平成 27 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：エチレンジアミン

# CAS No.：107-15-3

株式会社　三菱化学テクノリサーチ

平成 27 年 10 月

## 要約

1,2-エチレンジアミン（別称：1,2-ジアミノエタン、EDA）の急性毒性値（$LD_{50}$/$LC_{50}$ 値）はラット経口で 866 mg/kg（GHS 区分 4）、ウサギ経皮で 560 mg/kg（GHS 区分 3）、ラット吸入(蒸気)で 6.9～13.9 mg/L/4H（GHS 分類できない）であった。経皮による急性毒性値は劇物に該当する。

また、皮膚腐食性（GHS 区分 1）及び眼に対する重大な損傷性（GHS 区分 1）であり、劇物に相当する。

以上より、EDA は劇物に指定するのが妥当である。なお、本判断は既存の規制分類（国連危険物輸送分類及び EU GHS 分類（C&L 分類））と整合している。

## 1. 目的

本報告書の目的は、メタンスルホニルクロリドについて、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源

・International Chemical Safety Cards（ICSC）：IPCS（国際化学物質安全性計画）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/dyn/icsc/showcard.home]

・CRC Handbook of Chemistry and Physics（CRC, 88th, 2007-2008）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.）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://www.chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/]

・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/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp]

### 2.2 急性毒性及び刺激性に関する情報源

・Registry of Toxic Effects of Chemical Substances（RTECS）：US NIOSH 米国国立労働安全衛生研究所)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。カナダ労働安全センターから有償で提供されている
[http://www.ccohs.ca/products/rtecs/]

・Hazardous Substance Data Bank（HSDB）：NLM TOXNET の有害物質データベース
[http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/hsdb.htm]

・Patty's Toxicology（Patty, 5th ed., 2001）：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）： 国立食品医薬品衛生研究所、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]

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/]あるいは、
[http://www.inchem.org/pages/cicads.html]

・EU Risk Assessment Report（EURAR）：EU による化学物質のリスク評価書
[http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation]

・Screening Information Data Set（SIDS）：OECD の化学物質初期評価報告書
「SIDS 初期評価書(SIAR)」、「SIDS Dossier(SIAR を裏付ける個々の Robust Study Summary を含む基本参考文献)」及び「SIDS プロファイル(SIAP、評価のサマリ)から構成される。
[http://webnet.oecd.org/hpv/ui/Search.aspx]あるいは、
[http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/sidspub.html]

・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/substances/indexAZ.asp]

・ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH,7th ed.,2010):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]

・ECHA REACH Registered Substances:ECHA(欧州化学品庁)が提供する欧州 REACH(化学品の登録、評価、認可および制限に関する欧州議会および理事会規則)に基づく物質登録情報データベース

[http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances]

また、必要に応じ最新情報有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/newtoxnet/toxline.htm]

・PubMed:US NLM の文献検索システム

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed]

・Google Scholar (Google-S):Google 社による文献検索サイト

[http://scholar.google.co.jp/]

・Google:Google 社によるネット情報検索サイト

[http://scholar.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源

・Recomendation on the Transport of Dagerous Goods, Model Regulations (TDG, 18th ed., 2013):UNECE(国連欧州経済委員会)による危険物輸送に関する分類

[http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev18/18files_e.html]

・ECHA C&L Inventory:ECHA が提供する欧州 CLP(物質と混合物の分類、表示及び包装に関する規則)に基づく欧州での有害性分類データベース

[http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database]

## 3. 結果

上記の情報源に関して、本物質の収載の有無を下表に示す。

| 情報源 | 収載有無 | 情報源 | 収載有無 |
|---|---|---|---|
| ICSC(資料 1) | 有 | EURAR | 無 |
| CRC(資料 2) | 有 | SIDS(資料 10) | 有 |

| 情報源 | 収載有無 | 情報源 | 収載有無 |
|---|---|---|---|
| Merck(資料 3) | 有 | EHC | 無 |
| ChemID(資料 4) | 有 | ACGIH(資料 11) | 有 |
| GESTIS(資料 5) | 有 | MAK(資料 12) | 有 |
| RTECS(資料 6) | 有 | REACH 登録(資料 13) | 有 |
| HSDB(資料 7) | 有 | JECDB | 無 |
| Patty(資料 8) | 有 | TDG(資料 14) | 有 |
| ATSDR | 無 | EU GHS 分類(C&L 分類)(資料 15) | 有 |
| CICAD(資料 9) | 有 | | |

### 3.1 物理化学的特性

#### 3.1.1 物質名

和名:エチレンジアミン、エタン-1,2-ジアミン、1,2-ジアミノエタン、1,2-エタンジアミン

英名:Ethylenediamine, Ethan-1,2-diamine, 1,2-diaminoethane, 1,2-Ethanediamine

#### 3.1.2 物質登録番号

CAS:107-15-3

UN TDG:1604

EC Number: 203-468-6

EC Index Number: 612-006-00-6

#### 3.1.3 物性

分子式:$C_2H_8N_2$

分子量:60.12

構造式:図 1

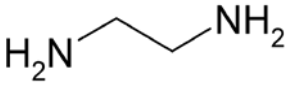


図 1 構造式

外観:無色～黄色の液体

密度:0.899 g/cm$^3$

沸点:117 ℃

融点:10.9～11.1 ℃

引火点:33.9 ℃(open cup)、43.3 ℃(closed cup)

