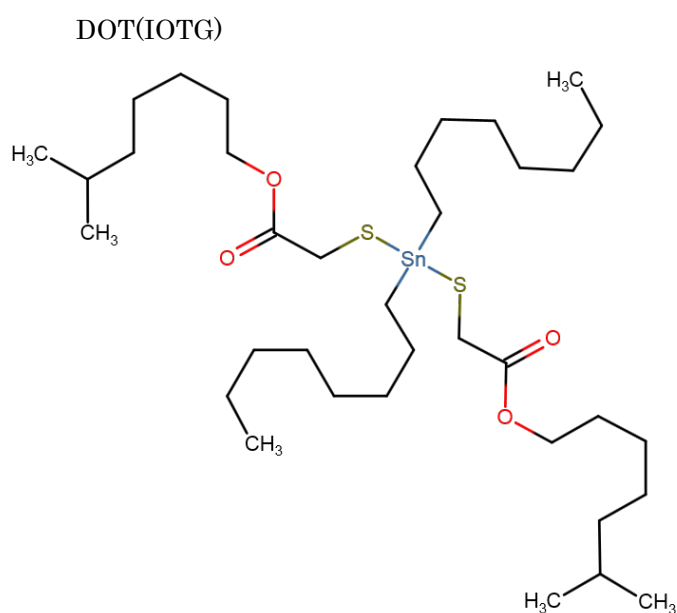
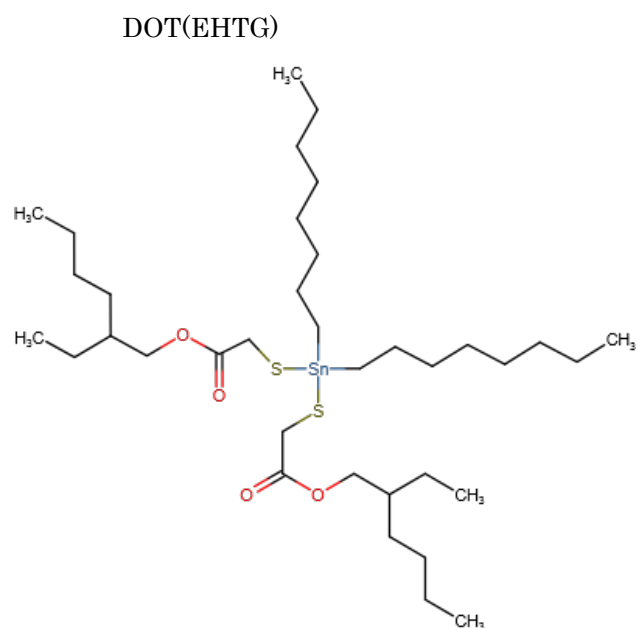
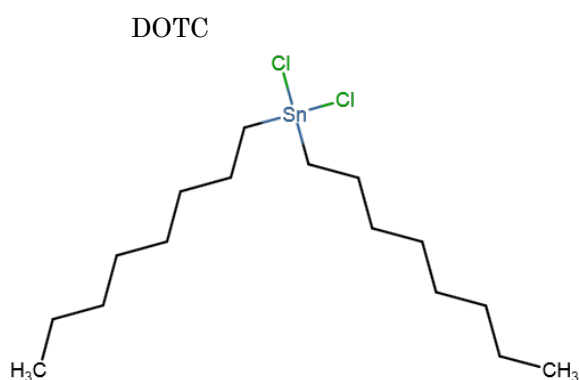


初期評価プロファイル (SIAP)

ジクロロジオクチルスズと選択されたチオエステル類

カテゴリー名 : Dioctyltin dichloride and selected thioesters

物質名	CAS No.
Dioctyltin dichloride ; DOTC ; ジクロロジオクチルスズ	3542-36-7
Dioctyltin bis(2-ethylhexyl thioglycolate) ; DOT(EHTG) ; ジオクチルスズ ビス(2-エチルヘキシルチオグリコラート):	15571-58-1
Dioctyltin bis(isooctyl thioglycolate) ; DOT(IOTG) ; ジオクチルスズ ビス(イソオクチルチオグリコラート)	26401-97-8



SIARの概要

カテゴリーの理論的根拠

DOTC、DOT(EHTG)、DOT(IOTG)は、経口による哺乳動物毒性試験に関して1つの物質カテゴリー物質類であると考えられる。このカテゴリーの理論的根拠は、構造類似性と生理的条件下で模擬的な哺乳動物の胃の中(0.07M HCl)で、チオエステルからDOTCへ急速に変換することに基づいている。DOT(EHTG)については、100%のDOTCへの変換が0.5時間以内に生じた。よってMOTCは、経口による哺乳動物毒性試験に関する適切な代替物質である。

