

初期評価プロファイル (SIAP)

DTPMP と塩(ホスホン酸化合物第 3 グループ)
ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)とそのナトリウム塩

物質名・略称・CAS No. :

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

(Diethylene triamine penta(methylene phosphonic acid))

ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)、xNa 塩・DTPMP-xNa・22042-96-2

(Diethylene triamine penta(methylene phosphonic acid), xNa salt)

ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)、Na 塩・DTPMP-Na・94987-76-5

(Diethylene triamine penta(methylene phosphonic acid), Na salt)

ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)、2Na 塩・DTPMP-2Na・94987-75-4

(Diethylene triamine penta(methylene phosphonic acid), 2Na salt)

ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)、3Na 塩・DTPMP-3Na・95015-06-8

(Diethylene triamine penta(methylene phosphonic acid), 3Na salt)

ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)、4Na 塩・DTPMP-4Na・94987-77-6

(Diethylene triamine penta(methylene phosphonic acid), 4Na salt)

ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)、5Na 塩・DTPMP-5Na・61792-09-4

(Diethylene triamine penta(methylene phosphonic acid), 5Na salt)

ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)、6Na 塩・DTPMP-6Na・93841-74-8

(Diethylene triamine penta(methylene phosphonic acid), 6Na salt)

ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)、7Na 塩・DTPMP-7Na・68155-78-2

(Diethylene triamine penta(methylene phosphonic acid), 7Na salt)

ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)、8Na 塩・DTPMP-8Na・95183-54-3

(Diethylene triamine penta(methylene phosphonic acid), 8Na salt)

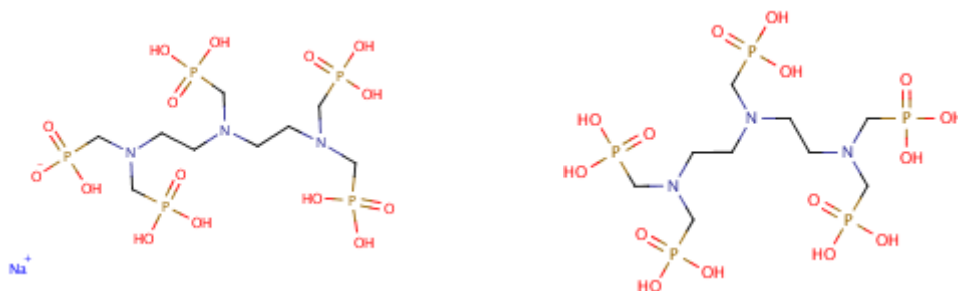
ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)、9Na 塩・DTPMP-9Na・93841-75-9

(Diethylene triamine penta(methylene phosphonic acid), 9Na salt)

ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸)、10Na 塩・DTPMP-10Na・93841-76-0

(Diethylene triamine penta(methylene phosphonic acid), 10Na salt)

ジエチレントリアミンペンタ(メチレンホスホン酸) の構造式

化学式 : $C_9H_{28}N_3O_{15}P_5$ 

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)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 3 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 2 グループは 1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸(CAS 2809-21-4)とそのナトリウム塩およびカリウム塩である。

ヒトの健康

DTPMP とその塩に関するトキシコキネティクスデータは限られている。入手できた情報は、第 1 グループと第 2 グループを構成するホスホン酸化合物に関するデータと合わせると、DTPMP とその塩は経口摂取後または皮膚接触後に少量が体内に入るに過ぎないことを示している。

DTPMP 酸とその塩類の経口および経皮毒性は低い。経口ラット LD₅₀ は 4164 mg/kg 体重であり、ウサギ LD₅₀ はこれよりも高い(>4605 mg/kg 体重)。七ナトリウム塩の急性ラット経口 LD₅₀ は 5838~8757 mg/kg 体重である。塩類の経皮 LD₅₀ はラットで >5838 mg/kg 体重である。八ナトリウム塩では、ウサギの経口 LD₅₀ は >3870 mg/kg 体重、経皮 LD₅₀ は >860 mg/kg 体重である。適切な基準にしたがって実施された研究から得た十分な情報、ならびに重要でない(non-key) 研究から得た追加情報がこれらの数値を裏付けている。

