平成 25 年度報告
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

**物質名：N-(2-アミノエチル)1,2-エタンジアミン**

**CAS No.：111-40-0**

国立医薬品食品衛生研究所
安全情報部

平成 26 年 3 月

## 要　約

N-(2-アミノエチル)-1,2-エタンジアミン（ジエチレントリアミン、DETA）の急性毒性値（$LD_{50}$/$LC_{50}$ 値）はラット経口で 1080 mg/kg（GHS 区分 4）、ウサギ経皮で 1090 mg/kg（GHS 区分 4）、ラット吸入で>2.6 mg/L/4H（ミスト換算、GHS 区分 4 あるいは区分外）であった。経口および経皮による急性毒性値は毒劇物に該当しない。また、吸入においても GHS 区分を特定できなかったものの、毒劇物には該当しない。一方、DETA は皮膚および眼に腐食性を示し、GHS 区分 1（劇物相当）に該当する。以上より、DETA は劇物に指定するのが妥当と考えられた。本判断は、既存規制分類（国連危険物輸送分類および EU GHS 分類）とも整合している。

## 1.　目的

本報告書の目的は、DETA 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 $LD_{50}$ 値や $LC_{50}$ 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚及び眼）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、急性毒性値及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の可能性を考察した。

文献調査は、以下のインターネットで提供されるデータベースあるいは成書を対象に行った。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.を用いて物質を特定した。また、得られた $LD_{50}$/$LC_{50}$ 値情報については、必要に応じ原著論文を収集し、信頼性や妥当性を確認した。

情報の有無も含め、以下に示す国内外の情報源を含む約 30 の情報源を調査した。なお、以下の情報源は、各項との重複を避けるため、一方にしか記載していない。

### 2.1.　物理化学的特性に関する情報収集

- International Chemical Safety Cards (ICSC) : IPCS（国際化学物質安全計画）が作成する化学物質の危険有害性，毒性を含む総合簡易情報 [日本語版：http://www.nihs.go.jp/ICSC/、国際英語版：http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm]
- Fire Protection Guide to Hazardous Materials (NFPA, 13th ed., 2002; 14th ed,

2010)：NFPA（米国防火協会）による防火指針で、物理化学的危険性に関するデータを収載

- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 94th, 2013)：CRC 出版による物理化学的性状に関するハンドブック
- Merck Index (Merck, 14th ed., 2006)：Merck and Company, Inc.による化学物質事典
- ChemID：US NLM（米国国立医学図書館）の総合データベース TOXNET の中にあるデータベースの 1 つで、物理化学的情報および急性毒性情報を収載 [http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp]
- GESTIS：ドイツ IFA（労働災害保険協会の労働安全衛生研究所）による有害化学物質に関するデータベースで、物理化学的特性等に関する情報を収載 [http://www.dguv.de/ifa/Gefahrstoffdatenbanken/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp]

### 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)：US NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所)（現在は MDL Information Systems, Inc.が担当）による商業的に重要な物質の基本的毒性情報データベース。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB)：NLM TOXNET の有害物質データベース [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB]。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- International Uniform Chemical Information Database (IUCLID)：ECB（欧州化学品庁）の化学物質データベース [http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=dat]
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001, 6th edition, 2012)：Wiley-Interscience 社による産業衛生化学物質の物性ならびに毒性情報を記載した成書
- 既存化学物質毒性データベース（JECDB）：OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として本邦にて GLP で実施した毒性試験報告書のデータベース [http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp]
- SAX's Dangerous Properties of Industrial Materials (SAX, 11th edition, 2004, 12th edition, 2012)：Wiley-Interscience 社による産業化学物質に関する急性毒性情報書籍

さらに、国際機関あるいは各国政府機関で評価された物質か否かについて以下により確認し、評価物質の場合には利用した：

- Environmental Health Criteria (EHC)：IPCS による化学物質等の総合評価文書 [http://www.inchem.org/pages/ehc.html]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD)：IPCS による EHC

の簡略版となる化学物質等の総合評価文書
[http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/]
EU Risk Assessment Report (EURAR) ：EU による化学物質のリスク評価書
[http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=ora]

