

初期評価プロファイル (SIAP)

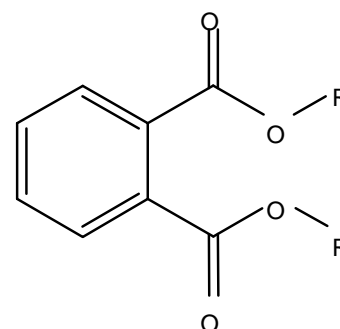
化学物質カテゴリー：高分子量フタル酸エステル類
High Molecular Weight Phthalate Esters (HMWPE)

物質名：

1,2-ベンゼンジカルボン酸 ジ-2-プロピルヘプチルエステル	53306-54-0
1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-2-propylheptyl ester	
1,2-ベンゼンジカルボン酸 ジ-C7-9-分岐及び直鎖アルキルエステル類	68515-41-3
1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C7-9-branched and linear alkyl esters	
1,2-ベンゼンジカルボン酸 ジ-C11-分岐及び直鎖アルキルエステル類	85507-79-5
1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C11-branched and linear alkyl esters	
1,2-ベンゼンジカルボン酸 ジ-C9-11-分岐及び直鎖アルキルエステル類	68515-43-5
1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched and linear alkyl esters	
1,2-ベンゼンジカルボン酸 ジ-C11-アルキルエステル	3648-20-2
1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C11-alkyl ester	
1,2-ベンゼンジカルボン酸 ジ-C11-14-分岐アルキルエステル類、C13 リッチ	68515-47-9
1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C11-14-branched alkyl esters, C13 rich	
1,2-ベンゼンジカルボン酸 ジ-C13-アルキルエステル	119-06-2
1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C13-alkyl ester	

構造式： 高分子量フタル酸エステル類カテゴリー物質はアルキル基 (R) を有し、次のような基本構造を持っている。

53306-54-0	R=C ₁₀ H ₂₁ (プロピル分岐) [100%分岐]
68515-41-3	R=C ₇ H ₁₅ から C ₉ H ₁₉ (分岐及び直鎖) [>80%直鎖]
85507-79-5	R=C ₁₁ H ₂₃ (分岐、本質的にメチル、及び直鎖)
68515-43-5	R=C ₉ H ₁₉ から C ₁₁ H ₂₃ (分岐及び直鎖) [>80%直鎖]
3648-20-2	R=C ₁₁ H ₂₃ (分岐)
68515-47-9	R=C ₁₃ H ₂₇ (分岐、本質的にメチル)
119-06-2	R=C ₁₃ H ₂₇ (分岐)



SIAR 結論の要旨

カテゴリー/類縁化合物の根拠

高分子量フタル酸エステル (HMWPE) カテゴリーはアルキル炭素骨格が 7 またはそれ以上の炭素原子(C) からなるエステル類である。本カテゴリーは類似構造の物質は同様の環境及び毒性学的特性を持つという原則のもとに形成されている。

カテゴリーメンバーに入っている物質、またカテゴリーメンバーに入っていない物質も含め、このカテゴリー定義に当てはまる物質のデータは入手でき、それらのデータはこのカテゴリーメンバーが類似した生物活性を持つこと、また、この特定されたカテゴリーメンバーのエンドポイントを特徴つけるために、みなし代用は適切な手段であることを示している。

HMWPE カテゴリーは化学的に類似した物質からなり、1,2-ベンゼンジカルボン酸が分岐及び/または直鎖アルキルアルコール類と反応したもので、それらはフタル酸エステル分子に結合したアルキル鎖として確認できる。フタル酸エステル (PE) 分子はベンゼンジカルボン酸 (または無水フタル酸) の1分子を 2 つのアルコール分子でエステル化することにより製造される。本カテゴリーの 7 物質は直鎖及び/または分岐のジヘプチル、ジオクチル、ジノニル、ジデシル、ジウンデシル、ジドデシル、並びに/またはジトリデシル PEs からなる。分岐状アルキル鎖は様々な混合異性体により構成されている。アルキル鎖の長さは物質によって様々であるが、長い炭素鎖 (または骨格鎖) の全炭素数は主に C7 かまたはそれ以上である。本提案に記述されたカテゴリーにおける7物質について、骨格はC7からC12の範囲である。1 つを除くすべての骨格はメチル側鎖を含んでいて、ビス-プロピルヘプチルフタレート骨格だけはプロピル側鎖を含んでいる。

