

成分名	ジエタノールアミン
英 名	Diethanolamine
CAS No.	111-42-2
収載公定書	薬添規 外原規 NF
A TOXNET DATABASE へのリンク	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/111-42-2

投与経路	用途
静脈内注射	緩衝剤、安定(化)剤、溶解補助剤
一般外用剤	

1. 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(mg/kg 体重)	文献
マウス	経口	3,300 mg/Kg	1)
	経口	3,300 mg/Kg	2)
	経皮	11,900 mg/Kg	1)
	腹腔内	2,300 mg/Kg	2)
ラット	経口	620 μ L	1)
	経口	710 μ L	2)
ウサギ	経口	7,640 μ L	1)
	経皮	1,190 μ L/Kg	1)
	皮下注	2,200 mg/Kg	2)
	皮下注	3,300 mg/Kg	2)
	皮膚	50 mg/Kg/24h 中程度	2)
	皮膚	炎症	2)

2. 反復投与毒性

2-1 マウス

① 皮膚炎の検証として、2 年間 コントロール 50,100 mg/kgで、雄の F344/N マウスにやし油産生 Diethanolamin 濃縮物の発癌性は、なんら証拠も発見されなかった。⁴⁾ (NTP, research Triangle Park, NC.)

② 10 匹のマウスをひとつのグループとして、1 回/day/13 週間 Diethanolamine(DEA)を経口投与にて感作させた。投与濃度は、0.630, 1250, 5000, 10000, (ppm)の(DEA)を与えた。外用の塗布では、研究では、0.37,5.75,150,300,600 mg/ml/day/dos で、13 週間塗布した。生化学的見地及び病理学見地からの結果から、先ず外用としての使用は、雌雄のマウスでの肝臓重量増加、及びその交配子についても同様に見られた。原因としては、漿液 alanine-aminotransferase 及び sorbitol-脱水素酵素の増加に関係があったと考えられる。腎重量増加については、ネフローゼに関係していた。腎

小管の壊死は、夭折マウスでのみ観察された。心臓重量増加については、雌の 2600ppm 投与群で、多く観察された。心臓の筋細胞の微小構造の退歩は、このレベル以下の投与群の雌雄のマウスで見られた。心筋の退歩については、生き残った検体よりもより高い濃度群のマウスで早く死亡した検体に多く観察された。下顎腺の細胞学的な変化は、3つの最も高い濃度群の雌雄のグループで観察された。局所への外用剤塗布試験においては、皮膚角化増殖及び表皮肥厚症についての研究がなされ、潰瘍化及び炎症は、雌雄の二つの濃度の高いグループで観察された。また、交配子においては、肝細胞の変化による肝臓重量の変化が見られた。しかしながら目につくほどの悪影響を持つものではなかった。320 mg/kg投与の雌雄のマウスについては、比較的に多方面から毒性の研究がなされた。Diethanolamine がマウスの複数の器官に対して有害で毒性があると結論付けた。⁵⁾ (Melnick RL et al., 1994)

③ 室温 14°Cにて皮膚炎コントロールを起こさせた後に経口投与したマウスと経口投与とI.V.の試験後に皮膚炎コントロールの元に Diethanolamine を最大 8 週間1回/day 反復投与、及び 一回のみの投与として(各々7つのmg/kgを強制投与 GAVAG の実施)の結果、経口投与でも十分に吸収されたものの、尿中排泄が、非常に緩慢であった。ある組、特に、肝臓・腎臓に高い蓄積性が観察された。数週間の反復経口投与並びに薬剤の半減期が1週間経った後でのみ、生物学的蓄積性が定常状態として認められた。Diethanolamine は、228 mg/kgの外用剤でマウス(3-16%/24hr)では、肌の色を通してゆっくりと吸収されていた。8~80 mg/Kg に及ぶと皮膚炎を起こしているマウスでは、肌の色に変色して直ちに吸収された。(25-60%)48hr でした。⁶⁾ (MATHEWS JM et al., 1997)

④ Nitrosodiethanolamine は、工業的な切削油、及び多くの化粧品の基剤として使用されており、その分、人への感作がかなり多い N-nitroso 化合物である。化合物をおよそ 6 時間飲料させた水に 3900-31250ppm 順にマウスに投与されました。マウスの剖検時には、すべてのマウスに Nitrosodiethanolamine がかなりの発癌物質であることを示唆していました。より濃度の高い投与群では、肝細胞質癌を呈していた。⁷⁾ (Frederick, et al., 1980)

