

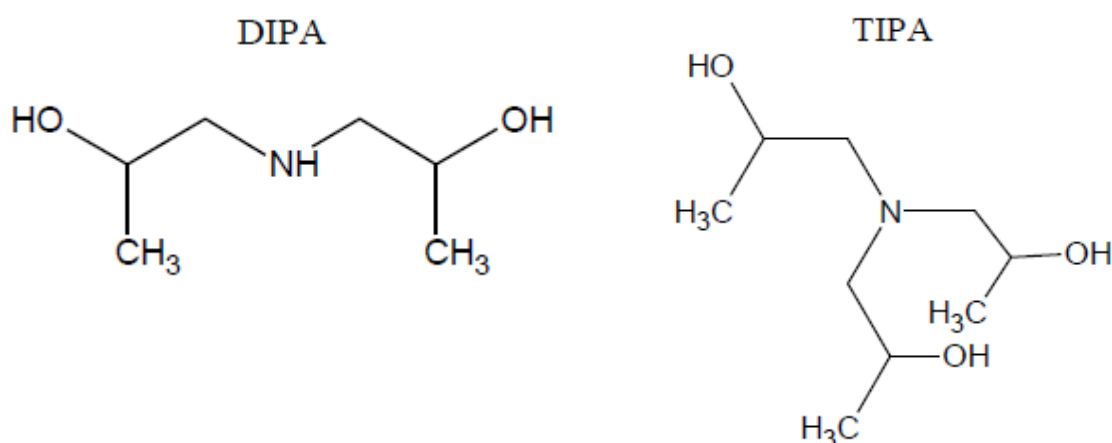
初期評価プロファイル (SIAP)

イソプロパノールアミン類カテゴリー

物質名、CAS No.、構造

1,1'-Iminodipropan-2-ol (Diisopropanolamine, DIPA)(CAS No. 110-97-4)

1,1',1''-Nitritotripropan-2-ol (Triisopropanolamine, TIPA) (CAS No. 122-20-3)



SIARの結論の要旨

カテゴリーの理論的根拠

DIPA(ジイソプロパノールアミン)とTIPA(トリイソプロパノールアミン)はそれぞれ2級および3級のアミン同族体であり、共通の置換基であるイソプロパノールの一つが異なる一連のイソプロパノールアミン化合物である。

これらの化学物質をいくつかの理由により、一つのカテゴリーに含めることができる。双方とも類似した化学構造と、何れも大変類似しているか、または一連のアルコールアミン類に予期される、漸進的変化を反映する物理化学的特性を示す。環境運命の特性も生分解を除いて類似している。DIPAは易生分解性であると考えられるが、TIPAは違う；しかし、TIPAは諸条件下において異なる範囲で生分解する。哺乳動物の毒性について、双方の物質とも皮膚と眼の刺激性物質であり、双方とも反復投与試験では腎臓を標的とし(分子量が大きいほど高い毒性を示す)、双方とも他の指標に対しては同じように低い毒性を示す。

物理-化学的特性

DIPAは融点の測定値が42 °C、沸点の測定値が249 °C (1013 hPa)、蒸気圧の測定値が0.00107 hPa (25°C)、および解離定数 (pK_a) が9.1 (25 °C) の固体である。オクタノール-水分配係数 (log K_{ow}) が-0.79、溶解度の測定値が870 g/L (25°C) である。TIPAも固体であり、融点の測定値が45-50 °Cの範囲である。沸点の測定値が305 °C (1013 hPa)、蒸気圧の測定値が0.000013 hPa (25°C)、解離定数 (pK_a) が8.06 (25°C) であった。TIPAのオクタノール-水分配係数 (log K_{ow}) は-0.15であり、25 °Cで水に溶解する。

ヒトの健康

ラットでのDIPAの吸収、分布、排泄が経皮投与後に研究された。ラットの背中中の剃毛処理された皮膚に19 mg ¹⁴C-DIPA/kg bwを48時間まで、単回経皮投与した。投与量の0.3%/hr未満の吸収速度を示す¹⁴C-DIPAのわずかに16.2%が吸収された。糞便中に少量の排泄を伴いつつ、主要な排泄経路は尿経由であり、組織への蓄積はなかった。DIPAはまた、ラットにおいて19 mg/kgで静脈内投与され、48時間後に尿中に投与量の96.8%が変化しないまま排泄された。

雄ラットでの10.7 mg ¹⁴C-TIPA/kg bwの単回経口投与による経口試験[OECD TG 417]において、TIPAの代謝と排泄が評価された。投与後0.25時間で、血清中の放射活性はピークとなり、急速に低下した。投与量の約80%が24時間以内にTIPAのまま尿中に排泄された。若干量が糞便中と呼気中に排泄され、1%未満が組織または体に残った。

