

初期評価プロファイル (SIAP)

マロン酸エステル類カテゴリー：

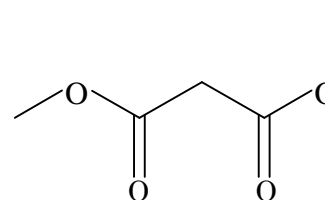
ジメチルマロン酸 (DMM) 及びジエチルマロン酸 (DEM)

カテゴリー：Category of malonic acid diesters:

物質名：Dimethylmalonate(DMM)

化学式：C₅H₈O₄

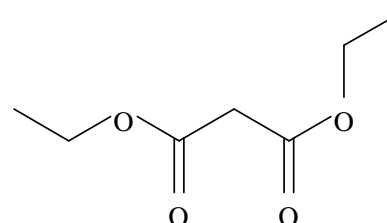
CAS No.：108-59-8



物質名：Diethylmalonate(DEM)

化学式：C₇H₁₂O₄

CAS No.：105-53-3



SIAR 結論の要旨

カテゴリーの根拠

ジエチルマロン酸 (DEM) 及びジメチルマロン酸 (DMM) の製造並びに使用パターンは類似している。2つの化学物質は非常に類似した物理-化学的特性があり、両エステルは2段階反応で加水分解され、マロン酸及び対応するアルコールのメタノールまたはエタノールを生成する。体内の不特定のエステラーゼが加水分解を触媒すると思われる。アルコール類及びマロン酸は生理学的経路により代謝される生体物質である。エタノール (CAS No. 64-17-5) 及びメタノール (CAS No. 67-56-1) は SIAM19 で評価された。エタノールの有害性はアルコール飲料の消費に関係する用量で明白なので、現在のところ、追加研究の優先度は低いと結論された。マロン酸エステルの製造及び使用の結果、これらのばく露レベルに到達することは不可能なので、マロン酸が DEM の毒性を決定する代謝物であろうと予想できる。メタノールについて、SIAM 19 は本化学物質を追加研究の候補物質であると決定した。メタノールはヒトの健康に潜在的な危険特性 (神経学的影響、CNS 機能低下、眼への影響、生殖及び発生影響、並びに他の器官毒性) を示した。メタノールのヒトの CNS 及び網膜に対する影響は、メタノールの二酸化炭素への代謝速度が制限され、蟻酸エステルが蓄積する用量でだけ発生する。霊長類において、蟻酸エステルの蓄積はメタノール用量が 500 mg/kg 体重 (DMM 用量は 1000 mg/kg 体重以上を要する) より多い場合に観察された。げっ歯類 (ヒトよりもメタノールの毒性の感受性は低いとされている) において、適切に行われた DMM 反復投与毒性試験からメタノールに関係した毒性の兆候はなく、メタノールの毒性は 1000 mgDMM/kg 体重/日までで予想されないため、メタノールは DMM の毒性プロファイルに関連性のある役割を果たさないと結論された。DMM 及び DEM の全身毒性の作用様式は、1000 mg/kg 体重/日の高用量で可逆性肝臓肥大を細胞レベルで示唆する DMM の反復投与試験から推論されるだけである。この影響は明白な全身毒性というよりは、むしろ肝臓における代謝誘導を示唆するものである。

ヒトの健康

両物質の物理化学的特性から、それらは容易に粘膜から吸収され、水区分へ分布すると推定できる。様々な種における *in vitro*試験において皮膚からの吸収は実験条件に依存して広範囲である。未希釈 [2-14C]-DEM の *in vivo*皮膚吸収はヌードマウスで最高値(15%)であり、豚では最低値(2.5%)であった。ヌードマウスに移植したヒトの皮膚、及びヘアレスドッグの皮膚の吸収は 4%であった。これらの実験は非閉塞条件で比較的低い皮膚吸収を示唆している。

DMM と DEM の何れもエステラーゼにより代謝され、1 つまたは 2つのエステル結合の分解の結果、相当するアルコール及びマロン酸モノエステルまたはマロン酸を生じる。

DMM の急性吸入試験は入手できない。ラットにおける経皮毒性試験 (OECD TG 402 及びGLP (限界試験)) において、LD₅₀>2000 mg/kg 体重であった。ラットにおける急性経口毒性試験は LD₅₀>2000 mg/kg 体重であった。両試験において、被験物質に関連した影響は観察されなかった。

DEM については、限定された文献データだけが入手可能である。濃縮蒸気のラットにおける 8 時間吸入ばく露試験で毒性は観察されなかった。ウサギにおける経皮 LD₅₀ は >16960 mg/kg 体重で、ラットにおける経口 LD₅₀ は 15794 mg/kg 体重であると報告された。総合すれば、両物質の試験は経口及び経皮による急性毒性は低く、吸入ばく露による毒性も低いことを示唆している。

