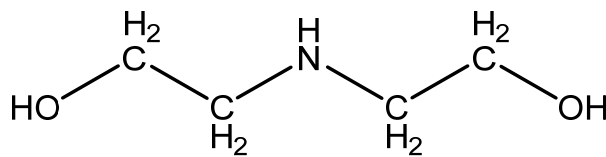


[3] ジエタノールアミン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： ジエタノールアミン
 CAS 番号： 111-42-2
 化審法官公示整理番号： 2-302
 化管法政令番号：
 RTECS 番号： KL2975000
 分子式： C₄H₁₁NO₂
 分子量： 105.14
 換算係数： 1 ppm = 4.30 mg/m³ (気体、25°C)
 構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は無色の結晶または液体である¹⁾。

融点	27.9°C ²⁾ 、28°C ^{3),4)} 、27.95°C ⁵⁾ 、27.4°C ⁶⁾ 、 27°C (757 mmHg) ⁷⁾
沸点	271.2°C (760 mmHg) ²⁾ 、268.8°C (760 mmHg) ³⁾ 、 268.39°C (760 mmHg) ⁵⁾ 、269.1°C ⁴⁾ 、 268~271°C (760 mmHg) ⁶⁾ 、269.9°C (760 mmHg)(分 解) ⁷⁾ 、268.1°C(758 mmHg) ⁷⁾ 、≥270°C (760 mmHg) (分解) ⁷⁾
密度	1.0966 g/cm ³ (20°C) ²⁾ 、1.094019 g/cm ³ (25°C) ³⁾ 、 1.0953 g/cm ³ (23.8°C) ⁶⁾ 、1.0975 g/cm ³ (20°C) ⁷⁾
蒸気圧	2.8 × 10 ⁻⁴ mmHg (=0.037 Pa) (25°C) ^{4),5)} 、 <0.01 mmHg (< 13 Pa) (20°C) ⁴⁾ 、 <0.075 mmHg (< 10 Pa) (25°C) ²⁾ 、 2.1 × 10 ⁻³ mmHg (=0.28 Pa) (25°C) ⁶⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-1.43 ^{5),8)} 、-2.18 (pH=7.15) ⁴⁾ 、-2.18 (25°C、pH=7.2) ⁶⁾ 、 -2.46 (25°C、pH=6.8~7.3) ⁷⁾
解離定数 (pKa)	8.96 (25°C) ⁵⁾
水溶性 (水溶解度)	2.07 × 10 ⁷ mg/1,000g (20°C) ²⁾ 、1.00 × 10 ⁶ mg/L ⁵⁾ 、 9.54 × 10 ⁵ mg/L ⁴⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解 (分解性の良好な物質⁹⁾)

分解率：BOD 51.4%、TOC 96.7%、GC 100%

(試験期間：3週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)¹⁰⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数 : $93 \times 10^{-12} \text{ cm}^3 / (\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN により計算¹¹⁾)

半減期 : 0.69 ~ 6.9 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹²⁾ と仮定し計算)

加水分解性

加水分解の基を持たないため環境中では加水分解しないと考えられる⁶⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF) : 3.2 (BCFBAF¹³⁾により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc) : 1 (KOCWIN¹⁴⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁵⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2010	2011	2012	2013	2014
製造・輸入数量(t ^{a)})	20,000	18,185	16,232	13,602	12,205
年度	2015	2016	2017	2018	
製造・輸入数量(t ^{a)})	21,104	12,696	14,431	14,385	

注 : a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

ジェタノールアミン及びその塩としての輸出量¹⁶⁾、輸入量¹⁶⁾の推移を表 1.2 に示す。

表 1.2 ジェタノールアミン及びその塩の輸出量・輸入量の推移

年	2010	2011	2012	2013	2014
輸出量 (t ^{a)})	11,177	8,953	6,681	4,276	2,323
輸入量 (t ^{a)})	535	754	1,512	1,389	1,978
年	2015	2016	2017	2018	2019
輸出量 (t ^{a)})	2,421	1,931	3,039	504	2,641
輸入量 (t ^{a)})	1,464	1,945	1,874	2,654	2,488

注 : a) 普通貿易統計[少額貨物(1品目が20万円以下)、見本品等を除く]統計品別表より。

OECD に報告している生産量は 10,000t~100,000t 未満、輸入量は 1,000t~10,000t 未満である。

② 用途

本物質の主な用途は、合成洗剤（中和剤としてまた起泡安定剤原料として）、乳化剤、化粧品（クリーム類）、靴墨、つや出し、ワックス、農薬など、有機合成（医薬品、農薬、ゴム薬、界面活性剤など）、切削油、潤滑油などの添加剤、防虫添加剤、繊維の柔軟剤原料、ガス精製（アンモニア、メタノールなどの合成原料ガスより炭酸ガス、硫化水素の除去）、有機溶剤、pH 調節剤、中和剤とされている¹⁷⁾。

また、医薬品の緩衝剤、安定（化）剤、溶解補助剤に用いられている¹⁸⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、人健康影響及び生態影響の観点から化学物質審査規制法優先評価化学物質（通し番号:91）に指定されている。

本物質は、人健康影響及び生態影響の観点から水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、我が国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	0.0	0.0	0.0	0.0
水域	19.4	99.8	15.1	33.5
土壌	80.6	0.0	84.9	66.5
底質	0.0	0.2	0.0	0.1

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気	μg/m ³								
室内空気	μg/m ³								
食物	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献	
公共用水域・淡水	μg/L	0.064	0.13	< 0.014	0.72	0.014	12/13	全国	2015	2)
公共用水域・海水	μg/L	0.22	0.32	< 0.22	1.1	0.22	5/10	全国	2015	2)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g									
底質(公共用水域・海水)	μg/g									
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g									
魚類(公共用水域・海水)	μg/g									

