

損傷作用も有するため、遺伝子障害性を有すると考えられる^{3), 6)}。

(3) 閾値なしの場合の評価

根拠：California EPA¹⁰⁾

$$\begin{aligned}\text{Unit Risk} &= 4.30\text{E-}05 (\mu\text{ g/m}^3)^{-1}, \text{ Slope Factor} = 1.50\text{E-}01 (\text{mg/kg-day})^{-1} \\ \text{労働補正UR (10}^{-4}) &= 1/0.43 / (10/20 \times 240/360 \times 45/75) \mu\text{g/m}^3 \\ &= 11.7 \mu\text{ g/m}^3 \quad (1.2 \times 10^{-2} \text{ mg/m}^3, 2.1 \times 10^{-3} \text{ ppm})\end{aligned}$$

(4) 仮に閾値があると仮定した場合の評価

これまでの発がん性に関する研究で、NOAEL, LOAEL が求められない。

6. 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA：設定なし

日本産業衛生学会：設定なし

DFG MAK：設定なし

引用文献

- 180) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号:1180 (2005年) IPCS
- 181) IARC 発がん性物質リスト@//monographs.iarc.fr/monoeval/crthall.html、IARC
- 182) IARC Monograph Vol.27 (1982), IARC
- 183) NTP, Report on carcinogens, Eleventh Edition “p-Cresidine”
- 184) 「許容濃度の勧告 (2006年度)」産業衛生雑誌 48巻 p98-
- 185) NIOSH : RTECS (CD版 2007-2)
- 186) DFG : MAK Value Documentations (Vol.6, p135, 1995)
- 187) (独)製品評価技術基盤機構(NITE) : GHS 関係省庁連絡会議モデル分類結果公表データ
- 188) European Commission, ECB : Classification in Annex I to Directive 67/548/EEC
- 10) California EPA “Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines. Part II. Technical support document for Describing available Cancer Potency Factors” (2005)

有害性評価書

物質名：リン化インジウム

103. 化学物質の同定情報 ¹⁾

名 称：リン化インジウム

別 名：インジウムリン

化 学 式：InP

分 子 量：145.79

CAS 番号：22398-80-7

労働安全衛生法施行令別表 9(名称を通知すべき有害物)第 58 号

104. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状 ⁸⁾

外 観：灰白色の金属光沢のある結晶

比 重 (水=1)：4.81 (25°C)

沸 点：データなし

融 点：1,070°C

蒸留範囲：データなし

蒸気圧： kPa (20°C)

蒸気密度 (空気=1)：データなし

凝固点：データなし

引火点 (O.C.)：データなし

発火点：データなし

爆発限界 (容量%)：データなし

溶解性 (水)：情報なし

オクターブ水分配係数：データなし

換算係数：

1ppm=5.96mg/m³@25°C

1mg/m³=0.17ppm@25°C

(2) 物理的・化学的危険性 ⁸⁾

ア 火災危険性：イオウとの混合物を加熱すると発火する。

イ 爆発危険性：

ウ 物理的危険性：

エ 化学的危険性：湿った空气中でゆっくり酸化される。350°Cで臭化第 2 水銀と激しく反応する。

105. 生産・輸入量/使用量/用途 ¹⁾

生産量：平成 14 年 1 トン

輸入量：

用 途：InP 単結晶の原料

製造業者：日亜化学工業

106. 発がん性データ

(1) 動物への影響

吸入ばく露

アメリカの National Toxicology Program が行った InP の吸入ばく露実験 (2001) ⁵⁾ において発がん性が確認されている。雌雄のラットおよびマウスを用いて InP (平均粒子径; 1.2 μm) の 1 日 6 時

