

既存化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	99 - 12	官報公示 整理番号	2 - 163	CAS 番号	112 - 24 - 3
名 称	N, N'-ビス(2-アミノエチル) エチレンジアミン 別名：トリエチレンテトラ ミン		構 造 式	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-NH-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{-NH-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH}_2 \end{array}$	
分子式	C ₆ H ₁₈ N ₄		分子 量	146.23	
市場で流通している商品(代表例) ¹⁾ 純 度 : 97-98% 不純物 : ジエチレントリアミン、テトラエチレンペンタミン、アミノエチルエ タノールアミン、アミノエチルベンゼン、水分 添加剤又は安定剤：無添加					
1. 物理・化学的性状データ 外 観：無色もしくは淡黄色液体 ²⁾ 融 点：12 ^{3, 4)} 沸 点：266-267 ^{3, 4)} 引 火 点：143 ³⁾ 発 火 点：335 ²⁾ 爆 発 限 界：文献なし 比 重：d ₂₀ ²⁰ 0.9818 ⁵⁾ 蒸 気 密 度：5.04(空気 = 1) 蒸 気 圧：< 1.33 Pa (< 0.01 mmHg) (20 ^{°C}) ⁴⁾ 分 配 係 数：log Pow ; 1.66(計算値) ²⁾ 加水分解性：加水分解を受けやすい化学結合なし 解 離 定 数：pKa ₁ =3.32、pKa ₂ =6.67、pKa ₃ =9.20、pKa ₄ =9.92(0.1N KCl) ²⁾ スペクトル：主要マススペクトルフラグメント m/z 44(基準ピーク, 1.0)、73(0.41)、56(0.27)、99(0.20) ⁶⁾ 吸 脱 着 性：土壌吸着係数 K _{oc} = 4.1 ²⁾ 粒 度 分 布：該当せず 溶 解 性：N, N'-ビス(2-アミノエチル)エチレンジアミン/水；完全に混和 ²⁾ アルコール、エーテル、ベンゼンなどの有機溶媒に混和。 換 算 係 数：1 ppm = 6.08 mg/m ³ (気体, 20 ^{°C}) 1 mg/m ³ = 0.164 ppm					

2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 8 年度 3,186 t (製造 2,533 t 輸入 653 t)⁷⁾

放出・暴露量：文献なし

用途：主用途としてはエポキシ樹脂硬化剤原料、湿潤紙増強剤¹⁾。

その他用途としては潤滑油添加剤、キレート剤、界面活性剤原料¹⁾。

海外ではアスファルト用乳化剤原料としての用途がある¹⁾。

3. 環境運命

1) 分解性

好氣的

難分解⁸⁾(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	100 mg/ℓ	30 mg/ℓ
BOD から算出した分解度		
0%		

嫌氣的

報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 = $2.25 \times 10^{-10} \text{ cm}^3/\text{分子} \cdot \text{sec}$ で²⁾、OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は 1 ~ 2 日と計算される。

2) 濃縮性

低濃縮⁸⁾(化審法)

脂質含量	試験期間	
4.9% (Av.)	6 週間	
	試験濃度	濃縮倍率
第 1 区	2 mg/ℓ	< 0.5
第 2 区	0.2 mg/ℓ	< 5

3) 環境分布・モニタリングデータ

報告なし。

4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC ₅₀ (mg/ℓ) (暴露時間)	EC ₅₀ (mg/ℓ) (暴露時間)：影響指標	OECD 分類基準(案) ⁹⁾
藻類	<i>Scenedesmus subspicatus</i> ¹⁰⁾ (セネデスマス)	/	2.5(72-h)：増殖阻害	toxic
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> ¹⁰⁾ (オオミジンコ)	/	31.1(48-h)：遊泳阻害	harmful
魚類	<i>Pimephales promelas</i> ¹⁰⁾ (ファッドヘッドミノー)	495(96-h)	/	分類基準適用外
	<i>Poecilia reticulata</i> ¹⁰⁾ (グッピー)	570(96-h)	/	分類基準適用外

- : データなし

5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性^{2, 5, 10, 11)}

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀	1,600 mg/kg	2,500-4,340 mg/kg	5,500 mg/kg
吸入 LC ₅₀			
経皮 LD ₅₀			550-820 mg/kg
静脈内 LD ₅₀	350 mg/kg		
腹腔内 LD ₅₀	468-604 mg/kg	78.4-200 mg/kg	