化学的構造の類似のために、カテゴリーメンバーは一般的に同じ様な特定の物理-化学的特性または予想される傾向を示す (SIAR の表 1 を参照)。入手可能なデータから、HMWPE メンバーは生物学的活性に関しても、生物学的影響はほとんど示唆されないということで類似している。

PEs について、重大な毒性学的影響は発生及び生殖に関してである。これらの状況はまさに構造に依存していて、4 から6 の炭素鎖骨格を持つ分子と関連がある。それに反して、7 かそれ以上の骨格炭素を持つ PEs は生殖において検出可能な影響を生じず、発生有害影響も生じない。フタル酸エステル類についての非常に大きな毒性学データベースから、構造活性は全炭素数よりもむしろフタル酸エステルの直鎖の部分に最も関係することが示唆される。例えば、DINP (ジ-イソノニルフタル酸エステル、CAS No. 68515-48-0 及び 28553-12-0) 並びに DIDP (ジ-イソデシルフタル酸エステル、CAS No. 68515-49-1 及び 26761-40-0) は以前に評価されており、正式には本カテゴリーには含まれないが、カテゴリーの定義を満足している (SIAR 表 2 参照)。更に、環境影響について、PEs は C5 以上からは如何なる影響も示さない (SIAR の参考文献を参照)。よって、本 HMWPE カテゴリーは毒性指標及び環境影響指標に有効である。

上記に述べたように、DINP及びDIDPは骨格の長さはほとんどC7以上でありカテゴリー定義に適合しており、発生/生殖毒性をほとんど生じない。DINP 及び DIDP の報告書は OECD HPV 計画ですでに評価されているので、本カテゴリーに詳細には含めない。しかしながら、これらの 2 物質についての選択されたデータはカテゴリーを支援するデータとして用いられる。

PEs についての特定の毒性指標の特性を正確に示すために、みなし代用手法が適用できる。みなし代用は、関連する1つまたはそれ以上の類似物質の測定または算出された毒性指標データを用いて、データがない同様な物質の毒性指標を予測するために一般的に実施されている。

PEs に適用されているみなし代用の 2 つの一般的規則には次のようなものが含まれる：

- ・ 化学的関連性：データのある物質と同様にデータの無い物質もそれらの物理化学的、生物学的、並び

に毒性学的特性が、定義された範囲で予想されたように同じような動きをするか、または論理的進行が類似していること。環境影響評価について、みなし代用が 5 炭素より長い骨格鎖の HMWPE で実施できることが示されている。実際、それらの水溶解度が非常に低いので、それらの溶解度の限界値で HMWPE メンバーについて魚、無脊椎動物、並びに藻類に対する毒性は無い。健康評価についてのみなし代用は 7 以上の炭素骨格鎖の HMWPE で実施されている。

- 構造的類似性：データの無い物質は参照物質と比較して僅かに付加的な構造的相違を有するか、または2物質の相違が、正確に予測はできないがその特性に十分な影響を及ぼさないことが予想される。

PEs について通常、みなし代用はアルキル側鎖の増加/減少する炭素 (C) 数について適用される。例えば、ジノニル (ジ-C9) フタラート及びジウンデシル (ジ-C11) フタラートについてのデータは、ジデシル(ジ-C10) フタラートまたはC9からC11のアルキル基の結合を有するフタラートジエステルのみなし代用に用いられるかもしれない。論議のために、この報告書では以下の一般的な略記を本カテゴリーのPE メンバーについて用いる。

Di-phC10PE (CAS No. 53306-54-0)

Di-C7-9PE (CAS No. 68515-41-3)

Di-C11PE (CAS No. 3648-20-2 または 85507-79-5)

Di-C9-11PE (CAS No. 68515-43-5)

Di-C13PE (CAS No. 68515-47-9 または 119-06-2)

