

有 害 性 評 価 書

Ver. 1.0

No.55

エチレンジアミン

Ethylene diamine

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-46

CAS 登録番号：107-15-3

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報	2
4.1 製造・輸入量等.....	2
4.2 用途情報	2
4.3 排出源情報	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	3
4.3.2 その他の排出源.....	4
4.4 排出経路の推定.....	5
5. 環境中運命	5
5.1 大気中での安定性.....	5
5.2 水中での安定性.....	5
5.2.1 非生物的分解性.....	5
5.2.2 生分解性.....	5
5.2.3 下水処理による除去.....	6
5.3 環境水中での動態.....	6
5.4 生物濃縮性	6
6. 環境中の生物への影響.....	6

6.1 水生生物に対する影響.....	6
6.1.1 微生物に対する毒性.....	6
6.1.2 藻類に対する毒性.....	7
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	8
6.1.4 魚類に対する毒性.....	9
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	10
6.2 陸生生物に対する影響.....	11
6.2.1 微生物に対する毒性.....	11
6.2.2 植物に対する毒性.....	11
6.2.3 動物に対する毒性.....	12
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	12
7. ヒト健康への影響.....	12
7.1 生体内運命.....	12
7.2 疫学調査及び事例.....	15
7.3 実験動物に対する毒性.....	19
7.3.1 急性毒性.....	19
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	20
7.3.3 感作性.....	22
7.3.4 反復投与毒性.....	23
7.3.5 生殖・発生毒性.....	26
7.3.6 遺伝毒性.....	28
7.3.7 発がん性.....	30
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	31
文 献.....	33
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧.....	44
有害性評価報告書外部レビュー一覧.....	44

1. 化学物質の同定情報

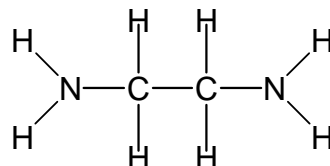
1.1 物質名 : エチレンジアミン

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-150

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-46

1.4 CAS登録番号 : 107-15-3

1.5 構造式



1.6 分子式 : $C_2H_8N_2$

1.7 分子量 : 60.10

2. 一般情報

2.1 別名

1,2-ジアミノエタン、1,2-エタンジアミン、EDA

2.2 純度

99%以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

ジエチレントリアミン (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法 : 第一種指定化学物質

消防法 : 危険物第四類第二石油類

労働基準法 : 疾病化学物質

労働安全衛生法 : 危険物引火性の物、名称等を通知すべき有害物

海洋汚染防止法 : 有害液体物質 C 類

船舶安全法 : 腐食性物質

航空法 : 腐食性物質

港則法 : 腐食性物質

3. 物理化学的性状

外 観	: 無色液体	(Merck, 2001)
融 点	: 8.5°C	(Merck, 2001)
沸 点	: 116~117°C	(Merck, 2001)
引 火 点	: 34°C(密閉式) 43°C(密閉式)	(IPCS, 2000) (NFPA, 2002)
発 火 点	: 385°C	(IPCS, 2000 ; NFPA, 2002)
爆 発 限 界	: 2.7~16.6 vol% (空气中) 1.1~5.8 vol% (空气中) 2.5~12 vol% (100°C、空气中)	(IPCS, 2000) (NFPA, 2002) (NFPA, 2002)
比 重	: 0.898 (25°C/4°C)	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度	: 2.07 (空気 = 1、計算値)	
蒸 気 圧	: 1.2 kPa (20°C)	(IPCS, 2000)
分 配 係 数	: オクタノール/水分配係数 log Kow = -2.04 (測定値)、-1.62 (推定値)	(SRC:KowWin, 2002)
解 離 定 数	: pKa ₁ = 10.71、pKa ₂ = 7.56	(GDCh BUA, 1995)
スペクトル	: 主要マススペクトルフラグメント m/z 30 (基準ピーク = 1.0)、43 (0.053)	(NIST, 1998)
吸 脱 着 性	: 土壌吸着係数 K _{oc} = 25 (非解離状態での推定値)	(SRC:PcKocWin, 2002)
溶 解 性	: 水 : 混和 アルコール : 混和、ベンゼン : 可溶、エーテル : 微溶	(IPCS, 2000) (Merck, 2001)
ヘンリー定数	: 1.75 × 10 ⁻⁴ Pa·m ³ /mol (1.73 × 10 ⁻⁹ atm·m ³ /mol) (25°C、測定値)	(SRC:PhysProp, 2002)
換 算 係 数	: (気相、20°C) 1 ppm = 2.50 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.400 ppm (計算値)	
そ の 他	: 水溶液はアルカリ性を示す (25%水溶液は 25°Cでは pH11.9)	(U.S. NLM; HSDB, 2002)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

エチレンジアミンの 2001 年度の製造・輸入量は、10,000~100,000 トンの範囲と報告されている (経済産業省, 2003)。

また、別途調査したところ、エチレンジアミンの国内供給量は 1997 年から 2001 年の 5 年間に於いて年間 6,000~7,000 トンと推定されている (製品評価技術基盤機構, 2003)。

4.2 用途情報

エチレンジアミンの用途の内訳を表 4-1 に示す (製品評価技術基盤機構, 2003)。エチレンジアミンは、キレート剤やエポキシ樹脂硬化剤、殺菌剤、繊維関係では防しわ剤や染料固着剤等

の合成原料に使用される。

表 4-1 エチレンジアミンの用途別使用割合

	用途	割合 (%)
合成原料	キレート剤	35
	エポキシ樹脂硬化剤	20
	殺菌剤	15
	繊維関係 (防しわ剤、染料固着剤)	10
	可塑剤	10
	ゴム薬品	10
	合計	100

(製品評価技術基盤機構, 2003)

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003)(以下、2001 年度 PRTR データ)によると、エチレンジアミンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 12 トン、公共用水域へ 161 トン排出され、下水道へ 1 トン、廃棄物として 434 トン移動している。土壌への排出はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 144 トン排出されたと推計されている。非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2001 年度 PRTR データに基づき、エチレンジアミンの対象業種別の環境媒体(大気、公共用水域、土壌)への排出量と移動量を表 4-2 に示す。その際、届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、公共用水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推計した。届出データがない業種については、平成 12、13 年度 PRTR パイロット事業の結果を参考に推定した(製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-2 エチレンジアミンの届出対象業種別の環境媒体への排出量等 (トン/年)

業種名	届出					届出外			届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量		排出量 (推計) ¹⁾				
	大気	公共用 水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	公共用 水域	土壌	排出計 ³⁾	割合 (%)
化学工業	8	161	0	1	411	<0.5	<0.5	0	169	53
倉庫業	1	0	0	0	0	38	0	0	39	12
その他の製造業	—	—	—	—	—	34	0	0	34	11
繊維工業	0	0	0	0	4	32	0	0	32	10
電気機械器具 製造業	3	0	0	<0.5	4	10	0	0	13	4
輸送用機械器具 製造業	—	—	—	—	—	9	0	0	9	3
金属製品製造業	0	0	0	0	10	8	0	0	8	3
石油製品・石炭 製品製造業	—	—	—	—	—	4	0	0	4	1
家具・装備品 製造業	—	—	—	—	—	4	0	0	4	1
その他 ²⁾	—	—	—	—	—	5	<0.5	0	5	2
合計 ³⁾	12	161	0	1	434	144	<0.5	0	317	100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

- 1) 大気、公共用水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。
 2) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。
 3) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。
 —: 届出なしまたは推計されていない。
 0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

日本化学工業協会加盟企業のうち化学工業製品を製造・使用していると考えられる企業を対象として実施している調査によると、2001年度のエチレンジアミンを製造する段階でのエチレンジアミンの排出量は、大気に7トン、公共用水域に159トンである(日本化学工業会, 2002)。したがって、2001年度PRTRデータに基づく届出対象業種からの排出量のうち、大気への排出量のほとんどがエチレンジアミンを使用する段階からの排出であり、公共用水域への排出量のほとんどがエチレンジアミンの製造段階での排出と考えられる(製品評価技術基盤機構, 2004)。

4.3.2 その他の排出源

2001年度PRTRデータで推計対象としている以外のエチレンジアミンの排出源として、プラスチック添加剤であるエチレンジアミンの残渣(1~2 mg/kg)の排出が考えられるが、環境への排出量の推定は困難であるとの報告がある(GDCh BUA, 1995)。また、エチレンジアミンは、殺菌剤であるエチレンビス(ジチオカーバメート)の分解生成物であるとの報告もある(IPCS, 1999)。しかし、これらの詳細についての情報は、調査した範囲では得られていない。

4.4 排出経路の推定

エチレンジアミンが合成原料として使用されているという用途情報及び2001年度PRTRデータ等から判断して、その主たる排出経路は、大気への排出量のほとんどがエチレンジアミンを使用する段階からの排出であり、公共用水域への排出量のほとんどがエチレンジアミンの製造段階での排出と考えられる。添加剤としての残渣の溶出及び殺菌剤の分解生成に関する定量的な情報が得られなかったため、これらを本評価書では排出量として考慮しない。

エチレンジアミンの放出シナリオとして、大気へ12トン、公共用水域へ161トンが排出され、土壌への排出はないとした。ただし、下水道への移動量及び廃棄物としての移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出量を考慮していない。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

a. OHラジカルとの反応性

対流圏大気中では、エチレンジアミンとOHラジカルとの反応速度定数が 6.3×10^{-11} cm³/分子/秒 (25°C、推定値) である (SRC:AopWin, 2002)。OHラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³とした時の半減期は3~6時間と計算される。

b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、エチレンジアミンのオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、エチレンジアミンの硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

エチレンジアミンは加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。また、エチレンジアミン (濃度 450 mg/L) の直接光分解は水中では起こらない (GDCh BUA, 1995)。

5.2.2 生分解性

エチレンジアミンは、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 39% (NO₃として) 及び 94% (NH₄として) であり、良分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は 96%、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定での分解率は 100%であった (通商産業省, 1991)。

エチレンジアミンのクロズドボトルを用いた好氣的な生分解性試験 (OECD テストガイド

ライン 301D) に関する報告があり、BOD 測定での分解率は、活性汚泥由来の微生物を用いた場合には 10 日間で 88%、28 日間で 95% であり、公共下水場排水由来の微生物を用いた場合には 28 日間で 80% 以上であった (Akzo, 1989)。

また馴化した活性汚泥を用いた Zahn-Wellens 試験 (好氣的な本質的生分解性試験) では、溶存有機炭素量 (DOC) 測定での分解率は 10 日間で 90% 以上であった (Voelskow, 1990)。エチレンジアミンを唯一の炭素源とし、馴化した活性汚泥を用いた分解性試験では、化学的酸素要求量 (COD) 測定での分解率は 8 日間で 97.5% であった (Pitter, 1976)。

この他に家庭用排水 (Price et al., 1974) や河川水 (Mills and Stack, 1955) を用いた生分解性試験があり、いずれもエチレンジアミンは好氣的条件下で容易に生分解されるとしている。

以上のことから、エチレンジアミンは好氣的条件下では生分解されやすいと推定される。

なお、調査した範囲内では、エチレンジアミンの嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、エチレンジアミンの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

5.3 環境水中での動態

エチレンジアミンの蒸気圧は 1.2 kPa (20°C)、水には混和し、ヘンリー定数は 1.75×10^{-4} Pa·m³/mol (25°C) と小さいので (3 章参照)、水中から大気への揮散は小さいと推定される。

土壌吸着係数 K_{oc} の値は、非解離の状態では 25 (3 章参照) であり、この状態では懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。しかし、解離定数 ($pK_{a1} = 10.71$ 、 $pK_{a2} = 7.56$) (3 章参照) から、一般的な環境水中ではアミノ基は、プロトン付加体として存在していると推定され、腐植物質 (フミン物質) のカルボキシル基などと強く結合すると推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中にエチレンジアミンが排出された場合は、好氣的条件下では容易に生分解されると推定されるが、水中の懸濁物質に吸着されたエチレンジアミンは底質に移行し、揮散による除去は小さいと推定される。

5.4 生物濃縮性

調査した範囲内では、エチレンジアミンの生物濃縮係数 (BCF) の測定値に関する報告は得られていない。しかし、エチレンジアミンの BCF はオクタノール/水分配係数 $\log K_{ow}$ の値 -2.04 (3 章参照) から 3.2 と計算され (SRC: BcfWin, 2002)、水生生物への濃縮性は低いと推定される。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

エチレンジアミンの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

細菌や原生動物での毒性影響について報告されており、毒性の最小値は、細菌では活性汚泥

の呼吸阻害を指標とした 1 時間 NOEC の 0.5 mg/L (van Ginkel and Stroo, 1989)、原生動物では鞭毛虫類 (*Entosiphon sulcatum*) の増殖阻害を指標とした 72 時間毒性閾値 (EC₅) の 1.8 mg/L であった (Bringmann, 1978)。

表 6-1 エチレンジアミンの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Pseudomonas putida</i> (シュードモナス)	25	16 時間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	0.85 (n)	Bringmann & Kuhn, 1978
	ND	17 時間 EC ₅₀	増殖阻害	29 (n)	van Ginkel, 1989
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	ND	15 分間 EC ₅₀	発光阻害	20.4 (n)	van Leeuwen et al., 1985
<i>Nitrosomonas</i> sp. 及び <i>Nitrobacter</i> sp. (硝化細菌)	ND	3 時間 最小阻害濃度 (MIC)	アンモニアの硝酸塩への酸化	3.2 (n)	
<i>Nitrosomonas</i> sp. (硝化細菌の一種)	ND	2 時間 IC ₅₀	アンモニア酸化	17	
硝化細菌類	ND	3 時間 EC ₅₀	呼吸阻害	3.2	Balk & Meuwesen, 1989a
活性汚泥	ND	1 時間 EC ₅₀ 1 時間 NOEC	呼吸阻害	1,600 0.5	van Ginkel & Stroo, 1989
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25 pH6.9	72 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	1.8 (n)	Bringmann, 1978
<i>Uronemia parduczi</i> (繊毛虫類)	25 pH6.9	20 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	52 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
<i>Chilomonas paramecium</i> (鞭毛虫類)	20 pH6.9	48 時間毒性閾値 ²⁾	増殖阻害	103 (n)	Bringmann et al, 1980

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 対照区と比較して 3% の影響を与える濃度 (EC₃)、2) 対照区と比較して 5% の影響を与える濃度 (EC₅)

6.1.2 藻類に対する毒性

エチレンジアミンの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

緑藻のセレナストラムの生長阻害を指標とした生長速度により算出された 96 時間 EC₅₀ は 151 mg/L であった (van Wijk et al., 1994)。同じセレナストラムのバイオマス及び生長速度により算出された 72 時間 EC₅₀ はそれぞれ 71 mg/L、645 mg/L、72 時間 NOEC は約 3.2 mg/L とした報告 (van Ginkel et al., 1990) はあるが、未公開のデータであるため詳細を確認できない。

