

有 害 性 評 価 書

Ver. 1.0

No.88

エチレングリコールモノメチルエーテル

Ethylene glycol monomethyl ether

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-45

CAS 登録番号：109-86-4

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

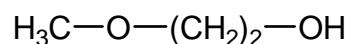
目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報	2
4.1 製造・輸入量等.....	2
4.2 用途情報	3
4.3 排出源情報	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	3
4.3.2 その他の排出源.....	4
4.4 排出経路の推定.....	4
5. 環境中運命	5
5.1 大気中での安定性.....	5
5.2 水中での安定性.....	5
5.2.1 非生物的分解性.....	5
5.2.2 生分解性.....	5
5.2.3 下水処理による除去.....	5
5.3 環境水中での動態.....	6
5.4 生物濃縮性	6
6. 環境中の生物への影響.....	6

6.1 水生生物に対する影響.....	6
6.1.1 微生物に対する毒性.....	6
6.1.2 藻類に対する毒性.....	7
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	7
6.1.4 魚類に対する毒性.....	8
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	9
6.2 陸生生物に対する影響.....	10
6.2.1 微生物に対する毒性.....	10
6.2.2 植物に対する毒性.....	10
6.2.3 動物に対する毒性.....	10
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	10
7. ヒト健康への影響.....	11
7.1 生体内運命.....	11
7.2 疫学調査及び事例.....	16
7.3 実験動物に対する毒性.....	19
7.3.1 急性毒性.....	19
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	19
7.3.3 感作性.....	20
7.3.4 反復投与毒性.....	20
7.3.5 生殖・発生毒性.....	27
7.3.6 遺伝毒性.....	41
7.3.7 発がん性.....	44
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	44
文 献.....	47
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧.....	56
有害性評価報告書外部レビュー一覧.....	56

1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : エチレングリコールモノメチルエーテル
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-405
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-45
1.4 CAS登録番号 : 109-86-4
1.5 構造式



- 1.6 分子式 : $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2$
1.7 分子量 : 76.09

2. 一般情報

2.1 別名

2-メトキシエタノール、メチルグリコール、メチルセロソルブ

2.2 純度

99%以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002a)

2.3 不純物

不明

2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2002a)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法 : 第一種指定化学物質

消防法 : 危険物第四類第二石油類

労働基準法 : 疾病化学物質

労働安全衛生法 : 危険物引火性の物、第二種有機溶剤、名称等を表示すべき有害物、名称等を通知すべき有害物、作業環境評価基準 管理濃度 : 5 ppm

海洋汚染防止法 : 有害液体物質 D 類 (エチレングリコールモノアルキルエーテル、アルキル基の数が 12~15 を除く)

船舶安全法 : 引火性液体類

航空法 : 引火性液体

港則法 : 引火性液体類

3. 物理化学的性状

外観	: 無色液体	(IPCS, 1999)
融点	: -85°C	(IPCS, 1999)
沸点	: 124.4°C	(Merck, 2001)
引火点	: 39°C (密閉式)	(IPCS, 1999)
発火点	: 285°C	(IPCS, 1999)
爆発限界	: 1.8~14 vol% (空气中)	(IPCS, 1999)
比重	: 0.9663 (20°C/4°C)	(Merck, 2001)
蒸気密度	: 2.62 (空気 = 1、計算値)	
蒸気圧	: 0.83 kPa (20°C)	(IPCS, 1999)
分配係数	: オクタノール/水分配係数 logKow = -0.77 (測定値)、-0.91 (推定値)	(SRC:KowWin, 2003)
解離定数	: pKa = 14.8 (25°C、測定値)	(SRC:PhysProp, 2002)
スペクトル	: 主要マススペクトルフラグメント m/z 45 (基準ピーク = 1.0)、31 (0.15)、29 (0.14)	(NIST, 1998)
吸脱着性	: 土壌吸着係数 Koc = 1 (測定値)	(SRC:PcKocWin, 2003)
溶解性	: 水: 混和 ベンゼン、アセトン、メタノールなどの有機溶媒: 混和	(U.S.NLM:HSDB, 2002) (U.S.NLM:HSDB, 2002)
ハンリー定数	: $3.34 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ($3.30 \times 10^{-7} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$) (25°C、測定値)	(SRC:HenryWin, 2003)
換算係数	: (気相、20°C) 1 ppm = 3.16 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.316 ppm (計算値)	

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

エチレングリコールモノメチルエーテル (EGME) の 2001 年度の製造・輸入量は 1,000～10,000 トンの範囲となっている (経済産業省, 2003)。また、別途調査したところ、1998 年から 2002 年までの 5 年間の製造量、輸入量等は表 4-1 の通りであった (財務省, 2003; 製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-1 エチレングリコールモノメチルエーテルの製造・輸入量等 (トン)

年	1998	1999	2000	2001	2002
製造量	8,000	8,000	7,500	7,500	7,500
輸入量 ¹⁾	121	380	1,282	716	454
輸出量 ¹⁾	197	348	387	368	480
国内供給量	7,900	8,000	8,400	7,800	7,500

(製造量:製品評価技術基盤機構, 2004、輸出入量:財務省, 2003)

- 1) 輸出入量はエチレングリコールモノメチルエーテル及びジエチレングリコールモノメチルエーテルの合計量を表す。
- 2) 国内供給量 = 製造量 + 輸入量 - 輸出量とした。ただし、製造量に合わせて100トン未満は四捨五入している。

4.2 用途情報

EGME の用途及びその使用割合は表 4-2 に示す (製品評価技術基盤機構, 2004)。

用途として洗浄用 (積層板)、塗料、及び医薬用の溶剤として使用されている他、合成原料 (アクリレート原料)、染料溶解剤等に使用されている。

表 4-2 エチレングリコールモノメチルエーテルの用途別使用量の割合

用途	割合 (%)
洗浄用溶剤 (積層板洗浄用)	20
合成原料	15
医薬用抽出溶剤	5
塗料溶剤	60
染料溶解剤	
合計	100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、2001 年度 PRTR データ) によると、EGME は 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 1,122 トン、公共用水域に 9 トン排出され、廃棄物として 414 トン、下水道に 29kg 移動している。土壌への排出はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 177 トン排出されたと推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2001 年度 PRTR データに基づき、EGME の対象業種別の環境 (大気、公共用水域、土壌) への排出量と移動量を表 4-3 に示す。その際、届出外事業者からの排出量推定値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、公共用水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推計した。届出データがない業種については、平成 12、13 年度 PRTR パイロット事業の結果を参考に推定した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-3 エチレングリコールモノメチルエーテルの届出対象業種別の環境媒体への排出量等
(トン/年)

業種名	届出					届出外			届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量		排出量 (推計) ¹⁾				
	大気	公共用 水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	公共用 水域	土壌	排出計	割合 (%)
プラスチック製 品製造業	697	0	0	0	40	7	<0.5	0	705	54
出版・印刷・ 同関連産業	295	0	0	0	50	<0.5	<0.5	0	295	23
倉庫業	54	0	0	0	0	76	1	0	131	10
化学工業	45	9	0	<0.5	300	39	<0.5	0	93	7
ゴム製品製造業	17	0	0	0	8	—	—	—	17	1
その他の製造業	<0.5	0	0	0	3	16	<0.5	0	16	1
精密機械器具製 造業	0	0	0	0	<0.5	12	<0.5	0	13	1
機械修理業	—	—	—	—	—	12	<0.5	0	12	1
窯業・土石製品製 造業	10	0	0	0	3	<0.5	<0.5	0	10	1
その他 ²⁾	3	<0.5	0	0	10	13	<0.5	0	16	1
合計	1,122	9	0	<0.5	414	176	1	0	1,307	100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 大気、公共用水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。

2) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

—：届出なしまたは推計されていない。

0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

日本化学工業協会加盟企業のうち化学工業製品を製造・使用していると考えられる企業を対象としている調査によると、EGME の製造量及び製造段階での排出原単位 (日本化学工業協会, 2002) から EGME 製造段階における排出量は、大気へ 0.3 トンと推定される (製品評価技術基盤機構, 2004)。したがって、2001 年度 PRTR データに基づく届出対象業種からの EGME の排出量のほとんどは、製造段階ではなく、使用する段階での排出と考えられる。

4.3.2 その他の排出源

調査した範囲では、2001 年度 PRTR データで推計対象としている以外の EGME の排出源の情報 は得られなかった。

4.4 排出経路の推定

EGME は、大部分が溶剤として使用されているという用途情報及び 2001 年度 PRTR データ等から判断して、主たる排出経路は、EGME あるいは EGME を含む製品を使用する段階からの排

出と考えられる。

EGME の放出シナリオとして、1 年間に全国で、大気へ 1,297 トン、公共用水域へ 10 トン排出されると推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、エチレングリコールモノメチルエーテル (EGME) と OH ラジカルとの反応速度定数が 1.25×10^{-11} cm³/分子/秒 (25°C、測定値) である (SRC:AopWin, 2003)。OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は 0.6~1 日と計算される。

b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、EGME のオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、EGME の硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

調査した範囲内では、EGME の加水分解性に関する測定値に関する報告は得られていない。しかし、EGME は分子内に加水分解性のエーテル結合を含むが、エーテル結合は一般環境水中では加水分解され難い (U.S.NLM: HSDB, 2002) ので、EGME は加水分解され難いと推定される。

5.2.2 生分解性

EGME は、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 83% であり、良分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は 96%、ガスクロマトグラフ (GC) での分解率は 100% であった (通商産業省, 1988)。

EGME は、消化汚泥を用いた嫌氣的な生分解性試験では、被験物質濃度 2,000 mg/L、pH7.5、温度 30~35°C、試験期間 8 日間の条件において、完全分解されたとの報告がある (Tanaka et al., 1986)。

以上のことから、EGME は好氣的条件下及び嫌氣的条件下で生分解されやすいと推定される。

5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、EGME の下水処理による除去に関する報告は得られていない。

5.3 環境水中での動態

EGME の蒸気圧は 0.83 kPa (20°C)、水には混和し、ヘンリー定数は $3.34 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C) であるので (3 章参照)、水中から大気への揮散は小さいと推定される。EGME の非解離状態での土壌吸着係数 K_{oc} の値は 1 であり、解離定数 pK_a が 14.8 (3 章参照) であるので、環境水中では非解離の状態が存在しており、この状態では水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中に EGME が排出された場合は、好氣的条件下及び嫌氣的条件下で生分解されると推定される。

5.4 生物濃縮性

調査した範囲内では、EGME の生物濃縮係数 (BCF) の測定値に関する報告は得られていない。しかし、EGME の BCF はオクタノール/水分配係数 $\log K_{ow}$ の値 -0.77 (3 章参照) から 3.2 と計算され (SRC: BcfWin, 2003)、水生生物への濃縮性は低いと推定される。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

エチレングリコールモノメチルエーテル (EGME) の微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

細菌、原生動物に対する急性毒性試験の毒性値の多くが 1,000 mg/L を超えている。最小の値は、細菌では活性汚泥の増殖阻害を指標とした 24 時間 EC_{50} の 3,000 mg/L (Hoechst, 1984)、原生動物では鞭毛虫 (*Entosiphon sulcatum*) の増殖阻害を指標とした 72 時間毒性閾値 (EC_5) の 1,715 mg/L であった (Bringmann, 1978)。

表 6-1 エチレングリコールモノメチルエーテルの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Pseudomonas putida</i> (シュート [*] モナス)	27	16 時間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	> 10,000 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977a
活性汚泥	ND	24 時間 EC_0 24 時間 EC_{50} ETAD ²⁾ 試験	増殖阻害	1,500 3,000	Hoechst, 1984
	ND	30 分間 EC_0	増殖阻害	19,995	BASF, 1982
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 ³⁾	増殖阻害	1,715 (n)	Bringmann, 1978

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 対照区と比較して 3% の影響を与える濃度 (EC_3)、2) 染料および有機顔料製造会社生態毒物学協会 (Ecological and Toxicological Association of the Dyes and Organic Pigments Manufacturers)、3) 対照区と比較して 3% の影響を与える濃度 (EC_3)

6.1.2 藻類に対する毒性

EGME の藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

藻類に対する EGME の毒性試験としては、緑藻のセテナストラムを用いてバイオマス及び生長速度で算出した 72 時間 EC₅₀ 及び NOEC がそれぞれ 93.2 mg/L 超、93.2 mg/L 以上であった（環境省, 2003a）。緑藻のセネデスムス及び藍藻のマイクロシステイスを用いた 8 日間毒性閾値（EC₃）がそれぞれ 10,000 mg/L 超、100 mg/L との報告がある（Bringmann and Kuhn, 1977a, 1978）が、これらの試験では公定法による生長阻害試験とは異なるエンドポイントを用いている。

表 6-2 エチレングリコールモノメチルエーテルの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 GLP 止水	23±1	72 時間 EC ₅₀	生長阻害	>93.2 >93.2 >93.2 >93.2 ≥93.2 ≥93.2 ≥93.2 ≥93.2 (m)	環境省, 2003a
			24-48 時間 EC ₅₀	バイオマス		
			24-72 時間 EC ₅₀	生長速度		
			0-72 時間 EC ₅₀ ²⁾	生長速度		
			72 時間 NOEC	生長速度		
			24-48 時間 NOEC	バイオマス		
			24-72 時間 NOEC	生長速度		
			0-72 時間 NOEC ²⁾	生長速度		
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネデスムス)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 ¹⁾	生長阻害	> 10,000 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977a, 1978
<i>Microcystis aeruginosa</i> (藍藻、マイクロシステイス)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 ¹⁾	生長阻害	100 (n)	

(n):設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC₃)、2) 文献をもとに再計算した値

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

EGME の無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

無脊椎動物に対する急性毒性については、淡水種として甲殻類のオオミジンコ及びヒドロ虫類、海産種としてブラインシュリンプを用いた報告がある。オオミジンコを用いた 24~48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) の範囲は 84.8 mg/L 超~10,000 mg/L 超であり、確定値は得られていない (Bringmann and Kuhn, 1977b, 1982; 環境省, 2003b)。また、海産種のブラインシュリンプの 24 時間 LC₀ は 10,000 mg/L との報告がある (Price et al., 1974)。

長期毒性については、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 92.2 mg/L 以上であった (環境省, 2003c)。

表 6-3 エチレングリコールモノメチルエーテルの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイン ト	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オシロイソウ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 GLP 止水 密閉	19.2- 20.4	265-270	7.4- 8.4	48 時間 EC ₅₀ 48 時間 NOEC 遊泳阻害	>84.8 >84.8 (m)	環境省, 2003b
		OECD 211 GLP 半止水 密閉	19.4- 20.7	255-265	7.5- 8.3	21 日間 LC ₅₀ 21 日間 EC ₅₀ 21 日間 NOEC 繁殖	>92.2 >92.2 ≥92.2 (m)	環境省, 2003c
		止水	20-22	ND	7.6 ± 7.7	24 時間 LC ₅₀	> 10,000 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977b
		止水	20	ND	8.0	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	> 10,000 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
<i>Hydra attenuata</i> (ヒドロ虫類、ヒド ラ)	成体	ND	ND	ND	ND	MEC ¹⁾	38,640	Johnson et al., 1984
	胚					成長	29,980	
海水								
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、フライ シユリソブ)	幼生	止水	24.5	ND	ND	24 時間 LC ₀ ²⁾	10,000 (n)	Price et al., 1974

ND: データなし、(n):設定濃度、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

1) Minimum toxic Effect Concentration: 最小毒性影響濃度、2) 死亡がみられない濃度

6.1.4 魚類に対する毒性

EGME の魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

淡水魚として、ファットヘッドミノー、コイ科の一種、グッピー、ニジマス、キンギョ、ブルーギル等に対する毒性値が報告されており、急性毒性値の大部分が 10,000 mg/L を超えている。そのうちの最小の確定値はニジマスに対する 96 時間 LC₅₀ の 15,520 mg/L であった (Benville, 1974)。

海水魚としては、トウゴロウイワシ科の一種 (*Menidia beryllina*) の 96 時間 LC₅₀ が 10,000 mg/L 超との報告がある (Dawson et al., 1977)。

調査した範囲内では、EGME の魚類に対する長期毒性の試験報告は得られていない。

表 6-4 エチレングリコールモノメチルエーテルの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッド・ミネ)	成魚	半止水	ND	ND	ND	9 日間 LOEC	500	Daston et al., 1991
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	2.22 cm 0.151 g	OECD 203 GLP 半止水 密閉	23.5- 24.3	52	7.3- 7.7	96 時間 LC ₅₀	>88.9 (m)	環境省, 2003d
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	2-3 か月 齢	半止水	22± 1	25	ND	7 日間 LC ₅₀	17,434 (n)	Konemann, 1981
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	ND	止水	23	55	7.6- 7.9	96 時間 LC ₅₀	>10,000 (n)	Dawson et al., 1977
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	ND	止水	12	40-50	7.2- 7.5	96 時間 LC ₅₀	16,000 (n)	Johnson & Finley, 1980
	幼魚	ND	12	40-50	7.2- 7.5	96 時間 LC ₀ 96 時間 LC ₅₀	12,610 15,520 (n)	Benville, 1974
<i>Leuciscus idus</i> (コールデンオルフエ、 コイ科)	ND	ND	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	>10,000 (n)	Juhnke & Luedemann, 1978
	ND	ND	20± 1	ND	7.8 ± 0.2	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	>500 >500 >500 (n)	BASF, 1982
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	6.2±0.7 cm 3.3±1.0 g	止水	20± 1	ND	7.0	24 時間 LC ₅₀	>5,000 (m)	Bridie et al., 1979
急性毒性 海水								
<i>Menidia beryllina</i> (トウゴロウイシ科 の一種)	ND	止水	20	55	7.6- 7.9	96 時間 LC ₅₀	>10,000 (n)	Dawson et al., 1977

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

アフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) の成体 5 匹に EGME 0、2,500、7,500、15,000 mg/L を 4 日間暴露した実験 (半止水、1 日 1 回試験水を交換) で、死亡はみられなかった。またアフリカツメガエルの 40 個の胚に半止水で EGME 0、2,500、5,000、7,500、10,000 mg/L を胞胚期からふ化後 4 日齢までの間、暴露した実験で、5,000 mg/L に形態異常の有意な増加がみられ、10,000 mg/L に死亡率の増加がみられた (対照群の死亡率 5% に対して 17.5%) (Daston et al., 1991)。

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、EGME の微生物に関する試験報告は得られていない。

6.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、EGME の植物に関する試験報告は得られていない。

6.2.3 動物に対する毒性

シヨウジョウバエの幼虫を EGME 7,245 μ g/g 餌の割合で含むエサで飼育した実験で、成虫に触覚の数の過不足、羽欠損、胸部変形等の形態異常の増加がみられた (Schuler et al., 1982)。

シヨウジョウバエの成虫に EGME を 500、1,000、2,000、2,500、3,000、4,000 μ g/g 餌の割合で含むエサを 6 日間経口投与した実験で、2,500 μ g/g 以上で死亡率に有意な増加がみられた。またシヨウジョウバエの幼虫に 100、500、1,000、1,500、2,000、2,500、3,000、4,000、6,000、8,000 μ g/g 餌を 6 日間経口投与した実験で、変態後の形態変化に異常がみられなかった。またすべての投与群において死亡率に有意な増加がみられなかった (Daston et al., 1991)。

6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

EGME の環境中の生物に対する毒性については、増殖阻害、生長阻害、遊泳阻害、繁殖、成長、致死などを指標に検討が行われている。調査した範囲内では、EGME の長期毒性に関する試験報告は得られていない。

微生物については、大部分の毒性値で 1,000 mg/L を超えている。最小値は、細菌では活性汚泥の増殖阻害を指標とした 24 時間 EC₅₀ の 3,000 mg/L、原生動物では鞭毛虫の増殖阻害を指標とした 72 時間毒性閾値 (EC₅) の 1,715 mg/L であった。