注：a) 最大値又は平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.3）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大 気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	水 質 飲料水 地下水	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.064 μg/L 程度(2015)	0.0026 μg/kg/day 程度
	食 物 土 壤	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
最 大 値	大 気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	水 質 飲料水 地下水	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.72 μg/L 程度(2015)	0.029 μg/kg/day 程度
	食 物 土 壤	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露濃度（曝露量）を示す。

吸入曝露については、表 2.3 に示すとおり、一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。

表 2.4 人の一日曝露量

媒体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大 気	一般環境大気		
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	0.0026	0.029
食 物			
土 壤			

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

経口曝露量については表 2.4 に示すとおり、飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.0026 µg/kg/day 程度、予測最大曝露量は 0.029 µg/kg/day 程度となった。

物理化学的性状から考えて生物濃縮性は高くないと推測されることから、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると公共用水域の淡水域では 0.72 µg/L 程度、同海水域では 1.1 µg/L 程度となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.064 µg/L 程度 (2015)	0.72 µg/L 程度 (2015)
海 水	0.22 µg/L 程度 (2015)	1.1 µg/L 程度 (2015)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

ラットに ^{14}C でラベルした本物質 10、100 mg/kg を単回静脈内投与した結果、96 時間でそれぞれ投与した放射活性の 25、36% が尿中に、1.2、1.5% が糞中に排泄された。体内にはそれぞれ 69、57% が残留しており、胴体部に 35、28%、肝臓に 21、17%、腎臓に 7.2、4.9%、皮膚に 5.1、5.2% の分布がみられた¹⁾。

ラットに ^{14}C でラベルした本物質 7 mg/kg を単回強制経口投与した結果、48 時間で投与した放射活性の 22% が尿中に、2.4% が糞中に排泄され、肝臓に 27%、腎臓に 5%、脾臓、脳、心臓、血液に 0.18~0.32% の分布がみられた。尿中の放射活性のほぼすべてが未変化の本物質であったが、肝臓では少量の代謝物(本物質の *N*-メチル体、*N,N*-ジメチル体)もみられた。また、7 mg/kg/day を 8 週間経口投与した結果、単回投与時に比べて放射活性は血中で約 21 倍、肝臓で約 6 倍、脳で約 12 倍増加した²⁾。

ラットに ^{14}C でラベルした本物質 7 mg/kg を単回強制経口投与又は静脈内投与した結果、48 時間で経口投与では 24%、静脈内投与では 29% の放射活性が排泄され、そのほとんどが尿中への未変化体の排泄であったが、静脈内投与では 0.2% の呼気中排泄 ($^{14}\text{CO}_2$) もみられた。また、どちらの投与時も投与した放射活性の 27% が肝臓にみられ、その他の組織における分布割合にも投与方法の違いによる大きな差はみられなかった³⁾。

ラットに ^{14}C でラベルした本物質 7 mg/kg/day を 5 日間投与した結果、初回投与から最終投与の 48 時間後までに投与した放射活性の約 40% が排泄され、体内分布パターンは単回投与時とほぼ同様であり、分布量は単回投与時に比べて 3~5 倍高かったが、組織/血液の濃度比は単回投与時とほぼ同じであったことから、蓄積量は平衡状態に達していないと考えられた。そこで、7 mg/kg/day を 2、4、8 週間 (5 日/週) 投与した結果、血液中の放射活性は一貫して増加傾向にあったが、肝臓や脾臓、脳の組織では 4 週間後にはほぼ平衡状態に達していた。また、4 週間投与後の体内半減期は組織で約 1 週間 (肝臓 6.2 日、脾臓 7.3 日、脳 8.3 日) であったが、血液では 54 日と有意に長かった³⁾。

ラットの背部 (2 cm³) に ^{14}C でラベルした本物質 2.1、7.6、27.5 mg/kg を塗布した結果、48 時間でそれぞれ塗布した放射活性の 2.9、11、16% が吸収されたが、1.2、4.3、4.5% が塗布部位にあり、尿中への排泄は 0.6、1.7、4.2% であった。一方、マウスの背部 (1 cm³) に 8、23、81 mg/kg を塗布した結果、48 時間でそれぞれ 27、34、58% が吸収されたが、塗布部位には 4.0、3.1、2.2% と少なく、尿中に 7.5、10、16% が排泄され、多くが組織にあった³⁾。

マウス、ラット、ウサギ、ヒトの皮膚 (全層) を用いた本物質 (未希釈) の透過実験では、6 時間の透過量はマウスで 1.3%、その他で 0.02~0.08% であったが、37% 水溶液では 3~140 倍増加し、マウス (6.7%) > ウサギ (2.8%) > ラット (0.56%) > ヒト (0.23%) の順であった⁴⁾。

ヒトでは、ボランティアの女性 3 人に本物質 (1.8 mg/g) を含む全身ローションを用法通り (2 回/日) に 1 ヶ月間使用させた結果、1 週間後には血漿中で本物質と *N,N*-ジメチル体が検出されるようになったが、その量はマウスに 80 mg/kg/day を 11 日間塗布した時の 1/100~1/200 とわずかであった⁵⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性⁶⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	620 μL/kg (680 mg/kg)
マウス	経口	LD ₅₀	3,300 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	2,000 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	2,200 mg/kg
モルモット	経皮	LD ₅₀	11,900 μL/kg (13,030 mg/kg)
ウサギ	経皮	LD ₅₀	7,640 μL/kg (8,370 mg/kg)

