

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）

分担研究報告書

家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究

家庭用品中の有害物質の基準値設定に関する研究

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 井上 薫 室長
協力研究者 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 鈴木 洋 研究員
協力研究者 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 吉崎芳郎 研究員

本分担研究は、家庭用品規制法により「検出されないこと」とされている有害物質について、試験法の改正に伴い基準値の設定が必要となるため、規制当時から現在までのハザード等に関する知見を収集し、その情報に基づき人健康に関する有害性評価値案の導出を試み、他の分担研究により開発された試験法の精度及び感度も考慮した規制基準値の設定を検討することを目的に実施した。令和2年度は、対象物質の一部（トリス（2，3-ジブロモプロパン-1-イル）=ホスファート（TDBPP）及びビス（2,3-ジブロモプロピル）ホスフェイト（BDBPP）化合物について、有害性情報の詳細を毒性項目及び曝露経路毎にまとめ、評価値案の導出を試みた。

TDBPP 及び BDBPP の人健康に関する有害性情報は、化審法のスクリーニング評価における有害性情報の収集方法に従って、信頼性が担保された国際機関及び国内外のリスク評価機関から公表された評価資料を情報源として収集した。TDBPP 及び BDBPP の人健康に関する有害性情報を、毒性項目及び曝露経路毎に整理しまとめた結果、両物質とも変異原性を有し動物において発がん性を示すことから、有害性評価値案は発がん性に基づき導出することとした。本検討では、一般市民が繊維製品に加工された TDBPP を経皮経路で慢性的に曝露されることを想定した有害性評価値を導出することを目指しているため、経皮曝露による発がん性試験結果に基づき評価値を導出することが望ましい。しかし、経皮経路の発がん性試験は試験条件等が妥当ではないと考えられたため、ラット及びマウスを用いた経口経路の発がん性試験でみられた腎腫瘍の発生頻度データに基づき評価値案を導出した。BDBPP については、妥当な発がん性試験結果がないため、BDBPP の発がん性試験データに基づく有害性評価値を導出することができなかったが、TDBPP の代謝等を踏まえると、BDBPP と TDBPP の発がん性に基づく有害性評価値は同じでもよいと考えられた。

A. 研究目的

本分担研究は、家庭用品規制法により「検出されないこと」とされている有害物質について、試験法の改正に伴い基準値の設定が必要となるため、規制当時から現在までのハザード等に関する知見を収集し、その情報に基づき人健康に関する有害性評価値案の導出を試み、他の分担研究により開発された試験法の精度及び感度も考慮した規制基準値の設定を検討することを目的に実施した。令和2年度は、対象となる全ての物質の有害性情報の有無を調査し、対象物質の一部（トリス（2,3-ジブロモプロパン-1-イル）=ホスファート及びビス（2,3-ジブロムプロピル）ホスフェイト化合物について、有害性情報の詳細を毒性項目及び曝露経路毎にまとめ、評価値案の導出を試みた。詳細を以下に記す。

B. 研究方法

C. 研究結果

（1）対象物質

本検討の対象物質は、前述の通り家庭用品規制法により「検出されないこと」とされている物質である（表1）。今年度は、トリス（2,3-ジブロムプロピル）ホスフェイト（TDBP）と、その代謝物でありTDBPPの代替品で難燃剤としても使用されていたビス（2,3-ジブロムプロピル）ホスフェイト化合物（BDBPP）を対象に、有害性情報の収集及び各毒性項目の情報整理ならびに有害性情報に基づく評価値案の導出を行った。その他の対象物質については、来年度以降に実施する情報整理や有害性評価値案の導出のために、毒性情報の収集のみを行った。

（2）トリス（2,3-ジブロムプロピル）ホスフェイト（TDBPP）及びビス（2,3-ジブロムプロピル）ホ

スフェイト化合物(BDBPP)の人健康に関する有害性評価

1) 有害性情報収集

TDBPP および BDBPP については、化審法のスクリーニング評価における有害性情報の収集方法に従って、信頼性が担保された国際機関及び国内外のリスク評価機関から公表された評価資料を情報源とし、人健康に関する有害性情報を収集した。その結果、TDBPP については、以下に示す情報源を入手することができた。TDBPP を主として扱った最新の評価資料は、豪州 National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (AU NICNAS) のための Priority Existing Chemical Assessment Report (2005) であった。また、BDBPP については、単独の情報源はなく、TDBPP の代謝物として TDBPP と同じあるいは臭素化難燃剤に関する評価資料に記載があった。その他、TDBPP、BDBPP からさらに分解され生成される 2,3-dibromopropanol (DBP) についても、入手した評価資料から可能な限り有害性情報を収集し整理した。また、急性毒性等の一部の毒性項目に関する情報は、U.S. National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database より収集した。

<入手できた主要な有害性情報>

- ・ WHO 国際化学物質安全性計画 (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY/EHC, IPCS) における環境保健クライテリア (Environmental Health Criteria, EHC) 173 (1995)
- ・ WHO INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC) による IARC MONOGRAPHS ON THE

EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS Volume 71. RE-EVALUATION OF SOME ORGANIC CHEMICALS, HYDRAZINE AND HYDROGEN PEROXIDE. p. 912-929 (1999).

- ・ 豪州 National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (AU NICNAS) による Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate に関する Priority Existing Chemical Assessment Report No. 27.(2005)
- ・ AU NICNAS による Polybrominated Flame Retardants (PBRs) に関する Priority Existing Chemical Assessment Report No. 20 (2001)
- ・ 環境省 化学物質の環境リスク初期評価 (2004)
- ・ European Food Safety Authority (EFSA) による Scientific Opinion on Emerging and Novel Brominated Flame Retardants (BFRs) in Food (2012)

2) 有害性情報のとりまとめ

1) で収集した情報源から、TDBPP, BDBPP 及び DBP の人健康に関する有害性情報を、毒性項目及び曝露経路毎に整理しまとめた。その結果は別添 1 のとおりである。各評価資料から収集できた有害性情報の多くは、本物質規制時前後の古いものがほとんどであり、特にヒトにおける有害性情報は、子供用パジャマ等から TDBPP を経口または経皮曝露することを想定したデータが散見された。TDBPP 及びその代謝物の慢性曝露による毒性影響のうち、重視すべきと考えたのは、規制時の根拠となった遺伝毒性と発がん性であった。別添 1 に示した通り、TDBPP 及び BDBPP は、いずれも変異原性を有し、発がん性試験によ

りラット及びマウスに各種臓器組織を標的とした発がん性を示すことが報告されている。したがって、TDBPP 及び BDBPP の有害性評価値は、発がん性試験データに基づき導出することが妥当であると考えた。

3) TDBPP の有害性評価値 (案) の導出

別添 1 に示した通り、TDBPP は *in vitro*, *in vivo* 共に変異原性を示し、発がん性については、ヒトに関する情報はなかったが、動物についてはラット及びマウスを用いた混餌投与による発がん性試験 (National Cancer Institute (NCI), 1978) とマウスを用いた経皮曝露による発がん性試験 (Van Duuren et al., 1978) の情報がある。本検討では、一般市民が繊維製品に加工された TDBPP を経皮経路で慢性的に曝露されることを想定した有害性評価値を導出することを目指しているため、経皮曝露による Van Duuren らによる発がん性試験結果に基づき評価値を導出することが望ましい。しかし、本試験は試験ガイドラインが策定される前に実施したと考えられ、雌動物しか用いていないこと、各群の試験期間が異なること (溶媒対照群: 424 日、低用量群: 496 日、高用量群: 474 日)、無処置対照群の試験期間に幅があること (400-649 日)、体重や摂餌量等の他の検索項目について情報がないこと (公開されていない) 等の課題があったため、有害性評価値導出の根拠試験として本試験データを採用するのは妥当ではないと考えた。そこで、本検討では、NCI が実施したラット及びマウスを用いた経口曝露による発がん性試験をキースタディとし、当該試験において誘発された各種腫瘍の発生頻度データに基づき、発がん性に関する有害性評価値導出を試みた。このとき、本研究で想定する TDBPP の曝露経路 (経皮) と、発がん性試験の曝露経路 (経口) が異なることから、本物質の吸

収率や分布等の体内動態が経口と経皮曝露で同じという仮定において、評価値を導出することにした。

TDBPP は、前述の通り変異原性を有することから、本物質の発がん性は閾値がないと考えられた。発がん性の有害性評価値は、化審法における評価Ⅱと同様の方法で導出することとした。つまり、ベンチマークドーズ (BMD)法により、バックグラウンドに比して 10% の反応量の変化 (Benchmark Response, BMR) をもたらず用量である BMD 及びその信頼区間の下限值である Benchmark Dose Lower Confidence Limit, BMDL を算出し、求めた BMDL に基づき生涯過剰発がんリスクを 10^{-5} とした実質安全量 (VSD at 10^{-5}) を導出した。BMD 法による計算は、米国 EPA が開発した公開ソフトウェア BMDS version 3.2 を用いた。また、適合する数理モデル及び BMDL の選定法は、「BMDS を用いたベンチマークドーズ法適用ガイダンス (https://dra4.nihs.gov/BMD/BMDS_guidance.pdf)」に従った。

BMD 法を適用した腫瘍の発生頻度データは、以下の通りである。

- ①雄性ラット腎臓 (腎細胞腺腫またはがん)
- ②雄性マウス腎臓 (腎細胞腺腫またはがん)
- ③雄性ラット包皮腺 (腺腫 NOS、がん NOS または腺がん)
- ④雄性マウス前胃 (扁平上皮細胞の乳頭腫またはがん)
- ⑤雌性マウス前胃 (扁平上皮細胞の乳頭腫またはがん)
- ⑥雄性マウス肺 (肺胞上皮/細気管支上皮腺腫またはがん)
- ⑦雌性マウス肺 (肺胞上皮/細気管支上皮腺腫またはがん)

⑧雌性マウス肝臓 (肝細胞腺腫またはがん)
上記の腫瘍は、投与群において統計学的に有意にかつ用量依存的に増加していたものを選択した。

BMD 法による計算結果を別添 2 に示した。計算の結果が妥当であると考えられたのは、腎腫瘍に基づく①及び②のみであり、求めた BMDL₁₀ 及び VSD at 10^{-5} は、各々①0.219 mg/kg/day 及び 0.0219 µg/kg/day、②31.807 mg/kg/day 及び 3.18 µg/kg/day であった。ラット及びマウスの発がん性試験を比較すると、ラットの方が設定した投与用量は低く腎腫瘍の発生率が高い、つまり感受性が高かったため、安全側の評価とする場合は、ラットの計算結果を採用することが第 1 案であると考えられた。

以上は、発がん性に基づく TDBPP の有害性評価値を独自に導出する場合の案である。

一方、既存の発がん性に関する指標に基づき有害性評価値を求める場合を、第 2 案として以下に提案する。

別添 1 に示した通り、米国カリフォルニア州 EPA は、NCI が実施したラットを用いた発がん性試験 (経口) でみられた腎細胞腺腫に基づき、経口スロープファクター $2.3 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ 、体重 70 kg のヒトの VSD at 10^{-5} 相当の値として 0.3 µg/day を導出している (CalEPA, 1992:

<https://oehha.ca.gov/media/downloads/proposition-65/report/expcancer.pdf>)。このスロープファクターに基づき、VSD at 10^{-5} を求めると、

$$\textcircled{9} \text{ VSD at } 10^{-5} = 0.00001 \div 2.3 = 0.0000043 \text{ (mg/kg/day)} = 0.0043 \text{ (}\mu\text{g/kg/day)}$$

(CalEPA による体重 70 kg のヒトの VSD at 10^{-5} 相当値と同じ値)

以上で求めたラットまたはマウスの腎発がん性

に基づく VSD at 10^{-5} を表 2 にまとめた。

次年度の本研究事業では、本検討で提案した TDBPP に関する上記の有害性評価値の妥当性を研究班内で確認した上で、基準値設定の検討を進めることとしたい。

また、TDBPP の一般毒性等の発がん性以外の毒性項目に関する評価値について追加的に検討した結果、最小の評価値となったのは、ラットを用いた 103 週間混餌投与試験（発がん性試験）でみられた腎臓の非腫瘍性病変（近位尿管の拡張と過形成及び異型尿管（前がん病変））に基づく LOAEL 2 mg/kg bw/day から導出された値 0.002 mg/kg bw/day（不確実係数合計 1000：種差 10、個体差 10、LOAEL 採用 10）であった。一般毒性の有害性評価値案も含め、来年度の本分担任研究において、その妥当性を研究班内で議論したい。なお、発がん性以外の毒性項目についても、経皮曝露による妥当な試験情報が無かったため、有害性評価値を求めることができなかった。

4) BDBPP の有害性評価値（案）の導出
別紙 1 のとおり、BDBPP についても、TDBPP と同様に変異原性を有し発がん性があることが示されたため、発がん性に基づき有害性評価値を導出することが望ましいと考えた。しかし、唯一入手できた BDBPP マグネシウム塩のラットを用いた混餌投与による発がん性試験 (Takada et al., 1991a) は、試験ガイドラインに準拠した条件で実施されておらず、最高用量については 18 ヶ月以上（雄）または 24 ヶ月（雌）の投与群で全例死亡し、腫瘍の発生頻度が検索されていない等、用量反応関係を解析するにはデータが不十分であったため、キースタディとして妥当な試験ではないと考えた。したがって、BDBPP については、

発がん性に関する有害性評価値を導出することができなかった。なお、BDBPP の発がん性以外の毒性項目について有害性評価値の導出を試みたところ、BDBPP マグネシウム塩に関するラットを用いた 45 日間混餌投与でみられた肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加と腎尿管上皮細胞の剥離、腫大、核の大型化及び尿管拡張等に基づく NOAEL 300 mg/kg bw/day から導出された値 0.5 mg/kg bw/day（不確実係数合計 600：種差 10、個体差 10、試験期間 6）が得られた。この値は、門馬らの報告（1982）による試験における発生毒性の NOAEL 540 mg/kg/day から導出された値 0.54 mg/kg bw/day（不確実係数合計 1000：種差 10、個体差 10、試験の質（経世代の影響に関する情報不十分）10）とほぼ同値であった。したがって、一般毒性及び生殖発生毒性に関する BDBPP マグネシウム塩の有害性評価値案として、0.5 mg/kg bw/day を提案する。この値についても、来年度に研究班内で妥当性等を議論したい。

D. 考察

以上の通り、今年度の本分担任研究では、変異原性を有する TDBPP 及び BDBPP の発がん性に基づく有害性評価値案の導出を試みた。

TDBPP については、経口曝露の発がん性試験でみられた腎腫瘍の発生頻度に基づき評価値案を導出することができた。しかし、本来は経皮曝露を想定した評価値が必要であった。入手できた体内動態に関する情報（別添 1）によると、経口と経皮曝露による体内動態の相違点は、吸収速度（経口：ラット消化管で速やかに吸収、経皮：ラット及びウサギ皮膚から緩やかに吸収）の差があるようだが、曝露経路に関わらず腎臓等の諸臓器に分布し、TDBPP を経口曝露されたラット腎臓では半減期が他臓器に比し長く、経皮曝露された

ウサギでも腎臓に高レベルで検出された。また、動物及びヒトにおいて、TDBPP の代謝物が主に尿中に排泄される。そして、90 日間（13 週間）反復投与毒性試験結果から、動物種や曝露経路にかかわらず、TDBPP は腎尿細管上皮細胞を傷害し腎炎を誘発した。以上のことから、動物種や曝露経路に関わらず、TDBPP は腎臓を標的とすることが明らかである。したがって、発がん性についても、曝露経路に関わらず腎臓が標的となる可能性が高いと考えられたため、TDBPP の経口曝露により誘発された腎腫瘍の発生頻度データに基づく本検討の有害性評価値案は、経皮曝露の場合にも適用できると考えた。

評価値案からわかる通り、ラット及びマウスには TDBPP による発がん感受性に違いがあり、ラットの方が高い感受性を示した。また、*in vitro* の代謝に関する研究結果から、げっ歯類に比しヒト由来の肝ミクロソームの方が反応性代謝物の生成率が低いことが示されている。TDBPP は変異原性を有することから、本物質による腎発がんはヒトにも起こりうると考えられるが、発がん感受性には種差がある可能性がある。得られた情報からはラットが最も高感受性であることが考えられたため、ラットの発がん性データに基づき評価値を導出すれば、おそらく人健康が担保されることになるだろう。

BDBPP については、妥当な発がん性試験結果がないため、BDBPP の発がん性試験データに基づく有害性評価値を導出することができなかった。しかし、TDBPP の代謝に関する情報から、TDBPP は吸収後、肝臓における酸化的代謝により速やかに TDBPP から BDBPP が生成され、多くは腎臓に分布し、グルタチオン抱合により反応性代謝物を生成し、DNA あるいは蛋白質に結

合することが考えられている。したがって、BDBPP の発がん性に関する有害性評価値は、TDBPP と同じ値でもよいと考えることもできるのではないかと。

E. 結論

本検討において、TDBPP 及び BDBPP に関する有害性情報を整理し、TDBPP のげっ歯類における腎発がん性に基づく有害性評価値案について提案した。次年度は、本検討で得られた評価値の妥当性を研究班内で検討し、基準値案を検討する予定である。また、本分担研究において提案した有害性評価値は、あくまでも一研究者による研究事業のための検討結果である。本検討で導出した有害性評価値を将来審議会等で提案する場合は、複数の毒性専門家による議論が必要であることを、最後に申し添えたい。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 本検討の対象物質

物質名	別名	CAS No.	用途	規制状況
トリス(1-アジリジニル)ホスフィンオキシド (APO)	トリアジリジニルホスフィンオキシド	545-55-1	防炎加工剤 (寝衣、寝具、カーテン、床敷物)	検出せず
ビス(2,3-ジプロモプロピル)ホスフェイト化合物 (BDBPP化合物)	マグネシウム=ビス(2,3-ジプロモプロピル)=水素=ホスファート(1:2)	36711-31-6	防炎加工剤 (寝衣、寝具、カーテン、床敷物)	検出せず
	アンモニウム=ビス(2,3-ジプロモプロピル)=ホスファート	34432-82-1	防炎加工剤 (寝衣、寝具、カーテン、床敷物)	検出せず
トリス(2,3-ジプロモプロピル)ホスフェイト (TDBPP)		126-72-7	防炎加工剤 (寝衣、寝具、カーテン、床敷物)	検出せず
塩化ビニルモノマー	クロロエチレン(別名塩化ビニル)	75-01-4	噴射剤 (エアゾル製品)	検出せず
有機水銀化合物	塩化フェニル水銀	100-56-1	防臭加工剤(殺菌剤) (おしめ、よだれ掛け、手袋、靴下等)	検出せず
	酢酸フェニル水銀	62-38-4	防臭加工剤(殺菌剤)	
	オレイン酸フェニル水銀	104-60-9	防臭加工剤(殺菌剤)	
	phenyl mercuric dioctyl sulfosuccinate	(38565-43-4)		

