リスク評価書（案）

（有害性評価書部分）

ジエタノールアミン

（DIETHANOLAMINE）

目　次

本文・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・２

別添１　有害性総合評価表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・９

別添２　有害性評価書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・15

1　物理化学的性質

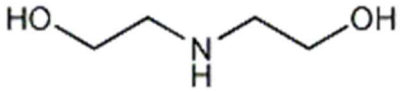
（1）化学物質の基本情報

名　　称：ジエタノールアミン

別　　名：DIETHANOLAMINE、2,2'-Iminodiethanol、DEA、2,2'-Dihydroxydiethylamine

化 学 式：$C_4H_{11}NO_2$ / $(CH_2CH_2OH)_2NH$

構造式：



分 子 量：105.2

CAS 番号：111-42-2

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物)第 219 号

（2）物理的化学的性状

外観：特徴的な臭気のある、白色の結晶あるいは無色の粘稠な吸湿性液体。

比重(水=１)：1.09(液体)

沸点：269℃

蒸気圧：＜1 Pa(20℃)

蒸気密度(空気＝1)：3.65

融点：28℃

引火点(O.C.)：134℃

発火点：662℃

爆発限界(空気中)：1.7 ～ 9.8 vol%

溶解性(水)：非常によく溶ける

ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数　log Pow　：－1.43

換算係数：1ppm＝4.30 mg/m^3(25℃)

1mg/m^3＝0.232 ppm(25℃)

（3）物理的化学的危険性

ア　火 災 危 険 性：可燃性である。

イ　爆 発 危 険 性：－

ウ　物理的危険性：この物質の蒸気は空気より重い。

エ　化学的危険性：燃焼すると分解し、有毒なフュームを生じる。水溶液は中程度の強さの塩基である。強酸化剤、強酸と激しく反応する。銅、亜鉛、アルミニウム及びこれらの合金を侵す。

（4）製造・輸入量、用途等

製造・輸入量：14,385 t (2018 年度)（経産省 2018）

用途:（エタノールアミンとして）合成洗剤 (中和剤として又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(化工日 2020)

製造業者：（エタノールアミンとして）日本触媒、三井化学、オクサリスケミカルズ(化工日 2020)

輸入：（エタノールアミンとして）ダウ・ケミカル(化工日 2020)

2　有害性評価の結果（別添１及び別添２参照）

（１）発がん性

○ 発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる

根拠：　ジエタノールアミン（以下、「DEA」という。）については、ヒトの発がん性に関して評価できる疫学調査結果は得られていない。動物では、マウスの 2 年間経皮投与試験で、雌雄に肝細胞がんと肝細胞腺腫、雄に実験動物ではまれな腫瘍である肝芽腫と尿細管腺腫の発生率の増加がみられた。NTP はこの結果を”*clear evidence of carcinogenic activity*”としている。IARC では「グループ 2B」に分類されている。日本産業衛生学会では、発がん性分類第 2 群 B に分類されている。

（各評価区分）

IARC：　Group 2B (IARC 2012)

産衛学会：2B (2015 年提案) (産衛 2019)

EU CLP：情報なし (EU CLP)

NTP 14th：情報なし(NTP 2016)

ACGIH：A3 (ACGIH 2015)

DFG：3B(2006) (MAK 2015)

閾値の有無：あり

根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

閾値ありの場合

LOAEL＝40 mg/kg

根拠：　6 週齢の B6C3F1 マウス雌雄各々50 匹を 1 群とし、103 週間、週 5 日、95％エタノールに含有した DEA(純度 99％以上)0、40、80、160 mg/kg/体重を皮膚塗布した。雄マウスの生存は対照群と同程度であったが、雌マウスの生存は有意に減少した (対照群、40 mg/kg 群、80 mg/g 群、160 mg/kg 群の各々について 44/50、35/50、33/50、23/50)。雄マウスの平均体重は、80 mgkg 群及び 60 mg/kg 群で各々88 週及び 77 週から対照群よりも低かった。雌マウスの平均体重は、40 mg/kg 群及び 80 mg/kg 群で 73 週から、160 mg/kg 群で 53 週から、対照群よりも低かった。雄の全ての投与群において、肝細胞腺腫、肝細胞がん、肝細胞腺腫と肝細胞がんの合計の発生率は、有意に対照群よりも高かった (対照群、40 mg/kg 群、80 mg/kg 群、160 mg/kg 群の各々について、肝細胞腺腫 : 31/50、42/50、49/50、45/50(p<0.001、poly-3 trend test) ; 肝細胞がん : 12/50、17/50、33/50、34/50(p<0.001、poly-3 trend test))。加えて、80 mg/kg 群、160 mg/kg 群における肝芽腫の発生率は、対照群に比べて、有意に高かった (40 mg/kg 群、80 mg/kg 群、160 mg/kg 群の各々において、0/50、2/50、8/50 (p=0.004、pairwise comparison)、5/50(p=0.028,pairwise comparison))。雌マウスにおいて、

肝細胞腺腫、肝細胞がんの発生率は、対照群に比べて有意に高かった (対照群、40 mg/kg 群、80 mg/kg 群、160 mg/kg 群の各々について、肝細胞腺腫：32/50、50/50、48/50、48/50 (p<0.001、poly-3 trend test)；肝細胞がん：5/50、19/50、38/50、42/50 (p<0.001、poly-3 trend test))。雄マウスにおける腎尿細管腺腫の発生率は、standard single-section examination で高くなった (対照群、40 mmg/kg 群、80 mg/kg 群、160 mg/kg 群の各々について、1/50、4/50、6/50、6/50(p=0.05、poly-3 trend test))。Single sectioning と extended-step sectioning を合計した時、発生率は、対照群、40 mg/kg 群、80 mg/kg 群、160 mg/kg 群の各々について、1/50、6/50、8/50、7/50(p=0.046、poly-3 trend test)であった(NTP TR478 1999) (IARC 2012)。

IARC のワーキンググループは、腎腫瘍及び肝芽腫は、動物実験において、自然発生がまれな腫瘍であると述べている(IARC 2012)。

不確実係数　UF=1,000

根拠：LOAEL→NOAEL 変換(10)、種差(10)、がんの重大性(10)

評価レベル＝0.06 ppm (0.24 mg/m^3)

計算式：40 mg/kg×1/1000×60 kg/10 m^3＝0.24 mg/m^3

発がんの定量的リスク評価

ユニットリスクに関する情報なし

（２）発がん性以外の有害性

〇急性毒性

致死性

ラット

吸入：LC_{50} ＝ ＞768 ppm/4h

経口：LD_{50} ＝ 620 μL(676 mg)/kg

マウス

吸入：LC_{50} ＝ 調査した範囲内で情報なし

経口：LD_{50} ＝ 3,300 mg/kg 体重

ウサギ

経口：LD_{50} ＝ 2,200 mg/kg 体重

経皮：LD_{50} ＝ L640 μL/kg 体重

健康影響

・ ラットに致死量を吸入させた場合の毒性徴候は、主に嗜眠や不規則な呼吸であった。又、血圧が影響を受けた。剖検では肺、肝臓及び脾臓のうっ血と腎臓及び胸腺の退色がみられた。

○皮膚刺激性／腐食性：あり

根拠： NZW ウサギを対象に、無傷皮膚と有傷皮膚に塗布する modified Draize Test の結果、全ウサギのうち 8 匹にスコア 2.6 の中程度の刺激性が見られ、有傷皮膚のウサギは、無傷皮膚のウサギよりも強い刺激性が確認された。紅班が増加し、72 時間後に浮腫が改善する傾向がみられた (SIDS 2007)。

○眼に対する重篤な損傷性／刺激性： あり

根拠：

- ヒトにおいて眼に対して腐食性を示す。眼に入ると、発赤、痛み、重度の熱傷を生じる。
- NZW ウサギの結膜嚢へ、OECD テストガイドライン 405 に相当する 0.1 g の DEA を 1 回、投与した。強い刺激性は、角膜、虹彩、結膜に見られ、これら所見は、観察期間の 7 日までに徐々に減少した(SIDS 2007)。

○皮膚感作性／腐食性：あり

根拠： ドイツの接触性皮膚炎研究グループ (The German Contact Dermatitis Research Group)は、2002 年と 2003 年において、金属加工油皮膚炎の疑いがある 251 名の金属加工労働者の 2 年間のパッチテストの結果を集めた。コホート調査では、3%が DEA に陽性の反応を示した(ACGIH 2009) (SIDS 2007)。

○呼吸器感作性： 判断できない

根拠： DEA とトリエタノールアミンを含む切削油が職場の同じ部屋で用いられ始めて以来、職業性喘息が疑われるようになった 39 歳の男性患者に、DEA を含有する切削油、あるいは、0.75 mg/m^3、1.0 mg/m^3 の DEA エアロゾルによる気管支誘発試験が、行われた。FEV1 は、各々23%、14%、27%の減少がみられた (20%以上を陽性反応としている)。DEA 特異的 IgE は検出されなかった (SIDS 2007)。