間、週5日間の吸入ばく露を行った。InPの0.03 mg/m³のばく露濃度では2年間、0.1 mg/m³および0.3 mg/m³のばく露濃度では22週間（ラット）および21週間（マウス）吸入ばく露を行い、その後は実験終了時（ばく露開始より105週）まで清浄空気下で飼育した。各ばく露群で肺腫瘍発生が観察された。肺腺腫または腺がん担腫瘍動物発生率は、ラットのオスでは対照群：14%、0.03 mg/m³群：44%、0.1 mg/m³群：60%、0.3 mg/m³群：70%、であり、ラットのメスでは対照群：2%、0.03 mg/m³群：20%、0.1 mg/m³群：12%、0.3 mg/m³群：52%、マウスのオスでは対照群：12%、0.03 mg/m³群：30%、0.1 mg/m³群：44%、0.3 mg/m³群：26%、マウスのメスでは対照群：8%、0.03 mg/m³群：22%、0.1 mg/m³群：30%、0.3 mg/m³群：28%であった。一方、肺腺腫と腺がんに加えてラットのオスでのみ0.3 mg/m³群で扁平上皮がんの発生（発生率：8%）が認められている。ラットでは最低ばく露濃度の0.03 mg/m³群を含むすべてのばく露群で対照群に比べて有意に増加し、量-依存性に発生率は増加し、特に雄では顕著であった。同様に、雌雄のマウスにおいても肺腺腫と腺がんの発生率が最低ばく露濃度の0.03 mg/m³群を含むすべてのばく露群で対照群に比べて有意に増加したが、ラットに比べて肺腫瘍発生率には明らかな量-依存性の関係を認めなかった。肺以外の臓器では、ラットの副腎とマウスの肝臓において対照群と比べて有意な腫瘍発生の増加が認められた。腫瘍以外の肺の病変は、ラットおよびマウスの各群で上皮細胞の異型増生、持続性炎症、間質の線維性増殖、上皮細胞の増殖が観察されている。さらに、ラットおよびマウスの吸入ばく露実験におけるInPの発がん性のメカニズムに関しては、InPが肺内に長期にわたって貯留することによって炎症が慢性的に持続し、そのために酸化ストレス、DNA傷害を引き起こし、肺胞・細気管支上皮の増生から肺がんへと進展すると推測されている。

ハムスターを用いたInPの気管内投与による慢性実験は行われているが、約2年間の観察では肺腫瘍発生は観察されていない。InPの吸入ばく露、気管内投与以外の投与方法による発がん性の報告は見当たらない。

(2) ヒトへの影響

- ・ヒトへのInPのばく露とがん発生との関係についての研究報告は見当たらない。

(3) 変異原性/生殖細胞変異原性/遺伝毒性参考データ

- ・National Toxicology ProgramによるInPの14週間吸入ばく露実験（2001）⁵⁾において雌雄のマウスの末梢血を用いた小核試験では陰性成績であった。その他の変異原性、遺伝毒性研究報告は見当たらない。

(4) 発がん性分類

IARC : 2A（ヒトに対して恐らく発がん性がある）⁴⁾
NTP 11th : 設定なし
産業衛生学会 : 設定なし
DFG MAK : Carc. Cat. 2
GHS モデル分類 : (インジウム : 分類できない)

5. 発がん性評価

(1) 発がん性の判定：人に対しておそらく発がん性がある。

IARCではInPとしての発がん性はグループ2Aと分類した。

(2) 閾値の有無判定：閾値あり

根拠：in vivo における小核試験では陰性結果であり、吸入曝露実験では肺の持続的な炎症反応の結果、肺胞・細気管支上皮が増生し、肺がん進展すると考えられる。

(3) 仮に閾値なしとした場合の評価

ユニットリスクに関する情報がなく評価は出来ない。

(4) 仮に閾値があるとした場合の評価

今までの発がん性にかかわる動物実験結果からはNOAELが求められない。従って、評価レベルの算出は困難と考えられる。

6. 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.1 mg/m³, as In (2006)²⁾

ACGIH 勧告要旨：

インジウム及びその化合物への職業ばく露についてTLV-TWAとして0.1mg/m³（インジウムとして）を勧告する。この値は、肺水腫、急性肺炎、骨格系・胃腸系障害及び肺への悪影響の可能性を最小限とする意図で設定する。毒性反応の程度と性質は個々のインジウム化合物によって固有である。経皮吸収性、感作性、発がん性の表記及びSTEL提案のための十分な情報は入手できなかった。

3)

ACGIH勧告の根拠として重点を置いているのが酸化インジウムの吸入ばく露実験である。ラットを用いて、酸化インジウムを24~97 mg/m³の濃度で、連日吸入ばく露し、合計224時間ばく露を行った。ラットの肺において、広範な肺水腫が観察され、通常の肺水腫と異なり、顆粒状の浸出液や異物を貪食したわずかなマクロファージ、多核巨細胞、核の壊死片が肺胞内に貯留していた。これらの障害は肺胞壁が紡錘形細胞や他の形態の細胞に置き換わっているのが特徴である。さらに、ばく露期間中およびばく露終了12週間においても、これらの病変はほとんど変化せず、線維化もほとんど観察されなかった。酸化インジウムの粉塵の吸入によって肺からの酸化インジウムのクリアランスが減少し、肺胞蛋白症に類似した特異的な病像引き起こされた⁶⁾。