表 2. ラットまたはマウスの腎発がん性に基づく VSD at 10⁻⁵

	VSD at 10 ⁻⁵ (µg/kg/day)	POD ¹	根拠 ²
①	0.0219	BMDL ₁₀ 0.219 mg/kg/day (本研究にて計算)	ラット経口発がん性試験における腎細胞腺腫またはがんの発生頻度データ(雄)
②	3.18	BMDL ₁₀ 31.807 mg/kg/day (本研究にて計算)	マウス経口発がん性試験における腎細胞腺腫またはがんの発生頻度データ(雄)
⑨	0.0043	経口スロープファクター 2.3 (mg/kg/day) ⁻¹ (CalEPA)	ラット経口発がん性試験における腎細胞腺腫の発生頻度データ(雄)

¹ Point of Departure (POD), 各種の動物試験等から得られた用量反応評価の結果から得られ、評価値導出の基点となる値。

² 根拠となった発がん性試験は、いずれも NCI (1978)。

別添 1

トリス（2，3－ジブロモプロパン－1－イル）＝ホスファート及びその代謝物に関する有害性情報

はじめに

本報告書では、トリス (2,3-ジブロモプロパン-1-イル) =ホスファート (CAS No. 126-72-7、以下 TDBPP)に関する毒性情報を収集し、毒性項目毎、曝露経路毎にまとめた。また、体内動態の項に詳細を記載したが、TDBPP の代謝物である bis(2,3-dibromopropyl) phosphate (BBBP)のマグネシウム塩であるマグネシウム=ビス (2,3-ジブロモプロピル) =一水素=ホスファート (1:2) (CAS No. 36711-31-6)及びアンモニウム塩であるアンモニウム=ビス (2,3-ジブロモプロピル) =ホスファート (CAS No. 34432-82-1)、そして 2,3-dibromo-1-propanol (CAS No. 96-13-9)についても、毒性情報があった場合は収集し、本報告書にまとめた。

対象とした各物質に関する信頼性が担保された評価文書等を検索した結果、主に以下の情報源から毒性情報を得ることができた。

- ・ WHO 国際化学物質安全性計画 (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY/EHC, IPCS)における Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate 及び Bis(2,3-dibromopropyl) phosphate に関する環境保健クライテリア (Environmental Health Criteria, EHC) 173 (1995).
- ・ WHO INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC) による IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS Volume 71. RE-EVALUATION OF SOME ORGANIC CHEMICALS, HYDRAZINE AND HYDROGEN PEROXIDE. p. 912-929 (1999).
- ・ 豪州 National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (AU NICNAS) による Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate に関する Priority Existing Chemical Assessment Report No. 27.(2005)
- ・ AU NICNAS による Polybrominated Flame Retardants (PBFRs)に関する Priority Existing Chemical Assessment Report No. 20 (2001)
- ・ 環境省 化学物質の環境リスク初期評価 (2004)
- ・ European Food Safety Authority (EFSA)による Scientific Opinion on Emerging and Novel Brominated Flame Retardants (BFRs) in Food (2012)

また、急性毒性等の一部の毒性項目に関する情報は、U.S. National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database より収集した。RTECS は、政府向け GHS 分類ガイダンス ver. 2.0 においては List 3 の情報源として扱われているため、審議等で扱う場合は、その扱い (参照するだけか評価資料として本採用するか) について判断を要する。

上記の各情報源から得られた毒性情報を、毒性項目毎及び曝露経路毎に以下の通りまとめた。ただし、試験条件や結果の詳細が不明であった試験については、評価に資する情報とはみなすことができないため、記載しなかった。また、一部の有害性情報 (発がん性試験情報等) については、試験ガイドラインに従った試験条件ではない等の留意点があるため、評価に採用することを検討する場合は、複数の毒性専門家による確認が必要である。

I. TDBPP

1. 急性毒性

(1) 経口

ヒト

ヒトの経口曝露による急性毒性に関する情報はなかった。

動物

AUNICNAS (2005)及び WHO IPCS (1995)によると、体重 202-250 g の雄性 Spartan ラットに 5 用量の TDBPP をプロピレングリコールの懸濁液として投与し 14 日間観察した結果、1980 および 3150 mg/kg 体重を投与されたすべての動物が生存し、5000 mg/kg 体重以上で死亡が観察された (Kerst, 1974)。本試験の結果より、経口 LD₅₀ は 5240 mg/kg 体重と計算された。

また、AUNICNAS (2005)によると、TDBPP の急性毒性試験において、雌雄 Wistar ラット (1 群 10 匹/用量) に 6 用量の TDBPP を投与した結果、LD₅₀ は各々 810 mg (雄) および 1000 mg (雌) TDBPP/kg 体重であった。臨床症状として鎮静及びうずくまりが認められた。剖検では肝うっ血が観察された (Hasegawa et al., 1989)。

(2) 経皮

ヒト

ヒトの経皮曝露による急性毒性に関する情報はなかった。

動物

AUNICNAS (2005)及び WHO IPCS (1995)によると、雌雄 NZW ウサギ (1 群 2 匹/性) の背中に、1、2、4、または 8 g/kg 体重の濃度で TDBPP を閉塞性包帯下で 24 時間適用し 14 日間観察した結果、どの濃度でも死亡または臨床徴候は見られなかった。経皮 LD₅₀ は > 8000 mg/kg 体重と判断された (Kerst., 1974)。また、WHO IPCS (1995)によると、皮膚毒性試験においてウサギの急性 LD₅₀ が 17.6 g/kg 体重であることが示された (Ulsamer et al., 1980)。

(3) 吸入

ヒト及び動物の吸入曝露による急性毒性に関する情報はなかった。

以上の急性毒性試験及び RTECS から得られた LD₅₀ 値を下表にまとめた。

表1. TDBPPの急性毒性

動物種	曝露経路	LD ₅₀	元文献
ラット	経口	810 mg/kg	Hasegawa et al., 1989
ラット	経口	5,240 mg/kg	Kerst, 1974
マウス	経口	6,800 mg/kg	Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya. Labor Hygiene and Occupational Diseases., 29(12)(53),

			1985
マウス	経口	1,149 mg/kg	JNCI, Journal of the National Cancer Institute., 66(691), 1981
ウサギ	経皮	>8,000 mg/kg	Kerst, 1974
ウサギ	経皮	17600 mg/kg	Ulsamer et al., 1980

2. 刺激性・腐食性及び感作性

刺激性・腐食性及び感作性に関する情報は、AU NICNAS (2005)からの情報をまとめた。

2-1. 皮膚刺激性

ヒト

ヒトの皮膚刺激性に関する情報はなかった。

動物

動物については、6匹のアルビノウサギに TDBPP 1100 mg を 24 時間皮膚に局所塗布し、塗布部位を洗浄直後及び 48 時間後に検査した。本試験は、OECD テストガイドライン 404 で推奨されている曝露時間より 4 時間長く、適用用量も推奨用量を超えていたが、ウサギに皮膚刺激性は認められなかった (Kerst, 1974)。さらに、NZW ウサギに TDBPP を最高 8000 mg / kg bw の用量で 24 時間背部皮膚に適用した急性毒性試験においても、皮膚刺激性は認められなかった (Kerst, 1974)。

2-2. 眼刺激性

ヒト

ヒトの眼刺激性に関する情報はなかった。

動物

6匹のウサギに TDBPP 220 mg を単回点眼し、24, 48, 72 時間後に検査した。本試験は OECD テストガイドライン 405 で推奨されているよりも高い用量で実施したが、刺激性は認められなかった。(Kerst, 1974)。

2-3. 皮膚感作性

ヒト

ボランティアによる 3 件のマキシマイゼーション法に関する報告があり、いずれもラウリル硫酸ナトリウムの前処理を行った。最初の試験では、感作曝露濃度を 100%、惹起曝露濃度を 25% として実施した結果、24 人中 8 人 (33%) が感作された。第 2 の試験では感作および惹起曝露濃度をともに 20% とした結果、25 人中 2 人 (8%) が感作された。第 3 の試験では、感作曝露濃度を 20%、惹起曝露濃度を 5% とした結果、20 人中 4 人がごく軽度から中等度の感作性がみられた。これらの 4 人の被験者にパッチを 48 時間適用し、除去してから適用終了 24 時間後に再検査した結果、2 人は明確に感作され、1 人は弱い感作性が認められたが、残り 1 人は陰性であった (Morrow et al., 1976)。同試験について、環境省 (2004) によると、20% 溶液に感作反応を示したボランティアでは本物質で処理した布地に対する反応もみられたが、その反応

は布地（基質）の種類で異なった。感作の程度は繊維表面の薬剤の吸収率や布地の種類、難燃処理方法で異なり、洗濯により布地表面の TDBPP 濃度は減少した。

TDBPP に感作及び非感作された 3 名のボランティアに TDBPP を処置した 8 種の布地を 72 時間皮膚に適用し、適用後 24 時間目に検査した結果、1 人以上の感作者において 8 種のうち 7 種の布地に反応がみられた。全ての感作者に反応を誘発した布地は 3 種のみだった。非感作者には反応は見られなかった(Morrow et al., 1976)。また、200 名のボランティアによるパッチテスト試験では、布地に 4.5% または 8% の TDBPP を含ませ、男性には腕の、女性には腕または脚の皮膚に 6 日間適用し、適用 2 日目及びパッチ除去後 6 日目に検査した。さらに、適用 2 日目の検査後またはパッチ除去した 15 日後に新しいパッチを 48 時間適用したが、どの被験者にも皮膚炎は認められなかった(Morrow et al., 1976)。

52 人のボランティアの上腕に 1100 mg の TDBPP を含むパッチを 24 時間適用し、適用 1～3 日後から 10 個のパッチを 24 日間にわたって適用する間、同じ操作を繰り返した。50 人の被験者については、試験期間中皮膚に反応は見られなかった。6 回目または 7 回目の適用後に 2 名の被験者に痒みと蕁麻疹が認められた。この 2 人の被験者に対する試験は 1 か月間中止され、その後再開した。各被験者において、その他の有意な影響はみられなかった (Kerst, 1974; US EPA, 1976)。この試験結果から、TDBPP に皮膚感作能があるとは言えなかった。

その他、感作性については、欧州内 7 か国から集まった 1103 名の被験者を対象としたパッチテストにおいて、2 名の陽性者がみられたとの報告がある (Andersen, 1977)。

動物

AU NICNAS (2005)及び WHO IPCS (1995)によると、1 群 5-10 匹モルモットを用いた 2 本の試験(Landsteiner 変法及び footpad technique) の結果、両試験共に TDBPP はモルモットに感作性を惹起しなかった (試験の詳細は不明) (Morrow et al., 1976)。

2-4. 呼吸器感作性

AU NICNAS (2005) によると、動物及びヒトにおける呼吸器感作性については、利用できる情報はなかった。

3. 一般毒性

(1) 経口

ヒト

TDBPP の経口曝露によるヒトでの一般毒性に関する情報はなかった。

動物

環境省 (2004) 及び WHO IPCS (1995)によると、雄性ラット (系統ほか不明) に 0、250 mg/kg/day の TDBPP を 10 日間強制経口投与した結果、投与 2 日目からネフローゼの症状が現れ、経時

的に症状は悪化した。本試験では、肝臓や精巣への毒性影響を認めなかった。なお、AU NICNAS(2005)では、本試験情報は WHO IPCS (1995)に報告されているものの原著である Osterberg et al (1979)には同様の内容の記載がなかったため、信頼性が不十分と判断されている。

環境省 (2004) によると、雌性 Sprague-Dawley ラット (10 匹/群) に、0、100、150、500、1,000 mg/kg/day の用量で TDBPP を 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)。

AU NICNAS (2005)によると、離乳した雄性ラット (系統ほかは不明、5 匹/1 群) に、TDBPP を 0、100 または 1000 ppm (各々 0、10、100 mg/kg 体重/日に相当：環境省 (2004) での換算値は各々 0、90、850 mg/kg/day 程度) の用量で 4 週間混餌投与した。投与 7 日目と 28 日目に血液学及び血清生化学並びに尿検査を実施した。投与 28 日目は病理組織学的検査に加え、筋肉、肝臓、脂肪の臭素レベルを測定した。その結果、100 mg/kg 体重/日群において、対照群に比し、体重増加 (16%) と摂餌量 (12%) の有意な減少がみられた。血液学的、血清生化学及び尿検査では、投与に関連した影響は観察されなかった。100 mg/kg 体重/日群では、対照群に比し心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣の重量減少 (13%以上) が認められたが、各臓器において病理組織学的変化は伴っていなかった。また、100 mg/kg 体重/日 g 群では、筋肉、肝臓、脂肪における臭素の組織残留量が、対照群に比し約 40~50 倍増加していた (Kerst, 1974)。以上の結果より、本試験の NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と判断された。

上記試験 (Kerst, 1974) の回復群では、投与終了後 6 週目までに、TDBPP 投与群における体重増加量、摂餌量、臭素の筋肉、肝臓および脂肪中残留量は、対照群と同等であった。

環境省 (2004)及び AU NICNAS (2005)によると、雌雄ラット (系統ほか不明) に TDBPP を 0、10、50、100 mg/kg/day の用量で 6 週間強制経口投与した結果、血中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。この結果より、本試験の NOAEL は 100 mg/kg/day であった。

環境省 (2004)及び AU NICNAS (2005)によると、雌雄 Osborne-Mendel ラット (48 匹/群) に TDBPP (溶媒：プロピレングリコール) を 0、25、100、250 mg/kg/day の用量で 90 日間強制経口投与した結果、25 mg/kg/day 以上の全ての投与群で体重増加抑制 (対照群に比し雄 34-50%、雌 40%減) がみられた。また、投与群において雌雄の腎臓相対重量 (18%)及び精巣相対重量 (25%) の有意な減少と、雌雄 25 mg/kg/day 群で肝臓相対重量の減少、250 mg/kg/day 群の雌で肝臓相対重量の増加がみられた。雌雄全ての投与群の腎臓において、尿細管上皮細胞の再生と肥大及び核の異形性を伴う慢性腎炎が、用量依存性に発生頻度および重症度を増して発生した。重症度は雌より雄の方が高かった。他の臓器・組織には投与による影響はみられなかった。この結果から、この試験における LOAEL は 25 mg/kg/day と判断された (Osterberg et al., 1978)。

環境省 (2004)及び AU NICNAS (2005)によると、雌雄 B6C3F1 マウス (50 匹/性) に、TDBPP を 500 または 1000 ppm (雄は 60 および 120 mg/kg 体重/日、雌は 65 および 130 mg/kg 体重/日に相当) の用量で 103 週間投与し、その後 1 週間の観察期間を設けた後に解剖した。TDBPP 投与群と対照群の動物の生存率に関する有意差の有無は報告されていないが、投与群の体重増加量は試験期間を通して対照群に比し 20%低値だった。腎臓の組織病理学的検査結果のみが報告され、唯一の重要な非腫瘍性所見として、近位曲尿細管の拡張と過形成及び異型尿細管が認められた。異型尿細管および過形成は対照群では認めず、投与群での発生率は、低用量群及び高用量群の雄で 46/50、49/50、雌で 20/50、40/46 であった (Reznik et al., 1979)。以上の結果より、

本試験の LOAEL は雌雄各々 60 および 65 mg / kg 体重/日であると判断された。

また、雌雄 Fischer 344 ラット (55 匹/群/性) に、TDBPP を 50 または 100 ppm (雄は 2 および 4 mg / kg bw / day、雌 2.5 および 5 mg / kg bw / 日に相当) の用量で 103 週間混餌投与し、その後 1 週間の観察期間を設けた後に解剖した。各性の対照群 (50 匹) は試験開始 107 週後に解剖した。TDBPP 投与群と対照群の動物の生存率に関する有意差の有無は報告されていないが、投与群の体重増加量は対照群と同様であった。腎臓の組織病理学的検査結果のみが報告され、唯一の重要な非腫瘍性所見として、近位曲尿細管の拡張と過形成及び異型尿細管(前がん病変)が認められた。異型尿細管および過形成は対照群では認めず、投与群での発生率は、低用量群及び高用量群の雄で 53/54、39/54、雌で 25/54、46/54 であった (Reznik et al., 1979)。以上の結果より、本試験の LOAEL は雌雄各々 2 及び 2.5 mg / kg bw/day であると判断された。

(2) 吸入

ヒト及び動物共に、TDBPP の吸入経路からの曝露による一般毒性に関する情報はなかった。

(3) 経皮

ヒト

TDBPP の経皮経路からの曝露によるヒトにおける一般毒性に関する情報はなかった。

動物

AU NICNAS (2005) 及び WHO IPCS (1995) によると、ウサギに TDBPP を 2200、4400、または 8800 mg / kg bw / 日の用量で剃毛した皮膚への局所適用した結果、すべてのウサギが 4 週間以内に死亡した。血中及び尿中の臭素レベルが用量依存的に増加した。剖検では、腎臓と肝臓に変性 (詳細不明) がみられ、投与群ではコリンエステラーゼ活性のわずかな低下が認められた (Brieger et al., 1968)。また、ウサギに 50 および 250 mg / kg 体重/日を投与した別の研究 (投与期間不明 : おそらく 4 週間) では、血中および尿中の臭化物レベルは増加したが、死亡動物は認められなかった (Ulsamer et al., 1980)。この試験は簡単に要約されただけだったが、AU NICNAS (2005) は本試験の NOAEL を 250 mg TDBPP / kg 体重/日と判断した。

AU NICNAS (2005) 及び WHO IPCS (1995) によると、3 か月齢の雌雄 New Zealand White (NZW) ウサギ (6 匹/群) に、TDBPP を毎週 0 または 2270 mg TDBPP / kg 体重/日の用量で週 1 回、13 週間擦過または非擦過の背部皮膚に局所塗布した。また、対照群として、6 匹のウサギを剃毛し無処置のまま同期間飼育した。

TDBPP を塗布した部位は閉塞せず、ウサギにエリザベスカラーを装着し、試験物質の経口摂取を防いだ。その結果、投与に関連した死亡および有意な体重の変動はみられなかった。試験期間中に皮膚刺激性は観察されなかった。

TDBPP 投与群において、病理組織学的変化を伴わない相対肝臓重量の有意な高値 (擦過及び非擦過群で各々 53% または 59%) がみられた。投与群においては、精巣重量の有意な低値 (擦過及び非擦過群で各々 54% 及び 40%) および萎縮が認められ、8 匹中 7 匹の精細管内に精原細胞及び二次精母細胞は認められたものの、精子は認められなかった。腎臓においては、臓器重量に投与の影響は見られなかったが、病理組織学的に尿細管委縮や尿細管上皮細胞の異型性を伴う慢性間質性腎炎が、雄の投与群の 6/8 にみられた。雄のその他の臓器及び雌の投与群には投与による影響は見られなかった (Osterberg et al., 1977, 1978)。本試験は 1 用量試験であり、投与群で毒性影響がみられたことから、NOAEL は判断できなかった。