急性経口毒性の最も信頼のおける試験は、DIPAについて、ラットで2000と3980 mg/kg bwの間のLD₅₀値を示している。TIPAについては、許容できる品質の2つの試験が、ラットで5994と6500 mg/kg bwのLD₅₀値を示している。TIPAを投与されたラットは昏睡状態の徴候を呈し、TIPAの最高用量では、弱い涙目と下痢を示した。ウサギでの経皮24時間LD₅₀値はDIPAが8000 mg/kg bw、TIPAが > 5000 mg/kg bwであった。

OECD TG 404試験で、未希釈のDIPAを半閉塞的に無傷皮膚と最低4時間接触させたウサギでの皮膚刺激性は報告されなかった、しかし10%または未希釈のDIPAを無傷または有傷の皮膚へ長時間閉塞的にばく露した後に、充血および壊死または変性がウサギで見られた。OECD TG 404試験で半閉塞の状態でも4時間ばく露した後に、未希釈TIPAも同様にウサギに対する刺激性はなかった。ウサギ皮膚でのTIPAの長時間閉塞接触後、刺激（発赤、腫れ、傷跡の形成）が観察された。別のOECD 405ガイドライン試験で、未希釈のDIPAおよびTIPAはウサギの眼に、72時間ばく露後に、一部の動物で重篤な影響を伴う刺激を生じた。

モルモットでの50%DIPAまたは22%TIPAの反復皮膚塗布を含むスクリーニング試験で、感作性は認められなかった。

反復投与試験は、DIPAはラット、TIPAはイヌとラットで行われた。反復投与経口毒性試験（OECD 408）で、ラット（10匹/性/用量）にはDIPA約0、100、500、1000 mg/kg bw/日を飲水により90日間投与した。他のグループ（10匹/性）には、90日1000 mg/kg bwばく露後に未処置の水を28日間与えた。餌と水の消費量および体重の減少が最大投与量で見られ、それらは尿の比重の増加と量の減少と関連した。最高投与量では血清コレステロールが増加、および血清リンが低下したが、回復期の最後にはもはや見られなかった。500および1000 mg/kg bwで、組織的な変化を伴わずに絶対的および相対的な腎臓重量が増加した。腎臓重量の増加は雌よりも雄の方がより顕著であった。NOAELは、雄が100 mg/kg bw/日、雌が500 mg/kg bw/日であった。ラット（5匹/性/用量）にも同様に飲水経路でDIPA 100、300、600、1200、3000 mg/kg bw/日を14日間投与した。1200 mg/kg bw/日で、雄の体重低下、餌と水の消費量の若干の低下、および相対的な腎臓重量の増加が観察された。雌雄のラットでNOAELは600 mg/kg bwであった。

TIPAはイヌ（4匹/性/用量）に、飼料中0、500、2000、7500 ppm（雄：約0、16.8、71.2、272 mg/kg bw/日、雌：約0、19.7、78.3、288 mg/kg bw/日）で100日間投与された。眼科学、血液学、血清化学、尿分析、

血液のメトヘモグロビン、肉眼検査および顕微鏡検査、そして器官重量の測定は処理に関連する影響は何も示さず、その結果、NOAELは272–288 mg/kg bw/日（試験した最大用量）となった。ラット（5匹/性/用量）にも飲水経路でTIPAを100、300、600、1200、2000 mg/kg bw/日sで14日間投与した。2000 mg/kg bw/日で、体重の低下、雌の水の消費量の若干の減少、およびタンパクとアルブミンの減少が観察された。1200 mg/kg bw/日で、タンパクとアルブミンの低下が観察された。グルコースの低下が、雄の300 mg/kg bw/日以上で、および雌の600 mg/kg bw/日以上で観察された。最後に、相対的な腎臓重量の増加が300 mg/kg bw/日で観察され、雄の600 mg/kg bw/日で統計的に有意に至った。相対的な腎臓重量の増加が雌では300 mg/kg bw/日で始まり、2000 mg/kg bw/日で顕著となった。雌雄のラットのNOAELは100 mg/kg bw/日であった。

