

化学物質の初期リスク評価書

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

2007 年 12 月

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

財団法人 化学物質評価研究機構

委託元 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「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）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

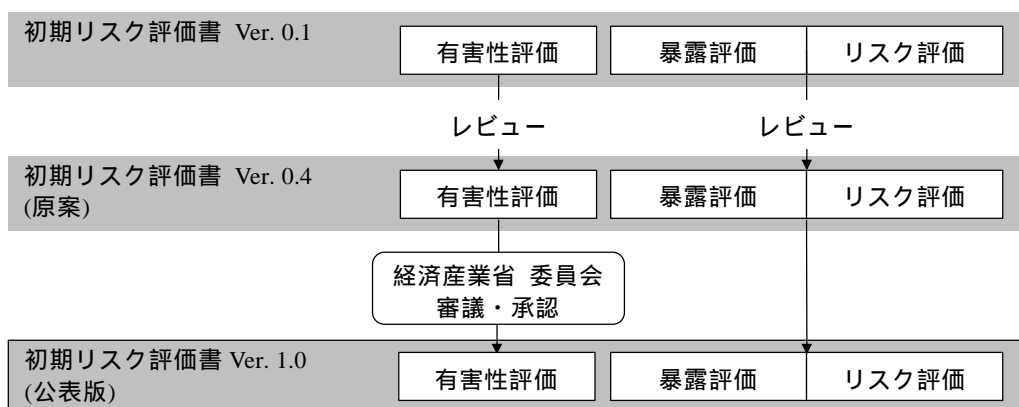
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 1.0」及び「作成マニュアル Ver. 1.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

エチレンジアミンには、キレート剤やエポキシ樹脂硬化剤、殺菌剤等の合成原料としての用途がある。化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」によると、届出事業者からは、2001 年度 1 年間に全国で、大気に 12 トン、公共用水域に 161 トン排出され、下水道に 1 トン、廃棄物として 434 トン移動している。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。

環境中の生物に対する暴露マージンと初期リスク評価: エチレンジアミンは、環境庁において 1987 年度に水質中の濃度が測定されている。その報告によると、87 検体のいずれにおいても不検出であった（検出限界 $0.4 \mu\text{g/L}$ ）。また、2001 年度 PRTR データを用いた PRTR 対象物質簡易評価システムによる最も排出量が多い事業所の排出先河川の推定値は $0.15 \mu\text{g/L}$ であった。ここでは環境中の水生生物に対するリスク評価のための推定環境濃度（EEC）として、測定結果の測定年度が古いことから推定値 $0.15 \mu\text{g/L}$ を採用した。長期毒性の無影響濃度（NOEC）としては、最も低濃度で影響のみられた甲殻類のオオミジンコの繁殖に対する 21 日間 NOEC の 0.16 mg/L を採用した。EEC に対する環境中の水生生物の無影響濃度の比である暴露マージン（MOE）1,100 は、本評価における不確実係数積 100 より大きく、現時点ではエチレンジアミンが環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

ヒト健康に対する暴露マージンと初期リスク評価: エチレンジアミンの大気 ($0.019 \mu\text{g/m}^3$: 推定値)、飲料水（河川水 $0.15 \mu\text{g/L}$: 推定値）、魚類 ($0.047 \mu\text{g/g}$: 推定値) を経由したヒトの 1 日推定摂取量を吸入、経口それぞれの経路で 0.0076 、 $0.0061 \mu\text{g/kg/日}$ と推定した。エチレンジアミンのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康への影響のリスク評価には長期の動物試験データとして、経口経路でのラットの 2 年間混餌投与試験の肝臓障害を指標とした NOAEL 9 mg/kg/日 を用いた。なお、吸入経路での試験データは評価に用いることができないと判断した。本評価書では、経口投与試験から得られた NOAEL を用い、経口経路及び全経路での評価を行った。経口経路及び全経路における MOE はそれぞれ 1,500,000 及び 640,000 は、ヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 100 より大きく、エチレンジアミンは、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

