

初期評価プロファイル (SIAP)

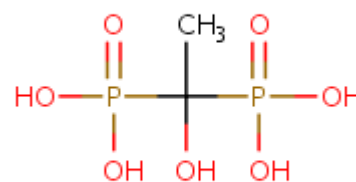
HEDP と塩(ホスホン酸化合物第 2 グループ)

1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸とそのナトリウム塩およびカリウム塩

物質名・略称・CAS No. :

- 1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸・HEDP・2809-21-4
(1-Hydroxy-1,1-ethane-diphosphonic acid)
- 1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、xNa 塩・HEDP-xNa・29329-71-3
(1-Hydroxy-1,1-ethane-diphosphonic acid, xNa salt)
- 1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、Na 塩・HEDP-1Na・17721-68-5
(1-Hydroxy-1,1-ethane-diphosphonic acid, Na salt)
- 1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、2Na 塩・HEDP-2Na・7414-83-7
(1-Hydroxy-1,1-ethane-diphosphonic acid, 2 Na salt)
- 1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、3Na 塩・HEDP-3Na・2666-14-0
(1-Hydroxy-1,1-ethane-diphosphonic acid, 3 Na salt)
- 1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、4Na 塩・HEDP-4Na・3794-83-0
(1-Hydroxy-1,1-ethane-diphosphonic acid, 4 Na salt)
- 1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、5Na 塩・HEDP-5Na・13710-39-9
(1-Hydroxy-1,1-ethane-diphosphonic acid, 5 Na salt)
- 1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、xK 塩・HEDP-xK・67953-76-8
(1-Hydroxy-1,1-ethane-diphosphonic acid, xK salt)
- 1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、K 塩・HEDP-1K・17721-72-1
(1-Hydroxy-1,1-ethane-diphosphonic acid, K salt)
- 1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、2K 塩・HEDP-2K・21089-06-5
(1-Hydroxy-1,1-ethane-diphosphonic acid, 2K salt)
- 1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、3K 塩・HEDP-3K・60376-08-1
(1-Hydroxy-1,1-ethane-diphosphonic acid, 3K salt)
- 1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、4K 塩・HEDP-4K・14860-53-8
(1-Hydroxy-1,1-ethane-diphosphonic acid, 4K salt)
- 1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、5K 塩・HEDP-5K・87977-58-0
(1-Hydroxy-1,1-ethane-diphosphonic acid, 5K salt)

1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸 の構造式

化学式 : $C_2H_8O_7P_2$ 

SIAR 結論の要旨

カテゴリーの根拠

本カテゴリーはホスホン酸とこの酸のナトリウム塩を含む。ホスホン酸を特定の pH まで中和することにより種々の塩が合成される。ホスホン酸と幾つかの塩についてデータが入手できる。これらの物質は水溶液としてだけ販売されており、ある1つの環境状況下では形成される種類 (speciation) が同じであると思われる。このような状況ではカウンターイオン(ナトリウム/カリウム)の影響は小さいと思われる。本カテゴリー物質の特性は全てのエンドポイントにわたって一貫している。

このグループに構造が極めて類似する別の2つのグループが特定されているので、本カテゴリーは「ホスホン酸化合物第2グループ」と表される。第1グループはアミノトリス(メチレンホスホン酸)(CAS 6419-19-8)とそのナトリウム塩、第3グループはジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)(CAS 15827-60-8)とそのナトリウム塩である。

ヒトの健康

1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸とその塩の胃腸管吸収は低く、投与量の大半が糞便中に排泄されることが動物試験により明らかにされている。全身に循環した物質のうちかなりの量が尿により排泄され、骨が放射能の沈着が見られた唯一の組織である(但し亜慢性および慢性試験で骨格の有害な変化は認められず、毒性的重要性は少ないと考えられることが注意書きされている)。注射後には経口投与と比べて体内負荷が増加するが、これはおそらく全身アベイラビリティがより大きいことを反映していると思われる。

HEDP とその塩は哺乳動物に対して中程度の急性毒性を有する。HEDP のラット急性経口LD₅₀ は 1536 ~ 2003mg/kg、経皮 LD₅₀ は >6000mg/kg である。マウスの経口 LD₅₀ は 1100mg/kg である。2種類の塩の試験で示された LD₅₀ はもっと低い値であった。二ナトリウム塩(CAS 7414-83-7)の経口 LD₅₀ はラット 1340mg/kg、マウス 3300mg/kg、ウサギ 581mg/kg であった。四ナトリウム塩(CAS 3794-83-0)では別々の研究で 940mg/kg と 1219mg/kg であり、経皮 LD₅₀ は >2300mg/kg であった。これらのカウンターイオンの影響は小さいので、これらの知見に基づくと、全てのナトリウム塩とカリウム塩は中程度の急性毒性を持つと推定できる。

