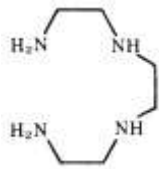


物質名	トリエチレンテトラミン			DB-37
別名	3,6-ジアザオクタン-1,8-ジイルジアミン、 <i>N,N'</i> -ビス(2-アミノエチル)-1,2-エタンジアミン		構造式	
CAS番号	112-24-3			
PRTR番号	第1種 278			
化審法番号	2-163			
分子式	C ₆ H ₁₈ N ₄	分子量		
沸点	266.5°C ¹⁾	融点	12°C ¹⁾	
蒸気圧	4.12×10 ⁻⁴ mmHg (25°C、実測値) ²⁾		換算係数	1 ppm = 5.98 mg/m ³ (25°C)
分配係数 (log P _{ow})	-2.65 (推定値) ³⁾		水溶性	4.77×10 ⁶ mg/L (実測値) ⁴⁾

急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	2,500 mg/kg ⁵⁾

中・長期毒性

- ラットの雄に 500、1,230、2,980 mg/kg/day、雌に 470、1,380、2,630 mg/kg/day を 7 日間混餌投与した結果、雄の 1,230 mg/kg/day 以上及び雌の 1,380 mg/kg/day 以上の群で腎臓相対重量の増加、雄の 2,980mg/kg/day 群及び雌の 2630 mg/kg/day 群で体重増加の抑制、肝臓の絶対及び相対重量の減少がみられた⁶⁾。この結果から、NOAEL を雄で 500 mg/kg/day、雌で 470 mg/kg/day とする。
- 本物質の二塩化水素化物は銅の 2 価イオンとキレートを形成し、体内の銅の排泄効果のあることが知られている。ラットに栄養学的に十分な銅を含有する 2 種類の飼料 (NIH-31、AIN-76A) を与えながら、本物質の二塩化水素化物を 0、0.012、0.06、0.3% の濃度で 90 日間飲水投与した結果、NIH-31 飼料投与の 0.06% 以上の群で肝臓の銅の濃度の低下、AIN-76A 飼料投与では 0.06% 以上の群で血漿中や肝臓の銅の濃度の低下がみられたが、体重や臓器等への影響はなかった⁷⁾。
- ラットに 0、100、350、1,200 mg/kg/day の本物質の二塩化水素化物を 4 週間または 8 週間強制経口投与した結果、100 mg/kg/day 以上の群の雄及び 350 mg/kg/day 以上の群の雌で尿中の電解質の増加、100 mg/kg/day 以上の群の雌及び 350 mg/kg/day 以上の群の雄で腺胃の粘膜下の急性炎症、350 mg/kg/day 以上の群の雌雄で血漿中の ALP の低下、1200 mg/kg/day 群の雄 2 匹の死亡 (うち、1 匹は瀕死状態となり屠殺)、雄で円背位姿勢、削瘦、肺重量の増加、細気管支上皮の肥厚及び気管支-肺胞肺炎の発生率増加を認めた⁸⁾。この結果から、LOAEL を 100 mg/kg/day (本物質換算 : 67 mg/kg/day) とする。
- ラットに 0、50、175、600 mg/kg/day の本物質の二塩化水素化物を 26 週間強制経口投与した結果、50 mg/kg/day 以上の群の雌雄で尿中の銅の濃度の上昇、50 mg/kg/day 以上の群の雄及び 175 mg/kg/day 以上の群の雌で肺胞壁の線維増多を伴う限局性の慢性間質性肺炎の増加、175 mg/kg/day 以上の群の雌雄で尿中の電解質の増加、肝臓中の銅の濃度の低下、600 mg/kg/day 群の雌雄で血漿中の ALP の低下、雄で体重増加の抑制、血漿中の銅の濃度の低下を認めた。また、175 mg/kg/day 群の雄 1 匹、600mg/kg/day 群の雄 3 匹が死亡または瀕死状態となり屠殺された⁸⁾。この結果から、LOAEL を 50 mg/kg/day (本物質換算 : 33 mg/kg/day) とする。