目 次

要 約.....	iii
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.	暴露評価	6
6.1	環境中分布予測	6
6.2	環境中濃度	7
6.2.1	環境中濃度の測定結果	7
6.2.2	環境中濃度の推定	8
6.3	水生生物生息環境における推定環境濃度	10
6.4	ヒトへの暴露シナリオ	10
6.4.1	環境経由の暴露	10
6.4.2	消費者製品経由の暴露	10
6.5	推定摂取量	10
7.	環境中の生物への影響	11
7.1	水生生物に対する影響	11
7.1.1	微生物に対する毒性	11
7.1.2	藻類に対する毒性	12
7.1.3	無脊椎動物に対する毒性	13
7.1.4	魚類に対する毒性	15
7.1.5	その他の水生生物に対する毒性	16
7.2	陸生生物に対する影響	16
7.2.1	微生物に対する毒性	16
7.2.2	植物に対する毒性	16
7.2.3	動物に対する毒性	17
7.3	環境中の生物への影響 (まとめ)	17
8.	ヒト健康への影響	17
8.1	生体内運命	17
8.2	疫学調査及び事例	20
8.3	実験動物に対する毒性	24
8.3.1	急性毒性	24
8.3.2	刺激性及び腐食性	25
8.3.3	感作性	27
8.3.4	反復投与毒性	28
8.3.5	生殖・発生毒性	31
8.3.6	遺伝毒性	33
8.3.7	発がん性	35
8.4	ヒト健康への影響 (まとめ)	36
9.	リスク評価	37
9.1	環境中の生物に対するリスク評価	37

9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度	37
9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	37
9.1.3	暴露マージンの算出	37
9.1.4	環境中の生物に対するリスク評価結果	38
9.2	ヒト健康に対するリスク評価	38
9.2.1	ヒトの推定摂取量	38
9.2.2	リスク評価に用いる無毒性量	38
9.2.3	暴露マージンの算出	39
9.2.4	ヒト健康に対するリスク評価結果	40
文 献	41

1. 化学物質の同定情報

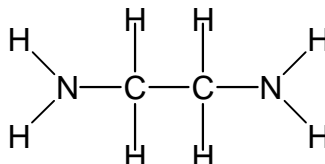
1.1 物質名 : エチレンジアミン

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	(Merck, 2001)
沸 点	: 116 ~ 117	(Merck, 2001)
引 火 点	: 34 (密閉式)	(IPCS, 2000)
	43 (密閉式)	(NFPA, 2002)
発 火 点	: 385	(IPCS, 2000; NFPA, 2002)
爆 発 限 界	: 2.7 ~ 16.6 vol% (空气中)	(IPCS, 2000)
	1.1 ~ 5.8 vol% (空气中)	(NFPA, 2002)
	2.5 ~ 12vol% (100%、空气中)	(NFPA, 2002)
比 重	: 0.898 (25 /4)	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度	: 2.07 (空気 = 1、計算値)	
蒸 気 圧	: 1.2 kPa (20)	(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 Koc = 25 (非解離状態での推定値)	(SRC:PcKocWin, 2002)
溶 解 性	: 水: 混和	(IPCS, 2000)
	アルコール: 混和、ベンゼン: 可溶、エーテル: 微溶	(Merck, 2001)
ハソリ-定 数	: $1.75 \times 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ($1.73 \times 10^{-9} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$) (25、測定値)	(SRC:PhysProp, 2002)
換 算 係 数	: (気相、20) 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 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 年度届出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, 2003a) (以下、「2001 年度 PRTR データ」という。)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, 2002a)。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ほとんどがエチレンジアミンを製造する段階からの排出であると考えられる(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、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156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 $6.3 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (25℃、推定値)である (SRC:AopWin, 2002)。OHラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ 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% (NO_3 として) 及び 94% (NH_4 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ー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、活性汚泥を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)、水には混和し、ヘンリー定数は 1.75×10^{-4} Pa \cdot m³/mol (25) 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. 暴露評価

6.1 環境中分布予測

エチレンジアミンが、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に放出されて定常状態に到達した状態での環境中での分布をフガシティモデル・レベル III (Mackay et al., 1992) によって予測した (表 6-1)。変動要因として、物理化学的性質及び環境中での移動、分解速度を考慮し、環境因子は関東地域 100 km \times 100 km を設定して、大気の高さ 1,000 m、土壌表面積比率 80%、土壌中平均分布の深さ 20 cm、水圏表面積 20%、平均水深 10 m、底質層平均深さ 5 cm とした。