ラットに 1,000、2,500、3,750、5,000 mg/kg を強制経口投与した実験では、投与後 24 時間以内に 3,750 mg/kg 以上で死亡がみられている²⁾。

マウス、ラット、ウサギ、モルモットを本物質のエタノール溶液のエアロゾルに 1 時間暴露した実験では、可逆性の粘膜の軽度の炎症と呼吸数減少がみられている¹⁰⁾。

ラットを飽和蒸気に 8 時間暴露した実験では、死亡及び毒性症状はみられていない¹⁰⁾。

マウスに腹腔内投与した実験では、死亡例で痙攣、臓器の充血がみられている^{2, 10)}。

ラットに腹腔内投与した実験では肝臓及び腎臓の退行性病変がみられている¹⁰⁾。

ラットに 50、100、200、375 mg/kg を腹腔内投与した実験では 100 mg/kg 以上で死亡がみられ、200 mg/kg では呼吸困難がみられている²⁾。

2) 刺激性・腐食性

本物質はウサギの皮膚に対して強度の刺激性を有する。また、ウサギの眼に対し中等度から強度の刺激性を有する^{2, 5, 11)}。

3) 感作性

マウス耳介試験及びモルモットのマキシマイゼーション法で感作性陽性と報告されている^{2,10)}。

4) 反復投与毒性

(1) 経口投与

ラットに雄で 500、1,230、2,980 mg/kg/day、雌で 470、1,380、2,630 mg/kg/day を 7 日間混餌投与した試験では、高用量で体重増加抑制、肝臓の絶対及び相対重量減少、腎臓の相対重量増加、中用量以上で腎臓の相対重量増加がみられ、NOAEL は平均で 490 mg/kg/day と報告されている^{2,10)}。

ラットに 100、350、1,200 mg/kg/day を 4 又は 8 週間投与した試験では、1,200 mg/kg/day で死亡、体重及び摂餌量減少、円背位、削瘦、体温低下、立毛、蒼白、眼球退色、鼻周囲の褐色汚れ、不規則な浅呼吸、肺重量増加、気管支粘膜上皮の過形成、肺炎、350 mg/kg/day 以上で血漿アルカリ性ホスファターゼの減少、尿 pH の低下、100 mg/kg/day 以上で尿中への Na、Cl 排泄増加、K 排泄減少、腺胃の粘膜下層の急性炎症がみられている¹²⁾。

ラットに 50、175、600 mg/kg/day を 26 週間投与した試験では、175 mg/kg/day 以上の雄で死亡がみられている。死亡例では体温低下、浅速呼吸、蒼白、自発運動低下、肺の変化がみられ、600 mg/kg/day で体重減少、尿量減少、尿中 K 増加、血漿中の銅濃度の低値、175 mg/kg/day 以上で尿 pH の低下、Na、Cl 増加、肝臓中の銅濃度の低値、50 mg/kg/day 以上で尿中の銅排泄量の増加、肺胞壁線維化を伴う限局性慢性間質性肺炎がみられ、NOAEL は雄で 50 mg/kg/day 未満、雌で 50 mg/kg/day と報告されている¹²⁾

ラットに 0.8 及び 4 mg/kg/day を 10 ヶ月間投与した試験では、神経興奮性及び触覚反射の亢進及び肝機能障害がみられている^{2,5)}。

(2) 吸入暴露

マウス、ラット、ウサギ、モルモットを本物質のエタノール溶液のエアロゾルに 1 時間/日 × 10 日間暴露した試験では、刺激性及び毒性はみられていない²⁾。

(3) 経皮投与

妊娠及び非妊娠ラットに 1 滴(約 50 mg) × 17 日間適用した試験では、親動物で体重減少、肝臓及び腎臓の充血、適用部位の炎症がみられており、非妊娠ラットでは肝臓の AST、ALT の増加、腎臓の -GTP の増加、脳のアセチルコリンエステラーゼの減少がみられ、妊娠ラットでは肝臓の AST の減少がみられている²⁾。