DMM は OECD TG 404 に従ったガイドライン試験(GLP)においてウサギの皮膚に刺激性はなかった。DEM について、皮膚刺激性についてガイドライン試験は入手できないが、24 時間の閉塞ばく露による僅かな刺激影響が文献で報告された。両物質ともウサギにおける軽から中程度の眼の刺激影響を示したが、観察期間内に完全に回復した。試験は GLP に基づいて OECD TG 405 に従うかまたは類似の試験で実施された。

DMM は OECD TG 406 に従った Bühler 試験(GLP)において皮膚感作性を示さなかった。ヒト有志におけるマキシマイゼーション試験の報告は DMM と DEM の何れも如何なる皮膚感作性も示さなかった。

1件の OECD TG 422 に従った経口 (強制胃内投与) によるラット反復投与試験(GLP)がDMM について入手可能である。観察された唯一の影響は高用量群 (1000 mg/kg 体重/日) の動物における可逆性肝細胞肥大であった。NOAEL は 300 mg/kg 体重/日であった。限界のあるラット 90 日間混餌試験が DEM について唯一入手可能であり、雄雌それぞれ、36 及び 41 mg/kg 体重/日 (1 用量レベルだけが試験された) の用量レベルに関係した影響は示唆されなかった。

DEM について入手できる情報は限られているが、DEM は DMM よりも毒性が強くないと見込まれることから、それで十分であると考えられる。全体的に、反復投与による DMM 及び DEM の毒性は低いと考えられる。

DMM と DEM は代謝活性化系の存在の有無に係わらず何れも、標準の Ames試験のバクテリアに対して変異原性がなかった。DMM は代謝活性化系の存在の有無に係わらず、末梢ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 細胞遺伝学試験において、染色体異常活性を示さなかった。すべての試験は OECDまたは ECガイドライン

に従い、GLP で実施された。両物質とも、遺伝毒性に対する警告部分構造(Structural Alert)はない。結論として、入手可能な情報から、遺伝子突然変異及び染色体異常の何れについてもこれらの物質の変異原性を示唆するものはない。

DMM の OECD TG 422 に従った組み合わせ経口 (強制胃内投与) 反復投与/生殖/発生毒性試験(GLP)における所見に基づいて、雌雄の親毒性の NOAEL は 300 mg/kg 体重/日、並びに生殖/発生毒性の NOAEL は 1000 mg/kg 体重/日(最高用量)が導出された。DEM についての生殖/発生毒性試験は入手できない。DEM の製造及び正常な使用の結果として生殖/発生毒性に関連するエタノールの血中レベルに到達することは不可能なので、マロン酸が DEM の毒性を決定する代謝物であろうと予想できる。生殖/発生毒性が確認されない DMM よりも DEM の方が毒性が弱いと思われることも考慮に入れて、総合的に、DMM と DEM の生殖/発生毒性との関連性は示唆されないと結論する。

環境

ジメチル-及びジエチルマロン酸の両方とも、エステル様の臭気のある無色の有機液体である。DMM は融点が -62°C 、沸点が 181.4°C 、水溶解度が約 $142\text{g/L}(20^{\circ}\text{C})$ 、蒸気圧が $0.48\text{-}0.5\text{hPa}(20^{\circ}\text{C})$ 、並びに測定された $\log K_{ow}$ が -0.05 である。DEM は融点が $-48.7\sim 51.1^{\circ}\text{C}$ 、沸点が 199.3°C 、水溶解度が $20\text{g/L}(20^{\circ}\text{C})$ 、蒸気圧が $0.36\text{ hPa}(25^{\circ}\text{C})$ 、並びに測定された $\log K_{ow}$ が 0.96 である。両物質とも容易に生分解し(DOC-die away 試験において 100%(DMM) 及び98% (DEM))、2 段階の加水分解を行い、第一段階でモノエステルに、第二段階でマロン酸及びその関連アルコールであるメタノールまたはエタノールにそれぞれ分解する。半減期は両物質について、pH9 で最短で <2.4 時間 (50°C) であり、pH7 で DMM 及び DEM のそれぞれで 5.7 時間 (50°C) 及び 15.9 時間 (50°C)、pH4 で DMM が 859 時間(50°C)に増加した。pH4、 50°C で DEM は 5 日以内に 10%まで至らない分解を示した。OH ラジカルによる酸化を経由する光分解について、半減期は大気中で DMM が約 31 日、DEM が 4.7 日と推定された。DEM については水中の紫外線照射下で 40 分後に 100%光分解オゾン化が報告された。一般的なフガシティーモデル I は両物質が水相に優先的に分布 (DMM について 98%、DEM について 90%) し、少量が大気中に分布(それぞれ 1.5 及び 9.9%)する可能性を示唆している。しかしながら、フガシティーモデル IIIはもし、両物質が主に大気中、または土壤中に放出されれば、相当量が土壤中に分布する*かもしれないことを示唆している。測定されたオクタノール-水分配係数 ($\log K_{ow}$ は DMM -0.05 、並びに DEM 0.96) が生物-または土壌蓄積の可能性が低いことを示唆している。