セネデスムスでのバイオマス及び生長速度により算出された 48 時間 EC₅₀ は共に 100 mg/L 超であった (Kuhn and Pattard, 1990)。また、クロレラの生長阻害の 96 時間 EC₅₀ は 61 mg/L (バイオマス) と 100 mg/L (生長速度) であった (van Leeuwen et al., 1985)。

セネデスムス及びミクロシスティスを用いた 8 日間毒性閾値 (EC₃) がそれぞれ 0.85 mg/L、0.08 mg/L であったとの報告もあるが、通常の生長阻害試験とは異なるエンドポイントが使われ

ている (Bringmann and Kuhn, 1977)。

調査した範囲内では、エチレンジアミンの海産種に関する試験報告は得られていない。

表 6-2 エチレンジアミンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献	
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	止水	22	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 生長速度	151 (n)	van Wijk et al., 1994
	EC ²⁾ 止水	ND	72 時間 EC ₅₀ 72 時間 NOEC	生長阻害 バイオマス 生長速度	71 645 約 3.2 (n)	van Ginkel et al., 1990
	止水	20±1	7 日間 EC ₅₀	生長阻害 生長速度	> 100	NAPM, 1974
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セテナスミス)	DIN ³⁾ 38413-9 止水	24±1	48 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₁₀	生長阻害 生長速度 バイオマス 生長速度 バイオマス	>100 >100 >100 55 (n)	Kuhn & Pattard, 1990
	止水	27	8 日間毒性閾値 ⁴⁾	生長阻害 中和 (pH 7) 非中和	0.85 3.2 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977a
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	止水	20±1	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス 生長阻害	61 100 (n)	van Leeuwen et al., 1985
<i>Microcystis aeruginosa</i> (藍藻、ミクロシステリス)	止水	27	8 日間毒性閾値 ⁴⁾	増殖阻害	0.08 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977a

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 現欧州連合 (EU) テストガイドライン、3) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン、4) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC₃)

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

エチレンジアミンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

オオミジンコに対する急性毒性としては、24～48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は 14～19 mg/L であった (Akzo, 1992; Bringmann and Kuhn 1977b; 1982; Kuhn et al., 1989)。また、EC (現 EU) や OECD テストガイドラインに準拠して実施した試験での 48 時間 LC₅₀ は 26.5～46 mg/L であった (van Leeuwen et al., 1985; van Wijk et al., 1994)。なお、96 時間 LC₅₀ が 0.88mg/L とした報告 (NAPM, 1974) もあるが、原著が入手できず、信頼性を確認できない。

海産種としては、ブラインシュリンプの 24 時間 LC₅₀ が 14 mg/L であった (Price et al., 1974)。

長期毒性としては、ドイツ環境庁テストガイドライン (UBA; version I/1984) に準拠したオオミジンコの 21 日間繁殖試験での NOEC は 0.16 mg/L であった (Kuhn et al., 1989)。また、オオミジンコの 21 日間繁殖試験 (EEC Draft 4 XI/681186) での、NOEC は 2 mg/L であった (Akzo, 1992)。

表 6-3 エチレンジアミンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	ND	ND	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	16.7	Balk & Meuwesen, 1989b
	生後 24 時間 以内	UBA ¹ , 1984 止水	20	ND	8.0 ±0.2	24 時間 EC ₁₀	3.5	Kuhn et al., 1989
		24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害 (n)				14		
		UBA, 1984 半止水 閉鎖系				21 日間 NOEC 繁殖	0.16 (a, n)	
		止水 閉鎖系	20- 22	286	7.6- 7.7	24 時間 EC ₀ 24 時間 EC ₅₀ 24 時間 EC ₁₀₀ 遊泳阻害 (n)	6.4 16 115	Bringmann & Kuhn, 1977b
		止水 閉鎖系	20	ND	8	24 時間 EC ₀ 24 時間 EC ₅₀ 24 時間 EC ₁₀₀ 遊泳阻害 (n)	1.2 19 150	Bringmann & Kuhn, 1982
		OECD 202 半止水	20	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	26.5 (n)	van Leeuwen et al., 1985
	ND	EC ² 止水	20	1.4 meq/L	8	48 時間 LC ₅₀	46 (n)	van Wijk et al., 1994
	生後 24 時間 以上	ND	ND	ND	7- 7.5	96 時間 LC ₅₀	0.88	NAPM, 1974
	ND	EC ² 止水	ND	ND	ND	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	17	Akzo, 1992
ND	EC ² 半止水	ND	ND	ND	21 日間 LOEC 21 日間 NOEC 繁殖阻害	4 2 (n)		
海水								
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、ブラ インシュリンプ)	ND	止水 閉鎖系	24.5	ND	ND	24 時間 LC ₅₀	14 (n)	Price et al., 1974

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、
(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態
1) ドイツ連邦環境庁 (Umweltbundesamt) テストガイドライン、2) 現欧州連合 (EU) テストガイドライン

6.1.4 魚類に対する毒性

エチレンジアミンの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

淡水魚としては、ファットヘッドミノー、グッピー、メダカ等に対する急性毒性データがあり、その96時間LC₅₀は116～1,545 mg/Lの範囲にある (Balk and Meuwesen, 1989c; Curtis and Ward, 1981; van Leeuwen, 1986; van Wijk et al., 1994)。最小値はファットヘッドミノーに対する116 mg/Lであった (Curtis and Ward, 1981)。なお、クリークチャブの24時間LC₀及びLC₁₀₀が30 mg/L、60 mg/Lであった (Gillette et al., 1952) との報告もあるが、暴露時間が短く、河川水を用いている等の理由で評価できない。

海水魚では、ブラウンマスの48時間LC₅₀が230 mg/Lであった (Woodiwiss and Fretwell, 1974)。調査した範囲内では、エチレンジアミンの長期毒性に関する試験報告は得られていない。

表 6-4 エチレンジアミンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	ND	U.S. EPA 止水	22 ±1	40-48	7.2- 7.9	96 時間 LC ₅₀	116 (n)	Curtis & Ward, 1981
<i>Cyprinus carpio</i> (コイ)	ND	ND	ND	18.3	6.7	死亡 <60 時間	129- 159	Loeb & Kelly, 1963
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	2 cm 2 g	JIS 止水	25	ND	7.0	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀	1,000 1,000 (n)	Tonogai et al., 1982
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	ND	OECD 半止水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	275 (n)	van Leeuwen, 1986
	ND	ND	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	640	Balk & Meuwesen, 1989c
	ND	EC ¹⁾ 半止水	20	ND	8	96 時間 LC ₅₀	1,545 (n)	van Wijk et al., 1994
<i>Leuciscus idus melanotus</i> (コールテソルフエ、コイ科)	ND	DIN ²⁾ 38412-15	ND	ND	ND	48 時間 LC ₀ 48 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₁₀₀	360 405 450 (n)	Juhnke & Ludemann, 1978
<i>Semotilus atromaculatus</i> (クリークチャブ、コイ科)	ND	止水 密閉	15- 21	河川水	8.3	24 時間 LC ₀ 24 時間 LC ₁₀₀	30 60	Gillette et al., 1952
海水								
<i>Salmo trutta</i> (ブラウンマス)	ND	ND	10 ±1	ND	7.6	48 時間 LC ₅₀	230	Woodiwiss & Fretwell, 1974

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 現欧州連合 (EU) テストガイドライン、2) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

エチレンジアミンのその他水生生物に対する毒性試験結果を表 6-5 に示す。

アフリカツメガエルを用いた10日間の催奇形性試験で、0.1～10 mg/Lの濃度で胚 (ステージ

10～12) の奇形発生率及び死亡率の増加はなかった。5～12 日齢の幼生では、10 日間 LC₅₀ は 250 mg/L であった (Birch and Prahlad, 1986)。

ダルマガエルの幼生を用いた 3 時間の LC₅₀ は、150 mg/L、6、12、24、48 時間の LC₅₀ はいずれも 130 mg/L であった (Nishiuchi, 1984)。

表 6-5 エチレンジアミンのその他水生生物に対する毒性試験結果

生物種	暴露方法・暴露期間	結果	文献
<i>Xenopus laevis</i> (アフリカツメガエル)	10 日間催奇形性試験 0.1-10 mg/L	胚 (ステージ 10-12) の奇形発生率及び死亡率の増加なし	Birch & Prahlad, 1986
	幼生期 (5-12 日齢) 暴露	10 日間 LC ₅₀ 250 mg/L	
<i>Rana brevipoda</i> (ダルマガエル)	幼生期に暴露	3 時間 LC ₅₀ 150 mg/L 6、12、24、48 時間 LC ₅₀ 130 mg/L	Nishiuchi, 1984

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、エチレンジアミンの微生物 (土壤中の細菌や菌類等) に関する試験報告は得られていない。

6.2.2 植物に対する毒性

エチレンジアミンの植物に対する毒性試験結果を表 6-6 に示す。

レタス種子を用いた土壌試験と水耕試験の結果、人工土壌試験での新芽の重量を指標とした生長阻害についての 14 日間 EC₅₀ は 692 mg/kg 乾土であり、水耕試験での 21 日間 EC₅₀ は 208 mg/L であった (Hulzebos et al., 1993)。

また、レタスの発芽阻害の 72 時間 EC₅₀ は 4,507 mg/L であった (Reynolds, 1975)。

表 6-6 エチレンジアミンの植物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント	濃度	文献
<i>Lactuca sativa</i> (双子葉植物、レタス)	土壌試験: 土壌 (粘土 24%、有機 成分 1.8%、 p H7.5、湿度 80%)	7 日間 EC ₅₀	>1,000	Hulzebos et al., 1993
		14 日間 EC ₅₀ 生長阻害	692 mg/kg 乾土	
	水耕試験: 週に 3 回試験液を交 換	21 日間 EC ₅₀ 生長阻害	208 mg/L	
	ND	72 時間 EC ₅₀ 発芽阻害	4, 507 mg/L	Reynolds, 1975

ND: データなし

6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、エチレンジアミンの動物に関する試験報告は得られていない。

6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

エチレンジアミンの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害、繁殖などを指標に検討が行われている。

微生物について、毒性の最小値は、細菌では活性汚泥の呼吸阻害を指標とした1時間 NOEC の 0.5 mg/L、原生動物では鞭毛虫類 (*Entosiphon sulcatum*) の増殖阻害を指標とした72時間毒性閾値 (EC₅) の 1.8 mg/L であった。

藻類について、セテナストラム、セネデスムス、クロレラなどの生長阻害試験が報告されている。クロレラを用いて生長速度により算出した96時間 EC₅₀ は 100 mg/L であった。この値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。また、信頼性を確認できた NOEC は得られていない。

無脊椎動物に関しては、オオミジンコに対する遊泳阻害を指標とした24~48時間 EC₅₀ は 14~19 mg/L、48時間 LC₅₀ は 26.5~46 mg/L、海産種であるブラインシュリンプの24時間 LC₅₀ は 14 mg/L であった。これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。長期毒性の最小値としては、ドイツ環境庁テストガイドラインに準拠したオオミジンコに対する21日間繁殖試験の NOEC が 0.16 mg/L であった。

魚類に関しては、淡水魚のファットヘッドミノー、グッピー、メダカ等の96時間 LC₅₀ が 116~1,545 mg/L の範囲にあり、海水魚では、ブラウンマスの48時間 LC₅₀ は 230 mg/L であった。これらの値は GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。長期毒性についての報告は得られていない。

その他の水生生物では、アフリカツメガエルの幼生を用いた10日間 LC₅₀ は 250 mg/L であった。また、ダルマガエルの幼生の6~48時間 LC₅₀ は 130 mg/L であった。

陸生植物ではレタスの生長阻害に関する土壌試験と水耕試験の報告があり、水耕試験による21日間 EC₅₀ は 208 mg/L である。

以上から、エチレンジアミンの水生生物に対する急性毒性は、藻類及び甲殻類に対して GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。長期毒性についての NOEC は、甲殻類では 0.16 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコの繁殖を指標とした21日間 NOEC の 0.16 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

エチレンジアミンの動物における代謝経路を図 7-1 に示す。

a. 吸収

ラットの経口投与でのエチレンジアミンの吸収速度は、加齢による変化や性差、投与期間（6、18 か月）の差はなかった（Yang et al., 1984b）。

一方、経皮投与ではエチレンジアミンの吸収性は低い。10% ¹⁴C-エチレンジアミン水溶液 0.2mL をラットの剃毛背部（50 cm²）に適用後、排泄物中と体内残留放射能の合計は 24% であった。表皮を腐食する濃度である 25 及び 50% 溶液ではこれより吸収性は高く、50% 以上吸収された。なお、呼気中に排泄された放射能は算定されていない（Yang, et al., 1987）。

b. 分布

雄 Wistar ラットに [1,2-¹⁴C]-エチレンジアミン二塩酸塩 5、50 及び 500 mg/kg を単回静脈内投与し、48 時間後の組織内分布を検討した実験で、放射能は測定 26 器官の全てで用量依存的に増加し、組織重量あたりの放射能の量は肝臓、腎臓、骨髄、甲状腺、副腎に多く分布し、48 時間後の主要臓器（肝臓、腎臓、肺、脳）からは 2.3、1.7、2.0%（それぞれ 5、50、500 mg/kg、以下同じ）、屠体からは 12.2、9.4、10.8% が検出された（Yang and Tallant, 1982）。

Wistar ラットでは、エチレンジアミンの血漿中消失速度には投与経路による薬物動態学的な差はなく、[1,2-¹⁴C]-エチレンジアミン二塩酸塩を 5、50、500 mg/kg の用量で経口、気管内及び静脈内投与後の総クリアランスは、低用量で約 173～189 mL/h、中用量で約 204～227 mL/h、高用量で約 101～154 mL/h であった。最終半減期は、低用量で 7.6～8.0 時間、中間用量で 5.3～8.0 時間、高用量で 4.1～6.9 時間であった。以上により、高用量では血漿中から消失の過程は飽和したと考えられる。なお、別の試験で実験動物に腎毒性がみられているが、これらの腎臓毒性と尿中排泄への影響の有無については不明である（Dow, 1982; Yang and Tallant, 1982）。

[1,2-¹⁴C]-エチレンジアミン二塩酸塩水溶液 0.2 mL を雄 Wistar ラットの剃毛背部皮膚（範囲 7 × 7 cm²）へ閉塞経皮適用すると、血漿からの消失半減期は、25% の適用濃度では 4.4 時間、50% では 4.9 時間であった（Yang et al., 1987）。

ヒトから採取した血液を [1,2-¹⁴C]-エチレンジアミン（1～15 μg/mL）とインキュベート（37℃ 30 分）した実験で、放射能は濃度に関係なく赤血球と血漿にほぼ同等に分布した（添加 [1,2-¹⁴C]-エチレンジアミンの量の約 49～52% は血漿中で検出）。なお、血漿タンパクとの結合は確認できなかった（Caldwell and Cotgreave, 1983a, 1983c; Cotgreave and Caldwell, 1983b）。

c. 代謝・排泄

Caldwell and Cotgreave (1983b) は、雄 Lewis ラットに [¹⁴C]-エチレンジアミン（16 mg/kg）を腹腔内に単回投与し、*N,N'*-ジアセチルエチレンジアミン（投与量の 2% 以下）と馬尿酸（投与量の 1% 以下）を検出し、エチレンジアミンは以下の二経路によって代謝されると考えた。