○反復投与毒性（生殖毒性／遺伝毒性／発がん性／神経毒性は別途記載）

NOAEL = 1.5 mg/m^3

根拠： Wistar ラット(1 群雌雄各 10 匹) に、DEA を 0、1.5、3、8 mg/m^3 を 6 時間/日で 3 ヶ月間吸入ばく露させた。さらに、別の雌ラット(1 群 10 匹) に、同じ条件で 0、3、8 mg/m^3 を 3 ヶ月間ばく露させ、3 ヶ月間回復期間を設けた。8 mg/m^{3}の群において、雌雄ともに咽頭上皮に限局した扁平上皮化生が見られ、炎症反応も 2、3 例みられた。3 mg/m^{3}群では雄ラット 3 匹に、咽頭上皮に限局した扁平上皮化生がみられたが、炎症反応は見られなかった。炎症細胞の浸潤が無い咽頭上皮の限局した扁平上皮化生の所見は有害事象というよりは、刺激性物質の吸入による適応と考えられた。1.5 mg/m^{3}群では、何も所見は見られなかった。鼻腔、気管、肺にはいずれのばく露群においても何ら組織形態学的な変化は見られなかった。3 ヶ月の回復期間後の 8 mg/m^{3}群においては、咽頭に組織学的変化はみられなかった。

NOAEL は 3 mg/m³ とした(SIDS2007)。環境省は、NOAEL を 1.5 mg/m³ としている。

不確実係数 UF = 10
根拠：種差(10)
評価レベル = 0.03 ppm (0.11 mg/m³)
計算式：1.5 mg/m³×6/8 (労働時間補正) × 1/10 ＝ 0.11 mg/m³

＜参考＞
NOAEL = 14 mg/kg/日
根拠： F344 ラット(1 群雌雄各 10 匹) の雄に 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 13 週間飲水投与した結果、0.016%以上の群の雌及び 0.032%以上の群の雄で平均赤血球血色素量、平均赤血球容積の減少、0.032%以上の群の雌雄でヘモグロビン濃度の減少、0.032%以上の群の雌及び 0.063%以上の群の雄で赤血球数の減少、0.032%以上の群の雌及び 0.25%以上の群の雄で網状赤血球数の増加に有意差を認めた。又、0.016%以上の群の雌及び 0.032%以上の群の雄で腎臓重量の増加、0.063%以上の群の雄及び 0.032%以上の群の雌で肝臓重量の増加、0.25%以上の群の雄及び 0.125%群の雌で延髄及び脊髄の脱髄の発生率の増加、0.5%群の雄及び 0.125%以上の群の雌で尿細管上皮の壊死の発生率の増加に有意差を認めた。又、0.125%以上の群の雌雄で著明な体重増加の抑制、0.5%群の雄で 2/10 匹の死亡がみられた(NTP TOX-20 1992)。環境省は、LOAEL を雄で 0.032% (25 mg/kg/日)、雌で 0.016% (14 mg/kg/日)としている。

不確実係数 UF = 10
根拠：種差(10)
評価レベル = 2.73 ppm (11.76 mg/m³)
計算式：14 mg/kg×7/5(労働日数補正)×1/10×60 kg/10 m³=11.76 mg/m³

○生殖毒性： あり
根拠： ヒトでの生殖毒性の報告はない。動物では吸入ばく露、経口投与による胎児の骨格変異が増加した報告がある。
＜参考＞
NOAEL = 50 mg/m³
根拠： Wistarラット (1群25匹) に0、10、50、200 mg/m³ を妊娠6 日から15 日まで鼻部吸入 (6 時間/日) させた。その結果、死亡はみられず、体重増加、妊娠子宮重量、妊娠率、黄体数、着床数、着床後胚損失率及び吸収は、いずれのばく露群も対照群と差はみられなかったが、200 mg/m³ 群の21匹中8匹で交配後14日に膣出血がみられた。胎児では生存胎児数、体重、外表、内臓奇形・変異及び骨格奇形にいずれのばく露群も対照群と差はみられなかったが、200 mg/m³ 群で骨格変異が有意に増加し(対照群

59/19(胎児/腹)、10 mg/m^3 群58/20、50 mg/m^3 群69/22、200 mg/m^3 群78/22(P<0.05、Fisher's Exact Test))、これは頸肋の発生率の増加によるものであった。発生毒性は母体毒性がみられた用量でのみみられた(SIDS 2007)。

不確実係数 UF = 10
根拠：種差(10)
評価レベル = 0.87 ppm (3.75 mg/m^3)
計算式：50 mg/m^3×6/8(労働時間補正)×1/10＝3.75 mg/m^3

○遺伝毒性：なし

根拠： DEAは*in vitro*で細菌を用いた復帰変異試験、酵母を用いた体細胞組換え試験、哺乳類培養細胞を用いた姉妹染色体交換試験、染色体異常試験、DNA傷害試験及び遺伝子突然変異試験のいずれにおいても陰性であった。*In vivo*のマウス小核試験及びラットを用いたDNA傷害試験は陰性であった (SIDS2007) 。

生殖細胞変異原性：判断できない

根拠： 体細胞による *in vivo*、*in vitro* 試験結果は何れも陰性であるが、生殖細胞についての情報はないため判断できない。

○神経毒性：調査した範囲で情報無し

○許容濃度等

ACGIH TWA：1 mg/m^3 (0.2 ppm) (2009 年設定) Skin (ACGIH 2009)

根拠： 1 mg/m^3 (0.2 ppm)は、刺激及び全身的作用を保護する上で十分な値である。

TLV 設定根拠として、ヒトに関する調査では定量的なデータはなく、動物実験を根拠としている。研究デザインと期間に限界はあるが、吸入実験において、気中濃度が 0.5 ppm 1 日 6 時間では、ラット、モルモット、イヌに変化は見られなかった。同じ研究者は、0.26 ppm、1 日 24 時間、90 日、ラット、モルモット、イヌに吸入実験を行ったところ、肝臓の障害と肝臓の成長遅延を認めた。別の吸入実験では、25 ppm、1 日 6 時間、10 日間ばく露させた結果、肝臓の重量のみが増加し、一方 6 ppm、13 週間投与した結果、肝障害 (liver change)と複数のラットの死亡が認められ、このことは、長期低濃度ばく露は、有害事象をもたらすことを示した。強制経口投与や混餌、飲水中に混ぜたりすることによる一連の経口投与の実験においては、2～20 mg/kg の範囲で、ラットに問題は認められなかった。2 mg/kg は全く影響が見られないレベルであったが、次の 4 mg/kg の量では、死亡例に肝臓、腎臓の障害が確認され、急な量反応関係が確認された。2 mg/kg が 100%吸収されたと仮定すると、吸入量として 14 mg/m^3、あるいは、3.2 ppm と同等である。この計算値を多くの種において全く影響が無い吸入ばく露とし、0.2 ppm(1 mg/m^3)のばく露は、DEA による望まぬ影響からほとんどの労働者を保護するのに十分な値とした。皮膚吸収

の記載 (skin notation)は、動物における相対的に低い皮膚塗布量で影響が見られることから勧告された。

日本産業衛生学会：設定なし 皮膚感作性 第 2 群(産衛 2017)(産衛 2019)

DFG MAK： 1 mg/m^3 (2006 年設定) (DEG MAK2007)

NIOSH REL： 3 ppm (15 mg/m^3) (NIOSH 2015)

（３）評価値

〇一次評価値：なし

根拠： 動物実験から導き出された無毒性量（NOAEL）から不確実係数を考慮して算定した評価レベルが二次評価値の十分の一以上であるため。

※一次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週 40 時間、当該物質にばく露した場合に、それ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。

〇二次評価値：1 mg/m^3 (0.2 ppm)

根拠： 米国産業衛生専門家会議（ACGIH）が提案している許容濃度を二次評価値として採用した。

※二次評価値：労働者が勤労生涯を通じて当該物質にばく露した場合にも、当該ばく露に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推測される濃度で、これを超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」に基づき、原則として日本産業衛生学会の許容濃度又はACGIHのばく露限界値を採用している。

別添１：有害性総合評価表

物質名：ジエタノールアミン

有害性の種類	評　価　結　果
ア　急性毒性	致死性 ラット 吸入毒性：LC_{50} ＝ ＞768 ppm/4h 経口毒性：LD_{50} ＝ 620μL(676 mg)/kg マウス 吸入毒性：LC_{50} ＝ 調査した範囲内で情報はない 経口毒性：LD_{50} ＝ 3,300mg/kg 体重 ウサギ 経口毒性：LD_{50} ＝ 2,200mg/kg 体重 経皮：LD_{50} ＝ L640 μL/kg 体重 健康影響 ・ラットに致死量を吸入させた場合の毒性徴候は、主に嗜眠や不規則な呼吸であった。又、血圧が影響を受けた。剖検では肺、肝臓及び脾臓のうっ血と腎臓及び胸腺の退色がみられた。
イ　刺激性/腐食性	皮膚刺激性/腐食性：あり ・NZW ウサギを対象に、無傷皮膚と有傷皮膚に塗布する Modified Draize Test の結果、全ウサギのうち 8 匹にスコア 2.6 の中程度の刺激性が見られ、有傷皮膚のウサギは、無傷皮膚のウサギよりも強い刺激性が確認された。紅班が増加し、72 時間後に浮腫が改善する傾向がみられた。 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり ・ヒトにおいて眼に対して腐食性を示す。眼に入ると、発赤、痛み、重度の熱傷を生じる。 ・NZW ウサギの結膜嚢へ、OECD テストガイドライン 405 に相当する 0.1 g の DEA を 1 回、投与した。強い刺激性は、角膜、虹彩、結膜に見られ、これら所見は、観察期間の 7 日までに徐々に減少した。
ウ　感作性	皮膚感作性：　あり ・ドイツの接触性皮膚炎研究グループ (The German Contact Dermatitis Research Group)は、2002 年と 2003 年において、金属加工油皮膚炎の疑いがある 251 名の金属加工労働者の 2 年間のパッチテストの結果を集めた。コホート調査では、3%が DEA に陽性の反応を示した。