蒸気圧:12 hPa (20 ℃), 17.06 hPa (25℃)

相対蒸気密度:2.07 (air=1)

水への溶解性:110 g/L (20℃)

オクタノール/分配係数(Log P):-1.3～-1.52

その他の溶媒への溶解性:ベンゼンに可溶、エーテルに僅かに溶ける。エタノールと混和。

安定性・反応性:燃焼による分解で、窒素酸化物の有毒ガスを発生する。中位に強い塩基であり、有機塩素系化合物、強い酸化剤及び酸と反応する。

換算係数:1 ppm=2.55 mg/m$^3$;　1 mg/m$^3$=0.408 ppm (25℃、760 torr)

pH:11.8 (5 g/L)

### 3.1.4 用途

キレート剤、エポキシ樹脂硬化剤、殺菌剤、繊維加工剤 (防しわ剤、染料固着剤)、可塑剤、ゴム薬品合成原料。

## 3.2. 急性毒性に関する情報

### 3.2.1. ChemID

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 1200 mg/kg | 1 |
| マウス | 経口 | 1000 mg/kg | 1 |
| ウサギ | 経皮 | 730 μL/kg(656 mg/kg)*1 | 2 |
| マウス | 吸入 | 300 mg/m$^3$ | 3 |
| ラット | 吸入 | LCLo: 4000 ppm/8H(10.2 mg/L/8H=14.4 mg/L/4H)*2 | 2 |

*1 密度 0.899 g/cm$^3$ を用いて換算した(執筆者換算)。

*2EDA の蒸気圧は 17.06 hPa(25℃)であることから、飽和蒸気濃度は 1.706 kPa / 101 kPa ×106= 16890 ppm(= 43 mg/L)であり、本試験における EDA の状態は蒸気であると判断される。この場合、4000 ppm/8H ( 10.2 mg/L/8H ) は、14.4 mg/L/4H に相当する(執筆者換算: $LC_{50}$/4H=(LC50/8H)×√8/√4 により算出した)。なお、文献 2 によると $LC_0$=2000 ppm/8H, $LC_{100}$=4000 ppm/8H であり、2000 ppm<$LC_{50}$<4000 ppm である。

### 3.2.2. GESTIS

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 1200 mg/kg | 1 |
| ウサギ | 経皮 | 656 mg/kg | 2 |

### 3.2. 3. RTECS

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 1200 mg/kg | 1 |
| マウス | 経口 | 1000 mg/kg | 1 |
| ウサギ | 経皮 | 730 μL/kg(656 mg/kg)* | 2 |

* 密度 0.899 g/cm$^3$ を用いて換算した(執筆者換算)

### 3.2.4. HSDB

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 500 mg/kg | 4 |
| ウサギ | 経皮 | 730 mg/kg* | 4 |

* 同一文献を引用している他の評価書/データ集を参照すると、本データの単位は μL/kg が正しいものと考えられる。

### 3.2.6. Patty

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 1200 mg/kg | 5 |
| マウス | 経口 | 200 mg/kg | 5 |
| ウサギ | 経皮 | 730 μL/kg(656 mg/kg)*1 | 5 |
| ラット | 吸入 | 4000 ppm/8H(10.2 mg/L/8H=14.4 mg/L/4H)*2 | 5 |

*1 密度 0.899 g/cm$^3$ を用いて換算した(執筆者換算)

*2 3.2.1 項参照 4000 ppm/8H(10.2 mg/L/8H)は、14.4 mg/L/4H に相当する(執筆者換算:$LC_{50}/4H=(LC_{50}/8H)\times\sqrt{8}/\sqrt{4}$ により算出した)。

なお、Patty においては「the 8-h $LC_{50}$ in rats is 4000 ppm.」と記載されているが、引用文献が原著ではなく、本試験が他の評価書においてラット LCLo: 4000 ppm と記載されている試験と同一か否かは不明である。

### 3.2.7 CICAD

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 1160～3250 mg/kg:*1 | 1,2, 6, 7, 8#, 9, 10, 11 |
| ウサギ | 経皮 | 550～2880 mg/kg | |
| ラット | 吸入 | 4916～9839 mg/m$^3$/8H(=6.9～13.9 mg/L/4H)*2 | |

*1: 文献 11 によると $LD_{50}$ 値 1160 mg/kg 及び 3250 mg/kg はそれぞれ EDA 及び EDA・2HCl のものであるので、EDA・2HCl のものを除外する。

*2: 3.2.1 項参照 4916～9839 mg/m$^3$/8H は 2000 ppm～4000 ppm/8H であり、文献 2 からの引用であることから $6.9<LD_{50}<13.9$ mg/L/4H に相当する(執筆者換算:$(LC_{50}/4H)=(LC_{50}/8H)\times\sqrt{8}/\sqrt{4}$ により算出した)。

