令和元年度報告
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

物質名：N-ジブチルブタン-1-アミン

CAS No.：111-92-2

国立医薬品食品衛生研究所
安全性予測評価部

令和２年３月

要　約

N-ジブチルブタン-1-アミンの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は、ラット経口で 550 mg/kg（GHS 区分 4）、ウサギ経皮で 770 mg/kg（GHS 区分 3）、ラット吸入で 1.15 mg/L/4H（GHS 区分 2、蒸気）であった。N-ジブチルブタン-1-アミンの急性毒性値は、吸入において毒物に相当する。さらに、N-ジブチルブタン-1-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、N-ジブチルブタン-1-アミンは毒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、EU GHS 分類とは一部整合し、妥当なものと判断される。

1.　目的

本報告書の目的は、N-ジブチルブタン-1-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 , 9th edition, 2019 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, 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]

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、21st ed, 2019)：国連による危険物輸送に関する分類 [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev21/21files_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、

N-ジブチルブタン-1-アミンの国際的評価文書等としてSIDSおよびREACHが認められた。

情報源	収載	情報源	収載
・ ICSC (資料1)	: あり	・ EURAR	: なし
・ CRC (資料2)	: あり	・ SIDS (資料8)	: あり
・ Merck (資料3)	: あり	・ MAK	: なし
・ ChemID (資料4)	: あり	・ REACH (資料9)	: あり
・ GESTIS (資料5)	: あり	・ NICNAS	: なし
・ RTECS (資料6)	: あり	・ J-GHS (資料10)	: あり
・ HSDB (資料7)	: あり	・ Patty (資料11)	: あり
・ ACGIH	: なし	・ TDG (資料12	: あり
・ ATSDR	: なし	・ EUCL (資料13)	: あり
・ CICAD	: なし		

3.1. 物理化学的特性

3.1.1. 物質名

和名：N-ジブチル-ブタン-1-アミン、ジ-n-ブチルアミン、ジブチルアミン

英名：N-Butyl-1-butanamine, Di-n-butylamine

3.1.2. 物質登録番号

CAS：111-92-2

UN TDG：2248

EC (Index)：203-921-8 (612-049-00-0)

3.1.3. 物性

分子式：$C_8H_{19}N$ (資料 1)

分子量：129.3 (資料 1)

構造式：図 1 (資料 4)

外観：無色の液体（資料 1)

密度：0.76 g/cm^3 (20℃) (資料 1)

沸点：159℃（資料 1)

融点：-59℃（資料 1)

引火点：47℃（資料 1)

蒸気圧：0.27 kPa (20℃) (資料 1)

相対蒸気密度（空気＝1）：4.5 (資料 1)

水への溶解性：0.35 g/100mL （溶けにくい）(資料 1)

オクタノール/水分配係数（Log P)：2.83 (資料 1)

その他への溶解性:アセトン,ベンゼンに可溶、エタノール,ジエチルエーテルに易溶（資料 2)。

安定性・反応性：法規制に従った保管及び取扱においては安定と考えられる。燃焼すると分解し、有毒なヒューム(窒素酸化物)やシアン化水素を生じる。強塩基であり、酸や強酸化剤と激しく反応する。腐食性を示し、金属を侵す（資料 1,5)。

換算係数：1 mL/m^3 (ppm) = 5.37 mg/m^3, 1 mg/m^3 = 0.186 ppm (1 気圧、20℃) (資料 5)

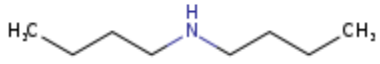

図 1

3.1.4. 用途

界面活性剤・有機ゴム薬品（加硫促進剤）や農薬の原料として、また腐食抑制剤として用いられる（資料 10)。

3.2. 急性毒性に関する情報

ChemID (資料 4), GESTIS (資料 5), RTECS (資料 6), HSDB (資料 7), SIDS (資料 8), REACH (資料 9)および Patty (資料 11)に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1. ChemID (資料 4)

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	雄：189 mg/kg#1	[1]
ウサギ	経皮	770 mg/kg	[2]
ラット	吸入	LCLo: 500 ppm/4H (= 2.69 mg/L/4H) #2	[3]

#1: 文献1によると、1群雌雄各10例のラットを用い、加水分解を避け、均質化するために植物油を媒体とし、本物質の溶液（濃度8.4%）を雄6群、雌4群に適用量を投与し、14日間観察した。LD_{50}値は、投与後7日目時点における各群死亡数から求め、雄で189mg/kg、雌で239mg/kgと算出された。