有害性の種類	評　価　結　果
	呼吸器感作性：判断できない ・DEA とトリエタノールアミンを含む切削油が職場の同じ部屋で用いられ始めて以来、職業性喘息が疑われるようになった 39 歳の男性患者に、DEA を含有する切削油、あるいは、0.75 mg/m^3、1.0 mg/m^3 の DEA エアロゾルによる気管支誘発試験が、行われた。FEV1 は、各々23%、14%、27%の減少がみられた(20%以上を陽性反応としている)。DEA 特異的 IgE は検出されなかった。
エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載)	NOAEL =1.5 mg/m^3 根拠：Wistar ラット(1 群雌雄各 10 匹) に、DEA を 0、1.5、3、8 mg/m^3 を 6 時間/日で 3 ヶ月間吸入ばく露させた。さらに、別の雌ラット(1 群 10 匹) に、同じ条件で 0、3、8 mg/m^3 を 3 ヶ月間ばく露させ、3 ヶ月間回復期間を設けた。8 mg/m^{3}の群において、雌雄ともに咽頭上皮に限局した扁平上皮化生が見られ、炎症反応も 2、3 例みられた。3 mg/m^{3}群では雄ラット 3 匹に、咽頭上皮に限局した扁平上皮化生がみられたが、炎症反応は見られなかった。炎症細胞の浸潤が無い咽頭上皮の限局した扁平上皮化生の所見は有害事象というよりは、刺激性物質の吸入による適応と考えられた。1.5 mg/m^{3}群では、何も所見は見られなかった。鼻腔、気管、肺にはいずれのばく露群においても何ら組織形態学的な変化は見られなかった。3 ヶ月の回復期間後の 8 mg/m^{3}群においては、咽頭に組織学的変化はみられなかった。NOAEL は 3 mg/m^3 とした。環境省は、NOAEL を 1.5 mg/m^3 としている。 不確実係数 UF = 10 根拠：種差(10) 評価レベル = 0.03 ppm (0.11 mg/m^3) 計算式：1.5 mg/m^3×6/8(労働時間補正)×1/10＝0.11 mg/m^3 ＜参考＞ NOAEL = 14 mg/kg/日 根拠 : F344 ラット(1 群雌雄各 10 匹) の雄に 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 13 週間飲水投与した結果、0.016%以上の群の雌及び 0.032%以上の群の雄で平均赤血球血色素量、平均赤血球容積の減少、0.032%以上の群の雌雄でヘモグロビン濃度の減少、0.032%以上の群の雌及び 0.063%以上の群の雄で赤血球数の減少、0.032%以上の群の雌及び 0.25%以上の群の雄で網状赤血球数の増加に有意差を認めた。又、0.016%以上の群の雌及び 0.032%以上の群の雄で腎臓重量の増加、0.063%以上の群の雄及び 0.032%以上の群の雌で肝臓重量の

有害性の種類	評　価　結　果
	増加、0.25%以上の群の雄及び 0.125%群の雌で延髄及び脊髄の脱髄の発生率の増加、0.5%群の雄及び 0.125%以上の群の雌で尿細管上皮の壊死の発生率の増加に有意差を認めた。又、0.125%以上の群の雌雄で著明な体重増加の抑制、0.5%群の雄で 2/10 匹の死亡がみられた。環境省は、LOAEL を雄で 0.032% (25 mg/kg/日)、雌で 0.016% (14 mg/kg/日)としている。 不確実係数 UF = 10 根拠：種差(10) 評価レベル = 2.73 ppm (11.76 mg/m^3) 計算式：14 mg/kg × 7/5(労働日数補正) × 1/10 × 60 kg/10 m^3 = 11.76 mg/m^3
オ 生殖毒性	生殖毒性： あり 根拠：ヒトでの生殖毒性の報告はない。動物では吸入ばく露、経口投与による胎児の骨格変異が増加した報告がある。 ＜参考＞ NOAEL = 50 mg/m^3 根拠：Wistarラット (1群25匹) に0、10、50、200 mg/m^3 を妊娠6 日から15 日まで鼻部吸入 (6 時間/日) させた。その結果、死亡はみられず、体重増加、妊娠子宮重量、妊娠率、黄体数、着床数、着床後胚損失率及び吸収は、いずれのばく露群も対照群と差はみられなかったが、200 mg/m^3 群の21匹中8匹で交配後14日に膣出血がみられた。胎児では生存胎児数、体重、外表、内臓奇形・変異及び骨格奇形にいずれのばく露群も対照群と差はみられなかったが、200 mg/m^3 群で骨格変異が有意に増加し(対照群59/19(胎児/腹)、10 mg/m^3 群58/20、50 mg/m^3 群69/22、200 mg/m^3 群78/22(P<0.05、Fisher's Exact Test))、これは頸肋の発生率の増加によるものであった。発生毒性は母体毒性がみられた用量でのみみられた。 不確実係数 UF = 10 根拠：種差(10) 評価レベル = 0.87 ppm (3.75 mg/m^3) 計算式：50 mg/m^3 × 6/8(労働時間補正) × 1/10 ＝ 3.75 mg/m^3 ＜参考＞ NOAEL = 50 mg/kg/日 根拠：SD ラット(1 群 12 匹)に 0、50、125、200、250、300 mg/kg/日 を妊娠 6

有害性の種類	評　価　結　果
	日から 19 日まで強制経口投与した結果、125 mg/kg 以上の群で腎臓重量の増加、200 mg/kg 以上の群で体重増加の抑制、着床後胚損失率の増加に有意差を認めた。児では、125 mg/kg 以上の群で 4 日生存率の低下、200 mg/kg 以上の群で出生児の低体重に有意差を認めたが、外表や内臓等の異常はなかった 。環境省は、母ラット及び児の NOAEL を 50 mg/kg/日 としている。 不確実係数 UF = 10 根拠：種差(10) 評価レベル = 6.96 ppm (30 mg/m^3) 計算式：50 mg/kg × 1/10 × 60 kg/10 m^3 ＝30 mg/m^3
カ 遺伝毒性	遺伝毒性：なし 根拠：DEAは*in vitro* で細菌を用いた復帰変異試験、酵母を用いた体細胞組換え試験、哺乳類培養細胞を用いた姉妹染色体交換試験、染色体異常試験、DNA傷害試験及び遺伝子突然変異試験のいずれにおいても陰性であった。*In vivo*のマウス小核試験及びラットを用いたDNA傷害試験は陰性であった。 生殖細胞変異原性：判断できない ・体細胞による*in vivo*、*in vitro*試験結果は何れも陰性であるが、生殖細胞についての情報はないため判断できない。
キ 発がん性	発がん性： ヒトに対する発がん性が疑われる 根拠：ヒトの発がん性に関して評価できる疫学調査結果は得られていない。動物では、マウスの 2 年間経皮投与試験で、雌雄に肝細胞がんと肝細胞腺腫、雄に実験動物ではまれな腫瘍である肝芽腫と尿細管腺腫の発生率の増加がみられた。NTP はこの結果を”*clear evidence of carcinogenic activity*”としている。IARC では「グループ 2B」に分類されている。日本産業衛生学会では、発がん性分類第 2 群 B に分類されている。 閾値の有無：あり 根拠：カ項の「遺伝毒性」の判断を根拠とする。 閾値ありの場合 LOAEL＝40 mg/kg 根拠：6 週齢の B6C3F1 マウス雌雄各々50 匹を 1 群とし、103 週間、週 5 日、