藻類の生長阻害試験では、セレナストラムを用いて生長速度により算出した 72 時間 EC₅₀ 及び NOEC がそれぞれ 93.2 mg/L 超、93.2 mg/L 以上であった。

無脊椎動物に対する急性毒性については、淡水種として甲殻類のオオミジンコ及びヒドロ虫類、海産種としてブラインシュリンプを用いた報告がある。オオミジンコを用いた 24~48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) の範囲は 84.8 mg/L 超~10,000 mg/L 超であり、確定値は得られていない。長期毒性としては、オオミジンコの繁殖に対する 21 日間 NOEC が 92.2 mg/L 以上との報告がある。

魚類に対する急性毒性については、淡水魚ではファットヘッドミノー、メダカ、グッピー、ブルーギル、ニジマス等に対する急性毒性データが報告されており、急性毒性データの大部分が 10,000 mg/L を超えている。そのうち、最小の確定値はニジマスに対する 96 時間 LC₅₀ の 15,520 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。長期毒性については試験報告が得られていない。

その他、両生類のカエルの胚に、胞胚からふ化後 4 日齢までの間、暴露した実験で、形態異常の増加、死亡率の増加がみられたとの報告がある。

以上のデータから、EGME の水生生物に対する急性毒性は、現在までに得られている毒性データはいずれの水生生物に対しても GHS 急性毒性有害性区分に該当せず、藻類、甲殻類及び魚

類のいずれに対しても有害性を示す可能性は小さい。長期毒性についての NOEC は、藻類では 93.2 mg/L 以上、ミジンコでは 92.2 mg/L 以上である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小の確定値は、魚類であるニジマスに対する 96 時間 LC₅₀ が 15,520 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

エチレングリコールモノメチルエーテル (EGME) の生体内運命の試験結果を表 7-1 に示す。

a. 吸収・分布

EGMEは、その物理化学的性状より、経口投与、吸入暴露、経皮投与のいずれでも容易に吸収され、速やかに体内に分布する (IPCS, 1995)。

ヒトに 15 mL の溶液を経皮投与した実験で、EGMEは速やかに吸収され、投与2時間後の血中濃度は200~300 μ g/mLに達した (Nakaaki et al., 1980)。

ヒトの腹部表皮を用いた *in vitro* 実験で、EGMEの皮膚透過性は2.8 mg/cm²/h と報告されている (Dugard et al., 1984)。

雄のB6C3F₁マウスに、[2-¹⁴C]-EGME 4.05 mg/kgを経口投与あるいは静脈内投与した後、全身オートラジオグラフィによって分布を調べた実験で、両経路共に、1時間あるいは24時間後に肝臓、膀胱、消化管粘膜、腎臓、前立腺において高濃度で放射能が検出された。骨組織中では、高濃度の放射能が1時間後に骨膜、24時間後に骨髄で検出された (Ahmed et al., 1994)。

妊娠 11 日目の ICR マウスに標識した EGME を経口投与した 5 分後、オートラジオグラフィで分布を調べた実験で、放射能は胎児で検出され、母動物の血液、肝臓、消化管、胎盤及び卵黄嚢、胎児の肢芽、体節及び感覚上皮から高い放射能が認められた (Sleet et al., 1986)。

雄のF344ラット3匹に¹⁴C-EGME 622 mg/kgを経口投与した実験で、48時間後に肝臓で投与量の1.57%が検出され、血液中で0.67%、腎臓で0.2%、精巣で0.13%、胸腺で0.02%、脾臓で0.03%、その他の部位で9.6%が検出された (Miller et al., 1983a)。

b. 代謝・排泄

EGME の動物における代謝経路を図 7-1 に示す。

吸収された EGME は代謝され、主として尿中に排泄される。尿中の主な代謝物として、メトキシ酢酸、*N*-メトキシアセチルグリシン、エチレングリコールが検出されている。

EGME の代謝には 2 経路が考えられており (図 7-1)、第 1 は EGME がメトキシアセトアルデヒドを経由して、メトキシ酢酸に酸化され、さらにグリシン抱合体になって排泄される経路である (Foster et al., 1984; Groeseneken et al., 1989; Mebus and Welsch, 1989; Mebus et al., 1992; Medinsky et al., 1990; Miller et al., 1983a; Moss et al., 1985; Sabourin et al., 1992, 1993; Scott et al., 1989; Sleet et al., 1986, 1988; Sumner et al., 1992)。ヒトの場合、メトキシ酢酸は尿中に抱合を受けずに排泄され (Groeseneken et al., 1989)、実験動物では多くがグリシン抱合体として排泄される (Mebus et al., 1992; Moss et al., 1985; Sabourin et al., 1992, 1993; Sleet et al., 1986, 1988; Sumner et al., 1992)。第 2 は *O*-デアアルキラーゼによって EGME がエチレングリコールに代謝される経路で

あり、マウスではさらにグリコール酸及びグリシンに代謝され、尿中に排泄されることが確認されている (Mebus et al., 1992; Sleet et al., 1988; Sumner et al., 1992)。

雄のラットに¹⁴C-EGME 76~660 mg/kgを1日間経口 (飲水) 投与した実験で、摂取量の50~65%の放射能が尿中に排泄された。内訳は、尿中にメトキシ酢酸として73~90%、未変化体として15%以下、未同定化合物が3%、呼気中にCO₂として10~12%であった。また投与された放射能の1.5~2.7%が48時間以内に糞中に排泄され、24時間後の剖検では、0.15%が精巣で検出された (Foster et al., 1984; Miller et al., 1983a)。

雌のアカゲザルの妊娠20~35日目にEGME 0、12、24、36 mg/kg/日を強制経口投与した実験で、最終投与4時間後の母動物の血清中に40~124 μg/mLのメトキシ酢酸が検出され、その他、胎児で38~163 μg/g、羊水で45~197 μg/mL、卵黄嚢で110~319 μg/gのメトキシ酢酸が検出された (Scott et al., 1989)。

F344ラット4匹の剃毛した背中に標識したEGME 0、35、109、321 mg/匹を半閉塞適用した実験で、72時間後まで集められた尿から、吸収された放射能の67~72%が検出された。糞中、動物体内からは各々放射能の8.8~10%、14~16%が検出され、CO₂として呼気中からも、放射能の4.2~7.8%が検出された。尿中の放射能の内訳は、メトキシ酢酸 62~63%、エチレングリコール 10~15%、*N*-メトキシアセチルグリシン 8.8~10%、未同定代謝物 1.2~2.1%であった (Sabourin et al., 1992, 1993)。

雄のSDラットにEGME 250 mgを単回腹腔内投与した実験で、投与後24時間まで集められた尿から、適用された放射能の40.4%が検出された (48時間では55.2%)。その内、メトキシ酢酸として50~60%、*N*-メトキシアセチルグリシンとして18~25%が確認された。また血漿中のEGMEの半減期は0.6時間に対して、血漿中の放射能全体の半減期は19.7時間であり、代謝物の半減期がより長いことが示された。一方、EGME投与1時間前に、アルコールデヒドロゲナーゼ阻害物質であるピラゾール 400 mgを腹腔内投与した場合には、48時間後まで集められた尿中の放射能は18%と減少し、血漿中のEGMEの半減期は42.6時間に、放射能全体の半減期は51時間に延長した (Moss et al., 1985)。

ボランティア7人にEGME 16 mg/m³を4時間吸入暴露した実験で、吸入量の平均76%が肺から吸収された。投与120時間後までの尿中のメトキシ酢酸濃度は、暴露中は3 μg/分の排泄速度で上昇し、暴露終了後4~6時間一定となった後、緩やかに低下した。メトキシ酢酸の尿中からの消失半減期は77.1時間と推算された (Groeseneken et al., 1989)。

以上、EGMEは呼吸器、皮膚、消化器を経由して吸収され、速やかに体内に分布する。呼吸器、皮膚、消化器を経由して吸収されたEGMEは主として尿中に排泄される。尿中からは、主な代謝物として、メトキシ酢酸、*N*-メトキシアセチルグリシン、エチレングリコールが検出されている。EGMEの代謝には2経路が考えられており、第1はEGMEがメトキシ酢酸へ酸化され、さらにグリシン抱合体になって排泄される経路である。ヒトの場合、メトキシ酢酸は尿中に抱合を受けずに排泄され、実験動物では多くがグリシン抱合体として排泄される。第2は*O*-デアルキラーゼによってEGMEがエチレングリコールに代謝される経路であり、マウスによる実験ではさらにメトキシ酢酸及びグリシンに代謝され、尿中に排泄されることが報告されてい

る。

腹腔内投与したラットで血漿中の EGME の半減期が 0.6 時間との報告があり、EGME からメトキシ酢酸への代謝は非常に速やかに進行するとみられるが、ボランティアに対する吸入暴露試験で尿中のメトキシ酢酸の消失半減期が 77.1 時間と推算されており、メトキシ酢酸の消失は非常に緩やかに進行するとみられる。

多くの反復投与試験や生殖・発生毒性試験結果から、代謝物であるメトキシ酢酸の滞留が、標的臓器で観察された毒性の原因であると推定され、毒性学的に重要であることが示されている (7.3.4 反復投与毒性、7.3.5 生殖・発生毒性 参照)。

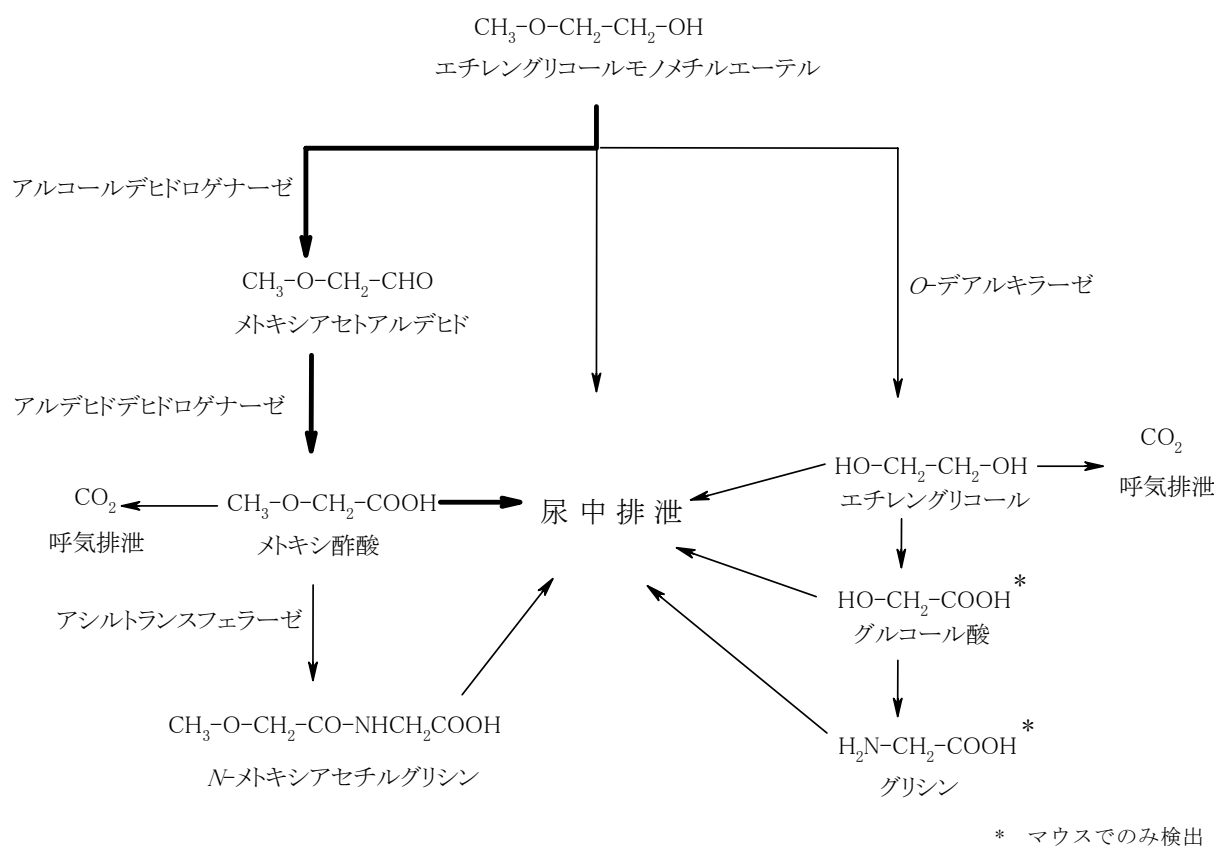


図 7-1 エチレングリコールモノメチルエーテルの代謝経路 (出典: GDCh BUA, 1996)

表 7-1 エチレングリコールモノメチルエーテルの生体内運命

試験系	試験法/投与方法	結 果	文献																			
マウス B6C3F ₁ 雄	[2- ¹⁴ C]-EGME 4.05 μg/kg 経口投与 静脈内投与 全身オートラジオグラフィーによる分布状態	1 時間あるいは 24 時間後に両投与共に高濃度の放射能が肝臓、膀胱、消化管粘膜、腎臓、前立腺で検出。 骨組織中では高濃度の放射能が 1 時間後に骨膜、24 時間後に骨髄で検出。	Ahmed et al., 1994																			
妊娠マウス ICR 妊娠 11 日目	メトキシ[1,2- ¹⁴ C]-エタノール 70 μg/匹あるいは 350 mg/kg 経口投与 投与後、5 分-48 時間で液体シンチレーション分析、全身オートラジオグラフィーによって分布状態を調べた。	投与 5 分後、母動物の血液、肝臓及び消化管、胎盤及び卵黄嚢、胎児の肢芽、体節及び感覚上皮から高濃度の放射能が検出。 投与した 70-80%の放射能が 24 時間以内に尿中に排泄。 72 時間後の排泄中の代謝物 メトキシ酢酸：約 50% N-メトキシアセチルグリシン：25% CO ₂ ：5-6%	Sleet et al., 1986																			
マウス ICR 妊娠 11 日目	メトキシ[U- ¹⁴ C]エタノール 251 mg 経口投与	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与後</th> <th colspan="2">EGME 濃度</th> <th colspan="2">メトキシ酢酸濃度</th> </tr> <tr> <th>母動物 血漿中 (μg/ mL)</th> <th>胎児 (μg/g)</th> <th>母動物 血漿中 (μg/ mL)</th> <th>胎児 (μg/g)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 時間</td> <td>33</td> <td>52</td> <td>432</td> <td>523</td> </tr> <tr> <td>6 時間</td> <td>0.2</td> <td>n.d.</td> <td>223</td> <td>274</td> </tr> </tbody> </table>	投与後	EGME 濃度		メトキシ酢酸濃度		母動物 血漿中 (μg/ mL)	胎児 (μg/g)	母動物 血漿中 (μg/ mL)	胎児 (μg/g)	1 時間	33	52	432	523	6 時間	0.2	n.d.	223	274	Sleet et al., 1988
投与後	EGME 濃度			メトキシ酢酸濃度																		
	母動物 血漿中 (μg/ mL)	胎児 (μg/g)	母動物 血漿中 (μg/ mL)	胎児 (μg/g)																		
1 時間	33	52	432	523																		
6 時間	0.2	n.d.	223	274																		
マウス ICR 妊娠 11 日目	経口投与	投与した 70-80%の放射能が 24 時間以内に尿中に排泄。 72 時間集められた尿中の代謝物 メトキシ酢酸：約 50% N-メトキシアセチルグリシン：25% CO ₂ ：5-6%検出。 72 時間後の剖検では、投与された放射能の 0.025%が胎児中で検出。 ¹³ C-NMR によって尿中の検出された化合物 メトキシ酢酸 N-メトキシアセチルグリシン エチレングリコールの他グリコール酸 グリシン	Mebus et al., 1992; Sleet et al., 1988; Sumner et al., 1992																			
ラット F344 雄 3 匹	メトキシ[U- ¹⁴ C]エタノール 622 mg/kg 経口投与	48 時間後に肝臓で投与量の 1.57%が検出、その他、腎臓で 0.2%、血液中で 0.67%、精巣で 0.13%、胸腺で 0.02%、脾臓で 0.03%、その他の部位で 9.6%が検出。	Miller et al., 1983a																			
ラット 雄	¹⁴ C-EGME 76-660 mg/kg 経口(飲水)投与 24 時間	投与された 50-65%の放射能が尿中に排泄 メトキシ酢酸：73-90% EGME：15%以下 CO ₂ ：10-12% 未同定化合物：3%。 1.5-2.7%が 48 時間以内に集められた糞中に排泄され、24 時間後の剖検では、投与された放射能の 0.15%が精巣で検出。	Foster et al., 1984; Miller et al., 1983a																			

試験系	試験法/投与方法	結 果	文献
ラット 雄	メトキシ[U- ¹⁴ C]エタノール 180、540、1,620 ppm 経口(飲水)投与 24 時間	72時間集められた尿中で投与された 40-50%の放射能が検出。 メトキシ酢酸：34-45% エチレングリコール：42-60% 未変化体：6-8%。 尿中のメトキシ酢酸の相対量は、投与量の増加と共に増加する一方で、エチレングリコールは減少。 投与された放射能の 20-30%が CO ₂ として排泄され、5%未満が未変化体として検出。	Medinsky et al., 1990
妊娠マウス ICR 妊娠 11-18 日	メトキシ[CH ₃ - ¹⁴ C]エタノール 250 mg/kg 経口投与	15 分後には母動物の血漿及び胎児中で、EGME の各々55%及び 51%がメトキシ酢酸へ代謝。	Mebus and Welsch, 1989
妊娠アカゲザル 妊娠 20-35 日 目	0、12、24、36 mg/kg 強制経口投与 15 日間	母動物の血清中メトキシ酢酸の半減期：平均20時間 最終投与4時間後のメトキシ酢酸濃度 母動物血清：40-124 μg/mL 胎児：38-163 μg/g 羊水：45-197 μg/mL 卵黄嚢：110-319 μg/g	Scott et al., 1989
ラット SD 雌 3 匹	EGME 1,600 ppm (4,976 mg/m ³) 吸入暴露(全身) 2 時間	暴露後の血中濃度：平均 86 μg/mL	Romer et al., 1985
ラット F344 4 匹	メトキシ[U- ¹⁴ C]エタノール 0、35、109、321 mg 経皮適用半閉塞 剃毛した背中 72 時間	適用された放射能の 19.4-26.9%が吸収され、51-61%が蒸発。 適用72時間後までに検出された放射能 尿中：67-72% 糞中：8.8-10% 動物中に残存：14-16% CO ₂ として呼気中：4.2-7.8% 尿中で検出された主な代謝物 メトキシ酢酸：62-63% エチレングリコール：10-15% N-メトキシアセチルグリシン：8.8-10%	Sabourin et al., 1992; 1993
ラット SD 雌 4 匹	EGME 761 mg/kg 腹腔内投与 単回	投与後の血中濃度：平均 190 μg/mL 最大血中濃度：685 μg/mL (投与約 20 分後)	Romer et al., 1985
ラット SD 雄	[メトキシ- ¹⁴ C]エタノール EGME 250 mg 腹腔内投与 単回	適用された放射能の 40.4%が 24 時間集められた尿中で検出(48 時間では 55.2%)。 尿中で検出された主な代謝物 メトキシ酢酸：50-60% N-メトキシアセチルグリシン：18-25% 血漿中の EGME の半減期：0.6 時間 血漿中の放射能の半減期：19.7 時間 EGME 投与前 1 時間、ピラゾール 400 mg を腹腔内投与した場合は、48 時間まで採取された尿中で検出された放射能は適用した放射能の 18%と減少し、血漿中の EGME の半減期は 42.6 時間に、放射能の半減期は 51 時間に延長。	Moss et al., 1985