- Screening Information Data Set (SIDS)：OECD の化学物質初期評価報告書 [http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/sidspub.html あるいは、 http://webnet.oecd.org/hpv/UI/Search.aspx]
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR)：US ATSDR（毒性物質疾病登録局）による化学物質の毒性評価文書[http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp]
- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7th edition, 2010 版)：ACGIH（米国産業衛生専門家会議）によるヒト健康影響評価文書
- MAK Collection for Occupational Health and Safety (MAK)：ドイツ DFG（学術振興会）による化学物質の産業衛生に関する評価文書書籍
[http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics]

また、必要に応じ最新情報あるいは引用原著論文を検索するために、以下を利用した：

- TOXLINE：US NLM の毒性関連文書検索システム（行政文書を含む）
[http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE]
- PubMed：US NLM の文献検索システム
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez]
- Google Scholar (Google-S)：Google 社による文献検索サイト
[http://scholar.google.com/]
- Google：Google 社によるネット情報検索サイト
[http://www.google.co.jp/]
- Yahoo：Yahoo 社によるネット情報検索サイト
[http://www.yahoo.co.jp/]

### 2.3. 規制分類等に関する情報収集

- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、17th ed., 2011; 18th ed., 2013)：国連による危険物輸送に関する分類
[http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev17/17files_e.htm, および http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev18/1files_e.html]
- ESIS (European chemical Substances Information System)：ECB の化学物質情報提供システム（EU-Annex VI/EU GHS 分類）
[http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=cla]

## 3. 結果

上記調査方法にあげた情報源の中で、本物質の急性毒性や刺激性に係る安全性に関する国際的評価文書として SIDS が認められた。また、本邦の評価書として、経済産業省関連の初期リスク評価書（初期リスク）が認められた。本報告書には、各資料をそれぞれ添付した。

| 情報源 | 収載 | 情報源 | 収載 |
|---|---|---|---|
| ・ ICSC (資料 1) | : あり | ・ ATSDR | : なし |
| ・ NFPA (資料 2) | : あり | ・ CICAD | : なし |
| ・ CRC | : なし | ・ EURAR | : なし |
| ・ Merck | : なし | ・ ACGIH (資料 10) | : あり |
| ・ ChemID (資料 3) | : あり | ・ EHC | : なし |
| ・ GESTIS (資料 4) | : あり | ・ SIDS (資料 11) | : あり |
| ・ RTECS (資料 5) | : あり | ・ MAK | : なし |
| ・ HSDB (資料 6) | : あり | ・ JECDB | : なし |
| ・ IUCLID (資料 7) | : あり | ・ TDG (資料 12) | : あり |
| ・ SAX (資料 8) | : あり | ・ ESIS (資料 13) | : あり |
| ・ Patty (資料 9) | : あり | ・ 初期リスク（資料 14） | : あり |

### 3.1. 物理化学的特性（資料 1-8, 10, 14）

#### 3.1.1. 物質名

和名：N-(2-アミノエチル)-1,2-エタンジアミン、ジエチレントリアミン

英名：N-(2-Aminoethyl)-1,2-ethanediamine, Diethylenetriamine,
3-Azapentane-1,5-diamine, 2,2'-Iminodiethylamine, DETA

#### 3.1.2. 物質登録番号

CAS：111-40-0

RTECS：IE1225000

UN TDG：2079

ICSC：0620

EC (Annex VI Index)：203-865-4 (612-058-00-X )

#### 3.1.3. 物性

分子式： $C_4H_{13}N_3$ / $NH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2NH_2$

分子量：103.2

構造式：図 1
外観：特徴的な臭気のある無色～黄色の粘調な吸湿性液体
密度：0.96 g/mL (20℃)
沸点：207℃（常圧)
融点：－39℃
引火点：97℃(c.c.), 102℃(o.c.)
蒸気圧：31 Pa (25℃)[他のデータ：37 Pa (20℃)]
相対蒸気密度（空気＝1）：3.56
水への溶解性：混和（1000 g/L、25℃）
オクタノール/水 分配係数 (Log P)：－1.3
その他への溶解性：メタノール、アセトン、ベンゼンと混和；ヘプタンに不溶
安定性・反応性：酸化剤、硝酸、有機ニトロ化合物と激しく反応
換算係数：1 mL/m$^3$ (1 ppm) = 4.29 mg/m$^3$ (4.29 µg/L) [1 気圧 20℃]
1 mL/m$^3$ (1 ppm) = 4.2 mg/m$^3$ (4.2 µg/L) [1 気圧 25℃]