ヒトの健康

本カテゴリーHMWPE のトキシコキネティクス、代謝、並びに分布について具体的に入手できるデータはない。しかしながら、DINPのデータは定性的な視点において他の HMWPE を代表すると考えられる。げっ歯類に経口投与されると、DINP は消化管で迅速に代謝され相当するモノエステル (MINP) を生じ、吸収され、主に尿中に排泄される。投与後まもなく、主に肝臓中及び腎臓中で検出されるが、何れの器官及び組織においても残留または蓄積しない。皮膚からはほとんど吸収されないが、一旦吸収されると、経口投与された物質と同じように挙動する。これらのげっ歯類試験の結果は、低用量で低吸収を示し、高用量でさえも全吸収量はより限定されるヒトまたは他の霊長類の試験データと対照的である。実際、霊長類は、フタラート類の相当するモノエステルへの代謝率が低く、高用量では霊長類におけるモノエステルの吸収は飽和している。この相違の1つの理由は霊長類とげっ歯類の間でフタラート類の加水分解速度が異なることである。結論として、HMWPE の吸収はげっ歯類に比してヒトでは少ないようである。

HMWPE は吸入、経皮、腹腔内、並びに経口経路ばく露により急性毒性は低い。HMWPE カテゴリーメンバーは皮膚及び眼に刺激性がなく (CAS RN. 68515-47-9 についてわずかな結膜の刺激性だけ)、皮膚感作性もない (マキシマイゼーション試験または相当する試験、または Buehler 法試験)。これらの毒性指標についてのいくつかのデータは古く、詳細に検討された公開報告書は推奨される試験手法全てを含んでいないかもしれないが、証拠の重さは一致している。

反復投与ラットの試験における主要な所見は、肝臓及び腎臓において、またそれほどではないが甲状腺において見られた。肝臓に対する影響は、より程度の弱い順応反応と思われる影響を加えて、ペルオキシソーム増殖の指標である PCoA、肝臓重量、並びに肝臓肥大であるが、これらのヒトとの関連はない。実際、こ

これらの影響はペルオキシソーム増殖・活性化受容体 α (PPAR α) を通して媒体され、PPAR α のレベルはヒトよりげっ歯類の方がかなり高いことが明らかになっている。このように、ヒトは本質的にペルオキシソーム増殖物質に対してげっ歯類よりも敏感でないと予想される。この仮説の経験的な証拠は、DINPの反復投与がペルオキシソーム増殖を含む肝臓、腎臓、または睾丸パラメーターに影響を与えなかった霊長類における試験で明らかにされている。腎臓の影響は用量に依存した α -2 μ -グロブリン腎症の結果である。このような影響は雄ラットに対して性・及び種・特異的であり、ヒトとの関連性はない。雌ラットにおける散発的に観察される腎臓重量増加との関連性は明白ではない。甲状腺の影響は肝臓におけるペルオキシソーム増殖と関係のある代償性的影響であると思われる。この結果は全カテゴリーメンバーについて一致していて、NOAEL は 10～282 mg/kg/日の範囲である。10 mg/kg/日の値はOECD 422試験によるもので、ラットに45日間投与し、50 mg/kg/日で観察された影響は肝臓重量の増加であった。これはペルオキシソーム増殖と関係があるようである。このデータは様々な試験における用量レベル選定により展開する。すべてのNOAELsは肝臓及び/または腎臓の一般的影響によって決定される。

HMWPE カテゴリーメンバーは*Salmonella typhimurium*を用いた Ames 復帰突然変異原性試験において全てが代謝活性化系の存在の有無に関わらず、非-変異原性であった。同様に、本カテゴリーのほとんどの炭素数をカバーする範囲にわたる物質がマウスリンパ腫試験で不活性であることがわかった。Di-C13 PE の追加試験は被験物質が外因性の代謝活性化系の存在の有無に関わらず、4.75 mg/ml の限界濃度まで CHL 細胞において構造的染色体異常も倍数性も引き起こさないことを示した。これらの物質は、カテゴリー全体として遺伝毒性陰性のデータに基づいて非-遺伝毒性である。これらの毒性指標についていくつかのデータは古く、詳細検討された公開報告書は推奨される試験手法全てを含んでいないかもしれないが、証拠の重さは一致している。