試験系	試験法/投与方法	結 果	文献
ヒト 7人	16 mg/m ³ (総量で 0.25 mg/kg) 吸入暴露 4時間 マスク使用 尿中のメトキシ酢酸濃度は暴 露後 120 時間モニターした。	吸入された EGME の 76%が肺によって吸収。 吸入暴露の間、メトキシ酢酸の排泄速度は 3 μ g/分で増加し、4-6 時間一定となった後、次第 に減少。 24 時間以内に EGME の 15.3%がメトキシ酢酸 として排泄。120 時間では 54.9%がメトキシ酢 酸として排泄。 メトキシ酢酸の消失半減期は 77.1 時間。	Groesenek en et al., 1989
ボランティア 2人	15 mL 経皮適用 2時間 腕の下部 12.5 cm ²	2時間適用後の血液濃度：平均 131-324 μ g/mL	Nakaaki et al., 1980
ヒト 腹部表皮	吸収性を検討するための <i>in</i> <i>vitro</i> 実験	皮膚透過性：2.82±2.63 mg/cm ² /h	Dugard et al., 1984

7.2 疫学調査及び事例

EGME の疫学調査及び事例を表 7-2 に示す。

EGME が混入したブランデーを摂取した 44 歳の男性が昏睡に陥り、意識が戻ることなく 5 時間後に死亡した。剖検で急性出血性胃炎、腎臓の黒色化及び尿管の変性、脳と髄膜にうっ血及び水腫が認められた (Young and Woolner, 1946)。

EGME 100 mL を誤飲した 2 人の男性 (23、41 歳) の症例では、錯乱や激昂などの神経症状に加えて、悪心、チアノーゼ、呼吸亢進、頻脈、代謝性アシドーシスがみられ、さらに 1 人にはシュウ酸塩尿がみられ、腎障害が疑われたが、2 人共に 4 週間以内に回復した (Nitter-Hauge, 1970)。

EGME 50～100 mL を誤飲した 18～58 歳の 3 人の男性で、腎障害、急性胃炎、急性膀胱炎がみられ、2 人が各々 46、70 時間後に肺水腫によって死亡した (Bonitenko et al., 1990)。

EGME と共にメチルエチルケトン、プロピレングリコールモノメチルエーテルに吸入及び経皮暴露されたマイクロフィルムの製造に従事する労働者 4 人のうち、1 人に、赤血球数及び白血球数の減少、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下がみられた。これらの影響は、9 か月の暴露期間中にみられたが、暴露終了後正常範囲に回復した。4 人に対する EGME の 2 時間荷重平均値は 109 mg/m³ (57～180 mg/m³) であった (Cohen, 1984)。

アセトンと EGME に経皮暴露された女性の眼鏡フレーム製造作業員 3 名 (22～28 歳) に、白血球数減少、リンパ球増加、大球性貧血がみられ、赤血球数及びヘモグロビン濃度は正常値の下限レベルであった。これらの影響は暴露終了後、1～2 年の間で正常範囲に回復した (Laresse et al., 1992)。

EGME (平均 6.1 mg/m³、ピーク時 150 mg/m³) 及びエチレングリコールモノエチルエーテル (EGEE) (平均 4.8 mg/m³、ピーク時 53 mg/m³) などの溶媒に 8～35 年間 (平均 18.9 年間) にわたって暴露された 9 人の労働者の疫学研究で、ヘルパー T 細胞の減少、NK 細胞、B リンパ球の増加などの細胞免疫系の変化が認められた (Denkhaus et al., 1986)。

EGME の合成化学工場で、暴露された男性作業員 (暴露濃度 20 ppm 以下) に、精巣の萎縮や軽度の赤血球及び白血球数の減少がみられたが、EGME に暴露されていない対照群と比べて、

統計的に有意な影響ではなかった。また他のグリコールエーテルやエチレンオキサイド等の化学物質にも暴露されていた (Cook et al., 1982)、したがって、本報告でみられた影響が EGME 暴露によるものか明確に判断できない。

EGME 及びエチレングリコールモノエチルエーテル (EGEE) に暴露された造船所で働く 73 人の男性塗装工 (平均年齢 37.5 才 (19~62 才)、従事年数: 7.9 年 (0.5~33 年)) と、同造船所に勤務しているが暴露されていない対照群 40 人 (平均年齢 47.9 才 (28~64 才)、従事年数: 22.5 年 (7~42 年)) に対して生殖能に関する調査が実施された。パーソナルサンプラーにより測定された EGME の職場環境中濃度は、時間加重平均として 2.6 mg/m^3 (測定地点 81 か所、中央値 1.4 mg/m^3 、 $0 \sim 17.7 \text{ mg/m}^3$) であり、EGEE の濃度は、同じく 9.9 mg/m^3 (測定地点: 90 か所、中央値 4.4 mg/m^3 、 $0 \sim 80.5 \text{ mg/m}^3$) であった。尿中からはメトキシ酢酸とエトキシ酢酸が検出された。暴露群には精子減少症が 1 人、無精子症 3 人が認められ、対照群に比べて一射精あたりの精子数の減少がみられた (Welch et al., 1988)。

同造船所において 94 人の男性塗装工 (平均年齢 38 ± 12 才、従事年数: 8 ± 7 年) と、暴露されていない対照群 55 人 (平均年齢 48 ± 10 才、従事年数: 22 ± 11 年) に対して、血液に対する影響を調べた結果では、暴露群の 10% に貧血が、同じく 5% に顆粒球減少症がみられた。これらの影響は対照群ではみられなかった。なお、ヘモグロビン量、ヘマクリット値、赤血球恒数、血小板数においては、対照群との有意な差はみられなかった (Welch and Cullen, 1988)。

これらの報告では EGME 及び EGEE が非常に低い濃度の職場環境下で生殖能と血液に影響がみられたことを示しているが、サンプル採取から分析までに 60% 程度 (as low as 60%) の減衰が想定されること、サンプル時の作業は通常より遅いペースであったこと、過去の測定濃度より相当低値であったことから (Sparer et al.)、測定濃度は過小評価されており、本物質以外の物質の影響について十分に考慮されていないことも含めて (ACGIH, 2001; GDChBUA, 1996; IPCS; 1990)、定量評価に採用することは困難である。

以上、EGME は、急性影響として死亡、悪心、チアノーゼ、呼吸亢進、頻脈、代謝性アシドーシス、錯乱、激昂などの中枢神経症状、急性出血性胃炎、急性膵炎、腎臓の黒色化及び尿細管の変性、脳と髄膜にうっ血水腫がみられた。また、慢性影響として中枢神経障害、大球性貧血や白血球減少症などの造血器系に対する毒性、免疫系及び精巣に対する影響がみられた。慢性影響として報告された症例の多くが混合暴露によるものであり、現れた症状が EGME によるものか明らかではないが、後述する動物試験によってみられた毒性影響とよく一致している。

表 7-2 エチレングリコールモノメチルエーテルの疫学調査及び事例

対象集団 性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
男性 44 歳	EGME 混入ブランデー摂取 摂取量不明	昏睡、5 時間後死亡 急性出血性胃炎、腎臓の黒色化及び尿細管の変性、脳髄膜にうっ血水腫	Young & Woolner, 1946
男性 41 歳、23 歳 2 人	100 mL 誤飲	悪心、チアノーゼ、呼吸亢進、頻脈、代謝性アシドーシス、シュウ酸塩尿(1 例)、錯乱、激昂などの神経症状 2 例とも 4 週間以内に回復	Nitter-Hauge, 1970
男性 18-58 歳 3 人	50-100 mL 誤飲	2 人が各々 46、70 時間後に肺水腫により死亡 3 例ともに腎障害、急性胃炎、急性膀胱炎	Bonitenko et al., 1990
ボランティア 7 人	16 mg/m ³ (総量で 0.25 mg/kg) 4 時間 吸入暴露	毒性学的な症状や徴候なし	Groeseneken et al., 1989
ボランティア 2 人	15mL 2 時間 腕の下部 12.5cm ² の面積に経皮適用	2 時間適用後、血液濃度平均 131-324 μg/mL 呼気から未検出 尿中のメタノール濃度を 5 日間モニターした結果、尿中で最大 10 g/mL のメタノールを検出。 1 例で適用部位に強度の紅斑が認められ、さらに表皮の剥離が適用後数日起き、腫脹がみられた。	Nakaaki et al., 1980
マイクロフィルム製造に従事する労働者 4 人	吸入及び経皮暴露 9 か月間 2 時間時間荷重平均 (TWA) 値:109 mg/m ³ (57-180 mg/m ³) メチルエチルケトン、プロピレングリコールモノエチルエーテルにも暴露	1 人に赤血球数、白血球数減少、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値低下 暴露終了後正常範囲に回復	Cohen, 1984
眼鏡フレーム製造 女性労働者 3 名 22-28 歳	アセトン/EGME (70%/30%)の溶剤 1 L/日使用 2 年間 主として経皮暴露	白血球数減少、リンパ球増加、大球性貧血 赤血球数及びヘモグロビン濃度は正常範囲の下限 これらの影響は暴露終了後、1-2 年の間で正常範囲に回復	Larese et al., 1992
労働者 9 人 25-58 歳	EGME (平均 6.1 mg/m ³ 、ピーク時 150 mg/m ³) EGEE (平均 4.8 mg/m ³ 、ピーク時 53 mg/m ³) などの溶媒に暴露 8-35 年間 (平均 18.9 年間)	ヘルパー-T 細胞減少、NK 細胞及びリンパ球増加	Denkhaus et al., 1986
男性労働者 合成化学工場	暴露濃度が 20 ppm 以下 他にグリコールエーテルとの暴露	精巣の萎縮や軽度の赤血球及び白血球数の減少	Cook et al., 1982
造船所の塗装 作業員 94 人 対照群:55 人	0-17.7 mg/m ³ (平均 9.9 mg/m ³) の EGME と 0-80.5 mg/m ³ (平均 2.6 mg/m ³) の EGEE に 2-6	暴露群の 10%に貧血が、5%に顆粒球減少症がみられ、対照群ではこれらの影響はみられていない。	Welch & Cullen, 1988
造船所の塗装 作業員 73 人 対照群:40 人	か月間暴露 吸入暴露及び経皮	対照群と比べて平均の精子数が有意に低く、精子減少症及び無精子症の割合が対照群より高くみられている。	Welch et al., 1988

EGME: エチレングリコールモノメチルエーテル

EGEE: エチレングリコールモノエチルエーテル

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

EGMEの実験動物に対する急性毒性試験結果を表7-3に示す。

経口投与のLD₅₀はマウスで2,800 mg/kg、ラットで2,460~3,400 mg/kg、吸入暴露のLC₅₀はマウスで4,600 mg/m³ (7時間)、ラットで4,700 mg/m³ (7時間)、経皮適用のLD₅₀はウサギで1,280~2,000 mg/kgと報告されている (ECETOC, 1995; IPCS, 1990)。

経口投与では、ラットにEGME 500、750、1,000、1,500 mg/kgを単回経口投与した実験で、精巣重量減少、精巣上体精子数の減少、精子の形態異常発生率の増加がみられた (Anderson et al., 1987; Chapin and Lamb, 1984; Chapin et al., 1984; Creasy et al., 1985)。

表 7-3 エチレングリコールモノメチルエーテルの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	モルモット	ウサギ
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	2,800	2,460-3,400	950	890
吸入 LC ₅₀ (mg/m ³)	4,600 (7時間)	4,700 (7時間)	ND	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	ND	1,280-2,000
腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg)	2,150-2,560	2,500-3,000	ND	1,450
静脈内 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	2,067-2,700	ND	ND

ND: データなし

7.3.2 刺激性及び腐食性

EGMEの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表7-4に示す。

ウサギの皮膚及び眼に対する刺激試験の多くに軽度から中等度の刺激がみられた (BASF, 1960; Carpenter and Smyth, 1946; Gautheron et al., 1992; Jacobs et al., 1987; 1988; Jacobs, 1992; Laillier et al., 1976)。

表 7-4 エチレングリコールモノメチルエーテルの刺激性及び腐食性試験結果

動物種・性別・週齢	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ウサギ	皮膚一次刺激性	24時間	2 mL	適用部位の青みがかかった発赤、浮腫、豆状クラスタ、硬化(8日後)	BASF, 1960
ウサギ New Zealand White 雄 5-6匹	皮膚一次刺激性	4時間	ND	刺激性なし	Jacobs et al., 1987
ウサギ 雄 6匹	眼一次刺激性 OECD505	24時間	30%溶液 0.1 mL	軽度の刺激性	Jacobs et al., 1988; Jacobs, 1992
ウサギ	眼一次刺激性	ND	0.005-0.5 mL	軽度の刺激性	Carpenter & Smyth, 1946

動物種・性別・週齢	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ウサギ	眼一次刺激性	ND	ND	中等度の刺激性	Laillier et al., 1976
ウサギ	眼一次刺激性	ND	ND	中等度の刺激性	Gautheron et al., 1992

ND: データなし

7.3.3 感作性

調査した範囲内では、エチレングリコールモノメチルエーテルの実験動物に対する感作性に関する試験報告は得られていない。

7.3.4 反復投与毒性

EGME の実験動物に対する反復投与毒性試験結果を主な標的器官を中心に概要を表 7-5 に示す。

a. 血液系への影響

経口投与では、雄 ICR マウス (5 匹/群) に 0、62.5、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg/日を、5 週間 (5 日/週) 経口投与した実験で、500 mg/kg/日以上に白血球数減少、1,000 mg/kg/日以上に赤血球数及びヘマトクリット値の減少、2,000 mg/kg/日群で死亡 (1/5 例)がみられた (Nagano et al., 1979)。

雌雄の B6C3F₁ マウスに 0、2,000、4,000、6,000、8,000、10,000 ppm (雄: 0、295、529、765、992、1,367 mg/kg/日、雌: 0、492、902、1,194、1,489、1,839 mg/kg/日 相当) を 13 週間経口 (飲水) 投与した実験で、雄では 8,000 ppm 以上で胸腺重量の減少がみられ、組織学的にはリンパ球数の減少を伴う胸腺皮質の萎縮が認められた。さらに、雄の 4,000 ppm 以上ならびに雌の 2,000 ppm 以上で巨核球の増加を伴った脾臓の髓外造血の亢進がみられ、また、雌の 2,000 ppm 以上では副腎の X 帯の肥厚も認められた (U.S. NTP, 1993)。

雌雄の F344/N ラットに EGME 0、750、1,500、3,000、4,500、6,000 ppm (雄: 0、71、165、324、715、806 mg/kg/日、雌: 0、70、135、297、546、785 mg/kg/日相当) を 13 週間経口 (飲水) 投与した実験で、雌雄の 1,500 ppm 以上の群で体重増加抑制、脾臓の被膜の線維化がみられ、6,000 ppm 群で下痢、異常体位、振戦、蒼白、呼吸促迫、昏睡等の臨床症状がみられ、全例が死亡した。また、雄の 1,500 ppm 以上の群で胸腺重量の減少、雌の 750 ppm 以上の群で胸腺重量の減少がみられ、組織学的には胸腺の萎縮が認められた (U.S. NTP, 1993)。よって本評価書では本試験の LOAEL は 750 ppm (雌: 70 mg/kg/日相当) と判断する。

雄モルモットに 0、250、500 mg/kg/日を 5 日/週、5 週間経口投与した実験で、250 mg/kg/日以上に白血球数の減少が認められ、雄のハムスターに 0、62.5、125、500 mg/kg/日を投与した同様の実験で、500 mg/kg/日で白血球数の減少が認められた (Nagano et al., 1984)。

吸入暴露では、雌雄の B6C3F₁ マウスに 0、100、300、1,000 ppm を 6 時間/日、9 日間吸入暴露した実験で、300 ppm 以上で胸腺の萎縮、1,000 ppm で赤血球数及び白血球数の減少、骨髄の細胞密度の低下が認められた (Miller et al., 1981)。

雌雄の F344 ラットに 0、100、300、1,000 ppm を 6 時間/日、9 日間吸入暴露した実験で、雌の 300 ppm 以上あるいは雄の 1,000 ppm に赤血球数、白血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、ならびに胸腺重量の減少、胸腺皮質、脾臓及びリンパ節でのリンパ球の枯渇、骨髄の細胞密度の低下が認められた (Miller et al., 1981)。

雌雄の SD ラットに 0、30、100、300 ppm を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入暴露した実験で、雌雄の 300 ppm に体重増加抑制、白血球数、血小板数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、血漿タンパクの減少が認められ、著者らは NOAEL を 100ppm (310mg/m³) としている (Miller et al., 1983b)。

雌雄のウサギに 0、30、100、300 ppm を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入暴露した実験で、300 ppm に白血球数、血小板数 (雄のみ)、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少が認められ、著者らは NOAEL を 30ppm (30mg/m³) としている (Miller et al., 1983b)。

経皮適用では、雄のラットに 0、100、1,000 mg/kg/日を 5 日/週、4 週間開放あるいは閉塞適用した実験で、1,000 mg/kg で精巣萎縮、赤血球及び白血球数の減少、骨髄細胞密度の低下が認められた。開放適用した実験でも 1,000 mg/kg で赤血球及び白血球数の減少、骨髄細胞密度の低下がみられたが、閉塞適用に比べて影響は軽度であった (Fairhurst et al., 1989)。

雄のモルモットの皮膚に 0、1,000 mg/kg/日を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 13 週間閉塞適用した実験で、適用群で脾臓重量の減少、リンパ球減少症、赤血球数増加、好中球増加、大球性貧血が認められた (Hobson et al., 1986)。

b. 免疫系への影響

ラットに EGME0、50、100、200 mg/kg/日を 10 日間投与した実験で、50 mg/kg/日以上で胸腺重量の減少がみられた。続く、投与群のラットの脾細胞を用いてリンパ球増殖性を調べた *in vitro* 試験では、T細胞マイトジェン (コンカナバリンA あるいはフィトヘマグルチニン) による刺激によって投与量に依存したリンパ球増殖反応性の低下が認められた。また TNP-LPS に対する抗体産生の抑制、インターロイキン-2産生の低下がみられた (Smialowicz et al., 1991)。

雄のマウスに EGME 0、500、1,000 mg/kg/日を 10 日間経口投与した実験で、1,000 mg/kg/日以上で胸腺の相対重量の減少がみられた。続く、500 mg/kg/日のマウスの脾細胞を用いてリンパ球増殖性を調べた *in vitro* 試験では、T細胞マイトジェン (コンカナバリンA) または B細胞マイトジェンによる刺激に対してリンパ球増殖反応性の変化は認められなかった。また 1,000 mg/kg/日を 2 日間経口投与した雄マウスの胸腺の病理組織学的検査では、胸腺皮質のリンパ球の枯渇が認められた (Kayama et al., 1991)。

雌雄の SD ラットに、雄には EGME 0、2,000、6,000 ppm、雌には 0、1,600、4,800 ppm を 21 日間経口 (飲水) 投与した実験で、すべての投与動物において胸腺重量の減少、NK 細胞の細胞傷害性の亢進、抗 KLH、IgG 抗体の血清中濃度の低下がみられた。また雌の 4,800 ppm で脾臓の絶対重量と脾臓細胞のインターロイキン生成の減少がみられ、雄の 2,000 ppm 以上、雌の 4,800 ppm で脾細胞のインターフェロン- γ の産生の低下が認められた (Exon et al., 1991)。

ラットに EGME 75 mg/kg を 28 日間皮下適用し、0、14 日にヒツジの赤血球を腹腔内投与した実験で、抗体産生能が有意に減少した (Delbarre et al., 1980)。

ラットに対して免疫毒性がみられたのと対照的に、雌の B6C3F₁ マウスに EGME、メトキシ酢酸をそれぞれ 250~1,000 mg/kg を 2 週間経口投与した実験で、500 mg 以上で胸腺重量の減少以外の免疫毒性はみられなかった (House et al., 1985)。また、雌の C57BL/6J マウスに EGME、メトキシ酢酸をそれぞれ 50~400 mg/kg を 10 日間経口投与した実験でも、免疫毒性はみられなかった (House et al., 1985)。

c. 雄性生殖器官への影響

雄マウスを用いた経口投与試験より、EGME の雄性生殖器官への有害影響が報告されて以来 (Nagano et al., 1979)、数多くの試験が実施され、経口投与及び吸入暴露の両経路において、精細管の精上皮に対する重度の変性がみられている。

