあたり、現段階では当面生涯リスクレベル 10^{-5} が目標とされていることを勘案すると、本リスクは受容しうるものであると考えられた。そのため、これまでの定量下限値である8 µg/gを基準値するのが望ましいと考えられた。

C-1.4. BDBPP 化合物

(1) 基本情報

分子式: C₆H₁₁Br₄O₄P*

分子量:497.74

CAS RN.5412-25-9*

化審法 官報公示整理番号:(2)-1987*

*:ビス(2,3-ジブロムプロピル)ホスフェイ

ト[BDBPP]の情報

(2) 用途

合成樹脂難燃剤に使用されていた（環境省 2018）。1960年代及び1970年代には、BDBPP及びそのマグネシウム塩及びアンモニウム塩をテキスタイル及びプラスチックの防火剤として使用することが提案されたが、BDBPP又はその塩が現在商業的用途に使用されているという証拠は見られなかった（IPCS 1995）。

(3) ハザード評価

毒性情報は各国規制当局又は国際機関（IPCS、IARCなど）の評価文書を利用し、物理化学的情報、体内動態、ヒト及び実験動物における毒性情報を収集した。評価書として1995年のIPCSによる評価書（IPCS 1995）があり、それ以降の新しい評価書は調査した範囲では見つからなかったため、IPCS（1995）にまとめられている情報を中心に整理した。

・体内動態

雄 Sprague-Dawley ラットに¹⁴C-TDBPPを静脈内投与した後、約半分が尿中に120時間以内に排泄され、回収された尿中放射能の7.8%がBDBPPであった。投与後24時間で33.9%が胆汁に排泄され、胆汁中放射能の21.5%がBDBPPであった。TDBPP投与後のBDBPPの組織分布を経時的に（5分、30分、8時間、24時間、120時間、5日）調べたところ、BDBPPは投与5分以内にほぼすべての臓器で検出された。投与5又は30分後に大腸及びカーカスを除くすべての部位で、組織中放射能

が低下した。投与5分後の血漿中放射能の75%がBDBPPであった。BDBPPの血漿中濃度は、投与0～1時間で増加し、その後二相性に低下し、前半血漿半減期は6時間で、後半は約36時間であった（Lynn et al. 1980、1982）。

BDBPPは肝臓において、TDBPPの2位又は3位の炭素がP450の酸化作用により酸化されることで生成する。その後、BDBPPは腎臓に運ばれ、反応性の中間体に代謝されてDNAを損傷し、P450非依存性にグルタチオン抱合による活性化が関与して腎タンパク質と結合する（Pearson et al. 1993）。

BDBPPはTDBPPの代謝物であり、その組織分布及び排泄はTDBPPと類似している（NICNAS 2001）。

・動物試験

急性毒性

・Wistar系ラットにBDBPPのマグネシウム塩（以下、BDBPP-Mg塩）を強制経口投与した結果、眼瞼閉鎖、うずくまり、身震い及び失調歩行が観察された。雄ラット及び雌ラットのLD50値は、それぞれ283及び261 mg/kgであった（Takada et al. 1991b）。

BDBPPはTDBPPと同様、急性腎毒性物質であり、TDBPPのもう一つの代謝物であるDBPと比較してもBDBPPが最も強い。ラットにBDBPPを36 mg/mLの用量で腹腔内単回投与し、24時間蓄尿量を測定した。尿量は投与2～5日から7～8倍に増加し、10日後でも正常に戻らなかった（Lynn et al. 1982）。

成熟雄 Wistar 系ラット（5 匹/群）に

BDBPP を 0、10、25、50、100、200 mg/kg 体重の用量で単回腹腔内投与した。200 mg/kg 群で 1 匹の死亡が認められた。腎臓の絶対及び相対重量は 200 mg/kg 群で増加した。腎臓は、皮質内帯の壊死を伴って、退色し浮腫性であった。50 mg/kg 以上の群では組織学的に尿細管細胞壊死が観察された。血漿クレアチニンは 10 mg/kg 群以上で有意に上昇し、200 mg/kg 群で血漿尿素及び AST が上昇した (Søderlund et al. 1982)。

雄 Sprague-Dawley ラットに BDBPP を 120 mg/kg 体重の用量で腹腔内投与した。投与 48 時間後の検査では血清クレアチニンは上昇し、腎皮質におけるパラ-アミノ馬尿酸及び N- [¹⁴C] -メチルニコチンアミドの取り込みが減少した。組織学的検査でヘンレ係蹄の尿細管細胞壊死が観察された (Elliott et al. 1982)。

反復投与毒性

Wistar 系ラット (5 匹/群) に BDBPP-Mg 塩を飼料中 0、30、100、300、1,000 mg/kg の濃度で 45 日間混餌投与した。BDBPP-Mg 塩投与群と対照群で体重及び摂餌量に差は認められなかった。1,000 mg/kg 群の雄に肝臓及び腎臓重量の有意な増加が観察された。尿細管上皮の剥離、腫脹及び巨大核形成及び尿細管拡張が観察された。BDBPP-Mg 塩は明らかな腎毒性を有すると結論された (Takada et al. 1991b)。

Wistar 系ラット (雌雄各 40 匹/群) に BDBPP-Mg 塩を飼料中 0、80、400、2,000 mg/kg の濃度で 24 ヶ月間混餌投与した。2,000 mg/kg 群で有意な体重増加抑制が認められた。雌雄 2,000 mg/kg 群と雌 400

mg/kg 群では肝臓及び腎臓が絶対及び相対重量ともに有意な増加を示した。非腫瘍性病変は、主に 2,000 mg/kg 群の動物の腎臓に認められ、400 mg/kg 群の少数例の腎臓にも認められた。その変化は、上皮の腫脹及び剥離、巨大異型核、核濃縮及び基底膜の肥厚であった。血清生化学的検査項目の有意な増加又は減少は、2,000 mg/kg 群で主に観察され、400 mg/kg 群でもわずかながら観察された。統計的に有意な減少は総タンパク質、アルブミン及びコリンエステラーゼにおいて見られ、有意な増加は尿素窒素、総コレステロール、アルカリホスファターゼ、ガンマグルトミルトランスフェラーゼ、マグネシウム、AST、ALT に見られた (Takada et al. 1991a)

生殖発生毒性

Wistar 系ラット (28～42 匹/群) に BDBPP-Mg 塩 (ビス体 62%とモノ体 38%の混合物で純度 90%) を 0、167、300、540 mg/kg 体重の用量で妊娠 8～16 日に 1 日 1 回強制経口投与した。母動物において、540 mg/kg 群で死亡率の増加及び体重増加抑制、摂餌量の減少が認められ、各 BDBPP-Mg 塩投与群において摂水量及び腎臓重量の用量依存性の増加が認められた。胎児に対しては 540 mg/kg 群で胎児死亡率が有意に増加したが、出産児において異常は認められなかった。BDBPP-Mg 塩は胎児の発育抑制及び催奇形性を示さず、また、出産児の生後発育にも影響を及ぼさないと結論した (門馬ら 1982)。

遺伝毒性

試験種	使用細胞種/動物種/濃度	結果 ¹⁾		出典
		－ S9	＋ S9	
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA100、TA1535 3～100 μmol/プレート ^a	＋	＋	Nakamura et al. 1979
	ネズミチフス菌 TA98 3～100 μmol/プレート ^a	記載無し	(+)	
	ネズミチフス菌 TA1537、TA1538 3～100 μmol/プレート ^a	－	－	
DNA切断	ネズミチフス菌 TA100、TA1535 0.05 ～ 1.0 μmol/L	記載無し	＋	Lynn et al. 1982
	ネズミチフス菌 TA100 50 及び 100 μmol/L	記載無し	＋	Söderlund et al. 1982
不定期DNA合成	単層培養ラット肝細胞 0.05 mmol/L	＋		Holme et al. 1983
DNA切断	単離ラット肝細胞及び精巢細胞 100 μmol/L、アルカリ溶出法	＋ (±S9：不明)		Söderlund et al. 1992

1)－：陰性、＋：陽性、(+)：弱い陽性、
a：BDBPP-Mg 塩

発がん性

Wistar 系ラット (雌雄各 40 匹/群) に、BDBPP-Mg 塩を飼料中 0、80、400、2,000 mg/kg の濃度で 24 ヶ月間混餌投与した。その結果、食道の乳頭腫が雄の 400 mg/kg 群及び雌の 2,000 mg/kg 群で、前胃の乳頭腫が雄の 400 mg/kg 群以上及び雌の 2,000 mg/kg 群で、小腸の腺癌が雌雄の 2,000 mg/kg 群で、肝細胞癌が雌の 400 mg/kg 群以上で統計学的に有意に増加した (Takada et al. 1991a)。

腎毒性

ラットに BDBPP を 0、71.7、143.4、286.8 μmol/kg の用量で単回経口投与し、投与後 7 日間観察した結果、多尿症に加え、乳酸、尿酸、グルコースの排泄の変化や酵素 (アルカリフォスファターゼ、AST 他) の活性の変化が投与後の様々な時点で観察された。腎臓の組織学的変化として、核濃縮、壊死及び上皮の剥離が観察された (Fukuoka et al. 1988)。

単離された近位尿細管細胞を用いて、細胞の機能性の指標となるアルファ-メチルグルコースの取り込みを測定した。In vivo で急性腎毒性を示す BDBPP は、低濃度でアルファ-メチルグルコースの取り込みを阻害した (Boogaard et al. 1989)

・ヒトでの知見

調査した範囲では情報はなかった。

・発がん性分類

IARC、日本産業衛生学会、EU、NTP、ACGIH、EPA 及び DFG では発がん性評価はされていなかった。

・許容濃度等

調査した範囲では情報はなかった。

(4) 曝露評価

TDBPP と同様に、成人男性及び寝具を対象として式 (2) を用いて曝露量を算出した。BDBPP 化合物は現在の基準では「検出されないこと」とされているが、試験時の検出下限値として 10 mg/kg (10 μg/g) が報告¹⁰⁾されており、この値が実質的な基準値に相当している。そこで、BDBPP 化合物の含有濃度は 10 mg/kg とした。平

成 27 年度に実施された全国の家庭用品検査⁹⁾で 50 件を越える件数を実施し、違反事例が報告されていないことから、1/50 とした。通常、BDBPP 化合物は塩として使用されており、マグネシウム塩では不溶性、アンモニウム塩では水に易溶となる。遊離状態での水への溶解度は計算値で 1.4 g/L (25°C)⁹⁾となり、TDBPP のそれ (0.63 g/L) と比べて 1 オーダー高い。そこで、TDBPP の溶出率を 10 倍して、曝露量を計算した。その結果、年間皮膚曝露量から単位体重あたりの一日曝露量を求めると、 4.1×10^{-6} mg/kg 体重/日と算出された。

(5) 基準値について

BDBPP 化合物について、リスク評価に資する十分な毒性情報を得る事は出来なかった。一方、BDBPP 化合物は TDBPP と同様に、発がん性を根拠の一つとして、家庭用品規制法で規制されている。また、BDBPP は TDBPP の主要代謝物である。そこで、米国カリフォルニア州 EPA が設定している TDBPP の Cancer Potency (2.3 (mg/kg 体重/日)⁻¹) と算出した曝露量とを比較した。その結果、過剰生涯発がんリスクは、 1.8×10^{-6} と算出された。我が国における大気環境基準の設定にあたり、現段階では当面生涯リスクレベル 10^{-5} が目標とされていることを勘案すると本リスクは受容しうるものであると考えられた。この結果は TDBPP のハザードを指標としているが、本物質は国内において当該定量下限値の下で長年規制されており、これまで健康被害に関する報告もないことから、 $10 \mu\text{g/g}$ を基準値とするのが望ま

しいと考えられた。

ただし、BDBPP 化合物の曝露や毒性に関する新たな知見が得られた場合は、当該基準値の見直し等を含めて検討することが望ましいものと思われる。

C-1.5. AOP

(1) 基本情報

分子式: $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OP}$

分子量: 173.15

CAS RN. 545-55-1

化審法 官報公示整理番号: (9)-862

外 観: 非常に吸湿性の無色結晶^{*1}

沸 点 (23 mmHg): $90 \sim 91^\circ\text{C}^{*1}$

融 点: 41°C^{*1}

溶解性: 水、エタノール、エーテル、アセトンに易溶^{*1}

安定性: 低温で水溶液中安定であるが、煮沸により急速に分解する。^{*1}

反応性: 酸性溶液中で分解し、アジリジン生成する (Beroza & Borkovec 1964)。

^{*1}: IARC 1975

(2) 用途

合成樹脂難燃剤に使用されていた (環境省 2018)。APO は殺ダニ剤としてコットンの永久プレス加工 (Lyons 1970)、テキスタイル染色及びポリマー安定化に、また写真乳剤の硬化剤 (Stecher 1968) やある種の物質への接着性を増加させるための調節剤として (Dermer & Hart 1966) 使用されてきた。また、tetrakis (hydroxymethyl) phosphonium chloride と反応させることで、綿布に難燃性を与えるために使用された (Drake et al. 1961)。

抗悪性腫瘍剤としての APO の臨床試験が 1953 年に米国で報告された (Farber et al. 1953) が、同等の効果で、より毒性の低い硫黄類縁体 (tris-(1-aziridinyl) phosphine sulphide) が発見されたため、APO ががん治療に使用されることはなかった (Smith et al. 1964)。

APO は多様な昆虫の不妊化剤として有効であるが (Smith et al. 1964)、昆虫への適用、毒性及び環境影響に伴う問題のため商業的な使用は妨げられた (IARC 1975)。

コットンの難燃剤、昆虫の不妊化剤、ダニ用殺虫剤、写真乳剤硬化剤、コットンの永久プレス加工剤、繊維染色剤、及びポリマー安定化剤は以前の用途である。米国では商業的に使用されておらず、商業生産されてもいない (HSDB 2018)。

欧州共同体では、織物に TDBPP (EC 指令 76/769/EEC) と APO (EC 指令 83/264/EEC) を使用することが禁止された (IPCS 1997)。

1960 年代後半に、米国において、APO は軍用コットンの難燃剤として約 40 万 kg 消費されたと推定された。唯一の米国の商用製造業者が経済的理由で生産を中止した時点で、この用途での APO の使用が終了した (Lyons 1970)。

1960 年代後半から 1970 年代初頭にかけて、日本の 1 社が数百 kg/月を製造していたが、そのすべてがテキスタイル用途向けに米国に輸出された。APO はドイツ連邦共和国で生産されている (CIS 1975)。

(3) ハザード評価

毒性情報は各国規制当局又は国際機関

(IARC など) の評価文書を利用し、物理化学的情報、体内動態、ヒト及び実験動物における毒性情報を収集した。評価書として 1975 年の IARC によるモノグラフ (IARC 1975) があり、それ以降の新たな評価書は調査した範囲では見つからなかったため、IARC モノグラフにまとめられている情報を中心に整理した。

・体内動態

ラットへの ^{32}P -APO の腹腔内投与で、血中放射能の 80% がヘモグロビンと関連していた。投与 24 時間で 89~90% が尿中に排泄されたが、50~70% は未変化体の APO として排泄された (Craig & Jackson 1955)。

マウスへの ^{32}P -APO の腹腔内投与で、組織中放射能ではいずれにも選択的な局在はなかった。投与 24 時間で約 60~75% が尿中に排泄され、糞便に 2~5% のみが排泄された。尿中放射能の 80% が無機リン酸塩として同定された。残りは加水分解して有機リン酸塩となる未同定代謝物であった (Nadkarni et al. 1957)。

イヌの代謝パターンは基本的にラットと似ていた。尿中の未変化体の APO の回収率は、投与 24 時間で約 25~30% であった。骨髄以外の組織での残留は一様に低く、骨髄では選択的な取り込みにより、他の組織の 6~10 倍の濃度であった (Mellett & Woods 1960)。

ヒトにおける APO の代謝は、マウスについて記載されたものと同様である (Nadkarni et al. 1959)。

・動物試験

急性毒性

動物種	経路	LD ₅₀	出典
ラット	経皮	87 mg/kg 体重	Stecher 1968
ラット	経口	37 mg/kg 体重	Stecher 1968
マウス	経口	420 mg/kg 体重	NIOSH 1996
マウス	静脈内	178 mg/kg 体重	NIOSH 1996

反復投与毒性

雌雄マウス 5 匹に APO を経皮投与 (1% 溶液、約 0.06 mL/動物、回数不明) した結果、雄では白血球数が投与 1 週間で投与前値の 1/2 程度、及び投与 3 週間で投与前値の 1/4 程度に減少した。雌は雄に比べて、やや抵抗性があるようであったが、3 週間後には 1/3 程度に減少した。剖検で骨髄の低形成、脾臓・リンパ節の小型化、精巣萎縮が認められた (石津 1975)。

生殖発生毒性

Sherman ラットに APO を 5~10 mg/kg 体重の用量で妊娠 11 日目に腹腔内投与した。高用量では母動物に毒性があり、胚吸収、胎児体重及び胎盤重量の減少を引き起こした。母動物の耐性用量では多数の胚吸収が観察されたが、奇形は見られなかった (Kimbrough & Gaines 1968)。

Wistar ラットに APO を 5 mg/kg 体重の用量で妊娠 4~5 日目、7~8 日目又は 11~12 日目に筋肉内投与した結果、ほぼすべての胚が吸収された (Thiersch 1957)。

雄 Swiss マウス (ICR/Ha) に APO を 10 mg/kg の用量で単回腹腔内投与し、未処

置の雌マウス 3 匹と 4 日間交配させる操作を、毎週雌を交代させて連続 8 週間にわたって繰り返し、膣栓の確認された雌から卵子を採集した。減数分裂後に曝露した精子によって受精した交配 3 週までに集められた卵子は正常に受精したようであったが、その後の発達は遅滞し異常も認められた。対照的に、減数分裂前に曝露した精子によって受精した第 6 週の交配期の受精率は著しく減少した (Joshi et al. 1970)。

雄ラット及びハムスターを用い、APO を精巣内に単回投与した結果、1~2 ヶ月間の不妊期間を誘発した。妊孕性が回復した投与後最初の妊娠では同腹児数の減少が特徴的で、投与 6~12 ヶ月後には病理組織学的な影響は認められなかった (Howe & Steward 1980)。

遺伝毒性

APO の Ames 試験で S9mix 非添加の状況で陽性であった (Breau et al. 1984)。ヒト培養白血球を用いた *in vitro* 試験で、染色体異常が高頻度に観察された (Chang & Klassen 1968)。APO は直接的な突然変異誘発作用を有し、遺伝子突然変異、染色体異常、姉妹染色分体交換及び優性致死を誘発する (Bochkov 1981)。APO は分裂酵母の栄養要求性株で復帰突然変異を誘発する (Zetterberg 1971)。

APO を 10 mg/kg 体重の用量で腹腔内単回投与した CD ラットの骨髄細胞の 87.5% に染色分体異常が起きた (Adler et al. 1971)。雄 Swiss アルビノマウスに APO を腹腔内単回投与した結果、遺伝性転座の誘発が見られ (Epstein et al. 1971)、A/L

マウスでもみられた (Srám et al. 1970b)。雄 Swiss マウスに APO を 0.156~20 mg/kg 体重の用量で腹腔内投与し、その子に優性致死頻度の有意な増加が見られ (Epstein et al. 1971)、A/L マウス及び C57BL/6J マウスでも同様の結果が見られた (Srám et al. 1970a)。雄 ICR マウスに APO1 mg/kg を単回腹腔内投与、又は総量 1 mg/kg を種々の回数で分割投与した結果、単回投与により優性致死頻度は増加し、精子形成の減数分裂後の受精頻度は対照群と差はなかった。一方、分割投与により優性致死頻度や精子形成の減数分裂後の受精頻度は単回投与と比較して減少した。また、精祖細胞の段階で処理した精母細胞の細胞解析で、APO の分割投与は染色体再配列の頻度を統計的に有意ではないが増加させ、分割条件によって遺伝子損傷の範囲が異なることが確認された (Srám et al. 1973)。APO はイエバエで優性致死を誘発し (LaChance & Leopold 1969)、ショウジョウバエで優性致死、伴性劣性致死及び Y-II-III 染色体転座を誘発する (Srám 1972)。

発がん性

Fischer ラットの雌雄 6 群 (群当たりの匹数不明) に APO を 0.001~0.3 mg/kg/日の用量で 1 週間に 5 日間 1 年間強制経口投与した。平均生存期間は高用量の 2 群で 240 日と 500 日で、他の投与群では 560 日であった。投与群の 58 匹中、34 の腫瘍が発生し、その内訳は乳腺で 1 腺癌、1 線維肉腫及び 6 線維腺腫、精巣で 10 間細胞腫及び 1 中皮腫、1 線維腫及び 1 線維肉腫、1 肺腺腫、1 肝細胞腫、2 気管支腺腫、

耳介部に 2 扁平上皮癌、1 皮膚の乳頭腫、3 リンパ腫、口唇部に 1 基底細胞癌(投与部位に見られた唯一の腫瘍) 及び 2 腫瘍であった。653 匹の対照群では、精巣以外の他の部位で 56 の腫瘍が観察され、精巣の間細胞腫の発生率は 600 日時点で 25/26 匹であった。老齢雌でしばしば観察される乳腺の線維腺種は稀だった (Hadidian et al. 1968)。

・ヒトでの知見

調査した範囲では情報はなかった。

・発がん性分類

唯一の種及び経路で試験されたラットにおいて、APO の経口投与による良性及び悪性腫瘍の発生率は低く、利用可能なデータが不十分であるためこの化合物の発がん性の評価はできない (IARC 1975)。

評価機関	分類結果	評価年	出典
IARC	3 ヒトに対する発がん性について分類できない。	1975	IARC 2018

日本産業衛生学会、EU、NTP、ACGIH、EPA 及び DFG では発がん性評価はされていなかった。ユニットリスク等の情報も得られなかった。

・許容濃度等

調査した範囲では情報はなかった。

(4) 曝露評価

APO について、曝露評価に有用な情報は得ることはできなかった。また、TDBPP

や BDBPP 化合物とは化学構造も大きく異なることから、それらと同様に評価することはできない。ただし、APO は繊維製品に処理されたのち、アジリニジル環が開環し重合し、その毒性は生じなくなるとされている¹⁴⁾。また、繊維製品中に残留しても水溶解度が高い (364 g/L)⁹⁾ことから、洗浄により除去され曝露の可能性はほとんどないと考えられる。

(5) 基準値について

前述のように APO について、ハザード及び曝露評価に資する十分な情報は得られなかった。APO の規制は昭和 53 年 (1978 年) より開始されたが、その当時の文献には公定法で使用されている GC-FPD における検出下限値 (5 μ L 注入で 2 ng) が記載されている¹⁵⁾。その値を元に現行試験法における製品中の検出下限値を計算すると、0.8 μ g/g となる。また、APO は防炎加工剤として製品中に 5% 以上使用する必要がある¹⁶⁾。そして、本物質は国内において当該定量下限値の下で長年規制されており、これまで健康被害に関する報告はない。また現在、防炎加工としての商用生産も確認されていない。そこで、APO の基準値を 0.8 μ g/g とするのが望ましいと考えられた。

ただし、APO の曝露や毒性に関する新たな知見が得られた場合は、当該基準値の見直し等を含めて検討することが望ましいものと思われる。

C-2. 規制対象外の家庭用品及び有害物質に関する情報収集

欧州では、以前より衣類等に含有され

る化学物質について、規制の強化が検討されてきたが、2018 年 10 月 12 日に欧州委員会は Commission Regulations (EU) 2018/1513 を公表し、Appendix 12 に記載された 33 種類の物質を REACH Annex XVII 制限物質リストに Entry No. 72 として追加することを公表した¹⁷⁾。これら 33 物質 (表 1) は CMR 物質 (Carcinogenicity, Mutagenicity, Reproductive toxicity) の 1A または 1B に分類されており、2020 年 11 月 1 日以降、制限濃度を超過して含有する繊維製品の上市は禁止された。ただし、革製の衣類や履物、繊維製のカーペット等は対象製品から除外されている。

規制される物質のうち、重金属類は金属もしくはその化合物とされているが、実際には製品から金属としての溶出量が規定されている。また、多環芳香族炭化水素類 (PAHs) については、昨年度の報告書にも記載したように、欧州では繊維製品に先行して樹脂製家庭用品で類似の規制が実施されている¹⁸⁾。ホルムアルデヒドについては、対象製品の範囲が少し異なる部分もあるが、既に我が国では欧州基準の 75 μ g/g 以下とする規制を行っており、さらに我が国では 2 歳以下の乳幼児用繊維製品については、16 μ g/g 以下とより厳しい基準を設けている。フタル酸エステル類について、5 種類が規制されることになったが、既に REACH annex XVII の Entry No.51 ではフタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP) 等、4 種類が玩具や育児用品について規制対象とされている。これら 4 種類についても、2018 年 12 月 18 日に Commission Regulations (EU) 2018/2005 により、REACH に関する

Regulation (EC) No 2907/2006 の Annex XVII の改正を公表し、2020年7月7日以降、玩具や育児用品以外の製品についても、規制されたフタル酸エステル類を0.1重量%以上含有する可塑化された材料の使用を禁止した¹⁹⁾。この制限には、繊維製品も含まれており、どちらで規制されているフタル酸エステルについても、単独又は合計して制限濃度を超えてはならないとされている。

その他、3種類の発がん性染料が規制されているが、その分析法について調査した。ISOには繊維製品中の染料に関する規格 (ISO 16373) があり、Part 1²⁰⁾では繊維製品中の染料について、素材別に使用される染料種及びその定性確認方法等について記載されている。一方、Part 2²¹⁾及び3²²⁾では繊維製品中の各染料の定量分析法が記載されている。Part 2 及び 3 に記載されている発がん性染料の一覧を表 2 に示した。なお、これらの染料の発がん性評価は、GHS 及び CLP 規則における分類が基になっている。Part 2 は、アレルギー性及び発がん性染料を、Part 3 は発がん性染料のみを分析対象とし、抽出方法等が異なっている。Part 2 は試料を 100°C のピリジン/水=1/1 (v/v) に 35 分間浸漬して抽出して測定する方法であり、13 種類の発がん性染料のみならず、24 種類のアレルギー性染料等も対象とし、幅広い種類の染料を測定する方法とされている。一方、Part 3 は 11 種類の発がん性染料を、0.25% トリエチルアミン含有エタノールによる超音波抽出 (50°C、3 時間) して分析する方法で、Part 2 と比べて特定の染料には効果的な方法とされている。これらの ISO

規格では、欧州で規制された 3 種類の発がん性染料のうち、Basic violet 3 については分析対象とされていない。一方、欧州玩具規則 (EN71) において、玩具中の発がん性もしくはアレルギー性染料として 16 種類の染料が規制されており、REACH に追加された 3 種類の発がん性染料も対象に含まれている²³⁾。そして、EN71 における試験法では、対象となる染料をエタノール超音波抽出し測定することとなっている²⁴⁾。

欧州以外の動向として、米国 EPA は 2019 年 3 月 15 日に、塗料やコーティング用剥離剤へのジクロロメタンの使用を禁止した²⁵⁾。これは、ジクロロメタンの急性曝露に伴う、めまい、意識消失及び中枢神経障害による死亡等を防止するためとされている。この規制は、2019 年 5 月 28 日に発効する。

D. 考察

防虫剤 2 種類 (ディルドリン・DTTB) 並びに防炎加工剤 3 種 (TDBPP・BDBPP 化合物・APO) について、ハザード及び曝露に関する情報収集を実施した。収集した情報に基づき曝露評価を行い、ハザード情報と比較して基準値について検討した。

その結果、防虫剤 2 種については、現行基準値 (30 µg/g) を改正する必要は無いものと考えられた。ただし、DTTB については、リスク評価に資する十分なハザード情報を得る事が出来なかったため、ディルドリンと同等として基準値を検討した。そのため、今後、DTTB の毒性に関する新たな知見が得られた場合は、当該基

準値の見直し等を検討することが望ましいものと思われる。

防炎加工剤 3 種について、これまで基準値は「検出されないこと」とされてきたが、これらについては現行試験法における検出下限値を基準値として設定することが望ましいと考えられた。すなわち、TDBPP 8 µg/g、BDBPP 化合物 10 µg/g 及び APO 0.8 µg/g である。ただし、BDBPP 化合物については、リスク評価に資する十分なハザード情報を得る事が出来なかったため、TDBPP と同等として基準値を検討した。また、APO については、ハザード及び曝露情報が十分に得られなかったが、5%以上使用しないと防炎加工効果がないことや、これまでに健康被害の報告がなく、現在では防炎加工剤としての商用生産が確認されていないことから、検出下限値を基準値として設定することが望ましいと考えられた。そのため、これらの有害物質については、ハザードや曝露に関する最新知見が得られた場合には、当該基準値の見直しを検討することが必要である。

欧州における家庭用品の規制状況を調査したところ、衣類等について 33 種類の物質が新たに規制されていた。このうち、3 種類の発がん性染料について、分析法を調査した。その結果、ISO 16373 において Disperse blue 1 及び Basic red 9 を含む複数の発がん性染料の分析法が規格化されていた^{21,22)}。一方、Basic violet 3 については ISO では分析対象とされていなかったが、欧州玩具規格 EN71 では、測定対象の染料に 3 種類すべてが含まれていた²³⁾。ISO では 100°C のピリジン/メタノール浸漬 (35

分) もしくは 0.25% トリエチルアミン含有エタノールによる超音波抽出 (50°C、3 時間) により染料を抽出しているのに対して、EN71 ではエタノールによる超音波抽出と ISO に比べて簡易的であった²⁴⁾。この EN71 の方法とほぼ同等の Ma らの報告では、エタノールによる超音波抽出 (15 分を 2 回) のみで対象とした染料の回収率は 88.6~104% と良好な値を示していた²⁵⁾。ただし、Ma らの報告では回収率試験は染色された試料を用いず、試料に標準液を添加して行っていることから、染色された製品では回収率は低下する可能性があるものと思われる。ただし、これらの染料を使用させない目的としての基準と考えると、スクリーニング分析法としては有効と考えられる。

これら 3 種の発がん性染料の使用状況について、Ma らの報告²⁶⁾ では製品から検出されていない。また、我が国では阿部らが EN71 に準じて布製玩具 36 検体を調査したところ、Basic red 9 が 1 検体からのみ微量 (0.02 µg/g) に検出されたと報告している²⁷⁾。また、中島らも EN71 に準じて乳幼児用衣服及び繊維製玩具 20 試料について調査を行い、これら 3 種の発がん性染料は不検出であったことを報告している²⁸⁾。このように、REACH に追加された 3 種の発がん性染料について、調べた限りでは使用されている可能性は低いものと考えられるが、欧州で規制されたことにより、我が国にそれらを使用した製品が流入する可能性があり、今後、その動向に注意する必要があるものと思われる。

剥離剤として使用されるジクロロメタンについては、昨年度、欧州での規制及び

違反状況について報告したが、米国でも規制されることが確認できた、今後、我が国における使用状況等について調査していく必要があるものと考えられる。

E. まとめ

家庭用品規制法で有害物質とされている防虫剤 2 種類（ディルドリン・DTTB）並びに防炎加工剤 3 種（TDBPP・BDBPP 化合物・APO）について、ハザード及び曝露に関する情報収集を実施し、収集した情報を元にリスク評価を行った。防虫剤 2 種のうち、DTTB についてはリスク評価に資する十分なハザード情報を得る事が出来なかったが、ディルドリンと同等として検討した。その結果、どちらも現行基準値の改正は必要ないと考えられた。また、防炎加工剤 3 種の現行基準値は「検出されないこと」とされてきた。このうち、TDBPP 及び BDBPP 化合物について、後者はリスク評価に資する十分なハザード情報を得る事が出来なかったため、TDBPP と同等として検討した。その結果、これらの有害物質は現行試験法における検出下限値を基準値として設定することが望ましいと考えられた。一方、APO はハザード及び曝露情報が十分に得られなかったが、その使用方法及び現在の使用状況並びにこれまで健康被害の報告がないことから、APO についても現行試験法の検出下限値を基準値として設定することが望ましいと考えられた。そして、今回検討した有害物質の基準値については、新たな知見が得られた場合は、当該基準値の見直し等を検討することが必要と考えられた。

規制対象外の有害物質等について、欧米の動向を調査した。そして、欧州における衣類等に含まれる有害物質に関する新たな規制に関する情報を入手するとともに、そのうち発がん性染料に関して分析方法などを調査し、有用な情報を入手した。また、米国の動向としてジクロロメタンの規制に関する情報を入手した。これらの化合物の状況について、今後、その動向等を注意する必要があると考えられた。

F. 研究発表

F.1. 論文発表

- 1) 河上強志: ポリ塩化ビニル (PVC) 製手袋による接触皮膚炎の原因物質, *Monthly Book Derma*, 277, 20-25, 2018.
- 2) Kawakami T., Isama K., Ikarashi Y. Determination of benzotriazole UV absorbers in textile products made of polyurethane fibers by high-performance liquid chromatography with a photo diode array detector, *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* 41, 831-838, 2018.

F.2. 学会発表

- 1) 河上強志・田原麻衣子・五十嵐良明: 家庭用品規制法で指定されている溶剤 3 種の基準値に関する検討, 第 55 回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11)
- 2) 河上強志・田原麻衣子・五十嵐良明: 多環芳香族炭化水素類の GC-MS 分析条件の検討と諸外国規制状況等について, 第 55 回全国衛生化学技術協議会年会 (2018.11)
- 3) 河上強志・田原麻衣子・大村玲奈・五十嵐良明: 接触皮膚炎の要因とされた

家庭用創傷パッド中のロジン関連化合物の化学分析, 日本薬学会第 139 年会, (2019.3)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

F. 引用文献

1) 昭和 48 年法律第百十二号: 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律

2) 大貫文・斎藤育江・瀬戸博・上原眞一・藤井孝: 室内空気汚染発生源の推定事例 -靴用捕集剤からのテトラクロロエチレンの発生-, 東京衛研年報, 52, 217-220, 2001.

3) 平成 24 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会家庭用品安全対策調査会: 資料 1-2「繊維製品及び革製品に含まれる特定芳香族アミン類について (案)」, <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200002wrz3-att/2r9852000002ws43.pdf>

4) 一般社団法人日本衣料管理協会: 平成 21 年度衣料の使用実態調査

5) 片山倫子: 衣服とくらし (特集 大学の教養教育に授業科目「生活する力を育てる」を!), 学術の動向, 16(11), 51-55, 2011.

6) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室: 家庭用

品試買等検査状況年度別推移 (規制有害物質別), <http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/katei/PDF/kiseiyugaibusituh29.pdf>

7) 鹿庭正昭・小嶋茂雄・中村晃忠: 防虫加工羊毛製品からのディルドリンの溶出および発散について- 繊維加工剤の有害性評価に関する一考察, 衛生化学, 23, 87-94, 1977.

8) 西沢元仁: 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律について - DTTB, ビス (2,3-ジブロモプロピル) フォスフェイト等の追加指定他 -, 織消誌, 23, 13-17, 1982.

9) Scifinder®, <https://sso.cas.org/as/KiTUJ/resume/as/authorization.ping>

10) 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修: 保健衛生・安全基準 家庭用品規制関係実務便覧, 2045 の 43-2045 の 55, 第一法規, 平成 3 年

11) 厚生労働省: 平成 27 年度国民健康・栄養調査報告, <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h27-houkoku.pdf>

12) DANISH Environmental Protection Agency: Chemical substances in car safety seats and other textile products for children, 2015, <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2015/04/978-87-93352-07-0.pdf>

13) European Chemicals Agency: Screening report “An assesment of whether the use of TCEP, TCPP and TDCP in articles should be restricted.”, 2018, https://echa.europa.eu/documents/10162/13641/screening_report_tcep_tcpp_td-cp_en.pdf/e0960aa7-f703-499c-24ff-fba627060698

- 14) 根本嘉郎・浜村保・小川吉克: 柔軟剤・
防炎加工剤のその後の安全対策, 織消
誌, 13, 250-251, 1972.
- 15) 森謙一郎・西田茂一・原田裕文: 家庭
用品の衛生化学的研究 (第2報) 防炎
加工剤に含まれる Tris(1-aziridinyl)
phosphine oxide (APO)の分析法, 東京衛
研年報, 28-1, 74-78, 1977.
- 16) 中村晃忠・小嶋茂雄・鹿庭正昭:
Tris(1-aziridinyl) phosphine oxide (APO)
で防炎加工した綿製品の新鑑別法, 国
立衛研報, 96, 42-46, 1978.
- 17) European Commission: Commission
Regulation (EU) 2018/1513 of 10 October
2018 amending Annex XVII to Regulation
(EC) No 1907/2006 of the European
Parliament and of the Council concerning
the Registration, Evaluation,
Authorisation and Restriction of
Chemicals (REACH) as regards certain
substances classified as carcinogenic,
mutagenic or toxic for reproduction
(CMR), category 1A or 1B, OJEU, L256,
2018.
- 18) European Chemical Agency (ECHA):
Annex XVII to reach – Conditions of
restriction, Entry 50, <https://echa.europa.eu/documents/10162/176064a8-0896-4124-87e1-75cdf2008d59>
- 19) European Commission: Commission
Regulation (EU) 2018/2005 of 17
December 2018 amending Annex XVII to
Regulation (EC) No 1907/2006 of the
European Parliament and of the Council
concerning the Registration, Evaluation,
Authorisation and Restriction of
Chemicals (REACH) as regards bis(2-
ethylhexyl) phthalate (DEHP), dibutyl
phthalate (DBP), benzyl butyl phthalate
(BBP) and diisobutyl phthalate (DIBP),
OJEU, L322, 2018.
- 20) ISO 16373-1: 2015: Textiles - Dyestuffs -
Part 1: General principles of testing
coloured textiles for dyestuff
identification, 2015.
- 21) ISO 16373-2: 2014: Textiles - Dyestuffs -
Part 2: General method for the
determination of extractable dyestuffs
including allergenic and carcinogenic
dyestuffs [method using pyridine-water],
2014.
- 22) ISO 16373-1: 2014: Textiles - Dyestuffs -
Part 3: Method for determination of
certain carcinogenic dyestuffs [method
using triethylamine / methanol], 2014.
- 23) EN 71 Safety Toys - Part 9: Organic
chemical compounds - Requirements,
2005.
- 24) EN 71 Safety of toys - Part 10: Organic
chemical compounds - Sample preparation
and extraction, 2005.
- 25) USEPA: EPA-HQ-OPPT-2016-0231
Methylene chloride; Regulation of paint
and coating removal for consumer use
under TSCA Section 6(a)
- 26) Ma Q., Bai H., Zhang Q., Ma W., Xi H.,
Zhou X., Wang C.: Determination of
carcinogenic and allergenic dyestuffs in
toys by LC coupled to UV/Vis
spectrometry and tandem mass
spectrometry, Chromatographia, 72, 85-93,
2010.

- 27) 阿部裕・山口未来・六鹿元雄・穠山浩・河村葉子: ポリウレタン、ナイロンおよび布製玩具中の芳香族第一級アミン類および着色料の調査, 食衛誌, 57, 23-31, 2016.
- 28) 中島晴信・味村真弓・山崎勝弘・鹿庭正昭: 欧州規格 EN71 により乳幼児繊維製品に規制されている着色剤の LC/TOF-MS 及び LC/MS/MS による分析調査, 大阪府立公衛研所報, 50, 45-55, 2012.