- ・マウスに十分な銅を含有する飼料（NIH-31、AIN-76A）を与えながら、本物質の二塩化水素化物を 0、0.012、0.06、0.3%の濃度で 90 日間飲水投与した結果、AIN-76A 飼料投与の 0.3% 群の雌雄で間質性肺炎、肝臓の門脈周囲の脂肪浸潤の発生率の増加、雄で体重増加の抑制、腎臓重量の減少、腎臓の細胞の空胞化、脾臓の造血細胞増殖がみられたが、他の投与群に影響はなかった⁷⁾。この結果から、NOAEL を 0.06%（AIN-76A 飼料投与の雄で 92 mg/kg/day、雌で 99 mg/kg/day。本物質換算：雄で 61 mg/kg/day、雌で 66 mg/kg/day）とする。
- ・ラット、マウス、ウサギ、モルモットに本物質のエタノール溶液のエーロゾル（気中濃度不明）を 2 週間（1 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、刺激性や毒性はみられなかったとの報告⁹⁾があるが、詳細は不明である。

生殖・発生毒性

- ・ラットに 0、75、325、750 mg/kg/day を妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与した結果、75 mg/kg/day 以上の群の母ラットに影響はなく、750 mg/kg/day 群の胎仔で体重の増加がみられた¹⁰⁾。
- ・ラットに銅の含有濃度が 0.05 mg/kg または 0.5 mg/kg の飼料を与えながら、本物質 0、830、1,670 mg/kg/day を妊娠 0 日から 21 日まで混餌投与した結果、銅の濃度が 0.05 mg/kg 及び 0.5 mg/kg の飼料投与の 1,670mg/kg/day 群で、母ラットの体重増加の抑制及び胎仔の低体重に有意差を認めた。銅の濃度が 0.05 mg/kg の飼料投与の 1,670 mg/kg/day 群では、銅の濃度が 0.5 mg/kg の飼料投与の 1,670 mg/kg/day 群に比べて、胎仔の奇形（水腎症、下顎短小など）の発生率が著明に増加した¹¹⁾。
- ・マウスに 0、0.3、0.6、1.2%濃度の本物質の二塩化水素化物を妊娠 0 日から 19 日まで飲水投与した結果、1.2%群で体重増加の抑制、胚吸収数の増加を認めた。胎仔では、0.3%以上の群で脳及び肝臓の銅の濃度の低下、脳の奇形（頭蓋の骨化遅延、水頭症、脳ヘルニアなど）の発生率の増加が濃度依存的にみられ、0.6%以上の群で体重及び脳の重量の有意な低下を認めた^{12,13)}。

ヒトへの影響

- ・眼、皮膚、気道に対して腐食性を示す。経口摂取でも腐食性を示す。蒸気を吸入すると肺水腫を引き起こすことがある。眼に入ると発赤、痛み、視力喪失、重度の熱傷、皮膚に付くと発赤、痛み、熱傷、水疱、経口摂取すると腹痛、灼熱感、ショック/虚脱、吸入すると咳、咽頭痛、灼熱感、息苦しさ、息切れを生じる。反復または長期の接触により、皮膚感作を引き起こすことがある。反復または長期の吸入により、喘息を引き起こすことがある¹⁴⁾。
- ・本物質の二塩化水素化物は銅のキレート剤であり、銅の尿中排泄が促進されるため、銅代謝異常であるウィルソン病の治療薬として使われている。成人の 1 日の経口投与量は、通常、本物質の二塩酸塩（塩酸トリエンチン）として 1,500 mg（2～4 回に分けて投与）であるが、患者の年齢、症状、薬剤に対する反応等に応じて、1 日量を 1,000～2,500 mg（本物質の二塩酸塩として）の範囲で増減する。副作用として、頭痛、振戦、嘔気、胸やけ、胃不快感、発疹、白血球減少、貧血等が報告されており、全身性エリテマトーデスの報告もある¹⁵⁾。
- ・エポキシ系樹脂と本物質にばく露する労働者 12 人を 6 ヶ月間隔で 2～4 回調査した結果、1 年後にリンパ球の比率の低下及び好中球の比率の増加がみられた。また、5 人で嗜眠、頭痛、胃痛、疲労、虚弱、食欲の減退の訴えがあり、7 人で皮膚症状がみられた¹⁶⁾。
- ・樹脂成型作業で本物質を使用した労働者 20 人のうち 6 人が湿疹性の皮膚炎に罹患し、8 人で皮膚の軽微な刺激症状（紅斑、かゆみ）が生じた。皮膚炎の症状の重い 5/6 人に皮膚試験を行った結果、本物質に対して敏感だった¹⁷⁾。