HEDP は重度の眼刺激性物質/腐食性物質であると考えられる。3種類の塩が試験され、軽度(CAS 3794-83-0)または中等度(CAS 7414-83-7と29329-71-3)の刺激性物質であることが明らかにされている。

純粋な塩をもっと高用量で試験することもできたが、これらの結果は調剤で得られたものであり、得られた結果は純粋な塩の刺激性よりも低い評価である可能性がある。

HEDP と1つの塩(CAS 3794-83-0)は皮膚刺激性物質ではない。CAS 29329-73-3 は、24時間閉塞試験では刺激性を持つが、半閉塞条件4時間試験では軽微な刺激性を持つに過ぎないという証拠がある。CAS 7414-83-7 は軽微な刺激性を持つと報告されているが、これは二次情報であり、検討には使用できない。HEDP は皮膚感作物質ではない。

イヌにおける HEDP の混餌による亜慢性経口毒性試験(10000ppm、雄では 1746mg/kg 体重/日、雌では 1620mg/kg 体重/日に相当)は鉄およびカルシウム恒常性の乱れに関連する僅かな影響を生じた(おそらくこれらのミネラルの餌からの吸収障害および/またはホスホン酸との錯体形成と関係がある)。したがってこの研究の全身 NOAEL は $\geq 1746\text{mg/kg}$ 体重/日と考察された。90 日間ラット試験でも、投与に関連する唯一の変化は鉄およびカルシウムの吸収と恒常性の乱れに関係しているように考察され、毒性学的な意味は疑わしいと考えられたため、NOAEL は $>1724\text{mg/kg}$ 体重/日とした。1 種類のナトリウム塩に関するしっかりした慢性毒性試験が存在し、その試験では貧血の徴候が誘発されたが、試験終了により回復した。高用量で貧血が観察されたことに基づき NOAEL は 24mg/kg 体重/日とされる。

幾つかの亜慢性試験により、HEDP とその塩を約 1500~1800mg/kg 体重/日に相当する量をばく露した雌雄のラットまたはイヌにおいてその生殖器官に有害な顕微鏡的变化は明らかにならなかった。信頼性が不明の 1 試験の結果は、0.5%までの二ナトリウム塩を連続混餌投与した雌雄のアルビノラットにおいてその妊娠率に対して影響が無いことを示しており、NOAEL はほぼ $>447\text{mg/kg}$ 体重/日(最高試験用量)である。これらの観察結果は、雄性または雌性生殖系器官に対して特別な毒性を持たず、生殖毒性の NOAEL は 275~312mg/kg 体重/日と報告されている、ホスホン酸化合物第 1 グループおよび第 3 グループのデータと一致する。更に、HEDP のナトリウム塩を用いた 1 件の 2 年間試験で生殖器官の異常は認められなかった。証拠の重みアプローチを用いて、HEDP も生殖系器官に対して特別な毒性を持たないようであると結論される。

同様に限界がある HEDP の妊娠データが入手可能であり、1 件のウサギを用いた信頼性が不明の強制経口投与試験から、NOAEL_{development} $>250\text{mg/kg}$ 体重/日(最高試験用量)が得られた。これは第 1 グループおよび第 3 グループ内の構造的に類似した物質を妊娠中に投与したラットで得られた経口 NOAEL $>$ 約 1000mg/kg 体重/日と大体同程度である。生化学的および生理学的考察から、親酸と他の第 2 グループの塩は胎子の発生に対して大体同じ影響を示すと思われるので、証拠の重みアプローチにより HEDP とその塩の NOAEL_{development} は $>250\text{mg/kg}$ 体重/日となる。

入手できた HEDP の変異原性データは信頼性に限界があるが、変異原性を持たないという若干の証拠を提供する。細菌変異原性試験と哺乳動物細胞遺伝子突然変異試験で陰性反応が認められた。以前に 1 種類の塩が細菌試験と小核試験で陰性と報告されているが、これは二次文献であり、したがって妥当性が不明である。類似した酸(ATMP と DTPMP)*JETOC 註 2 は適切に実施された細菌変異原性試験で陰性であることが明らかにされている。哺乳動物遺伝子突然変異試験では矛盾する結果が得られている。S9 ミックスの存在下でのこの試験の陽性反応は人為的なものであると考えられる(ATMP と DTPMP に関する SIAR を参照のこと)。現在の基準にしたがって実施されたしっかりした一連の遺伝子毒性試験が欠如しているが、HEDP またはその塩は遺伝子毒性有害性をもたらさないように思われる。