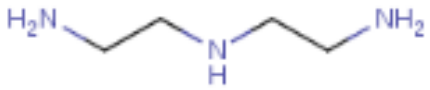


図 1

### 3.1.4. 用途

主に紙の湿潤強化剤、エポキシ樹脂硬化剤の合成原料として使用される。その他、キレート剤、イオン交換樹脂、繊維処理剤、化粧品等の合成原料としても使用される。

## 3.2. 急性毒性に関する情報（資料 3-10）

ChemID（資料 3)、GESTIS（資料 4)、RTECS（資料 5)、HSDB（資料 6)、IUCLID（資料 7)、SAX（資料 8)、Patty（資料 9)、ACGIH（資料 10）及び SIDS（資料 11）に記載された急性毒性情報を以下に示す。なお、IUCLID（資料 7）については、当該情報は SIDS に収載されているため、SIDS に記載されていない吸入急性毒性情報のみ引用した。

### 3.2.1. ChemID（資料 3)

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 1080 mg/kg #1 | 1 |
| ウサギ | 経皮 | 1090 mg/kg #2 | 2 |
| ラット | 吸入 | LCLo: 70 mg/m$^3$/4H #3 | 3 |

#1: 文献 1 によると、Long-Evans 雄ラットを用い、投与後 10 日間観察した。区間として 819 ～1430

mg/kg が記載されている。

#2: 投与後 14 日間観察。±1.96SD 限界として 950～1240 mg/kg が記載されている。

#3： 1 群雌雄各 5 例の F344 ラットに 0.07, 1.00, 3.07, 8.17 mg/L のエアロゾルを 4 時間曝露したところ、すべてのラットが曝露後 3～7 日後に死亡し、$LC_{50}$ 値は<0.07 mg/L とされた（文献 3)。DETA の蒸気圧が 31 Pa (25℃)であることから、飽和蒸気濃度は $10^6$ x 0.031 kPa / 101 kPa = 306.9 ppm (= 1289 mg/$m^3$ = 1.29 mg/L)と計算される。試験はエアロゾル（ミスト）で実施した模様であるが、最低試験濃度の 0.07 mg/L（= 16.7 ppm）は蒸気曝露であった可能性が高いと推察される。

### 3.2.2. GESTIS（資料 4）

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 1080 mg/kg | 1 |
| ウサギ | 経皮 | 672 mg/kg | 4 |
| ラット | 吸入 | LCLo: 428 ppm (1.84 mg/L)/4H* | IUCLID |

*： 10 例中 9 例のラットが 428 ppm のエアロゾル（ミスト）の 4 時間曝露後 5 日間以内に死亡した。なお、IUCLID（資料 7）によると、本試験実施施設は信用できず、したがって、本知見は信頼できないと記載されている。また、GESTIS には、「常温での飽和蒸気による数種の動物への 6 時間曝露は、明確な影響を認めなかった」との記載がある。さらに、ラットの亜急性吸入試験において、130 ppm/6H/日（= 159 ppm/4H = 0.67 mg/L/4H、蒸気として）の週 5 日間、2 週間曝露では、被毛のケバ立ちが見られたのみで、臨床症状や病理組織学的変化は認められなかったとしている（文献 19)。なお、文献 19 によると、130 ppm（0.55 mg/L）の飽和蒸気を用い、雌雄各 2 例のラットに前述の濃度・時間で 3 週間曝露している。

### 3.2.3. RTECS（資料 5）

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 1080 mg/kg | 1 |
| ウサギ | 経皮 | 1090 mg/kg | 2 |
| ラット | 吸入 | LCLo: 70 mg/$m^3$/4H* | 3 |

*: 3.2.1.項欄外参照。

### 3.2.4. HSDB（資料 6）

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 1080 mg/kg | 5 |
| ラット | 経口 | 2330 mg/kg | Patty #1 |
| ウサギ | 経皮 | 1090 mg/kg | 5 |
| ラット | 吸入 | $LC_0$: 飽和蒸気/8 H* | Patty #1 |

#1: Patty, 1981-1982 版。

*: DETA の蒸気圧が 31 Pa (25℃)であることから、飽和蒸気濃度は $10^6$ x 0.031 kPa / 101 kPa = 306.9

ppm (= 1289 mg/m$^3$ = 1.29 mg/L)と計算される。この死亡例の認められなかった約 300 ppm/8H は 4 時間曝露換算では約 600 ppm/4H（ミストとして）に相当する。

