

平成 17 年度

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

**物質名 : N,N-ジエチルアニリン**

**CAS No. : 91-66-7**

(修正版)

国立医薬品食品衛生研究所  
安全情報部

平成 19 年 10 月

## 要 約

N,N-ジエチルアニリン (以下、ジエチルアニリン) の急性経口 LD<sub>50</sub> はラットで 606～782 mg/kg、急性吸入 LD<sub>50</sub> (ミストとして) はラットで 1.92～1.93 mg/L/4H、急性経皮 LD<sub>50</sub> はラットで >5000 mg/kg であった。いずれの値も毒物あるいは劇物には該当しなかった。また、本物質の皮膚腐食性や重篤な眼粘膜損傷性に関する作用は認められなかった。

### 1. 目的

本報告書の目的は、ジエチルアニリンについて、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ (特に LD<sub>50</sub> 値や LC<sub>50</sub> 値) ならびに刺激性試験データ (皮膚および眼) を提供することにある。

### 2. 調査方法

文献調査により当該物質の物理化学的特性、急性毒性値および刺激性に関する資料、ならびに外国における規制分類情報を収集し、これらの資料により毒物劇物への指定が可能かどうかについて考察した。

文献調査は、以下のインターネットで提供されるウェブサイトのデータベースあるいは成書を対象に行った。物質を特定した情報の検索には、混乱や誤謬を避けるために、原則として CAS No.を用いた。また、データベースから得られた情報のうち、LD<sub>50</sub> (LC<sub>50</sub>) 値については、可能な限り原著論文の収集を行った。

#### 2.1. 物理化学的特性に関する情報収集

- The Chemical Database (CD、<http://ull.chemistry.uakron.edu/erd/>) : Akron 大学化学部が提供する物性を含む MSDS 様情報。
- International Chemical Safety Cards (ICSC、国際化学物質安全性カード) [<http://www.nihs.go.jp/ICSC/>] (日本語版 : 当研究所提供) および <http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm>、(英語版 : 国際労働安全衛生情報センター/国際労働機関提供) : WHO/UNEP/ILO による国際化学物質安全計画 (International Programme on Chemical Safety, IPCS) が作成する化学物質の危険性や有害性を含む総合簡易情報。
- Fire Protection Guide to Hazardous Materials (13<sup>th</sup> ed., 2002, NFPA と略) : NFPA (National Fire Protection Association、米国防火協会) が編集した防火指針で、物理化学的危険性に関するデータを収載。
- CRC Handbook of Chemistry and Physics (85<sup>th</sup>, 2004, CRC と略) : CRC 出版が発行する物理化学的性状に関するハンドブック。

## 2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) : 米国で広く利用されている環境保全、労働衛生関連のデータ/法令集のオンライン検索システムである TOMES Plus (<http://csi.micromedex.com/Login.asp>, 有料、Micromedex 社) を通じた米国国立労働安全衛生研究所 (National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH) の化学物質毒性データベース。
- Hazardous Substance Data Bank ( HSDB, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> ) : National Library of Medicine (NLM、米国国立医学図書館) の検索システム TOXNET (Toxicology Data Network, <http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>) を通じた NLM の有害物質データベース。TOMES Plus (<http://csi.micromedex.com/Login.asp>, 有料、Micromedex 社) から提供されている。
- International Uniform Chemical Information Database (IUCLID、<http://ecb.irc.it/esis/esis.php?PGM=hpv&DEPUIIS=autre>) : European Chemicals Bureau (ECB、欧州化学品庁) の化学物質データベース。当局に提出された社内資料データも登録されている。
- International Chemical Safety Cards (ICSC、国際化学物質安全性カード) [<http://www.nihs.go.jp/ICSC/> (日本語版 : 当研究所提供) および <http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm>、(英語版 : 国際労働安全衛生情報センター/国際労働機関提供) ] : WHO/UNEP/ILO による国際化学物質安全計画 (International Programme on Chemical Safety, IPCS) が作成する化学物質の危険性や有害性を含む総合簡易情報。
- Patty's Toxicology (Patty, 5<sup>th</sup> edition, 2001) : Wiley-Interscience 社出版の産業衛生学の権威ある成書。化学物質毎の物性ならびに毒性情報が豊富に掲載されている。

また、最新あるいは引用された原著論文を検索する場合は、以下を利用する。

- TOXLINE (<http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>) : NLM TOXNET の毒性関連文献検索システム