⑤ 皮膚炎の毒性を雌雄各 10 匹のマウスでの慢性毒性は、0,80, 160, 320, 630, 1250 mg/kg投与で 13 週間 Diethanolamine を毎日外用剤として塗布した。死亡例は、1250 mg/kg雄 2 匹、雌 4 匹で観察された。高濃度投与の雄では、本質的に体重が減少(-24.5%)だった。臨床的症状では、2 つの高濃度グループでの外用としての塗布では、皮膚炎による苛立ち、皮膚の肥厚性、変色、及び肌の色の濃厚化が観察された。P<0.05 の漿液 alanine aminotransferase レベル(1250 mg/kg雌、320 mg/kg以上の雄漿液 sorbitol 脱水素酵素(320 mg/kg以上 雄)、及び漿液胆汁塩(630 mg/kg雌)への集中が見られ、結果 漿液アルブミン・レベルを増加させた。(すべての雌、160・320・630 mg/kgの雄)さらに全体の漿液蛋白質レベル(全てのマウス)を増加させた。全体の検死の結果、投与濃度が最も高いグループのマウスでは、外被のある肌の色の傷害を起こさせた。相対的(p>=0.05)な器官重量が増加する。肝臓(全ての雌、160 mg/kg以上の雄)及び腎臓(630・1250 mg/kg雌、160 mg/kg以上の雄)、心臓(最も高濃度の雌雄)、肺(最も高濃度の雌)などで、すべて増加した。微細構造物の組織病理学試験では、皮膚;表皮の潰瘍化、及び壊死(160 mg/kg以上の雌雄)肝臓;細胞学的変異(すべての雄、160mg/kg以上の雌)脾臓;リンパ様の消耗 (320mg/kg以上の雄)1250mg/kgの雌)胸腺・

リンパ腺・腎臓の小管細胞の壊死(630 mg/kg、1250 mg/kg)副腎皮質；出血(630・1250 mg/kg雌、1250 mg/kg雄)唾液腺；穏やかな形成不全心臓；心筋細胞の穏やかな退歩などが観察された。
<sup8) (EPA/OTS;Doc#86-890001040)

2-2 ウサギ

Diethanolamine の皮膚炎における搔痒感に関する試験を行った。六羽の雄ウサギに4時間直接皮膚に感作させた。この状況下においての評価は、1・24・43・69 時間後及び 5・6・8・10 日後まで行った。緩やかな皮膚のかぶれは、0.78 の中間の紅斑スコア及び 0.89 の中間の浮腫スコアとして検証した。³⁾ (EPA/OTS:Doc.#86-890000435)

3. 遺伝毒性

変異原性試験として 餌中に Triethanolamine を与えられ続けた雌のマウス「A」において悪性腫瘍の増加について、Triethanolamine の変異原性及び DNA 調査のためにサルモネラ・チフス菌、大腸菌等の試験系の中では、変異原性及びチャイニーズハムスターによる細胞の染色体異常の試験では、それぞれの次世代における染色体の異常発生の頻度並びに変化等を観察しました。結果、4つの試験系でDNAのダメージ誘導、遺伝子変化、染色体の異常性、あるいは細胞内の染色糸及び細胞の変形が Triethanolamine にあるであることを示しませんでした。また、Diethanolamine と Triethanolamine もハムスター胎仔細胞の変化を誘導しませんでした。¹¹⁾ (Inoue et al., 1982)

4. 癌原性

- ① マウスに発癌性の活動の証拠があった。(Research Trianglen st., Research Triangle Park,NC.Center for Life Sciences and Toxifcology.)
- ② Diethanolamine 及び alkanolamine は、マウスの肝癌誘発物質である。肝臓腫瘍反応について Diethanolamine で培養した細胞を Choline 定常性動的平衡を変えたか否かを判定するために CHO 細胞が、Diethanolamine(0-1000 μ g/ml)を含むハムスターの F-12 メディアで培養した。さらに (33P)リンレーベルリン脂質中に鬱血が見られた。(LEHMAN-Mckeeman LD et al., 1999)