HMWPE は発がん性についての試験（慢性毒性または発がん性試験）は行われていないが、広範囲のフタラト類の以前の経験では、高用量でげっ歯類において肝臓の変化を生じるかもしれないが、これらはヒトに関連がなく、ヒトリスクを示すものではないことを示唆している。DINP の 3 つの慢性毒性/発がん性試験（ラット 2 試験及びマウス 1 試験）が実施されている。ラットの試験において、主要な所見はペルオキシソーム増殖の誘発に主に関係する肝臓及び腎臓の変化であった。雌雄ラットにおける肝臓腫瘍の増加、並びに雄ラットにおける腎臓腫瘍のわずかな増加もあった。これらの腫瘍のどれもラットに特異的であり、ヒトに関連性がないと考えられる。マウスの試験において、同様な肝臓腫瘍があり、これもまたペルオキシソーム増殖の結果であるが、他の型の腫瘍はなかった。

カテゴリーメンバーのすべてに生殖毒性試験がなされたわけではないが (di-phC10 PE、di-C11 PE、または di-C13 PE - CAS No. 68515-47-9)、分子量が低い (di-C7-9 PE)、中間 (di-C9-11 PE)、より高い (di-C13 PE - CAS No. 119-06-2) のそれぞれの分子量代表物質についてのデータがあり、それらは 500 mg/kg/日及び 250 mg/kg/日 (di-C13 PE) までの用量で有意な生殖毒性は示さなかった。影響には一時的な体重減少、または僅かな卵巣及び副睾丸重量の減少が含まれた。これらの影響は軽度であり、生殖毒性に直接の関連性はない。更に、カテゴリーメンバーの di-C7-9 PE 及び di-C9-11 PE は、DINP 及び DIDP と同様に検出可能な生殖影響と関連性がなく、繁殖性に影響しないことが最近示された。

HMWPEについてのラット発生毒性試験データは、di-phC10、di-C7-9、di-C9-11、並びにdi-C13PEsについて行われ、1,000 mg/kg/日（限定用量）まで、あるいは 250 mg/kg/日（di-C13 PE において）までの用量でわずかな母獣毒性を示した。影響は生じなかったか、または母ラットの摂餌量の減少及び体重損失の影響であった。Di-phC10 PEだけが限定された用量で母獣毒性を示し、上記の2つの母獣毒性の症状に係る吸収、同腹仔の大きさの減少、または生存胎仔への影響があった。DIDP に対する 2 世代試験において、子孫生存数の減少が観察され、F2 においてより顕著であった。Di-C13 PE（CAS RN 119-06-2）1 世代試験（F1 世代）において、生存指数の減少が観察され、仔の NOAEL は50 mg/kg/日、親ラットの NOAELs は 250 mg/kg とされた。これらは発生影響に関係があると考察されるかもしれない。このような変化は di-C7-9 PE 及び di-C9-11 PE についての別々の試験のどの世代においても見られなかった。これらの結果は DIDP の試験結果と一致している。

しかしながら、試験されたHMWPE物質の何れも発生影響を生じなかった。拡大した腎盂及び過剰腰肋を含む発生変異の頻度の増加が di-C7-9 PE 及び di-C9-11 PE における試験で生じたが、ラットにおける一般的所見である。HMWPE カテゴリーの全メンバーの発生毒性試験は実施されていないが、より低分子量（di-phC10 及び di-C7-9）、中間(di-C9-11)、並びにより高分子量(di-C13) の代表物質についてのデータがある。DINP 及び DIDP のように、有意な発生毒性は示さなかった。証拠の重さで示されるように、他のカテゴリーメンバーも同様な挙動を示すと結論するのは合理的である。このように、HMWPE の本カテゴリーはげっ歯類に対して生物学的に有意な発生影響を誘発しないと結論できる。