有害性の種類	評　価　結　果
	95%エタノールに含有した DEA(純度 99%以上)0、40、80、160 mg/kg/体重を皮膚塗布した。雄マウスの生存は対照群と同程度であったが、雌マウスの生存は有意に減少した (対照群、40 mg/kg 群、80 mg/g 群、160 mg/kg 群の各々について 44/50、35/50、33/50、23/50)。雄マウスの平均体重は、80 mgkg 群及び 60 mg/kg 群で各々88 週及び 77 週から対照群よりも低かった。雌マウスの平均体重は、40 mg/kg 群及び 80 mg/kg 群で 73 週から、160 mg/kg 群で 53 週から、対照群よりも低かった。雄の全ての投与群において、肝細胞腺腫、肝細胞がん、肝細胞腺腫と肝細胞がんの合計の発生率は、有意に対照群よりも高かった (対照群、40 mg/kg 群、80 mg/kg 群、160 mg/kg 群の各々について、肝細胞腺腫：31/50、42/50、49/50、45/50(p<0.001、poly-3 trend test)；肝細胞がん：12/50、17/50、33/50、34/50(p<0.001、poly-3 trend test))。加えて、80 mg/kg 群、160 mg/kg 群における肝芽腫の発生率は、対照群に比べて、有意に高かった (40 mg/kg 群、80 mg/kg 群、160 mg/kg 群の各々において、0/50、2/50、8/50 (p=0.004、pairwise comparison)、5/50(p=0.028,pairwise comparison))。雌マウスにおいて、肝細胞腺腫、肝細胞がんの発生率は、対照群に比べて有意に高かった (対照群、40 mg/kg 群、80 mg/kg 群、160 mg/kg 群の各々について、肝細胞腺腫：32/50、50/50、48/50、48/50 (p<0.001、poly-3 trend test)；肝細胞がん：5/50、19/50、38/50、42/50 (p<0.001、poly-3 trend test))。雄マウスにおける腎尿細管腺腫の発生率は、standard single-section examination で高くなった (対照群、40 mmg/kg 群、80 mg/kg 群、160 mg/kg 群の各々について、1/50、4/50、6/50、6/50(p=0.05、poly-3 trend test))。Single sectioning と extended-step sectioning を合計した時、発生率は、対照群、40 mg/kg 群、80 mg/kg 群、160 mg/kg 群の各々について、1/50、6/50、8/50、7/50(p=0.046、poly-3 trend test)であった。 IARC のワーキンググループは、腎腫瘍及び肝芽腫は、動物実験において、自然発生がまれな腫瘍であると述べている。 不確実係数　UF = 1,000 根拠：LOAEL→NOAEL 変換(10)、種差(10)、がんの重大性(10) 評価レベル＝0.06 ppm (0.24 mg/m^3) 計算式：40 mg/kg × 1/1000 × 60 kg/10 m^3 ＝ 0.24 mg/m^3
ク　神経毒性	調査した範囲では報告は得られていない。

有害性の種類	評　価　結　果
ケ 許容濃度の設定	ACGIH　TWA：　1 mg/m^3 (0.2 ppm) (2009 年設定)　　skin (ACGIH 2009) 根拠：1 mg/m^3(0.2 ppm)は、刺激及び全身的作用を保護する上で十分な値である。 TLV 設定根拠として、ヒトに関する調査では定量的なデータはなく、動物実験を根拠としている。研究デザインと期間に限界はあるが、吸入実験において、気中濃度が 0.5 ppm 1 日 6 時間では、ラット、モルモット、イヌに変化は見られなかった。同じ研究者は、0.26 ppm、1 日 24 時間、90 日、ラット、モルモット、イヌに吸入実験を行ったところ、肝臓の障害と肝臓の成長遅延を認めた。別の吸入実験では、25 ppm、1 日 6 時間、10 日間ばく露させた結果、肝臓の重量のみが増加し、一方 6 ppm、13 週間投与した結果、肝障害 (liver change)と複数のラットの死亡が認められ、このことは、長期低濃度ばく露は、有害事象をもたらすことを示した。強制経口投与や混餌、飲水中に混ぜたりすることによる一連の経口投与の実験においては、2～20 mg/kg の範囲で、ラットに問題は認められなかった。2 mg/kg は全く影響が見られないレベルであったが、次の 4 mg/kg の量では、死亡例に肝臓、腎臓の障害が確認され、急な量反応関係が確認された。2 mg/kg が 100%吸収されたと仮定すると、吸入量として 14 mg/m^3、あるいは、3.2 ppm と同等である。この計算値を多くの種において全く影響が無い吸入ばく露とし、0.2 ppm (1 mg/m^3)のばく露は、DEA による望まぬ影響からほとんどの労働者を保護するのに十分な値とした。皮膚吸収の記載 (skin notation)は、動物における相対的に低い皮膚塗布量で影響が見られることから勧告された。 日本産業衛生学会：設定なし 皮膚感作性 第 2 群(産衛 2017)(産衛 2019) 根拠：皮膚感作性第 2 群は、DEA によるパッチテストを用いた複数の研究で、ばく露作業者やばく露歴のある皮膚炎患者が陽性反応を示していることから、人間に対しておそらく感作性があると勧告された。 DFG MAK：　1 mg/m^3 (2006 年設定) (DEG MAK2007) 根拠：局所の刺激性を最も鋭敏なエンドポイントに設定した。Wistar ラットに 3 ヶ月間吸入させた実験において、呼吸器への刺激性の初期症状としての扁平上皮化生は 3 mg/m^3 で観察された。NOAEL は 1.5 mg/m^3 であった。3 mg/m^3 でみられた所見は僅かで数匹の雄に影響がみられ、雌には影響がみられなかったことから、MAK は 1 mg/m^3 と設定した。 NIOSH REL：　3 ppm(15 mg/m^3)

別添２：有害性評価書

物質名：ジエタノールアミン

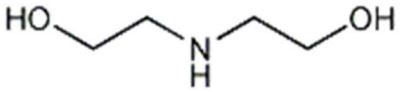
1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2002)

名　　称：ジエタノールアミン

別　　名：DIETHANOLAMINE、2,2'-Iminodiethanol、DEA、2,2'-Dihydroxydiethylamine

化 学 式：$C_4H_{11}NO_2$ / $(CH_2CH_2OH)_2NH$

構造式：



分 子 量：105.2

CAS 番号：111-42-2

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物)第 219 号

2. 物理化学的情報

(1) 物理化学的性状 (ICSC 2002)

外観：特徴的な臭気のある、白色の結晶
あるいは無色の粘稠な吸湿性液体。

比重(水=１)：1.09(液体)

沸点：269℃

蒸気圧：＜1 Pa(20℃)

蒸気密度(空気＝1)：3.65

融点：28℃

引火点(O.C.)：134℃

発火点：662℃

爆発限界(空気中)：1.7 ～ 9.8 vol%

溶解性(水)：非常によく溶ける

ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数　log Pow　：－1.43

換算係数：1ppm＝4.30 mg/m^3(25℃)

1mg/m^3＝0.232 ppm(25℃)

(2) 物理的化学的危険性 (ICSC 2002)

ア　火 災 危 険 性：可燃性である。

イ　爆 発 危 険 性：－

ウ　物理的危険性：この物質の蒸気は空気より重い。

エ　化学的危険性：燃焼すると分解し、有毒なフュームを生じる。水溶液は中程度の強さの塩基である。強酸化剤、強酸と激しく反応する。銅、亜鉛、アルミニウム及びこれらの合金を侵す。

3. 生産･輸入量／使用量／用途 (化工日 2020) (経産省 2018)

製造・輸入量：14,385 t

用途：（エタノールアミンとして）合成洗剤 (中和剤として又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

製造業者：（エタノールアミンとして）日本触媒、三井化学、オクサリスケミカルズ

輸入：（エタノールアミンとして）ダウ・ケミカル

4. 健康影響

【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

・雌のラットに ^{14}C でラベルしたジエタノールアミン (以下 DEA という) 10 mg/kg あるいは 100 mg/kg を静脈内投与し薬物動態を 96 時間観察した。DEA の血中からのクリアランスは低濃度、高濃度で各々84 mL/h/kg、242 mL/h/kg であった。尿には 25～36%の親化合物が排泄された。放射活性の蓄積は、赤血球において、投与後約 6 時間から 96 時間で確認された (ACGIH 2009)。

・ラットに ^{14}C でラベルした DEA 7 mg/kg を連日 8 週間経口投与した。DEA は経口投与でよく吸収され、肝臓と腎臓に蓄積し、非常にゆっくりと排泄され、数週間後には定常状態に戻った。排泄の半減期は、およそ 1 週間であった。^{14}C でラベルした DEA2～28 mg/kg を皮膚に塗布した場合、経皮的にゆっくりと吸収された (48 時間に 3～16%)。マウスに DEA 8～80 mg/kg を皮膚に塗布した場合、容易に吸収され (48 時間後に 25～60%)、投与量の増加と共に吸収は増加した。^{14}C でラベルした DEA を経口、あるいは静脈投与した場合、大部分は親化合物として尿中にゆっくりと排泄された (48 時間に 22～25%)。呼気中における二酸化炭素への変換はわずかであった。数週間反復経口投与後の尿中の代謝物は、未変化体の DEA と共にかなりの量の N-メチル DEA と陽イオン性代謝物に変化した (ACGIH 2009)。

・DEA のシャンプー、毛染め剤、ボディーローションからのばく露とヒトの皮膚標本における吸収については、^{14}C でラベルした DEA を加えた各クラス２つの市販製品を、流水式拡散セルを用いて生きたあるいは死んだヒト摘出皮膚に適用して調査された。これら製品は、シャンプー、毛染め剤、ボディーローションの各々について、5 時間、30 時間、24 時間、皮膚上に残存した。24 時間後、吸収されたもののほとんどは皮膚内で見られ、シャンプーで 2.8%、毛染め剤で 2.9%、ボディーローションで 10.0%であった。DEA の吸収については、生きた皮膚と死んだ皮膚あるいは製品の塗布量 1、2、3 mg ローション/cm^2 の間に有意な差は見られなかった。DEA は皮膚に蓄積し、流体中への拡散は僅かであることから、皮膚中の DEA は、全身ばく露評価において吸収の評価には含められるべきではないと結論付けられている (ACGIH 2009)。DEA はヒトの皮膚から僅かに吸収されるだけである。ヒトにおける他のばく露経路からの吸収データはない (IARC 2012)。