### 3.2.5. IUCLID（資料 7）

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 吸入 | LC90: ca.1.8 mg/L/4H ( = 420 ppm/4H)* | 17 |

*: IUCLID によると、1 用量のみを雌雄各 5 例のラットに曝露し 14 日間観察したところ、9/10 例が死亡した。本試験実施施設は信用できないと考えられており、したがって、本知見は信頼できないと記載されている。

### 3.2.6. SAX（資料 8）

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 1080 mg/kg | 1 |
| ウサギ | 経皮 | 1090 mg/kg | 2 |

### 3.2.7. Patty（資料 9）

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 1080 mg/kg | 1, 18 |
| ラット | 経口 | 2330 mg/kg | 18 |
| ウサギ | 経皮 | 1090 mg/kg | 18 |
| ウサギ | 吸入 | LC0: 飽和蒸気(300 ppm)/8 H = (600 ppm/4H)#1 | 18 |

*: 飽和蒸気による 8 時間曝露で死亡例なし（3.2.4.項欄外参照）。

### 3.2.8. ACGIH（資料 10）

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 1080 mg/kg | 2 |
| ウサギ | 経皮 | 1090 mg/kg | 2 |
| ラット | 吸入 | LCLo: >300 ppm/8H* | 6 |

* : 死亡例なし（蒸気曝露）。文献 7 によると、空気中 300 ppm の DETA は影響を示さなかった。

また、ACGIH では、DETA の職業曝露濃による時間荷重許容濃度（TLV-TWA）を 1 ppm (4.2 mg/m$^3$)と定めている。これは、より毒性の低いエチルアミンからの部分的類推によるものであり、眼・気道刺激性、あるいは気道・皮膚感作性の影響を最小限にするためのものである。

### 3.2.9. SIDS（資料 11）

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 1080 (819-1430) mg/kg | 1 |
| ラット | 経口 | 1140 mg/kg | 7 |
| ラット | 経口 | 1539 mg/kg | 8 |
| ラット | 経口 | 1800 mg/kg | 9 |
| ラット | 経口 | 1950 mg/kg | 11 |
| ラット | 経口 | 2330 (2080-2600) mg/kg | 2 |
| ウサギ | 経皮 | 672 mg/kg | 4 |
| ウサギ | 経皮 | 1090 (950-1240) mg/kg | 2 |
| ウサギ | 経皮 | 1040 mg/kg | 10 |

#### 3.2.8. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 111-40-0 & acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する情報は得られなかった。

### 3.3. 刺激性に関する情報（資料 5-10）

#### 3.3.1. GESTIS（資料 4）

皮膚では、曝露時間に依存した損傷が見られた（直後の強い発赤、組織破壊）。1 つの試験では、1.5 分の曝露でも、適用部位の周辺部の出血を伴う灰黒赤色の壊死をきたし、2～3 週間後に黒褐色の痂皮を形成し剥離したが、皮膚に痕跡が残った。10%水溶液は、軽微な刺激性を示した。いくつかの独立した試験で、ウサギ皮膚に適用した無希釈の DETA は、腐食性を示した。

ウサギの眼に 1 滴の無希釈液を適用すると、失明をきたした。50 µL の 15%水溶液は角膜表面の 3/4 を損傷させた。5%溶液は軽度な角膜傷害をきたし、1 滴の 1%溶液は軽微な結膜炎を含む軽微で可逆的な損傷を生じた。

#### 3.3.2. RTECS（資料 5）

ウサギ皮膚のオープンドレイズ試験において、500 mg の適用は、中等度の刺激性を示した（文献 11）。また、ウサギ皮膚の標準ドレイズ試験において、500 mg の適用が行われている（文献 12）。当該文献によると、本試験において DETA は陽性対照物質（ウサギ 3 例）として用いられており、0.5 mL の適用後 2 時間あるいは 6 時間後ともに、中等度の紅斑、軽度の浮腫、中等度の出血、軽度の壊死を認めた。適用継続時間は不明であるものの、適用 1 週間後においても、3 例中 2 例において軽度の壊死が認められている（文献 12）。