妊娠及び非妊娠ラットに 1 滴(約 50 mg) × 17 日間適用した試験では、親動物で体重減少、削瘦、食欲の減退あるいは廃絶、皮膚の炎症、紅斑、水腫、びらんがみられており、妊娠ラットでは血漿中の LDH、AST、酸性ホスファターゼの増加、アルカリ性ホスファターゼの減少、ハプトグロビンの減少、羊水中のロイシルナフチルアミダーゼの増加、非妊娠動物では血漿総タンパク質の減少、血清ムコイド、ハプトグロビンの増加、LDH、ロイシルナフチルアミダーゼ及びアルカリ性ホスファターゼの増加、AST 及び ALT の減

少がみられている^{2,10)}。

妊娠及び非妊娠モルモットに1滴(約50mg)を1回/日×10日間、その後1日おきに45日間適用した試験では、親動物で体重減少、死亡、適用部の重度の皮膚反応、脂肪肝、脳水腫、腎臓の充血、組織検査では肝臓の脂肪変性、腎臓の充血、脳の充血及び水腫、皮膚の炎症及び壊死、胎盤のびまん性壊死巣及び限局性石灰化がみられている^{2,10)}。

5) 変異原性・遺伝毒性

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 500 nmol/plate S9(+) ¹¹⁾	+
		ネズミチフス菌 100 µg/plate S9(-) ¹¹⁾	+
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、TA98、TA100 0.033-10 mg/plate S9(+/-) ⁵⁾	+
		ネズミチフス菌 TA1535、TA100 S9(+/-) ²⁾	+
		ネズミチフス菌 TA100、大腸菌 ²⁾	+
		ネズミチフス菌 TA92 S9(-) ²⁾	+
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1538、TA98、TA100 1-10,000 µg/plate S9(-) ²⁾ (但し、TA1537のS9(+) ¹¹⁾ 及び全菌株のS9(+) ¹¹⁾ では陰性)	+
		ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA1537、TA98 33-10,000 µg/plate S9(-) ²⁾ (但し、S9(+) ¹¹⁾ では全菌株陰性)	+
	染色体異常試験	CHO 細胞 0.025-0.8% S9(+/-) ²⁾	+
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞 0.0125-0.4% S9(+/-) ²⁾	+
不定期 DNA 合成試験	ラット肝細胞 0.01-1% ²⁾	+	
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス、CD-1 マウス、単回経口投与、600-1,500 mg/kg ²⁾	-
		NMRI マウス、CD-1 マウス、単回腹腔内投与、130-250 mg/kg ²⁾	-
		Swiss Webster マウス、単回腹腔内投与、185-600 mg/kg ²⁾	-
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ ²⁾	-

* - : 陰性 + : 陽性

6) 発がん性

(1) 経皮投与

C3H/HeJ マウスの背部皮膚に約1.25 mg/animal 相当量を3回/週で生涯塗布した実験では発がん性はみられていない。ただし、本実験における用量がLD₅₀値に比べてかなり低いことが指摘されている^{2,10)}。

7) 生殖・発生毒性

(1) 経口投与

ラットに 170、830、1,670 mg/kg/day 相当量を妊娠 0 日目から 21 日目までの 22 日間混餌投与した実験で、母動物では 1,670 mg/kg/day で摂餌量の減少、830 mg/kg/day 以上で体重増加抑制がみられ、胎児では 1,670 mg/kg/day で体重及び体長の減少、830 mg/kg/day 以上で異常児(浮腫、血腫)の増加、170 mg/kg/day 以上で用量依存的に吸収胚増加がみられたが、奇形はみられていない²⁾。

(2) 経皮投与

ウサギに 5、50、125 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 18 日目までの 13 日間投与した実験で、125 mg/kg/day で母動物に体重増加抑制がみられたが、胎児毒性や催奇形性はみられていない²⁾。

モルモットに 9,130 mg/kg を妊娠 1 日目から 22 日目までの 22 日間投与した実験で、胎児死亡の増加がみられている¹¹⁾。

6. ヒトへの影響

1) 急性影響

皮膚、呼吸器への刺激性、感作性が報告されている^{2,5)}。

2) 慢性影響

報告なし。

3) その他の報告

本物質は銅のキレート剤であり、本物質の投与により銅の尿中排泄が促進されるため、銅代謝異常である Wilson 病の治療薬として使用されている。

ある Wilson 病患者の例では、本物質の二塩酸塩を、始め 3 日間は 2.3 g を 1 日 2 回、その後は 1.15 g を 1 日 2 回投薬し、2.5 年の観察期間の間に副作用はみられていない。