経口投与では、雄 ICR マウス (5 匹/群) に 0、62.5、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg/日を、5 週間 (5 日/週) 経口投与した実験で、250 mg/kg/日以上に群に精巣萎縮、精巣精細管内の精子、精子細胞及び精母細胞減少がみられた (Nagano et al., 1979)。

雄の F344 ラットに EGME 0、150 mg/kg/日を 1~10 日間投与した実験で、150 mg/kg の単回投与で精母細胞の変性、8 匹中 4 匹で減数分裂前及び減数分裂中の精母細胞に壊死がみられた。2 日間投与で最も大きな影響がみられ、主として細糸期、接合糸期、厚糸期の精母細胞の変性、4 日間投与で全例に初期の精子細胞の損失がみられた。精祖細胞、後期の精子細胞、セルトリ細胞に対する影響はみられなかった (Chapin and Lamb, 1984)。

雄ラットに EGME 0、50、100、250、500 mg/kg/日を 11 日間投与した実験で、100 mg/kg/日以上に厚糸期精母細胞の変性、250 mg/kg/日以上に精巣重量の減少がみられた (Foster et al., 1984)。

雄ラットに EGME 0、50、100、250 mg/kg/日を 5 日間投与した実験で、100 mg/kg 以上の投与で、広範囲に精巣の変性がみられた。実験終了時に回復したが、200 mg の投与群では受精能力の低下が長期間みられた (Chapin et al., 1985)。

雄の B6C3F₁ マウスに EGME 0、2,000、4,000、6,000、8,000、10,000 ppm を 13 週間経口 (飲水) 投与した実験で、4,000 ppm 以上に精巣重量の減少がみられ、組織学的には精上皮の変性が認められた (U.S. NTP, 1993)。

雄の F344/N ラットに EGME 0、750、1,500、3,000、4,500、6,000 ppm (雄: 0、71、165、324、715、806 mg/kg/日相当) を 13 週間経口 (飲水) 投与した実験で、750 ppm 以上に精巣の萎縮、1,500 ppm 以上に精巣重量の減少、組織学的には精上皮の変性が認められた。さらに 3,000 ppm では、精細管にわずかに精原細胞やセルトリ細胞が確認されるのみで、30 日間の回復期間後でも完全には再生せず、56 日間の回復期間後も、全てのラットに限局性の精巣変性がみられた (U.S. NTP, 1993)。よって本評価書では本試験の精巣毒性による LOAEL は 750 ppm (71 mg/kg/日相当) と判断する。

吸入暴露では、雄の Wistar ラットに EGME 0、100、300 ppm を 6 時間/日、10 日間吸入暴露した実験で、300 ppm に精巣の萎縮が認められた (Doe et al., 1983)。

雄の SD ラットに EGME 0、30、100、300 ppm を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入暴露した実験で、300 ppm に精巣の萎縮が認められた (Miller et al., 1983b)。

また、雄のウサギに EGME 0、30、100、300 ppm (0、90、310、930 mg/m³) を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入暴露した実験で、100 ppm 以上に精巣萎縮が認められ、重度の精細管の変性が認められたことから、著者らは精巣毒性による NOAEL は 30 ppm (90 mg/kg/日相当) としている (Miller et al., 1983b)。

雄の SD ラットに EGME 933 mg/m³ (300 ppm) を 6 時間/日、2 週間吸入暴露した実験で精細管の 20~80%が萎縮した。観察期間の 14 日目で多くの精細管で成熟した精子細胞や精祖細胞は生成せず、精母細胞や精子細胞の再生がみられた。一部の精細管は生殖細胞で満たされていたが、多くの精細管では、空胞化した細胞質とセルトリ細胞しか観察できなかった。87 日の回復期間後、精細管の大部分で再生がみられたが、2 例で依然限局性の精巣萎縮がみられた (Lee and Kinney, 1989)。

EGME の代謝物であるメトキシ酢酸が、生殖細胞の損傷に重要な役割を担うことが多くの実験で明らかになっている。

ラットに EGME 500 mg/kg またはメトキシ酢酸 592 mg/kg の単回経口投与すると、精巣の精母細胞の変性が広く観察されたが、アルコール脱水素酵素の抑制物質であるピラゾールを EGME 投与 1 時間前に腹腔内投与し、メトキシ酢酸への代謝を阻害すると、生殖細胞の変性が起きなかった (Foster et al., 1984)。

同様に EGME 500、1,000 mg/kg または等モル量のメトキシ酢酸 592、1,184 mg/kg を単回経口投与した実験で、精子数の減少、用量に依存した精巣上体の精子の形態異常や尾部欠損の発生増加が 6 週間後の剖検で全ての投与群に観察された (Anderson et al., 1987)。

SD ラットに EGME 250 mg/kg を腹腔内投与した実験で 24 時間後、精細管における精母細胞の変性がみられた。400 mg ピラゾールを EGME 投与前に腹腔内投与し、メトキシ酢酸への代謝を阻害した場合にはこの影響はみられなかった (Moss et al., 1985)。

28 日齢の SD ラットの精巣から採取した primary 細胞培養 (生殖細胞とセルトリ細胞) の *in vitro* 試験で、EGME 濃度 3.8 mg/mL までは 72 時間培養後毒性がみられなかった (光学顕微鏡による細胞形態による)。一方、メトキシ酢酸 0.45 mg/mL の投与では 24 時間培養後パキテン期精母細胞の変性と損失がみられた。

メトキシ酢酸 0.45 mg/mL で精巣細胞を 72 時間培養した実験で、カルニチン-アセチル転移酵素、乳酸脱水素酵素 (精母細胞に対するマーカー酵素、とりわけパキテン期に高い活性を示す) が、対照値の 20~30%であった。

雄 SD ラットまたは雄 ICR マウスに EGME 0、500、750、1,000、1,500 mg/kg を単回経口投与した実験で、投与後の間に 1 週間ごと 3~8 週間までに剖検し、精子数、精子形態、精巣の病理組織学的検査を行った結果、精母細胞に対する用量依存性のある毒性影響がラット、マウスで観察された (Anderson et al., 1987)。

d. 反復投与毒性のまとめ

EGME は、主に造血系、精巣に影響がみられ、その他、神経系・胸腺・腎臓・肝臓への影響もみられている。

造血系への影響としては、胸腺皮質、脾臓、リンパ節でのリンパ球の枯渇、骨髄の細胞密度の低下がみられる。

精巣への毒性影響としては、精巣萎縮、精子細胞及び精母細胞の変性が多くみられ、EGME は精細管における生殖細胞、特に精母細胞に初めに作用して精子形成を阻害する。

吸入経路のNOAEL は、New Zealand White ウサギを用いた 13 週間吸入暴露試験の精巣毒性及び胸腺リンパ組織萎縮を指標とした 30 ppm (90 mg/m³) である (Miller et al., 1983b)。経口経路では、F344/N ラットを用いた 13 週間経口 (飲水) 試験で、雄 750 ppm に精巣萎縮、雌 750 ppm に胸腺重量減少がみられ、LOAEL は 750 ppm (70 mg/kg/日相当) である (U.S. NTP, 1993)。

表 7-5 エチレングリコールモノメチルエーテルの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス B6C3F ₁ 雌雄 7 匹/群	経口投与	4 日間 最終投与 から 1、5、 15 日後観 察	0、50、100、250 mg/kg/日	雄: 50 mg/kg/日以上: 白血球数減少 (投与 5 日後) 250 mg/kg/日: 精巣重量減少 (投与 1 日後) 雌: 50 mg/kg/日以上: 骨髄顆粒球系幹細胞減少 (投与 1 日 後) 100 mg/kg/日以上: 赤血球数及びヘマクリット値減少 (投与 5 日後)	Hong et al., 1988
マウス B6C3F ₁ 雌雄 6-7 週齢 5 匹/群	経口投与 (飲水)	2 週間	0、200、400、600、 1,000、1,200 mg/kg/日	雄: 400 mg/kg/日以上: 精巣重量減少 雌雄: 1,000 mg/kg/日以上: 胸腺重量減少	U.S. NTP, 1993
マウス B6C3F ₁ 雌 10 匹/群	経口投与	10 回/ 2 週間	0、25、50、100 mg/kg/日	50 mg/kg/日以上: 胸腺重量減少	House et al., 1985
マウス ICR 雄 6 週齢 5 匹/群 対照群: 20 匹	経口投与	5 週間 5 日/週	0、62.5、125、250、 500、1,000、2,000 mg/kg/日	250 mg/kg/日以上: 精巣萎縮、精巣精細管内の精子、精子 細胞及び精母細胞減少 500 mg/kg/日以上: 白血球数減少 1,000 mg/kg/日以上: 赤血球数及びヘマトクリット値減少 2,000 mg/kg/日: 死亡 (1 例)	Nagano et al., 1979
マウス B6C3F ₁ 雌雄 5-6 週齢 10 匹/群	経口投与 (飲水)	13 週間	0、2,000、4,000、 6,000、8,000、 10,000 ppm (雄: 0、295、529、 765、992、1,367 mg/kg/日)	雄: 4,000 ppm 以上: 精巣重量減少、巨核球の増加を伴った 脾臓の髓外造血の亢進 8,000 ppm 以上: 胸腺重量減少、精上皮の変性、リンパ	U.S. NTP, 1993

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
			雌: 0、492、902、1,194、1,489、1,839 mg/kg/日相当)	球の減少を伴う胸腺皮質萎縮 10,000 ppm: 体重増加抑制 雌: 2,000 ppm 以上: 巨核球の増加を伴った脾臓の髓外造血の亢進、副腎の X 帯の肥大 8,000 ppm 以上: 体重増加抑制 10,000 ppm: 胸腺重量減少	
ラット F344 雄 24 匹/群	経口投与	4 日間	100、500 mg/kg/日	100 mg/kg/日以上: 白血球数の減少 500 mg/kg/日: 赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、胸腺及び脾臓重量の減少	Grant et al., 1985
ラット F344 雄 8 匹/群 対照群: 4 匹	経口投与	1、2、4、7、10 日間	0、150 mg/kg/日	1 日以上: 精母細胞の変性 2 日以上: 精巣重量減少	Chapin & Lamb, 1984
ラット F344 雌雄 8-10 週齢 6-8 匹/群	経口投与	10 日間	0、50、100、200 mg/kg/日	50 mg/kg/日以上: 胸腺重量の減少、マイトジェン (コンカナバリン A あるいはフィトヘマグルチニン) 刺激によるリンパ球増殖反応性の低下、抗体産生及びインターロイキン-2 産生の低下 200 mg/kg/日: 精巣重量の減少、テストステロンの増加	Smialowicz et al., 1991
ラット SD 雄 36 匹/群	経口投与	11 日間	0、50、100、250、500 mg/kg/日	100 mg/kg/日以上: 厚糸期精母細胞変性 250 mg/kg/日以上: 精巣重量減少	Foster et al., 1984
ラット F344/N 雌雄 6-7 週齢 5 匹/群	経口投与 (飲水)	2 週間	0、200、400、600、1,000、1,200 mg/kg/日	雌雄: 200 mg/kg/日以上: 胸腺重量減少 雄: 400 mg/kg/日以上: 精巣重量減少、精上皮変性	U.S. NTP, 1993
ラット Wistar 雄 4-8 匹/群 対照群: 6 匹	経口投与	1、2、5、20 日間 100 mg/kg/ 日 群は 20 日間投与のみ	0、100、300 mg/kg/日	100 mg/kg/日: 体重増加抑制、胸腺及び精巣重量の減少 (20 日間投与) 300 mg/kg/日: 体重増加抑制 (1 日投与)、胸腺、精巣、肝臓、腎臓、脾臓及び心臓重量の減少 (2 日投与)、胸腺皮質のリンパ球の枯渇 (5 日以上投与)	Kawamoto et al., 1990
ラット SD 雌雄 6 匹/群	経口投与 (飲水)	21 日間	雄: 0、2,000、6,000 ppm 雌: 0、1,600、4,800 ppm	すべての投与群: 胸腺の萎縮、NK 細胞の細胞傷害性の亢進、抗体産生の低下 雄 2,000 ppm 以上及び雌 4,800 ppm: 脾細胞インターフェロン- γ の産生低	Exon et al., 1991

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				下 雄 6,000 ppm: 精巣重量の減少	
ラット F344/N 雌雄 5-6 週齢 10 匹/群	経口投与 (飲水)	13 週間	0、750、1,500、 3,000、4,500、6,000 ppm (雄: 0、71、165、 324、715、806 mg/kg/日 雌: 0、70、 135、297、546、 785 mg/kg/日 相 当量)	雌雄: 1,500 ppm 以上: 体重増加抑制、脾臓の被膜の線維化 6,000 ppm: 全例死亡、臨床症状として下痢、異常 体位、振戦、蒼白、呼吸促迫、昏睡 雄: 750 ppm 以上: 精巣萎縮 1,500 ppm 以上: 精巣及び胸腺重量減少、精上皮変性、 胸腺萎縮 雌: 750 ppm 以上: 胸腺重量減少 雄: LOAEL = 750 ppm (71 mg/kg/日) (本評価書の判断) 雌: LOAEL = 750 ppm (70 mg/kg/日) (本評価書の判断)	U.S. NTP, 1993
モルモット 雄 3 匹/群	経口投与 (強制)	5 週間 5 日/週	0、250、500 mg/kg/ 日	250 mg/kg/日以上: 精巣萎縮、白血球数減少	Nagano et al., 1984
ハムスタ ー 雄 4 匹/群	経口投与 (強制)	5 週間 5 日/週	0、62.5、125、500 mg/kg/日	125 mg/kg/日以上: 精巣萎縮 500 mg/kg/日: 白血球数減少	Nagano et al., 1984
マウス B6C3F ₁ 雌雄 5 匹/群	吸入暴露	9 日間 6 時間/日	0、100、300、1,000 ppm (0、310、930、3,110 mg/m ³)	300 ppm 以上: 胸腺萎縮 1,000 ppm: 赤血球数及び白血球数の減少、骨髄の 細胞密度の低下、精巣の変性	Miller et al., 1981
ラット F344 雌雄 10 匹/群	吸入暴露	9 日間 6 時間/日	0、100、300、1,000 ppm (0、310、930、3,110 mg/m ³)	雌 300 ppm 及び雄 1,000 ppm 以上: 赤血球数、白血球数、ヘモグロビン濃 度及びヘマトクリット値の減少、なら びに胸腺重量の減少、胸腺皮質、脾臓 及びリンパ節でのリンパ球の枯渇、骨 髄の細胞密度の低下、精巣の変性	Miller et al., 1981
ラット Wistar 雄 8 週齢 10 匹/群	吸入暴露	10 日間 6 時間/日	0、100、300 ppm (0、311、933 mg/m ³)	300 ppm: 体重増加抑制、精巣萎縮、胸腺萎縮、 赤血球数、白血球数、ヘモグロビン濃 度及びヘマトクリット値減少	Doe et al., 1983
ラット 雌雄 SD 10 匹/群	吸入暴露	13 週間 6 時間/日 5 日/週	0、30、100、300 ppm (0、90、310、930 mg/m ³)	雄 300 ppm: 精巣萎縮 雌雄 300 ppm: 体重増加抑制、肝臓重量減少、胸腺萎 縮、白血球数、血小板数、ヘモグロビ ン濃度及びヘマトクリット値の減少、 血漿タンパク減少 雌雄: NOAEL = 100 ppm (310 mg/m ³)	Miller et al., 1983b

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ウサギ 雌雄 New Zealand White 5 匹/群	吸入暴露	13 週間 6 時間/日 5 日/週	0、30、100、300 ppm (0、90、310、930 mg/m ³)	雄 100 ppm 以上: 精巣萎縮、精上皮変性 雌雄 100 ppm 以上: 胸腺リンパ組織の中等度の萎縮 雌雄 300 ppm: 体重増加抑制、胸腺重量減少、白血球 数、血小板数 (雄のみ)、ヘモグロビ ン濃度及びヘマトクリット値の減少 雌雄: NOAEL = 30 ppm (90 mg/m ³)	Miller et al., 1983b
ラット 雄 SD 11-12 週齢 20 匹/群	経皮 開放適用	単回	0、625、1,250、 2,500 mg/kg	625 mg/kg 以上: 精子細胞及び精子数減少、精子の形態 異常、受胎能低下	Feuston et al., 1989
ラット 雄 8 匹/群	経皮	4 週間 5 日/週 開放ある いは閉塞 適用	0、100、1,000 mg/kg/日	1,000 mg/kg: 精巣萎縮、骨髄細胞密度の低下、赤血 球及び白血球数減少 (開放適用では影響はより軽度)	Fairhurst et al., 1989
モルモッ ト 雄、5 匹 対照:7 匹	経皮	13 週間 6 時間/日 5 日/週 閉塞適用	0、1,000 mg/kg/日	1,000 mg/kg: 体重減少、脾臓重量減少、精巣萎縮、 リンパ球減少、平均赤血球容積の増加 を伴った赤血球数減少、好中球増加	Hobson et al., 1986

7.3.5 生殖・発生毒性

EGME の実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-6 に示す。

a. 生殖毒性試験

ICR マウス (20 匹/群) に EGME の 0、0.03、0.1、0.3% 溶液 (雄: 0、60、198、540 mg/kg/日; 雌: 0、58、194、584 mg/kg/日相当) を、交配前の 1 週間及び交配期間の 14 週間 (及び交配終了後の 3 週間) 経口 (飲水) 投与した NTP 連続交配プロトコールによる試験 (同居期間中の産児は直ちに除外) (Task2) で、投与による体重変化はなかったが、0.1% 以上の群に平均生存産児数の減少がみられ、0.3% 群では受胎率の低下、妊娠回数減少がみられた (U.S. NTP, 1988a)。

Task2 の離乳児 (雌雄各 20 匹/群) に親世代と同じ濃度の溶液を与え、生後 74±10 日目から同群の雌雄と 1 週間の交配期間を設け (交尾成立後の雌は単独飼育)、その後 3 週間 (投与) の分娩状況を観察した実験 (Task4) で、0.1% 群に受胎率の低下がみられた。分娩後の雌の性周期にはいずれの群にも異常は認められなかった。なお、交配期間終了 5 週間後の剖検で、雄の 0.03% 群に精子形態異常増加、0.1% 群に精子数の減少がみられたが、雌の生殖器系に異常は認められなかった (U.S. NTP, 1988a)。

C57BL/6 マウス (20 匹/群)、C3H マウス (20 匹/群) においても同様の NTP 連続交配プロトコールによる試験が行われており、C3H マウスの 0.3% 群では妊娠動物が得られず、マウスの他の系統種 (ICR、C57BL/6) に比べて生殖毒性に対して大きな影響がみられた (U.S. NTP, 1988b, 1989)。

SD ラット (20 匹/群) に EGME の 0、0.01、0.03、0.1% 溶液を、交配前の 1 週間及び交配期間の 14 週間 (及び交配終了後の 3 週間) 経口 (飲水) 投与した NTP の連続交配プロトコールによる試験 (同居期間中の産児は直ちに除外) (Task2) で、投与による体重変化はなかったが、0.01% 群に生存産児体重増加、0.03% 群以上に平均生存産児数の減少、0.1% 群に受胎率の低下が認められた (U.S. NTP, 1990a)。