#2: 最小致死濃度 (LCLo)。500ppm = 2685mg/m^3 = 2.69mg/L（換算係数(3.1.3節参照)を使用)。N-ジブチルブタン-1-アミンの蒸気圧は0.27 kPa (3.1.3節参照)であることから飽和蒸気濃度は10^6 × 0.27 kPa / 101 kPa = 2673 ppm (14.4 mg/L)と計算される。試験濃度の500 ppmは飽和蒸気濃度より低いため、曝露は蒸気によるものと推察される。

3.2.2. GESTIS (資料 5)

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献

ラット	経口	550 mg/kg	[4]
ウサギ	経皮	770 mg/kg	[4]
ウサギ	経皮	768 mg/kg	[5]
ラット	吸入	1.15 mg/L/4H #1	[6]

#1: 曝露は蒸気による。

3.2.3. RTECS (資料 6)

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	189 mg/kg	[1]
ウサギ	経皮	770 mg/kg	[2]
ラット	吸入	LCLo: 500 ppm/4H (= 2.69 mg/L/4H) #1	[3]

#1: 3.2.1節参照。

3.2.4. HSDB (資料 7)

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	220 mg/kg	[7]
ウサギ	経皮	1010 mg/kg	[3]
ラット	吸入	1.15 mg/L/4H #1	[6]

#1: 3.2.1節参照。文献8によると、1群雌雄各5例を用い、本物質（純度99.5%）の蒸気を0.76, 1.08, 1.18, 1.39 および 3.91 mg/L の濃度（実測濃度）で4時間全身曝露し、14日間観察した。試験はGLPに準拠した施設で行われた。死亡数はそれぞれ2/10, 0/10, 4/10, 10/10, 10/10であった。LC_{50}値は1.15 mg/L (228 ppm)と算出された。

3.2.5. SIDS (資料 8)

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
—	経口	550 mg/kg #1	—
—	吸入	1.15 mg/L/4H #1	—

#1: 3.2.1 節参照。動物種の記載なし。

3.2.6. REACH (資料 9)

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	雄：550 mg/kg #1	[3, 8]
ウサギ	経皮	雄：768 mg/kg #2	[9, 10]
ラット	吸入	218 ppm/4H (= 1.15 mg/L/4H) #3	[6]
ラット	吸入	1.34< LC_{50} <2.68 mg/L/4H #4	[9-11]

#1: 1群雄5例を用い、1% tergitolを媒体として本物質（2%溶液）を投与し、14日間観察した。LD_{50}値

は雄で550 mg/kg と算出された。

#2: 雄4例に本物質を24時間閉塞適用し、14日間観察した。LD_{50}値は雄で768 mg/kgと算出された。

#3: 3.2.4節参照。1群雌雄各5例を用い、本物質（純度>99.5%）を0.76, 1.08, 1.18, 1.39 および 3.91 mg/Lの濃度で4時間曝露（蒸気、全身曝露）し、14日間観察した。試験はOECD TG 403に類似した手法に従い、GLPにて実施された。死亡数はそれぞれ2/10, 0/10, 4/10, 10/10, 10/10であった。LC_{50}値は228 ppm (1.15 mg/L)と算出された。

#4: 1群雄6例を用い、本物質を250 (1.34 mg/L)および500 ppm (約2.68 mg/L)の濃度（名目濃度）で4時間曝露（蒸気、全身曝露）し、14日間観察した。死亡数はそれぞれ0/6, 6/6であった。LC_{50}値は1.34< LC_{50} <約2.68 mg/L/4Hと算出された。

3.2.7. Patty (資料 11)

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	550 mg/kg	[3, 12]
ラット	吸入	1150 mg/m^3/4H (= 1.15 mg/L/4H)	[6]

PubMed

キーワードとして、[CAS No. 111-92-2 & 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は得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報

3.3.1. GESTIS（資料 5）

- 皮膚

いくつかのウサギ皮膚試験によると、本物質は皮膚に対して中等度の刺激性から腐食性までを示すと考えられている [5] 。

（ヒト）

本物質がヒトの皮膚に触れると、水疱や瘢痕を形成する化学熱傷が予想差され、高濃度蒸気に曝露されると皮膚に痛みを伴う損傷を引き起こす恐れがある [13] 。

- 眼

無希釈の本物質および 5%溶液でさえウサギ眼に対して腐食性（スコア 9/10（最大値））を示した[13, 14]。この結果は、本物質が水溶液中で強アルカリ性（pKS（pKa の誤記）=11.31）を示すことと一致した[15]。しかし、OECD TG 405 に従い実施された試験によると「刺激性」のみ報告されている[5]。

