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：トリエチレンテトラミン

CAS No.：112-24-3

株式会社　三菱化学テクノリサーチ

平成 27 年 10 月

要約

トリエチレンテトラミン（別称：3,6-ジアザオクタン-1,8-ジイルジアミン）の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50}値）は、ラット経口で 1400 mg/kg（GHS 区分 5）、ウサギ経皮で 1720 mg/kg（GHS 区分 4）、吸入はデータなし（GHS 分類できない）であった。 トリエチレンテトラミンは、皮膚に対して組織破壊を引き起こす皮膚腐食性を示し、GHS 区分 1B（劇物相当）に該当する。トリエチレンテトラミンは、眼に対しても、重篤な損傷を引き起こし、GHS 区分 1（劇物相当）に該当する。

以上よりトリエチレンテトラミンは皮膚腐食性及び眼に対する重篤な損傷性を有し、劇物に指定することが妥当と考えられる。なお、この判断は既存規制分類（国連危険物輸送分類、EU GHS 分類（C&L 分類））（資料 13）と整合している。

1. 目的

本報告書の目的は、毒物劇物指定に必要な実験動物を用いた急性毒性試験データ（LD_{50} 値及び LC_{50} 値）及び刺激性試験データ（皮膚刺激性及び眼刺激性）を整理して、提供することにある。

2. 調査方法

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文献調査により収集し、これらの資料に基づき毒物劇物への指定の可能性について考察した。

以下のインターネットで提供されるデータベース又は成書を対象に文献調査した。文献調査の際には、物質を CAS No.により特定しつつ実施した。また、得られた LD_{50}/LC_{50} 値については、必要に応じて原著論文を入手して、信頼性や妥当性について確認した。

以下に示す約 30 の国内外の情報源について調査した。

- 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 9）	有
Merck（資料 3）	有	EHC	無
ChemID（資料 4）	有	ACGIH	無

GESTIS（資料 5）	有	MAK（資料 10）	有
RTECS（資料 6）	有	REACH 登録（資料 11）	有
HSDB（資料 7）	有	JECDB	無
Patty（資料 8）	有	TDG（資料 12）	有
ATSDR	無	EU GHS 分類（C&L 分類）（資料 13）	有
CICAD	無		

3.1 物理化学的特性

3.1.1 物質名

和名：トリエチレンテトラミン

英名：Triethylenetetramine（TETA）, 3,6-Diazaoctane-1,8-diyldiamine, N,N'-Bis(2-aminoethyl)-1,2-ethanediamine, Trientine

3.1.2 物質登録番号

CAS：112-24-3

UN TDG：2259

EC Number.：203-950-6

EU Index No.：612-059-00-5

3.1.3 物性

分子式：$C_6H_{18}N_4$

分子量：146.236

構造式：図 1

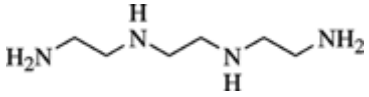

図 1 構造式

外観：黄色味をおびた油性の液体、僅かにアミン臭 （GESTIS）

密度：0.98 g/cm³（20℃）（GESTIS）

沸点：278 ℃（GESTIS）

融点：12 ℃（GESTIS）

引火点：135 ℃（closed cup）（GESTIS）

蒸気圧：0.013 mbar（20 ℃）、15 mbar（50 ℃）（GESTIS）

相対蒸気密度：5.05（GESTIS）

水への溶解性：完全に混和する（SIDS）

pH：10.7（10 g/L）（SIDS）

オクタノール/分配係数（Log P）：-2.650（GESTIS）

その他の溶媒への溶解性：エタノール、酸に可溶（CRC）

安定性・反応性：強塩基性物質であり、酸と激しく反応する。アルミニウム、銅、亜鉛を腐食する。強酸化物と激しく反応し、火災・爆発を引き起こす。塗装、ゴム、プラスチックを侵す（ICSC）。

換算係数：1 mL/m³ = 6.08 mg/m³（20 ℃、1013 mbar）（GESTIS）

3.1.4 用途

トリエチレンテトラミン（TETA）は、主に下記の化学合成における中間体として使用される（資料9）。

・エポキシ樹脂硬化剤及びその中間体

・製紙、繊維産業及び接着剤用助剤の合成試剤

・アスファルト乳化剤中間体

3.2 急性毒性に関する情報

3.2.1 Merck

動物種	投与経路	LD_{50}（LC_{50}）値	文献
ラット	経口	2500 mg/kg	1

3.2.2 ChemID

動物種	投与経路	LD_{50}（LC_{50}）値	文献
マウス	経口	1600 mg/kg	2
ラット	経口	2500 mg/kg	1
ウサギ	経皮	805 mg/kg	3