DTPMP 酸は眼刺激性物質であるという証拠が存在する。ただし、入手できた 2 件の生物試験で異なる程度が報告された(軽度と重度)。試験した双方の調剤が 10% の HCL を含有し、これが刺激反応に関与した可能性があるが、酸無水物は重度の眼刺激性物質であると結論することが賢明であるように思われる。DTPMP 塩に関する 3 件の研究から得た証拠は、これらが眼に対して僅かな刺激性を持つにすぎないことを示す。

DTPMP 酸とその塩に関する数件の研究が、これらの物質の皮膚刺激性は低いことを示している。これらの研究は調剤を試験したもので、したがって活性のある酸または塩の限界量までは至らなかったが、調剤中の塩酸の存在は反応を悪化させると予想される。したがって非常に限られた反応が得られたことから、純粋な酸または塩は、限界量までを試験したならば、最大でも軽度の皮膚刺激性物質となるであろう。

DTPMP の塩が OECD ガイドラインに基づく質の高い 90 日間混餌試験で研究された。

842 mg/kg 体重/日(雄)と 903 mg/kg 体重/日(雌)への反復ばく露は、鉄およびカルシウムの恒常性の乱れを引き起こした(カルシウムの血漿中レベルの同時変化は無し)。この用量では幾つかの血液パラメータの変化と総骨密度の上昇が見られた。したがってこの試験の NOAEL は雌の中用量群に基づいて 83 mg/kg 体重/日であった。さらに 90 日、1 年、または 2 年間にわたる塩に関する多数の研究が入手できた。鉄恒常性への影響と血液学的影響に加えて、肝臓への影響がそのうち 2 件の研究で報告され、NOAEL は 4 mg/kg 体重/日とされた。これらは完全な評価には情報が不十分な二次文献なので、その知見は最近の GLP および OECD に従った 90 日間試験より重要性が低いと考えられる。

酸と塩は何れも細菌で適切に実施された試験において突然変異を誘発しない。哺乳動物細胞における変異原性の証拠は相反する。酸は中和したときでもマウスリンパ腫 L5178Y 細胞に S9 ミックスの存在下でチミジンキナーゼ遺伝子座に突然変異を誘発する。塩(NaOH により中和)を試験したときには陰性の反応が認められた。

NaOH で中和した酸の試験と塩の試験の結果が異なっているが、試験した生物種は両方の被験物質で当然同じであり、同じ用量範囲が試験されているので、その違いの理由を理論的に説明することは難しい。おそらく、酸の陽性反応は、DNA との情報交換能力(interact ability)を反映していないためであり、それは：(1)変異原性の警告構造が無い、(2)哺乳動物よりも下位の試験系における遺伝子突然変異の可能性の証拠が無い、(3)CHO 細胞の hprt 遺伝子座における突然変異を調べたもう 1 件の適正に実施された試験において、遺伝子突然変異を誘発する可能性が無い、ことによる。酸に陽性反応が見られた濃度が低いこと(0.73 mM)、および陽性反応は一貫して S9 の存在下でのみ認められたことから、pH と浸透圧の乱れが陽性反応を引き起こすことは無いと考えられる。説得力のあるもう一つの説明は、被験物質が S9 と相互作用し、酸化力を持つ化学種が生成したというものである。*in vitro*で DTPMP が変異原性を持たないという証拠は、陰性の hprt 試験により裏付けられ、*in vivo*では 1970 mg/kg 体重までの用量で強制経口投与したラットの骨髄を用いて適正に実施された染色体異常試験により証拠が提供される。

ラットにおける DTPMP の生殖 NOAEL は雄親では 294 mg/kg 体重/日、雌親では 312 mg/kg 体重/日である。DTPMP ナトリウム 850~900 mg/kg 体重/日を 90 日間まで強制経口投与した雌雄のラットの生殖組織に組織病理学的変化は明らかでなかった。1 件のラット生殖試験の結果はあいまいな胎仔毒性の証拠を提供し(NOAEL は 100 mg/kg 体重/日)、ラットにおける DTPMP の催奇形性の NOAEL は 312 mg/kg 体重/日であった。しかしこれらの観察結果は DTPMP ナトリウムに関する 1 件の発生毒性試験で再現されず、この試験では胎仔毒性の NOAEL が 1000 mg/kg 体重/日、催奇形性の NOAEL が 2000 mg/kg 体重/日であった。