表1. 欧州で新たに繊維製品について規制される物質リスト

Classification	Substances	CAS No.	Concentration limit by weight
Heavy metal	Cadmium and its compounds (listed in Annex XVII, Entry 28, 29, 30, Appendices 1-6)	—	1 mg/kg after extraction (expressed as Cd metal that can be extracted from the material)
	Chromium VI compounds (listed in Annex XVII, Entry 28, 29, 30, Appendices 1-6)	—	1 mg/kg after extraction (expressed as Cr VI that can be extracted from the material)
	Arsenic compounds (listed in Annex XVII, Entry 28, 29, 30, Appendices 1-6)	—	1 mg/kg after extraction (expressed as As metal that can be extracted from the material)
	Lead and its compounds (listed in Annex XVII, Entry 28, 29, 30, Appendices 1-6)	—	1 mg/kg after extraction (expressed as Pb metal that can be extracted from the material)
Benzene	Benzene	71-43-2	5 mg/kg
Polyaromatic Hydrocarbons (PAHs)	Benzo[a]anthracene	56-55-3	1 mg/kg
	Benzo[e]acephenanthrylene	205-99-2	1 mg/kg
	benzo[a]pyrene	50-32-8	1 mg/kg
	Benzo[e]pyrene	192-97-2	1 mg/kg
	Benzo[j]fluoranthene	205-82-3	1 mg/kg
	Benzo[k]fluoranthene	207-08-9	1 mg/kg
	Chrysene	218-01-9	1 mg/kg
Chloro toluene	Dibenz[a,h]anthracene	53-70-3	1 mg/kg
	<i>p</i> -chlorobenzotrifluoride	5216-25-1	1 mg/kg
	benzotrifluoride	98-07-7	1 mg/kg
Formaldehyde	benzyl chloride	100-44-7	1 mg/kg
	Formaldehyde	50-00-0	75 mg/kg
Phthalate	1,2-benzenedicarboxylic acid; di-C 6-8-branched alkylesters, C 7-rich	71888-89-6	1 000 mg/kg (individually or in combination with other phthalates in this entry or in other entries of Annex XVII that are classified in Part 3 of Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008 in any of the hazard classes carcinogenicity, germ cell mutagenicity or reproductive toxicity, category 1A or 1B)
	Bis(2-methoxyethyl) phthalate	117-82-8	1 000 mg/kg (individually or in combination with other phthalates in this entry or in other entries of Annex XVII that are classified in Part 3 of Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008 in any of the hazard classes carcinogenicity, germ cell mutagenicity or reproductive toxicity, category 1A or 1B)
	Diisopentylphthalate	605-50-5	1 000 mg/kg (individually or in combination with other phthalates in this entry or in other entries of Annex XVII that are classified in Part 3 of Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008 in any of the hazard classes carcinogenicity, germ cell mutagenicity or reproductive toxicity, category 1A or 1B)
	Di- <i>n</i> -pentyl phthalate (DPP)	131-18-0	1 000 mg/kg (individually or in combination with other phthalates in this entry or in other entries of Annex XVII that are classified in Part 3 of Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008 in any of the hazard classes carcinogenicity, germ cell mutagenicity or reproductive toxicity, category 1A or 1B)
	Di- <i>n</i> -hexyl phthalate (DnHP)	84-75-3	1 000 mg/kg (individually or in combination with other phthalates in this entry or in other entries of Annex XVII that are classified in Part 3 of Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008 in any of the hazard classes carcinogenicity, germ cell mutagenicity or reproductive toxicity, category 1A or 1B)
Solvent	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidone (NMP)	872-50-4	3 000 mg/kg
	<i>N,N</i> -dimethylacetamide (DMAC)	127-19-5	3 000 mg/kg
	<i>N,N</i> -dimethylformamide; dimethyl formamide (DMF)	68-12-2	3 000 mg/kg
Dye	1,4,5,8-tetraaminoanthraquinone C.I. Disperse Blue 1	2475-45-8	50 mg/kg
	Benzenamine, 4,4'-(4-aminocyclohexa-2,5-dienylidene)methylene)dianiline hydrochloride C.I. Basic Red 9	569-61-9	50 mg/kg
	[4-[4,4'-bis(dimethylamino)benzhydrylidene]cyclohexa-2,5-dien-1-ylidene]dimethylammonium chloride C.I. Basic Violet 3 with ≥ 0,1 % of Michler's ketone	548-62-9	50 mg/kg
Others	4-chloro- <i>o</i> -tolidinium chloride	3165-93-3	30 mg/kg
	2-Naphthylammoniumacetate	553-00-4	30 mg/kg
	2,4-diaminoanisole sulphate	39156-41-7	30 mg/kg
	2,4,5-trimethylaniline hydrochloride	21436-97-5	30 mg/kg
	Quinoline	91-22-5	50 mg/kg

表2. ISO 16373に記載されている発がん性染料一覧

染料種	発がん性染料	CAS RN.	化学式	ISO 16373-2	ISO 16373-3	REACH Annex XVII
分散染料	Disperse blue 1	2475-45-8	$C_{14}H_{12}N_4O_2$	○	○	○
	Disperse yellow 3	2832-40-8	$C_{15}H_{15}O_2N_3$	○	○	
	Disperse orange 11	82-28-0	$C_{15}H_{11}NO_2$	○	○	
ソルベント 染料	Solvent yellow 1 (4-aminoazobenzene)	60-09-4	$C_{12}H_{11}N_3$	○		
	Solvent yellow 2	60-11-7	$C_{14}H_{15}N_3$	○		
	Solvent yellow 3 (o-aminoazotoluene)	97-56-3	$C_{14}H_{15}N_3$	○		
塩基性染料	Basic red 9	569-61-9	$C_{19}H_{17}N_3HCl$	○	○	○
	Basic violet 3 with $\geq 0.1\%$ of Michler's ketone	548-62-9	$C_{25}H_{30}N_3Cl$			○
	(crystal violet/ gentian violet)					
	Basic violet 14	632-99-5	$C_{20}H_{19}N_3HCl$	○	○	
酸性染料	Acid red 26	3761-53-3	$C_{18}H_{14}N_2Na_2O_7S_2$	○	○	
	Acid red 114	6459-9-5	$C_{37}H_{28}N_4Na_2O_{10}S_3$	○	○	
直接染料	Direct black 38	1937-37-1	$C_{34}H_{25}N_9Na_2O_7S_2$	○	○	
	Direct blue 6	2602-46-2	$C_{32}H_{24}N_6O_{14}S_4Na_4$	○	○	
	Direct red 28	573-58-0	$C_{32}H_{22}N_6Na_2O_6S_2$	○	○	
	Direct brown 95	16071-86-6	$C_{31}H_{18}CuN_6Na_2O_9S$		○	

家庭用品規制法の規制基準見直しに係る防虫剤の
ハザード及び曝露情報の収集に関する調査

報告書

平成 30 年 12 月

株式会社住化分析センター

概要	1
1. 調査対象物質	3
2. 対象物質の家庭用品への使用用途、使用状況の把握	8
2.1 文献調査結果	8
2.1.1 ディルドリン	8
2.1.2 4,6-ジクロル-7-(2,4,5-トリクロルフェノキシ)-2-トリフルオルメチルペンズイミダゾール[DTTB]	10
2.2 インターネットによる調査結果	10
2.2.1 調査対象物質を含有する製品に関する情報	10
2.2.2 自主取組み（主に家庭用殺虫剤関連）	11
2.3 関連企業・団体への聞き取り調査結果	11
2.4 調査対象物質を含有する家庭用品（推定される製品を含む）	13
2.5 引用文献	13
3. 毒性情報の収集・整理	15
3.1 ディルドリン	15
3.1.1 体内動態	15
3.1.1.1 吸収	15
3.1.1.2 分布	15
3.1.1.3 代謝	17
3.1.1.4 排泄	18
3.1.2 実験動物での知見	18
3.1.2.1 急性毒性	18
3.1.2.2 刺激性及び腐食性	19
3.1.2.3 感作性	20
3.1.2.4 亜急性反復投与毒性及び慢性毒性	21
3.1.2.5 生殖発生毒性	30
3.1.2.6 遺伝毒性	36
3.1.2.7 発がん性	38
3.1.2.8 神経毒性	46
3.1.2.9 その他の試験	47
3.1.3 ヒトでの知見	48
3.1.3.1 疫学調査及び事例	48
3.1.3.2 発がん性評価	51
3.1.3.3 許容濃度に関する情報	52
3.2 4,6-ジクロル-7-(2,4,5-トリクロルフェノキシ)-2-トリフルオルメチルペンズイミダゾール [DTTB]	53

3.2.1 体内動態	53
3.2.2 実験動物での知見	53
3.2.2.1 急性毒性	53
3.2.2.2 刺激性及び腐食性	54
3.2.2.3 感作性	54
3.2.2.4 反復投与毒性	54
3.2.2.5 生殖発生毒性	54
3.2.2.6 遺伝毒性	54
3.2.2.7 発がん性	55
3.2.2.8 その他の試験	55
3.2.3 ヒトでの知見	55
3.2.3.1 疫学調査及び事例	55
3.2.3.2 発がん性評価	55
3.2.3.3 許容濃度に関する情報	55
3.3 参考文献	55
4. 曝露に関する情報	66
4.1 ディルドリン	66
4.1.1 曝露経路	66
4.1.2 曝露シナリオ	67
4.2 4,6-ジクロル-7-(2,4,5-トリクロルフェノキシ)-2-トリフルオルメチルペンズイミダゾール[DTTB]	74
4.3 その他の物質（参考情報）	74
4.4 参考文献	78

概要

I. 調査テーマ

ディルドリン及び 4,6-ジクロル-7-(2,4,5-トリクロルフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンズイミダゾール[DTTB]の2物質についての家庭用品規制法の規制基準見直しに必要なハザード情報及び曝露情報の収集に関する調査

II. 調査実施期間

平成 30 年 7 月 3 日 ~ 平成 30 年 12 月 21 日

III. 調査目的

家庭用品を衛生化学的観点から安全なものにすることを目的として、有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（家庭用品規制法）が制定されたが、法律制定時から昭和 58 年までに指定された 17 種類の有害物質のほとんどは指定当初から試験法が改正されていない。そのため、現在の分析水準に合わせた試験法の改正及び基準値の見直しが必要とされている。そこで、見直し対象となる有害物質について、改正試験法の開発及び規制基準設定に必要なハザード情報及び曝露情報の収集を目的として本調査を実施した。

IV. 調査内容

(1) 調査対象物質

家庭用品規制法で規制基準値が設定されている、ディルドリン及び 4,6-ジクロル-7-(2,4,5-トリクロルフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンズイミダゾール[DTTB]の2物質の調査を実施した。

No	有害名称	CAS No.	対象家庭用品	基準
1	ヘキサクロルエポキシオクタヒドロエンドエキソジメタノナフタリン (別名：ディルドリン)	60-57-1	(1) 繊維製品のうちおしめカバー、下着、寝衣、手袋、くつした、中衣、外衣、帽子、寝具及び床敷物 (2) 家庭用毛糸	30 ppm 以下 (試料 1g あたり 30 µg 以下)
2	4,6-ジクロル-7-(2,4,5-トリクロルフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンズイミダゾール[DTTB]	63405-99-2	(1) 繊維製品のうちおしめカバー、下着、寝衣、手袋、くつした、中衣、外衣、帽子、寝具及び床敷物 (2) 家庭用毛糸	30 ppm 以下 (試料 1g あたり 30 µg 以下)

(2) 調査項目及び方法

1) 調査対象物質の家庭用品への使用用途、使用状況の把握

(1) に示す化学物質の使用状況に関する情報を集約し、使用形態（繊維製品など）、含有化学品（化学商品名など）、主たる使用製品、出典等を整理した。

調査の対象とする家庭用品については、家庭用品規制法の適用品（おしめカバー、下着、寝衣、手袋、くつした、中衣、外衣、帽子、寝具及び床敷物、家庭用毛糸）及び家庭内で使用される家庭用殺虫剤、シロアリ駆除剤を含め、現在使用の可能性のある用途を整理した。

なお、調査対象物質を含む製品を特定できなかった場合には、含有する可能性のある製品をリストアップした。また、情報が得られない場合にはその旨を記載した。

さらに、主たる使用製品及び使用形態（繊維製品など）における使用状況（含有量、含有率等）の情報についてもできる限り収集し整理した。

情報の収集方法は以下のとおりとした。

○文献調査

- ・各国の規制当局又は国際機関による評価書（IARC、EU など）
- ・無料の検索ポータルサイト及び有料データベースを使用しての調査

○インターネット調査

- ・調査対象物質の製造業者及び使用製品製造業者等の公式 HP
- ・検索エンジンによる調査

○ヒアリング

- ・繊維製品及び殺虫剤関連団体から、対象家庭用品以外にも含め意図的・非意図的を問わず、調査対象物質の使用の有無及び使用製品・使用形態の聞き取りを実施した。

2) 調査対象物質の毒性情報及び曝露評価に関する情報の収集・整理

調査対象物質について、国際機関及び各国のリスク評価等の文書を使用し、物理化学的・体内動態・代謝、ヒト及び実験動物の毒性情報（特に経皮及び経口曝露）及び曝露評価に資する情報を収集・整理した。

1. 調査対象物質

厚生労働省の有害物質を含有する家庭用品の規制基準の対象となっている有害物質を表 1-1 に示す。このうち、*を付した 2 物質が本業務の調査対象である。

表 1-1 有害物質を含有する家庭用品の規制基準概要（厚生労働省 <http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/katei/kijyun.html>）

番号	有害物質	対象家庭用品	基準	備考
1	アゾ化合物（化学的変化により容易に 24 種の特定芳香族アミンを生成するものに限る。）	(1) アゾ化合物を含有する染料が使用されている繊維製品のうち、おしめ、おしめカバー、下着、寝衣、手袋、くつした、中衣、外衣、帽子、寝具、床敷物、テーブル掛け、えり飾り、ハンカチーフ並びにタオル、バスマット及び関連製品 (2) アゾ化合物を含有する染料が使用されている革製品(毛皮製品を含む。)のうち、下着、手袋、中衣、外衣、帽子及び床敷物	所定の試験法で、それぞれの特定芳香族アミンの検出量が、試料 1 g あたり 30 µg 以下 (ガスクロマトグラフ質量分析法)	H28.4.1 から施行
2	塩化水素 硫酸	住宅用の洗浄剤で液体状のもの (塩化水素又は硫酸を含有する製剤たる劇物を除く。)	酸の量として 10% 以下及び所定の容器強度を有すること	S49.10.1 から施行 (S55.4.1 に一部改正)
3	塩化ビニル	家庭用エアゾル製品	所定の試験法で検出せず（赤外吸収スペクトル法）	S49.10.1 から施行
4	4,6-ジクロロ-7-(2,4,5-トリクロルフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンズイミダゾール (略称：DITB)*	(1) 繊維製品のうち おしめカバー、下着、寝衣、手袋、くつした、中衣、外衣、帽子、寝具及び床敷物 (2) 家庭用毛糸	30 ppm 以下（試料 1 g あたり 30 µg 以下） (電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ)	S57.4.1 から施行

番号	有害物質	対象家庭用品	基準	備考
5	ジベンゾ[a,h]アントラセン ベンゾ[a]アントラセン ベンゾ[a]ピレン	(1) クレオソート油を含有する家庭用の木材防腐剤及び木材防虫剤 (2) クレオソート油及びその混合物で処理された家庭用の防腐木材及び防虫木材	(1) 10 ppm 以下（試料 1 g あたり 10 µg 以下） (ガスクロマトグラフ質量分析計) (2) 3 ppm 以下（試料 1 g あたり 3 µg 以下） (ガスクロマトグラフ質量分析計)	H16.6.15 から施行
6	水酸化カリウム 水酸化ナトリウム	家庭用の洗浄剤で液体状のもの (水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムを含有する製剤たる劇物を除く。)	アルカリの量として 5% 以下及び所定の容器強度を有すること	S55.4.1 から施行
7	テトラクロロエチレン	家庭用エアゾル製品 家庭用の洗浄剤	0.1% 以下 (電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ)	S58.10.1 から施行
8	トリクロロエチレン	家庭用エアゾル製品 家庭用の洗浄剤	0.1% 以下 (電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ)	S58.10.1 から施行
9	トリス (1-アジリジニル)ホスフィンオキシド (略称：APO)	繊維製品のうち 寝衣、寝具、カーテン及び床敷物	所定の試験法で検出せず (蛍光光度型検出器付きガスクロマトグラフ)	S53.1.1 から施行 (S53.11.1 に一部改正)
10	トリス (2,3-ジプロムプロピル)ホスフェイト (略称：TDBPP)	繊維製品のうち 寝衣、寝具、カーテン及び床敷物	所定の試験法で検出せず (蛍光光度型検出器付きガスクロマトグラフ)	S53.11.1 から施行

番号	有害物質	対象家庭用品	基準	備考
11	トリフェニル錫化合物	(1) 繊維製品のうち おしめ、おしめカバー、よだれ掛け、下着、衛生バンド、衛生パンツ、手袋及びくつした (2) 家庭用接着剤 (3) 家庭用塗料 (4) 家庭用ワックス (5) くつ墨 (6) くつクリーム	錫として 1 ppm 以下 (試料 1 g あたり 1.0 µg 以下) (ガスクロマトグラフ質量分析法) ※「アセトン・ヘキサン混液」の組成は、「アセトン：ヘキサン=3：7 (v/v)」	S54. 1. 1 から施行 (H28. 4. 1 に一部改正)
12	トリブチル錫化合物	(1) 繊維製品のうち おしめ、おしめカバー、よだれ掛け、下着、衛生バンド、衛生パンツ、手袋及びくつした (2) 家庭用接着剤 (3) 家庭用塗料 (4) 家庭用ワックス (5) くつ墨 (6) くつクリーム	錫として 1 ppm 以下 (試料 1 g あたり 1.0 µg 以下) (ガスクロマトグラフ質量分析法) ※「アセトン・ヘキサン混液」の組成は、「アセトン：ヘキサン=3：7 (v/v)」	S55. 4. 1 から施行 (H28. 4. 1 に一部改正)
13	ビス(2,3-ジブロムプロピル)ホスフェイト化合物	繊維製品のうち 寝衣、寝具、カーテン及び床敷物	所定の試験法で検出せず (炭光光度型検出器付きガスクロマトグラフ)	S56. 9. 1 から施行

番号	有害物質	対象家庭用品	基準	備考
14	ヘキサクロロエポキシオクタヒドロエンドエキソジメタノナフタリン (別名：ディルドリン)*	(1) 繊維製品のうち おしめカバー、下着、寝衣、手袋、くつした、中衣、外衣、帽子、寝具及び床敷物 (2) 家庭用糸	30 ppm 以下 (試料 1 g あたり 30 µg 以下) (電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ)	S53.10. 1 から施行
15	ホルムアルデヒド	(1) 繊維製品のうち おしめ、おしめカバー、よだれ掛け、下着、寝衣、手袋、くつした、中衣、外衣、帽子、寝具であって生後 24 ヶ月以下の乳幼児用のもの (2) (a) 繊維製品のうち 下着、寝衣、手袋、くつした及びたび (b) かつら、つけまつげ、つけひげ又はくつしたのために使用される接着剤	(1) 所定の試験法で吸光度差が 0.05 以下又は 16 ppm 以下 (試料 1 g あたり 16 µg 以下) (2) 75 ppm 以下 (試料 1 g あたり 75 µg 以下) (アセチルアセトン法)	S50.10. 1 から施行 (H28. 4. 1 に一部改正)
16	メタノール (別名：メチルアルコール)	家庭用エアゾル製品	5 w/w% 以下 (水素炎型検出器付きガスクロマトグラフ)	S57. 4. 1 から施行

番号	有害物質	対象家庭用品	基準	備考
17	有機水銀化合物	(1) 繊維製品のうち おしめ、おしめカバー、よだれ掛け、下着、衛生バンド、衛生パンツ、手袋及びくつした (2) 家庭用接着剤 (3) 家庭用塗料 (4) 家庭用ワックス (5) くつ墨 (6) くつクリーム	所定の試験法で検出せず（バックグラウンド値としての1 ppmを越えてはいけない） (原子吸光法)	S50. 1.1 から施行

*：調査対象物質

2. 対象物質の家庭用品への使用用途、使用状況の把握

調査対象の2物質について家庭用品への使用用途、使用状況の把握を目的として、文献調査、インターネットによる関連情報の収集、関連団体への聞き取り調査を行い、得られた情報をまとめた。

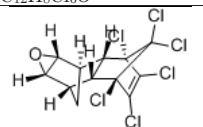
2.1 文献調査結果

調査対象物質について、用途、使用状況、生産量、輸出入等の情報を整理した。

2.1.1 デイルドリン

(1) 基本的な情報

表 2-1 デイルドリンの基本的な情報

物質名	ヘキサクロルエポキシオクタヒドロエンドエキソジメタノナフタリン (別名：デイルドリン)
CAS	60-57-1
分子式	C ₁₂ H ₈ Cl ₆ O
構造式	
化審法	官報公示整理番号：(4)・299
化管法	政令番号：-
物理化学的性状 (ICSC 1998)	外 観：無色の結晶 融 点：175～176°C 密度：1.7 g/cm ³ 水への溶解度 (20°C)：溶けない 蒸気圧：0.0004 Pa (20°C) Log Pow (オクタノール/水分配係数)：6.2

(2) 用途及び使用状況

・本物質は、日本において1954年6月3日に農薬登録された。1971年には「土壌残留性農薬」に指定され、マツクイムシなど樹木害虫に使用範囲が限定された。1973年8月7日に農薬登録が失効した。1978年10月からは、羊毛製品防虫加工の使用が規制されたが、木材のヒラタキクイムシやシロアリ駆除、合板防虫加工に使われ続けた。1981年化審法（化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律）の第一種特定化学物質に指定され、すべての用途で製造、販売、使用ができなくなった（環境省 2002）。

- 以前は、イナゴやツェツェバエ及び蚊などの熱帯病原ベクターを制御するために使用された。過去の工業用途には、木材の保護、電気ケーブル及び通信ケーブルのプラスチック及びゴムの被覆材の防シロアリ加工、合板及び建築板の防シロアリ加工、並びに建築工事におけるシロアリ防壁としての使用があった (Worthing 1988)。
- ディルドリンは、1950 年以來商業的に製造された有機塩素系農薬であり、1960 年代後半から 1970 年代初頭にかけて、ディルドリンは世界中で使用された。1970 年代の初め以來、多くの国々では、特に農業において、ディルドリンが環境中で難分解性であるため、その使用が厳しく制限又は禁止された (IARC 1974)。ディルドリンは、多くの土壌害虫の駆除及び種子処理のための農業用殺虫剤として用いられた。これらの化合物によって駆除される昆虫には、シロアリ、バッタ、キクイムシ、甲虫、及び繊維害虫が含まれる。ディルドリンはまた、ツェツェバエや衰弱性熱帯病の他のベクターの制御のための公衆衛生にも使用されてきた。ディルドリンは昆虫に対し接触毒及び食毒として作用する (ICPS 1989)。
- ディルドリンはすでに農業では使用されていない。残留スプレー及び病原媒介者 (昆虫) を制御する殺虫剤 (幼虫を殺す殺虫剤) として使用されてきたが、そのような使用は多くの国でもはや許可されていない (IPCS 1989)。
- ディルドリンは、主に昆虫やシロアリによる攻撃から木材及び構造物を保護するために使用され、防シロアリ、キクイムシ、防繊維害虫 (防虫加工) 産業で使用されてきた (IPCS 1989)。

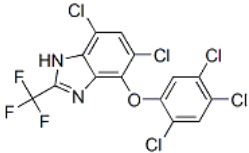
(3) 生産・輸出入等の情報

- 日本における農薬としての原体輸入量は、1958 年～1972 年までに 683 t であり、農薬使用規制によりいったん減少したものの、シロアリ駆除剤としての用途が増え、1980 年までに 358 t が輸入された (環境省 2002)。
- ディルドリンは1950年に最初は米国で製造が開始され、その後はオランダでも開始された (IARC 1974)。生産は1960年代初頭以來減少している。生産能力は1971年において 20,000 t であり、1972年の推定生産量は13,000 t であった。1984年には2,500 t 未満のアルドリンとディルドリンが製造され、そのうち約3分の1がオーストラリア、英国、米国で使用された (Van Duursen 1985)。
- 綿、トウモロコシ、柑橘類などの作物の害虫駆除のためにディルドリンが使用されたが、1974 年に米国環境保護庁 (US EPA) によって中止された (US EPA 1974)。一方シロアリ駆除のための使用は、1987 年に製造業者によって自主的に中止された (US EPA 1990)。

2.1.2 4,6-ジクロル-7-(2,4,5-トリクロルフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンズイミダゾール [DTTB]

(1) 基本的な情報

表 2-2 DTTB の基本的な情報

物質名	4,6-ジクロル-7-(2,4,5-トリクロルフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンズイミダゾール [DTTB]
CAS	63405-99-2
分子式	C ₁₄ H ₄ Cl ₅ F ₃ N ₂ O
構造式	
化審法	官報公示整理番号：(5)-487
化管法	政令番号：-
物理化学的性状	ICSC のデータベースを含め、調査した範囲では物理化学的性状に関する有効な情報はなかった。

(2) 用途及び使用状況

- 本物質は、同じく有機塩素系防虫剤であるディルドリンなどとともに羊毛製品の防虫剤として用いられてきた。ディルドリン及び DTTB は、経皮・経口急性毒性が強く、また反復投与による肝臓及び生殖障害などを生じるほか、汗により製品から溶出することから、「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」により 1978 年 10 月及び 1982 年 4 月から、羊毛製品中の含有量はそれぞれ 30 µg/g 以下に規制された (寺島ら 1982)。
- 市販羊毛製品の加工の実態調査が行われた。1976～1980 年に入手された市販羊毛製品 185 検体中の防虫剤の定量を行った結果、DTTB は 4 検体から検出されたが、規制値を超えたのは 1 検体 (1976 年購入製品) だけで、ほか 3 検体については低濃度であったことから現在繁用されている可能性は少ないと思われると報告されている (寺島ら 1982)。

(3) 生産・輸出入等の情報

DTTB に関する情報は得られなかった。

2.2 インターネットによる調査結果

2.2.1 調査対象物質を含有する製品に関する情報

調査対象の 2 物質を含有する製品 (家庭内で使用される可能性のあるもの) の情報をインターネットで収集した。

調査対象 2 物質の名称、防虫剤及び家庭用殺虫剤、シロアリ駆除剤等をキーワードとして検索を実施し、防虫剤の製造業者及び使用製品製造業者等の公式ホームページ等を調査したが、この 2 物質を原料として使用していることを明示しているサイトは見当たらなかった。

2.2.2 自主取組み（主に家庭用殺虫剤関連）

調査対象物質を含む防虫剤及び家庭用殺虫製品について、業界団体の自主取組みを調査した。その結果、有用な情報が示されているサイトは見当たらなかった。以下に、参考として 3 団体の情報を示す。

(1) 生活害虫防除剤協議会 (<https://www.seibokyo.com>)

生活害虫防除剤の種類、含有、効能、表示等についての製品自主基準と、それを製造する際の製造自主基準が定められている。また、家庭用生活害虫防除製品の安全性・有効性・安定性などの品質を確保するための自主基準を満たした製品には、「登録マーク」を添付することができる旨が定められている。調査対象物質を含む家庭用殺虫剤について有用な情報は得られなかった。

(2) 日本化学繊維協会 (<https://www.jcfa.gr.jp>)

日本化学繊維協会では顧客が安心して使用できる化学繊維を提供するために品質保証ガイドラインが定められているが、その中で化学物質の含有に関する記載はなかった。

(3) 一般社団法人日本染色協会 (<http://www.nissenkyo.or.jp>)

防虫効果を持たせた衣類やその他繊維製品において、使用している繊維の染色時に防虫剤を混ぜて製造する可能性が考えられたため、染色関連企業が会員となっている日本染色協会について調査した。日本染色協会では家庭用殺虫製品に関する自主基準は定められておらず、調査対象物質を含む家庭用殺虫剤について有用な情報は得られなかった。

2.3 関連企業・団体への聞き取り調査結果

①対象家庭用品以外も含め、意図的・非意図的を問わず、調査対象の 2 物質のいずれかを含有している場合、どのような製品やケースの可能性があるか、また②主たる使用製品／使用形態における使用状況（含有量・含有率等）の 2 点についての情報を把握することを目的として、調査対象 2 物質の名称、防虫剤、家庭用殺虫剤、シロアリ駆除剤、衣類防虫等をキーワードにインターネット検索し、抽出された主な防虫剤関連団体、化学繊維関連団体、染色関連団体及び関連企業へそれぞれ数カ所に聞き取り調査（電話・電子メール）を行った。3 団体の調査結果を表 2-3 に示す。（回答不可、不使用回答のみの団体、企業情報については記載していない）

表 2-3 関連団体への聞き取り調査結果

問合せ先	生活害虫防除剤協議会
------	------------

質問事項	対象家庭用品以外も含め、意図的・非意図的を問わず、調査対象の 2 物質のいずれかを含有している場合、どのような製品やケースの可能性はあるか。
聞き取り結果	衣類の防虫剤関係のみで、繊維製品には関与していないとのことで情報は得られなかった。
質問事項	主たる使用製品／使用形態における使用状況（含有量・含有率等）の情報について
聞き取り結果	ディルドリンは 1981 年に化審法の第 1 種特定化学物質に指定され、すべての用途に使用が禁止されている。 DTTB は東京都でも使用が規制されているとの認識であった。

問合せ先	日本化学繊維協会
質問事項	対象家庭用品以外も含め、意図的・非意図的を問わず、調査対象の 2 物質のいずれかを含有している場合、どのような製品やケースの可能性はあるか。
聞き取り結果	化学繊維の原糸・原綿メーカーの団体であり、問い合わせた情報は得られなかった。
質問事項	主たる使用製品／使用形態における使用状況（含有量・含有率等）の情報について
聞き取り結果	情報提供が可能な企業や団体についても知見がなく紹介できる企業などの情報も得られなかった。

問合せ先	一般社団法人日本染色協会
質問事項	対象家庭用品以外も含め、意図的・非意図的を問わず、調査対象の 2 物質のいずれかを含有している場合、どのような製品やケースの可能性はあるか。
聞き取り結果	問合せの化学物質の繊維製品への使用に関する情報は得られなかった。
質問事項	主たる使用製品／使用形態における使用状況（含有量・含有率等）の情報について
聞き取り結果	毒性に関しては「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」で規制されていると認識している程度で、防虫加工処理剤に関しても、薬剤メーカーからの情報が当協会に入ってくることはないとのことであった。

2.4 調査対象物質を含有する家庭用品（推定される製品を含む）

工業用途（試薬類、原料等）は対象外として、調査対象 2 物質を含有する、もしくは含有する可能性があると考えられる家庭用品の用途を表 2-4 にまとめた。調査した範囲ではこの 2 物質を含有する家庭用品の情報はなかった。

表 2-4 家庭用品と関連があると考えられる用途

物質名	用途	備考
ディルドリン	樹木害虫殺虫剤 合板防虫加工剤 羊毛製品防虫加工剤	1973 年 8 月 7 日に農薬登録が失効。 1978 年 10 月からは、羊毛製品防虫加工への使用が規制された。 1981 年に化審法の第一種特定化学物質に指定された。
4,6-ジクロロ-7-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンゾイミダゾール[DTTB]	羊毛製品防虫加工剤	1978 年 10 月から有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律により規制された。

2.5 引用文献

ディルドリン

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2002). Toxicological profile for Aldrin/Dieldrin.

IARC, International Agency for Research on Cancer (1974). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man: Some organochlorine pesticide. Volume 5:125-156. (IPCS 1989 より引用)

IPCS, International Program on Chemical Safety (1989). Environmental Health Criteria 91:Aldrin and Dieldrin.

IPCS, International Program on Chemical Safety (1996). INCHEM Poisons Information Monographs Archive (PIM 575) Dieldrin.

US EPA, US Environmental Protection Agency (1974). Consolidated aldrin/dieldrin hearing. U.S. Environmental Protection Agency. Federal Register 39:37246-37251. (ATSDR 2002 より引用)

US EPA, US Environmental Protection Agency (1990). Suspended, canceled, and restricted pesticides. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticides and Toxic Substances, Office of Compliance Monitoring. EPA/20T-1002. (ATSDR 2002 より引用)

Van Duursen P (1985). Open letter. Shell Post, 1985 (671). (IPCS 1989 より引用)

Worthing CR (1988). The Pesticide Manual, 8th ed, 4580. (IPCS 1996 より引用)

環境省 (2002). 化学物質の環境リスク初期評価. ディルドリン
<http://www.env.go.jp/chemi/report/h14-05/chap01/03/21.pdf>

DTTB

寺島潔、萩原輝彦、奥本千代美、長嶋真知子、吉原武俊、秋山和幸 (1982). 有害物質を含有する家庭用品の試験法に関する研究 (第 7 法) 繊維製品中の有機塩素系防虫剤の定量 (Ⅲ). 東京都立衛生研究所 研究年報 33.

3. 毒性情報の収集・整理

3.1 ディルドリン

ディルドリンの毒性情報を以下に示す。毒性情報は各国規制当局又は国際機関（IPCS、ATSDR など）の評価文書から物理化学的情報、体内動態、ヒト及び実験動物における毒性情報を収集したが、2013年に食品安全委員会農薬専門調査会により作成された農薬評価書（アルドリル及びディルドリン）が最も新しい評価書であったため、そこにまとめられている情報を中心に整理した。

3.1.1 体内動態

3.1.1.1 吸収

経皮曝露

・ヒトにおける皮膚曝露後のディルドリンの吸収に関するデータは多くないが、急速に吸収されるとみられる。¹⁴Cで標識されたディルドリンを0.004 mg/cm²の用量で6人のボランティアの前腕に経皮的に投与した実験では、投与後4時間で尿中に検出された。尿中に排泄された¹⁴Cから、投与されたディルドリンの7.7%が5日間以上にわたって吸収されたと見積もられた（Feldmann & Maibach 1974）。なお、この調査では用量が低い上、尿中の¹⁴Cの回収率も低く、また排泄の主な経路は尿ではなく便であり、データの個人差が大きいことも報告されているため、これらの値の正確さは疑わしいとされている（ATSDR 2002）。

経口曝露

・ボランティアにディルドリンを0.0001、0.0007、0.003 mg/kg 体重/日の用量で18～24ヶ月間経口的に摂取させた実験では、血液及び脂肪組織に用量依存性に高い濃度でディルドリンが検出された（Hunter & Robinson 1967、Hunter et al. 1969）。ラットにディルドリンを10 mg/kg 体重の用量で単回経口投与した結果、24時間後に投与した用量の50%が脂肪中に検出された（Hayes 1974）。

吸入曝露

・ディルドリン処理された家屋に住む女性の調査結果において、ディルドリンの処理濃度と母乳中のディルドリン濃度との間に相関関係が示された（Stacey & Tatum 1985）。ディルドリンに接触した皮膚からの吸収が曝露に寄与するとは考えにくいいため、吸入が最も考えられる曝露経路であると思われる。（Dobbs & Williams 1983）。

3.1.1.2 分布

経皮曝露

・実験動物においては、モルモット、イヌ及びサル（Sundaram et al. 1978a, 1978b）。ディルドリンの大部分は皮下脂肪に蓄積される（Sundaram et al. 1978a, 1978b）。ディルドリンを0.0001～0.1%の濃度で6ヶ月間皮膚に曝露させたモルモットでは、脂肪組織で最も高い

分布を示し、肝臓及び脳ではそれよりも低濃度であった（Sundaram et al. 1978b）。ディルドリンを0.04%までの濃度で含有する布地に52週間曝露させたウサギにおいて、大網脂肪及び腎臓脂肪に軽度の蓄積が見られた（Witherup et al. 1961）。

経口曝露

- ・経口曝露後のディルドリンは、最初は全身に分布するが数時間以内に主として脂肪に再分布される（Hunter & Robinson 1967、Hunter et al. 1969）。
- ・Osborne-Mendel ラット（1群雌雄各6匹）を用いた¹⁴C-ディルドリンの経口（5 µg/日）投与（5日/週投与）による9週間体内分布試験の結果では、ディルドリンは主に脂肪組織に残留した。脾臓、脳及び心臓における残留量は低く、肝臓、肺及び副腎で高く、腎臓では特に高濃度であった。腎臓（雌：雄は約0.3：1）を除き、雄より雌の組織中に多く放射能が検出された（Dailey et al. 1970）。
- ・Carworth Farm E ラット（1群雌雄各25匹、対照群：雌雄各45匹）を用いたディルドリンの混餌（原体：0、0.1、1.0及び10 ppm、検体摂取量（計算値）：0.005、0.05及び0.5 mg/kg 体重/日）投与による2年間の分布試験（26、52、78及び104週目に安楽死）の結果では、血液及び各組織において、26週までに平衡濃度に達し、雌のディルドリンの組織取り込み率（組織濃度/飼料濃度）は血液で0.056、脳で0.19、肝臓で0.35及び脂肪で8.8であり、雄に比べ有意な高値を示した。分布率（組織濃度/血液濃度）の雄/雌の比は血液で1/1、脳で3.3/2.6、肝臓で7.8/5.9及び脂肪で104/137であった。104週間後において、組織濃度は雌の方が雄より2～10倍高値を示した（Walker et al. 1969）。

その他の経路による曝露

- ・曝露経路は特定されていないが、オランダで、ランダムに選択された29人の剖検例から脳、肝臓及び脂肪組織のサンプルを採取し、組織中のディルドリン濃度を分析した調査では、脳の白質中のディルドリンの平均濃度（0.0061 mg/kg）は、灰白質中の平均濃度（0.0047 mg/kg）より有意に高く、一方、肝臓及び脂肪組織中のディルドリンの平均濃度は、それぞれ0.03及び0.17 mg/kgであった（De Vlioger et al. 1968）。この29人は、3人の例外を除いてアルドリル、ディルドリン及びエンドリンの製造工場近隣に住み、工場の雇用者ではなかった。
- ・曝露経路は特定されていないが、1989～1990年にデリーの自動車排気ガスによる大気汚染の激しい地域に居住する低社会経済状態の18～24歳の女性12名の脂肪組織、乳汁及び血清中のアルドリル及びディルドリンについて調査がされており、ディルドリン濃度の平均値は脂肪組織、乳汁及び血清中で、それぞれ0.099、0.06及び0.002 µg/kgであった。ディルドリンは脂肪組織に多く検出され、ディルドリンの脂肪組織中の濃度と血清中濃度に有意な相関性が認められた。ディルドリン濃度は、初産女性の乳汁中で2回目以降の経産女性に比べて高値となった（Nair et al. 1992）。

3.1.1.3 代謝

経皮曝露

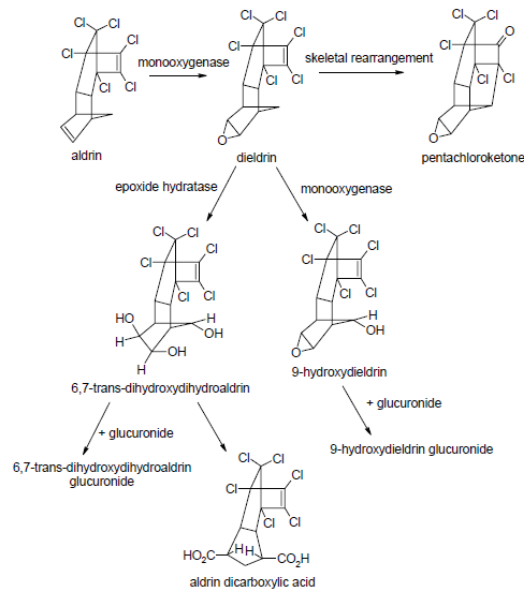
調査した範囲では情報はなかった。

経口曝露

実験動物における経口曝露後のアルドリン及びディルドリンの代謝経路を図 3-1 に示す。

- 哺乳動物ではシトクロムオキシダーゼによる直接酸化により 9-ヒドロキシディルドリンを生じる経路、及びエポキシドヒドラーゼによりエポキシドが開裂して 6,7-トランスジヒドロキシジヒドロアルドリンを形成する経路がある (Müller et al. 1975)。ディルドリンの代謝は雌ラットよりも雄で 3~4 倍速く (Matthews et al. 1971)、その違いは雄ではより極性の代謝物、主に 9-ヒドロキシディルドリンに代謝する能力が高いことに起因する。ラットとマウスで代謝速度の種差が観察されており、ラットの方がより迅速にヒドロキシル化が起こる (Hutson 1976)。

図 3-1 アルドリンとディルドリンの代謝経路 (US EPA 1978)



吸入曝露

調査した範囲では情報はなかった。

3.1.1.4 排泄

経皮曝露

調査した範囲では情報はなかった。

経口曝露

- ヒトにおける代謝の主要経路は胆汁を介した糞便中への排泄である。職業的にアルドリンとディルドリンに曝露された労働者 7 人の便に 9-ヒドロキシディルドリンが認められた (Richardson & Robinson 1971)。ディルドリン除去の推定半減期は 369 日であると報告されている (Hunter et al. 1969)。ディルドリンは授乳中の母親の母乳にも排泄され、母乳中に 19~26 ppb のディルドリン濃度が検出されたという報告がある (Schechter et al. 1989)。
- ラット、マウス、サル及びチンパンジーに ^{14}C で標識されたディルドリンを単回経口投与後、それぞれ投与量の 95、95、79 及び 79% の放射能が主要排泄経路である糞便中に排泄された (Hutson 1976, Müller et al. 1975)。ディルドリンの未変化体、9-ヒドロキシディルドリン及びそのグルクロン酸抱合体がラット、サル及びチンパンジーの糞における主要成分であり、その他に 6,7-ジヒドロキシジヒドロアルドリン及びアルドリンジカルボン酸も少量が排泄される (Baldwin et al. 1972, Hutson 1976, Matthews et al. 1971, Müller et al. 1975)。
- 尿中の主要な代謝物はラットではペンタクロロケトンであり (Baldwin et al. 1972, Hutson 1976, Matthews et al. 1971)、ウサギでは 6,7-トランスジヒドロキシジヒドロアルドリンである (Müller et al. 1975)。6,7-トランス-ジヒドロキシジヒドロアルドリンはマウスの尿中においても同定されている (Müller et al. 1975)。
- ディルドリンの排泄は、雌ラットよりも雄において 3~4 倍速い (Matthews et al. 1971)。その違いは、雄の方がディルドリンをより極性の代謝物に代謝する能力が高いことに起因する (ATSDR 2002)。

吸入曝露

調査した範囲では情報はなかった。

3.1.2 実験動物での知見

3.1.2.1 急性毒性

ディルドリンの実験動物における急性毒性試験結果を表 3-1 に示す。

表 3-1 デイルドリンの急性毒性試験結果概要 (IPCS 1989、食品安全委員会 2013)

投与経路	動物種	LD50 (mg/kg 体重)
経皮的胃内	ラット (新生児)	168 (A)
	ラット (離乳前児)	25 (A)
経口	ラット (成体)	37 (A)
	ラット	51~64 (A)
		37~87 (V)
	マウス	38 (C)
		75 (O)
	ウサギ	45~50 (C)
	モルモット	49 (C)
		10~25 (O)
	イヌ	56~80 (C)
	ハムスター	330 (O)
100 (C)		
ヒツジ	50~75	
経皮	ラット	60~90 (X)
	マウス	40~80 (N)*
	ウサギ	150 (D)
	モルモット	120 (N)*
腹腔内	ラット	56 (G)
静脈内	ラット	8~9 (G)

溶媒：(A)：落花生オイル、(C)：コーンオイル、(D)：ジメチルナフタレン、(G)：グリセロール、(N)：ソルベントナフサ、(O)：オリーブオイル、(V)：種々、(X)：キシレン、無印：溶媒不明。*：動物は試験液に浸漬された。

3.1.2.2 刺激性及び腐食性

皮膚刺激性

・ウサギの健全皮膚にデイルドリンを 24 時間適用した結果、紅斑を示す例があった。デイルドリンの 10 週間 (2 時間/日、5 日/週) の皮膚刺激性試験においては適用溶媒の違いにより、乾燥粉末として塗布した皮膚には肉眼的な変化が認められず、植物油に溶解した場合は軽度の刺激性及びうろこ状の変化が認められ、ケロセンに溶解した場合には損傷が認められた (Trean et al. 1953)。

眼刺激性

調査した範囲では情報はなかった。

3.1.2.3 感作性

調査した範囲では情報はなかった。

3.1.2.4 亜急性反復投与毒性及び慢性毒性

経皮曝露

調査した範囲では情報はなかった。

経口曝露

亜急性反復投与毒性及び慢性毒性試験結果の概要を表 3-2 及び表 3-3 に示す。

表 3-2 亜急性反復投与毒性試験結果

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
Fischer ラット (雄 5 匹/ 群)	7 日又は 14 日間	混餌	0, 0.1, 1.0, 3.0, 10.0 ppm (0.005, 0.05, 0.15, 0.5 mg/kg 体重 /日)	10 ppm 群で肝臓相対 重量の明らかな増加 が認められたが ALT 及び AST 活性並びに 組織学的な影響は認 められなかった。	Kolaja et al. 1996
Fischer ラット (雄)	21, 28 日 又は 90 日 間	混餌	0.1, 1.0, 3.0, 10.0 ppm (0.005, 0.05, 0.15, 0.5 mg/kg 体重 /日)	体重、摂餌量、摂水量 に有意差は認められ ず、血清 ALT 及び AST 活性並びに明確 な病理組織学的変化 は認められなかった。	Kolaja et al. 1996
ラット (雌雄各 6 匹/群)	90 日間	混餌	25, 50, 125 ppm (1.25, 2.5, 6.25 mg/kg 体重/日)	125 ppm 群で死亡率 の増加が認められた。	Borgmann et al. 1952
ラット (雌雄各 10 匹/群)	90 日間	混餌	2, 5, 10, 50, 100, 150 ppm (0.1, 0.25, 0.5, 2.5, 5, 7.5 mg/kg 体重/日)	150 ppm 群で全例が 死亡、10 ppm 以上の 投与群で組織学的な 肝臓の変化が認めら れた。	Borgmann et al. 1952
B6C3F1 マウス (雄 5 匹/ 群)	7 日又は 14 日間	混餌	0, 0.1, 1.0, 3.0, 10.0 ppm (0, 0.015, 0.15, 0.45, 1.5 mg/kg 体重 /日)	全投与群で肝臓相対 重量の有意な増加が 認められたが ALT 及 び AST 活性並びに組 織学的な影響は認め られなかった。	Kolaja et al. 1996

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
B6C3F1 マウス (雄)	21, 28 日 又は 90 日 間	混餌	0.1, 1.0, 3.0, 10.0 ppm (0.015, 0.15, 0.45, 1.5 mg/kg 体重 /日)	10.0 ppm 群で肝臓相 対量の有意な増加が 認められた。体重、摂 餌量、摂水量には有意 差は認められず、血清 ALT 及び AST 活性並 びに明確な病理組織 学的変化は認められ なかった。	Kolaja et al. 1996
B6C3F1 マウス (雄)	28 日間	混餌	1, 3, 10 ppm (0.15, 0.45, 1.5 mg/kg 体重 /日)	10 ppm 群で肝腫大、 肝細胞における DNA 合成増加、小葉中心性 肝細胞肥大、肝臓のエ トキシレゾルフィン O-デエチラーゼ (ミ クロゾーム複合機能 オキシダーゼ) 活性 の誘導等が認められ た。	Stevenson et al. 1995
ウサギ	100 日間 (隔日投 与)	経口	2.5 mg/kg 体重/日	投与開始 7 日後及び それ以降の血液生化学 検査で肝逸脱酵素 の変化が認められた。 また、肝臓相対重量の 増加及び体重減少、酸 素消費量の増加が認 められた。	Hurkat 1977 、 Hurkat et al. 1977
ウサギ (雌雄各 10 匹/群)	90 日間	経口	0.625, 1.25, 2.5, 5, 10 mg/kg 体重/日	全群で生存率に影響 が認められ、2.5 mg/kg 以上の群で全 例が死亡した。	Borgmann et al. 1952