ラット（5匹/性/用量）にDIPA 0、100、500、750 mg/kg bw/日を5日/週、28日にわたり皮膚に塗布した。適用部位に中程度の紅斑、浮腫および痂皮が認められた、全身毒性は観察されず、結果として、皮膚刺激性と全身毒性のNOAELはそれぞれ、100および750 mg/kg bw/日であった。TIPA 0、300、1000、3000 mg/kg bwを5日/週、28日間にわたり皮膚に塗布したところ、ラットは最高投与量で僅かな皮膚の肥厚を呈した。中および高用量の各1匹の動物で紅斑と痂皮が観察された。全身毒性のNOAELは3000 mg/kg bw/日、局所作用のNOAELは300 mg/kg bw/日であった。

DIPAとTIPAは、いくつかの*Salmonella typhimurium*系統またはチャイニーズハムスター卵巣細胞で微生物復帰突然変異試験で遺伝子突然変異を引き起こさなかった。どちらの物質もラットのリンパ細胞で、染色体異常を生じなかった。全ての試験は代謝活性化系の存在の有無何れでもその活性が試験された。これらの化学物質は*in vitro*遺伝子毒性ではないと考えられる。

DIPAとTIPAの発がん性は、2つの経口試験によって調べられた。一つの試験で、0または1%DIPA（約392～843 mg/kg bw/日）を餌で20匹の雄/用量に94週間投与した。20匹中16匹が生存した。対照と処置グループ間に腫瘍の発生率について有意な違いはなかった。雄Wisterラットでの104週間2% TIPAの餌試験は、肝臓病巣の増加の組織学的証拠を何も示さなかった。*in vitro*遺伝子毒性試験の一般的な陰性結果と併せたこれらの試験のデータは、これらの化学物質単独では発がん性の証拠は無いことを示した。しかし、それらの試験は、少数の雄のみと1用量を用いたことから、腫瘍検出能に限界があった。

TIPAの生殖毒性は、ラットの1世代試験で研究され、食餌によりラット25匹/性/用量に被験物質 0、39.7、160、609 mg/kg bw/日（雄）、0、43.7、182、700 mg/kg bw/日（雌）を交配前の5週間、交配期、妊娠期および授乳期に餌投与した。同じ用量を、新生仔20匹/性/用量にも授乳期終了後90日間にわたり投与した。影響はなんら報告されておらず、生殖NOAELは609/700 mg/kg bw/日（試験の最高投与量）であった。OECD TG 414発生毒性試験で、妊娠雌ラットにDIPA 1000 mg/kg bw/日を妊娠6日–20日に強制経口投与した。母獣と発生NOAELは1000 mg/kg bw/日（試験の最高投与量）であった。これらの結果に基づき、DIPAとTIPAは生殖および発生毒性の可能性がないものと予期される。

DIPAおよびTIPAはヒトの健康に有害性（皮膚と眼の刺激性）を示す特性を有している。OECD HPV化学物質プログラムの目的とするヒトの健康有害性を特徴づけるために適切なスクリーニングレベルのデータが入手可能である。

環境

DIPAとTIPAは、中性環境条件下で加水分解されやすい官能基を含む分子構造を有していない。乖離定数に基づき、これらの化学物質はpH7でほとんどがプロトン化アミン型(共役酸類)であることが予期される。これらの化学物質は > 290nmの光を吸収するので、直接光分解の可能性はある。AOPWINモデルを用いて評価した場合、大気中で、ヒドロキシラジカルとの反応によるDIPAの間接的な光-酸化は、半減期が約1.262時間であり、TIPAは1.035時間であると予測された。DIPAは易生分解性試験(OECD 301F試験)を合格した。活性汚泥の存在下で、28日以内に94%のDIPAの分解が観察された。しかし、TIPAは、28日後の酸素消費に基づく生分解は平均0%を示したので、易生分解性試験(OECD 301F試験)に合格しなかった。とはいえ、TIPAは環境中で分解しやすい。好氣的代謝試験は、半減期が14.3日であり、30日で無機化が39%、20日で無機化が64%の結果となった。他の好氣的土壌代謝試験は、約2日の半減期、20日で完全な無機化の結果となった。

大気、水、土壌区分への等量の継続的分配によるレベルⅢフガシティーモデルは、DIPAとTIPAが主に土壌(62.2と69.4%)および水(37.8と30.6%)区分にそれぞれ分布し、両物質とも僅かな量が大气(<0.1%)および底質(<0.1%)区分に分布することを示唆する。水区分にのみ放出されると、それらは主に水に分布(99.8%)し、底質に0.2%、大気と土壌には0%、分布する。

