

[5] エチレンジアミン

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：エチレンジアミン
(別の呼称：1,2-ジアミノエタン、1,2-エタンジアミン)
CAS 番号：107-15-3
化審法官報告示整理番号：2-150
化管法政令番号：1-46
RTECS 番号：KH8575000
分子式：C₂H₈N₂
分子量：60.10
換算係数：1ppm=2.46mg/m³(気体、25℃)
構造式： $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$

(2) 物理化学的性状

本物質はアンモニア様臭気をもつ無色の粘性液体である¹⁾。

融点	11.1℃ ²⁾ 、8.5℃ ¹⁾
沸点	117℃ ²⁾ 、116-117℃ ¹⁾ 、118℃ ³⁾
密度	0.8979g/cm ^{3 2)}
蒸気圧	12.0mmHg(=1.60×10 ³ Pa) (25℃) ³⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (logKow)	-2.04 ⁴⁾
解離定数 (pKa)	9.92 ³⁾ 、10.712(0℃、Step1) ⁵⁾ 、7.564(0℃、Step2) ⁵⁾
水溶性 (水溶解度)	水と混和する ¹⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

エチレンジアミン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 (分解性が良好と判断される化学物質⁶⁾)

分解率：BOD 39% (NO₂), 94% (NH₃)、TOC 96%、HPLC 100% (試験期間：4 週間、被験物質濃度：100mg/L、活性汚泥濃度：30mg/L)⁷⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数：6.16×10⁻¹¹cm³/(分子・sec) (25℃、測定値)³⁾

半減期：1.0～10 時間 (OH ラジカル濃度を 3×10⁶～3×10⁵ 分子/cm³⁸⁾ と仮定して計算)

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：3.2 (BCFWIN⁹⁾ により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」によると平成13年度実績はエチレンジアミンとして10,000～100,000 t 未満である¹⁰⁾。本物質の平成8年度における製造量等は6,494tであり、その内訳は製造量が4,874t、輸入量が1,620tである¹¹⁾。また、OECDに報告している生産量は1,000～10,000tである。

② 用 途

本物質の主な用途は、有機化学製品用（洗剤等、殺虫剤殺菌剤等、その他）、添加剤（樹脂用）、その他製品用（凝集剤）、その他製品用（その他）とされている¹⁰⁾ ほか、繊維関係(防しわ剤、界面活性剤、染料固着剤)、紙加工剤(湿潤強化剤)、殺菌剤・殺虫剤原料とされている¹²⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：46）として指定されている。

2. 暴露評価

環境リスクの初期評価のため、わ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一般環境等からの暴露を評価することとし、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

エチレンジアミンは化学物質排出把握管理促進法(化管法)の第一種指定化学物質である。同法に基づき集計された平成 13 年度の届出排出量・移動量及び届出外排出量を表 2.1 に示す。

表 2.1 平成 13 年度 PRTR データによる排出量及び移動量

	届出						届出外 (国による推計)				総排出量 (kg/年)		
	排出量 (kg/年)				移動量 (kg/年)		排出量 (kg/年)				届出 排出量	届出外 排出量	合計
	大気	公共用水 域	土壌	埋立	下水道	事業所 外	対象業 種	非対象業 種	家庭	移動体			
全排出・移動量	11870	160524	0	0	1413	434181	143898				172394	143898	316292

業種別届出量(割合)

化学工業	8306 (70%)	160214 (99.8%)	0	0	1233 (87.3%)	367353 (84.6%)
電気機械器具製造業	2980 (25.1%)	0	0	0	180 (12.7%)	4229 (1%)
倉庫業	568 (4.8%)	0	0	0	0	0
プラスチック製品製造業	16 (0.1%)	0	0	0	0	5800 (1.3%)
医薬品製造業	0	310 (0.2%)	0	0	0	43240 (10%)

総排出量の構成比
(%)

届出	届出外
55	45

本物質の平成 13 年度における環境中への総排出量は、316 t と報告されており、そのうち届出排出量は 172 t で全体の 55%であった。届出排出量のうち 12 t が大気、161 t が公共用水域へ排出されるとしており、公共用水域への排出量が多い。その他に下水道への移動量が 1 t 届け出られている。届出排出量の主な排出源は、大気への排出が多い業種は化学工業(70%)及び電気機械器具製造業(25.1%)であり、公共用水域への排出が多い業種は化学工業(99.8%)であった。

届出外排出量(対象業種)の媒体別の排出割合は届出データと同様であるとして計算した媒体別の推定排出量を表 2.2 に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

	推定排出量(kg)
大 気	16,204
水 域	300,062
土 壌	0

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合を PRTR データ活用環境リスク評価支援システム（改良版）を用いて予測した¹⁾。予測の対象地域は、平成 13 年度環境中への推定排出量が最大であった山口県（大気への排出量 7 t、水域への排出量 161 t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