(*JETOC 註 2: ATMP: アミノトリス(メチレンホスホン酸)(CAS 6419-19-8)

DTPMP: ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)(CAS 15827-60-8))

全体として HEDP の亜慢性毒性影響は主に、本物質の金属イオンをキレートする能力と、カルシウムおよび鉄恒常性に影響する能力に関係している。90日間のラットの試験に基づき、最低NOAELは、 $>1724\text{mg/kg}$ である。幾つかの塩は他の塩よりも高い毒性を持つらしいという証拠が存在し、1 件の 2 年間慢性毒性試験において、あるナトリウム塩では経口 LD₅₀ 値が低く、あるナトリウム塩では血液学的パラメータに

対する影響濃度が低かった(NOAEL 24mg/kg 体重/日)。

ヒトの健康についての結論

本カテゴリーの物質は、ヒトの健康への有害性を示唆する特性を有する（純粋な酸及びその塩に関して、重篤な眼刺激性／腐食性、金属イオンのキレート化、及びカルシウムや鉄ホメオスタシスに影響する物質の活性によって引き起こされる可逆的な貧血）。これらの有害性は pH の影響とキレート形成性と関連しているのので、追加作業を必要としないが、化学物質の安全性の専門家と使用者は注意を向けるべきである。

環境

HEDP は分子量 206 のジホスホン酸である。ホスホン酸基は強酸であり、使用の簡便さという理由から塩として製造されることが多い。多価金属イオンと安定した錯体をつくることができる。標準的な pH 範囲ではイオン化の結果、水への溶解度が高く(>690g/L)、オクタノール／水分配係数は小さい(log $K_{ow} = -3.52$)。蒸気圧は非常に低い(推定 1.24×10^{-9} Pa)。pH7 で水中のHEDP は 2 回完全にイオン化し、半数の分子は 3 回イオン化する。

ホスホン酸の排出は水環境の pH を局所的に低下させる可能性がある。これらの物質を通常使用する際は、その pH、濃度、水質を非常に注意深く監視しなければならない。したがって、受水域の pH の著しい低下はないと予想される。さらに、これらの物質は通常、中性に近い pH の塩として使用され、さらに pH に対する影響は金属イオンの存在により緩衝される。一般に受水域の pH の変化は自然の pH 変化の範囲内にとどまらなければならない、このような理由からホスホン酸の放出が原因の水環境への有害性影響は無いと予想される。

HEDP とその塩は通常の水処理の際の使用を通じて環境に入る可能性がある。これらの物質が無機物に吸着されることが予想され、また実際に示されており、下水汚泥と土壌への吸着は強い。これらの物質は標準的な条件の下で実施された試験では易分解性ではない。これらのデータは残留性を示唆しているが、しかし自然水中での非生物的過程による部分的分解、および順化後あるいはリン酸塩濃度が低いという条件下での生分解の証拠が存在する。酸化還元特性を有すると一般に認められる金属イオン、たとえば鉄や銅の存在下では、金属が触媒する光分解が急速に進み、これが更なる生分解を促進する。HEDP は生物蓄積しない(測定 $BCF_{fish} < 2$)。

錯化剤であるこれらの物質は環境中の金属を再移動させる可能性があるが、底質への吸着性が高いことから考えて、これは起こりそうもない。

HEDP とその塩は魚類に対する急性毒性が低い。短期および長期ばく露試験で決定された LC_{50}/TL_{50} は 180mg/L 以上である。水生無脊椎動物に対する HEDP とその塩の急性毒性は低く、5 種類の生物種の 9 組の結果により裏付けられる。信頼できる最小の急性毒性値は HEDP について無脊椎動物のミジンコ (*Daphnia magna*) で測定された 48 時間 EC_{50} の 167mg/L である。*Crassostrea virginica* (カキの一種) による 1 件の亜致死試験で殻の成長に対する影響の 96hr EC_{50} 81mg/L と $NOEC < 52$ mg/L が得られた。オオミジンコによる HEDP の信頼できる 28 日間繁殖試験で $NOEC 6.75$ mg/L が得られた。ナトリウム塩及び補助物質の (1-ヒドロキシエチルイデン) ビスリン酸カルシウム塩 (HEDP のカルシウム塩) によるやはり

信頼性が不確かな第二の繁殖試験で、NOECはそれぞれ 0.1mg/L 及び 3.0mg/L と得られた。2Naを用いた試験（非単調用量－反応曲線）がないこと及び水生無脊椎動物の毒性の一般的なパターンでの不一致は、本結果は考慮しないことを意味する。