20 人の Wilson 病患者の例では、本物質の二塩酸塩 400-800 mg を 1 日 3 回服用し、14-120 ヶ月の観察期間の間副作用はみられていない。また、これらの患者が治療中に出生した子供 6 人では 5 歳まで(観察終了時)に異常はみられていない。

一方、副作用のみられた例では、原発性胆汁性肝硬変に罹患し銅の蓄積がみられた 4 人の患者に 1 日 1,200 mg 以上を治療薬として服用させた場合に、一回服用後 48 時間後に 1 人に急性横紋筋融解症が、3 週間服用後に 3 人に消化管障害、皮疹が観察されている²⁾。

4) 発がん性^{13, 14, 15)}

機 関	分 類	基 準
EPA(1996年)	-	1997年現在発がん性について評価されていない。
EU(1996年)	-	1997年現在発がん性について評価されていない。
NTP(1994年)		1997年現在発がん性について評価されていない。
IARC(1996年)	-	1997年現在発がん性について評価されていない。
ACGIH(1997年)	-	1997年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会(1998年)	-	1998年現在発がん性について評価されていない。

ヒトでの発がんについての報告はない。

5) 許容濃度^{14, 15)}

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(1997年)	記載なし	-
日本産業衛生学会(1998年)	記載なし	-

7. 生体内運命

本物質は経口投与した場合に主に腸から吸収される¹⁰⁾。

本物質をラットに 25 mg/kg で単回経口投与した実験では、最大血漿中濃度は絶食ラットでは投与 2 時間後で 8 µg/ml、非絶食ラットでは 1 時間後で 3 µg/ml であり、また十二指腸内投与後では 24 µg/ml であったとされている。このとき投与 4 時間後の生物学的利用能はそれぞれ 6.6、2.3、及び 17.6 % であったと報告されている¹⁰⁾。

本物質をラットに 1 匹あたり 0.1 mg 静脈内投与した後の血漿中濃度は投与後 10 分で 1.3 µg/ml、4 時間後に 0.45 µg/ml であったという報告がある¹⁰⁾。

経口投与後の尿中排泄を調べた報告では、24 時間後の未変化体の尿排泄は投与量の 3.1%、未同定の代謝物を含む尿総排泄量は投与量の 35.7% に達したという報告がある¹⁰⁾。

8. 分 類(OECD 分類基準・案⁹⁾)

- 1) ほ乳動物に対する急性毒性は、経口投与ではマウスでクラス 4、ラット、ウサギでクラス 5、経皮投与ではウサギでクラス 3 に分類される。
- 2) 水圏環境生物に対する急性毒性は、藻類に対しては toxic、甲殻類に対しては harmful、魚類に対しては分類基準適用外に分類される。

9. 総合評価

1) 危険有害性の要約

ヒトにおいて皮膚、呼吸器への刺激性、感作性が報告されている。肝硬変の患者への投

与で副作用の報告がされている。

実験動物においては、ウサギの皮膚、眼に対して刺激性を、マウス、モルモット皮膚に対して感作性を有する。反復投与毒性において、肺、肝臓、中枢神経系への影響が報告されている。変異原性試験では、*in vivo*では陽性の報告がないが、*in vitro*では報告されたすべての試験で陽性である。発がんについての十分な報告はない。生殖・発生毒性試験において、胎児毒性がみられている。

本物質は環境中に放出された場合、大気中ではOHラジカルとの反応が関与しており、半減期は数日以内と計算される。水圏では生分解されにくい、生物への蓄積性は低い。環境中でのモニタリングは行われていない。水圏環境生物に対する急性毒性は藻類で強く、魚類で弱い。

2) 指摘事項

- (1) ヒトにおいて皮膚、呼吸器への刺激性、感作性が報告されている。
- (2) 反復投与毒性において、肺、中枢神経系への影響が報告されている。
- (3) *in vitro*の変異原性試験で陽性が多く報告されている。