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
イヌ (6匹)	亜急性 (期間不明、5回/週投与)	経口	2.0 mg/kg 体重/日	35～67 日目に主に痙攣が誘発され、中毒症状が現れるまでの時間は体脂肪量に比例した。	Keane et al. 1969
イヌ (雑種)	18～85 日間 (5回/週投与)	経口 (カプセル)	1 mg/kg 体重/日 : 1～5 日、 0.2 mg/kg 体重/日 : 6～62 日、 2.0 mg/kg 体重/日 : 63 日以降	血中デイルドリンの濃度が 0.37 mg/L 以上で摂餌量の低下と成長抑制が見られ、0.8 mg/L まで上昇すると筋痙攣が発現した。血中濃度と中毒症状との間に直接的な関連性があり、筋痙攣を生じた最初の日の血中デイルドリン濃度平均値は 0.5 mg/L、最初の全身性痙攣の時の血中濃度平均値は 0.9 mg/L であった。血中濃度と脂肪組織中濃度にも直接的な関連性が認められた。	Keane & Zavon 1969

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

表 3-3 慢性毒性試験結果 (慢性毒性試験/発がん性併合試験については非腫瘍性病変の結果のみを記載、腫瘍性病変の結果は表 3-7 を参照)

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
Osborne-Mendel ラット (雌雄各 12 匹/群)	2 年間慢性毒性試験	混餌	0、0.5、2、10、50、100、150 ppm (0、0.025、0.1、0.5、2.5、5.0、7.5 mg/kg 体重/日)	50 ppm 以上の群で生存率が顕著に低下し、肝臓相対重量は全投与群で有意に増加した。病理組織学的検査では小葉中心性肝細胞肥大、100 ppm 以上の投与群の雄ラットに腎炎を伴う膀胱の出血及び/又は拡張が認められた。本試験において LOAEL は 0.025 mg/kg であると考えられた。	Fitzhugh et al. 1964
ラット (雌雄各 40 匹/群、対照群雌雄各 20 匹)	440 日間慢性毒性試験	混餌	75 ppm (3.75 mg/kg 体重/日)	雌全例と投与群の雄 22 匹、対照群の雄 5 匹が試験終了までに死亡した。投与期間中の解剖例では肝臓相対重量が顕著に増加し、肝実質に有機塩素系殺虫剤に特徴的な病変が認められたが、いずれの変化も自然死例及び投与終了後の回復例では認められなかった。	Hunter et al. 1964
ラット (雌雄各 20 匹/群)	2 年間慢性毒性試験	混餌	0、2.5、12.5、25 ppm (0、0.125、0.625、1.25 mg/kg 体重/日)	全ての投与群で肝臓相対重量が増加し、肝臓に特徴的な組織学的障害が認められた。	Treon & Cleveland 1955

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
ラット (雌雄各6 匹/群)	8 ヶ月間 慢性毒性 試験 (投 与開始2、 4、6 及び 8 ヶ月後 に安楽死)	混餌	2.5、25 ppm (0.125、 1.25 mg/kg 体重/日)	摂餌量及び体重増加 に変化は認められず、 肝重量にも有意な変 化は認められなかつ たが、肝細胞の細胞質 変化が両投与群の雌 雄に認められた。	Ortega et al.1957
ラット	6 ヶ月間 慢性毒性 試験	混餌	2 mg/kg 体重/日	6 ヶ月後に血清中の ALP、AST、ALT 及び LDH 活性が増加し、 3 ヶ月後には BUN が 減少し、ほかのパラメ ータも変化した。動物 の成長は顕著に阻害 された。	Shakoori et al. 1986
Carwort h Farm “E” ラッ ト (雌 雄各 25 匹/群、対 照群は雌 雄各 45 匹)	2 年間慢 性毒性／ 発がん性 併合試験 a)	混餌	0、0.1、1.0、10 ppm (0、0.005、0.05、0.5 mg/kg 体重/日)	死亡率、体重、摂餌量、 血液及び尿に影響は 認められなかった。10 ppm 群において全ての 動物が過敏性となり 、振戦及び痙攣が発 現した。1.0 ppm 以上 の群で肝臓の絶対及 び相対重量の増加が 認められ、10 ppm 群 に小葉中心性肝細胞 肥大が認められた。 US EPA は LOAEL を 0.1 ppm (0.05 mg/kg 体重/日)、NOAEL を 0.1 ppm (0.005 mg/kg 体重/日)として いる (US EPA 2003a)。	Walker et al. 1969

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
Osborne - Mendelr atto (shiyuu kaku50 hikisura sshugun , 対照群は 雌雄各 10 匹)	80/59 週 間投与、 110-111 週まで観 察 慢性毒性 ／発がん 性併合試 験	混餌	0、29、65 ppm (0、 1.45、3.25 mg/kg 体 重/日)	試験開始 2 年目に体 重増加抑制が認めら れた。試験開始 6 か月 までは、65 ppm 群で 痙攣を認めた以外に 影響は見られなかつ た。試験開始 6 か月以 降に、下痢、脱毛、鼻 出血、血尿、被毛の変 色、振戦及び体重減少 などの臨床症状が認 められ、試験開始 2 年 にはその頻度が増加 した。また、粘膜の褪 色、腔出血、皮膚炎、 呼吸異常、運動失調、 頻呼吸、腹部膨満、被 毛の乱れ、尿の変色等 が同時に認められた。	US NCI 1978a
Fischer ラット (雌雄各 24 匹/群)	2 年間慢 性毒性／ 発がん性 併合試験	混餌	0、2、10、50 ppm (0、 0.1、0.5、2.5 mg/kg 体重/日)	体重及び生存率への 影響は認められなかつ たが、50 ppm 群の 雄で 76 週以降、雌で 試験開始 80 週以降に 有機塩素系化合物に 特徴的な中毒症状で ある過興奮、振戦、痙 攣及び昏睡が認めら れた。	US NCI 1978b

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
CF1 マウス (雌雄各 30 匹/群)	128 週間慢性毒性試験	混餌	0、1.25、2.5、5、10、20 ppm (0.19、0.38、0.75、1.5、3 mg/kg 体重/日)	20 ppm 群において雄の約 25%及び雌の約 50%近くが最初の 3 ヶ月間に死亡した。触知可能な腹部内部の腫瘍が 10、5、2.5 ppm 群で、それぞれ 40、75、100 週に認められた。1.25 ppm 群では肝臓の腫大は明らかではなく、死亡率は対照群と同等であった。	Walker et al. 1972
B6C3F1 マウス (雌雄各 50 匹/群、対照群は雄 20 匹雌 10 匹)	80 週間慢性毒性/発がん性併合試験	混餌	0、2.5、5 ppm (0、0.375、0.75 mg/kg 体重/日)	平均体重及び生存率に影響は認められなかった。試験開始 6 か月～1 年に、振戦、腹部膨満、脱毛、頻呼吸及び興奮性亢進などの臨床症状が認められた。病理学的検査において、毒性所見は認められなかった。	US NCI 1978a

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
ビーグル犬 (雌雄各 5 匹/群)	2 年間慢性毒性試験	経口 (カプセル)	0、0.005、0.05 mg/kg 体重/日 (飼料中濃度 0、0.1、1 ppm に相当する)	0.05 mg/kg 群の雌雄で ALP 活性の有意な増加、雄で有意な TP の減少が認められた。0.05 mg/kg 群の雌で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加が認められたが、肉眼的及び病理組織学的変化は認められなかった。腫瘍の発生もなかった。EU EFSA は本試験における NOAEL は 0.005 mg/kg 体重/日であるとしている (EFSA 2005)。	Walker et al. 1969
イヌ (雌雄各 1 匹/群)	253 週間慢性毒性試験	経口	0、0.2 mg/kg 体重/日	血漿 ALP 活性が 134 週及び 215 週後に顕著に上昇した。一般状態、行動、血液学的検査、BSP 保持時間及び尿検査において群間の差は認められなかった。	Hunter 1966, 1967

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
イヌ（雌雄各1匹/群、0.5 mg/kg 群のみ雌雄各2匹）	25 ヶ月間慢性毒性試験（6 日 / 週投与）	経口	0.2、0.5、1、2、5、10 mg/kg 体重/日	2 mg/kg 以上の群で全例が投与 2～5 週目に死亡し、1 mg/kg 群は 15 週及び 43 週目まで生存後剖検し、0.5 mg/kg 群の動物は 2、29、43、81 週目に切迫屠殺された。2 mg/kg 以上の群の動物では体重が減少し、肝臓に脂肪変性及び軽度の肝細胞萎縮、骨髄に成熟した顆粒球及び赤血球の数の減少等が認められた。 US EPA は本試験における NOAEL は 0.2 mg/kg が推定されるが、動物数が少ないことから信頼性にかけてとしている（US EPA 2003a）。	Fitzhugh et. al. 1964
イヌ（1～4 匹/群）	慢性毒性試験（期間不明、6 日 / 週投与）	混餌	0、1、3、10、25、50 ppm（0、0.025、0.075、0.25、0.625、1.25 mg/kg 体重/日）	25 及び 50 ppm 群の動物はそれぞれ 5 及び 33 日後に死亡した。10 ppm 群では 9 ヶ月後、1 及び 3 ppm 群で 15 ヶ月後に死亡した。1 及び 3 ppm 群で肝臓が腫大し、脳、肝臓及び腎臓に組織学的変化が認められた。	Treon & Cleveland, 1955

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
イヌ（雌雄各2匹/群）	68 週間慢性毒性試験	混餌	0、1、3 ppm、（0、0.025、0.075 mg/kg 体重/日）	3 ppm 群で肝臓相対重量の増加が認められ、雌 1 例に腎障害が認められた。1 ppm 群で肝臓の腫大が認められたが組織学的な変化は認められなかった。	Borgmann et al. 1952、Treon & Cleveland 1955
アカゲザル（雄 5 匹/群、対照群は雌雄各 1 例）	約 6 年間慢性毒性試験	混餌	0、0.01、0.1、0.5、1、5 ppm（0.0002～0.07 mg/kg 体重/日）	臨床症状、血液学的検査、肝及び腎の機能検査、尿検査及び病理検査において異常は認められず、肝臓相対重量、肝臓 DNA 及び RNA については対照群との差は認められなかった。0.1 ppm 以上の群で肝ミクロゾームのシトクロム P-450 活性の有意な増加が認められたが腫瘍の発生の増加は認められなかった。	Zavon & Stemmer 1975、Wright et al. 1977、1978

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALP：アルカリホスファターゼ、BUN：尿素窒素、LDH：乳酸脱水素酵素、TP：総タンパク
BSP：プロムサルファレイン

3.1.2.5 生殖発生毒性

経皮曝露

調査した範囲内で情報はなかった。

経口曝露

経口経路による生殖発生毒性試験結果の概要を表 3-4 に示す。

- ・ラット、マウス及びイヌの繁殖試験の結果から、生殖毒性試験におけるマウスに対する LOAEL は 2.5 mg/kg (0.33 mg/kg 体重/日) であり、環境省はラットに対する NOAEL は

2 mg/kg (0.1 mg/kg 体重/日) と報告している (環境省 2002)。

- CD ラット、CD-1 マウス、CF-1 マウス、Banded Dutch ウサギを用いた発生毒性試験では、ディルドリンの 6 mg/kg 体重/日 以下の経口投与で発生毒性を認めていない。これらの結果から、環境省はマウスの発生毒性に関する NOAEL は 6 mg/kg 体重/日 以下と報告している (環境省 2002)。

表 3-4 生殖発生毒性試験結果

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
Long Evans ラット (雄 10 匹 雌 20 匹/群)	3 世代繁殖試験	混餌	0、0.1、1、2 ppm、(0、0.005、0.05、0.1 mg/kg 体重/日)	2 ppm 群の F ₁ 児動物で死亡率の増加が認められた以外には投与の影響は認められなかった。	Eisenlord et al.1967
ラット (雌 16 匹)	3 世代繁殖試験	混餌	2.5、12.5、25 ppm (0.125、0.625、1.25 mg/kg 体重/日)	2.5 及び 12.5 ppm 群で、初期に妊娠動物数の減少が認められたが、継続投与によりこの影響は消失する傾向を示した。全群において授乳期の児動物の死亡率が増加し、12.5 及び 25 ppm 群に授乳期の生存に対する著しい影響が認められた。	Treon & Cleveland 1955

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
OSU-Wistar ラット (雌雄各 20 匹/群)	繁殖試験 (28 日齢から 146 日齢で交配するまで投与)	混餌	0、0.08、0.16、0.31、0.63、1.25、2.5、5、10、20、40 ppm (0、0.004、0.008、0.016、0.032、0.063、0.125、0.25、0.5、1、2 mg/kg 体重/日)	20 及び 40 ppm 群の母動物で死亡例が認められた。離乳期の 2.5 ppm 以上の群で生存児数の減少が認められ、20 及び 40 ppm 群では生存児は認められず、これらの用量において児動物は痙攣又は飢えて死亡した。上の原因は母動物及び児動物の知覚過敏のために適切な授乳ができなかったためと考えられる。神経障害 (大脳浮腫及び水頭等) が 0.08 ppm 群の児動物で認められたが、より高用量では認められなかった。0.31 ppm 以上の群において母動物に肝障害が認められた。	Harr et al. 1970
ラット (系統、性別及び匹数不明)、28 日齢で離乳した動物	繁殖試験 (交配前 4 種間から分娩後 28 日まで投与)	混餌	0.01 ~ 40 ppm (0.0005 ~ 2 mg/kg 体重/日)	2.5 ppm 以上の投与群では数匹の児動物が生存したが、20 ppm では生存児動物はなかった。繁殖能に対する無毒性量は 0.24 ppm (0.012 mg/kg 体重/日) と考えられた。	Harr et al. 1970

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
Swiss-Vancouver マウス (18～19 匹/群)	繁殖試験 (交配前 4 週間投与)	混餌	0、2.5、5、10、15、20、25 ppm (0、0.375、0.75、1.5、2.25、3.0、3.75 mg/kg 体重/日)	20 及び 25 ppm 群で分娩前の死亡率が有意に増加し、10 及び 15 ppm 群の受胎率が減少した。25 ppm 群の同腹児数の減少が認められ、2.5 ppm 以上の群で離乳前児動物の死亡率が増加した (10 ppm 以上で 100%)。	Virgo & Bellward 1975
Swiss-Vancouver マウス	繁殖試験 (交叉哺育試験、交配前 4 週間投与)	混餌	0、5、10、15 ppm、検体摂取量 (0、0.75、1.5、2.25 mg/kg 体重/日)	10、15 ppm 群でディルドリンに曝露された母動物の授乳が減少したが、血清プロゲステロン量、乳汁生成、営巣及び児動物を回収する能力に影響は認められなかった。ディルドリンに曝露されていない母動物によって 10 ppm 群の児動物が授乳され、全ての児動物は 4 日以内に死亡した。同様な結果は 5 ppm 群でも認められた。	Virgo & Bellward, 1977
Swiss white マウス (雄 4 匹 雌 14 匹/群)	6 世代繁殖試験	混餌	0、3、10、25 ppm (0、0.45、1.5、3.75 mg/kg 体重/日)	25 ppm 群で胎児の死亡率の著しい増加が認められ、10 ppm 群は最初の世代で児動物の生存率が低下したため、中断された。3 ppm 群には影響は認められなかった。	Keplinger et al. 1970

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
CFW Swiss マウス (雌雄各 100 匹)	繁殖試験 (交配前 30 日間及び交配後 90 日間投与)	混餌	5 ppm (0.75 mg/kg 体重/日)	繁殖性における毒性は、全ての腹の平均児数の僅かな減少が認められたのみであった。	Good and Ware 1969
イヌ (雌雄合計 3 匹/群、少なくとも雌雄各 1 匹/群を含む)	1 世代繁殖試験 (1 年間投与)	混餌	0、8、24、80 ppm (0、0.2、0.62、2.0 mg/kg 体重/日)	0.6 及び 2.0 mg/kg 群の児動物は出産後 3 日以内に死亡した。死亡児動物の病理組織学的検査において肝臓及び腎尿細管に変性変化が認められた。肝臓の変化は検体投与群の母動物にも認められた。EFSA では児動物の生存に関する用量依存性を推論するには限界があるが、0.2 mg/kg 群において検体投与による影響は認められなかったとされている (EFSA 2005)。	Kitselman 1953
SD ラット (9～25 匹/群)	発生毒性試験 (妊娠 7 日～16 日投与)	経口	0、1.5、3、6 mg/kg 体重/日	母動物では 3mg/kg 以上の投与群で体重増加抑制が、6 mg/kg 群で死亡率の増加が見られた。胎児に異常は観察されず催奇形性は認められなかった。	Chernoff et al. 1975

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
Long-Evans ラット (18～20 匹/群)	発生毒性 試験 (妊娠 15 日～分娩 後21日投 与)	経口	4 mg/kg 体重/日	催奇形性も含め投与 の影響は認められな かった。	Coulston et al. 1980
CD-1 マ ウス (雌 10匹/群)	発生毒性 試験 (妊娠9日 に投与)	経口	単回 15 mg/kg 体重 (LD ₅₀ の半量に相当)	生存児の17%に、母動 物への毒性に起因す ると考えられる水か き足、口蓋裂及び眼 瞼開存等の異常が増 加した。	Ottolenghi et al. 1974
CF-1 マ ウス (7 ～14 匹/ 群)	発生毒性 試験 (妊娠 6～ 14 日投 与)	経口	溶媒コーン油 : 0、 1.5、4 mg/kg 体重/ 日 溶媒 DMSO : 0、 0.25、0.5、1 mg/kg 体重/日	催奇形性は認められ なかった。	Dix et al. 1978
CD-1 マ ウス	発生毒性 試験 (妊娠 7 日 ～16 日投 与)	経口	0、1.5、3、6 mg/kg 体重/日	6 mg/kg 群の母動物に 体重増加抑制及び肝 比重量の増加、同群 の胎児に過剰肋骨及 び尾部の骨化中心の 数の減少が認められ 、過剰肋骨は全ての 投与群で増加し、3 mg/kg 以上の群で 有意であった。 過剰肋骨の増加が 認められたことから 、発生毒性の可能 性が示唆された。	Chernoff et al. 1975

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
Banded Dutch ウサギ	発生毒性 試験 (妊娠 6～ 18 日投 与)	経口	2、6 mg/kg 体重	催奇形性は認められ なかった。	Dix & Wilson 1971
Syrian Golden ハムスタ ー (雌 41～43 匹/群)	発生毒性 試験 (妊娠 7、 8、又は9 日に投与)	経口	単回 30 mg/kg 体重	生存胎児数及び胎児 体重の減少、胎児の 異常(口蓋裂、眼瞼開 存及び水かき足)が見 られたが、これらの 異常は低体重に伴い しばしば認められる ものであり成長の遅 延によるものと思わ れた。	Ottolenghi et al. 1974

3.1.2.6 遺伝毒性

遺伝毒性試験結果の概要を表 3-5 及び表 3-6 に示す。

・ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535 株) を用いた復帰突然変異試験において、代謝活性化系存在下で陽性であり、ヒト線維芽細胞 VA-4 株又はラット胸腺細胞及びヒトリンパ球細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 V79 株を用いた遺伝子突然変異試験で陽性であり、マウスを用いた染色体異常試験において軽度陽性であったが、*in vivo* におけるほかの染色体異常試験、相互転座試験及び小核試験において陰性であり、ディルドリンには生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた (食品安全委員会 2013)。

表 3-5 *In vitro* 試験結果 (IPCS 1989、JMPR 1977、US EPA 2003a)

試験方法	対象	試験条件	結果
復帰突然 変異試験	アスペルギルス・ニデウランス 2倍体P1、1倍体35株	4.9 又は9.91 mg (-S9)	陰性
	大腸菌WP2 <i>Tr</i> 株	1,000 µg/プレート (-S9)	陰性
	大腸菌WP2 <i>hcr</i> 株	～5,000 µg/プレート (+S9)	陰性
	大腸菌 <i>Gal R</i> 株 セラチア菌 <i>alpha 21, 742</i> 株 出芽酵母	処理濃度不明 (-S9)	陰性

試験方法	対象	試験条件	結果
	ネズミチフス菌 (TA98、TA100株)	364 及び380 µg/プレート (+S9)	陰性
	ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1536、TA1537、TA1538、G46株)	10、50、100、500 µg/プレート (+S9)	陰性
	ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1537株)	処理濃度不明 (+S9)	陰性
	ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1536、TA1537、TA1538株)	1,000 µg/プレート (+S9)	陰性
	ネズミチフス菌 (TA98、TA100株)	10、30、100、300、1,000、3,000 µg/プレート (-S9)	陰性
	ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株)	~5,000 µg/プレート (+S9)	陰性
	ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、TA1950、TA1978株)	1,000 µg/プレート (+S9)	陰性
	ネズミチフス菌 (使用株不明)	処理濃度不明 (+S9)	弱陽性
	ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535株)	1、25、50 µg/mL (+S9)	陽性
	ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1538株)	~2,500 µg/プレート (+S9)	陰性
	ネズミチフス菌 (TA98、TA100株)	50、1,000 µg/プレート (+S9)	陰性
	ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株)	2.6×10 ⁴ nmols/プレート (+S9)	陰性
	UDS試験	ラット初代培養肝細胞	190 mg/mL
ヒト線維芽細胞 (VA-4株)		0.365~365 µg/mL (+/-S9)	陽性
ラット胸腺細胞、ヒトリンパ球細胞		100 µg/mL	陽性
ラット初代培養肝細胞		191 mg/L	陰性
DNA修復試験	枯草菌	処理濃度不明 (-S9)	陰性
	ネズミチフス菌 (TA1535、TA1536、TA1537、TA1538株) 大腸菌 <i>WP2 her+</i> 、 <i>her-</i> 株		

試験方法	対象	試験条件	結果
遺伝子突然変異試験 (<i>Hprt</i>)	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79株)	2.5~5 µg/mL	陽性
DNA鎖切断試験	チャイニーズハムスター由来細胞 (V79株) (アルカリ溶出法)	38.1~381 mg/L (+S9)	陰性
細胞形質変換試験	シリアンハムスター腎臓由来細胞 (BHK-21 C13株)、ヒト肺由来細胞 (WI-38株)	0.08~250 mg/L	陰性
宿主経由試験 (復帰突然変異試験)	B6D2F1/J マウス (性別及び匹数不明)、ネズミチフス菌テスター株	20 mg/kg体重/日 (5日間反復投与) (+/-S9)	陰性
	マウス (系統、性別及び匹数不明)	20 mg/kg体重、単回投与	陰性
	CF1マウス (性別及び匹数不明、出芽酵母 (<i>ade-2</i> 及び <i>trp-5</i> 異質対立遺伝子を持つ))	単回: 25 又は 50 mg/kg体重 反復: 5 又は 10 mg/kg体重/日、5 日後に出芽酵母投与	陰性

表 3-6 *In vivo* 試験結果 (IPCS 1989、JMPR 1977、US EPA 2003a)

試験方法	動物種/用量	試験条件	結果
優性致死試験	CF1マウス (雄、匹数不明)	単回: 12.5、25、50 mg/kg体重 反復: 0.08、0.8、8 mg/kg体重/日、5 日間投与	陰性
	マウス (雄、系統及び匹数不明)	~26 mg/kg体重	陰性
染色体異常試験	チャイニーズハムスター骨髄細胞 (雌雄各4 匹/群)	30、60 mg/kg体重 (単回経口投与)	陰性
	STSマウス骨髄細胞 (性別、匹数不明)	1、30、50 mg/kg体重 (単回腹腔内投与)	軽度陽性
相互転座試験	マウス体細胞 (小核) 及び精子 (雄、系統及び匹数不明)	0.008、0.08、0.2 mg/kg体重/日、6 週間以上投与	陰性
小核試験	マウス (系統、性別及び匹数不明)	0.8、8 mg/kg体重/日、5日間投与	陰性

3.1.2.7 発がん性

経皮曝露

調査した範囲では情報はなかった。

経口曝露

経口経路による発がん性試験結果の概要を表 3-7 に示す。

表 3-7 発がん性試験結果

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
Carworth Farm “E” ラット (雌雄各 25 匹/群、対照群は雌雄各 45 匹)	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	混餌	0、0.1、1.0、10 ppm (0、0.005、0.05、0.5 mg/kg 体重/日)	発がん性は認められなかった。	Walker et al. 1969
Osborne-Mendel ラット (雌雄各 50 匹/群、対照群は雌雄各 10 匹、プール対照群は他試験の無処置動物を加え、雄 58 匹、雌 60 匹)	80/59 週間投与、110-111 週まで観察 慢性毒性/発がん性併合試験	混餌	0、29、65 ppm(0、1.45、3.25 mg/kg 体重/日)	副腎皮質腺腫及び脾臓血管肉腫が投与群のみに認められ、下垂体嫌色素性腺腫の発生率は対照群より増加したが、腫瘍の発生頻度及び重症度は発がん性の明確な根拠として考えられなかった。	US NCI 1978a

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
Osborne-Mendel ラットにおける肝細胞腫瘍の発生頻度 (US NCI 1978a)					
	投与群	投与量	雄	雌	
	対照群	0	1/10 (10%) ^{a)}	0/9 (0%) ^{a)}	
	プール対照群	0	—	5/59 (8.5%)	
	ディルドリン	(20~40 ppm) ^{b)}	0/44 (0%)	1/47 (2%)	
		(40~80 ppm) ^{c)}	1/47 (2%)	1/44 (2.3%)	
a) : ディルドリン投与群の並行対照群 b) : 時間加重平均用量 : 29 ppm c) : 時間加重平均用量 : 65 ppm — : 記載なし					
Fischer ラット (雌雄各 24 匹/群)	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	混餌	0、2、10、50 ppm (0、0.1、0.5、2.5 mg/kg 体重/日)	精巣間質細胞腫瘍 (80~100%)、リンパ球性又は顆粒球性白血病 (8~21%) が認められた。肝腫瘍は観察されず、腫瘍の有意な増加は認められなかった。発生した腫瘍は投与と関連性がなく、Fischer ラットに対し発がん性は示さないと考えられた。	US NCI 1978b
Fischer ラットにおける肝細胞腫瘍の発生頻度 (US NCI 1978b)					
	投与群	投与量	雄	雌	
	対照群	0	2/24 (8.3%)	0/24 (0%)	
	プール対照群	0	—	—	
	ディルドリン	2 ppm	0/23 (0%)	0/24 (0%)	
		10 ppm	0/23 (0%)	0/24 (0%)	
		50 ppm	4/23 (17%) ^{a)}	0/23 (0%)	
a) : 結節性過形成 — : 記載なし					

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
B6C3F1 マウス (雌雄各 50匹/群、 対照群雄 20 雌 10 匹、プー ル対照群 は他試験 の無処置 動物を加 え、雄 92 匹、雌 79 匹)	80 週間慢 性毒性／ 発がん性 併合試験	混餌	0、2.5、5 ppm (0、0.375、 0.75 mg/kg 体 重/日)	雄において用量依存性に肝 細胞癌の発生頻度の有意な 増加が認められた。雌にお ける肝細胞癌の発生頻度に 用量依存性は見られなかつ たが、高用量群に有意な肝 細胞腫瘍の増加が認められ た。	US NCI 1978a

B6C3F1 マウスにおける肝腫瘍の発生頻度 (IPCS 1989、US NCI 1978a)

投与群 (ppm)	雄				雌			
	対照群	プール 対照群	低用量 (2.5)	高用量 (5.0)	対照群	プール 対照群	低用量 (2.5)	高用量 (5.0)
検査動物数	18	92	50	45	20	78	50	49
肝細胞癌	3 (16%)	17 (18%)	12 (24%)	16* (36%)	0 (0%)	3 (4%)	6 (12%)	2 (4%)

* : プール対照群と比較して統計学的に有意差あり

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
C3HeB/ Fe マウ ス (雌雄 合計 215 匹)	2 年間発 がん性試 験	混餌	0、10 ppm (0、 0.5 mg/kg 体 重/日)	投与群の生存期間は対照群 より 2 ヶ月間短く、肝腫瘍 の発生頻度が有意に増加し た (雌雄合計で投与群 36/148 (24%)、対照群 9/134 (7%)。)	Davis & Fitzhugh 1962

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
CF1 マ ウス (雌 雄 合計 125 ~ 300 匹/ 群)	132 週間 発がん性 試験 (10 ppm 群の 一部の動 物につい ては 0、2、 4、8、16、 32、64 週 投与後 104 週ま で無添加 飼料給餌 による回 復性試験)	混餌	0、0.1、1.0、10 ppm	腫瘍は対照群では非常に稀 であった。肝細胞癌の数例 においては肺の腫瘍塞栓を 示した。ディルドリン投与 により肝臓の良性及び悪性 腫瘍の発生率が増加し、投 与を中止しても腫瘍の回復 又は消失はなかった。	Walker et al. 1970,1973

CF1 マウスにおける肝腫瘍の発生頻度 (%) (JMPR 1970)

投与群 (ppm)	雄				雌			
	0	0.1	1.0	10.0	0	0.1	1.0	10.0
検査動物数	288	124	111	176	297	90	87	148
type (良性)	10	22	23	37	13	23	31	37
type (悪性)	4	4	8	57	-	4	6	55
(良性)+(悪性)	20	26	31	94	13	27	37	92
肺転移	0.7	0.8	0.9	0.6	-	-	1.1	4.1

CF1 マウスにおける 10 ppm 投与後の肝腫瘍発生数の経時変化 (Walker et al. 1973)

※いずれの群もディルドリンの給餌期間終了後は無添加飼料を給餌し 104 週後に安楽死

給餌期間 (週)	雄							雌						
	0	2	4	8	16	32	64	0	2	4	8	16	32	64
検査動物数	18	13	10	10	11	10	13	16	9	12	12	8	10	9
type (良性)	2	2	0	3	4	4	6	1	2	3	4	3	4	6
type (悪性)	0	0	1	1	0	0	7	0	0	1	0	0	0	2
(良性)+(悪性)	2	2	1	4	4	4	13	1	2	4	4	3	4	8

※表中の数字は腫瘍を発生した動物数を表す

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
CF1 マウス (雌雄各 30 匹/群、対照群は雌雄各 45 匹)	110 週間発がん性試験	混餌	0、10 ppm (0、1.5 mg/kg 体重/日)	統計的に有意な悪性肝腫瘍 (多くは肺に転移) の増加が認められ、腫瘍発現までの期間が短縮した。	Thorpe and Walker 1973
CD1 マウス (雌雄各 100 匹/群、対照群は雌雄各 600 匹)	25 カ月間発がん性試験 (2 ~ 25 カ月に経時的に剖検)	混餌	0.15 ~ 15 ppm (0.0075 ~ 0.75 mg/kg 体重/日)	初期の肝臓の変化は様々な程度の小葉中心性の肥大及び周囲性の肥大であり、その後は用量と期間に依存して肝結節が認められた。肺への転移は 25 カ月間 15 ppm 群の結節を示す動物 (3 例) で認められた。	Benitz et al. 1977
C3H/He マウス (離乳期の雄 23 匹、対照群 21 匹)	67 週間発がん性試験 (57 週以降は 12 匹にディルドリン無添加の飼料、11 匹にディルドリン含有飼料を給餌)	混餌	0、10 ppm (0、0.5 mg/kg 体重/日)	57 週時生検で対照群 6/21 例、投与群 14/23 例に腫瘍が発現し、67 週時生検では初回生検時に腫瘍が認められなかった数例に腺腫が認められ、67 週までディルドリン投与を継続した 1 例に肝腺腫から肝細胞癌への進行が認められた。2 年齢の死後解剖時に数例に肝細胞癌が認められた。投与群・対照群の両者に強い腫瘍進行傾向が認められた。	Ruebner et al. 1984a,b
C3H マウス (雌雄各 100 匹)	2 年間発がん性試験	混餌	0、10 ppm (0、1.5 mg/kg 体重/日)	対照群と比較して良性の肝腫瘍並びに良性の肝腫瘍及び肝細胞癌を合計した発現頻度が有意に増加した。	Davis 1965

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
Swiss-Webster マウス (雌雄各 100 匹/群)	発がん性試験	混餌	0、3、10 ppm (0、0.45、1.5 mg/kg 体重/日)	著者によりディルドリンに発がん性はないと結論付けられたが、病理組織データの再評価により高用量群の肝臓の半分に肝細胞癌が認められ、ディルドリンの発がん性が確認された。	MacDonald et al. 1972 (Epstein 1975 による再評価)
CF1 マウス (雌雄各 29 ~ 300 匹/群)	2 ~ 132 週間発がん性試験 (複数の試験を実施)	混餌	0.1 ~ 20 ppm (0.015 ~ 3.0 mg/kg 体重/日)	2.5 ppm 以上の群において用量依存性に肝臓の良性腫瘍の発現頻度が有意に増加し、悪性腫瘍の発現頻度は 5、10 及び 20 ppm 群で有意に増加した。ディルドリン投与群では肝腫瘍の発現時期が対照群に比べ早かった。一つの試験においてディルドリン投与により雌マウスの肺、リンパ球及びその他の腫瘍が有意に増加した。	Walker et al. 1972
CF1 マウス (雌雄各 17 ~ 297 匹/群、総数 1,800 匹)	生涯発がん性試験	混餌	0、0.1、1、2.5、5、10、20 ppm (0、0.015、0.15、0.375、0.75、1.5、3.0 mg/kg 体重/日)	10 ppm までの群の雌雄に肝臓の良性及び悪性腫瘍の合計並びに悪性腫瘍の発現頻度が用量依存性に増加し、腫瘍発現までの期間が短縮された。20 ppm 群においては発現頻度が低値したが、有意な毒性/致死性の結果であると考えられた。ディルドリンは腫瘍のイニシエーションよりむしろプロモーションに作用すると考えられた。	Tennekes et al. 1982

試験動物	期間	経路	用量	結果	出典
C57BL/6J、C3H/He、B6C3F1マウス(雄 50～71 匹/系統、対照群 50～76 匹/系統)	85 週間発がん性試験(引き続き 47 週間の回復試験)	混餌	10 ppm (1.5 mg/kg 体重/日)	C57BL/6J、C3H/He、B6C3F1 の各系統において良性腫瘍の発生頻度はそれぞれ 28、20、29%であり、対照群ではそれぞれ 19、18、4%であった。肝細胞癌の頻度は 30、38、42%であり、対照群では 0、12、4%であった。いずれの系統においても対照群に対し有意に肝細胞癌を発現した。	Meierhenry et al. 1983
CF1,LA CG,CF1 LACGF 1 マウス(雌雄各 30 匹/群、対照群雌雄各 45 匹)	2 年間発がん性試験	混餌	10 ppm (1.5 mg/kg 体重/日)	LACG の雄を除くすべての群で肝腫瘍、特に肝細胞癌の発生頻度が対照群より高値を示した。腫瘍に関して定性的な系統間の差はなかった。数例の肺に肝細胞癌の転移が認められた。	Thorpe & Hunt 1975
Syrian ハムスター(雄 147 匹/雌 145 匹/群)	生涯発がん性試験	混餌	0、20、60、180 ppm	デイルドリン投与による腫瘍発生頻度の有意な増加は認められなかった。	Cabral et al. 1977
Syrian golden ハムスター(雌雄各 34～40 匹)	120 週間発がん性試験	混餌	0、20、60、180 ppm	デイルドリン投与による腫瘍発生頻度の有意な増加は認められなかった。	Cabral et al. 1979

・種々の哺乳動物種を使った実験から得られた証拠の大部分は、デイルドリンの肝発がん作

用に対しマウスにおいて高感受性であることを示しており、そのメカニズム研究からは自然にがん化した細胞のプロモーション作用を介する nongenotoxic な作用であることが示唆されている (Stevenson et al. 1999、IPCS 1989)。肝発がんに関わる細胞及び分子レベルでのメカニズムは完全に解明されていないが、マウスではデイルドリン誘発酸化ストレス及びギャップジャンクションの阻害に対する種特異的な感受性があるようである (Jones et al. 1985、Klaunig & Ruch 1987、Klaunig et al. 1990、1995、1998、Kurata et al. 1982、Ruch & Klaunig 1986、Stevenson et al. 1999、Trosko et al. 1987、Van Ravenzwaay & Kunz 1988、Wade et al. 1986、Zhong-Xiang et al. 1986)。マウスにおけるデイルドリンの酸化的代謝には活性酸素種の生成、ビタミン E などの肝細胞抗酸化防御の枯渇、及び肝臓脂質の過酸化を伴うことが示されており、自然にがん化した細胞の増殖を有利にするような遺伝子発現を招来している (Stevenson et al. 1999)。選択された遺伝子転写をアップレギュレートすることによって、塩素化炭化水素がエストロゲン環境を破壊する作用もまた、発がん作用に寄与しているという仮説がある (Tully et al. 2000)。

・動物における試験結果は、デイルドリンがマウスの肝臓に発がん作用を持つが、ラットには持たないことを示した (Davis & Fitzhugh 1962、Deichmann et al. 1967、1970、Fitzhugh et al. 1964、Meierhenry et al. 1983、US NCI 1978a、1978b、Tennekes et al. 1981、Thorpe & Walker 1973、Walker et al. 1969、1972)。デイルドリン製造労働者のがんによる死亡の後ろ向き調査研究結果からは、職業曝露されたヒトの発がん性の確定的な証拠はない (Amoateng-Adjpong et al. 1995、Brown 1992、De Jong 1991、De Jong et al. 1997、Ditraglia et al. 1981、Jager 1970、Ribbens 1985、Van Raalte 1977)。上述の通り、これまで得られた証拠は、デイルドリンの肝発がん性における種特異性はマウスがデイルドリンによる酸化ストレスに感受性であり、自然発生した背景的な肝腫瘍のプロモーション作用に関係していることを示している。ヒトを含む他の種はデイルドリンによる酸化ストレスに抵抗性であると思われるため (Jager 1970、Stevenson et al. 1999)、マウス肝発がんのヒトへの外挿性は低いとされている (ATSDR 2002)。

3.1.2.8 神経毒性

・ラット(系統不明、1 群雄 8 匹)を用いたデイルドリンの混餌(原体: 0、25、50 ppm)投与による 60 日間の神経毒性試験が実施された。体重及び学習に対する影響は認められなかったが、250 cm の助走路に重量が増加するように設定された重りを引っ張ることで測定された筋効率は減少した (Khairy 1960)。

・リスザル(3～4 匹/群、対照群 2 匹)にデイルドリンを 0.01 又は 0.1 mg/kg 体重/日の用量で 55 日間経口投与し、経時弁別学習に対する影響が試験されている。0.1 mg/kg において投与開始 15 日以内に学習障害の徴候が認められ、徴候は 55 日間継続した。0.01 mg/kg 群の動物は対照と比較して学習能力に関する影響は認められなかった (Smith et al. 1976)。

3.1.2.9 その他の試験

胎盤透過性

- ・SD ラット（匹数不明）を用いて、妊娠 13、16 及び 21 日目に¹⁴C-ディルドリンの静脈内投与による胎盤透過性が検討された。投与 5 分後の胎児において高い放射能が認められ、40～60 分間は増加を続け、その後 2～3 日後には約 60%まで減少した。放射能の透過は妊娠後期の方が大きかった。フェノバルビタールで前処置することにより、胎児における放射能が減少した (Eliason & Posner 1971)。
- ・妊娠マウス（系統、匹数不明）に 0.4 mg の¹⁴C-ディルドリンを筋肉内投与し、その分布が全身オートラジオグラフィーで検討された。その結果、母動物において最も高い放射能は脂肪、肝臓、小腸及び乳房に認められ、中程度の放射能が卵巣及び脳に認められた。胎児では、中程度の放射能が肝臓、脂肪及び小腸に認められ、ディルドリンは胎盤を透過すると考えられた (Baekstroem et al. 1965)。
- ・NZW ウサギに 0.14 mg/kg 体重の¹⁴C-ディルドリンが耳静脈内投与され、放射能の母動物から胚盤胞へ、また母動物から胎児への移行性が検討された。妊娠 6 日目に投与されたウサギの胚盤胞における放射能は母動物の血液中の放射能に比較して低値を示した。しかし、40～60 分後の放射能は母動物に近い値となった。60 分後、胚盤胞における放射能は母動物の血液に比べて急速に減少し、妊娠 16 日目に静脈内投与されたウサギにおいては、放射能は胎盤を透過し、尿や羊水には検出されなかった。投与後 100 分間は全胎児における放射能及び母動物の血液中の放射能比はほぼ一定であり、胎児と母動物間の平衡が成り立っていると考えられた。妊娠 24 日目に投与されたウサギにおいては、双方向性の胎盤輸送が示唆された (Hathway et al. 1967)。

免疫抑制作用

- ・BALB/c マウス（雄 7～10 匹/群）にディルドリンを 0、0.5、5、50 ppm (0、0.025、0.25、2.5 mg/kg 体重/日) の濃度で混餌投与し、免疫抑制作用が検討された。ディルドリン投与により、マクロファージの抗原処理に顕著な障害が認められた。影響は 50 ppm 群のクッパー細胞、0.5、5 及び 50 ppm 群の肺及び脾臓マクロファージ、5 及び 50 ppm 群の腹腔内マクロファージにおいて統計的に有意であった。5 及び 50 ppm で 8 週間投与群において *in vivo* の食作用によるクリアランスの障害が認められたが、0.5 ppm 群では認められなかった。この変化は血清中のフィブロネクチンの減少に関連した。1 又は 5 ppm のディルドリンを混餌投与されたマウスに接種された EL-4、P388 又は mKSA 腫瘍細胞の殺活性が有意に阻害された。EL-4 細胞の接種後の平均生存時間は 3 週間までに減少し、P388 及び mKSA 細胞では 3 及び 18 週間後であった。休止状態又は食食中の分離マクロファージの酸素取り込み量に変化はなく、*in vitro* における食食の活性、能力及び走化性に影響は認められなかった (Loose et al. 1981)。

- ・BALB/c マウス（雄 12 匹/群）にディルドリンを 0、1、5 ppm (0、0.05、0.25 mg/kg 体重/日) の用量で 10 週間混餌投与し、リーシュマニア原虫 (*Leishmania tropica*) を皮内接種して免疫抑制作用が検討された。ディルドリンは用量及び時間依存的に致死率に相乗的に作用した。また、PVP (T-非依存性抗原 (直接脾臓ブラークアッセイ)) に対する抗体生成が低下した。ディルドリン投与されたマウスの培養 T 細胞のフィトヘムアグルチニン (PHA) に対する有糸分裂反応は抑制された。マイトマイシン C 及び抗 Thy-1 抗体は有糸分裂を停止させた。処理されたマウスの脾臓 T 細胞を対照群の T 細胞と混合すると PHA による有糸分裂刺激が抑制され、活性化細胞による抑制と考えられた。肝クッパー細胞由来 (肺及び腹腔内マクロファージではない) の可溶性マクロファージ因子が PHA に対する T 細胞の反応を抑制した。5 ppm のディルドリンの 10 週間のマウスへの投与により、マクロファージの抗原処理に対する顕著な障害が引き起こされることが示唆された (Loose et al. 1982)。

3.1.3 ヒトでの知見

3.1.3.1 疫学調査及び事例

急性毒性

- ・ディルドリンは過敏症及び筋肉線維束性収縮を引き起こし、その後痙攣及び脳波パターンの変化を伴うと考えられている。中毒による急性症状は過興奮、痙攣及び/又はこん睡で、吐き気、嘔吐及び頭痛を伴う場合があり、慢性的な中毒症状としては、気絶、筋肉痙攣、振戦及び体重減少が認められる。ディルドリンのヒトの致死量は 5.0 g と考えられた (ACGIH 1984)。
- ・120 mg/kg 体重のディルドリンを摂取した男性に頻脈、血圧上昇及び痙攣が認められた。これらの循環器系に対する影響はβ-アドレナリン拮抗薬によりコントロールされるので、中枢神経系の活動の変化すなわち交感神経優位によると考えられた。継続する頭痛、興奮性及び短期の記憶喪失が痙攣からの回復後に認められた (Black 1974)。

感作性

- ・20 年以上にわたってアルドリン及びディルドリンの製造及び製剤化に携わった 1,000 人以上の労働者において、皮膚感作性は認められなかった (Jager 1970)。