		分配割合 (%)
大	気	0.2
水	域	99.0
土	壌	0.1
底	質	0.7

(注) 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。

(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。各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 2.4 に示す。

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体		幾何 平均值	算術 平均值	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年	文献
一般環境大気	μg/m ³									
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.005	0/50	全国	2003	2
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	0.4	0/11	全国	1987	3
公共用水域・海水	μg/L	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	0.4	0/18	全国	1987	3
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.078	<0.078	<0.078	<0.078	0.078	0/11	全国	1987	3
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.078	<0.078	<0.078	<0.078	0.078	0/18	全国	1987	3

(4) 人に対する暴露量の推定（一日暴露量の予測最大量）

公共用水域淡水及び食物の実測値を用いて、人に対する暴露の推定を行った（表 2.5）。ここで、公共用水域のデータを用いたのは、飲料水等の分析値が得られなかったためである。化学物質の人による一日暴露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15m³、2L 及び 2,000g と仮定し、体重を 50kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日暴露量

	媒 体	濃 度	一 日 暴 露 量
平 均	大気		
	一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	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
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	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
	公共用水域・淡水	0.4µg/L 未満(1987)	0.016µg/kg/day 未満
	食 物	0.005µg/g 未満(2003)	0.2µg/kg/day 未満
最 大 値 等	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
	大気		
	一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	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
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	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
	公共用水域・淡水	0.4µg/L 未満(1987)	0.016µg/kg/day 未満
	食 物	0.005µg/g 未満(2003)	0.2µg/kg/day 未満
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

人の一日暴露量の集計結果を表 2.6 に示す。吸入暴露量を算定できるデータはなかった。

経口暴露による一日暴露量の予測最大量は、公共用水域淡水及び食物のデータから算定すると 0.2µg/kg/day 未満であった。

表 2.6 人の一日暴露量

		平均暴露量 (μ g/kg/day)	予測最大暴露量 (μ g/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	<u>0.016</u>	<u>0.016</u>
食物		<u>0.2</u>	<u>0.2</u>
土壌			
経口暴露量合計		<u>0.216</u>	<u>0.216</u>
総暴露量			

注：1) アンダーラインを付した値は、暴露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

(5) 水生生物に対する暴露の推定（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暴露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 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 0.4 μ g/L 未満、同海水域では 0.4 μ g/L 未満となった。

表 2.7 公共用水域濃度

媒 体	平 均	最 大 値
水 質		
公共用水域・淡水	0.4 μ g/L 未満(1987)	0.4 μ g/L 未満(1987)
公共用水域・海水	0.4 μ g/L 未満(1987)	0.4 μ g/L 未満(1987)

注)：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

本物質は強アルカリ溶液のため、高濃度では皮膚や粘膜に対する刺激性や腐食性を持つが、胃内部では、胃液に含まれる塩酸によって中和され、二塩酸塩になる。このため、経口投与の場合には、本物質及びその二塩酸塩で体内動態や毒性作用にほとんど質的な差はなく、他の暴露経路でも刺激性などによる局所的な影響を除けば、概ね同様に差はない^{1,2)}。

本物質は経口、吸入によって容易に吸収され、皮膚からも吸収される。

¹⁴C でラベルした本物質の二塩酸塩 5、50、500 mg/kg をラットに経口、吸入、静脈注射の各経路によって投与した結果、血漿中濃度の半減期はそれぞれ経口投与 7.5～4.1 時間、吸入 7.5～5.1 時間、静脈内投与 8～6.9 時間で、24 時間以内に投与量の約 70～80% が排泄され、48 時間後の体内残存は 11～21% で、甲状腺、骨髄、肝臓、腎臓に比較的高い濃度で残存していた。尿中への排泄は投与量の 42～65% で最も多く、糞中へは投与経路及び用量によって異なるが 5～32%、呼気中には CO₂ として 6～9% が排泄された。主な尿中代謝物は N-アセチルエチレンジアミンと未変化の本物質であり、その比率は N-アセチルエチレンジアミンが 68～40%、未変化体が 2～49% で、用量の増加に伴って未変化体が増加したが、投与経路の違いによる代謝の変化はなかった³⁾。

¹⁴C でラベルした本物質の 10、25、50% 水溶液をラットに 24 時間塗布 (7×7cm) した場合、吸収率はそれぞれ 12、55、61% であり、経口の場合と同様に、尿中への排出が主要な経路であった。25% 濃度以上ではラットの表皮に壊死が認められており、このため浸透性が高まって比較的高い吸収率になったものと考えられている⁴⁾。