本物質は眼に対して腐食性を示す。経口摂取すると腹痛、灼熱感を生じ、眼に入ると充血、痛み、重度の熱傷を生じる⁷⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、0.063、0.125、0.25、0.5、1%の濃度で飲水に添加して 2 週間投与した結果、0.5%以上の群の雌の全数及び 1%群の雄 2 匹が死亡し、0.5%以上の群の雄及び 0.125%以上の群の雌で体重増加の有意な抑制、0.063%以上の群の雌雄で中等度の再生不良性の正色素性小球性貧血がみられた。0.063%以上の群の雌及び 0.125%以上の群の雄で腎臓相対重量の有意な増加を認め、0.25%以上の群の雌及び 1%群の雄で尿細管の壊死、1%群の雄の全数の精巣で軽度から重度の精細管変性がみられた。なお、飲水量から求めた各群の用量は雄で 0、77、162、319、622、1,016 mg/kg/day、雌で 0、79、158、371、670、1,041 mg/kg/day であった⁸⁾。この結果から、雌雄で LOAEL を 0.063% (雄 77 mg/kg/day、雌 79 mg/kg/day) とする。

イ) B6C3F₁ マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、0.063、0.125、0.25、0.5、1%の濃度で飲水に添加して 2 週間投与した結果、0.5 群の雌及び 1%群の雌雄で体重増加の抑制を認め、1%群の雌雄で粗毛、削瘦、異常姿勢がみられた。0.125%以上の群の雌及び 0.25%以上の群の雄で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認め、0.25%群の雄 4 匹、0.5%以上の群の雌雄の全数で肝細胞の肥大、好酸化や二核化肝細胞の増加などがみられた。なお、飲水量から求めた各群の用量は雄で 0、110、205、415、909、1,362 mg/kg/day、雌で 0、197、326、793、1,399、2,169 mg/kg/day であった⁸⁾。この結果から、NOAEL を雄で 0.125% (205 mg/kg/day)、雌で 0.063% (197 mg/kg/day) とする。

ウ) Swiss マウス雄 10 匹を 1 群とし、0、110、165、330 mg/kg/day を 30 日間強制経口投与した結果、110 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制を認めた。110 mg/kg/day 以上の群の肝臓で絶対及び相対重量、脂質及びコレステロールの含量は有意に増加し、グリコーゲン及びタンパク質の含量は有意に減少して、330 mg/kg/day 群の肝細胞で壊死や空胞化、変性、細胞浸潤がみられ、脂肪肝の状態にあった⁹⁾。この結果から、LOAEL を 110 mg/kg/day とする。

エ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、雄に 0、0.032、0.063、0.125、0.25、0.5%、雌に 0、0.016、0.032、0.063、0.125、0.25%の濃度で飲水に添加して 13 週間投与した結果、0.063%以上の群の雄及び 0.032%以上の群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、0.5%群の雄 2 匹が死亡した。0.032%以上の群の雄及び 0.016%以上の群の雌で中等度の再生不良性の正色素性小球性貧血がみられた。0.016%以上の群の雌で腎臓の絶対重量、0.032%以上の群の雌雄で腎臓相対重量の有意な増加を認め、0.032%以上の群の雌及び 0.063%と 0.25%以上の群の雄で肝臓の相対重量の有意な増加、雄の 0.125%以上の群で精巣上体、0.25%以上の群で精巣の相対重量の有意な減少がみられた。腎臓では 0.016%以上の群の雌及び 0.5%群の雄で腎症、0.016%以上の群の雌及び 0.25%以上の群の雄で尿細管の鉍質沈着、0.25%群の雌及び 0.5%群の雄で尿細管上皮の壊死の発生率増加や悪化がみられ、0.125%以上の群の雌及び 0.25%以上の群の雄の全数で脳（髄質）、脊髄の脱髄がみられた。また、雄では 0.5%群の全数で精細管の変性がみられ、0.25%群でも 3 匹にみられた。なお、飲水量から求めた各群の用量は雄で 0、25、48、97、202、436 mg/kg/day、雌で 0、14、32、57、124、242 mg/kg/day であった^{8,10)}。この結果から、LOAEL を雄で 0.032% (25 mg/kg/day)、雌で 0.016% (14 mg/kg/day) とする。

オ) B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.063、0.125、0.25、0.5、1%の濃度で飲水に添加して 13 週間投与した結果、0.25%群の雌 3 匹、0.5%以上の群の雌雄の全数が死亡し、0.125、0.25%群の雌及び 0.25%群の雄で体重増加の有意な抑制を認めた。血清では 0.125、0.25%群の雌で ALT、0.25%群の雄で ALT、SDH の有意な上昇がみられ、肝臓では 0.063%以上の群の雌雄で絶対及び相対重量の有意な増加、組織学的変化（肝細胞肥大、肝細胞好酸化、肝細胞索の破断）、0.25%以上の群の雌雄で肝細胞壊死の発生率に有意な増加を認めた。また、0.125、0.25%群の雄で腎臓の絶対及び相対重量、雌で腎臓の相対重量、0.125、0.25%群の雌及び 0.25%群の雄で心臓の相対重量、0.25%群の雌で心臓の絶対重量の有意な増加もみられ、腎臓では 0.125、0.25%群の雄で腎症、心臓では 0.25%以上の群の雌及び 0.5%以上の群の雄で軽微～重度の心筋細胞の変性と壊死、顎下唾液腺では 0.25%以上の群の雌雄で組織学的変化（線条導管の萎縮、好酸性顆粒の喪失、分泌腺房の肥大）の発生率に有意な増加を認めた。なお、飲水量から求めた各群の用量は雄で 0、104、178、422、807、1,674 mg/kg/day、雌で 0、142、347、884、1,154、1,128 mg/kg/day であった^{8,11)}。この結果から、雌雄で LOAEL を 0.063%（雄 104 mg/kg/day、雌 142 mg/kg/day）とする。