ACGIH TLV 設定における有害性の評価について：

酸化インジウムの吸入ばく露実験においてばく露時間が連日吸入曝露で224時間であることより、1日8時間、28日間のばく露が推測される。ばく露終了12週間観察している事より、吸入開始から観察終了まで16週間であると考えられる。ばく露期間および観察期間中は蛋白症様の病変が観察されたが、線維化への進展はなかった。

日本産業衛生学会：生物学的許容値：

血清中インジウム濃度 3 μg/Lの勧告が提案された(2007)⁷⁾が、許容濃度の勧告は行われなかった。

引用文献

- 189) 「15107の化学商品」化学工業日報社 (2007年)
- 190) CD-ROM of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2006)、ACGIH
- 191) Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2001)
“Indium and compounds” ACGIH
- 192) IARC Monograph Vol.86 (2006)、IARC
- 193) National toxicology program: NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of indium phosphide (CAS No. 22398-80-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies), NTP TR 499, U.S. Department of health and human services, Public Health Service, National Institute of Health, 2001
- 194) Leach, L.J., Scott, J.K., Armstrong, R.D. et al. : The inhalation toxicity of indium sesquioxide in the rat. Atomic Energy Project Report No. UR-590. University of Rochester, Rochester, NY, 1961.
- 195) 「許容濃度の勧告 (2007年度)」産業衛生学雑誌 49巻、4号、196-202 (2007)
- 196) HSDB on STN, Last Rev. Aug. 29. 2003.

有害性評価書

物質名：りん酸トリス (2,3-ジブロモプロピル)

107. 化学物質の同定情報

名称：りん酸トリス (2,3-ジブロモプロピル) (Tris(2,3-dibromopropyl)Phosphate)

別名：トリス (2,3-ジブロモプロピル) ホスフェート、Tris(2,3-dibromopropyl)phosphoric acid ester、phosphoric acid, tris(2,3-dibromopropyl)ester、Tris(dibromopropyl)phosphate

化学式：C₉H₁₅Br₆O₄P

分子量：697.61

CAS 番号：126-72-7

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 624 号

108. 物理的・化学的性状⁶⁾

外観：無色粘ちよう液体

融点、°C：5.5

比重 (水=1)：2.27

引火点、°C：>110

沸点、°C：沸点以下 200°C で分解する

オクターブ水分配係数 log Pow：4.29

蒸気圧、Pa：0.019 (25°C)

溶解性：0.063g/水100ml(20°C)

換算係数：1ppm=29.03°C@20°C、28.25@25°C

1mg/m³=0.03@20°C、0.04@25°C

109. 生産・輸入量、使用量、用途

りん酸トリス(2,3-ジブロモプロピル) (TBPP)は、1950年頃に最初に製造され、市販品の生産は1959年に報告されている。1975年における米国でのTBPPの生産は、4,100~5,400トンの間と推算されている。わかっている範囲では、現在、TBPPは世界において織物中の難燃剤としては生産・使用されておらず、他の目的のために重合体に添加されている。TBPPは、特に幼児の寝巻でセルローズ(繊維素)、トリアセテートおよびポリエステル生地の重要な難燃剤であったが、これらの使用は欧州の数カ国、米国(1977)、日本(1978)においては禁止された。¹⁾

TBPPは、織物の内部と表面の両方に存在する。それが繊維内部にある場合には、溶媒では抽出できないため、経皮吸収はないであろう。しかし、それが繊維の表面にある場合には、洗濯中に、また、酢酸、その他の溶媒、唾液により抽出され経皮吸収が起こる。この場合には、TBPP処理製品の使用およびまたは洗濯中に、繊維表面からのTBPPの実質的な消失が起こり、環境を汚染するであろう。さらに、環境内へのTBPPの放出は、繊維処理工場およびTBPP含有の固形廃棄物の最終処分からも報告されている。¹⁾

本物質の主な用途は、プラスチックや合成繊維の難燃剤である。しかし、発がん性の疑いにより米国では、1977年に使用が禁止されており、わが国でも、有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律により、繊維製品のうち、寝衣、寝具、カーテン、床敷物での使用が禁止されている。⁷⁾

110. 有害性データ

1) 健康影響

ア 急性毒性 (致死性)

TBPPの急性および短期経口毒性および急性経皮毒性は低い。ラットでの経口LD₅₀(50%致死量)は>2g/kg体重、ウサギの経皮LD₅₀は>8g/kg体重である。広範の腎病変(近位の腎細管細胞の壊死)は、オス・ラットにおけるTBPP100mg/kg体重の単回腹腔内注射後に認められた。¹⁾

