IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.15　1,2-Diaminoethane (Ethylenediamine) EDA (1999)

ジアミノエタン

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2006

目 次

序 言
1. 要 約 ---- 4
2. 物質の特定および物理的・化学的性質 ---- 6
3. 分析方法 ---- 7
4. ヒトおよび環境の暴露源 ---- 8
5. 環境中の移動・分布・変換 ---- 8
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量 ---- 10
6.1 環境中の濃度 ---- 10
6.2 ヒトの暴露量 ---- 11
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 ---- 12
8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 ---- 13
8.1 単回暴露 ---- 13
8.2 刺激と感作 ---- 13
8.3 短期暴露 ---- 14
8.4 長期暴露 ---- 15
8.4.1 準長期暴露 ---- 15
8.4.2 長期暴露と発がん性 ---- 16
8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント ---- 16
8.6 生殖・発生毒性 ---- 17
8.7 免疫系および神経系への影響 ---- 17
9. ヒトへの影響 ---- 18
10. 実験室および自然界の生物への影響 ---- 22
11. 影響評価 ---- 23
11.1 健康への影響評価 ---- 23
11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価 ---- 23
11.1.2 指針値の設定基準 ---- 25
11.1.3 リスクの総合判定例 ---- 25
11.2 環境への影響評価 ---- 26
12. 国際機関によるこれまでの評価 ---- 29
13. ヒトの健康保護と緊急措置 ---- 29
13.1 健康への有害性 ---- 29
13,2 医師への助言 ---- 29
13.3 健康監視に関する助言 ---- 29
13.4 漏 洩 ---- 30

14. 現行の規制・ガイドライン・基準値 ---------- 30

参考文献 ---------- 31

添付資料１ 原資料 ---------- 44
添付資料２ CICAD ピアレビュー ---------- 45
添付資料３ CICAD 最終検討委員会 ---------- 46
添付資料４ 国際化学物質安全性カード エチレンジアミン(ICSC0269) ----- 49

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)

No.15　1,2-ジアミノエタン(エチレンジアミン)
1,2-Diaminoethane(Ethylenediamine)

序　言

http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html を参照

1. 要　約

1,2-ジアミノエタン(エチレンジアミン)に関する本 CICAD は、英国の衛生安全実行委員会(Health and Safety Executive)(Brooke et al., 1997)によって作成されたヒトの健康への影響に関するレビュー(主として職業上、環境評価も含む)に基づくものである。1994 年末までに確認されたデータは、レビューに包括されている。レビュー完成後に発表された新たな文献については、新しい情報を確認するために 1997 年 7 月まで文献検索を行った。環境中での運命や影響の情報は、ドイツの Chemical Society's Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance(BUA, 1997)による報告に基づいている。資料となった文書の作成およびピアレビューについては添付資料 1 に記載した。本 CICAD のピアレビューに関する情報については添付資料 2 に示した。本 CICAD は、1998 年 6 月 30 日から 7 月 2 日にかけて東京で開催された最終検討委員会(Final Review Board)で、国際的評価として認定されている。この最終検討委員会の出席者のリストを添付資料 3 に示す。 International Programme on Chemical Safety (IPCS, 1993)が作成した国際化学物質安全性カード(ICSC 0269)も本文書に転載されている。

1,2-ジアミノエタン(CAS No. 107-15-3)は、通常、エチレンジアミン(EDA)として知られ、常温、常圧で、無色あるいは黄色味を帯びた液体の合成化学物質であり、強アルカリ性で、水およびアルコールによく混和する。EDA の主な用途は、テトラアセチルエチレンジアミン (tetraacetyl ethylenediamine) 、エチレンジアミンテトラ酢酸(ethylenediaminetetraacetic acid、EDTA)、有機凝集剤、尿素樹脂や脂肪酸ビスアミド(fatty bisamides)などの製造における中間体としてである。また、少量では、プリント回路基盤や金属表面処理の工場などで、エポキシ硬化・硬化促進剤としても用いられるほか、医薬品の製造にも用いられている。EDA は、市販されている脂肪族アミン(fatty amines)にも、混入(<0.5%)しており、アスファルト乳剤の湿潤剤として使用されている。さらに、カーバメート系の殺菌剤の合成や界面活性剤や染料の製造、および写真現像液や、切削油等にも使

用されている。EDA は、エチレンビスジチオカーバメート系殺菌剤の分解産物でもある。

大気汚染については余り問題がないと思われる。EDA のヒドロキシラジカルとの反応が早く(半減期 8.9 時間)、揮発した EDA はウオッシュアウトされるからである。EDA の蒸発は、水からではなく土壌からと考えられている。土壌中の粒子には、静電結合によって強く吸着するが、土壌を通して地下水へ移行するとは考えられていない。金属およびフミン酸(humic acid)と錯体形成すると考えられる。環境中にあっては、生分解が主な分解と考えられ、それはかなり急速である。微生物を順化させると分解を促進することができる。海水中では、淡水中より分解が遅い。生物蓄積はないと考えられる。

EDA は､動物に対して中程度の急性毒性を示す｡原液は腐食性のため一次刺激を起こし、皮膚感作性を示す｡EDA の変異原性については現行規制に基づく試験はなされてはいない。染色体異常誘発性あるいは体細胞に対する影響をみた *in vivo* 試験はない。従って、EDA の変異原性に関しては、明確な結論を下すには情報が不十分である。EDA に動物に対する発がん性はない。ラットを用い、２年間 45 mg/kg EDA 体重/日あるいはそれ以上を経口投与した場合、非腫瘍性の変化(肝細胞の多形性の変化)がみられたが、9 mg/kg EDA 体重/日では、何の変化もなかった。しかしながら、このような肝細胞の変化が、ヒトの健康影響に意味があるか否かは不明である。同時に、その変化が、経口投与によるものであるか否か(初回通過効果に関係しているとも考えられるため、他の経路では起きないかもしれない)などの問題も軽視できない。それらの変化のリスクを明確にすべきである。経口強制投与では、100 mg/kg EDA 体重/日以上の場合、ラットの眼に対する影響(虹彩の萎縮、および高濃度で、白内障の形成)がみられた。また、ラットの 200 およびマウスの 100 mg EDA 体重/日以上で、腎臓障害がみられた。さらに、400 mg/kg EDA 体重/日以上では、マウスおよびラットで、脾臓に疑わしい所見が認められた。また、800mg/kg EDA 体重/日では、ラットの胸腺にも影響があった。吸入試験では、ラットの場合、150mg/m(60ppm)で影響はみられなかったが、約 330mg/m^3(132ppm)で、試験による唯一の影響として軽い脱毛が出現した。

希釈した EDA で、皮膚に刺激や感作が起こることから、皮膚に接触するような職場環境で、適切な個人用保護具を用いない場合には、刺激あるいはアレルギー性皮膚炎が発症するリスクがある。EDA はまた、職業環境で、気管支の過敏症や喘息を誘発する可能性もあり、これが、健康障害につながる主要な問題であると思われる。

EDA による皮膚刺激性や EDA によって起こる喘息が、免疫学的機序によって起こる可能性はあるが、過敏症の誘発の作用機序については、まだ証明されてはいない。しかしながら、作用機序はどうあろうとも、入手したデータから、用量反応関係の解明あるいは過

敏症や喘息性反応の誘発閾値を検証することはできない。本文書の性質上、他の全身の影響も評価するため、職場で暴露した個人について、肝臓への影響についても評価してきた。結論として、EDA が閉鎖系で使用された場合、実際の測定値あるいはモデルの予測値から、EDA の暴露量は、ラットにおける無作用量(NOEL)よりも大幅に低いため(1/100 あるいはそれ以下)、肝臓への影響はないものと考えられる。

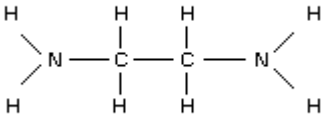
EDA の一般の人々に対する暴露については適切なデータがないため評価できない。

微生物に対する EDA の毒性閾値は 0.1mg/L 程度のものと思われる。しかしながら、培養基を用いた毒性試験には注意が必要である。EDA が金属イオンと錯体を形成する可能性があり、そのため必須元素の生体内利用率が低下し、影響が間接的になる可能性があるからである。無脊椎動物および魚に対する 50%致死濃度(LC_{50})は、14～100mg/L の範囲である。ミジンコ *Daphnia* の生殖に対する無影響濃度(NOEC)は、0.16mg/L と報告されている。

多くの急性および慢性試験の結果から、水生生物に対する予測無影響濃度(PNEC)は 16μg/L と見積もられている。この値は、ミジンコの生殖に対する NOEC の最低値に不確実係数 10 を適用したものである。予測環境濃度(PEC)を安全側に見積もると、初期濃度(河川や河口への最初の放出)への懸念を示唆する PEC／PNEC 比が求められる。しかしながら、もっと厳密な測定値からすれば、水生生物に対するリスクは低いものと考えられる。

2. 物質の特定および物理的･化学的性質

1,2-ジアミノエタン(1,2-diaminoetane, CAS No. 107-15-3)は、一般にエチレンジアミン(ethylenediamine)として知られ、通称として EDA が用いられている。ほかにジメチレンジアミン(dimethylenediamine)、1,2-エタンジアミン(1,2-ethanediamine)、1,2-エチレンジアミン、β-アミノエチルアミン(β-aminoethylamine)、エタン-1,2-ジアミン等の別名がある。EDA の構造式を下に示す。



EDA は、無色あるいは黄色味を帯びた吸湿性の液体でアンモニア臭を有する。分子量は 60.12 である。強アルカリ(EDA25%水溶液の pH は 11.9)で、揮発性が高く、刺激性物質で、気中に大量に蒸散する。融点は 8.5℃、沸点は 116℃(101.3kPa)、蒸気圧は 1.7kPa(25℃)である。EDA は水およびアルコールと混和する。オクタノール／水分配係数(log K_{ow})は－1.2～－1.52 である。 pK_{a1}および pK_{a2} (計算値)は、それぞれ 10.71 および 7.56 であり、環境内で適切な pH におけるプロトン化を示している。さらなる物理的･化学的性質は本文書に転載した国際化学物質安全性カード(ICSC)を参照のこと。

EDA(20℃、101.3kPa)の換算係数は以下の通りである。

1ppm = 2.50mg/m^3

1mg/m^3 = 0.40ppm

3. 分析方法

米国国立職業安全衛生研究所(NIOSH, 1984-1989)は、作業環境の空気中 EDA 濃度の監視には、シリカゲルに吸着させ、水素炎イオン化検出器付ガスクロマトグラフィーによって分析する方法を用いている。溶媒を使用しないサンプリング法が、取り扱いやすさのため望ましく、また吸着剤上で誘導体化が可能であれば大変都合がよい。英国の衛生安全実行委員会(Health and Safety Executive)の衛生安全研究所は、公表されている方法(Andersson et al., 1985; Levin et al., 1989; Patel & Rimmer, 1996)の評価を行った。大気を 1-ナフチル-イソチオシアナート(1-naphtyl-isothiocyanate)含浸のフィルタにサンプル採取し、アセトニトリル(acetonitrile)で脱着させ、紫外検出式高速液体クロマトグラフィーで分析する。この方法の動作範囲は、5L の大気試料で 2.5～50mg/m^3 である。検出限界は 0.08mg/m^3 である。この方法は、欧州標準化委員会(CEN)の全般的な不確実性(overall uncertainty)に関する必要条件をおおむね満たしている。25 および 50mg/m^3 では CEN の脱着効率についての必要条件を満たしていないが、必要であれば、より少量の試料を取ることができる。

EDA への職業性暴露の生物学的モニタリングについて報告された方法はない。しかし、EDA の溶媒抽出法と高速液体クロマトグラフィーによる分析法は報告されており、薬理学的研究に用いられている(Cotgreave & Caldwell, 1983c)。これらが生物学的モニタリング法の基礎になるものと思われる。

EDA は、アセチルアセトン(acetylacetone)で誘導体化後、水中で紫外検出(315nm)式逆相高速液体クロマトグラフィーを用いて計測することができる。検出限界は 0.26μg/L と報

告されている(Nishikawa, 1987)。

4. ヒトおよび環境中の暴露源

EDA は自然には存在していない。EDA は、テトラアセチルエチレンジアミン(tetraacetyl ethylenediamine)、エチレンジアミンテトラ酢酸(EDTA)、有機凝集剤、尿素樹脂、脂肪酸ビスアミド(fatty bisamide)などの製造中間体が主要な用途である。また少量であるが、プリント回路基盤や金属表面処理工業使用の製剤、エポキシ樹脂硬化・硬化促進剤、あるいは医薬品の製造にも使用されている。EDA は、またアスファルト乳剤の湿潤剤として市販されている脂肪族アミン(fatty amine)に混入(<0.5%)している。さらにカーバメート系殺菌剤の合成、界面活性剤・染料の製造、写真現像液、切削油などにも用いられている。しかし、これらへの使用は英国においては重要でないと考えられ、本レビューでは調査対象になっていない。エチレンビスジチオカーバメート系殺菌剤の分解産物でもある。