感作性、刺激性、遺伝子毒性(*in vitro*)はこのカテゴリーアプローチの下ではカバーされず、代表的な塩化物を用いた哺乳動物の経口による*in vivo*試験の結果は、経皮または吸入へは外挿され得ない。しかし、エステル類は塩化物よりはるかに高い分子量と、低い揮発性であることから、吸入と経皮による毒性の可能性は減少する。

このカテゴリーアプローチは、生態毒性と環境運命の指標に対しては用いられなかった。不安定なリガンドの構造のかなりの違いが、アルキルスズ塩化物とチオエステルの間の水溶解性に違いを生じ、それぞれの生物利用能と環境における分布に影響している。さらに、DOT(EHTG)とDOT(IOTG)は水溶液中では分解するので、生物は親化合物とそれらの分解産物にばく露されることになるだろう。DOTCは、生態毒性と環境運命の指標に対するチオエステルの適切な代理物質ではない。

類縁体の理論的根拠

DOT(EHTG)とDOT(IOTG)のデータは、それらがメルカプトエステルリガンドであるC-8アルコールの構造においてほんの僅かしか違わない異性体であるので相互交換的に用いられる。加えて、DOT(EHTG)とDOT(IOTG)の分解産物は、チオグリコール酸エステル(EHTGとIOTG)であり、それらは、共通の分解産物、チオグリコール酸とC-8アルコール(2-エチルヘキサノールまたはイソオクタノール)を有する。EHTGとIOTGは同様に類似した物理化学的特性および毒性を有する。

EHTG(CAS No.7659-86-1)とIOTG(CAS No.25103-09-7)は、チオグリコール酸エステル類Bカテゴリーであり、OECD HPV化学計画で評価された。

ヒトの健康

毒性研究の大部分は、モノアルキルスズに対して高いジアルキルスズ比の市販の混合物で実施された。

トキシコキネティクスデータはジオクチルスズについて利用できない。しかし、DOT(EHTG)を用いて模擬的胃の条件下で試験が実施された(上記に記述)。DOTCとDOT(EHTG)の*in vitro*データは、これらのジオクチルスズ皮膚浸透性は低いことを示している。ラットにおけるDOTCの急性吸入毒性は、3-10ミクロンの粒子サイズへのエアロゾルばく露が $LC_{50}(1時間) = 390 \text{ mg/m}^3$ であり、2.5-3.5ミクロンの粒子サイズへのエアロゾルばく露が $LC_{50}(1時間) = 37,000 \text{ mg/m}^3$ である。DOT(EHTG)/(IOTG)の急性吸入毒性は、信頼性が4と評価される試験で $LC_{50} = 470 \text{ mg/m}^3$ である。DOT(EHTG)/(IOTG)の急性経皮毒性は、ラットで $LD_{50} > 2000 \text{ mg/kg bw}$; DOTCの急性経皮毒性データはない。急性経口毒性は、DOTCがラットに対して $LD_{50} = 3300 - 7926 \text{ mg/kg bw}$ 、DOT(EHTG)がラットとマウスに対して $LD_{50} = \text{およそ} 2000 \text{ mg/kg bw}$ 、DOT(IOTG)はラットに対して $LD_{50} = 1120 - 3800 \text{ mg/kg bw}$ 、マウスに対して $LD_{50} = 133 - 1400 \text{ mg/kg bw}$ である。

DOTCは、動物試験で基本的に皮膚または、眼の刺激性物質ではなかった；DOT(EHTG)は試験動物の皮膚と眼に対して刺激性であり；未希釈のDOT(IOTG)は、皮膚に僅かに刺激性であり、動物の眼に対しては刺激性でなかった。DOTCに関する感作性についてのデータは利用できないが、加水分解産物EHTGまたはIOTGは感作性物質である。DOT(EHTG)/(IOTG)は、OECD TG406による二つの試験で皮膚感作性物質であった。