5. 生殖発生毒性

triac (triiodothyroacetic acid の Diethanolamine 塩)は、12 匹の妊娠している雌マウスへの筋肉注射によって観察し、これらをコントロール、および他の 3 つのグループに分けた。それぞれ、濃度の異なる triac を投与した。それらの交配子において Triac 投与の結果は、子供の心臓部に組織形態学的な影響が出ているのを観察した。組織學的な試験で検証されたものの軽い肥厚症だった。しかし、微細構造物での心筋の筋原繊維においては、乱雑を呈し、肥厚性の心筋症に似た症状だった。その他、濃度の高いグループでは、甲状腺の機能不全による心臓病の疑いがあるものと似ていました。⁹⁾ (Olsen EG et al.,1977)

6. 局所刺激性

ウサギ	皮膚	50 mg/Kg/24hr 中程度の炎症
人	皮膚	皮膚炎(炎症・潰瘍化)
	目	炎症

7. その他の毒性

該当文献なし

8. ヒトにおける知見

8-1 誤用 TLV: 2 mg/m³(TWA; 0.46ppm(ACGIH:20002)^{1) 2)} TLV: 3ppm; 13 mg /ml.(TWA)(ACGIH1990-1991)⁵⁾

① 急激に大量に吸引することによって、中枢系麻酔作用を受ける。²⁾

② 皮膚刺激性試験: 人への皮膚刺激性(掻痒感による苛立ち)を検討するために、ボランティアによる反復投与、HT-Patch 試験を行った。試験物質は、以下の 6 種類であった。1%苛性ソーダ、10%酢酸水、20%ナトリウムラウリル硫酸塩(SLS)、25%水-cetyl-trimethyl 塩化アンモニウム(CTAC)、99%Diethanolamine 香水グレード limonene(33%溶液)であった。4 時間後、それぞれの HT Patch Test での上腕部における浮腫・漿液の浸出などを確認したことによりなんらかの形で真皮に作用したものと考えられる。感作時間 4 時間を予備試験ととらえ、Patch 除去時間を 0, 1, 24、48, 72 時間後の状況では、主として苛性ソーダ、及び SLS で陽性反応が最大、また、Limonene ではすべての投与群にて、陽性反応を示した。酢酸、CTAC、Diethanolamine では一般に低かった。

¹³⁾ (York M. , 1995)

③ スウェーデンのイエーラボリーの企業において、切削作業についている男性についての 調査結果である。死亡率及び発癌率が同都市内において、一般民衆と比較した場合、1950~1966 の間の調査においては、特定の粉を挽いている 556 人の男性から選抜して行った。これらの中で 1966~1978 の間に使用された切削用潤滑油に Triethanolamine、

Diethanolamine, monoethanolamine といった、Na-NO₂塩及び amine が発見された者の 219 人で行った。これらの中で、最低 10 年の潜伏期間を考慮して観察した結果、1966~1983 を通しての労働者の死亡率は、癌登録者からの死亡記録者が得られた。が、癌と予想されたかなりの患者の多くの死亡のケースは、都市の人口比率に有意義をもたなかった。¹⁴⁾ (Jarvholm B. et. al. , 1990)

④ Diethanolamine を直接感作させる環境下において短期的影響では目の腐蝕性を観察し、結果、目・肌の色の変化・化学薬品の火傷・長期的影響においては、肌は過敏症をきたし、皮膚炎様となった。また、喘息をも引き起こしていた。¹⁵⁾ (anonymous)

引用文献

- 1) 化学物質安全管理データブック(大島 輝夫 監修)化学工業日報社(2000)MSDS[化学物質安全性データシート]用語集(厚生省生活衛生局企画課監修)化学工業日報社(1995)
- 2) NIOSH, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, Aug. 2000. 通産省広報、昭和 51 年 5 月 28 日
- 3) TSCATS/403942, NTIS/OTS0520483, Jan. 2003

- 4) Govt Report Announcements & Index(GRA&I),Issue 10,2001
- 5) Journal of Applied Toxicology,Vol.14,No.1,P11–19,25 references,1994
- 6) xenbiotica;27(7).1997.
- 7) Nature; 288(5791; 1980)
- 8) TSCATS/403642,NTIS/OTS0520183
- 9) (Lancet, 1977 Jul 30;)
- 10) Govt Report Announcements (GRA&I),issue 21,2001
- 11) MUTAT RES;101(4).1982;HEEP/83/02716
- 12) (Biochemical and biophysical research commuynications;262(3).1999)
- 13) (H.Ewake.T.Vol.14,No.9;729–734,16reference,1995)
- 14) (British Journal of Industrial Medicine, Vol.43, No.8, pages 563–565, 11 references, 1986)
- 15) Insutituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo,Edicions y Publications
correlaguna73,28027