EDA は、英国に毎年約 11000 トン輸入されており、そのうち再輸出されるのはきわめて少量である(Brooke et al., 1997)。全世界における生産量は年に 100000～500000 トンである[1]。1992 年の年間生産能力は、ドイツ 18000 トン、オランダ 54000 トン、ベルギー30000 トン、スウェーデン 25000 トン、米国約 159000 トン、日本 15000 トンであった(BUA, 1997)。

EDA の製造および使用による排水中の測定濃度は不明である。しかし、ヨーロッパの 4 ヵ所の製造工場から処理される廃棄物に含まれる EDA の推定量は、それぞれ 200、287、5000～10000、1000kg/年であった。ドイツでは、光化学加工での使用によって地方自治体の汚水処理施設へ 1.1 トンが流入する。すべての数字は 1992 および 1993 年のものである(BUA, 1997)。

5. 環境中の移動･分布･変換

環境中の EDA の分布･移動･運命に関する実験データはほとんどない。しかし、EDA の物理化学的性質に基づいて、定性的な、および若干の定量的な推測値が得られている。

EDA は蒸気圧がやや高く、土壌から揮発すると考えられている(HSDB, 1997)。大気中では、光化学的に生成されるヒドロキシラジカルと急速に反応すると考えられるが、この予想さ

[1] IUCLID (European Union database), 1st ed., 1996

表1 土壌タイプ別EDA収着a

土壌のタイプ	pH	陽イオン交換容量 (meq/100g)	有機炭素画分フロイントリッヒの吸着係数 (Foc)b	(Kd)b	有機炭素標準化吸着係数 (K=Kd/Foc)c
砂壌土(Londo)	7.2	9.2	0.026	69	2700
砂質粘土	7.3	16.4	0.039	220	5600
砂壌土(Cecil)	6.0	3.0	0.014	29	2100
シルト壌土	6.0	15.6	0.034	238	7100
粘土	7.9	11.9	0.014	70	5000
滞水砂層	9.6	6.9	0.002	15	6200

a データはDavis(1993)による
b 端数切捨て
c 平均値4800±2000(SD)

れた反応速度は実験では得られていない。しかし、半減期は 8.9 時間と算出されている[2]。EDA は、二酸化炭素と反応し不溶性のカーバメートを生成すると考えられる。EDA の高い水溶性は、揮発した EDA が雨によって容易に流される可能性を意味する [2]。計算された無次元ヘンリー定数(大気／水分配係数)はきわめて低い(7.08×10^{-8})ため、水からの蒸発はほとんどないと考えられる。EDA の揮発半減期 45 年はモデル河川の水深 1 メートルから推定された[3]。ヘンリー定数は BUA(1997)によっておよそ 1.77×10^{-4} Pa･m^3/mol とされている。

EDA の分子は、放射線を吸収する発色団をもたないため、光分解はしない(HSDB, 1997)。

エチレンアミン類は、水への混和性にもかかわらず土壌と強力に結合する。6 種の土壌を用いて行った EDA の実験で確定した吸着係数は大きくばらついている(表 1)。有機炭素の含有量によって標準化するとばらつきはいくぶん減少する。減少は実験した他のエチレンアミンほど顕著ではない。土壌への吸着は迅速で、数時間以内に平衡状態に達する。正電気を帯びたエチレンアミンと負に帯電した土壌の静電相互作用が、結合のおもな要因であると考えられる。金属およびフミン酸(humic acid)との錯体形成が予測される。陽イオン交換能が高い土壌との吸着が大きい(Davis, 1993)。

EDA 200mg/L を順化下水汚泥と化学的酸素要求量(COD)が低下しなくなるまでインキュベートした。その時点(詳細不明)で、EDA の 97.5%が分解されていた。分解速度は、9.8mgCOD/g/時であった(Pitter, 1976)。

---

2 IUCLID (European Union database), 1st ed., 1996

3 Syracuse Research Corporation modeling, summarized in HSDB (1997)

3、7、10mg/L の EDA を下水汚泥(順化および非順化)とインキュベートし、5、10、15、20 日後の生分解率を調べた。順化および非順化の分解率は 15 日までは同程度(それぞれ 56%と 55%)であったが、20 日時点では 70%と 47%であった。この 1 点から、順化が分解を進めると断定することはできない。硝酸塩および亜硝酸塩の値をインキュベーション期間中測定し、アンモニアおよび有機窒素のこれらの化学物質への変換による酸素要求量の補正を行った。こういった補正が必要であったのは、試験物質 50 種以上中 EDA だけであった。塩水系でも、非順化汚泥を用いて分解を調べた。EDA の分解率は低く、20 日後には理論的分解の 16%であった(Price et al., 1974)。海水による試験で、16.6%という類似した測定値が Takemoto ら(1981)によって報告されている。河川水から分離し、EDA に順化させた微生物と 28 日間インキュベートした EDA は、10 日間の理論的酸素要求量の 80%を超える分解を示した(Mills & Stack, 1955)。

以下に述べる分解度試験の簡単な説明も確認されている。通商産業省(MITI)の修正された試験で、活性汚泥と 100mg/L の EDA を 28 日間インキュベートしたところ、理論的酸素要求量の 93～95%の分解がみられた(日本化学物質安全・情報センターJETOC、1992)。活性汚泥と 50mg/L の EDA とのインキュベーションでは、5、15、28 日後に、それぞれ 10%、10%、87.5%、94%が分解された[4]。

水への高い溶解性および低いオクタノール／水分解係数のため、微生物への生物蓄積は起きないと考えられる。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

6.1 環境中の濃度

水生環境における EDA 濃度のモニタリング、あるいは廃水中の測定値についての報告はない。

マンネブ散布 15 日後の土壌中の残留 EDA は、土壌表層ほぼ 1cm で 0.119mg/kg、約 5cm 下層で 0.044mg/kg と報告されている。散布直後のトマトおよびマメの表面上の残留量は、それぞれ 0.053、0.239mg/kg で、14 日後には、それぞれ 0.047、0.094mg/kg に減っていた(Newsome et al., 1975)。

[4] Unpublished report from Akzo Research to Delamine, 1989 (cited in IUCLID)

6.2 ヒトの暴露量

本 CICAD の執筆者らが入手できるデータは主として労働環境のものに限られている。この報告に用いた暴露評価は、限られたデータ、あるいは化学物質の暴露量および評価(Estimation and Assessment of Substance Exposure: EASE)のモデルを用いたデータである。このモデルは、英国衛生安全実行委員会(Health and Safety Executive)が労働環境における暴露評価のため策定した汎用予測モデルである。このモデルは、新規あるいは既存の化学物質への職業性暴露評価に、EU 諸国において現行の形で広く用いられている。同様に、規制措置についての情報は、英国の産業界から得られた。データに格差がある場合には、専門的判断がなされた。

英国において EDA に暴露している労働者の数は、正確にはわからない。テトラアセチルエチレンジアミン、EDTA、有機凝集剤、尿素樹脂、脂肪酸ビスアミドなどの製造中間体としての使用で、140 人が暴露すると推定されている。プリント回路基盤や金属表面処理の製品用製剤、エポキシコーティング剤・樹脂の製造、さらに医薬品などの製造などで、200 人が恒常的に EDA に暴露すると推定される。プリント回路基盤や金属表面処理などで EDA 系の製剤に暴露する可能性があるのはおよそ 100 人と推定される。また、工業用のエポキシコーティング剤や接着剤の使用によっても EDA は放出され、このような暴露がさまざまな工業において広範囲に数千人単位で生じる可能性がある。

職業性暴露を測定したデータはほとんどない。化学合成の中間体としての EDA の使用は、閉鎖された環境で行われる。これらの製造過程で測定された暴露については、8 時間加重平均濃度は 1.25mg/m^3(0.5ppm)未満を達成するよう管理されている(Hansen et al., 1984)。モデルデータ(EASE)の予測値は 0.53～1.3mg/m^3(0.21～0.52ppm)の範囲で、データ間で類似する値である。短時間ピーク暴露(サンプリングおよびホースの脱着時)における値は、15 分加重平均値として 16.8～33.3mg/m^3(6.7～13.3ppm)と推測されている。

製剤製造時の EDA 使用は、換気がよい閉鎖された環境で通常行われる。これらの製造過程で測定された暴露データは入手できない。しかし、暴露モデルのデータによると 8 時間加重平均濃度は、局所排気装置(local exhaust)による換気下で 5～20mg/m^3(2～8ppm)、局所排気装置による換気なしで 38～75mg/m^3(15～30ppm)である。同様に、ミキサーへの装填操作時の短時間ピーク暴露モデルのデータによると 15 分間加重平均濃度は、局所排気装置による換気下で 5～25mg/m^3(2～10ppm)、局所排気装置による換気なしで 50～103mg/m^3(20～41ppm)である。

EDA 製剤中の濃度は低いため、使用中の暴露の可能性はあまり高くない。暴露データは、非常に少なく、製剤の使用現場によって大幅な相違があると考えられる。閉鎖され換気された場所での使用では、計測暴露データ(8 時間加重平均値<2.5mg/m^3[<1ppm])、およびモデルによる暴露データ(8 時間加重平均値 0～0.25mg/m^3[0～0.1ppm])が示すように職業性暴露は感知できるほどではない。浸漬処理のモデル暴露データによると、局所排気装置による換気の存在下での吸入暴露の予測 8 時間加重平均値は、0.5～2.5mg/m^3(0.2～1ppm)である。EDA 製剤については、全体換気による希釈換気装置のみの開放空間での製剤のブラッシング、あるいは局所排気装置の存在下での開放空間での噴霧などで最大の EDA 吸入暴露の可能性があることが予測されている。暴露モデルのデータは、これらの条件下では、8 時間加重平均値として 2.5～5mg/m^3(1～2ppm)を予測している。混合あるいは装填操作の短時間ピーク暴露の 15 分加重平均値は 5～10mg/m^3(2～4ppm)と推定している。道路舗装中に熱いビチューメン(bitumen)から EDA を初めとするポリアミンやアルカノールが溶出されると報告されている(Levin et al., 1994)。道路舗装中に生じる EDA 濃度は 0.025mg/m^3(0.01ppm)未満である。

さらに、さまざまな産業分野において EDA の取扱いで経皮暴露が生じている可能性がある。モデル暴露データでは、経皮暴露を 0～0.15mg/cm^2/日と推定している。しかし、EDA を使用する産業では、個人用保護具の標準使用が習慣化されてきているため、個人用保護具の使用によって、経皮暴露は実際にはかなり少なくなっているものと考えられる。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

EDA の毒物動態の研究は限られており、吸入暴露後の毒物動態は全く研究されていない。ヒトでの研究は、EDA の臨床応用に関するもので、消化管を経て急速に吸収され、最初の 7 時間に少なくとも 50%が吸収されることがわかっている。吸収された EDA は血漿から急速に消失する(Caldwell & Cotgreave, 1983; Cotgreave & Caldwell, 1983a,b, 1985)。吸収量の少なくとも半量は、おもにアセチル化代謝物の *N*-アセチルエチレンジアミン(*N*-acetylethylenediamine)として、少量は未変化の化合物として尿中に排泄される。

この毒物動態は、実験動物によるデータに裏づけされ研究が進んでいる。ラットおよびマウスの試験によって、経口経路では急速かつ広範な取り込み、さらに気管内滴注でも気道を経て急速な取り込み(投与量の 70%以上が 48 時間以内に吸収される)が明らかにされている(McKelvey et al., 1982; Yang & Tallant, 1982; Yang et al., 1984b)。ラットへの非刺激濃度での経皮吸収(塗布量のほぼ 12%が 24 時間で吸収される)が観察されており、皮膚傷害を生じるような濃度ではさらに多くが吸収される(Yang et al., 1987)。これらの動物実験で

は、EDA やその代謝物質は体内に広く分布し、急速に、大半が尿から、さらに呼気から二酸化炭素として、さらに少量が糞便から排泄されることが示され、胆汁中に排泄されることが証明された。ヒトでの体内分布および排出／排泄も同様であるとの結論は妥当であろう。これら動物実験での尿中代謝物の検査で、EDA はラットやマウスではアセチル化抱合体としても検出された。マウスでは、この経路は投与量が多くなれば飽和し、高濃度ではさらに別な代謝経路が関与すると考えられる。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