3.2.3 GESTIS

動物種	投与経路	LD_{50}（LC_{50}）値	文献
ラット	経口	2500 mg/kg	不明
ラット	経口	2800 mg/kg	4
ウサギ	経皮	805 mg/kg	3

3.2.4 RTECS

動物種	投与経路	LD_{50}（LC_{50}）値	文献
ラット	経口	2500 mg/kg	1
マウス	経口*	38.5 mg/kg*	5
ウサギ	経皮	805 mg/kg	3

* RTECS では「経口」としているが、原著を確認したところ、「腹腔投与」であった。したがって、本データは評価に採用しない。

3.2.5 HSDB

動物種	投与経路	LD_{50}(LC_{50})値	文献
マウス	経口	1600 mg/kg	2
ラット	経口	4300 mg/kg	2

3.2.6 Patty

動物種	投与経路	LD_{50}(LC_{50})値	文献
ラット	経口	4.34 g/kg	3 *2
ウサギ	経皮	0.82 mL/kg(=804 mg/kg) *1	3 *2

*1 密度 0.98 g/cm^3 を用いて執筆者換算

*2 Pattyで示されている引用文献には、本物質のデータは記載されていないので、正しいと思われる文献を引用文献とした。

3.2.7 SIDS

動物種	投与経路	LD_{50}(LC_{50})値	文献
ラット	経口	2500 mg/kg	1
マウス	経口	1600 mg/kg	2
ウサギ	経皮	550 mg/kg	4
ウサギ	経皮	805 mg/kg	3

3.2.8 REACH 登録

動物種	投与経路	LD_{50}(LC_{50})値	文献
ラット	経口	1861.9 mg/kg(雄) 1591.4 mg/kg(雌) 1716.2 mg/kg(雌雄) *1	6
ラット	経口	約1400 mg/kg(雌雄) *2	7
ウサギ	経皮	1720 mg/kg(雄) 1465.4 mg/kg(雌雄) *3	8
ラット	経皮	> 1000 < 2000 mg/kg bw(雌雄) *4	7

REACH 登録では、以下の名称、CAS 番号の下に、本物質単品のデータが収載されている

名称:Amines, polyethylenepoly-, triethylenetetramine fraction CAS 番号 90640-67-8

*1 according to EPA FR Vol.50, No. 188, September 27, 1985 、equivalent or similar to OECD Guideline 401

*2 comparable to the OECD Guideline 401

*3 according to OECD Guideline 402

*4 Method: BASF test according to D.N.NOAKES and D.M.SANDERSON: A Method for Determining the Dermal Toxicity of Pesticides. Brit.J.Industr.Med. 26, 59 (1969).

3.2.9 PubMed 検索

[(Triethylenetetramine OR CAS No.112-24-3) & Acute toxicity] をキーワードにしてPubMed 検索を行ったが、急性毒性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 ICSC

皮膚に対して、発赤、痛み、火傷、水疱を引き起こす。眼に対して、発赤、痛み、視野欠如、重度の火傷を引き起こす。

3.3.2 GESTIS

トリエチレンテトラミンは、皮膚や粘膜に対し、溶液濃度に応じ、刺激性ないし腐食性を示す（文献4）。

トリエチレンテトラミンの純物質5 μLは、ウサギの眼の角膜表面の63%～87%に組織損傷を引き起こした。しかし、40%溶液を0.5 mL適用した場合には、明確な角膜損傷はなかった（文献9）。無希釈のトリエチレンテトラミンは、ウサギ皮膚に組織破壊を引き起こした。対照的に、10%溶液では刺激さえ引き起こさなかった（文献9）。