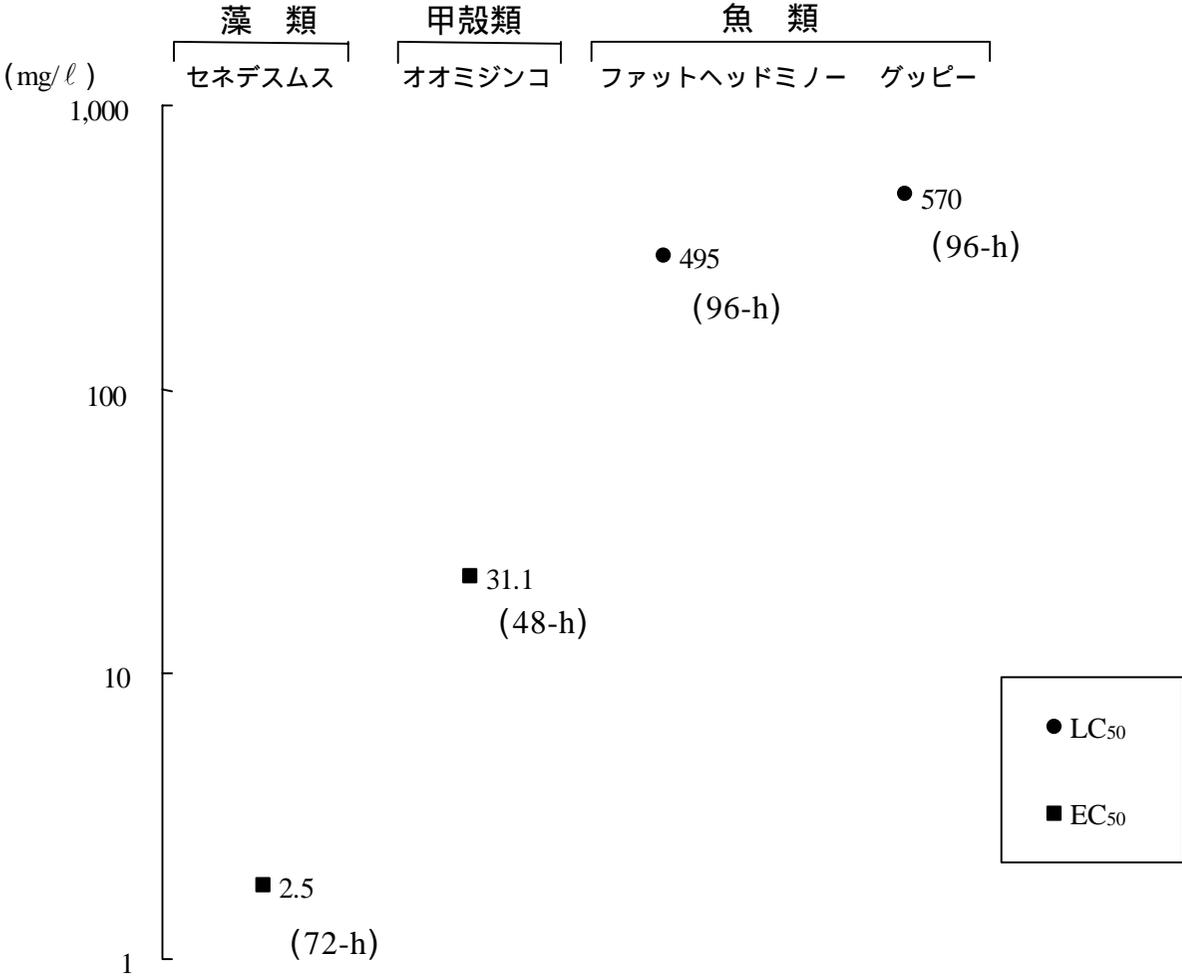
参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(1999).
- 2) BUA Report, **89**(1992).
- 3) The Merck Index, 12th. Ed., Merck & Co., Inc.(1996).
- 4) Richardson, M.L. et.al., The Dictionary of Substances and their Effects, Royal Society of Chemistry(1992-1995).
- 5) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(1998).
- 6) NIST Library of 54K Compounds.
- 7) 平成 8 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省.
- 8) 化学品検査協会, 化審法の既存化学物質安全性点検データ(1984).
- 9) OECD, Proposal for a Harmonized Classification System based on Acute Toxicity(1996).
- 10) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU(1995).
- 11) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(1996).
- 12) Toshihiko Yanagisawa, The Journal of Toxicological Sciences, **23**, Suppl.4, 619-642(1998).
- 13) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第 3 版(1997).
- 14) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1996).
- 15) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, **40**, 129-153(1998).

別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性図

生態毒性図



引用文献

1) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base) Data Sheet, EU(1995).

ほ乳動物毒性図（経口投与）