EDA の毒物動態および毒性に関する多くの試験が、基体としての EDA および/あるいはその塩酸塩(エチレンジアミン二塩酸塩[EDA･2HCl])を使用している。塩酸塩は、テオフィリンの取り込みを容易にする溶解補助剤(テオフィリンエチレンジアミン複合体はアミノフィリンとして知られている)として製剤中に用いられており、スキンクリームの保存料としても用いられてきた(現在も使われているかどうかは不明である)。一般的に、塩酸塩の存在は、EDA の毒物動態や全身毒性としての性質に質的な影響をほとんど及ぼさないと考えられる。とくに経口投与後では、胃内の酸性環境では、いずれにしても塩酸塩が生じる可能性があるのである。しかし、塩酸塩は、EDA の顕著な刺激性を低下させる中和剤的な働きをしていると思われる。本レビューでは、EDA およびその塩酸塩の双方を用いた研究を取上げている。

8.1 単回暴露

多くの動物種の試験によって、EDA は吸入(ラットの推定 8 時間 50%致死濃度[LC_{50}]は 4916～9832mg/m^3[1966～3933ppm])、経口(ラットの 50%致死量[LD_{50}]は 1160～3250mg/kg 体重)、経皮(ウサギの LD_{50} は 550～2880mg/kg 体重)の各暴露経路で中等度の急性毒性があることがわかった(Smyth et al., 1941, 1951; Boyd & Seymour, 1946; Carpenter et al., 1948; NTP, 1982a,b; Yang et al., 1983; Dubinina et al., 1997)。観察された毒性徴候や標的器官についての詳細は不明である。

8.2 刺激と感作

EDA の動物への皮膚刺激についての報告は複数あるが、すべて 1 件の元になる試験(Smyth et al., 1951)からの情報である。この試験では、EDA 原液 0.01mL を白ウサギの剃毛した背中に塗布したところ 24 時間以内に皮膚の壊死が生じた。最近の報告も、EDA を皮膚刺激剤と指摘している(Dubinina et al., 1997)。さらなる情報は入手できないが、これ

らの反応は EDA が強アルカリ性であることと矛盾しない。EDA･2HCl を用いた場合も、同様に皮膚刺激が報告されているが、塩酸塩の中和作用が、とくに希釈した場合、刺激の程度に影響を及ぼしたと考えられる(Yang et al., 1983, 1987)。

眼への刺激についての報告は、皮膚刺激の場合と同様に、元になる試験(Carpenter & Smyth, 1946)から転記したデータがほとんどである。この試験では、5 %以上の EDA を含む水溶液 0.005mL は角膜損傷を引き起こしたが、これも EDA のアルカリ性の性質から予測されることである。最近では、Dubinina ら(1997)がウサギの眼の炎症性反応は EDA ”1 滴”で誘発されるとしている。

EDA について入手できる報告、およびアルカリ性の性質を考慮にいれると、全般として EDA は腐食性物質であり、皮膚や眼に重度の化学熱傷を引き起こす可能性があるとの結論が妥当である。

モルモットを使って Magnusson と Kligman の最大化試験(GPMT)や Buehler 試験といった標準的方法で行った試験で、EDA は皮膚感作性を有することが示された(Thorgeirsson, 1978; Erikson, 1979; Maurer et al., 1979; Henck et al., 1980; Goodwin et al., 1981; Babiuk et al., 1987; Robinson et al., 1990; Dubinina et al., 1997; Leung & Auletta, 1997)。これらのうち 4 件の試験(Goodwin et al., 1981; Babiuk et al., 1987; Robinson et al., 1990; Leung & Auletta, 1997)で、研究者らは EDA を非刺激性の負荷濃度(challenge concentration)で使用したことを確認し、感作反応の明らかな証拠を提供している。EDA は、局所リンパ節試験(Basketter & Scholes, 1992)でも陽性であった。これらの陽性結果とは対照的に、EDA はマウスの耳介腫脹試験(Gad et al., 1986; Cornacoff et al., 1988; Dunn et al., 1990)では一貫して陰性結果を示した。ある試験では、EDA は、誘発あるいは負荷物質として他のアルキルアミン(alkylamines)と交差反応をおこす可能性が示された(Leung & Auletta, 1997)。

動物に対する EDA の気道感作性について公表された試験はない。

8.3 短期暴露

マウスの試験(NTP, 1982b)で、12 日間、EDA･2HCl を 50～600mg/kg 体重/日(EDA 換算)を胃管投与した。400 および 600mg/kg 体重/日で死亡が観察された。50mg/kg 体重/日ではなんら影響がなかった。腎への影響(ネフローゼおよび尿細管再生)が 100mg/kg 体重/日以上で観察された。脾臓濾胞リンパ球の枯渇および壊死が 400mg/kg 体重/日で認められた。

ラットの 7 時間/日、30 日の吸入試験で、肝・腎が EDA の標的組織になり得ること、さらに肺へも局部的影響があり得ることが示唆された(Pozzanni & Carpenter, 1954)。この試験では、約 150mg/m^3(60ppm)の空気中暴露濃度では、なんら影響は観察されなかった。軽度の脱毛が 330mg/m^3(132ppm)でみられたが、高濃度ではさらに顕著に認められた。投与に関連する死亡が 563mg/m^3(225ppm)および 1210mg/m^3(484ppm)で観察された(1210mg/m^3[484ppm]でラットは全数が死亡した)。肝細胞および腎曲尿細管の混濁腫脹がこれらの暴露濃度で観察された。曲尿細管の変性、および肺・副腎のうっ血が 1210mg/m^3(484ppm)でみられた。

8.4 長期暴露

8.4.1 準長期暴露

ラットの 90 日間の給餌試験でも、1000mg/kg 体重/日で肝細胞およびその核の大きさや形の変化がみられ、やはり肝臓は EDA の標的組織であることを示した(Yang et al., 1983)。

ラットの試験(NTP, 1982a)で、EDA･2HCl を 100～1600mg/kg 体重/日(EDA 換算)胃管投与した。800 および 1600mg/kg 体重/日で 12 回の投与後と、800mg/kg 体重/日で 90 日後に、それぞれ死亡が観察された。12 回の投与後、尿細管損傷(内腔拡張、上皮壊死・退化・再生)が 200mg/kg 体重/日以上でみられた。同様の腎損傷がより軽度に、600mg/kg 体重/日以上で 90 日後のみにみられた。このことは、おそらくは代償性再生としての腎の回復を示している。両試験とも 100mg/kg 体重/日では腎になんらの影響も観察されなかった。白内障や網膜萎縮を初めとする眼への影響はすべての用量群でみられた。軽微から中等度の局所性網膜萎縮が 100mg/kg 体重/日の雌 10 匹中 3 匹に観察された。200mg/kg 体重/日の雄 2 匹が軽度から中等度の、1 匹が重度の網膜萎縮を生じた。12 回の投与後に 800mg/kg 体重/日で、およびすべての死亡ラットで、脾臓リンパ球の枯渇や壊死が観察された。胸腺重量の減少は、90 日間の試験の 800mg/kg 体重/日でみられた。子宮損傷(子宮角の縮小、子宮筋層・内膜の萎縮)が、600 あるいは 800mg/kg 体重/日で 90 日後にみられた。卵巣の縮小は 800mg/kg 体重/日で 90 日後にみられた。眼への影響がすべての用量群でみられたことから、全体として、これらの試験から無毒性量(NOAEL)は確認できなかった。眼への影響のみ最小毒性量(LOAEL)として 100mg/kg 体重/日が得られたが、これらの影響は軽微から軽度であったため、この用量がこれらの影響の用量反応関係の最低値を表しているといえる。

マウスによる試験(NTP, 1982b)で、EDA 25～400mg/kg 体重/日を 90 日間胃管投与した。100mg/kg 体重/日では影響がみられなかった。腎損傷(皮質細管変性や壊死)が 200 および 400mg/kg 体重/日で観察された。

8.4.2　長期暴露と発がん性

動物の発がん性について 2 件の試験がある。両試験とも、広範な組織学的検査を含めて適切な基準で行われた試験であるが、EDA の発がん活性について陰性の結果を得ている。

1 件目の試験では、1 群 99～225 匹の Fischer 344 ラットに 2 年間にわたって EDA･2HCl を 0、20、100、350mg(0、9、45、158mg/kg 体重/日[EDA 換算])の用量で経口投与した(Yang et al., 1984a)。非腫瘍性の影響は、既述(§8.4.1)した短期試験(Yang et al., 1983)の結果と同様であった。影響は 45mg/kg 体重/日で認められ、NOAEL は 9mg/kg 体重/日であった。気管炎も観察されたが、食餌から浮遊した粉塵中の EDA に暴露したためであろうと考えられる。

2 件目の試験では、1 群 40～50 匹の C3H/HeJ マウスに週 3 回、0 あるいは 0.25mg の EDA 水溶液を生涯にわたって塗布した(DePass et al., 1984)。この皮膚試験では陽性コントロールとして 3-メチルコラントレン(3-methylcholanthrene)塗布群を置いた。EDA 処理マウスに皮膚線維化および過角化が観察された。

8.5　遺伝毒性および関連エンドポイント

EDA に遺伝毒性があるかどうかについての情報は少ない。細菌に対して、代謝活性化の有無にかかわらず変異原性を示すある程度の証拠もある(Hedenstedt, 1978; Hulla et al., 1981; Haworth et al., 1983; Leung, 1994)。もっとも新しい試験(Leung, 1994)の結果は陰性であったが、ネズミチフス菌 TA100 にわずかな反応がみられ、TA1535 に再現不能ではあるが陽性反応がみられた。複数の他の試験でも、これらの株で陽性反応が得られたが、適切な報告がなされているのは 1 件(Haworth et al., 1983)だけである。哺乳類の細胞系で行われた *in vitro* 試験シリーズ(チャイニーズハムスターの卵巣細胞による遺伝子突然変異および姉妹染色分体交換、ラットの初代肝細胞の不定期 DNA 合成)は、染色体異常誘発活性についての検定は行われなかったが、結果は一貫して陰性であった(Slesinski et al., 1983)。キイロショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)の伴性劣性致死試験では、給餌あるいは注射によって EDA を投与したが、結果は陰性であった(Zimmering et al., 1985)。体細胞の *in vivo* 試験は行われていないが、ラットによる優性致死試験では、毒性徴候が誘発される用量(～500mgEDA･2HCl/kg 体重/日混餌)でも陰性であった(Slesinski et al., 1983)。

少数の限られた試験で、細菌系に変異原性をもたらす証拠がある程度あるが、哺乳類の細

胞系の *in vitro* および *in vivo*(優性致死検定)試験ともにすべて陰性であり、EDA は入手できる証拠によると遺伝毒性はないと示唆される。全体として、データベースは限られており、*in vivo* での体細胞への染色体異常誘発活性および遺伝毒性の可能性についての検定はなされていないことに留意すべきである。

8.6 生殖・発生毒性

EDA が生殖と発生に及ぼす影響について、ラットを用いて現行の規制基準に沿って試験が行われた。F344 ラットでの 2 世代試験では、親への毒性を誘発するレベル(225mg/kg 体重/日)の投与量でも各世代の受胎･受精および発生になんらの影響も観察されなかった(Yang et al., 1984b)。この試験の EDA･2HCl の用量は、0、50、150、500mg/kg 体重/日(EDA 換算 0、23、68、225mg/kg 体重/日)である。ラットへの 600 および 800mg/kg 体重/日の 90 日間胃管投与では、子宮および卵巣に影響がみられた(§8.4.1 参照 : NTP, 1982a)。F344 ラットによる EDA の発生毒性試験シリーズでは、母ラットに明らかな毒性徴候を示す高用量(450mg/kg 体重/日)では、胎児毒性の徴候(吸収胚の増加)、および発育遅滞が生じた(DePass et al., 1987)。この試験の EDA･2HCl の用量は、0、50、250、1000mg/kg 体重/日(EDA 換算 0、23、113、450mg/kg 体重/日)であった。発生への影響の一部は、ラットの栄養状態の低下が少なくとも一因になったとみられる。しかし、これらの試験から、発生毒性の明らかな NOAEL として 113mg/kg 体重/日が得られた。

マウスによる予備的スクリーニング試験の結果は、EDA を毒性影響が生じる用量(400mg/kg 体重/日)で母ラットに胃管投与しても、出生仔の発育に顕著な影響を及ぼさないことを示している(Hardin et al., 1987)。

ニュージーランド白ウサギの妊娠中に、EDA-2HCl を母体毒性を引き起こさない用量で最高 178mg/kg 体重/日(EDA 換算 80mg/kg 体重/日)投与したが、出生仔に発育への影響はみられなかった (NTP, 1991; Price et al., 1993)。予備的研究で、妊娠中に EDA 100mg/kg 体重/日を胃管投与したウサギ20匹中2匹が死亡し、生存ウサギでは体重の減少がみられた。400mg/kg 体重/日では全数死亡した。