(1) 実験動物に対する毒性

ア　急性毒性

<u>致死性</u>

・実験動物に対する DEA の急性毒性試験結果を以下にまとめる (RTECS 2019) (ACGIH2009)。

	ラット	マウス	ウサギ
吸入、LC_{50}	＞768 ppm/4h	－	－
経口、LD_{50}	620 μL(676 mg)/kg 体重	3,300 mg/kg 体重	2,200 mg/kg 体重
経皮、LD_{50}		－	7,640 μL/kg 体重
腹腔内 LD_{50}	－	210 mg/kg 体重	－

・ラットに 1,476 ppm の DEA を 105 分間吸入ばく露させた結果、8 匹中 5 匹に死亡がみられた (SIDS 2007)。

健康影響

・ラットに致死量を吸入させた場合の毒性徴候は、主に嗜眠や不規則な呼吸であった。又、血圧が影響を受けた。剖検では肺、肝臓及び脾臓のうっ血と腎臓及び胸腺の退色がみられた (SIDS 2007)。

イ　刺激性及び腐食性

皮膚刺激性

・皮膚刺激性は、症状が見られないものから、適度に見られるものまである (ACGIH2009)。

・モルモットについては、刺激性も感作性も見られていないと報告されている (ACGIH2009)。

・NZW ウサギを対象に、無傷皮膚と有傷皮膚に塗布する modified Draize Test の結果、全ウサギのうち 8 匹にスコア 2.6 の中程度の刺激性が見られ、有傷皮膚のウサギは、無傷皮膚のウサギよりも強い刺激性が確認された。紅班が増加し、72 時間後に浮腫が改善する傾向がみられた (SIDS 2007)。

この結果は、過去にウサギで行われた純粋な DEA 又は工業的 DEA を皮膚に 1 分、5 分、15 分あるいは 20 時間閉塞塗布したパッチテストの結果と一致していた。1～15 分後にわずかな皮膚刺激性が確認され、20 時間後には著しい刺激性が認められた (SIDS 2007)。

眼への刺激性

・眼への刺激性については、ウサギにおいて 1 から 10 のスコアの範囲のうち 5 のレベルのものが報告されている。数分のうちに水で DEA 水溶液を洗い落とせば、眼の損傷はわずかであり、24 時間以内に眼の状態はもとの状態に戻る (ACGIH 2009)。

・NZW ウサギの結膜嚢へ、OECD テストガイドライン 405 に相当する 0.1 g の DEA を 1 回、投与した。強い刺激性は、角膜、虹彩、結膜に見られ、これら所見は、観察期間の 7 日までに徐々に軽減した (SIDS 2007)。

・ウサギの眼に 0.1 mL の投与量を点眼し、8 日間観察した。24、48、72 時間の観察の結果、角膜の腐食、明らかな角膜混濁、結膜の出血、明らかな結膜の充血、明らかな浮腫、結膜の剥離、といった重症な刺激性の所見がみられた (SIDS 2007)。

呼吸器への刺激性

・ラットに 1,400 ppm の DEA を 80 分から 105 分ばく露させると呼吸器への刺激性が確認され

た。ラットにみられた呼吸困難、血圧や心拍数の上昇、呼吸器への刺激性の症状は、生存したラットでは速やかに回復した (ACGIH 2009)。

ウ　感作性

・DEA の感作性の可能性を、40 匹の雌のヒマラヤモルモットを GLP 基準の下に OECD TG 406 and EEC Directive 84/449 にしたがって、マキシマイゼーション法によって調べた。予備試験結果を基に、5%濃度を皮内注射による感作、75%を皮膚誘導 (epidermal induction)、25%を皮膚接種 (epidermal challenge) に用いた。実験動物の感受性は、陽性対照としてホルムアルデヒド溶液を用い、定期的な間隔で確認した。死亡例や中毒例は見られなかった。皮膚への陽性反応は、対照群では生理食塩水塗布のみならず 25%DEA 塗布においても、初回接種では明らかではなかった。25%DEA 接種により、試験群では、2/20 (10%)が 24 時間測定で紅班所見を認め、それは 48 時間測定で 1/20 (5%)に減少した。以上より、評価クライテリアに沿えば、皮膚感作性は、モルモットによるマキシマイゼーション試験では見られなかった (SIDS2007)。

エ　反復投与毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

<u>吸入ばく露</u>

・ラットに 25.8 mg/m^3 を 13 週間 (8 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、体重増加の抑制、肺及び腎臓重量の増加がみられたとの報告があるが、抄録のみで詳細は不明である (環境省 2010)。

・Wistar ラット (1 群雌雄各 10 匹) に、DEA0、1.5、3、8 mg/m^3 を 6 時間/日で 3 ヶ月間吸入ばく露させた。さらに、別の雌ラット (1 群 10 匹) に、同じ条件で 0、3、8 mg/m^3 を 3 ヶ月間ばく露させ、3 ヶ月間回復期間を設けた。8 mg/m^{3}の群において、雌雄ともに咽頭上皮に限局した扁平上皮化生が見られ、炎症反応も 2、3 例みられた。3 mg/m^{3}群では雄ラット 3 匹に、咽頭上皮に限局した扁平上皮化生がみられたが、炎症反応は見られなかった。炎症細胞の浸潤が無い咽頭上皮の限局した扁平上皮化生の所見は有害事象というよりは、刺激性物質の吸入による適応とされている。1.5 mg/m^{3}群では、何も所見は見られなかった。鼻腔、気管、肺にはいずれのばく露群においても何ら組織形態学的な変化は見られなかった。3 ヶ月の回復期間後の 8 mg/m^{3}群においては、咽頭に組織学的変化はみられなかった。NOAEL は 3 mg/m^3 とした (SIDS2007)。

・Wistar ラットの雌雄を対象に、DEA の吸入毒性について、14 日間頭-鼻部ばく露(head-nose exposure) による試験を行った (神経毒性検査を含む OECD テストガイドライン 412 による)。1 群 10 匹のラットに、週 5 日、1 日 6 時間、0、 100、 200、 400 mg/m^{3}の液体エアロゾルをばく露した。DEA エアロゾルのほとんど (97-98%)が吸入性粒子 (MMAD 0.4～1.0 μm)であった。最高濃度のみにおいて、体重減少、コレステロール値のわずかな低下、肝重量の増加が観察された。NOAEC は 200 mg/m^{3}とした (SIDS2007)。

・その後、液体エアロゾルを使った頭-鼻部ばく露による亜慢性の毒性試験が実施された (OECD テストガイドライン 413 による)。Wistar ラット (雌雄各 13 匹) に 0, 15, 150, 400 mg/m^{3}の DEA を 1 日 6 時間、週 5 日、3 ヶ月間 (65 回) ばく露した。神経毒性についても

調べた。DEA のほとんど(92～95%) が吸入性粒子 (MMAD 0.6～1.9 μm)で占められていた。400 mg/m³ ばく露群の雄ラットにおいて、体重増加のわずかな減少がみられた。神経毒性について神経系の機能的、形態的な変化は見られなかった。150 及び 400 mg/m³ で、咽頭、気管における局所炎症所見の発生率と重症度の増加が濃度依存的に観察された。上皮の化生と咽頭上皮の過形成もこれらの濃度で観察された。低濃度においては、一部の動物に粘膜下層への炎症細胞浸潤所見を伴う咽頭上皮の過形成所見のみがみられた。高濃度においてのみ、軽度の正色素性小球性貧血及び雄の 1 匹にびまん性の精巣萎縮と前立腺の萎縮からなる雄生殖器系への影響がみられた。数匹の雌ラットには、150 及び 400 mg/m³ において、腺胃のびらんが濃度依存的にみられた。中濃度と高濃度においてみられた、病理組織学的異常を伴わない肝重量のわずかな増加と血清アルカリフォスタファーゼレベルの上昇は、濃度依存的な適応反応を示唆した。腎臓 (血尿、尿中の尿細管細胞及び顆粒円柱の増加、腎重量増加、尿細管上皮過形成、尿細管内結石)への影響もみられた。全体として、低い発症率あるいは、最小あるいはわずかな影響が、特に中等度の濃度においてみられた。全身の毒性に対する NOAEC は(15 mg/m³) (上気道における局所炎症所見に対しては LOAEC) とされた (SIDS2007)。

・ラットに、25 ppm の DEA を 1 日 6 時間で 10 日間、ばく露した結果、肝重量の増加がみられた。6 ppm で、1 日 6 時間、週 5 日、13 週間ばく露では、肝臓及び腎臓の重量の増加が見られ、体重増加率の減少、雄のみに数匹の死亡が観察された。29ppm に 216 時間連続ばく露させた結果、肝臓と腎臓の重量が増加した (ACGIH 2009)。

・ラット、モルモット、イヌに、DEA 0.5 ppm を 1 日 6 時間、45 日間吸入ばく露した。いずれの種にも何も影響は見られなかった。別の実験において、4 匹のイヌ、20 匹の離乳ラットと 20 匹の親ラットへ EDA0.26ppm を 1 日 24 時間、週 7 日で 90 日間ばく露した。ラットでは体重がわずかに減少し、肝臓の肉眼的所見(変色領域の増加)、炎症を示唆する鼻汁がみられた。イヌでは有意な影響は見られなかったが、脾臓の肉眼的病理所見において黒っぽく隆起した領域がみられた (ACGIH 2009) (SIDS2007)。