3.3.3 RTECS

標準ドレイズ試験で、ウサギの眼にトリエチレンテトラミン49 mg を適用したところ、重篤な症状を示した（文献10）。

別の標準ドレイズ試験で、ウサギの眼にトリエチレンテトラミン20 mg/24H を適用したところ、中等度の症状を示した（文献11）。

開放刺激性試験で、ウサギの皮膚にトリエチレンテトラミン490 mg を適用したところ、重篤な症状を示した（文献10）。

標準ドレイズ試験で、ウサギの皮膚にトリエチレンテトラミン5 mg/24H を適用したところ、重篤な症状を示した（文献11）。

3.3.4 HSDB

ウサギ皮膚への刺激性はグレード6（原液で壊死を引き起こすが、10%溶液では浮腫以下の反応）であった（資料8）。

ウサギ眼への刺激性はグレード5（最も重篤な症状は評価10）であった（資料8、文献12）。

執筆者注） 皮膚、眼刺激性のグレードはCarpenter, Smythらの毒性スクリーニング試験における評価グレードで、両者とも最も重篤な影響を与える場合を10としている（皮膚刺激性のグレード判定基準：文献3、眼刺激性のグレード判定基準：文献13）。

3.3.5 Patty

ウサギ皮膚への刺激性：グレード6、ウサギ眼への刺激性：グレード5（文献3）。

他のエチレンアミンと共通して、トリエチレンテトラミンは一次刺激とともに皮膚感作を引き起こす。熱蒸気への曝露は、気道の刺激、ならびに紅斑及び浮腫を伴う顔の痒みを引き起こす（文献14）。

皮膚に10日間毎日および45日間隔日に適用すると、悪液質、適用部位の皮膚の変化、肝変性、

ならびに腎臓及び脳の鬱血症状を引き起こす（文献15）。

3.3.6 SIDS

トリエチレンテトラミン（TETA）は、皮膚や眼に重度の刺激性を示す。EC Directive 67/584/EECでは、トリエチレンテトラミンのリスクフレーズはR21（皮膚に接触すると有害影響を及ぼす）とされている。

3.3.7 REACH 登録

皮膚刺激性試験では、下記の情報があった。

・OECD TG 404、GLP に従い、雌雄各 3 匹のウサギに TETA を無希釈で、3 分、60 分、4 時間、または 24 時間、閉塞適用した。3 分間曝露の場合でも、24 時間以降の観察で壊死が認められた（執筆者注：60 分後の観察はデータなし）。60 分、4 時間、及び 24 時間曝露の場合は、パッチを外した直後の紅斑及び浮腫のスコアが 4（壊死）であり、重度の紅斑および重度の浮腫（最大 14 日まで）は、観察期間中すべての動物に観られた（文献 16）。なお、本試験は TG 準拠とされているが、REACH（資料 11）登録に記載されている試験条件を見る限り、擦過部位に適用されたものと考えられる（Preparation of test site の項では「shaved and abraded」とされ、記載されている観察スコアには「intact」、「abraded」の区別がなされていない）。

・ OECD TG 435 のバリデーション試験の一環として、本試験物質の 60% 溶液で *in vitro* 皮膚腐食性試験が実施され、TETA は腐食性を有し、GHS 区分1B、国連危険物輸送分類の容器等級 II と判定された（文献 17）。

・OECD TG 404に準拠しGLP下で、50%、25%及び5%水溶液を3、60分間、4、24時間、半閉塞適用した皮膚刺激性試験が行われた。4時間適用の一次皮膚刺激指数は50%、25%及び5%水溶液それぞれで1.46、1.29及び0.13であった。いずれの濃度とも3分間適用では異常はなかった。50%水溶液では、60分間適用で、適用後0分後から13日まで、6匹中3匹の紅斑スコア、浮腫スコアがともに4であり、また壊死が認められた。うち1匹には14日後も紅斑及び浮腫が継続していた。ただし、4時間適用で壊死が認められたのは6匹中1匹のみであった。25%水溶液では、壊死、重篤な紅斑及び浮腫が、60分適用で24時間後の1/6、48時間から11日の2/6、4時間適用で24時間から14日後の1/6に認められた。5%水溶液では少数例に紅斑、浮腫が認められたが、72時間後には完全に回復していた（文献18、19、20）。

・TG に準拠した試験ではないが、原液を 1～15 分間適用した試験では、5 分間適用で適用後に出血、8 日後に鱗層の形成がみられ、15 分間適用で 24 時間後に壊死（8 日後には皮革様の壊死に変化）が認められた（文献 21）。

眼刺激性試験では、下記の情報があった。

・OECD TG 405 に準拠し GLP 下で、雌ウサギ 1 匹の眼に原液 0.1 mL を滴下した眼刺激性試験が行われた。滴下直後に啼鳴が発せられ、1 時間後の観察で角膜スコア 40（最大 80）、虹彩