8.7 免疫系および神経系への影響

EDA の免疫毒性の可能性について特別に調べた研究は見当たらない。胃管投与によるマウスおよびラットの脾臓リンパ系組織(それぞれ§8.3 および§8.4.1 参照)、およびラットの胸腺(§8.4.1 参照)への影響が観察されている。

網膜、腸管、脳からのγ-アミノ酪酸(gamma-aminobutyric acid、GABA)の放出への EDA の影響に関して、少数の試験がおもに *in vitro* で行われている (Perkins & Stone, 1980; Forster et al., 1981; Lloyd et al., 1982; Morgan & Stone, 1982; Sarthy, 1983; Kerr & Ong, 1984; Strain et al., 1984; Hill, 1985; Erdo et al., 1986; Krantis et al., 1990; McKay & Krantis, 1991)。これらの試験から得られる全般的な結論は、EDA は、テトロドトキシンの存在に感受性がない GABA のカルシウム非依存性放出を起こす可能性があるということである。EDA はさらに GABA 類似作用(すなわち神経細胞の発火率の低下)を示すことがわかっている。このことは、EDA が中枢神経系の抑制作用を有している可能性を示唆するものであるが、この可能性についての研究はなされていない。モルモットの試験では、EDA が神経細胞からの GABA 放出が介在する回腸の収縮を誘発したとの報告がある。しかし、ラットの回腸では、EDA は粘膜に直接作用して弛緩をもたらした。これらは興味深い実験結果であるが、これら所見の毒性学的意味は明らかではない。しかし、これらは高用量の動物実験で時折みられた中枢神経抑制や消化器系への影響を説明する一助になるかもしれない。

9. ヒトへの影響

ヒトの EDA への反復暴露の研究は、下記にまとめた呼吸器系への影響をおいてほかにはない。ヒト集団における EDA 暴露後の遺伝毒性、発がん性、生殖毒性について研究した報告も見当たらない。

事故で漏洩した EDA を浴びて 55 時間後に心虚脱で死亡した 36 歳の作業員の症例がある(Niveau & Painchaux, 1973)。この作業員は、EDA への数分間の暴露(量不明)後に洗浄されたが、4 時間後に頻脈(100 拍/分)、無尿、赤褐色の全身性紅斑を呈した。その後、脈拍は毎分 140 拍に達し、無尿が続き、喀痰・咳嗽、痙攣性腹痛、下痢、黒色の嘔吐物なども現れた。患者は高カリウム血症を起こし、赤血球数は減少した。全般的にみると、暴露レベルの情報が欠けているため、この症例から有益な結論を得ることは難しい。

ヒトにおける皮膚刺激について入手できる情報は、事例報告か、あるいは皮膚表面と EDA との直接接触がないものばかりである。EDA の物理・化学的性質についての簡単な報告書に、「液体を皮膚から洗い落とさなければ水疱が生じる」と記されている(Boas-Traube et al., 1948)。ほかに入手できる報告では、3 人の患者がアミノフィリンによる処置後、EDA 水溶液(0.1～1%)による皮膚過敏症試験を受けた(Kradjan & Lakshminarayan, 1981)。そのうち 2 人の皮膚反応は、感作反応に典型的なみみず腫れや同心円状の発赤ではなく、水疱であった。1 人からパンチバイオプシーを得て、組織病理学的検査をしたところ組織壊死およ

び表皮と真皮の浮腫を示していた。これらの反応は EDA の直接的な腐食性を示唆するものである。

EDA のヒトの眼に対する作用についての報告は見当たらない。動物の眼刺激性試験の最初の報告(§ 8.3 参照)が伝えるところによると、EDA は産業使用によって、失明、あるいはなかなか治癒しない角膜熱傷を起こした(Carpenter & Smyth, 1946)。しかし、さらなる情報や参考資料は示されていない。

EDA がヒトの皮膚にアレルギー反応を起こすことはかなり以前から知られていた。作業環境で、さらに注目すべきことに、EDA を安定剤として含有しているアミノフィリンによる治療やスキンクリームの使用で生じることが観察されていた(Epstein & Maibach, 1968; Petrozzi & Shore, 1976; Booth et al., 1979; Wall, 1982; Hardy et al., 1983; Balato et al., 1984; Edman & Moller, 1986; Nielsen & Jorgensen, 1987; Terzian & Simon, 1992; Toal et al., 1992; Dias et al., 1995; Simon et al., 1995; Sasseville & Al-Khenaizan, 1997)。ヒトの皮膚への感作作用の最初の報告は 1950 年代後半の、アミノフィリンの取扱い中に EDA に接触した薬剤師の湿疹状反応の症例の複数の記述までさかのぼる(Baer et al., 1958; Tas & Weissberg, 1958)。

これら初期の報告後、EDA の臨床使用および職業上の接触による皮膚感作を記録した研究や症例報告が多く発表され、EDA はパッチテストの標準的なシリーズに組み込まれるまでになった(Fregert, 1981; Shehade et al., 1991)。臨床の場からの 1 例は、EDA 含有のスキンクリームを、皮肉なことに皮膚症状の治療のために使用した患者 13 人の報告である(Provost & Jillson, 1967)。クリーム使用によって、このうち 11 人が、1 人の例外を除いて、クリーム使用による初期症状の改善後、重度の全身性の斑状湿疹が突然発生した。EDA1% 水溶液によるパッチテストでは、全患者に、紅斑および浮腫から、紅斑性および浮腫性の小水疱形成までの皮膚反応がパッチテストの部位外までひろがった。テストしたほかの物質も反応を誘発したが、このように全員に共通したものでなく、1 物質に共通して反応したのは多くて 4 人であった。

EDA を扱った薬剤師の最初の報告と同様に、職場環境からも皮膚感作の報告があるが、床用ワックスはくり剤(English & Rycroft, 1989)や、クーラントオイル (Crow et al., 1978) などの使用、伸線作業(Matthieu et al., 1993; Sasseville & Al-Khenaizan, 1997)など、その場はさまざまに異なっている。EDA のパッチテストの陽性反応は、海上石油工業(Ormerod et al., 1989)など他の職業環境でも観察されているが、このような環境では、ほかのポリアミン類を含めて他の物質でも陽性反応がみられる。このように、EDA が感作状態の誘発の原因であるのか、あるいは他のポリアミン類への感作後の交差反応であるのか明らかでは

ない。

EDA 暴露によって職業性喘息になったとする症例が数多く報告されている(Dernehl, 1951; Gelfand, 1963; Popa et al., 1969; Valeyeva et al., 1975; Lam & Chan-Yeung, 1980; Chan-Yeung, 1982; Hagmar et al., 1982; Matsui et al., 1986; Aldrich et al., 1987; Nakazawa & Matsui, 1990; Lewinsohn & Ott, 1991; Ng et al., 1991,1995)。EDA が呼吸器過敏症を起こす可能性について、気管支誘発試験を用いて抗体産生を調べた研究がいくつかある。EDA が腐食性のため、その蒸気は気道刺激性があると予想されていたが、これは存在するデータの解析および喘息反応の発現機序の解明を困難にする一因である。

Popa ら(1969)は、そのよく管理された研究で、EDA を含めた複数の低分子量化学物質への暴露を原因とする喘息の症状を有する 48 人の患者を調査した。職業性暴露を受ける以前に、呼吸器系疾患の既往歴がある患者はみられず、全例で喘息反応は職業性暴露にのみ関係して生じていた。これらの作業員が暴露した職場の空気中 EDA 濃度の情報は報告されていない。患者全員に、刺激濃度以下の EDA による皮膚および吸入試験、一般的なアレルゲンによる皮膚および吸入試験、刺激濃度以下の濃度による皮膚試験(皮内、スクラッチ、パッチテスト)、Prausnitz-Kustner 反応試験(免疫グロブリン E 抗体の有無を調べる)、EDA 沈降抗体の測定等、一連のテストが行われた。吸入試験の刺激濃度以下の濃度は、喘息患者のコントロール群で測定し、この 2～10 倍に希釈した濃度を気管支誘発に用いた。この試験条件で生じた空気濃度についての情報は報告されていない。吸入試験のコントロールとして希釈生理食塩水での試験も行われた。これらの吸入誘発試験が盲検手法で行われたかどうかについての記載はない。

患者 6 人が職場において EDA に即時陽性反応を示していたが、刺激濃度以下の EDA 吸入試験でこのうちの 4 人が即時陽性反応を示した。これらの患者は、EDA への吸入暴露後著しい気管支収縮を示し、コントロールに比較して、1 秒間努力呼気容量(FEV_1)が 62%減少し、呼吸抵抗が 44%上昇した。報告に記載されていないが、これらの値は平均的な変化と推定される。この 4 人は、EDA 皮内試験で陽性であったが、パッチテストでは陰性であった。一般的なアレルゲンによる吸入誘発では、陰性の反応であった。Prausnitz-Kustner 試験では 4 人全員が陽性反応を示し、喀痰検査では好酸球増加があったが、血液検査では 1 人を除いて好酸球は増加していなかった。沈降抗体は検出されなかった。他の 2 人の吸入誘発試験は陰性であった。沈降抗体は検出されず、Prausnitz-Kustner 試験も 2 人とも陰性であった。好酸球増加もなかった。ほかの一般的アレルゲンによる吸入誘発に対しても陰性反応を示した。

これらのデータから、EDA は刺激濃度以下で喘息反応を引き起こし、その反応は EDA

に特異的であることが証拠付けられた。職場で EDA に反応を示す 6 人のうち 4 人が刺激濃度以下の EDA 吸入で陽性反応を示した。この事実は、この反応が刺激物に対する一般的な反応でないことを実証している。Prausnitz-Kustner 反応試験が陽性であることは免疫系がかかわっていることを示すかもしれないが、この試験は特異的でないため、確実な結論を得られるわけではなく、証拠を補強するにすぎない。得られた証拠は、これらの患者が吸入した EDA に過敏であり、気道過敏性は EDA によって誘発されたことを示唆するものである。

ほかにも若干の試験があるが、情報の質が高くない。Lam & Chan-Yeung(1980)および Chen-Yeung(1982)は、写真現像所に勤務し、EDA をはじめ他の刺激性の種々の化学物質に 2.5 年暴露して喘息を発症した 1 症例を報告している。この患者は、くしゃみ、鼻汁分泌、湿性咳、夜間の咳、喘鳴、呼吸困難を呈するようになった。これらの症状は、勤務シフトに一致し、週末には消退した。喘息の病歴はなかった。勤務中に暴露した EDA(あるいは他の化学物質)の空気中濃度の記録はなかった。勤務中の暴露条件を再現するために、管理された条件下で各化学物質の吸入誘発試験をおこなった。暴露持続時間は患者の耐容性をみて決定し、眼の刺激あるいは咳の出現で暴露を中止した。これらの試験条件での空気中 EDA 濃度の記録は提供されていない。気管支反応の亢進をみるためメタコリン(methacholine)吸入試験も行われた。肺機能試験は誘発試験前・後に行われ、血液サンプルは誘発試験前・中・後に採取された。患者は、メタコリンに対して顕著な気管支反応を示した。

EDA 1：25 水溶液の蒸気(濃度不明)への暴露は 15 分間耐容可能であった。この暴露で著しい気管支収縮が起きた。暴露 4 時間後に遅延型喘息反応が生じ、その時点の FEV_1 は 26%減少し、その後 3 時間で 40%まで減少した。気管支拡張剤による治療にもかかわらず 24 時間後にも 26%の減少がみられた。EDA 暴露へのこの反応パターンは再現可能であった。この患者は、試験したホルムアルデヒド、二酸化硫黄(sulfur dioxide)、刺激物質とされる 2 種のカラー現像液など他のいかなる化学物質にも同様の反応を示さなかった。ホルムアルデヒド(1：4 水溶液の蒸気)への暴露では、即時型のわずかで一過性の FEV_1 減少(<20%)が生じ、二酸化硫黄では、咳および胸部絞扼感、即時型一過性の FEV_1 減少(25%)が生じた。EDA は患者および 2 人のコントロールから得られた全血から *in vitro* でヒスタミン放出を促すのがみられたが、気管支収縮時の血漿ヒスタミン濃度は上昇しなかった。EDA 1：100 の水溶液を用いた皮膚試験、および EDA 抗体を調べる沈降素試験はともに陰性であった。この患者は、呼吸器症状のため仕事をやめざるを得なくなり、やめて 2 週間後には症状が消失した。退職後 2.4 ヵ月で行ったメタコリン試験では、以前の気管支反応亢進は少し収まっていた。