<u>経口投与</u>

・F344 ラット (1 群雌雄各 5 匹) に 0、0.063、0.125、0.25、0.5、1%の濃度で 2 週間飲水投与した結果、1%群の雄 2/5 匹及び 0.5%以上の群の雌の全数が死亡又は瀕死状態となり安楽死させた。0.125%以上の群の雌及び 0.5%以上の群の雄で体重増加の抑制、0.063%以上の群の雌及び 0.125%以上の群の雄で腎臓重量の増加、0.25%群の雌及び 1%群の雄で尿細管上皮の壊死の発生率に有意差を認めた。又、0.063%以上の群の雌及び 0.125%以上の群の雄でヘモグロビン濃度の減少、0.063%以上の群の雌及び 0.25%以上の群の雄で網状赤血球数の増加に有意差が認められるなど、貧血の症状がみられた。 (NTP TOX-20 1992)

・F344 ラット (1 群雌雄各 10 匹) の雄に 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 13 週間飲水投与した結果、0.016%以上の群の雌及び 0.032%以上の群の雄で平均赤血球血色素量、平均赤血球容積の減少、0.032%以上の群の雌雄でヘモグロビン濃度の減少、0.032%以上の群の雌及び 0.063%以上の群の雄で

赤血球数の減少、0.032%以上の群の雌及び 0.25%以上の群の雄で網状赤血球数の増加に有意差を認めた。又、0.016%以上の群の雌及び 0.032%以上の群の雄で腎臓重量の増加、0.063%以上の群の雄及び 0.032%以上の群の雌で肝臓重量の増加、0.25%以上の群の雄及び 0.125%群の雌で延髄及び脊髄の脱髄の発生率の増加、0.5%群の雄及び 0.125%以上の群の雌で尿細管上皮の壊死の発生率の増加に有意差を認めた。又、0.125%以上の群の雌雄で著明な体重増加の抑制、0.5%群の雄で 2/10 匹の死亡がみられた。(NTP TOX-20 1992)。

経皮投与

・F344ラット (雌雄各5匹/群) の皮膚に、95%エタノールに溶解したDEA 0、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg体重/日を1回/日、5日/週、2週間非閉塞塗布した。死亡は雄の2,000 mg/kg群と雌の1,000 mg/kg以上の群にみられた。体重増加は、雌雄の1,000 mg/kg以上の群で抑制された。貧血及び腎機能の変化が全投与群で用量依存的にみられ、適用部位の潰瘍皮膚病変、表皮の炎症性細胞浸潤、角化亢進及び表皮肥厚 (過形成) がみられた。 SIDSはLOAELは125 mg/kg体重/日としている (NTP TOX-20 1992) (SIDS 2007)。

・F344ラット (雌雄各10匹/群) の皮膚に、95%エタノールに溶解したDEA 0、32、63、125、250、500 mg/kg体重/日を1回/日、5日/週、13週間非閉塞塗布した。死亡は雌雄とも500 mg/kg群でみられた。体重増加は雄の250 mg/kg以上、雌の125 mg/kg以上の群で抑制された。貧血が雌雄の全投与群で、腎機能の変化が雄の63 mg/kgと250 mg/kg群及び雌の全投与群でみられた。適用部位における皮膚病変として、潰瘍と炎症が雄の250 mg/kg以上の群と雌の125 mg/kg以上の群で、角化亢進が雄の63 mg/kg以上の群と雌の32 mg/kg以上の群で、表皮肥厚が雌雄の63 mg/kg以上の群でみられた。肝臓の絶対及び相対重量は、雄で各々64 mg/kg、32 mg/kg以上の群、雌ではいずれも全投与群で増加したが、病理組織学的変化はなかった。腎臓の絶対重量は雄の32 mg/kgと125 mg/kg群及び雌の全投与群で、相対重量は雌雄の全投与群で増加した。脳の脱髄が雄の500 mg/kgと雌の250 mg/kg以上の群で、腎症が雌の全投与群で、尿細管壊死及び/又は尿細管石灰化が雄の500 mg/kg群と雌の全投与群でみられた。SIDSは、貧血、腎症及び皮膚の角化亢進のLOAELは32 mg/kg体重/日としている (NTP TOX-20 1992) (SIDS 2007)。

・B6C3F1マウス(雌雄各5匹/群) の皮膚に、95%エタノールに溶解したDEA 0、160、320、630、1,250、2,500 mg/kg体重/日を1回/日、5日/週、2週間非閉塞塗布した。死亡と体重増加の抑制が雌雄の2,500 mg/kgでみられた。肝臓の絶対及び相対重量の増加が雌雄の320 mg/kg以上の群で用量依存性的にみられた。病理組織学的所見として、肝細胞の僅かな細胞学的変化が雌雄の2,500 mg/kg群の全マウスにみられた。適用部位における潰瘍、炎症及び痂皮が雄の1,250 mg/kg以上の群、雌の2,500 mg/kg群でみられた。炎症細胞の浸潤のない僅かな肥厚 (表皮過形成) が160、320及び630 mg/kg群の全マウスにみられた。1,250 mg/kg群では、表皮肥厚は僅か～中程度であった。SIDSは、局所影響のLOAELは160 mg/kg体重/日としている (NTP TOX-20 1992) (SIDS 2007)。

・B6C3F1マウス (雌雄各10匹/群) の皮膚に、95%エタノールに溶解したDEA 0、80、160、320、630、1,250 mg/kg体重/日を1回/日、5日/週、13週間非閉塞塗布した。死亡が雌雄の

1,250 mg/kg群でみられ、体重増加の抑制が雄の1,250 mg/kg群でみられた。皮膚への影響は、肥厚が雌雄の80 mg/kg以上の群で、潰瘍が雌雄630 mg/kg以上の群で、炎症が雄630 mg/kg以上の群と雌の320 mg/kg以上の群で、角化亢進が雄320 mg/kg以上の群と雌の1,250 mg/kg群で増加した。肝臓重量は雄の160 mg/kg以上の群と雌の全投与群で用量依存的に増加した。腎臓重量は雌雄の全投与群で用量依存的に増加した。肝臓重量の増加は肝細胞の変化と関連していた。病変は、均質な好酸性細胞質を有した肥大した肝細胞、正常な小葉構造の消失、核多形性の増加で、より高用量群では多核巨大肝細胞がみられた。肝細胞壊死は雄でみられ、雌にはみられなかった。尿細管壊死の増加が雌雄1,250 mg/kg群でみられた。又、心臓の変性と唾液腺における細胞学的な変化が雌雄の1,250 mg/kg群にみられた。最も敏感なパラメータは、肝臓における病理組織学的所見と関連する肝重量の増加と全投与群の適用部位の皮膚の表皮肥厚であった。SIDSは、LOAELは80 mg/kgとしている (NTP TOX-20 1992) (SIDS 2007)。

オ　生殖毒性

吸入ばく露

・Wistar ラット(1 群 25 匹) に 0、10、50、200 mg/m^3 を妊娠 6 日から 15 日まで鼻部吸入 (6 時間/日) させた。その結果、死亡はみられず、体重増加、妊娠子宮重量、妊娠率、黄体数、着床数、着床後胚損失率及び吸収は、いずれのばく露群も対照群と差はみられなかったが、200 mg/m^3 群の 21 匹中 8 匹で交配後 14 日に膣出血がみられた。胎児では生存胎児数、体重、外表、内臓奇形・変異及び骨格奇形にいずれのばく露群も対照群と差はみられなかったが、200 mg/m^3 群で骨格変異が有意に増加し(対照群 59/19(胎児/腹)、10 mg/m^3 群 58/20、50 mg/m^3 群 69/22、200 mg/m^3 群 78/22($P<0.05$、Fisher's Exact Test))、これは頸肋の発生率の増加によるものであった。発生毒性は母体毒性がみられた用量でのみみられた。SIDS は、母ラット及び胎児の NOAEL を 50 mg/m^3 としている (SIDS 2007) 。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

・F344 ラット雄 (1 群 10 匹)に 0、0.032、0.063、0.125、0.25、0.5%の濃度で 13 週間飲水投与した結果、0.125%以上の群で精巣上体の重量の減少、0.25%群で精細管の変性、精子数や精子の運動性の低下を認めた。SIDS は、NOAEL を 0.063% (48 mg/kg 体重/日)) としている (NTP TOX-20 1992) (SIDS 2007)。

・SD ラット(1 群 12 匹)に 0、50、125、200、250、300 mg/kg/日 を妊娠 6 日から 19 日まで強制経口投与した。200 mg/kg 群の 1 匹を瀕死のため妊娠 22 日に安楽死させ、250mg/kg 群の 1 匹が妊娠 1 日で死亡し、1 匹を瀕死のため妊娠 21 日に安楽死させた。300mg/kg の 2 匹を瀕死のため妊娠 11 日に安楽死させた。300mg/kg 群は、母体体重の 26%減少 (妊娠 12 日)、振戦、嗜眠及び立毛などの重篤な毒性のため、試験群から除外した。125 mg/kg 以上の群で腎臓重量の増加、200 mg/kg 以上の群で体重増加の抑制、着床後胚損失率の増加に有意差を認めた。児では、125 mg/kg 以上の群で 4 日生存率の低下、200 mg/kg 以上の群で出生児の低体重に有意差を認めたが、外表や内臓等の異常はなかった 。NTP は、母ラット及び児の NOAEL を 50 mg/kg/日 としている (NTP　TER-96-001 1999)。