ヘンリー定数値は、DIPAおよびTIPAそれぞれ25℃で $6.91 \times 10^{-11} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mole}$ ($7.00 \times 10^{-6} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mole}$) および $9.77 \times 10^{-12} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mole}$ ($9.90 \times 10^{-7} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mole}$)であり、これらの化学物質の水相からの揮発性は低いことが示唆される。それぞれのlog K_{ow}値、-0.79と-0.15に基づき、DIPAとTIPAの生物蓄積性は低いと考えられ、両化学物質の推定BCF値が3(BCFBAFプログラム(v.3.00); USEPA,2009)であることにより支持される。

以下の急性毒性試験結果が水生種について決定された。

DIPA

魚 [<i>Brachydanio rerio</i> (new name: <i>Danio rerio</i>)]	96 h LC ₅₀ ≥ 1000 ~ ≤ 2200 mg/L (設定濃度)
無脊椎動物 [<i>Daphnia magna</i>]	48 h LC ₅₀ = 277.7 mg/L (設定濃度)
藻類 [<i>Scenedesmus subspicatus</i>]	72 h ErC ₅₀ = 270 mg/L (生長速度、設定濃度)

TIPA

魚 [<i>Cyprinus carpio</i>]	96 h LC ₅₀ > 1000 mg/L (設定濃度)
無脊椎動物 [<i>Daphnia magna</i>]	48 h LC ₅₀ = 857 mg/L (設定濃度)
藻類 [<i>Scenedesmus subspicatus</i>]	72 h E _r C ₅₀ = 710 mg/L (生長速度、設定濃度)
	72 h E _b C ₅₀ = 50 mg/L (バイオマス、設定濃度)
	72-h NOEC = 0.64 mg/L (バイオマス、設定濃度)

イソプロパノールアミンカテゴリー中の化学物質は、環境に対する有害性を示す特性を有する(TIPAの藻類に対する急性水生毒性(バイオマス)が0.1と100mg/Lの間)。DIPAは易生分解性であるが、TIPAは易生分解性ではない。DIPAとTIPAの生物蓄積性は低いと考えられる。OECD HPV化学物質プログラムの目的とする環境の有害性を特徴付けるために、適切なスクリーニング-レベルのデータが入手可能である。

ばく露

IUR（(米) インベントリー更新報告）によるU.S.EPA（米国環境保護庁）への報告によると、米国において、DIPAは2005年の製造および輸入量（企業全体の総計）は、4540～22700トンであった。4つの企業が11.35トンを超える数量のDIPAの製造または輸入を報告した。製造、加工および使用する施設の数は100および999の間である。

DIPAおよびTIPAは乳化剤、安定剤、界面活性剤、化学中間体として広く使われている。DIPAの主な用途は：1）二酸化炭素および硫化水素の捕集剤として天然ガスの精製、2）石けんなどのパーソナルケア製品およびpH調製剤としての、または乳化剤、泡安定剤あるいは粘性の調整剤を作るための界面活性剤、3）防錆剤として工業用金属加工、および摩擦を抑えるための潤滑増強剤の用途を含む。TIPAの主な用途は：1）架橋剤としてコーティング、製品の安定性を改良するための酸中和剤、2）中和剤として、および製品の安定性を改良するための農薬の用途を含む。

DIPAとTIPAの職業ばく露の最も可能性の高い経路は経皮、またはエアロゾルの吸入ばく露である。DIPAとTIPAは何れも、液体または蒸気の漏れを防止し、環境中への放出を最小限にする工学的管理を用いている閉鎖系で製造されている。DIPAあるいはTIPAを製造する作業員、および化学品中間体として使用している、または製品の調剤に使用している作業員は、整備、サンプリング、検査または他の作業行程の間にばく露されるかもしれない。ばく露の可能性は工学的管理と個人保護具によって低減される。

DIPAとTIPA、またはDIPA-、およびTIPA-誘導体脂肪酸の石けんと塩類は、広く様々なパーソナルケア製品類に使われているかもしれないので、これらの製品に含まれるDIPAとTIPAへの消費者ばく露の最も可能性の高い経路は皮膚を通じての経路であるが、一部の吸入ばく露も可能性があるかもしれない。これらの化学物質は、DIPAおよびTIPAの経皮または吸入ばく露をもたらす可能性もある、除草剤/農薬の調剤と、コーティング用調剤にも使われる。また、低レベルのDIPAとTIPAが製造および加工施設から出るプロセス水中に含まれるかもしれないが、それらは排水処理システムへ放出される。

この化学物質は密閉タンク中に保管され、ドラム量単位で、またバルクタンク車やトラック、中間体バルクコンテナで輸送される。輸送中の環境放出は、輸送事故の際に可能性がある。消費者使用の結果、水への放出、または廃棄物となるかもしれない。環境pH（一般的にはpH8）ではそれらは高い水溶性がある。

[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。