

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No.90

エチレングリコールモノエチルエーテル

Ethylene glycol monoethyl ether

化学物質排出把握管理促進法号番号：1-44

CAS 登録番号：110-80-5

2007 年 11 月

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

財団法人 化学物質評価研究機構

委託元 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「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）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

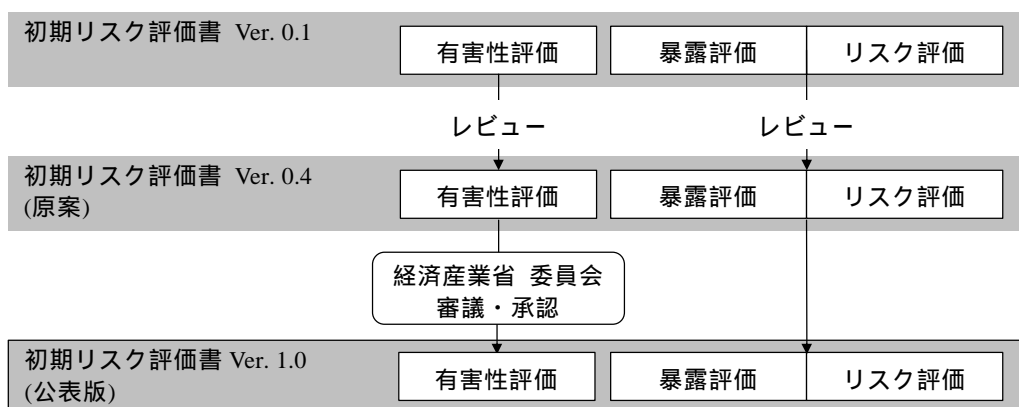
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 1.0」及び「作成マニュアル Ver. 1.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

エチレングリコールモノエチルエーテル (EGEE) には塗料やインキの溶剤、自動車エンジン洗剤の用途がある。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」によると、2001 年度 1 年間に全国合計で、届出事業者から大気に 279 トン、公共用水域に 15 トン、土壌に 3 kg 排出され、廃棄物として 347 トン、下水道に 18 トン移動している。また、届出外排出量として対象業種の届出外事業者から 2,405 トン排出されたと推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出は推計対象となっていない。

環境中の生物に対する曝露マージンと初期リスク評価: EGEE は、環境庁による 2000 年度の水質調査結果によると、河川、湖沼、海域、地下水についていずれの検体においても不検出 (検出限界 $0.9 \mu\text{g/L}$) であった。そこで環境中の水生生物に対するリスクを評価する推定環境濃度 (EEC) として、測定結果の検出限界の $1/2$ の値である $0.45 \mu\text{g/L}$ を採用した。水生生物に対して最も強い有害性を示すデータとして、甲殻類であるネコゼミジンコ属の一種に対する遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC_{50} の $1,892 \text{ mg/L}$ を採用した。曝露マージン (MOE) 4,200,000 は本評価における不確実係数積 1,000 より大きく、現時点では EGEE が環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはない判断する。

ヒト健康に対する曝露マージンと初期リスク評価: 大気 ($0.13 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (測定値))、飲料水 (地下水: $0.45 \mu\text{g/L}$ (推定値))、食物 (魚類: $0.15 \mu\text{g}/\text{kg}$ (推定値)) を経由したヒトの体重 1kg あたり 1 日摂取量を吸入、経口それぞれの経路で 0.052 及び $0.018 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と推定した。EGEE のヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康への影響のリスク評価には動物試験データを用いた。一般毒性のリスク評価には反復投与毒性試験結果として、吸入経路では、ウサギの 13 週間吸入曝露試験における雄の精巣萎縮及び変性を指標とした NOAEL 100 ppm ($390 \text{ mg}/\text{m}^3$) (換算値: $27 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$) を、経口経路では、ラットの 13 週間経口投与試験における雄の血小板減少、胸腺重量減少を指標とした NOAEL $1,250 \text{ ppm}$ (換算値: $78 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$) を用いた。また、生殖・発生毒性のリスク評価も行い、ウサギの妊娠 6~18 日に吸入曝露した試験における骨格変異の発生頻度増加を指標とした NOAEL 50 ppm ($190 \text{ mg}/\text{m}^3$) (換算値: $17 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$) を用いた。一般毒性に対する吸入経路、経口経路及び全経路の MOE $520,000$ 、 $4,300,000$ 及び $390,000$ は、いずれも一般毒性に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 500 より大きい。また、生殖・発生毒性に対する吸入経路及び全経路の MOE $330,000$ 、 $240,000$ のいずれにおいても、発生毒性に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 100 より大きい。したがって、現時点では EGEE がヒト健康に悪影響を及ぼすことはない判断する。