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(眼刺激性、鉄及びカルシウムホメオスタシスの摂動の可能性)。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

DTPMP は分子量 573 のポリホスホン酸である。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 ($\geq 500\text{g/L}$)、オクタノール/水分配係数は小さい ($\log K_{ow} = -3.4$)。蒸気圧は非常に低い ($1.67 \times 10^{-10}\text{Pa}$ と推定されている)。pH7 で水中の DTPMP は 5 回ほぼ完全にイオン化し、大半の分子は 6 回、一部は 7 回または 8 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。

DTPMP とその塩は水処理への通常の使用を通じて環境に入る可能性がある。これらの物質は無機物に吸着されることが予想され、また実際に明らかにされており、下水汚泥と土壌への吸着は強い (測定 $K_{oc} = 9748$)。これらの物質は標準的な条件の下で実施された実験室での試験において容易に生分解されない。これらのデータから残留性の可能性が示唆されるが、しかし天然水中での非生物的過程による部分的分解、および順化後の生分解あるいは無機リン酸塩が低濃度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。DTPMP は低い $\log K_{ow}$ と、類縁物質の ATMP および HEDP との類推に基づいて、生物蓄積しないと予想される。

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。

DTPMP とその塩の魚類と水生無脊椎動物に対する急性毒性は低い。DTPMP について測定された最小の信頼できる急性毒性はニジマス *Oncorhynchus mykiss* の $LC_{50}(96\text{hr}) = 180 \sim 252 \text{ mg/L}$ であり、水生無脊椎動物による急性試験で測定された EC_{50} の値は全て 150 mg/L よりも大きい。DTPMP の魚類に対する慢性毒性は低い (*O. mykiss* の $NOEC(60\text{d}) = 25.6 \text{ mg/L}$)。水生無脊椎動物に関する慢性データは存在しないが、*Crassostrea virginica* (カキの一種) による 1 件の亜致死性試験で殻の成長に対する影響の $EC_{50}(96\text{hr}) = 155.8 \text{ mg/L}$ と $NOEC = 55.5 \text{ mg/L}$ が得られた。

DTPMP の 2Na 塩と 7Na 塩は海洋の底質に生息する端脚類 *Corophium volutator* に対して低い急性毒性を持つ ($LC_{50}(10\text{d}) > 2500 \text{ mg/kg}$ (乾燥重量))。下水汚泥微生物に対する DTPMP の急性毒性を示す信頼できるデータは無い。

藻類を用いた試験で示された DTPMP の影響は錯体形成が原因の栄養制限の結果であり、実際の毒性ではないと思われる。したがって、*Selenastrum capricornutum*¹ に対する $ErC_{50}(95\text{hr}) = 0.45 \text{ mg/L}$ は実際の毒性よりも過大であろう。藻類に対する DTPMP とその塩の実際の毒性は $ErC_{50}(95\text{hr}) > 10 \text{ mg/L}$ により

最も良く表される。この値は栄養素の錯体形成による影響に対抗する手段がとられている唯一の試験で得られ、したがって実際の毒性を示している可能性がもっとも高い。

陸生植物と陸生無脊椎毒物に対する DTPMP の毒性を示すデータは入手できなかった。DTPMP は鳥類に対して、混餌ばく露経路では低い急性毒性を持つ(*Anas platyrhynchos*と*Colinus virginianus*の $LC_{50}(14d) > 454 \text{ mg/kg bw}$)。

¹ 現在は *Pseudokirchneriella subcapitata*

環境についての結論

DTPMPは環境への有害性を示唆する特性を有する（藻類に関して、 EC_{50} は1–10 mg/lの範囲にある）。しかしこれらの有害性は急性毒性、pH の影響、金属キレート化に関係しており、これらは非常に高いばく露レベルのみで明らかであるので、追加作業を必要としない。本物質は、易生分解性ではないが、低い生体蓄積性がある。

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。DTPMP とその塩の主な用途は水処理の添加剤であり、これには金属イオンと錯体を形成する能力と、溶液中のおよび表面へ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、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。油田へ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ヒトばく露の可能性があるが、個人用保護具(PPE)の使用により偶発的なばく露の事態は限定される。可能性として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。製品中の物質濃度は PPE/工学的管理と共に、有害性（主に腐食性/刺激性）のリスクの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/)。

【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。