経口	ラット	LD50	810 mg/kg	⁷⁾
	マウス	LD50	6,800 mg/kg	⁷⁾
	マウス	LD50	1,149 mg/kg	⁷⁾
経皮	ウサギ	LD50	> 8,000 mg/kg	⁷⁾

イ 皮膚腐食性/刺激性

TBPPの1.1gあるいは0.22gの用量では、ウサギの皮膚および眼への刺激は認められず、モルモットにおいては皮膚感作(訳者注:過敏状態の誘発)は見られなかった。¹⁾

本物質は眼に刺激、皮膚に激しい刺激を引き起こすことがあり、皮膚感作の原因ともなり得る。⁷⁾

ヒトへの影響

TBPPのヒトへの影響について入手し得るデータは限られている。

ウ 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性

TBPPの1.1gあるいは0.22gの用量では、ウサギの皮膚および眼への刺激は認められず、モルモットにおいては皮膚感作(訳者注:過敏状態の誘発)は見られなかった。¹⁾

本物質は眼に刺激、皮膚に激しい刺激を引き起こすことがあり、皮膚感作の原因ともなり得る。⁷⁾

エ 呼吸器感作性または皮膚感作性

TBPPの1.1gあるいは0.22gの用量では、ウサギの皮膚および眼への刺激は認められず、モルモットにおいては皮膚感作(訳者注:過敏状態の誘発)は見られなかった。¹⁾

本物質は眼に刺激、皮膚に激しい刺激を引き起こすことがあり、皮膚感作の原因ともなり得る。⁷⁾

ヒトへの影響

TBPPのヒトにおける皮膚感作の可能性については少数の試験が行われた。これらの試験結果は、TBPPの皮膚感作性は低く、刺激作用はないことを示唆したが、純品のTBPPに強い感作反応を示した人々では、TBPP処理した生地にはばく露された場合にも反応した。¹⁾

ボランティア52人を対象としたパッチテストでは、50人が陰性で、2人が陽性(痒み、じんま疹)であった。しかし、陽性であった2人に1ヵ月後に再度テストを実施したところ、2人とも影響はみられなかった。欧州7ヶ国の1,103人のボランティアを対象としたパッチテスト(5%溶液)では、陽性反応は2人だけであった。⁷⁾

本物質の100%溶液で24人中8人のボランティアが感作反応を示し、20%溶液では25人中2人が感作された。また、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生地に対する反応もみられたが、その反応は生地(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

率に依存するように思われ、生地の種類や難燃処理方法で異なり、洗濯は生地表面の濃度を減少させた。⁷⁾

オ 生殖細胞変異原性

キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) による研究では、TBPPは雄性生殖細胞および成熟体のオスにおいて伴性劣性致死の増加を示し、相互転座が誘発された。TBPPはw/w⁺眼モザイク試験において強い陽性反応を示した。¹⁾

生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料

TBPPを投与されたラットにおいては、種々の臓器において、広範のDNA損傷が見出されている。*In vitro*において、TBPPはヒトのKB細胞においてDNAストランドの破損を誘発することが示された。また、ラットの肝細胞において不定期DNA合成を誘発したが、ヒトの包皮上皮細胞では認められなかった。¹⁾

TBPPは、サルモネラチフィウム菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた数種の試験、特に塩基対置換の株で、代謝活性化の有無いずれの場合にも、変異原性を示した。

チャイニーズハムスターV79細胞を用いた遺伝子の正突然変異試験では、代謝活性の有無いずれの場合でも陰性を示した。しかし、フェノバルビタールにより前処理を受けたラットの肝ミクロソームの存在下では、陽性の影響が得られた。マウスのリンパ腫細胞(遺伝子座L5178YTK)の場合には、弱い陽性の影響が示された。¹⁾

TBPP誘発の変異原性および/または遺伝毒性に含まれるメカニズムの解明を指向して、いくつかの研究が実施された。TBPPの細菌変異原性は、ミクロソームのモノオキシゲナーゼ系により媒介される。TBPPはNADPHおよび酸素に依存する反応中でチトクロームP450により活性化される。フェノバルビタールあるいはPCBs処理した動物の肝臓から調製されたミクロソームは変異原性を増強する。モノ-およびビス-(2,3-ジプロモプロピル)リン酸塩の変異原性はTBPPよりも弱い。*In vitro*研究では、TBPP分子のC3の部位の酸化によって、DNAとも結合する強力な直接変異原性物質である2-プロモアクロレインが生成することを示した。¹⁾

サルモネラチフィウム菌 (*Salmonella typhimurium*) TA100に変異原性を示す代謝生成物へのTBPPの生物学的活性化において、動物種間の差異が報告されている。マウスからの肝ミクロソームは、モルモット、ハムスター、ラットのものよりも作用は強い。¹⁾