カ) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、100、200、400 mg/m³を鼻部に 2 週間（6 時間/日、5 日/週）曝露して吸入させた用量設定のための予備試験では、400 mg/m³群の雄で体重減少及び体重増加の抑制、雌雄で血清コレステロールの低下、雌で肝臓の絶対及び相対重量の増加を認めたが、鼻腔、気管、肺の組織に影響はなかった¹²⁾。この結果から、雌雄で NOAEL を 200 mg/m³（曝露状況で補正：35.7 mg/m³）とする。

キ) Wistar ラット雌雄各 13 匹を 1 群とし、0、15、153、410 mg/m³（空気動力学的質量中央粒径 MMAD 0.6～1.9 μm）を鼻部に 13 週間（6 時間/日、5 日/週）曝露して吸入させた結果、

各群に死亡はなかったが、410 mg/m³群の雄で体重増加の有意な抑制を認めた。153 mg/m³以上の群の雌及び410 mg/m³群の雄で肝臓、153 mg/m³以上の群の雌雄で腎臓、410 mg/m³群の雄で脳の相対重量の有意な増加、410 mg/m³群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積の有意な減少を認めた。喉頭では15 mg/m³以上の群の雌雄の全数で限局性の扁平上皮化生、153 mg/m³以上の群の雌雄の全数で慢性炎症を認め、扁平上皮過形成も153 mg/m³以上の群の雌雄の半数以上にみられ、それらの重症度には濃度依存性があった¹²⁾。この結果から、雌雄でLOAELを15 mg/m³(曝露状況で補正:2.7 mg/m³)とする。

ク) Wistar ラット雌雄各10匹を1群とし、0、1.6、3.3、8.2 mg/m³ (MMAD 0.6~0.7 µm) を鼻部に13週間(6時間/日、5日/週)曝露して吸入させた結果、一般状態や体重に影響はなかったが、8.2 mg/m³群の雌で肝臓相対重量の有意な増加を認めた。喉頭では8.2 mg/m³群の雌雄各9匹で限局性の扁平上皮化生を認め、そのうち各3匹では粘膜下の炎症細胞浸潤もみられた。なお、3.3 mg/m³群の喉頭でも雄3匹で炎症細胞浸潤を伴わない限局性の扁平上皮化生がみられたが、正常範囲内におさまる程度のものであった^{12, 13)}。この結果から、雌雄でNOAELを3.3 mg/m³(曝露状況で補正:0.59 mg/m³)とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌12匹を1群とし、0、50、125、200、250、300 mg/kg/dayを妊娠6日から妊娠19日まで強制経口投与した結果、200 mg/kg/day以上の群で体重増加の有意な抑制を認め、200 mg/kg/day群の1匹、250 mg/kg/day群の2匹、300 mg/kg/day群の全数が死亡又は瀕死となって屠殺した。125 mg/kg/day以上の群で腎臓の絶対重量が有意に増加し、200 mg/kg/day群の1匹、250 mg/kg/day群の5匹では胎仔の全数が死亡しており、200 mg/kg/day以上の群で着床後胚死亡の発生率は有意に高かった。仔では250 mg/kg/day群の出生時体重は有意に低く、その後の体重増加にも有意な抑制がみられ、200 mg/kg/day群の仔も生後4日、21日の体重は有意に低かった。また、125 mg/kg/day以上の群の仔では4日生存率が有意に低かった^{14, 15)}。この結果から、母ラット及び仔でNOAELを50 mg/kg/dayとする。

イ) CD-1 マウス雌4匹を1群とし、200、380、720、1,370、2,605 mg/kg/dayを妊娠6日から妊娠15日まで強制経口投与した予備試験の結果、200 mg/kg/day以上の群で粗毛、720 mg/kg/day以上の群で活動低下、斜視、円背姿勢、1,370 mg/kg/day以上の群で膈からの出血、あえぎ呼吸、不安定歩行、2,605 mg/kg/day群で眼や四肢の蒼白化を認め、720 mg/kg/day群の3匹、1,370 mg/kg/day以上の群の全数が死亡した。この結果から、LD₁₀は450 mg/kg/dayと見積もられたことから、雌50匹を1群とし、0、450 mg/kg/dayを同様に強制経口投与したところ、死亡や一般状態への影響はなかったが、450 mg/kg/day群の妊娠期間は有意に延長し、出産0日の体重は有意に高かったが、出産3日の体重は有意に低かった。仔では出生仔の数や体重に影響はなかったが、450 mg/kg/day群の生後3日の生存率、体重は有意に低かった¹⁶⁾。

ウ) Wistar ラット雌 21~23 匹を 1 群とし、0、10、50、202 mg/m³ (MMAD 0.4~1.2 μm) を鼻部に曝露して妊娠 6 日から妊娠 15 日目まで吸入 (6 時間/日) させた結果、202 mg/m³ 群の 8 匹で膣からの出血を認めた。黄体数や着床数、吸収胚数に影響はなく、胎仔の生存数や体重、奇形の発生率にも影響はなかったが、202 mg/m³ 群の胎仔で痕跡状頸肋の発生率が有意に高かった^{17,18)}。この結果から、母ラット及び胎仔で NOAEL を 50 mg/m³ (曝露状況で補正: 12.5 mg/m³) とする。

④ ヒトへの影響

ア) 金属加工時の切削液による皮膚炎が疑われたドイツの労働者 251 人に対するパッチテストでは、本物質の 2% 溶液で試験した 200 人中 6 人 (3%) に陽性反応がみられた¹⁹⁾。

イ) 金属加工に従事し、職業性の皮膚炎が疑われた労働者 144 人を対象としたドイツの調査では、本物質の 2% 溶液で実施したパッチテストで 100 人中 2 人 (2%) に陽性反応がみられた²⁰⁾。