・OECD TG414 に準拠し経皮投与による DEA の発生毒性が検討された。CD ラット(1 群 25 匹)の剃毛した背部に、DEA 0、150、380、1,500 mg/kg 体重/日を妊娠 6～15 日に塗布した。380 mg/kg 以上の群で中等度～重度の皮膚刺激が認められた。母体の体重増加は 1,500 mg/kg 群で減少した。絶対及び相対腎重量が 380 mg/kg 以上の群で増加した。貧血、異常な赤血球の形態及び血小板数の減少が全ての投与群で観察された。1,500 mg/kg 群ではリンパ球数及び白血球数が増加した。胎児では、体重及び外表、内臓、又は骨格奇形/異常の発生に投与の影響はみられなかった。中心軸の骨格及び遠位の付属骨を含む骨格変異の発生率が 1,500 mg/kg 群の同腹児で増加した。骨格変異は、主に近接した後肢の指骨及び前肢の中手骨の骨化不全であった。母体毒性の LOAEL は 150 mg/kg、発生毒性の NOAEL は 380 mg/kg、催奇形性の NOAEL は 1,500 mg//kg 以上であった (SIDS 2007)。

・NZW ウサギ(1 群 15 匹)に、0、35、100、350 mg/kg 体重/日の DEA 水溶液を妊娠 6～18 日に 6 時間/日で閉塞塗布した。350 mg/kg の母動物で著しい皮膚刺激、摂餌量減少及び腎臓の変色がみられた。血液学的変化はみられなかった。100 mg/kg 以上の群で体重増加が抑制された。妊娠パラメータに異常はみられなかった。発生毒性はいずれの用量でも観察されず、外表、内臓及び骨格異常の発生率に投与による影響は認められなかった。母体毒性の NOAEL は 35 mg/kg、奇形を含む発生毒性の NOAEL は 350 mg/kg 以上であった (SIDS 2007)。

カ　遺伝毒性

・*In vitro* 試験では DEA は、ネズミチフス菌及び大腸菌において復帰突然変異を誘発しなかった。又、出芽酵母において遺伝子変異を誘発しなかった (SIDS2007)。

・ラットの肝細胞において染色体異常を、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞において姉妹染色分体交換及び染色体異常を誘発しなかった。マウスリンパ腫細胞において遺伝子突然変異を誘発しなかった (SIDS 2007)。

・*In vivo* 試験では、DEA エタノール溶液を、マウスに 13 週間皮膚塗布後の末梢血赤血球において小核を誘発しなかった。又、ラットに 910 mg/kg 体重を単回経口投与後の肝臓に DNA 鎖切断を誘発しなかった (SIDS 2007)。

・生殖細胞変異原性：体細胞による *in vivo*、*in vitro* 試験結果は何れも陰性であるが、生殖細胞についての情報はない。

試験方法		使用細胞種・動物種・条件	結果
In vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、100、1535、1537 0、33、100、333、1,000、3,333 µg/plate (±S9 mix)	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 0、125、250、500、1,000、2,000、4,000 µg/plate (±S9 mix)	-
		大腸菌 WP2 , WP2uvrA 0、125、250、500、1,000、2,000、4,000 µg/plate (±S9 mix)	-
	体細胞組換え試験	出芽酵母 JD1 10～5,000 µg/mL (±S9 mix)	-

試験方法		使用細胞種・動物種・条件	結果
	染色体異常試験	ラット培養肝臓上皮細胞 RL1、RL4 50%増殖阻害濃度の 1/2、1/4、1/8	-
		CHO 細胞 -S9 mix: 0、101、505、2,010 µg/mL +S9 mix: 0、303、1,010、3,010 µg/mL	-
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞 150、500、1,500 µg/mL (±S9 mix)	-
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫 L5178Y cells, 0、25、50、100、200、300、400、600 µg/mL (±S9 mix)	-
	DNA 傷害試験	マウス線維芽細胞 NCTC 929 cell line 0、1、5、10、25、50 µg/mL (p53 誘導)	-
In vivo	小核試験	マウス(B6C3F1)、雌雄 10 匹、末梢血赤血球、0、80、160、320、630、1,250 mg/kg bw/日 経皮投与、5 日/週、13 週間	-
	DNA 鎖切断試験	ラット(Wistar)、 0、910 mg/kg 体重 単回経口投与、肝臓(アルカリ抽出法)	-

－：陰性　　＋：陽性

キ　発がん性

吸入ばく露

・調査した範囲内では報告は得られていない。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

・6 週齢の F344/N ラット雌雄各々50 匹を 1 群とし、103 週間、週 5 日、DEA (純度 99%以上)を 95%エタノールとして皮膚塗布した。雄ラットには、0、16、32、64 mg/kg/体重、雌ラットには、0、8、16、32 mg/kg/体重の用量で皮膚塗布した。塗布した雄と雌のラットの生存率は、対照群のラットの生存率と同等であった。雄ラットの 64 mg/kg 群の平均体重は、8 週の対照群の平均体重よりも小さく、雌ラットの 32 mg/kg 群の平均体重は、97 週の対照群の平均体重よりも小さかった。塗布群における腫瘍の発生率は、対照群に比べて、増加は見られなかった (NTP TR478 1999) (IARC 2012)。

・6 週齢の B6C3F1 マウス雌雄各々50 匹を 1 群とし、103 週間、週 5 日、DEA (純度 99%以上)を 95%エタノール溶液として 0、40、80、160 mg/kg/体重 を皮膚塗布した。雄マウスの生存は対照群と同程度であったが、雌マウスの生存は有意に減少した (対照群、40 mg/kg 群、80 mg/kg 群、160 mg/kg 群の各々について 44/50、35/50(P=0.012)、33/50(P=0.016)、23/50(P<0.001)。雄マウスの平均体重は、80 mg/kg 群及び 160 mg/kg 群で各々88 週及び 77 週から対照群よりも低かった。雌マウスの平均体重は、40 mg/kg 群及び 80 mg/kg 群で 73 週から、160 m/kg 群で 53 週から、対照群よりも低かった。雄の全ての投与群において、肝細胞腺腫、肝細胞がん、肝細胞腺腫と肝細胞がんの合計の発生率は、有意に対照群よりも高かった (対照群、40 mg/kg 群、80 mg/kg 群、160 mg/kg 群の各々について、肝細胞腺腫：31/50、42/50、49/50、45/50 (p<0.001) ; 肝細胞がん：12/50、17/50、33/50、34/50 (p<0.001))。加えて、80 mg/kg 群、160 mg/kg 群における肝芽腫の発生率は、対照群に比べて、有意に高かった (40

mg/kg 群、80 mg/kg 群、160 mg/kg 群の各々において、0/50、2/50、8/50(p=0.004)、5/50(p=0.028))。雌マウスにおいて、肝細胞腺腫、肝細胞がんの発生率は、対照群に比べて有意に高かった (対照群、低投与量群、中投与量群、高投与量群の各々について、肝細胞腺腫：32/50、50/50、48/50、48/50 (p<0.001)；肝細胞がん：5/50、19/50、38/50、42/50 (p<0.001))。雄マウスにおける腎尿細管腺腫の発生率は、標準の単一切片検査で対照群に比べ高くなった (対照群、40 mg/kg 群、80 mg/kg 群、160 mg/kg 群の各々について、1/50、4/50、6/50、6/50 (p=0.05)。標準検査と拡大検査を合わせた発生率は、対照群、40 mg/kg 群、80 mg/kg 群、160 mg/kg 群の各々について、1/50、6/50、8/50、7/50 (p=0.046)であった (NTP TR478 1999) (IARC 2012)。

・IARC のワーキンググループは、腎腫瘍及び肝芽腫は、動物実験において、自然発生がまれな腫瘍であると述べている (IARC 2012)。

・IARC は、DEA によるマウス肝腫瘍の誘発はコリン欠乏の結果であることが示唆されたとし、このメカニズムはヒトの健康、特に食事性のコリン欠乏に高い感受性のある集団において当てはまるとしている (IARC 2012)。

ク　神経毒性

<u>吸入ばく露</u>

・調査した範囲内では報告は得られていない。

<u>経口投与/経皮投与/その他の経路等</u>

・調査した範囲内では報告は得られていない。

ケ　その他の試験

・シリアンハムスター胚細胞を用いた形質転換試験 (2,500-4,500 µg/mL (24h)、10-2,500 µg/mL (7-8 日) は陽性であったが、用量反応関係はみられなかった (SIDS 2007)。

・シリアンハムスター胚細胞を用いた形質転換試験(10, 50, 100, 250, 500 µg/mL (7 日間))　は陽性であった。DEA はエタノールアミンとコリンの代謝を阻害することが知られているため、30 nM のコリンをこの試験系に加えた場合は陰性であった (SIDS 2007)。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア　急性毒性

・調査した範囲内では報告は得られていない。

イ　刺激性及び腐食性

・眼に対して腐食性を示す。眼に入ると、発赤、痛み、重度の熱傷、経口摂取すると腹痛、灼熱感を生じる (環境省 2010)。

ウ　感作性

・反復又は長期の接触により、皮膚が感作されることがある (環境省 2010)。

・ドイツの接触性皮膚炎研究グループ (The German Contact Dermatitis Research　Group)は、

2002 年と 2003 年において、金属加工油皮膚炎の疑いがある 251 名の金属加工労働者の 2 年間のパッチテストの結果を集めた。コホート調査では、3%が DEA に陽性の反応を示した (ACGIH 2009) (SIDS 2007)。