長期毒性

- ・ボランティアにディルドリンを 0.003 mg/kg 体重/日の用量で 18 ヶ月間毎日投与した結果、中枢神経系 (脳波)、末梢神経系及び筋肉活動性に影響は認められなかった (Hunter & Robinson 1967)。
- ・成人男性 (3 名/群) に 0、0.01、0.05、0.21 mg のディルドリンが 18 ヶ月間投与され、ディルドリンのヒトへの影響が検討された。

いずれの被験者においても健康被害、臨床症状、血清アルカリホスファターゼ活性、赤血球及び血漿コリンエステラーゼ活性に影響は認められず、脳波、心電図及び筋電図測定結果は試験期間中で正常範囲内であった。血液及び脂肪組織中のディルドリン濃度は投与量に比例しており、濃度は血液及び脂肪組織においてそれぞれ10～18ヵ月及び9～15ヵ月の間に平衡に達すると考えられた。ディルドリンの脂肪組織中の濃度に対する血液中の濃度は約156:1であった。脂肪組織中のディルドリンの濃度は投与開始前の0.21 µg/gに対して、最大2.15 µg/gとなった(Hunter & Robinson 1967)。

- 1950年代に操業を開始したアルドリン/ディルドリン製造工場で4年以上の曝露を受けた233人及び中毒履歴を持つ20人の労働者を対象に実施された疫学調査では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼやアルカリホスファターゼ等の血液所見や尿所見などから、血中ディルドリン濃度200 µg/LがNOAELと推定された(Jager 1970)。この血中濃度レベルはボランティアを対象に0、0.01、0.05、0.211 mg/日を2年間投与して実施された実験結果から、0.033 mg/kg 体重/日に相当する(Hunter & Robinson 1967)。また、これらの労働者の中で高濃度の曝露を受けた10人を対象に実施された尿中の17-ヒドロキシコルチコステロイド等の測定結果から、血中ディルドリン濃度105 µg/L(0.0174 mg/kg 体重/日相当)がNOAELとされた(Jager 1970)。IPCSはこの論文を根拠に、0.02 mg/kg 体重/日以下では影響は認められないとしている(IPCS 1989)。これらの知見から、環境省は0.02mg/kg 体重/日をNOAELとしている(環境省 2002)。工場労働者における酵素誘導について大規模な調査がなされた結果、ヒトでは約0.010 mg/kg 体重/日の用量で長期曝露されても測定可能な濃度のミクロソーム酵素の誘導は生じないと結論された。また、ディルドリンをより高濃度(0.020 mg/kg 体重/日)で吸収した少数の作業員においてもミクロソーム酵素の活性化が生じているという根拠はない(Jager 1970)。

遺伝毒性

- ヒトにおける遺伝毒性の情報として、ディルドリン製造工場の作業員から採取したリンパ球の染色体異常が調べられており、過去の作業員あるいは曝露されていない対象集団と比較して、染色分体の異常及び染色体の異常ともに有意な差は見られなかった。この調査において被験者は他の防虫剤への職業上の曝露はなく、ディルドリンへの曝露は吸入及び/又は経皮経路によると考えられた(Dean et al. 1975)。
- 原虫疾患であるシャーガス病の公衆衛生業務に少なくとも10年従事していた労働者から採取し培養した末梢リンパ球について、染色体の構造異常及び姉妹染色分体交換が調べられている。調査の結果は対象集団と比較して差がなかった(Bordon 1980)。

発がん性

- 1954～1970年の間に少なくとも1年間殺虫剤に曝露されたコホート(オランダ、総コホート数:570)の20年間のフォローアップとして死亡率が調査された。生存の確実時

(1987年1月)に、570名のうち445名(78%)は生存、76名(13.3%)は死亡、34名(6.0%)は移住、15名(2.6%)は追跡できなかった。観察対象とされた労働者は14,740人年であった。曝露の推定は343名の労働者から集められた血液中ディルドリンに基づいてなされた。労働者は毎日の平均アルドリン/ディルドリン摂取量を90、419及び1,019 µg(平均生涯摂取量は88、419及び1,704 mgに相当する)として、それぞれ低、中及び高用量曝露群に分けられた。アルドリン/ディルドリンに曝露された労働者に対して全ての死因について標準化死亡比(SMR)はオランダの国民死亡率に対して、低、中及び高用量曝露群で80.6、86.8及び68.9であった(De Jong 1991)。

- 上記と同一コホートについてカットオフ日を1993年1月1日とした疫学的調査が行われた。570名のうち、402名(70.5%)は生存、118名(20.7%)は死亡、35名(6.2%)は移住、15名(2.6%)は追跡できなかった。総コホートから観察された総死亡率は、年齢、期間及び特定の死因に基づく国民のデータから計算された期待された死亡率より低かった。期待死亡数156名に対して観察死亡数は118名であり、SMRは75.6であった。循環器疾患及び非悪性呼吸器疾患の死亡率が低い傾向を示した。全てのタイプのがんのうち、直腸と肝臓の2種においてのみ期待値より高頻度であったが、用量依存的ではなかった。期待値が1.5に対して6例の直腸癌の死亡がコホートに観察された(SMR:390)。肝臓癌による死亡は2例で期待値の0.9より大きかった(SMR:225)。仕事のタイプ(オペレーター、保全業務、管理者)によるデータの階層化においては、オペレーターグループでのみ、直腸癌の死亡率の増加が認められた(De Jong et al. 1997)。
- 農業工場(米国デンバー)に1964年以前に少なくとも6ヵ月間従事した1,155名を対象とした疫学的調査が実施された。1,155名のうち、カットオフ日の1976年12月31日時点で870名(75%)は生存、173名(15%)は死亡、112名(10%)は不明であった。観察対象とされた労働者数は24,939人年であった。労働者は主に白人男性で、曝露コホートの死亡要因が米国の白人男性の死亡要因と比較された。全ての死因(悪性腫瘍、循環器系、非悪性呼吸器系及び神経系の組み合わせ)に対する死亡率は対照群より曝露コホートにおいて有意に低い値となった(SMR:84)。肝臓及びリンパ造血系腫瘍は100に対して有意な差は認められず、値は225及び147であった。しかし、有意な非悪性呼吸器系疾患に対するSMRの増加が認められ、212であった(Ditraglia et al. 1981)。
- 上記と同一コホートにおいて、カットオフ日を1987年12月31日とした疫学的調査が実施された。1,158名のうち、803名(70%)は生存、337名(29%)は死亡、13名(10%)は不明であった。観察対象とされた労働者数は34,479人年であった。全ての死因(悪性、循環器系、非悪性呼吸器、脳血管疾患の組み合わせ)による死亡率は対照群より曝露コホートで低値であった。国民、州及び郡による統計的なコホートの死亡率の比較において、全ての死因に対するSMRに影響はなかった。しかし、肝/胆管癌のSMRでは期待値より高値を示し、国、州、郡で、それぞれ393、510及び486であった。肝臓及び胆管癌の5例のうち2例にはジプロモクロプロバンの記録もあった(Brown 1992)。

・上記調査の工場従業員（大部分の従業員は工場で1952～1982年の間に就労）を対象として、人種が報告された2,384名及び人種が不明（白人に分類）な262名について、カットオフ日を1991年1月1日とした疫学的調査が実施された。生存状態は、1,764名（74%）が生存、496名（21%）が死亡、124名（5.0%）が不明であった。コホート内の人種は、87%が白人男性（2,072例）、10%は白人女性（234例）、3%は黒人男性（68例）及び1%未満が黒人女性（10例）であった。アルドリン/ディルドリン曝露と肝癌又は他の原因（呼吸器、循環器及び神経系）による死亡との間に相関性は認められなかった（Amaoteng-Adjepong et al. 1995）。

3.1.3.2 発がん性評価

各評価機関による発がん性の分類を表3-8に示す。

IARCは2018年現在、ディルドリン及び代謝物としてディルドリンを生じるアルドリンをグループ2A（モノグラフ準備中）に分類している（IARC 2018）。

表3-8 各評価機関による発がん性分類

評価機関	対象物質	分類結果	設定年	出典
IARC	ディルドリン及び代謝物としてディルドリンを生じるアルドリン	2A ヒトに対しておそらく発がん性がある物質	準備中	IARC 2018
US EPA IRIS	ディルドリン	B2 ヒトに対しておそらく発がん性がある物質	1988	US EPA 2003b
NTP	ディルドリン	ヒトに対しての発がん性は評価されていない	—	NTP 2016
ACGIH	ディルドリン	A3 動物に対する発がん性が確認されたがヒトへの関連性が不明である物質	2009	ACGIH 2017
ECHA CLP	ディルドリン	カテゴリー2 ヒトに対する発がん性が疑われる物質	—	ECHA 2018

日本産業衛生学会及びDFG（ドイツ学術振興会）では発がん性評価はなされていなかった。

ユニットリスク等の情報

表3-9 ディルドリンのユニットリスク等の情報（US EPA 2003b）

経口スロープファクター	1.6×10 ¹ (mg/kg/日) ⁻¹
飲料水ユニットリスク	4.6×10 ⁻⁴ (µg/L) ⁻¹
吸入ユニットリスク*	4.6×10 ⁻³ (µg/m ³) ⁻¹

*：経口データに基づいて算出

3.1.3.3 許容濃度に関する情報

・食品安全委員会農薬専門調査会は2013年にディルドリンの評価を行い、動物を用いた各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量は、イヌを用いた慢性毒性試験及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量0.005 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠とし、不確実係数を100として0.00005 mg/kg 体重/日を耐容一日摂取量（TDI）と設定した（食品安全委員会 2013）。

・US EPAは1988年にディルドリンの評価を行い、ラットの慢性混餌毒性試験における肝臓病変に基づくNOAEL=5 µg/kg 体重/日から、不確実係数100を適用し、経口のRfDを0.05 µg/kgと設定した（US EPA 2003b）。

・ATSDRはリスザルを用いた55日間投与試験における継時弁別学習に対する影響に基づくNOAEL=0.01 mg/kg 体重/日から、不確実係数を100とし、中期（15～364日）における経口の最小リスクレベル（Minimal risk level, MRL）を0.0001 mg/kgと設定した。また、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験における肝臓への影響に基づくNOAEL=5 µg/kg 体重/日から、不確実係数100を適用し、長期（365日以上）における経口のMRL（≈TDI）を0.05 µg/kgと設定した（ATSDR 2002）。

・JMPRはイヌ及びラットの慢性混餌毒性試験における肝臓の変化に基づくLOAEL=25 µg/kg 体重/日から、不確実係数250を適用し、ADIを0.0001 mg/kgと設定した（JMPR 1977）。また1994年にはアルドリンとディルドリンの総和としての暫定耐容一日摂取量（PTDI）を0.0001 mg/kgと設定した（JMPR 1994）。

その他、職業曝露に関する許容濃度は表3-10の通り設定されている。

表3-10 各評価機関による許容濃度設定値

評価機関	設定値	設定年	出典
ACGIH	TWA 0.1 mg/m ³ (IFV)	2009	ACGIH 2017
DFG	0.25 mg/m ³ [H]	1966	DFG 2018
NIOSH	Ca TWA 0.25 mg/m ³ [skin]	—	NIOSH 2016
OSHA	TWA 0.25 mg/m ³ [skin]	—	OSHA 2018, NIOSH 2016
UK HSE	設定なし	—	UK HSE 2011
日本産業衛生学会	設定なし	—	日本産業衛生学会 2017

TWA：時間加重平均（1日8時間、週40時間での許容濃度）

IFV：吸引性画分及び蒸気

H：皮膚吸収による危険性あり

Skin：皮膚吸収があることを示す

3.2 4,6-ジクロロ-7-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンズイミダゾール [DTTB]

本物質の有害性は各国規制当局または国際機関において評価されておらず、調べた範囲で参照できる評価書はなかった。物理化学的情報、実験動物及びヒトにおける毒性情報を公開されている検索サイト及び有料データベースで収集した。

有料データベースとしては、RTECS、Medline、CAPlus、及びJDreamIIIの4つを使用し、生体内動態および代謝過程、細胞毒性、急性毒性、慢性毒性、刺激性及び腐食性、感作性、反復投与毒性、生殖及び発生毒性、遺伝毒性、発がん性、物理化学的性質等に関するあらゆる情報を検索した。

3.2.1 体内動態

調査した範囲では情報はなかった。

3.2.2 実験動物での知見

3.2.2.1 急性毒性

・ddY マウスを用いた DTTB (5%水溶液) の単回経口投与毒性試験が実施されている。投与量及び死亡動物数を表 3-11 に示す。

投与後の症状として、雌雄とも投与後 5～20 分より各投与群に自発運動の抑制が見られ、さらに腹這い、うずくまりの状態が散見された。動物の死亡は後肢伸展の状態で投与後 30 分から始まり、雄では 24 時間まで、雌では 3 日まで見られた。死を免れた動物のこれらの症状は雌雄とも 24 時間までに回復性を示した。死亡動物の剖検では肝小葉の明瞭化が散見された。7 日間生存動物の剖検では変化は見られなかった。

死亡動物数から Litchfield-Wilcoxon 法を用いて算出した経口 LD₅₀ 値とその 95%信頼限界は、雄では 35.3 (30.6～41.2) mg/kg、雌では 37.0 (31.4～43.7) mg/kg であった (池田ら 1985)。

表 3-11 マウスにおける DTTB 単回経口投与後の死亡動物数

性	投与量 (mg/kg)	動物 数	死亡動物数											総死亡動 物数			
			時間				日										
			1	3	6	8	1	2	3	4	5	6	7				
雄	20.9	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	25.0	10	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	30.0	10	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	36.0	10	0	4	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
	43.2	10	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
	51.9	10	6	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9
	62.2	10	4	4	1	1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10
雌	20.9	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	25.0	10	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	30.0	10	0	1	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
	36.0	10	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
	43.2	10	1	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
	51.9	10	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
	62.2	10	0	7	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	9
	74.7	10	8	0	0	0	2	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10

3.2.2.2 刺激性及び腐食性

調査した範囲では情報はなかった。

3.2.2.3 感作性

調査した範囲では情報はなかった。

3.2.2.4 反復投与毒性

調査した範囲では情報はなかった。

3.2.2.5 生殖発生毒性

調査した範囲では情報はなかった。

3.2.2.6 遺伝毒性

調査した範囲では情報はなかった。

3.2.2.7 発がん性

調査した範囲では情報はなかった。

3.2.2.8 その他の試験

調査した範囲では情報はなかった。

3.2.3 ヒトでの知見

3.2.3.1 疫学調査及び事例

調査した範囲では情報はなかった。

3.2.3.2 発がん性評価

IARC、日本産業衛生学会、EU、NTP、ACGIH、EPA及びDFGにおいて発がん性評価はされていなかった。

3.2.3.3 許容濃度に関する情報

ACGIH、NIOSH、OSHA、AIHA、DFG、UK HSE、GESTIS、日本産業衛生学会が公開している作業者曝露基準値のリストにDTTBに関する情報はなかった。

3.3 参考文献：

ディルドリン

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (1984). American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values for substances in workroom air. 3rd ed. Cincinnati, OH: ACGIH, p. 139 (as cited in US EPA, 1988). (US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2017). TLVs and BELs (Booklet 2017).

Amaoteng-Adjepong Y, Sathiakumar N, Delzell E and Cole P (1995). Mortality among workers at a pesticide manufacturing plant. *J Occup Environ Med.* 37:471-478. (ATSDR 2002、US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2002). Toxicological profile for Aldrin/Dieldrin.

Baekstroem J, Hannson E and Ullberg S (1965). Distribution of ¹⁴C-DDT and ¹⁴C-dieldrin in pregnant mice determined by whole-body autoradiography. *Toxicol Appl Pharmacol.* 7:90-96. (IPCS 1989 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Baldwin MK, Robinson J and Parke DV (1972). A comparison of the metabolism of HEOD (dieldrin) in the CF1 mouse with that in the CFE rat. *Food Cosmet Toxicol* 10:333-351. (ATSDR 2002 から引用)

Benitz KF, Roth RN and Coulston F (1977). Morphologic characteristics of hepatic nodules induced by mirex and dieldrin in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 41:154-155. (IPCS 1989 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Black AMS (1974). Self poisoning with dieldrin: A case report and pharmacokinetic discussion. *Anaesth intensive Care* 2:369-374. (IPCS 1989、US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Bordon L (1980). Possible effects of dieldrin and other pesticides on human chromosomes in vivo and in vitro. *Toxicol Res Proj Dir.* 5:1-12 (No. 11.0077). (IPCS 1989 から引用)

Borgmann AR et al. (1952). Unpublished report, July. (JMPR 1965 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Brown DP (1992). Mortality of workers employed at organochlorine pesticide manufacturing plants -an update. *Scand J Work Environ Health.* 18:155-161. (ATSDR 2002、US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Cabral JRP, Shubik P, Bronczyk SA and Hall RK (1977). A carcinogenesis study of the pesticide dieldrin in hamsters. Paper given at 68th annual meeting Am. Assoc. Cancer Research and 13th annual meeting Am Soc Clin Oncology. Denver Col. USA (Mau 1977). *Proceedings Abstract* 111, 28. (JMPR 1977 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Cabral JRP, Hall RK, Bronczyk SA and Shubik P (1979). A carcinogenicity study of the pesticide dieldrin in hamsters. *Cancer Lett.* 6(4/5):241-246. (IPCS 1989 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Chernoff N, Kavlock RJ, Kathrein JR et al. (1975). Prenatal effects of dieldrin and photodieldrin in mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 31:302-308. (IPCS 1989、JMPR 1977、US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Coulston F, Abraham R and Manke R (1980). Reproductive study in female rats given dieldrin, alcohol, or aspirin orally. Albany, New York, Albany Medical College of Union University, Institute of Comparative and Human Toxicology. (IPCS 1989 及び US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Dailey RE, Walton MS, Beck V, Leavens CL and Klein AK (1970). Excretion, distribution, and tissue storage of a ¹⁴C-labelled photoconversion product of ¹⁴C-dieldrin. *J Agric Food Chem.* 18(3):443-445. (IPCS 1989 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Davis KJ and Fitzhugh OG (1962). Tumorigenic potential of aldrin and dieldrin for mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 4:187-189. (ATSDR 2002、US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Davis KJ (1965). Pathology report on mice fed aldrin, dieldrin, heptachlor or heptachlor epoxide for two years. Internal FDA memorandum to Dr. Lehman AJ. July 19. (as cited in US EPA, 1987, 1992, 1993a, 1993b). (US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Dean BJ, Doak SMA and Somerville H (1975). The potential mutagenicity of dieldrin (HOED) in mammals. *Food Cosmet Toxicol.* 13(3):317-323. (ATSDR 2002 から引用)

Deichmann WB, Keplinger M, Sala F and Glass E (1967). Synergism among oral carcinogens in the simultaneous feeding of four tumorigens to rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 11:88-10.[as cited in US EPA, 1987] (ATSDR 2002 から引用)

Deichmann WB, MacDonald WE, Blum E, Bevilacqua M, Radomski J, Keplinger M and Balkus M (1970). Tumorigenicity of aldrin, dieldrin and endrin in the albino rat. *Ind Med Surg.* 39(10):426-434.[as cited in USEPA, 1987, 1992, 1993a, 1993b] (ATSDR 2002 から引用)

De Jong G (1991). Long-term health effects of aldrin and dieldrin: A study of exposure, health effects and mortality of workers engaged in the manufacture and formulation of the insecticides aldrin and dieldrin. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Science Publishers B.V. (ATSDR 2002、US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)

De Jong G, Swaen GMH and Slangen JJM (1997). Mortality of workers exposed to dieldrin and aldrin: A retrospective cohort study. *Occup Environ Med.* 54:702-707. (ATSDR 2002、US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)

De Vlioger M, Robinson J, Baldwin MK et al. (1968). The organochlorine insecticide content of human tissue. *Arch Environ Health.* 17:759-767. (ATSDR 2002 から引用)

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2018). List of MAK and BAT Values 2018: Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report 54. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/9783527818402>

Ditraglia D, Brown DP, Namekata T et al. (1981). Mortality study of workers employed at organochlorine pesticide manufacturing plants. *Scand J Work Environ Health* 7:140-146 (Suppl 4). (ATSDR 2002、US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Dix KM and Wilson AB (1971). Toxicity studies with dieldrin (HEOD). Teratogenic studies in rabbits given HEOD and thalidomide orally, Sittingbourne, Shell Research (TLGR.0051.71). (EFSA 2005、IPCS 1989 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Dix KM, Van Der Pauw CL and McCarthy WV (1978). Toxicity studies with dieldrin: Teratological studies in mice dosed orally with HEOD. *Teratology.* 16: 57-62. (IPCS 1989 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Dobbs AJ and Williams N (1983). Indoor air pollution from pesticides used in wood remedial treatments. *Environ Pollution (Series B).* 6:271-296. (ATSDR 2002 から引用)

ECHA, European Chemicals Agency (2018). C&L Inventory. (2018年11月検索) <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/43011>

EFSA, European Food Safety Authority (2005). Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the commission related to aldrin and dieldrin as undesirable substance in animal feed. *The EFSA Journal.* 285:1-43.

Eisenlord G, Loquvam, GS, and Nemenzo J (1967). Results of reproduction study of rats fed diets containing dieldrin over three generations. San Francisco, California, The Hine Laboratories (Report No. 4). (IPCS 1989 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Eliason BC and Posner HS (1971). Reduced passage of carbon-14-dieldrin to the fetal rat by phenobarbital but not by eight other drugs or dieldrin. *Am J Obstet Gynecol.* 110(7):943-947. (IPCS 1989 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Epstein SS (1975). The carcinogenicity of dieldrin. Part 1. *Sci Total Environ.* 4: 1-52 (as cited in US EPA 1993). (US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Feldman RJ and Maibach HI (1974). Percutaneous penetration of some pesticides and herbicides in man. *Toxicol Appl Pharmacol.* 28:126-132. (ATSDR 2002 から引用)

Fitzhugh OG, Nelson AA and Quaife ML (1964). Chronic oral toxicity of aldrin and dieldrin in rats and dogs. *Food Cosmet Toxicol.* 2:551-562. (ATSDR 2002、IPCS 1989、JMPR 1965、US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Good EE and Ware GW (1969). Effects of insecticides on reproduction in the laboratory mouse. IV. Endrin and dieldrin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 14:201-203. (IPCS 1989、US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Harr JR, Claeys RR, Bone JF and McCordle JW (1970). Dieldrin toxicosis: rat reproduction. *Amer J Vet Res.* 31:181-189. (IPCS 1989、JMPR 1970、US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Hathway DE, Moss JA, Rose JA and Williams DJM (1967). Transport of dieldrin from mother to blastocyst and from mother to foetus in pregnant rabbits. *Eur J Pharmacol.* 1: 167-175. (IPCS 1989 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Hayes WJ (1974). Distribution of dieldrin following a single oral dose. *Toxicol Appl Pharmacol.* 28:485-492. (ATSDR 2002 から引用)

Hunter CG, Stevenson DE and Ferrigan LW (1964). Data submitted by Shell Company. (JMPR 1965 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Hunter CG (1966). Unpublished report submitted by Shell International Chemical Co. (JMPR 1967 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Hunter CG (1967). Unpublished report submitted by Shell International Chemical Co. (JMPR 1967 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Hunter CG and Robinson J (1967). Pharmacodynamics of dieldrin (HEOD). I. Ingestion by human subjects for 18 months. *Arch Environ Health.* 15:614-626. (ATSDR 2002、US EPA 2003a、JMPR 1966、環境省 2002 及び食品安全委員会 2013 から引用)

Hunter CG, Robinson J and Roberts M (1969). Pharmacodynamics of dieldrin (HEOD): Ingestion by human subjects for 18 to 24 months, and postexposure for 8 months. *Arch Environ Health.* 18:12-21. (ATSDR 2002 から引用)

Hurkat PC (1977). Some biochemical studies in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) during a hundred-day oral administration of dieldrin (HEOD). *Indian J Anim Sci.* 47:671-676. (EFSA 2005 及び食品安全委員会 2013 から引用)

- Hurkat PC, Joshi GP and Mathur PN (1977). Effects of dieldrin (HEOD) on liver/body weight ratio and oxygen consumption in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Indian J Anim Sci.* 47:666-670. (EFSA 2005 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Hutson DH (1976). Comparative metabolism of dieldrin in the rat (CFE) and in two strains of mouse (CF1 and LACG). *Food Cosmet Toxicol.* 14:557-591. (ATSDR 2002 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1974). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man: Some organochlorine pesticide. Volume 5:125-156.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2018). List of classifications, Volumes 1-122. (2018年9月検索)
- ICSC, International Chemical Safety Cards (1998). No.0787 1998. Dieldrin http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=en&p_card_id=0787&p_version=2
- IPCS, International Program on Chemical Safety (1989). Environmental Health Criteria 91:Aldrin and Dieldrin.
- Jager KW (1970). Aldrin, dieldrin, endrin and telodrin: An epidemiological and toxicological study of long-term occupational exposure. New York: Elsevier. (ATSDR 2002、IPCS 1989、JMPR 1970、環境省 2002 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- JMPR, Joint Meeting on Pesticide Residues under FAO/WHO (1965). Evaluations of some pesticide residues in food. Monographs. FAO Meeting Report No. PL/1965/10/1 <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v065pr19.htm>
- JMPR, Joint Meeting on Pesticide Residues under FAO/WHO (1966). Evaluations of some pesticide residues in food. Monographs. FAO/PL:CP/15 <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v66apr03.htm>
- JMPR, Joint Meeting on Pesticide Residues under FAO/WHO (1967). Evaluations of some pesticide residues in food. Monographs. FAO Meeting Report No. PL/1967/M/11/1 <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v067pr11.htm>
- JMPR, Joint Meeting on Pesticide Residues under FAO/WHO (1970). Evaluations of some pesticide residues in food. Monographs. AGP:1970/M/12/1 <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v070pr09.htm>
- JMPR, Joint Meeting on Pesticide Residues under FAO/WHO (1977). Report of the FAO/WHO Joint Meeting on pesticide residues in food. FAO Plant Production and Protection Papers 10 suppl. Roma, Italy. <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v077pr02.htm>
- JMPR, Joint Meeting on Pesticide Residues under FAO/WHO (1994). Report of the FAO/WHO Joint Meeting on pesticide residues in food. Rome, Italy. http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Reports_1991-2006/Report1994.pdf
- Jone C, Trosko JE, Aylsworth CF et al. (1985). Further characterization of the in vitro assay for inhibitors of metabolic cooperation in the Chinese hamster V79 cell line. *Carcinogenesis.* 6:361-366. (ATSDR 2002 から引用)
- Keane WT and Zavon MR (1969). Validity of a critical blood level for prevention of dieldrin intoxication. *Arch Environm Hlth.* 19:36-44. (JMPR 1970、IPCS 1989 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Keane WT, Zavon MR and Witherup SH (1969). Dieldrin poisoning in dogs: relation to obesity and treatment. *Brit J Industr Med.* 26:338-341. (EFSA 2005 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Keplinger ML, Deichmann WB and Sala F (1970). Effects of combinations of pesticides on reproduction in mice. In: Pesticides symposia. Miami Beach, Florida: Halos and Associates Inc. pp. 125-138. (IPCS 1989、US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Khaïry M (1960). Effects of chronic dieldrin ingestion on the muscular efficiency of rats. *Br J Ind Med.* 17: 146-148. (IPCS 1989 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Kitselman CH (1953). Long-term studies on dogs fed aldrin and dieldrin in sublethal dosages, with reference to the histopathological findings and reproduction. *J Am Vet Med Assoc.* 123:28-30. (EFSA 2005、IPCS 1989、US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Klaunig JE and Ruch RJ (1987). Strain and species effects on the inhibition of hepatocyte intercellular communication by liver tumor promoters. *Cancer Lett.* 36:161-168. (ATSDR 2002 から引用)
- Klaunig JE, Ruch RJ, Weghorst CM et al. (1990). Role of inhibition of intercellular communication in hepatic tumor promotion. *In Vitro Toxicol.* 3:91-107. (ATSDR 2002 から引用)
- Klaunig JE, Xu Y, Bachowski S et al. (1995). Oxidative stress in nongenotoxic carcinogenesis. *Toxicol Lett.* 82/83:683-691. (ATSDR 2002 から引用)
- Klaunig JE, Xu Y, Isenberg JS et al. (1998). The role of oxidative stress in chemical carcinogenesis. *Environ Health Perspect.* 106 (Suppl. 1):289-295. (ATSDR 2002 から引用)
- Kolaja KL, Stevenson DE, Johnson JT, Walborg EF Jr. and Klaunig JE (1996). Subchronic effects of dieldrin and phenobarbital on hepatic DNA synthesis in mice and rats. *Fundam Appl Toxicol.* 29:219-228. (US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Kurata M, Hirose K and Umeda M (1982). Inhibition of metabolic cooperation in Chinese hamster cells by organochloride pesticides. *Gann* 73:217-221. (ATSDR 2002 から引用)
- Loose LD, Silkworth JB, Charbonneau T et al. (1981). Environmental chemical-induced macrophage dysfunction. *Environ Health Perspect.* 39:79-92. (IPCS 1989 及び食品安全委員会 2013 から引用)

- Loose LD (1982). Macrophage induction of T-suppressor cells in pesticide-exposed and protozoan-infected mice. *Environ Health Perspect.* 43:89-97. (IPCS 1989 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- MacDonald WE, Anderson WAD, Bevilacqua M, Blum E and Deichmann WB (unpublished, 1972). The tumorigenicity of dieldrin in the Swiss-Webster mouse (as cited in US EPA, 1987, citing Epstein, 1975a). (US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Matthews HB, McKinney JD and Lucier GW (1971). Dieldrin metabolism, excretion, and storage in male and female rats. *J Agric Food Chem.* 19:1244-1248. (ATSDR 2002 から引用)
- Meierhenry EF, Ruebner BH, Gershwin ME, et al. (1983). Dieldrin-induced mallory bodies in hepatic tumors of mice of different strains. *Hepatology* 1:90-95. (ATSDR 2002、IPCS 1989、US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Müller W, Nohynek G, Woods G, et al. (1975). Comparative metabolism of dieldrin-14C in mouse, rat, rabbit, Rhesus monkey and chimpanzee. *Chemosphere* 4(2):89-92. (ATSDR 2002 から引用)
- Nair A, Dureja P and Pillai MKK (1992). Aldrin and dieldrin residues in human fat, milk and blood serum collected from Delhi Hum Exp Toxicol. 11:43-45. (US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2018). NIOSH pocket guide to chemical hazards. Dieldrin. <https://www.cdc.gov/niosh/npq/npqd0206.html>
- NTP, National Toxicology Program (2016). Department of Health and Human Services, Report on Carcinogens, fourteenth Edition.
- Ortega P, Hayes WJ and Burham WF (1957). *Arch Path.* 64:614. (JMPR 1965 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- OSHA, Occupational Safety and Health Administration (2018). OSHA Occupational Chemical Database, Dieldrin. <https://www.osha.gov/laws-regs/regulations/standardnumber/1910/1910.1000TABLEZ1>
- Ottolenghi AD, Haseman JK and Suggs F (1974). Teratogenic effects of aldrin, dieldrin, and endrin in hamsters and mice. *Teratology.* 9:11-16. (IPCS 1989 から引用)
- Ribbens PH (1985). Mortality study of industrial workers exposed to aldrin, dieldrin and endrin. *Int Arch Occup Environ Health* 56:75-79. (ATSDR 2002 から引用)
- Richardson A and Robinson J (1971). The identification of a major metabolite of HEOD (dieldrin) in human feces. *Xenobiotica.* 1(3):213-219. (ATSDR 2002 から引用)
- Ruch RJ and Klaunig JE (1986). Effects of tumor promoters, genotoxic carcinogens and hepatocytotoxins on mouse hepatocyte intercellular communication. *Cell Biol Toxicol.* 2:469-483. (ATSDR 2002 から引用)
- Ruebner BH, Gershwin ME, Meierhenry EF, Hsieh LS and Dunn PL (1984a). Irreversibility of liver tumours in C3H mice. *J Natl Cancer Inst.* 73(2):493-498. (IPCS 1989 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Ruebner BH, Gershwin ME, French SW, Meierhenry E, Dunn P and Hsieh LS (1984b). Mouse hepatic neoplasia: Differences among strains and carcinogens. In: Popp JA, ed. *Current perspectives in mouse liver neoplasia*, Washington, DC, Hemisphere. (IPCS 1989 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Schechter A, Furst P, Kruger C et al. (1989). Levels of polychlorinated dibenzofurans, dibenzodioxins, PCBs, DDT and DDE, hexachlorobenzene, dieldrin, hexachlorocyclohexanes and oxychlordane in human breast milk from the United States, Thailand, Vietnam, and Germany. *Chemosphere.* 18:445-454. (ATSDR 2002 から引用)
- Shakoori AR, Rasul YG and Ali SS (1986). The effect of longterm administration of dieldrin on biochemical components in blood serum of albino rats. *Toxicol Lett.* 9(4): 35. (IPCS 1989 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Smith RM, Cunningham WL and Van Gelder GA (1976). Dieldrin toxicity and successive discrimination reversal in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *J Toxicol Environ Health.* 1:737-747. (ATSDR 2002 から引用)
- Stacey CI and Tatum T (1985). House treatment with organochlorine pesticides and their level in human milk--Perth, Western Australia. *Bull Environ Contam Toxicol.* 35:202-208. (ATSDR 2002 から引用)
- Stevenson DE, Kehrer JP, Kolaja KL, Walborg EF Jr. and Klaunig JE (1995). Effect of dietary antioxidants on dieldrin-induced hepatotoxicity in mice. *Toxicol Lett.* 75:177-183. (US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Stevenson DE, Walborg EF, North DW et al. (1999). Monograph: Reassessment of human cancer risk of aldrin/dieldrin. *Toxicol Lett.* 109:123-186. (ATSDR 2002 から引用)
- Sundaram KS, Damodaran VN, Venkitasubramanian TA (1978a). Absorption of dieldrin through monkey & dog skin. *Indian J Exp Biol.* 16:101-103. (ATSDR 2002 から引用)
- Sundaram KS, Damodaran VN, Venkitasubramanian TA (1978b). Absorption of dieldrin through skin. *Indian J Exp Biol.* 16:1004-1007. (ATSDR 2002 から引用)
- Tennekes HA, Wright AS, Dix KM et al. (1981). Effects of dieldrin, diet, and bedding on enzyme function and tumor incidence in livers of male CF-1 mice. *Cancer Res.* 41:3615-3620. (ATSDR 2002 から引用)
- Tennekes HA, Edler L and Kunz HW (1982). Dose-response analysis of the enhancement of liver tumor formation in CF1 mice by dieldrin. *Carcinogenesis.* 3:941-945 (as cited in USEPA, 1987). (US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Thorpe E and Walker AIT (1973). The toxicity of dieldrin (HEOD). II. Comparative long-term oral toxicology studies in mice with dieldrin, DDT, phenobarbitone, β -BHC and γ -BHC. *Food Cosmet Toxicol.* 11:433-441. (ATSDR 2002、EHS 1989、US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)

- Thorpe E and Hunt PF (1975). Toxicology of dieldrin (HEOD): study of the pathological changes in 3 strains of mice following prolonged ingestion of dieldrin, Sittingbourne, Shell Research. (TLGR.0012.75) (Unpublished proprietary report). (IPCS 1989, US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Treon JF, Cleveland FP, Shaffer FE et al. (1953). The toxicity of aldrin, dieldrin, and DDT when fed to rats over the period of twenty-seven weeks. Cincinnati, OH. The Kettering Laboratory in the Department of Preventive Medicine and Industrial Health, College of Medicine, University of Cincinnati. (IPCS 1989 から引用)
- Treon J F and Cleveland FP (1955). J Agr Food Chem. 3:402. (JMPR 1965, JMPR 1966 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Trosko YE, Jone C and Chang CC (1987). Inhibition of gap junctional-mediated intercellular communication in vitro by aldrin, dieldrin and toxaphene: A possible cellular mechanism for their tumor promoting and neurotoxic effects. Mol Toxicol. 1:83-93. (ATSDR 2002 から引用)
- Tully DB, Cox VT, Mumtaz MM et al. (2000). Six high-priority organochlorine pesticides, either singly or in combination, are nonestrogenic in transfected HeLa cells. Reprod Toxicol. 14:95-102. (ATSDR 2002 から引用)
- UK HSE, UK Health and Safety Executive (2011). H40/2005 Workplace exposure limits.
- US EPA, US Environmental Protection Agency (1978). Designation of hazardous substances. U.S. Environmental Protection Agency. Code of Federal Regulations 40 CFR 116.4.EPA. (ATSDR 2002 から引用)
- US EPA, US Environmental Protection Agency (2003a). Health effects support document for aldrin/dieldrin.
- US EPA, US Environmental Protection Agency (2003b). IRIS, International Risk Information System. Summary document: 225. Dieldrin: CASRN 60-57-1.
- US NCI, US National Cancer Institute (1978a). Bioassay of Aldrin and dieldrin for possible carcinogenicity. National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series No. 21
- US NCI, US National Cancer Institute (1978b). Bioassay of dieldrin for possible carcinogenicity. National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series No. 22
- Van Raalte HGS (1977). Human experience with dieldrin in perspective. Ecotoxicol Environ Safety 1:203-210. (ATSDR 2002 から引用)
- Van Ravenzwaay B and Kunz W (1988). Quantitative aspects of accelerated nuclear polyploidization and tumour formation in dieldrin treated CF-1 mouse liver. Br J Cancer. 58:52-56. (ATSDR 2002 から引用)
- Virgo BB and Bellward GD (1975). Effects of dietary dieldrin on reproduction in the Swiss-Vancouver (SWV) mouse. Environ Physiol Biochem. 5:440-450 (as cited in ATSDR, 2000; IPCS, 1989b). (IPCS 1989, US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Virgo BB and Bellward GD (1977). Effects of dietary dieldrin on offspring viability, maternal behavior, and milk production in the mouse. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 17:399-409 (as cited in ATSDR, 2000; IPCS, 1989b). (IPCS 1989, US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Wade MH, Trosko JE and Schindler M (1986). A fluorescence photobleaching assay of gap junction-mediated communication between human cells. Science 232:525-528. (ATSDR 2002 から引用)
- Walker AIT, Stevenson DE, Robinson J et al. (1969). The toxicology and pharmacodynamics of dieldrin (HEOD): Two-year oral exposures of rats and dogs. Toxicol Appl Pharmacol. 15:345-373. (ATSDR 2002, EFSA 2005, IPCS 1989, US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Walker AIT, Thorpe E and Stevenson DE (1970). The toxicology of dieldrin (HEOD): long-term oral toxicity experiments in mice. Unpublished report from the Tunstall Laboratory, TU/13/70, Shell Research Ltd., Sittingbourne. Proposed for publication in Food Cosmet Toxicol. (JMPR 1970, US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Walker AIT, Thorpe E and Stevenson DE (1972). The toxicology of dieldrin (HEOD). I. Long-term oral toxicity studies in mice. Food Cosmet Toxicol. 11:415-432. (ATSDR 2002, US EPA 2003a 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Walker AIT, Thorpe E and Stevenson DB (1973). The toxicology of dieldrin (HEOD). I. Long-term oral toxicity studies in mice. Food Cosmet Toxicol. 11:415 (IARC 1974 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Witherup S, Stemmer KL, Roberts JL et al. (1961). Prolonged cutaneous contact of wool impregnated with dieldrin. Cincinnati, OH. The Kettering Laboratory in the Department of Preventive Medicine and Industrial Health, College of Medicine, University of Cincinnati. (ATSDR 2002 から引用)
- Wright AS, Akintonwa DA and Wooder MF (1977). Studies on the interactions of dieldrin with mammalian liver cells at the subcellular level. Ecotoxicol Environ Saf. 1:7-16, 427. (IPCS 1989 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Wright AS, Donniger C, Greenland RD, Stemmer KL and Zavon MR (1978). The effects of prolonged ingestion of dieldrin on the livers of male rhesus monkeys. Ecotoxicol. environ Saf. 1:477-502. (IPCS 1989 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Zavon MR and Stemmer KL (1975). The effect of dieldrin ingestion on rhesus monkeys. A six-year study, Cincinnati, Ohio, Kettering Laboratory. (IPCS 1989 及び食品安全委員会 2013 から引用)
- Zhong-Xiang L, Kavanagh T, Trosko JEF et al. (1986). Inhibition of gap junctional intercellular communication in human teratocarcinoma cells by organochlorine pesticides. Toxicol Appl Pharmacol. 83:10-19. (ATSDR 2002 から引用)
- 環境省(2002). 化学物質の環境リスク初期評価. ディルドリン
<http://www.env.go.jp/chemi/report/h14-05/chap01/03/21.pdf>
- 食品安全委員会 (2013). 農薬評価書 アルドリン及びディルドリン

<http://www.fsc.go.jp/fsci/evaluationDocument/show/kya20130612246>

日本産業衛生学会 (2017). 許容濃度の勧告 (2017年度). 産業衛生学雑誌 59 巻 5 号:153-185.

<https://www.sanei.or.jp/images/contents/309/kyoyou.pdf>

DTTB

池田康和、鎌田栄一、会田喜崇、内藤克司、鈴木康雄、戸部満寿夫 (1985). 家庭用品に使用されている化学物質の急性毒性試験 (その 2). 衛生試験所報告 103 号 37-50.