スコア 10(最大 10)、結膜スコア 20(最大 20)、合計 70(最大 110)であった。このスコアから本物質は重度の眼刺激性物質であると判断された。なお、試験は責任者の裁量で観察 1 時間で終了とされた(文献 22)。

・BASF試験法によるウサギの眼刺激性試験において、2匹の片目の結膜嚢に、試験物質50 μLを適下した。滴下後24時間は未洗浄であった(OECD TG 405と同様)。観察は適用10分後、1及び3 時間後、ならびに8日目までの各日に行われ、知見は毎日記録された。適用10分後には瞬膜及び粘膜の腐食が認められた。適用後24時間(1匹)および48時間(2匹)には、化膿が認められた。また、48時間後に虹彩炎が1匹に認められた。24、48、72時間後の角膜混濁スコアは2匹とも3(最大4)であり、8日後も完全には回復していなかった。試験物質の適用により、主として重度の角膜混濁を生じさせ、眼に腐食を引き起こした(文献23)。

3.3.8 PubMed 検索

[(Triethylenetetramine OR CAS No.112-24-3) & 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

2259(TRIETHYLENETETRAMINE)

Class 8(腐食性物質)

Packing group(容器等級) Ⅱ

3.4.2 EU GHS 分類(C&L 分類)

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

4.1 GESTIS

ラットに経口投与したトリエチレンテトラミン(投与量不明)は、腎臓を介して、未変化体(3.5%)および代謝物(32.2%)として、24 時間以内に排泄された(文献 24)。

4.2 REACH 登録

2 人の健康な成人に、一晩絶食後、30 mg/kg の TETA を経口投与した。これらのボランティアは投与後 4 時間に昼食を摂った。2 例とも、TFTA は血清中には認められず、尿中にもわずかであった。8 時間の TETA の尿中排泄は、それぞれ投与量の 1.6 及び 1.7%であった。尿分析のクロマトグラムには大きな未確認ピークが認められたが、これは塩酸処理後の尿分析では消失し、TFTA に相当するピークが増加していた。したがってこの未確認ピークは TEFA の代謝物であることが示

された。なお、この代謝物は銅とのキレート形成能力を有さなかった。以上のことから、ヒトに経口投与されたTFTAの大部分は消化管により吸収され、代謝を受けた後、尿中に排泄されることが示唆される。(文献 25)。

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 500ppm(4hr)以下のもの

劇物:LC_{50} が 500ppm(4hr)を超え 2,500ppm(4hr)以下のもの

吸入(蒸気)

毒物:LC_{50} が 2.0mg/L(4hr)以下のもの

劇物:LC_{50} が 2.0mg/L(4hr)を超え 10mg/L(4hr)以下のもの

吸入(ﾀﾞｽﾄ、ﾐｽﾄ)

毒物:LC_{50} が 0.5mg/L(4hr)以下のもの

劇物:LC_{50} が 0.5mg/L(4hr)を超え 1.0m/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	
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 （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）
毒物/劇物	劇物	－	－

以下に得られたトリエチレンテトラミン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	ca. 1400 mg/kg（雌雄）	REACH 登録	7
ラット	経口	1861.9 mg/kg（雄） 1591.4 mg/kg（雌） 1716.2 mg/kg（雌雄）	REACH 登録	6
ラット	経口	2500 mg/kg	ChemID, RTECS, SIDS,	1
			GESTIS	不明
ラット	経口	2800 mg/kg	GESTIS	4
ラット	経口	4300 mg/kg	HSDB	2
ラット	経口	4340 mg/kg	Patty	3
マウス	経口	1600 mg/kg	ChemID, HSDB, SIDS	2
マウス	経口*	38.5 mg/kg*	RTECS	5
ウサギ	経皮	550 mg/kg	SIDS	4
ウサギ	経皮	805 mg/kg	ChemID, RTECS, SIDS, GESTIS, Patty	3

ウサギ	経皮	1720 mg/kg(雄) 1465.4 mg/kg(雌雄)	REACH 登録	8
ラット	経皮	> 1000 < 2000 mg/kg bw(雌雄)	REACH 登録	7

* RTECS では「経口」としているが、原著を確認したところ、「腹腔投与」であった。

経口投与

認められたトリエチレンテトラミンのラット急性経口LD_{50}値は、1400 ～4340 mg/kgであり、マウスでのLD_{50}値は1600 mg/kgであった。なお、RTECS(資料6)に記載の38.5 mg/kgというデータは、原著確認により腹腔投与であることが判明した。