- 1) 片方または両方のアミノ基のアセチル化
- 2) 脱アミノ化後、アミノアセトアルデヒドを経て速やかにグリシンに代謝される

エチレンジアミンをアミノ酸化酵素（黒色麹菌由来）及びシトクロム C（ウマ心臓由来）とインキュベートし、エチレンジアミンによるシトクロム C の還元の有無を調べ、1mol のエチレンジアミンは 2 mol のシトクロム C と反応することが確認された。嫌氣的アンモニア産生に基づき、エチレンジアミンは最初に脱水反応で 1-アミノ-2-イミノエタンになり、次に加水分解に

より、アンモニアとアミノアセトアルデヒドが生成すると推定している (Hoshika, 1967)。

Wistar ラットに $[1,2-^{14}\text{C}]$ エチレンジアミン二塩酸塩 5、50、500 mg/kg を単回で経口、気管内、静脈内投与した後、尿中に排出される代謝物は、経路に関係なく、主に *N*-アセチルエチレンジアミン (40~68%) であった。また、用量の増加により、代謝物の排泄される割合の顕著な減少及び排泄物中のエチレンジアミン未変化体の割合の増加がみられ、エチレンジアミンの代謝が飽和したことを示している。経口投与の場合、投与 24 時間後までに、尿中からは投与放射能の 55.8、55.9、45.7% (それぞれ 5、50、500 mg/kg、以下同じ) で検出され、糞中からは 4.5、13.8、16.2% が、呼気中からは 7.8、4.8、5.9% が検出された。この結果から、尿排泄が主な排泄経路と考えられた。このほか、同様の実験を気管内投与、静脈内投与で実施した結果、5、50、500 mg/kg の各用量におけるエチレンジアミンの 24 時間以内の排泄 (尿、糞、呼気中) は、気管内投与で 81.4、78.9、75.4%、静脈内投与で 79.7、77.3、68.8% であり、いずれの経路でも吸収・排泄は速やかであった (Dow, 1982; Yang and Tallant, 1982)。

経皮適用でも、吸収されたエチレンジアミン ($[1,2-^{14}\text{C}]$ -エチレンジアミン二塩酸塩を適用) の大部分は、尿から排泄され、糞から少量が排出された。呼気から二酸化炭素としての排泄は認められなかった (Yang et al., 1987)。

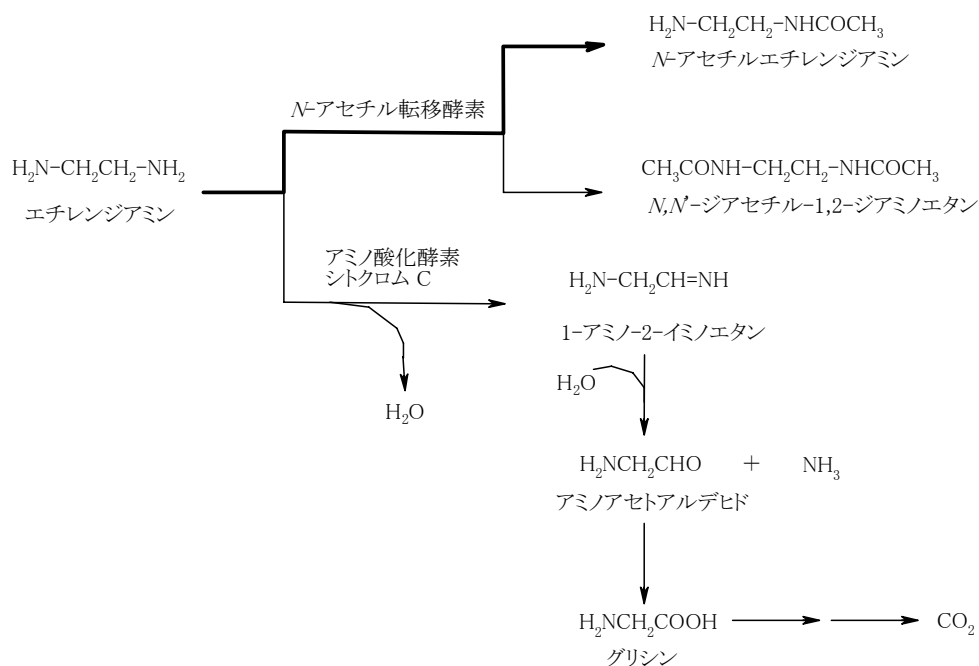


図 7-1 エチレンジアミンの代謝経路

(Caldwell and Cotgreave, 1983b、Hoshika, 1967、Yang and Tallant, 1982 より作成)

d. ヒトでの生体内運命

健康な男性ボランティア 3 人 (22~26 歳、体重 65~95 kg) に、エチレンジアミン含有製剤を経口投与 (43mg エチレンジアミン/ヒト) した実験で、投与 45 分後、エチレンジアミンの血漿

中濃度は約 0.3 $\mu\text{g/mL}$ になり、その後一次指数関数的に減少し、3 時間後には検出されなかった。血漿からの消失半減期 ($t_{1/2}$) は 60 分であった。エチレンジアミンの平均血漿クリアランスは 589mL/分、生物学的利用性 (bioavailability) は 34% であった。24 時間以内に 3% は未変化体、45% はアセチル化体として尿中に排泄された (Caldwell and Cotgreave, 1982, 1983a, 1983c; Cotgreave and Caldwell, 1983a, 1983c)。

250 mg 製剤/ヒト (35 mg エチレンジアミン/ヒト) を単回静脈内投与した場合は、血清中のエチレンジアミンに二相性の減少がみられた。第一相半減期平均 7.2 分、第二相半減期は平均 33 分であり、投与 3 時間後には血漿中に検出されなかった。投与 24 時間までに、尿中に投与量の 18% の未変化体と 43% のアセチル化体エチレンジアミンが検出された。血漿クリアランスは、574 mL/分であった。これらの結果から、エチレンジアミンは経口投与後、初回肝臓通過で吸収量の約 60% が代謝されると推定された (Caldwell and Cotgreave, 1982, 1983a, 1983c; Cotgreave and Caldwell, 1983a, 1983c)。

6 人のボランティア (21~47 歳, 男性 4 人, 女性 2 人, 体重 51~84 kg) にエチレンジアミン含有製剤を 10 mL (エチレンジアミン 46.9 mg/ヒト) の用量で静脈内投与 (注射速度 1.4 mL/分) した。エチレンジアミンの血漿からの消失半減期 ($t_{1/2}$) は 114 ± 58 分、血漿からのクリアランスは 609 mL/分 (平均体重 70kg を想定) であった (Caldwell et al., 1986)。

ボランティア (20~28 歳, 男性 5 人, 女性 1 人, 体重 48~95 kg) にエチレンジアミン含有錠剤 (組成の記載なし) を 12 時間間隔で 5 回投与 (225 mg/回) した実験で、1 回目及び 5 回目の各投与後、30 分、1、2、3、5、7 時間目に血液を採取した。1 回目投与後の血漿中濃度は 60 分後に最大 (0.16 mg/mL) になり、5~7 時間後に検出限界 (エチレンジアミン 0.03 $\mu\text{g/mL}$) 以下となった。5 回目の投与では 2 時間後に最大濃度 (0.16 $\mu\text{g/mL}$) を示し、5~7 時間後に検出限界以下になった。エチレンジアミンは反復投与してもヒトの体内には蓄積しなかった (Cotgreave and Caldwell, 1985)。

エチレンジアミンを含む喘息薬を経口投与 (エチレンジアミンの投与量: 68.5 mg/ヒト/日) された患者の尿中に *N*-アセチルエチレンジアミンが代謝物として排泄され、4 日目の投与後までの *N*-アセチルエチレンジアミンの排泄は、53 mg/日であった (Markiw, 1975)。

7.2 疫学調査及び事例

エチレンジアミンの疫学調査及び事例を表 7-1 に示す。

a) 事例

ヒトのエチレンジアミンによる急性中毒の死亡例として、皮膚及び吸入暴露 (暴露濃度不明) した作業者は、暴露 4 時間後から頻脈、溶血による高カリウム血症及び無尿症を伴う尿細管腎症が発生し、暴露 55 時間後に虚血性心疾患により死亡したとの報告がある (Niveau and Painchaux, 1973a, b)。

エチレンジアミンのヒトの刺激性に関する以下の報告がある。

0.1 mL の 1% エチレンジアミン溶液 (0.9% の塩化ナトリウム溶液に溶解) を 70 歳の男性の背部皮内単回投与した結果、投与部位に紅斑、蕁麻疹及び水疱が生じ、その部位の病理組織学検査では壊死及び水腫が認められた。同一処置の他の 2 人 (年齢記載なし) のうち 1 人の皮膚には水疱がみられた程度であった。3 週間後、この 3 人の皮膚に 1% エチレンジアミン水和乳化軟

膏をパッチ適用したが、影響はみられなかった (Kradjan and Lakshminarayan, 1981)。

4人のボランティアにエチレンジアミンを5～10秒間吸入暴露させた試験で、250 mg/m³の濃度では刺激性はなかったが、500及び1,000 mg/m³ではそれぞれ軽度または重度の眼及び鼻粘膜への刺激性がみられた (Pozzani and Carpenter, 1954)。

ボランティアへの皮膚適用試験で、8% (5/61人) に感作性が認められた (Maibach, 1975) とする報告がある。また、ボランティアにエチレンジアミン含有の皮膚クリームを局所適用後、パッチ試験及び光パッチ試験を行い光線過敏症を確認した (Burry, 1986) とする報告、ボランティアにエチレンジアミン含有医薬及びスキンケア製剤の局所適用後、パッチ試験を行い局所適用後に生じた接触アレルギーはエチレンジアミンに起因することを確認したとする報告 (Edman and Moeller, 1986) がある。また、エチレンジアミンはアレルギー性皮膚反応を生じると考えられている (IPCS, 1999)。

エチレンジアミンを含むエチレンアミン類の混合物に最長4年間暴露し、産業医により皮膚炎が生じた35人の従業員の調査が行われ、35人中3人の従業員は呼吸器に対する感作もみられた (暴露濃度のデータの記載なし)。エチレンアミン類に皮膚刺激性及び感作性があることが知られていることから、著者はこの調査から、エチレンアミン類が呼吸器感作の主要原因物質であると結論した (Dernehl, 1951)。

職場でエチレンジアミンを含む低分子の化学物質に混合暴露し喘息症状を示した48人のうち呼吸器障害を示した6人に、刺激性を示さない低濃度のエチレンジアミンを吸入暴露し誘発した試験で、4人には陽性反応がみられ、48人の被験者全員がエチレンジアミンに対する免疫グロブリンE抗体が確認され (Prausnitz-Kustner 反応)、エチレンジアミンに呼吸器感作作用があると結論した (Popa et al., 1969)。EUはPopa et al. (1969) の報告に基づき、エチレンジアミンを呼吸器感作物質に分類し、R-フレーズ42 (「エチレンジアミンの吸入により感作を生じるかもしれない」) をラベルに追加記載した (HSE, 1994)。

上記以外にもエチレンジアミンに職業暴露したヒトについて、パッチ試験により湿疹性皮膚炎、接触皮膚炎、上気道刺激、上気道過敏症等が確認されたとする報告がある (Baer et al., 1959; Camarasa and Alomar, 1978; English and Rycroft, 1989; Tas and Weissberg, 1958; Wuthrich, 1972)。

3人のボランティアに86 mgのエチレンジアミン塩酸塩またはリン酸塩を静脈内投与した実験で、呼吸量は、注射5分後に2倍になったが7分後にはもとの値に回復した。CO₂分圧の平均値は5分後に15%低下し、約9分後に正常値に回復した。実験期間を通じ呼吸数には変化はなかった (Schwab et al., 1960)。

b) 疫学調査

エチレンジアミンの疫学調査として以下の報告がある。

米国のエチレンジアミンを取り扱う工場従業員について、喫煙と職業暴露によるエチレンジアミンの呼吸器感作との関連の遡及的コホート研究が行われた。1974～1981年の間に工場勤務した337人の従業員について、この期間に、38/337例の従業員 (11.3%) は咳及び喘息様症状を示した。エチレンジアミンとの最初の接触から症状発現まで (潜伏期間) について、喫煙者 (n = 8) では平均潜伏期間は7.0か月、就労一年以上の禁煙者 (n=14) では12.9か月、喘息罹患歴のある従業員 (n=6) は16.2か月、喘息罹患歴のない非喫煙者 (n = 4) では37.3か月であった。

喫煙によるエチレンジアミンの呼吸器感作の発現期間の短期化は有意であった (Aldrich et al., 1987)。

米国で、1975～1982年に20歳以下の110人の子供に脳腫瘍が発生し、父親のエチレンジアミンへの職業暴露とその子の脳腫瘍発生と関連性を調査した。対照として健康な193人が選ばれ、患者と対照被験者とは年齢、人種及び性により対応(27人は2因子の対応、83人は3因子の対応)させた。母親には、妊娠中食料、妊娠回数、能動的及び受動的喫煙、全身状態及び薬剤使用及び妊娠中X線検査の交絡因子も調査した。脳腫瘍の相対危険度として、出産後にのみ父親がエチレンジアミンに暴露した場合のオッズ比は1.5(95%の信頼範囲0.6～3.9)、出産前から父親が暴露された場合は0.6(95%の信頼範囲0.1～2.9)であり、父親のエチレンジアミンへの暴露とその子の脳腫瘍の発生とは関連性があるとの結論は出来なかった(Wilkins and Sinks, 1990)。

以上、ヒトのエチレンジアミンへの吸入及び経皮同時暴露による急性中毒で、溶血性無尿症及び高カリウム血症を伴う尿細管腎炎、虚血性心疾患が発生し死亡した例がある。また、エチレンジアミンはヒトに対して眼、皮膚及び呼吸器の刺激性、皮膚感作性、呼吸器感作性、光感作性等を示す。疫学調査では呼吸器の感作がみられ、喫煙で感作の発現期間が短縮することが報告されている。

表 7-1 エチレンジアミンの疫学調査及び事例

対象・人数	暴露状況等	暴露量	結果	文献
職業暴露 EDA作業の 工場従業員	皮膚及び吸入の同時暴露	ND	毒性学的所見:血液学及び血液生化学検査項目の変化(詳細不明)、溶血による無尿症及び致死性高カリウム血症を伴う尿細管腎炎。事故被災者は、暴露55時間後に虚血性心疾患により死亡	Niveau & Painchaux, 1973a; b
ボランティア (男性、70才) その他2人	EDAの背部皮内単回投与	1% EDA 溶液 (0.9%の塩化ナトリウム溶液に溶解) 0.1mL	投与部位に紅斑、蕁麻疹、水疱。皮膚影響部位に壊死及び水腫。同一処置の他の2人は、初回に比べその後の皮膚反応は弱い。1人に水疱形成	Kradjan & Lakshminarayan, 1981
ボランティア(4人)への投与	EDA ^{a)} 5-10秒間吸入暴露	250、500、1,000 mg/m ³	250mg/m ³ :刺激性なし 500mg/m ³ :軽度眼及び鼻粘膜の刺激 1,000mg/m ³ :重度な眼及び鼻粘膜の刺激	Pozzani & Carpenter, 1954
ボランティアへの投与	皮膚適用試験	ND	8% (5/61人)が感作性を示す	Maibach, 1975
症例報告	EDA-2HCl 含有皮膚クリーム局所適用	ND	パッチ試験及び光パッチ試験でEDAに対し陽性反応 結論:この症例はエチレンジアミンに起因した光線過敏症	Burry, 1986