また、¹⁴C でラベルした本物質の二塩酸塩をラットに経口投与した試験で、加齢に伴う血漿中濃度の増加 (組織中濃度の低下) が認められており、これは加齢に伴う体脂肪の増加によって、非脂溶性の本物質は組織中で低濃度になったものと考えられている⁵⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性⁶⁾

表 3.1 急性毒性

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	1,200 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	1,000 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	470 mg/kg
ラット	吸入	LCLo	4,000 ppm [9,840 mg/m ³] (8hr)
マウス	吸入	LC ₅₀	300 mg/m ³
ウサギ	経皮	LD ₅₀	730 µL/kg

注：() 内の時間は暴露時間を示す。

本物質は眼、皮膚、気道に対して腐食性を示し、蒸気あるいは煙霧を吸入すると肺水腫を起こすことがある⁷⁾。ヒトでは 100 ppm (約 250 mg/m³) に数秒さらされても特に不快を感じ

ないが、200 ppm (約 490 mg/m³) に 5～10 秒で顔のヒリヒリ感、眼、鼻粘膜に軽度の刺激が生じ、400 ppm (約 980 mg/m³) では鼻に強い刺激があつて耐え難く、眼に入ると激しい傷害を起こす⁸⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を雄に 0、50、260、1,040 mg/kg/day、雌に 0、50、250、990 mg/kg/day を 90 日間混餌投与した結果、雄の 260 mg/kg/day 群で ALT の有意な増加、雌の 250 mg/kg/day 群で飲水量の有意な減少を認めた。また、1,040 mg/kg/day 群の雄及び 990 mg/kg/day 群の雌で体重増加の抑制、肝臓、心臓の絶対重量減少、ALP、GOP、GPT の上昇、平均赤血球ヘモグロビン量の増加、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、血糖値、尿 pH の低下に有意差を認め、雄で腎臓、脾臓の重量減少、気管炎の増加、雌で体重増加の抑制、飲水量の減少、副腎、脳の重量減少、肝細胞多形化の発生率増加に有意差を認め、平均赤血球容の増加、睪丸重量の減少、肝細胞の変性などもみられた。この結果から、NOAEL は 50 mg/kg/day (本物質換算：23 mg/kg/day) であった⁹⁾。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各 100 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩 0、20、100、350 mg/kg/day (雌は 360 mg/kg/day) を 2 年間混餌投与した結果、350 mg/kg/day 群の雄及び 360 mg/kg/day 群の雌で 22 ヶ月目以降、100 mg/kg/day 群の雌で 24 ヶ月目に死亡率の有意な増加、350 mg/kg/day 群の雄で体重増加の有意な抑制、肝臓、腎臓、脾臓重量の有意な減少、100 mg/kg/day 以上の群の雌で肝細胞多形化の発生率に有意な増加を認めた。また、350 mg/kg/day 群の雄及び 360 mg/kg/day 群の雌では高い頻度で鼻炎、気管炎の発生がみられ、雌では鼻炎発生率に有意な増加を認めた。この他にも、350 mg/kg/day 群の雄で赤血球数、ヘマトクリット値の減少、ヘモグロビン濃度の低下、360 mg/kg/day 群の雌で血清アルブミン濃度の低下がみられた。この結果から、NOAEL は 20mg/kg/day (本物質換算：9.0 mg/kg/day) であった^{10,11)}。

ウ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩 0、100、200、400、600、800 mg/kg/day (本物質換算) を 13 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、800 mg/kg/day で雄 6 匹、雌 1 匹が死亡し、200 mg/kg/day 以上の群の雄及び 400 mg/kg/day 以上の群の雌で用量に依存した体重増加の抑制 (雄：-20～-47%、雌：-10～-50%) を認めた。また、100 mg/kg/day 以上の群で白内障、結膜炎、網膜萎縮などの眼の傷害がみられ、600 mg/kg/day 以上の群で尿細管上皮の変性、変性、壊死、石灰化を伴う腎臓の傷害がみられ、雌では子宮筋層及び子宮内膜の萎縮がみられた。この結果から、LOAEL は 100 mg/kg/day (暴露状況で補正：71 mg/kg/day) であった¹²⁾。

エ) B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩 0、25、50、100、200、400 mg/kg/day (本物質換算) を 13 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、400 mg/kg/day 群の雄で軽度から中程度の尿細管上皮の変性、壊死を伴う腎臓の傷害を認め、死亡した 1 匹では重度であった。また、400 mg/kg/day 群の雄 1 匹の片目に白内障を認めたが、投与との関連は不明であった。体重、主要器官の重量、その他の組織では影響を認めなかった¹³⁾。この結果から、NOAEL は 200 mg/kg/day であった。

オ) B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を雄に 0、160、630、2,180 mg/kg/day、