ウ) ドイツ皮膚科情報ネットワーク (IVDK) が収集したパッチテストの試験結果をみると、1992 年から 2007 年の間に 8,791 人に対して本物質の 2% 溶液でパッチテストが実施されており、そのうち 157 人 (1.8%) が陽性であり、157 人中 60 人が金属加工の職歴を有する労働者であった。また、男性労働者 7,112 人における陽性率についてみると、金属加工産業の職歴がない 3,835 人の 1.0% に対して、職歴のある 3,277 人では 3.1% と有意に高く、その中でも切削液に曝露したことのある労働者 669 人では 7.5% と有意に高かった²¹⁾。

エ) 本物質を含む切削液の取り扱いで喘息を発症したと疑われた労働者の症例では、0.75、1.0 mg/m³ の本物質エアロゾルで実施した気管支刺激試験で喘息性の気道閉塞がみられ、軽度の量-反応関係もみられた。本物質に対する特異的 IgE 抗体はみつからなかったが、本物質は感作メカニズムによって職業性の喘息を誘発すると考えられた²²⁾。

オ) 日本産業衛生学会は本物質を皮膚感作性物質の第 2 群に分類している²³⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類	
WHO	IARC (2011)	2B	ヒトに対して発がん性があるかもしれない
EU	EU	—	

機 関 (年)		分 類	
USA	EPA	—	
	ACGIH (2008)	A3	動物に対して発がん性が確認されたが、ヒトへの関連性は不明な物質
	NTP	—	
日本	日本産業衛生学会 (2015)	第2群 B	ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質のうち、証拠が比較的十分でない物質
ドイツ	DFG (2006)	3B	ヒトの発がん性物質としての証拠は不十分であり、現行の許容濃度との関係も不明な物質

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌^{24, 25)}、大腸菌²⁵⁾ で遺伝子突然変異、酵母²⁵⁾ で体細胞組換えを誘発しなかった。S9 添加の有無にかかわらずマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異^{26, 27)}、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で染色体異常²⁸⁾、姉妹染色分体交換^{28, 29)}、S9 無添加のラット肝細胞 (RL₄) で染色体異常²⁵⁾、シリアンハムスター胚細胞 (初代培養) で細胞形質変換^{30, 31, 32)} を誘発しなかった。

in vivo 試験系では、経皮投与したマウスの末梢血で小核^{27, 33)}、経口投与したラットの肝臓で DNA 傷害³⁴⁾ を誘発しなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、雄に 0、16、32、64 mg/kg/day、雌に 0、8、16、32 mg/kg/day を 103 週間 (5 日/週) 塗布した結果、腫瘍発生率の増加はなかった²⁷⁾。

B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、40、80、160 mg/kg/day を 103 週間 (5 日/週) 塗布した結果、雄は 40 mg/kg/day 以上の群で肝細胞腺腫、80 mg/kg/day 以上の群で肝細胞癌、肝芽腫、雌は 40 mg/kg/day 以上の群で肝細胞腺腫、肝細胞癌の発生率に有意な増加を認め、肝細胞腺腫+癌の発生は雄の 40 mg/kg/day 以上の群ではほぼ全数、雌の 40 mg/kg/day 以上の群で全数にみられた。また、雄の腎臓では尿細管腺腫の発生率に有意な増加傾向がみられた²⁷⁾。

この結果から、NTP (1999) はラットの雌雄では発がん性の証拠はなかったが、マウスの雌雄では明瞭な発がん性の証拠があると結論した²⁷⁾。

遺伝子改変 (Tg・AC) マウスの雌 15 匹を 1 群とし、0、5、10、20 mg/匹を 20 週間 (5 日/週) 塗布した結果、塗布部位における腫瘍発生率の増加はなかった³⁵⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

1970 年代後半までの切削液には本物質のようなアミン類と亜硝酸塩が含まれており、それらが反応して副生した *N*-ニトロソジェタノールアミンのような発がん性を有するニトロソ化合物を含んでいることがあった。そこで、スウェーデンのヨーテボリ市にあるベアリ

ング製造工場で 1950 年から 1966 年の間に雇用され、切削液を使用した作業工程で 1 年以上作業した男性労働者 219 人を 1983 年末まで追跡し、同市の一般集団と比較した。その結果、全死因、心血管系疾患や肺疾患、全がん、消化管や肺、膀胱、前立腺のがんの標準化死亡比 (SMR) に有意な増加はなかった³⁶⁾。

その後、切削液を曝露した労働者の調査結果が多く報告されており、白血病や肝臓がん、肺がん、胃がんなどの過剰リスクを認めた報告もあったが、いずれも労働者は種々の化学物質の混合物を曝露していることから、寄与物質は特定されていない³⁷⁾。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られている。発がん性については動物実験で発がん性を示唆する結果が得られているものの、ヒトでの知見は十分でなく、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性エ) に示したラットの試験から得られた LOEL 14 mg/kg/day (貧血、腎症や尿細管の鉍質沈着など) を LOEL であることから 10 で除し、さらに慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.14 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、中・長期毒性ク) に示したラットの試験から得られた NOAEL 3.3 mg/m³ (肝臓相対重量の増加、喉頭の扁平上皮化生) を曝露状況で補正して 0.59 mg/m³ とし、慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.059 mg/m³ が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

② 健康リスクの初期評価結果

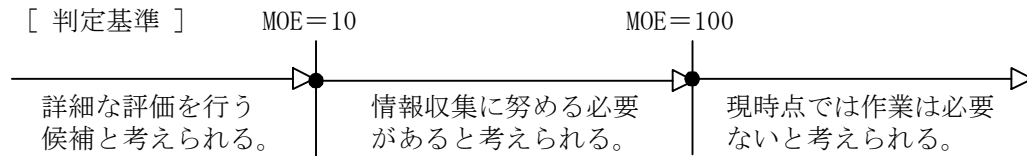
○ 経口曝露

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.0026 µg/kg/day 程度、予測最大曝露量は 0.029 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 0.14 mg/kg/day と予測最大曝露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 5 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 97 となる。