本物質の蒸気に曝露すると角膜表面の浮腫を生じさせるおそれがあると考えられている[16]。

動物試験によると、本物質を 86～173 ppm の濃度で 1～10 分間蒸気曝露すると、眼に対して強い刺激を引き起こした[13]。

（ヒト）

二人のボランティアに 57 ppm の濃度で 1 分間曝露したが、検出可能な刺激性は認められ

なかった[17] 。

3.3.2. RTECS (資料 6)

ウサギ皮膚を用いたオープンドレイズ試験によると、N-ジブチルブタン-1-アミン 500 mg を適用すると、中等度の刺激性を示した[18]。

3.3.3. HSDB (資料 7)

（ヒト）

皮膚および眼刺激性が認められた。蒸気暴露によって結膜炎、角膜浮腫が認められたので本物質は、眼刺激性示す[19]。

3.3.4. SIDS (資料 8)

- 皮膚

初期のドレイズ試験、もしくは OECD TG 404 に類似した試験に従ったウサギ皮膚試験によると、N-ジブチルブタン-1-アミンを含む脂肪族第二級アミンは皮膚に対して腐食性が認められる（文献不明)。

- 眼

利用可能なデータ（ガイドラインに拠らない試験、もしくは OECD TG 405 に類似した試験)、アルキルアミンの眼刺激性に基づくと N-ジブチルブタン-1-アミンを含む脂肪族第二級アミンは、眼に対して腐食性を有することが予測される（文献不明）

3.3.5. REACH (資料 9)

- 皮膚

無希釈の N-ジブチルブタン-1-アミン（純度> 99.5%）0.5 mL を、1 群雌雄各 1 例のウサギ皮膚に 3 分または 1 時間、閉塞適用し、適用後 8 日間観察した。試験は OECD TG 404 に類似した方法により、非 GLP で実施された。適用後、24, 48, および 72 時間の時点における発赤および浮腫のスコアを採点した。3 分および 1 時間適用ともに、発赤および浮腫の平均スコア（24, 48, および 72 時間）は、それぞれ 4/4（最大値）, 2/2（最大値）であった。3 分および 1 時間適用において、重度の発赤と軽度から中等度の浮腫が認められた。3 分および 1 時間の適用後、24 時間時点で壊死が認められ、8 日間内に回復しなかった（全層壊死と考えられる)。よって、本物質は皮膚に対して腐食性ありと判断された[20]。

- 眼

N-ジブチルブタン-1-アミン 0.01mL を 4 例のウサギ眼に適用した。試験は OECD TG 405 に類似する方法により、非 GLP で実施された。適用後（無洗浄)、24 時間の時点における角膜、虹彩、結膜および結膜浮腫のスコアを採点し、7 日間観察した。24 時間後のスコアはそれぞれ 2.3/4（最大値)、0.8-2/4、2.3/4、2.3/4 であった。虹彩は 8 日以内に完全に回復し、それ以外は観察期間以内に完全に回復しなかった。また、よって、本物質は眼に

対して腐食性ありと判断された[21]。

3.3.6. Patty (資料 11)

N-ジブチルブタン-1-アミンは眼に対して重度の刺激性がある[22]。

3.3.7. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 111-92-2 & 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 12)
  2248 (DI-n-BUTYLAMINE)、Class 8 (腐食性)、副次的リスク：Class 3 (引火性)、Packing group (容器等級) II
- EU CLP GHS 調和分類（資料 13)
  Acute Tox. 4* (oral, H302：Harmful if swallowed)、Acute Tox. 4* (dermal, H312：Harmful in contact with skin)、Acute Tox. 4* (inhalation, H332：Harmful if inhaled）*minimum classification

4. 代謝および毒性機序

N-ジブチルブタン-1-アミンの代謝および毒性機序に関する情報は認められない。しかし、以下にアミン類についての代謝情報を記載する。

短いアルキル鎖を持つアミン（ジメチルアミンおよびジエチルアミン）は、ごくわずか代謝される（資料 5)。

アミンは消化管や気道から容易に吸収される[23] 、(資料 7)。

一般的に脂肪族第二級アミン類は、代謝反応は同様であると考えられている。脂肪族第二級アミンの主要な排泄経路は、ジメチルアミン（CAS 124-40-3）のデータに基づいて尿中排泄であると予想されている。生体内活性化により脂肪族第二級アミンは、アルデヒドに代謝される (資料 8)。