4. 生殖発生毒性

(1) 経口

環境省 (2004)及び AU NICNAS (2005)によると、Sprague-Dawley ラット雌 (10 匹/群) に、TDBPP を 0、250、1,000 mg/kg/day の用量で妊娠 6 日目から 15 日目まで強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群では妊娠 9~11 日目に全動物が、250 mg/kg/day 群では 1 匹死亡した。各群の死亡率は各々 0、10、100%であった (次に示す試験の用量設定試験として実施)。

環境省 (2004)及び AU NICNAS (2005)、WHO IPCS (1995)によると、雌性 Sprague-Dawley ラット (30 匹/群) に TDBPP を 0、5、25、125 mg/kg/day の用量で妊娠 6 日目から 15 日目まで強制経口投与し、妊娠 20 日目に解剖した。その結果、125 mg/kg/day 群の母動物に有意な体重増加の抑制 (12%) を認めしたが、黄体数、着床数、胎仔の妊娠期間中の早期または後期死亡、体重、頭殿長に影響はみられず、さらに吸収胚の発生率、胎仔の生存率、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、軟組織及び骨格で変異がみられたものの、用量依存性はなく、有意な差も認めなかった。この結果から、本試験における母動物の生殖能および児動物の発生に関する NOAEL は最高用量の 125 mg/kg/day であった。

環境省 (2004)及び AU NICNAS (2005)によると、雌性 Wistar ラット (匹数不明) に 0、25、50、100、200 mg/kg/day の用量で妊娠 7 日目から 15 日目まで強制経口投与した結果、200mg/kg/day 群の母動物に、死亡および臨床症状 (詳細不明) のほか、顕著な体重増加抑制と摂餌量低下がみられた。200 mg/kg/day 群の胎仔で骨格変異の発生率に有意な増加を認めた。また、50、100 mg/kg/day 群で生存率の有意な低下を認めしたが、授乳期と 10 週間の生存率は対照群と同等であった。機能試験では、投与の影響は見られなかった。これ以上の詳細情報を得ることができなかった。この結果から、環境省 (2004)は本試験における児動物の発生に関する NOAEL を 100 mg/kg/day と判断した。また、母動物の一般状態についても NOAEL は 100 mg/kg/day であると考えられた。AU NICNAS(2005) によると、本試験について詳細情報はないが、母動物への影響がみられた本試験で、唯一発生毒性がみられたとしている。

(2) 吸入

ヒト及び動物共に、吸入経路の TDBPP 曝露による生殖発生毒性に関する情報はなかった。

(3) 経皮

生殖発生毒性試験ではないが、動物における生殖器への影響についての情報は以下の通りであった (一般毒性の章に同じ試験情報の記載あり)。

AU NISNAS(2005)及び WHO IPCS (1995)によると、3 か月齢の雌雄 NZW ウサギ (6 匹/群) に、TDBPP を毎週 0 または 2270 mg TDBPP / kg 体重/日の用量で週 1 回、13 週間擦過または非擦過の背部皮膚に局所塗布した。また、対照群として、6 匹のウサギを剃毛し無処置のまま同期間飼育した。TDBPP を塗布した部位は閉塞せず、ウサギにエリザベスカラーを装着し、試験物質の経口摂取を防いだ。その結果、投与に関連した死亡および有意な体重の変動はみられなかった。TDBPP 投与群の精巣においては、臓器重量の有意な低値 (擦過及び非擦過群で対照群に比し各々 54%及び 40%) が認められ、8 匹中 7 匹に中等度から重度の精巣委縮が認められた。病理組織学的に、精細管内に精原細胞及び二次精母細胞は認められたものの、精子はまれにしか認められなかった。また、精細管内腔は線維様物で満たされ、巨細胞または合胞体

細胞も一部認められた。一方、対照群と皮膚を擦過した投与群の1例の精巣に変化は認められなかった。雌においては、TDBPP投与群の卵巣に投与による影響は認められなかった(Osterberg et al., 1977)。以上より、2270 mg TDBPP / kg 体重/日の皮膚への局所適用は、肝臓及び腎臓に対する毒性(一般毒性の項参照)と共に、精巣に重篤な毒性影響をもたらした。

(4) その他の投与経路

腹腔内投与による試験において、TDBPPによる精巣および精子への影響がみとめられたが、家庭用品を介したヒトへの曝露経路としては想定されないため、以下は参考資料とした。

環境省(2004)及びAU NICNAS(2005)によると、Sprague-Dawley ラット雄6匹を1群とし、0、0.4、0.9、1.8、3.5、7.1、14.2、28.4、56.8、113.5 mg (0、2.0、4.5、9.0、17.5、35.5、71.0、142.0、284.0、567.5 mg/kg bw に相当)をプロピレングリコールに添加して72日間(3回/週)腹腔内投与した(対照群にはプロピレングリコール投与または無処置)。14.2 mg以上の用量では、被検物質は完全に溶解しなかったため、乳濁液として投与した。その結果、TDBPP投与群において臨床症状は認められなかったが、最高用量群で2匹死亡した。また、142.0 mg TDBPP / kg 体重以上の群で統計的に有意で用量相関性がある体重増加抑制(9-25%)が観察された。投与群の雄性生殖器の重量が、用量相関性はないが統計学的に有意な減少を示した：71.0 mg TDBPP / kg 体重で前立腺(15-24%)および精嚢重量(22-43%)、142.0 mg TDBPP / kg 体重以上で精巣上体重量(19-55%)、284.0 mg TDBPP / kg 体重以上で精巣重量(42-58%)の減少がみられた。最高用量群の精細管には生殖細胞がほとんどなく、間質にマクロファージの活発な食作用が認められた。最高用量群のライディヒ細胞や284.0 mg TDBPP / kg 体重未満の群の雄性生殖器には、病理組織学的変化は認められなかった。142.0 mg TDBPP / kg 体重以上群の精巣上体に精子含有量の減少(41~96%)が、284.0 mg TDBPP / kg 体重以上群の精巣に精子産生減少(40~82%)が、統計学的有意差及び用量相関性をもって認められた。また、567.5 mg TDBPP / kg 体重群で精子運動能の統計的に有意な減少(36%)が見られた。なお、投与群において、精子頭部の形態や血清テストステロン濃度に治療関連の影響は見られなかった(Cochran & Wiedow, 1986)。結論として、他の毒性影響がない場合、前立腺と精嚢の相対重量の減少がみられたが、全身への影響(体重増加抑制)が認められた場合は、精巣への影響(病理組織学的変化や精子産生減少など)がみられたことが確認された。

環境省(2004)及びAU NICNAS(2005)、WHO IPCS(1995)によると、15週齢の雄性B6C3F1マウス(12~15匹/群)にTDBPPを0、400、600、800、1,000 mg/kg/dayの用量で5日間腹腔内投与し、最終投与後35日目に解剖し精巣上体内の精子頭部の奇形について検査した結果、400 mg/kg/day以上の群で精子奇形の発生率に有意な増加を認め、800 mg/kg/day以上の群で顕著であった。全身への影響等について、詳細は記載されていなかった(Salamone & Katz, 1981)。

5. 遺伝毒性

AU NICNAS(2005)からの遺伝毒性に関する情報を以下にまとめた。

細菌を用いた試験

Ames試験プレート法により、TDBPPを最高1µL/プレートの用量で*S. typhimurium* TA 1535、TA 1538に処理した結果、代謝活性化の有無に関わらずTA 1535では最低用量0.1 µL/plateから陽性、TA 1538では陰性であった。本試験では代謝活性化の有無に関わらず細胞

毒性は認められず、陽性対照は試験の有効性を保証する結果を示した(Carr & Rosenkranz, 1978)。

その他のプレート法による Ames 試験でも陽性結果が得られた。短報の試験報告では、TDBPP を最高用量 11200 μg /プレートの用量で *S. typhimurium* TA 100 に処理した結果、代謝活性化系の存在下では 112 μg /プレート (本試験の最低用量) 以上から、代謝活性化系の非存在下では 2240 μg /プレートから陽性であった。本試験では代謝活性化の有無に関わらず細胞毒性は認められなかったが、陽性対照が設定されたか等の詳細情報は得られなかった (Salamone & Katz, 1981)。また、TDBPP の Ames 試験については、代謝活性化の有無に関わらず *S. typhimurium* TA 100 及び TA 1535 で陽性、TA 1537 及び TA1538 で陰性であった(Blum & Ames, 1977; Brusick et al., 1978; Prival et al., 1977)。同様に、代謝活性化系の存在下で *S. typhimurium* TA 100 及び TA 1535 で陽性 (Lynn et al., 1982)という報告があったが、代謝活性化系の非存在下では両菌株とも弱陽性であった。

フェノバルビタール (PB)で前処理したラット S9 肝臓画分を用いたプレインキュベーション法による Ames 試験では、*S. typhimurium* TA 100 及び TA 104 で陽性結果を示し(Van Beerendonk et al., 1998)、TA100 では、TDBPP 0.05 mmol/L で処理した時、PB 未処理 S9 使用時よりも変異原性が増加した (Holme et al., 1983)。

TDBPP をラットに経口投与で最高 500 mg/kg、経皮投与で最高 5000 mg/kg 曝露、または最高 67,000 mg の TDBPP を表面に含ませた布地を皮膚に 5 日間適用したラットの尿サンプルを用いて TA1535 株で実施した Ames 試験の報告がある (Brusick et al., 1978; Ulsamer et al., 1980)。その結果は、最高用量の TDBPP をラットに経口または経皮投与したときの尿サンプルは陽性、布地を適用したときの尿サンプルは陰性であった (代謝活性化の有無については詳細不明)。

また、CD-1 マウスに TDBPP を 500 mg/kg bw の用量で皮膚に適用し尿サンプルを用い Ames 試験を行った結果、*S. typhimurium* TA 100 では陽性、TA 1535 及び TA 1537 では陰性であった (Brusick et al., 1982)。

他にも、TDBPP は Ames 試験で陽性だったという報告が複数ある (WHO IPCS, 1995)。以上より、TDBPP は細菌において変異原性を有すると結論付けられた。

哺乳類細胞を用いた試験

マウスリンパ腫 L5178Y 細胞 (*tk* 遺伝子座)を用いた遺伝子突然変異試験において、TDBPP は 5 mg/L の用量で突然変異を 2-3 倍増加させた (*Brusick et al., 1978)。TDBPP による遺伝子突然変異頻度の増加は、0.02 mmol/L の用量で、フェノバルビタールで前処理したラット S9 肝臓画分存在下の V79 チャイニーズハムスター細胞においても認められた(Holme et al., 1983; Söderlund et al., 1985)。一方、TDBPP を最高 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ までの用量でチャイニーズハムスターV79 細胞に処置した試験では、代謝活性化の有無に関わらず変異頻度の増加は見られなかった。この試験では、陽性対照では代謝活性化しない場合に變異頻度の明らかな増加が認められたものの、代謝活性化した場合の結果が示されていなかった (Sala et al., 1982)。

TDBPP の染色体異常試験については、相反する結果が報告されている。マウスリンパ腫 L5178Y 細胞(Brusick et al., 1980)及び代謝活性化系存在下のチャイニーズハムスター肺細胞 (Ishidate et al., 1981)において陽性との報告がある一方、チャイニーズハムスターV79 細胞 (Furukawa et al., 1978)または代謝活性化系非存在下でのヒト線維芽細胞株 HE 2144 (10 週齢の

雄胚由来) に TDBPP 0.349 mg/ml を処理した結果、陰性であった(Sasaki et al., 1980)。

チャイニーズハムスターV79細胞を用いた姉妹染色分体交換 (SCE)試験については、陽性結果が報告されている(*Furukawa et al.,1978)。同様の細胞を用いた Sala らによる試験では、代謝活性化系非存在下で 35 µg/ml 以上の用量および代謝活性化系存在下で 50 µg/ml (本試験の最高用量。細胞毒性は伴わず) の用量で陽性であった (Sala et al.,1982)。

陽性結果は、マウスリンパ腫 L5178Y 細胞(Brusick et al,1980)、ヒト線維芽細胞 HB2144 に代謝活性化系非存在下で TDBPP 0.070 mg/ml を処理した場合にも見られた (Sasaki et al., 1980)。

TDBPP を単層培養増殖中のラット肝細胞に 0.01 - 0.1 mmol/L の用量で 18-19 時間処理したとき UDS の誘発が認められた(Holme et al., 1983; Holme & Söderlund, 1984; Gordon et al., 1985; Söderlund et al., 1985)。同様にヒト KB 細胞においては UDS 及び DNA 傷害の誘発が認められた(Gutter & Rosenkranz, 1977; Blum & Ames, 1977)。DNA 傷害は TDBPP を 5 µmol/L 処理したラット単離肝細胞でも認められた一方、精巣細胞では 10 倍以上高い用量が DNA 傷害を誘発するのに必要であった(Söderlund et al., 1992)。一方、TDBPP 10-99 あるいは 100-400 µg/ml を凍結保存した包皮上皮細胞に 24 時間処理した非標準的な試験において、UDS 陰性との報告がある(Lake et al., 1978)。さらに代謝活性化系非存在下での Reuber ラット肝細胞では DNA 障害はみられなかった (Gordon et al., 1985)。

以上より、哺乳類細胞を用いた各種試験で相反した結果が得られているが、TDBPP は *in vitro* で再現性をもって陽性結果が認められていることから、TDBPP は哺乳類細胞に対して明らかに変異原性及び染色体異常誘発性を有すると考えられた。

***In vivo* 試験**

TDBPP を雌性 B6C3F1 マウスに 1 回あるいは複数回腹腔内投与した小核試験については、以下の通りである。1 群 3-8 匹のマウスに TDBPP を 0, 1020 or 1530 mg/kg 単回投与し、25 時間後に骨髄を採取した。また、追加群として TDBPP を 1020 mg/kg、単回投与後 44 時間後に骨髄を採取する群 (4 匹) も設定した。1 匹あたり 500 個の多染赤血球を観察し小核の有無を確認した。その結果、1020 mg TDBPP/kg を 44 時間処理した群のみ対照群と比較して小核出現数の統計学的に有意な増加がみられ、この結果は 2 回目の同様の試験において再現性を示した。より高用量では死亡率の増加がみられたため、より長い処理時間の群は採用できなかった。本試験については、これ以上の詳細情報を得ることができなかった(Salamone % Katz, 1982)。また、TDBPP を雌性 B6C3F1 マウスに 1 群 3 から 4 匹で 0, 204, 408, 612, 816, 1020 mg TDBPP/kg の用量で 24 時間ごとに 2 回腹腔内投与し、48, 72 または 96 時間後に骨髄を採取した試験では、投与群において統計学的に有意な小核出現増加は認められなかった (Salamane & Katz, 1982)。

小核試験に関する短報によると、TDBPP を 0, 200, 400, 800 mg TDBPP/kg bw の用量で雌雄チャイニーズハムスター (1 群 2 匹) に単回腹腔内投与し、24 時間後に採取した骨髄を用いて 1 匹あたり 2000 個の多染赤血球(PCEs)中の小核の有無を解析した結果、400 mg/kg bw 以上の用量で用量依存性のある統計学的に有意な小核出現数の増加がみられた。陽性対照では明らかな小核出現数の増加が確認された。これ以上の詳細情報は得ることはできなかった (Sala et al., 1982)。

in vivo 染色体異常試験と SCE 試験に関する短報によると、雄性 C57BL/6J マウス (1 群当たりの動物数は不明) に TDBPP を最高 1500 mg TDBPP/kg の用量で静脈内投与し、骨髄を採取 (処理時間は不明) し検査した結果、最高用量で明白な染色体異常と姉妹染色分体交換数 (SCE)の増加が認められた (最高用量での結果のみの報告)。1500 mg/kg TDBPP/kg 以上で

は、細胞毒性がみられた。陽性対照群でも統計学的に有意な染色体異常と姉妹染色分体交換数の増加が認められた (Nakanishi and Schneider, 1979)。

アルカリ溶出法で解析した TDBPP の DNA 損傷能については、雄性 Wistar ラット (1 群当たりの動物数不明) に ^{14}C -TDBPP を 0, 36, 72 or 143 $\mu\text{mol/kg}$ の用量で単回腹腔内投与し、20, 60 または 180 分後に剖検して調べた。DNA 損傷は、肝臓及び腎臓における核の溶出率により測定し(重水素置換)、肝臓及び腎臓の溶出率が明白に用量依存的な増加を示した(結果はグラフで示した)。肝臓に比し腎臓の方が DNA 損傷の程度が強かった。腎臓では 36 $\mu\text{mol/kg}$ TDBPP を投与し 20 分後の DNA 損傷が顕著であったが、肝臓では同等の DNA 損傷誘発に 143 $\mu\text{mol/kg}$ TDBPP の投与量が必要であった。

以上の結果から、TDBPP は DNA 損傷性を検出する本試験法で陽性と判断された (Pearson et al., 1993b)。また、雄性 Wistar ラットに TDBPP を 350 $\mu\text{mol/kg}$ の用量で単回腹腔内投与し、2 時間後に DNA 損傷を自動化アルカリ溶出法で解析した試験では、広範な DNA 損傷が肝臓、腎臓、小腸に、相当な DNA 損傷が脳と肺に認められた。精巣、脾臓、大腸では損傷は軽度であった (Holme et al., 1983; Söderlund et al., 1992)。

トランスジェニック動物を用いたガイドラインに準拠しない試験に関する報告は以下の通りである。

標準化した *lambda/lacI* (Big Blue) トランスジェニック B63F1 マウス (5 匹/群) に TDBPP を 150 mg/kg の用量で 5 匹の雄マウスに 2 日間または 300, 600 mg/kg の用量で 4 日間強制経口投与した。対照群 (6 匹/群) には溶媒を 5 日間同様に投与した。動物は、投与後 20 日目に剖検し、肝臓、腎臓、胃における *lacI* の突然変異頻度を解析した。その結果、腎臓のみ 300 (63 %) 及び 600 mg/kg (45 %) の用量で統計学的に有意な増加が認められた (Provost et al., 1996)。腎臓における変異のシーケンス解析では、G : C 塩基対の欠失増加を伴う G : C から A : T への変異が用量依存的に減少した (De-Boer et al., 1996)。