結論として、SIAR（3.1.2 から 3.1.8 章）で示されているように、証拠の重さは HMWPE カテゴリーメンバーは急性毒性及び亜慢性毒性が低いことを示している。それらは皮膚及び眼に刺激性がない、皮膚感作性がない、変異原性がない。げっ歯類試験において、発生毒性は全くないか、またはほんの少し観察されるだけで、生殖能力に対する有害影響も観察されなかった。このようにヒトにおける生殖毒性の結果として、それらの PEs について最小限の懸念しかない。発がん性については試験されていないが、本カテゴリーメンバーは遺伝影響を生じる可能性は示さない。ペルオキシソーム増殖を通じた同様の作用機構によるげっ歯類の肝臓腫瘍の誘発が予想されるが、これはヒトに関連性がないと推定される。

結果は、HMWPEカテゴリーの全メンバーの全毒性指標において一致しており、毒性は十分に明らかにされた。追加試験は提案されない。

環境

HMWPEカテゴリーメンバーは液体(25°C)である。それらの物理-化学的特性のほとんどは、構成している化学物質の範囲を最も特徴付ける化学構造を用いた予測手法により得られた。それらは比較的同じ様な特性、または値の幅の中を漸進的に変化している；融点は-48°Cから-9°Cの範囲で、沸点は398°Cから501°C (1,013hPa)の範囲で、密度は0.950g/cm³から0.965g/cm³の範囲で、蒸気圧は25°C で 3.63×10⁻¹⁰ hPa から 9.33×10⁻⁷ hPa の範囲であり、水溶解度は 0.0001 mg/L より小さく、logP_{ow} 値は 6 から 12.1 までの範囲が示された。

Mackay レベル I 方法を用いた分布モデルの結果は、HMWPE カテゴリーメンバーは土壌区分（約98%）に主に分配され、少量は底質中（約 2%）に分配されることを示唆した。カテゴリーメンバーの蒸気圧は低い

(25°Cで $<9.33 \times 10^{-7}$ hPa) ので、水生及び陸生生息地から大気への揮散は無視できるだろう。

しかしながら、大気中へ分配されるわずかな部分は、主に OH ラジカルにより媒介される間接的な光分解過程を通して迅速に分解する可能性があり、OH ラジカル濃度に依存して約 4 から 7 時間の範囲の半減期が予想される。水中での光分解及び加水分解は、フタル酸エステル類がこれらの反応に対して感受性が乏しいか、あるいは全くないので、水生環境におけるフタル酸エステル類を別の物質に変化させる原因ではないだろう。カテゴリーメンバーの加水分解半減期は3年より長いと予測される。

HMWPE カテゴリーメンバーは易生分解性試験において、28 日以内に 12.8%から 75%生分解する可能性がある。カテゴリーメンバーは DIDP と同様に易分解性ではない。しかし、本カテゴリーで最も分子量が大きい2物質、di-C13 PEs(CAS RN 119-06-2 及び 68515-47-9)は他のカテゴリーメンバーと比較すると、28 日の生分解性の程度は相対的に低いことを示したが、これらの物質の現存のデータベースは試験期間を延長(56 日間)することで、本カテゴリーの低い分子量メンバーと同レベルに生分解されることを示している。DINPのデータは、この物質が28日以内に容易に分解することを示している。更に、試験は HMWPEs が陸生系及び下水系中の微生物の呼吸を阻害しないことを示している。カテゴリーメンバーは 4.5 ~ 7.7 の間の範囲の予測 $\log K_{oc}$ 値に基づいて、土壌、底質、並びに廃水固形物中の有機物質への吸着が予想される。

HMWPEs の急性及び慢性水生毒性は多くの種を用いて評価された。これらのデータは明白にカテゴリーメンバーは水溶解度以下では急性及び慢性水生毒性を表さないことを示している。これらの物質の溶解度は 0.017 mg/L 以下である。以上のように、これらの物質への水生ばく露は非常に限定されるだろう。