環境への放出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に放出される3つのシナリオを設定した（化学物質評価研究機構, 2001）。

エチレンジアミンは、大気に放出された場合には、大気、水域及び土壌に分布、水域に放出された場合には、主として水域に分布、また、土壌に放出された場合は、水域及び土壌に分布するものと予測される。

表 6-1 エチレンジアミンのフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布予測結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100% 放出)	24.2	41.0	34.7	0.2
シナリオ 2 (水域中に 100% 放出)	0.0	99.6	0.0	0.4
シナリオ 3 (土壌中に 100% 放出)	0.0	34.2	65.6	0.1

(化学物質評価研究機構, 2001)

注)四捨五入の関係で分布の合計は必ずしも 100%にならない。

6.2 環境中濃度

6.2.1 環境中濃度の測定結果

a. 大気中の濃度

調査した範囲において、エチレンジアミンの大気中濃度に関する測定結果は入手できなかった。

b. 公共用水域中の濃度

エチレンジアミンの水質及び底質中濃度として、環境庁による 1987 年度の化学物質環境調査結果を表 6-2に示した（環境庁, 1988）。水質の調査結果においてはいずれも不検出であり（検出限界: 0.4 µg/L）、底質においては 84 検体中 1 検体が検出され、その濃度は 0.087 µg/g-dry であった。

表 6-2 エチレンジアミンの水質及び底質中の濃度

水質	調査年度	検出数 / 検体数	検出範囲 (µg/L)	検出限界 (µg/L)
	1987	0/87	nd	0.4
底質	調査年度	検出数 / 検体数	検出範囲 (µg/g-dry)	検出限界 (µg/g-dry)
	1987	1/84	nd-0.087	0.078

(環境庁, 1988)

nd:不検出

c. 水道水中の濃度

調査した範囲において、エチレンジアミンの水道水中濃度に関する測定結果は入手できなかった。

d. 食物中の濃度

調査した範囲において、エチレンジアミンの食物中濃度に関する測定結果は入手できなかった。

6.2.2 環境中濃度の推定

a. メッシュ毎の排出量の推計

濃度推定に必要な大気、公共用水域及び土壌の各環境媒体のメッシュ毎の排出量を、化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出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、2003a）（以下、「2001 年度 PRTR データ」という。）をもとに、推定する。

届出排出量については、事業所毎の排出量、事業所の所在地の情報をもとに、メッシュ毎に割り振った。

届出外排出量については、対象業種届出外事業者（裾切り）からの排出量が推計されており、その排出量を対象業種の全事業所数から届出事業所数を引いた事業所数をもとにメッシュ毎に割り振るとともに、環境媒体別の排出量を届出排出量の環境媒体別割合を用いて推定した（製品評価技術基盤機構、2004）。また、非対象業種、家庭及び移動体からの排出はないと推計されている（経済産業省、環境省、2003b）。

エチレンジアミンの全国における環境媒体別排出量を表 6-3に整理した（製品評価技術基盤機構、2004）。

表 6-3 エチレンジアミンの全国における環境媒体別排出量（トン/年）

排出区分	大気	公共用水域	土壌
届出	12	161	0
対象業種届出外 ¹⁾	144	<0.5	0
合計	156	161	0

（製品評価技術基盤機構、2004）

1) 大気、公共用水域、土壌の排出量は、届出排出量等の排出割合と同じと仮定し、推定した。

b. 大気中濃度の推定

6.2.2 aの方法で推定したメッシュ毎の大気への排出量、物理化学的性状及び2001年の気象データをもとに、AIST-ADMER Ver. 1.0（産業技術総合研究所、2003；東野ら、2003）を用いて、5 kmメッシュ毎の年間平均の大気中濃度を推定する。推定する大気中濃度は、全国各地域（北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄）のうち、大気への排出密度（2001年度PRTRデータから求めた地域別の大気への排出量 / 当該地域面積）が最も高い地域の濃度とする。

エチレンジアミンの地域別の大気への排出量及びその排出密度を表 6-4に示す。エチレンジアミンは、東海地域における大気への排出密度が最も大きいため、この地域における大気中濃度を推定した。

推定の結果、東海地域における大気中濃度の年間平均の最大値は、0.019 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった（製