なお、国際機関あるいは各国政府機関で評価された物質であることの確認も含め、該当する場合には、以下も利用する。

- Environmental Health Criteria ( EHC、環境保健クライテリア、<http://www.inchem.org/pages/ehc.html>) : WHO/IPCS による化学物質等の総合評価文書。
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD、国際簡潔評価文書、<http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/>) : WHO/IPCS による EHC の簡略版となる化学物質等の総合評価文書。
- EU Risk Assessment Report ( EURAR、EU リスク評価書、

<http://ecb.jrc.it/esis/esis/php?PGM=ora>Query タブ) : EU による化学物質のリスク評価書。

- Screening Information Data Set ( SIDS 、  
<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/sidspub.html>) : OECD の化学物質初期評価報告書。
- ATSDR Toxicological Profile Information Sheet ( ATSDR 、  
<http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>) : 米国 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (毒性物質疾病登録局) による化学物質の毒性評価文書。
- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7<sup>th</sup> edition, 2001) : American Conference of Governmental Industrial Hygienists (米国産業衛生専門家会議) によるヒト健康影響評価文書。
- Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens (MAK) : ドイツ学術振興会(DFG)による化学物質の産業衛生に関する評価文書。

### 2.3. 規制分類に関する情報収集

- EU-Annex I の分類 (EU-Annex I、<http://ecb.jrc.it/classification-labelling/>または<http://ecb.jrc.it/existing-chemicals/>) あるいは EU : 危険な物質のリスト (第 7 版、2004、(社) 日本化学物質安全情報センター) : EU の化学物質分類リスト。
- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、14<sup>th</sup> ed., 2005, UN) : 国連の危険物輸送に関する分類。オンライン版は[http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev14/14files\\_e.html](http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev14/14files_e.html) より提供。

## 3. 結果

上記調査方法にあげた情報源の中で、本物質に関する情報は ICSC、EHC、CICAD、EURAR、SIDS、ATSDR、ACGIH および MAK には収載されていなかった。

情報ソース	収載	情報ソース	収載
• CD	: あり	• EHC	: なし
• ICSC	: なし	• CICAD	: なし
• NFPA	: あり	• EURAR	: なし
• CRC	: あり	• SIDS	: なし
• RTECS	: あり	• ATSDR	: なし
• HSDB	: あり	• ACGIH	: なし
• IUCLID	: あり	• MAK	: なし
• Patty	: あり	• EU-Annex I	: あり

CD (資料 1)、NFPA (資料 2)、CRC (資料 3)、RTECS (資料 4)、HSDB (資料 5)、IUCLID (資料 6)、Patty (資料 7)、TOXLINE (資料 8)、EU-Annex I (資料 9) および TDG (資料 10) をそれぞれ添付する。

### 3.1. 物理化学的特性 (資料 1-3、資料 5-7)

#### 3.1.1. 物質名

和名：N,N-ジエチルアニリン、ジエチルアニリン、ジエチルフェニルアミン

英名：N,N-Diethylaniline, Diethylaniline, Diethylphenylamine,

#### 3.1.2. 物質登録番号

CAS : 91-66-7

RTECS : BX3400000

UN : 2432

ICSC : 未収載

#### 3.1.3. 物性

分子式：C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N

分子量：149.2

構造式：図 1

概観：無色～淡黄褐色の油性液体

比重：0.93g/cm<sup>3</sup> (20°C/4°C)

沸点：216°C

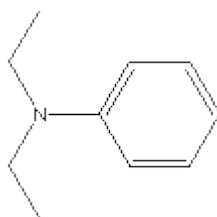
融点：-39°C

蒸気圧：Patty : 0.14 mmHg (=0.0187kPa, 25°C)

IUCLID : 0.002 kPa (20°C)、0.04kPa (30°C)

水への溶解性：わずかにとける (Patty : 1.40 g/L at 12°C, HSDB : 1 g/ 70 mL at 12°C, 139 mg/L at 25°C)

図 1



### 3.2. 急性毒性に関する情報

RTECS、HSDB および IUCLID に記載された急性毒性情報を以下に示す。

#### 3.2.1. RTECS (資料 4)

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (LC <sub>50</sub> )値	文献
ラット	吸入	1930 mg/m <sup>3</sup> /4H (=1.93 mg/L/4H*)	1
	腹腔内	420 mg/kg	2

\* : LC<sub>50</sub> 値 1.93 mg/L の ppm 換算 : 1.93 mg/L x 1000 x 24.45/149.2 = 316 ppm

0.0187 kPa at 25°C / 101 kPa x 10<sup>6</sup> = 185 ppm (0.02 kPa at 20°Cの場合は 198 ppm、0.04kPa at 30°Cの場合は 396 ppm)

簡易推察では、試験濃度 316 ppm は飽和濃度 185~396 ppm と同程度であるため蒸気と考えられたが、3.2.3 項にて後述するように、最終的にはミストと判断した。