要するに、患者は EDA へ喘息反応を示したが、ホルムアルデヒドあるいはカラー現像液

への反応はなかった。二酸化硫黄への反応パターンは、より即時的で刺激反応を示唆した。全般として、この試験では明らかに EDA に特異的な喘息反応パターンが観察された。しかし、刺激反応と感作反応を明確に識別することはできない。なぜなら気管支誘発の暴露では、即時型反応がほとんど観察されなかったとはいえ、刺激が起きる濃度が用いられた可能性があるからである。さらに、作業環境における他化学物質への刺激濃度での暴露が、EDA と同様の反応のパターン、大きさ、重症度を誘発しなかったとはいえ、正確な暴露濃度が報告されていないため、用いられた EDA 濃度がもっとも大きな刺激性をもっていたかどうか判断することができない。免疫系が関与していた証拠はみつかっていない。結論として、この試験は、EDA がこの患者の気道過敏性の原因となったという状況証拠をもたらしたにすぎない。

職業環境での EDA 暴露に関係する喘息の諸症状を呈する個人についての症例報告はほかにもある(Gelfand, 1963; Valeyeva et al., 1975; Matsui et al., 1986; Nakazawa & Matsui, 1990; Ng et al., 1991)。EDA による気管支誘発試験は、これらの患者に喘息反応を引き起こしたものの、彼らは本人や家族にアレルギー性疾患の既往歴があるか、あるいは職場で接する他の化学物質による誘発に反応していた。EDA を扱う作業者集団の医療記録を用いた後ろ向き研究では、このような集団のほぼ 10%が職業性喘息の諸症状をおこすことが示された(Aldrich et al., 1987; Lewinsohn & Ott, 1991)。これらの後ろ向き研究では、誘発試験は行われなかった。このように、これらの症例報告や作業者集団の研究は、EDA が職業性喘息の発症にかかわっているという証拠を補強する状況証拠以上のものではない。

これらの報告から、EDA が喘息発作を誘引する可能性があることは明らかであるが、多くの症例で､過敏状態を EDA が特異的に誘発したかどうかについての情報は不十分である。しかし、ひとつのよく管理された試験で、作業員に EDA に特異的な過敏状態を誘発し、刺激濃度以下の EDA によって喘息性反応を誘引できる証拠を得ている。この研究の結果は、他の職業性喘息についての多くの報告による裏づけデータを総合すれば、EDA が気道の過敏状態を誘発し、その後の暴露によって喘息の引き金になることを示唆している。過敏状態を引き起こす機序は解明されていない。EDA の皮膚感作作用、および限られた証拠であるが、EDA 誘発性の職業性喘息への免疫系の関与があるとすれば、免疫系による機序と考えることもできる。関係する機序を問わず、入手できるデータが限られ、とくに職場環境や誘発テストの空気中 EDA 濃度についての情報がないことから、用量反応関係を解明し、過敏状態の誘発や喘息反応を引き起こさない EDA 濃度を確定するには至っていない。

10. 実験室および自然界の生物への影響

急性生態毒性試験の結果を表 2 に示す。

オオミジンコ(*Daphnia Magna*)の密閉容器による 21 日間生殖試験を、ドイツ連邦環境局(Umweltbundesamt)のガイドラインに沿って行った。測定した評価目標は、成体死亡率、幼体産出開始時期、繁殖率などである。評価指標としてもっとも感度が高い繁殖率では、無影響濃度(NOEC)が 0.16mg/L と確立された(Kuhn et al., 1989)。OECD ガイドラインに沿って行われた二番目の試験では、繁殖の NOEC は 2mg/L と報告されている(Mark & Hantink-de Rooy, 1992)。OECD ガイドラインによって行われたトゲウオの一種イトヨ(*Gasterosteus aculeatus*)の幼若期の試験では、EDA 10mg/L(最高試験濃度)、28 日間でなんら影響がなかった(Mark & Arends, 1992)

OECD ガイドライン 208 に沿ったレタス(*Lactuca sativa*)の 7 日間の生長試験では、土壌中 EDA 濃度(名目)の 50%有効濃度(EC_{50})は、7 日間で>1000mg/kg、14 日間で 692mg/kg であった(Hulzebos et al., 1993)。

11. 影響評価

11.1 健康への影響評価

11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

EDA は、すべての暴露経路で中等度の急性毒性を示す。動物による試験では、EDA 原液は腐食性があるため、皮膚および眼への一次刺激物質である。皮膚感作物質でもある。経口および吸入による反復毒性試験では、経口で用いられた最低用量(45mg/kg 体重/日)以上、2 年間でラットの肝細胞に多形性変性がみられるなど、肝臓および腎臓への影響が観察され、NOAEL は 9mg/kg 体重/日であった。吸入では、150mg/m^3(60ppm)では影響がなかったが、一段階上の濃度(330mg/m^3[132ppm])では軽度の脱毛が、さらに高濃度(ほぼ 500mg/m^3 [200ppm]以上)では肝臓および腎臓に影響がみられた。

少数の限られた試験で、細菌系に対する変異原性の証拠がみられた。しかし、染色体異常誘発活性や *in vivo* 体細胞の遺伝毒性の可能性についての試験は少ないなど、全般的なデータベースは限られているが、入手できる証拠は陰性のものが大部分である。動物で適正に行われた試験では、EDA に発がん性はない。

EDA は、ヒトの気道に過敏症を誘発する可能性があり、労働環境では喘息誘発がもっとも

表2　実験動物以外の生物に対するEDAの急性毒性

種	評価目標	濃度(mg/L)	参考文献
細菌および藍藻類			
Pseudomonas putida	細胞増殖の毒性閾値	0.85	Bringman & Kuhn, 1980a
Microcystis aeruginosa	細胞増殖の毒性閾値	0.08	Bringman & Kuhn, 1976
Pseudomonas putida	17時間EC_{50}(生長速度)	29(23-35)	van Ginkel, 1989
硝化細菌	3時間EC_{50}(呼吸)	3.2(0.6-5.7)	Balk & Meuwsen, 1989a
	NOEC	0.5	
活性汚泥菌	1時間EC_{50}(呼吸速度)	1600	van Ginkel & Stroo, 1989
藻類			
Scenedesmus quadricauda	細胞増殖の毒性閾値	0.85	Bringman & Kuhn, 1980a
Chlorella pyrenoidosa	96時間EC_{50}(生長)	100	van Leeuwen, 1986
Selenastrum capricornutum	72時間EC_{50}(バイオマス量	71	van Ginkel et al., 1990
	72時間EC_{50}(生長速度)	645	
	NOEC	約3.2	
	96時間EC_{50}(生長速度)	151	van Wijk et al., 1994
Scenedesmus subspicatus	48時間EC_{50} (生物量および生長速度)	>100	Kuhn & Pattard, 1990
原虫			
Entosiphon sulcatum	細胞増殖の毒性閾値	1.8	Bringman & Kuhn, 1980a
Uronemia parduczi	細胞増殖の毒性閾値	52	Bringman & Kuhn, 1980b
Chilomonas paramaecium	細胞増殖の毒性閾値	103	Bringman & Kuhn, 1980b
無脊椎動物			
オオミジンコ	48時間LC_{50}	26.5	van Leeuwen, 1986
Daphne magna	48時間LC_{50}	46	van Wijk et al., 1994
	48時間LC_{50}	16.7	Balk & Meuwsen, 1989b
	24時間LC_{50}	14	Kuhn et al., 1989
ブラインシュリンプ *Artemia salina*	24時間LC_{50}	14	Price et al., 1974
魚類			
ブラウントラウト *Salmo trutta*	48時間LC_{50}	230	Woodiwise & Fretwell, 1974
ファットヘッドミノー *Pimephales promelas*	96時間LC_{50}	115.7	Curtis & Ward, 1981
グッピー	96時間LC_{50}	275	van Leeuwen, 1986
Poecilia reticulata	96時間LC_{50}	640	Balk & Meuwsen, 1989c
	96時間LC_{50}	1545	van Wijk et al., 1994
メダカ *Oryzias latipes*	48時間LC_{50}	1000	Tonogai et al., 1982

重大な関心事である。過敏症誘発の機序は解明されていないが、EDA が皮膚感作性を引き起こす可能性、および限られているが職業性の喘息を誘発するという証拠は、免疫系の機序を示唆している。しかし、関与する機序に関係なく、入手できるデータ(とくに労働環境、および気管支誘発試験における EDA 暴露条件の情報欠如)からは用量反応関係の解明、あるいは過敏状態や喘息反応の誘発の閾値の確認などは不可能である。

11.1.2　指針値の設定基準

喘息性反応は、労働環境に対する EDA の影響の最大の関心事であるが、その誘発の用量反応関係を知るための元となるデータは十分ではない。有害作用を引き起こさない暴露濃度を特定することが不可能なため、可能な限り濃度を低下させることが勧められる。

全身作用に関しては、最低 NOAEL として、吸入が 150mg/m^3(60ppm)、経口が 9mg/kg 体重/日が、適切な不確実係数を計算に入れるかあるいは直接的な暴露リスク判定の比較ベースになるであろう。後者のアプローチの例(暴露安全限界)を§11.1.3 に記載する。

11.1.3　リスクの総合判定例

利用可能なデータは今のところ不十分で、用量反応関係の特性、さらに労働環境の最大の関心事である喘息反応誘発のリスク、を解明する基礎にすることができない。喘息原因物質は、喘息を誘発する引き金となるなんらかの役割をはたしていると考えられるので、ピーク暴露を回避することが勧められる。しかし、職業性暴露によるヒトの健康へのリスクを評価する一助として、動物試験から得た全身への影響に対する NOAEL の数値の比較が行われている。

さらに、EDA 希釈液は皮膚刺激および感作物質であるため、適切な個人用保護具を使用しなければ、刺激性やアレルギー性皮膚炎を発症するリスクがあることに注意すべきである。

英国における労働環境での全身性影響についてのリスクの総合判定例を次に挙げる。英国工業の EDA(一般に閉鎖系で使用される)暴露の測定データによると、8 時間加重平均値は 1.25mg/m^3(0.5ppm)未満であることを示している。モデルデータ(Estimation and Assessment of Substance Exposure, EASE)による数値は、よく一致しており、0.53～1.3mg/m^3(0.21～0.52ppm)と類似した予側値になっている。短時間ピーク暴露(サンプリングおよびホースの脱着時)における値は、15 分時間加重平均値として 16.8～33.3mg/m^3(6.7～13.3ppm)と予側されている。EASE モデルによると、作業員が 1 日に 1 回 EDA を閉鎖

系に移し変える場合の皮膚暴露は、0～0.15mg/cm^2 の範囲(この作業ではカバーオールおよび保守管理が良好な手袋によって暴露はかなり減少する可能性があるが)と予測されている。

全身性の影響に関しては、最悪の場合を想定して予測および測定された暴露量 8 時間加重平均値 1.25mh/m^3(0.5ppm)は、ラットの吸入試験の NOAEL よりかなり低い(1/100 以下)。化学合成を行うさいの吸入および経皮暴露による総身体負荷量は、(体重 70kg の作業員が、EDA を 1.25mg/m^3[0.5ppm]含む空気を 1 日 10m^3 呼吸することで 100%吸収し、保護していない無傷の手の標準面積 840cm^2 の皮膚から 10%吸収されるとして)0.3mg/kg 体重/日と推定することができる。この数値は、経口試験による肝臓への作用に対する NOAEL の 1/30 である。

一般の環境および消費財からの間接的な暴露について入手できるデータは、これらの状況についてのリスクを総合判定するベースとしては不十分である。

11.2　環境への影響評価

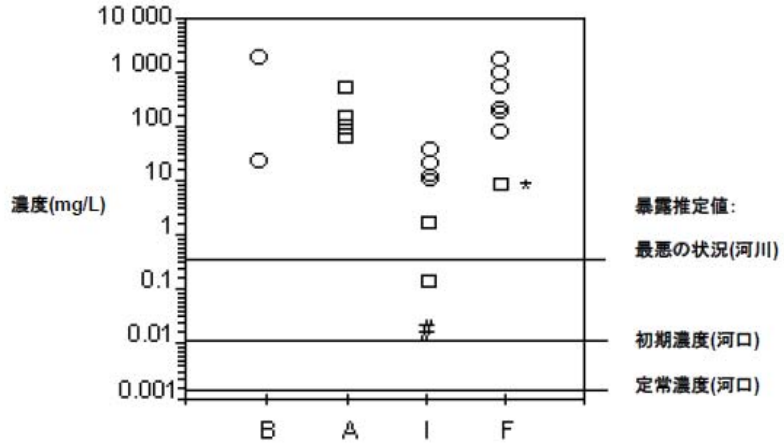
EDA は、ヒドロキシラジカルとの反応が速く、揮発した EDA のウオッシュアウトが予測されるため、大気への作用はないと考えられている。大気への蒸発は、水からではなく土壌からと考えられている。

土壌粒子への吸着は、静電結合によって強力である。土壌から地下水への滲出はおそらくない。EDA は生分解性が高く、これが環境中で起こっている分解としてもっとも可能性が高い。微生物の順化が分解を促進すると考えられる。海水中での分解は、淡水中より緩慢である。生物濃縮する可能性はないと考えられる。

