平成 30 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：(9Z)-オクタデカ-9-エン-1-アミン

CAS No.：112-90-3

国立医薬品食品衛生研究所
安全性予測評価部

平成 31 年 3 月

要　約

（9Z）-オクタデカ-9-エン-1-アミン（別名：オレイルアミン）の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は、ラット経口で 1689 mg/kg （GHS 区分 4）であった。急性経皮および急性吸入毒性の知見は認められなかった。オレイルアミンの急性毒性値は、経口において毒物および劇物には相当しない。一方、オレイルアミンは、皮膚および眼の腐食性物質であり、GHS 区分 1（劇物相当）に該当する。以上より、オレイルアミンは劇物に指定するのが妥当と考えられた。本判断は、国連危険物輸送分類および GESTIS による GHS 分類とほぼ合致している。なお、オレイルアミンは腐食性物質のため、新たな急性経皮および急性吸入毒性試験実施の必要性は認められない。

1.　目的

本報告書の目的は、オレイルアミンについて、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_{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

情報・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評価した。

情報・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、情報あるいは成書を対象に行った。情報の検索には、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 20 の情報源を調査した。

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]
- 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

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- 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、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/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index.jsp] あるいは [http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp]
- 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]

2.3. 国際的評価文書に関する情報収集

国際機関あるいは各国政府機関等で評価された物質か否かを以下について確認し、評価物質の場合には利用した。

- 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
- 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]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD)：IPCS による化学物質等の簡易的総合評価文書 [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[ECHA (European Chemical Agency、欧州化学物質庁), Information from the Existing Substances Regulation (ESR), http://echa.europa.eu/web/guest/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 [http://webnet.oecd.org/hpv/UI/Search.aspx、 http://www.inchem.org/pages/sids.html 、あるいはhttp://www.inchem.org/]
- 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]
- REACH Document (REACH)：各企業により作成された REACH（欧州の化学物質規制制

度）用登録提出文書 [http://echa.europa.eu/information-on-chemicals あるいは http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances]

2.4. 毒性に関する追加の情報収集

上記情報源において適切な情報が認められない場合には、以下も利用した：

- 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]
- 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

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：Google 社によるネット情報検索サイト [http://www.google.co.jp/]

2.5. 規制分類等に関する情報収集

- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、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/rev18/1files_e.html]
- EU C&L Inventory database (EUCL)：ECHA の化学物質分類・表示情報（Index 番号、EC 番号、CAS 番号、GHS 分類）提供システム [http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database]

3. 結果

認められた各資料を本報告書に添付した。なお、上記調査方法にあげた情報源の中で、オレイルアミンの国際的評価文書等として EURAR が認められた。また、US EPA の High Production Volume Information System (HPVIS、

https://iaspub.epa.gov/oppthpv/public_search.html_page）におけるデータおよびオーストラリアの評価書（National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Inventory Multi-tiered Assessment and Prioritisation; NICNAS, https://www.nicnas.gov.au/chemical-information/imap-assessments/imap-group-assessment-report?assessment_id=1042#cas-A_112-90-3）が認められた。

情報源	収載	情報源	収載
・ ICSC	：なし	・ EURAR (資料 6)	：あり
・ CRC (資料 1)	：あり	・ SIDS	：なし
・ Merck	：なし	・ MAK	：なし
・ ChemID (資料 2)	：あり	・ REACH	：なし
・ GESTIS (資料 3)	：あり	・ TDG (資料 7)	：あり
・ RTECS (資料 4)	：あり	・ EUCL (資料 8)	：あり
・ HSDB (資料 5)	：あり	・ 16112 商品	：なし
・ ACGIH	：なし	・ HPVIS (資料 9)	：あり
・ ATSDR	：なし	・ NICNAS (資料 10)	：あり
・ CICAD	：なし		