引き続き 0.03% 群の雌雄は、非投与の雌雄と 1 週間の交配期間 (非投与) を設け、その後 3 週間 (投与) の分娩状況を観察した (Task3) 結果、0.03% 群の雌雄の受胎率に有意な低下は認められなかったが、雄の 0.03% 群と雌の非投与群と交配では、平均生存産児数の減少がみられた。交配期間終了 5 週間後に行った雌雄の剖検で、雄 0.03% 以上に肝臓重量減少、精嚢腺、精巣上体重量減少が、0.1% に腎臓、精巣及び前立腺重量減少、精子運動性低下、精子数の減少がみられたが、雌の生殖器系に異常は認められなかった (U.S. NTP, 1990a)。

Task2 の離乳児に親世代と同じ濃度の溶液を与え、生後 80±10 日目から同群の雌雄と 1 週間の交配期間を設け (交尾成立後の雌は単独飼育)、その後 3 週間 (投与) の分娩状況を観察した実験 (Task4) で、0.1% 以上の群に受胎率に有意な差はみられなかったが、雌雄の 0.03% 群に平均生存産児数の減少がみられた。分娩後の雌の性周期にはいずれの群にも異常は認められなかった。なお、交配期間終了 5 週間後の雌雄の剖検で、雄の 0.01% に精子運動性の低下、体重減少、肝臓及び腎臓重量減少、精巣上体の重量減少、前立腺重量減少がみられ、雌の 0.03% 群に体重減少、肝臓及び腎臓重量減少がみられたが、雌の生殖器系に異常は認められなかった (U.S. NTP, 1990a)。

SD ラット (20 匹/群) に EGME の 0、0.006、0.012、0.024% 溶液を、交配前の 1 週間及び交配期間の 14 週間 (及び交配終了後の 3 週間) 経口 (飲水) 投与した NTP の連続交配プロトコールによる試験 (同居期間中の産児は直ちに除外) (Task2) で、投与による受胎率の低下が認められなかったが、0.024% 群に平均生存産児数の減少が認められた (U.S. NTP, 1990b)。

引き続き 0.024% 群の雌雄は、非投与の雌雄と 1 週間の交配期間 (非投与) を設け、その後 3 週間 (投与) の分娩状況を観察した (Task3) 結果、0.024% 群の雌雄の受胎率に有意な低下は認められなかったが、雄の 0.024% 群と雌の非投与群との交配では、雄の生存産児数の減少がみられた。交配期間終了 5 週間後に行った雌雄の剖検で、雌の 0.024% に肝臓重量増加がみられたが、雌の生殖器系に異常は認められなかった (U.S. NTP, 1990b)。

Task2 の離乳児に親世代と同じ濃度の溶液を与え、生後 80±10 日目から同群の雌雄と 1 週間の交配期間を設け (交尾成立後の雌は単独飼育)、その後 3 週間 (投与) の分娩状況を観察した実験 (Task4) で、0.006% 以上の群に受胎率に有意な差はみられなかったが、雌雄の 0.012% 群に生存産児体重増加、0.024% に生存産児体重増加、平均生存産児数の減少がみられた。分娩後の雌の性周期にはいずれの群にも異常は認められなかった。なお、交配期間終了 5 週間後の雌雄の剖検で、雄の 0.024% に体重減少、腎臓重量減少、精巣重量減少がみられたが、雌の生殖器系に異常は認められなかった (U.S. NTP, 1990b)。以上より本評価書では生殖毒性に対する NOAEL は 0.012% (F₀ 世代の雄、雌それぞれの 9.6、15.3 mg/kg/日に相当し、F₁ 世代の雄、雌それぞれの 8.1、14.2 mg/kg/日) とした。

雄F344ラット (20匹/群) にEGME 0、50、100、200 mg/kgを5日間連日強制経口投与した後、8週間にわたり、毎週2匹の無処置雌と交配させ、8週間の休息期間の後、さらに1週間の交配を行った実験で、100 mg/kg群に交配期間5週目の受胎率 (妊娠雌数 / 交尾動物数) の低下、生存産児数の減少及び着床前胚損失の増加、200 mg/kg群に4週目の受胎率の低下、生存産児数の減少、3週目の着床前胚損失の増加、2回目の交配期間でも受胎率の低下 (対照群の70%) が認められた (Chapin et al., 1985)。

雌雄のSDラットにEGME 0、30、100、300 ppmを6時間/日、5日/週の頻度で13週間吸入暴露した後、暴露群雌は無処置の雄と1回交配、暴露群雄は無処置の雌と週1回、2週間交配させ、自然分娩させた実験で、暴露群雌と、30、100 ppm暴露群雄と交配した無処置の雌では、交配成績、分娩状況に暴露の影響はみられなかったが、300 ppm暴露群雄と交配した雌では、暴露終了時の受胎率は20%で、出産した雌はいなかった。しかし、暴露終了後13及び19週間経過した時点で受胎率はそれぞれ、55及び50%となり、胚児死亡率は対照群と同等レベルまで回復した (Rao et al., 1983)。

雄SDラットにEGME 0、625、1,250 mg/kg (2,500 mg/kgは衰弱のため投与中止) を4回/日に分割して7日間/週、14週間経皮閉塞適用した実験で、無処置雌との1:1 交配の結果、625 mg/kgに受胎率の低下が認められ、1,250 mg/kg群の4、7、10週目の受胎率は0であったが、14週目には回復傾向が見られた。剖検 (4、7、10、15週目に各群5匹) の結果、投与群に精巣、精巣上体重量低値、4~10週目に精巣内精子細胞数減少、形態異常精子数増加、10週目に精巣上体精子細胞数の減少がみられた (Feuston et al., 1989)。なお、1,250、2,500、5,000 mg/kgを開放適用した実験でも同様の結果が得られている (Feuston et al., 1989)。

以上、系統種の異なるマウス及びSDラットを用いたNTPの連続交配プロトコールによる経口 (飲水) 投与試験より、生殖毒性に対するNOAELは、SDラットを用いた試験の0.012% (F₀世代の雄、雌それぞれの9.6、15.3 mg/kg/日に相当し、F₁世代の雄、雌それぞれの8.1、14.2 mg/kg/日に相当) である (U.S. NTP, 1990b)。

表 7-6 エチレングリコールモノメチルエーテルの生殖・発生毒性試験結果

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献													
マウス ICR 投与群: 雌雄各 20 匹/ 群 対照群: 雌雄各 40 匹	経口投与 (飲水)	Task2 交配前 1 週間 交配期間 14 週間 及び 交配期間終了後 3 週間 (分娩、哺育期間)	0、0.03、0.1、 0.3% (雄:0、60、198、 540 mg/kg/日 ; 雌:0、58、194、 584 mg/kg/日相当)	0.03%以上: 症状、体重変化なし 0.1%以上: 平均生存産児数減少 0.3% 受胎率 (妊娠ペア / 同居ペア) 低下傾向 (8/27)、妊娠回数減少 剖検結果 F ₀ : 雄 0.03%以上: 腎臓重量増加 雄 0.3% : 精巣重量減少、精子形態異常増加、運動精子数減少 雌 0.03%以上: 腎臓重量増加、生殖器系に異常なし	U.S. NTP, 1988a													
		Task4 Task2 の離乳児 (雌雄各 20 匹/群) に親世代と同じ濃度の水を与え、生後 74±10 日目から同群の雌雄と 1 週間の交配期間を設け (交尾成立後の雌は単独飼育)、その後 3 週間 (投与) の分娩状況を観察した実験	0、0.03、0.1%	同群の雌雄との交配結果 受胎率 (妊娠ペア / 同居ペア) 低下 <table border="1"> <thead> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>受胎率</th> <th>コメント</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>85%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>0.03%</td> <td>0.03%</td> <td>80%</td> <td>平均生存産児数減少</td> </tr> <tr> <td>0.1%</td> <td>0.1%</td> <td>35%*</td> <td>交配率の減少 平均生存産児数減少</td> </tr> </tbody> </table> *: P<0.05 剖検結果 F ₁ : 雄 0.03%以上: 精子形態異常増加 雄 0.1% : 運動精子数減少 雌: 生殖器系に異常なし		雄	雌	受胎率	コメント	0%	0%	85%		0.03%	0.03%	80%	平均生存産児数減少	0.1%
雄	雌	受胎率	コメント															
0%	0%	85%																
0.03%	0.03%	80%	平均生存産児数減少															
0.1%	0.1%	35%*	交配率の減少 平均生存産児数減少															
マウス C57BL/6 投与群: 雌雄各 20 匹/ 群 対照群: 雌雄各 40 匹	経口投与 (飲水)	Task2 交配前 1 週間 交配期間 14 週間 及び 交配期間終了後 3 週間 (分娩、哺育期間)	0、0.03、0.1、 0.3% (雄:0、53、170、 505 mg/kg/日 ; 雌:0、54、174、 543 mg/kg/日相当)	0.03%以上: 症状、体重変化なし 0.1%以上: 平均生存産児数減少、生存産児体重増加 0.3% 受胎率 (妊娠ペア / 同居ペア) 低下傾向 (7/28)、妊娠回数減少、全胎児死亡 剖検結果 F ₀ : 雄 0.1%以上: 精巣上体重量減少、精子形態異常増加 雄 0.3% : 体重減少、腎臓重量減少、精巣重量減少、精子数減少、運動性低下 雌 0.03%以上: 生殖器系に異常なし	U.S. NTP, 1988b													
		Task4 (ICR マウスと同一条件で行われた。但し 0.1%群の実験動物数は雌雄各 6 匹。)	0、0.03、0.1%	同群の雌雄との交配結果 受胎率 (妊娠ペア / 同居ペア) 低下 <table border="1"> <thead> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>受胎率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>70%</td> </tr> <tr> <td>0.03%</td> <td>0.03%</td> <td>50%</td> </tr> </tbody> </table>		雄	雌	受胎率	0%	0%	70%	0.03%	0.03%	50%				
雄	雌	受胎率																
0%	0%	70%																
0.03%	0.03%	50%																

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結 果				文 献													
				0.1%	0.1%	0%*															
				0.1%	0.1%	0%*															
				*: P< 0.05																	
				剖検結果 F ₁ : 雄 0.03%以上: 腎臓重量増加 雄 1.0% : 精嚢重量減少、精子形態異常増加 雌: 生殖器系に異常なし																	
マウス C3H 投与群: 雌雄各 20 匹/ 群 対照群: 雌雄各 40 匹	経口投与 (飲水)	Task2 交配前 1 週間 交配期間 14 週間 及び 交配期間終了後 3 週間 (分娩、哺育期間)	0、0.03、0.1、 0.3% (雄:0、64、219、 636 mg/kg/日; 雌:0、63、235、 645 mg/kg/日相当)	0.03%以上: 症状、体重変化なし 0.1%: 平均生存産児数減少 0.3% 妊娠動物なし				U.S. NTP, 1989													
		Task4 (ICR マウスと同一条件で行われた。但し、対照、0.03、0.1%群の実験動物数は雌雄各 11、15、6 匹)	0、0.03、0.1%	同群の雌雄との交配結果 受胎率 (妊娠ペア / 同居ペア) 低下 <table border="1"> <thead> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>受胎率</th> <th>コメント</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>90%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>0.03%</td> <td>0.03%</td> <td>87%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>0.1%</td> <td>0.1%</td> <td>0%*</td> <td>全動物交配なし</td> </tr> </tbody> </table> *: P< 0.05 剖検結果 F ₁ : 雄 0.1% : 精子運動性低下、精子形態異常増加 雄 0.3% : 体重減少、精巣重量減少、精子数減少 雌 0.03%以上: 肝臓重量減少、 雌 0.1%以上: 卵巣重量減少 雌 0.3%: 体重減少	雄	雌	受胎率		コメント	0%	0%	90%		0.03%	0.03%	87%		0.1%	0.1%	0%*	全動物交配なし
雄	雌	受胎率	コメント																		
0%	0%	90%																			
0.03%	0.03%	87%																			
0.1%	0.1%	0%*	全動物交配なし																		
ラット SD 投与群: 雌雄 各 20 匹/群 対照群: 雌雄各 40 匹	経口投与 (飲水)	Task2 交配前 1 週間 交配期間 14 週間 及び 交配期間終了後 3 週間 (分娩、哺育期間)	0、0.01、0.03、 0.1% (雄 : 0、8.8、 23.6、75.8 mg/kg/日; 雌 : 0、12.7、36.3、 122.1 mg/kg/日 相当)	0.01%: 生存産児の体重増加 0.03%以上: 平均生存産児数減少 0.1% 受胎率 (妊娠ペア / 同居ペア) 低下 (1/20)				U.S. NTP, 1990a													
				剖検結果 F ₀ : 雄 0.03%以上: 肝臓重量減少、精嚢、精巣上部及び精巣上部尾重量減少 雄 0.1% : 腎臓、精巣及び前立腺重量減少、精子運動性低下、精子数減少 雌 0.03%以上: 生殖器系に異常なし																	

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献																	
		Task3 非投与雌雄との1週間の交配期間(非投与)後3週間	0、0.03%	非投与雌雄との交配結果 受胎率(妊娠ペア/同居ペア)低下 <table border="1"> <thead> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>受胎率</th> <th>コメント</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>54%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>0%</td> <td>0.03%</td> <td>64%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>0.03%</td> <td>0%</td> <td>50%</td> <td>生存産児数減少</td> </tr> </tbody> </table>	雄	雌	受胎率	コメント	0%	0%	54%		0%	0.03%	64%		0.03%	0%	50%	生存産児数減少		
		雄	雌	受胎率	コメント																	
0%	0%	54%																				
0%	0.03%	64%																				
0.03%	0%	50%	生存産児数減少																			
Task4 Task2の離乳児(雌雄各20匹/群)に親世代と同じ濃度の水を与え、生後80±10日目から同群の雌雄と1週間の交配期間を設け(交尾成立後の雌は単独飼育)、その後3週間(投与)の分娩状況を観察した実験	0、0.01、0.03% (雄:0、9.1、27.2 mg/kg/日; 雌:0、15.0、40.8 mg/kg/日相当)	同群の雌雄との交配結果 受胎率(妊娠ペア/同居ペア)低下 <table border="1"> <thead> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>受胎率</th> <th>コメント</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>95%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>0.01%</td> <td>0.01%</td> <td>84%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>0.03%</td> <td>0.03%</td> <td>100%</td> <td>平均生存産児数減少</td> </tr> </tbody> </table> 剖検結果 F ₁ : 雄 0.01%: 精子運動性低下 雄 0.03%: 体重減少、肝臓及び腎臓重量減少、精巣上体及び精巣上体尾重量減少、前立腺重量減少 雌 0.03%: 体重減少、肝臓及び腎臓重量減少	雄	雌	受胎率	コメント	0%	0%	95%		0.01%	0.01%	84%		0.03%	0.03%	100%	平均生存産児数減少				
雄	雌	受胎率	コメント																			
0%	0%	95%																				
0.01%	0.01%	84%																				
0.03%	0.03%	100%	平均生存産児数減少																			
ラット SD 投与群: 雌雄各20匹/群 対照群: 雌雄各40匹	経口投与(飲水)	Task2 交配前1週間 交配期間14週間 及び 交配期間終了後3週間(分娩、哺育期間)	0、0.006、0.012、0.024% (雄:0、5.0、9.6、20.9 mg/kg/日; 雌:0、7.3、15.3、32.7 mg/kg/日相当)	0.024%: 平均生存産児数減少 剖検結果 F ₀ : 雌 0.024%: 肝臓重量増加、生殖器系に異常なし	U.S. NTP, 1990b																	
		Task3 非投与雌雄との1週間の交配期間(非投与)後3週間	0、0.024%	非投与雌雄との交配結果 受胎率(妊娠ペア/同居ペア)低下 <table border="1"> <thead> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>受胎率</th> <th>コメント</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>63%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>0%</td> <td>0.024%</td> <td>70%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>0.024%</td> <td>0%</td> <td>70%</td> <td>雄生存産児数減少</td> </tr> </tbody> </table>		雄	雌	受胎率	コメント	0%	0%	63%		0%	0.024%	70%		0.024%	0%	70%	雄生存産児数減少	
		雄	雌	受胎率		コメント																
0%	0%	63%																				
0%	0.024%	70%																				
0.024%	0%	70%	雄生存産児数減少																			
Task4 (前出のSDラットのデータと同一条件で行われた。但し、対照、0.03、0.1%群の実験動物数は雌雄各11、15、6	0、0.006、0.012、0.024% (雄:0、3.9、8.1、15.6 mg/kg/日; 雌:0、7.1、14.2、24.6 mg/kg/日相当)	同群の雌雄との交配結果 受胎率(妊娠ペア/同居ペア)低下 <table border="1"> <thead> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>受胎率</th> <th>コメント</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>90%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>0.006%</td> <td>0.006%</td> <td>85%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>0.012%</td> <td>0.012%</td> <td>90%</td> <td>生存産児体重増加</td> </tr> </tbody> </table>	雄	雌	受胎率	コメント	0%	0%	90%		0.006%	0.006%	85%		0.012%	0.012%	90%	生存産児体重増加				
雄	雌	受胎率	コメント																			
0%	0%	90%																				
0.006%	0.006%	85%																				
0.012%	0.012%	90%	生存産児体重増加																			

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結 果			文 献																		
				0.024%	0.024%	100%																			
		匹)		0.024%	0.024%	100%	生存産児体重増加、平均生存産児数減少																		
				剖検結果 F ₁ : 雄 0.024% : 体重減少、腎臓重量減少、精巣重量減少 雌 0.006%以上: 生殖器官への影響なし 生殖毒性に対する NOAEL 0.012% (F ₀ 世代の雄、雌それぞれの 9.6、15.3 mg/kg/日に相当し、F ₁ 世代の雄、雌それぞれの 8.1、14.2 mg/kg/日に相当)																					
ラット F344 雄 20 匹/群	強制経口 投与	5 日間 連日投与した後、8 週間にわたり、毎週 2 匹の無処置雌と交配させ、8 週間の休息期間の後、さらに 1 週間の交配を行った実験	0、50、100、200 mg/kg	100 mg/kg 群 : 受胎率 (妊娠雌数 / 交尾動物数) の低下 (交配期間 5 週目)、生存産児数の減少、着床前胚損失の増加 200 mg/kg 群 : 受胎率の低下 (4 週目)、生存産児数の減少、着床前胚損失の増加 (3 週目) 2 回目の交配期間でも受胎率の低下 (対照群の 70%)			Chapin et al., 1985																		
ラット SD 雌雄	吸入暴露	13 週間 6 時間/日 5 日/週 暴露群雌は無処置の雄と 1 回交配、暴露群雄は無処置の雌と週 1 回、2 週間交配させ、自然分娩させた実験	0、30、100、300 ppm	暴露群雌及び 30、100 ppm 暴露群雄と交配した無処置雌 : 交配成績、分娩状況に影響なし 300 ppm 暴露群雄と交配した雌 : 受胎率低下 (20%) 暴露終了後、13 及び 19 週間経過した時点のごの受胎率はそれぞれ、55 及び 50% となり、また胚児死亡率は対照群と同等レベルに回復した。			Rao et al., 1983																		
ラット SD 雄 20 匹/群	経皮 閉塞適用	14 週間 7 日/週	0、625、1,250 mg/kg (4 回/日に分割) 2,500 mg/kg は衰弱のため投与中止	無処置雌との 1:1 交配成績 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>625</th> <th>1,250</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 週目</td> <td>5/5</td> <td>4/4</td> </tr> <tr> <td>4 週目</td> <td>3/5</td> <td>0/3</td> </tr> <tr> <td>7 週目</td> <td>1/5</td> <td>0/4</td> </tr> <tr> <td>10 週目</td> <td>4/5</td> <td>0/3</td> </tr> <tr> <td>14 週目</td> <td>5/5</td> <td>2/4</td> </tr> </tbody> </table>				625	1,250	-1 週目	5/5	4/4	4 週目	3/5	0/3	7 週目	1/5	0/4	10 週目	4/5	0/3	14 週目	5/5	2/4	Feuston et al., 1989
	625	1,250																							
-1 週目	5/5	4/4																							
4 週目	3/5	0/3																							
7 週目	1/5	0/4																							
10 週目	4/5	0/3																							
14 週目	5/5	2/4																							
				剖検 (4、7、10、15 週目に各群 5 匹) 625 mg/kg 以上 精巣、精巣上体重量低値 4-10 週目の精巣中精子細胞数減少、形態異常精子数増加 10 週目の精巣上体精子細胞数減少																					

b. 発生毒性試験

EGME の実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-7 に示す。

b-1. 経口投与

ICRマウスの妊娠11日にEGME 0、304 mg/kg/日を投与した実験で、母動物には影響はなかったが、投与群の胎児の指に奇形が認められた (Hardin and Eisenmann, 1987)。