対象・人数	暴露状況等	暴露量	結果	文献
ボランティア (40 人) への投与	EDA 含有医薬及びスキンケア製剤の局所適用	ND	パッチ試験で EDA に対し陽性反応 6/40 人が陽性 結論:陽性反応はエチレンジアミンに起因した接触アレルギー	Edman & Moeller, 1986
職業暴露 35 人	エチレン・アミン類への混合暴露 暴露期間 4 年	ND	産業医学評価報告: アミン混合物に刺激及び感作性ありと結論 3/35 人に気道感作の可能性あり 結論:エチレン・アミン類が皮膚炎の主要原因物質	Dernehl, 1951
職業暴露	エチレンジアミンを含む低分子へ混合暴露し、喘息症状を示す 48 人の調査 他の化合物との混合暴露	誘発: 刺激性を示さない濃度のエチレンジアミン	調査した呼吸器障害を示した 6 人中 4 人は呼吸器感作性陽性 EU はこの結果から、エチレンジアミンを呼吸器感作物質に分類し、R-フレーズ 42 (「エチレンジアミンの吸入により感作を生じるかもしれない」)をラベルに追加することを指示 (HSE, 1994)	Popa et al., 1969
職業暴露	皮膚接触及び蒸気暴露 EDA の取り扱い作業で暴露し皮膚/上気道に影響がみられたヒトの調査	ND	パッチ試験 (EDA1%水溶液) で EDA に対し陽性反応: 結論:接触性湿疹及び上気道刺激はエチレンジアミンに起因	Wuthrich, 1972
職業暴露	医薬としての EDA またはその製剤への暴露で皮膚に影響がみられたヒト (薬剤師) の調査	ND	パッチ試験 (EDA-2HCl ^b) 1%水溶液、または原液) で EDA に対し陽性反応: 結論:接触皮膚炎はエチレンジアミンに起因	Baer et al., 1959
職業暴露	医薬としての EDA またはその製剤への暴露で皮膚/上気道等に影響がみられたヒト (薬剤師) の調査	ND	パッチ試験 (EDA 含有医薬製剤) 及び吸入試験 (EDA 及び EDA 含有医薬) で EDA に対し陽性反応: 結論:皮膚炎、鼻炎及び上気道過敏症はエチレンジアミンに起因	Tas & Weissberg, 1958
職業暴露	EDA 含有 (推定) 切削油の取り扱いによる暴露で皮膚に影響がみられたヒトの調査	ND	パッチ試験 (EDA 1%ワセリン溶液) で EDA に対し陽性反応: 結論:湿疹性皮膚炎はエチレンジアミンに起因	Camaras & Alomar, 1978
職業暴露	EDA 含有床洗浄剤使用による暴露で皮膚に影響がみられたヒトの調査	ND	パッチ試験 (EDA-2HCl 1%ワセリン溶液) で EDA に対し陽性反応: 結論:湿疹性皮膚炎はエチレンジアミンに起因	English & Rycroft, 1989
ボランティア (3 人)	EDA (塩酸塩またはリン酸塩) の静脈内投与	86mg/人	注射 5 分後:呼吸量 2 倍、CO ₂ 平均分圧 15%低下 7 分後:投与前値に回復 9 分後:正常値 呼吸数には影響なし	Schwab et al., 1960

対象・人数	暴露状況等	暴露量	結果	文献
疫学研究 EDA ^{a)} 作業 の工場従業員 337人	喫煙と職業暴露によるエチレンジアミンの呼吸器感作との関連 (遡及的コホート研究)	1974～1981年間の工場勤務 暴露濃度不明	38/337例の従業員(11.3%)に鼻炎、咳及び喘息様症状 最初の接触から症状発現まで(潜伏期間): 喫煙者(n=8):7.0か月、 就労一年以上の禁煙者(n=14):12.9か月 喘息罹患歴従業員(n=6):16.2か月 喘息罹患歴のない非喫煙者(n=4):37.3か月 結論:喫煙によるエチレンジアミンの呼吸器感作の発現期間の統計学的に有意な短期化	Aldrich et al., 1987
疫学研究 米国 20歳以下の中枢神経系脳腫瘍多発事例 110人	1975～1982年間の父親の職業暴露による子への影響の有無の調査	ND	対照は健康な2集団の193人(年齢、人種及び性の因子を対応、27人は2因子が対応、83人は3因子とも対応)。母親に関して、妊娠中食料、妊娠回数、能動的及び受動的喫煙、全身状態及び薬剤使用及び妊娠中X線検査の交絡因子も調査。 脳腫瘍の相対危険度: 父の暴露は出産後のみ:オッズ比は1.5(95%信頼範囲:0.6～3.9)、 父の暴露は出産前から継続:オッズ比は0.6(95%の信頼範囲0.1～2.9) 結論:父の暴露とその子の脳腫瘍の発生には関連性があると結論出来ない	Wilkins & Sinks, 1990

a) EDA: エチレンジアミン b) EDA-2HCl: エチレンジアミン二塩酸塩 ND: データなし

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

エチレンジアミンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-2 に (Barbour and Hjort, 1920; BASF, 1952, 1957, 1978a, 1979, 1980; Boyd and Seymour, 1946; Carpenter et al., 1948; Dubinina et al., 1997; Du Pont, 1983; Hogan and Daul, 1974; Koch, 1954; Lewis, 1996; Smyth et al., 1941, 1951; Union Carbide, 1984; US.NTP, 1982a, b; Yang et al., 1983a)、エチレンジアミン・二塩酸塩の実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-3 に (BASF, 1957; Hogan and Daul, 1974; Yang et al., 1983a) 示す。

エチレンジアミンのラットでの経口投与 LD₅₀ は 472～1,850 mg/kg、吸入暴露 LC₅₀ は 1,966～3,933 ppm (4,916～9,832 mg/m³)、経皮暴露 LD₅₀ は 1,000 mg/kg であり、マウスの吸入暴露 LC₅₀ は 3,200ppm (8,000 mg/m³)等の値が得られている。

エチレンジアミンの急性毒性症状として、皮膚(経皮投与)、胃腸粘膜(経口投与)及び気道

粘膜（吸入摂取）に対する刺激性を示すが、その毒性症状の観察、または標的器官の詳細な報告はほとんどない。

表 7-2 エチレンジアミンの急性毒性試験結果

投与経路	マウス	ラット	ウサギ	モルモット	ネコ
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	472-1,850	ND	470	450
吸入 LC ₅₀ ppm (mg/m ³)	3,200 (8,000)	1,966-3,933 (4,916-9,832)	ND	>800 (>2,000)	2,000-2,400 (5,000-6,000)
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	1,000	550-2,880	ND	ND
皮下 LD ₅₀ (mg/kg)	424	300	ND	ND	424-446
静脈内 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	ND	ND	ND
腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg)	200	76	ND	ND	ND

表 7-3 エチレンジアミン・二塩酸塩の急性毒性試験結果

投与経路	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	1,620-1,770	1,044-3,250	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	>2,890 (24 時間適用)
皮下 LD ₅₀ (mg/kg)	324-1,500	ND	ND

7.3.2 刺激性及び腐食性

エチレンジアミンの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-4 に示す。

a. 皮膚刺激性

エチレンジアミン原液のラット無傷皮膚への 24 時間閉塞適用で、皮膚深部までの壊死 (BASF, 1980)、ウサギ背部皮膚への 1 分間適用で、重度の炎症及び壊死及び筋肉に達する癬痕 (BASF, 1960)、ウサギ腹部の無傷皮膚への 24 時間適用で投与部位の壊死が見られた (Smyth et al., 1951)。

ウサギに 20%エチレンジアミン溶液の含浸布（背部皮膚）または含浸脱脂綿球（耳介内部）の 20 時間適用で、背部皮膚及び耳介に重度の壊死を伴う炎症、耳介の欠損ないし癬痕が、10% 溶液の適用では皮膚に軽度の壊死を伴う炎症、耳介で適用部位の強い炎症が認められた。また、0.5%及び1% エチレンジアミン溶液は刺激性を示さなかった (BASF, 1952)。

ウサギの皮膚に 8.92 mg/匹 (0.01 mL/匹) のエチレンジアミン原液を開放適用した結果、24 時間後に強い皮膚刺激がみられた (Du Pont, 1983)。

エチレンジアミンの原液はラット、ウサギの皮膚に対して刺激性を示す。希釈率が 10%では中等度、1%では軽度の刺激性を示し、0.1%希釈液では刺激性はない (Dow, 1987a 未公表)。

エチレンジアミン二塩酸塩水溶液 (10%または 20%) のウサギの背部または耳への適用では刺激作用は明確にはみられず (BASF, 1952)、40%水溶液のウサギの皮膚への 24 時間開放適用でも刺激性はなかった (Yang et al., 1983a)。また、雄 Wistar ラットの無傷背部に 10、25、50%の水溶液を 24 時間閉塞適用した試験で、25%及び 50%溶液で皮膚の壊死がみられたが、10%溶液では組織に変化はなかった (Yang et al., 1987)

以上のデータから、エチレンジアミンは皮膚に対して刺激性及び腐食性を示す。

b. 眼刺激性

エチレンジアミンを点眼 (濃度不明) すると眼粘膜に重度の損傷を生じた (Du Pont, 1983)。

エチレンジアミン原液 5 μ L をウサギの結膜嚢へ点眼すると、18~24 時間後に角膜表面の 63~87%に壊死が生じた (Carpenter and Smyth, 1946; Smyth et al., 1951) が、40%のエチレンジアミン二塩酸塩水溶液の 0.5 mL 点眼では、ウサギの眼の結膜嚢に軽度な刺激作用のみを生じた (Yang et al., 1983a)。

エチレンジアミン原液 50 μ L をウサギの眼へ点眼すると、1 時間後に、眼粘膜の刺激作用による重度の角膜混濁が生じ、数日後には化膿し、これらは 8 日間の観察期間を通して継続して観察された (BASF, 1978b)。

①エチレンジアミン (純度 : 70%) 水溶液 (1、10、20、50%)、及び②エチレンジアミン二塩酸塩 10%水溶液の各 1 滴をウサギの眼に 5 分間隔で 2 回点眼した試験で、10%以上の濃度のエチレンジアミン水溶液は、壊死性炎症及び角膜混濁を伴う腐食性を示したが、1%水溶液は刺激性を示さなかった。10% エチレンジアミン二塩酸塩水溶液は一過性の結膜発赤がみられた (BASF, 1952)。

エチレンジアミンの蒸気も、眼、粘膜及び気道に対する刺激性を示した (Mannsville Chemical Products, 1985)。

以上のデータから、エチレンジアミンは眼に対して刺激性及び腐食性を示す。

表 7-4 エチレンジアミンの刺激性及び腐食性試験結果

動物種・性別・週齢	投与方法	適用期間	投与量	結果	文献
皮膚					
ラット	剃毛腹側部及び背部無傷皮膚閉塞適用	24時間	EDA ^{a)} 原液 約50cm ²	皮膚の深部に達する壊死を生じ、14日後も壊死は見られた	BASF, 1980
ウサギ	剃毛背部皮膚	1分間	EDA原液を適用	適用部位に重度炎症及び壊死を生じ、筋肉に達する深い瘢痕が残る例あり (用量、適用範囲の記載なし)	BASF, 1960
ウサギ	腹部無傷剃毛皮膚	24時間	EDA原液 0.01mL	投与部皮膚に壊死を生じた。10%溶液では浮腫のみを生じた	Smyth et al., 1951

動物種・性別・週齢	投与方法	適用期間	投与量	結果	文献
ウサギ	背部皮膚	20時間適用	0.5、1、10、20%EDA溶液含浸布貼付(2.5cm × 2.5cm) 耳介内部に1-2 mLのEDA溶液 (10、20%) 含浸脱脂綿球適用	0.5%及び1%溶液:背部皮膚に刺激性なし 10%溶液:背部皮膚の軽度壊死を伴う炎症、耳介の炎症は背部より強い。 20%溶液:背部皮膚及び耳介の重度壊死を伴う炎症、耳介欠損、瘢痕、これらは徐々に治癒。	BASF, 1952
ウサギ	皮膚開放適用	ND	8.92mg/羽(0.01mL/羽)のEDA原液	24時間後に強い皮膚刺激(詳細不明)	Du Pont, 1983
ウサギ	背部または耳介	ND	EDA-2HCl ^{b)} 10%または20%	明確な刺激反応なし	BASF, 1952
ウィスターラット雄	剃毛無傷背部閉塞適用	24時間	1,2-[¹⁴ C]エチレンジアミン二塩酸塩の10、25、50%の水溶液0.2mL (408、1020、2040 μg/cm ² 相当) (7 × 7cm)	10%:組織変化なし 25%及び50%:皮膚壊死 オートラジオグラフィーにより、皮膚適用部位にはいずれの用量でも、表皮角質層及び毛鞘に標識エチレンジアミンが多く分布	Yang et al., 1987
ウサギ5羽	剃毛皮膚開放適用	24時間	40%エチレンジアミン二塩酸塩水溶液	刺激作用なし(詳細な記載なし)	Yang et al., 1983a
眼					
ウサギ	結膜囊点眼	ND	EDA(原液を適用したと考えられるが詳細不明)	眼粘膜に重度の損傷	Du Pont, 1983
ウサギ	結膜囊点眼	ND	EDA原液 5 μL	18-24時間後、角膜表面の63-87%に壊死	Carpenter & Smyth, 1946; Smyth et al., 1951
ウサギ	結膜囊点眼	ND	EDA-2HC 140%水溶液 0.5mL	ウサギ眼の結膜囊に軽度な刺激作用(詳細な記載なし)	Yang et al., 1983a
ウサギ	結膜囊点眼	ND	EDA原液50 μL	1時間後、眼粘膜の顕著な刺激作用(詳細な記載なし)、重度角膜混濁、数日後化膿し、8日間継続	BASF, 1978b
ウサギ	結膜囊点眼	1滴5分間隔2回点眼	①EDA(純度:70%)水溶液(1、10、20、50%) ②EDA-2HCl(10%)	10%以上のEDA:壊死性炎症及び角膜混濁を伴う強い腐食性を示した 1%のEDA水溶液:刺激性なし 10% EDA-2HCl:一過性結膜発赤	BASF, 1952
ウサギ	蒸気暴露	ND	EDA蒸気	眼、粘膜及び気道への刺激性	Mannsville Chemical Products, 1985

a) EDA: エチレンジアミン、 b) EDA-2HCl: エチレンジアミン二塩酸塩、 ND: データなし

7.3.3 感作性

エチレンジアミンの実験動物に対する感作性試験結果を表 7-5 に示す。

モルモットまたはマウスを用いた各種の感作性試験がエチレンジアミンによる刺激反応が発現しない濃度で実施され、それらの試験結果のほとんどは陽性であった (Babiuk et al., 1987; Cornacoff et al., 1988; Eriksen, 1979; Gerberick et al., 1992; Goodwin et al., 1981; Henck et al., 1980; Maurer et al., 1979; Robinson et al., 1990; Thorgeirsson, 1978)。しかし、皮膚への開放適用試験