#### 3.3.3. HSDB（資料 6）

DETA は皮膚、眼、気道刺激性物質である（文献 13）。ウサギ眼の試験で、中等度から強

い刺激性（グレード 5~8、10 が最も強い）を示した（文献 14)。

### 3.3.4. SAX（資料 8)

ウサギ皮膚のオープンドレイズ試験において、10 mg の 24 時間適用は強い刺激性を示し（文献 2)、500 mg の適用（時間不明）では、中等度の刺激性を示した（文献 11)。また、ウサギ皮膚への 500 mg の適用が行われている（文献 12)。

ウサギ眼のオープンドレイズ試験において、0.75 mg の適用は強い刺激性を示した（文献 2)。

### 3.3.5. Patty（資料 9)

DETA は、皮膚、眼および気道刺激性物質で、強い角膜傷害が生ずる可能性がある（文献 16)。ウサギ皮膚への適用は強い刺激性を示した（文献 6)。無希釈液あるいは 15%溶液は強い角膜傷害をきたしたが、5%溶液は軽微な損傷が認められたのみであった（文献 16)。

### 3.3.6. ACGIH（資料 10)

DETA の特徴は強い角膜傷害である（Patty、1981 版)。15～100%溶液は角膜傷害をきたし、5%溶液では軽度の傷害を生じた。

### 3.3.7. SIDS（資料 11)

24 時間適用によるウサギ皮膚ドレイズ試験において（72 時間観察)、高度腐食性（強い熱傷）が認められた（文献 1)。別のウサギ皮膚ドレイズ試験において、10 mg の 24 時間適用は、腐食性（熱傷）を示した（文献 2)。ウサギ皮膚オープンドレイズ試験において（用量、適用時間等不明)、10%水溶液は高度腐食性（強い熱傷）を示した（文献 6)。他にウサギ皮膚に腐食性を示した 5 件の知見（非公表社内報告書）が認められている。

ウサギ眼ドレイズ試験で、高度腐食性（無希釈液ではグレード 8、15%溶液では強い角膜傷害、5%溶液では軽度傷害）を示した（文献 6)。また、別のウサギ眼ドレイズ試験では、重篤な眼の損傷と判断される影響を認めた（文献 2)。さらに 3 件のウサギ眼刺激性誌試験が実施され、刺激性～高度腐食性が示された（いずれも非公表社内報告書)。

### 3.3.8. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 111-40-0 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する情報は得られなかった。

## 3.4. 規制分類に関する情報（資料 12, 13)

- 国連危険物輸送分類（資料 12)
  2079 (DIETHYLENE TRIAMINE)、Class 8 (腐食性物質)、Packing group (容器等級)II

- EU GHS 分類（資料 13）
  Acute Tox. 4* (Harmful if swallowed, Harmful if contact with skin; *, mimimum classification), Skin Corr. 1B (Causes severe skin burns and eye damage), Skin Sens. 1 (May cause an allegic skin reaction)

## 4. 代謝および毒性機序

ラットでは、吸収された DETA のほとんどが 48 時間以内に腸（40～46%）あるいは腎臓（31～43%）から排泄される。DETA の生物学的活性は、タンパクとの結合によるものと推察された。代謝物や抱合体の情報は得られていない（資料 4)。感作性の作用機序は、二官能性アミノ基とタンパクとの架橋によるものであろう（資料 9)。

## 5. 考察

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準では、「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：$LD_{50}$ が 50 mg/kg 以下のもの |
| | 劇物：$LD_{50}$ が 50 mg/kg を越え 300 mg/kg 以下のもの |
| (b) 経皮 | 毒物：$LD_{50}$ が 200 mg/kg 以下のもの |
| | 劇物：$LD_{50}$ が 200 mg/kg を越え 1,000 mg/kg 以下のもの |
| (C) 吸入(ガス) | 毒物：$LC_{50}$ が 500 ppm (4hr)以下のもの |
| | 劇物：$LC_{50}$ が 500 ppm (4hr)を越え 2,500 ppm( 4hr)以下のもの |
| 吸入(蒸気) | 毒物：$LC_{50}$ が 2.0 mg/L (4hr)以下のもの |
| | 劇物：$LC_{50}$ が 2.0 mg/L (4hr)を越え 10 mg/L (4hr)以下のもの |
| 吸入(ﾀﾞｽﾄ、ﾐｽﾄ) | 毒物：$LC_{50}$ が 0.5 mg/L (4hr)以下のもの |
| | 劇物：$LC_{50}$ が 0.5 mg/L (4hr)を越え 1.0 mg/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：

| | |
|---|---|
| 皮膚に対する腐食性 | 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 |
| 眼等の粘膜に対する重篤な損傷（眼の場合） | 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≧3 または虹彩炎＞1.5 で陽性応答が見られる場合。 |