文献 7 及び 11 はエチレンジアミン・2 塩酸塩による試験

#文献 8 はエチレンイミンの試験データである。

### 3.2.8 SIDS*

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 637 mg/kg | 12 |
| ラット | 経口 | 1850 mg/kg | 13 |
| ラット | 経口 | 1050 mg/kg *1 | 14 |
| ラット | 経口 | 1160 mg/kg | 2,6 |
| ラット | 経口 | 2700 mg/kg | 15 |
| ラット | 経皮 | ca. 1000 mg/kg | 16 |
| ラット | 経皮 | ca. 1000 mg/kg | 17 |
| ウサギ | 経皮 | 560 mg/kg | 13 |
| ウサギ | 経皮 | 0.63 mL/kg(567 mg/kg)*2 | 18 |

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ウサギ | 経皮 | 550 mg/kg | 2 |
| ラット | 吸入 | >29 mg/L/8H(>41 mg/L/4H)*3、*4 | 13 |
| ラット | 吸入 | >2.5 mg/L/8H(>3.5 mg/L/4H)*3 | 8 |
| ラット | 吸入 | >5 mg/L/8H(>7.2 mg/L/4H)*3 | 2 |

* 試験の信頼性が 2 以上のものを採用した。

*1 SIAR に記載されている値。Dossier では ca. 1050 mg/kg bw と記載されている。
700 および 1400 mg/kg の 2 用量で投与し、前者ではすべて生存、後者ではすべて死亡したことから、$LD_{50}$ は約 1050 mg/kg としている。

*2 密度 0.899 g/$cm^3$ を用いて換算した(執筆者換算)

*3 3.2.1 項参照 29、2.5、5 mg/L/8H はそれぞれ 41、3.5、7.2 mg/L/4H に相当する(執筆者換算:($LC_{50}$/4H)=($LC_{50}$/8H)×√8/√4 により算出した)。

*4 SIAR におけるキースタディ。

### 3.2.9 ACGIH

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 1160 mg/kg | 2 |
| ウサギ | 経皮 | 657 mg/kg | 2 |
| ラット | 吸入 | LC50 の記載なし*1 | 2 |

*1 2000 ppm/8H では死亡なし、4000 ppm/8H では全数死亡(6/6)。

### 3.2.10 MAK

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 472 (1044)*1～2700*2 mg/kg | 19, 20 |
| マウス | 経口 | 732 (1620)*1～1800*2 mg/kg | |
| ラット | 経皮 | ca. 1000 mg/kg | |
| マウス | 吸入(ミスト*3) | 約 8000 mg/$m^3$/6H(=8 mg/L/6H=12 mg/L/4H)*4 | |

*1 1,2-ジアミノエタン二塩酸塩を投与した試験からの換算値。カッコ内は二塩酸塩の用量(原注)。

*2 原著では、二塩酸塩の値かどうか特定されていない(原注)

*3 評価書における記載

*4 執筆者による換算(ミストとして ($LC_{50}$/4H)=($LC_{50}$/6H)×6/4 により算出した)。

### 3.2.11 REACH 登録

| 動物種 | 投与経路 | $LD_{50}$($LC_{50}$)値 | 文献 |
|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 841 mg/kg(雄)、893 mg//kg(雌)*1 | 21 |
| ウサギ | 経皮 | 560 mg/kg*2 | 22 |
| ラット | 経皮 | ca. 1000 mg/kg | 23 |
| ラット | 吸入 | 14.7 mg/L/4H*3 | 24 |
| ラット | 吸入 | >7 mg/L/4H*4 | 25 |

*1:媒体は水、 95%信頼限界は雄:683～943 mg/kg、雌:750～943 mg/kg であった。

*2: 濃度 76%。キースタディーとしている。

*3: 蒸気暴露。このLC50値は8時間曝露時の$LC_0$=2000ppm(4.9 mg/L)、$LC_{100}$=4000 ppm(9.8

mg/L)を基にそれらの幾何平均を$LC_{50}$=7.35 mg/L/8Hとし、これをHabers lawにより4時間値に変換した値である(7.35 mg/L×8/4=14.7 mg/L)。しかしGHS国連文書に基づく我が国の「事業者向けGHS分類ガイダンス」によると、蒸気の場合には($LC_{50}$/4H)=($LC_{50}$/8H)×√8/√4の式を用いることとされているので、これにより算出した7.35 mg/L/8H×√8/√4=10.4 mg/L/4Hの値を採用する。
*4: 蒸気曝露

#### 3.2.12 PubMed

[Ethylene diamine & Acute toxicity]をキーワードにして PubMed 検索を行ったが、急性毒に関する適切な情報は得られなかった。

### 3.3 刺激性に関する情報

#### 3.3.1 CICAD

剃毛したウサギの背部皮膚に原液の EDA を 0.01 mL 適用したところ、24 時間以内に皮膚壊死が生じた(文献 2)。また Dubinina ら (文献 1)は EDA が皮膚刺激物質であることを報告している。

これらの刺激性は EDA が強アルカリ性を有することにあるとしている。

5%の EDA 溶液を 0.005 mL ウサギの眼に適用したところ、角膜損傷が生じた(文献 26)。また、Dubinina ら(文献 1)は 1 滴の EDA がウサギの眼に炎症反応を引き起こすことを報告している。