底質生物に対する HEDP の影響に関するデータはない。しかし海洋底質生物である端脚類 *Corophium volutator* に対する ATMP 酸と DTPMP 塩類の急性毒性が低いことから、HEDP とその塩が底質生物に対して著しい毒性を示すことはないと思われ。HEDP の下水汚泥微生物に対する毒性 (*Pseudomonas putida*) の 30 分間 $EC_{0\geq 580} \text{mg/L}$ は低い。

藻類を用いた試験で認められた HEDP の影響は錯体形成に起因する栄養制限の結果であり、真の毒性ではないと思われる。したがって、藻類 (*Selenastrum capricornutum*¹) に対する HEDP の 96hrErC₅₀ 3mg/L は真の毒性よりも過剰予測されているだろう。*S. Capricornutum* に対する HEDP の 14 日間 NOEC 13mg/L (これも錯体形成の影響を受けている可能性があるが) は、HEDP は藻類に対して慢性毒性は低いようであることを示す。もっとも、96 時間から 14 日間に試験期間を延長した試験段階においても、培養試験は指数関数的な成長の増大を持続しなかったことを示す証拠がある。

HEDP および/またはその二ナトリウム塩のミミズ (*Eisenia foetida* の $LC_{50}(14d) : >960 \text{mg/kg}$ (乾燥重量)) と陸生植物 (*Avena sativa* の $EC_{50}(14d) : >960 \text{mg/L}$) に対する急性毒性は低い。HEDP を餌に混ぜてばく露したとき、鳥類に対する急性毒性は低い (*Anas platyrhyncho* および *Colinus virginianus*) の $LC_{50}(14d) : >284 \text{mg/kg}$ (体重)。

¹ 現在は *Pseudokirchneriella subcapitata*

ばく露

ATMP、HEDP、DTPMP (およびそれらの塩) の現在の世界製造量は年間 50,000～100,000 メトリックトンと推定される。HEDP とその塩の主な用途は水処理用の添加剤であり、これには金属イオンと錯体を形成する能力と、溶液中および界面での結晶性スケールの沈着を吸着により防止する能力の双方が利用されている。これらの物質は洗剤とクリーニング用途、化粧品 (HEDP のみ) にも使用され、また製紙産業、織物産業、写真産業に、また海洋油田の用途にも使用される。

環境ばく露の主な経路は河川への放出であり、しばしば排水処理場を経由すると予想される。下水処理汚泥の散布を通じて農地がばく露される可能性がある。油田での使用は海洋環境の直接ばく露につながるだろう。河川ではこれらの物質は主に底質に分布すると予想される。

製造および調剤の際に HEDP またはその塩へのヒトばく露の可能性はあるが、個人用保護具 (PPE) の使用により偶発的ばく露は制限される。可能性としては経皮ばく露が最も起こりやすいばく露経路である。このような場合には PPE が勧告される。この物質の製品中の濃度は PPE/工学的管理と共に、有害性 (主に腐食性/刺激性) のリスク評価における重要な要素である。濃縮液を取り扱う場合、ばく露を防止し、腐食性/刺激性からの危険を低減するために工学的管理と PPE が適用される。消費者ばく露の可能性のある川下用途では、はるかに希釈された濃度で使用されるので、腐食性/刺激性影響の可能性は低いかまたはない。

消費者ばく露については HERA プロジェクトの一環として、より詳細な評価が進められている(HERA、進行中、www.heraproject.com/)。

勧告

ヒトの健康：本カテゴリー物質は現在のところ追加作業の優先度が低い。

環境：このカテゴリー物質は追加作業の候補である。

勧告の理論的根拠ならびに勧告された追加作業の性質

ヒトの健康

本カテゴリー物質はヒトの健康への有害性を示唆する特性を有する。これらの有害性は pH の影響とキレート化特性に関係しているため追加作業は必要ないが、化学物質の安全性専門家と使用者はこれに注意を向けるべきである。

環境

本カテゴリー物質は環境への有害性を示唆する特性を有する。カテゴリー全体について言うと、これらの有害性は急性毒性、pH の影響、金属のキレート化と関係があり、これらは非常に高い濃度レベルのばく露の場合のみに明らかなので、追加作業は必要ない。しかし、ミジンコに対する慢性毒性に関する立証できない 2 件の試験が存在し、そのうち 1 件は懸念を引き起こした。これを明らかにするために新たな試験が実施されることになっている。この試験により水生無脊椎動物に対する重大な慢性毒性が指摘されたならば、ばく露評価と、その後のリスクアセスメントを実施する必要がある。

[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。