雄性 *lacI* (Big Blue) トランスジェニック F344 ラット (4-6 匹/群) に TDBPP を 0, 100, 2000 ppm の用量で 45 日間混餌投与し、腎皮質と髄質内層及び外層における *lacI* 遺伝子の変異を解析した。その結果、対照群と比較して 3 領域全てにおいて用量依存性ある変異頻度の増加がみられ、その変異頻度の増加は髄質内層から皮質に向かって徐々に誘発されていたことがわかった。最高レベルの変異頻度の誘発は、皮質、髄質外層、髄質内層において、対照群に比し各々 6.4, 3.7, 2.2 倍にそれぞれ増加していた (De Boer et al., 2000)。

単回投与による 2 つの小核試験、染色体異常試験の短報、DNA 損傷試験及び 2 つのトランスジェニック動物を用いた突然変異試験で陽性結果が得られた。一方で、反復投与による小核試験では陰性結果が得られた。以上のことから、TDBPP は明らかに動物の体細胞に遺伝子突然変異と染色体異常を誘発することが示された。

6. 発がん性

6-1. 発がん性分類

主な機関による発がん性分類を表 2 に示す。

表 2. TDBPP の発がん性分類

機関名・発表年	分類
---------	----

IARC (1999)	2A
NTP (2000)	R 合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質
EPA	情報なし
ACGIH	情報なし
EU	情報なし
日本産業衛生学会 (1992)	2A

6-2. 発がん性試験等

(1) 経口

ヒト

経口経路の TDBPP 曝露によるヒトでの発がん性に関する情報はなかった。

動物

環境省 (2004) 及び AUNICNAS (2005)によると、雌雄 B6C3F1 マウス雌雄 (50 匹/群) に TDBPP を 0、50、100 ppm (雄 : 0、59、120 mg/kg/day、雌 : 0、64、130 mg/kg/day) の用量で 103 週間混餌投与し、投与終了 1 週後に解剖した。対照群は試験開始 105 週間後に解剖した。その結果、高用量群の雄の腎臓に、腎細胞がん単独及び腎細胞腺腫またはがんの発生頻度が対照群に比し統計学的に有意に増加した。腎腫瘍の発生増加は雌の投与群では認められなかった。また、雌雄の両投与群における前胃の扁平上皮乳頭腫またはがん、雄の両投与群及び雌の高用量群における肺の扁平上皮乳頭腫またはがんが、統計学的に有意に発生増加していた。その他、雌の両投与群において、肝細胞腺腫またはがんが統計学的に有意に増加していた (表 3) (NCI, 1978; Reznik et al., 1979)。なお、一般毒性の章 (3. (1)) に記載した通り、同試験の投与群の腎臓には非腫瘍性病変 (近位曲尿細管の拡張と過形成及び異型尿細管) が認められ、異型尿細管および過形成の投与群での発生率は、低用量群及び高用量群の雄で 46/50、49/50、雌で 20/50、40/46 であった。対照群にはいずれの病変もみられなかった。

この結果から、米国カリフォルニア州 EPA は、雄の腎尿細管腺腫またはがんの発生率に線形化多段階モデルを適用し、スロープファクターを $2.3 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出している (CalEPA, 1992)。

また、雌雄 Fischer 344 ラット (各 55 匹/群) に TDBPP を 0、50、100 ppm (雄 : 0、2.0、4.0 mg/kg/day、雌 : 0、2.5、5.0mg/kg/day) の用量で 103 週間混餌投与し、投与終了 1 また 2 週間後に解剖した。対照群は試験開始 107 週間後に解剖した。その結果、腎臓において腎細胞腺腫の発生が雌雄の投与群に認められ、同病変の発生頻度は、雄の両投与群及び雌の高用量群において統計学的に有意に増加していた。雄の投与群では腎細胞がんも発生し、腎細胞腺腫またはがんの発生頻度は対照群に比し有意に高かった (表 4)。

その他に、同系統の加齢ラットに高頻度で認められる各種自然発生腫瘍の発生が、対照群を含む雌雄のすべての群に認められたが、雄の高用量群にわずかに発生増加した下垂体腺腫またはがん (対照群及び低、高用量群各々において 1/54、3/55、7/55*) を除き、各腫瘍の発生頻度に対照群との統計学的有意差は認められなかった (NCI, 1978; Reznik et al., 1979)。なお、一般毒性の章 (3. (1)) に示した通り、同試験の雌雄の高用量群において、腎臓・近位曲尿細管の拡張と過形成及び異型尿細管が認められ、異型尿細管および過形成の発生率は、低用量群及び高用量群の雄で 53/54、39/54、雌で 25/54、46/54 であった (Reznik et al., 1979; AUNICNAS (2005) からの二次引用)。

Table 3. Incidence of neoplastic lesions in mice treated with TBPP by gavage for 103 weeks.						
Organ/lesions	Males			Females		
	Dose (ppm)			Dose (ppm)		
	0	500	1000	0	500	1000
Kidney						
Tubular cell adenoma	ND	ND	ND	0/55	2/50	2/46
Tubular cell adenocarcinoma	0/54	1/50	5/49*	ND	ND	ND
Tubular cell adenoma or adenocarcinoma	0/54	4/50	14/49***	ND	ND	ND
Forestomach						
Squamous cell carcinoma	0/51	0/47	2/48	0/53	4/48*	4/44*
Squamous cell papilloma or carcinoma	0/51	10/47***	13/48***	2/53	14/48***	22/44***
Lung						
Alveolar/bronchiolar carcinoma	6/54	8/44	13/50*	1/55	1/50	3/50
Alveolar/bronchiolar adenoma or carcinoma	12/43	18/44*	25/50**	4/55	9/50	17/50***
Liver						
Heparcellular carcinoma	24/54	20/49	19/49	7/54	12/50	20/49**
Heparcellular adenoma or carcinoma	28/54	31/49	23/49	11/54	23/50**	35/49***
ND, not detected						
*, **, ***: Significantly different from the controls at p<0.05, p<0.01 or p<0.001, respectively (Fisher exact test).						

Table 4. Incidence of neoplastic lesions in rats treated with TBPP by gavage for 103 weeks.						
Organ/lesions	Males			Females		
	Dose (ppm)			Dose (ppm)		
	0	50	100	0	50	100
Kidney						
Tubular cell adenoma	0/53	26/54***	26/54***	0/52	4/54	10/54**
Tubular cell adenocarcinoma	0/53	0/54	3/54	ND	ND	ND
Tubular cell adenoma or adenocarcinoma	0/53	26/54***	29/54***	ND	ND	ND
Preputial gland						
Carcinoma NOS or Adenocarcinoma	1/54	2/55	4/55	ND	ND	ND
Adenoma NOS or carcinoma NOS or Adenocarcinoma	1/54	3/55	7/55*	ND	ND	ND
ND, not detected						
*, **, ***. Significantly different from the controls at p<0.05, p<0.01 or p<0.001, respectively (Fisher exact test).						

(2) 吸入

ヒト

環境省 (2004) によると、米国の化学工場で 1935 年から 1976 年の間に本物質を含む種々の臭素化合物や DDT の曝露を受けた白人男性労働者 3,579 人を対象とした疫学調査の結果、本物質の曝露を受けたと推定される 628 人のうち 36 人 (期待値 35 人) が死亡しており、米国白人男性人口から求めた標準化死亡比 (SMR) は 1.03 (95%信頼区間 0.72~1.43) であった。また、このうちがんによる死亡は 7 人 (期待値 6.6 人) で、SMR は 1.05 (同 0.42~2.17) であり、死亡率の有意な上昇はなかった。ただし、この結果は TDBPP 単独曝露によるものではないため、参考情報とする。

動物

TDBPP の吸入曝露による発がん性試験の情報はなかった。

(3) 経皮

ヒト

経皮経路の TDBPP 曝露によるヒトでの発がん性に関する情報はなかった。

動物

AUNICNAS (2005)によると、雌性 ICR/Ha Swiss マウス (29 または 30 匹/群) の剃毛した皮膚に、TDBPP (溶媒はアセトン) を 0、10、30 mg (0、400 and 1200 mg/kg bw/day に相当) の用量で週 3 回、最長 71 週間局所適用した。その結果、適用部位の皮膚において乳頭腫 (低及び高用量で各々 1 例及び 3 例)、がん (低及び高用量群で各 1 例)、肉腫 (高用量群で 1 例) が、前胃において乳頭腫 (低及び高用量群で各々 7 例及び 13 例)、扁平上皮がん (低及び高用量群で各々 3 例及び 7 例) が、口腔内において歯肉の乳頭腫 (低用量群で 1 例) 及び扁平上皮がん (低用量群及び高用量群で各々 1 例及び 2 例) と舌の扁平上皮がん (高用量群で 2 例) が、肺において papillary tumor (おそらく細気管支肺胞上皮腺腫またはがんの乳頭型: 低及び高用量群で各々 26 例及び 28 例) の発生増加がみられた (表 5) (Van Duuren et al., 1978, AU NICNAS, 2005, WHO IPCS, 1995)。原著を確認したところ、本試験は試験ガイドラインが策定される前に実施したと考えられ、片性のみ用いたこと、各群の試験期間が異なること (溶媒対照群: 424 日、低用量群: 496 日、高用量群: 474 日)、無処置対照群の試験期間に幅があること (400-649 日)、体重や摂餌量等の他の検索項目について情報がないこと等から、発がん性に関する定量評価に本試験データを採用するには留意が必要だと考えられた。

表 5: 雌性 ICR/Ha Swiss マウスへの TDBPP 局所皮膚適用により誘発された腫瘍の発生頻度 (WHO IPCS, 1995)

試験 動物数	用量 (mg/個体)	各臓器・組織における腫瘍の発生頻度 ^a			
		前胃	肺	皮膚	口腔
29	0 (溶媒)	1	7	0	0
29	10	10	26	2	2
30	30	20	28	5	4

^a 投与群における各腫瘍の発生頻度は、対照群に比し統計学的に有意に増加していた ($p < 0.05$).

(参考) AU NICNAS (2005)及びWHO IPCS (1995)によると、雌性 Swiss マウス (28-34 匹/群) を用いた二段階皮膚発がん性試験において、TDBPP をイニシエーターとして、tetradecanoyl phorbolacetate (TPA)をプロモーターとして投与した場合、対照群に比し皮膚腫瘍の発生率は有意に増加した。一方、dimethylbenzanthracene (DMBA)をイニシエーターとして、TDBPP をプロモーターとして投与した場合、対照群に比し肺腺腫の有意な増加がみられた (Sala et al., 1982)。

EFSA による科学的意見書 (2012)では、TDBPP の発がん性について、以下のように結論付けている。

WHO IPCS (1995) 及び IARC (1978, 1999)が結論付けている通り、TDBPP は動物に対し発がん性を有することが明らかであるが、疫学データからは TDBPP 曝露とヒトでの発がん性の関係性を評価するのに十分ではなかった。IARC (1999)は TDBPP を Group 2A (ヒトに対しおそらく発がん性がある) として分類した。2011 年の NTP による発がん性に関する報告では、動物のデータより、TDBPP がヒトに発がん性を有すると考えるのは合理的であるとしている。

7. 生体内運命 (体内動態)

以下は、主に AU NICNAS (2005)及び環境省 (2004) の情報に基づきまとめた。

ヒト

AU NICNAS (2005)及び環境省 (2004) によると、7 才の女兒に TDBPP で防燃加工したパジャマを着用させた試験報告があった。本試験では、繰り返し洗濯したパジャマを 1、2 日目及び 8 ~12 日目に、新品のパジャマを 3~7 日目に着用させて尿中代謝産物の 2,3-ジブロモプロパノール (DBP) を分析したところ、新品着用前には尿中 DBP 濃度は $0.4 \mu\text{g/L}$ であったが、新品着用 2 日後には尿中 DBP 濃度が最高値 ($29 \mu\text{g/L}$)となり、新品着用終了後も DBP の尿中への排泄は $6-14 \mu\text{g/L}$ の濃度で 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、十分に洗濯した TDBPP 加工パジャマを着用していた子供 7 人に約 $0.5 \mu\text{g/L}$ 、1 人に $5 \mu\text{g/L}$ の濃度で尿中 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量は約 $180 \mu\text{g/日}$ ($9 \mu\text{g/kg/day}$) と推定された (Blum et al., 1978)。

この結果から、TDBPP は、防燃加工したパジャマからヒトに経皮吸収されることがわかった。

また、AU NICNAS (2005)によると、5 歳男児または成人 (各 1 名) に TDBPP で防燃加工した 100% ポリエステル製のパジャマを 7 晩着用させた試験では、尿中に DBP は検出されなかった。パジャマを着用した 7 日間とその後 8 日間の毎朝、尿サンプルを採取した結果、本試験での測定限界は 0.2mg/L であった (St John et al., 1976)。

動物

以下は、主に AU NICNAS (2005)からの情報に基づく。

吸収

雄性 Sprague-Dawley ラットに ^{14}C -TDBPP を 1.39 mg/kg の用量で経口投与したとき、投与量の 24.0%が 24 時間かけて尿中に排泄された (Nomeir & Matthews, 1983)。

NZW ウサギの背部に ^{14}C -TDBPP を 0.9 ml/kg または 0.05 ml/kg の用量で経皮曝露させたとき、各々の用量の 3.5 - 3.8 %または 15.2%が 96 時間以内に吸収された。また、Osborne Mendel ラットにも同様に TDBPP を経皮曝露したとき、各用量の約 1/6 が吸収されたことを確認した (Ulsamer et al., 1980)。

以上より、TDBPP はラットの消化管で速やかに、ラット及びウサギの皮膚からは緩やかに吸収されることが示唆された。

分布

雄性 Sprague Dawley ラットに ^{14}C -TDBPP を 1.39 mg/kg の用量で経口投与し、血液、筋肉、肝臓、皮膚、脂肪組織、腎臓、肺における放射性同位体レベルを測定した結果、投与後 15 分後は肺、肝臓及び腎臓に高レベルで分布していた。投与 1 日後の血液、筋肉、肝臓、皮膚、脂肪、腎臓及び肺における分布割合は、各々 6.6, 5.5, 3.4, 3.4, 1.3, 0.7, 0.2%であった。半減期は、ほとんどの臓器、組織では約 2.5 日であったが、肝臓と腎臓では 3.8 日であった (Nomeir & Matthews, 1983)。

NZW ウサギの皮膚に ^{14}C -TDBPP を含んだポリエステル製布地を適用したところ、他臓器に比し腎臓と肝臓においてかなり高いレベルで検出された (Ulsamer et al., 1980)。

雄性 Sprague Dawley ラットに ^{14}C -TDBPP を単回静脈内投与し、5 分、30 分、8 時間及び 24 時間後に各臓器・組織の放射性同位体レベルを測定した結果、5 分後は全ての臓器、組織で検出されたが、多くの臓器で急速に減退した。しかし、腎臓においては、投与後 5 日の平均体内レベルの 11 倍の放射性活性が検出された。投与 5 分後は、精巣を除くすべての臓器で TDBPP が検出されたが、8 時間後には TDBPP は全ての臓器から消失していた。複数の臓器で主に検出されたのは、bis(2,3-dibromopropyl) phosphate (BDBPP)であった。血漿中の BDBPP 濃度は TDBPP 投与 1 時間後に二相性の減少を示し、1 相目の半減期は 6 時間、その後 (1~5 日) は約 36 時間であった。BDBPP の半減期はほとんどの臓器で比較的長かった (Lynn et al., 1982)。同様に、雄性 Sprague Dawley ラットに ^{14}C -TDBPP を 1.39 mg/kg の用量で静脈内投与した結果、投与 15 分後には筋肉、肝臓、皮膚、腎臓及び肺等の全ての臓器、組織に放射性活性が検出された (Nomeir & Matthews, 1983)。

以上より、TDBPP とその代謝物 (BDBPP 等)は、ラットとウサギにおいて、吸収後速やかに各臓器、組織に分布することが示唆された。

代謝

雄性 Sprague Dawley ラットに ^{14}C -TDBPP を 1.39 mg/kg の用量で経口及び静脈内投与したとき、TDBPP は直ちに代謝された。投与 24 時間後の尿中及び投与 3 時間後の胆汁中に 6 種の代謝物が検出された。各代謝物の尿中及び胆汁中に検出された割合は以下の通り：

代謝物	尿中	胆汁中
2,3-dibromopropanol (DBP)	1.0 %	1.1%
bis(2,3-dibromopropyl) phosphate (BDBPP)	2.8%	25.8%
2-bromo-2-propenyl 2,3-dibromopropyl	4.8 %	13.8%

phosphate		
bis(2-bromo-2-propenyl) phosphate	10.3%	5.2%
2,3-dibromopropyl phosphate	4.1%	2.6%
2-bromo-2-propenyl phosphate	9.5%	2.4%

TDBPP は尿中及び胆汁中にわずかに認められた (各々0.8%及び2.0%)。尿中に排泄された放射性標識物質の大部分 (66.7%) 及び胆汁中の放射性標識のほぼ半分 (47.1%) は同定できなかった (Nomeir & Matthews, 1983)。

雄性 Sprague Dawley ラットに ^{14}C -TDBPP を静脈内投与し、投与後最長 120 時間までの血漿中の TDBPP, BDBPP, DBP 濃度を測定した。投与 2 分後の血漿中の主要成分は TDBPP だったが、5 分後までに 75%以上が BDBPP となった。TDBPP は投与 1 時間後には検出されなくなり、BDBPP 濃度は 1 時間後から減少した。DBP 濃度は BDBPP より急速に減少し 8 時間後には検出されなくなった (Lynn et al., 1982)。

さらに、Lynn らは各組織中の TDBPP 及び BDBPP 濃度を測定した。投与 5 分後には、精巣を除くすべての組織に TDBPP が分布していたが、投与 8 時間後には検出されなくなった。一方、BDBPP は投与後 24 時間までにほぼ全ての組織において検出された (「分布」の項の記載内容と同じ)。

Nomeir & Matthews (1983) 及び Lynn et al (1982) によって同定された代謝物に加え、2-bromoacrolein (2-BA)、2-bromoacrylic acid、bis(2,3-dibromopropyl)-3-hydroxypropyl phosphate、S-(2,3-dihydroxypropyl) glutathione、S-(3-hydroxypropyl) glutathione、S-(2-carboxyethyl) glutathione が *in vitro* 及び/または *in vivo* で検出された (Marsden & Casida, 1982; Nelson et al., 1984)。

BDBPP の生成に関する研究により、TDBPP の酸化的代謝により BDBPP が形成されることは *in vivo* では重要であることが明らかになった。さらに、TDBPP の P450 を介した C3 位の酸化だけでなく、C2 位での酸化によっても肝臓において BDBPP が形成される可能性があることがわかった (Pearson et al., 1993; Dybing et al., 1989)。