・本物質を取り扱う男性労働者に、0.75、1.0 mg/m^3 を 15 分間吸入させた後、喘息性気道閉塞が引き起こされた。又、本物質を 0.15%及びトリエタノールアミンを 0.32%含む切削油のエーロゾルに 30 分間又は 45 分間ばく露した後でも、同様の症状が起きた (環境省 2010)。

・エチレンジアミンに感作された 32 名の患者のうちから、1 人だけが鉱油中に 1 %DEA を含有するパッチテストにおいて、DEA 陽性の反応を示した (ACGIH 2009)。

・DEA とトリエタノールアミンを含む切削油が職場の同じ部屋で用いられ始めて以来、職業性喘息が疑われるようになった 39 歳の男性患者に、DEA を含有する切削油、あるいは、0.75 mg/m^3、1.0 mg/m^3 の DEA エアロゾルによる気管支誘発試験が、行われた。FEV1(1 秒量)は、各々23%、14%、27%の減少がみられた (20%以上を陽性反応としている)。 DEA 特異的 IgE は検出されなかった (SIDS 2007)。

・金属加工液にばく露した作業者 144 名に対して行ったパッチテストの結果、DEA に対しては 2 %(2/100)に陽性反応がみられた (産衛 2017)。

・金属加工液に使用される DEA のドイツ皮膚科情報ネットワークによるパッチテストの結果、1.8 %(157/8791)が陽性であった (産衛 2017)。

エ　反復ばく露毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

・調査した範囲内では報告は得られていない。

オ　生殖毒性

・調査した範囲内では報告は得られていない。

カ　遺伝毒性

・調査した範囲内では報告は得られていない。

キ　発がん性

・IARC のワーキンググループは、DEA と関連する人のがんに関するする疫学調査はないとしている。しかし、エタノールアミン (DEA、トリエタノールアミン) は、金属加工油への添加物として 1950 年代より使われ、現在では、アスファルト舗装時の溶液に使われている。混合物中の DEA による特異的なリスクの上昇とは言えず、ワーキンググループとしては、詳細な評価を行っていない (IARC 2012)。

<u>発がんの定量的リスク評価</u>

・(IRIS) (WHO/AQG-E 2000) (WHO/AQG-G 2005) (CalEPA 2011) に、ユニットリスクに関する情報なし (2020/8/6 検索)。

<u>発がん性分類</u>

IARC： Group 2B (IARC 2012)

根拠：DEA を含む金属加工油にばく露されたヒトにおいて発がんのリスクが高まったという多数の報告があるが、DEA の単独ばく露と混合物のばく露を区別できないため、ヒトにおいては不十分な証拠があると評価された。DEA の皮膚適用による雌雄マウスの肝細胞がん及び腺腫、雄マウスの肝芽腫、雄マウスの肝芽腫及び腎尿細管腺腫の発生率の増加から、実験動物において十分な証拠があるとされた。

産衛学会：2B (2015 年提案) (産衛 2019)

EU CLP：情報なし (EU CLP)

NTP 14th：情報なし(NTP 2016)

ACGIH：A3 (ACGIH 2015)

DFG：3B(2006) (MAK 2015)

ク　神経毒性

・調査した範囲内では報告は得られていない。

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA：1 mg/m^3 (0.2 ppm)　(2009 年設定)　skin (ACGIH 2009)

根拠：1 mg/m^3(0.2 ppm) は、刺激及び全身的作用を保護する上で十分な値である。TLV 設定根拠として、ヒトに関する調査では定量的なデータはなく、動物実験を根拠としている。研究デザインと期間に限界はあるが、吸入実験において、気中濃度が 0.5 ppm 1 日 6 時間では、ラット、モルモット、イヌに変化は見られなかった。同じ研究者は、0.26 ppm、1 日 24 時間、90 日間、ラット、モルモット、イヌに吸入実験を行ったところ、肝臓の障害と成長遅延を認めた。別の吸入実験では、25 ppm、1 日 6 時間、10 日間ばく露させた結果、肝臓の重量のみが増加し、一方 6 ppm、13 週間投与した結果、肝障害 (liver change) と複数のラットの死亡が認められ、このことは、長期低濃度ばく露は、有害事象をもたらすことを示した。強制経口投与や混餌、飲水中に混ぜたりすることによる一連の経口投与の実験においては、2～20 mg/kg の範囲で、ラットに無影響量が認められた。2 mg/kg は全く影響が見られないレベルであったが、次の 4 mg/kg の量では、死亡例に肝臓、腎臓の障害が確認され、急な量反応関係が確認された。2 mg/kg が 100%吸収されたと仮定すると、吸入量として 14 mg/m^3、あるいは、3.2 ppm と同等である。この計算値を多くの種において全く影響が無い吸入ばく露と統合すれば、0.2 ppm (1 mg/m^3) のばく露は、DEA による望まぬ影響からほとんどの労働者を保護するのに十分な値とした。皮膚吸収の記載 (skin notation) は、動物における相対的に低い皮膚塗布量で全身影響が見られることから勧告された。

日本産業衛生学会：設定なし、皮膚感作性　第 2 群　(産衛 2017) (産衛 2019)

根拠：皮膚感作性第 2 群は、DEA によるパッチテストを用いた複数の研究で、ばく露作業者やばく露歴のある皮膚炎患者が陽性反応を示していることから、人間に対しておそらく感作性があると勧告された。

DFG MAK：1mg/m^3 (2006) 、H (2000)、Sh (2001) (MAK 2007)

根拠：局所の刺激性を最も鋭敏なエンドポイントに設定した。Wistar ラットに 3 ヶ月間吸入させた実験において、呼吸器への刺激性の初期症状としての扁平上皮化生が 3 mg/m^3 で観察された。NOAEL は 1.5 mg/m^3 であった。3 mg/m^3 でみられた所見は僅かで数匹の雄に影響がみられ、雌では影響がみられなかったことから、MAK は 1mg/m^3 と設定した。

NIOSH REL：TWA 3 ppm(15 mg/m^3) (NIOSH 2015)

最終改訂日：令和２年 10 月 29 日

引用文献

- (ACGIH 2009) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)： TLVs and BELs with 7th Edition Documentation. DIETHANOLAMINE (CD-ROM 2015)
- (ACGIH 2015) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)： TLVs and BELs (Booklet 2015)
- (CalEPA 2011) California EPA: “Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values” http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf
- (EU CLP) Summary of Classification and Labelling Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation) :diethanolamine
- (IARC 2012) International Agency for Research on Cancer (IARC): IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 101 DIETHANOLAMINE (2012)
- (ICSC 2002) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS)：International Chemical Safety Cards ICSC:0618 DIETHANOLAMINE: 国際化学物質安全性カード ICSC 番号:0618 ジエタノールアミン
- (IRIS) U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS). A-Z List of Substances (http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList&list_type=alpha&view=all)
- (MAK 2015) Deutsche Forschungsgemeinschaft：MAK- und BAT Werte-Liste. (2015)(http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
- (MAK 2007) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG):Diethanolamine [MAK Value Documentation, 2007] (http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics)
- (NIOSH 2015) NIOSH：NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards: Diethanolamine (http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0208.html)
- (NTP TER-96-001 1999) NTP Study No.: TER-96-001 Developmental toxicity screen for diethanolamine (CAS No. 111-42-2) administered by gavage to Sorague-Dawley (CD®) rats on gestational days 6 through 19:Evaluation of dams and pups through postnatal day 21 (1999)
- (NTP TOX-20 1992) National Toxicology Program Toxicity Report Series Number 20: 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 (1992)
- (NTP TR478 1999) NTP Technical Report 478Toxicology and carcinogenesis studies of Diethanolamine (CAS NO. 111-42-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (dermal studies) (1992)
- (NTP 2016) National Toxicology Program (NTP:米国国家毒性プログラム):14th Report on Carcinogens (2016)
- (RTECS 2019) US NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS), Ethanol, 2,2' - iminodi - #:KL2975000 (update 2019)
- (SIDS 2007) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)：SIDS Initial Assessment Report for SIAM 24 (2007)
- (WHO/AQG-E 2000) WHO: Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition (2000)
- (WHO/AQG-G 2005) WHO: Air Quality Guidelines–global update (2005)
- (化工日 2020) 化学工業日報社：16615 の化学商品(2020)
- (経産省 2018) 経済産業省：優先評価化学物質の製造・輸入数量(H30 年度実績)
- (産衛 2017) 日本産業衛生学会：感作性物質暫定物質(2017)の提案理由 産業衛生学雑誌 59 巻 6 号 211 (2017)
- (産衛 2019) 日本産業衛生学会：許容濃度等の勧告 (2019 年度) 産業衛生学雑誌 61 巻 5 号 170-202 (2019)
- (環境省 2010) 環境省環境リスク評価室：化学物質の環境リスク評価 第８巻第２編 化学物質の環境リスク評価関連の調査研究等、II化学物質の健康影響に関する暫定的有害性評価、(II)化学物質の健康影響に関する暫定的有害性評価シート、[17］ジエタノールアミン (2010) (http://www.env.go.jp/chemi/report/h22-01/pdf/chpt2/2-2-2-17.pdf)