以上のことから、EDA のアルカリ性が皮膚及び眼に重篤な化学火傷を引き起こすことにより腐食性を示すと結論づけられる。

#### 3.3.2 HSDB

・EDA は皮膚、眼及び呼吸器系に対して刺激性を有する(文献 27)。
・EDA 原液はウサギの皮膚に腐食性があり、適用 6～12 分後に完全な組織破壊を引き起こす。10%溶液は中程度の刺激性、1%溶液は軽度の刺激性を示し、0.1%溶液は影響なし(文献 28)
・適用 24 時間後、ウサギの眼に重篤な損傷を引き起こす。15%水溶液はウサギの角膜に重篤な損傷を引き起こす。一方 5%溶液は軽度の損傷を示した(文献 29)。

#### 3.3.3 GESTIS

EDA は原液又は高濃度液で皮膚及び眼に対して重篤な刺激性及び腐食性を示す(CICAD)。原液は眼に対して重篤な腐食性を引き起こす。0.005 mL の原液及び 0.5 mL の 15%溶液はウサギの眼の角膜に対して不可逆的な傷害を引き起こすが、5%溶液では刺激性のみを示す(MAK)。EDA 塩酸塩は刺激性を引き起こす能力が弱いので、EDA の眼や皮膚に対する腐食性は EDA の強いアルカリ性によるものである(SIDS)。

#### 3.3.4 SIDS

EDA の 70%水溶液をウサギの皮膚に適用すると、6-12 分後に完全な組織破壊を引き起こした

（文献 30）。10%溶液でも 24 時間以内に火傷を引き起こしたが、0.1%溶液では複数回適用しても刺激性はなかった（文献 31）。

EDA 原液はウサギの眼に対して重度の刺激性を有し、恒久的な障害を引き起こした。10%水溶液は、中程度の角膜損傷を引き起こし、重度の結膜炎を生じた。1%溶液では刺激性はなかった（文献 31）。

EDA の蒸気はラットの眼に対し、200 ppm では 10 秒後に中程度の刺激性、400 ppm では重度（intolerable）の刺激性を示した。また、EDA 蒸気への 5-10 秒間の暴露では、200 ppm では顔面の軽い刺激（tingling）と鼻腔粘膜の刺激、400 ppm では重度の刺激をもたらした（文献 32）。

結論として、EDA は強アルカリ性であるため、EDA への暴露により皮膚および眼の腐食が引き起こされる可能性がある。

#### 3.3.5 ACGIH

EDA 原液はウサギの皮膚に腐食性を示し、6-12 分後に組織破壊を引き起こす（文献 33）。ウサギの皮膚に対して、10%溶液は中等度の刺激性、1%溶液は軽度の刺激性を引き起こし、0.1%では刺激性はない。EDA 原液はウサギの眼に対して傷害性を有し、永久的な障害を引き起こす（文献 26、文献 33）。15%溶液は角膜損傷を引き起こすが、5%溶液は軽微な障害のみである(文献 9)。EDA 塩酸塩は皮膚又は眼に対してほとんど影響を及ぼさない(文献 11)。

#### 3.3.6 REACH 登録

・EDA 原液を 2 例のウサギの皮膚に 1 分閉塞適用したところ、24, 48, 72 時間の平均紅斑スコアは 3（最大 4）であり、壊死が見られた（文献 34）。

・EDA 原液 50 µL を 2 例のウサギの片眼に適用したところ、24 時間後の平均角膜スコアと結膜スコアは、それぞれ 3（最大 4）、2（最大 3）であり、24, 48, 72 時間の平均結膜浮腫スコアは 2.5（最大 4）であった。これらの所見はいずれも 8 日間で完全な回復は見られなかった（文献 35）。

#### 3.3.7 PubMed 検索

[Ethylene diamine & irritation]をキーワードにして PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する適切な情報は得られなかった。

### 3.4 規制分類に関する情報

#### 3.4.1 国連危険物輸送分類

1604（ETHYLENEDIAMINE）

Class 8（腐食性物質）

Subsidiary Risk 3（引火性液体）

Packing group（容器等級）II

### 3.4.2 EU CLP 分類

Acute Tox. 4 *（H302： Harmful if swallowed； *： mimimum classification）

Acute Tox. 4 *（H312： Harmful in contact with skin； *： mimimum classification）

Skin Corr. 1B（H314： Causes severe skin burns and eye damage）

## 4. 代謝及び毒性機序

EDA の経口、気管内投与のいずれにおいても吸収は速やかである。経皮投与の場合は刺激性を示さない濃度で 24 時間内に投与量の約 12%が吸収される。いずれの投与経路においても甲状腺、骨髄、肝臓及び腎臓に多く分布し、大部分が速やかに尿中排泄され、一部は呼気や糞中に排泄される。尿中主代謝物は n-アセチル抱合体である（資料 7, 9, 10）。高齢動物は脂肪含量が高いために分布容積はより若い動物よりも少なく、血中濃度は 2～4 倍高い（資料 10）。いずれの毒性試験においても EDA 二塩酸塩は EDA よりも毒性が弱く、一次影響は EDA のアルカリ性に起因する刺激性によると考えられる。