微生物への毒性閾値(toxic threshold)は 0.1mg/L と非常に低いと考えられる。しかし、EDA は金属イオンと錯体を形成する可能性があるため、培養基による毒性試験には注意が必要である。必須元素の生体内利用率の低下から、影響は間接的と考えられる。 報告された「毒性閾値」は、非致死性の評価項目における小さな変化の最小作用量(LOEC)である。報告された濃度での正確な作用の程度は明確でない場合もあり、リスク評価には用いられていない。

EDA を受け入れるおもな環境コンパートメントは水圏で、定量的リスク評価が試みられたのは水圏のみである。

急性(表 2 から)および慢性試験結果の分布を図 1 に示した。慢性試験については、魚類(限



＊限度試験 (＞10mg/L)の結果
#水生生物の予測NOEC(報告された慢性NOEC最低値に係数10を用いる)

図1 急性毒性試験(全円:急性LC50あるいはEC50)、および慢性毒性試験(四角開:NOEC/閉:EC50)結果の分布
B:細菌、A:藻類、I:無脊椎動物、F:淡水魚

度試験)およびミジンコ *Daphnia*(21 日生殖試験の NOEC)の結果が報告されている。藻類の生長あるいはバイオマス量についての慢性 EC_{50} は入手できるが、それら試験の NOEC は報告されていない。3 栄養段階からの慢性試験結果の範囲を考えると、報告された最低の NOEC(*Daphnia* の生殖についての 0.16mg/L)に不確実係数 10 を適用して水生生物の推定予測無影響濃度(PNEC)として 0.016mg/L を導き出すことを提案する。これは OECD、欧州連合、および米国の環境保護庁のガイドラインに副ったものである。河口・海生生物の試験結果の報告はないが、これらの生物に対する毒性は同様の範囲内と推定される。

表層水中の EDA 濃度の測定値についての報告はない。オランダのエムス-ドラード河口への排出を基にした定量的リスク評価が報告されているのみである(van Wijk, 1992)。この水域での EDA 排出 75kg/日が代表推定値として用いられている。ほかの水域での工場などからの排出についての情報はない。

この排出率を基にして、OECD 技術ガイダンスマニュアルのデフォルト値を用いた河川水の初期濃度は以下の通りである。

$$PEC_{local(water)} = C_{effluent}/[(1 + K_{p(susp)} \times C_{(susp)}) \times D]$$
$$= 337.5\mu g/L$$

* $PEC_{local(water)}$：排出近傍における予側環境濃度(g/L)

* $C_{effluent}$：下水処理施設での EDA 濃度、

$C_{effluent} = W \times (100 - P)/(100 \times Q)$ として計算

W=排出量(75kg/日)

P=下水処理施設における除去率(91%、EDA の易分解性分類に基づく)

Q=廃水量(m^3/日)(1 人当たり 1 日規定値 200L[$0.2m^3$]を人口 10000 人として計算)

*$K_{p(susp)}$：懸濁物質/水吸着係数

$K_{p(susp)}=F_{oc(susp)} \times K_{oc}$ として計算

$F_{oc(susp)}$=懸濁物質中の有機体炭素の割合(0.01)

$K_{oc}=0.411 \times K_{ow}$

K_{ow}＝オクタノール／水分配係数(0.063)

*$C_{(susp)}$：河川水中の懸濁物質濃度(Kg/L)(デフォルト濃度 15mg/L)

*D：河川流水に対する希釈係数(デフォルト値 10)

オランダの実際の工場排水を受ける河口コンパートメントにおける初期 PEC を計算すると、$PEC_{(initial\ near\ field)}$値として 10.9μg/L が得られる。この値は、現地の平均潮位である 6.9×10^9L、滞留時間 1 日、工場からの廃水量 500m^3/日の実際の現地条件を基にしたものである。

潮汐による希釈および生分解の予想半減期 5 日を考慮に入れたさらに厳密なモデルでは、EDA の定常濃度を 1.3μg/L と予測している(van Wijk, 1992)。この数値が、河口の実際の状況をより正確に反映していると考えられる。

最悪の状況を想定し、慎重かつ厳密に河川・河口の環境濃度を推定すると、表 3 に示したリスク比が算出できる。

河川の PEC／PNEC 比(>1)は、懸念材料である。しかし、PEC はとくに安全側に寄った想定に基づいており、推定値は双方とも水溶性に基づいて底質への吸着を低く見積もって

表3 PEC/PNEC比

	PEC(μg/L)	PNEC(μg/L)	PEC/PNEC比
河川(最悪の状況)	337.5	16	21.1
河口(初期の最悪の状況)	10.9	16	0.68
河口(厳密なPEC)	1.3	16	0.08

いる。厳密な PEC による河口の値は、水生生物へのリスクが低いことを示している。

12. 国際機関によるこれまでの評価

国際機関によるこれまでの評価は確認されていない。国際ハザード分類および表示は本文書の国際化学物質安全性カードに収載されている。

13. ヒトの健康保護と緊急措置

ヒトの健康への有害性、その予防･保護の方法、および救急処置は、転載されている国際化学物質安全性カード(ICSC 0269)に記載されている。

13.1 健康への有害性

EDA に反復あるいは継続して接触すると皮膚感作や喘息が起きる可能性がある。

13.2 医師への助言

EDA は腐食性を有する。蒸気の吸入は気道への刺激、さらに肺水腫まで生じ、喘息性の反応を不顕性化する恐れがある。

13.3 健康監視に関する助言

労働者の健康監視計画に参画する医師は、EDA がヒトの喘息を誘発する可能性があるこ

とを認識しておくべきである。

13.4 漏　洩

漏洩した場合、緊急事態に対処する者は適切な装具を身に着け、EDA の排水溝や河川への流入を防がねばならない。

14. 現行の規制・ガイドライン・基準値

各国の規制、ガイドライン、基準値についての情報は、ジュネーブの UNEP Chemicals(IRPTC)から入手することができる。

各国において定められた化学物質の規制は、それぞれの国における法体制の枠組みの中でこそ十分に理解することができることを知っておかねばならない。すべての国の規制やガイドラインは変更されることを免れず、規制適用前には適切な規制当局によって必ず検証されねばならない。

参考文献

Aldrich F, Stange A, Geesaman R (1987) Smoking and ethylene diamine sensitization in an industrial population. *Journal of occupational medicine*, 29:311-314.

Andersson K, Hallgren C, Levin J, Nilsson C (1985) Determination of ethylenediamine in air using reagent-coated adsorbent tubes and high-performance liquid chromatography on the naphthylisothiourea derivative. *American Industrial Hygiene Association journal*, 46:225-229.

Babiuk C, Hastings K, Dean J (1987) Induction of ethylenediamine hypersensitivity in the guinea-pig and the development of ELISA and lymphocyte blastogenesis techniques for its characterisation. *Fundamental and applied toxicology*, 9:623-634.

Baer R, Cohen H, Neidorff A (1958) Allergic eczematous sensitivity to aminophylline. *American Medical Association archives of dermatology*, 79:647-648.

Balato N, Cusano F, Lembo G, Ayala F (1984) Ethylenediamine contact dermatitis. *Contact dermatitis*, 11:112-114.

Balk F, Meuwsen I (1989a) *Respiration inhibition test with* nitrifying *bacteria, ethylenediamine (EDA).* Arnhem, Akzo Chemical (Unpublished Report No. CRL F89082).

Balk F, Meuwsen I (1989b) *Acute toxicity of ethylenediamine (EDA) for* Daphnia. Arnhem, Akzo Chemicals(Unpublished Report No. CRL 189040).

Balk F, Meuwsen I (1989c) *Acute toxicity of ethylenediamine (EDA) for fish.* Arnhem, Akzo Chemicals (Unpublished Report No. CRL 189032).

Basketter D, Scholes E (1992) Comparison of the local lymph node assay with the guinea pig maximisation test for the detection of a range of contact allergens. *Food and chemical toxicology*, 30:65-69.

Boas-Traube S, Dresel E, Dryden I (1948) Properties of ethylene diamine. *Nature*, 162:960.

Booth B, Coleman W, Mitchell D (1979) Urticaria following intravenous aminophylline. *Annals of allergy*, 43:289-290.

Boyd E, Seymour K (1946) Ethylenediamine dihydrochloride or "Chlor-ethamine." II: Untoward and toxic reactions. *Experimenta medical surgery*, 4:223-227.

Bringmann G, Kuhn R (1976) Vergleichende Befunde der Schadwirkung wassergefahrdender Stoffe gegen Backterien (*Pseudomonas putida*) und Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*) . *Gwf-wasser/Abwasser*, 117:410-413.

Bringmann G, Kuhn R (1980a) Comparison of the toxic thresholds of water pollutants to bacteria, algae and protozoa in the cell multiplication inhibition test. *Water research*, 14:231-241.

Bringmann G, Kuhn R (1980b) Bestimmung der Biologischen Schadwirkung wassergefahrdender Stoffe gegen Protozoen. II Bakterienfressende Ciliaten. *Zeitschrift fuer Wasser und Abwasser Forschung*, 1:26-31.

Brooke I, Saleem A, Stewart T, Delic J, Cocker J, Patel S, Ogunbiyi A (1997) *1,2-Diaminoethane*. Sudbury, Suffolk, HSE Books (Risk Assessment Document EH72/7; ISBN 0 7176 1338 0).

BUA (1997) *Ethylenediamine.* Stuttgart, S. Hirzel (GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance Report No. 184; ISBN 3-7776-0811-4).

Caldwell J, Cotgreave I (1983) Disposition in human volunteers of theophylline and ethylenediamine given combined as aminophylline. *Clinical practice*, 23:22-25.

Carpenter C, Smyth H (1946) Chemical burns of the rabbit cornea. *American journal of ophthalmology*, 29:1363-1372.

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.

Chan-Yeung M (1982) Occupational assessment of asthma. *Chest*, 82:24S.

Cornacoff J, House R, Dean J (1988) Comparison of a radioisotopic incorporation method and the mouse ear swelling test (MEST) for contact sensitivity to weak sensitisers. *Fundamental and applied toxicology*, 10:40-44.

Cotgreave I, Caldwell J (1983a) Physicochemical and in-vitro biological studies on the possible association between theophylline and ethylenediamine in solution. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 35:774-779.

Cotgreave I, Caldwell J (1983b) Comparative plasma pharmacokinetics of theophylline and ethylenediamine after the administration of aminophylline to man. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 35:378-382.

Cotgreave I, Caldwell J (1983c) Studies on aminophylline disposition.
1. A rapid and sensitive HPLC assay for ethylenediamine in plasma and urine. *Biopharmacy and drug disposition*, 4:53-62.

Cotgreave I, Caldwell J (1985) Comparative pharmacokinetics of theophylline and ethylenediamine following single and repeated doses of a sustained-release aminophylline preparation to volunteers. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 37:618-621.

Crow K, Peachey R, Adams J (1978) Coolant oil dermatitis due to ethylenediamine. *Contact dermatitis*, 4:359-361.

Curtis M, Ward C (1981) Aquatic toxicity of forty industrial chemicals: testing in support of hazardous substance spill prevention regulations. *Journal of hydrology*, 51:359-367.

Davis J (1993) Physico-chemical factors influencing ethyleneamine sorption to soil. *Environmental toxicology and chemistry*, 12:27-35.

DePass L, Fowler E, Yang R (1984) Dermal oncogenicity studies on ethylenediamine in male C3H mice. *Fundamental and applied toxicology*, 4:641-645.

DePass L, Yang R, Woodside M (1987) Evaluation of the teratogenicity of ethylenediamine HCl in F344 rats by conventional and pair-feeding studies. *Fundamental and applied toxicology,* 9:687-697.

Dernehl C (1951) Clinical experiences with exposures to ethylene amines. *Industrial and medical surgery*, 20:541-546.

Dias M, Fernandes C, Pereira F, Pacheco A (1995) Occupational dermatitis from ethylenediamine. *Contact dermatitis*, 33:129-130.

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.

Dunn B, Rusch G, Siglin J, Blasczcak D (1990) Va riability of a mouse ear-swelling test (MEST) in predicting weak and moderate contact sensitization. *Fundamental and applied toxicology*, 15:242-248.

Edman B, Moller H (1986) Medicament contact allergy. *Dermatosen*, 34:139-142.

English J, Rycroft R (1989) Occupational sensitization to ethylene-diamine in a floor polish remover. *Contact dermatitis*, 20:220-221.

Epstein E, Maibach H (1968) Ethylenediamine. Allergic contact dermatitis. *Archives of dermatology*, 98:476-477.

Erdo S, Kiss B, Riesz M, Szporny L (1986) Stimulus-evoked efflux of GABA from preloaded slices of the rabbit oviduct. *European journal of pharmacology*, 130:295-303.