(BASF, 1960)、マウス耳腫脹試験 (Cornacoff et al., 1988; Dunn et al., 1990; Gad et al., 1986) 等で陰性の結果もみられている。

以上の結果から、エチレンジアミンは感作性があると考ええる。

表 7-5 エチレンジアミンの感作性試験結果

試験方法	結果(検査時間)	文献
マキシマイゼーション試験	陽性(陽性率:90%) (不明)	Goodwin et al., 1981
	経口前処理後 60-65%の動物で陽性(48時間後) 前処理のない70%の動物で陽性 (48時間後)	Eriksen, 1979
	60%の動物で陽性 (24時間後)	Thorgeirsson, 1978
オプチマイゼーション試験	表皮誘発 : 20%の動物で陽性(判定: 24時間後) 皮内誘発 : 90%の動物で陽性(判定: 24時間後)	Maurer et al., 1979
ドレーズ試験 (変法)	100%の動物で陰性(判定: 24時間後)	Goodwin et al., 1981
	上記試験で使った動物に、反復惹起実施(最初の試験終了14日後に実施)、その後1週間の無処理期間後に追加誘発。50%の動物で陽性(判定: 24時間後)	
ビューラー試験	70%エチルアルコール・水溶液に溶解し適用 83-100%の動物で陽性(判定: 24時間後) 50%の動物で陽性(判定: 48時間後) 70%アセトン・コーン油溶液に溶解し適用 50-100%の動物で陽性 (判定: 24時間後) 17%の動物で陽性(判定: 48時間後)	Babiuk et al., 1987
ビューラー試験 (変法)	陽性(陽性率:70-95%) (判定: 24-72時間)	Babiuk et al., 1987; Robinson et al., 1990
ビューラー法による誘発後の再誘発 (変法)	70%のエチルアルコール水溶液に溶解して適用 70%のアセトンコーン油溶液に溶解して適用 いずれも100%の動物で陽性(判定: 20時間後)	Babiuk et al., 1987
単回アジュバント注射試験	陽性(陽性率:100%) (判定: 18-42時間)	Goodwin et al., 1981
上皮アジュバント試験	陽性(陽性率:100%) (判定: 24時間及び48時間後)	Henck et al., 1980
開放皮膚適用試験	陰性(判定: 判定: 8、12、24時間後) [2匹の動物は惹起の間に死亡]	BASF, 1960
マウス耳腫脹試験	陽性(陽性率:13%-33%) (判定: 24及び48時間後)	Dunn et al., 1990; Gad et al., 1986
	陰性(判定: 24及び48時間後)	
	陰性(判定: 48時間後)	Cornacoff et al., 1988
局所リンパ節試験	弱い陽性	Gerberick et al., 1992

7.3.4 反復投与毒性

エチレンジアミンの実験動物に戴する反復投与毒性試験結果を表 7-6 に示す。

マウスにエチレンジアミン二塩酸塩 0、50、100、200、400、600 mg/kg (エチレンジアミンに換算) を12日間強制経口投与した試験で、400 mg/kg 及び600 mg/kg で死亡が観察されたほか、100 mg/kg 以上で腎臓への影響 (腎症及び尿細管再生) が観察された。400 mg/kg で脾臓濾胞の壊死及びリンパ球減少が観察された (U.S.NTP, 1982b)。

マウスに、エチレンジアミン 0、25、50、100、200、400mg /kg を90日間強制経口投与した試験で、200 mg/kg 以上の群で腎臓の病変 (尿細管変性や壊死) が観察された (U.S.NTP, 1982b)。

ラットにエチレンジアミン二塩酸塩 0、100、200、600、800、1,600 mg/kg (エチレンジ

アミンに換算)を90日間強制経口投与した試験で、100 mg/kg以上で眼への影響(白内障、網膜萎縮)、200 mg/kg以上で、12日目の投与以後の中間検査で腎尿細管の拡張、尿細管上皮の壊死、変性及び再生がみられた。腎臓の変化は600 mg/kg以上の用量では90日目の検査でもみられたが、軽度であり、腎尿細管上皮に再生が生じたことを示唆するものであった。また、600 mg/kg及び800 mg/kgでは90日目の剖検で子宮の萎縮がみられた。800 mg/kgでは90日目の剖検で脾臓濾胞の壊死及びリンパ球減少、卵巣の萎縮がみられた。1,600 mg/kgでは投与12日目に死亡がみられ、その例では脾臓リンパ球の減少、壊死がみられた。著者は100 mg/kg/日をLOAELとしている(U.S.NTP, 1982a)。

F344ラット1群雌雄各10匹に、エチレンジアミン二塩酸塩を雄:0、23、117、470 mg/kg、雌:0、23、113、447 mg/kgの用量(エチレンジアミンに換算)で3か月間混餌投与した試験で、中用量(雄117、雌113 mg/kg)以上でアルカリ性フォスファターゼ(ALP)活性の上昇(雄のみ)、摂水量減少(雌のみ)、高用量の470 mg/kg(雌は447 mg/kg)で体重増加抑制、肝臓、心臓、腎臓(雄のみ)、脾臓重量減少(雄のみ)、ALP活性の上昇、また、雌のみに肝細胞の多形性、血糖値低下、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)活性・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)活性上昇、尿pH低下、摂餌量減少等がみられた。著者はNOAELを23 mg/kgとしている(Dow, 1982; Yang et al., 1983a)。

F344ラット1群雌雄各100匹に、エチレンジアミン二塩酸塩 雄:0、9、45、158 mg/kg、雌:0、9、45、163 mg/kgの用量(エチレンジアミンに換算)で2年間混餌投与した試験で、雌雄いずれも45 mg/kg以上で死亡率の上昇、雄の158 mg/kg(雌の163 mg/kg)で体重増加の抑制、肝臓、腎臓重量増加、赤血球数、ヘモグロビン量減少及びヘマトクリット値低下(主に雄)、慢性腎炎、肝細胞の多形性(雌は45 mg/kg以上)、鼻炎、気管炎がみられ、NOAELは9 mg/kg/日である(Hermansky et al., 1999; Union Carbide, 1991)。

ラットの強制経口投与試験では600 mg/kg以上の用量で網膜萎縮、白内障など眼に対する影響がみられた(ACGIH, 1991; Battelle, 1982; U.S.NTP, 1982a)が、混餌投与ではみられないことから、強制投与により血中エチレンジアミン濃度の急激な上昇、低下が生じることが原因と推定された(ACGIH, 1991; Garman, 1984)が、発現機作は明らかにされていない。また、混餌及び吸入投与で肝細胞の多形性(45 mg/kg以上)、血糖値低下、ALT・AST活性上昇(447 mg/kg以上)等の肝臓に対する影響が発現するとの報告がある(Dow, 1982; Hermansky et al., 1999; Union Carbide, 1991; Yang et al., 1983a)が、強制経口投与(経皮投与も含む)ではこれらはみられない。

ラットにエチレンジアミン0、59、132、225、484 ppm(0、148、330、563、1,210 mg/m³)を7時間/日、5日/週、30日間吸入暴露した試験で、59 ppmでは影響はみられず、132 ppmでは軽度の脱毛、225 ppm以上では脱毛は顕著であった。225 ppm及び484 ppmで肝細胞及び腎尿細管の混濁腫脹、肺及び副腎のうっ血がみられ、また死亡が、225 ppmで16/30例、484 ppmで全例にみられ、NOAELを132 ppm(330 mg/m³)と報告した(Pozzanni and Carpenter, 1954)。しかしこの報告は試験方法及び試験結果の記載内容が不明確のため、著者が示すNOAELの確認は困難で、正確な毒性評価を行うことができない。

以上の結果から、エチレンジアミンの反復投与毒性の主な標的器官は腎臓、肝臓及び眼と考

えられた。経口投与のNOAELはF344ラットに2年間混餌投与により肝臓障害がみられこれを指標として9 mg/kg/日である。なお、吸入毒性は評価に使用できる試験報告はない。

表 7-6 エチレンジアミンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR 雌各 10匹/群	経口 (強制)	8日	0、25、50、 100、200、 400 mg/kg/日	用量依存的体重増加の抑制	Hazelden, 1983
マウス ICR 雌各 16匹/群	経口 (強制)	8日	0、400、600、 800 mg/kg/日	死亡: 400 mg/kg:1/16 例、 600 mg/kg: 10/16 例、 800 mg/kg: 16/16 例	
マウス	経口 (強制)	12日	0、50、100、 200、400、 600 mg/kg/日 EDA-2HCl ^{a)}	50 mg/kg:影響なし 100 mg/kg 以上: 腎症及び尿細管再生 400 mg/kg: 脾臓濾胞壊死及びリンパ球減少 400 mg/kg 及び 600 mg/kg:死亡例	U.S.NTP, 1982b
マウス	経口 (強制)	90日	EDA-2HCl 0、25、50、 100、200、400 mg/kg/日	100mg/kg:影響なし 200 mg/kg 及び 400 mg/kg:腎臓皮質尿細管変性及 び壊死	U.S.NTP, 1982b
マウス (詳細不明)	経口 (強制)	90日	0、100、600 mg/kg/日	600 mg/kg: 全例死亡	ACGIH, 1991; Battelle, 1982
ラット (詳細不明)	経口 (強制)	90日	600、800 mg/kg/日 EDA-2HCl	600 mg/kg 以上:腎臓、眼への影響 (白内障、結膜 炎、網膜萎縮)、子宮への影響 800 mg/kg: 死亡率 65%	ACGIH, 1991; Battelle, 1982
ラット	経口 (強制)	90日	0、100、200、 600、800、 1,600 mg/kg/日 EDA-2HCl	100 mg/kg 以上:眼への影響 (白内障、網膜萎縮) 200 mg/kg 以上: 腎尿細管拡張、腎尿細管上皮壊 死・変性・再生 (12日目投与以後)。(600 mg/kg 以上: 90日目の尿細管の変化は軽 度、尿細管の代償性再生を示唆) 600、800 mg/kg:子宮角サイズの減少、子宮筋層/ 内膜の萎縮 800 mg/kg: 12日目以後死亡例あり、脾臓リンパ 球減少、濾胞壊死、卵巣萎縮、胸腺重量減 少 1,600 mg/kg : 12日目以後死亡例あり LOAEL: 100 mg/kg/日	U.S.NTP, 1982a
マウス B6C3F1 雌雄各5 匹/群	混餌	7日	雄: 0、72、 285、985 mgEDA-2 HCl/kg/日 雌: 0、86、 348、1,220 mgEDA-2H Cl/kg/日	雄: 985 mg/kg: 摂餌量減少、体重減少、肝臓・腎 臓重量減少 雌: 1,220 mg/kg: 摂餌量減少、体重減少、肝臓・ 腎臓絶対重量減少 NOEL :雄: 348 mg/kg/日、雌: 285 mg/kg/日	Dow, 1982; Yang et al., 1983a
マウス C3H/HeJ 雄 50匹/群	剃毛頸 部への 適用 (開放) 2被験 物質① ②で実 施	生存期 間中 (死亡 まで) 3回/週 間	対照 (脱イオン水) 1%水溶液25 μl (8.3mg/kg: 仮想最大 体重30gの1 回の最大用	①投与部皮膚軽度-中等度線維化 11/50 ②投与部皮膚軽度-中等度線維化 1/50 ①②とも内臓の変化(剖検、組織学検査)なし 平均生存日数: 対照 626 日、①639 日、②598 日	Depass, et al., 1984

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
	① (純度: 99.91% アンモニア: 0.07%, その他) ② (純度: 99.1%、 ピドラジン: 0.54%、アンモニア: 0.08%、その他) ガスクロマトグラフィー分析		量。予備試験で刺激反応及び体重へ影響ないことを確認)		
ラット F344 雌雄各5匹/群	混餌	7日	雄: 0、90、285、876 mg/kg/日 雌: 0、108、370、1,116 mg/kg/日 EDA-2HCl	雄: 876 mg/kg 以上: 体重減少 雌: 370 mg/kg 以上: 腎臓相対重量増加 1,116 mg/kg 以上: 体重減少、肝臓、腎臓絶対重量減少 NOEL:雄:108 mg/kg/日、雌:285 mg/kg/日	Dow, 1982; Yang et al., 1983a
ラット F344 雌雄各10匹/群	混餌	3か月	雄: 0、23、117、470 mg/kg/日 雌: 0、23、113、447 mg/kg/日 EDA-2HCl	雄: 117 mg/kg以上: ALP活性上昇 470 mg/kg: 体重増加抑制、肝臓、腎臓、心臓、脾臓重量減少 雌: 113 mg/kg以上: 摂水量減少 447 mg/kg: 体重増加抑制、肝臓、心臓、副腎、脳重量減少、血糖値低下、ALP活性上昇、ALAT・ASAT活性上昇、尿pH低下、摂餌量減少、肝細胞多形性、血液検査で異常(詳細不明) NOAEL:雌雄: 23 mg/kg/日	Dow, 1982; Yang et al., 1983a
ラット F344 雌雄各100匹/群	混餌	2年	雄: 0、9、45、158 mg/kg/日 雌: 0、9、45、163 mg/kg/日 EDA-2HCl	45 mg/kg 以上: 死亡率上昇、肝細胞多形性 (雌のみ) 158(雄)、163(雌) mg/kg: 体重増加抑制、肝臓、腎臓重量増加、赤血球数、ヘモグロビン量減少及びヘマトクリット値低下 (主に雄)、慢性腎炎、肝細胞多形性、鼻炎、気管炎 NO (A)EL :雌雄: 9 mg/kg/日	Hermansky et al., 1999; Union Carbide, 1991
ラット 雌雄各15匹/群	吸入 (全身暴露)	30日 7時間/日 5日/週	0、59、132、225、484 ppm (0、148、330、563、1,210 mg/m ³)	59 ppm:影響なし 132 ppm 以上:脱毛 (軽度) 225 ppm 以上: 脱毛、体重増加抑制、肝臓・腎臓の相対重量増加、肝細胞及び尿管混濁腫脹、死亡: 16/30 484 ppm: 腎臓尿管の変性、肺及び副腎うっ血、死亡: 30/30 NOAEL : 著者: 132 ppm (330 mg/m ³)	Pozzanni & Carpenter, 1954

a) EDA-2HCl : エチレンジアミン二塩酸塩
投与量欄: EDA-2HCl投与試験はEDA換算量を示す

7.3.5 生殖・発生毒性

エチレンジアミンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-7に示す。

ラットにエチレンジアミン二塩酸塩 0、23、68、226 mg/kg (エチレンジアミンに換算) を、F₀の交配前 100 日目から F₂の授乳終了時の間混餌投与した 2 世代試験で、親への毒性を示す用量