雌に 0、190、770、2,700 mg/kg/day を 7 日間混餌投与した結果、全群で死亡はなかったが、2,180 mg/kg/day 群の雄及び 2,700 mg/kg/day 群の雌で体重増加の有意な抑制、肝臓、腎臓重量の有意な減少を認め、肝臓、腎臓の相対重量もわずかに減少した⁹⁾。この結果から、NOAEL は雄で 630 mg/kg/day (本物質換算 : 285 mg/kg/day)、雌で 770 mg/kg/day (348 mg/kg/day) であった。

カ) ラット (系統不明) 雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、150、330、560、1,210 mg/m³ を 30 日間 (7 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、1,210 mg/m³ 群では 20 日目までに全数が死亡したが、6 日目から脱毛がみられるようになり、肝臓の混濁腫脹、曲尿細管の変性、肺及び副腎髄質の鬱血を認めた。また、560 mg/m³ 群で死亡率の増加、脱毛、肝臓の混濁腫脹、体重増加の有意な抑制、肝臓及び腎臓の相対重量の増加、曲尿細管の混濁腫脹を認め、330 mg/m³ 群で脱毛を認めたが、150 mg/m³ 群では影響を認めなかった¹⁴⁾。この結果から、NOEL は 150 mg/m³ (暴露状況で補正 : 31 mg/m³) であった。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット雄 13 匹雌 26 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩 0、50、150、500 mg/kg/day を混餌投与した二世世代試験の結果、受精率、妊娠率、胎仔の生存率、出生仔数、離乳率などに影響は認めなかったが、親世代では 150 mg/kg/day 以上の群で体重増加の抑制、500 mg/kg/day 群で肝臓の重量減少、肝細胞多形化の発生率増加、尿細管の石灰化の発生率減少に有意差を認めた¹⁵⁾。この結果から、仔で NOEL は 500 mg/kg/day (本物質換算 : 225 mg/kg/day)、親で NOEL は 50 mg/kg/day (本物質換算 : 23 mg/kg/day) であった。

イ) Fischer 344 ラット雌 20 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩 0、50、250、1,000 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで混餌投与した結果、1,000 mg/kg/day 群の胎仔で低体重、頭殿長の減少、短い下顎骨、水腫状に膨れた眼、無名動脈の形成不全、未骨化の胸骨分節の発生率に有意な増加を認め、1,000 mg/kg/day 群の母ラットで吸収胚の有意な増加を認めた。また、250 mg/kg/day 以上の群の母ラットで体重増加の抑制、摂餌量の減少に有意差を認めた¹⁶⁾。この結果から、NOEL は 250 mg/kg/day (本物質換算 : 110 mg/kg/day)、母ラットで NOEL は 50 mg/kg/day (本物質換算 : 23 mg/kg/day) であった。

ウ) CD-1 マウス雌 50 匹を 1 群とし、0、400 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 13 日目まで強制経口投与した結果、400 mg/kg/day 群の出生仔で低体重、出生 1～3 日目の体重増加の抑制に有意差を認めたが、奇形の出現はなかった^{17,18)}。

エ) ニュージーランド白ウサギ雌 26 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩 0、10、40、80 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 19 日目まで強制経口投与した結果、胎仔の数、生存率、体重、形態に異常はみられず、母ウサギの体重、摂餌量、肝臓、腎臓、子宮の重量にも影響を認めなかった¹⁹⁾。この結果から、NOAEL は 80 mg/kg/day (本物質換算 : 36 mg/kg/day) であった。

④ ヒトへの影響

ア) ボランティア 1,158 人を対象としたパッチテストの結果、男性の 0.65%、女性の 0.29% が陽性を示したが、暴露歴の有無で比較すると、暴露歴ありでは男性 5.9%、女性 0.83% (合計 2%) が陽性を示し、暴露歴なしでは男性 0%、女性 0.17% が陽性であった。このことから本物質に暴露された場合、暴露人口の 2% 程度が感作されるものと考えられている²⁰⁾。