なお、急性毒性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～5、動物はラットを優先するが、経皮についてはウサギも同等）とは下表の関係となっている：

| 暴露経路 | 急性毒性値（$LD_{50}$, $LC_{50}$） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 区分1 | 区分2 | 区分3 | 区分4 | 区分5 |
| 経口 (mg/kg) | 5 | 50 | 300 | 2000 | 5000 |
| 経皮 (mg/kg) | 50 | 200 | 1000 | 2000 | |
| 吸入(4h)：気体 (ppm) | 100 | 500 | 2500 | 20000 | |
| 吸入(4h)：蒸気 (mg/L) | 0.5 | 2.0 | 10 | 20 | |
| 吸入(4h)：粉塵･ミスト (mg/L) | 0.05 | 0.5 | 1.0 | 5 | |
| | 毒物 | | 劇物 | | |

また、刺激性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～2/3）とは下表の関係にあり、GHS 区分 1 と劇物の基準は同じである：

| | | | |
|---|---|---|---|
| 皮膚 | 区分 1 | 区分 2 | 区分 3 |
| | 腐食性（不可逆的損傷） | 刺激性（可逆的損傷） | 軽度刺激性（可逆的損傷） |
| 眼 | 区分 1 | 区分 2A | 区分 2B |
| | 重篤な損傷（不可逆的） | 刺激性（可逆的損傷、21 日間で回復） | 軽度刺激性（可逆的損傷、7 日間で回復） |
| | 劇物 | | |

以下に、得られた DETA の毒性評価における急性毒性値をまとめる：

| 動物種 | 経路 | $LD_{50}$ ($LC_{50}$)値 | 情報源(資料番号) | 文献 |
|---|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 1080 mg/kg | ChemID(3), GESTIS (4), RTECS(5), HSDB (6), SAX (8), Patty (9), ACGIH (10), SIDS(11) | 1, 2 |
| ラット | 経口 | 1140 mg/kg | SIDS(11) | 7 |
| ラット | 経口 | 1539 mg/kg | SIDS(11) | 8 |
| ラット | 経口 | 1800 mg/kg | SIDS(11) | 9 |
| ラット | 経口 | 1950 mg/kg | SIDS(11) | 10 |
| ラット | 経口 | 2330 mg/kg | SIDS(11) | 8 |
| ウサギ | 経皮 | 672 mg/kg | GESTIS (4), SIDS (11) | 4 |
| ウサギ | 経皮 | 1040 mg/kg | SIDS(11) | 10 |
| ウサギ | 経皮 | 1090 mg/kg | ChemID(3), RTECS(5), HSDB(6), SAX(8),Patty(9), ACGIH(10), SIDS(11) | 2, 5, 18 |
| ラット | 吸入 | < 0.07 mg/L/4H (= 16.7 ppm/4H) | ChemID(3), RTECS(5) | 3 |
| ラット | 吸入 | < 428 ppm/4H (= 1.84 mg/L/4H) | GESTIS(4), IUCLID(7) | 17 |
| ラット | 吸入 | $LC_0$: > 300 ppm (1.3 mg/L)/8H (= >600 ppm (2.6 mg/L)/4H) | HSDB(6), Patty(9), ACGIH(10) | 18 |

経口投与

認められた DETA のラット急性経口毒性 $LD_{50}$ 値 6 件（1080, 1140, 1539, 1800, 1950, 2330 mg/kg）は、1 件を除きいずれも GHS 区分 4（300～2000 mg/kg）の範囲内にあった。$LD_{50}$ 値 1080 mg/kg（文献 1, 2）は、ACGIH や SIDS を含む最も多くの情報源で引用されており、また、得られた知見の中でも低い毒性値である 1080 mg/kg を代表値として採用することは妥当と判断される。

以上より、DETA のラット経口投与による $LD_{50}$ 値は 1080 mg/kg で、これは GHS 区分 4 に該当し、毒物劇物には相当しない。

経皮投与

DETA の急性経皮毒性 $LD_{50}$ 値は、ウサギによる 3 件（672, 1040, 1090 mg/kg）が認められ、1 件が GHS 区分 3（200～1000 mg/k ; 劇物相当）の、他の 2 件は GHS 区分 4（1000