グルタチオンは TDBPP の反応性代謝物を解毒する (Søderlund et al., 1984) が、抱合により反応性エピスルホニウムイオン中間体を形成することが示唆されている (Pearson et al., 1993a)。Sprague-Dawley ラットの胆汁中に S (2,3-dihydroxypropyl) glutathione が検出されたとの報告もある (Van Beerendonk, 1994)。TDBPP 及び/または BDBPP は、グルタチオン S トランスフェラーゼにより直接グルタチオン抱合され、その後、エピスルホニウムイオンが形成されることが示されている (Pearson et al., 1993)。

in vitro の代謝に関する複数の研究報告がある。マウス、モルモット、ハムスター、ヒト由来の肝ミクロソームは、TDBPP を代謝し反応性中間体を生成する。しかし、ヒト肝ミクロソームによる反応性代謝物の生成率は、げっ歯類の肝ミクロソームによる生成率よりも低かった (Søderlund et al., 1982)。ラット肝ミクロソームを用いた研究では、TDBPP の主要代謝物は BDBPP であった (Nomeir & Matthews, 1983)。代謝物は、BDBPP に加え、2-bromoacrolein, 2-bromoacrylic acid、プロピルヒドロキシル化化合物及びグルタチオン抱合された代謝物が検出された (Marsden & Casida, 1982; Nelson et al., 1984)。

TDBPP は、*in vitro* および *in vivo* で蛋白質および DNA に共有結合する反応性代謝物を生成する

(Søderlund et al., 1981; 1984; Pearson et al., 1993a; 1993b)。

NMRI マウス、B6C3F1 マウス、Fischer 344 ラット、Duncan-Hartley モルモット (いずれも雄) に $^3\text{H-TDBPP}$ を 250 mg/kg bw の用量で腹腔内投与した結果、投与 9 時間後の肝臓と腎臓における蛋白質との共有結合率は、ラット以外の動物においては同レベルであった。ラットでは、腎臓においてかなり高いレベルで蛋白質との共有結合が確認された (Søderlund et al., 1982)。一方、*in vitro* の試験では、5 名のヒトから採取した肝マイクロソームを用いた時の蛋白質との共有結合率がヒト肝マイクロソームサンプル間で 3 倍の差があったにもかかわらず、NMRI マウス、ラット、モルモット、ハムスター由来肝マイクロソームを用いた場合とヒト由来肝マイクロソームを用いた場合の共有結合率に差はみられなかった (Søderlund et al., 1982)。

以上をまとめると、ラットの *in vivo* データから、TDBPP は急速に代謝される。*in vivo* 及び *in vitro* での主要な代謝物は BDBPP で、尿中及び胆汁中に存在する。BDBPP は腎臓を含む複数の組織において検出され、TDBPP 由来代謝物は *in vivo* で蛋白質及び DNA に共有結合する。

排泄

雄性 Sprague-Dawley ラットに $^{14}\text{C-TDBPP}$ を 1.39 mg/kg の用量で経口及び静脈内投与したときの TDBPP の排泄を解析した結果、経口投与後 24 時間目の尿中及び糞中に各々投与量の 24.0%、11.5% が検出されたが、呼気中には検出されなかった。静脈内投与後の尿中及び糞中の TDBPP 排泄量は経口投与と同レベルであった。また、静脈内投与後の呼気中排泄量を測定した結果、投与 24 時間後に総放射活性の 20% が検出された。尿中には TDBPP の他、6 種の代謝物が検出された。主要な代謝物は bis (2-bromo-2-propenyl) phosphate (総放射活性の 10.3%) 及び 2-bromo-2-propenyl phosphate (総放射活性の 9.5%) であった。尿中 TDBPP はごくわずか (0.8%) で、尿中の他の物質 (66.7%) は同定することができなかった。尿中と同様に、胆汁中では TDBPP はわずか (2.0%) で、他のほとんどの物質を同定できなかった。尿中に検出された 6 種の代謝物は胆汁中でも検出され、主要な代謝物は BDBPP (25.8%) 及び 2-bromo-2-propenyl 2,3-dibromopropyl phosphate (13.8%) であった (Nomeir & Matthews, 1983)。

ラットに TDBPP を処置したポリエステル製布地を噛ませた後、尿中に少量の DBP 及びその抱合体を検出したとの報告がある (St John et al., 1976)。

$^{14}\text{C-TDBPP}$ をラット及びウサギの皮膚に適用した後、ほとんどの放射活性が尿中に (各々 50% 及び 70%)、それより少量が糞中に、12-18% が呼気中に検出された。TDBPP は尿中に検出されず、DBP 等のいくつかの代謝物が尿中に検出された (Ulsamer et al., 1980)。また、100 mg の TDBPP を 7 日間皮膚に局所適用した結果、DBP 及び抱合化 DBP が各々 17.61 mg/L 及び 23.58 mg/L の濃度で尿中に検出された (St John et al., 1976)。一方、TDBPP を処置したポリエステル 100% のフランネル製衣服を剃毛したラットの皮膚に 9 日間適用した結果、尿中に DBP は検出されなかった (St John et al., 1976)。

雄性 Sprague-Dawley ラットに $^{14}\text{C-TDBPP}$ を静脈内投与した後、尿、糞及び呼気を 5 日間、露出した胆管から胆汁を 1 日間採取した。投与後 5 日間で投与量の 58% が尿中に、9% が糞中に、19% が呼気中に、9% が体内に検出された。尿中及び糞中には TDBPP は検出されなかった。胆管を露出させたラットでは、胆汁中に 1 時間で投与量の 20% が、24 時間で投与量の 34% が検出されたが、胆汁中に排泄された放射活性の最低 74% が再吸収されたことが確認された (Lynn et al., 1982)。この結果から、胆汁中排泄と腸肝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

臭素レベルの測定により TDBPP の体内蓄積性を検索した試験において、雄性ラットに TDBPP を 0, 100, 1000 mg/kg の用量で 8 日間混餌投与し、筋肉、肝臓、脂肪組織中の臭素レベルを測定した結果、100 及び 1000 mg/kg 群において、臭素残留量は無処置群に比し各々約 6-7 倍及び約 40-50 倍であった。6 週間の回復期間後では、筋肉、肝臓、脂肪組織中の臭素残留量は、最高用量群であっても無処置群と同レベルであった (Kerst, 1974)。

以上より、ラットとウサギにおける主要な排泄経路は尿中で、TDBPP としてはごくわずかに排出されることが示唆された。また、TDBPP の代謝物が腸肝循環することも明らかになった。

8. 作用機序

AU NICNAS (2005) 及び EFSA (2012) によると、TDBPP の腎毒性について、投与初期にみられる変化を明らかにするための研究報告 (Fukuoka et al., 1988) がある。雄性 Wistar ラット 56 匹に TDBPP を 286.8 $\mu\text{mol/kg bw}$ (約 0.4 $\mu\text{g/kg bw}$) の用量で経口単回投与し、その後 7 日間毎日及び投与 10 日目 (4 匹/日。対照群は 15 匹/日) に動物を解剖した。尿細管上皮細胞において、投与後 1 日目に核濃縮、2 日目に壊死、3 日目から再生がみられ、4 日から大型核の形成がみられた。腎臓への影響は、腎臓の構成成分と酵素活性の変化によって特徴づけられていた。腎臓のシアル酸含有量の増加が 1 日目に観察されたが、これは尿細管上皮の細胞膜破壊を示唆している。また、5 日目にはイノシトール含有量の増加を伴う尿細管上皮細胞の再生がみられた (Fukuoka et al., 1988)。

NTP (1993) によると、DBP は TDBPP の代謝により生成し尿中に排泄されるにもかかわらず、TDBPP の腎毒性の主要な原因とはならないと考えられる。Soderlund et al. (1980) によると、雄性 Wistar ラットに TDBPP を 250 mg/kg 以上の用量で単回腹腔内投与すると、腎近位尿細管上皮細胞の壊死や血清中の尿素およびクレアチニンレベルの高値がみられたが、TDBPP 投与前にシトクローム P450 レベルの低下及びグルタチオンレベルの増加を誘発する塩化コバルトをラットに投与したとき、TDBPP による尿細管壊死は軽減した。また、DBP を 100 mg/kg bw (致死量の半分) の用量で同様に単回腹腔内投与したとき、尿細管壊死は生じなかった。また、同モル濃度の DBP と TDBPP を各々 SD ラットに腹腔内投与したとき、TDBPP により急性尿細管壊死や血清中尿素およびクレアチニン値の高値が認められたが、DBP はこれらの変化を誘発しなかった。一方、BDBPP は、TDBPP より高度な腎障害を誘発した (Elliot et al., 1982)。Soderlund らによる追加検討 (1982) においても、BDBPP 及び 2,3-dibromopropyl)phosphate は、TDBPP より高度の腎病変や血清中尿素及びクレアチニンの高値を誘発したことが確認された。以上より、TDBPP 投与後にみられる尿細管壊死等の腎障害は、同物質及びその代謝物である BDBPP が主原因であると考えられた。

TDBPP の腎発がん機序については、AU NICNAS (2005) の Appendix 1 にまとめられていた。その内容の概要を以下に示す。

TDBPP のヒトへの曝露と発がん性との関係を調査した疫学研究はないが、ラット及びマウスの経口投与による発がん性試験において腎尿細管上皮細胞由来の腫瘍の発生率増加が認められた。現在までに、TDBPP による腎発がんのキーイベント及び腫瘍誘発につながる先行キーイベントに関する研究データはない。腎発がんの用量相関性は、腎細胞腺腫については雌ラットで明ら

か(0, 50, 100 ppm 群において、各々0/52, 5/54, 13/54)であったが、雄ラットでは明確ではなかった(0, 50, 100 ppm 群において、各々0/53, 30/54, 27/54)。腎細胞がんは、雄の最高用量でのみ認められた(3/54)。同様に、マウスの発がん性試験においては、腎細胞腺腫については雌(0, 50, 100 ppm 群において、各々0/55, 3/50, 3/46)及び雄(0, 50, 100 ppm 群において、各々0/54, 5/50, 12/49)に、腎細胞がんについては雄(0, 50, 100 ppm 群において、各々0/54, 1/50, 5/49)に、用量相関性が認められた。ラット及びマウスの発がん性試験は、2用量での試験であったが、TDBPP曝露と腎発がん用量反応関係があることが示された。

げっ歯類にみられたTDBPPによる腎発がん機序は明らかになっていないが、*in vivo*で遺伝毒性を示したことから、根拠は限られているもののTDBPP誘発腎腫瘍の発生に遺伝毒性作用の関与があることが示唆される。また、TDBPPの体内動態から、TDBPPは吸収されると急速に全身に分布し、¹⁴C-TDBPP由来の放射能の半減期が腎臓(および肝臓)で著しく遅い。これらのことから、TDBPPは体内で吸収された後、腎臓に分布し、遺伝毒性を示す可能性が示唆された。また、TDBPPの腎発がん機序には、遺伝毒性の関与の可能性があり、ヒトへの外挿性ありと考えるべきである。ただし、TDBPPの腎発がん機序については未だ不確実性があるため、腎発がん機序における遺伝毒性の関与については、更なる研究が必要である。

9. 国内の他法令による規制値等

国内の一般環境、労働環境等における大気や水の基準値、指針値、勧告値等の主な規制値について、下表にまとめた。

表 6: TDBPP の国内の他法令による規制値

法令	規制値
大気汚染防止法	大気基準：設定されていない 有害大気汚染物質（中環審第9次答申の247）
水質汚濁防止法	排水基準：設定されていない
水道法	水質基準：設定されていない
労働安全衛生法	名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物（ラベル表示・SDS 交付義務対象物質） 表示または通知の対象となる範囲（重量%） ≥0.1
室内濃度指針値	設定されていない
有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律	所定の試験法で検出せず 対象家庭用品：繊維製品のうち寝衣、寝具、カーテン及び床敷物

II. BDBPP 及び DBP

TDBPP の生体内運命（体内動態）の章に示した通り、BDBPP 及び DBP は TDBPP の代謝物である。TDBPP と同様に、BDBPP とそのマグネシウム塩及びアンモニウム塩は、1960年代および70年代に布地やプラスチックの難燃剤として使用されていたが、欧米で使用禁止となった。BDBPP 及び DBP の毒性情報は、曝露経路や毒性項目が限られていたが、WHO IPCS (1995)の他、主に AU NICNAS による Polybrominated Flame Retardants (PBFRs)に関する Priority Existing Chemical Assessment Report No. 20 (2001) 及び DBP に関する Human health tier II assessment (2015)並びに WHO IPCS (1995)に記載があったため、これらの情報源から得た毒性情報を、以下の通りまとめた。なお、一部の情報については RTECS から得たものであるため、データの質や信頼性を考慮し、試験情報の採用可否を判断する必要がある。

1. 急性毒性

○BDBPP

表7：BDBPP マグネシウム塩の急性毒性（RTECS より）

Organism	Test Type	Route	Reported Dose (Normalized Dose)	Effect	Source
rat	LD50	oral	262 mg/kg	SENSE ORGANS AND SPECIAL SENSES (NOSE, EYE, EAR, and TASTE): Eye: Ptosis; LIVER: Other changes; KIDNEY, URETER, AND BLADDER: Other changes	Science Reports of the Research Institutes, Tohoku University, Series C: Medicine. (Tohoku University, Research Institute for Tuberculosis and Cancer, 4-1 Seiryomachi, Sendai, Japan) V.1-1949- 36(1-4),10,1989

上記のほか、BDBPP 及びそのマグネシウム塩の急性毒性については、WHO IPCS (1995)に下記情報があつた。

BDBPP のマグネシウム塩を Wistar ラットに強制経口投与したとき、閉眼、うずくまり、振戦及びよろめき歩行が観察された。雌雄ラットの LD50 は各々283 及び 261 mg/kg と判断された(衛生試験所報告, 1991; Takada et al., 1991b)。

この他に、腹腔内投与による試験報告を、参考情報として以下に記載する。
 雄性 Wistar ラット（5 匹/群）に、溶媒として DMSO（2.5 ml / kg）を用い、BDBPP を 0（対照群）、10、25、50、100、または 200 mg / kg 体重の用量で単回腹腔内投与し、投与 40-48 時間後に解剖した。その結果、最高用量群の 1 匹が死亡した。腎臓の相対重量が 200mg / kg 群で増加した。同群の腎臓は肉眼的に退色し浮腫性であり、皮質内帯に壊死がみられた。病理組織学

的に、50mg/kg以上の群に尿細管壊死が認められた。さらに、血漿クレアチニン値は10mg/kg体重以上の群で有意に高値を示し、血漿中の尿素およびGOT値は200mg/kg体重群で高値であった(Soderlund et al., 1982b)。

雄性 Sprague-Dawley ラットに 120 mg/kg 体重の用量で BDBPP を腹腔内投与し、投与 48 時間後に解剖した。その結果、血清クレアチニン値が高値を示し、腎皮質ではパラアミノ馬尿酸と N-[¹⁴C]-メチルニコチンアミドの取り込みの減少が確認された。また、病理組織学的に、ヘンレールの尿細管上皮細胞の壊死が認められた (Elliot et al., 1982)。

○DBP

AU NICNAS (2015)によると、ラットにおける経口経路の LD50 は 177-375 mg/kg bw (NTP, 1993) または 681 mg/kg bw in rats (RTECS)であった。また、ラットにおける経皮経路の LD50 は、316 mg/kg bw (RTECS)または 750-1500 mg/kg bw (NTP, 1993)とされていた。吸入経路のラットにおける LC50 は 9.92 mg/L/4 hours(RTECS)であった。

2. 刺激性・腐食性及び感作性

○BDBPP とその塩

WHO IPCS (1995)によると、BDBPP とその塩に関する皮膚及び眼刺激性、感作性に関する情報はなかった。

○DBP

表 8 : RTECS より

Route/Organism	Dose	Effect	Reference
administration into the eye (irritant), rabbit	100 uL/24H	severe irritation effect	National Technical Information Service. (Springfield, VA 22161) Formerly U.S. Clearinghouse for Scientific and Technical Information. OTS0528368

3. 一般毒性

○BDBPP のマグネシウム塩

WHO IPCS (1995)及び衛生試験所報告 (1991)によると、Wistar ラット(各性 5 匹/群)に BDBPP マグネシウム塩を 0, 30, 100, 300, 1000 mg/kg の用量で 45 日間混餌投与した結果、いずれの投与群にも死亡例はみられず、体重及び摂餌量に投与の影響はみられなかった。血液検査において、雌では RBC が 300 mg/kg 以上で統計学的有意に減少した (ただし、用量相関性は明確ではなかった)。血清生化学的検査において、雄では 1000 mg/kg 群で CRN および Na の有意な減少および P の有意な増加が認められた。雌では BUN, ChE および TG が用量相関的に減少し、その他、1000 mg/kg 群で GPT の有意な低値、A/G 比の有意な高値が認められた。臓器重量は、雄の 300 mg/kg 群で腎臓の絶対重量の増加、雄の 1000 mg/kg 群では肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加がみられた。病理組織学的に、雄の 1000 mg/kg 群では、腎尿細管上皮細胞の剥離、腫大、核の大型化及び尿細管拡張が認められたことから、BDBPP のマグネシウム塩は腎毒性物質であることが明らかになった (Takada et al., 1991b)。

○DBP

AU NICNAS (2015)によると、F344/N ラット (各性 10 匹/群) に DBP を 0, 44, 88, 177, 375 or 750 mg/kg bw/day の用量で週 5 日、13 週間反復経皮投与した結果、雄の 375 mg/kg bw/day 群で腎症の発生頻度及び重症度の有意な増加、雌の 750 mg/kg bw/day 群の全ての動物に軽度な肝細胞の単細胞壊死が認められたことから、NOAEL は 177 mg/kg bw/day と判断された (NTP, 1993)。

また、B6C3F1 マウス(各性 10 匹/群)に DBP を 0, 44, 88, 177, 375 or 750 mg/kg bw/day の用量で週 5 日、13 週間反復経皮投与した結果、雄の 88 mg/kg bw/day 以上の群に肺の細気管支上皮細胞の多型性 (核の大小不同を伴う細胞の大型化、異形成、合胞体化) が、雌の 177 mg/kg bw/day 以上の群に肝細胞の単細胞壊死または微小壊死巣の発生が認められたことから、NOEL は 44 mg/kg bw/day であると判断された。同試験では、雄の 750 mg/kg bw/day 群に気管支及び細気管支上皮細胞の壊死及び小葉中心性肝細胞壊死がみられ、これらの病変を示した動物は投与開始 4 日目までに死亡した。また、雌の 375 mg/kg bw/day 以上の群にも肺の細気管支上皮細胞の多型性が認められた (NTP, 1993)。