- イ) 本物質を写真現像時に常時使用した 30 才の男性では、使用を始めて 2 年半後より仕事にくしゃみ、鼻汁、咳嗽が生じ、週末には増悪し、週始めには軽快するという症状がみられたが、これは本物質の気管過敏性による喘息と診断された²¹⁾。
- ウ) 漏洩事故により本物質を浴びた 36 才の労働者では、体から洗い流すまでの数分間の暴露であったが、4 時間後には頻脈（100 拍動/分）、無尿、赤～褐色の紅斑がみられ、その後も頻脈（最高 140 拍動/分）、無尿症は続き、痰を伴った咳、腹筋の痙攣、下痢、嘔吐がみられ、赤血球は減少し、高カルシウム血症を呈し、55 時間後に心臓衰弱で死亡した²²⁾。
- エ) 気管支喘息をもつ 7 才の少年にアミノフィリン（本物質 14.3%、テオフィリン 85.7%）で 2 回治療したところ、2 回とも極端な拒否反応を示し、投薬を止めると拒否反応もなくなった。純粹な、テオフィリンの投薬ではこの症状が現れなかったことから、本物質による副作用と推測された²³⁾。
- オ) 本物質は接触皮膚炎の主要な原因物質の一つとして注目され、1967 年から 1987 年まで多くの断面調査がポーランド、カナダ、アメリカ、スコットランド、スウェーデン、イタリア、デンマーク、ドイツで 89 人から 3,216 人の被検者を対象に実施されており、被検者に占める陽性反応の発現率は 0～17%であった。ドイツでの最近の調査では人口の 0.2～0.5%と推定されたことから、北アメリカでの発現率よりも低いものと推測された²⁴⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がん性の評価

国際的に主要な機関による本物質の発がん性の評価については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による対象物質の発がん性評価一覧

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	— 評価されていない。
EU	EU	— 評価されていない。
USA	EPA (1993 年)	D ヒト発がん性物質として分類できない。
	ACGIH (1996 年)	A4 ヒトに対する発がん性物質として分類できない。
	NTP	— 評価されていない。
日本	日本産業衛生学会	— 評価されていない。
ドイツ	DFG	— 評価されていない。

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、ネズミチフス菌で代謝活性化系の有無に係わらず遺伝子突然変異の弱い誘発を示したが^{25,26)}、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）で遺伝子突然変異、姉妹染色分体交換、ラット初代培養肝細胞で不定期 DNA 合成を誘発しなかった²⁷⁾。

in vivo 試験系では、ラットで優性致死突然変異²⁷⁾、ショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異²⁸⁾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 99～225 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩 0、20、100、350 mg/kg/day を 2 年間混餌投与した結果、350 mg/kg/day 群の睪丸で間質細胞腺腫の発生率の増加がみられたが、この腺腫は老齢の Fischer 344 ラットに通常みられるものであることから、本物質の投与とは関連しないと考えられた¹⁰⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトに関する発がん性の知見は得られなかった。

(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・発生毒性に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、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。

経口暴露については、中・長期毒性イ) のラットの試験から得られた NOAEL 20 mg/kg/day (肝細胞多形化) を本物質に換算した 9 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

吸入暴露については、中・長期毒性カ) のラットの試験から得られた NOEL 150 mg/m³ (脱毛) を暴露状況で補正して 31 mg/m³ とし、さらに試験期間が短いことから 10 で除した 3.1 mg/m³ が信頼性のある最も低濃度の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口暴露による健康リスク (MOE の算定)

暴露経路・媒体		平均暴露量	予測最大暴露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水・食物	—	—	9.0 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域淡水・食物	0.2 µg/kg/day 未満	0.2 µg/kg/day 未満			4,500 超

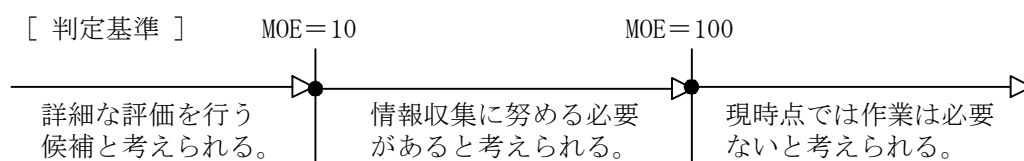
経口暴露については、公共用水域淡水・食物を摂取すると仮定した場合、平均暴露量、予測最大暴露量はともに 0.2 µg/kg/day 未満であった。無毒性量等 9.0 mg/kg/day と予測最大暴露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 4,500 超となる。

従って、本物質の経口暴露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入暴露による健康リスク（MOE の算定）

暴露経路・媒体		平均暴露濃度	予測最大暴露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	—	—	3.1 mg/m ³	ラット	—
	室内空気	—	—			—

吸入暴露については、暴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。本物質の PRTR 排出量から大気中への推定排出量は 16 t 程度とされているが、環境中ではそのほとんどが水域に分配されると推定されており、本物質の一般環境大気からの暴露による健康リスクの評価に向けて知見の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