雌ICRマウスの妊娠7～14日目にEGME 0、31.25、62.5、125、250、500、1,000 mg/kg/日を強制経口投与した実験で、母動物には250 mg/kg/日以上に体重増加抑制、1,000 mg/kg/日に白血球数減少がみられた。子宮内の所見として、250 mg/kg/日以上に生存胎児数の減少がみられ、1,000 mg/kg/日では生存胎児が得られなかった。胎児には、31.25 mg/kg/日以上に骨格奇形 (頸椎弓の分岐・分離)、125 mg/kg/日以上に胎児体重低値、250 mg/kg/日に外表奇形 (外脳、指の奇形) がみられた (Nagano et al., 1984)。BUAでは本データの母動物に対するNOAELを125 mg/kg/日、発生動物に対するNOAELを31.25 mg/kg/日としている。

雌ICRマウスの妊娠7～13日目のいずれか1日にEGME 0、500 mg/kg/日を強制経口投与した実験で、投与群で吸収胚増加 (9、10、11日目投与)、胎児体重の低値、骨格奇形として指の奇形 (合指、短指、欠指、多指) 及び脊椎癒合の発生頻度の増加 (9、10、11、12日目投与) が認められた (Horton et al., 1985)。

雌SDラットの妊娠7～18日目にEGME 0、60、120、250、500、1,000、2,500、5,000 ppm (0、16、31、73、140、198、290、620 mg/kg/日 相当量) を経口 (混餌) 投与し、妊娠20日目に帝王切開した実験で、母動物には500 ppm以上に体重増加抑制、2,500 ppm以上に母動物の一般状態の悪化がみられ、子宮内の所見として250 ppm以上に全胚吸収母動物数が増加し、500 ppm以上には生存胎児は得られなかった。胎児には60 ppm以上に有意な体重低値がみられ、120 ppm以上に自然発生的には起きるとは考えられない心血管系の奇形がみられた (Nelson et al., 1989)。本評価では、母動物に対するNOAELを120 ppm (31 mg/kg/日相当)、胎児の発生毒性に対するLOAELを60 ppm (16 mg/kg/日相当)と判断する。

雌SDラットの妊娠7～18日目にEGME 0、60、120 ppm (0、16、31 mg/kg/日 相当量) を経口 (混餌) 投与し、自然分娩させた実験で、母動物に妊娠期間の延長のみがみられ、児には生後25日目までの死亡率増加がみられたが、生後48～65日目に実施した行動・学習能検査 (8の字運動活性、シンシナチ迷路、驚愕反射、条件付け回避) で毒性学的意義のある変化はなかった (Nelson et al., 1989)。

雌SDラットの妊娠7～13日目にEGME 0、50、75 mg/kg/日を強制経口投与し、自然分娩させた実験で、投与群に体重増加抑制、妊娠期間延長、分娩母動物数減少、分娩児数減少、生存産児体重低値がみられた。75 mg/kg/日では分娩後3日目までに全乳児が死亡した。50 mg/kg/日群の児動物の生後体重は低値であり、心電図検査で心筋細胞の脱分極に伴うQRS群の持続時間の延長 (3週齢)、心室再分極を表すT-波の増加 (6週齢) がみられ、心室内伝導速度の遅延が示された。病理組織学的な異常はなかった (Torasson and Breitenstein, 1988)。

雌アカゲザルの妊娠20～45日目にEGME 0、12、24、36 mg/kg/日を強制経口投与し、妊娠100日目に帝王切開した実験で、12 mg/kg/日以上で投与期間中、用量に依存した食欲の減退または消失に伴う体重減少、胎児死亡の増加みられ、36 mg/kg/日群に生存胎児は得られなかった。生存胎児の外形、骨格 (X線)、内臓に異常はなかった (Scott et al., 1989)。

b-2. 吸入暴露

雌CF-1マウスの妊娠6～15日目にEGME蒸気 0、10、50 ppm (0、31、155 mg/m³) を吸入暴露し、妊娠18日目に帝王切開した実験で、50 ppm群の母動物に体重増加抑制がみられ、胎児には精巣低形成及び骨格変異 (腰肋) の発生率増加がみられた (Hanley et al., 1984)。

雌F344ラットの妊娠6～15日目にEGME蒸気 0、3、10、50 ppm (0、9、31、157 mg/m³) を吸入暴露し、妊娠21日目に帝王切開した実験で、50 ppm群の母動物に体重増加抑制がみられ、胎児には骨格変異 (腰椎突起 Lumbar spurs) 及び化骨遅延 (椎体) の発生率増加がみられたが、胎児の外形、内臓には異常はなかった。著者らは母動物に対するNOAELを10ppm、発生毒性のNOAELを10ppmとしている (Hanley et al., 1984)。

雌ウサギの妊娠6～18日目にEGME蒸気 0、3、10、50 ppm (0、9、31、157 mg/m³) を吸入暴露し、妊娠29日目に帝王切開した実験で、50 ppm群の母動物に体重増加抑制、肝臓重量増加、子宮内の所見として吸収胚の増加がみられ、胎児には外表奇形 (関節拘縮、内反足、無爪、短指、欠指、臍ヘルニア 等)、内臓奇形 (心室中隔欠損、鎖骨下動脈形成不全、無腎、腎奇形、腎盂拡張、横隔膜ヘルニア、卵巣欠損、膀胱低形成 等)、骨格奇形 (指骨欠損) の発生率増加がみられた。10 ppmでは母・児共に無影響であった。著者らは母動物に対するNOAELを10ppm、発生毒性のNOAELを10ppmとしている (Hanley et al., 1984)。

雌ラットの妊娠6～17日目にEGME蒸気0、100、300 ppmを6時間/日、吸入暴露し、自然分娩させた実験で、100 ppm群の母動物に妊娠期間延長、分娩母動物数減少 (9/20)、生存産児数減少がみられ、3日目の生存率も低下した。300 ppm群の母動物には体重増加抑制がみられ、すべての母動物が分娩しなかった (子宮内の死亡) (Doe et al., 1983)。

雌ラットの妊娠7～13日目にEGME蒸気0、25 ppmを7時間/日、吸入暴露し、自然分娩させた実験で、児の生後10～90日目に実施した行動・学習試験 (傾斜板試験、ロータロッド試験、オープンフィールド試験、回転籠運動試験、受動回避学習試験、オペラント学習試験) で暴露影響はみられなかった。一方、雄ラットにEGME蒸気 0、25 ppmを7時間/日、7日/週の頻度で6週間吸入暴露した後、無処置の雌ラットと交配し、その産児に対し、同じ試験を実施した結果、受動回避学習試験で被刺激回数、被刺激時間の有意な増加が認められた。なお、生後21日目の児の脳内神経伝達物質分布を分析した結果、雌雄いずれの暴露においても暴露群と対照群に差異は認められなかった (Nelson et al., 1984a)。

b-3. 経皮投与

雌SDラットの妊娠12日目にEGME 0、250、500、1,000、2,000 mg/kgを経皮開放適用し、妊娠20日目に帝王切開した実験で、母動物には500 mg/kg 以上に体重増加抑制がみられ、胎児には500 mg/kg 以上の群に外表奇形 (前肢屈曲)、内臓異常 (腎盂拡大、尿管拡張) の発現率の増加、1,000 mg/kg群に胎児体重低値、外表奇形 (兔唇、鎖肛、短尾 等)、内臓奇形 (心臓逆位、心室中隔欠損 等)、骨格奇形 (欠指、合指、肋骨奇形 等) の発現率の増加がみられた (Feuston et al., 1990)。

雌ラットの妊娠6～17日目にEGME 0、3、10、30、100%溶液、10 mL/kg/日を6時間/日、経皮閉塞適用し、自然分娩させ分娩後5日目まで観察した実験 (Chernoff-Kavlock法) で、10%群に

産児数の減少と新生児生存率の低下、30%群ではすべての母動物が分娩せず、100%群の母動物はすべて死亡した (Wickramartne, 1986)。

b-4. 腹腔内投与

雌ラットに5 mmol/kg (380 mg/kg) を妊娠12日目に腹腔内投与した実験で、胎児で死亡や四肢の奇形がみられた (Scott et al., 1987)。

b-5. 発生毒性発現の作用機序

ラットの妊娠12日目にEGME 315 mg/kgを腹腔内投与した実験で、妊娠20日目の生存胎児のすべてに奇形が発生したが、アルコールデヒドロゲナーゼの阻害剤である4-メチルピラゾール 100 mg/kgをEGMEと同時に腹腔内投与してメトキシ酢酸への代謝を阻害すると奇形発生率は100%から10%に減少した (Ritter et al., 1985)。

また、4-メチルピラゾールの前処理またはエタノールの同時投与によってEGMEの代謝を抑制すると、EGMEを単独で投与したときにみられた胎児に対する催奇形性が大幅に減少した (Sleet et al., 1988)。

これらの結果から、EGMEを投与した母動物中で代謝により生成したメトキシ酢酸が、胎児に対する発生毒性を発現する物質であり、メトキシ酢酸は消失半減期が長く、胎児組織中に蓄積することから、胎児がメトキシ酢酸に長時間暴露され、その結果、発生毒性影響が現れると考えられる (GDCh BUA, 1996)。

以上、生殖毒性については、系統種の異なるマウス及びSDラットを用いたNTPの連続交配プロトコールによる経口 (飲水) 投与試験より、生殖毒性に対するNOELは、SDラットを用いた試験の0.012% (F₀世代の雄、雌それぞれの9.6、15.3 mg/kgに相当し、F₁世代の雄、雌それぞれの8.1、14.2 mg/kgに相当) である。

発生毒性については、母動物に対して体重低値、子宮内の所見として吸収胚の増加及び生存胎児数の減少が認められ、胎児に対して母動物に毒性がみられる用量、あるいはそれより低用量で、体重低値、化骨遅延等の発育抑制作用、さらには心臓奇形、外表奇形、及び骨格奇形等の催奇形作用が認められた。EGMEの発生毒性に対するNOAELは、吸入暴露では、New Zealand White ウサギの妊娠6～18日目に吸入暴露した試験の、胎児に対する外表、骨格、内臓奇形の発生増加を指標とした10 ppm (31 mg/m³) である (Hanley et al., 1984)。経口投与のLOAELは、SDラットの妊娠7～18日目に投与した発生毒性試験の、胎児に対する体重低値を指標とした60 ppm (16 mg/kg/日相当) である (Nelson et al., 1989)。

表 7-7 エチレングリコールモノメチルエーテルの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR 雌 投与群: 16 匹 対 照 群 :14 匹	強制経口 投与	妊娠 11 日目 妊娠 18 日目に 帝王切開	0、304 mg/kg/日	母動物: 体重、子宮内所見に影響なし 胎児: 前後肢の指の奇形 (合指、短 指、欠指: 112/176) (胎児は外形と指の骨格のみ観察)	Hardin & Eisenmann, 1987
マウス ICR 雌 21-24 匹/群	強制経口 投与	妊娠 7-14 日目 妊娠 18 日目に 帝王切開	0、31.25、62.5、 125、250、500、 1,000 mg/kg/日	母動物: 250 mg/kg/日以上: 体重増加抑制 生存児数減少 1,000 mg/kg/日: 全胎児死亡 胎児: 31.25 mg/kg/日以上: 骨格変異 (頸椎弓の 分岐・分離)、化骨遅 延 62.5 mg/kg/日以上: 骨格奇形 (肋骨・椎骨 の癒合または形成不 全) 125 mg/kg/日: 胎児体重低値 250 mg/kg/日: 外表奇形 (外脳、指の 奇形) 母動物: NOAEL=125 mg/kg/日 (BUA による判断) 発生毒性: NOAEL=31.25 mg/kg/日 (BUA による判断)	Nagano et al., 1984
マウス ICR 雌 12 週齢 9-16 匹/群	強制経口 投与	9、10、11、12、 13 日目のい ずれか 1 日 いずれも妊娠 18 日目に帝王 切開 妊娠 12 日目ま たは妊娠 20 日 目	0、500 mg/kg/日	母動物: 吸収胚増加 (9-11 日目投与) 胎児: 体重低値 指の奇形 (合指、短指、欠指、 多指)、脊椎の癒合 発生頻度増 加 (9-12 日目投与) 胎児はいずれも外形と骨格のみ観察	Horton et al., 1985

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雌 9-11 匹/群	経口投与 (混餌)	妊娠 7-18 日目 妊娠 20 日目に 帝王切開	0、60、120、250、 500、1,000、2,500、 5,000 ppm (0、16、31、73、 140、198、290、 620 mg/kg/日相 当)	母動物: 250 ppm 以上: 全吸収母動物数増加 500 ppm 以上: 体重増加抑制 全胎児死亡 2,500 ppm 以上: 運動性低下、被毛粗 剛、1 例死亡 5,000 ppm: 下痢、呼吸困難、眼及び鼻 からの分泌、脱毛 胎児: 60 ppm 以上: 胎児体重低値 120 ppm: 骨格変異 (癒合肋骨、14 肋骨) (4/49) 用量相関なし 心血管系の奇形 ^{a)} (2/96) 250 ppm: 心血管系の奇形 ^{a)} (4/7) ^{a)} 重複あるいは異所性大動脈弓、心室 中隔欠損、食道あるいは気管支狭窄 母動物: NOAEL=120 ppm (31 mg/kg/日) (本評価書の判断) 発生毒性: LOAEL=60 ppm (16 mg/kg/日) (本評価書の判断)	Nelson et al., 1989
ラット SD 雌 12 匹/群	経口投与 (混餌)	妊娠 7-18 日目 自然分娩	0、60、120 ppm (0、16、31 mg/kg/ 日相当)	母動物: 妊娠期間延長 (生存胎児数に影 響なし) 児: 生後 25 日目までの死亡率増加 行動・学習能検査 (生後 48-65 日目) で有意な変化なし 8 の字運動活性 シンシナチ迷路 驚愕反射 条件付け回避	Nelson et al., 1989
ラット SD 雌 30 匹/群 対照群: 25 匹	強制経口 投与	妊娠 7-13 日目 自然分娩	0、50、75 mg/kg/ 日	母動物: 50 mg/kg/日以上: 体重増加抑制 妊娠期間延長、分娩母動物数減少 分娩児数減少、生存産児体重低値 75 mg/kg/日: 分娩後 3 日目までに全乳児死亡 児: 50 mg/kg/日: 生後体重低値 心電図検査の異常 QRS 群延長 (3 週齢) T-波の増加 (6 週齢)	Toraason & Breitenstein, 1988

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
アカゲザル 雌 6-14 匹/群	強制経口 投与	妊娠 20-45 日目 妊娠 100 日目に帝王切開	0、12、24、36 mg/kg/日	母動物： 投与期間中の食欲減退または消失 無処置：自然流産 10-20% 12 mg/kg/日：胎児死亡 (3 匹) 24 mg/kg/日：胎児死亡 (3/10 匹) 36 mg/kg/日：胎児死亡 (8/8 匹) 胎児： 36 mg/kg/日：死亡胎児 1 例に両前肢の欠指	Scott et al., 1989
マウス CF-1 雌 30-32 匹/群	吸入暴露	妊娠 6-15 日目 6 時間/日 妊娠 18 日目に帝王切開	0、10、50 ppm (0、31、155 mg/m ³)	母動物： 50 ppm 体重増加抑制 胎児： 10 ppm: 精巣低形成の発生率増加 (3/136) 骨格変異 (腰肋) の発生率増加 (49/260) 50 ppm: 精巣低形成の発生率増加 (8/132*) 骨格変異 (腰肋) の発生率増加 (82/251*) *p<0.05 母動物：NOAEL=10 ppm 発生毒性：NOAEL=10 ppm	Hanley et al., 1984
ラット 雌 F344 30-31 匹/群	吸入暴露	妊娠 6-15 日目 6 時間/日 妊娠 21 日目に帝王切開	0、3、10、50 ppm (0、9、31、157 mg/m ³)	50 ppm: 母動物： 体重増加抑制 胎児： 骨格変異 (腰椎突起 Lumbar spurs) 発生率増加(57/307) 化骨遅延 (椎体) の発生率増加 (97/307) 母動物：NOAEL=10 ppm 発生毒性：NOAEL=10 ppm	Hanley et al., 1984
ウサギ New Zealand White 雌 29-30 匹/群	吸入暴露	妊娠 6-18 日目 6 時間/日 妊娠 29 日目に帝王切開	0、3、10、50 ppm (0、9、31、157 mg/m ³)	50 ppm 母動物： 体重増加抑制、肝臓重量増加 吸収胚の増加 (46/191) 胎児： 胎児体重低値 外表 ^{a)} 、骨格 ^{b)} 、内臓奇形 ^{c)} 発生率の増加 (91/145) 外表、骨格、内臓変異発生率の増加 ^{a)} 外表奇形 (関節拘縮、内反足、無爪、短指、欠指、臍ヘルニア等) ^{b)} 内臓奇形 (心室中隔欠損、鎖骨下動脈形成不全、無腎、腎奇形、腎盂拡張、横隔膜ヘルニア、卵巣欠損、膀胱低形成等) ^{c)} 骨格奇形 (指骨欠損) 母動物：NOAEL=10 ppm (31 mg/m ³)	Hanley et al., 1984

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				発生毒性：NOAEL=10 ppm (31 mg/m ³)	
ラット Alderley Park 雌 20 匹/群	吸入暴露	妊娠 6-17 日目 6 時間/日 自然分娩	0、100、300 ppm (0、311、933 mg/m ³)	母動物： 100 ppm: 妊娠期間の延長 分娩母動物数減少 (9/20) 生存産児数減少 300 ppm: 体重増加抑制 全母動物 非分娩 新生児： 100 ppm: 3 日目生存率低下	Doe et al., 1983
ラット SD 雌 15 匹/群	吸入暴露	妊娠 7-13 日目 または 妊娠 14-20 日目 7 時間/日 自然分娩	0、25 ppm	児 (生後 10-90 日目) に対する行動・ 学習試験で影響なし 傾斜板試験 ロータロッド試験 オープンフィールド試験 回転籠運動試験 受動回避学習試験 オペラント学習試験 児 (生後 21 日目) の脳内神経伝達物質 分布を分析 アセチルコリン 脳: 減少、脳 幹: 増加 ドーパミン 脳: 増加、脳幹及 び小脳: 減少 ノルエピネフリン 脳幹: 増加、 中脳: 減少 5-ヒドロキシトリプトアミン 脳幹、小 脳及び中脳: 増加	Nelson et al., 1984a
ラット SD 雄 18 匹/群	吸入暴露	6 週間 7 時間/日、 7 日/週	0、25 ppm 無処置雌と交配 し、児 (生後 10-90 日目) に対し、行 動・学習試験実施	受動回避学習試験： 被刺激回数、被刺激時間の有意増加 児 (生後 21 日目) の脳内神経伝達物質 分布を分析：暴露群と対照群に差異は 認められない	
ラット SD 雌 11-41 匹/群	吸入暴露	妊娠 7-15 日目 7 時間/日	0、50、100、200 ppm (0、157、315、620 mg/m ³)	母動物： 50 ppm 以上: 吸収率増加 胎児： 50 ppm 以上: 吸収率増加、体重減少、内臓、骨格 変異の発生率の増加、 200 ppm: 胎児の全例死亡	Nelson et al., 1984b
ラット SD 雌 8-10 匹/群	経皮 開放適用 (経口摂 取防止の カラーを 装着)	妊娠 12 日目 妊娠 20 日目に 帝王切開	0、250、500、1,000、 2,000 mg/kg	母動物 500 mg/kg 以上: 体重増加抑制 胎児 500 mg/kg 以上: 外表奇形 (前肢屈曲) 内臓異常 (腎盂拡大、尿管拡張) 1,000 mg/kg: 以上 胎児体重低値 外表奇形 (兔唇、鎖肛、短尾 等) 内臓奇形 (心臓逆位、心室中隔欠 損 等) 骨格奇形 (欠指、合指、肋骨奇形 等)	Feuston et al., 1990