4. 生殖発生毒性

○BDBPP マグネシウム塩

門馬らの報告(1982)によると、雌性 Wistar ラット(1群 28-42匹)に BDBPP マグネシウム塩を 0, 167, 300, 540 mg/kg/day の用量で妊娠 8~16 日目に強制経口投与し、各群の母動物の 2/3 を妊娠 20 日目に帝王切開し妊娠末期胎仔の観察を、1/3 を自然分娩させ児動物の観察に供した。その結果、母動物については 540 mg/kg/day 群に摂餌量の減少、体重増加抑制、死亡率の増加が認められた。また、投与群において、摂水量及び腎重量が用量相関性を持って増加した。胎仔においては、540 mg/kg/day 群において、死亡率の有意な増加(母動物における全胎仔の早期死亡)が認められたが、その他に BDBPP マグネシウム塩投与による影響はみられなかった。また、出生仔については、出産仔数、4 日齢及び 8 週齢での生存率、哺育率、体重、臓器重量に投与による影響はみられなかった。以上の結果から、母動物における NOAEL は 300 mg/kg/day であると判断した。また、540 mg/kg/day 群における胎仔死亡率の有意な増加は、母動物の全身状態の悪化による二次影響と考えられたため、本物質は胎仔及び出生仔に発生毒性や催奇形性を誘発しない(NOAEL 540 mg/kg/day)ことが示唆された(衛生試験所報告, 1982)。

○DBP

DBP に関する生殖発生毒性試験に関する情報はなかったが、13 週間反復投与試験における生殖器への影響について下記報告があった。

AU NICNAS (2015)によると、DBP を 188 または 375 mg/kg bw/day の用量でラットに経皮曝露した 13 週間反復投与試験において、投与群に精巣及び精巣上体重量の低下及び精子密度の低下(精子の運動能低下を伴わない)が認められたが、用量相関性等の詳細は確認できなかった。雌においては性周期に投与の影響はみられなかった(NTP, 1993)。

5. 遺伝毒性

BDBPP 及びそのマグネシウムまたはアンモニウム塩と DBP の遺伝毒性に関する情報は、主に WHO IPCS (1995)、NTP(1993) 及び RTECS から収集した。

1) 細菌を用いる遺伝毒性試験 (Ames 試験、DNA 損傷性試験)

BDBPP は、TA 100, TA 1535 の直接法では陰性であったが、代謝活性化法では陽性となった(Lynn et al., 1982; Holme et al., 1983)。BDBPP のマグネシウム塩では、TA 100, TA 1535 において代謝活性化の有無に関わらず陽性となり、代謝活性化によりその活性は増強した。また、TA98 の代謝活性化法で弱陽性を示し、TA1537, TA1538 では陰性であった(Nakamura et al., 1979)。BDBPP のアンモニウム塩は、TA100 で比較するとマグネシウム塩より強い変異原活性を示した(Nakamura et al., 1983)。

DBP は *Salmonella typhimurium* TA 100, TA 1535 において代謝活性化の有無に関わらず陽性の結果を示し、代謝活性化によりその活性は増強した(Blum and Ames, 1977; Prival et al., 1977; Carr and Rosenkranz, 1978; Nakamura et al., 1979; Haworth et al., 1983; Lynn et al., 1982; Holme et al., 1983)。また TA98 では直接法、代謝活性化法とも陽性(Haworth et al., 1983)、TA1538 では代謝活性化の有無に関わらず陰性であった(Carr and Rosenkranz, 1978; Prival et al., 1977)。さらに、*Salmonella typhimurium* TA102、大腸菌 WP2/pKM101、WP2 ν rA/pKM101 の代謝活性化法で陽性であった(Watanabe et al., 1998)。DBP の大腸菌(polA1-)を用いる DNA 損傷性試験では陽性と判定された(Hyman et al., 1980)。

2) ほ乳類培養細胞を用いる遺伝毒性試験

DBP は、遺伝子突然変異(*tk* 遺伝子座)を検出する L5178Y 細胞を用いるマウスリンフォーマ試験(MLA)の直接法で陽性(NTP, 1993)、また DBP, BDBPP とも V79 細胞を用いる遺伝子突然変異(*Hprt* 遺伝子座)試験で陽性(Holme et al.,1983)であった。また DBP は、CHO 細胞を用いる染色体異常試験並びに姉妹染色分体交換(SCE)試験で、代謝活性化の有無に関わらず陽性と判定された(NTP, 1993)。また、DBP, BDBPP とも CHL 細胞を用いる染色体異常試験の直接法において陽性と判定された (祖父尼監修, 1999)。ラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験(UDS)では、BDBPP は陰性、DBP は陽性であった(Holme et al.,1983)。DBP では、同様の試験で陰性の報告もある(Gordon et al., 1985)。コメットアッセイにおいて DBP はヒト皮膚細胞に対して陽性であった(Reus et al., 2012)。ラット肝細胞を用いるアルカリ溶出法では DBP は陽性と判定され(Gordon et al., 1985)、また BDBPP ではアルカリ溶出法で肝並びに精巣細胞に対して陽性と判定された(Søderlund et al.,1992)。さらに、DBP はシリアンハムスター胎児細胞を用いる細胞形質転換試験で陽性と報告されている(Gordon et al., 1985)。

3) *in vivo* 試験

DBP を雄マウスに 25, 50 及び 100 mg/kg を 3 回腹腔内投与した小核試験では陰性であった(NTP, 1993)。BDBPP をラットに 70 µM/kg を腹腔内投与し、20 分後にアルカリ溶出法により腎の DNA 損傷性を検討したところ陽性であった(Søderlund et al.,1992)。また、ショウジョウバエを用いる試験で DBP は伴性劣性致死試験、相互転座試験で陽性 (NTP, 1993; Yoon et al., 1985) と判定され、染色体切断も誘発することが報告されている(Zimmering, 1983)。

表 9 : BDBPP の遺伝毒性試験 (*in vitro*)

試験名	材料	処理条件	用量	結果	文献
Ames	TA100, TA1535	直接法、代謝活性化法	25-1000 nM/plate	直接法:陰性、代謝活性化法:陽性	Lynn et al. (Tox. Appl. Pharma.,63-105-119,1982)
Ames	TA100	代謝活性化法	50 µM	陽性	Holme et al. (Mutat Res.,124,213-224,1983)
Ames マグネシウム塩	TA100, TA1535 TA98, TA1537, TA1538	直接法、代謝活性化法	3-100 µM / plate	陽性 (TA100, TA1535, TA98 は代謝活性化法のみ陽性)TA1537,TA1538 は陰性	Nakamura et al. (Mutat Res., 66, 373-380, 1979)
Ames (マグネシウム並びにアンモニウム塩)	TA100	直接法、代謝活性化法	2-20 µM / plate	陽性、塩は代謝活性化法のみ実施	Nakamura et al. (Mutat Res., 117, 1-8, 1983)
遺伝子突然変異	V79 細胞(<i>Hprt</i>)	代謝活性化法	0.02 mM	陽性	Holme e al. (Mutat Res.,124,213-224,1983)

染色体異常 (マグネシウム塩)	CHL 細胞	直接法, 24,48 時間	1-3 mg/ml	陽性	Sofuni T. (Ed.): Data Book of Chromosomal Aberration Test In Vitro, LIC, Tokyo (1999) in Japanese
不定期 DNA 合成	ラット肝細胞	—	0.025-0.1 mM	陰性	Holme et al. (Mutat Res.,124,213- 224,1983)
アルカリ溶 出法	ラット肝細胞、 精巣細胞	—	10-100 μM	陽性	Søderlund et al., (Chem. Biol. Inter., 82,195- 207,1992)

表 10 : DBP の遺伝毒性試験 (*in vitro*)

試験名	材料	処理条件	用量	結果	文献
Ames	TA100	代謝活性化 (PCB 誘導)	0-100 μg/plate	陽性	Blum and Ames (Science,195,17- 23,1977)
Ames	TA1535, TA1538	直接法、代謝 活性化法	0.01-10 μl	陽性(直接法、代 謝活性化 法),TA1538 は陰性	Prival et al. (Science,195,76- 78,1977)
Ames	TA100, TA1535, TA1538	直接法、代謝 活性化法 (TA1538 は 直接法のみ)	0.1-10 μl	陽性(直接法、代 謝活性化法)、 TA1538 は陰性	Carr and Rosenkranz (Mutat Res., 57,381- 384,1978)
Ames	TA100, TA1535	直接法、代謝 活性化法	1-100 μM / plate	陽性(直接法、代 謝活性化法)	Nakamura et al. (Mutat Res., 66, 373-380, 1979)
Ames	TA100,TA98,TA 1537,TA1535	直接法、代謝 活性化法	3.3-2000 μg / plate	陽性(直接法、代 謝活性化法)、た だし TA1537 直接 法は陰性、代謝活 性化法は陰性～疑 陽性	NTP (1993), Haworth et al. (Environ Mutagen., Suppl,3-142 ,1983)
Ames	TA102, WP2/pkM101, WP2uvrA/ pkM101	代謝活性化法	313-5000 μg/plate	陽性	Watanabe et al., (Mutat Res., 412,17-31,1998)
Ames	TA100, TA1535	直接法、代謝 活性化法	25-1000 nM/plate	陽性	Lynn et al.(Tox. Appl. Pharma.,63- 105-119,1982)
Ames	TA100	代謝活性化法	50 μM	陽性	Holme et al. (Mutat Res.,124,213- 224,1983)
DNA 損傷	大腸菌(polA1-)	不明	5 × 10 ⁻² M	陽性	Hyman et al.(Mutat Res.,74,107- 111,1980)
マウスリン フォーマ	L5178Y 細胞	直接法	0.0625-0.75 μg/ml	陽性	NTP, 1993

遺伝子突然変異	V79 細胞(Hprt)	代謝活性化法	0.02 mM	陽性	Holme et al. (Mutat Res.,124,213-224,1983)
染色体異常	CHO 細胞	直接法、代謝活性化法	620.6-2493.1 µg/ml	陽性	NTP, 1993
染色体異常	CHL 細胞	直接法, 24,48 時間	300-500 µg/ml	陽性	Sofuni T. (Ed.): Data Book of Chromosomal Aberration Test In Vitro, LIC, Tokyo (1999) in Japanese
姉妹染色分体交換	CHO 細胞	直接法、代謝活性化法	50.9-1700 µg/ml	陽性	NTP,1993
不定期 DNA 合成	ラット肝細胞	—	0.025-0.1 mM	陽性	Holme et al. (Mutat Res.,124,213-224,1983)
不定期 DNA 合成	ラット肝細胞	—	5-50 µM	陰性	Gordon et al. (Carcinogenesis,6,7 05-709,1985)
コメットアッセイ	ヒト皮膚細胞	—	160-1600 µg/cm ²	陽性	Reus et al. (Tox. Appl.Pharma.,261,1 54-163,2012)
アルカリ溶出法	ラット肝細胞	—	1-5 µM	陽性	Gordon et al. (Carcinogenesis,6,7 05-709,1985)
細胞形質転換	シリアンハムスター胎児細胞	—	0.1-0.5 µM	陽性	Gordon et al. (Carcinogenesis,6,7 05-709,1985)

表 11 : DBP, BDBPP の遺伝毒性試験 (in vivo)

試験名	材料	処理条件	用量	結果	文献
小核 (DBP)	マウス	腹腔内投与 3 回, 24 時間後に標本	25, 50, 100 mg/kg	陰性	NTP,1993
アルカリ溶出法 (BDBPP)	雄 Wister ラット	腹腔内投与, 1 回,20 分後に処理	70 µM/kg	陽性 (腎)	Søderlund et al., (Chem. Biol. Inter., 82,195-207,1992)
ショウジョウバエ伴性劣性致死 (DBP)	ショウジョウバエ	混餌	500 ppm	陽性	NTP, 1993, Yoon et al., Environ Mutagen,7,349-367,1985)
ショウジョウバエ相互転座(DBP)	ショウジョウバエ	混餌	400 ppm	陽性	NTP,1993, Yoon et al., Environ Mutagen,7,349-367,1985)
染色体異常	ショウジョウバ	混餌	50 mg/ml	陽性	Zimmering

(DBP)	エ				(Environ Mutagen, 5,907-921, 1983)
-------	---	--	--	--	------------------------------------

DBP, BDBPP とも多くの *in vitro* 試験 (Ames, MLA, 染色体異常試験など) で陽性結果を示した。これらの結果から、両化合物とも変異原性を有する化合物と判断された。一方、*in vivo* 試験では DBP はショウジョウバエを用いる試験では陽性の結果であったが、マウス小核試験では陰性であった。BDBPP は、アルカリ溶出法で陽性(腎)と判定された試験以外に報告は見当たらなかった。これら代謝物が *in vivo* で変異原活性を示すか否かを検討するには、DBP などの Ames 試験における比活性が 1000 以上と強いことを考慮すれば、実際の曝露経路なども考慮しトランスジェニック動物を用いた試験など他の *in vivo* 試験によるさらなる検討が必要と考えられた。

6. 発がん性

OBDBPP マグネシウム塩

WHO IPCS (1995) 及び原著 (Takada et al., 1991a) によると、雌雄 Wistar ラット (5 週齢) に BDBPP のマグネシウム塩を 0, 80, 400, 2000 mg/kg (ppm) の用量で最高 24 ヶ月間混餌投与した。投与開始後 6, 12, 18, 24 ヶ月後に雌雄各群 8 匹の動物を解剖し、各種検査を実施した (テストガイドラインに準じた試験ではない)。その結果、有意な体重増加抑制が雌雄 2000 mg/kg 群にみられ、雄では 18 及び 24 か月投与群、雌では 24 か月投与群の全ての動物が試験期間終了前に死亡した。また、肝臓と腎臓の絶対・相対重量の有意な増加が雌雄の 2000 mg/kg 群及び雌の 400 mg/kg 群で認められた。腫瘍については、両性に高頻度で認められ、消化器系 (舌、食道、前胃) における乳頭腫及び扁平上皮がんや小腸における腺がん、肝細胞腺腫及びがんが認められた (表 12)。腎腫瘍については、腎細胞腺腫またはがんが雄の 400 mg/kg 群及び雌の 2000 mg/kg 群に認められたが、統計学的に有意な増加や用量相関性はみられなかった。なお、試験期間中の死亡率は、両性にみられた前胃の乳頭腫、雄にみられた小腸の腺がん、雌にみられた肝細胞がんの発生増加と相関していた。非腫瘍性病変は主に 400 mg/kg 群以上の腎臓に認められ、尿細管上皮細胞の腫大、剥離、大型異型核、核濃縮、尿細管基底膜の肥厚がみられた。血清生化学的検査では、主に 2000 mg/kg 群に、400 mg/kg 群にもわずかに影響がみられ、総蛋白質、アルブミン、コリンエステラーゼの有意な低値及び尿素窒素、総コレステロール、ALP、 γ -GT、Mg、GOT 及び GPT の有意な高値が認められた (Takada et al., 1991a)。なお、この試験において誘発された腫瘍の発生頻度データは、1 群 40 匹として集計されているが、実際は投与開始後 12, 18, 24 ヶ月目における 1 群 8 匹の検索結果と途中死亡例の検索結果を合算したものである。また、2000 ppm 群では、雄は 18 ヶ月目以降の群が、雌は 24 か月目の群が、試験終了より前に全ての動物が死亡し、腫瘍の検索が行われていないため、発がん性に関する用量反応解析及び本試験データに基づく有害性評価値導出は困難であると考えられた。

Table 12.Total incidence of neoplastic lesions in Wistar rats dietary treated with BBPP magnesium salt for 24 months.									
Organ/lesions	Males				Females				
	Dose (ppm)				Dose (ppm)				
	0	80	400	2000 ^a	0	80	400	2000 ^a	
Total number of animals examined	40	40	40	40	40	40	40	40	
Tongue									
Papilloma	0	0	1	0	0	0	1	5	
Squamous cell carcinoma	0	0	1	0	0	0	1	0	
Oesophagus									
Papilloma	0	0	6*	2	0	0	0	6*	
Squamous cell carcinoma	0	0	1	0	0	0	0	0	
Forestomach									
Papilloma	0	0	8*	17**	0	0	4	20**	
Squamous cell carcinoma	0	0	1	2	0	0	2	4	
Small intestine									
Adenoma	0	0	0	2	0	0	0	0	
Adenocarcinoma	0	0	2	14**	0	0	0	9**	
Liver									
Neoplastic nodule	7	3	7	2	1	2	5	5	
Hepatocellular carcinoma	1	2	2	2	0	1	7	24	
Kidney									
Renal cell adenoma	0	0	5	0	0	0	0	1	
Renal cell carcinoma	0	0	1	0	0	0	0	1	
^a : All male and female rats at 2000 ppm did not survive until the end of the 18 and/or 24 month experiment.									
*, **: Significantly different from controls at p<0,05 or p<0.01, respectively (Chi-square test).									