このため、健康リスクの判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	0.14 mg/kg/day ラット	—
	公共用水域・淡水	0.0026 µg/kg/day 程度	0.029 µg/kg/day 程度		97



また、食物からの曝露量は得られていないが、環境媒体から食物経路で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露量を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

したがって、総合的な判定としても、情報収集に努める必要があると考えられる。

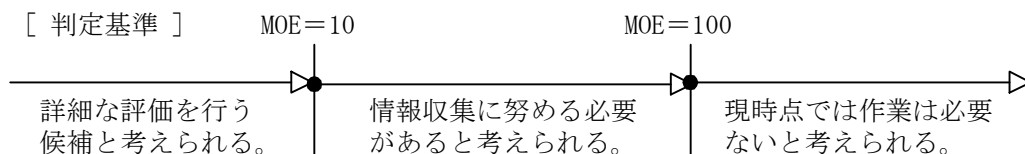
まずは排出実態を踏まえた曝露情報を充実させることが必要と考えられる。

○ 吸入曝露

吸入曝露については、曝露濃度が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	—	—	0.059 mg/m ³ ラット	—
	室内空気	—	—		—



しかし、本物質の蒸気圧は相対的に低く、媒体別分配割合の予測結果では大気への分配はほとんどなかった。

したがって、総合的な判定としては、本物質の一般環境大気からの吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類 /和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	600	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	2)-1
			2,500	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO	3	B	—	3)
	○		7,800	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	3	B	B	3)
	○		9,500	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	2)-1
甲殻類等		○	780	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)-2
	○		1,400	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ (成体)	LC ₅₀ MOR	2	C	C	3)
	○		30,100	<i>Ceriodaphnia dubia / affinis</i>	ネコゼミジンコ属	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-10810
魚類	○		460,000	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)-3
	○		>540,000	<i>Cyprinodon variegatus</i>	キプリノドン属	LC ₅₀ MOR	4	B	C	1)-10366
	○		600,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	E	C	3)
その他	○		1,174,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (3~4週齢幼体)	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-12152

毒性値 (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

A : 試験は信頼できる、B : 試験は条件付きで信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可
E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

A : 毒性値は採用できる、B : 毒性値は条件付きで採用できる、C : 毒性値は採用できない
— : 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC₁₀ (10% Effective Concentration) : 10%影響濃度、EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、
LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、

REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類等

ドイツ工業規格 (DIN 38412 Part9) に準拠して、緑藻類 *Desmodesmus subspicatus* (旧名 *Scenedesmus subspicatus*) の生長阻害試験が、実施された³⁾。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.78、1.56、3.13、6.25、12.5、25.0、50.0、100 mg/L (公比 2) であった。72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 7,800 µg/L であった。

また、米国 EPA の試験方法(EPA 600/9-78-018)に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験が、GLP 試験として実施された²⁾⁻¹⁾。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.59、0.98、1.64、2.77、4.34、7.56、12.6 mg/L (公比 1.7) であった。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 600 µg/L であった。

2) 甲殻類等

Cowgill ら¹⁾⁻¹⁰¹⁸⁰⁾ は、米国 ASTM の試験方法 (E729-80, 1980) に準拠し、ネコゼミジンコ属 *Ceriodaphnia dubia / affinis* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行なわれ、対照区を除く設定試験濃度の範囲は 7~324 mg/L であった。試験溶液の調製には、試験用水としてろ過ヒューロン湖水が、助剤としてアセトン 0.5 mL/L 未満が用いられた。24°Cでは、設定濃度に基づく 48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は 30,100 µg/L (幾何平均値) であった。

また、欧州 EEC のテストガイドライン草案 (XI/681/86) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験が、GLP 試験として実施された³⁾。試験は半止水式 (週 3 回換水) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、0.19、0.39、0.78、1.56、3.13、6.25、12.5、25、50 mg/L (公比 2) であった。試験用水として Elendt M4 培地が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験を通して設定濃度の 80%を上回っていた。繁殖阻害 (産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 780 µg/L であった。

3) 魚類

カナダ環境省の試験方法 (EPS 1/RM/9, EC 1990/1996) に準拠して、ニジマス *Oncorhynchus mykiss* の急性毒性試験が実施された²⁾⁻³⁾。試験は止水式 (曝気あり) で行われ、設定試験濃度区は、対照区及び 5 濃度区であった。被験物質の実測濃度は、設定濃度の 96~110%であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 460,000 µg/L であった。

4) その他の生物

De Zwart と Slooff¹⁾⁻¹²¹⁵²⁾ は、アフリカツメガエル *Xenopus laevis* の 3~4 週齢幼体を用いて急性毒性試験を実施した。試験は止水式 (密閉容器使用) で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 5

濃度区以上（公比 1.5）であった。試験用水には、硬度約 170 mg/L (CaCO₃ 換算) のオランダ標準水 (DSW) が用いられた。48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 1,174,000 µg/L であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類等	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	7,800 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia / affinis</i>	48 時間 LC ₅₀	30,100 µg/L
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	96 時間 LC ₅₀	460,000 µg/L
その他	<i>Xenopus laevis</i>	48 時間 LC ₅₀	1,174,000 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いた最も小さい値（藻類等の 7,800 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 78 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	600 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	780 µg/L

アセスメント係数：100 [2 生物群（藻類等及び甲殻類等）の信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、小さい方の値（藻類等の 600 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 6 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類等の慢性毒性値から得られた 6 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると淡水域で 0.064 µg/L 程度、海水域では 0.22 µg/L 程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 0.72 µg/L 程度、海水域では 1.1 µg/L 程度であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.12、海水域では 0.18 であった。