## 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曝露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの曝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曝露経路がなく、どれか一つの曝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 を超え 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 を超え 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）を超え 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)を超え 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)を超え 1.0 m/L(4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性及び眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている

(a)皮膚に対する腐食性

劇物:最高 4 時間までの曝露の後試験動物 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

(b)眼等の粘膜に対する重篤な損傷

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様)とは下記の関係となっている。

| 曝露経路 | 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 | 5.0 | |
| 毒物/劇物 | 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<br>(不可逆的損傷) | 刺激性<br>(可逆的損傷) | 軽度刺激性<br>(可逆的損傷) |
| 眼 | 区分 1 | 区分 2A | 区分 2B |
| | 重篤な損傷<br>(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) |
| 毒物/劇物 | 劇物 | － | － |

以下に得られた EDA の主要動物の急性毒性情報をまとめる。

| 動物種 | 経路 | $LD_{50}$($LC_{50}$)値 | 情報源 | 文献 |
|---|---|---|---|---|
| ラット | 経口 | 1200 mg/kg | ChemID, GESTIS, RTECS, Patty | 1, 5 |
| ラット | 経口 | 500 mg/kg | HSDB | 4 |
| ラット | 経口 | 1160 mg/kg | CICAD | 1, 2, 6, 9, 10, 12 |
| ラット | 経口 | 1160 mg/kg | SIDS(Dossier), ACGIH | 2, 6 |
| ラット | 経口 | 637 mg/kg | SIDS(SIAR) | 12 |
| ラット | 経口 | 1850 mg/kg | SIDS(SIAR) | 13 |
| ラット | 経口 | 1050 mg/kg | SIDS(SIAR) | 14 |
| ラット | 経口 | 2700 mg/kg | SIDS(Dossier) | 15 |
| ラット | 経口 | 866 mg/kg(雄雌) | REACH 登録 | 21 |
| マウス | 経口 | 200 mg/kg | Patty | 5 |
| マウス | 経口 | 1000 mg/kg | ChemID, RTECS | 1 |
| ウサギ | 経皮 | 656 mg/kg(=730 µL/kg) | ChemID, GESTIS, RTECS, HSDB, Patty, ACGIH | 2, 4, 5 |
| ウサギ | 経皮 | 550-2880 mg/kg | CICAD | 1,2, 6, 9, 10, |
| ラット | 経皮 | ca. 1000 mg/kg | SIDS(SIAR), REACH 登録 | 16, 17, 23 |
| ウサギ | 経皮 | 560 mg/kg | SIDS(SIAR), REACH 登録 | 13, 22 |
| ウサギ | 経皮 | 0.63 mL/kg(567 mg/kg) | SIDS(Dossier) | 18 |
| ラット | 吸入 | 10.2 mg/L/8H (LCLo) | CHemID | 2 |
| ラット | 吸入 | 4000 ppm/4H (14.4 mg/L/4H) | Patty | 5 |
| ラット | 吸入 | 4.9-9.8 mg/L/8H (6.9-13.9 mg/L/4H)*1 | CICAD | 1,2, 6, 9, 10, |
| ラット | 吸入 | >29 mg/kg/8H (>41 mg/L/4H)*1 | SIDS(SIAR) | 13 |
| ラット | 吸入 | >2.5 mg/L/8H (>3.5 mg/L/4H)*1 | SIDS(Dossier) | 8 |
| ラット | 吸入 | 14.7 mg/L/4H (10.4 mg/L/4H)*2 | REACH 登録 | 24 |
| ラット | 吸入 | >5 mg/kg/8H (>7.2 mg/L/4H)*1 | SIDS(Dossier) | 2 |
| ラット | 吸入 | 2000 ppm/8H では死亡なし、4000 ppm/8H では全数死亡(6/6) | ACGIH | 2 |
| ラット | 吸入 | >7 mg/L/4H | REACH 登録 | 24 |
| マウス | 吸入(ミスト) | 8 mg/L/6H (12 mg/L/4H)*1 | MAK | 19, 20 |

*1:4 時間値への換算値(執筆者換算)

*2:8 時間値から 4 時間値への換算式として、$LC_{50}/4H=LC_{50}/8H\times\sqrt{8}/\sqrt{4}$ を用いた場合

**経口投与**

今回調査で認められたエチレンジアミンのラット $LD_{50}$ 値は、500～2700 mg/kg の範囲にあった。このうち、REACH 登録（資料 13）に収載されている $LD_{50}$ 値 866 mg/kg は、企業データであるため原著の確認はできないが、OECD TG401 相当の試験で得られた値であり、信頼性があるものと判断する。その他の試験は以下に記載したように、いずれも信頼性の判断が困難または代表値には採用しない判断された。

SIDS SIAR（資料 10）に記載されているラットでの急性経口毒性値（$LD_{50}$）は 637、1050、1500 及び 1850 mg/kg である。このうち 1500 mg/kg は、Dossier によれば塩酸塩を用いた試験データからの換算値であり、今回評価には採用しないこととする。1050 mg/kg は、700 mg/kg では全数生存、1400 mg/kg では全数死亡（両用量とも動物数不明）であったことから、両者の幾何平均値を $LD_{50}$ の概略値としたものであるため、代表値には採用しがたい。637 及び 1850 mg/kg はいずれも企業が提出したデータであるが、Dossier には試験物質の情報や試験条件の詳細は記載されず、信頼性の判断は困難である。なお、Dossier では 2700 mg/kg のデータも信頼性「2」と評価されているが、SIAR には用いられていないので、今回評価では採用しない。