分配データにより示唆される主要な関連区分である陸生環境に関して、HMWPE カテゴリーメンバーについての試験は入手できない。しかしながら、7,994 mg/kg 土壌乾燥重量の濃度で行われた同族化合物DIDP のミミズの試験結果に基づいて、HMWPEカテゴリーメンバーが毒性を示すことは予想されない。2 つの低分子量カテゴリーメンバーである di-C7-9 PE 及び di-C9-11 PE は 8,000 mg/kg 土壌乾燥重量以上の非常に高濃度で植物に影響を引き起こすかもしれないことが、2 つのカテゴリーメンバー中に検出された成分に含まれる DINP のデータに基づいて予想される。2 つの淡水無脊椎動物を用いた底質毒性試験から得られた、相対的に高濃度(2,900 mg/kg 底質乾燥重量まで)では影響が示されなかった、という結果はカテゴリーメンバーが底質無脊椎動物に毒性を生じないことを示唆している。試験されたフタル酸エステル類DINP、DIDP、並びにdi-C7-11 PEはHMWPEカテゴリーに属さないが、選択されたカテゴリーメンバー成分は炭素数の範囲をカバーし、類似構造である。最終的に、HMWPEs は水生種において生物蓄積が低いことが、DINP についての食物網試験、並びに DINP、DiC11-PE、並びに di-C13 PE についての生物濃縮試験により示されている。これらの物質がより低い捕食レベルからより高い捕食レベルへと行くにつれ濃度が減少する理由は代謝による構造変化によるものであろう。

ばく露

ヨーロッパの推定製造量は約60-100kトン/年（ヨーロッパ可塑剤・中間体協会・個人情報）である。これは世界製造量の 1/3 に相当する。

HMWPEs は主にポリマーに関係のある工業化学物質として、多くがポリ塩化ビニル樹脂 (PVC) の可塑剤として用いられるが、しかし、潤滑油のための合成基礎原料としても用いられる。ポリマー用の用途は PVC 関連用途と非-PVC ポリマー関連用途に分けることが出来る。フタル酸エステルを含む PVC の用途はワイヤーとケーブルの断熱、家具と自動車の布張り、床張り、壁の保護剤、コイルコーティング、貯水池の裏打ち、屋根の防護膜、並びに防水加工布が含まれる。フタル酸エステルを含む非-PVCを主体とするポリマーは、熱可塑性物質、ゴム及び選択された塗料、並びに接着剤を含んでいる。

HMWPEカテゴリーメンバーはPVCの医学または玩具用途には用いられない。それらは粘性が高く、融合が遅く、並びに費用が高いために、HMWPE カテゴリーメンバーは玩具の製造には向いていない。

製造施設の洗浄の際に、それらの企業から放出されたHMWPEsは基本的には全てが、排水処理工場に入り、生分解されるか、または下水汚泥に吸着する。

環境中に検出されるHMWPEsのほとんどは、フタル酸エステル含有ポリマー製品から風化作用の結果としてゆっくりと放出されることにより生じるようである。一旦、フタラート類が製造され、様々な製品に用いられると、放出はこれらの製品の末端用途で生じる。工業的点排出源とは違って、製品の末端用途での放出は拡散排出源を表している。両ポリマーの用途において、フタル酸エステルはその製品の柔軟性を強化するための可塑剤として役に立っており、それはフタル酸エステル分子がポリマー鎖の間に位置しているからである。しかしながら、フタル酸エステル分子はポリマー基質に共有結合しないので、使用者または消費者ばく露、または溶出、とそれに続く環境への放出が発生するかもしれない。

ほとんどの HMWPEs はポリマー基質内ではさまれているので、ポリマー製品の使用期間中の放出は遅れる。

HMWPEsへのばく露はそれらが製造される作業場で発生するかもしれない。物理学的特性に基づいて、製造活動における主要な作業場ばく露は経皮であり、処理中にエアゾル形成の可能性もあるかもしれない。しかしながら、HMWPEs は工業製造施設においてのみ取り扱われ、多くの用途はフタル酸エステルの基材への混入である。そのため、消費者ばく露はわずかに予測されるが、消費者は HMWPEs を含む製品の使用を通して間接的にのみばく露され、摂取は低いと予想される。

勧告と勧告の理論的根拠と勧告された追加研究の特徴

本カテゴリーにおける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。

[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。