3.1. 物理化学的特性

3.1.1. 物質名

和名： (9Z)-オクタデカ-9-エン-1-アミン、オレイルアミン、(Z)-オクタデカ-9-エン-1-イルアミン

英名： (9Z)-Octadec-9-en-1-amine, Oleylamine, (Z)-Octadec-9-en-1-ylamine

3.1.2. 物質登録番号

CAS：112-90-3

UN TDG：2735

EC (Index)：204-015-5（612-283-00-3）

3.1.3. 物性

分子式：$C_{18}H_{37}N$（資料 3）

分子量：267.5（資料 3）

構造式：図 1（資料 2）

外観：液体（黄色ペースト状、20℃）（資料 3）

密度：0.813 g/cm^3 (25℃)（資料 3）

沸点：128～174℃(4 hPa) [他のデータ：345.55℃(計算値)、353～355℃(1013 Pa)]（資料 6）

融点：15～30℃（流動点）（資料 6）
引火点：156℃（資料 6）
蒸気圧：0.005 hPa (計算値、20℃)（資料 6）
水への溶解性：ほぼ溶けない（25℃）（資料 3）
オクタノール/水分配係数 (Log P)：7.5 (計算値、20℃)（資料 6）
その他への溶解性：―
安定性・反応性：―
換算係数：1 mL/m³ (ppm) = 11.12 mg/m³, 1 mg/m³ = 0.09 ppm (1 気圧、20℃)（資料 3）

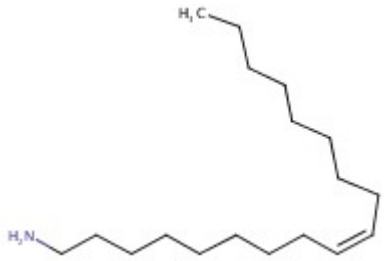

図 1

3.1.4. 用途

腐食防止剤、浮遊選鉱剤、繊維加工仕上げ剤、アスファルト剥離防止剤、ゴム配合剤、色素粒子分散剤、石油製品添加剤、化学中間体として用いられる。

3.2. 急性毒性に関する情報

EURAR（資料 6）、HPVIS (資料 9)、NICNAS (資料 10)に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1. EURAR（資料 6）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1689 mg/kg #1	1

#1：本物質（純度 97.9%）を 200、500、1000、2000 mg/kg の用量で投与した。低用量投与群ではコーンオイルを媒体とした。試験は OECD TG401 に従い実施された。死亡例はそれぞれの群で 10%、0%、20%、70%の割合であった。LD_{50} 値は雌雄合算 1689 mg/kg（雄 1200 mg/kg、雌 2000 mg/kg）と算出された。

3.2.2. HPVIS（資料 9）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1689 mg/kg #1	1

#1：1 群雌雄各 5 例を用い、コーンオイルを媒体として本物質（純度 97.9%）を 200、500、1000、2000 mg/kg の用量で投与した。試験は OECD TG401 に従い、GLP で実施された。死亡例は雄でそれぞれ 1/5、0/5、2/5、4/5、雌でそれぞれ 0/5、0/5、0/5、3/5 であった。LD50 値は雌雄合算 1689 mg/kg （雄 1178 mg/kg、雌 2000 mg/kg）と算出された。

3.2.3. NICNAS（資料 10）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1689 mg/kg #1	—

#1：試験は OECD TG401 に従い実施された。LD50 値は雌雄合算 1689 mg/kg と算出された。

3.2.4. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 112-90-3 & acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する新たな情報得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報

3.3.1. EURAR（資料 6）

- 皮膚

オレイルアミン（純度 97.7%）0.5 mL をウサギ皮膚に 4 時間、半閉塞適用した。適用後 1、24、48 および 72 時間の時点で評価した。試験は OECD TG404 に従い実施された。24 時間時点の平均ドライズスコアは紅斑 4.0、浮腫 4.0 であり、同時に壊死も認められたので試験は人道上の理由により終了した（文献 2）。