目 次

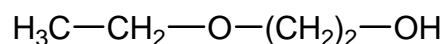
要 約.....	iii
1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名.....	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号.....	1
1.5 構造式.....	1
1.6 分子式.....	1
1.7 分子量.....	1
2. 一般情報.....	1
2.1 別 名.....	1
2.2 純 度.....	1
2.3 不純物.....	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報.....	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.....	4
5.1 大気中での安定性.....	4
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.....	5
5.4 生物濃縮性.....	6

6.	暴露評価	6
6.1	環境中分布予測	6
6.2	環境中濃度	6
6.2.1	環境中濃度の測定結果	6
6.2.2	環境中濃度の推定	7
6.3	水生生物生息環境における推定環境濃度	9
6.4	ヒトへの暴露シナリオ	10
6.4.1	環境経由の暴露	10
6.4.2	消費者製品経由の暴露	10
6.5	推定摂取量	10
7.	環境中の生物への影響	11
7.1	水生生物に対する影響	11
7.1.1	微生物に対する毒性	11
7.1.2	藻類に対する毒性	11
7.1.3	無脊椎動物に対する毒性	12
7.1.4	魚類に対する毒性	13
7.1.5	その他の水生生物に対する毒性	14
7.2	陸生生物に対する影響	14
7.2.1	微生物に対する毒性	14
7.2.2	植物に対する毒性	14
7.2.3	動物に対する毒性	14
7.3	環境中の生物への影響 (まとめ)	14
8.	ヒト健康への影響	15
8.1	生体内運命	15
8.2	疫学調査及び事例	20
8.3	実験動物に対する毒性	23
8.3.1	急性毒性	23
8.3.2	刺激性及び腐食性	23
8.3.3	感作性	24
8.3.4	反復投与毒性	24
8.3.5	生殖・発生毒性	28
8.3.6	遺伝毒性	35
8.3.7	発がん性	36
8.4	ヒト健康への影響 (まとめ)	36
9.	リスク評価	38
9.1	環境中の生物に対するリスク評価	38

9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度	38
9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	38
9.1.3	暴露マージンの算出	38
9.1.4	環境中の生物に対するリスク評価結果	39
9.2	ヒト健康に対するリスク評価	39
9.2.1	ヒトの推定摂取量	39
9.2.2	リスク評価に用いる無毒性量	39
9.2.3	暴露マージンの算出	41
9.2.4	ヒト健康に対するリスク評価結果	43
文 献	44

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エチルエーテル
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-411
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-44
1.4 CAS登録番号 : 110-80-5
1.5 構造式



- 1.6 分子式 : $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_2$
1.7 分子量 : 90.12