SIDS（Dossier）（資料 10）及び ACGIH（資料 11）に掲載されている 1160 mg/kg は、$LD_{50}$ 値の範囲を求めるための試験で得られた値であり、原著でも「極めて粗い概略値である」とされているので、代表値には採用しない。

1200 mg/kg（文献 1）は、原著（ロシア語）にも試験方法の詳細や被験物質の情報が記されておらず、信頼性の判断はできない。

500 mg/kg（文献 4）はデータ集（単行本）からの引用であり、原著が不明なため信頼性の判断ができない。

以上から、エチレンジアミンの急性経口毒性の代表値として $LD_{50}$ 値 866 mg/kg を採用する。この値は GHS 区分 4 に相当するが、毒劇物には該当しない。

**経皮投与**

今回調査で認められたエチレンジアミンのウサギまたはモルモットでの急性経皮毒性値（$LD_{50}$）は 550-2880 mg/kg の範囲にあった。

このうち、Patty（資料 8）を含む多くの評価書で採用している $LD_{50}$ 値 656 mg/kg（原著のデータは 0.73 mL/kg）は範囲を求めるための試験で得られた値である。また CICAD（資料 9）における 550 mg/kg は、この試験を引用したものであり当該文献の著者らによる換算値である。この試験は上記の経口 $LD_{50}$ 値の範囲を求める試験と同著者らによる試験であり、得られた経皮 $LD_{50}$ 値については、明確に記載されていないものの、経口 $LD_{50}$ 値と同様に「極めて粗い概略値」と考えられ、これらの値は代表値としては採用しない。

また、SIDS（Dossier）（資料 10）に収載の 0.63 mL/kg（567 mg/kg）、及び CICAD（資料 9）

における上限値 2880 mg/kg は、いずれも原著が確認できないため $LD_{50}$ 値の代表値として採用するのは困難である。

REACH 登録(資料 13)収載の 2 件(560 及び ca. 1000 mg/kg)は、企業の提出したデータであり原著の確認はできなかったが、REACH 登録の記載内容から、試験の信頼性ありと判断された。ただし、後者は値に「ca.」が付されているが、その理由は不詳であり代表としては採用しがたい。

一方、560 mg/kg は確定値であり、信頼できる試験により得られた値であるため、これを代表値として採用することは妥当と判断された。

以上からエチレンジアミンの急性経皮毒性の $LD_{50}$ 値は 560 mg/kg であり、これは劇物に該当する。なお、この値は GHS 区分 3 に相当する。

**吸入投与**

エチレンジアミンの急性吸入毒性に関し、評価書には種々の値が記載されているが、このうち、以下の値(評価書に記載されている値:執筆者による換算はしていない)は同一の試験結果に基づいたものである。

LCLo:10.2 mg/L/8H(CHemID); $LC_{50}$:4000 ppm/8H(Patty:同一試験と推定); 4916～9839 mg/m³/8H(CICAD); >5 mg/kg/8H(SIDS Dossier); 2000 ppm/8H では死亡なし、4000 ppm/8H では全数死亡(ACGIH); $LC_{50}$ 14.7 mg/L/4H(REACH 登録)

原著では、ACGIH(資料 11)の記載のように、2000 ppm:0/6、4000 ppm:6/6 のように記載され、$LC_{50}$ 値は与えられていない。REACH 登録(資料 13)に記載の値は、この二つの濃度の単位換算後(4.9 mg/L、9.8 mg/L)の幾何平均値(7.35 mg/L/8H)を 8 時間曝露の $LC_{50}$ とし、さらに曝露時間を換算(7.35 mg/L×8/4)した値である。曝露時間の換算を GHS 分類における方法(7.35 mg/L/8H×√8/√4)で算出すると 10.4 mg/L/4H となる。この値は概略値であり、代表値には採用できず、試験データの範囲のまま採用すべきと判断する。すなわち、時間換算した値 6.9～13.9 mg/L/4H を採用することが妥当と判断された。

その他の吸入毒性に関する値のうち、>7 mg/L/4H(REACH 登録)、及び>2.5 mg/L/8H(SIDS Dossier(資料 10))は、いずれも死亡なしであり、代表値には採用できない。また>29 mg/kg/8H(SIDS)は企業提出のデータであり原著の確認ができず、代表値とする妥当性の判断は困難である。

以上から、エチレンジアミンの急性吸入毒性の $LC_{50}$ 値は 6.9～13.9 mg/L/4H である。この範囲は一部劇物に該当するが、値が確定できないため劇物への該否は判断できない。なお、この範囲は GHS 区分 3 または 4 に相当するが、GHS 区分を確定することはできない(分類できない)。