DOTC、DOT(EHTG)、DOT (IOTG)の経皮または吸入経路の反復投与試験はない。

DOTCの反復投与毒性は、種々の期間の多くの試験で評価されてきた。この指標の重要な試験で、DOTC (純度92.1%)は、GLP 90日摂食試験(OECD TG408)で評価された。亜急性毒性に対するNOAELは、この試験で確立できず、LOAELは10 ppm混餌(0.7 mg/kg bw/日)であった。処理と関連する重大な変化には、全用量(10、100、300 ppm混餌)で胸腺重量の減少と100 ppm混餌(6.5–6.8 mg/kg bw/日)と300 ppm混餌(19.3–19.8 mg/kg bw/日)で胸腺のリンパ細胞枯渇が含まれた。他の処理に関連する影響は臨床化学における変化(ALP(アルカリホスファターゼ)、ビリルビン、コレステロール、全蛋白、胆汁酸、リン脂質、カルシウム、ナトリウム、A/G比)、血液学(ヘモグロビン、PCV(充填赤血球量)、MCV(平均赤血球容量)、MCH(平均赤血球ヘモグロビン量)赤血球、プロトロンビン時間、リンパ細胞、単球、全白血球)、尿検査(尿結晶)と臓器重量(副腎、胸腺、脾臓、腎臓、精巣)における変化を含んでいた。胸腺で観察された病理組織学的変化は、皮質、髓質の小リンパ細胞の極度の減少を原因とする胸腺小葉のサイズの減少によって特徴付けられるリンパ細胞の枯渇を含んでいた。結果は、皮質と髓質領域の間の区別が不鮮明であった。病理組織学的影響を伴わないが、10 ppm(0.7 mg/kg bw/日)における雌の絶対、及び相対胸腺重量の減少は、毒性学的に関連していると考えられた。この試験における重要な毒性影響(雌の絶対、及び相対胸腺重量)の解析はEPAにより開発されたソフトウエアBenchmark Doseを用いて行われた；推定のNOAEL 0.45 mg/kg bw/日がDOTCに対して推奨された。

DOTC(>98%純度)の6週接餌試験で雌雄ラットにおけるNOAELは決定されず、LOAELは、50 ppm混餌(推定2.5 mg/kg/日)であると決定された。6週間試験では、処理に関連した胸腺の変化は、抹消リンパ節の胸腺依存副皮質部で胸腺の萎縮とリンパ細胞枯渇を含んでいた。雄ラットにおけるDOTCの2週接餌試験では、混餌中50 ppmまたは150 ppmが、胸腺と脾臓重量の減少を生じる結果となった。(LOAELは50 ppm混餌、推定2.5 mg/kg/日)。

2つのDOT(EHTG)の90日反復投与経口試験は、NOAELが10 ppm混餌(0.5 mg/kg bw/日)と25 ppm混餌(推定1.25 mg/kg bw/日)の結果となった。両試験は、胸腺重量(≥ 25 ppm混餌)の減少を報告した。 ≥ 100 ppm混餌(約7 mg/kg bw/日)で胸腺萎縮とリンパ細胞枯渇が報告された。DOT (IOTG)の雄における30日反復投与経口試験では25 ppm混餌(約1.25 mg/kg bw/日)のNOAELを報告し、雌雄の90日反復投与経口試験は150 ppm混餌のNOAEL(雄は約3.8–12.2 mg/kg bw/日、雌は約4.8–12.8 mg/kg bw/日)を報告した：胸腺における影響は何れも検査していない。

DOTC、DOT(EHTG)、DOT (IOTG)は、16の*in vitro*遺伝子試験のうち4つで陰性であり、それらは標準のAmes試験(全ての化合物)、HGPRT試験 (DOTC)、点突然変異試験(DOTC)、およびDNA結合と修復試験(DOTC)が含まれていた。DOTCは、*in vitro*のマウスリンパ細胞試験と酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)を用いた遺伝子突然変異試験で代謝活性化系なしで陽性であった。DOT(EHTG)は、*Styphimurium* TA100株に対して代謝活性化系なしで弱い陽性であった。DOTCは、*in vivo*マウス小核試験(OECD TG474)と*in vivo*

DNA結合試験で陰性であり、姉妹染色分体交換の数を増加しなかった。DOT(IOTG) : MOT(IOTG)(80 : 20) 混合物は、二つの *in vivo* マウス小核試験で陰性であった。DOT(EHTG)の *in vivo* 遺伝子試験は実施されなかったが、類縁体のDOT(IOTG)のデータは、この指標に関連性がある。これらの観察に基づいて全体的結論は、DOTCは遺伝子毒性能を持たないということである。