Erikson K (1979) Sensitization capacity of ethylenediamine in the guinea pig and induction response. *Contact dermatitis*, 5:293-296.

Forster P, Lloyd H, Morgan P, Parker M, Perkins M, Stone T (1981) Ethylenediamine acts upon GABA receptors and uptake sites. *Proceedings of the British Pharmacology Society, 1-3 April 1981*, p.274.

Fregert S (1981) *Manual of contact dermatitis*, 2nd ed. Copenhagen, Munksgaard.

Gad S, Dunn B, Dobbs D, Reilly C, Walsh R (1986) Development and validation of an alternative dermal sensitization test: the mouse ear-swelling test (MEST). *Toxicology and applied pharmacology*, 84:93-114.

Gelfand H (1963) Respiratory allergy due to chemical compounds encountered in the rubber, lacquer, shellac, and beauty culture industries. *Journal of allergy*, 34:374-381.

Goodwin B, Crevel R, Johnson A (1981) A comparison of three guinea-pig sensitisation procedures for the detection of 19 reported human contact sensitisers. *Contact dermatitis*, 7:248-258.

Hagmar L, Bellander T, Berg B, Simonsson B (1982) Piperazine-induced occupational asthma. *Journal of occupational medicine*, 24:193-197.

Hansen L, Kristiansson B, Sollenberg J (1984) A method for the determination of ethylenediamine in workroom air. *Scandinavian journal of environmental health*, 10:95-98.

Hardin B, Schuler R, Burg J, Booth G, Hazeldean K, MacKenzie K, Piccirrillo V, Smith K (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratogenesis, Carcinogenesis, Mutagenesis*, 7:29-48.

Hardy C, Schofield O, George C (1983) Allergy to aminophylline. *British medical journal*, 286:2051-2052.

Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E (1983) *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environmental mutagenesis*, Suppl. 1:3-142.

Hedenstedt A (1978) Mutagenicity screening of industrial chemicals. Seven aliphatic amines and one amide tested in the *Salmonella* microsome assay. *Mutation research*, 53:198-199.

Henck J, Lockwood D, Olsen K (1980) Skin sensitisation potential of trisodium ethylenediaminetetraacetate. *Drug chemistry and toxicology*, 3:99-103.

Hill D (1985) The influence of bicarbonate ions on the GABA-mimetic activity of ethylenediamine. *Neuropharmacology*, 24:147-155.

HSDB (1997) *Hazardous substances data bank*. Bethesda, MD, National Library of Medicine (CD-ROM: Micromedex Inc., Englewood, CO, Edition V35).

Hulla J, Rogers S, Warren G (1981) Mutagenicity of a series of polyamines. *Environmental mutagenesis*, 3:332-333.

Hulzebos E, Adema D, Dirven-van Breeman E, Henzen L, Van Dis W, Herbold H, Hoekstra J, Baerselman R, Van Gestel C (1993) Phytotoxicity studies with *Lactuca sativa* in soil and nutrient solution. *Environmental toxicology and chemistry*, 12:1079-1094.

IPCS (1993) *International Chemical Safety Card -- Ethylenediamine.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0269).

Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology Information Center (1992) *Biodegradation and bioaccumulation data of existing chemicals based on the CSCL Japan*. Ministry of International Trade and Industry, Chemicals Inspection and Testing Institute (ISBN 4-89074-101-2).

Kerr D, Ong J (1984) Evidence that ethylenediamine acts in the isolated ileum of the guinea pig by releasing endogenous GABA. *British journal of pharmacology*, 83:169-177.

Kradjan W, Lakshminarayan S (1981) Allergy to aminophylline: lack of predictability by skin testing. *American journal of hospital pharmacology*, 38:1031-1033.

Krantis A, Khalil A, McKay A (1990) Differences in the effects (*in vitro*) of ethylenediamine on the guinea pig and rat intestine. *European journal of pharmacology*, 177:9-17.

Kuhn R, Pattard M (1990) Results of the harmful effects of water pollutants to green algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the cell multiplication inhibition test. *Water research*, 24:31-38.

Kuhn R, Pattard M, Pernak K, Winter A (1989) Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. *Water research*, 23:501-510.

Lam S, Chan-Yeung M (1980) Ethylenediamine-induced asthma. *American review of respiratory disease*, 121:151-155.

Leung H-W (1994) Evaluation of the genotoxic potential of alkylene-amines. *Mutation research*, 320:31-43.

Leung H, Auletta C (1997) Evaluation of skin sensitisation and cross-reaction of nine alkyleneamines in the guinea pig maximization test. *Journal of toxicology -- Cutaneous and ocular toxicology*, 16:189-195.

Levin J, Andersson K, Fangmark I, Hallgren C (1989) Determination of gaseous and particulate polyamines in air using sorbent or filter coated with naphthylisothiocyanate. *Applied Industrial Hygiene Association journal*, 4:98-100.

Levin J, Andersson K, Hallgren C (1994) Exposure to low molecular weight polyamines during road paving. *Annals of occupational hygiene*, 38:257-264.

Lewinsohn H, Ott M (1991) A review of medical surveillance records of employees exposed to ethyleneamines. *Journal of occupational medicine*, 33:148-154.

Lloyd H, Perkins M, Stone T (1982) Ethylenediamine as a specific releasing agent of gamma-aminobutyric acid in rat striatal slices. *Journal of neurochemistry*, 38:1168-1169.

Mark U, Arends I (1992) *Fish early life stage test with ethylene-diamine*. Arnhem, Akzo Chemicals (Unpublished Report No. CRL F91180).

Mark U, Hantink-de Rooy E (1992) *Prolonged toxicity of ethylenediamine to* Daphnia magna. Arnhem, Akzo Chemicals (Unpublished Report No. CRL F91182).

Matsui S, Nakazawa T, Umagae Y, Kanatani K, Fujiwara T, Fueki R, Kobayashi S (1986) Two cases of late response bronchial asthma caused by ethylenediamine. *Arerugi*, 35:40-46.

Matthieu L, Weyler J, Deckers I, van Sprundel M, van Andel A, Dockx P(1993) Occupational contact sensitization to ethylenediamine in a wire-drawing factory. *Contact dermatitis*, 29:39.

Maurer T, Thomann P, Weirich E, Hess R (1979) Predictive evaluation in animals of the contact allergenic potential of medically important substances. *Contact dermatitis*, 5:1-10.

McKay A, Krantis A (1991) The effects of ethylenediamine in the rat small intestine: a powerful relaxant of the muscularis. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 69:199-204.

McKelvey J, Tallant M, Yang R (1982) *The fate of* ^{14}C-ethylene-diamine *in the mouse following different routes of administration.* Philadelphia, PA, Union Carbide Corporation, Bushy Run Research Center (Project Report 45-191).

Mills E, Stack V (1955) Suggested procedure for evaluation of biological oxidation of organic chemicals. *Sewage and industrial wastes*, 27:1061-1064.

Morgan P, Stone T (1982) Anticonvulsant actions of the putative gamma-aminobutyric acid (GABA)-mimetic, ethylenediamine. *British journal of pharmacology*, 77:525-529.

Nakazawa T, Matsui S (1990) Ethylenediamine-induced late asthmatic responses. *Journal of asthma*, 27:207-212.

Newsome W, Shields J, Villeneuve D (1975) Residues of maneb, ethylenethiuram monosulfide, ethylenethiourea and ethylenediamine on beans and tomatoes field-treated with maneb. *Journal of agricultural and food chemistry*, 23:756-758.

Ng T, Lee H, Lee F, Wang Y, Tay V, Tan K (1991) Occupational asthma due to ethylenediamine. *Annals of the Academy of Medicine*, 20:397-402.

Ng T, Lee H, Malik M, Chee Q, Cheong T, Wang Y (1995) Asthma in chemical workers exposed to aliphatic polyamines. *Occupational medicine*, 45:45-48.

Nielsen M, Jorgensen J (1987) Persistence of contact sensitivity to ethylenediamine. *Contact dermatitis*, 16:275-276.

NIOSH (1984-1989) *Manual of analytical methods. Method 3509.* Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute for Occupational Safety and Health.

Nishikawa Y (1987) Liquid chromatographic determination of aliphatic diamines in water via derivatization with acetylacetone. *Journal of chromatography*, 392:349-359.

Niveau J, Painchaux J (1973) Intoxication mortelle par ethylene diamine. *Archives des Maladies Professionnelles du Travail et de Securité Sociale*, 34:523-528.

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.

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.

NTP (1991) *Developmental toxicity of ethylene diamine in New Zealand white rabbits*. Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program (Contract NIEHS-N01-ES-95255; Report No. RTI-411).

Ormerod A, Wakeel R, Mann T, Main R, Aldridge R (1989) Polyamine sensitization in offshore workers handling drilling muds. *Contact dermatitis*, 21:326-329.

Patel S, Rimmer D (1996) *Development of an air monitoring method for the measurement of ethylenediamine*. Sheffield, Health and Safety Executive (Internal Report IR/L/IA/95/6).

Perkins M, Stone T (1980) Aminophylline and theophylline derivatives as antagonists of neuronal depression by adenosine: a micro-iontophoretic study. *Archives of international pharmacodynamics*, 246:205-214.

Petrozzi J, Shore R (1976) Generalized exfoliative dermatitis from ethylenediamine. Sensitization and induction. *Archives of dermatology*, 112:525-526.

Pitter P (1976) Determination of biological degradability of organic substances. *Water research*, 10:231-235.

Popa V, Teculescu D, Stanescu D, Gavrilescu N (1969) Bronchial asthma and asthmatic bronchitis determined by simple chemicals. *Diseases of the chest*, 56:395-404.

Pozzanni U, Carpenter C (1954) Response of rats to repeated inhalations of ethylenediamine vapours. *Archives of industria hygiene and occupational medicine*, 9:223-226.

Price K, Waggy G, Conway R (1974) Brine shrimp bioassay and seawater BOD of petrochemicals. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 46:63-77.

Price Q, George J, Marr M, Myers C, Heindel J, Schwetz B (1993) Developmental toxicity evaluation of ethylenediamine (EDA) in New Zealand white rabbits. *Teratology*, 47:432-433.

Provost T, Jillson O (1967) Ethylenediamine contact dermatitis. *Archives of dermatology*, 96:231-234.

Robinson M, Fletcher E, Johnson G, Wyder W, Maurer J (1990) Value of cutaneous basophil hypersensitivity (CBH) response for distinguishing weak contact sensitization

from irritation reactions in the guinea-pig. *Journal of investigative dermatology*, 94:636-643.

Sarthy P (1983) Release of [^{3}H] gamma-aminobutyric acid from glial (Muller) cells of the rat retina: effects of K^+, veratridine, and ethylenediamine. *Journal of neuroscience*, 3:2494-2503.

Sasseville D, Al-Khenaizan S (1997) Occupational contact dermatitis from ethylenediamine in a wire-drawing lubricant. *Contact dermatitis*, 36:228-229.

Shehade S, Beck M, Hillier V (1991) Epidemiological survey of standard series patch test results and observations on day 2 and day 4 readings. *Contact dermatitis*, 24:119-122.

Simon P, Terzian C, Frome B (1995) Skin reactions to topical aminophylline. *Journal of the American Medical Association*, 273:1737-1738.

Slesinski R, Guzzie P, Hengler W, Watanabe P, Woodside M, Yang R (1983) Assessment of genotoxic potential of ethylenediamine: *in vitro* and *in vivo* studies. *Mutation research*, 124:299-314.

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.

Smyth H Jr, Carpenter C, Weil C (1951) Range-finding toxicity data: List IV. *American Medical Association archives of industrial hygiene*, 4:119-122.

Strain G, Flory W, Tucker T (1984) Inhibition of synaptosomal uptake of amino acid transmitters by diamines. *Neuropharmacology*, 23:971-975.

Takemoto S, Kuge Y, Nakamoto M (1981) The measurement of BOD in sea water. *Suishitsu Odaku Kenkyu [Japanese journal of water pollution research]*, 4:80-90.

Tas J, Weissberg D (1958) Allergy to aminophylline. *Acta Allergologica*, 12:39-42.

Terzian C, Simon P (1992) Aminophylline hypersensitivity apparently due to ethylenediamine. *Annals of emergency medicine*, 21:312-314.

Thorgeirsson A (1978) Sensitization capacity of epoxy resin hardeners in the guinea pig. *Acta Dermatologica*, 58:332-336.

Toal M, Kinney A, Fulton R (1992) Allergy to the ethylenediamine component of aminophylline. *Ulster medical journal*, 61:205-206.

Tonogai Y, Ogawa S, Ito Y, Iwaida M (1982) Actual survey on Tlm(median tolerance limit) values of environmental pollutants, especially on amines, nitriles, aromatic nitrogen compounds and artificial dyes. *Journal of toxicological sciences*, 7:193-203.