品評価技術基盤機構, 2004)。

表 6-4 エチレンジアミンの地域別大気への排出量及び排出密度

地域名	大気への排出量 合計(トン/年)	地域面積 (km ²)	大気への排出密度 (トン/km ² /年)	排出密度 順位
北海道	1.42	83,500	0.000017	11
東北	11.1	64,000	0.000173	10
北陸	10.4	17,900	0.000581	4
関東	32.2	32,100	0.001	2
中部	13.7	31,200	0.000439	6
東海	30.8	18,200	0.00169	1
近畿	21	27,200	0.000772	3
中国	16.4	31,800	0.000516	5
四国	6.08	18,800	0.000323	8
九州	11.8	39,900	0.000296	9
沖縄	0.814	2,270	0.000359	7
全国	156	378,000 ¹⁾	0.000413	

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 全国の面積には都県にまたがる境界未定地域を含む。

太字は大気中濃度を推定した地域を示す。

c. 河川水中濃度の推定

エチレンジアミンの2001年度PRTRデータから推定した全国における水域への排出量161トン/年のうち、河川への排出量は、668 kg/年と推定される。そのうち、関東地域における河川への排出量は、69.7 kg/年であった。

エチレンジアミンは、関東地域における河川への排出量が全国の20%未満であるため、全国で河川への排出量が最も多い事業所に着目し、その排出先である河川水中濃度を推定する。推定にはPRTR対象物質簡易評価システム(日本化学工業協会, 2002b)を使用し、対象化学物質の上記事業所における公共用水域への届出排出量、物理化学的性状及び対象河川の流量データを用いる。

計算条件

数理モデル: PRTR対象物質簡易評価システム

計算対象地域: 静岡県大代川(大井川支流)(経済産業省, 2003)

排出源から下流方向1 km

年間排出量: 310 kg(経済産業省, 2003)

計算期間: 1年

年間平均河川流量¹⁾: 67.6 (m³/s)

パラメータ : オクタノール/水分配係数 log Kow = -2.04 (3.参照)

蒸気圧 1.2 kPa (20) (3.参照)

水溶解度 混和(3.参照)のデフォルト値 1,000 g/L

生物分解速度定数²⁾ 5.3×10^{-7} (1/s)

推定結果

推定の結果、エチレンジアミンの河川水中濃度は、0.15 μg/L であった (製品評価技術基盤機構, 2004)。

6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境の推定環境濃度 (EEC) を、6.2.1 b 及び 6.2.2 c の公共用水域中の濃度から求める。

エチレンジアミンの公共用水域中の濃度としては、環境庁による 1987 年度の調査結果があり、いずれも不検出であった (検出限界: 0.4 μg/L)。

また、エチレンジアミンの PRTR 対象物質簡易評価システムを用いて推定した河川水中濃度の結果は、0.15 μg/L であった。

本評価書としては、測定結果の測定年度が古いことから、EEC として推定値の 0.15 μg/L を採用する。

6.4 ヒトへの暴露シナリオ

6.4.1 環境経由の暴露

エチレンジアミンの環境経由のヒトへの暴露経路は、主として呼吸からの吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が考えられる。食物中の濃度に関する測定結果が入手できなかったため、ここでは、食物として魚類のみを考慮する。

6.4.2 消費者製品経由の暴露

入手した用途情報からは、エチレンジアミンの消費者製品からの暴露はないものと考えられるので、本評価書においては考慮しない。

6.5 推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を 20 m³/人/日、飲料水摂水量を 2 L/人/日、魚類摂食量を 0.12 kg/人/日とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

エチレンジアミンの大気中濃度は、測定結果が入手できなかったため、AIST-ADMER モデルを用いた東海地域の推定大気中濃度の最大値である 0.019 μg/m³ を用いる。

¹⁾ 製品評価技術基盤機構,2004

²⁾ 生物分解速度定数 = $\log_2 2 \div$ 半減期: 360 時間 (良分解性物質のデフォルト値) = 5.3×10^{-7} (1/s)