発がん性

IARCの発がん性評価：評価されていない。

許容濃度

ACGIH	—
日本産業衛生学会	—

暫定無毒性量等の設定

経口ばく露については、本物質の二塩化水素化物を用いたラットの中・長期毒性試験から得られた LOAEL 50 mg/kg/day（慢性間質性肺炎など）を採用し、本物質に換算して 33 mg/kg/day とし、LOAEL であることから 10 で除し、試験期間が短いことから 10 で除した 0.33 mg/kg/day を暫定無毒性量等に設定する。

吸入ばく露について、暫定無毒性量等は設定できなかった。

引用文献

- 1) SRC, Syracuse Research Corporation (2007): SRC PhysProp Database, (<http://esc.syrres.com/interkow/physdemo.htm>)
- 2) Yaws, C.L. (1994): Handbook of Vapor Pressure. Gulf Publishing Co.
- 3) Meylan, W.M. and P.H. Howard (1995): Atom/fragment contribution method for estimating octanol-water partition coefficients. J. Pharm. Sci. 84: 83-92.
- 4) Yalkowsky, S.H. and R.M. Dannenfelser (1992): Aquasol Database of Aqueous Solubility. Ver.5. College of Pharmacy, University of Arizona, Tucson, AZ.
- 5) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 6) Chemical Hygiene Fellowship, Carnegie-Mellon University(1976): Special Report. 39-54. Cited in: OECD(1998): SIDS Initial assessment report. Triethylenetetramine. CAS No: 112-24-3.
- 7) Greenman, D.L., R.L. Morrissey, W. Blakemore, J. Crowell, P. Siitonen, P. Felton, R. Allen and G. Cronin (1996): Subchronic toxicity of triethylenetetramine dihydrochloride in B6C3F₁ mice and F344 rats. Fundam. Appl. Toxicol. 29: 185-193.
- 8) Yanagisawa, T., S. Maemura, H. Sasaki, T. Endo, M. Okada, P.W. East, D.M. Virgo and D.M. Creasy (1998): Subacute and chronic toxicity studies of triethylenetetramine dihydrochloride (TJA-250) by oral administration to F-344 rats. J. Toxicol. Sci. Suppl. 4: 619-642.
- 9) Bayer AG (1957): Untersuchung von E 570 und Haerter T, unveroeffentlichter Bericht . Cited in: OECD(1998): SIDS Initial assessment report. Triethylenetetramine. CAS No: 112-24-3.
- 10) Ciba-Geigy Ltd.(1984): Report on TK10458, report No. 830035. Cited in: IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Set. Year 2000 CD-Rom edition.
- 11) Cohen, N.L., C.L. Keen, B. Lönnerdal and L.S. Hurley (1983): The effect of copper supplementation on the teratogenic effects of triethylenetetramine in rats. Drug Nutr. Interact. 2: 203-210.
- 12) Tanaka, H., Yamanouchi, M., S. Imai and Y. Hayashi (1992): Low copper and brain abnormalities in fetus from triethylene tetramine dihydrochloride-treated pregnant mouse. J. Nutr. Sci. Vitaminol. 38:545-554.
- 13) Tanaka, H., K. Inomata and M. Arima (1993): Teratogenic effects of triethylene tetramine dihydrochloride on the mouse brain. J. Nutr. Sci. Vitaminol. 39: 177-188.
- 14) IPCS (1999): International Chemical Safety Cards. 1123. Triethylenetetramine.
- 15) 医薬品インタビューフォーム. メタライト 250 カプセル (日本標準商品分類番号 873929. 製造販売: 株式会社ツムラ) . 2006 年 1 月作成.

- 16) Zielhuis, R.L. (1961): Systemic toxicity from exposure to epoxy resins, hardeners, and styrene. *J. Occup. Med.* 3: 25-29.
- 17) Pletscher, A. et al. (1954): *Z. Unfallmed. Berufskrankh.* 47: 163-176. Cited in: IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Set. Year 2000 CD-Rom edition.