Valeyeva K, Belomyteseva, L, Khafizullin E (1975) Occupational bronchial asthma in employees engaged in the production of ethylenediamine. *Aktual'nye Voprosy Gigieny Truda Professional'–n Patologii i Toksikologii v Neftyanoi Nefte-khimicheskoi Promyshlennosti*, 121-124.

van Ginkel C (1989) *Toxicity of ethylenediamine for* Pseudomonas putida. Arnhem, Akzo Chemicals (Unpublished Report No. CRL F89091).

van Ginkel CG, Stroo CA (1989) *Toxicity of ethylenediamine for activated sludge.* Arnhem, Akzo Chemicals (Unpublished Report No.F89054).

van Ginkel CG, Kroon AGM, Mark U (1990) *Algal inhibition test with ethylenediamine.* Arnhem, Akzo Chemicals (Unpublished Report No.F90086).

van Leeuwen C (1986) *Ecotoxicological aspects of dithiocarbamates*. Thesis, University of Utrecht. The Hague, Rijkswaterstaat (Rijkswaterstaat Communications No. 44).

van Wijk R (1992) *Environmental risk assessment of ethylenediamine and diethylenetriamine wastewater discharges in the Ems-Dollard estuary*. Arnhem, Akzo Chemicals (Unpublished Report No. CRL F92009).

van Wijk R, Postman J, Van Houwelingen H (1994) Joint toxicity of ethyleneamines to algae, daphnids and fish. *Environmental toxicology and chemistry*, 13:167-171.

Wall L (1982) Lymphatoid contact dermatitis due to ethylenediamine dihydrochloride. *Contact dermatitis*, 8:51-54.

Woodiwiss F, Fretwell G (1974) The toxicities of sewage effluents, industrial discharges and some chemical substances to brown trout in the Trent River Authority area. *Water pollution control (Great Britain)*, 73:396.

Yang R, Tallant M (1982) Metabolism and pharmacokinetics of ethylenediamine in the rat following oral, endotracheal or intravenous administration. *Fundamental and applied toxicology*, 2:252-260.

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.

Yang R, Garman R, Maronpot R, Mirro E, Woodside M (1984a) Chronic toxicity/carcinogenicity study of ethylenediamine in Fischer 344 rats. *Toxicologist*, 4:53.

Yang R, Tallant M, McKelvey J (1984b) Age-dependent pharmacokinetic changes of ethylenediamine in Fischer 344 rats parallel to a two-year chronic toxicity study. *Fundamental and applied toxicology*, 4:663-670.

Yang R, Anuszkiewicz C, Chu S, Garman R, McKelvey J, Tallant M (1987) Biochemical and morphological studies on the percutaneous uptake of [^{14}C]ethylenediamine in the rat. *Journal of toxicology and environmental health*, 20:261-272.

Zimmering S, Mason M, Valencia R, Woodruff R (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. II. Results of 20 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environmental mutagenesis*, 7:87-100.

See Also: Toxicological Abbreviations
Ethylenediamine (ICSC)
Ethylenediamine (SIDS)

添付資料 1　原資料

Brooke et al. (1997):　*1,2-Diaminoethane* (Risk Assessment Document EH72/7)

英国衛生安全実行委員会(Health and Safety Executive, HSE)報告の作成者による草案は、最初に衛生安全委員会の専門家(主として毒性学者、および疫学や職業衛生など関連する他の分野の科学者)約 10 名のレビューを受けた。修正された草案の毒性学の部分は英国保健局(United Kingdom Department of Health)の毒性学者のレビューを受けた。その後、リスク評価に関連する全部分が衛生安全委員会の三者諮問委員会である毒性化学物質評価作業部会(Working Group for the Assessment of Toxic Chemicals: WATCH)(訳注：現在のWATCH[化学物質管理作業部会]の前身)によってレビューされた。この委員会は、産業界、労働組合および学会の毒性学および職業衛生の専門家によって構成されている。WATCH のピアレビュー当時のメンバーを以下に記す。

Steve Bailey, Independent Consultant; Dr Hilary Cross, Trade Unions Congress;
Mr David Farrar, Independent Consultant;
Dr Tony Fletcher, Trade Unions Congress;
Dr Alastair Hay, Trade Unions Congress;
Dr Jenny Leeser, Chemical Industries Association;
Dr Len Levy, Institute of Occupational Hygiene, Birmingham;
Dr Mike Molyneux, Chemical Industries Association;
Mr Alan Moses, Chemical Industries Association;
Mr Jim Sanderson, Independent Consultant.

BUA (1997):　*Ethylenediamine* (GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance Report No. 184)

BUA(ドイツの既存化学物質に関する諮問委員会)による報告書作成のプロセスは、報告書作成を担当する企業(通常ドイツの最大の製造業者)が、広範な検索をした文献および企業内の研究の文献を用いて草案を作成する。この草案を政府機関、科学界、および産業界の代表者からなる作業委員会で数回にわたってレビューを行う。

添付資料 2　CICAD ピアレビュー

1,2-ジアミノエタン(エチレンジアミン)についての CICAD 文書草案は、検討のため、各国の IPCS 窓口機関や参加機関と連絡を取った上で IPCS が認定した機関・組織、および専門家に送られた。下記の関係各機関からコメントが寄せられた：

Akzo Novel nv, Arnhem, Netherlands

Department of Health, London, United Kingdom

Environment Agency, Wallingford, United Kingdom

Ethyleneamines Product Stewardship Discussion Group, Michigan,　USA

Health Canada, Ottawa, Canada

International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

National Institute for Working Life, Solna, Sweden

National Institute of Public Health and Environmental Protection,　Bilthoven, The Netherlands

Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland

United States Department of Health and Human Services (National　Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, USA;　National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, USA)

United States Environmental Protection Agency (Office of Research and Development, Washington, DC, USA)

添付資料３　CICAD 最終検討委員会

東京　1998 年 6 月 30 日～7 月 2 日

メンバー

Dr R. Benson, Drinking Water Program, United States Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA

Dr T. Berzins, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

Mr R. Cary, Health Directorate, Health and Safety Executive, Merseyside, United Kingdom

Dr C. DeRosa, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

Dr S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr I. Mangelsdorf, Documentation and Assessment of Chemicals, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Ms M.E. Meek, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada (座長)

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan (副座長)

Professor S.A. Soliman, Department of Pesticide Chemistry, Alexandria University, Alexandria, Egypt

Ms D. Willcocks, Chemical Assessment Division, Worksafe Australia, Camperdown, Australia (報告者)

Professor P. Yao, Chinese Academy of Preventive Medicine, Institute of Occupational Medicine, Beijing, People's Republic of China

オブザーバー

Professor F.M.C. Carpanini,[1] Secretary-General, ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals), Brussels, Belgium

Dr M. Ema, Division of Biological Evaluation, National Institute of Health Sciences, Osakai, Japan

Mr R. Green,[1] International Federation of Chemical, Energy, Mine and General Workers' Unions, Brussels, Belgium

Dr B. Hansen,[1] European Chemicals Bureau, European Commission, Ispra, Italy

Mr T. Jacob, Dupont, Washington, DC, USA

Dr H. Koeter, Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, France

Mr H. Kondo, Chemical Safety Policy Office, Ministry of International Trade and Industry, Tokyo, Japan

Ms J. Matsui, Chemical Safety Policy Office, Ministry of International Trade and Industry, Tokyo, Japan

Mr R. Montaigne, European Chemical Industry Council (CEFIC), Brussels, Belgium

Dr A. Nishikawa, Division of Pathology, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr H. Nishimura, Environmental Health Science Laboratory, National Institute of Health Sciences, Osaka, Japan

Ms C. Ohtake, Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr T. Suzuki, Division of Food, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr K. Takeda, Mitsubishikasei Institute of Toxicological and Environmental Sciences, Yokohama, Japan

Dr K. Tasaka, Department of Chemistry, International Christian University, Tokyo, Japan

Dr H. Yamada, Environment Conservation Division, National Research Institute of Fisheries Science, Kanagawa, Japan

Dr M. Yamamoto, Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr M. Yasuno, School of Environmental Science, The University of Shiga Prefecture, Hikone, Japan

Dr K. Ziegler-Skylakakis, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH, Institut für Toxikologie, Oberschleissheim, Germany

事務局

Ms L. Regis, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr A. Strawson, Health and Safety Executive, London, United Kingdom

Dr P. Toft, Associate Director, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

国際化学物質安全性カード

エチレンジアミン

ICSC番号:0269

エチレンジアミン
ETHYLENEDIAMINE
1,2-Diaminoethane
1,2-Ethanediamine
Dimethylenediamine
$H_2NCH_2CH_2NH_2$ / $C_2H_8N_2$
分子量:60.1

CAS登録番号:107-15-3
RTECS番号:KH8575000
ICSC番号:0269
国連番号:1604
EC番号:612-006-00-6

災害/暴露のタイプ	一次災害/急性症状	予防	応急処置/消火薬剤
火災	引火性である。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。	**裸火禁止、火花禁止、禁煙。**	粉末消火薬剤、水溶性液体用泡消火薬剤、水噴霧、二酸化炭素。
爆発	34℃以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。	34℃以上では、密閉系、換気、および防爆型電気設備。	火災時:ドラム缶などに水を噴霧して冷却する。
身体への暴露		**あらゆる接触を避ける！**	
吸入	灼熱感、咳、息切れ、咽頭痛、喘鳴。	換気、局所排気、または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	発赤、皮膚熱傷、痛み。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。医療機関に連絡する。
眼	発赤、痛み、かすみ眼、重度の熱傷。	顔面シールド、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、灼熱感、ショックまたは虚脱。	作業中は飲食、喫煙をしない。	口をすすぐ。多量の水を飲ませる。医療機関に連絡する。**吐かせない。**

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・換気。 ・すべての発火源を取り除く。 ・漏れた液を乾いた付きの容器に集める。 ・残留液を砂または不活性吸収剤で吸収させて安全な場所に移す。 ・**この物質を環境中に放出してはならない。** ・特別個人用保護具:自給式呼吸器付完全保護衣。	・耐火設備(条件)。 ・強酸化剤、酸、塩素化有機化合物、食品や飼料から離しておく。 ・乾燥。	・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・EU分類 記号:C R:10-21/22-34-42/43 S:1/2-23-26-36/37/39-45 ・国連危険物分類(UN Hazard Class):8 ・国連の副次的危険性による分類(UN Subsidiary Risks):3 ・国連包装等級(UN Packing Group):II

重要データは次ページ参照

ICSC番号:0269 Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

エチレンジアミン

ICSC番号:0269

重要データ

物理的状態; 外観:
刺激臭のある、無～黄色の吸湿性液体。

物理的危険性:

化学的危険性:
燃焼すると分解し、有毒なフューム(窒素酸化物)を生じる。中程度の強さの塩基である。塩素化有機化合物、強力な酸化剤、酸と激しく反応する。

許容濃度:
TLV:10 ppm (TWA); (皮膚); A4 (人における発がん性が分類できていない物質) (ACGIH 2006)。

MAK:IIb (MAK値は設定されていないが、資料は公表されている); 気道および皮膚感作 (Sah) (DFG 2006)。
(訳注:詳細はDFGのList of MAK and BAT valuesを参照)

暴露の経路:
体内への吸収経路:吸入、経皮、経口摂取。

吸入の危険性:
20℃で気化すると、空気が汚染されてやや急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
眼、皮膚、気道に対して腐食性を示す。経口摂取すると、腐食性を示す。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の皮膚への接触により、皮膚炎を起こすことがある。反復または長期の接触により、皮膚が感作されることがある。反復または長期の吸入により、喘息を起こすことがある。

物理的性質

・沸点:117℃
・融点:8.5℃
・比重(水=1):0.9
・水への溶解性:混和する
・蒸気圧:1.4 kPa(20℃)
・相対蒸気密度(空気=1):2.1
・20℃での蒸気/空気混合気体の相対密度(空気=1):1.01
・引火点:34℃ (c.c.)
・発火温度:385℃
・爆発限界:2.5～16.6 vol%(空気中)
・log Pow (オクタノール/水分配係数):－1.2

環境に関するデータ

・水生生物に対して毒性がある。

注

・喘息の症状は 2～3 時間経過するまで現われない場合が多く、安静を保たないと悪化する。したがって、安静と経過観察が不可欠である。
・この物質により喘息の症状を示した者は、以後この物質に接触しないこと。
・**作業衣を家に持ち帰ってはならない。**

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)－80S1604
NFPA(米国防火協会)コード:H(健康危険性)3;F(燃焼危険性)2;R(反応危険性)0

付加情報

ICSC番号:0269
更新日:2003.05

エチレンジアミン

© IPCS, CEC, 1993

訳注:掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。