オレイルアミン（純度 100%）0.5 mL をウサギ皮膚（雄 1 例、雌 2 例）に 4 時間、半閉塞適用した。試験は OECD TG404 に従い実施された。適用前の pH は 10 であった。全身毒性は認められなかった。紅斑および浮腫の平均ドライズスコアは、適用後 24、48 および 72 時間の時点において、それぞれ 4.0、3.7、3.7 であった。全例の適用部位に腐食作用（熱傷皮膚（焼痂）、痂疲および瘢痕形成）が認められた（文献 3）。

オレイルアミンをウサギ腹部皮膚に適用した（詳細不明）。発赤が認められた後、浸潤、壊死および化膿が認められた。適用範囲の皮膚は、適用終了 14～21 日後に脱落した（文献 4）。

5%および 10%のオレイルアミンをヒト皮膚および筋線維芽細胞に 24 時間曝露した。細胞生存率（生存率 90%以上）の有意な低下は、両濃度において確認できなかった（文献 5）。

- 眼

オレイルアミンの眼刺激性についての知見は認めらなかった。

3.3.2. NICNAS（資料 10）

OECD TG404 に従い実施された 2 つの試験によると、オレイルアミンをウサギ皮膚に適用したら、腐食性を示した。両試験結果とも適用後 24 時間時点の平均スコアは紅斑、浮腫共

に 4.0 であった。また、両試験結果共に腐食作用が認められ、1 つの試験は適用後 24 時間時点で人道的な理由により試験を終了した（資料 6）。

3.3.3 PubMed

キーワードとして、[CAS No. 112-90-3 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する新たな情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報

- 国連危険物輸送分類（資料 3, 7）
  2735 (AMINES, LIQUID, CORROSIVE, N.O.S or POLYAMINES, LIQUID, CORROSIVE, N.O.S.)、Class8（腐食性）、Packing group（容器等級）II
  本物質自体に固有の国連番号は付されていない。
- EU CLP GHS 調和分類（資料 8）
  本物質についての調和分類はなされていない。なお、GESTIS（資料 3）には、以下の GHS 分類が記載されている。
  Acute Tox.4（oral, H302 : Harmful if swallowed）、Skin corrosion 1B（H314: Causes severe skin burns and eye damage）

4. 代謝および毒性機序

代謝および急性毒性機序に関する情報は認められなかった。しかしながら、様々な炭素鎖のアルキルアミンを用いた代謝試験の結果をまとめると、以下のように代謝されると考えられる。

アルキルアミンはモノアミンオキシダーゼによって酸化的脱アミノ化し、アルキル基に対応するアルデヒドおよびアンモニアが形成される。次に、形成されたアルデヒドはアルデヒドデヒドロゲナーゼによって対応するカルボン酸に酸化される。更に、カルボン酸はβ酸化によって代謝され、二酸化炭素として排出される。尿中への排出は主要ではない排出経路である（資料 6）。

5. 毒物劇物判定基準

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		

6. 有害性評価

以下に、得られたオレイルアミンの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	GHS 分類
ラット	経口	1689 mg/kg	EURAR(6), HPVIS(9) NICNAS(10)	1	区分 4

6.1. 経口投与

オレイルアミンの急性経口毒性試験による LD_{50} 値はラット 1 件が認められ、OECD TG401 に従い実施され、ある程度の内容が明らかな試験の LD_{50} 値 1689 mg/kg（文献 1）を代表値とすることは妥当と考えられる。

以上より、オレイルアミンのラット経口投与による LD_{50} 値は 1689 mg/kg（GHS 区分 4）であり、毒劇物に該当しない。

6.2. 経皮投与

オレイルアミンの急性経皮毒性試験による LD_{50} 値は認められなかった。後述するように本物質は腐食性物質（劇物相当）であることから、新たな急性経皮毒性試験を実施する必然性は認められない。