～2000 mg/kg）の範囲内にあった。劇物に相当する $LD_{50}$ 値 672 mg/kg は非公表社内報告書によるものであり（文献 4)、その詳細は不明である。一方、最も多くの情報源で引用されている 1090 mg/kg は一般論文知見であり（文献 2, 18)、ある程度の内容は記載されている。さらに、本知見は、非公表社内報告書による類似の知見（1040 mg/kg、文献 10）によっても支持されており、この 1090 mg/kg を代表値として採用することは妥当と判断される。

以上より、DETA のウサギ経皮投与による $LD_{50}$ 値は 1090 mg/kg で、これは GHS 区分 4 に該当し、毒物劇物には相当しない。

吸入投与

$LC_{50}$ 値が求められた急性吸入毒性試験は認められなかった。しかしながら、ラットにおいて LCLo（最小致死濃度）値として、0.07 mg/L/4H（16.7 ppm/4H、10/10 例死亡、$LC_{100}$)、1.84 mg/L/4H（428 ppm/4H、9/10 例死亡、$LC_{90}$)、あるいは> 2.6 mg/L/4H（300 ppm の飽和蒸気 8 時間曝露、> 600 ppm/4H、死亡例なし、$LC_0$）が得られている（文献 3, 18, 19)。前 2 例からは、$LC_{50}$ 値は<0.07 mg/L/4H あるいは 1.84 mg/L/4H と推察される。しかしながら、$LC_{90}$ 値 1.84 mg/L/4H（428 ppm/4H）は信頼性がない判断とされており（IUCLID、資料 7)、また、$LC_{100}$ 値 0.07 mg/L/4H（16.7 ppm/4H）についても、ラット 3 週間亜急性吸入試験において、130 ppm/6H/日（= 159 ppm/4H = 0.67 mg/L/4H、蒸気として）の曝露で死亡例が認められなかった知見（文献 19）から類推すると、その信頼性は疑問である。DETA の 300 ppm 飽和蒸気 8 時間曝露（4 時間曝露では 2.6 mg/L/4H と換算）で死亡例が認められなかった知見に基づけば、$LC_{50}$ 値は>2.6 mg/L/4H と推定され、これは GHS 区分 4（1.0～5.0 mg/L、ミストとして）以上に該当する。

以上より、DETA のラット吸入投与による $LC_{50}$ 値は、GHS 区分 4 あるいは区分外にあるものと推察され、毒物劇物には相当しない。

皮膚刺激性

SIDS（資料 11）でまとめられているように、DETA は、ウサギ皮膚への 10 mg あるいは 500 mg の 24 時間適用で強い刺激性～腐食性を示した（文献 1, 2)。また、GESTIS（資料 4）によると、1.5 分の曝露でも壊死をきたした。さらに、本物質は皮膚刺激性試験の陽性対照物質として用いられ、0.5 mL の 2 あるいは 6 時間適用においても軽度の壊死が認められ、1 週間後にも認められている（文献 12)。

認められた知見は、半閉塞 4 時間までの適用による GHS 分類において、腐食性区分 1 を示す所見を含んでおり、GHS 区分 1（劇物相当）に該当する。したがって、皮膚刺激性の観点から DETA は劇物に相当する。

眼刺激性

GESTIS（資料 4）あるいは SIDS（資料 11）でまとめられているように、DETA はグレード 8 の重篤な眼の損傷をきたし（文献 2)、また、無希釈の DETA は失明を伴う角膜傷害を、15%水溶液も強い角膜傷害を示した、（文献 6)。

これらの知見は、DETA が眼に重篤な損傷を起こすことを示しており、GHS 区分 1（劇物相当）に該当する。したがって、眼刺激性の観点から DETA は劇物に相当する。

既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、DETA の急性毒性値（$LD_{50}$/$LC_{50}$ 値）は経口で 1080 mg/kg（GHS 区分 4)、経皮で 1090 mg/kg（GHS 区分 4)、吸入で GHS 区分 3 以上（区分 3, 4 あるいは区分外）と判断された。