生態リスクの初期評価として、水生生物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) 生態毒性の概要

本物質の水生生物に対する影響濃度に関する知見の収集を行い、その信頼性を確認したものについて生物群、毒性分類別に整理すると表 4.1 のとおりとなる。

表 4.1 生態毒性の概要

生物種	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント /影響内容	暴露期間 [日]	信頼性			Ref. No.
								a	b	c	
藻類			40	<i>Anacystis aeruginosa</i>	藍藻類	TT POP	8			○	1)-15134
			80	<i>Anacystis aeruginosa</i>	藍藻類	TT POP	8			○	1)-15134
			850	<i>Scenedesmus quadricauda</i>	緑藻類	TT	7			○	1)-5303
	○		100,000	<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	クロレラ属	EC ₅₀ GRO	4		○		1)-11455
	○		>100,000	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	2	○			1)-2997
	○		151,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	4	○			1)-13269
甲殻類		○	160	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	○			1)-847
	○		14,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1			○	1)-847
	○		14,000	<i>Artemia salina</i>	アルテミア属	TLm MOR	1		○		1)-2408
魚類	○		220,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	○			1)-3217
	○		1,000,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	1		○		1)-10132
その他	○		1,800	<i>Entosiphon sulcatum</i>	ミドリムシ類	TT	3		○		1)-5303

太字の毒性値は、PNEC 算出の際に参照した知見として本文で言及したもの、下線を付した毒性値は PNEC 算出の根拠として採用されたものを示す。

信頼性) a : 毒性値は信頼できる値である、b : ある程度信頼できる値である、c : 毒性値の信頼性は低いあるいは不明

エンドポイント) 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、TLm (Median Tolerance Limit) : 半数生存限界濃度、TT (Toxicity Threshold) : 影響最低濃度

影響内容) GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、POP (Population) : 個体群の変化、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて、信頼できる知見のうち生物群ごとに値の最も低いものを整理し、そのうち最も低い値に対して情報量に応じたアセスメント係数を適用することにより、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値については、藻類では *Pseudokirchneriella subcapitata* に対する生長阻害の 96 時間半数影響濃度 (EC₅₀) が 151,000 μg/L、甲殻類では *Artemia salina* に対する生残の 24 時間半数生存限界濃度 (TLm) が 14,000 μg/L、魚類では *Pimephales promelas* に対する 96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) が 220,000 μg/L であった。なお、藻類ではより低い毒性値も得られたが、確定値として得られている上記の値を採用した。急性毒性値について 3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) の信頼できる知見が得られたため、アセスメント係数として 100 を用いること

とし、上記の毒性値のうち最も低い値（甲殻類の 14,000 µg/L）にこれを適用することにより、急性毒性値による PNEC として 140 µg/L が得られた。

慢性毒性値については、甲殻類では *Daphnia magna* に対する繁殖阻害の 21 日間無影響濃度（NOEC）が 160 µg/L であった。慢性毒性値について 1 生物群（甲殻類）の信頼できる知見が得られたため、アセスメント係数として 100 を用いることとし、慢性毒性値による PNEC として 1.6 µg/L が得られた

本物質の PNEC としては、甲殻類の慢性毒性値をアセスメント係数 100 で除した 1.6 µg/L を採用する。

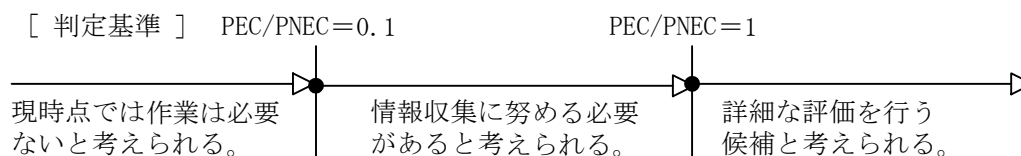
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

媒体		平均濃度	最大値濃度（PEC）	PNEC	PEC/ PNEC 比
水質	公共用水域・淡水	0.4µg/L未満（1987）	0.4µg/L未満（1987）	1.6	<0.25
	公共用水域・海水	0.4µg/L未満（1987）	0.4µg/L未満（1987）	µg/L	<0.25

注）1）環境中濃度での（）内の数値は測定年を示す。

2）公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。



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、海水域ともに 0.4 µg/L 未満であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度（PEC）も、淡水域、海水域ともに 0.4 µg/L 未満であり、検出下限値未満であった。