4. 曝露に関する情報

4.1 ディルドリン

各国の規制当局または国際機関のリスク評価書等において、ディルドリンの曝露に関する情報は主に食物や飲料水摂取による曝露に関するものであり、本調査で対象としている消費者製品（繊維製品）への曝露に関する情報はみられなかった。

文献調査の結果も経皮曝露による曝露評価及び曝露シナリオに関する文献は少なかったが、ディルドリン加工毛糸の着用実験及び溶出実験についての文献、及び防虫加工羊毛製品からのディルドリンの汗や唾液への溶出および空気中の発散に関する文献があったので 4.1.2 項に示す。

4.1.1 曝露経路

- ・大部分の人にとって、ディルドリンの主な曝露経路は汚染された食物の摂取である。水の摂取、呼吸、有害廃棄物の場での汚染された土壌との接触でも起こり得る (ATSDR 2002)。
- ・ディルドリンを使用して防シロアリ処理をした家に住んでいる人も曝露の可能性が高い。家にディルドリン処理した数年後に、住人がディルドリンに曝露する可能性があるという報告がある (ATSDR 2002)。
- ・子供の曝露経路は大人と同じで子供特有の経路はない (ATSDR 2002)。
- ・ディルドリンはもはや米国では農業用として登録されていないが、その持続時間が長いため一般の人々はこの化合物に曝露され続けている (HSDB 2018)。
- ・経口摂取が最も一般的な中毒の経路であり、通常汚染された食料や水の摂取によるものである。経口摂取は、飲食、喫煙、適切な手順に反した行為（例えば、詰まったスプレーノズルを口によって吹き飛ばす）の際に、汚染された物を口に入れることによっても起こり得る。また、自殺の試みでの意図的な摂取が起こる可能性がある (IPCS 1996)。
- ・特に塗布している時、無傷または損傷した皮膚を経由しての吸収は重要な曝露経路である (IPCS 1996)。
- ・ディルドリンは、無傷の皮膚を通して容易かつ効果的に吸収される (Hayes and Laws 1991)。その高い経皮毒性は、ディルドリンが溶液であるかに依存しない。固体ディルドリンは、非常に細かく粉砕されていれば、皮膚を通して吸収される (Hayes and Laws 1991)。
- ・ディルドリンは添加型（非反応型）の繊維加工剤で、通常はキシレンなどの溶媒に分散剤とともに溶かした製剤を水に加えて均一分散させ、これを布地に浸し、必要に応じて加熱して繊維内部にディルドリンを吸着させる方法がとられる。しかし、繊維とは結合せず、そのために、肌に直接触れる製品からは汗に溶けて経皮的に、乳幼児の身辺の製品からは舐めることによって唾液に溶けて経口的に、また、ディルドリンは比較的蒸気圧の高い化合物のため、発散して経気道的に人体に取り込まれる可能性がある (鹿庭ら 1977)。

4.1.2 曝露シナリオ

経口曝露のシナリオは、ディルドリンによって汚染された食物や飲料水の摂取による曝露シナリオで評価した報告はあるが、本調査で対象としている消費者製品（繊維製品）に関するシナリオについて記述のあるものはなかった。

一般的な人の曝露として、過去のシロアリ駆除剤処理によって汚染された家に居住する人の吸入曝露の曝露シナリオについて記述（ATSDR 2002）があったが、曝露経路、対象製品ともに本調査の対象外なので省略する。

文献調査において、(1)防虫加工メリヤス着用実験及び耳下腺唾液による溶出実験、及び(2)羊毛製品中の防虫加工剤ディルドリンの溶出及び発散についての報告があった。

(1) ディルドリン加工毛糸の人体応用実験

防虫加工を行った毛糸を衣服として着用した場合に皮膚から吸収されるディルドリンによる慢性中毒の可能性、及び幼児が衣類の袖や飾り玉等を口中にしゃぶって吸引することによる急性ないし亜急性の経口中毒を想定した以下の2つの実験が実施されている（佐藤1962）。

①防虫加工メリヤス着用実験

男性4人（28~34歳）の被験者が加工毛糸シャツを2ヵ月間連続着用した場合の、毛糸からのディルドリン吸収量が計算されている。

実験方法として、工場熱浴法によりディルドリンを0.1%の濃度で処理した防虫加工毛糸をメリヤスに織り、その布地9700cm²を無処理メリヤスシャツの背部中央にたくみに織り込んだ実験用シャツを作製した。被験者4人（男性、28~34歳）が、毎日起床より就寝まで約16~18時間、直接皮膚に接する下着として着用した。30日間連用した後、ドライクリーニングを行い、皮脂垢を洗い去り、ディルドリンの再加工をせず、そのまま再び30日間着用した。対照とした無着用シャツも同時期に、ドライクリーニングを行い、すべての条件をなるべく等しくなるようにした。実験時期は冬季12月から1月（昭和35年）の両月であった。

合計60日着用後のシャツ防虫加工部に残留するディルドリンの化学的定量を行い、対照とした無着用1回ドライクリーニング経過シャツに残留する値との差を求めた。

実験結果は表4-1の通りである。

表4-1 Loss of Dieldrin from Worn Wool Shirts

No	Subject	Dieldrin content in the 30 g.test piece(mg)	Calc.total Dieldrin on the whole shirt(350 g)(mg)	Comparison with control(mg)

0	Control(not worn)	15.6	182	0
1	Male 56 kg	15.0	175	-7
2	Male 54 kg	14.4	168	-14
3	Male 56 kg	14.7	171	-11
4	Male 55 kg	13.8	161	-21

着用しないシャツには、15.6 mg/30 g (0.052%) ディルドリンが残留していたという結果となった。この濃度は十分防虫効果を表す数値である。着用シャツはすべて残留量が減少し、最大の低下を示したNo4の0.02~0.06 mg/gの範囲で損失した。

この文献では例として、全メリヤスシャツの重量350g当りに換算し、シャツが防虫加工されていた場合、シャツからの損失は、7mgまたは21mgとなると算出している（ここでは損失量をそのまま皮膚からの吸収量と見なす）。この吸収量は60日間にわたり起こったと仮定しているため、各被験者の1日当たり、及び体重kg当1日摂取量を求めると表4-2のようになる。

表4-2 Absorbed Dieldrin per kg Body weight per day

Subject	Body W(kg)	Dieldrin lost	Loss per day	Loss(mg/kg/day)
1	56	7	0.17	0.0021
2	54	14	0.23	0.0043
3	56	11	0.18	0.0033
4	55	21	0.35	0.0064
Average				0.004

平均1人1日あたり4µg/kg吸収するという結果を示した。例としてズボン下も防虫加工していると仮定した場合、吸収量は4×2=8µg/kg/dayと推定された。損失量が最大のNo4の6.4µgを用いると6.4×2=12.8µg/kg/dayという算出結果となった。

吸収量8µg/kg/dayは、イヌの慢性中毒実験において、変化を認めなかった量(0.75mg/kg/day)の1/31である（Treon 1954,1955）。毛糸製メリヤスシャツは、夏期温暖の候には、着用しないのが普通の習慣であるから、数カ月着用が中断される間に、体脂肪中のディルドリンは徐々に排泄されると考えた。ヒトと動物の種属差による安全率を見込んでも、シャツからのディルドリン吸収量は十分安全の範囲にあるとまとめている。

②耳下腺唾液による溶出実験

紡績工場0.1%ディルドリン加工を行った手編毛糸0.3g、及びこれから作られた球状装飾物（飾り玉）2.55gを試料とし、唾液採集器を用いて成人の耳下腺から採集した唾液を用いて溶出実験を行った。唾液が試料を流過した時間は、唾液採集に要した時間の12分また

は 15 分と等しく、採集された唾液中のディルドリン量及び唾液が流去後の試料中のディルドリン残存量が測定された。結果は表 4-3 の通りである。

表 4-3 Extracted Dieldrin from Impregnated Yarn by Human Parotid Saliva.

Expt. No.	Test material	Weight of yarn g	Saliva collection period min	Vol. of saliva	Dieldrin content in saliva		
					Total µg	Concentration µg/cc	Extraction rate µg/min
1	Decorative ball	2.55	12	10	56.6	5.7	4.7
2	Knitting yarn	0.3	15	9	41.7	4.6	2.8
3	Knitting yarn	0.3	15	5.5	46.8	8.5	3.1
4	Knitting yarn	0.3	15	1.7	38.8	22.6	2.6
5	Knitting yarn	0.3	15	3.7	52.0	14.0	3.5

唾液量は 1.7mL から 9 mL と大差があるが、0.3g の毛糸からはほぼ等量のディルドリンが溶出した。15 分という接触時間を考慮した毎分溶出量は、唾液量に関わらずほぼ一致する値 2.6~3.1µg/分であった。2.5g の飾り玉は、0.3g の毛糸の約 8 倍の大量試料であるが、溶出量は 56.6µg に過ぎず、飾り玉に残留したディルドリン量から計算するとその約 5% が溶出したに過ぎなかった。

(2) 防虫加工羊毛製品からのディルドリンの溶出および発散について

鹿庭らは、電子捕獲型検出器 (ECD) 付きガスクロマトグラフを用い、多種類の加工製品を試料として、ディルドリンの汗や唾液への溶出ならびに空気中への発散について検討し、それらのデータを元にディルドリンの羊毛加工剤としての安全性について評価している (鹿庭ら 1977)。

① 加工布からの汗や唾液への溶出試験の概要

- ・人の汗や唾液の分泌量は普通時では 1~2L/日といわれ、その成分の大部分は水で、0.25~1.0% の有機成分が含まれるが、その成分は複雑である。
- ・加工布からの溶出を比較するために溶媒として汗、唾液、水、及び人工汗の 4 種類を用い、市販のディルドリン加工製品のドスキンを試料として溶出試験を行った。実験条件はなるべく使用状態に近くする意味で、温度を体温に近い 40℃、試料と溶媒の比は、重量 500g の衣服を着用し、発汗量を多汗時の 5L として、0.5g/mL とされた。2 時間後に汗へ溶出した量を測定した結果が表 4-4 である。この結果から、人工汗の溶出力は水とほとんど変わらないのに対し、汗や唾液の場合は水より 2.5 ~ 8 倍強いこと、汗や唾液の溶出力は人や採取時の違いによって著しく変化することが示された。

表 4-4 布地からのディルドリンの溶媒溶出の影響

Splvent	Dissolved dieldrin(µg)	Ratio of dissolved dieldrin to total dieldrin(%)
Perpiration		
A-1	1.20	1.44
A-2	0.93	1.12
B-1	0.58	0.69
C-1	0.65	0.78
D-1	0.48	0.57
D-2	0.78	0.93
D-3	0.70	0.84
D-4	0.65	0.78
Saliva		
D-1	1.51	1.81
Distilled water		
	0.18	0.21
Artificial perspiration		
Acidic	0.14	0.16
Basic	0.20	0.24

また、溶出の経時変化をみるため、タキシードクロスを試料とし、一人から採取した汗および唾液を用いて溶出実験がなされており、その結果は図 4-1 の通りである。この図から明らかなように、汗や唾液の場合、水と比べて溶出量だけでなく、溶出曲線も異なることがわかった。

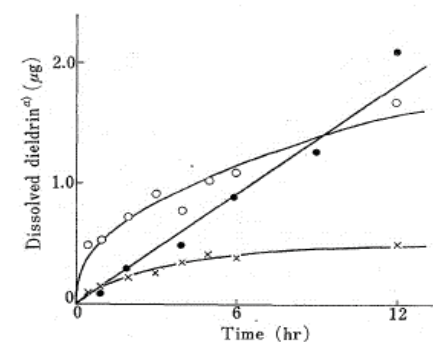


図 4-1 Dissolution of Curves of Dieldrin from Fabrics

a) dissolved amount in 5ml of solvent from 0.5 g of tuxed cloth containing 91.5 μg of dieldrin at 40°
 kind of solvent —○— : perspiration, —●— : saliva, —×— : distilled water

・布地から汗や唾液へのディルドリンの溶出に与える影響要因

布地の種類及び加工条件が溶出に与える影響を比較するために、ドスキン、フラノ、毛布、カーペットのそれぞれ浸漬加工及び選流加工の試料（計 8 種類）について、5 人から採取した混合汗及び 15 人からの混合唾液を用いて溶出実験が実施されている。8 種類の細切した試料各 0.5 g を 10mL の付き共栓付き試験管にとり、混合汗あるいは混合唾液 5mL を加えてインキュベータ内で 40°C で 2 時間振盪し、溶出されたディルドリンを測定した。その結果は図 4-2（汗）及び図 4-3（唾液）の通りである。

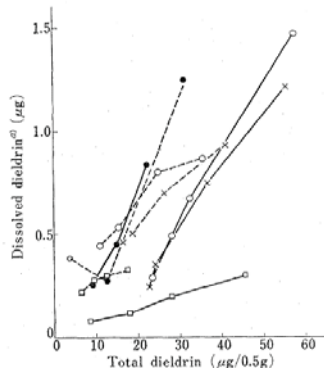


図 4-2 Dissolution of Dieldrin to Perspiration from Fabrics as a Function of Total Dieldrin, Kind of Fabrics, and Treating Condition

a) Dissolved amount in 5 ml of perspiration from 0.5 g of fabrics at 40° for 2 hr
 kind of fabrics —□— : doeskin, —○— : flannel, —×— : blanket, —●— : carpet
 Treating condition with Dielmoth soln. — : refluxed, - - - : soaked at 40°

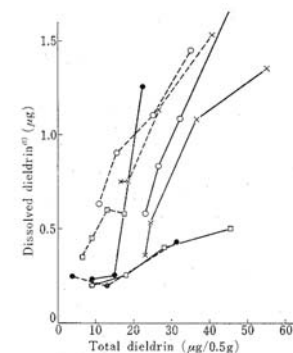


図 4-3 Dissolution of Dieldrin to Saliva from Fabrics as a Function of Total Dieldrin, Kind of Fabrics, and Treating Condition.

a) dissolved amount in 5ml of saliva from 0.5 g of fabrics at 40° for 2 hr
 kind of fabrics —□— : doeskin, —○— : flannel, —×— : blanket, —●— : carpet
 Treating condition with Dielmoth soln. — : refluxed, - - - : soaked at 40°

布地の種類および試料中の総ディルドリンが同じ場合、加工条件の弱い浸漬加工法によるものの方が加工条件の強い選流加工法によるものより、溶出量は大きであった。ただし、カーペットでは加工条件の強弱にかかわらず、ほぼ同じくらいの溶出量であった。

布地からのディルドリンの溶出のしやすさを指標としてグラフの傾きをとると、汗、唾液のいずれの場合も以下の順に大きであった。全般的に図 4-2 よりも図 4-3 の方がグラフの傾きが急であることから、概して唾液の方が汗より溶出力は大きいと考えられる。

溶出のしやすさ：カーペット > 毛布 ≧ フラノ > ドスキン

② 加工布から空気中への発散

あらかじめ温度 40°C、相対湿度 50% に調整された恒温恒湿槽内に設置された発散室に、面積 87.5 cm² のガラス板上に同じ面積のタキシードクロス、ドスキン、毛布、フラノ及びカーペットを置き、槽内の空気を 1L/分 で発散室に送り込み、エチレングリコールを入れたインピンジャーで発散したディルドリンを捕集し、回収したディルドリンを測定した。各加工布からのディルドリンの発散量の解析結果から、羊毛製品中でディルドリンは発散しやすい状態と発散しにくい状態の 2 つの状態が存在することがわかった。試料中の総ディルドリン量 (A)、易発散性ディルドリン量 (a)、易発散性ディルドリンの半減期 (t_{1/2a}) を

表 4-5 に示す。

表 4-5 Volatilization of Dieldrin from Fabrics

繊維製品	A(μg)	a(μg)	a/A(%)	B/A(%)	k(day ⁻¹)	ka(μg/day)	ka/A(day ⁻¹)	t _{1/2a} (day)
Tuxedo cloth	491	2.95	0.59	0.96	0.26	0.77	0.15	2.67
DoeskinA	350	3.91	1.11	0.81	0.28	1.09	0.31	2.48
Flannel	235	6.35	2.70	3.45	0.72	4.57	1.94	0.96
Blanket	1930	930	48.3	59.1	0.039	36.3	1.88	17.8
Carpet	1430	406	28.5	9.07	0.066	26.8	1.88	10.5

A: Total dieldrin, B: dieldrin extracted with hexane, a: total amount of volatilizable dieldrin, k: rate constant of volatilization, t_{1/2a}: half-life for volatilization

総ディルドリン量中に占める易発散性ディルドリン量の割合 (a/A) は布地の種類によって著しく異なり、以下の順に大きかった。

毛布 > カーペット >> フラノ > ドスキン = タキシードクロス

発散するディルドリンの危険度は、どのくらいの量のディルドリンがどれくらいの期間にわたって発散するかという量と期間の 2 つの因子によって把握する必要がある。量の指標として単位加工量あたりの発散 1 日目の発散量の一次近似値 (ka/A)、期間の指標として半減期 (t_{1/2a}) を用いて製品の種類間で発散による危険性を比較した結果は以下の順のようである。

発散の危険度: カーペット = 毛布 >> フラノ > ドスキン = タキシードクロス

③ ディルドリンの羊毛加工剤としての使用の安全性についての総合評価

ディルドリンを羊毛防虫加工に用いたときに、加工製品から消費者が受ける危険度の相対評価が加工対象製品間で定行的に行われた。その際、以下の点が着目された。

- ・加工条件の強弱
- ・汗や唾液への溶出の難易
- ・発散の難易
- ・製品の重さ
- ・使用頻度

上記の各々について危険性の高いものから順位をつけ、その和をもって評価された。この調査で使用された加工布において、ディルドリンで防虫加工した羊毛製品から使用者の受

ける危険性は以下と判断された。

危険性 大: カーペット > 毛布 > フラノ > ドスキン = タキシードクロス

4.2 4,6-ジクロロ-7-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンズイミダゾール[DTTB]

各国の規制当局または国際機関のリスク評価書等において、DTTB の曝露に関する情報 (曝露経路および曝露シナリオ) は見当たらなかった。

4.3 その他の物質 (参考情報)

ディルドリンではないが、ディルドリンと同様に残留性有機汚染物質 (Persistent Organic Pollutants, POPs) であり物性が近いと思われる PCB、及び難燃剤についての曝露シナリオがまとめられている。

(1) 有機顔料中の副生 PCB の曝露について

厚生労働省において平成 24 年から平成 25 年にかけて、有機顔料中に副生する PCB に関するリスク評価検討会が 3 回開催されている。この検討会において、非意図的に副生した PCB を含有することが判明した一部の有機顔料を含有する代表的な製品 (印刷インキ、塗料、合成樹脂、捺染繊維、クレヨン、沈着ダスト) について各種経路による曝露評価が行われ、対象製品の 1 つである「捺染繊維」の曝露シナリオがディルドリンで想定されるものと近いと考えられる。

製品中の有機顔料の割合については、事業者からのヒアリング及び文献をもとに設定され、有機顔料中の PCB 濃度については、これまでに確認された PCB 濃度の最大値 (2,000 ppm) と設定された。PCB の種類については、①典型的な PCB の混合物である、②全量が 3,3'-ジクロロビフェニル (PCB11、2 塩素化体の PCB (これまでで最も高い PCB 濃度が確認された有機顔料中の PCB の主たる成分)) である 2 通りが設定されている。

一般的な使用方法を踏まえつつ安全サイドに立った曝露シナリオとして「顔料が捺染されたプリント T シャツを着用し、PCB を皮膚から取り込む」を想定し、モンテカルロ法 (試行回数: 10 万回) で PCB の暴露量 (95 パーセンタイル値) が推計された。

表 4-6 シナリオにおける PCB 暴露量の推計値(95 パーセンタイル値)と摂取許容量等との比較

製品	捺染繊維
有機顔料の割合	4%
経路	経皮

曝露シナリオ	顔料が捺染されたプリント T シャツを着用し、PCB を皮膚から取り込む
PCBs:曝露量推計値(95 パーセンタイル値)	2.82×10 ⁻²
暫定一日摂取許容量に対するハザード比	5.64×10 ⁻³
一日耐容許容量に対するハザード比	1.41
PCB11:曝露量推計値(95 パーセンタイル値)	2.92×10 ⁻²
暫定一日摂取許容量に対するハザード比	5.84×10 ⁻³
一日耐容許容量に対するハザード比	1.46
暫定一日摂取許容量 ¹⁾	5.0
一日耐容許容量 ²⁾	0.02
単位	μg/kg/day

1) 暫定一日摂取許容量：5 μg/kg/day（食品中に残留する PCB の規制について(厚生省通知、昭和 47 年環食第 442 号)）

2) 一日耐容許容量：0.02 μg/kg/day（国際化学物質簡潔評価文書 No55, WHO, 2003）

$$D_{der} = \frac{W_{art} \times AREA_{der} \times F_{cmigr} \times T_{contact} \times n}{BW} \quad (\text{式 4-1})$$

D_{der} = 曝露量 (μg/kg/day)

W_{art} = 製品単位面積当たりの PCB 量 (μg/m²)

$AREA_{der}$ = 製品と皮膚の接触面積 (m²)

F_{cmigr} = 皮膚への移行率 (/day)

$T_{contact}$ = 事象当たりの接触時間 (day)

n = 事象発生数 (/day)

BW=体重 (kg)

曝露推定に用いた変数とその値などは表 4-7 にまとめる。

表 4-7 「捺染繊維」中に含まれる PCBs、PCB11 の経皮曝露に関する変数等

変数等	シナリオ 1	シナリオ 2	採用値、計算方法等
捺染部分顔料量 (g/m ²)	7		T シャツ捺染部分の単位面積あたりの重さ×プリント部分の顔料比
顔料中 PCB 濃度 (μg/g)	2000		事業者報告最大値
捺染部分の PCB 量 (μg/m ²)	140000		[捺染部分顔料量]×[顔料中 PCB 濃度]
皮膚との接触面積 (m ²)	5.40×10 ⁻²		両足裏面積：D.J.Panstenbach(2001)の文献

皮膚への移行比 (day)	2.01×10 ⁻⁴	2.08×10 ⁻⁴	AMEM より
事象当たりの接触時間 (day)	1		1 日中、ワーストケース
事象発生数 (/day)	1		仮定
体重 (kg)	55.6		55.6 ± 15.42kg、Min=3,Max=200kg 正規分布

(2) 難燃剤が含まれた製品の曝露シナリオ

デンマーク環境省が公開している難燃剤についての評価書の中に、リン酸トリス(2-クロロエチル)[TCEP]が含まれた製品（カーペット用の織物、カーテン、家具（室内装飾用のウレタンフォームを含む）およびマットレス）の曝露シナリオが記載されている。

表 4-8 難燃剤が含まれた製品の曝露シナリオ

	曝露状況（接触・期間）	どのぐらいの体の部位が曝露されるか
カーペット	子供たちが、カーペットの上で遊んでいる時に曝露の可能性有り。 大人は通常、足の裏とカーペットとの接触が最小だと予測されるが、大人が子供と遊んでいる状況ではより多くの接触があると考えられる。 しかし、カーペット中の難燃剤との皮膚接触は、調カーペット中の難燃剤との皮膚接触は、調査が示すように、カーペットの裏側に難燃剤があるならば最小限であると推定される。 床からの粉塵の摂取/吸入が最大の発生源であると推定されている。特にカーペットからのほこりの量に関するデータを見つける事は不可能だった。	• 体重：10 kg（1～2 歳の子供） • 皮膚接触：お尻、足の片側、および最悪の場合に対応する前腕および手のひら（体表面積の半分）は 2400 cm ² に対応する。 • 接触時間：5 時間
カーテン	カーテンが垂れ下がったり、カーテンが落ちたり、洗濯のために倒されたりすると、皮膚に接触することがある。さらにカーテンを引っ張ることに関連して、手のひらとの限定された、頻繁な皮膚接触がある。個々の場合において幼児はカーテンを吸い、織物中の水溶性難燃剤への経口曝露する推定される。室内空気からの粉塵の摂取/吸入は曝露に寄与すると推定される。カーテンから放出されるほこりの量を調べることはできなかった。	体重：60 kg（主に大人が接触） 手のひら：430 cm ² （手のサイズは 860 cm ² 、手のひらの 2 つはその半分） 接触時間：数分 • 幼児がカーテンを吸うことがあり、経口ばく露が起ると推定される。曝露は、適用する難燃剤に大きく依存。それが織物繊維に埋め込まれているか、それとも布地にコーティングされているか。

	さらに、カーテンの美しい残骸は時々他の目的に使用されると推定される。子供たちの遊び（ただし、この露出はこのプロジェクトの範囲外で評価される）。	・難燃剤の水溶性は、布を吸うことで放出されるかどうかについて非常に重要。
家具	<p>大人が家具と接触している日の時間数は非常に異なる。例えば、オフィスワーカーは庭師よりもはるかに多くの連絡先を持つことになるため、仕事の種類に大きく依存する可能性がある。そのため、最悪の場合大人は10時間使用する。</p> <p>・難燃性フォームを含む室内装飾品の家具では、このうちどれだけが表面に露出して皮膚に露出する可能性があるかについてさまざまなデータがある。TDCPPについては、PURフォームに結合した難燃剤への曝露は最小限であると記載されている（EU RAR, 2008）が、TURPについてはPURフォームからのばく露が観察された（EU RAR, 2009）。測定は、24時間当たり130µg TCEP / 25 cm² (=0.217µg / cm² /時) が8 mg TCEP / cm² を含有する室内装飾品から放出されることを示している。</p> <p>・布で覆われた肘掛け椅子に座っている人がカバーに接触する面積は約1000 cm²（前腕と手の両方の半分）。4～8時間椅子に座ると想定。</p> <p>1分当たり870 µg / 事象 (=0.217 µg/cm² /時間×4時間×1000 cm²)。年に100回、椅子に4時間座っていると仮定すると、椅子から皮膚に移動するTCEPの年間総量は87000 µgになる。この量の場合、60 kgの人の平均被ばく量は3.9 µg / kg 体重/日となる。</p> <p>・1～3歳の子供の場合、同じシナリオで9.1 kgの子供の平均曝露量は10 µg / kg bw /日となる。</p> <p>・室内空気からの粉塵の摂取/吸入は曝露に寄与すると推定される。</p>	<p>体重 子供：10 kg（2～3歳） 大人：60 kg</p> <p>●ソファ 皮膚接触：最悪の場合、ソファと接触している身体表面の半分、以下に対応。 子供：2400 cm² 大人：9000 cm² 接触時間：5時間(子)～10時間(大人)</p> <p>●事務用椅子： 皮膚接触：最悪の場合、素足と素足の一部（夏期）に接触。 子供：380 cm² 大人：1000 cm² 接触時間：8時間(大人) - 4時間(子供)</p>
マ ッ ト レ ス	<p>大人平均睡眠時間：1日7～9時間</p> <p>子供（1～3歳）平均睡眠時間：12～14時間</p> <p>この期間中は、マットレスとの皮膚接触によって難燃剤にさらされることになる（ただし、マットレスの上のシートが一般的に使用されるため、間接的のみ）。</p> <p>・室内空気からの粉塵の摂取/吸入は曝露に寄与すると推定される。</p>	<p>大人：60kg 子供：10kg（2～3歳）</p> <p>皮膚接触：体表面の半分が最悪の場合に露出： 子供：2400 cm² 大人：9000 cm²</p>

推定される。平均的にマットレスから発生する粉塵の量に関するデータを入手することは不可能だったが、EU RAR (2008) においてPURフォーム付きマットレスから室内空気に放出されたTCPPの量に関するデータがある。	接触時間：9時間(大人)・14時間(子供)
---	-----------------------

(事例) カーペット上で遊ぶ幼児に対する permethrin の経皮曝露の評価
 ((カーペット上の化学物質)×(遊ぶ面積)×(吸収率))/ (体重) = 曝露量

4.4 参考文献

ディルドリン
 ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2002). Toxicological profile for Aldrin/Dieldrin.

Danish Environmental Protection Agency (2002). Survey of chemical substances in consumer products No. 126, 2014
<https://eng.mst.dk/media/mst/Attachments/grdetselvendeligwordUK.pdf>

European Union Risk Assessment Report, 2008a. Tris(2-chloro-1-methylethyl)phosphate, TCPP. Tilgængelig fra:
<https://echa.europa.eu/documents/10162/cd1d9c30-ff56-410d-a5a5-f0df6199b91a>

European Union Risk Assessment Report, 2008b. Tris(2-chloro-1-(chloromethyl)ethyl)phosphate, TDCP. Tilgængelig fra:
<https://echa.europa.eu/documents/10162/7937fd4e-e1c0-40dc-a13b-db5703f47835>

European Union Risk Assessment Report, 2009. Tris(2-chloroethyl)phosphate, TCEP. Tilgængelig fra:
<https://echa.europa.eu/documents/10162/2663989d-1795-44a1-8f50-153a81133258>

Hayes WJ jr. and Laws ET jr. eds (1991). Handbook of Pesticide Toxicology, Academic Press Inc., San Diego, 732-735, 741, 828, 832, 836-840. (IPCS 1996 より引用)

HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2018). DIELDRIN. (2018年11月検索)
<https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/2/?./temp/~IGoQF6:1>

IPCS, International Program on Chemical Safety (1996). INCHEM Poisons Information Monographs Archive (PIM 575) Dieldrin.

Treon JF and Cleveland FP (1955). Pesticide Toxicity, Toxicity of Certain Chlorinated Hydrocarbon Insecticides for Laboratory Animals, with Special Reference to Aldrin and Dieldrin. J. Agric. Food Chem. 3:402-408.

Treon JF (1954-1955). Report of Kettering Lab. Univ of Cincinnati.

鹿庭正昭、小嶋茂雄、中村晃忠 (1977). 防虫加工羊毛製品からのディルドリンの溶出および発散について：繊維加工剤の有害性評価に関する一考察. 衛生化学 23 (2) 87-97.

厚生労働省 有機顔料中に副生する PCB に関するリスク評価検討会 第3回検討会 (平成25年3月25日開催) 資料 2-2 「副生 PCB を含有する有機顔料を使用した製品の健康リスク評価の結果について」
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002yktn-att/2r9852000002ymkn_1.pdf

佐藤鎗太郎 (1962). DIELDRIN の慢性毒性 とくに羊毛防虫加工剤としての毒性に関する実験的研究. 産業医学. 第4巻 第12号 11-25

参考資料2

家庭用品規制法の規制基準見直しに係る防炎加工剤の
ハザード及び曝露情報の収集に関する調査

報告書

平成 30 年 12 月

株式会社住化分析センター

概要	1		
1. 調査対象物質	3		
2. 調査対象物質の家庭用品への使用用途、使用状況の把握	8		
2.1 文献調査結果	8		
2.1.1 トリス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト [TDBPP]	8		
2.1.2 ビス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト[BDBPP] 化合物	11		
2.1.3 トリス (1-アジリジニル) ホスフィンオキシド[APO]	11		
2.2 インターネットによる調査結果	13		
2.2.1 調査対象物質を含有する製品に関する情報	13		
2.2.2 自主取組み (主に防炎加工剤関連)	13		
2.3 関連企業・団体への聞き取り調査結果	14		
2.4 調査対象物質を含有する家庭用品 (推定される製品を含む)	16		
2.5 参考文献	18		
3. 毒性情報の収集・整理	21		
3.1 トリス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト [TDBPP]	21		
3.1.1 物理化学的性状	21		
3.1.2 体内動態	21		
3.1.3 実験動物での知見	22		
3.1.3.1 急性毒性	22		
3.1.3.2 刺激性及び腐食性	23		
3.1.3.4 反復投与毒性	23		
3.1.3.5 生殖発生毒性	25		
3.1.3.6 遺伝毒性	26		
3.1.3.7 発がん性	30		
3.1.3.8 その他の試験	32		
3.1.4 ヒトでの知見	33		
3.1.4.1 疫学調査及び事例	33		
3.1.4.2 発がん性評価	34		
3.1.4.3 許容濃度に関する情報	34		
3.2 ビス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト [BDBPP] 化合物	34		
3.2.1 物理化学的性状	35		
3.2.2 体内動態	35		
3.2.3 実験動物での知見	35		
3.2.3.1 急性毒性	35		
3.2.3.2 刺激性及び腐食性	36		
3.2.3.3 感作性	36		
3.2.3.4 反復投与毒性	36		
3.2.3.5 生殖発生毒性	37		
3.2.3.6 遺伝毒性	37		
3.2.3.7 発がん性	38		
3.2.3.8 その他の試験	39		
3.2.4 ヒトでの知見	39		
3.2.4.1 疫学調査及び事例	39		
3.2.4.2 発がん性評価	39		
3.2.4.3 許容濃度に関する情報	39		
3.3 トリス (1-アジリジニル) ホスフィンオキシド [APO]	39		
3.3.1 物理化学的性状	40		
3.3.2 体内動態	40		
3.3.3 実験動物での知見	40		
3.3.3.1 急性毒性	40		
3.3.3.2 刺激性及び腐食性	41		
3.3.3.3 感作性	41		
3.3.3.4 反復投与毒性	41		
3.3.3.5 生殖発生毒性	41		
3.3.3.6 遺伝毒性	42		
3.3.3.7 発がん性	42		
3.3.3.8 その他の試験	43		
3.3.4 ヒトでの知見	43		
3.3.4.1 疫学調査及び事例	43		
3.3.4.2 発がん性評価	43		
3.3.4.3 許容濃度に関する情報	43		
3.4 参考文献	44		
4. 曝露経路及び曝露評価に関する情報	54		
4.1 トリス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト [TDBPP]	54		
4.1.1 曝露経路	54		
4.1.2 曝露シナリオ	54		
4.2 ビス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト [BDBPP] 化合物	59		
4.3 トリス (1-アジリジニル) ホスフィンオキシド [APO]	59		
4.4 その他の物質 (参考情報)	60		
4.5 参考文献	63		

概要

I. 調査テーマ

トリス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト [TDBPP]、ビス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト [BDBPP] 化合物及びトリス (1-アジリジニル) ホスフィンオキシド [APO] の 3 物質についての家庭用品規制法の規制基準見直しに必要なハザード情報及び曝露情報の収集に関する調査

II. 調査実施期間

平成 30 年 7 月 3 日 ～ 平成 30 年 12 月 21 日

III. 調査目的

家庭用品を衛生化学的観点から安全なものにすることを目的として、有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律 (家庭用品規制法) が制定されたが、法律制定時から昭和 58 年までに指定された 17 種類の有害物質のほとんどは指定当初から試験法が改正されていない。そのため、現在の分析水準に合わせた試験法の改正及び基準値の見直しが必要とされている。そこで、見直し対象となる有害物質について、改正試験法の開発及び規制基準設定に必要なハザード情報及び曝露情報の収集を目的として本調査を実施した。

IV. 調査内容

(1) 調査対象物質

家庭用品規制法で規制基準値が設定されている、トリス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト [TDBPP]、ビス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト [BDBPP] 化合物及びトリス (1-アジリジニル) ホスフィンオキシド [APO] の 3 物質の調査を実施した。

No	有害名称	CAS No.	対象家庭用品	基準
1	トリス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト [TDBPP]	126-72-7	繊維製品のうち寝衣、寝具、カーテン及び床敷物	所定の試験法で検出せず
2	ビス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト [BDBPP] 化合物	5412-25-9	繊維製品のうち寝衣、寝具、カーテン及び床敷物	所定の試験法で検出せず
3	トリス (1-アジリジニル)ホスフィンオキシド [APO]	545-55-1	繊維製品のうち寝衣、寝具、カーテン及び床敷物	所定の試験法で検出せず

(2) 調査項目及び方法

1) 調査対象物質の家庭用品への使用用途、使用状況の把握

(1) に示す化学物質の使用状況に関する情報を集約し、使用形態 (繊維製品など)、含有化学品 (化学商品名など)、主たる使用製品、出典等を整理した。

調査の対象とする家庭用品については、家庭用品規制法の適用品 (寝衣、寝具、カーテン及び床敷物) 及び家庭内で使用される難燃加工剤、防炎加工剤を含め、現在使用の可能性がある用途を整理した。

なお、調査対象物質を含む製品を特定できなかった場合には、含有する可能性のある製品をリストアップした。また、情報が得られない場合にはその旨を記載した。

さらに、主たる使用製品及び使用形態 (繊維製品など) における使用状況 (含有量、含有率等) の情報についてもできる限り収集し整理した。

情報の収集方法は以下のとおりとした。

○文献調査

- ・各国の規制当局又は国際機関による評価書 (IARC、EU など)
- ・無料の検索ポータルサイト及び有料データベースを使用しての調査

○インターネット調査

- ・調査対象物質の製造業者及び使用製品製造業者等の公式 HP
- ・検索エンジンによる調査

○ヒアリング

- ・繊維製品及び難燃剤の関連団体から、対象家庭用品以外にも含め意図的・非意図的を問わず、調査対象物質の使用の有無及び使用製品/使用形態の聞き取りを実施した。

2) 調査対象物質の毒性情報及び曝露評価に資する情報の収集・整理

調査対象物質について、国際機関及び各国のリスク評価等の文書を使用し、物理化学的性状、体内動態・代謝、ヒト及び実験動物の毒性情報 (特に経皮及び経口曝露) 及び曝露評価に資する情報を収集・整理した。

1. 調査対象物質

厚生労働省の有害物質を含有する家庭用品の規制基準の対象となっている有害物質を表 1-1 に示す。このうち、*を付した 3 物質が本業務の調査対象である。

表 1-1 有害物質を含有する家庭用品の規制基準概要（厚生労働省 <http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/katei/kijyun.htm>）

番号	有害物質	対象家庭用品	基準	備考
1	アゾ化合物（化学的変化により容易に 24 種の特定芳香族アミンを生成するものに限る。）	(1) アゾ化合物を含有する染料が使用されている繊維製品のうち、おしめ、おしめカバー、下着、寝衣、手袋、くつした、中衣、外衣、帽子、寝具、床敷物、テーブル掛け、えり飾り、ハンカチーフ並びにタオル、バスマット及び関連製品 (2) アゾ化合物を含有する染料が使用されている革製品（毛皮製品を含む。）のうち、下着、手袋、中衣、外衣、帽子及び床敷物	所定の試験法で、それぞれの特芳香族アミンの検出量が、試料 1 g あたり 30 µg 以下 (ガスクロマトグラフ質量分析法)	H28.4.1 から施行
2	塩化水素 硫酸	住宅用の洗浄剤で液体状のもの (塩化水素又は硫酸を含有する製剤たる劇物を除く。)	酸の量として 10%以下及び所定の容器強度を有すること	S49.10.1 から施行 (S55.4.1 に一部改正)
3	塩化ビニル	家庭用エアゾル製品	所定の試験法で検出せず（赤外吸収スペクトル法）	S49.10.1 から施行

番号	有害物質	対象家庭用品	基準	備考
4	4,6-ジクロル-7-(2,4,5-トリクロルフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンズイミダゾール (略称：DTTB)	(1) 繊維製品のうち おしめカバー、下着、寝衣、手袋、くつした、中衣、外衣、帽子、寝具及び床敷物 (2) 家庭用糸糸	30 ppm 以下（試料 1 g あたり 30 µg 以下） (電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ)	S57.4.1 から施行
5	ジベンゾ[a,h]アントラセン ベンゾ[a]アントラセン ベンゾ[a]ピレン	(1) クレオソート油を含有する家庭用の木材防腐剤及び木材防虫剤 (2) クレオソート油及びその混合物で処理された家庭用の防腐木材及び防虫木材	(1) 10 ppm 以下（試料 1 g あたり 10 µg 以下） (ガスクロマトグラフ質量分析計) (2) 3 ppm 以下（試料 1 g あたり 3 µg 以下） (ガスクロマトグラフ質量分析計)	H16.6.15 から施行
6	水酸化カリウム 水酸化ナトリウム	家庭用の洗浄剤で液体状のもの (水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムを含有する製剤たる劇物を除く。)	アルカリの量として 5%以下及び所定の容器強度を有すること	S55.4.1 から施行
7	テトラクロロエチレン	家庭用エアゾル製品 家庭用の洗浄剤	0.1%以下 (電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ)	S58.10.1 から施行
8	トリクロロエチレン	家庭用エアゾル製品 家庭用の洗浄剤	0.1%以下 (電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ)	S58.10.1 から施行
9	トリス (1-アジリジニル) ホスフィンオキシド(略称：APO)*	繊維製品のうち 寝衣、寝具、カーテン及び床敷物	所定の試験法で検出せず (蛍光光度型検出器付きガスクロマトグラフ)	S53.1.1 から施行 (S53.11.1 に一部改正)

番号	有害物質	対象家庭用品	基準	備考
10	トリス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト (略称: TDBPP) *	繊維製品のうち 寝衣、寝具、カーテン及び床敷物	所定の試験法で検出せず (炭光光度型検出器付きガスクロマトグラフ)	S53.11.1 から施行
11	トリフェニル錫化合物	(1) 繊維製品のうち おしめ、おしめカバー、よだれ掛け、下着、 衛生バンド、衛生パンツ、手袋及びくつした (2) 家庭用接着剤 (3) 家庭用塗料 (4) 家庭用ワックス (5) くつ墨 (6) くつクリーム	錫として 1 ppm 以下 (試料 1 g あたり 1.0 µg 以下) (ガスクロマトグラフ質量分析法) ※「アセトン・ヘキサン混液」の組成は、「アセトン：ヘキサン=3：7 (v/v)」	S54.1.1 から施行 (H28.4.1 に一部改正)
12	トリブチル錫化合物	(1) 繊維製品のうち おしめ、おしめカバー、よだれ掛け、下着、 衛生バンド、衛生パンツ、手袋及びくつした (2) 家庭用接着剤 (3) 家庭用塗料 (4) 家庭用ワックス (5) くつ墨 (6) くつクリーム	錫として 1 ppm 以下 (試料 1 g あたり 1.0 µg 以下) (ガスクロマトグラフ質量分析法) ※「アセトン・ヘキサン混液」の組成は、「アセトン：ヘキサン=3：7 (v/v)」	S55.4.1 から施行 (H28.4.1 に一部改正)

番号	有害物質	対象家庭用品	基準	備考
13	ビス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト化合物 (略称: BDBPP) *	繊維製品のうち 寝衣、寝具、カーテン及び床敷物	所定の試験法で検出せず (炭光光度型検出器付きガスクロマトグラフ)	S56.9.1 から施行
14	ヘキサクロロエポキシオクタヒドロエンドエキノジメタノナフタリン (別名: デイルドリン)	(1) 繊維製品のうち おしめカバー、下着、寝衣、手袋、くつした、 中衣、外衣、帽子、寝具及び床敷物 (2) 家庭用毛糸	30 ppm 以下 (試料 1 g あたり 30 µg 以下) (電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ)	S53.10.1 から施行
15	ホルムアルデヒド	(1) 繊維製品のうち おしめ、おしめカバー、よだれ掛け、下着、 寝衣、手袋、くつした、中衣、外衣、帽子、 寝具であって生後 24 ヶ月以下の乳幼児用のもの (2) (a) 繊維製品のうち 下着、寝衣、手袋、くつした及びたび (b) かつら、つけまつげ、つけひげ又はくつした どめに使用される接着剤	(1) 所定の試験法で吸光度差が 0.05 以下又は 16 ppm 以下 (試料 1 g あたり 16 µg 以下) (2) 75 ppm 以下 (試料 1 g あたり 75 µg 以下) (アセチルアセトン法)	S50.10.1 から施行 (H28.4.1 に一部改正)
16	メタノール (別名: メチルアルコール)	家庭用エアゾル製品	5 w/w% 以下 (水素炎型検出器付きガスクロマトグラフ)	S57.4.1 から施行

番号	有害物質	対象家庭用品	基準	備考
17	有機水銀化合物	(1) 繊維製品のうち おしめ、おしめカバー、よだれ掛け、下着、衛生バンド、衛生パンツ、手袋及びくつした (2) 家庭用接着剤 (3) 家庭用塗料 (4) 家庭用ワックス (5) くつ墨 (6) くつクリーム	所定の試験法で検出せず（バックグラウンド値としての1 ppmを越えてはいけない） （原子吸光法）	S50.1.1から施行

*：調査対象物質

-7-

2. 調査対象物質の家庭用品への使用用途、使用状況の把握

調査対象の3物質について家庭用品への使用用途、使用状況の把握を目的として、文献調査、インターネットによる関連情報の収集、関連団体への聞き取り調査を行い、得られた情報をまとめた。

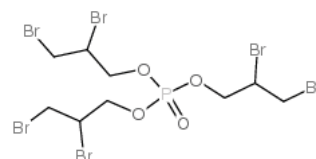
2.1 文献調査結果

調査対象物質について、用途、使用状況、生産量、輸出入等の情報を整理した。

2.1.1 トリス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト [TDBPP]

(1) 基本的な情報

表 2-1 TDBPP の基本的な情報

物質名	トリス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト [TDBPP]
CAS	126-72-7
分子式	C ₉ H ₁₅ Br ₆ O ₄ P
構造式	
化審法	官報公示整理番号：(2)-1955
化管法	政令番号：-
物理化学的性状	外 観：無色の粘稠液体*1 融 点：5.5℃*1 沸 点：390℃*2 比重（水=1）：2.27*1 水への溶解度（20℃）：0.063 g/100 mL*1 蒸気圧：0.019 Pa（25℃）*1 引火点：>110℃*1 Log Pow（オクタノール/水分配係数）：4.29*1 熱安定性：260～300℃で主分解*2 光安定性：太陽光下で安定*2 加水分解安定性：酸及び塩基で加水分解*2 *1：ICSC 2004、*2：IPCS 1995