2. 一般情報

2.1 別名

2-エトキシエタノール、エチルグリコール、エチルセロソルブ、セルソルブ

2.2 純度

99.5%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
等を通知すべき有害物、作業環境基準 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	(Merck, 2001)
融 点	: -70	(Merck, 2001)
沸 点	: 135	(Merck, 2001)
引 火 点	: 44 (密閉式) 49 (開放式)	(IPCS, 1999 ; Merck, 2001) (Merck, 2001)
発 火 点	: 235	(IPCS, 1999)
爆 発 限 界	: 1.7 ~ 15.6 vol% (93%、空气中)	(IPCS, 1999)
比 重	: 0.931 (20℃/20℃)	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度	: 3.11 (空気 = 1、計算値)	
蒸 気 圧	: 0.5 kPa (20℃)	(IPCS, 1999)
分 配 係 数	: logKow = -0.32 (測定値)、-0.42 (推定値)	(SRC:KowWin, 2003)
解 離 定 数	: pKa = 14.8 (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 39(基準ピーク = 1.0)、59(0.49)、45(0.26) (NIST, 1998)	
吸 脱 着 性	: 土壌吸着係数 Koc = 1 (推定値)	(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, 2003) (U.S.NLM:HSDB, 2003)
ハ ン リ - 定 数	: $4.76 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ($4.70 \times 10^{-7} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$) (25℃、測定値)	(SRC:HenryWin, 2003)
換 算 係 数	: (気相、20℃) 1 ppm = $3.75 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、 $1 \text{ mg}/\text{m}^3 = 0.267 \text{ ppm}$ (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エチルエーテル (EGEE) 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 年間の国内使用量 (推定) は表 4-1 の通りであった (製品評価技術基盤機構, 2004)。EGEE の国内使用量は 1998 年以降、減少傾向にある。

表 4-1 エチレングリコールモノエチルエーテルの国内使用量 (トン)

年	1998	1999	2000	2001	2002
国内使用量 (推定)	5,000	5,000	4,800	4,500	4,000

(製品評価技術基盤機構, 2004)

4.2 用途情報

EGEE は 9 割が塗料やインキ等の溶剤として使われる。また、その他には自動車エンジン洗浄剤としても使用されている（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」という。）によると、EGEE は 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 279 トン、公共用水域へ 15 トン、土壌へ 3 kg 排出され、廃棄物として 347 トン、下水道に 18 トン移動している。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 2,405 トン、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、EGEE の対象業種別の環境媒体（大気、公共用水域、土壌）への排出量と移動量を表 4-2 に示す。その際、届出外事業者からの排出量推計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、土壌への配分は業種合計の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定した（製品評価技術基盤機構, 2004）。

表 4-2 エチレングリコールモノエチルエーテルの届出対象業種別の環境媒体への排出量
(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 ³⁾	割合 (%)
輸送用機械器具製造業	71	0	< 0.5	9	13	403	22	< 0.5	496	18
プラスチック製品製造業	29	0	0	0	8	306	17	< 0.5	352	13
金属製品製造業	45	0	0	0	11	215	12	< 0.5	272	10
なめし革・同製品・毛皮製造業	8	0	0	7	0	233	13	< 0.5	255	9
化学工業	18	12	0	< 0.5	264	201	11	< 0.5	242	9
出版・印刷・同関連産業	16	0	0	0	10	140	8	< 0.5	164	6
電気機械器具製造業	39	2	< 0.5	0	19	107	6	< 0.5	154	6
一般機械器具製造業	4	0	0	0	0	113	6	< 0.5	123	5
ゴム製品製造業	1	0	0	0	7	115	6	< 0.5	123	5

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 ³⁾	割合 (%)
その他 ²⁾	47	1	0	2	16	446	24	< 0.5	519	19
合計 ³⁾	279	15	< 0.5	18	347	2,281	124	< 0.5	2,699	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。

3) 四捨五入のため、表記上、合計があていない場合がある。

0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「< 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実施している調査によると、2001年のEGEEの製造量及びその製造段階での排出原単位(日本化学工業協会, 2002)からEGEEの製造段階における排出量は、大気へ7 kg、公共用水域へ1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EGEEの排出量のほとんどは、製造段階ではなく、使用段階での排出と考えられる。

4.3.2 その他の排出源

2001年度PRTRデータで推計対象としている以外のEGEEの排出源として、海外では床用ワックス剤からの揮発(Knoppel and Schauenburg, 1989)があると報告されている。しかし、これらの詳細についての情報は、調査した範囲では得られていない。