予測環境中濃度（PEC）と予測無影響濃度（PNEC）の比は、淡水域、海水域ともに 0.25 未満となるため、現時点では生態リスクの判定を行うことはできない。本物質の平成 13 年度 PRTR 排出データによれば、届出排出量の 161 t が公共用水域へ排出されるとしており、公共用水域への排出量が多い。また本物質は良分解性であるが、PNEC 値は 1.6µg/L と小さい値を示している。したがって、今後は検出下限値を見直した上で環境中の存在状況を把握する必要があると考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) BUDAVARI, S., ed. (1996) *The Merck Index*, 12th ed., Whitehouse Station, Merck & Co.
- 2) LIDE, D.R., ed. (2002-2003) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 83rd ed., Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, p. 3-153.
- 3) 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, p. 179.
- 4) HANSCH, C., LEO, A., and HOEKMAN, D. (1995) *Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants*, Washington DC, ACS Professional Reference Book, p. 5.
- 5) Weast, R.C. (ed.) *Handbook of Chemistry and Physics*. 67th ed. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc., 1986-87.,p. D-159. [Hazardous Substances Data Bank]
- 6) 通産省公報 (1991.12.27)
- 7) 製品評価技術基盤機構, 既存化学物質安全性点検データ 0662
- 8) 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, p. xiv.
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, BCFWIN™ v2.15
- 10) 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.
- 11) 平成8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. [財団法人化学物質評価研究機構 (2000) 化学物質安全性(ハザード)評価シート]
- 12) (社)日本化学工業協会調査資料 (1999). [財団法人化学物質評価研究機構 (2000) 化学物質安全性(ハザード)評価シート]

(2) 暴露評価

- 1) (独) 国立環境研究所 (2004) : 平成15年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書
- 2) (財) 日本食品分析センター (2004) : 平成15年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書(環境省請負調査)
- 3) 環境庁環境保健部保健調査室 (1988) : 昭和63年版化学物質と環境

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) IPCS (1999): Concise International Chemical Assessment Document 15. 1,2-diaminoethane (ethylenediamine).
- 2) OECD (2001): SIDS Initial Assessment Report. Ethylenediamine (Draft).
- 3) Yang, R.S.H. and M.J. Tallant (1982): Metabolism and pharmacokinetics of ethylenediamine in the rat following oral, endotracheal or intravenous administration. *Fundam. Appl. Toxicol.* 2: 252-260.
- 4) Yang, R.S.H., C.M. Anuszkiewicz, S.C. Chu, R.H. Garman, J.A. McKelvey and M.J. Tallant (1987): Biochemical and morphological studies on the percutaneous uptake of [¹⁴C]ethylenediamine in the rat. *J. Toxicol. Environ. Health.* 20: 261-272.

- 5) Yang, R.S.H., M.J. Tallant and J.A. McKelvey (1984): Age-dependent pharmacokinetic changes of ethylenediamine in Fischer 344 rats parallel to a two-year chronic toxicity study. *Fundam. Appl. Toxicol.* 4: 663-670.
- 6) U.S. National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 7) IPCS (2001): Ethylenediamine. International Chemical Safety Cards. 0269.
- 8) Pozzani, U.C. and C.P. Carpenter (1954): Response of rats to repeated inhalation of ethylenediamine vapors. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 9: 223-226.
- 9) Yang, R.S., R.H. Garman, R.R. Maronpot, J.A. McKelvey, C.S. Weil and M.D. Woodside (1983): Acute and subchronic toxicity of ethylenediamine in laboratory animals. *Fundam. Appl. Toxicol.* 3: 512-520.
- 10) Yang, R., R. Garman, R. Maronpot, E. Mirro and M. Woodside (1984): Chronic toxicity/carcinogenicity study of ethylenediamine in Fischer 344 rats. *Toxicologist.* 4: 53.
- 11) Hermansky, S.J., R.S.H. Yang, R.H. Garman and H.W. Leung (1999): Chronic toxicity and carcinogenicity studies of ethylenediamine dihydrochloride by dietary incorporation in Fischer 344 rats. *Food Chemical. Toxicol.* 37: 765-776.
- 12) Peters, A.C. (1982): Report on prechronic studies of ethylenediamine acute, repeated dose and subchronic in rats. Battelle Contract N01 CP 95653-02 to National Toxicology Program.
- 13) Peters, A.C. (1982): Report on prechronic studies of ethylenediamine acute, repeated dose and subchronic in mice. Battelle Contract N01 CP 95653-02 to National Toxicology Program.
- 14) Pozzanni, U. and C. Carpenter (1954): Response of rats to repeated inhalations of ethylenediamine vapours. *AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 9: 223-226.
- 15) Yang, R.S., R.H. Garman, E.V. Weaver and M.D. Woodside (1984): Two-generation reproduction study of ethylenediamine in Fischer 344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 4: 539-546.
- 16) DePass, L.R., R.S.H. Yang and M.D. Woodside (1987): Evaluation of the teratogenicity of ethylenediamine dihydrochloride in Fischer 344 rats by conventional and pair-feeding studies. *Fundam. Appl. Toxicol.* 9: 687-697.
- 17) Hardin, B.D. (1987): A recommended protocol for the Chernoff/Kavlock preliminary developmental toxicity test and a proposed method for assigning priority scores based on results of that test. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 7: 85-94.
- 18) Hardin, B.D., R.L. Schuler, J.R. Burg, G.M. Booth, K.P. Hazelden, K.M. MacKenzie, V.J. Piccirillo and K.N. Smith (1987): Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 7: 29-48.
- 19) NTP (1993): Developmental Toxicity Studies of Ethylenediamine (CAS No. 107-15-3) in New Zealand White Rabbits. NTP Study: TER92020
- 20) Prystowsky, S.D., A.M. Allen, R.W. Smith, J.H. Nonomura, R.B. Odom and W.A. Akers (1979): Allergic contact hypersensitivity to nickel, neomycin, ethylenediamine and benzocaine. Relationships between age, sex, history of exposure, and reactivity to standard patch tests and use tests in a general population. *Arch. Dermatol.* 115: 959-962.