生態リスクの判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。総合的な判定も同様である。

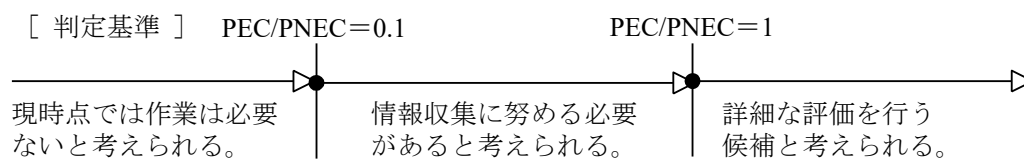
本物質については、製造輸入量の推移や用途別使用量等の把握に努め、環境中濃度に関する情報を充実させる必要があると考えられる。 また、魚類の慢性毒性値に関する情報収集に努める必要があると考えられる。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.064 µg/L 程度 (2015)	0.72 µg/L 程度 (2015)	6 µg/L	0.12
公共用水域・海水	0.22 µg/L 程度 (2015)	1.1 µg/L 程度 (2015)		0.18

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 越後谷悦郎ら(監訳) (1986) : 実用化学辞典 朝倉書店 : 291.
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 564.
- 4) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 5) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997) : Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 206.
- 6) OECD High Production Volume Chemicals Program (2009) : SIDS Initial Assessment Report,. 2,2'-iminodiethanol.
- 7) European Chemicals Agency : Registered Substances, 2,2'-iminodiethanol, (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15770>, 2020.04.21 現在).
- 8) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 10.
- 9) 通産省公報 (1976.05.28) .
- 10) ジェタノールアミンの分解度試験成績報告書. 化審法データベース (J-CHECK).
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 12) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 15) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html, 2020.04.28 現在).
- 16) 財務省 : 貿易統計(<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> , 2020.05.12 現在).
- 17) 化学工業日報社 (2019) : 2020 年度版 新化学インデックス: 261.
- 18) 薬事日報社 (2016) : 医薬品添加物事典 2016: 232.

(2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2016) : 平成 27 年度化学物質環境実態調査.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Mendrala AL, Waechter JM Jr, Bormett GA, Bartels MJ, Stott WT. (2001): The pharmacokinetics of diethanolamine in Sprague-Dawley rats following intravenous administration. *Food Chem Toxicol.* 39: 931-939.
- 2) Mathews JM, Garner CE, Matthews HB. (1995): Metabolism, bioaccumulation, and incorporation of diethanolamine into phospholipids. *Chem Res Toxicol.* 8: 625-633.
- 3) Mathews JM, Garner CE, Black SL, Matthews HB. (1997): Diethanolamine absorption, metabolism and disposition in rat and mouse following oral, intravenous and dermal administration. *Xenobiotica.* 27: 733-746.
- 4) Sun JD, Beskitt JL, Tallant MJ, Frantz SW. (1996): *In vitro* skin penetration of monoethanolamine and diethanolamine using excised skin from rats, mice, rabbits, and humans. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol.* 15: 131-146.
- 5) Craciunescu CN, Niculescu MD, Guo Z, Johnson AR, Fischer L, Zeisel SH. (2009): Dose response effects of dermally applied diethanolamine on neurogenesis in fetal mouse hippocampus and potential exposure of humans. *Toxicol Sci.* 107: 220-226.
- 6) RTECS[®]: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 7) IPCS (2002): International Chemical Safety Cards. 0618. Diethanolamine.
- 8) NTP (1992): NTP technical report on toxicity studies of diethanolamine (CAS No. 111-42-2) administered topically and in drinking water to F344/N rats and B6C3F₁ mice. Toxicity report series No. 20.
- 9) Doctor HI, Samova SK, Verma RJ. (2019): Diethanolamine-induced hepatic steatosis in mice and its amelioration by curcumin. *Acta Chemica Iasi.* 27: 110-127.
- 10) Melnick RL, Mahler J, Bucher JR, Thompson M, Hejtmancik M, Ryan MJ, Mezza LE. (1994): Toxicity of diethanolamine. 1. Drinking water and topical application exposures in F344 rats. *J Appl Toxicol.* 14: 1-9.
- 11) Melnick RL, Mahler J, Bucher JR, Hejtmancik M, Singer A, Persing RL. (1994): Toxicity of diethanolamine. 2. Drinking water and topical application exposures in B6C3F₁ mice. *J Appl Toxicol.* 14: 11-19.
- 12) Gamer AO, Rossbacher R, Kaufmann W, van Ravenzwaay B. (2008): The inhalation toxicity of di- and triethanolamine upon repeated exposure. *Food Chem Toxicol.* 46: 2173-2183.
- 13) Gamer AO, Leibold E, Kaufmann W, van Ravenzwaay B. (2002): Diethanolamine –subchronic inhalation toxicity study in Wistar rats liquid aerosol/vapor exposure. Study focus on irritation of upper respiratory tract. BASF Project No.: 5110299/99125. NTIS/ OTS0601337.
- 14) Price CJ. (1999): Developmental toxicity screen for diethanolamine (CAS No. 111-42-2) administered by gavage to Sprague-Dawley (CD[®]) rats on gestational days 6 through 19: evaluation of dams and pups through postnatal day 21. Research Triangle Institute. NTIS/PB2001-103718.
- 15) Price CJ, Marr MC, Myers CB, Jahnke GD. (2005): Postnatal development of rat pups after maternal exposure to diethanolamine. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 74: 243-254.