REACH 登録(資料 11)に収載されている 2 件のラットを用いた試験に関し、LD_{50} 値 1716 mg/kg(雌雄)は EPA ガイドライン準拠(OECD TG 401 同等)、GLP 下で行われた試験により得られた値であり、また LD_{50} 値 1400 mg/kg は OECD TG 401 相当の方法で行われた試験により得られた値であり、いずれも信頼性があるものと判断される。このうちより低値である LD_{50} 値 1400 mg/kg を代表値として採用することは妥当であると考えられる。

その他の LD_{50} 値 2500 mg/kg は、原著不明(SIDS(資料 9)等の評価書では出典が「Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology," 3rd ed (1978) : 文献 1」とされている(GESTIS(資料 5)では「不明」)が、文献 1 の第 4 版では改訂により毒性データは記載されていない)であり、2800 mg/kg は原著確認したが試験法の詳細条件が得られず、また 4300～4340 mg/kg は原著において「極めて粗い概略値」とされているので、いずれも評価には採用しない。

以上より、トリエチレンテトラミンのラット経口投与による LD_{50} 値は 1400 mg/kg であり、これは毒物劇物には該当しない(GHS 区分 5)。

経皮投与

REACH登録(資料11)に収載されているウサギでのLD_{50}値 1720 mg/kg(雌雄)は、OECD TG 402に準拠しGLP下で行われた試験により得られた値であり、信頼性があるものと判断され、この値を代表値として採用することは妥当であると考えられる。

ChemID(資料4), RTECS(資料6), SIDS(資料9), GESTIS(資料5), Patty(資料8)に収載されているLD_{50} 値 805 mg/kgは、毒性値の範囲を求めるための試験で得られた値であり、原著には明確な記載がないものの同著者らによる経口LD_{50}値に関するコメントと同様、極めて粗い概略値であると考えられ、一方、SIDS(資料9)における情報では550 mg/kgであったが原著の確認ができない。したがってこれらのデータは評価に採用しない。

以上より、トリエチレンテトラミンのウサギでの経皮投与によるLD_{50}値は1720 mg/kg であり、これは劇物には該当しない(GHS区分4)。

吸入投与

データなし

皮膚刺激性

REACH登録（資料11）にOECD 試験法ガイドライン に準拠または同等の試験が収載されている。前者はTG 404に準拠し、GLP下、本物質の50、25、5%水溶液をウサギ皮膚に適用した試験であるが、50及び25%水溶液の適用で壊死を含む重篤な影響が認められている。50%水溶液では、3分間適用では重篤な影響は見られなかったが、60分間適用で、適用後0分後から13日まで、6匹中3匹の紅斑スコア、浮腫スコアがともに4であり、また壊死が認められた（文献18、19、20）ことから、本物質は腐食性であり、GHS区分1Bに該当する。また、後者はTG 435と同等（TG 435のバリデーション試験の一環として行われた）の*in vitro*試験であるが、試験の結果、腐食性区分1Bと判定された（文献17）。なお、REACH登録（資料11）にはさらにOECD TG 404に準拠した試験があり、腐食性を示している（文献16）が、REACH登録（資料11）に記載されている試験条件からは擦過皮膚に適用したものと思われるため、本試験データは評価に採用しない。このほか、TGに準拠した試験ではないが、原液を1～15分間適用した試験があり、5分間適用で出血、15分間適用で壊死が認められた（文献21）と報告されている。

その他の評価書にも、本物質の皮膚腐食性を示す以下の記載がある。

SIDS（資料9）による情報では、トリエチレンテトラミン（TETA）は、皮膚や眼に重度の刺激性を示す。

Patty（資料8）による情報では、他のエチレンアミンと共通し、トリエチレンテトラミンは一次刺激とともに皮膚感作を引き起こす。熱蒸気への曝露は、気道の刺激、ならびに紅斑及び浮腫を伴う顔の痒みを引き起こす（文献14）。皮膚に10日間毎日および45日間隔日に適用すると、適用部位では悪液質、皮膚の変化を引き起こし、その他では肝変性、腎臓および脳の鬱血症状を示す （文献15）。

RTECS（資料6）による情報では、開放刺激性試験で、ウサギの皮膚にトリエチレンテトラミン490 mg を適用したところ、重篤な症状を示した（文献10）。標準ドレイズ試験で、ウサギの皮膚にトリエチレンテトラミン5 mg/24H を適用したところ、重篤な症状を示した（文献11）。