で、繁殖性の障害、児に対する毒性を示さなかった (Yang et al., 1983b,1984a)。

F344 ラットにエチレンジアミン二塩酸塩 0、23、113、452 mg/kg (エチレンジアミン換算) を器官形成期 (妊娠 6~15 日) に経口投与し、妊娠 21 日目に帝王切開により胎児を取り出した発生毒性試験で、母親に対する毒性が発生する 452 mg/kg の用量で胎児に対する影響として、腕頭動脈の短縮 (または欠損) 発現数の増加、器官及び骨格の変異、発育遅延の発生率の増加及び吸収胚をもつ母親の増加がみられた。この用量では母親に対して体重増加抑制、摂餌量の減少がみられた。一方、23、113 mg/kg では奇形は見られなかった (DePass et al., 1987)。なお、国際簡潔評価文書 (CICAD) は、この試験に関する発生毒性の NOAEL を 113 mg/kg/日としている (IPCS, 1999)。

ウサギにエチレンジアミン二塩酸塩 0、10、40、80 mg/kg (エチレンジアミン換算) を妊娠 6~19 日間経口投与した発生毒性試験で、最高用量でも母親への影響、胎児への影響、胚毒性、催奇形性はみられず、NOAEL は求められなかった (Price et al., 1993; U.S.NTP, 1993)。

以上から、ラットの 2 世代経口投与繁殖試験で、親に毒性量を投与しても繁殖性障害はないが、エチレンジアミン二塩酸塩を器官形成期妊娠ラットに経口投与した場合、母動物への毒性用量で胎児に前腕頭動脈の短縮/欠損の増加、臓器及び骨格変異、発育遅延の発生率の増加及び吸収胚がみられた。本評価書はこれらを指標としエチレンジアミンの発生毒性の NOAEL を 113 mg/kg/日と判断する。

表 7-7 エチレンジアミンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量 (EDA-2HCl ^a 投与の場合はEDA ^b 換算量)	結 果	文献
生殖毒性 ラット F344 投与群 雄:13匹/群 雌: 25匹/群 対照群 雄: 26匹/群 雌: 62匹/群	混餌	F ₀ の交配前100 日目-F ₂ への授 乳終了時	EDA-2HCl 投与 0、23、68、226 mg/kg/ 日	23mg/kg: 親(雌雄): 影響なし 児: 胚毒性、催奇形性なし 68mg/kg: 親(雌雄): 体重増加抑制、腎臓絶対、 相対重量減少 児: 胚毒性・催奇形性なし 226mg/kg: 雌親 F ₀ :体重増加の抑制、F ₁ : 体重増 加抑制、腎臓重量減少、肝細胞 多形性、腎尿細管鉍質沈着 雄親 F ₀ : 体重増加抑制、F ₁ :体重増加 抑制、肝臓重量減少、肝細胞多形性 児: 胚毒性、催奇形性なし	Yang et al., 1983b,1984a
発生毒性 ラット F344 投与群 20匹/群 対照群 40匹/群	混餌	妊娠6-15日目 妊娠21日目に 帝王切開(胎児 の取り出し)	EDA-2HCl 投与 0、50、250、1,000 ppm (0、23、113、452 mg/kg/日)	23mg/kg: 母: 影響なし 胎児: 胚毒性、催奇形性なし 113mg/kg: 母: 体重増加抑制、摂餌量減少(妊娠 6-15 日) 胎児: 胚毒性、催奇形性なし 452mg/kg: 母: 体重増加抑制、摂餌量減少(妊娠 6-21 日) 胎児: 吸収胚率増加、体重減少、頭腎	DePass et al., 1987

動物種等	投与方法	投与期間	投与量 (EDA-2HCl ^{a)} 投与の場合 はEDA ^{b)} 換算量)	結 果	文献
				長減少、前腕頭動脈短縮(または欠損)発現数増加、胸骨非化骨化発現数増加 NOAEL: 発生毒性 113 mg/kg/日 (IPCS, 1999 による)	
ウサギ NZW 26匹/群	経口 (強制)	妊娠6-19日目 妊娠30日目に 帝王切開(胎児の 取り出し)	EDA-2HCl 投与 0、10、40、80 mg/kg/日	観察項目: 母: 体重、臨床所見、摂餌量(以上妊娠期間中)、妊娠30日目 肝臓、腎臓重量、妊娠子宮重量: 生存着床数、 胎児: 重量、性比、形態学的発達(外形、内臓、骨格) 10、40、80mg/kg 母: 影響なし 胎児: 胚毒性、催奇形性なし	Price, 1993; U.S.NTP, 1993

a) EDA-2HCl: エチレンジアミン二塩酸塩、

b) EDA: エチレンジアミン

7.3.6 遺伝毒性

エチレンジアミンの遺伝毒性試験結果を表 7-8 に示す。

ネズミチフス菌の TA 98、TA 1537 及び TA 1538 を用いた S9mix (ラットまたはハムスター肝臓由来) の添加及び無添加によるエチレンジアミンの復帰変異試験は、一部に陽性の結果がみられた (Slesinski et al., 1983, Haworth et al., 1983; Hedenstedt, 1978) が、本評価書は全体では陰性と判断する。なお、Hedenstedt (1978) の陽性とした報告は使用したエチレンジアミンにアルキル化作用を示す不純物が含まれていたことによると考えられ、GDCh BUA (1995) はこの試験のエチレンジアミンの復帰変異性は陰性であるとしている。

また、遺伝毒性を示す不純物を含まないことが確認されたエチレンジアミンを用いたネズミチフス菌 5 系統によるエームス試験も陰性であった (Dow, 1987b, 未公表)。

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用い、ヒポキサンチン・グアニン・ホスホリボシルトランスフェラーゼ (HGPRT) の消失を指標にした試験では変異原性は陰性であり、姉妹染色分体交換試験で染色分体交換の頻度の増加はなかった。また、ラット肝一次培養細胞を用いた試験で、不定期 DNA 合成 (UDS) の増加はみられなかった (Slesinski et al., 1983)。なお、染色体異常試験は実施されていない。

in vivo 試験として、エチレンジアミンの混餌投与または注射によるショウジョウバエを用いた伴性劣性致死突然変異試験では陰性であった (Zimmering et al., 1985)。また、F344 の雄ラット (各 1 匹/群) にエチレンジアミン二塩酸塩 50、150、500mg/kg を、23 週間混餌投与後、未処置雌 (3 匹/群) と交配し優性致死突然変異を検討した結果は陰性であった (Slesinski et al., 1983)。

以上の結果から、細菌による試験の一部に陽性の結果がみられたが、ほ乳動物培養細胞の試験、*in vivo* 試験ではいずれも陰性であり、エチレンジアミンの遺伝毒性は陰性であると判断される。

表 7-8 エチレンジアミンの遺伝毒性試験結果

試験の種類	試験材料	用 量 ^{a)} μ g/plate	結果		文献
			-S9	+S9	
in vitro					
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA 100 TA1535	10-1,000	-	-	Leung, 1994
	ネズミチフス菌 TA 98 TA1537 TA1538	10-1,000	-	-	
	ネズミチフス菌 TA 98 TA1537	30-3,000	(+)	-	Slesinski et al., 1983
	ネズミチフス菌 5 系統	ND	-	-	Dow, 1987b (未公表)
	ネズミチフス菌 TA 100 TA1535	33-6,667	(+)	+	Haworth et al., 1983
	ネズミチフス菌 TA 100 TA1535	30-3,000	-	(+)	
	ネズミチフス菌 TA 100、TA1535	ND (アルキル化作用をもつ不純物含有)	+	+	Hedenstedt, 1978
HGPRT	培養細胞(CHO細胞)	807 μ g/mL 897 μ g/mL	-	ND	Slesinski et al., 1983
姉妹染色分体交換	培養細胞(CHO細胞)	448 μ g/mL	-	-	
不定期 DNA 合成	ラット初代培養肝細胞	897 μ g/mL	-	-	
in vivo					
伴性劣性致死突然変異	ショウジョウバエ	混餌 10,000, 20,000 mg/kg 餌	-	-	Zimmering et al., 1985
		1,500 ppm 注射	-	-	
優性致死突然変異	ラット F344 雄: 匹数/群不明 1 週間交配(未処置 雌 3 匹/1 匹雄、膣栓確認 13 日後または交配開始 17 日後剖検)	50, 150, 500mg/kg 23 週間混餌投与 EDA-2HCl	-	-	Slesinski et al., 1983

+ : 陽性、- : 陰性、(+): 弱い陽性、ND : データなし

CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞

a) : EDA (エチレンジアミン)を使用(ただし、優勢致死試験は EDA-2HCl を使用)

7.3.7 発がん性

エチレンジアミンの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-9 に示す。

雄のC3H/HeJマウスに25 μLの1% エチレンジアミン水溶液を週3回の割合で経皮適用した生涯適用試験で、腫瘍の発生率は増加しなかった (DePass et al., 1984)。

F344ラットにエチレンジアミン二塩酸塩を 雄: 0、9、45、158 mg/kg、雌: 0、9、45、163 mg/kgの用量で、2年間投与混餌投与した試験で、発がん性を示す証拠はなかった (Hermansky et al., 1999; Union Carbide, 1991)。

エチレンジアミンの国際機関等での発がん性評価を表 7-10 に示す。

IARC ではエチレンジアミンの発がん性を評価していない。米国 EPA ではヒトへの発がん性物質として分類できない物質としてグループ D に分類し (U.S. EPA, 2003)、また米国 ACGIH ではヒトの発がん物質には分類できない (A4) とした (ACGIH, 2003)。

表 7-9 エチレンジアミンの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量 (EDA-2HC ^{a)} 投与 の場合はEDA ^{b)} 換算量)	結果	文献
マウス C3H/HeJ 雄 50匹/群	剃毛頸部への 適用(開放) 2被験物質①② で実施 ① (純度:99.91%、アンモニア 0.07%、その他) ② (純度:99.1%、ピラジン 0.54%、アンモニア0.08%、そ の他) ガスクロマトグラフィーによ る分析	生存期間(死 亡まで) 3回/週間	対照(脱イオン 水) 1%水溶液25 μ L(8.3mg/kg— 仮想最大体重 30gとした1回 最大用量。予備 試験で、刺激反 応なく、体重へ 影響のないこ とを確認)	平均生存日数: 対照 626 日、①639 日、②598 日 ①②いずれも発がん性なし	De Pass, et al., 1984
ラット F344 雌雄 各100匹	混餌	2年間	雄: 0、9、45、158 mg/kg 雌: 0、9、45、163 mg/kg EDA-2HCl	発がん性なし	Hermansky et al., 1999; Union Carbide, 1991

a) EDA-2HCl: エチレンジアミン二塩酸塩、 b): EDA: エチレンジアミン

表 7-10 国際機関等でのエチレンジアミンの発がん性評価

機関 / 出典	分類	分類基準
IARC (2003)	—	評価されていない
ACGIH (2003)	A4	ヒトの発がん物質には分類できない
日本産業衛生学会 (2003)	—	評価されていない
U.S.EPA (2003)	グループ D	ヒトへの発がん性物質として分類できない
U.S.NTP (2002)	—	評価されていない

7.4 ヒト健康への影響（まとめ）

エチレンジアミンは経口・吸入の経路で比較的速やかに吸収され、経皮吸収性は低い。ラットへの経口投与では吸収速度は齢や性による差はない。吸収後、主に肝臓、腎臓、甲状腺、副腎、骨髄に分布する。血漿からの消失速度は投与経路による差はない。経口、気管内及び静脈内投与後の総クリアランスは高用量（500 mg/kg）では飽和すると考えられる。ラットでは主要代謝経路はいずれの経路でも *N*-アセチル化と考えられ、主に *N*-アセチルエチレンジアミンとして尿中に排泄される。その他、脱アミノ化によるアミノアセトアルデヒド、グリシンを経て二酸化炭素または馬尿酸に代謝される経路がある。高用量では代謝が飽和することを示唆する報告がある。ラットでは吸収されたエチレンジアミンの約 70~80% が 24 時間以内に排泄され、主な排泄経路は尿中である。同様にヒトでも速やかに吸収、排泄され、尿中に *N*-アセチルエチレンジアミンが排泄される。

ヒトのエチレンジアミンへの吸入及び経皮同時暴露による急性中毒で、溶血性無尿症及び高カリウム血症を伴う尿細管腎炎、虚血性心疾患が発生し死亡した例がある。また、眼、皮膚及び呼吸器の刺激性、皮膚感作性、呼吸器感作性、光感作性等を示す。疫学調査で呼吸器の感作がみられ、喫煙により感作の発現期間の短縮が報告されている。

ラットでは経口投与の LD₅₀ は 472~1,850 mg/kg、経皮 LD₅₀ は 1,000 mg/kg、吸入 LC₅₀ は 1,966~3,933 ppm である。急性毒性症状は、皮膚（経皮投与）及び胃腸粘膜（経口）、気道粘膜（吸入）への刺激性と腐食性がみられる。エチレンジアミン原液は皮膚に強い刺激性を示し、眼粘膜の重度の損傷、結膜嚢への刺激性、表面壊死、重度の角膜混濁、化膿を生じる。また、蒸気も眼粘膜に対する刺激性を示す。なお、エチレンジアミンの強い刺激性の一因に水溶液の強アルカリ性が考えられる。モルモット及びマウスを用いた感作性試験で陽性を示す。

反復投与の主な標的器官は肝臓及び腎臓で、肝臓には肝細胞の多形性、血糖量減少、ALAT・ASAT活性上昇、腎臓には腎尿細管拡張、腎尿細管上皮壊死、腎症等の影響がみられる。反復経口投与のNOAELは、2年間投与による肝臓障害を指標とした9 mg/kg/日である。また、反復吸入暴露のNOAELを132 ppm (330 mg/m³) とする報告があるが、試験方法及び試験結果の記載内容が不明確でその確認は困難であり、リスク評価には採用しない。

ラットの2世代経口投与繁殖試験で、親への毒性用量で、繁殖性障害はないが、エチレンジアミン二塩酸塩を器官形成期妊娠ラットに経口投与で、母動物への毒性用量で胎児に前腕頭動脈の短縮/欠損の増加、臓器及び骨格変異、発育遅延がみられ、また吸収胚がみられた。これらは母動物への毒性に起因すると考えられる。発生毒性のNOAELは113 mg/kg/日である。