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Alpk/AP 雌 10 匹/群	経皮 閉塞適用	妊娠 6-17 日目 (一般的な定義 では 5-16 日目) 6 時間/日 自然分娩	0、3、10、30、100% 溶液を 10 mL/kg/ 日	母動物: 100%: 全例死亡 胎児: 10%: 産児数の減少 新生児生存率の低下 30%: 全母動物 非分娩	Wickramartne, 1986
ラット 雌	腹腔内投 与	妊娠 12 日目 妊娠 20 日目に 帝王切開	5mmol/kg (380 mg/kg)	胎児の死亡、四肢の奇形 指の骨格のみを観察	Scott et al., 1987

7.3.6 遺伝毒性

EGME の遺伝毒性試験結果を表 7-8 に示す。

in vitro 試験では、ネズミチフス菌の TA97、TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株で代謝活性化酵素の有無に関わらず陰性を示し (McGregor et al., 1983; Zeiger et al., 1992)、マウスリンフォーマ細胞、CHO 細胞 (チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞)、ヒト線維芽細胞を用いた試験、ヒトリンパ細胞を用いた姉妹染色分体交換試験においても陰性を示した (Chiewchanwit and Au, 1994; Ma et al., 1993; McGregor, 1980, 1984)。一方、ヒトリンパ細胞を用いた染色体異常試験で陽性を示した報告があるが、11,000 μ g/mL 以上の高濃度で細胞を 24 時間培養することによって陽性を示した (Chiewchanwit and Au, 1994)。

in vivo 試験では、ラット及びマウスを用いた優性致死試験で陰性であったとの報告がある (Anderson et al., 1987; McGregor, 1980; McGregor et al., 1983; Rao et al., 1983) 一方で、弱い優性致死がみられたとの報告もある (Anderson et al., 1987; Chapin et al., 1985)。ショウジョウバエによる SLRL 突然変異試験では、弱い陽性を示したが、信頼できる再現性は得られていない (McGregor, 1980)。

EGME の代謝物、メトキシアセトアルデヒド、メトキシ酢酸の遺伝毒性試験が行われており、試験結果を表 7-9 及び表 7-10 に示す。

メトキシアセトアルデヒドに対しては、CHO 細胞を用いた HGPRT 試験で陰性を示したが、CHO 細胞を用いた GPT 試験、CHO 細胞及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験の S9 無添加の系で陽性を示した (Ma et al., 1993; Chiewchanwit and Au, 1994)。

メトキシ酢酸に対しては、CHO 細胞を用いた HGPRT 試験及び GPT 試験で陰性を示した (Ma et al., 1993)。

以上、EGME に対するネズミチフス菌株を用いた復帰変異試験、マウスリンフォーマ細胞、CHO 細胞、ヒト線維芽細胞を用いた試験、ヒトリンパ細胞を用いた姉妹染色分体交換試験で陰性を示し、またほとんどの *in vivo* 試験で陰性であることから、EGME が遺伝毒性を有する物質である可能性は小さい。ただし、弱い優性致死がみられたとの報告がある。EGME の代謝物であるメトキシ酢酸に対しては、調査した範囲内の試験報告の中で、陽性を示したとの報告はな

いが、メトキシアセトアルデヒドに対しては、培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験等の S9 無添加の系で陽性を示した。

表 7-8 エチレングリコールモノメチルエーテルの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量		結果		文献
				最低	最高	-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	プレインキュベーション法	- 33,000 μ g/plate		-	-	McGregor et al., 1983
	復帰変異試験	ネズミチフス菌 TA97 TA98 TA100 TA1535	プレインキュベーション法	100- 10,000 μ g/plate		-	-	Zeiger et al., 1992
	復帰変異試験 forward	<i>Schizosaccharomyces pombe</i> P1		48,000 μ g/mL		-	-	Abbondandolo et al., 1980
	マウスリンフォーマ試験	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y (TK)		0.01- 100 μ g/plate		ND	-	McGregor, 1984
	遺伝子突然変異試験 HGPRT 試験	チャイニーズハムスターCHO 細胞		3,800-76,100 μ g/mL 76,100 μ g/mL		-	ND	Ma et al., 1993
	遺伝子突然変異試験 GPT 試験	チャイニーズハムスターCHO 細胞		7,600-76,100 μ g/mL		-	ND	Ma et al., 1993
	染色体異常試験	ヒトリンパ細胞	1 時間培養	761-9,513 μ g/mL		-	ND	Chiewchanwit & Au, 1994
	染色体異常試験	ヒトリンパ細胞	24 時間培養	11,415-45,660 μ g/mL		+	ND	Chiewchanwit & Au, 1994
	不定期 DNA 合成試験	ヒト線維芽細胞		76-9,663 μ g/mL		-	-	McGregor et al., 1980; 1984
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ細胞		76 - 9,513 mg/kg		-	ND	Chiewchanwit & Au, 1994
<i>in vivo</i>	優性致死試験	マウス (雄) ICR 10 匹/群	経口	0、500、750、1,000、 1,500 mg/kg		-		Anderson et al., 1987
	優性致死試験	ラット (雄) CD 20 匹/群	経口	0、500、750、1,000、 1,500 mg/kg		(+)		Anderson et al., 1987
	優性致死試験	ラット (雄) F344	飲水	0、50、100、200 mg/kg/日相当) 5 日間		(+)		Chapin et al., 1985
	優性致死試験	ラット (雄) SD 10 匹/群	吸入	0、78、1,555 mg/m ³ 5 日間 7 時間/日		-		McGregor, 1980; McGregor et al., 1983

試験系	試験材料	処理条件	用量		結果		文献
			最低	最高	-S9	+S9	
優性致死試験	ラット (雄) SD 20-30 匹/群	吸入	0、93、311、933 mg/m ³ 13 週間 6 時間/日 5 日/週		—		Rao et al., 1983
染色体異常 試験	マウス B6C3F ₁	経口	0、35、70、150、 300、500、800、 1,100、1,600、 1,900、2,500 mg/kg		—		Au et al., 1993
染色体異常 試験	マウス	経口	1,200、1,400、 1,600、1,900mg/kg		—		Au et al., 1993
染色体異常 試験	マウス	経口	35、350、500mg/kg 7 日間		—		Au et al., 1993
染色体異常 試験	マウス	静脈注射	800、1,000、 1,400mg/kg		—		Au et al., 1993
染色体異常 試験	ラット CD 雌雄	吸入	0、78、1,555 mg/m ³ 7 時間		—		McGregor, 1980; McGregor et al., 1983
染色体異常 試験	ラット CD 雌雄	吸入	0、78、1,555 mg/m ³ 5 日間 7 時間/日		—		McGregor, 1980; McGregor et al., 1983
SLRL 試験 Sex-linked 劣性致死試験	ショウジョウバ エ	吸入	0、149 mg/m ³ 7 日間 7 時間/日 0、746 mg/m ³ 5 日間 7 時間/日		+		McGregor, 1980
SLRL 試験 Sex-linked 劣性致死試験	ショウジョウバ エ	吸入	0、373 mg/m ³ 6 日間 7 時間/日		+		McGregor, 1980
SLRL 試験 Sex-linked 劣性致死試験	ショウジョウバ エ	吸入	0、112 mg/m ³ 10 日間 7 時間/日		—		McGregor, 1980

+: 陽性、 -: 陰性、 (+): 弱い陽性、 ND: データなし

表 7-9 メトキシアセトアルデヒドの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量		結果		文献
				最低	最高	-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	遺伝子突然変異試験 HGPRT 試験	チャイニーズハムスターCHO 細胞 K1-BH4		74-1,482 μ g/mL 741 μ g/mL		-	ND ND	Ma et al., 1993
	遺伝子突然変異試験 GPT 試験	チャイニーズハムスターCHO 細胞 AS52		74-1,482 μ g/mL		+	ND	Ma et al., 1993
	染色体異常試験	チャイニーズハムスターCHO 細胞 K1-BH4	3 時間培養	371-2,964 μ g/mL		+	ND	Chiewchanwit & Au, 1994
	染色体異常試験	チャイニーズハムスターCHO 細胞 AS52	3 時間培養	93-1,482 μ g/mL		+	ND	Chiewchanwit & Au, 1994
	染色体異常試験	ヒトリンパ細胞	1 時間培養	741-4,446 μ g/mL		+	ND	Chiewchanwit & Au, 1994
	染色体異常試験	ヒトリンパ細胞	24 時間培養	4-371 μ g/mL		+	ND	Chiewchanwit & Au, 1994
	SCE 試験 姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ細胞	1 時間培養	741-2,223 μ g/kg		+	ND	Chiewchanwit & Au, 1994
	SCE 試験 姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ細胞	24 時間培養	4-74 μ g/kg		+	ND	Chiewchanwit & Au, 1994

+: 陽性、 -: 陰性、 ND: データなし

表 7-10 メトキシ酢酸の遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量		結果		文献
				最低	最高	-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	遺伝子突然変異試験 HGPRT 試験	チャイニーズハムスターCHO 細胞 K1-BH4		74-1,482 μ g/mL 741 μ g/mL		-	ND ND	Ma et al., 1993
	遺伝子突然変異試験 GPT 試験	チャイニーズハムスターCHO 細胞 AS52		74-1,482 μ g/mL		-	ND	Ma et al., 1993

+: 陽性、 -: 陰性、 ND: データなし

7.3.7 発がん性

調査した範囲内では、EGME の実験動物に対する発がん性に関する試験報告は得られていない。また、国際機関等では EGME の発がん性を評価していない (ACGIH, 2003; IARC, 2003; U.S. EPA, 2003; U.S. NTP, 2002; 日本産業衛生学会, 2003)。

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

EGME は呼吸器、皮膚、消化器を経由して吸収され、速やかに体内に分布する。呼吸器、皮膚、消化器を経由して吸収された EGME は主として尿中に排泄される。尿中からは、主な代謝

物として、メトキシ酢酸、*N*-メトキシアセチルグリシン、エチレングリコールが検出されている。EGME の代謝には2 経路が考えられており、第1 はEGME がメトキシ酢酸へ酸化され、さらにグリシン抱合体になって排泄される経路である。ヒトの場合、メトキシ酢酸は尿中に抱合を受けずに排泄され、実験動物では多くがグリシン抱合体として排泄される。第2 は*O*-デアアルキラーゼによってEGME がエチレングリコールに代謝される経路であり、マウスによる実験ではさらにメトキシ酢酸及びグリシンに代謝され、尿中に排泄されることが報告されている。

腹腔内投与したラットで血漿中のEGME の半減期が0.6 時間との報告があり、EGME からメトキシ酢酸への代謝は非常に速やかに進行するとみられるが、ボランティアに対する吸入暴露試験で尿中のメトキシ酢酸の消失半減期が77.1 時間と推算されており、メトキシ酢酸の消失は非常に緩やかに進行するとみられる。

多くの反復投与試験や生殖・発生毒性試験結果から、代謝物であるメトキシ酢酸の滞留が、標的臓器で観察された毒性の原因であると推定され、毒性学的に重要であることが示されている。

ヒトに対する急性影響としては、死亡が認められる他、悪心、チアノーゼ、呼吸亢進、頻脈、代謝性アシドーシス、錯乱、激昂などの中樞神経系に対する影響や、腎臓の黒色化及び尿細管の変性等の腎臓、肝臓への影響がみられた。慢性影響として中樞神経障害、大球性貧血や白血球減少症などの造血器系に対する毒性、免疫系及び精巣に対する影響がみられているが、慢性影響として報告された症例の多くが混合暴露によるものであり、現れた症状がEGME によるものか明らかではないが、後述する動物試験によってみられた毒性影響とよく一致している。

実験動物に対するEGME の急性毒性試験では、経口投与のLD₅₀はマウスで2,800 mg/kg、ラットで2,460~3,400 mg/kg、経皮適用のLD₅₀はウサギで1,280~2,000 mg/kg、吸入暴露のLC₅₀はマウスで4,600 mg/m³ (7時間)、ラットで4,700 mg/m³ (7時間)である。

動物実験ではEGME は眼、皮膚に刺激性を有する。皮膚感作性に関する報告は得られていない。

反復投与毒性試験では、主に造血系、精巣に影響がみられ、その他、神経系・胸腺・腎臓・肝臓への影響もみられている。造血系への影響としては、胸腺皮質、脾臓、リンパ節でのリンパ球の枯渇、骨髄の細胞密度の低下がみられる。精巣への毒性影響としては、精巣萎縮、精子細胞及び精母細胞の変性が多くみられ、EGME は精細管における生殖細胞、特に精母細胞に作用して精子形成を阻害する。吸入経路のNOAELは、New Zealand Whiteウサギを用いた13週間吸入暴露試験の精巣毒性及び胸腺リンパ組織萎縮を指標とした30 ppm (90 mg/m³) である。経口経路では、F344/Nラットを用いた13週間経口 (飲水) 試験で、雄750 ppmに精巣萎縮、雌750 ppmに胸腺重量減少がみられたことから、LOAELは750 ppm (70 mg/kg/日相当) である。

生殖毒性については、系統種の異なるマウス及びSD ラットを用いたNTP の連続交配プロトコールによる経口 (飲水) 投与試験より、生殖毒性に対するNOAEL は、SD ラットを用いた試験の0.012% (F₀ 世代の雄、雌それぞれの9.6、15.3 mg/kg/日に相当、F₁ 世代の雄、雌それぞれの8.1、14.2 mg/kg/日に相当) である。

発生毒性については、母動物に対して体重低値、子宮内の所見として吸収胚の増加及び生存胎児数の減少が認められ、胎児に対して母動物に毒性がみられる用量、あるいはそれより低用

量で、体重低値、化骨遅延等の発育抑制作用、さらには心臓奇形、外表奇形、及び骨格奇形等の催奇形作用が認められた。EGME の発生毒性に対する NOAEL は、吸入暴露では、New Zealand White ウサギの妊娠 6～18 日目に吸入暴露した試験で、胎児に対する外表、骨格、内臓奇形の発生増加を指標とした 10 ppm (31 mg/m³) である。経口投与では、SD ラットの妊娠 7～18 日目に投与した発生毒性試験で、胎児に対する体重低値を指標とした LOAEL の 60 ppm (16 mg/kg/日相当) である。

遺伝毒性は、EGME に対するネズミチフス菌株を用いた復帰変異試験、マウスリンフォーマ細胞、CHO 細胞、ヒト線維芽細胞を用いた試験、ヒトリンパ細胞を用いた姉妹染色分体交換試験で陰性を示し、またほとんどの *in vivo* 試験で陰性であることから、EGME が遺伝毒性を有する物質である可能性は小さい。ただし、弱い優性致死がみられたとの報告がある。EGME の代謝物であるメトキシ酢酸に対しては、調査した範囲内の試験報告の中で、陽性を示したとの報告はないが、メトキシアセトアルデヒドに対しては、培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験等の S9 無添加の系で陽性を示した。

発がん性に関しては、調査した範囲内で発がん性に関する試験報告は得られていない。

国際機関等では EGME の発がん性を評価していない。

文 献 (文献検索時期：2003年4月¹⁾)

- Abbondandolo, A., Bonatti, S., Corsi, C., Corti, G., Fiorio, R., Leporini, C., Mazzaccaro, A. and Nieri, R. (1980) The use of organic solvents in mutagenicity testing. *Mutat. Res.*, 79, 141-150. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) TLVs and BEIs.
- Ahmed, A.E., Jacob, S. and Au, W.W. (1994) Quantitative whole body autoradiographic disposition of glycol ether in mice: Effect of route of administration. *Fundam. Appl. Toxicol.* 22, 266-276.
- Anderson, D., Brinkworth, M.H., Jenkinson, P.C., Clode, S.A., Creasy, D.M. and Gangolli, S.D. (1987) Effect of ethylene glycol monomethyl ether on spermatogenesis, dominant lethality, and F1 abnormalities in the rat and the mouse after treatment of F0 males. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 7, 141-158.
- Au, W.W., Moris, D.L., and Legator, M.S. (1993) Evaluation of the clastogenic effects of 2-methoxyethanol in mice. *Mutat. Res.*, 300, 273-279. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- BASF (1960) Bericht über die Prüfung der Hautwirkung von Methyl- und Äthylglykol im Vergleich zu Butylglykol. Unveröffentlichter Bericht Nr. VIII/326 vom 20.7.60 der BASF AG, Ludwigshafen. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- BASF (1982) Bericht über die Prüfung der akuten Toxizität: Goldorfe. Unveröffentlichter Bericht vom 23.09. 1982 der BASF AG, Ludwigshafen. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Benville, P. (1974) Unpublished report transmitted from Tiburon Laboratory (Dawson et al., 1975 から引用)
- Bonitenko, Y.Y., Kutsenko, S.A., Kuposov, E.S. and Bonitenko, E.Y. (1990) Acute poisonings with ethylene glycol ethers. *Klin. Med.*, 68, 126-130.
- Bridie, A.L., Wolff, C.J.M. and Winter, M. (1979) The acute toxicity of some petrochemicals to goldfish. *Water Res.*, 13, 623-626.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoa I. bakterienfressende Flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, 11, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977a) Grenzwerte der Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, 10, 87-98.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977b) Befunde der Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien *Daphnia magna*. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, 10, 161-166.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1978) Grenzwerte der Schädigung wassergefährdender Stoffe gegen Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. *Vom Wasser*, 50, 45-60.

¹⁾ データベースの検索を 2003 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。なお、検索日以降に入手した有害性データについても、安全評価管理小委員会の承認が得られた文献 (*印で示す) は追加した。

- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Ergebnisse der schadwirkung wassergefahrdender stoffe gegen *Daphnia magna* in einem weiterentwickelten standardisierten testverfahren. Z. Wasser Abwasser Forschung, 15, 1-6.
- Carpenter, C.P. and Smyth, H.F., Jr. (1946) chemical burns of the rabbit conea. Am. J. Ophthalmol. 29, 1363-1372. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Chapin, R.E. and Lamb, IV, J.C. (1984) Efects of ethylene glycol monomethyl ether on various parameters of testicular function in the F344 rat. Environ. Health Perspect., 57, 219-224.
- Chapin, R.E., Dutton, S.L., Ross, M.D. and Lamb IV, J.C. (1985) The recovery of the testis over 8 weeks after short-term dosing with ethylene glycol monomethyl ether: Histology, cell-specific enzymes, and rete testis fluid protein. Fundam. Appl. Toxicol., 5, 515-525.
- Chiewchanwit, T. and Au, W.W. (1994) Cytogenetic effects of 2-methoxyethanol and its metabolite, methoxyacetaldehyde, in mammalian cells in vitro. Mutat. Res. 320, 125-132. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Cohen, R. (1984) Reversible subacute ethylene glycol monomethyl ether toxicity associated with microfilm production: a case report. Am. J. Ind. Med., 6, 441-446. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Cook, R.R., Bodner, K.M., Kolesar, R.C., Van Peenen, P.F.D., Dickson, G.S., and Flanagan, K. (1982) A cross-sectional study of ethylene glycol monomethyl ether process employees. Arch. Environ. Health, 37, 346-351.
- Creasy, D.M., Flynn, J.C., Gray, T.J.B. and Butler, W.H. (1985) A quantitative study of stage-specific spermatocyte damage following administration of ethylene glycol monomethyl ether in the rat. Exp. Mol. Pathol., 43, 321-336. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Daston, G.P., Rogers, J.M., Versteeg, D.J., Sabourin, T.d., Banies, D. and Marsh, S.S. (1991) Interspecies comparisons of A/D ratios: A/D ratios are not constant across species. Fundam. Appl. Toxicol., 17, 696-722.
- Dawson, G.W., Jennings, A.L., Drozdowski, D. and Rider, E. (1975/1977) The acute toxicity of 47 industrial chemicals to fish and saltwater fishes. J. Hazaed. Mater. 1., 303-318.
- Delbarre, F., Kahan, A., de Gery, A. and Konrad, K. (1980) Immunologie. Action immunomodulatrice du methoxy-2 ethanol et de derives homologues chez le rat. C.R. Acad. Sci. Paris, Serie. D, 291, 215-218. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Denkhaus, W., Steldern, D., Botzenhardt, U., and Konietzko, H. (1986) Lymphocyte subpopulations in solvent-exposed workers. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 57, 109-115.
- Doe, J.E., Samuels, D.M., Tinston, D.J. and de Silva Wickramaratne, G.A. (1983) Comparative aspects of the reproductive toxicology by inhalation in rats of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether. Toxicol. Appl. Pharmacol., 69, 43-47.
- Dugard, P.H., Walker, M., Mawdsley, S.J., and Scott, R.C. (1984) Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. Environ. Health Perspect., 57, 193-197.
- ECETOC, European Chemical Industry Ecology & Toxicology Centre (1995) The toxicology of

glycol ethers and its relevance to man. Technical Report, No. 64.