DOTCの生殖/発生毒性能は、ラットを用いてOECD TG421で調べられた。DOTCは、全投与レベルー10 ppm混餌(0.5–0.7 mg/kg bw/日)、100 ppm混餌(4.2–6.2 mg/kg bw/日)、300 ppm混餌(8.4–17.0 mg/kg bw/日)で母獣毒性であった。100 ppmと300 ppm群の1または2匹の動物が、処理関連の臨床影響、例えば、やせた、青白い外観、立毛、眼瞼痙攣を示した。100と300 ppm混餌で体重が減少し、胸腺重量が100 ppm混餌で33–38%、300 ppm混餌で62–69%減少し、母獣で重篤(severe)から非常に重篤までの処理に関連するリンパ細胞枯渇が10 ppm(5/10動物)、100 ppm(10/10動物)、300 ppm(10/10動物)の接餌群で観察された。母獣毒性のNOAELは、この試験で確立されず、LOAELは10 ppm混餌(0.5–0.7 mg/kg bw/日)であった。

DOTCの処理に関連する生殖/発生(OECD TG 421)の仔への影響は、100と300 ppm群に限られていた。100 ppm混餌での影響は、妊娠率の低下(対照86%に対して71%)、生存新生仔率の減少(対照99%に対して53%)、生存率の低下(対照94%に対して74%)、着床後損失の増加(対照22.3%に対して49.2%)、発育抑制仔数の増加(PN1と4)、そして2匹の母獣は死亡仔だけを産出した。

500 ppm混餌では、処理に関連する影響は、妊娠率の低下(対照86%に対して50%)、生存新生仔率の低下(99%対60%)、生存率の低下(94%対12%)、着床後損失の増加(22.3%対70%)、発育阻害仔数の増加(PN1と4)を含み、1匹の母獣が死亡仔のみを産出した。生殖と発生影響に関するNOAELは10 ppm混餌(0.5–0.7 mg/kg bw/日) ; LOAELは100 ppm混餌(4.2–6.2 mg/kg bw/日)であった。

マウス、ラット、ウサギでの2世代試験と発生毒性試験がDOT(IOTG) : MOT(IOTG)(78.8 : 16.9、80 : 20比)の混合物を用いて行われ、母獣影響が胸腺に認められ、マウスとウサギで用量相関性の骨形成発達異常、着床後損失の増加、マウスとウサギで胎仔重量の減少と胎仔生存率の低下を示した。DOTCを用いたスクリーニング試験に比べて、結論として、妊娠相当期間で胎仔重量と生存率に関する影響は基本的に同じであった。対照的に、ラットはマウスとウサギに見られる骨形成のいかなる異常も示さなかった。

DOT(IOTG) : MOT(IOTG)混合物(78.8 : 16.9)を用いた2世代試験では、F0雄の胸腺重量の減少、両性における胸腺重量の減少とF1世代の死産の増加に基づき、F0とF1世代のNOAELは20 ppm(1.5 mg/kg bw/日)、およびLOAELは60 ppm(4.7 mg/kg bw/日)であった。この反応は、2世代試験における用量がDOTC試験よりも低いけれども、DOTCを用いたスクリーニング試験の結果と矛盾しなかった。DOTC試験では用量相関影響は、10、100と300 mg/kg/日で見られ、二つの高用量群で着床後損失があった。これは、2世代試験で~24 mg/kg/日の高用量においてもそのような影響がなかったことと対照的である。どちらのラット生殖試験でも催奇性が見られなかった ; しかし、マウスとウサギで結果的に重篤な先天的奇形を伴う骨形成に関する用量相関性影響が見られた。この種差の原因は、まだ不明のようである。混合DOT : MOTエステル(78.8 : 16.9、80 : 20)を用いた発生試験のNOAELは : 母獣毒性のみに基づいてラットで5 mg/kg/日 ; マウスで口蓋裂の発生に基づいて45 mg/kg/日、ウサギの頭骨異常の発生に基づいて1 mg/kg/日であった。

環境

Syracuse Research Corporationにより開発されたソフトEPIWINは、それらの分子構造中に金属を含む化学物質に対して評価されてこなかった。それ故、推定値に伴う不確実性があり、それらが以下に報告されるときはいつでも注意して用いられるべきである。このことは、BCFの推定に対して特に当てはまる。これは、他の評価会議で検討されている。

DOTCは、室温で固体であり、45–47°Cで溶解し、175°C (1.3hPa)で沸騰、相対密度は1.15–1.18g/cm³(50°C)、蒸気圧は5.16 x 10⁻⁶hPa(25°C)である。DOT(EHTG)/(IOTG)は、室温で固体であり、–90°Cから–70°Cで凍結、≥260°Cで分解、相対密度は1.08g/cm³(20°C)、推定蒸気圧は0.02hPa(25°C)である。