6.3. 吸入投与

オレイルアミンの急性経皮毒性試験による LC_{50} 値は認められなかった。後述するように本物質は腐食性物質（劇物相当）であることから、新たな急性吸入毒性試験を実施する必然性は認められない。

6.4. 皮膚刺激性

オレイルアミンを用いて行われた in vitro 試験によると、細胞生存率の有意な低下は認められなかった（文献 5）。しかし、本 in vitro 試験法はバリデーション試験実施の有無を確認できないので妥当性および信頼性が評価できない。一方、OECD TG404 に従い実施されたウサギ皮膚試験によると、オレイルアミンを 4 時間、半閉塞適用した結果、壊死が認められ、試験は人道的理由により終了した（文献 2）。また、別の OECD TG404 に従い実施された試験によると、全例の適用部位に腐食作用が認められた（文献 3）。

本知見は、GHS 区分 1 となる腐食性（不可逆的損傷）を示すものであり、皮膚刺激性の観点から、オレイルアミンは劇物に該当する。

6.5. 眼刺激性

オレイルアミンの眼刺激性による知見は認められなかった。しかしながら、本物質は皮膚に対する腐食性物質と判断されることから、眼についても GHS 区分 1 となる重篤な損傷（不可逆的影響）を示す可能性があると判断される。

6.6. 既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、オレイルアミンの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口で 1689 mg/kg（GHS 区分 4）と判断された。経皮および吸入による急性毒性の知見は認められなかった。オレイルアミンは、国連危険物輸送分類では UN 2735（AMINES, LIQUID, CORROSIVE, N.O.S or POLYAMINES, LIQUID, CORROSIVE, N.O.S）が適用され、Class 8（腐食性物質）、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。また、本物質は CLP に収載されていないため EU GHS 調和分類はなされていないが、GESTIS では GHS 分類を急性経口毒性に対し区分 4、皮膚腐食性に対し区分 1B（重篤な皮膚の薬傷及び眼の損傷）としている。オレイルアミンについて認められた知見は、国連危険物輸送分類および GESTIS による GHS 分類とほぼ整合していた。以上より、今回の評価における皮膚の腐食性に基づくオレイルアミンの劇物指定は、国連危険物輸送分類および GESTIS による GHS 分類とほぼ整合しており、妥当なものと判断される。

7. 結論

- オレイルアミンの急性毒性値（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：1689 mg/kg（GHS 区分 4）。
- 経皮および吸入急性毒性試験の知見は認められなかった。
- オレイルアミンの急性毒性値は、経口曝露において毒物および劇物に相当しない。

- オレイルアミンは、皮膚および眼の腐食性物質であり、GHS 区分 1（劇物相当）に該当する。そのため、新たな急性経皮および急性吸入毒性試験実施の必要性は認められない。
- 以上より、オレイルアミンは劇物に指定するのが妥当と考えられる。
- 「オレイルアミン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。

8. 文献

以下の各文献は、各情報源からの 2 次引用。

1. Centre International Toxicologie (1993) Noram O; determination of acute oral toxicity in rats. Unpublished study report No. 9428 TAR.
2. Centre International Toxicologie (1999b) Noram O; acute dermal irritation study in rabbits. Unpublished study report No. 18254 TAL
3. Research and Consulting Company Ltd. (1994b) Pfister T, Primary skin irritation study (corrosivity-test) with Farmin O in rabbits (semi-occlusive application). Unpublished study report, RCC Project 385301
4. Hoechst AG (1932) Lautenschlaeger, Bockmuehl, Wulff, Betr.: Stearyl-Oleylamin, Stearineund Oelsäurenitril/ Wirkung an der Haut. Prüfung an der rasierten Kaninchenbauchhaut. Unpublished study report no. 07/32
5. Santa Maria A, Pozuelo JM, Lopez A, Sanz F (1996) Toxicity of potential irritants in mammalian cells in vitro. Ecotox. Environ. Safety 34, 56-58

9. 別添

- 参考資料 1
- 資料 1～10

以上