ネズミチフス菌の各種系統による *in vitro* の試験系でエチレンジアミンの復帰変異原性はS9mixの添加の有無にかかわらず陰性である。ほ乳動物培養細胞の突然変異性試験で、突然変異及びDNA損傷も示さなかった。CHO細胞によるHGPRT試験、姉妹染色分体交換試験、ラット肝培養細胞の不定期DNA合成試験は陰性であった。*in vivo* の試験では、ショウジョウバエの伴性劣性致死突然変異試験は陰性、ラットの優性致死突然変異試験も陰性であった。陽性を示す報告も一部にみられたが、本評価書はエチレンジアミンの遺伝毒性は陰性と判断する。

実験動物を用いた発がん性試験では発がんの証拠はみられず、ヒトの発がんに関する報告もない。IARCではエチレンジアミンの発がん性を評価していない。米国EPAではヒトへの発がん性物質として分類できない物質としてグループDに分類し、また米国ACGIHではヒトの発

がん物質には分類できない (A4) とした。

文 献 (文献検索時期：2002年4月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (1991) Ethylenediamine. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Sixth edition, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc., Cincinnati, OH, pp. 603-605.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) TLVs & BEIs: Threshold limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices for 2002. Cincinnati, OH. 2002. 32.
- Akzo (1989) CEFIC (1993) 372/RS/NS/30514-31. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Akzo (1992) Unveroffentlichte Untersuchung. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Aldrich, F.D., Stange, A.W. and Geesaman, R.E. (1987) Smoking and ethylene diamine sensitization in an industrial population. *J. Occup. Med.*, **29**, 311 - 314. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Babiuk, C, Hastings, K. and Dean J (1987) Induction of ethylenediamine hypersensitivity in the guineapig and the development of ELISA and lymphocyte blastogenesis techniques for its characterisation. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **9**, 623-634. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Baer, R.L., Cohen, H.J. and Neidorff, A.H. (1959) Allergic eczematous sensitivity to aminophylline. *Am. Med. Associ. Arch. Derm.*, **79**, 647-648. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Balato, N., Cusano, F., Lembo, G. and Ayala, F. (1984) Ethylenediamine contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, **11**, 112-114. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Balk, F. and Meuwsen, I. (1989a) Respiration inhibition test with nitrifying bacteria, ethylenediamine (EDA). Arnhem, Akzo Chemicals (Unpublished Report No. CRL F89082). (IPCS, 1999 から引用)
- Balk, F. and Meuwsen, I. (1989b) Acute toxicity of ethylenediamine (EDA) for *Daphnia*. Arnhem, Akzo Chemicals (Unpublished Report No. CRL 189040). (IPCS, 1999 から引用)
- Balk F. and Meuwsen I. (1989c) Acute toxicity of ethylenediamine (EDA) for fish. Arnhem, Akzo Chemicals (Unpublished Report No. CRL 189032). (IPCS, 1999 から引用)
- Barbour, H.G. and Hjort, A.M. (1920) The action of ethylenediamine. *J. Lab. Clin. Med.*, **5**, 477-489.
- BASF (1952) Unveroffentlichter Bericht uber die gewerbetoxikologische Prufung von Aethylendiamin, 15 Seiten. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF (1957) Unveroffentlichter Bericht uber die toxikologische Prufung von Athylendiamin, Diathylentriamin und Dipropylentriamin, 15 Seiten. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF (1960) Unveroffentlichter Bericht uber die Prufung der Hautwirkung von Aethylendiamin rein - BASF-Polyamin A 215, 2 Seiten. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF (1978a) Unveroffentlichter Bericht uber die Prufung der akuten dermalen Toxizitat von Athylendiamin an der Ratte 2 Seiten. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF (1978b) Unveroffentlichter Bericht uber die Prufung der akuten Schleimhautreizwirkung von Athylendiamin an der ratte, 2 Seiten. (GDCh BUA, 1995 から引用)

¹⁾ データベースの検索を 2002 年 4 月、2003 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- BASF (1979) Unveröffentlicher Bericht über die Prüfung der akuten oralen Toxizität von "Athylendiamin" an der Ratte, 7 Seiten. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF (1980) Unveröffentlicher Bericht über die Prüfung der akuten dermalen Toxizität von "Ethylendiamin" an der Ratte 3 Seiten. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Battelle (1982) Report on prechronic studies of ethylenediamine; acute, repeated dose and subchronic in mice and rats. Contract NOI CP 95653-02 to NTP. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Birch, W.X. and Praillad, K.V. (1986) Effects of nabam on developing *Xenopus laevis* embryos: Minimum concentration, biological stability, and degradative products. Arch. Environ. Contam. Toxicol., **15**, 637-645. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Boyd, E. and Seymour, K. (1946) Ethylenediamine dihydrochloride or "Chlor-ethamine." II: Untoward and toxic reactions. Experimental medical Surgery, **4**, 223-227. (IPCS, 1999 から引用)
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977a) Grenzwerte der Schädwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) in Zellvermehrungshemmtest. Z. Wasser Abwasser Forsch., **10**, 87-98.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977b) Befunde der Schädwirkung wassergefährdender Stoffe gegen *Daphnia magna*. Z. Wasser Abwasser Forsch., **10**, 161-166.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen Schädwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen I. Bakterienfressende Flagellaten (Modellorganismus: *Entosiphon sulcatum* Stein). Z. Wasser Abwasser Forsch., **11**, 210-215.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der Biologischen Schädwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen III. Saprozoische flagellaten. Z Wasser Abwasser Forsch, **13**, 170-173.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der Biologischen Schädwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen II. Bakterienfressende Ciliaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **1**, 26-31.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Ergebnisse der Schädwirkung wassergefährdender Stoffe gegen *Daphnia magna* in einem weiterentwickelten standardisierten Testverfahren. Z. Wasser Abwasser Forsch., **15**, 1-6.
- Burckhardt, W., Kaufmann, J. and Brenn, H. (1970) Ekzem durch Aethylendiamin in der Kunstfaserindustrie. Dermatologica, **141**, 154. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Burry, J.N. (1986) Photocontact dermatitis from ethylenediamine. Contact Dermatitis, **15**, 305-306. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Caldwell, J. and Cotgreave, I.A. (1982) Comparative disposition of theophylline and ethylenediamine given as aminophylline to human volunteers. Br. J. Clin. Pharmacol., **14**, 610. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Caldwell J. and Cotgreave, I.A. (1983a) Verteilung von Theophyllin und Ethylendiamin, verabreicht als Theophyllin-Ethylendiamin, bei Probanden. Therapiewoche, **33**, 969-976. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Caldwell, J. and Cotgreave, I.A. (1983b) The metabolism of ethylenediamine in the rat. Br. J. Pharmacol., **78**, 62.

- Caldwell, J. and Cotgreave, I.A. (1983c) Disposition in human volunteers of theophylline and ethylenediamine given combined as aminophylline. *Br. J. Clin. Prac. Suppl.*, **23**, 2-25. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Caldwell, J., Staib A.H., Cotgreave, I.A. and Siebert-Weigel, M. (1986) Theophylline pharmacokinetics after intravenous infusion with ethylenediamine or sodium glycinate. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **22**, 351-355. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Calnan, C.D. (1973) Occupational piperazine dermatitis. *Contact Dermatitis*, **1**, 126. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Camarasa, J.M.G. and Alomar, A. (1978) Ethylenediamine sensitivity in metallurgic industries. *Contact Dermatitis*, **4**, 178. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Carpenter, C.P., and Smyth, H.F. (1946) Chemical burns of the rabbit cornea. *Am. J. Ophthalmol.*, **29**, 1363-1372. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Carpenter, C.P., Smyth, H.F. and Shaffer, C.B. (1948) The acute toxicity of ethylene imine to small animals. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **30**, 2-6. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Chan-Yeung M (1982) Occupational assessment of asthma. *Chest*, **82**, 24-27. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Cornacoff, J.B., House R.V. and Dean, J.H. (1988) Comparison of a radioisotopic incorporation method and the mouse ear swelling test (MEST) for contact sensitivity to weak sensitizers. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **10**, 40-44. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Cotgreave, I. and 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. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Cotgreave, I. and Caldwell, J.(1983b) Comparative plasma pharmacokinetics of theophylline and ethylenediamine after the administration of aminophylline to man. *J. Pharm. Pharmacol.*, **35**, 378-382. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Cotgreave, I. and 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. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Cotgreave, I. and Caldwell, J (1985) Comparative pharmacokinetics of theophylline and ethylenediamine following single and repeated doses of a sustained-release aminophylline preparation to volunteers. *J. Pharmacy Pharmacol.*, **37**, 618-621. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Curtis, M. and Ward, C. (1981) Aquatic toxicity of forty industrial chemicals: testing in support of hazardous substance spill prevention regulations. *J. Hydrology*, **51**, 359-367. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- DePass, L.R., Fowler, E.H. and Yang, R.S.H. (1984) Dermal oncogenicity studies on ethylene- diamine in male C3H mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **4**, 641-645. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- DePass, L.R., Yang, R.S.H. and Woodside, M.D. (1987) Evaluation of the teratogenicity of ethylenediamine dihydrochloride in Fischer 344 rats by conventional and pair-feeding studies. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **9**, 687-697.

- Dow (1982) Comments on EPA proposed test rule for diethylenetriamine. Industry proposed testing program. Exhibit 5 (pp. I-4, tables I-4, figures I-2) exhibit 6 (pp. 1, 3, 5-11, 16 -35), exhibit 8 (pp. I-7). NTIS/OTS 0521869 # 40-8239055. US Department of Commerce, Springfield, VA. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Dow (1987a) Ethylenediamine: Results of range-finding studies conducted in 1951 and 1958 by the Biochemical Research Laboratory. (未公表) (ACGIH, 2002 から引用)
- Dow (1987b) Mutagenicity evaluation of ethylenediamine in the Ames' *Salmonella*/mammalian microsome mutagenicity assay. (未公表) (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Dubinina, O., Galeeva, L., Trubnikova L, Varlamova, T. and Tlacheva, S. (1997) Experimental studies towards a possible adjustment to the MAC for ethylenediamine in workplace air. *Meditcina Truda i Promyshlennaia Ekologiya*, **1**, 38-41. (IPCS, 1999 から引用)
- Dunn, B.J., Rusch, G.M., Siglin, J.C. und Blaaszczak, D.L. (1990) Variability of mouse ear swelling test (MEST) in predicting weak and moderate contact sensitization. *Fundam. appl. Toxicol.*, **15**, 242-248.
- Edman, B. and Moller, H. (1986) Medicament contact allergy. *Dermatosen*, **34**, 139-142. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- E. I. Du Pont De Nemours & Co Inc. (1983) Toxicological properties. NTIS/OTS 206446 # 87-8213775. US Department of Commerce, Springfield, VA. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- English, J.S.C. and Rycroft, R.J.G. (1989) Occupational sensitization to ethylene-diamine in a floor polish remover. *Contact Dermatitis*, **20**, 220-221. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Eriksen, K. (1979) Sensitization capacity of ethylenediamine in the guinea pig and induction response. *Contact Dermatitis*, **5**, 293-296. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Gad, S.C., Dunn, B.J., Dobbs, D.W., Reilly, C. and Walsh, R.D. (1986) Development and validation of an alternative dermal sensitization test: The mouse ear swelling test (MEST). *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **84**, 93-114. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Garman, R.H. (1984) Microscopic evaluation of ocular lesions seen in rats on 13-week subchronic ethylenediamine toxicity study performed at Battelle (Columbus Laboratories). (unveroffentlicht). Zitiert aus: ACGIH. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1995) Ethylenediamine, BUA Report No. 184 (Dec., 1995), S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Gelfand, H. (1963) Respiratory allergy due to chemical compounds encountered in the rubber, lacquer, shellac, and beauty culture industries. *J. Allergy*, **34**, 374-381. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Gerberick, G.F., House, R.V., Fletcher, E.R. and Ryan, C.A. (1992) Examination of the local lymph node assay for use in contact sensitization risk assessment. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **19**, 438-445. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Gillette, L.A., Miller, D.L. and Redman, H.E. (1952) Appraisal of a chemical waste problem by fish toxicity tests. *Sewage Ind. Waste*, **24**, 1397-1401. (GDCh BUA, 1995 から引用)

- Goodwin, B., Crevel, R. and Johnson, A. (1981) A comparison of three guinea-pig sensitisation procedures for the detection of 19 reported human contact sensitizers. *Contact Dermatitis*, **7**, 248-258. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. and Zeiger, E. (1983) *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen, Suppl.*, **1**, 3-142. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Hazelden, K.P. (1983) Screening of priority chemicals for potential reproductive hazard. NIOSH Contract Nb. 210-81-6005, IRI project No. 417755, pp. 1-10, 26 27 29-34, 88, 92-94, 98-101, 113-124, 127. NTIS/FYI-OTS 0483-0240. US Department of Commerce, Springfield, VA. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Hedenstedt, A. (1978) Mutagenicity screening of industrial chemicals: Seven aliphatic amines and one amide tested in the *Salmonella*/microsomal assay. *Mutat. Res.*, **53**, 198-199. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Henck, J.W., Lockwood, D.D. and Olson, K.J. (1980) Skin sensitization potential of trisodium ethylenediaminetetraacetate. *Drug Chem. Toxicol.*, **3**, 99-103. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Hermansky, S. J., Yang, R. S. H., Garman, R. H. and Leung, H. W. (1999) Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies of Ethylenediamine Dihydrochloride by Dietary Incorporation in Fischer 344 Rats. *Food Chem. Toxicol.*, **37**, 765-776.
- Hockenbury, M.R. and Grady, C.P.L. Jr. (1977) Inhibition of nitrification-effects of selected organic compounds. *J. Water Pollut. Control Fed.*, **49**, 768-777. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Hogan, G.R. and Daul, S.S. (1974) Radioiron utilization and ethylenediamine in female mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **30**, 309-316. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Hoshika, A. (1967) Studies on amine oxidase. II. Reduction of cytochrome c by ethylenediamine. *Jap. J. Pharmacol.*, **17**, 174-180. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- HSE, Health and Safety Executive, Toxicology Unit (1994) EC working group on classification and labelling of dangerous substances: respiratory sensitizers meeting, June 1994. Ethylenediamine (1,2-Diaminoethane) (ID No. U001). Review of relevant data: Respiratory effects. pp. 1-6.
- Hulzebos, E., Adema, D., Dirven-van Breeman, E., Henzen, L., Van Dis, W., Herbold, H., Hoekstra, J., Baerselman, R. and Van Gestel C (1993) Phytotoxicity studies with *Lactuca sativa* in soil and nutrient solution. *Environmental toxicology and chemistry*, **12**, 1079-1094.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2003) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) 1,2-Diaminoethane (Ethylenediamine), Concise International Chemical Assessment Document (CICAD), 15, WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Juhnke, I. and Ludemann, D. (1978) Ergebnisse der Untersuchung von 200 chemischen Verbindungen auf akute Fischtoxizität mit dem Goldorfenfisch. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **11**, 161-164.