飲料水は水道水（浄水）を摂取するものとするが、エチレンジアミンの水道水中の濃度については、測定結果が入手できなかった。そのため、評価の安全側に立ち、水道水中の濃度は、河川水中濃度を超えることはなく、水道水中濃度を河川水と同等（浄水処理によって除去されない）のものとする。河川水中の濃度は、環境庁による 1987 年度の調査結果があり、いずれも不検出であった。この調査結果は測定年度が古いことから、ここでは PRTR 対象物質簡易評価システムを用いた推定値の $0.15 \mu\text{g/L}$ を用いる。

魚体内濃度は、測定結果が入手できなかったため、河川水が内湾で海水によって 1/10 に希釈され、海域（内湾）に生息している魚類の体内に濃縮されると考える。そこで、エチレンジアミンの内湾での濃度には、河川水中濃度推定値 $0.15 \mu\text{g/L}$ の 1/10 希釈値の $0.015 \mu\text{g/L}$ を用い、この値に生物濃縮係数（BCF）として 3.16（5.4 参照）を乗じた値 $0.047 \mu\text{g/g}$ を魚体内濃度とする。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

大気からの摂取量 : $0.019 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 0.38 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

飲料水からの摂取量 : $0.15 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人}/\text{日}) = 0.30 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

魚類からの摂取量 : $0.015 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 3.16 (\text{L}/\text{kg}) \times 0.12 (\text{kg}/\text{人}/\text{日}) = 0.0057 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1 kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

吸入摂取量 : $0.38 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.0076 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

経口摂取量 : $(0.30 + 0.0057) (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.0061 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

合計摂取量 : $0.0076 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) + 0.0061 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) = 0.014 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 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 7-1 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*) 増殖阻害を指標とした 72 時間毒性閾値 (EC_{50}) の 1.8 mg/L であった (Bringmann, 1978)。

表 7-1 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 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Pseudomonas putida</i> (シュート 挿入)	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 時間 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	Hockenbury & Grady, 1977
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 paramaecium</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)

7.1.2 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 7-2 に示す。

緑藻のセテ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)。同じセテ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 7-2 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 ()	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 H ⁺ イオン 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、セネデスムス)	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 H ⁺ イオン 生長速度 H ⁺ イオン	>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 H ⁺ イオン 生長阻害	61 100 (n)	van Leeuwen et al.,1985
<i>Microcystis aeruginosa</i> (藍藻、ミクロシスティス)	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)

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.3 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 7-3 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 1/1984) 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 7-3 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 ()	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、 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				14		
		遊泳阻害				(n)		
	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	6.4	Bringmann & Kuhn, 1977b	
					24 時間 EC ₅₀	16		
					24 時間 EC ₁₀₀	115 (n)		
	止水 閉鎖系	20	ND	8	24 時間 EC ₀	1.2	Bringmann & Kuhn, 1982	
					24 時間 EC ₅₀	19		
				24 時間 EC ₁₀₀	150 (n)			
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	17	Akzo, 1992	
ND	EC ²⁾ 半止水	ND	ND	ND	21 日間 LOEC	4		
					21 日間 NOEC	2		
					繁殖阻害	(n)		
海水								
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、ブラ インシュリフ)	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
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4 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 7-4 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 7-4 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 ()	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> (ゴールデンオルフ、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

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5 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 7-5 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 7-5 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	Nishiuchi, 1984
		6、12、24、48 時間 LC ₅₀ 130 mg/L	

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 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。

7.2.2 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 7-6 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 7-6 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

7.2.3 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。

7.3 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*) 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 250mg/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。

8. ヒト健康への影響

8.1 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 8-1 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% ^{14}C -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- ^{14}C]-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的な差はなく、[1,2- ^{14}C]-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- ^{14}C]-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- ^{14}C]-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- ^{14}C]-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 [^{14}C]-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}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 ([1,2-¹⁴C]-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)。