- Exon, J.H., Mather, G.G., Bussiere, J.L., Olson, D.P. and Talcot, P.A. (1991) Effects of subchronic exposure of rats to 2-methoxyethanol or 2-butoxyethanol. thymic atrophy and immunotoxicity. *Fund. Appl. Toxicol.*, 16, 830-840.
- Fairhurst, S., Knight, R., Marrs, T.C., Scawin, J.W., Spurlock, M.S. and Swanston, D.W. (1989) Percutaneous toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and of dipropylene glycol monomethyl ether in the rat. *Toxicology*, 57, 209-215.
- Feuston, M.H., Bodnar, K.R., Kerstetter, S.L., Grink, C.P., Belcak, M.J., Singer, E.J. (1989) Reproductivetoxicity of 2-methoxyethanol applied dermally to occluded and nonoccluded sites in male rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 100, 145-161.
- Feuston, M.H., Kerstetter, S.L., Wilson, P.D. (1990) Teratogenicity of 2-methoxyethanol applied as a single dermal dose to rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 15, 448-456.
- Foster, P.M.D., Creasy, D.M., Foster, J.R. and Grey, T.J.B. (1984) Testicular toxicity produced by ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. *Environ. Health Perspect.*, 57, 207-217.
- Gautheron, P., Dukic, M., Alix, D., and Sina, J.F. (1992) Bovine corneal opacity and permeability test: An in vitro of peculiar irritancy. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 18, 442-449. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1996) Methylglycol. BUA Report No.198-199, S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Grant, D., Sulsh, S., Jones, H.B., Gangoli, S.D. and Butler, W.H. (1985) Acute toxicity and recovery in the hemopoietic system of rats after treatment with ethylene glycol monomethyl and monobutyl ethers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 77, 187-200.
- Groeseneken, D., Veulemans, H., Masschelein, R., and Van Vlem, E. (1989) Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *Int. Arch. Ocup. Environ. Health*, 61: 243-247.
- Hanley, T.R., Yano, B.L., Nitschke, K.D. and John, J.A. (1984) Comparison of the teratogenic potential of inhaled ethylene glycol monomethyl ether in rats, mice and rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 75, 409-422.
- Hardin, B.D. and Eisenmann, C.J. (1987) Relative potency of four ethylene glycol ethers for induction of paw malformations in the CD-1 mouse. *Teratology*, 35, 321-328.
- Hobson, D.W., D'Addario, A.P., Bruner, R.H. and Uddin, D.E. (1986) A subchronic dermal exposure study of diethylene glycol monomethyl ether and ethylene glycol monomethyl ether in the male guinea pig. *Fundam. Appl. Toxicol.* 6, 339-348.
- Hoechst (1984) Garrohrchentest. OEK W84-243. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Hong, H.L., Canipe, J., Jameson, C.W. and Boorman, G.A. (1988) Cmparative effects of ethylene glycol and ethylene glycol monomethyl ether exposure on hematopoiesis and hisopathology in B6C3F1 mice. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 8, 27-38.

- Horton, V.L., Sleet, R.B., John-Greene, J.A. and Welsh, F. (1985) Development phase-specific and dose-related teratogenic effects of ethylene glycol monomethyl ether in CD-1 mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 80, 108-118.
- House, R.V., Lauer, L.D., Murray, M.J., Ward, E.C. and Dean, J.H. (1985) Immunological studies in B6C3F1 mice following exposure to ethylene glycol monomethyl ether and its principal metabolite methoxyacetic acid. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 77, 358-362.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2003) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1989) 2-Methoxyethanol, 2-etoxyethanol, and their acetates. *Environmental Health Criteria*, 115, WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva.
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Jacobs, G., Martens, M. and Mosselmans, G. (1987) Proposal of limit concentrations for skin irritation within the context of a new EEC directive on the classification and labeling of preparations. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 7, 370-378. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Jacobs, G.A. (1992) Eye irritation test on two ethylene glycol ethers. *J.Am. Coll. Toxicol.*, 11, 738. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Jacobs, G.A., Dierickx, P.J., and Martens, M.A. (1988) Evaluation of the in vitro uridine uptake inhibition assay in comparison with the in vivo eye irritation test as prescribed by the EEC. *ATLA*, 15, 290-296. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Johnson, E.M., Gabel, B.E.G and Larson, J. (1984) Developmental toxicity and structure/activity correlates of glycols and glycol ethers. *Environ. Health Perspect.*, 57, 135-139.
- Johnson, W.W. and Finley, M.T. (1980) Handbook of acute toxicity of chemicals to fish and aquatic invertebrates. *Resour. Publ.* 137, Fish Wildl. Serv., Washington, D.C., 1-3, 83. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Junke, I. and Luedemann, D. (1978) Ergebnisse der Untersuchung von 200 chemischen Verbindungen auf acute Fischtoxizität mit dem Goldorfentest. *Z. Wasser Abwasser-Forsch.*, 11, 161-164. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Kawamoto, T., Matsuo, K., Kayama, F., Hirai, M., Arashidani, K., Yoshikawa, M. and Kodama, Y. (1990) Effect of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether on hepatic metabolizing enzymes. *Toxicology*, 62, 265-274.
- Kayama, F., Yamashita, U., Kawamoto, T. and kodama, Y. (1991) Selective depletion of immature thymocytes by oral administration of ethylene glycol monomethyl ether. *Int. J. Immunopharmacol.*, 13, 531-540. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Konemann, H. (1981) Quantitative structure-activity relationships in fish toxicity studies. Part 1: Relationship for 50 industrial pollutants. *Toxicology*, 19, 209-221.
- Lailier, J., Plazonnet, B. and le Douarec, J.C. (1976) Evaluation of ocular irritation in the rabbit:

- development of and objective method of studying eye irritation. *Proc. Europ. Soc. Toxicol.*, 17, 336-350. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Larese, F., Fiorito, A. and De Zotti, R. (1992) The possible haematological effects of glycol monomethyl ether in a frame factory. *Br. J. Ind. Med.*, 49, 131-133.
- Lee, K.P. and Kinney, L.A. (1989) The ultrastructure and reversibility of testicular atrophy induced by ethylene glycol monomethyl ether (EGME) in the rat. *Toxicol. Pathol.*, 17, 759-773. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Ma, H., An, J., Hsie, A.W., and Au, W.W. (1993) Mutagenicity and cytogenicity of 2-methoxyethanol and its metabolites in Chinese hamster cells (the CHO/HPRT and AS52/GPT assays). *Mutat. Res.*, 298, 219-225. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- McGregor, D.B. (1980) NIOSH, Inveresl Research International Tier II mutagenic screening of 13 NIOSH priority compounds. Individual compound report 2-methoxyethanol, 1-110. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- McGregor, D.B. (1984) Genotoxicity of glycol ethers. *Environ. Health Perspect.*, 57, 97-103. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- McGregor, D.B., Willins, M.J., McDonald, P., Holmstrom, D. and Niemier, R.W. (1983) Genetic effects of 2-methoxyethanol and bis(2-methoxyethyl)ether. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 70, 303-316. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Mebus, C.A., Clarke, D.O., Stedman, D.B. and Welsch, F. (1992) 2-Methoxyethanol metabolism in pregnant CD-1 mice and embryos. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 112, 87-94.
- Mebus, C.A., Welsch, F. (1989) The possible role of one-carbon moieties in 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid induced development toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 99, 98-109.
- Medinsky, M.A., Singh, G., Bechtold, W.E., Bond, J.A., Sabourin, P.J., Birnbaum, L.S. and Henderson, R.F. (1990) Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F344/N rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 102, 443-455.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Miller, R.R., Ayres, J.A., Calhoun, L.L., Young, J.T. and McKenna, M.J. (1981) Comparative short-term inhalation toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in rats and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 61, 368-377.
- Miller, R.R., Herman, E.A., Langvardt, P.W., McKenna, M.J., and Schwets, B.A. (1983a) Comparative metabolism and disposition of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in male rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 67, 229-237.
- Miller, R.R., Ayres, J.A., Young, J.T. and McKenna, M.J. (1983b) Ethylene glycol monomethyl ether. I. Subchronic vapor inhalation study with rats and rabbits. *Fund. Appl. Toxicol.* 3, 49-54.
- Moss, E.J., Thomas, L.V., Cook, M.W., Walters, D.G., Foster, P.M.D., Creasy, D.M. and Gray, T.J.B. (1985) The role of metabolism in 2-methoxyethanol-induced testicular toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 79, 480-489.

- Nagano, K., Nakayama, E., Koyano, M., Oobasashi, H., Adachi, H. and Yamada, T. (1979) Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol mono alkyl ethers. *Jap. J. Ind. Health*, 21, 29-35.
- Nagano, K., Nakayama, E., Oobayashi, H., Nishizawa, T., Okuda, H. and Yamasaki, K. (1984) Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. *Environ. Health Perspect.*, 57, 75-84.
- Nakaaki, K., Fukabori, S. and Tada, O. (1980) An experimental study on percutaneous absorption of some organic solvents. *J. Sci. Labour*, 56, 1-9.
- Nelson, B.K., Setzer, J.V. and Brightwell, W.S. (1984a) Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats. *Environ. Health Perspect.*, 57, 261-271.
- Nelson, B.K., Brightwell, W.S., Burg, J.R. and Massari, V.J. (1984b) Behavioral and neurochemical alterations in the offspring of rats after maternal or paternal inhalation exposure to the industrial solvent 2-methoxyethanol. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 20, 269-279.
- Nelson, B.K., Vorhees, C.V., Scott, W.J., Jr, and Hastings, L. (1989) Effects of 2-methoxyethanol on fetal development, postnatal behavior, and embryonic intracellular pH of rats. *Neurotoxicol. Terato.*, 11, 273-284.
- NIOSH (1986) *Health hazard evaluation report: Precision Castparts Corporation, Portland, Oregon, Cincinnati, Ohio*, National Institute for Occupational Safety and Health (Report No. HETA-84-415-1688).
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Nitter-Hauge, S. (1970) Poisoning with ethylene glycol monomethyl ether:report of two cases. *Acta Med. Scand.*, 188, 277-280. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Price, K.S., Waggy, G.T. and Conway, R.A. (1974) Brine shrimp bioassay and seawater BOD of petrochemicals. *J. Water Pollut. Control Fed.*, 46, 63-77.
- Rao, K.S., S.R. Cobel-Geard, J.T. Young, et al. (1983) Ethylene glycol monomethyl ether. II. Reproductive and dominant lethal studies in rats. *Fund. Appl. Toxicol.*, 3, 80-85.
- Ritter, E.J., Scott, W.J., Jr., Randall, J.L. and Ritter, J.M. (1985) Teratogenicity of dimethoxyethyl phthalate and its metabolites methoxyethanol and methoxyacetic acid in the rat. *Teratology*, 32, 25-31. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Romer, K.G., Bagle, F. and Frundt, K.J. (1985) Ethanol-induced accumulation of ethylene glycol monoalkyl ethers in rats. *Drug Chem. Toxicol.*, 8, 255-264.
- Sabourin, P.J., Medinsky, M.A., Thurmond, F., Birnbaum, L.S., and Henderson, R.F. (1992) Effect of dose on the disposition of methoxyethanol, ethoxyethanol, and butoxyethanol administered dermally to male F344/N rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 19, 124-132. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Sabourin, P.J., Medinsky, M.A., Thurmond, F., Birnbaum, L.S., and Henderson, R.F. (1993) Erratum to "Effect of dose on the disposition of methoxyethanol, ethoxyethanol, and butoxyethanol

- administered dermally to male F344/N rats.” *Fundam. Appl. Toxicol.*, 20, 508-512. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Saito, H., Koyasu, J., Yoshida, K., Shigeoka, T. and Koike, S. (1993) Cytotoxicity of 109 chemicals to goldfish GFS cells and relationship with 1-octanol/water partition coefficients. *Chemosphere*, 26, 1015-1028.
- Schuler, R.L., Hardin, B.D. and Niemeier, R.W. (1982) *Drosophila* as a tool for the rapid assessment of chemicals for teratogenicity. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 2, 293-301. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Scott, W.J., Fradkin, R., Wittfoht, W. and Nau, H. (1989) Teratologic potential of 2-methoxyethanol and transplacental distribution of its metabolite, 2-methoxyacetic acid, in non-human primates. *Teratology*, 39, 363-373.
- Scott, W.J., Jr., Nau, H., Wittfoht, W. and Merker, H.J. (1987) Ventral duplication of the autopod: chemical induction by methoxyacetic acid in rat embryos. *Development*, 99, 127-136.
- Sleet, R.B., Greene, J.A. and Welsch, F. (1988) The relationship of embryotoxicity to disposition of 2-methoxyethanol in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 93, 195-207.
- Sleet, R.B., John-Greene, J.A., and Welsch, F. (1986) Localization of radioactivity from 2-methoxy[1,2-¹⁴C]ethanol in maternal and conceptus compartments of CD-1 mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 84, 25-35.
- Smialowicz, R.J., Riddle, M.N., Luebke, R.W., Copeland, C.B., Andrews, D., Rogers, R.R., Gray, L.E., and Laskey, J.W. (1991) Immunotoxicity of 2-methoxyethanol following oral administration in Fischer 344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 109, 494-506.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (<http://esc.syrres.com/interkow/physdemo.htm> から引用)
- Sumner, S.C.J., Stedman, D.B., Clarke, D.O., Welsh, F. and Fennell, T.R. (1992) Characterization of urinary metabolites from [1,2-methoxy-¹³C]-2-methoxyethanol in mice using ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chem. Res. Toxicol.*, 5, 553-560. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Tanaka, K., Mikami, E., Suzuki, T. (1986) Methane fermentation of 2-methoxyethanol by mesophilic digesting sludge. *J. Ferment. Technol.*, 64, 305-309. (GDCh BUA, 1996 から引用)

- Toraason, M. and Breitenstein, M. (1988) Prenatal ethylene glycol monomethyl ether (EGME) exposure produces electrocardiographic changes in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 95, 321-327.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2003) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用).
- U.S. NTP (1988a) Ethylene glycolmethylether reproduction and fertility assessment when administered in drinking water. NTP report 88-106; NTIS/PB 88-211446, Environ. Health Res. and Testing Inc., USA.
- U.S. NTP (1988b) Ethylene glycolmethylether reproduction and fertility assessment when administered in C57BL/C mice when administered in drinking water. NTP 38-069; NTIS/PB 88-192240, Environ. Health Res. and Testing Inc., USA.
- U.S. NTP (1989) Ethylene glycolmethylether reproduction and fertility assessment when administered in C3H mice when administered in drinking water, 1-43; NTIS/PB 89-152565, Environ. Health Res. and Testing Inc., USA.
- U.S. NTP (1990a) Environmental Health Research and Testing, Inc. Reproductive toxicity of ethylene glycol monomethyl ether in Sprague-Dawley rats, litter two, 1-76. NTIS/PB 90-252313, US Department of commerce, Springfield. VA.
- U.S. NTP (1990b) Environmental Health Research and Testing, Inc. Final report on the reproductive toxicity of ethylene glycol monomethyl ether in Sprague-Dawley rats, litter five, 1-72. NTIS/PB 90-252321, US Department of commerce, Springfield. VA.
- U.S. NTP (1993) Toxicity studies of ethylene glycol ethers: 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol (CAS Nos, 109-86-4, 110-80-5, 110-76-2) Administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Welch, L.S. and Cullen, M.R. (1988) Effect of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: III. Hematologic effects. *Am. J. Ind. Med.* 14, 527-536.
- Welch, L.S. Schrader, S.M., Turner, T.W. and Cullen, M.R. (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction. *Am. J. Ind. Med.*, 14, 509-526.
- Wickramaratne, G.A. (1986) The teratogenic potential and dose-response of dermally administered ethylene glycol monomethyl ether (EGME) estimation in rats with the Chernoff-Kvavlock assay. *J. Appl Toxicol.*, 6, 165-166.
- Young, E.G. and Woolner, L.B. (1946) A case of fatal poisoning from 2-methoxyethanol. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 28, 267-268. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T. and Mortekmans, K. (1992) salmonellamutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, 19, 2-13, 91-92. (GDCh BUA, 1996 から引用)

- 化学物質評価研究機構 (2002a) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり).
- 環境省 (2003) 化学物質の環境リスク評価 第2巻 (平成15年3月).
- *環境省 (2003a) 2-エトキシメタノールの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する生長阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A020368-1, 2003年3月31日).
- *環境省 (2003b) 2-エトキシメタノールのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A020368-2, 2003年4月30日).
- *環境省 (2003c) 2-エトキシメタノールのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A020368-3, 2003年7月31日).
- *環境省 (2003d) 2-エトキシメタノールのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A020368-4, 2003年3月31日).
- 経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成13年度実績)の確報値. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm から引用)
- 経済産業省, 環境省 (2003) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成13年度). (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h13kohyo/shukeikekka.htm に記載あり)
- 財務省(2003), 貿易統計データベース (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>から引用).産業技術総合研究所 (2003) 産総研－曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER). (<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/>から引用)
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト／平成15年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託研究).
- 通商産業省 (1988) 通商産業公報 (1988年12月28日), 製品評価技術基盤機構, 化学物質管理情報 (<http://www.nite.go.jp> から引用).
- 日本化学工業協会 (2002) (社)日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について－2002年度化学物質排出量調査結果－ (2001年度実績)
- 日本産業衛生学会 (2003) 許容濃度等の勧告 (2003年度), 産衛誌, 45, 147-171.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	林 浩次
6. 生態影響評価	石井 聡子 野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	石井 聡子

有害性評価報告書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響 (6章)

青山 勲 岡山大学資源生物科学研究所

ヒト健康への影響 (7章)

堤 雅弘 奈良県立医科大学腫瘍病理学教室

改訂記録

- 2004年 3月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.1.0 に基づき原案作成
- 2005年 12月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加
- 2006年 3月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会
第25回安全評価管理小委員会審議了承
- 2007年 6月 語句の修正（正誤表参照）

正誤表

修正日時：2007年6月

頁・行	該当部分	修正後
21 頁、 11 行目	NOAEL を 30ppm (30mg/m ³) として(Miller et al., 1983b)。	NOAEL を 30ppm (30mg/m ³) として <u>いる</u> (Miller et al., 1983b)。