DOTCとDOT(EHTG)/(IOTG)は、水溶解性は低くほとんど溶けず、推定溶解度は0.3–1.6 mg/L(DOTC)と1.0 mg/L[DOT(EHTG)/(IOTG)]である。水中の有機スズの本質的化学は、報告された水溶解度に疑問を投げかける。

水中では、DOTCとDOT(EHTG)/(IOTG)は、加水分解により急速に分解する。DOT(EHTG)/(IOTG)の安定性に関するデータはないが、DOTC、および他の有機スズ[DBTL、DBT(EHTG)]のデータはジオクチルスズ化合物は、数分から数時間以内に加水分解すると予期されることを示唆している。DOTCにおける塩素は、置換されてジオクチルスズ水酸化物を形成し、その結果、酸化物として沈殿する。DOT(EHTG)/(IOTG)のチオエステルリガンドも同様に急速に置換される。不安定なリガンドは媒体中で他のアニオンにより置換され得ることもまた可能である。置換されたチオエステルリガンド、EHTG/IOTG、はエステル結合がさらに加水分解され、チオグリコール酸とそれぞれエチルヘキサノールまたは、イソオクタノールの何れかを形成する。

推定LogK_{ow}は、DOTCが5.82およびDOT(EHTG)/(IOTG)が15.35であり、logBCFはDOTC が2.8およびDOT(EHTG)/(IOTG)が2.0である。これらの値は注意して検討されるべきである(上記EPIWINの考察を参照)。DOT(EHTG)とDOTCはそれぞれのヘンリー定数が5.35 x 10⁻⁸と 1.33 x 10⁻⁶のために表層水から蒸発し、モデル河と湖に対する蒸発半減期はDOTCについて38日と1年、DOT(EHTG)について3時間と11日であると予期される。

もし、環境中に放出されるならば、DOTCとDOT(EHTG)/(IOTG)は、主に底質[DOTCは 45%、DOT(EHTG)/(IOTG)は70%]と土壌 [DOTC は38%、(DOT(EHTG)/(IOTG)は26%)] に分布するだろう。DOTCと(DOT(EHTG)/(IOTG)は易生分解性ではない；しかし、ジオクチルスズは、光化学的に誘導されるヒドロキシラジカル [(DOTCに対してt_{1/2}=6.5時間、(DOT(EHTG)/(IOTG)に対して3.9時間)]によって空気中で分解される。

生態毒性試験では、生物は、親物質並びに加水分解/分解産物におそらくばく露された。

DOTCに対して急性水生毒性は、次の通りである：ゼブラフィッシュ(*B.rerio*)でLC₅₀(96時間)は>0.24 mg/L；オオミジンコでEC₅₀(48時間)は>0.28 mg/L、緑藻(*S.subspicatus*)でEC₅₀(72時間)> 0.002 mg/Lであり、NOECは≥0.002 mg/Lである。

DOT(EHTG)に対して水生毒性は次の通りである：ゼブラフィッシュ(*B. rerio*)でLC₅₀(96時間)は>25 mg/L；オオミジンコ(*D. magna*)でEC₅₀(48時間)は=0.17 mg/L；緑藻(*S. subspicatus*)でEC₅₀(72時間)=0.17 mg/L、NOEC=0.04 mg/Lである。

21日慢性ミジンコ試験では、DOTCの毒性は、LOEC=0.87 mg/LとNOEC=0.41 mg/Lと報告された。DOT(EHTG)の毒性は、LC/EC₅₀(親生存と生殖)は>3.2 mg/L、LOEC=1.4 mg/LおよびNOEC=0.29 mg/Lと報告された。

ばく露

DOTC(常にMOTCとの混合物として製造される)は有機スズ化学物質の合成における工業中間体として用いられる。2000年には、DOTCの全世界の製造量は、5,000から10,000メートルトンと推定された。DOT(EHTG)は、常にMOT(EHTG)との混合物として製造され、PVC(塩ビ)と塩素化PVC(CPVC)に熱安定剤として添加される。塩ビと塩素化塩ビ樹脂に混合された後、安定剤は続く加工段階の間中、残存する。2000年のDOT(IOTG)の製造量は、7,500から12,500メートルトンと推定された。DOT(IOTG)の製造はおよそ10年以上に渡って、徐々に減少しており、DOT(EHTG)に置き換わりつつある。