**皮膚刺激性**

REACH 登録(資料 13)によると、EDA はウサギの皮膚に 1 分間の閉塞適用で重度の紅斑(24, 48, 72 時間の平均紅斑スコアは 3(最大 4))、及び壊死を引き起こしている(文献 35)。この結果は腐食性(GHS 区分 1)と判断されるが、1 時間後の観察データが記載されていないため、細区分は

できない。本試験は REACH 登録に記載されている試験条件と結果から、信頼性のある試験と判断された。

その他、GESTIS、HSDB、CICAD、SIDS、ACGIH（資料 5, 7, 9, 10, 11）にも EDA はウサギの皮膚刺激性試験において、腐食性を示すことが記載されている。

さらに、EDA 水溶液の pH は 11.8（5 g/L）であり、この値からも腐食性と判定される。

以上より、EDA は皮膚腐食性であり劇物に該当する（GHS 区分 1 に相当）。ただし、GHS 分類における細区分は分類できない。

**眼刺激性**

REACH 登録（資料 13）によると、EDA のウサギの眼への適用で、24 時間後の平均角膜スコアと結膜スコアは、それぞれ 3（最大 4）、2（最大 3）であり、24、及び 72 時間（48 時間は観察なし）の平均結膜浮腫スコアは 2.5（最大 4）であった。これらの所見はいずれも 8 日間で完全な回復は見られず、重度の角膜混濁は不可逆とみなされ、EDA は眼腐食性と判定された（文献 35）。本試験は REACH 登録に記載されている試験条件と結果から、信頼性のある試験と判断された。

その他、GESTIS、HSDB、CICAD、SIDS、ACGIH（資料 5, 7, 9, 10, 11）にも、EDA はウサギの眼刺激性試験において、不可逆的な角膜等の損傷を示したことが記載されている。

以上から EDA は眼腐食性であり劇物に該当する（GHS 区分 1 に相当）。

**既存の規制分野との整合性**

情報収集および評価により、EDA の急性毒性値（$LD_{50}$/$LC_{50}$ 値）は経口で 866 mg/kg（GHS 区分 4）、経皮で 560 mg/kg 以下（GHS 区分 3）、吸入で 6.9～13.9 mg/L/4H（GHS 分類できないが、GHS 区分 3 または 4 に相当）と判断された。また、EDA は皮膚腐食性（GHS 区分 1）、及び眼に対する重大な損傷性（GHS 区分 1）と判断された。

この結果を既存の国連危険物輸送分類及び EU GHS 分類（C&L 分類）と比較し表に示した。今回調査結果は、容易に比較できるように相当する GHS 区分で示した。

EDA 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 分～1 時間の皮膚への曝露で、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。今回調査では皮膚腐食性および眼に対する重篤な損傷性が該当すると判断され、国連分類と一致している。

EU GHS 分類（C&L 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、また、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。今回評価とは経皮毒性および吸入毒性の点で評価が異なるが、皮膚及び眼の腐食性に関しては同等の分類結果となっている（EU GHS 分類では皮膚腐食性物質は眼に対する重大な損傷性を有すると見なされる）。

以上から、皮膚腐食性に関しては既存の分類と一致し、皮膚腐食性及び眼への重大な損傷性に基づき EDA を劇物に指定することは既存分類と整合した妥当なものと判断される。経皮毒性は信頼できる試験結果に基づいて評価したものであり、また多くの評価書で劇物に該当する 1000

mg/kg 未満の値を採用しているため、今回評価は妥当と考えられる。

| 項目 | 今回評価（相当する GHS 区分） | 国連分類 | EU GHS 分類（C&L 分類） | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Hazard Class /Category Code | Health hazard statements |
| 急性毒性（経口） | 区分 4 | | Acute Tox. 4 * | Harmful if swallowed |
| 急性毒性（経皮） | 区分 3 | | Acute Tox. 4 * | Harmful in contact with skin |
| 急性毒性（吸入：蒸気） | 分類できない（区分 3 または 4 に相当） | | | |
| 急性毒性（吸入：粉塵、ミスト） | 分類できない | | | |
| 皮膚腐食性／刺激性 | 区分 1 | 腐食性 | Skin Corr. 1B | Causes severe skin burns and eye damage |
| 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性 | 区分 1 | | | |

*mimimum classification

## 6. 結論

・EDA の急性毒性値（$LD_{50}$/$LC_{50}$ 値）及び GHS 分類区分は以下の通りである；

ラット経口；866 mg/kg（GHS 区分 4）

ウサギ経皮；560 mg/kg（GHS 区分 3）

ラット吸入（蒸気）；6.9～13.9 mg/L/4H（GHS 分類できない）

・EDA の経口及び吸入毒性値はいずれも毒劇物に該当しない。

・EDA の経皮による急性毒性値は劇物に該当する。

・EDA は皮膚及び眼に対する腐食性物質であり、劇物に該当する（それぞれ GHS 区分 1）。

・以上より、EDA は劇物に指定することが妥当と考えられる。

・本判断は既存の規制分類（国連危険物輸送分類及び EU GHS 分類（C&L 分類））と整合している。

## 7. 文献

文献 1、2、6、7、11 および 26 を報告書に添付した。


1 Dubinina O, Galeeva L, Trubnikova L, Varlamova T, Tlacheva S （1997） Experimental studies towards a possible adjustment to the MAC for ethylenediamine in workplace air. Meditsina Truda i Promyshlennaia Ekologiia, 1:38-41.