(2) 用途及び使用状況

-8-

- ・主な用途は、プラスチックや合成繊維の難燃剤である。しかし、発がん性の疑いにより米国では1977年に使用が禁止されており、日本でも有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律により、繊維製品のうち、寝衣、寝具、カーテン、床敷物での使用が禁止されている（環境省 2004）。
- ・日本では、繊維製品の難燃剤としての使用は1981年に禁止された。これは、本物質がヒトに対する発がん性物質及び遺伝毒性物質である可能性があるためである（IPCS 1995）。
- ・海外における TDBPP の現在の使用については特定されていない。American Chemical Society の Scifinder データベースには、カタログに TDBPP を掲載している 7 つの企業が存在し（ACS 2004）、各社のオンラインカタログを調べると、少なくとも 4 つの企業が分析参照標準として使用するために少量の化学物質を提供していることが確認された。
- ・TDBPP は、合成繊維及びプラスチックの難燃添加剤として海外で使用された。1972 年から 1977 年の間に、主に子供用の寝巻に使用されるセルロース、トリアセテート及びポリエステル布の難燃化に使用された。米国で毎年生産されている TDBPP の 4,500 t の約 65% が子供服用の生地にも適用され、子供の衣服に 5～10 重量% の TDBPP が添加された（US EPA 1976、Kirk-Othmer 1978-1984、IPCS 1995）。
- ・テキスタイルでの使用とは別に、TDBPP は以下の材料において難燃剤として過去に使用された（US EPA 1976、Kirk-Othmer 1978-1984、IPCS 1995）。
 - 断熱材、家具、自動車内装部品及び水上浮揚装置に使用される硬質ポリウレタンフォーム、自動車や航空機内装、寝具、クッション、布張り家具などのクッション用に主に使用される柔軟なポリウレタンフォーム、アクリルカーペットとシーツ、ポリビニル及びフェノール樹脂、ポリスチレンフォーム、塗料、ラッカー、紙コーティング、スチレン-ブタジエンゴム、ラテックス、硬化不飽和ポリエステル製品
- ・米国消費者製品安全委員会（The US Consumer Product Safety Commission）は、TDBPP を含み、米国の消費者に利用可能であった 22 の製品をリストに挙げた（IARC 1979、IPCS 1995）。22 の製品には、子供服、産業用の制服、カーテン、テント布、自動車のヘッドライナー、電子工業用のエポキシ樹脂、クリスマスの飾り、ポリエステル糸が含まれる。
- ・TDBPP について、他に報告された用途は以下の難燃剤としての使用であった（NTP 2002、HSDB 2004、IARC 1979、IPCS 1995）。
 - パッケージ処理、おもちゃ、人形の服、かつら
- ・オーストラリアの布地製品には TDBPP が含まれていないと推測でき、同様に、米国、日本、ヨーロッパからの衣服や生地も TDBPP 処理されていないと思われる。テキスタイル産業が提供する生地及び既製服の輸入データをレビューすると、衣類に TDBPP を使用することを制限又は禁止していない国から生地や衣類がオーストラリアに輸入され

- ていることを示している。これらの国からの輸入は 2000 年から現在まで増加している。これらの国々で TDBPP の規制状況に関する情報は現在のところないため、輸入品の中に TDBPP で処理された生地及び/又は服が含まれている可能性を排除することはできない（NICNAS 2005）。
- ・過去に子供の寝具やマットレスに広く使用されていた（HSDB 2018）。
- ・TDBPP は、紡糸前に溶融物へ添加することにより、セルロースアセテート及びトリアセテートに適用された。このプロセスは、TDBPP を加圧下で繊維に押し込むことによって TDBPP の熱拡散を伴う（IPCS 1995）。
- ・ポリエステル、ナイロン及びアクリルのような材料の場合、TDBPP は、織物又は編物への熱固定によって 5～10 重量% で適用されるか、又は従来のバッチ染色装置からのエマルジョンを経て適用された（Prival 1975）。
- ・難燃ポリウレタンは約 0.5% のリン及び 4～7% の臭素を要した。製品中における約 10 重量% の TDBPP に相当する（US EPA 1976）。
- ・1977 年 4 月に、米国消費者製品安全委員会は、TDBPP の遺伝毒性及び発がん性の可能性に基づいて、TDBPP で処理した子供用衣料品を禁止した（US CPSC 1977a、1977b）。それ以後、他の数カ国において、難燃剤としての本物質の使用は厳重に制限され、織物への使用は禁止された（IPCS 1995）。
- ・1987 年 12 月から欧州共同体（当時）において、TDBPP は、衣類、下着、肌と接触することを意図したリネンなどの繊維製品に使用できなくなった（EEC 1976、1979）。
- ・フィンランド、ニュージーランド、スウェーデンを含むいくつかの国々では、布地や繊維製品に TDBPP を使用することが禁止又は厳しく制限された（UN 1991）。
- ・TDBPP は、生地、特に子供の寝巻の難燃剤として使用されてきたが、その他の用途での使用に関する情報は不十分である（IPCS 1995）。

(3) 生産・輸出入等の情報

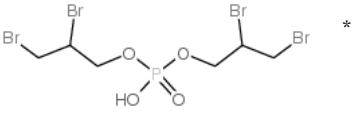
- ・TDBPP は、1950 年頃に最初に製造され、市販品の生産は 1959 年に報告されている。1975 年における米国での生産は 4,100～5,400 t の間と推算されている。わかっている範囲では、現在、世界において織物中の難燃剤として生産・使用されておらず、他の目的のために重合体に添加されている TDBPP は、特に幼児の寝巻でセルロース、トリアセテート及びポリエステル生地の重要な難燃剤であったが、これらの使用は欧州の数カ国、米国、日本において禁止された（ICPS 1995）。
- ・1976 年と 1977 年の日本における生産は、1 つの製造業者が製造した年間 100 t と 300 t と推定される。現在日本では生産されていない（IPCS 1995）。
- ・米国では、もはや生産されないと報告されている（HSDB 2018）。
- ・オーストラリアに輸入された織物及び衣類のデータをレビューすると、TDBPP の使用を制限又は禁止していない国からの衣類及び織物の輸入は、2000/01 年の 32.6% から

2003/04年の39.03%（テキスタイル）まで増加し、衣類では2000/01年の75.8%から2003/04年の79.4%（テキスタイル）まで増加した。これらの国々ではTDBPPの規制状況に関する情報は現在までのところなく、TDBPPで処理された衣類がオーストラリアに輸入される可能性がある（NICNAS 2005）。

2.1.2 ビス（2,3-ジブロムプロピル）ホスフェイト[BDBPP]化合物

(1) 基本的な情報

表 2-2 BDBPPの基本的な情報

物質名	ビス（2,3-ジブロムプロピル）ホスフェイト [BDBPP] 化合物
CAS	5412-25-9 *
分子式	C ₆ H ₁₁ Br ₄ O ₄ P *
構造式	
化審法	官報公示整理番号：(2)-1987 *
化管法	政令番号：-
物理化学的性状	ICSCのデータベースを含め、調査した範囲では情報はなかった。

*：ビス（2,3-ジブロムプロピル）ホスフェイト[BDBPP]の情報

(2) 用途及び使用状況

- 合成樹脂難燃剤に使用されていた（環境省 2018）。
- 1960年代及び1970年代には、BDBPP及びそのマグネシウム塩及びアンモニウム塩をテキスタイル及びプラスチックの防火剤として使用することが提案されたが、BDBPP又はその塩が現在商業的用途に使用されているという証拠は見出されなかった（IPCS 1995）。

(3) 生産・輸出入等の情報

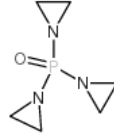
有用な情報が見当たらなかった。

2.1.3 トリス（1-アジリジニル）ホスフィンオキシド[APO]

(1) 基本的な情報

表 2-3 APOの基本的な情報

物質名	トリス（1-アジリジニル）ホスフィンオキシド [APO] (別名：TEPA)
-----	---

CAS	545-55-1
分子式	C ₆ H ₁₂ N ₃ OP
構造式	
化審法	官報公示整理番号：(9)-862
化管法	政令番号：-
物理化学的性状 (IARC 1975)	外 観：非常に吸湿性の無色結晶 沸 点 (23 mmHg)：90～91℃ 融 点：41℃ 溶解性：水、エタノール、エーテル、アセトンに易溶 安定性：低温で水溶液中安定であるが、煮沸により急速に分解する。 APOの分解速度はpH依存性であり、pH9では比較的安定で、pH4では急速に分解した（Beroza & Borkovec 1964）。 反応性：酸性溶液中で分解し、アジリジンを生成する（Beroza & Borkovec 1964）。

(2) 用途及び使用状況

- 合成樹脂難燃剤に使用されていた（環境省 2018）。
- APOは殺ダニ剤として Cotton の永久プレス加工（Lyons 1970）、テキスタイル染色及びポリマー安定化に、また写真乳剤の硬化剤（Stecher 1968）やある種の物質への接着性を増加させるための調節剤として（Dermer & Hart 1966）使用されてきた。また、tetrakis (hydroxymethyl) phosphonium chloride と反応させることで、綿布に難燃性を与えるために使用された（Drake et al. 1961）。
- 抗癌性腫瘍剤としての APO の臨床試験が 1953 年に米国で報告された（Farber et al. 1953）が、同等の効果で、より毒性の低い硫黄類縁体（tris-(1-aziridinyl) phosphine sulphide）が発見されたため、APO ががん治療に使用されることはなかった（Smith et al. 1964）。
- APO は多様な昆虫の不妊化剤として有効であるが（Smith et al. 1964）、昆虫への適用、毒性及び環境影響に伴う問題のため商業的な使用は妨げられた（IARC 1975）。
- Cotton の難燃剤、昆虫の不妊化剤、ダニ用殺虫剤、写真乳剤硬化剤、Cotton の永久プレス加工剤、繊維染色剤、及びポリマー安定化剤は以前の用途である。米国では商業的に使用されておらず、商業生産されてもいない（HSDB 2018）。

- ・ APO の用途：コットン生地、ポリエステル繊維の難燃剤（IPCS 1997）
- ・ 欧州共同体（当時）では、織物に TDBPP（EC 指令 76/769/EEC）と APO（EC 指令 83/264/EEC）を使用することが禁止された（IPCS 1997）。

(3) 生産・輸出入等の情報

- ・ 1960年代後半に、米国において、APOは軍用コットンの難燃剤として約40万kg消費されたと推定された。唯一の米国の商用製造業者が経済的理由で生産を中止した時点で、この用途でのAPOの使用が終了した（Lyons 1970）。
- ・ 1960年代後半から1970年代初頭にかけて、日本の1社が数百kg/月を製造していたが、そのすべてがテキスタイル用途向けに米国に輸出された。APOはドイツ連邦共和国で生産されている（CIS 1975）。

2.2 インターネットによる調査結果

2.2.1 調査対象物質を含有する製品に関する情報

インターネットで公開されている調査対象物質を含有する製品（家庭内で使用される可能性のあるもの）の情報を収集した。

調査対象3物質の名称、繊維製品・難燃剤等をキーワードとして調査を行い、製造業者・使用製品製造業者等の公式ホームページ等を調査したが、この3物質を原料に使用していることを明示しているサイトは見当たらなかった。

2.2.2 自主取組み（主に防災加工剤関連）

調査対象物質を含む防災加工剤製品について、業界団体の自主取組みを調査した。以下に、2団体の情報を記載する。

(1) 公益財団法人日本防災協会（<http://www.jfra.or.jp/>）

日本防災協会では、防災製品の中で、「ふとん」「シーツ」「衣類」など、直接肌に触れたり、幼児等が舐める可能性のある種類については、防災性能の他に、防災製品毒性審査基準により、一般毒性、接触皮膚障害等についても審査をしている。

防災製品認定申請に係る製品等を構成する高分子素材、防災薬剤等の毒性審査の基準の中で、防災薬剤等は「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律に基づき指定されている化学薬品の含有量が定められた基準を超えるもの」を含有しないことと定められている。

この協会の審査に合格した防災物品には防災ラベル、防災製品には防災製品ラベルが付される。防災ラベル交付により、消費者に安全を提供している。さらに、この協会は防災物品、防災製品の品質の確保のため、抜き取り・試買テストを行い、工場等の実地調査を定期又は随時行っている。

(2) 日本難燃剤協会（<http://www.frcj.jp/>）

日本難燃剤協会は「難燃剤」が人命と財産を守る社会生活に欠かせない有用なものとして、科学的な見地に立って「安全と安心」を検証し、健全な発展をもたらすために、主に国内外の難燃剤に関する調査及び情報の収集、関係省庁並びに関係諸団体との連携及び協力、難燃剤の普及啓蒙などの活動が行われている。

防災加工製品に関する自主基準は定められておらず、調査対象物質を含む防災加工製品についての有用な情報は得られなかった。

2.3 関連企業・団体への聞き取り調査結果

①対象家庭用品以外も含め、意図的・非意図的を問わず、調査対象の3物質のいずれかを含有している場合、どのような製品やケースの可能性はあるか、②主たる使用製品／使用形態における使用状況（含有量・含有率等）の2点についての情報を把握することを目的として、調査対象3物質の名称、繊維製品・難燃剤等をキーワードにインターネット検索し、抽出された主な難燃剤原料製造企業、難燃剤関連団体、スプレー式難燃剤（市販品）製造企業のそれぞれ数カ所に聞き取り調査（電話・電子メール・面談）を行った。2団体、1企業の調査結果を表2-4に示す（回答不可、不使用回答のみの団体、企業情報については記載していない）。

表2-4 関連企業・団体への聞き取り調査結果

問合せ先	A 団体
質問事項	対象家庭用品以外も含め、意図的・非意図的を問わず、調査対象の3物質のいずれかを含有している場合、どのような製品やケースの可能性はあるか。
聞き取り結果	防災パジャマの防災ラベルについて回答： 基本的に、防災ラベル認定製品は防災加工剤を使用していると解釈しているが、防災ラベルがついていない製品でも販売されている可能性はある。
質問事項	主たる使用製品／使用形態における使用状況（含有量・含有率等）の情報について
聞き取り結果	綿と難燃アクリル繊維中のアクリルはアクリル塩びなので難燃加工剤を添加しなくても良いとの回答であった。例えば、高難燃消防服などは更に三酸化アンチモンを追加されているとのことである。 家庭用品へのリン系難燃剤については30年以上前に規制物質になっているので、本団体のみならず、会員企業も製品中のデータは持ち合わせていないと考えられるとの回答であった。

問合せ先	B 社
------	-----

質問事項	対象家庭用品以外も含め、意図的・非意図的を問わず、調査対象の3物質のいずれかを含有している場合、どのような製品やケースの可能性があるか。
聞き取り結果	調査対象の3物質のいずれかを含有しているものは製造等していない。 法施行以前のデータはなく、法施行以降の使用実績はない。
質問事項	主たる使用製品／使用形態における使用状況（含有量・含有率等）の情報について
聞き取り結果	情報は開示していない。

問合せ先	C 団体		
質問事項	対象家庭用品以外も含め、意図的・非意図的を問わず、調査対象の3物質のいずれかを含有している場合、どのような製品やケースの可能性があるか。		
聞き取り結果	調査対象の3物質のいずれかを含有しているものは調査工場全てにおいて製造及び使用していない。		
質問事項	主たる使用製品／使用形態における使用状況（含有量・含有率等）の情報について		
聞き取り結果	C 団体が調査した工場ではいずれも調査対象の3物質を使用していないとの回答であった。その他の難燃剤の含有製品、含有量について回答が得られた。		
	物質名	使用履歴	主なエンドユーザー製品及び含有量
	環状メチルホスホン酸メチル（エステル）混合物	2003年10月～現在	カーテン 8%
	トリスプロモプロピルイソシアヌレート		防災剤主成分として 45% カーテン加工時使用量として 10～25% owf
	〃	2010年頃～	カーテン 5～10%
	〃	2008年～	カーテン 2～3%
	トリフェニルホスフィンオキシサイド		防災剤主成分として 30% カーテン加工時使用量として 10～25% owf
	ジメチル・メチルホスホネート・オリゴマー及びジメチル・メチル		防災剤主成分として 79.4%及び 0.6% カーテン加工時使用量として 5

	ホスホネート		～10%/L
	1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-(1,1'-ビフェニル-2-イルオキシ)-5,5'-ジメチル-2-オキシド		防災剤主成分として 40% カーテン加工時使用量として 5～10%/L
	トリアリールホスフェイト	2010年頃～	カーテン 5～10%
	臭素系有機化合物	2009年～	カーテン 1～5%
	芳香族臭素系化合物	2013年～	カーテン 10～15%
	芳香族ポリリン酸系化合物	2003年～	カーテン 1～5%
	芳香族リン酸エステル	2005年～	カーテン 0.1～3%

2.4 調査対象物質を含有する家庭用品（推定される製品を含む）

調査対象物質を含有する、もしくは含有する可能性があると考えられる家庭用品のリストを作成した。なお、工業用途（試薬類、原料等）は対象外として、調査対象物質の用途を表 2-5 にまとめた。

これらの用途のうち、難燃剤として調査対象物質を含有する／含油する可能性がある家庭用品について、公益財団法人日本防災協会の防災表示と防災ラベルの情報（<http://www.jfra.or.jp/home/about.html>）をもとに、該当する製品を表 2-6 にリストアップした。

表 2-5 家庭用品と関連がある／関連があると考えられる用途の概要

物質名	用途
トリス（2,3-ジプロムプロピル）ホスフェイト[TDBPP]	プラスチックの難燃剤 合成繊維の難燃剤
ビス（2,3-ジプロムプロピル）ホスフェイト[BDBPP] 化合物	繊維の難燃剤 合成樹脂の難燃剤
トリス（1-アジリジニル）ホスフィンオキシド[APO]	繊維の難燃剤 合成樹脂の難燃剤 農薬及び殺ダニ剤

表 2-6 難燃剤を含有する（含有が推定される）家庭用品

製品分類	該当する製品
防災物品※1	カーテン 布製ブラインド

	暗幕
	じゅうたん等
	展示用合板
	どん帳その他舞台において使用する膜
	舞台において使用する大道具用の合板
	工事用シート
防災製品※2	寝具類： ふとん、座ぶとん、ベットパット、枕、マットレス、毛布、ベツトスプレッド、タオルケット
	テント類、シート類、幕類： 軒出テント、装飾用テント、キャンプ用テント、養生用シート、積荷カバー、のぼり旗、横断幕
	非常持出袋
	防災頭巾等
	防災頭巾等側地
	防災頭巾等詰物類： 防災頭巾用中わた、プラスチック発泡体
	衣服類： パジャマ、エプロン、割烹着、アームカバー
	布張家具等： 椅子、ソファー
	布張家具等側地
	自動車・オートバイ等のボディカバー
	ローパーティションパネル
	襖紙・障子紙等
	展示用パネル
	祭壇、祭壇用白布
	マット類： カーマット、キッチンマット、バスマット、祭壇マット、灰皿マット
	保護用ネット
	防火服、防火服表地
	木製等ブラインド
	活動服
	災害用間仕切り等
	作業服

※1 防災物品：消防法（昭和 23 年法律第 186 号）では、高層建築物、地下街又は劇場、病院等の建築物（防災防火対象物）におけるカーテン等については、施設等を利用する不特定多数の人々等を火災から守るため防災性能を有するものを使用するよう義務付けている。このように法律で使用が義務付けられている防災性能を有するものが防災物品である。

※2 防災製品：消防法に基づく防災物品以外の防災品で、使用する人を火災から守るため火災予防上防災性能を有することが望ましいとの考えから、消防庁等の指導により普及が図られているもの。公益財団法人日本防災協会設置の防災製品認定委員会が防災性能基準等

を定め、この基準に適合する製品が防災製品として認定される。防災製品としては身の周りのものが多い。

2.5 参考文献

TDBPP

ACS, American Chemical Society Scifinder (Accessed 2004). (NICNAS 2005 より引用)

EEC. European Economic Community (1976). Council directive 76/769/EEC. Off J Eur Communities. (IPCS 1995 より引用)

EEC. European Economic Community (1979) Council directive 79/663/EEC. Off J Eur Communities. (IPCS 1995 より引用)

HSDB. Hazardous Substances Data Bank (2004). National Library of Medicine, Bethesda, Maryland <http://www.tomes.com>, Englewood, Colorado MICROMEDEX. Accessed 2004. (NICNAS 2005 より引用)

HSDB. Hazardous Substances Data Bank (2004). National Library of Medicine, Bethesda, Maryland <http://www.tomes.com>, Englewood, Colorado MICROMEDEX. (2018 年 7 月検索)

IARC, International Agency for Research on Cancer (1979). Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate. In: Some halogenated hydrocarbons. Lyon, pp 575-588 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 20, 1979). (NICNAS 2005 より引用)

IPCS, International Programme on Chemical Safety (1995). Environmental Health Criteria 173. Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate and Bis (2,3-dibromopropyl) phosphate. (NICNAS 2005 より引用)

Kirk-Othmer (1978-1984) Encyclopedia of chemical technology, 3rd ed. Chichester, Brisbane, Toronto, John Wiley and Sons, vol 10: 486-490. (NICNAS 2005 より引用)

NTP. National Toxicology Program (2002). Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate. In: Tenth Report on Carcinogens. (NICNAS 2005 より引用)

NICNAS. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (2005). Priority Existing Chemical Assessment Report No. 27. Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate.

Prival MJ (1975). Information available to date relevant to the mutagenicity of tris(2,3-dibromopropyl) phosphate. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances. (IPCS 1995 より引用)

UN. United Nations (1991). Consolidated list of products whose consumption and/or sale have been banned, withdrawn, severely restricted or not approved by Governments. 4th ed. New York. (IPCS 1995 より引用)

US CPSC. US Consumer Product Safety Commission (1977a). Children's wearing apparel containing Tris; interpretation as banned hazardous substance. Fed Reg. 42. 18850-18854. (IPCS 1995 より引用)

US CPSC. US Consumer Product Safety Commission (1977b) Children's wearing apparel containing tris; tris and fabric, yarn or fiber containing tris; withdrawal of interpretations as banned hazardous substances. Fed Reg. 43. 61593-61594. 61621-61622. (IPCS 1995 より引用)

US EPA. US Environmental Protection Agency (1976). Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate (TBPP). Washington, DC, US Environmental Protection Agency, pp 53-55 (EPA 560/4-76-004). (IPCS 1995 及び NICNAS 2005 より引用)

環境省 (2004). 化学物質の環境リスク初期評価. リン酸トリス (2, 3-ジブロモプロピル)
http://www.env.go.jp/chemi/report/h16-01/pdf/chap01/02_2_21.pdf

BDBPP

IPCS, International Programme on Chemical Safety (1995). Environmental Health Criteria 173. Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate and Bis (2,3-dibromopropyl) phosphate. (NICNAS 2005より引用)

環境省 化学物質情報検索支援システム chemi COCO
<http://www.chemicoco.go.jp/> (2018年9月検索)

APO

CIS. Chemical Information Services, Ltd (1975). Directory of Western European Chemical Producers. 1975/76. Oceanside. N.Y. (IARC 1975 より引用)

Dermer OC and Hart AW (1966). Ethyleneimine and other Aziridines: Chemistry and Applications. New York. Academic Press. (IARC 1975 から引用)

Drake GL, Beninate JV Jr. and Guthrie JD (1961). Application of the APO-THPC Flame retardant to cotton fabric. American Dyestuff Reporter. 50. 129-134. (IARC 1975 から引用)

Farber S, Appleton R, Downing V, Heald F, King J and Toch R (1953). Clinical studies on the carcinolytic action of triethylenephosphoramide. Cancer. 6. 135-141. (IARC 1975 から引用)

HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2018?). TEPA. (2018年7月検索)

IARC, International Agency for Research on Cancer (1975). Some aziridines, N-, S- and O-mustards and selenium. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 9. 75-84.

IPCS, International Programme on Chemical Safety (1997). Environmental Health Criteria 192. Flame Retardants.

Lyons JW (1970). The Chemistry and Uses of Fire Retardants. New York. Interscience. pp. 174-179. (IARC 1975 から引用)

Smith CN, LaBrecque GC and Borkovec AB (1964). Insect chemosterilants. In: Smith RF & Mittler TE. eds, Annual Review of Entomology. Vol 9. Palo Alto. California. Annual Reviews Inc. pp. 269-284. (IARC 1975 から引用)

Stecher PG (1968). Ed: The Merck Index. 8th ed. Ray, N.J., Jlrck & Co., p. 1073. (IARC 1975 から引用)

環境省 化学物質情報検索支援システム chemi COCO
<http://www.chemicoco.go.jp/> (2018年9月検索)

3. 毒性情報の収集・整理

3.1 トリス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト [TDBPP]

TDBPPの毒性情報を以下に示す。毒性情報は各国規制当局又は国際機関 (IPCS、IARC など) の評価文書を利用し、物理化学的情報、体内動態、ヒト及び実験動物における毒性情報を収集した。評価書として1995年のIPCSによる評価書 (IPCS 1995) と2004年の環境省による化学物質の環境リスク初期評価 (環境省 2004) があったので、それらにまとめられている情報を中心に整理した。

3.1.1 物理化学的性状

外 観：無色の粘稠液体*1

融 点：5.5°C*1

沸 点：390°C*2

比重 (水=1)：2.27*1

水への溶解度 (20°C)：0.063 g/100 mL*1

蒸気圧：0.019 Pa (25°C) *1

引火点：>110°C*1

Log Pow (オクタノール/水分配係数)：4.29*1

熱安定性：260～300°Cで主分解*2

光安定性：太陽光下で安定*2

加水分解安定性：酸及び塩基で加水分解*2

*1：ICSC 2004、*2：IPCS 1995

3.1.2 体内動態

・TDBPPは、ラット及びウサギの消化管から容易に吸収され、皮膚を介して中程度の割合で吸収される (IPCS 1995)。

・¹⁴C-TDBPPをNew Zealand Whiteウサギ、Osborne Mendelラットの背部に0.05～0.9 mL/kgの用量で塗布した試験では、ウサギでは96時間で投与放射能の3.5～15.2%、ラットでは約17%が吸収され、ウサギで吸収量の70%、ラットで50%が尿中に排泄され、呼吸への排泄はそれぞれ12、18%で、糞中にはわずかであった。TDBPPそれ自体は尿中には見られず、2,3-ジブロモプロパノール (DBP) を含む多くの代謝物が尿中で見られた (Ulsamer et al. 1980)。

・¹⁴C-TDBPPをSprague-Dawleyラットに1.39 mg/kgの用量で静脈内投与又は経口投与した結果、静脈内投与では24時間で投与放射能の17%が尿中に、7.4%が糞中に、20%がCO₂として呼吸中に排泄された。一方、経口投与では24時間で投与放射能の24%が尿中に、11.5%が糞中に排泄されたが、呼吸では検出されず、血液、肝臓、腎臓、肺、筋肉、脂肪組織、皮膚にそれぞれ6.6、3.4、0.7、0.2、5.5、1.3、3.4%が分布し、代謝物は主に

尿中及び胆汁中に排泄された。半減期は肝臓及び腎臓で3.5日、その他の組織で2.5日であった (Nomeir & Matthews 1983)。

・¹⁴C-TDBPPをSprague-Dawleyラットの雄に静脈内投与した結果、5分後には血漿中放射能の75%が代謝物のBDBPPとなり、1時間後には本物質は血漿中で検出できなくなり、5日間で58%が尿中に、9%が糞中に、19%がCO₂として呼吸中に排泄された。また、投与放射能の20%が1時間で胆汁中に排泄され、24時間では34%に達し、胆汁中排泄と腸肝再循環が本物質の生体内分布における主経路と考えられた (Lynn et al. 1980、1982)。

・7才の少女にTDBPPで防炎加工したパジャマを着用させた試験では、繰り返し洗濯したパジャマを1、2、8～12日目まで、新品を3～7日目まで着用させて尿中代謝物のDBPを分析したところ、新品着用前にはDBP濃度は0.4 µg/Lであったが、新品着用の2日後には尿中DBPの最大値29 µg/Lが見られ、DBPの尿中への排泄は新品の着用を止めた後も5日間続いた。また、子供10人と大人1人の尿中DBPを分析した結果、TDBPPで加工したパジャマを着用していた子供7人で約0.5 µg/L、1人で5 µg/LのDBPが検出されたが、未着用の子供と大人では未検出であった。これらの結果から、TDBPPで加工された子供用パジャマによる経皮吸収は約180 µg/日 (9 µg/kg 体重/日) と推定された (Blum et al. 1978)。

・TDBPPは肝ミクロソームによってNADPH (還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリオン酸) と酸素の存在下で代謝され (Kerst 1974、Nomeir & Matthews 1983)、チトクロームP-450の関与 (Soderlund et al. 1979、1981、1984、Nomeir & Matthews 1983) の他に、グルタチオン抱合による代謝も認められている (Nomeir & Matthews 1983、Soderlund et al. 1981、1984、Marsden & Casida 1982、Nelson et al. 1984)。また、タンパク質やDNA等の高分子と共有結合する反応性の高い代謝物の生成が認められており (Soderlund et al. 1981、1984、Pearson et al. 1993a、1993b)、ヒトでの肝ミクロソームによる反応性代謝物の生成率はげっ歯類より低く (Soderlund et al. 1982a)、Wistar系ラットの雄の肝臓、腎臓、精巣での中間代謝物のタンパク質共有結合を調べた試験では、腎臓が肝臓の5倍、精巣の25倍であった (Pearson et al. 1993b、環境省 2004)。

・ラットの尿、糞、胆汁、組織でのTDBPPの主な代謝物はBDBPPであり、DBPも尿、組織で見られ、その他のわずかな代謝物も尿中に排泄された (Nomeir & Matthews 1983、Lynn et al. 1980、1982)。この他にも、ビス (2-ブromo-2-プロペニル) リン酸塩、2-ブromo-2-プロペニルリン酸塩、2-ブromoアクロレインなどの複数の化合物やグルタチオン抱合体が代謝物として確認されている (Nomeir & Matthews 1983、Marsden & Casida 1982、Nelson et al. 1984、環境省 2004)。

3.1.3 実験動物での知見

3.1.3.1 急性毒性

急性毒性

表 3-1 急性毒性試験結果

動物種	経路	LD ₅₀	出典
ウサギ	経皮	>8 g/kg	NIOSH 2014
ラット	経口	810 mg/kg	NIOSH 2014
マウス	経口	6,800 mg/kg	NIOSH 2014
マウス	腹腔内	300 mg/kg	NIOSH 2014

その他の単回投与毒性

- ・ラットに TDBPP を 50 mg/mL の用量で腹腔内単回投与し、24 時間蓄尿量を測定した。TDBPP 単回投与で 2 日後に尿量が 5 倍に増加し、1 週間後には尿量は正常に戻った (Lynn et al. 1982)。
- ・Wistar 系ラットに TDBPP を 0、10、25、50、100、200 mg/kg 体重の用量で腹腔内単回投与し、48 時間後に安楽死させた (40 時間後に安楽死させた高用量群を除く)。腎臓相対重量の有意な増加が 200 mg/kg 群で見られ、腎臓は腫大・退色して水腫状であり、皮質内側に顕著な壊死帯が観察された。組織学的には 100 mg/kg 以上の群で尿細管壊死が観察された。血漿クレアチニンの有意な上昇が 50 mg/kg 群から見られた (Söderlund et al. 1982b)。

3.1.3.2 刺激性及び腐食性

皮膚刺激性

- ・アルビノウサギ (6 匹) の健常皮膚及び損傷皮膚に TDBPP を 1.1 g の用量で塗布し、24 時間後に洗浄した。塗布後 24 時間及び 72 時間後に紅斑及び浮腫を観察したが、刺激性の反応はなかった (Kerst 1974)。

眼刺激性

- ・ウサギ (6 匹) の眼に TDBPP を 0.22 g の用量で投与した結果、72 時間の観察期間中に角膜、虹彩又は眼瞼結膜に確認しうる刺激又は損傷を引き起こさなかった (Kerst 1974、US EPA 1976)。

3.1.3.3 感作性

- ・モルモット (5~10 匹/群) を用いて、ランドシュタイナー法変法及び足蹠法により TDBPP の皮膚感作性を試験した。いずれの方法においても感作性は認められなかった (Morrow et al. 1976)。

3.1.3.4 反復投与毒性

経皮曝露

・ウサギに TDBPP を 2.2、4.4、8.8 g/kg 体重の用量で 1 日 1 回、4 週間塗布した。その結果、血液及び尿中の臭素の増加が用量依存性に認められ、すべてのウサギは 4 週間以内に死亡した。また、腎臓及び肝臓に著しい変性性的変化が認められた。コリンエステラーゼ活性の軽度な減少も認められた (Brieger et al. 1968)。

・ウサギに TDBPP を 50 又は 250 mg/kg 体重の用量で塗布した別の試験では血液及び尿中の臭素の増加が認められたが、死亡は生じなかった (Ulsamer et al. 1980)。

・New Zealand White ウサギ (12 匹) に TDBPP を 2.27 g/kg 体重の用量で週 1 回 13 週間、背部健常皮膚 (6 匹) 又は背部損傷皮膚 (6 匹) に塗布した。その結果、損傷の有無にかかわらず TDBPP 投与群において、統計学的に有意な肝臓相対重量の増加が認められ、さらに精巣重量の有意な減少が観察された。病理組織学的検査で、雄 8 匹中 6 匹に慢性間質性腎炎が、雄 8 匹中 7 匹に精巣萎縮及び精子形成の欠如 (精細管に精粗細胞は存在し、二次精母細胞も存在するが精子は存在しない) が観察された。雌では有害反応は認められなかった。肝臓に組織学的変化は認められなかった (Osterberg et al. 1977、1978)。

経口投与

・Sprague-Dawley ラット (雌 10 匹/群) に TDBPP を 0、100、150、500、1,000 mg/kg 体重/日の用量で 10 日間強制経口投与した結果、死亡率は 0、0、0、70、100% であった (Seabaugh et al. 1981)。

・雄ラット (系統ほか不明) に TDBPP を飼料中 0、100、1,000 mg/kg の濃度で 28 日間混餌投与した結果、1,000 mg/kg 群で飼料効率及び体重増加の抑制、心臓、肝臓、脾臓、腎臓及び精巣の相対重量の有意な減少を認めたが、血液、尿及び病理組織の各検査で異常はなかった。臭素として測定した脂肪、肝臓及び筋肉の組織中濃度は投与 4 週間で 40~50 倍に増加した (Kerst 1974)。また、同じ試験を環境省の化学物質の環境リスク初期評価では、用量を % 表示の 0、0.01、0.1% とし、NOAEL を 0.1% (90 mg/kg/日程度) と報告している (環境省 2004)。

・雌雄ラット (系統ほか不明) に TDBPP を 0、10、50、100 mg/kg/日の用量で 4 週間強制経口投与し、半数を 4 週間で、残りを 6 週間で安楽死させた結果、血中で臭素濃度の増加を認めた以外には、投与に関連した影響はなかった (Brieger et al. 1968)。また、同じ試験を環境省の化学物質の環境リスク初期評価では、NOAEL を 100 mg/kg/日と報告している (環境省 2004)。

・Osborne-Mendel ラット (48 匹/群) に TDBPP を 0、25、100、250 mg/kg 体重/日の用量でプロピレングリコールに添加して 90 日間強制経口投与した結果、25 mg/kg 以上の群で無処置対照群あるいは生理食塩水投与対照群と比較して、体重増加の抑制、腎臓相対重量の減少に有意な差を認めた。また、雌雄 25 mg/kg 群で肝臓相対重量の減少、雌 250 mg/kg 群で肝臓相対重量の増加が見られ、25 mg/kg 以上の群で精巣相対重量の有意な減少、尿細管上皮の再生、肥厚及び異形成を伴った慢性腎炎の発生率の増加及び症状の悪化を認めた

(Osterberg et al. 1978)。また、同じ試験を環境省の化学物質の環境リスク初期評価では、LOAELを25 mg/kg/体重/日と報告している（環境省 2004）。

・イヌに TDBPP を 50 又は 100 mg/kg 体重の用量で 4 週間混餌投与した。体重の減少と血中臭素濃度の上昇が観察された（Brieger et al. 1968）。

3.1.3.5 生殖発生毒性

経皮曝露

・ New Zealand White ウサギ（12 匹）に TDBPP を 2.27 g/kg 体重の用量で週 1 回 13 週間、背部健常皮膚及び背部損傷皮膚に塗布した。その結果、精巣重量の有意な減少が観察され、病理組織学的検査で雄 8 匹中 7 匹に精巣萎縮及び精子形成の欠如（精細管に精祖細胞は存在し、二次精母細胞も存在するが精子は存在しない）が観察された（Osterberg et al. 1977, 1978）。

経口投与

・ Sprague-Dawley ラット（10 匹/群）に TDBPP を 0、250、1,000 mg/kg 体重の用量で妊娠 6～15 日に強制経口投与した。その結果、母動物死亡率の増加が見られ、各群の死亡率はそれぞれ 0、10、100%であり、1,000 mg/kg 群では妊娠 9～11 日目に死亡した（Seabaugh et al. 1981）。

・ Sprague-Dawley ラット（30匹/群）に TDBPP を 0、5、25、125 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6～15 日まで強制経口投与した結果、125 mg/kg 群の母動物で有意な体重増加の抑制を認めたが、黄体数、着床数、胎児の早期・後期死亡、胎児体重、頭殿長に影響は見られず、さらに吸収胚を示す母動物の発生率、生存児数、吸収胚の発生率、着床前胚損失率も投与に関連した変化を示さなかった。また、胎児の内臓及び骨格で変異が見られたものの、用量依存性はなく、有意な差も認めなかった。この試験において TBBPP には催奇形性は認められないと結論された（Seabaugh et al. 1981）。また、同じ試験を環境省の化学物質の環境リスク初期評価では、NOAELを125 mg/kg/日と報告している（環境省 2004）。

・ Wistar 系ラットに TDBPP を 0、25、50、100、200 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 7～15 日まで強制経口投与した結果、200 mg/kg 群の胎児で骨格変異の有意な増加を認めたが、肉眼的及び内臓奇形は認められなかった。また、50及び100 mg/kg 群で生育率の有意な低下を認めたが、いずれの群においても哺育率及び10週時の生存率に影響はなかった。母動物では 200 mg/kg 群で著しい体重増加や摂餌量の抑制が見られた。200 mg/kg は母動物に毒性を示す用量であることから、著者らは、TDBPP は催奇形性を持たないと結論している（Kawashima et al. 1983、環境省 2004）。また、同じ試験を環境省の化学物質の環境リスク初期評価では、NOAELを100 mg/kg/日と報告している（環境省 2004）。

その他の投与経路

・ Sprague-Dawley ラット（雄 6 匹/群）に 0、0.4、0.9、1.8、3.5、7.1、14.2、28.4、56.8、113.5 mg の TDBPP を 72 日間（3 回/週）腹腔内投与した結果、28.4 mg 以上の群で用量依存性の精巣、精巣上体、前立腺及び精嚢重量の有意な減少を認め、精巣での精子形成、精巣上体での精子貯蔵及び精子の運動性に減少が見られ、精巣の組織学的検査で精細管への影響を認めた。影響の見られた精細管には生殖細胞がほとんどなく、精巣の間質では食食作用の活性化を示すマクロファージが観察された。ライディッヒ細胞は正常であった。なお、TDBPP はテストステロンの血清中濃度や *in vitro* での精巣のテストステロン分泌能に有意な影響を示さなかった（Cochran & Wiedow 1986）。

・ B6C3F1 マウス（雄 12～15 匹/群）に TDBPP を 0、約 200、400、600、800、1,000 mg/kg 体重/日の用量で 5 日間腹腔内投与した結果、TDBPP 投与群で精子頭部奇形の発生率に有意な増加を認め、800 mg/kg 以上の群で著しかった（Salamone & Katz 1981）。

3.1.3.6 遺伝毒性

・多くの試験が実施され、陽性結果が多く報告されている（下表；IPCS 1995）。

・その他にも *in vivo* 試験系では、トランスジェニックマウスの腎臓で遺伝子突然変異（De Boer et al. 1996）、ショウジョウバエで体細胞変換（Vogel & Nivard 1993）、ラット肝細胞で小核、ショウジョウバエで環状 X 染色体欠損及び伴性劣性致死突然変異（Van Beerendonk et al. 1994）を誘発した。

表 3-2 *In vitro* 試験結果（IPCS 1995）

試験種	試験系/濃度	結果 ¹⁾		出典
		-S9	+S9	
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA100 0.05 mmol/L	-	+	Holme et al. 1983
	ネズミチフス菌 TA100、 TA1535 0.0110 µL/プレート	+	+	Blum & Ames 1977 Brusick et al. 1978 Prival et al. 1977
	ネズミチフス菌 TA1537、 TA1538 0.0110 µL/プレート	-	-	
	ネズミチフス菌 TA1535 0.1、1.0 µL/プレート ネズミチフス菌 TA1538 0.1、1.0 µL/プレート	(+)	+	Carr & Rosenkranz 1978
		-	-	

試験種	試験系/濃度	結果 ¹⁾		出典
		-S9	+S9	
	ネズミチフス菌 TA100、 TA98、TA1535 10~1,000 µg/プレート ネズミチフス菌 TA1537 10~1,000 µg/プレート	-	+	MacGregor et al. 1980
	ネズミチフス菌 TA100、 TA1535 0.3~100 µmol/プレート	+	+	Nakamura et al. 1979
	ネズミチフス菌 TA100 up to 100 µg/プレート	記載無し	+	McCann & Ames 1977
	ネズミチフス菌 TA100 112、224 µg/プレート 2,240、4,480、11,200 µg/プレ ート	記載なし +	+	Salamone & Katz 1981
	ネズミチフス菌 TA100 50 µg/プレート以上	+		Brusick et al. 1980
	ネズミチフス菌 TA100 >1 µL/プレート、 0.01 µL/プレート	+	記載なし +	Prival et al. 1977
	前進突然 変異	マウスリンパ腫L5178Y細胞 5 mg/L	+ (±S9 : 不明)	
遺伝子突 然変異	チャイニーズハムスターV79細 胞 0.02 mmol/L	記載なし	+	Holme et al. 1983 Söderlund et al. 1985
	チャイニーズハムスターV79細 胞 up to 150 µg/mL	-	-	Sala et al. 1982
染色体 異常	マウスリンパ腫L5178Y細胞 0.01 µL/mL	+ (±S9 : 不明)		Brusick et al. 1980
	チャイニーズハムスターV79細 胞 用量不明	- (±S9 : 不明)		Furukawa et al. 1978

試験種	試験系/濃度	結果 ¹⁾		出典
		-S9	+S9	
	チャイニーズハムスター肺線維 芽細胞由来CHL細胞 0.25 mg/mL	記載なし	+	Ishidate et al. 1981
	二倍体ヒト線維芽細胞HE2144 (10週齢雄胚由来) 0.035、0.070、0.349 mg/mL	-	記載なし	Sasaki et al. 1980
姉妹染色 分体交換	チャイニーズハムスターV79細 胞 用量不明	+ (±S9 : 不明)		Furukawa et al. 1978
	チャイニーズハムスターV79細 胞 35、50、100、200 µg/mL 50 µg/mL	+	記載なし +	Sala et al. 1982
	マウスリンパ腫L5178Y細胞 0.005 µL/mL	+ (±S9 : 不明)		Brusick et al. 1980
	二倍体ヒト線維芽細胞HE2144 (10週齢雄胚由来) 0.070 mg/mL	+	記載なし	Sasaki et al. 1980
不定期 DNA合成	単層培養ラット肝細胞 0.01~0.1 mmol/L、18~19時 間曝露	+		Holme et al. 1983 Holme & Söderlund, 1984 Gordon et al. 1985 Söderlund et al. 1985
不定期 DNA合成 DNA損傷	単層培養ヒト (KB) 細胞 2 µL/mL、4.5時間曝露	+ (±S9 : 不明)		Gutter & Rosenkranz 1977 Blum & Ames 1977
不 定 期 DNA合成	ブールした包皮上皮細胞 10~99 µg/mLと100~400 µg/mL	- (±S9 : 不明)		Lake et al. 1978
DNA損傷	培養Reuberラットへパトーマ細 胞 曝露量不明	-	記載無し	Gordon et al. 1985

試験種	試験系/濃度	結果 ¹⁾		出典
		-S9	+S9	
	分離ラット肝細胞 5 µmol/L	+		Søderlund et al. 1992
コロニー形成阻害	チャイニーズハムスターV79細胞 用量不明	+ (±S9: 不明)		Furukawa et al. 1978
形質転換	マウスBALB/3T3細胞 用量不明	+ (±S9: 不明)		Brusick et al. 1978 Ulsamer et al. 1980
	C3H/10T1/2細胞、 0.16、20 µg/mL	- (±S9: 不明)		Dunkel et al. 1988
	C3H/10T1/2細胞、 40 µg/mL 80 µg/mL	- -	- 未実施	Sala et al. 1982

1) - : 陰性、+ : 陽性、(+): 弱い陽性

表 3-3 *In vivo* 試験結果 (IPCS 1995)