* (大気中放出 : DMM、DEM は何れも 36%、土壌中放出 : DMM 38%、DEM 44.5%)

水生環境の 3 つの栄養レベルについて急性毒性データが両物質について入手できる。

急性毒性(mg/L) ;

	DMM	DEM
LC ₅₀ 魚 : 96 時間、 <i>Danio rerio</i>	21	—
LC ₅₀ 魚 : 96 時間、 <i>Pimephales promelas</i>	—	12-17
EC ₅₀ ミジンコ : 48 時間、 <i>Daphnia magna</i>	>728	179
藻類 EC ₅₀ : 72 時間、 <i>Desmodesmus subspicatus</i> 生長率 (生物体量)	240 (92)	>667 (424)

魚に対する最低 LC₅₀値が DMM で 21 mg/L 及び DEM について 12 mg/L、並びに評価係数 1000 に基づき、DMM-PNEC=21µg/L 及び DEM-PNEC=12µg/L と導くことができる。土壌中の陸生植物への生長

阻害は DEM 濃度 > 100 mg/kg 土壌まで観察されなかったし、*Eisenia fetida*への毒性は DEM 濃度 1000 mg/kg bw でばく露の 14 日後にも観察されなかった。

ばく露

最も重要な製品である DMM 及び DEM を含め、マロン酸エステル類の世界製造能力は 20,000 トン/年より多いと推定された。2000 年において国による内訳は次のように推定される：ヨーロッパ:8,000 トン/年(担当国:1 製造企業により 8,000 トン/年)、日本 4,000 トン/年、中国 12,000 トン/年、韓国 2,000 トン/年、並びにインド 600 トン/年。DMM 及び DEM は例えば、酢酸の部分またはヒドロキシエステル基を分子へ導入する目的で、様々な有機化学物質の合成中間体として化学工業で広く用いられている。マロン酸エステル類が中間体として用いられる異なったプロセスの最終製品に製薬、農薬、ビタミン、芳香剤、並びに染料が含まれる。DMM 量の約 1/3 ずつが農薬、製薬、並びに工業化学物質の生産に用いられている。DEM については、予想される内訳は農薬の中間体として 30 %、医薬中間体として 50 %、工業化学品の中間体として 20 %である。化学工業における管理された条件下で大部分は製造され使用されているので、製造及び使用を通じた環境ばく露は低いと考えられる。DMM は天然に生成される物質であり、例えば、パイナップル、バナナ、並びにブラックベリーの中に揮発性の芳香成分として多くの果物から検出されている。

加工記述から生産において非常に低い職業ばく露が予想される。用途についてのデータは入手できない。化学工業において多くの製品は中間体として用いられるので、管理されたばく露状況が予想される。

消費者ばく露に関して、WHO(2000)はヨーロッパ及び米国における DEM を含む 47 の芳香物質の毎日の複合摂取を評価した。これらの 47 物質の年間の製造量はヨーロッパにおいて 200 メートルトン、並びに米国において 1700 メートルトンであった。これから、推定される一人当たりの毎日の摂取量はヨーロッパで 28 mg/、並びに米国で 300 mg/ であると導出された。この摂取量は心配ないと考えられた。

DMM はスウェーデン及びスイスの製品登録に含まれるが、SPIN データベースに含まれない。DEM はスウェーデン及びスイスの製品登録に含まれ、SPIN データベースに含まれている。

勧告と勧告の理論的根拠と勧告された追加研究の特徴

ヒトの健康

本カテゴリーの化学物質は現在のところ、それらの有害性プロファイルが低いために、追加研究の優先度が低い。

環境

本カテゴリーの化学物質は環境有害性を示唆する特性を有する。これらの有害性は（高ばく露レベルでだけ明らかな急性毒性）追加研究を必要とはしないが、それらは化学物質安全性の専門家及び使用者により留意されるべきである。本化学物質は現在のところ、追加研究の優先度は低い。

[著作権および免責事項について]

[著作権]

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

[免責事項]

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