○DBP

DBP の発がん性区分は、下表のとおりである。

表 13 : DBP の発がん性区分

機関名・発表年	分類
IARC (2000)	2B
NTP (2000)	R 合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質
EPA	情報なし
ACGIH	情報なし
EU	1B
日本産業衛生学会 (2001)	2B

また、WHO IPCS (1995)によると、2,3-Dibromo-1-propanol (DBP)のラット及びマウスを用いた2年間発がん性試験において、DBP をラットには0, 188, 375 mg/kg bw、マウスには0, 88, 177 mg/kg bw の用量で経皮投与した結果、DBP が両動物の両性に明らかな発がん性を有することが確認された (US NTP, 1993)。ラットでは、皮膚、鼻腔、口腔粘膜、食道、前胃、小腸及び大腸、ジンバル腺、肝臓、腎臓に、雄にはその他に、精巣鞘膜と脾臓に、雌には陰核腺と乳腺に腫瘍の発生増加がみられた。また、マウスでは両性の皮膚と前胃に、雄ではさらに肝臓、肺に腫瘍の発生増加がみられた (表 14 及び 15)。

Table 14.
Incidences of Neoplasms and Nonneoplastic Lesions in Rats in the Long-Term Dermal Study of 2,3-Dibromo-1-propanol

Organ/lesions	Males			Females		
	Dose (mg/kg)			Dose (mg/kg)		
	0	88	177	0	88	177
Skin						
Hyperkeratosis	0/50	1/50	23/50***	0/50	0/50	24/50***
Squamous Cell Papilloma	1/50	3/50 ^a	0/50	0/50	0/50	2/50
Squamous Cell Carcinoma	0/50	5/50*	8/50**	0/50	0/50	1/50
Squamous Cell Papilloma or Squamous Cell Carcinoma	1/50	8/50*	8/50*	0/50	0/50	3/50
Basal Cell Tumor	0/50	13/50***	21/50***	0/50	3/50	12/50***
Sebaceous Adenoma	0/50	5/50*	5/50*	0/50	0/50	2/50
Keratoacanthoma	0/50	4/50	12/50***	0/50	0/50	5/50*
Basal Cell Tumor, Sebaceous Adenoma, or Keratoacanthoma	0/50	20/50***	31/50***	0/50	3/50	18/50***
Epithelial Neoplasms(all types)	1/50	22/50***	33/50***	0/50	3/50	18/50***
Oral Mucosa						
Squamous Cell Papilloma	0/50	40/50***	33/50***	0/50	27/50***	41/50***
Squamous Cell Carcinoma	0/50	16/50***	25/50***	0/50	15/50***	27/50***
Squamous Cell Papilloma or Squamous Cell Carcinoma	0/50	47/50***	48/50***	0/50	39/50***	49/50***
Esophagus						
Hyperkeratosis	0/50	18/50***	48/50***	1/50	20/50***	49/50***
Squamous Cell Papilloma	0/50	19/50***	33/50***	0/50	9/50**	38/50***
Squamous Cell Carcinoma	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	1/50
Squamous Cell Papilloma or Squamous Cell Carcinoma	0/50	20/50***	33/50***	0/50	9/50**	38/50***
Forestomach						
Hyperkeratosis	2/50	6/50	32/50***	0/50	6/50*	30/50***
Epithelial Dysplasia	0/50	6/50*	1/50	0/50	1/50	8/50**
Forestomach (continued)						
Acanthosis	0/50	1/50	6/50*	0/50	0/50	1/50
Squamous Cell Papilloma	0/50	1/50	17/50***	1/50	3/50	23/50***
Small Intestine						
Adenomatous Polyp	0/50	1/50	3/50	0/50	1/50	0/49
Adenocarcinoma	0/50	8/50**	11/50***	0/50	3/50	4/49
Adenomatous Polyp or Adenocarcinoma	0/50	9/50**	12/50***	0/50	4/50	4/49
Large Intestine						
Adenomatous Polyp	1/50	13/50***	29/50***	0/50	12/50***	37/50***
Adenocarcinoma	1/50	1/50	2/50	0/50	0/50	0/50
Adenomatous Polyp or Adenocarcinoma	2/50	14/50***	30/50***	0/50	12/50***	37/50***

Table 14.
Incidences of Neoplasms and Nonneoplastic Lesions in Rats in the Long-Term Dermal Study of 2,3-Dibromo-1-propanol

Organ/lesions	Males			Females		
	Dose (mg/kg)			Dose (mg/kg)		
	0	88	177	0	88	177
Nose						
Adenoma	0/50	48/50***	48/50***	0/50	44/50***	49/50***
Adenocarcinoma	0/50	2/50	1/50			
Adenoma or Adenocarcinoma	0/50	49/50***	49/50***			
Zymbal's Gland						
Adenoma	0/50	1/50	7/50**	0/50	7/50**	3/50
Adenocarcinoma	0/50	8/50**	29/50***	1/50	2/50	19/50***
Adenoma or Adenocarcinoma	0/50	9/50**	35/50***	1/50	9/50**	22/50***
Kidney						
Hyperplasia	0/50	1/50	5/50*	0/50	1/50	2/50
Renal Tubule Adenoma	0/50	0/50	4/50	0/50	1/50	4/50
Liver						
Basophilic Cytoplasmic Change	2/49	28/50***	16/50***	5/50	27/50***	19/50***
Clear Cell Cytoplasmic Change	2/49	15/50***	5/50	1/50	8/50*	7/50**
Eosinophilic Cytoplasmic Change	0/49	2/50	4/50	0/50	1/50	3/50
Cellular Pleomorphism	0/49	0/50	37/50***	0/50	0/50	44/50***
Angiectasis	2/49	26/50***	46/50***	0/50	1/50	3/50
Periportal Bile Duct: Hyperplasia	20/49	13/50	10/50*	1/50	6/50	37/50***
Neoplastic Nodule	0/49	3/50	2/50	0/50	10/50***	11/50***
Hepatocellular Carcinoma	0/49	1/50	3/50	0/50	2/50	6/50*
Neoplastic Nodule or Hepatocellular Carcinoma	0/49	4/50	5/50*	0/50	11/50***	14/50***
Clitoral Gland						
Adenoma	ND	ND	ND	0/50	1/50	3/50
Adenocarcinoma	ND	ND	ND	0/50	0/50	3/50
Adenoma or Adenocarcinoma	ND	ND	ND	0/50	1/50	6/50*
Mammary Gland						
Adenocarcinoma	ND	ND	ND	0/50	0/50	5/50*
ND: not detected						
*, **, ***: Significantly different from the controls at p<0.05, p<0.01 or p<0.001, respectively.						

Table 14. Incidences of Neoplasms and Nonneoplastic Lesions in Mice in the Long-Term Dermal Study of 2,3-Dibromo-1-propanol

Organ/lesions	Males			Females		
	Dose (mg/kg)			Dose (mg/kg)		
	0	88	177	0	88	177
Skin						
Sebaceous Gland Hyperplasia	0/50	1/50	9/50**	0/50	0/50	0/50
					-	-
Epithelial Hyperplasia	0/50	6/50*	3/50	0/50	3/50	2/50
Hyperplasia, NOS	0/50	1/50	9/50**	0/50	5/50*	3/50
Squamous Cell Papilloma	0/50	3/50	9/50**	0/50	1/50	5/50*
Squamous Cell Carcinoma	0/50	0/50	2/50	0/50	0/50	1/50
		-				
Squamous Cell Papilloma or Squamous Cell Carcinoma	0/50	3/50	11/50***	0/50	1/50	6/50*
Sebaceous Gland Adenoma	0/50	1/50	8/50**	0/50	3/50	2/50
Epithelial Neoplasms (all types)	0/50	4/50	18/50***	0/50	4/50	9/50**
Forestomach						
Epithelial Dysplasia	0/50	14/50***	33/49***	0/50	16/49***	41/50***
Squamous Cell Papilloma	0/50	12/50***	20/49***	0/50	12/49***	17/50***
Squamous Cell Carcinoma	0/50	2/50	1/49	0/50	7/49**	6/50*
Squamous Cell Papilloma or Squamous Cell Carcinoma	0/50	14/50***	21/49***	0/50	18/49***	19/50***
Lung						
Focal Hyperplasia	0/50	1/50	6/50*	0/50	6/50*	5/50*
Pleomorphism (Lung/bronchiole)	0/50	50/50***	50/50***	0/50	46/50***	50/50***
Alveolar/bronchiolar Adenoma	1/50	1/50	6/50	0/50	3/50	4/50
Alveolar/bronchiolar Carcinoma	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50
Alveolar/bronchiolar Adenoma or Carcinoma	1/50	1/50	6/50	1/50	3/50	4/50
Liver						
Eosinophilic Cytoplasmic Change	0/50	0/50	11/50***	0/50	0/50	2/50
Hepatocellular Adenoma	1/50	2/50	9/50**	0/50	0/50	1/50
Hepatocellular Carcinoma	0/50	0/50	3/50	1/50	0/50	0/50
Hepatocellular Adenoma or Carcinoma	1/50	2/50	11/50**	1/50	0/50	1/50

*, **, ***: Significantly different from the controls at p<0.05, p<0.01 or p<0.001, respectively.

参考文献

(評価書から二次引用した文献は以下にリストアップしていない。ただし文献を入手し内容を確認したものは、リストアップした)

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

WHO International Agency for Research on Cancer (IARC). 1999. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 71. Re-Evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. p. 912-929.

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

Australian Government. Department of Health and Ageing. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS). 2001. Polybrominated Flame Retardants (PBFRs). Priority Existing Chemical Assessment Report No. 20.

環境省. 2004. 化学物質の環境リスク初期評価 第3巻. [21] リン酸トリス(2,3-ジブromoプロピル)

European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Contaminants in the Food Chain. 2012. Scientific Opinion on Emerging and Novel Brominated Flame Retardants (BFRs) in Food. EFSA Journal 10(10): 2908.

California Environmental Protection Agency (CalEPA). 1992. Expedited cancer potency values and proposed regulatory levels for certain Proposition 65 carcinogens.
<https://oehha.ca.gov/media/downloads/proposition-65/report/expcancer.pdf>

National Cancer Institute. 1978. Bioassay of Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate for Possible Carcinogenicity. CAS No. 126-72-7. Technical Report Series No. 76.

National Toxicology Program (NTP). 1993. Toxicology and Carcinogenesis studies of 2,3-dibromo-1-propanol (CAS No. 96-13-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Dermal studies). Technical Report Series No. 400.
https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr400.pdf?utm_source=direct&utm_medium=prod&utm_campaign=ntpgolinks&utm_term=tr400

Van Duuren BL, Loewengart G, Seidman I, Smith AC, Melchionne S. 1978. Mouse skin carcinogenicity tests of the flame retardants tris(2,3-dibromopropyl)phosphate, tetrakis(hydroxymethyl)phosphonium chloride, and polyvinyl bromide. Cancer Res. 38: 3236-3240.

Momma J., Takada K., Aida Y., Kawamata K., Yoshimoto H., Suzuki Y and Tobe M. Effect of oral administration of bis(2,3-dibromopropyl)phosphate to pregnant rats on prenatal and postnatal developments. Bull. Natl. Inst. Health Sci. Jpn, 100: 85-92.
[http://www.nihs.go.jp/library/078-100/100\(1982\).pdf](http://www.nihs.go.jp/library/078-100/100(1982).pdf)

Takada K, Naito K, Kobayashi K, Tobe M, Kurokawa Y, & Fukuoka M. 1991a. Carcinogenic effect of

bis(2,3-dibromopropyl) phosphate in Wistar rats. *J. Appl. Toxicol.* 11: 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.
[http://www.nihs.go.jp/library/101-138/109\(1991\).pdf](http://www.nihs.go.jp/library/101-138/109(1991).pdf)

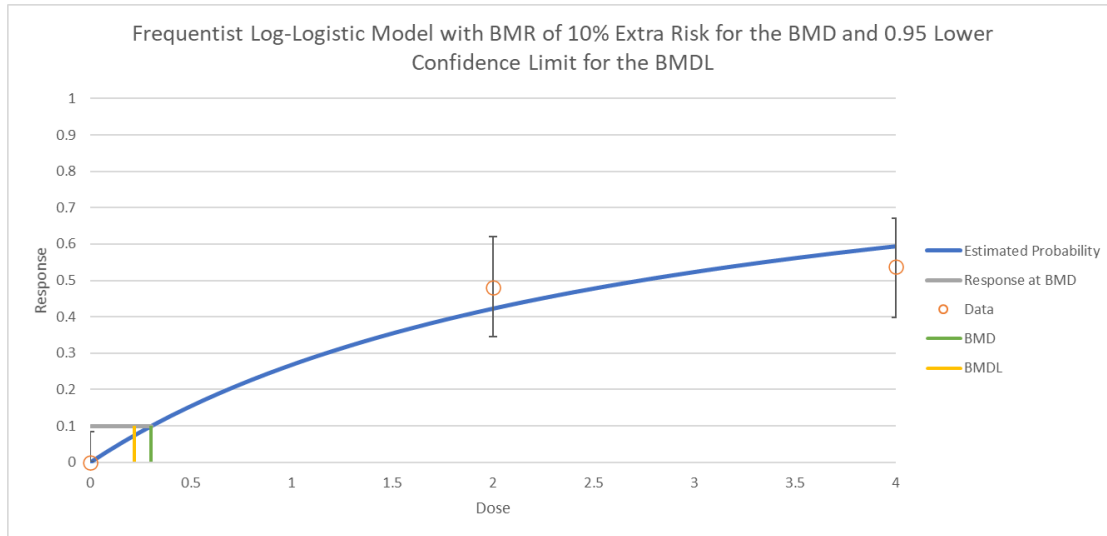
別添 2 : BMDS 解析結果 (TDBPP 発がん性)

① 雄性ラット腎臓 (腎細胞腺腫またはがん)

* ラットの方がマウスより感受性が高い

Dose (mg/kg/day)	N	Incidence
0	53	0
2.0	54	26
4.0	54	29

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRF	BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMDs Recommendation	BMDs Recommendation Notes
Dichotomous Hill	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.102886	0	#DIV/0!	Infinity	NA	155.3491337	-	-0.00089886	-0.00089886	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Gamma	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.438239	0.351743	1.245908	0.7040112	0.152123	155.0253297	-	-0.000898437	-0.000898437	Viable - Alternate	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.302502	0.21917	1.380703	0.635815	0.47313	152.829145	-	-0.000898437	-0.000898437	Viable - Recommended	Lowest AIC BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Log-Probit	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.766563	0.627632	1.221358	0.9849114	0.0667606	156.5879544	-	-0.000898437	-0.000898437	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Multistage Dose 2	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.438239	0.351731	1.245951	0.5973764	0.152123	155.0253297	-	-0.000898437	-0.000898437	Viable - Alternate	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Multistage Dose 1	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.438239	0.351732	1.245948	0.5545358	0.0523004	157.0253297	-	-0.000898516	-0.000898516	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1 BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Weibull	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.438239	0.351743	1.245908	0.6706169	0.0523004	157.0253297	-	-0.000899773	-0.000899773	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1 BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Dichotomous Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.002684	0	#DIV/0!	0.4784831	65535	157.3491339	-	-0.000937289	-0.000937289	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Gamma	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.000823	0.000395	2.084728	Infinity	0.9900572	151.3691067	-	-0.000898437	-0.000898437	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.134723	0.91482	1.218516	1.3578553	<0.0001	173.9406288	-	2.981423072	-2.350099988	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1 (Residual for Dose Group Near BMD) > 2 (Residual at control) > 2
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.002685	0	#DIV/0!	0.4784763	0.9928232	153.3491337	-	-0.000898437	-0.000898437	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Log-Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.004306	0	#DIV/0!	0.5389364	NA	155.3491339	-	-0.000939789	-0.000939789	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Multistage Dose 2	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.235050	0.152366	1.542725	0.4113918	NA	155.3491339	-	-0.000898644	-0.000898644	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Multistage Dose 1	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.438239	0.351732	1.245948	0.5545358	0.0523004	157.0253305	-	-0.00110663	-0.00110663	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1 BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.059154	0.874904	1.210595	1.2903038	<0.0001	172.3257864	-	3.013395357	-2.116037489	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1 (Residual for Dose Group Near BMD) > 2 (Residual at control) > 2
Quadratic Linear	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.438239	0.351743	1.245908	0.5545258	0.152123	155.0253297	-	-0.000898437	-0.000898437	Viable - Alternate	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Weibull	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.002684	0	#DIV/0!	Infinity	0.9989766	153.3491346	-	-0.000898437	-0.000898437	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose



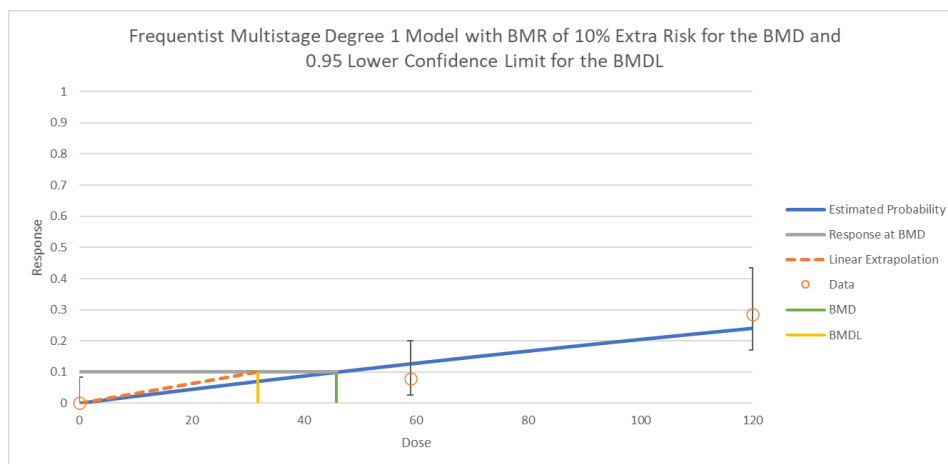
BMDL₁₀ 0.219 mg/kg/day

VSD at 10⁻⁵ = 0.219/10000 = 0.0000219 mg/kg/day = 0.0219 μg/kg/day (経口：ラット)

②雄性マウス腎臓（腎細胞腺腫またはがん）

Dose	N	Incidence
0	54	0
59	50	4
120	49	14

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRf	BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMD5 Recommendation	BMD5 Recommendation Notes
Dichotomous Hill	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	65.08029	35.12270	1.852938	65.012719	NA	92.50735851	-	4.05687E-05	-0.000906873	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Gamma	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	66.09917	36.22917	1.824474	62.342033	0.9992764	90.5073585	-	2.69804E-08	-0.000906873	Viable - Alternate	
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	66.12688	35.051	1.886589	65.002756	0.9992764	90.5073585	-	5.44613E-06	-0.000906873	Viable - Alternate	
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	108.7133	48.0019	2.217703	116.49156	NA	98.53932236	-	4.55327E-05	-1.469711446	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Multistage Degree 2	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	65.50436	35.2285	1.835687	62.438881	0.9992705	90.50735852	-	0.000112816	-0.000906873	Viable - Alternate	
Multistage Degree 1	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	45.83631	31.807	1.44108	69.45833	0.46674	90.1406359	-	-0.994963781	-0.000906873	Viable - Recommended	Lowest AIC
Weibull	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	66.46175	36.22889	1.834506	65.82693	0.9992651	90.50735853	-	0.00013964	-0.000906873	Viable - Alternate	
Weibull Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	66.08040	33.95303	1.940731	84.889301	60539	94.5073585	-	2.50069E-06	-0.000907082	Viable - Alternate	
Gamma	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	66.09888	32.81177	2.014487	84.342251	NA	92.50735851	-	-2.34408E-05	-0.000907265	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	80.35359	66.21115	1.213596	94.348613	0.3275101	91.96139684	-	0.628642952	-0.733339653	Viable - Alternate	
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	66.12713	33.92059	1.949447	85.002496	0.9992702	90.50735851	-	3.02801E-05	-0.000906873	Viable - Alternate	
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	65.49984	35.25211	1.85804	82.842625	NA	92.50735854	-	2.42902E-05	-0.000915309	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Multistage Degree 2	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	66.50292	35.11413	1.893908	83.786227	NA	92.5073585	-	1.70625E-06	-0.000906893	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Multistage Degree 1	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	45.83631	31.80781	1.44104	69.458342	0.2170204	92.14063703	-	-0.994963826	-0.00115697	Viable - Alternate	
Poisson	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	76.32427	62.19864	1.227105	90.829369	0.42775	91.44699037	-	0.516028586	-0.57171166	Viable - Alternate	
Weibull Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	45.83631	31.80863	1.441002	69.438622	0.4687403	90.14063593	-	-0.994963804	-0.000906873	Viable - Alternate	
Weibull	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	66.45695	33.09311	2.008272	85.82562	0.9992764	90.5073585	-	3.43849E-06	-0.000906873	Viable - Alternate	