#### 3.2.2. HSDB (資料 5)

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (LC <sub>50</sub> )値	文献
ラット	経口	782 mg/kg	3
	腹腔内	420 mg/kg	3

#### 3.2.3. IUCLID (資料 6)

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (LC <sub>50</sub> )値	出典
ラット	経口	ca. 606 mg/kg	Bayer AG
	〃	782 mg/kg	Bayer AG
	〃	720 mg/kg	Bayer AG
	吸入	1920 mg/L/4H**	DALTRADE LTD**
	〃	1.92 mg/L/4H*	Bayer AG
	経皮	> 5000 mg/kg	Bayer AG
	腹腔内	420 mg/kg	DALTRADE LTD
マウス	腹腔内	870 mg/kg	Bayer AG

\* : 本試験は、OECD ガイドラインならびに GLP 準拠試験として実施されている。ガイドライン準拠ゆえ、動物は 22°C前後で飼育され、被験物質は 20°Cで暴露されたものと考えられる。したがって、20~25°Cにおける飽和蒸気濃度は約 200 ppm (185~198 ppm)のため、試験濃度の 1.92 mg (316 ppm)は蒸気ではなく、ミスト暴露 (正確には 316 ppm のうち約 200 ppm より過剰分がミスト) と考えるのが妥当と判断された。

\*\*：本データは Bayer AG（OECD Protocol、GLP 準拠）の LC<sub>50</sub> 値と比べ 1000 倍高いことから採用しない。

### 3.2.4. TOXLINE（資料 8）

キーワードとして、CAS No.と acute toxicity の組合せ（91-66-7 AND acute toxicity）で TOXLINE による文献検索を行ったところ 10 件の情報が得られ、このうち適当と考えられる 2 件について Abstract を確認した。1 件はドイツ BUA report（成書）で広範囲な毒性評価、もう 1 件は吸入急性毒性に関する US EPA 文書で LC<sub>50</sub> 値は 1.92 mg/L/4H とされていたことから、本文献（US EPA 文書）を入手した（文献 4）。なお、この LC<sub>50</sub> 値は、IUCLID にあるデータと同じ値であり、また RTECS での引用値 1.93mg/L/4H とはわずかに異なるものの、RETCS での引用元と考えられる。

### 3.3. 刺激性に関する情報

RTECS および HSDB には刺激性に関する情報はなかったが、IUCLID に当該情報が認められた。

#### 3.3.1. IUCLID（資料 6）

動物種	部位	結果（備考）	出典
ウサギ	皮膚刺激性	Moderately irritating	Bayer AG
	〃	Slightly irritating（OECD GL 404）	Bayer AG
	〃	Highly irritating, corrosive	Bayer AG
ラット	〃	Not irritating	Bayer AG
ウサギ	眼刺激性	Not irritating	Bayer AG
	〃	Little irritative effects	Bayer AG
	〃	Not irritating（OECD GL 405）	Bayer AG
	〃	Slightly irritating	Bayer AG

複数の試験結果が掲載されておりその反応の程度も様々であったが、OECD ガイドライン（GL）に従った試験では、ウサギ皮膚刺激性試験で「Slightly irritating」、またウサギ眼刺激性試験で「Not irritating」であった。

#### 3.3.2. TOXLINE（資料 8）

また、TOXLINE にて、CAS No.と irritation の組合せ（91-66-7 AND irritation）で文献検索を行ったところ 6 件の情報が得られ、このうち適当と考えられる 1 件（US EPA 文

書) について、本文献を入手した (文献 5)。本文献での結論は、ウサギにおいて皮膚腐食性を示さない (“N,N-diethylaniline [technical] is not considered to be a corrosive material.”) としている。

### 3.4. 規制分類に関する情報 (資料 2、資料 9、資料 10)

国連危険物分類 (TDG) : Class 6.1 (毒物)

EU-Annex I 分類 : T (Toxic), R23/24/25 (Toxic by inhalation, in contact with skin and if swallowed), R33 (Danger of cumulative effects)

N (Dangerous for the environment), R51/53 (Toxic to aquatic organisms, may cause long-term adverse effects in the aquatic environment)

NFPA 分類 : 健康有害性 2 (Materials that, under emergency conditions, can cause temporary incapacitation or residual injury.)

引火危険性 2 (Materials that must be moderately heated or exposed to relatively high ambient temperatures before ignition can occur. Materials in this degree would not under normal conditions form hazardous atmospheres with air, but under high ambient temperatures or under moderate heating could release vapor in sufficient quantities to produce hazardous atmospheres with air. )

反応危険性 0 (Materials that readily undergo violent chemical change at elevated temperatures and pressures.)