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	刺激性	軽度刺激性

	（不可逆的損傷）	（可逆的損傷）	（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 N-ジブチルブタン-1-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	189 mg/kg	ChemID(4), RTECS(6)	[1]	区分 3
ラット	経口	220 mg/kg	HSDB(7)	[7]	区分 3
ラット	経口	550 mg/kg	GESTIS(5), SIDS(8), REACH(9), Patty(11)	[3, 4, 8, 12]	区分 4
ウサギ	経皮	768 mg/kg	GESTIS(5), REACH(9)	[5, 9, 10]	区分 3
ウサギ	経皮	770 mg/kg	ChemID(4), GESTIS(5), RTECS(6)	[2, 4]	区分 3
ウサギ	経皮	1010 mg/kg	HSDB(7)	[3]	区分 4
ラット	吸入（蒸気）	1.15 mg/L/4H	GESTIS(5), HSDB(7), SIDS(8), REACH(9), Patty(11)	[6]	区分 2
ラット	吸入（蒸気）	$1.34<LC_{50}<2.68$ mg/L/4H	REACH(9)	[9-11]	区分 2,3
ラット	吸入（蒸気）	LCLo：2.69 mg/L/4H	ChemID(4), RTECS(6)	[3]	－

6.1. 経口投与

N-ジブチルブタン-1-アミンの急性経口毒性試験による LD_{50} 値については、OECD TG ガイドラインに基づいた試験結果データは得られていない。189 mg/kg の値については、文献 1 より試験情報が不足していることが明らかになったので、この値を代表値とすることは困難である。また、220 mg/kg の値についても引用しているのが HSDB のみであり試験情報が不明であることから、この値を代表値とすることは困難である。一方、550mg/kg の値については試験手法および症例等の結果について明らかではないが、SIDS および REACH と言った国際的評価文章で引用されていることから、この値をこの値を代表値とす

ることは妥当である[1,3,4,7,8,12]。

以上より、N-ジブチルブタン-1-アミンの急性経口毒性試験による LD_{50} 値は 550 mg/kg (GHS 区分 4)であり、毒劇物に該当しない

6.2. 経皮投与

N-ジブチルブタン-1-アミンの急性経皮毒性試験による LD_{50} 値については、OECD TG ガイドラインに基づいた試験結果データは得られていない。1010mg/kg の値については、試験手法や結果の詳細が不明であることから代表値とすることは妥当でない。一方、768mg/kg の値については、試験内容がある程度(動物数、曝露期間)明らかになっていることから、代表値とすることは妥当と考えられる[2,3,4,5, 9,10]。

以上より、N-ジブチルブタン-1-アミンの急性経皮毒性試験による LD_{50} 値は 768 mg/kg (GHS 区分 3)となり、劇物に該当する。

6.3. 吸入投与

N-ジブチルブタン-1-アミンの急性吸入毒性試験による LD_{50} 値は 1.15 mg/L/4H のみが認められた[6]。この値は、OECD TG 403 と類似の方法で GLP にて実施された試験であり、試験内容および結果の詳細(純度、動物数、投与量、試験期間、死亡数等)が明らかになっていることから、この値を代表値とすることは妥当と考えられる[6]。

以上より、N-ジブチルブタン-1-アミンの吸入投与による LD_{50} 値は 1.15 mg/L/4H (蒸気) (GHS 区分 2) であり、毒物に該当する。

6.4. 皮膚刺激性

OECD TG 404 に類似の方法で実施されたウサギ皮膚試験によると、本物質はウサギ皮膚への 3 分および 1 時間の閉塞適用後、24 時間時点で壊死が認められ、8 日間以内に回復しなかった[20]。

本知見は、N-ジブチルブタン-1-アミンが皮膚に対し GHS 区分 1 で規定される腐食性であることを示している。したがって、皮膚刺激性の観点から、N-ジブチルブタン-1-アミンは劇物に該当する。

6.5. 眼刺激性

OECD TG 405 に類似の方法で実施されたウサギ眼試験によると、本物質はウサギ眼への適用において、8 日以内に完全に回復しない損傷が認められており、腐食性があると認められている[21]。しかし、観察期間が短く(判断基準である 21 日間に対し、観察期間は 7 日間)、本知見からは、GHS 区分 2A（7～21 日間で回復）か GHS 区分 1（21 日間で回復しない）の判断が困難である。しかしながら、皮膚に対する腐食性を考慮し、眼に対しても腐食性を示す（GHS 区分 1）と評価するすることが妥当と判断される。

以上より、眼刺激性の観点から、N-ジブチルブタン-1-アミンは GHS 区分 1 に該当し、劇物に相当する。

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、N-ジブチルブタン-1-アミンの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口で 550 mg/kg (GHS 区分 4)、経皮で 768 mg/kg (GHS 区分 3)、吸入で 1.15 mg/L/4H（GHS 区分 2、蒸気）と判断された。また、皮膚に対しては皮膚腐食性（GHS 区分 1）および眼に対して重篤な損傷（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 による分類(C&L 分類)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。