- Koch, R. (1954) Zur Toxikologie verschiedener Theophyllinverbindungen und -derivate sowie einiger Lösungsvermittler. *Arzneimittel-Forschung.*, **4**, 649-654. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Kradjan, W. and Lakshminarayan, S. (1981) Allergy to aminophylline: lack of predictability by skin testing. *American journal of hospital pharmacology*, **38**, 1031-1033. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Kuhn, R., Pattard, M. Pernak, K. and 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.
- Kuhn, R. and 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.
- Leung, H.-W. (1994) Evaluation of the genotoxic potential of alkyleneamines. *Mutation Research*, **320**, 31-43. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Lewis, R.J. (1996) *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1497. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- Loeb, H.A. and Kelly, W.H. (1963) Acute Oral Toxicity of 1,496 Chemicals Force-Fed to Carp. U.S.Fish.Wildl.Serv., Sp.Sci.Rep.-Fish.No.471, Washington, D.C .124 (15898). (U.S. EPA, 2002a から引用)
- Maibach, H.I. (1975) Report 105 under Contract FDA 223-75-2340, Skin Sensitization. Zitiert aus: Marzulli, F.N. and Maibach, H.I. (1976) Contact allergy: Predictive testing in man. *Contact Dermatitis*, **2**, 1-17. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Mannsville Chemical Products (1985) Chemical products synopsis, ethylenediamine. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Marino, G., Anastopoulos, H. and Woolf, A.D. (1994) Toxicity associated with severe inhalational and dermal exposure to dimethylacetamide and 1,2-ethanediamine. *J. Occup. Med.*, **36**, 637-641.
- Markiw, R.T. (1975) Isolation of N-Acetyethylenediamine from urine of patients on Amesec. *Biochem. Med.*, **14**, 152-155. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Matsui, S., Nakazawa, T., Umagae, Y., Kanatani, K., Fujiwara, T., Fueki, R. and Kobayashi, S. (1986) Two cases of late response bronchial asthma caused by ethylenediamine. *Allergy*, **35**, 40-46. (in Japanese) (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Maurer, T., Thomann, P., Weirich, E. and Hess, R. (1979) Predictive evaluation in animals of the contact allergenic potential of medically important substances. *Contact Dermatitis*, **5**, 1-10. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mills, E.J. Jr. and Stack, V.T. Jr. (1955) Suggested procedure for evaluation of biological oxidation of organic chemicals. *Sewage Ind. Waste*, **27**, 1061-1064. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Nakazawa, T. and Matsui, S (1990) Ethylenediamine-induced late asthmatic responses. *J. Asthma*, **27**, 207-212. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- NAPM, National Association of Photographic Manufacturers, Inc. (1974) *Environmental Effect of Photoprocessing Chemicals*, Vol. I. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) *Fire Protection Guide to Hazardous Materials*, 13th

- ed., Quincy, MA.
- Ng, T., Lee, H., Lee, F., Wang, Y., Tay, V. and Tan, K. (1991) Occupational asthma due to ethylenediamine. *Annals of the Academy of Medicine*, **20**, 397-402. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Nishiuchi, Y. (1984) Toxicity of agrochemicals to freshwater organism. CIII. Solvents. *Suisan Zoshoku*, **32**, 115-119. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Niveau, J. and Painchaux, J. (1973a) Intoxication mortelle par éthylène diamine. *Archives des Maladies Professionnelles du Travail et de Sécurité Sociale*, **34**, 523-528. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Niveau, J. and Painchaux, J. (1973b) Fatal poisoning by ethylenediamine. *Excerpta Medica*, **4.9**, 548. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Pitter, P. (1976) Determination of biological degradability of organic substances. *Water Res.*, **10**, 231-235. (GDCh BUA, 1995 から引用.)
- Popa, V., Teculescu, D., Stanescu, D. and Gavrilescu, N. (1969) Bronchial asthma and asthmatic bronchitis determined by simple chemicals. *Dis. Chest*, **56**, 395-404. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Pozzanni, U. and Carpenter, C. (1954) Response of rats to repeated inhalations of ethylenediamine vapours. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, **9**, 223-226.
- Price, K., Waggy, G. and Conway, R. (1974) Brine shrimp bioassay and seawater BOD of petrochemicals. *J. Water Pollut. Control Fed.*, **46**, 63-77. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Price, C., George, J., Marr, M., Myers, C., Heindel, J. and Schwetz, B. (1993) Developmental toxicity evaluation of ethylenediamine (EDA) in New Zealand white rabbits. *Teratology*, **47**, 432-433.
- Reynolds, T. (1975) pH Restraints on Lettuce Fruit Germination *Ann.Bot.*, **35**, 797-805 (OECDG Data File) (U.S. EPAE, 2000a から引用)
- Robinson, M., Fletcher, E., Johnson, G., Wyder, W. and Maurer, J. (1990) Value of cutaneous basophil hypersensitivity (CBH) response for distinguishing weak contact sensitization from irritation reactions in the guinea pig. *J. Investigative Dermatol.*, **94**, 636-643. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Ruth, J.H. (1986) Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **47**, A-142. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Schwab, M., Schmebling, E. and Wagner, P.H. (1960) Die Beeinflussung der Atmung durch Theophyllinpräparate und ihre Lösungsvermittler. *Klin. Wochenschr.*, **38**, 851-856. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Slesinski, R. S., Guzzle, P. J., Hengler, W.C., Watanabe, P.G., Woodside, M.D. and Yang, R.S.H. (1983) Assessment of genotoxic potential of ethylenediamine: In vitro and In vivo studies. *Mutat. Res.*, **124**, 299-314. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Smyth, H. Jr., Seaton, J. and Fischer, L. (1941) The single dose toxicity of some glycols and derivatives. *J. Ind. Hyg.Tox.*, **23**, 259-268. (GDCh BUA, 1995 から引用)

- Smyth, H. Jr., Carpenter, C. and Weil, C. (1951) Range-finding toxicity data: List IV. *Arch. Ind. Hyg.*, **4**, 119-122. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY.
(<http://esc.syrres.com/interkow/physdemo.htm> から引用)
- Tas, J. and Weissberg, D. (1958) Allergy to aminophylline. *Acta Allergol.*, **12**, 39-42.
- Thorgeirsson, A. (1978) Sensitization capacity of epoxy resin hardeners in the guinea pig. *Acta Dermatologica*, **58**, 332-336. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Tonogai, Y., Ogawa, S., Ito, Y. and Iwaida, M. (1982) Actual survey on Tlm (median tolerance limit) values of environmental pollutants, especially on amines, nitriles, aromatic nitrogen compounds and artificial dyes. *J. Toxicol. Sciences*, **7**, 193-203.
- Union Carbide (1984) Toxicity and irritation assay results of some food, drug or cosmetic product chemicals. Bushy Run Research Center, Project Report 44-24, pp. I, 2, 5. NTIS/OTS 0512408 # 40-8485035. NTIS/OTS 0521550 # 40-8485035. U.S. Department of Commerce, Springfield, VA. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Union Carbide (1991) Ethylenediamine dihydrochloride. Two-year feeding study in the rat. Bushy Run Research Center, Project Report 46-27, p. 141. NTIS/OTS 0534551 # 88-92000101. U.S. Department of Commerce, Springfield, VA. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002) ECOTOX (ECOTOXicology) database
(<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用).
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (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. (IPCS, 1999 から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (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. (IPCS, 1999 から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1993) Final report on the developmental toxicity of ethylene diamine (CAS No. 107-15-3) 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).
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens Revised January 2001.
- Valeyeva, K., Belomyteseva, L. and Khafizullin, E (1975) Occupational bronchial asthma in employees engaged in the production of ethylenediamine. *Akt. Vop. Gig. Prof. Pat. Toks. Neft. Khim. Prom.*, pp 121-124. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- van Ginkel, C.G. and Stroo, C.A. (1989) Toxicity of ethylenediamine for activated sludge. Arnhem, Akzo Chemicals (Unpublished Report No. F89054). (IPCS, 1999 から引用)
- van Ginkel, C.G. (1989) Toxicity of ethylenediamine for *Pseudomonas putida*. Arnhem, Akzo Chemicals (Unpublished Report No. CRL F89091). (IPCS, 1999 から引用)
- van Ginkel, C.G, Kroon, A.G.M. and Mark, U. (1990) Algal inhibition test with ethylenediamine. Arnhem, Akzo Chemicals (Unpublished Report No. F90086). (IPCS, 1999 から引用)
- van Leeuwen, C. J., Maas-Diepeveen, J.L., Niebeek, G., Vergouw, W.H.A., Griffioen, P.S. and Luijken, M.W. (1985) Aquatic toxicological aspects of dithiocarbamates and related compounds. I. Short-term toxicity tests. *Aquat. Toxicol.*, **7**, 145-164. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- van Leeuwen, C. J. (1986) Ecotoxicological aspects of dithiocarbamates. Thesis, University of Utrecht. The Hague, Rijkswaterstaat (Rijkswaterstaat Communications No. 44). 88-920000101. US Department of Commerce, Springfield, VA. (IPCS, 1999 から引用)
- van Wijk, R., Postman, J. and Van Houwelingen, H. (1994) Joint toxicity of ethyleneamines to algae, daphnids and fish. *Environ. Toxicol. Chemistry*, **13**, 167-171.
- Voelskow, H. (1990) Testing of chemicals for biodegradability. DEHEMA Biotechnology Conferences, Vol. 4. VCH Verlagsgesellschaft, pp. 463-466. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Wilkins, III, J.R. and Sinks, T. (1990) Parental occupation and intracranial neoplasms of childhood: Results of a case-control interview study. *Am. J. Epidemiol.*, **132**, 275-292. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Woodiwiss, F. and 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)*, **112**, 396-405. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Wüthrich, B. (1972) Berufsekzem durch Aethylendiamin in der Kunstfaser-Indusuie. *Berufsdermatosen*, **20**, 200-203. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Yang, R.S.H. and Tallant, M. (1982) Metabolism and pharmacokinetics of ethylenediamine in the rat following oral, endotracheal or intravenous administration. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **2**, 252-260.
- Yang, R.S.H., Garman, R., Maronpot, R., McKelvey, J., Weil, C. and Woodside, M. (1983a) Acute and

- subchronic toxicity of ethylenediamine in laboratory animals. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **3**, 512-520.
- Yang, R.S.H., Garman, R. H. and Woodside, M.D. (1983b) Evaluation of effects on reproduction in Fischer 344 rats exposed to dietary ethylenediamine for two generations. *Toxicologist*, **3**, 19.
- Yang, R.S.H., Garman, R.H., Weaver, E.V. and Woodside, M.D. (1984a) Two-generation reproduction study of ethylenediamine in Fischer 344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **4**, 539-546.
- Yang, R.S.H., Tallant, M. and McKelvey, J. (1984b) Age-dependent pharmacokinetic changes of ethylenediamine in Fischer 344 rats parallel to a two-year chronic toxicity study. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **4**, 663-670.
- Yang, R.S.H., Garman, R. H., Maronpot, R., Mirro, E. and Woodside, M. (1984a) Chronic toxicity/carcinogenicity study of ethylenediamine in Fischer 344 rats. *Toxicologist*, **4**, 53. (IPCS, 1999 から引用)
- Yang, R., Anuskiewicz, C., Chu, S., Garman, R., McKelvey, J. and Tallant, M. (1987) Biochemical and morphological studies on the percutaneous uptake of [¹⁴C]ethylenediamine in the rat. *J. Toxicol. Environ. Health*, **20**, 261-272. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- Zimmering, S., Mason, J.M., Valencia, R. und Woodruff, R.C. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. II. Results of 20 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutagen.*, **7**, 87-100
- 化学物質評価研究機構 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書－PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響－, 平成 12 年度通商産業省委託研究
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 環境庁 環境保健部 (1988) 化学物質と環境 (昭和63年版)
- 経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値報告について
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/etc/kakuhou.htm から引用)
- 経済産業省,環境省 (2003) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度:平成 13 年度).
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h13kohyo/shukeikekka.htm に記載あり)
- 経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).
- 産業技術総合研究所 (2003) 産総研－曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER)
(<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/>から引用)
- 製品評価技術基盤機構 (2003) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/

平成 14 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/
平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
通商産業省 (1999) 平成 10 年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査.
通商産業省 (1991) 通商産業公報 (1991 年 12 月 27 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質
管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)
日本化学工業協会 (2002) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施
について - 2002 年度化学物質排出量調査結果 - (2001 年度実績)
日本化学工業協会 (2002b) PRTR 対象物質 簡易評価システム version2.0
日本産業衛生学会 (2003) 許容濃度の勧告(2003 年度), 産業衛生学雑誌,**45**, 147-171.
東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル
(ADMER) の開発- 大気環境学会誌, **38** (2), 100~115.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	林 浩次
6. 生態影響評価	清水 康資 野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	清水 康資

有害性評価報告書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響（6章）

青山 勲 岡山大学資源生物科学研究所

ヒト健康への影響（7章）

津田 洋幸 国立がんセンター研究所化学療法部

改訂記録

2003年 3月 初期リスク評価作成指針 Ver3.0 に基づき原案作成

2005年 12月 初期リスク評価指針 ver.2.0^{注)} に基づく 4章の改訂、及びデータの更新

2005年 12月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.2.0^{注)} に基づく修正、及び新たな情報の追加

2006年 3月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会
第25回安全評価管理小委員会審議了承

2007年 8月 語句の修正（正誤表参照）

^{注)} 「初期リスク評価作成指針」を平成15年度に「初期リスク評価指針 ver.1.0」に作成し直し、平成16年度に ver.2.0 に改訂した。

正誤表

修正日時：2007年8月

頁・行	該当部分	修正後
10 頁 表 6-4 の 上 4 行目	河川水を用いている等評価できない。	河川水を用いている等 <u>の理由で</u> 評価できない。
19 頁 7.3.1 の 1 行目	エチレンジアミンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-2 に、エチレンジアミン・二塩酸塩の実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-3 に示す。	エチレンジアミンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-2 に (<u>Barbour and Hjort, 1920; BASF, 1952,1957,1978a,1979,1980; Boyd and Seymour, 1946; Carpenter et al.,1948; Dubinina et al., 1997; Du Pont, 1983; Hogan and Daul, 1974; Koch, 1954; Lewis, 1996; Smyth et al., 1941,1951; Union Carbide, 1984; US.NTP, 1982a,b; Yang et al., 1983a</u>)、エチレンジアミン・二塩酸塩の実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-3 に (<u>BASF, 1957; Hogan and Daul, 1974; Yang et al., 1983a</u>)示す。
20 頁 1 行目	エチレンジアミンの各種投与経路と使用動物の急性毒性値 (LD50 または LC50) を表 7-2 に示す (<u>Barbour and Hjort, 1920; BASF, 1952,1957,1978a,1979,1980; Boyd and Seymour, 1946; Carpenter et al.,1948; Dubinina et al., 1997; Du Pont, 1983; Hogan and Daul, 1974; Koch, 1954; Lewis, 1996; Smyth et al., 1941,1951; Union Carbide, 1984; US.NTP, 1982a,b; Yang et al., 1983a</u>)。またエチレンジアミン・二塩酸塩については表 7-3 に示す (<u>BASF, 1957; Hogan and Daul, 1974; Yang et al., 1983a</u>)。	19 頁 7.3.1 冒頭で述べているので、削除。