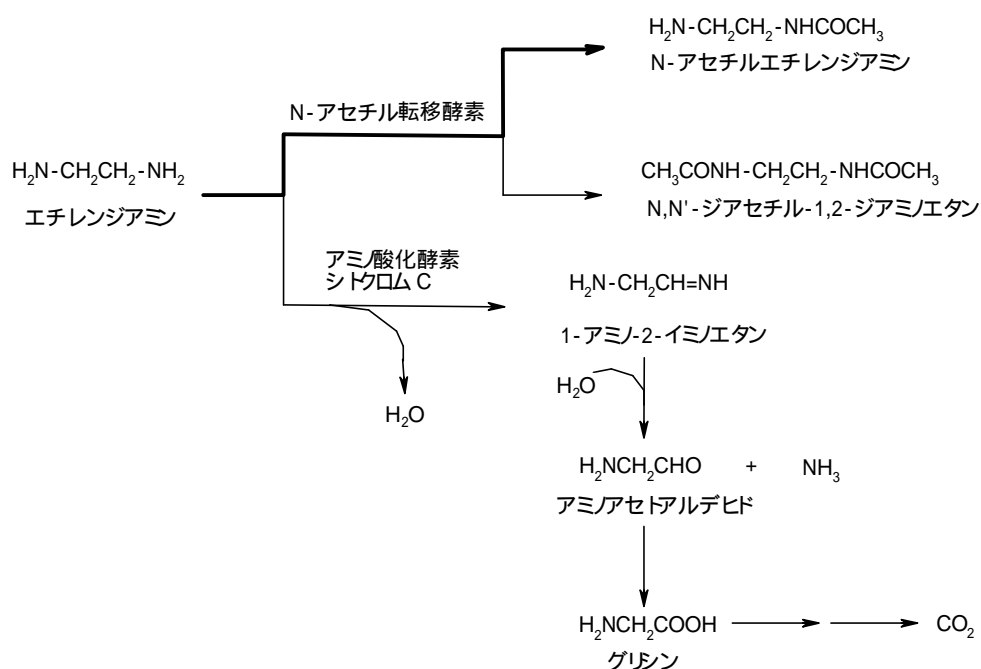


図 8-1 エチレンジアミンの代謝経路

(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 μg/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 μ 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 μ 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)。

8.2 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 8-1 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 1,000mg/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 8-1 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 1000mg/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
ボランティア (40人)への投与	EDA含有医薬及びスキンケア剤の局所適用	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	Edman & Moeller, 1986

対象・人数	暴露状況等	暴露量	結果	文献
			ジアミンに起因した接触アレルギー	
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(EDA1%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	Camarasa & 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-2HCl1%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

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 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8-2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8-3に示す。

エチレンジアミンのラットでの経口投与LD₅₀は472～1,850mg/kg、吸入暴露LC₅₀は1,966～3,933ppm(4,916～9,832mg/m³)、経皮暴露LD₅₀は1,000mg/kgであり、マウスの吸入暴露LC₅₀は3,200ppm(8,000mg/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。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8-2に示す(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)。またエチレンジアミン・二塩酸塩については表 8-3 に示す (BASF, 1957; Hogan and Daul, 1974; Yang et al., 1983a)。

表 8-2 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 8-3 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

8.3.2 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 8-4 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癒痕 (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、耳介の欠損ないし癒痕が、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の刺激性を示す。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 のウサギ結膜嚢への点眼で、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 のウサギの眼への点眼で、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)。

エチレンジアミン (純度: 70%) 水溶液 (1、10、20、50%)、及び エチレンジアミン二塩酸塩 10%水溶液の各 1 滴をウサギ眼に 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 8-4 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
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 ×	0.5%及び 1%溶液: 背部皮膚に刺激性なし。	BASF, 1952

動物種・性別・週齢	投与方法	適用期間	投与量	結果	文献
			2.5cm) 耳介内部に1-2 mLの EDA溶液 (10、20%) 含 浸脱脂綿球適用	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、癬痕、これらは徐々に治癒。	
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	EDA (純度: 70%) 水溶液 (1、10、20、50%) EDA-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

8.3.3 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 8-5 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; Thorgerirsson, 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 8-5 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
オブ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

8.3.4 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8-6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管の拡張、尿管上皮の壊死、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 LOEL 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して報告がある (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 8-6 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: 腎尿管拡張、腎尿管上皮壊 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 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	投与部皮膚軽度-中等度線維化 11/50 投与部皮膚軽度-中等度線維化 1/50 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、 639 日、 598 日	Depass, et al., 1984

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
	(純度: 99.91% アンモニア: 0.07%, その他) (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:s 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: EDsA-2HCl投与試験はEDA換算量を示す。
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.5 生殖・発生毒性

エチレンジアミンの実験動物に戴する生殖・発生毒性試験結果を表8-7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 8-7 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:	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
				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、頭臀 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