- 16) Environmental Health Research & Testing, Inc. (1987): Final report. Screening of priority chemicals for reproductive hazards. EHRT's Project No.: ETOX-85-1002.
- 17) BASF Corp. (1993): Initial submission: Letter regarding results of a study of the prenatal toxicity of diethanolamine dated 022293. NTIS/OTS0538412.
- 18) BASF AG. (1993): Study of the prenatal inhalation toxicity of diethanolamine in rats after inhalation. BASF Project No. 31R0233/90010. Cited in: OECD (2008): SIDS data set on 2,2'-iminodiethanol.
- 19) Geier J, Lessmann H, Dickel H, Frosch PJ, Koch P, Becker D, Jappe U, Aberer W, Schnuch A, Uter W. (2004): Patch test results with the metalworking fluid series of the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Contact Dermatitis*. 51: 118-130.
- 20) Geier J, Lessmann H, Becker D, Bruze M, Frosch PJ, Fuchs T, Jappe U, Koch P, Pöhler C, Skudlik C. (2006): Patch testing with components of water-based metalworking fluids: results of a multicentre study with a second series. *Contact Dermatitis*. 55: 322-329.
- 21) Lessmann H, Uter W, Schnuch A, Geier J. (2009): Skin sensitizing properties of the ethanolamines mono-, di-, and triethanolamine. Data analysis of a multicentre surveillance network (IVDK) and review of the literature. *Contact Dermatitis*. 60: 243-255.
- 22) Piipari R, Tuppurainen M, Tuomi T, Mäntylä L, Henriks-Eckerman ML, Keskinen H, Nordman H. (1998): Diethanolamine-induced occupational asthma, a case report. *Clin Exp Allergy*. 28: 358-362.
- 23) 日本産業衛生学会 (2017): 感作性物質暫定物質 (2017) の提案理由. *産衛誌*. 59: 211.
- 24) Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. (1983): *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutagen*. 5(Suppl. 1): 3-142.
- 25) Dean BJ, Brooks TM, Hodson-Walker G, Hutson DH. (1985): Genetic toxicology testing of 41 industrial chemicals. *Mutat Res*. 153: 57-77.
- 26) Myhr BC, Bowers LR, Caspary WJ. (1986): Results from the testing of coded chemicals in the L5178Y TK^{+/+} mouse lymphoma mutagenesis assay. *Environ Mutagen*. 7(Suppl. 3): 58.
- 27) NTP (1999): NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of diethanolamine (CAS No. 111-42-2) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (dermal studies). NTP TR 478.
- 28) Loveday KS, Lugo MH, Resnick MA, Anderson BE, Zeiger E. (1989): Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells *in vitro*: II. Results with 20 chemicals. *Environ Mol Mutagen*. 13: 60-94.
- 29) Sorsa M, Pyy L, Salomaa S, Nylund L, Yager JW. (1988): Biological and environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in industry and hospitals. *Mutat Res*. 204: 465-479.
- 30) Inoue K, Sunakawa T, Okamoto K, Tanaka Y. (1982): Mutagenicity tests and *in vitro* transformation assays on triethanolamine. *Mutat Res*. 101: 305-313.
- 31) Kerckaert GA, Brauninger R, LeBoeuf RA, Isfort RJ. (1996): Use of the Syrian hamster embryo cell transformation assay for carcinogenicity prediction of chemicals currently being tested by the National Toxicology Program in rodent bioassays. *Environ Health Perspect*. 104(Suppl. 5): 1075-1084.

- 32) Lehman-McKeeman LD, Gamsky EA. (2000): Choline supplementation inhibits diethanolamine-induced morphological transformation in Syrian hamster embryo cells: evidence for a carcinogenic mechanism. *Toxicol Sci.* 55: 303-310.
- 33) Witt KL, Knapton A, Wehr CM, Hook GJ, Mirsalis J, Shelby MD, MacGregor JT. (2000): Micronucleated erythrocyte frequency in peripheral blood of B6C3F₁ mice from short-term, prechronic, and chronic studies of the NTP carcinogenesis bioassay program. *Environ Mol Mutagen.* 36: 163-194.
- 34) Shell Toxicology Laboratory (1982): Studies of effects of diethanolamine in the integrity of rat liver DNA *in vivo*. NTIS/OTS0520408.
- 35) Spalding JW, French JE, Stasiewicz S, Furedi-Machacek M, Conner F, Tice RR, Tennant RW. (2000): Responses of transgenic mouse lines p53^{+/-} and Tg·AC to agents tested in conventional carcinogenicity bioassays. *Toxicol Sci.* 53: 213-223.
- 36) Järholm B, Lavenius B, Sällsten G. (1986): Cancer morbidity in workers exposed to cutting fluids containing nitrites and amines. *Br J Ind Med.* 43: 563-565.
- 37) IARC (2012): Diethanolamine. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 101. Some chemicals present in industrial and consumer products, food and drinking-water. 117-140.

(4) 生態リスクの初期評価

1) US EPA 「ECOTOX」

10366 : Heitmuller, P.T., T.A. Hollister, and P.R. Parrish (1981): Acute Toxicity of 54 Industrial Chemicals to Sheepshead Minnows (*Cyprinodon variegatus*). *Bull.Environ.Contam.Toxicol.* 27(5):596-604.

10810 : Cowgill, U.M., I.T. Takahashi, and S.L. Applegath (1985): A Comparison of the Effect of Four Benchmark Chemicals on *Daphnia magna* and *Ceriodaphnia dubia affinis* Tested at Two Different Temperatures. *Environ.Toxicol.Chem.* 4(3):415-422.

12152 : De Zwart, D., and W. Slooff (1987): Toxicity of Mixtures of Heavy Metals and Petrochemicals to *Xenopus laevis*. *Bull.Environ.Contam.Toxicol.* 38:345-351.

2) European Chemicals Agency : Registered Substances, 2,2'-iminodiethanol ,

(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15770>, 2020.09.26 現在)

1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental result (1982).

2. Long-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result (1992).

3. Short-term toxicity to fish. 001 Key Experimental result (2006).

3) OECD High Production Volume Chemicals Program (2009) : SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report, 2,2'-Iminodiethanol.