DETA は、国連危険物輸送分類ではクラス 8（腐食性)、容器等級 II とされている。腐食性による容器等級 II の判定基準は、「3～60 分の皮膚への曝露で、14 日間の観察期間中に当該部位に完全な壊死をきたすもの」である。国連危険物輸送分類のクラス 8（腐食性）は、ウサギ皮膚刺激性試験において壊死を認めた知見（資料 4；文献 1, 2）に基づいたものと考えられる。一方、EU GHS 分類では、最低区分として経口および経皮急性毒性区分 4、皮膚腐食性区分 1B（重篤な皮膚の薬傷・眼の損傷）に分類されている。DETA により認められた知見は、これらの分類が妥当であることを示している。

以上より、今回の評価における皮膚および眼刺激性に基づく DETA の劇物指定は、国連危険物輸送分類、EU GHS 分類とも整合しており、妥当なものと判断される。

## 5. 結論

- DETA の急性毒性値（$LD_{50}$/$LC_{50}$ 値）ならびに GHS 分類区分は以下のとおりである；ラット経口：1080 mg/kg（GHS 区分 4)、ウサギ経皮：1090 mg/kg（GHS 区分 4)。ラット吸入：>2.6 mg/L/4H（ミストとして、GHS 区分 4 あるいは区分外)。
- DETA の急性毒性値は、経口および経皮経路では毒劇物に相当しない。吸入経路についても、$LC_{50}$ 値は特定できないが、毒劇物に相当しない。
- DETA は皮膚および眼に対する腐食性物質で、GHS 区分 1（劇物相当）に該当する知見が認められる。
- 以上より、DETA は劇物に指定するのが妥当と考えられる。
- DETA を刺激性に基づき劇物指定する場合、あらためて吸入急性毒性の知見を得る必要はない。
- 「N-(2-アミノエチル)-1,2-エタンジアミン及びこれを含有する製剤の毒物及び劇物取締法に基づく毒物又は劇物の指定について（案)」を参考資料 1 にとりまとめた。

## 6. 文献

入手可能であった文献 1、2、3、6、9、12、16 および 19 を報告書に添付した。

1. C.H. Hine et al., The toxicology of epoxy resins, Arch. Ind. Health, 17, 129-144, 1958.
2. Smyth HF Jr., Carpenter CP, Weil CS. Range-finding toxicity data, J. Ind. Hyg. Toxicol. 31, 60-62, 1949.
3. National Technical Information Service. Vol. OTS0556409.
4. Berthold, R. V. Union Carbide Co-operation, 1974.
5. Snyder, R. (ed.). Ethyl Browning's Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. 2nd ed. Volume II: Nitrogen and Phosphorus Solvents. Amsterdam-New York-Oxford: Elsevier, 1990., p. 62
6. L.E. Savitt, Dermatitis encountered in the production of epoxy resins, Arch. Derm. 71, 212-213, 1955.
7. Oettel, H. and Hofmann, H. T. BASF Unpublished Report, 1957.
8. Berthold, R. V. Union Carbide Co-operation, 1974.
9. Smyth, H. E. and Carpenter, C. P. Journal of Industrial Hygiene and Toxicology, 26, 269-273, 1944.
10. Union Carbide Co-operation, 1983.
11. Union Carbide Data Sheet. (Union Carbide Corp., 39 Old Ridgebury Rd., Danbury, CT 06817) (12/30/1971)
12. 堤璋二、Pyridaphenthionの一般薬理作用、医薬品研究、6, 170-191, 1975.
13. U.S. Coast Guard, Department of Transportation. CHRIS - Hazardous Chemical Data. Volume II. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1984-5.
14. Grant, W.M. Toxicology of the Eye. 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher, 1986., p. 336
15. E.R. Hart, C. Leake, The toxicity of mesityl oxide, J. Pharmacol. Exp. Therap. 66, 18, 1939.
16. American Industrial Hygine Association Journal, 21, 266-268, 1960.
17. Industrial Bio–Test Laboratories, Inc., Report to Ciba–GeigyCorp., IBT No. N805, 14.1.1972.
18. C.P. carpenter, H.F. Smyth, Chemical burns of the rabbit caornea, Am. J. Ophthalmol, 29, 1363-1372, 1946.
19. Gage, J.C. (1970) The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. Br. J. Ind. Med., 27, 1-18.

## 7. 別添（略）

- 参考資料 1
- 資料 1～14

- 文献 1、2、3、6、9、12、16 および 19

以上