N-ジブチルブタン-1-アミンは、国連危険物輸送分類では 2248 (DI-n-BUTYLAMINE)が適用され、Class 8 (腐食性)、副次的危険性クラス 3(引火性)、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。今回の調査の結果と、国連危険物輸送分類は、腐食性について整合しているといえる。

一方、本物質の EU GHS 分類は急性経口毒性について Acute Tox. 4* (oral, H302：Harmful if swallowed)、急性経皮毒性について Acute Tox. 4* (dermal, H312：Harmful in contact with skin)、急性吸入毒性について Acute Tox. 4* (inhalation, H332：Harmful if inhaled）となり、今回の調査結果と EU GHS 分類は整合していない。

以上から、今回評価における急性経口毒性、急性経皮毒性、急性吸入毒性（蒸気)、皮膚および眼の腐食性に基づく N-ジブチルブタン-1-アミンの毒物指定は、国連危険物輸送分類とは、腐食性について整合し、 EU GHS 分類(C&L 分類)とは急性経口毒性について整合した。よって、N-ジブチルブタン-1-アミンを毒物に指定することは妥当と考える。

項目	今回評価（相当する GHS 区分）	国連分類	EU GHS による分類	
			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）	区分 2		Acute Tox. 4*	Harmful if inhaled
急性毒性（吸入：粉塵、ミスト）	(データなし)			
皮膚腐食性／刺激性	区分 1	腐食性		
眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性	区分 2A			

* minimum classification

7. 結論

- N-ジブチルブタン-1-アミンの急性毒性値(LD_{50}/LC_{50})ならびに GHS 分類区分は以下のとおりである：
  ラット経口：550 mg/kg (GHS 区分 4)、ウサギ経皮：768 mg/kg (GHS 区分 3)、ラット吸入：1.15 mg/kg/4H (GHS 区分 2、蒸気)
- N-ジブチルブタン-1-アミンは、吸入曝露において、毒物に相当する。
- N-ジブチルブタン-1-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、N-ジブチルブタン-1-アミンは毒物に指定するのが妥当と考えられる。

8. 文献

以下の各文献は、各情報源からの 2 次引用（文献[1, 3]は除く）。

1. Revista de Chimie Vol. 36, Pg. 667, 1985.
2. National Technical Information Service. Vol. OTS0535430.
3. AMA Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine. Vol.10, Pg. 61, 1954.
4. GHS-Sicherheitsdatenblatt, Merck, GHS Material Safety Data Sheet, Merck.
5. IUCLID-CD-ROM, Year 2000 edition; European Commission, Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau; Ispra, Italy.
6. ACUTE INHALATION TOXICITY IN RATS USING DIBUTYLAflIINE. FOUR HOUR EXPOSURE.
7. Lewis, R.J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1996., p. 1069.
8. study report, Unnamed, 1950.
9. publication, Unnamed, 1954.
10. study report, Unnamed, 1951.
11. study report, Unnamed, 1952.
12. Smyth, H.F. and C.P. Carpenter, Further experience with the range-finding test in the industrial toxicology laboratory. J. Ind. Hyg. Toxicol., 1948. 30: p. 63.
13. CHEMINFO - Chemical Profiles Created by CCOHS.
14. W.M. Grant, J.S. Schuman: Toxicology of the eyes; 4th Edition, Charles C Thomas, Publisher, Springfield, Illinois; 1993.
15. Perrin DD; Dissociation constants of organic bases in aqueous solution. IUPAC Chem Data Ser, Buttersworth, London (1965).
16. HSDB-Datenbankrecherche 2004.

17. Projektgebundene arbeitsmedizinisch-toxikologische Literatur (1) Project related bibliographical references regarding occupational health and toxikology (1).
18. Union Carbide Data Sheet. (Union Carbide Corp., 39 Old Ridgebury Rd., Danbury, CT 06817) (3/25/1970).
19. Fire Protection Guide to Hazardous Materials. 12 ed. Quincy, MA: National Fire Protection Association, 1997., p. 49-48.
20. study report, Unnamed, 1987
21. study report, Unnamed, 1985.
22. W. M. Grant, ed. Toxicology of the Eye, 3rd ed., Thomas, Springfield, IL, 1986, p. 76.
23. Clayton, G.D., F.E. Clayton (eds.) Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. Volumes 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F: Toxicology. 4th ed. New York, NY: John Wiley & Sons Inc., 1993-1994., p. 1093.

9. 別添

- 参考資料 1
- 資料 1～13

以上