GESTIS（資料5）によると、無希釈のトリエチレンテトラミンは、ウサギの皮膚に組織破壊を引き起こした（文献9）。

以上より、トリエチレンテトラミンは皮膚腐食性を有し、劇物に該当する （GHS 区分 1B） と判断する。

眼刺激性

REACH登録（資料11）収載のEPAガイドライン（OECD TG 405相当）準拠、GLP下で行われたウサギを用いた眼刺激性試験で、滴下後1時間の観察で眼刺激性スコアが70/110（角膜40/80、虹彩10/10、結膜20/20）であり、本物質は重度の眼刺激性物質と判断された（文献22）。また、2匹のウサギの眼に本物質の0.05 mLを滴下した試験では、滴下後10分で瞬膜及び粘膜の腐食、24～48時間後に化膿（2匹とも）、虹彩炎（1匹）が認められ、角膜混濁の24、48、72時間の平均スコ

アは2匹とも3/4であり、8日後も完全には回復していなかったことから、本物質は腐食性と判断された（文献23）。

その他の評価書にも本物質の眼に対する重篤な損傷性を示す以下の記載がある。

SIDS（資料9）による情報では、トリエチレンテトラミン（TETA）は、皮膚や眼に重度の刺激性を示す。

RTECS（資料6）による情報では、標準ドレイズ試験で、ウサギの眼にトリエチレンテトラミン49 mg を適用したところ、重篤な症状を示した（文献10）。 別の標準ドレイズ試験で、ウサギの眼にトリエチレンテトラミン20 mg/24H を適用したところ、中等度の症状を示した（文献11）。

GESTIS（資料5）によると、トリエチレンテトラミンの純物質5μLは、ウサギの眼の角膜表面の63%-87%の組織の損傷を引き起こした（文献9）。

以上より、トリエチレンテトラミンは眼に対する重篤な損傷性を有し、劇物に該当する（GHS 区分1）と判断する。

既存の規制分野との整合性

情報収集および評価により、トリエチレンテトラミンの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）はラット経口で1400 mg/kg（GHS 区分 5）、ウサギ経皮で 1720 mg/kg（GHS 区 4）と判断された。急性吸入毒性に関するデータは得られなかった。

一方刺激性に関しては、皮膚刺激性、眼刺激性ともに、劇物に該当する（それぞれGHS区分1B、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）（資料 13）と比較し、下表に示した。今回の評価結果は、容易に比較できるように、相当する GHS 区分で示した。

トリエチレンテトラミンは、国連危険物輸送分類ではクラス8（腐食性物質）、容器等級Ⅱとされている。容器等級Ⅱの判定基準は、「動物の健全な皮膚に3分を超え60分以下の時間暴露させた後、14日間の観察期間中に接触したその部位に完全な壊死を生じた物質に割り当てられる」である。

今回調査による区分はGHS区分1Bであり、これは国連危険物輸送分類と一致する。

また EU GHS 分類（C&L 分類）（資料 13）は、経皮急性毒性区分 4、皮膚腐食性／刺激性区分 1B であり、今回調査の分類と一致する。なお、EU GHS 分類において皮膚腐食性物質は眼に対して重篤な損傷を与える（区分 1）と見なされる。一方、経口急性毒性については、EU GHS 分類では区分 1～4 までであって区分 5 はない。少なくとも区分 1～4 に該当しないという点で今回調査と整合している。

以上のように、今回評価は国連分類、および EU GHS 分類（C&L 分類）（資料 13）と整合した判断である。

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）	
			Class	Hazard Statements
急性毒性（経口）	区分5	クラス8（腐食性物質） 容器等級Ⅱ		
急性毒性（経皮）	区分4		Acute Tox. 4 *	H312 ：Harmful in contact with skin. *： mimimum classification
急性毒性（吸入：蒸気）	分類できない			
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1B		Skin Corr. 1B	H314：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			H314：Causes severe skin burns and eye damage

6. 結論

・トリエチレンテトラミンの急性毒性値（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：1400 mg/kg（GHS区分5）