C3H/10T1/2細胞を用いた3件の細胞形質転換の研究が実施された。1件の研究では陽性の影響が認められたが、他の2件の結果は陰性であった。¹⁾

TBPPについて、マウスおよびラットへの経口投与、メス・マウスへの皮膚塗布による長期試験が行われた。マウスへの経口投与後には、TBPPは、両性の動物において前胃と肺に腫瘍を、メスでは良性・悪性の肝腫瘍、オスでは良性・悪性の腎腫瘍を発生させた。ラットでは、TBPPはオスに良性・悪性の腎腫瘍を、またメスには良性の腎腫瘍を発生させた。メス・マウスへの皮膚塗布後には、皮膚、肺、前胃、口腔に腫瘍を発生させた。これらの実験から、TBPPはマウスおよびラットに対して発がんを起し得る、と結論づけることができる。¹⁾

TBPPの代謝生成物のBBPPを経口的にラットに与えた場合、両性の消化管に腫瘍が発生した。腫瘍には、舌部、食道、前胃の乳頭腫と腺がん、腸の腺がん、肝細胞の腺腫とがん腫が含まれることを見出した。¹⁾

TBPPの別の代謝産物のDBTが皮膚塗布によりラットとマウスで試験された。オス・ラットでは、皮

膚、鼻部、口腔内粘膜、食道、前胃、小腸、大腸、ジンバル腺、肝臓、腎臓、鞘膜、脾臓における新生物(訳者注:腫瘍のような異常組織の発生)の発生率が増加した。メス・ラットでは、皮膚、鼻部、口腔内粘膜、食道、前胃、小腸、大腸、ジンバル腺、肝臓、腎臓、陰核腺、乳腺における新生物の発生率の増加が見られた。オス・マウスでは、皮膚、前胃、肝臓、肺において、またメス・マウスでは皮膚、前胃において、新生物の発生が増加した。¹⁾

in vitro 試験系では、代謝活性化系の存在下でネズミチフス菌、チャイニーズハムスター肺細胞で遺伝子突然変異を誘発し、非存在下でマウス細胞 (C3H 10T1/2) 及びシリアンハムスター胚細胞 (SHE) で細胞形質転換を誘発した。チャイニーズハムスター肺細胞 (V79) では代謝活性化系の有無によらず姉妹染色分体交換を誘発した。⁷⁾

in vivo 試験系では、マウス骨髄細胞及びラット肝細胞 で小核、トランスジェニックマウスの腎細胞で遺伝子突然変異、ショウジョウバエで体細胞変換、伴性劣性致死突然変異及び染色体異数性を誘発した。⁷⁾

また、*in vitro* 及び *in vivo* 試験系で、タンパク質やDNA との共有結合 及びDNA 鎖切断を誘発した。⁷⁾

TBPP は、チャイニーズハムスターV79 細胞における姉妹染色分体交換(SCEs)の数を増加させたが、チャイニーズハムスター細胞、マウス骨髄細胞、ヒトの培養リンパ細胞では染色体異常は誘発されなかった。ヒトの線維芽細胞二倍体(HE2144 系統)では、代謝活性のない場合、SCEs は認められたが染色体異常は見出されなかった。しかし、チャイニーズハムスター細胞系統(CHL)を用いた *in vitro* の染色体異常試験では、TBPP は陽性を示した。

チャイニーズハムスターの骨髄細胞における小核試験では、TBPPは陽性の結果が得られた。マウスを用いた他の小核試験は、弱い陽性を示した。¹⁾

カ 発がん性

1. 経口投与

IARC(国際がん研究機関)は、1979年、TBPPはマウスおよびラットにおいて発がん性を示す十分な証拠が存在する、との結論を下した。ヒトについての十分なデータは存在しないため、TBPPはヒトに発がんリスクをもたらすと見なすのは、実際目的のためには合理的である(IARC,1979)。1987年、短期試験において、オス・ラットの結腸腫瘍が報告された。IARCによる総合的な評価は、TBPPはヒトに対しておそらく発がん性を示す(probably carcinogenic to humans)(グループ2A)、とされた(IARC,1987)。¹⁾