職場におけるジオクチルスズ化合物類への最も主要な可能性のあるばく露経路は、吸入と皮膚接触である。職場におけるばく露は、装置デザイン並びに規則的な大気モニタリングにより管理されている。ジオクチルスズ化合物類への消費者ばく露は、簡易水道管や他のPVCプラスチック消費者製品、間接食品包装用途に用いられているPVC由来である。ジオクチルスズ化学物質は、塩ビと塩素化塩ビ製品から溶脱する、または、加工の間に大気へ放出される。製造施設からの放出は多くの国において規制されている。全加工システムは、水の存在が加工の際に重大な問題を生じることから、湿気が樹脂コンパウンドから遮断されることを保証するように計画され、維持される。それ故、これらは乾燥した工程になるように計画されるので混合と熔融処理の間に水への損失は低いと予期される。さらに、通常の状態では装置を清掃、容器等を洗浄するために水は用いられないので廃水は生じない。混合された塩ビまたは塩素化塩ビ材料は固体であり、わずかなろう出は吸引あるいは掃除により清掃される。一旦、塩ビまたは塩素化塩ビが最終段階で熔融加工されると、ジオクチルスズ化学物質は樹脂内に保持されるが、溶脱が生じるかもしれない。

試験の際に、塩ビ水道管は、ジオクチルスズの初期放出を示し、次いで、より低い放出レベルに到達するまで放出の減少が続く。簡易水道システムにジオクチルスズの使用を認めている全ての規制当局は、スズの移行量の限界値を設定し、さらにいくつかの場合には、そのような移行が少量に落ちるまで時間を設定している。ジオクチルスズ安定剤を有する他の製品、窓枠やビルの外壁も同様なタイプの溶脱挙動を示すと予想される；例えば初期レベルからより低いレベルに落ちる。食品包装材からのばく露もまた規制されており、ジオクチルスズの移行量または、食品包装材に含まれるジオクチルスズの量について限界値を設けている。抽出試験は、擬似食品により塩ビ包装材料から抽出されたジオクチルスズのレベルが、ジオクチルスズ化合物類に設定された特定移行成分限界値(SML)(スズとして0.04 mg/kg)以下であることを示した。

上記の溶出パターンが観察されるが、幾つかの調査は消費者製品中にジオクチルスズを見出した。カナダにおける食品中の有機スズの調査で、食用油15サンプルの内5つがジオクチルスズを含んでいた(25.2から113 ng/g)。また、限られた数の果実ドリンク(42サンプルの内3)が0.9から4.3 ng/mLのジオクチルスズを含んでい

た。2002年の英国の10地域から集められた全ての室内ダストでは平均0.130 µg/gの濃度のジオクチルスズが見出された。米国における室内ダストのもう1つの試験では、0.11 µg/g (0.072 ~ 0.20 µg/gの範囲)の濃度のジオクチルスズが見出された。他の調査は、魚または魚製品にジオクチルスズを見出さなかった。

ほとんどの塩ビと塩素化塩ビアーティクルは、最終的にリサイクルされるか埋め立てられる。塩ビ製品は、通常は焼却されない。しかし、焼却される他の有機スズ製品は、破壊され、無機スズ酸化物に転換される。埋め立て溶脱液は直接環境に入る。公衆衛生的埋め立てからの溶脱サンプル中の有機スズ濃度はリッター当たり低µgであることが見出されている。加えて、ほとんどの溶脱液は、現地での水処理設備または都市下水処理場で処理される。もし埋め立て浸出物が直接環境に入るのであるなら、浸出液の希釈があり、結果として低い環境濃度になるだろう。

勧告と勧告の理由、推奨される追加作業の性質

ヒトの健康

このカテゴリーの化学物質は、追加作業の候補である。本化学物質類は、ヒトの健康に対する有害性(皮膚および眼刺激性、皮膚感作性、急性吸入毒性、反復投与毒性、生殖/発生毒性)を示す特性を有する。会員諸国は、消費者と作業者のばく露評価を、そしてもし必要ならば、リスク評価を実施するように招請される。

環境

このカテゴリーの化学物質類は、追加作業の候補である。本化学物質類は、環境に対して有害性(魚類、水生の無脊椎動物、藻類に対する毒性)を示す性質を有する。会員諸国は、環境ばく露評価を、そしてもし必要ならばリスク評価を実施するように招請される。

[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。