## 4. 考察

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準 (別添 1) では、「毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている :

(a) 経口	毒物 : LD <sub>50</sub> が 50mg/kg 以下のもの 劇物 : LD <sub>50</sub> が 50mg/kg を越え 300mg/kg 以下のもの
(b) 経皮	毒物 : LD <sub>50</sub> が 200mg/kg 以下のもの 劇物 : LD <sub>50</sub> が 200mg/kg を越え 1,000mg/kg 以下のもの



(c) 吸入 (ガス)	毒物 : LC <sub>50</sub> が 500ppm(4hr)以下のもの 劇物 : LC <sub>50</sub> が 500ppm(4hr)を越え 2,500ppm(4hr)以下のもの
吸入 (蒸気)	毒物 : LC <sub>50</sub> が 2.0mg/L (4hr)以下のもの 劇物 : LC <sub>50</sub> が 2.0mg/L (4hr)を越え 10mg/L (4hr)以下のもの
吸入(ガス、ミスト)	毒物 : LC <sub>50</sub> が 0.5mg/L (4hr)以下のもの 劇物 : LC <sub>50</sub> が 0.5mg/L (4hr)を越え 1.0mg/L (4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている：

<u>皮膚に対する腐食性</u>	
劇物：最高4時間までのばく露の後試験動物3匹中1匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合	
<u>眼等の粘膜に対する重篤な損傷（眼の場合）</u>	
劇物：ウサギを用いた Draize 試験において少なくとも1匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常21日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる。または、試験動物3匹中少なくとも2匹で、被験物質滴下後24、48及び72時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁 $\geq 3$ または虹彩炎 $> 1.5$ で陽性応答が見られる場合。	

RTECS、HSDB および IUCLID の検索から、ジエチルアニリンの急性経口 LD<sub>50</sub> はラットで 606~782 mg/kg、急性吸入 LC<sub>50</sub> (ミストとして) はラットで 1.92~1.93 mg/L/4H、急性経皮 LD<sub>50</sub> はラットで >5000 mg/kg との情報得られた。これらの数値を上記の毒物劇物の判定基準により分類すると、いずれの値も毒物あるいは劇物には該当しなかった。なお、この値は、UNTDG のクラス 6.1、容器等級 III (ミストによる吸入 LC<sub>50</sub> 値は 2.0 mg/L より大きく 4.0 mg/L 以下) にもほぼ合致している。なお、容器等級 II の規定は、ミストによる吸入 LC<sub>50</sub> 値は 0.2 mg/L より大きく、2.0 mg/L 以下であり、当該 LC<sub>50</sub> 値 (1.92~1.93 mg/L/4H) を厳格に適用すれば、容器等級 II に相当する。なお、毒物劇物に該当しないとこの判断は、EU-Annex I 分類の T (Toxic), R23/24/25 (Toxic by inhalation, in contact with skin and if swallowed) とは合致しないが、EU 分類の根拠データは不明である。

一方、本物質の皮膚に対する腐食性ならびに眼等の粘膜に対する重篤な損傷に関しては、IUCLID より、ウサギ皮膚刺激性試験で「Slightly irritating」、またウサギ眼刺激性試験で「Not irritating」との情報得られた。また、TOXLINE 検索において、ウサギ皮膚において腐食性を示さないとの US EPA 文書が確認できた。これらの知見は、皮膚腐食性および眼粘膜損傷性に関する上記の毒物劇物の判定基準には合致しないものであった。

## 5. 結論

- ジエチルアニリンは、経口、経皮、吸入いずれの暴露経路においても毒物あるいは劇物には該当しない。
- ジエチルアニリンに皮膚腐食性および重篤な眼粘膜損傷性はない。

## 6. 文献

1. United States Environmental Protection Agency, Office of Pesticides and Toxic Substances, History unknown. (8EHQ-0282-0430)
2. Archiv fuer Gewerbepathologie und Gewerbehygiene. (Berlin, Ger.) For publisher information, see IAEHDW. 15, 447, 1957.
3. Lewis, R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996., p. 1167, [Confirmed by 11<sup>th</sup> ed., CD-ROM, 2004 (Personal Communication)]
4. NTIS/OTS0505450, Document No. TSCATS/026509, Inhalation Toxicity Study in Rats with EPA Response Dated 032482
5. NTIS/OTS0572880, Document No. TSCATS/452584, N,N-Diethylaniline : Department of Transportation Skin Corrosion Test on Rabbit Skin with Cover Letter Dated 09/29/95 (Sanitized)

## 6. 別添 (略)