B6C3F1 マウス雌雄各50匹を1群とし、雄に0、59、120 mg/kg/day、雌に0、64、130 mg/kg/dayを2年間混餌投与した結果、雄では59 mg/kg/day以上の群で前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮がん、肺の腺腫及びびがん、120 mg/kg/day群で尿細管細胞腺腫及びび腺がんの発生率に有意な増加を認め、雌では64 mg/kg/day以上の群で前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮がん、肝臓の腺腫及びびがん、130 mg/kg/day群で肺の腺腫及びびがんの発生率に有意な増加を認めた。この結果から、米国カリフォルニア州EPAは、下記に示した雄の尿細管細胞腺腫及びび腺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 2.3×10^{-6} (mg/kg/day)と算出している。⁷⁾

雄マウス：経口投与量 mg/kg/day	0	59	120
尿細管細胞腺腫・腺がん	0/54	4/50	14/49

Fischer 344 ラット雌雄各55匹を1群とし、雄で0、2.0、4.0 mg/kg/day、雌で0、2.5、5.0

mg/kg/day を2年間混餌投与した結果、雄の2.0 mg/kg/day 以上の群及び雌の5.0 mg/kg/day 群で、尿細管細胞腺腫及び腺がんの発生率に有意な増加を認めた。⁷⁾

ヒトへの影響

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のばく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、本物質のばく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。⁷⁾ 本物質はヒトに対する発がん性は不適切な証拠しかないが、実験動物に対する発がん性は十分な証拠があり、哺乳類の*in vivo*, *in vitro*の広範な遺伝毒性試験で一貫して活性があることも踏まえ、恐らくヒト発がん性物質である(2A)と判断した。¹⁰⁾

定量的リスク評価

カリフォルニア州EPAの資料¹¹⁾にはNTP TR-76¹²⁾の試験結果に基づきNSRL*=0.3[μ g/day](経口)と記載されている。

(*NSRL : No Significant Risk Level ;生涯ばく露により10⁵人に1人のがん誘発が予測される1日ばく露量)

発がん性評価

IARC 2A : ヒトに対しておそらく発がん性がある²⁾

日本産業衛生学会 : 2A : ヒトに対しておそらく発がん性があると考えられる物質で、証拠がより十分な物質³⁾

NTP R : ヒトの発がん物質と合理的に考えられる物質⁴⁾

キ 生殖毒性

ウサギによる90日の試験において、2.27g/kg体重/週の皮膚塗布は、腎臓の変化、精巣の萎縮、精液形成欠如を生じさせた。¹⁾

2件の催奇形性実験がラットについて実施されている。125mg/kg体重以下の投与量の試験において催奇形性は認められなかった。他の200mg/kg体重の用量を用いた実験では、胎児に骨格の奇形の有意の増加が観察され、50および100mg/kg体重の投与では、生育性指標の有意の低下が見られた。報告者は、この観察された影響は母体毒性から生じた、との結論を下した。¹⁾

Sprague-Dawley ラット雌30匹を1群とし、0、250、1,000 mg/kg/day を妊娠6日目から15日目まで強制経口投与した結果、母ラットで死亡率の増加がみられ、各群の死亡率はそれぞれ0、10、100%であり、1,000 mg/kg/day 群では妊娠9~11日目に死亡した。⁷⁾

Sprague-Dawley ラット雌30匹を1群とし、0、5、25、125 mg/kg/day を妊娠6日目から15日目まで強制経口投与した結果、125 mg/kg/day 群の母ラットで有意な体重増加の抑制を認めたが、黄体数、着床数、胎子の早期・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、胎子の生存率、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、NOAELは125

mg/kg/day であった。⁷⁾

Wistar ラット雌 (匹数不明) に0、25、50、100、200 mg/kg/day を妊娠7日目から15日目まで強制経口投与した結果、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たが、200 mg/kg/day 群で生存率に影響はなく、哺育率、10 週後の生存率にも影響はなかった。母ラットでは200mg/kg/day 群で著しい体重増加の抑制がみられた。この結果から、NOEL は100mg/kg/day であった。⁷⁾

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 をプロピレングリコールに添加して72日間 (3回/週) 腹腔内投与した結果 (対照群はプロピレングリコール投与または未処理)、28.4 mg 以上の群で用量に依存した有意な重量減少を睾丸、副睾丸、前立腺及び精囊で認め、睾丸での精子生産、副睾丸での精子貯蔵及び精子の運動性に減少がみられ、睾丸の組織検査で精細管への影響を認めた。影響のみられた精細管には生殖細胞がほとんどなく、睾丸の間質ではマクロファージの食作用が活性化されたように思われた。ライディヒ細胞は正常であった。なお、本物質はテストステロンの血清中濃度や睾丸での分泌能に有意な影響を示さなかった。⁷⁾

オ) B6C3F1 マウス雄12~15匹を1群とし、0、400、600、800、1,000 mg/kg/day を5日間腹腔内投与した結果、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、800mg/kg/day 以上の群で著しかった。⁷⁾