8.3.6 遺伝毒性

エチレンジアミンの遺伝毒性試験結果を表 8-8 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 8-8 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)} μg/plate	結果		文献
			- S9	+ S9	
<i>in vitro</i>					
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	(+)	-	
	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 μg/mL 897 μg/mL	-	ND
姉妹染色分体交換	培養細胞 (CHO 細胞)	448 μg/mL	-	-	
不定期 DNA 合成	ラット初代培養 肝細胞	897 μg/mL	-	-	
<i>in vivo</i>					
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)

8.3.7 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 8-9 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 8-10 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 8-9 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-2HCl ^{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 で実施 (純度: 99.91%、アンモニア 0.07%、その他) (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、 639日、 598日 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 8-10 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

8.4 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。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を3つの栄養段階（藻類、甲殻類、魚類）で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等（NOEC、LC、EC）を推定環境濃度（EEC）で除した値である暴露マージン（MOE）と、無影響濃度等として採用した試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、エチレンジアミンの EEC として、環境庁の 1987 年度による測定結果の測定年度が古いことから、PRTR 対象物質簡易評価システムでの推定値 0.15 µg/L を採用した（6.3 参照）。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いるエチレンジアミンの水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1 に示した。3 つの栄養段階を代表する生物種（藻類、甲殻類、魚類）のうち、藻類及び魚類に対する急性毒性試験結果が揃っており（van Leeuwen et al., 1985; Curtis & Ward, 1981）、また、甲殻類の長期毒性試験結果が報告されている（Kuhn et al., 1989）。なお、藻類のいくつかの長期毒性試験結果（van Ginkel et al., 1990; Bringmann & Kuhn, 1977a）は信頼性に欠けると判断した。

これらの結果から、エチレンジアミンの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた甲殻類であるオオミジンコに対する繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.16 mg/L（Kuhn et al., 1989）を採用した。

表 9-1 エチレンジアミンの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (クロレラ)	96 時間 EC ₅₀ 生長阻害	100	van Leeuwen et al., 1985
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オオミジンコ)	21 日間 NOEC 繁殖	0.16	Kuhn et al., 1989
魚類	<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッド・ミノ)	96 時間 LC ₅₀	116	Curtis & Ward, 1981

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンの算出

エチレンジアミンの環境中の水生生物に対する MOE を、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC 0.16 mg/L を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOEC} / \text{EEC} \\ &= 160 (\mu\text{g/L}) / 0.15 (\mu\text{g/L}) \\ &= 1,100 \end{aligned}$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を推定するための不確実係数 (10)
 1つの栄養段階から3つの栄養段階を推定するための不確実係数 (10)
 不確実係数積: 100

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

算出された MOE は 1,100 であり、不確実係数積 100 より大きく、エチレンジアミンは、現時点では環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ヒト健康に対するリスク評価は、我が国の住民を対象とする。エチレンジアミンのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL, LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 ヒトの推定摂取量

エチレンジアミンは、大気、飲料水及び食物 (魚類) を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路からの推定摂取量を表 9-2 に整理した (6.5 参照)。

吸入及び経口経路のヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 0.0076、0.0061 $\mu\text{g/kg/日}$ をヒト健康に対するリスク評価に用いる。

表 9-2 エチレンジアミンの1日推定摂取量

摂取経路		1日推定摂取量 ($\mu\text{g/人/日}$)	体重 1 kg あたり 1日推定摂取量 ($\mu\text{g/kg/日}$)
吸入	大気 (呼吸)	0.38	0.0076
経口	飲料水	0.30	0.0061
	食物 (魚類)	0.0057	
	経口 小計	0.31	
全経路	合計	0.69	0.014

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

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、肝臓である。

反復投与と毒性試験における無毒性量 (NOAEL) は、吸入経路では、ラットで 7 時間/日、5 日/週、30 日間吸入 (全身暴露) 試験の肝臓・腎臓の相対重量増加、肝細胞及び腎臓尿管細胞混濁腫脹を指標とし、330 mg/m^3 (132 ppm) との報告 (Pozzanni and Carpenter, 1954) 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、リスク評価に採用するには情報が不足している。

また、経口経路では、F344 ラット雌雄での 2 年間混餌試験の肝臓障害を指標として、NOAEL は 9 mg/kg/日である (Hermansky et al., 1999; Union Carbide, 1991)。