- 21) Lam, S. and M. Chan-Yeung (1980): Ethylenediamine-induced athma. Am. Rev. Respir. Dis. 21: 151-155.
- 22) Niveau, J. and J. Painchaux (1973): Intoxication mortelle par éthylène diamine. Archives des Maladies Professionnelles du Travail et de Sécurité Sociale. 34: 523-528.
- 23) Niggemann, B. (1985): Aggressive behavior as a side effect of ethylenediamine (but not of theophylline). Monatsschr Kinderheilkd. 133: 487. (in German).
- 24) Enders, F., B. Przybilla, T. Fuchs, A. Schulze-Dirks and P.J. Frosch (1991): Ethylenediamine contact dermatitis. Contact Dermatitis. 25: 266-267.
- 25) Hedenstedt, A. (1978): Mutagenicity screening of industrial chemicals. Seven aliphatic amines and one amide tested in the *Salmonella* microsome assay. Mutat. Res. 53: 198-199.
- 26) Hulla, J, S. Rogers and G. Warren (1981): Mutagenicity of a series of polyamines. Environ. Mutagen. 3: 332-333.
- 27) Slesinski, R, P. Guzzie, W. Hengler, P. Watanabe, M. Woodside, R. Yang (1983): Assessment of genotoxic potential of ethylenediamine: *in vitro* and *in vivo* studies. Mutat. Res. 124: 299-314.
- 28) Zimmering, S, M. Mason, R. Valencia and R. Woodruff (1985): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. II. Results of 20 coded compounds tested for the National Toxicology Program. Environ. Mutagen. 7: 87-100.

(4) 生態リスクの初期評価

1)- U.S.EPA 「AQUIRE」

- 847 : Kuhn, R., M. Pattard, K. Pernak, and A. Winter (1989) : Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to *Daphnia magna* in the 21 Day Reproduction Test. Water Res. 23(4):501-510.
- 2408 : Price, K.S., G.T. Waggy, and R.A. Conway (1974) : Brine Shrimp Bioassay and Seawater BOD of Petrochemicals. J.Water Pollut.Control Fed. 46(1):63-77.
- 2997 : Kuhn, R., and M. Pattard (1990) : Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to Green Algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the Cell Multiplication Inhibition Test. Water Res. 24(1):31-38.
- 3217 : Geiger, D.L., L.T. Brooke, and D.J. Call (1990) : Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), Vol. 5. Center for Lake Superior Environmental Studies, University of Wisconsin, Superior, W I:332.
- 5303 : Bringmann, G., and R. Kuhn (1980) : Comparison of the Toxicity Thresholds of Water Pollutants to Bacteria, Algae, and Protozoa in the Cell Multiplication Inhibition Test. Water Res. 14(3):231-241.
- 10132 : Tonogai, Y., S. Ogawa, Y. Ito, and M. Iwaida (1982) : Actual Survey on TLM (Median Tolerance Limit) Values of Environmental Pollutants, Especially on Amines, Nitriles, Aromatic Nitrogen Compounds. J.Toxicol.Sci. 7(3):193-203.
- 11455 : Van Leeuwen, C.J., J.L. Maas-Diepeveen, G. Niebeek, W.H.A. Vergouw, P.S. Griffioen, and M.W. Luijken (1985) : Aquatic Toxicological Aspects of Dithiocarbamates and Related Compounds. I. Short-Term Toxicity Tests. Aquat.Toxicol. 7(3):145-164.

- 13269 : Van Wijk, R.J., J.F. Postma, and H. Van Houwelingen (1994) : Joint Toxicity of Ethyleneamines to Algae, Daphnids and Fish. *Environ.Toxicol.Chem.* 13(1):167-171.
- 15134 : Bringmann, G., and R. Kuhn (1978) : Testing of Substances for Their Toxicity Threshold: Model Organisms *Microcystis (Diplocystis) aeruginosa* and *Scenedesmus quadricauda*. *Mitt.Int.Ver.Theor.Angew.Limnol.*21:275-284.