試験方法	動物種/用量	結果 ¹⁾	出典
小核	雌雄チャイニーズハムスター 200 mg/kg 体重 400、800 mg/kg 体重 腹腔内投与、骨髓細胞	- +	Sala et al. 1982
	B6C3F1マウス 204、408、612、816、1,020、1,275、 1,530 mg/kg 体重、 2回腹腔内投与、骨髓細胞	(+)	Salamone & Katz 1981
染色体異常	ラット 25、250、2,500 mg/kg 体重、 単回又は5回/週/13週強制経口投与、骨髓細胞	-	Osterberg 1977 Nakanishi & Schneider 1979
DNA損傷	Wistar系雄ラット 250 mg/kg 体重 (350 µmol/kg 体重)、 単回腹腔内投与2時間後、種々の器官(肝臓、腎臓、小腸他)	+	Holme et al. 1983 Søderlund et al. 1992

試験方法	動物種/用量	結果 ¹⁾	出典
	動物種不明 25 mg/kg 体重 (36 µmol/kg 体重)、 単回腹腔内投与20分後、腎臓	+	Pearson et al. 1993b

1) - : 陰性、+ : 陽性、(+): 弱い陽性

3.1.3.7 発がん性

経皮曝露

・ICR/Ha Swiss マウス (雌 29 又は 30 匹/群) に TDBPP を 0、10、30 mg/動物の用量で週 3 回、剃毛した皮膚に 10 mg 群では 496 日又は 30 mg 群では 474 日間塗布した。TDBPP 群において、皮膚腫瘍 (乳頭腫、癌又は/及び肉腫) の有意な増加に加え、投与皮膚から離れた部位にかなりの数の腫瘍、例えば、舌や口腔領域の扁平上皮癌、前胃の乳頭腫及び癌が認められた (Van Duuren et al. 1978)。

表 3-4 マウスの発がん性試験結果 (Van Duuren et al. 1978)

投与量 (mg/動物)	腫瘍を持つ動物数/剖検動物数 ^a		
	0	10	30
(開始時動物数)	(29)	(29)	(30)
前胃: 乳頭腫/癌	1/29	10/29	20/30
肺: 乳頭状腫瘍	7/29	26/29	28/30
皮膚: 乳頭腫/癌/肉腫	0/29	2/29	5/30
口腔: 乳頭腫/扁平上皮癌	0/29	2/29	4/30

a : 投与群の前胃、肺、皮膚及び口腔の腫瘍発生数の増加は対照群と比較して統計的に有意であった (カイ二乗検定: $p < 0.05$)

経口投与

・Fischer 344ラット (雌雄各55匹/群) にTDBPPを飼料中0、50、100 mg/kgの濃度で103週間混餌投与した結果、雄の50 mg/kg以上の群及び雌の100 mg/kg群で、尿細管腺腫及び腺癌の発生率に有意な増加を認めた。また、腎臓の前がん病変である異形成及び過形成の発生率は、対照群 (雌雄合計) で0/105匹、雌50 mg/kg群で25/54匹、雄50 mg/kg群で53/54匹、雌100 mg/kg群で46/54匹、雄100 mg/kg群で39/54匹であった (US NCI 1978、IARC 1979、Reznik et al. 1979)。

表 3-5 ラットの発がん性試験結果 1 (US NCI 1978、IARC 1979、Reznik et al. 1979)

投与量 (飼料中 mg/kg)	腫瘍を持つ動物数/検査動物数		
	0	50	100
雄 (開始時動物数)	(55)	(55)	(55)
腎臓 ¹⁾ : 尿細管腺腫/腺癌	0/53	30/54**	30/54**
雌 (開始時動物数)	(55)	(55)	(55)
腎臓 ¹⁾ : 尿細管腺腫/腺癌	0/52	4/54	13/54**

1) Reznik et al. 1979, Fisher 検定: **; p<0.01

・F344 ラットに TDBPP を 0 又は 100 mg/kg 体重/日の用量で、週 5 日 4 週又は 52 週間強制経口投与した。1、5、10、20、50、75 及び 260 回の投与後に 2~9 匹の動物を安楽死させ、腎臓の組織形態及び超微細構造を観察した。TDBPP 投与 24 時間後、皮髄境界部の上皮細胞は核/細胞質比、巨大細胞、核の空胞化及び多形性が増加した。これらの変化は、投与が継続するにつれて重症度が増し、52 週間までに皮質全体まで拡大した。

TDBPP 投与 52 週後に、5 匹中 3 匹の腎臓に尿細管の小型の乳頭状過形成が、1 匹の腎臓に腺癌が観察された他、3 匹に下行結腸のポリープ状腺腫が認められた。腎臓の電子顕微鏡検査では、近位尿細管曲部の上皮における微絨毛及び極性の消失が観られ、腫瘍細胞では、細胞質は分化度が低く、多くの領域において、細胞の表面は微絨毛によって覆われていた。投与 4 週間後 から 52 週までを植物油投与に切り替えた動物では、徐々に、不完全ではあるが、ほぼ正常な形態の尿細管上皮への修復が観察された。細胞質の異常が消失した後も核の変化は残存した (Reznik et al. 1981)。

・B6C3F1マウス (雌雄各50匹/群) にTDBPPを飼料中0、500、1,000 mg/kgの濃度で103週間混餌投与した結果、雄では500 mg/kg以上の群で前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌、肺の腺腫及び癌、1,000 mg/kg群で尿細管腺腫及び腺癌の発生率に有意な増加を認め、雌では500 mg/kg以上の群で前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌、肝臓の腺腫及び癌、1,000 mg/kg群で肺の腺腫及び癌の発生率に有意な増加を認めた。また、腎臓の前がん病変である異形成及び過形成の発生率は、対照群 (雌雄合計) で0/109匹、雌500 mg/kg群で20/50匹、雄500 mg/kg群で46/50匹、雌1,000 mg/kg群で40/46匹、雄1,000 mg/kg群で49/50匹であった (US NCI 1978, Reznik et al. 1979, IARC 1979)。

表 3-6 マウスの発がん性試験結果 2 (US NCI 1978, Reznik et al. 1979, IARC 1979)

投与量 (飼料中 mg/kg)	腫瘍を持つ動物数/検査動物数		
	0	500	1,000
雄 (開始時動物数)	(55)	(50)	(50)
前胃 ¹⁾ : 扁平上皮癌/乳頭腫	0/51	10/47**a	13/48**
肺 ¹⁾ : 腺腫/癌	12/54	18/44*	25/50**
腎臓 ²⁾ : 尿細管腺腫/腺癌	0/54	6/50	17/49**
肝臓 ¹⁾ : 腺腫/癌	28/54	31/49	23/49
雌 (開始時動物数)	(55)	(50)	(50)
前胃 ¹⁾ : 扁平上皮癌/乳頭腫	2/53	14/48**	22/44**
肺 ¹⁾ : 腺腫/癌	4/55	9/50	17/50**
腎臓 ²⁾ : 尿細管腺腫/腺癌	0/55	3/50	3/46
肝臓 ¹⁾ : 腺腫/癌	11/54	23/50**	35/49**

1)US NCI 1978, 2) Reznik et al. 1979, Fisher 検定: *; p<0.05, **; p<0.01,

a: 乳頭腫のみ

3.1.3.8 その他の試験

腎毒性

・ラットを用いた 90 日間強制経口投与試験において TDBPP 25 mg/kg 群以上で慢性腎炎の発生率及び重症度の増加が認められた (Osterberg et al. 1978)。「3. 3. 4 反復投与毒性」の項も参照。

・TDBPP はラットにおいて血清クレアチニン及び尿素の上昇、並びに有機アニオン及びカチオン輸送の低下を伴う近位尿細管障害及び急性腎不全を引き起こした (Söderlund et al. 1980, Elliott et al. 1982, Lynn et al. 1982)。TDBPP は膜透過性の増大を特徴とする初期の障害によって腎細胞質酵素の尿中排泄を引き起こし、続いて細胞小器官関連酵素の排泄が起こり腎尿管上皮の壊死を招来する (Nomiya et al. 1974, Emanuelli et al. 1979, Fukuoka et al. 1987, 1988a, 1988b)。TDBPP はまた、ナトリウム共輸送系によって刷子縁膜を通して維持されている、代謝の燃料となる乳酸、グルコース及びクエン酸の再吸収能に障害を起こした (Kurokawa et al. 1985, Pitts 1987)。

・Wistar 系ラット (雄 15 又は 56 匹) に TDBPP を 0 又は 286.8 µmol/kg の用量で単回経口投与し、10 日間にわたり毎日安楽死させ、TDBPP による腎毒性を評価した。その結果、1 日目に腎尿管上皮細胞の核濃縮が、2 日目に壊死が、3 日目から再生が、及び 4 日目から巨大核形成が認められた。また、¹³C-NMR スペクトルにより、シアル酸及びイノシトールがマーカーであることが判明し、TDBPP による病変は、腎臓成分及び酵素活性の変化によって特徴付けられた。すなわち、1 日目に上皮細胞膜の破壊を示唆する腎臓のシアル酸含量の増加が観察され、5 日目に、イノシトール含量の増加を伴う再生が認められた。細胞質酵素であるアラニンアミノペプチダーゼの腎活性は、2、5、6 及び 7 日目に

増加した (Fukuoka et al. 1988a)。

- ・ハムスター、モルモット、マウスのいずれも TDBPP を 500～1,000 mg/kg 体重の用量で急性腎障害を発症しなかったことから、TDBPP の腎毒性には大きな種差がある (Söderlund et al. 1982a)。
- ・代謝物である BDBPP は Wistar 系及び Sprague-Dawley ラットで明らかに TDBPP よりも腎毒性が強かったが、モノ (2,3-ジブプロモプロピル) リン酸の腎毒性は弱かった (Elliott et al. 1982, Söderlund et al. 1982b) 。一方、TDBPP の発がん性が雌動物において低いことと似て、Sprague-Dawley ラットの雌では BDBPP の腎毒性に耐性があつた (Elliott et al. 1982) 。
- ・TDBPP の腎毒性が等モル用量の BDBPP の腎毒性と比較されている。両化合物は、尿管管壊死を伴う可逆的な急性腎不全を引き起こし、多尿、高尿中グルコース、乳酸及び酵素レベル及び血清クレアチニンの上昇が観察された。それにより BDBPP 又は BDBPP の代謝物が TDBPP による腎毒性に関与していることが示唆された (Takada et al. 1991) 。
- ・BDBPP が TDBPP の主要な尿中代謝物であり、この化合物が少なくとも TDBPP と同程度に腎毒性物質であるという知見は、TDBPP の直接的な腎毒性代謝物であることを示している (Lynn et al. 1980, Söderlund et al. 1982b) 。

3.1.4 ヒトでの知見

3.1.4.1 疫学調査及び事例

- ・TDBPP処理した織物は長時間皮膚と接触することが予想されるので、事前にTDBPPで処理したレーヨンとアセテートの両方の布地をヒトに接触させたが、皮膚反応は誘発されなかった (Brieger et al. 1968)。
- ・ボランティア52人を対象にTDBPP (1.1 g) を24日間にわたって10回適用し、その後14～21日後に1回のパッチ適用で惹起を実施した結果、50人が陰性であった。2人が6回目あるいは7回目の適用後に痒み、じんま疹を示したため、この2人については適用を1ヵ月間休止し、1ヵ月後に適用を再開したところ、2人とも影響は見られなかった。著者は、TDBPPが一次皮膚刺激、皮膚疲労、又は皮膚感作性を引き起こさなかったと結論した (Kerst 1974, US EPA 1976)。
- ・TDBPPの100%溶液でマキシマイゼーション法を実施した24人中8人のボランティアで感作反応が認められ、20%溶液では25人中2人が感作された。TDBPPはヒトに対し軽度の皮膚感作性を有すると考えられた。また、20%溶液に感作反応を示したボランティアではTDBPPで処理した生地に対する反応も見られたが、その反応は生地 (基質) の種類で異なつた。感作の程度は繊維表面の薬剤の吸収率に依存するように思われ、生地の種類や難燃処理方法で異なり、洗濯は生地表面の濃度を減少させた (Morrow et al. 1976)。
- ・欧州7カ国の1,103人のボランティアを対象としたパッチテスト (TDBPP5%溶液) では、陽性反応は2人だけであつた (Andersen 1977)。

- ・1935年から1976年の間にTDBPPや1,2-ジブプロモ-3-クロロプロパン (DBCP)、ポリ臭化ビフェニル (PBB) を含む臭素化合物及びDDTに潜在的に曝露された3,579人の白人男性を対象に行われた疫学調査では、DBCPに曝露された労働者で循環器系疾患による死亡率が有意に増加した。また、その他の有機臭素化合物に曝露された労働者で精巣がんによる死亡率の有意な増加を認め、精巣がん死亡した労働者に共通した曝露物質は臭化メチルであつた。しかし、TDBPPあるいはDDTに曝露された労働者では、全死亡あるいは死因別の死亡に有意な過剰死亡は見られなかった (Wong et al. 1984) 。

3.1.4.2 発がん性評価

表 3-7 発がん性分類

評価機関	分類結果	設定年	出典
IARC	2A ヒトに対する発がん性がおそらくある	1999	IARC 2018
NTP	ヒトに対して発がん性のあることが合理的に予想される。	2000	NTP 2016
日本産業衛生学会	2A 疫学研究からの証拠が限定的であるが、動物実験からの証拠が十分ある。	1991	産衛誌 2018
ECHA	ハーモナイズされた結果はない		ECHA 2018

- ・EPA、ACGIH 及び DFG では発がん性評価はなされていなかった。

ユニットリスク等の情報

- ・米国カリフォルニア州 EPA は、経口投与による雄ラットの腎腫瘍発生の結果から Cancer Potency を 2.3 (mg/kg/日)¹ と報告している (Cal EPA 1992)。

3.1.4.3 許容濃度に関する情報

調査した範囲では情報はなかった。

3.2 ビス (2,3-ジブプロムプロピル) ホスフェイト [BDBPP] 化合物

ビス (2,3-ジブプロムプロピル) ホスフェイト (以下、BDBPP) の毒性情報を以下に示す。毒性情報は各国規制当局又は国際機関 (IPCS、IARC など) の評価文書を利用し、物理化学的情報、体内動態、ヒト及び実験動物における毒性情報を収集した。評価書として1995年のIPCSによる評価書 (IPCS 1995) があり、それ以降の新しい評価書は調査した範囲では見つからなかったため、IPCS (1995) にまとめられている情報を中心に整理した。

3.2.1 物理化学的性状

ICSC のデータベースを含め、調査した範囲では情報はなかった。

3.2.2 体内動態

調査した範囲では BDBPP の吸収に関する情報はなかった。

- ・ BDBPP は TDBPP の代謝物であり、その組織分布及び排泄は TDBPP と類似している (NICNAS 2001)。
- ・ 雄 Sprague-Dawley ラットに ¹⁴C-TDBPP を静脈内投与した後、約半分が尿中に 120 時間以内に排泄され、回収された尿中放射能の 7.8% が BDBPP であった。投与後 24 時間で 33.9% が胆汁に排泄され、胆汁中放射能の 21.5% が BDBPP であった。TDBPP 投与後の BDBPP の組織分布を経時的に (5 分、30 分、8 時間、24 時間、120 時間、5 日) 調べたところ、BDBPP は投与 5 分以内にほぼすべての臓器で検出された。投与 5 又は 30 分後に大腸及びカーカスを除くすべての部位で、組織中放射能が低下した。投与 5 分後の血漿中放射能の 75% が BDBPP であった。BDBPP の血漿中濃度は、投与 0～1 時間で増加し、その後二相性に低下し、前半血漿半減期は 6 時間で、後半は約 36 時間であった (Lynn et al. 1980, 1982)。
- ・ BDBPP は肝臓において、TDBPP の 2 位又は 3 位の炭素が P450 の酸化作用により酸化されることで生成する。その後、BDBPP は腎臓に運ばれ、反応性の中間体に代謝されて DNA を損傷し、P450 非依存性にグルタチオン抱合による活性化が関与して腎タンパク質と結合する (Pearson et al. 1993)。

3.2.3 実験動物での知見

3.2.3.1 急性毒性

経皮曝露

調査した範囲では情報はなかった。

経口投与

- ・ Wistar 系ラットに BDBPP のマグネシウム塩 (以下、BDBPP-Mg 塩) を強制経口投与した結果、眼瞼閉鎖、うずくまり、身震い及び失調歩行が観察された。雄ラット及び雌ラットの LD₅₀ 値は、それぞれ 283 及び 261 mg/kg であった (Takada et al. 1991b)。

腹腔内投与

- ・ BDBPP は TDBPP と同様、急性腎毒性物質であり、TDBPP のもう一つの代謝物である DBP と比較しても BDBPP が最も強い。ラットに BDBPP を 36 mg/mL の用量で腹腔内単回投与し、24 時間蓄尿量を測定した。尿量は投与 2～5 日から 7～8 倍に増加し、10

日後でも正常に戻らなかった (Lynn et al. 1982)。

- ・ 成熟雄 Wistar 系ラット (5 匹/群) に BDBPP を 0、10、25、50、100、200 mg/kg 体重の用量で単回腹腔内投与した。200 mg/kg 群で 1 匹の死亡が認められた。腎臓の絶対及び相対重量は 200 mg/kg 群で増加した。腎臓は、皮質内帯の壊死を伴って、退色し浮腫性であった。50 mg/kg 以上の群では組織学的に尿細管細胞壊死が観察された。血漿クレアチニンは 10 mg/kg 群以上で有意に上昇し、200 mg/kg 群で血漿尿素及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が上昇した (Söderlund et al. 1982)。
- ・ 雄 Sprague-Dawley ラットに BDBPP を 120 mg/kg 体重の用量で腹腔内投与した。投与 48 時間後の検査では血清クレアチニンは上昇し、腎皮質におけるパラ-アミノ馬尿酸及び N-[¹⁴C]-メチルニコチンアミドの取り込みが減少した。組織学的検査でヘンレ係蹄の尿細管細胞壊死が観察された (Elliott et al. 1982)。

3.2.3.2 刺激性及び腐食性

調査した範囲では情報はなかった。

3.2.3.3 感作性

調査した範囲では情報はなかった。

3.2.3.4 反復投与毒性

経皮曝露

調査した範囲では情報はなかった。

経口投与

- ・ Wistar 系ラット (5 匹/群) に BDBPP-Mg 塩を飼料中 0、30、100、300、1,000 mg/kg の濃度で 45 日間混餌投与した。BDBPP-Mg 塩投与群と対照群で体重及び摂餌量に差は認められなかった。1,000 mg/kg 群の雄に肝臓及び腎臓重量の有意な増加が観察された。尿細管上皮の剥離、腫脹及び巨大核形成及び尿管拡張が観察された。BDBPP-Mg 塩は明らかな腎毒性を有すると結論された (Takada et al. 1991b)。
- ・ Wistar 系ラット (雌雄各 40 匹/群) に BDBPP-Mg 塩を飼料中 0、80、400、2,000 mg/kg の濃度で 24 ヶ月間混餌投与した。2,000 mg/kg 群で有意な体重増加抑制が認められた。雌雄 2,000 mg/kg 群と雌 400 mg/kg 群では肝臓及び腎臓が絶対及び相対重量ともに有意な増加を示した。非腫瘍性病変は、主に 2,000 mg/kg 群の動物の腎臓に認められ、400 mg/kg 群の少数例の腎臓にも認められた。その変化は、上皮の腫脹及び剥離、巨大異型核、核濃縮及び基底膜の肥厚であった。血清生化学的検査項目の有意な増加又は減少は、2,000 mg/kg 群で主に観察され、400 mg/kg 群でもわずかながら観察された。統計的に有意な減少は総タンパク質、アルブミン及びコリンエステラーゼにおいて見られ、有意

な増加は尿素窒素、総コレステロール、アルカリホスファターゼ、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ、マグネシウム、AST、アラニンアミノトランスフェラーゼに見られた (Takada et al. 1991a)。

3.2.3.5 生殖発生毒性

経皮曝露

調査した範囲では情報はなかった。

経口投与

・Wistar系ラット(28~42匹/群)にBDBPP-Mg塩(ビス体62%とモノ体38%の混合物で純度90%)を0、167、300、540 mg/kg体重の用量で妊娠8~16日に1日1回強制経口投与した。母動物において、540 mg/kg群で死亡率の増加及び体重増加抑制、摂餌量の減少が認められ、各BDBPP-Mg塩投与群において摂水量及び腎重量の用量依存性の増加が認められた。胎児に対しては540 mg/kg群で胎児死亡率が有意に増加したが、出産児において異常は認められなかった。BDBPP-Mg塩は胎児の発育抑制及び催奇形性を示さず、また、出産児の生後発育にも影響を及ぼさないと結論した(門馬ら1982)。

3.2.3.6 遺伝毒性

表 3-8 *In vitro* 試験結果 (IPCS 1995)

試験種	使用細胞種/動物種/濃度	結果 ¹⁾		出典
		-S9	+S9	
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA100、 TA1535 3~100 µmol/プレート ^a	+	+	Nakamura et al. 1979
	ネズミチフス菌 TA98 3~100 µmol/プレート ^a	記載無し	(+)	
	ネズミチフス菌 TA1537、 TA1538 3~100 µmol/プレート ^a	-	-	Lynn et al. 1982
	ネズミチフス菌 TA100、 TA1535 0.05~1.0 µmol/L	記載無し	+	
ネズミチフス菌 TA100 50及び100 µmol/L	記載無し	+	Søderlund et al. 1982	

試験種	使用細胞種/動物種/濃度	結果 ¹⁾		出典
		-S9	+S9	
不定期DNA合成	単層培養ラット肝細胞 0.05 mmol/L	+		Holme et al. 1983
	チャイニーズハムスター肺細胞由来V79細胞 0.05 mmol/L	記載無し	+	
DNA切断	単離ラット肝細胞及び精巢細胞 100 µmol/L、アルカリ溶出法	+ (±S9:不明)		Søderlund et al. 1992

1) - : 陰性、+ : 陽性、(+): 弱い陽性、a : BDBPP-Mg 塩

3.2.3.7 発がん性

経皮曝露

調査した範囲では情報はなかった。

経口投与

・Wistar系ラット(雌雄各40匹/群)に、BDBPP-Mg塩を飼料中0、80、400、2,000 mg/kgの濃度で24ヵ月間混餌投与した。その結果、食道の乳頭腫が雄の400 mg/kg群及び雌の2,000 mg/kg群で、前胃の乳頭腫が雄の400 mg/kg群以上及び雌の2,000 mg/kg群で、小腸の腺癌が雌雄の2,000 mg/kg群で、肝細胞癌が雌の400 mg/kg群以上で統計学的に有意に増加した(Takada et al. 1991a)。

表 3-9 ラットの発がん性試験結果 (Takada et al. 1991a)

投与量 (飼料中 mg/kg)	腫瘍を持つ動物数/検査動物数			
	0	80	400	2,000
雄				
食道: 乳頭腫	0/40	0/40	6/40*	2/40
前胃: 乳頭腫	0/40	0/40	8/40*	17/40**
小腸: 腺癌	0/40	0/40	2/40	14/40**
雌				
食道: 乳頭腫	0/40	0/40	0/40	6/40*
前胃: 乳頭腫	0/40	0/40	4/40	20/40**
小腸: 腺癌	0/40	0/40	0/40	9/40**
肝臓: 肝細胞癌	0/40	1/40	7/40*	24/40**

* : p<0.05、** ; p<0.01 (R×C Chi Square test)

3.2.3.8 その他の試験

腎毒性

TDBPP のハザード調査報告書の「3. 3. 8 その他の試験 (腎毒性)」の項参照。

・ラットに BDBPP を 0、71.7、143.4、286.8 $\mu\text{mol/kg}$ の用量で単回経口投与し、投与後 7 日間観察した結果、多尿症に加え、乳酸、尿酸、グルコースの排泄の変化や酵素 (アルカリフォスファターゼ、AST 他) の活性の変化が投与後の様々な時点で観察された。腎臓の組織学的変化として、核濃縮、壊死及び上皮の剥離が観察された (Fukuoka et al. 1988)。

・Sprague-Dawley ラットに BDBPP を腹腔内投与した結果、腎臓皮質に壊死が生じ、その程度は雌よりも雄の方が重篤であった (Elliott et al. 1983)。

・単離された近位尿管細胞を用いて、細胞の機能性の指標となるアルファ-メチルグルコースの取り込みを測定した。 *In vivo* で急性腎毒性を示す BDBPP は、低濃度でアルファ-メチルグルコースの取り込みを阻害した (Boogaard et al. 1989)。

3.2.4 ヒトでの知見

3.2.4.1 疫学調査及び事例

調査した範囲では情報はなかった。

3.2.4.2 発がん性評価

発がん性分類

IARC、日本産業衛生学会、EU、NTP、ACGIH、EPA 及び DFG では発がん性評価はされていなかった。

ユニットリスク等の情報

調査した範囲では情報はなかった。

3.2.4.3 許容濃度に関する情報

調査した範囲では情報はなかった。

3.3 トリス (1-アジリジニル) ホスフィンオキシド [APO]

トリス (1-アジリジニル) ホスフィンオキシド (以下、APO) の毒性情報を以下に示す。毒性情報は各国規制当局又は国際機関 (IARC など) の評価文書を利用し、物理化学的情報、体内動態、ヒト及び実験動物における毒性情報を収集した。評価書として 1975 年の

IARC によるモノグラフ (IARC 1975) があり、それ以降の新たな評価書は調査した範囲では見つからなかったため、IARC モノグラフにまとめられている情報を中心に整理した。

3.3.1 物理化学的性状

外 観：非常に吸湿性の無色結晶*1

沸 点 (23 mmHg)：90~91°C*1

融 点：41°C*1

溶解性：水、エタノール、エーテル、アセトンに易溶*1

安定性：低温で水溶液中安定であるが、煮沸により急速に分解する。*1

APO の分解速度は pH 依存性であり、pH9 では比較的安定で、pH4 では急速に分解した (Beroza & Borkovec 1964)。

反応性：酸性溶液中で分解し、アジリジンを生成する (Beroza & Borkovec 1964)。

*1 : IARC 1975

3.3.2 体内動態

調査した範囲では吸収に関する情報はなかった。

・ラットへの ^{32}P -APO の腹腔内投与で、血中放射能の 80% がヘモグロビンと関連していた。投与 24 時間で 89~90% が尿中に排泄されたが、50~70% は未変化体の APO として排泄された (Craig & Jackson 1955)。

・マウスへの ^{32}P -APO の腹腔内投与で、組織中放射能ではいずれにも選択的な局在はなかった。投与 24 時間で約 60~75% が尿中に排泄され、糞便に 2~5% のみが排泄された。尿中放射能の 80% が無機リン酸塩として同定された。残りは加水分解して有機リン酸塩となる未同定代謝物であった (Nadkarni et al. 1957)。

・イヌの代謝パターンは基本的にラットと似ていた。尿中の未変化体の APO の回収率は、投与 24 時間で約 25~30% であった。骨髄以外の組織での残留は一律に低く、骨髄では選択的な取り込みにより、他の組織の 6~10 倍の濃度であった (Mellett & Woods 1960)。

・ヒトにおける APO の代謝は、マウスについて記載されたものと同様である (Nadkarni et al. 1959)。

3.3.3 実験動物での知見

3.3.3.1 急性毒性

表 3-10 急性毒性試験結果 (IARC 1975)

動物種	経路	LD ₅₀	出典
ラット	経皮	87 mg/kg 体重	Stecher 1968

ラット	経口	37 mg/kg 体重	Stecher 1968
マウス	経口	420 mg/kg 体重	NIOSH 1996
マウス	静脈内	178 mg/kg 体重	NIOSH 1996

3.3.3.2 刺激性及び腐食性

調査した範囲では情報はなかった。

3.3.3.3 感作性

調査した範囲では情報はなかった。

3.3.3.4 反復投与毒性

・雌雄マウス 5 匹に APO を経皮投与 (1%溶液、約 0.06 mL/動物、回数不明) した結果、雄では白血球数が投与 1 週間で投与前値の 1/2 程度、及び投与 3 週間で投与前値の 1/4 程度に減少した。雌は雄に比べて、やや抵抗性があるようであったが、3 週間後には 1/3 程度に減少した。剖検で骨髄の低形成、脾臓・リンパ節の小型化、精巣萎縮が認められた (石津 1975)。

3.3.3.5 生殖発生毒性

経皮曝露

調査した範囲では情報はなかった。

経口投与

調査した範囲では情報はなかった。

その他の投与経路

・Sherman ラットに APO を 5~10 mg/kg 体重の用量で妊娠 11 日目に腹腔内投与した。高用量では母動物に毒性があり、胚吸収、胎児体重及び胎盤重量の減少を引き起こした。母動物の耐性用量では多数の胚吸収が観察されたが、奇形は見られなかった (Kimbrough & Gaines 1968)。

・Wistar ラットに APO を 5 mg/kg 体重の用量で妊娠 4~5 日目、7~8 日目又は 11~12 日目に筋肉内投与した結果、ほぼすべての胚が吸収された (Thiersch 1957)。

・雄 Swiss マウス (ICR/Ha) に APO を 10 mg/kg の用量で単回腹腔内投与し、未処置の雌マウス 3 匹と 4 日間交配させる操作を、毎週雌を交代させて連続 8 週間にわたって繰り返し、膣栓の確認された雌から卵子を採集した。減数分裂後に曝露した精子によって受精した交配 3 週までに集められた卵子は正常に受精したようであったが、その後の発達は遅滞し異常も認められた。対照的に、減数分裂前に曝露した精子によって受精した第 6 週の

交配期の受精率は著しく減少した (Joshi et al. 1970)。

・雄ラット及びビハムスターを用い、APO を精巣内に単回投与した結果、1~2 カ月間の不妊期間を誘発した。妊孕性が回復した投与後最初の妊娠では同腹児数の減少が特徴的で、投与 6~12 カ月後には病理組織学的な影響は認められなかった (Howe & Steward 1980)。

3.3.3.6 遺伝毒性

In vitro 試験

- ・APO の Ames 試験で S9mix 非添加の状況で陽性であった (Breau et al. 1984)。
- ・ヒト培養白血球を用いた *in vitro* 試験で、染色体異常が高頻度に観察された (Chang & Klassen 1968)。
- ・APO は直接的な突然変異誘発作用を有し、遺伝子突然変異、染色体異常、姉妹染色分体交換及び優性致死を誘発する (Bochkov 1981)。
- ・APO は分裂酵母の栄養要求性株で復帰突然変異を誘発する (Zetterberg 1971)。

In vivo 試験

- ・APO を 10 mg/kg 体重の用量で腹腔内単回投与した CD ラットの骨髄細胞の 87.5% に染色分体異常が起きた (Adler et al. 1971)。
- ・雄 Swiss アルビノマウスに APO を腹腔内単回投与した結果、遺伝子転座の誘発が見られ (Epstein et al. 1971)、A/L マウスでもみられた (Srám et al. 1970b)。
- ・雄 Swiss マウスに APO を 0.156~20 mg/kg 体重の用量で腹腔内投与し、その子に優性致死頻度の有意な増加が見られ (Epstein et al. 1971)、A/L マウス及び C57BL/6J マウスでも同様の結果が見られた (Srám et al. 1970a)。
- ・雄 ICR マウスに APO1 mg/kg を単回腹腔内投与、又は総量 1 mg/kg を種々の回数で分割投与した結果、単回投与により優性致死頻度は増加し、精子形成の減数分裂後の受精頻度は対照群と差はなかった。一方、分割投与により優性致死頻度や精子形成の減数分裂後の受精頻度は単回投与と比較して減少した。また、精祖細胞の段階で処理した精母細胞の細胞解析で、APO の分割投与は染色体再配列の頻度を統計的に有意ではないが増加させ、分割条件によって遺伝子損傷の範囲が異なることが確認された (Srám et al. 1973)。
- ・APO はイェバエで優性致死を誘発し (LaChance & Leopold 1969)、ショウジョウバエで優性致死、伴性劣性致死及び Y-II-III 染色体転座を誘発する (Srám 1972)。

3.3.3.7 発がん性

経皮曝露

調査した範囲では情報はなかった。

経口投与

・Fischer ラットの雌雄 6 群 (群当たりの匹数不明) に APO を 0.001~0.3 mg/kg/日の用量で 1 週間に 5 日間 1 年間強制経口投与した。平均生存期間は高用量の 2 群で 240 日と 500 日で、他の投与群では 560 日であった。投与群の 58 匹中、34 の腫瘍が発生し、その内訳は乳腺で 1 腺癌、1 線維肉腫及び 6 線維腺腫、精巣で 10 間細胞腫及び 1 中皮腫、1 線維腫及び 1 線維肉腫、1 肺腺腫、1 肝細胞腫、2 気管支腺腫、耳介部に 2 扁平上皮癌、1 皮膚の乳頭腫、3 リンパ腫、口唇部に 1 基底細胞癌(投与部位に見られた唯一の腫瘍) 及び 2 腫瘍であった。653 匹の対照群では、精巣以外の他の部位で 56 の腫瘍が観察され、精巣の間細胞腫の発生率は 600 日時点で 25/26 匹であった。老齢雌でしばしば観察される乳腺の線維腺腫は稀だった (531~600 日の間で安楽死させた 160 匹中 5 匹) (Hadidian et al. 1968)。

3.3.3.8 その他の試験

調査した範囲では情報はなかった。

3.3.4 ヒトでの知見

3.3.4.1 疫学調査及び事例

調査した範囲では情報はなかった。

3.3.4.2 発がん性評価

・唯一の種及び経路で試験されたラットにおいて、APO の経口投与による良性及び悪性腫瘍の発生率は低く、利用可能なデータが不十分であるためこの化合物の発がん性の評価はできない (IARC 1975)。

表 3-11 発がん性分類

評価機関	分類結果	評価年	出典
IARC	3 ヒトに対する発がん性について分類できない。	1975	IARC 2018

日本産業衛生学会、EU、NTP、ACGIH、EPA 及び DFG では発がん性評価はされていなかった。

ユニットリスク等の情報

調査した範囲では情報はなかった。

3.3.4.3 許容濃度に関する情報

調査した範囲では情報はなかった。

3.4 参考文献：

TDBPP

- Andersen KE (1977). Sensitivity to a flame retardant, tris (2,3-dibromopropyl) phosphate (Firemaster LVT 23P). Contact Dermatitis. 3: 297-300. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- Blum A and Ames BN (1977). Flame-retardant additives as possible cancer hazards. Science. 195(4273): 17-23. (IPCS 1995 から引用)
- Blum A, Gold MD, Ames BN, Kenyon C, Jones FR, Hett EA, Dougherty RC, Horning EC, Dzidic I, Carroll DI, Stillwell RN and Thenol JP (1978). Children absorb Tris-BP flame retardant from sleepwear: Urine contains the mutagenic metabolite, 2,3-dibromopropanol. Science. 201: 1020-1023. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- Brieger H, Gabriel K and Rieders F (1968). Toxicology and safe utilization of flame retardants. Presented at the American Industrial Hygiene Conference, St. Louis, 15 May 1968. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- Brusick D, Matheson D and Bakshi K (1978). Evaluation of tris (2,3-dibromopropyl) phosphate for mutagenic and transforming activity in a battery of test systems. Proceedings of the Second International Conference on Environmental Mutagens, Edinburgh, 11-15 July 1977. Mutat Res. 53(2): 31-160. (IPCS 1995 から引用)
- Brusick D, Matheson D, Jagannath DR, Goode S, Lebowitz H, Reed M, Roy G and Benson S (1980). A comparison of the genotoxic properties of tris (2,3-dibromopropyl) phosphate and tris (1,3-dichloro-2-propyl) phosphate in a battery of short-term bioassays. J Environ Pathol Toxicol. 3: 207-226. (IPCS 1995 から引用)
- Cal EPA, California Environmental Protection Agency(1992). Office of Environmental Health Hazard Assessment. Expected Cancer Potency Values and Proposed Regulatory Levels for Certain Proposition 65 Carcinogens. 88-89.
- Carr HS and Rosenkranz HS (1978). Mutagenicity of derivatives of the flame retardant tris (2,3-dibromopropyl) phosphate: halogenated propanols. Mutat Res. 57: 381-384. (IPCS 1995 から引用)
- Cochran RC and Wiedow MA (1986). The effects of tris (2,3-dibromopropyl) phosphate on the reproductive system of male rats. J Am Coll Toxicol. 5: 153-160. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- De Boer JG, Mirsalis JC, Provost GS, Tindall KR and Glickman BW (1996). Spectrum of mutations in kidney, stomach and liver from lacI/transgenic mice recovered after treatment with tris (2,3-dibromopropyl) phosphate. Environ Mol Mutag. 28: 418-423. (環境省 2004 から引用)
- Dunkel VC, Schechtman LM, Tu AS, Sivak A, Lubet RA and Cameron TP (1988). Interlaboratory evaluation of the C3H/10T1/2 cell transformation assay.

- Environ Mol Mutagen. 12: 21-31. (IPCS 1995 から引用)
- ECHA, European Chemicals Agency (2018). C&L Inventory. (2018年8月検索)
https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database?p_id=dissclinventory_WAR_dissclinventoryportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2
- Elliott WC, Lynn RK, Houghton DC, Kennish JM and Bennett WM (1982). Nephrotoxicity of the flame retardant tris (2,3-dibromopropyl) phosphate and its metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol.* 62: 179-182. (IPCS 1995 から引用)
- Emanuelli G, Calcamuggi G, Cestonaro G, Gatti G, Anfossi G and Cotto A (1979). Urinary enzyme activities in human and experimental renal damage. *Excerpta Med Int Congr Ser.* 502: 780-781. (IPCS 1995 から引用)
- Fukuoka M, Takabashi T, Tanaka A, Yamaha T, Naito K, Nakaji Y, Kobayashi K and Tobe M (1987). Nephrotoxic effect of tris (2,3-dibromopropyl) phosphate on the urinary metabolites: assessment from ¹³C-NMR spectra of urines and biochemical and histopathological examinations. *J Appl Toxicol.* 7(1): 23-34. (IPCS 1995 から引用)
- Fukuoka M, Tanaka A, Yamaha T, Naito K, Takada K, Kobayashi K and Tobe M (1988a). Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate nephrotoxicity in the rat: Histological and biochemical changes in renal components by ¹³C-NMR spectra. *J Appl Toxicol.* 8 (6): 411-416. (IPCS 1995 から引用)
- Fukuoka M, Takahashi T, Naito K and Takada K (1988b). Comparative studies on nephrotoxic effects of tris (2,3-dibromopropyl) phosphate and bis (2,3-dibromopropyl) phosphate on rat urinary metabolites. *J Appl Toxicol.* 8: 43-52. (IPCS 1995 から引用)
- Furukawa M, Sirianni SR, Tan JC and Huang CC (1978). Sister chromatid exchanges and growth inhibition induced by the flame retardant tris (2,3-dibromopropyl) phosphate in Chinese hamster cells: Brief communication. *J Natl Cancer Inst.* 60: 1179-1181. (IPCS 1995 から引用)
- Gordon WP, Söderlund EJ, Holme JA, Nelson SD, Iyer L, Rivedal E and Dybing E (1985). The genotoxicity of 2-bromoacrolein and 2,3-dibromopropanal. *Carcinogenesis.* 6: 705-709. (IPCS 1995 から引用)
- Gutter B and Rosenkranz HS (1977). The flame retardant tris (2,3-dibromopropyl) phosphate: Alteration of human cellular DNA. *Mutat Res.* 56: 89-90. (IPCS 1995 から引用)
- Holme JA, Söderlund EJ, Hongslo JK, Nelson SD and Dybing E (1983). Comparative genotoxicity studies of the flame retardant tris (2,3-dibromopropyl) phosphate and possible metabolites. *Mutat Res.* 124: 213-224. (IPCS 1995 から引用)
- Holme JA and Söderlund EJ (1984). Unscheduled DNA synthesis of rat hepatocytes in monolayer culture. *Mutat Res.* 126: 205-214. (IPCS 1995 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1979). Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate. In: Some halogenated hydrocarbons. Lyon, pp 575-588 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 20, 1979). (IPCS 1995 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2018). List of classifications, Volumes 1-122 (Last update 30 July 2018). (2018年8月検索)
<https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications-volumes/>
- ICSC, 国際化学物質安全性カード 日本語版. (2004). リン酸トリス (2,3-ジブロモプロピル), ICSC 番号 0433 (2018年8月検索)
http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0433&p_version=2
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1995). Environmental Health Criteria 173. Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate and Bis (2,3-dibromopropyl) phosphate.
- Ishidate M Jr, Sofuni T and Yoshikawa K (1981). Chromosomal aberration tests in vitro as a primary screening tool for environmental mutagens and/or carcinogens. *GANN Monogr Cancer Res.* 27: 95-108. (IPCS 1995 から引用)
- Kawashima K, Tanaka S, Nakamura S, Nagao S, Endo T, Onada K, Takanaka A and Omori Y (1983). Effect of phosphoric tri-esters flame retardants on the prenatal and postnatal developments of the rats. *J Toxicol Sci.* 8: 339. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- Kerst AF (1974). Toxicology of tris (2,3-dibromopropyl) phosphate. *J Fire Flammabil Fire Retard Chem.* 1: 205-217. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- Kurokawa K, Nagami GT and Yamaguchi DT (1985). Transport and substrate metabolism of the kidney. In: Kinne RKH ed. *Renal biochemistry, cells, membranes, molecules.* Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier Science Publishers, pp 175-223. (IPCS 1995 から引用)
- Lake RS, Kropko ML, Pezzutti MR, Shoemaker RH and Igel HJ (1978). Chemical induction of unscheduled DNA synthesis in human skin epithelial cell cultures. *Cancer Res.* 38: 2091-2098. (IPCS 1995 から引用)
- Lynn RK, Wong K, Dickinson RG, Gerber N and Kennish JM (1980). Diester metabolites of the flame retardant chemicals tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate and tris (2,3-dibromopropyl) phosphate in the rat: Identification and quantification. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 28: 351-360. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- Lynn RK, Garvie-Gould C, Wong K and Kennish JM (1982). Metabolism, distribution and excretion of the flame retardant tris (2,3-dibromopropyl) phosphate (Tris-BP) in rats: Identification of mutagenic and nephrotoxic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol.* 63: 105-119. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- MacGregor JT, Diamond MJ, Mazzeno LW Jr and Friedman M (1980). Mutagenicity tests of fabric-finishing agents in *Salmonella typhimurium*: Fiber-reactive wool dyes and cotton flame retardants. *Environ Mutagen.* 2: 405-418. (IPCS 1995 から引用)
- Marsden PJ and Casida JE (1982). 2-Haloacrylic acids as indicators of mutagenic 2-