ク 特定臓器毒性/全身毒性 (単回ばく露)

TBPPの急性および短期経口毒性および急性経皮毒性は低い。ラットでの経口LD₅₀ (50%致死量)は>2g/kg体重、ウサギの経皮LD₅₀は>8g/kg体重である。広範の腎病変 (近位の腎細管細胞の壊死)は、オス・ラットにおけるTBPP100mg/kg体重の単回腹腔内注射後に認められた。¹⁾

本物質は胃腸を刺激し、吐き気、嘔吐、頭痛、眩暈、中枢神経系の抑制を生じ、大量のばく露では睾丸萎縮、肺疾患、腎臓障害、肝臓障害を引き起こすことがある。⁷⁾

ケ 特定臓器毒性/全身毒性 (反復ばく露)

(1) 経口投与

ラットにおけるTBPPの4週間および90日の経口毒性試験 (強制経口投与方法あるいは食餌混合法による)では、**25mg/kg**体重以上の投与量において、用量に依存した慢性腎炎発生率の増加と症状の悪化を示した。¹⁾

雄ラット (系統ほか不明) に0、250 mg/kg/day を10日間強制経口投与した結果、2日目にはネフローゼの症状が現れ、日増しに症状は悪化した。しかし、肝臓、睾丸では影響を認めなかった。Sprague-Dawley ラット雌10匹を1群とし、0、100、150、500、1,000 mg/kg/day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。

雄ラット (系統ほか不明) に0、0.01、0.1%の濃度で餌に添加 (0、90、850 mg/kg/day 程度) して28日間投与した結果、0.1%群で体重増加の抑制、心臓、肝臓、脾臓、腎臓及び睾丸の相対重量の有意な減少を認めたが、血液、尿及び組織の各検査で異常はなかった。この結果から、NOELは0.1% (90 mg/kg/day 程度) であった。⁷⁾

ラット雌雄 (系統ほか不明) に0、10、50、100 mg/kg/day を6週間強制経口投与した結果、血中で臭素濃度の増加を認めた以外には、投与に関連した影響はなかった。この結果から、NOELは100 mg/kg/day であった。⁷⁾

Osborne-Mendel ラット48 匹を1 群とし、0、25、100、250 mg/kg/day をプロピレングリコールに添加して90 日間強制経口投与した結果、25 mg/kg/day 以上の群及びプロピレングリコール投与の対照群で体重増加の抑制、腎臓相対重量の減少に有意な差を認めた。また、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、25 mg/kg/day 以上の群で睾丸相対重量の有意な減少、尿細管上皮の細胞形成異常、再生、肥厚を伴った慢性腎炎に発生率の増加及び症状の悪化を認めた。この結果から、LOAELは25 mg/kg/day であった。⁷⁾

Fischer 344 ラット雌雄各55 匹を1 群とし、0、0.005、0.01%の濃度で餌に添加(雄で0、2.0、4.0 mg/kg/day、雌で0、2.5、5.0 mg/kg/day)して2 年間投与した結果、0.01%群の雄(6/54)、雌(35/54)で尿細管の異形成を認めたが、0.005%群及び対照群での発生はなかった。同様にし、B6C3F1 マウス雌雄各50 匹に0、0.05、0.1%濃度(雄で0、59、120 mg/kg/day、雌で0、64、130 mg/kg/day)を2 年間混餌投与した結果、0.05%群の雄(37/50)、雌(1/50)、0.1%群の雄(30/49)、雌(12/46)で尿細管の異形成を認めたが、対照群での発生はなかった。また、ラットでは対照群と同程度の体重変化であったが、マウスでは0.05%以上の群の雌雄で明瞭な体重増加の抑制を認めた。この結果から、ラットでNOAELは2.521リン酸トリス(2,3-ジブロモプロピル) mg/kg/day、マウスでLOAELは59 mg/kg/day であった。⁷⁾

(2) 経皮ばく露

ウサギでのTBPP2.2g/kg体重/日以上4 週間にわたる皮膚塗布は、肝臓および腎臓に変質性変化を生じさせ、すべてのウサギは4 週間以内に死亡した。250mg/kg体重以下の用量による他の研究では、死亡は発生しなかった。¹⁾