ウサギ経皮：1720 mg/kg（GHS区分4）

吸入：データなし（GHS分類できない）

・トリエチレンテトラミンの急性毒性値は経口、経皮経路では劇物に該当しない（それぞれ GHS区分5、区分4）。

・トリエチレンテトラミンは、皮膚に組織破壊を引き起こし、皮膚腐食性（GHS 区分 1B）と判断され劇物に該当する。

・トリエチレンテトラミンは、眼に組織破壊の重篤な損傷を引き起こし、眼腐食性（GHS 区分 1）と判断され劇物に該当する。

・以上より、トリエチレンテトラミンは劇物に指定することが妥当と考えられる。

・この判断は、既存規制分類（国連危険物輸送分類、及びEU GHS分類（C&L分類）（資料13）と整合している。

7. 文献

文献2、3、5、14、15 を報告書に添付した。

1 Spitz, R.D., Diamines and higher amines, aliphatic, In:"Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology," 3rd ed., Grayson, M., and D. Eckroth, eds. New York, John

Wiley & Sons, Inc., 1978Vol. 7, Pg. 580, 1979.
2 Khigiena i Zdraveopazvane. Hygiene and Sanitation.（Hemus, Blvd. Russki 6, Sofia, Bulgaria）V.9- 1966- Volume(issue)/page/year: 22,179,1979
3 Smyth, H.F. et al., J. Ind. Hyg. Toxicol. 31, 60-62（1949）
4 Chemical Hygiene Fellowship, Carnegie-Mellon University, Special Report 39-54（1976）; cited in BG Chemie, Toxikologische Bewertung Nr. 181, Triethylentetramin（1991）
5 Comparative Biochemistry and Physiology, C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology.（Elsevier Science, 660 White Plains Rd., Tarrytown, NY 10591）V.74- 1983- Volume(issue)/page/year: 128,119,2001
6 Study Report 1992.10.29:詳細書誌事項記述無し(ECHA 登録物質データベース)
7 Study Report 1978.07.10:詳細書誌事項記述無し(ECHA 登録物質データベース)
8 Study Report 1993.01.10:詳細書誌事項記述無し(ECHA 登録物質データベース)
9 IUCLID-Datensätze 1996, European Commission JRC
10 Union Carbide Data Sheet.（Union Carbide Corp., 39 Old Ridgebury Rd., Danbury, CT 06817）Volume(issue)/page/year: 12/12/1966
11 "Prehled Prumyslove Toxikologie; Organicke Latky," Marhold, J., Prague, Czechoslovakia, Avicenum, 1986 Volume(issue)/page/year: -,443,1986
12 Grant, W. M. Toxicology of the Eye. 2nd ed. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1974., p. 1184
13 Carpenter C.P. and Smyth H.F. Chemical burns of the rabbit cornea. Am. J. Ophthalmology 29, 1363-72 (1946)
14 E. Granjean, *Z. Praventivmed.* **2**, 77（1957）.
15 J. Szacki, et al., Influence of Industrial Toxic Compounds on Pregnant. II. Biochemical Changes in Organisms of Guinea Pigs Exposed to the Action of Triethylenetetramine（TETA）during Pregancy, *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **22**（1）, 123–128（1974）.
16 Study Report 1992.08.31:詳細書誌事項記述無し(ECHA 登録物質データベース)
17 Gordon VC, Harvell JD, Maibach HI 1994 Dermal corrosion, the Corrositex system: a DOT accepted method to predict corrosivity potential of test materials Altern. Methods Toxicol. 10, 37-45
18 Study Report 1992.09.01:詳細書誌事項記述無し(ECHA 登録物質データベース)
19 Study Report 1992.07.27:詳細書誌事項記述無し(ECHA 登録物質データベース)
20 Study Report 1992.08.23:詳細書誌事項記述無し(ECHA 登録物質データベース)
21 Study Report 1966.02.28 詳細書誌事項記述無し(ECHA 登録物質データベース)
22 Study Report 1993.04.22:詳細書誌事項記述無し(ECHA 登録物質データベース)
23 Study Report 1996.02.28 詳細書誌事項記述無し(ECHA 登録物質データベース)
24 M.L. Richardson, S. Gangolli "The Dictionary of Substances and their Effects" Royal Society of Chemistry, 1992
25 Kodama, H., Meguro, Y., Tsunakawa, A., Nakazato, Y., Abe, T., Murakita, H. 1993 Fate of Orally Administered Triethylenetetramine Dihydrochloride：A Therapeutic Drug for Wilson's Disease Tohoku J. Exp. Med., 169, 5966

8. 別添(略)

➢ 資料1、4、5、7、9～13

➢ 文献2、3、5、14、15