2 Smyth H.F., Carpenter C.P., Weil C.S. (1951): Range-finding Toxicity Data: List IV. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 4, 119 - 122

3 "Toxicometric Parameters of Industrial Toxic Chemicals Under Single Exposure," Izmerov, N.F., et al., Moscow, Centre of International Projects, GKNT, 1982Vol. -, Pg. 66, 1982.
4 Lewis, R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996., p. 1497
5 W. M. Grant, ed., Toxicology of the Eye, 2nd ed., Springfield, IL, Thomas, 1974.
6 Smyth H Jr, Seaton J, Fischer L（1941）The single dose toxicity of some glycols and derivatives. Journal of industrial hygiene and toxicology, 23:259-268.
7 Boyd E, Seymour K（1946）Ethylenediamine dihydrochloride or "Chlor-ethamine." II: Untoward and toxic reactions. Experimental medical surgery, 4:223-227.
8 Carpenter C, Smyth R, Shaffer C（1948）The acute toxicity of ethylene imine to small animals. Journal of industrial hygiene and toxicology, 30:2-6
9 NTP（1982a）Report on prechronic studies of ethylenediamine acute, repeated dose and subchronic in rats. Contract NO1 CP 95653-02 to National Toxicology Program, National Institutes of Health, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC. Columbus, OH, Batelle Columbus Laboratories.
10 NTP（1982b）Report on prechronic studies of ethylenediamine acute, repeated dose and subchronic in mice. Contract NO1 CP 95653-02 to National Toxicology Program, National Institutes of Health, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC. Columbus, OH, Batelle Columbus Laboratories.
11 Yang R, Garman R, Maronpot R, McKelvey J, Weil C, Woodside M（1983）Acute and subchronic toxicity of ethylenediamine in laboratory animals. Fundamental and applied toxicology, 3:512-520.
12 Union Carbide（1984）: NTIS/OTS 0512408 # 40-8485035; NTIS/OTS 0521550 # 40-8485035
13 E.I. Du Pont De Nemours and Co. Inc.（1983）: NTIS/OTS 0206446 # 87-8213775
14 Olson, K.J.（1951）. Results of range finding toxicological studies on ethylenediamine.... Dow Chemical Company R&D report.
15 Mueller, H.（1975）: unpublished data Cited in: Baccouche, M. et al.（1983）: Prax. Klin. Pneumol. 37, 322 - 325
16 BASF AG: Abt. Toxikologie, unveroeffentlichte Untersuchung,（79/153）, 03.07.1980
17 BASF AG: Abt. Toxikologie, unveroeffentlichte Untersuchung,（77/211）, 09.05.1978
18 Carnegie-Mellon Institute of Research（1976）, Ethylenediamine - Range Finding Toxicity and 7-Day Dietary Inclusion Studies, Special Report 39-76（23 July 1976）
19 BUA（Beratergremium für Altstoffe der Gesellschaft Deutscher Chemiker）（1996）Ethylendiamin（1,2-Ethandiamin）, BUA-Bericht 184, Hirzel, Stuttgart
20 ECB（European Chemicals Bureau）（2000）Ethylenediamine, IUCLID dataset, 18.02.2000, ECB, Ispra, Italien
21 Study Report (1979) :詳細書誌事項記述無し(ECHA 登録物質データベース)
22 Study Report (1948) :詳細書誌事項記述無し(ECHA 登録物質データベース)
23 Study Report (1980) :詳細書誌事項記述無し(ECHA 登録物質データベース)
24 Study Report (1952) :詳細書誌事項記述無し(ECHA 登録物質データベース)
25 Study Report (1955) :詳細書誌事項記述無し(ECHA 登録物質データベース)
26 Carpenter C, Smyth H（1946）Chemical burns of the rabbit cornea. American

journal of ophthalmology, 29:1363-1372.
27 Fire Protection Guid to Hazardus Materials. 12 ed 1977
28 American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 6th ed. Volumes I, II, III. Cincinnati, OH: ACGIH, 1991., p. 603
29 Grant, W.M. Toxicology of the Eye. 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher, 1986., p. 414
30 Hollingsworth, R.L. （1951）. Results of range finding toxicological studies on ethylenediamine, propylenediamine, diethylenetriamine and dipropylenetriamine. Dow Chemical Company R&D report.
31 Olson, K.J. （1958）. Results of range finding toxicological tests on … and ethylenediamine. Unpublished report of The Dow Chemical Company.
32 Pozzani, U.C. and Carpenter, C.P. (1954). Response of rats to repeated inhalation of ethylenediamine vapors. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 9:223-226.
33 Dow Chemical Company, 1987
34 Study Report (1960) :詳細書誌事項記述無し(ECHA 登録物質データベース)
35 Study Report (1977) :詳細書誌事項記述無し(ECHA 登録物質データベース)

## 8. 別添(略)

➢ 資料 1、4、5、7、9、10、12～15

➢ 文献 1、2、6、7、11、26 および参考資料 1

以上