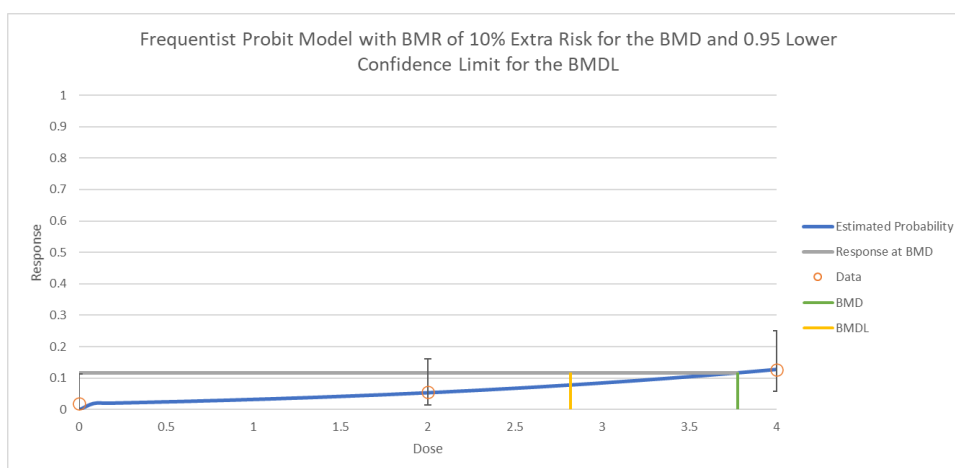
BMDL 31.807 mg/kg/day

VSD at 10^{-5} = $31.807/10000 = 0.00318$ mg/kg/day = 3.18 μ g/kg/day (経口：マウス)

③雄性ラット包皮腺（腺腫 NOS、がん NOS または腺がん）

Dose	N	Incidence
0	54	1
2	55	3
4	55	7

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMR	BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMD5 Recommendation	BMD5 Recommendation Notes
Dichotomous Hill	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	2.354085	0	#DIV/0!	Infinity	6535	83.17357536	-	-0.00011014	-5.08801E-05	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
Gamma	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	3.739912	2.27347	1.648185	Infinity	NA	81.17357535	-	6.78028E-07	-4.03398E-06	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	3.740341	2.230439	1.678953	Infinity	NA	81.17357541	-	4.13859E-05	0.00023048	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Log-Probit	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	4.019375	2.482841	1.618861	8.6380098	NA	82.22042115	-	4.58479E-05	-0.710553494	Questionable	BMD higher than maximum dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Multistage Degree 2	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	3.75537	2.273162	1.652047	Infinity	NA	81.17357535	-	6.48147E-06	1.50592E-05	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Multistage Degree 1	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	3.965138	2.223046	1.763491	Infinity	0.632312	79.41051676	-	0.26149329	0.09536449	Viable - Alternate	
Weibull	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	3.745483	2.273267	1.647622	Infinity	NA	81.17357535	-	4.1726E-05	3.85024E-05	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Dichotomous Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.639169	0	#DIV/0!	Infinity	6535	83.17357564	-	-7.7534E-05	-0.000497079	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
Gamma	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.738129	3.477264	2.530406	Infinity	NA	81.17379662	-	0.005042791	0.011570187	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.799997	2.931309	1.296349	8.490393	0.9058631	79.18795639	-	-0.029991276	-0.071617128	Viable - Alternate	
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.740126	0	#DIV/0!	Infinity	NA	81.17357567	-	-4.86842E-05	0.000566441	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
Log-Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	4.018284	0	#DIV/0!	Infinity	NA	82.22042119	-	8.29024E-05	-0.710596654	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
Multistage Degree 2	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.755369	1.784266	2.104607	Infinity	NA	81.17357535	-	-5.24533E-07	-5.89661E-07	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Multistage Degree 1	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.965137	2.223241	1.763491	Infinity	0.6323166	79.41051676	-	0.261493282	0.095368079	Viable - Alternate	
Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.775159	2.81736	1.33997	8.847109	0.977644	79.1743601	-	-0.008389199	-0.015667258	Viable - Recommended	Lowest AIC
Quantal Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.965155	2.223253	1.763491	Infinity	0.6323163	79.41051676	-	0.261493484	0.09535931	Viable - Alternate	
Weibull	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.74548	0	#DIV/0!	Infinity	NA	81.17357535	-	2.76866E-06	-1.54296E-07	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated



BMDL 2.82 を得ることができたが、低用量より高値であり、同値は本試験における NOAEL 相当値であるとは言い難いと考え、本計算結果は妥当とは言えないと考えた。

④雄マウス前胃（扁平上皮細胞の乳頭腫またはがん）

Dose	N	Incidence
0	51	0
59	47	10
120	48	13

Model	Analysis Type	Restriction	Risk Type	BMRF	BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMD5 Recommendation	BMD5 Recommendation Notes
Doubtless Hill	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	42.49456	0	#DIV/0!	Infinity	65535	110.7264966	-	0.000128062	0.000128062	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
Gamma	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	115.3441	26.14061	4.412449	Infinity	65535	110.7264967	-	4.03452E-05	0.000293733	Viable - Alternate	BMD/BMDL ratio > 3
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	78.53736	21.64389	3.628617	Infinity	NA	108.7264966	-	9.27966E-05	9.27966E-05	Questionable	BMD/BMDL ratio > 3 d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Log-Probit	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	121.6404	50.1601	2.425044	Infinity	65535	110.726497	-	-3.21817E-05	3.18703E-05	Viable - Recommended	Lowest AIC BMD higher than maximum dose
Multistage Degree 1	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	83.89418	26.13813	3.209648	Infinity	NA	108.7264966	-	-0.000118556	-0.000118556	Questionable	BMD/BMDL ratio > 3 d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Weibull	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	83.87759	26.13897	3.20891	Infinity	NA	108.7264966	-	1.55017E-06	1.55017E-06	Questionable	BMD/BMDL ratio > 3 d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Doubtless Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	42.73544	0	#DIV/0!	Infinity	65535	112.7264966	-	6.62842E-05	4.62842E-05	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
Gamma	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	87.06779	0.262744	331.3792	Infinity	65535	110.7264966	-	-1.03857E-05	-1.03857E-05	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	98.42075	51.83467	1.898744	Infinity	NA	108.7264966	-	1.18709E-05	-6.51023E-06	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	8.129018	0	#DIV/0!	48.962319	65535	110.7264966	-	-2.93625E-07	-2.93625E-07	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
Log-Probbit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	122.1881	0	#DIV/0!	Infinity	65535	110.7264966	-	4.37583E-05	-9.30768E-06	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated BMD higher than maximum dose
Multistage Degree 1	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	33.90149	24.47266	1.38528	Infinity	NA	109.748548	-	0.830342794	0.830342794	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Doubtless Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	96.72829	49.15621	1.967716	Infinity	NA	108.7264966	-	-3.31423E-07	-5.92013E-07	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Quasi-Linear	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	83.20317	26.1388	3.183129	Infinity	NA	108.726529	-	0.004961006	0.004961006	Questionable	BMD/BMDL ratio > 3 d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Weibull	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	57.39685	0	#DIV/0!	Infinity	65535	110.7264985	-	-0.001126533	-0.001126533	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated

いずれのモデルにおいても P 値が異常に大きいか NA となり、いずれのモデルの計算結果も不適合であると判断した。

⑤雌性マウス前胃（扁平上皮細胞の乳頭腫またはがん）

Dose	N	Incidence
0	53	2
59	48	14
120	44	22

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRF	BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMD5 Recommendation	BMD5 Recommendation Notes
Dichotomous Hill	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	21.90369	0.048178	454.6364	202.15514	65535	126.946128	-	6.39618E-06	6.39618E-06	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Gamma	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	55.72196	13.9117	4.095411	127.4259	65535	124.946128	-	-6.19383E-07	-6.19383E-07	Viable - Recommended	Lowest AIC BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	108.896	10.30763	10.5646	133.4461	65535	124.946128	-	6.27141E-06	-7.28236E-06	Viable - Alternate	BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Log-Probit	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	113.7871	25.04459	4.542382	136.10976	65535	124.946128	-	-8.09687E-05	6.27657E-05	Viable - Alternate	BMD/BMDL ratio > 3
Multistage Dose-1	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	18.45105	13.9089	1.326565	94.32885	NA	122.946128	-	9.56045E-05	9.56045E-05	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Weibull	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	112.1299	13.91135	0.060792	123.02489	65535	124.946128	-	-3.06924E-05	-0.000108007	Viable - Alternate	BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Dichotomous Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	20.68555	0.064188	322.2651	41.104013	65535	126.946128	-	-7.19616E-08	-7.19616E-08	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Gamma	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	17.68672	0.057644	305.4389	40.435403	65535	124.946128	-	-2.11708E-07	-2.11708E-07	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 3 BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	38.37988	30.17243	1.272018	101.14782	NA	122.946128	-	-2.35365E-07	-2.35365E-07	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	95.0238	0.06461	1470.727	133.45473	65535	124.946128	-	-7.99218E-06	6.76346E-06	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Log-Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	111.4185	0.112484	990.5313	136.09689	65535	124.946128	-	-9.6432E-06	1.01515E-05	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Multistage Dose-1	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	18.15567	13.91101	1.305129	94.393832	NA	122.9472016	-	0.026563939	0.026563939	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	36.45556	28.79161	1.266187	100.61253	NA	122.946128	-	1.68764E-06	1.68764E-06	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Quantal Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	18.4521	13.90951	1.326582	94.332408	NA	122.946128	-	4.9065E-07	4.9065E-07	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Weibull	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	86.14647	0.03307	2604.963	123.06282	65535	124.946128	-	3.81282E-06	3.81282E-06	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose

P 値が非常に大きい=全モデルとも不適切と判断した。

⑥雄性マウス肺（肺胞上皮/細気管支上皮腺腫またはがん）

Dose	N	Incidence
0	43	12
59	44	18
120	50	25

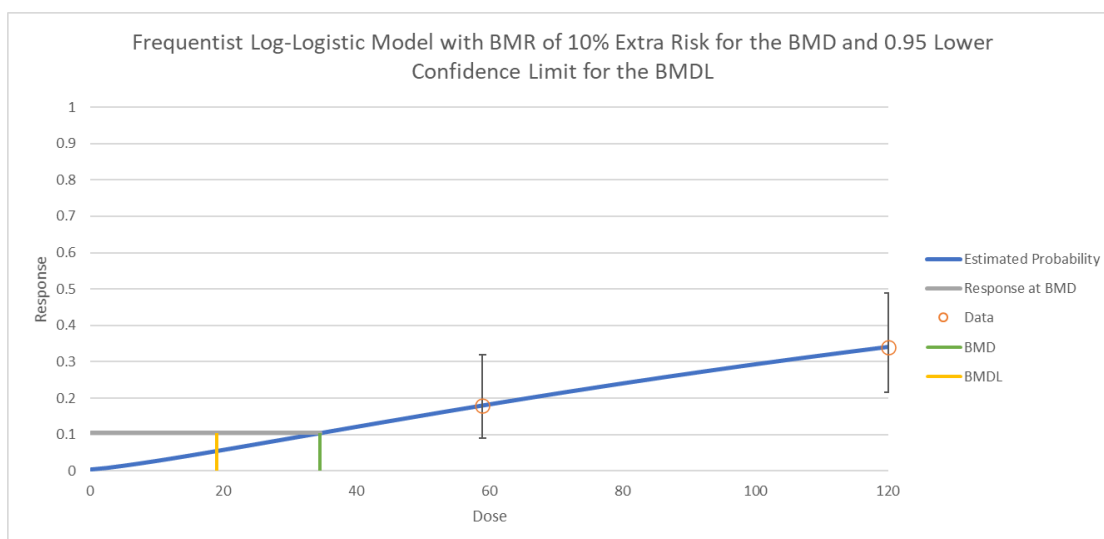
Model	Analysis Type	Restriction	Risk Type	BMRF	BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMD5 Recommendation	BMD5 Recommendation Notes
Doubtless Hill	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	20.22506	0	#DIV/0!	Infinity	65535	134.8490026	-	-2.89507E-06	-2.89507E-06	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
Gamma	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	38.64238	13.4821	2.8662	Infinity	65535	134.8490026	-	-0.000109174	-0.000109174	Viable - Alternate	BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	110.0054	8.4569	13.00777	Infinity	65535	134.849003	-	-1.64293E-05	9.94373E-06	Viable - Recommended	BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Log-Probit	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	118.291	28.30406	4.108632	Infinity	65535	134.8490026	-	-2.59003E-05	2.40985E-05	Viable - Alternate	BMD/BMDL ratio > 3
Multistage Degree 1	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	38.47255	13.48133	2.853766	Infinity	NA	132.8490026	-	-5.76749E-07	-5.76749E-07	Questionable	BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Weibull	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	38.47157	13.48164	2.853627	Infinity	NA	132.8490026	-	1.70021E-05	1.70021E-05	Questionable	BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Doubtless Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	8.049662	0	#DIV/0!	Infinity	65535	136.8490026	-	3.46778E-07	3.46778E-07	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated BMD 3x lower than lowest non-zero dose
Gamma	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	37.70401	0.018202	2071.424	Infinity	65535	134.8490026	-	5.63099E-05	5.63099E-05	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	48.56904	28.18511	1.732216	Infinity	NA	132.8490026	-	-1.23313E-05	-1.23313E-05	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	108.4385	0	#DIV/0!	Infinity	65535	134.8490026	-	-5.12912E-06	-2.8161E-06	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
Log-Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	117.7403	0	#DIV/0!	Infinity	65535	134.8490026	-	1.43175E-05	-7.13673E-06	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
Multistage Degree 1	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	15.50477	12.12362	1.2789	Infinity	NA	134.7089499	-	1.111228932	1.111228932	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Doubtless Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	47.95212	27.30163	1.756383	Infinity	NA	132.8490026	-	8.53764E-06	8.53764E-06	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Quasi-Linear	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	38.4725	13.48169	2.853685	Infinity	NA	132.8490026	-	3.37152E-07	3.37152E-07	Questionable	BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Weibull	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	39.81309	0	#DIV/0!	Infinity	65535	134.8490026	-	1.51493E-05	1.51493E-05	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated

P 値が異常に高く BMDU が無限大のため、いずれのモデルの結果も信頼性低い (BMDL 不採用) と考えた。

⑦雌性マウス肺（肺胞上皮/細気管支上皮腺腫またはがん）

Dose	N	Incidence
0	55	4
59	50	9
120	50	17

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRF	BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMSD Recommendation	BMSD Recommendation Notes
Dichotomous Hill	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	36.08522	0.001453	24837.32	58.242893	65535	117.242895	-	-1.36989E-06	-1.36989E-06	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Gamma	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	45.71376	22.59661	2102036	165.45126	65535	117.242895	-	6.06373E-07	6.06373E-07	Viable - Alternate	
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	34.58202	19.072	1.813233	289.504	65535	117.242896	-	-3.4844E-08	-3.4844E-08	Viable - Recommended	Lowest AIC BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Log-Probit	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	112.9016	37.88073	2.99627	231.22089	65535	117.242895	-	-1.04658E-06	0.000128918	Viable - Alternate	
Multistate Dose-1	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	30.74029	22.59056	1.360758	286.11462	NA	115.2478326	-	-0.056388125	-0.056388125	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Weibull	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	114.9049	22.59846	5.084636	136.4636	65535	117.242895	-	-9.9853E-07	8.43495E-06	Viable - Alternate	BMD/BMDL ratio > 3
Dichotomous Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	34.74731	0.007045	4931.411	214.9158	65535	119.242895	-	-1.69024E-07	-1.69024E-07	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Gamma	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	32.19138	0.354224	90.87855	58.150626	65535	117.242895	-	-2.12626E-07	-2.12626E-07	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	58.50216	45.78361	1.277797	269.99858	NA	115.242895	-	-3.70586E-05	-3.70586E-05	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	34.62311	0.007064	4901.304	293.37695	65535	117.242895	-	1.79317E-06	1.79317E-06	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Log-Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	111.5108	0.013295	6387.732	Infinity	65535	117.242895	-	-2.36342E-05	4.31238E-05	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Multistate Dose-1	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	30.74028	22.59052	1.36076	286.11456	NA	115.2478326	-	-0.056388442	-0.056388442	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	55.65865	43.23729	1.202658	271.75988	NA	115.242895	-	1.62948E-06	1.62948E-06	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Quantal Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	30.74029	22.59053	1.36076	286.11744	NA	115.2478326	-	-0.056388183	-0.056388183	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Weibull	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	68.3186	0.004919	13889.96	288.62524	65535	117.2428993	-	-0.001508741	-0.001508741	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose



log-logistic のグラフは見かけ上はフィットしているが、P 値が異常に大きいため、不適合と考えた。

⑧ 雌マウス肝腫瘍

Dose	N	Incidence
0	54	11
59	50	23
120	49	35

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRP	BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMD5 Recommendation	BMD5 Recommendation Notes
Dichotomous Hill	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	41.2337	3.537874	11.65494	115.57085	65535	135.6247955	-	5.97159E-05	5.97159E-05	Questionable	BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Gamma	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	10.09617	8.104741	1.245712	27.47216	NA	131.6247955	-	8.19349E-07	8.19349E-07	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	78.7714	4.864638	16.19265	114.53251	65535	133.6247955	-	-0.00016057	-0.00016057	Questionable	BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Multistage Dose-1	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	10.09618	8.104638	1.245729	28.405048	NA	131.6247955	-	-1.21388E-06	-1.21388E-06	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Weibull	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	108.5882	8.104689	13.2982	115.02295	NA	131.6247955	-	3.25047E-08	8.73457E-07	Questionable	BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Dichotomous Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	33.74534	0.776315	43.47961	116.0872	65535	135.6247955	-	-1.22944E-06	-1.22944E-06	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Gamma	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	10.06994	0.044685	225.3552	27.419758	NA	131.6247958	-	-0.000354141	-0.000354141	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 3 BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	22.23655	17.83511	1.246785	35.39547	NA	131.6247955	-	-2.84815E-07	-2.84815E-07	Questionable	BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	103.8713	0.776833	133.7113	114.51213	65535	133.6247955	-	-9.03358E-06	1.48699E-05	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Log-Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	100.6675	0.998143	100.8548	116.98935	65535	133.6247956	-	-0.000313741	0.000149608	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Multistage Dose-1	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	10.09062	8.104495	1.245065	28.404184	NA	131.6247976	-	0.001085002	0.001085002	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	21.58848	17.60596	1.226203	35.512112	NA	131.6247955	-	1.58093E-07	1.58093E-07	Questionable	BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Quantal Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	10.09619	8.104755	1.245711	28.401353	NA	131.6247955	-	-2.03419E-06	-2.03419E-06	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Weibull	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	108.0395	0.294727	366.5753	114.96176	65535	133.6247955	-	9.23671E-06	-1.61154E-05	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose

BMD/BMDL 比、P 値が全て不適合と考えた。