ウサギによる90 日の試験において、2.27g/kg体重/週の皮膚塗布は、腎臓の変化、精巣の萎縮、精液形成欠如を生じさせた。¹⁾

ヒトへの影響

1935 年から1976 年の間に本物質や1,2-ジブロモ-3-クロロプロパン(DBCP)、ポリ臭化ビフェニル(PBB)を含む臭素化合物及びDDTに潜在的にばく露された3,579 人の白人男性を対象に行われた疫学調査では、DBCPにばく露された労働者で循環系疾患による有意な過剰死亡を認めた。また、その他の有機臭素化合物にばく露された労働者で睾丸のがんによる死亡率の有意な増加を認め、睾丸のがんで死亡した労働者に共通したばく露物質は臭化メチルであった。しかし、本物質あるいはDDTにばく露された労働者では、全死亡あるいは死因別の死亡に有意な過剰死亡はみられなかった。⁷⁾

コ 許容濃度の設定

ACGIH(2004年) 設定なし。⁵⁾

日本産業衛生学会(2004年) 設定なし。³⁾

2) 水生環境有害性

ア 生態毒性データ

その他の生物類に対するTBPPの影響データはほとんどない。TBPP1mg/Lにばく露された6尾のキンギョ(*Carassius auratus*)は、5日以内に死亡した。¹⁾

カラスムギの種子の発育阻止に対するEC₅₀(50%効果濃度)は1,000mg/kg土壌であった。この濃度は、カブラの種子(*Brassica rapa*種)においては100%の成育阻害を生じさせた。¹⁾

イ 環境運命

好氣的 報告なし。

分解率：BOD 2%、GC 0%（試験期間：2 週間、被験物質濃度：100mg/L、活性汚泥濃度：30mg/L）⁷⁾

嫌氣的 報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性(大気中)⁷⁾

反応速度定数： $2.77 \times 10^{-11} \text{cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (25°C、AOPWIN13) により計算)

半減期：2.3～23 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$ 分子/cm³ 14) と仮定して計算)

生物濃縮性（濃縮性が無い又は低いと判断される化学物質）⁷⁾

生物濃縮係数 (BCF) : <0.7～1.9(試験期間：6 週間、試験濃度：100μg/L)

<2.2～4.3(試験期間：6 週間、試験濃度：30μg/L)

ウ 環境分布・モニタリングデータ¹³⁾

昭和 50 年度 水質 0/114 (検出数/検体数)

昭和50年度 大気 0/20 (検出数/検体数)

111. 物理的・化学的危険性⁶⁾

火災危険性：特定の条件下で可燃性である。

爆発危険性：情報なし

物理的危険性：情報なし

化学的危険性：200 °Cに加熱すると分解し、有毒で腐食性のフューム(臭化水素、リン酸化物など)を生じる。酸、塩基と反応する。

備考

この有害性評価書は、政府機関がすでに評価、発行した有害性評価書（化学物質の環境リスク評価 第3巻（2004）、環境省および IPCS INCHEM Environmental Health Criteria 173(1995) 抄訳「環境保健クライテリア 173」 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部）を主として原文のまま引用したものである。

引用文献

- 197) IPCS INCHEM Environmental Health Criteria 173(1995) 抄訳「環境保健クライテリア 173」 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部
- 198) IARC Monograph Vol/32(1983)
- 199) 許容濃度の勧告 日本産業衛生学雑誌 46 巻 (2004)、日本産業衛生学会
- 200) NTP 10th Report on Carcinogens(2003) U.S. Department of Health and Human Services
- 201) Booklet of Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (2004)、ACGIH
- 202) 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 ICSC 番号 0433 (2004)、IPCS
- 203) リン酸トリス (2,3-ジブロモプロピル)、化学物質の環境リスク評価 第3巻 (2004)、環境省
- 204) US NCI (1978) Bioassay of tris(2,3-dibromopropyl) phosphate for possible carcinogenicity. Washington, DC, National Cancer Institute (Technical Report Series No. 76; NIH Publication No. 78-1326)
- 205) Reznik G, Ward JM, Hardisty JF, & Russfield A (1979) Renal carcinogenic and nephrotoxic effects of the flame retardant tris(2,3-dibromopropyl) phosphate in F344 rats and (C57Bl/6N ×

- C3H/HeN)F1 mice. J Natl Cancer Inst, 63(1): 205-212.
- 206) IARC Monograph Vol/32(1983)
- 207) No Significant Risk Levels for Carcinogens and Maximum Allowable Dose Levels for Chemicals Causing Reproductive Toxicity (January,2005)、California EPA
- 208) NTP TR-76 : Bioassay of Tris (2,3-Dibromopropyl) Phosphate for Possible Carcinogenicity (1978)
- 209) 平成 16 年度(2004 年度)版「化学物質と環境」(冊子の pdf 版) 平成 17 年度 環境省
<http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http2004pdf>