- haloacrolein intermediates in mammalian metabolism of selected promutagens and carcinogens. *J Agric Food Chem.* 30: 627-631. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- McCann J and Ames BN (1977). The Salmonella/microsome mutagenicity test: Predictive value for animal carcinogenicity. In: Hiatt HH, Watson JD, Winsten JA ed. *Origins of human cancer*. Cold Spring Harbor, New York, Cold Spring Harbor Laboratory, pp 1431-1450. (IPCS 1995 から引用)
- Morrow RW, Hornberger CS, Kligman AM and Maibach HI (1976). Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate: Human contact sensitization. *Am Ind Hyg Assoc J.* 37: 192-197. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- Nakamura A, Tateno N, Kojima S, Kaniwa MA and Kawamura T (1979). The mutagenicity of halogenated alkanols and their phosphoric acid esters for *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res.* 66: 373-380. (IPCS 1995 から引用)
- Nakanishi Y and Schneider EL (1979). In vivo sister-chromatid exchange: A sensitive measure of DNA damage. *Mutat Res.* 60: 329-337. (IPCS 1995 から引用)
- Nelson SD, Omichinski JG, Iyer L, Gordon WP, Soderlund EJ and Dybing E (1984). Activation mechanism of tris (2,3-dibromopropyl) phosphate to the potent mutagen, 2-bromoacrolein. *Biochem Biophys Res Commun.* 121: 213-219. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2014). Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS), 1-Propanol, 2,3-dibromo-, phosphate (3:1) <https://www.cdc.gov/niosh-rtecs/ub55730.html> (2018 年 8 月検索)
- Nomeir AA and Matthews HB (1983). Metabolism and disposition of the flame retardant tris (2,3-dibromopropyl) phosphate in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 67: 357-369. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- Nomiyama K, Yamamoto A and Sato C (1974). Assay of urinary enzymes in toxic nephropathy. *Toxicol Appl Pharmacol.* 27: 484-490. (IPCS 1995 から引用)
- NTP, National Toxicology Program (2016). Department of Health and Human Services, Report on Carcinogens, fourteenth Edition.
- Osterberg RE (1977). Children's wearing apparel containing TRIS; interpretation as banned hazardous substance. *Fed Reg.* 42: 18850-18854. (IPCS 1995 から引用)
- Osterberg RE, Bierbower GW and Hehir RM (1977). Renal and testicular damage following dermal application of the flame retardant tris (2,3-dibromopropyl) phosphate. *J Toxicol Environ Health,* 3: 979-987. (IPCS 1995 から引用)
- Osterberg RE, Bierbower GW, Ulsamer AG, Porter WK Jr and Jones S (1978). The comparative toxicity of the flame retardant tris (2,3-dibromopropyl) phosphate and the metabolite 2,3-dibromopropanol in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 45: 254-255. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- Pearson PG, Omichinski JG, McClanahan RH, Soderlund EJ, Dybing E and Nelson SD (1993a). Metabolic activation of tris (2,3-dibromopropyl) phosphate to reactive intermediates. I. Covalent binding and reactive metabolite formation *in vitro*. *Toxicol Appl Pharmacol.* 118: 186-195. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- Pearson PG, Omichinski JG, Holme JA, McClanahan RH, Brunborg G, Soderlund EJ, Dybing E and Nelson SD (1993b). Metabolic activation of tris (2,3-dibromopropyl) phosphate to reactive intermediates. II. Covalent binding, reactive metabolite formation, and differential metabolite-specific DNA damage *in vivo*. *Toxicol Appl Pharmacol.* 118: 196-204. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- Pitts RF (1987). Production of CO₂ by the intact functioning kidney of the dog. *Med Clin North Am.* 59: 507-518. (IPCS 1995 から引用)
- Prival MJ, McCoy EC, Gutter B and Rosenkranz HS (1977). Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate: Mutagenicity of a widely used flame retardant. *Science.* 195 (4273): 76-78. (IPCS 1995 から引用)
- Reznik G, Ward JM, Hardisty JF and Russfield A (1979). Renal carcinogenic and nephrotoxic effects of the flame retardant tris (2,3-dibromopropyl)phosphate in F344 rats and (C57B1/6N×C3H/HeN)F1 mice. *J Natl Cancer Inst.* 63: 205-212. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- Reznik G, Reznik-Schüller HM, Rice JM and Hague BF Jr (1981). Pathogenesis of toxic and neoplastic renal lesions induced by the flame retardant tris (2,3-dibromopropyl) phosphate in F344 rats, and development of colonic adenomas after prolonged oral administration. *Lab Invest.* 44 (1): 74-83. (IPCS 1995 から引用)
- Sala M, Gu ZG, Moens G and Chouroulinkov I (1982). In vivo and in vitro biological effects of the flame retardants tris (2,3-dibromopropyl) phosphate and tris (2-chloroethyl) orthophosphate. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 18(12): 1337-1344. (IPCS 1995 から引用)
- Salamone MF and Katz M (1981). Mutagenicity of tris (2,3-dibromopropyl) phosphate in mammalian gonad and bone marrow tissue. *J Natl Cancer Inst.* 4: 691-695. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- Sasaki M, Sugimura K, Yoshida MA and Abe S (1980). Cytogenetic effects of 60 chemicals on cultured human and Chinese hamster cells. *Kromosomo.* II(20): 574-584. (IPCS 1995 から引用)
- Seabaugh VM, Collins TF, Hoheisel CA, Bierbower GW and McLaughlin J (1981). Rat teratology study of orally administered tris- (2,3-dibromopropyl) phosphate. *Food Cosmet Toxicol.* 19: 67-72. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- Soderlund EJ, Nelson SD and Dybing E (1979). Mutagenic activation of tris (2,3-dibromopropyl) phosphate: the role of microsomal oxidative metabolism. *Acta Pharmacol Toxicol.* 45: 112-121. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- Soderlund EJ, Dybing E and Nelson SD (1980). Nephrotoxicity and hepatotoxicity of tris (2,3-dibromopropyl) phosphate in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 56: 171-181. (IPCS 1995 から引用)
- Soderlund EJ, Nelson SD and Dybing E (1981). In vitro and in vivo covalent binding of

- the kidney toxicant and carcinogen tris (2,3-dibromopropyl)phosphate. Toxicology. 21: 291-304. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- Söderlund EJ, Nelson SD, von Bahr C and Dybing E (1982a). Species differences in kidney toxicity and metabolic activation of tris (2,3-dibromopropyl)phosphate. Fundam Appl Toxicol. 2: 187-194. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- Söderlund EJ, Nelson SD, Dybing E (1982b). Mutagenicity and nephrotoxicity of two tris (2,3-dibromopropyl) phosphate analogs: Bis (2,3-dibromopropyl) phosphate and 2,3-dibromopropyl phosphate. Acta Pharmacol Toxicol. 51: 76-80. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- Söderlund EJ, Gordon WP, Nelson SD, Omichinski JG and Dybing E (1984). Metabolism *in vitro* of tris (2,3-dibromopropyl) phosphate: Oxidative debromination and bis (2,3-dibromopropyl) phosphate formation as correlates of mutagenicity and covalent protein binding. Biochem Pharmacol. 33: 4017-4023. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- Söderlund EJ, Dybing E, Holme JA, Hongslo JK, Rivedal E, Sanner T and Nelson SD (1985). Comparative genotoxicity and nephrotoxicity studies of the two halogenated flame retardants tris (1,3-dichloro-2-propyl) phosphate and tris (2,3-dibromopropyl) phosphate. Acta Pharmacol Toxicol. 56: 20-29. (IPCS 1995 から引用)
- Söderlund EJ, Brunborg G, Dybing E, Trygg B, Nelson SD and Holme JA (1992). Organ-specific DNA damage of tris (2,3-dibromopropyl) phosphate and its diester metabolite in the rat. Chem Biol Interact. 82: 195-207. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- Takada K, Naito K, Kobayashi K, Tobe M, Kurokawa Y and Fukuoka M (1991). Carcinogenic effect of bis (2,3-dibromopropyl) phosphate in Wistar rats. J Appl Toxicol. 11(5): 323-331. (IPCS 1995 から引用)
- Ulsamer AG, Osterberg RE and McLaughlin J Jr (1980). Flame-retardant chemicals in textiles. Clin Toxicol. 17: 101-31. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- US EPA, US Environmental Protection Agency (1976). Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate (TBPP). Washington, DC, pp 53-55. (EPA 560/4-76-004) (IPCS 1995 から引用)
- US NCI, US National Cancer Institute (Technical Report Series No. 76; NIH Publication No. 78-1326) (1978). Bioassay of tris (2,3-dibromopropyl) phosphate for possible carcinogenicity. Washington, DC. (IPCS 1995 及び環境省 2004 から引用)
- Van Beerendonk GJM, Nivard MJM, Vogel EW, Nelson SD and Meerman JHN (1994). Genotoxicity of the flame retardant tris (2,3-dibromopropyl)phosphate in the rat and *Drosophila*: effects of deuterium substitution. Carcinogenesis. 15: 1197-1202. (環境省 2004 から引用)
- Van Duuren BL, Loewengart G, Seidman I, Smith AC and Melchionne S (1978). Mouse skin carcinogenicity tests of the flame retardants tris (2,3-dibromopropyl) phosphate, tetrakis (hydroxymethyl) phosphoniumchloride and polyvinylbromide. Cancer Res. 38: 3236-3240.
- Vogel EW and Nivard MJM (1993). Performance of 181 chemicals in a *Drosophila* assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. Mutagenesis. 8: 57-81. (環境省 2004 から引用)
- Wong O, Brocker W, Davis HV and Nagle GS (1984). Mortality of workers potentially exposed to organic and inorganic brominated chemicals, DBCP, TRIS, PBB, and DDT. Br J Ind Med. 41: 15-24.
- 環境省 (2004). 化学物質の環境リスク初期評価. リン酸トリス (2, 3-ジブロモプロピル) http://www.env.go.jp/chemi/report/h16-01/pdf/chap01/02_2_21.pdf
- 日本産業衛生学会 (2018). 許容濃度等の勧告 (2018 年度). 産業衛生学雑誌 60 巻 5 号, 116-148. <https://www.sanei.or.jp/images/contents/309/kyovou.pdf>
- BDBPP**
- Boogaard PJ, Mulder GJ and Nagelkerke JF (1989). Isolated proximal tubular cells from rat kidney as an *in vitro* model for studies on nephrotoxicity. II. Alpha-methylglucose uptake as a sensitive parameter for mechanistic studies of acute toxicity by xenobiotics. Toxicol Appl Pharmacol. 101(1): 144-157. (IPCS 1995 から引用)
- IPCS, Environmental Health Criteria 173 (1995). International Program on Chemical Safety. Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate and Bis (2,3-dibromopropyl) phosphate
- Elliott WC, Lynn RK, Houghton DC, Kennish JM and Bennett WM (1982). Nephrotoxicity of the flame retardant tris(2,3-dibromopropyl) phosphate and its metabolites. Toxicol Appl Pharmacol. 62: 179-182. (IPCS 1995 から引用)
- Elliott WC, Koski J, Houghton DC, Hunter-Baines J, Bennett WM and Lynn RK (1983). Bis (2,3-dibromopropyl)phosphate nephrotoxicity: effect of sex and CoCl₂ pretreatment. Life Sci. 32: 1107-1117. (IARC 1999 から引用)
- Fukuoka M, Takahashi T, Naito K and Takada K (1988). Comparative studies on nephrotoxic effects of tris (2,3-dibromopropyl) phosphate and bis (2,3-dibromopropyl) phosphate on rat urinary metabolites. J Appl Toxicol. 8: 43-52. (IPCS 1995 から引用)
- Holme JA, Soderlund EJ, Hongslo JK, Nelson SD and Dybing E (1983). Comparative genotoxicity studies of the flame retardant tris (2,3-dibromopropyl) phosphate and possible metabolites. Mutat Res. 124: 213-224. (IPCS 1995 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999). Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate. In: Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. Lyon, pp 905-921 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 71, 1999)
- Lynn RK, Wong K, Dickinson RG, Gerber N and Kennish JM (1980). Diester metabolites of the flame retardant chemicals tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate and tris (2,3-dibromopropyl) phosphate in the rat: Identification and quantification. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 28: 351-360. (IPCS 1995

から引用)

- Lynn RK, Garvie-Gould C, Wong K and Kennish JM (1982). Metabolism, distribution and excretion of the flame retardant tris (2,3-dibromopropyl) phosphate (Tris-BP) in rats: Identification of mutagenic and nephrotoxic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol.* 63: 105-119. (IPCS 1995 から引用)
- Nakamura A, Tateno N, Kojima S, Kaniwa M-A and Kawamura T (1979). The mutagenicity of halogenated alkanols and their phosphoric acid esters for *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res.* 66: 373-380. (IPCS 1995 から引用)
- NICNAS, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (2001). Polybrominated Flame Retardants (PBFs). Priority Existing Chemical Assessment Report No. 20.
- Pearson PG, Omichinski JG, Holme JA, McClanahan RH, Brunborg G, Soderlund EJ, Dybing E and Nelson SD (1993). Metabolic activation of tris(2,3-dibromopropyl) phosphate to reactive intermediates. II. Covalent binding, reactive metabolite formation, and differential metabolite-specific DNA damage in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol.* 118: 196-204. (IPCS 1995 から引用)
- Soderlund E, Nelson SD and Dybing E (1982). Mutagenicity and nephrotoxicity of two tris (2,3-dibromopropyl) phosphate analogs: Bis(2,3-dibromopropyl) phosphate and 2,3-dibromopropyl phosphate. *Acta Pharmacol Toxicol.* 51: 76-80. (IPCS 1995 から引用)
- Soderlund E, Brunborg G, Dybing E, Trygg B, Nelson SD and Holme JA (1992). Organ-specific DNA damage of tris (2,3-dibromopropyl) phosphate and its diester metabolite in the rat. *Chem Biol Interact.* 82: 195-207. (IPCS 1995 から引用)
- Takada K, Naito K, Kobayashi K, Tobe M, Kurokawa Y and Fukuoka M (1991a). Carcinogenic effect of bis (2,3-dibromopropyl) phosphate in Wistar rats. *J Appl Toxicol.* 11(5): 323-331.
- Takada K, Naito K, Aida Y, Momma J, Yoshimoto H, Nakaji Y, Kurokawa Y and Tobe M (1991b). Acute and subacute toxicity studies of bis (2,3-dibromopropyl) phosphate magnesium in rats. *Bull Natl Inst Health Sci Jpn.* 109: 25-31. (IPCS 1995 から引用)
- 門馬純子、高田幸一、会田善嵩、川俣一也、吉本浜子、鈴木康雄、戸部満寿夫 (1982). Bis(2,3-dibromopropyl) phosphate magnesium の器官形成期投与におけるラットの胎仔及び出産仔発育に及ぼす影響、衛生研究所報告. 100: 85-92.
- APO**
- Adler ID, Ramarao G and Epstein SS (1971). *In vivo* cytogenetic effects of trimethylphosphate and of TEPA on bone marrow cells or male rats. *Mutation Res.* 13: 263-273. (IARC 1975から引用)
- Beroza M and Borkovec AB (1964). The stability of teпа and other aziridine chemosterilants. *J Med Chem.* 7: 44-49. (IARC 1975から引用)
- Bochkov NP (1981). Comparative Mutagenicity of TEPA, ThioTEPA, and MeTEPA. *Comparative Chemical Mutagenesis.* 24: 917-942.

- Breau AP, Field L and Mitchell WM (1984). Thiono compounds. 4. *In vitro* mutagenic and antineoplastic activity of TEPA and thio-TEPA. *Cell Biology and Toxicology.* 1(1): 21-30.
- Chang TH and Klassen W (1968). Campative effects of tretame, TEPA, apholate and their structural analogs on human chromosomes *in vitro*. *Chomsoma (Berl).* 24: 314-323. (IARC 1975から引用)
- Craig AW and Jackson H (1955). The metabolism of ³²P-labelled triethylenephosphoramidate in relation to its anti-tumour activity. *Brit J Pharmacol.* 10: 321-325. (IARC 1975から引用)
- Epstein SS, Bass W, Arold E, Bishop Y, Joshi S and Adler ID (1971). Sterility and semisterility in male progeny of male mice treated with the chemical mutagen TEPA. *Toxicol Appl Pharmacol.* 19: 134-146. (IARC 1975から引用)
- Hadidian Z, Fredrickson TN, Weisburger EK, Weisburger JH, Glass RM and Mantel N (1968). Tests for chemical carcinogens. Report on the activity of derivatives of aromatic amines, nitrosamines, quinolines, nitroalkanes, amides, epoxides, aziridines and purine antimetabolites. *J nat Cacer Inst.* 41: 985-1036. (IARC 1975から引用)
- Howe GR and Steward R (1980). Fertility regulation in male rats and hamsters with alkylating agents. *Contraception.* 22(2): 175-181. (NIOSH 1996から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1975): IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk. Vol 9: 75-84
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2018). Agents Classified by the IARC Monographs. Volumes 1-122. (2018年8月検索)
- Joshi SR, Page EC, Arnold E, Bishop Y and Epstein SS (1970). Fertilization and early embryonic development subsequent to mating with TEPA-treated male mice. *Genetics.* 65: 483-494. (NIOSH 2017から引用)
- Kimbrough RD and Gaines TB (1968). Effect of organic phosphorus compounds and alkylating agents on the rat fetus. *Arch Environm Hlth.* 16: 805-808. (IARC 1975から引用)
- LaChance LE and Leopold RA (1969). Cyogenetic effects of chemosterilants in house fly sperm: incidence of polyspermy and expression of dominant lethal mutations in early cleavage divisions. *Canad J Genet Cytol.* 11: 648-659. (IARC 1975から引用)
- Mellett LB and Woods LA (1960). The comparative physiological disposition of thioTEPA and TEPA in the dog. *Cacer Res.* 20: 524-532. (IARC 1975から引用)
- Nadkarni MV, Goldenthal EI and Smith PK (1957). The distribution of radioactivity following administration of triethylenephosphoramde-³²P in tumor-bearing and control mice. *Cacer Res.* 17: 97-101. (IARC 1975から引用)
- Nadkarni MV, Trams EG and Smith PK (1959). Preliminary studies on the distribution and fate of TEM, TEPA and myleran in the human. *Cacer Res.* 19: 713-718. (IARC 1975から引用)

NIOSH, National Institute for Occupational Safety & Health (1996). Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS). Phosphine oxide, tris(1-aziridinyl)-
<https://www.cdc.gov/niosh-rtecs/SZ1AB3F0.html> (2018年8月検索)

Srám RJ, Benes V and Zudova Z (1970a). Induction of dominant lethals in mice by TEPA and HEMPA. *Folia biol. (Praha)*. 16: 407-416. (IARC 1975から引用)

Srám RJ, Zudova Z and Benes V (1970b). Induction of translocations in mice by TEPA. *Folia Biol. (Praha)*. 16: 367-368. (IARC 1975から引用)

Srám RJ (1972). The differences in the spectra of genetic changes in *Drosophila melanogaster* induced by chemosterilants TEPA and HEMPA. *Folia biol. (Praha)*. 18: 139-148. (IARC 1975から引用)

Srám RJ and Zudova Z (1973). Effect of dose fractionation on the frequency of chromosome aberrations induced in mice by tri-1-aziridinylphosphine oxide. *Folia biol. (Praha)*. 19(1): 58-67.

Stecher PG ed. (1968). The Merck Index, 8th ed. Rahway, N.J., Merck and Co., p 1073 (IARC 1975から引用)

Thiersch JB (1957). Effect of 2,4,6-triamino-S-triazine (TR), 2,4,6-tris (ethyleniminoo) - S-triazine (TE) and N,N',N''-triethylenephosphoramidate (TEA) on rat litter in utero. *Proc Soc exp Biol. (NY)* 21: 36-40. (IARC 1975から引用)

Zetterberg G (1971). Bacteriophage development in lysogenic *Escherichia coli* and mutations in fungi induced with analogs of tris (1-aziridinyl) phosphine oxide, TEPA. *Hereditas*. 68: 245-254. (IARC 1975から引用)

石津澄子 (1975)、難燃剤の安全性評価、高分子、第24巻: 788-792

4. 曝露経路及び曝露評価に関する情報

4.1 トリス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト [TDBPP]

各国の規制当局又は国際機関のリスク評価書等における、TDBPPの曝露に関する情報について以下に示す。本調査では消費者への曝露に関するものに限定する（職業曝露は対象外）。

4.1.1 曝露経路

- ・一般集団は、TDBPPを含有する消費者製品との皮膚の接触によってTDBPPに曝露する可能性がある。経皮吸収が主な曝露経路で、TDBPP処理された衣類と口の接触によっても曝露する (HSDB 2018)。
- ・天然由来のTDBPPは知られていない。ヒトへの曝露及び環境汚染の可能性のある発生源には、難燃剤の製造、材料への難燃剤の適用、使用及び/又は洗浄中の難燃剤の浸出、並びに材料の最終処分が含まれる (IPCS 1995)。

4.1.2 曝露シナリオ

TDBPPの曝露シナリオについて、NICNAS (2005)とIPCS (1995)で報告されている。

(1) Priority Existing Chemical Assessment Report No. 27. (NICNAS 2005)

① 経皮曝露

(i) Blumらの研究 (1978) において、7歳の子供に繰り返し洗濯されたTDBPP処理の寝巻を1、2日目及び8～12日目に、新しいTDBPP処理の寝巻を3～7日目に着用させ、その間、毎朝尿サンプルを採取した（その間、子供はTDBPPで処理された寝巻を噛んだり吸ったりしていない）。この実験に使用された寝巻中のTDBPPの含有量についての記載はなかった。

繰り返し洗濯されたTDBPP処理の寝巻を1日目及び2日目に着用した後、TDBPPの代謝物であるDBPの尿中濃度は、それぞれ0.4 ng/mLであった。その後、新しいTDBPP処理の寝巻を着用した時の尿中のDBP濃度は3～7日の4日間で79 ng/mLであった（5日目の尿サンプルは消失）。

表 4-1 7才の子供の尿サンプル中のDBP濃度※1

Day	New treated pajamas	Dibromopropanol (ng/mL)
1	No	0.4
2	No	0.4
3	Yes	11
4	Yes	29
5	Yes	※2
6	Yes	21

7	Yes	18
8	No	9
9	No	14
10	No	6
11	No	6
12	No	8

※1. 元文献 (Blum et al. 1978) より引用

※2. 尿サンプルを消失

尿中の DBP 量に基づいて、TDBPP 処理の寝巻を着用した後に吸収された TDBPP 量が計算された。吸収された TDBPP 量を決定するにあたって、糞便中に排出される TDBPP 又はその代謝産物を考慮していないため、尿中の DBP によって算出された値よりも、本来の TDBPP の吸収量が高い可能性がある。

尿中の DBP 量に関連して、TDBPP の吸収量は、米国消費者製品安全委員会 (The U.S. Consumer Product Safety Commission, CPSC) によってラットで実施された経口試験から推定された。ラットに ^{14}C で標識された TDBPP を投与すると、尿中に DBP 及びその抱合体と共に、 ^{14}C で標識された TDBPP の 6.5% が検出された。

この動物実験のデータを用いると、新しい TDBPP 処理の寝巻を着用した 7 歳の子供が吸収した TDBPP 量は、尿中に検出される DBP 量の 15 倍である可能性がある (経皮吸収を約 100% と仮定)。新しい TDBPP 処理の寝巻を着用した 7 歳の子供が吸収した TDBPP 量は、以下のように推定された。

4 日間に尿中に排泄された DBP の総量：79 ng/mL

1 日 (おおよそ) に尿中に排泄された DBP の総量：20 ng/mL

DBP が 20 ng/mL の一定濃度で尿中に存在し、1 日 600 mL の尿が排泄されると仮定すると、

1 日に排出される DBP 量：12 µg/日

ラットのデータに基づく、吸収された TDBPP 量：180 µg/日

平均的な子供の体重 (20kg) に基づいた、子供によって吸収される TDBPP 量：

9 µg/kg 体重/日

繰り返し洗濯された TDBPP 処理の寝巻を 1 日目及び 2 日目に着用した後の同じ子供の TDBPP 吸収量についても同じ方法で算出された。尿中に検出された DBP 濃度が 0.4 ng DBP/mL であることから、TDBPP の吸収量は 0.18 µg/kg 体重/日 と推定された。

繰り返し洗濯された寝巻を 8~12 日目に着用した後の尿中 DBP 濃度は、1 日目及び 2 日目に着用した後よりもかなり大きいことが指摘された。これは、3~7 日目に新しい TDBPP 処理の寝巻を着用したことが、8~12 日の尿中 DBP 濃度に影響したことを示唆し

ている。この期間の TDBPP の吸収量は決定されなかった。なお、難燃性の寝巻を一度も着用していない大人と子供では、尿中に DBP は検出されなかった。

また、少なくとも 5 ヶ月間繰り返し洗濯された TDBPP 処理の寝巻を着用した子供の場合、DBP の尿中排泄が 0.5~5 ng/mL の範囲 (7 人は尿中の DBP 濃度が 0.5 µg/L で、1 人は 5 µg/L) であることが報告されている (尿中の DBP の検出限界は 0.1 ng/mL)。

一方、St. John ら (1976) の研究では、TDBPP 処理された 100% ポリエステルの寝巻を 7 晩着用した子供 (5 歳) と大人の尿中の DBP を測定している。その結果、いずれの尿中にも DBP が検出されなかったことを報告している (定量限界は 0.2 mg/L)。

なお、当該文献中には実験に使用した寝巻中の TDBPP の含有量や濃度に関する記載はなかったが、TDBPP の使用が禁止される前の子供の寝巻を 50 回洗濯する実験を行った結果、TDBPP の含有濃度が 5.8% から 5.1% に低下した (Morrow et al. 1976) という記載や、3 回の洗濯で寝巻表面の TDBPP 含量が 2.5% から 0.8%~67% 減少した例があった (Daniher 1976) という記載があった。

(ii) 1976 年に US CPSC は TDBPP 処理の衣料品の注意喚起表示のために、Environmental Defense Fund (EDF) からの申請に基づいて試験プログラムを開始した。

TDBPP で処理された寝巻からの曝露量は 3 つレビュー (Bureau of Biomedical Science, Environmental Defense Fund, Hooper & Ames) から推定された。これらレビューは評価に利用できず、関連するデータの有意性が制限されている。レビューの簡単な説明は US Federal Register (1977) から得られたものである (US FD 1977)。

以下の仮定に基づいて推定値が算出された。

- 子供は衣服を口にし、TDBPP を摂取する、
- 経皮吸収がある、及び
- 子供は、期間中にさまざまな量の TDBPP を含む多数の衣服を着用する

Harris (1977) の報告書から EDF によって提供された推定値は、0.085~85 mg/kg の範囲であった。この値は、10~20 kg の子供の生涯曝露量で、主に 1、10 又は 20 組の TDBPP 処理した寝巻への曝露による経皮吸収に基づいている。しかし、何が「生涯曝露」を構成しているのかわ確認できないため、TDBPP の吸収量 (mg/kg 体重/日) は決定できない。対照的に、Hooper & Ames (1977) は、7 kg の子供について、1 年の経皮曝露量は 70 mg/kg 又は 192 µg/kg 体重/日 と推定した。

TDBPP はまた、表面に 15,000 ppm の TDBPP を含有する ^{14}C -TDBPP で処理されたポリエステル布から 96 時間でウサギの皮膚に浸透することが示された (全放射能の 4.3%)。布を尿に浸すと、 ^{14}C -TDBPP の吸収量は、96 時間で ^{14}C -TDBPP の約 17% まで増加した (Ulsamer et al. 1980)。幼い子供が寝小便しやすいことを考慮すると、Blum ら (1978) の

研究による 9 µg/kg 体重/日という値は、これらの状況では過小評価している可能性が高い。

以上より、Blum ら (1978) の研究結果が利用可能な最も信頼性の高いデータであるため、TDBPP 処理の寝巻を着用した子供の経皮曝露量は以下とされた。

TDBPP 処理の寝巻を着用した子供の経皮曝露の推定値

繰り返し洗濯された TDBPP 処理の寝巻の場合：0.18 µg/kg 体重/日

新しい TDBPP 処理の寝巻の場合：9 µg/kg 体重/日

② 経口曝露

Hooper と Ames (1977) は、TDBPP 処理の寝巻を「なめる」ことによる、子供の曝露量は、経皮曝露量の 1%とし、経皮のデータ (192 µg/kg 体重/日) から、1.92 µg/kg 体重/日に相当すると報告した。

合成繊維/衣類の TDBPP は、繊維内に強く結合することもでき、繊維の表面上により緩く結合することもできる。皮膚吸収は、TDBPP が繊維の表面に緩く結合している場合に生じる。上記の結果について、TDBPP が繊維内に結合しているか、又は表面上に緩く結合しているかについての情報は得られていないが、この情報の一次情報源にはアクセスできないため、その信頼性を判断することができない。しかし、このデータは、経皮曝露と比較して、TDBPP で処理された衣服を「なめる」及び「口にする」ことは、マイナーな曝露経路であることを示している。

IPCS (1995) は、表面の TDBPP の 3%までが、TDBPP 処理された生地から唾液によって抽出できることを報告している。しかし、データの一次情報源 (Brieger et al. 1968) を利用できないため、吸収値の信頼性を決定することはできないとしている。

③ 経皮及び経口曝露 (複合曝露)

生物医学局 (The Bureau of Biomedical Science, 1977) は、経皮及び経口 (なめること) の両経路からの子供の TDBPP の総曝露量は、6 年間で、曝露した体の面積に応じて 2.5～77.4 mg/kg の範囲にあり、これは 1.1～35.3 µg/kg 体重/日に相当すると推定した。

Hooper と Ames (1977) による経口曝露の推定値と、Blum ら (1978) による経皮曝露の推定値に基づく、経口吸収後の 7 歳の子供の曝露推定値は、繰り返し洗浄した寝巻を着用した場合は 0.0018 µg/kg 体重/日 (経皮曝露量の 1%と想定)、新しい TDBPP 処理の寝巻を着用した場合は 0.09 µg/kg 体重/日 (経皮曝露量の 1%と想定) である。したがって、経皮吸収及び経口吸収 (皮膚吸収の試験データ及び経口曝露のための外挿データを使用) の複合曝露の推定値は、それぞれ 0.18 及び 9.09 µg/kg 体重/日である。

Hooper と Ames (1977) が報告した経皮曝露の推定値 192 µg/kg 体重 bw/day は、Blum

ら (1978 年) によって決定された推定値 0.18 及び 9 µg/kg 体重/日よりもはるかに高かった。生物医学局 (1977) の経口経路及び経皮経路からの推定曝露量は、1.1～35.3 µg/kg 体重/日の範囲で、Blum ら (1978) の研究によって決定された複合曝露値 0.18～9.09 µg/kg 体重/日に比べて範囲が広いことが示された。レビューの一次データは評価に利用できないため、経皮曝露及び複合曝露に関する有意性は限定される。

(2) Environmental Health Criteria 173. (IPCS 1995)

IPCS (1995) にも (1) と同様に経皮曝露推定値について記載されている (米国では TDBPP で処理された寝巻を着用した子供の経皮曝露量は 9 µg/kg 体重/日と推定)。以下に、IPCS (1995) に記述されている曝露に関するその他の情報を示す。

- CPSC は、TDBPP 処理した衣類を 6 年以上着用した子供は、合計 2～77 mg TDBPP/kg 体重以上の TDBPP を吸収すると算出した。
- TDBPP は、織物の内部と表面の両方に存在する。繊維内の TDBPP は、ベンゼン/ヘキサン混合物で抽出することができないため、おそらく皮膚吸収できない。しかし、TDBPP が織物の表面にあるときは抽出可能であり、皮膚吸収可能である (Morrow et al. 1976, Ulsamer et al. 1980)。
- 種々の pH 値の水及び模擬唾液溶液による布地からの TDBPP 抽出試験では、抽出物中の TDBPP を明らかにできなかったが、臭化ナトリウム及び臭化水素酸が検出された (定量限界は記載されていない) (Prival 1975)。
- 表面の TDBPP は、唾液 (最大 3%)、並びに水、酢酸、重炭酸ナトリウム及び塩によって、処理された布地から抽出することができる (Ulsamer et al. 1980)。
- 試験により繰り返し洗濯すると生地の表面の TDBPP は減少するが、TDBPP は完全には除去されなかった。例えば、1 回の洗濯後にアセテート生地 (65～600 mg TDBPP/kg) の表面濃度は 85%低下し、ポリエステル生地 (260～37,500 mg TDBPP/kg) では、1 回の洗濯後に 21 から 82%低下した (US EPA 1976)。
- TDBPP で処理したポリエステル・フランネル材料を 60℃の蒸留水中で 20 分間加熱して、洗濯操作をシミュレーションした。その抽出速度から、難燃シートの洗濯では、洗濯及びすすぎにより水中の TDBPP 濃度が 6 mg/L になることが計算された。この放出は、その後の数回の洗濯の間維持された。洗剤の存在は、抽出速度を増加させる可能性がある (Gutenmann & Lisk 1975)。
- TDBPP の大部分はポリエステルとアセテートの両方の生地内に存在するが、ポリエステルでは添加方法が違うため、かなり多くの TDBPP が表面に存在する。ポリエステル生地の表面臭素の濃度は、2,000～37,500 mg/kg の範囲であり、実際の TDBPP 含量は臭素価の 20～90%であった (Ulsamer et al. 1980)。
- 100 mg の TDBPP をガーゼパッド (1 平方インチ) 包帯の表面上に広げ、ラットの剃毛した皮膚にしっかりと押し付け、その後、尿中の遊離の DBP 及び DBP 抱合体 (酸加水

分解によって放出された)を分析した。7日目までに、尿中の遊離 DBP 及び DBP の抱合体の総濃度は、それぞれ 17.61 及び 23.58 mg/L であった (St. John et al. 1976)。

- ・ TDBPP は、表面に 15,000 mg TDBPP/kg を含有する ¹⁴C-TDBPP 標識ポリエステル布からウサギの皮膚に浸透することが示されている (96 時間で放射能の 4.3%) (Ulsamer et al. 1980)。
- ・ 剃毛したラットに TDBPP で処理した 100%ポリエステル・フランネル (4×6 インチ) 製の衣類を 9 日間着用させたが、尿中に DBP は検出されなかった (定量限界 0.4mg/L) (St. John et al. 1976)。

4.2 ビス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト [BDBPP] 化合物

各国の規制当局又は国際機関のリスク評価書等において、BDBPP の曝露経路、曝露シナリオに関する情報はみられなかった。BDBPP について記述があったものについて参考に以下に示す。

(1) Priority Existing Chemical Assessment Report No. 20. (NICNAS 2001)

ポリ臭化難燃剤の評価書を公表しており、その難燃剤の一部として TDBPP や BDBPP が記載されている。この評価書の中で、BDBPP は TDBPP の主要な代謝物であると記載されている程度である (主要な代謝物は BDBPP と DBP)。

(2) Environmental Health Criteria 173. (IPCS 1995)

BDBPP 及びその塩は、天然由来ではないこと、BDBPP 及びその塩に関するデータベースは、評価及びその商業的使用を支持するには不十分と記載されている。

4.3 トリス (1-アジリジニル) ホスフィンオキシド [APO]

各国の規制当局又は国際機関のリスク評価書等において、APO の曝露経路、曝露シナリオに関する情報はみられなかった。

難燃剤の評価書において、難燃剤の曝露に関する情報が記載されているが、APO に限定したものではない。

(1) Environmental Health Criteria 192 (ICPS 1997)

この評価書では難燃剤についてまとめられており、有機リン系難燃剤の一つとして APO が挙げられている。難燃剤の曝露源及び曝露経路について記述があるが、APO に限定されたものではない。

一般集団の曝露源は、消費者製品、製造及び処分施設、並びに環境媒体である。一般集団の曝露に影響を及ぼす要因には、製品の物理的及び化学的特性、製造及び排出規制の範囲、製品の使用 (表面コーティング、織物仕上げの耐久性、ポリマーへの取り込みな

ど)、最終使用、処分の方法が含まれる。

一般集団への曝露の可能性のある経路は、経皮経路 (難燃性繊維との接触)、吸入及び経口である。

4.4 その他の物質 (参考情報)

今回の調査対象ではないが、有機リン系難燃剤の曝露シナリオ及び曝露評価についての調査結果を以下に示す。

代表的な難燃剤であるリン酸トリクロロエチル (別名 : TCEP) について、各国の暴露評価結果からオーストラリア NICNAS が消費者製品等からのヒトの皮膚曝露および経口曝露についてまとめている。

この報告書の中で、ヒトへの影響が最も懸念される曝露シナリオとして、TCEP を含む可能性があるポリウレタン玩具からの子どもの TCEP を想定し、TCEP の経口での摂取量が ①TCEP 含有ポリウレタンを直接飲みこんだ場合、②唾液中に溶出した TCEP を吸収した場合、③唾液への溶解度を水溶解度と等しいと仮定して算出する場合の 3 つの方法により計算されている。年齢 (月齢) 別の体重および 1 日の曝露時間のデフォルト値を表 4-2 に示す。

表 4-2 体重及び 1 日当たりの曝露期間 (カッコ内は最大値) に使用されるデフォルト値

Age group (months)	BW (kg)	ED (min/day)
0 - 3	4.8	0.25 (1)
3 - 6	6.9	28 (155)
6 - 9	8.1	39 (226)
9 - 12	8.9	23 (65)
Age group (years)	BW (kg)	ED (min/day)
1 - 2	11	15 (64)
2 - 3	15	12 (125)
3 - 6	24	5 (65)

計算結果は表 4-3 のとおりである。

表 4-3 3つの異なる計算方法による玩具からの子供の年齢別経口曝露摂取量(μg/kg/day)

Age group (months)	①Ingestion	②Migration	③Solubility
0-3	negligible	0.18 (0.72)	1.5 (6.1)
3-6	207	14 (77)	119 (657)
6-9	177	16 (96)	141 (816)
9-12	161	9 (25)	76 (214)
Age group (years)	①Ingestion	②Migration	③Solubility
1-2	130	4.7 (20)	40 (170)
2-3	95	2.7 (29)	23 (244)
3-6	60	0.72 (8.9)	6.1 (76)
Average (0-6 years)	138	6.8 (37)	58 (312)

また、衣類からの難燃剤曝露に近い例として、独立行政法人製品評価技術基盤機構化学物質管理センターが平成 20 年 4 月に公表した「GHS 表示のための消費者製品のリスク評価手法のガイダンス」の付属書 1「消費者製品のリスク評価に用いる推定ヒト曝露量の求め方」の中に、衣類に残留した洗濯用洗剤（化学物質：直鎖アルキルベンゼンスルホン酸塩）の曝露シナリオがある。

表 4-4 直鎖アルキルベンゼンスルホン酸塩(LAS)の物性

CAS No.	25155-30-0 (C18H29SO3Na の場合) 他
分子量	348.48 (C18H29SO3Na の場合)
蒸気圧	—

【曝露シナリオ】

衣類、特に肌に直接触れる下着のような衣類を洗濯した後に、残留(付着)した成分(LAS)が、皮膚に移行する。

- ・衣類 1 cm² あたりに 0.025 mg の LAS が残留していると仮定する。
- ・衣類と接触する体表面積を 17,600 cm² と仮定し、衣類から皮膚表面への移行割合を 0.01% とする。
- ・使用頻度は、衣類であることを考慮し、1 日に 1 度洗剤が残留している衣類を身につけると仮定する。

<アルゴリズム>

- ・吸入曝露：想定されない
- ・経皮曝露：仮想体積モードを一部変更
- ・経口曝露：想定されない

表 4-5 計算式に代入するパラメーター

体重(BW)	50 kg
衣類中 LAS 残留量	0.025 mg/cm ²
使用頻度(n)	1 回/day
衣類接触面積(Sp)	17,600 cm ²
衣類から皮膚表面への移行割合	0.01%
体内吸収率(a)	100%

<計算>

◆経皮曝露

<仮想体積モード>より経皮曝露量を算出する。仮想体積モードでは、以下に示すように皮膚接触層厚 Ls と接触面積 Sp および濃度 Cs から皮膚表面の仮想体積中の当該化学物質重量を算出し、その重量を 1 日あたりに何回摂取するかによって曝露量を算出する。

$$EHE(derm) = \frac{C(\text{or } Cs) \times Ls \times Sp \times n \times a(\text{derm})}{BW} \quad (\text{式 4-1})$$

ここでは、衣類中 LAS 残留量(mg/cm²)と衣類が接する面積および衣類から皮膚表面への移行割合から皮膚表面の当該化学物質重量を算出する。

従って、Cs(mg/cm³)×Ls(cm)×Sp(cm²) = 衣類中 LAS 残留量(mg/cm²)×衣類から皮膚表面への移行割合×Sp(cm²) となり、経皮曝露量は、

$$EHE(derm) = \frac{0.025\text{mg}/\text{cm}^2 \times 0.0001 \times 17,600 \text{ cm}^2 \times 1/\text{day} \times 1}{50 \text{ kg}} \quad (\text{式 4-2})$$

$$= 8.80 \times 10^{-4} \text{ mg/kg/day}$$

となる。

<結果>

- ・経皮曝露量 8.80×10⁻⁴ mg/kg/day
- ・推定ヒト曝露量 8.80×10⁻⁴ mg/kg/day

4.5 参考文献

TDBPP

- Blum A, Gold MD, Ames BN, Kenyon C, Jones FR, Hett EA, Dougherty RC, Horning EC, Dzidic I, Carol DI, Stillwell RN and Thenol JP (1978). Children absorb Tris-BP flame retardant from sleepwear: Urine contains the mutagenic metabolite, 2,3-dibromopropanol. Science. 201.1020-1023.
- Brieger H, Gabriel K and Rieders F (1968). Toxicology and safe utilization of flame retardants. Presented at the American Industrial Hygiene Conference. St. Louis. 15 May 1968. (NICNAS 2005 より引用)
- Daniher FA.(1976). Information Council on Fabric Flammability, Tenth Annual Meeting. 10 December 1976. (Blum et al. 1976 より引用)
- Gutenmann WH and Lisk DJ (1975). Flame retardant release from fabrics during laundering and their toxicity to fish. Bull Environ Contam Toxicol. 14(1). 61-64. (IPCS 1995 より引用)
- Harris RH (1977). Estimating the cancer hazard to children from Tris-treated sleepwear. A memorandum to the Consumer Product Safety Commission in support of EDF's petition to ban the sale of Tris-treated wearing apparel. Mar. 8. (NOCNAS 2005 より引用)
- Hooper NK and Ames BN (1977). In regulation of cancer-causing flame-retardant chemicals and governmental coordination of testing of toxic chemicals, serial No. 95-33 (Government Printing Office, Washington, D.C.) (NICNAS 2005 より引用)
- HSDB. Hazardous Substances Data Bank (2004). National Library of Medicine, Bethesda, Maryland <http://www.tomes.com>, Englewood, Colorado MICROMEDEX. (2018年9月検索)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1995). Environmental Health Criteria 173. Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate and Bis (2,3-dibromopropyl) phosphate.
- Morrow RW, Hornberger CS, Kligman AM and Maibach HI (1976). Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate: Human contact sensitization. Am Ind Hyg Assoc J, 37. 192-197. (IPCS 1995 より引用)
- NICNAS, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme(2005). Priority Existing Chemical Assessment Report No. 27. Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate.
- Prival MJ (1975). Information available to date relevant to the mutagenicity of tris(2,3-dibromopropyl) phosphate. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances. (IPCS 1995 より引用)
- St. John LE Jr, Eldefrawi ME and Lisk DJ (1976). Studies of possible absorption of a flame retardant from treated fabrics worn by rats and humans. Bulletin of Environmental Contamination & Toxicology. 15(2). 192-197. (IPCS 1995 及び NICNAS 2005 より引用)

The Bureau of Biomedical Science 1977. (NICNAS 2005 より引用。)

Ulsamer AG, Osterberg RE and McLaughlin J Jr (1980). Flame retardant chemicals in textiles. Clin Toxicol. 17(1). 101-131. (IPCS 1995 及び NICNAS 2005 より引用)

US EPA. US Environmental Protection Agency (1976). Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate (TBPP). Washington, DC. pp 53-55 (EPA 560/4-76-004). (IPCS 1995 より引用)

US FD. US Federal Register (1977). 42. (NICNAS 2005 より引用)

BDBPP 化合物

IPCS, International Programme on Chemical Safety (1995). Environmental Health Criteria 173. Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate and Bis (2,3-dibromopropyl) phosphate.

NICNAS, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (2001). Priority Existing Chemical Assessment Report No. 20. Polybrominated Flame Retardants (PBRs)

APO

IPCS, International Programme on Chemical Safety (1997). Environmental Health Criteria 192. Flame Retardants: A General Introduction

TCEP

NICNAS, Ethanol, 2-chloro-, phosphate (3:1): Human health tier III assessment

<https://www.nicnas.gov.au/chemical-information/imap-assessments/imap-assessments/tier-iii-human-health/human-health-tier-iii-assessment-for-ethanol-2-chloro-phosphate-31>

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター.(2008). GHS 表示のための消費者製品のリスク評価手法のガイダンス

https://www.nite.go.jp/chem/risk/ghs_risk_consumer_guidance.pdf