エチレンジアミンの生殖・発生毒性試験では、ラットの 2 世代繁殖試験で親への毒性用量で、繁殖性の障害はなかったが、F344 ラットにエチレンジアミン二塩酸塩を器官形成期 (妊娠 6 ~ 15 日) に経口投与した試験では、母親に対する毒性用量 452 mg/kg で胎児に対して影響がみられ、NOAEL は 113 mg/kg である (DePass et al., 1987)。

エチレンジアミンの遺伝毒性について、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。*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。発がん性については、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。また、IARC ではエチレンジアミンの発がん性を評価していない。

なお、IPCS は、吸入経路では Pozzanni and Carpenter (1954) の報告を評価し 30 日間吸入暴露の NOAEL を 150 mg/m³ (60 ppm) としており、また経口経路では Union Carbide (1991) 及び Hermansky ら (1999) の報告を評価し、2 年間経口投与の NOAEL を 9 mg/kg/日としている (IPCS, 1999)。また、我が国の環境省は Yang ら (1984a) の報告から 2 年間経口投与の NOEL を 9 mg/kg/日、Pozzanni and Carpenter (1954) の報告から 30 日間吸入暴露の NOEL を 148 mg/m³ としている (環境省, 2004)。

EU、米国 EPA、カナダ環境省・保健省、オーストリア保健・高齢者担当省では、エチレンジアミンのリスク評価を実施していない。

9.2.3 暴露マージンの算出

エチレンジアミンは、ヒトに対して主に吸入と経口の暴露経路からの摂取が推定されたが、吸入経路で評価できる試験データは得られなかった。ここでは、経口投与試験から得られた NOAEL を用いて、経口経路及び 1 日合計摂取量に対する MOE を算出した (表 9-3)。

a. 経口経路での暴露マージン

F344 ラット雌雄での 2 年間混餌試験の NOAEL (9 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量} \\ &= 9,000 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.0061 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 1,500,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

不確実係数積: 100

b. 1日合計推定摂取量に対する暴露マージン

経口経路のNOAEL 9 mg/kg/日を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日合計推定摂取量} \\ &= 9,000 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.014 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 640,000 \end{aligned}$$

この場合、不確実係数積は、経口経路での 100 とした。

表 9-3 エチレンジアミンの暴露マージンと不確実係数積

摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 ($\mu\text{g/kg/日}$)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
吸入	0.0076	- ¹⁾	-	-
経口	0.0061	9	1,500,000	100 ²⁾
全経路 (合計)	0.014	9 ³⁾	640,000	100 ³⁾

1) 調査した範囲では影響を適切に評価できる試験は得られていない。

2) 種差 (10) × 個人差 (10)

3) 経口経路の NOAEL を採用した。

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-3に示したように、エチレンジアミンの経口経路の MOE 1,500,000 は、評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 100 より大きい。また、全経路における MOE 640,000 も不確実係数積 100 よりも大きい。以上の結果から、エチレンジアミンは、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

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) Unveröffentlichter Bericht über die Prüfung der akuten oralen Toxizität von "Athylendiamin" an der Ratte, 7 Seiten. (GDCh BUA, 1995 から引用)
- BASF (1980) Unveröffentlichter 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 Ekologiia*, **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 Möller, 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). (unveroeffentlicht). 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)
- Mackay, D., Paterson, D. and Shiu, W.Y. (1992) Generic Models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chmosphere*, **24**,695-717.
- 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*, **49**, 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 initiation 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 TIm (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, Battelle 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., Belomytseva, 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-Indusue. *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*. . 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)

環境省 (2004) 化学物質の環境リスク初期評価第 3 巻.

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 (2003a) 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 (2002a) (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.

化学物質の初期リスク評価書

No.55 エチレンジアミン

作成経緯

2004年3月 原案作成
2006年3月 有害性評価部分：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12月 Ver.1.0 公開

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー 中西準子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

岡山大学資源生物科学研究所

青山 勲

ヒト健康への影響 (8章)

国立がんセンター研究所化学療法部

津田 洋幸

初期リスク評価実施機関，リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構

清水 康資

高久 正昭

野坂 俊樹

林 浩次

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

平井 祐介

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959