4.4 排出経路の推定

EGEEは、大部分が塗料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、EGEEあるいはEGEEを含む製品を使用する段階からの排出と考えられる。ワックス剤からの揮発については、定量的データが得られていないため、排出量としては考慮しない。

EGEEの放出シナリオとして、1年間に全国で、大気へ2,560トン、公共用水域へ139トン、土壌へ28 kg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エチルエーテル(EGEE)とOHラジカルとの反応速度定数が 1.54×10^{-11} cm³/分子/秒(25、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0.5~1日と計算値される。

b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、EGEE と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、EGEE と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。しかし、EGEE と二酸化窒素との反応による半減期は 9.8 時間との報告がある (U.S.NLM: HSDB, 2003)。

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、EGEE 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、EGEE 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, 2003) ので、EGEE は加水分解され難いと推定される。

5.2.2 生分解性

EGEE 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 76% 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 89%、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, 1980)。

EGEE は、下水処理場の排水由来の微生物を用いた 20、5 日間の生分解性試験では、BOD 測定での分解率は、馴化した場合には 65% で、未馴化の場合には 53% であった (Bridie et al., 1979)。活性汚泥を用いて 20 で 5 日間行った生分解性試験があり、5~10mg/L の濃度では、BOD 測定での分解率は 81% であった (Heukelekian and Rand, 1955)。また、馴化しない活性汚泥を用い、淡水及び海水での生分解性を比較した報告があり、BOD 測定での分解率は、淡水の場合、5 日間で 3%、10 日間で 88%、15 日間で 92%、20 日間で 100% であった。一方、海水の場合には、では 5 日間で 5%、10 日間で 42%、15 日間で 50%、20 日間で 62% であり、淡水と比較して生分解は遅かったとの報告もある (Price et al., 1974)。

一方、海洋及び湖沼由来の嫌気性菌を用いた生分解試験では、エタノール及び酢酸が生成したとの報告がある (Schink and Stieb, 1983)。

以上のことから、EGEE は好氣的条件下では生分解されやすく、嫌氣的条件下でも生分解されると推定される。

5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、EGEE 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

EGEE の蒸気圧は 0.5 kPa (20)、水には混和し、ヘンリー定数は $4.76 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25) 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。EGEE 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 EGEE 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、EGEE 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、EGEE の BCF はオクタノール/水分配係数 $\log K_{ow}$ の値 -0.32 (3 章参照) から 0.34 と計算され (Hansch et al., 1995)、水生生物への濃縮性は低いと推定される (Lyman et al., 1990)。

6. 暴露評価

6.1 環境中分布予測

エチレングリコールモノエチルエーテル (EGEE) が、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に放出されて定常状態に到達した状態での環境中での分布をフガシティモデル・レベル III (Mackay et al., 1992) によって予測した (表 6-1)。変動要因として、物理化学的性質及び環境中での移動、分解速度を考慮し、環境因子は関東地域 100 km × 100 km を設定して大気の高さ 1,000 m、土壌表面積比率 80%、土壌中平均分布の深さ 20 cm、水圏表面積 20%、平均水深 10 m、底質層平均深さ 5 cm とした。環境への放出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に放出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001)。

EGEE は、大気に放出された場合は、大気に 2 割、水域に 4 割、土壌に 4 割分布、水域に放出された場合は、主として水域に分布、また、土壌に放出された場合は、水域に 3 割、土壌に 7 割分布するものと予測される。

表 6-1 エチレングリコールモノエチルエーテルのフガシティモデル・レベル III による環境中分布予測結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100% 放出)	18.3	41.0	40.5	0.2
シナリオ 2 (水域中に 100% 放出)	0.0	99.6	0.0	0.4
シナリオ 3 (土壌中に 100% 放出)	0.1	33.7	66.1	0.1

(化学物質評価研究機構, 2001)

6.2 環境中濃度

6.2.1 環境中濃度の測定結果

a. 大気中の濃度

EGEE の大気中濃度として、環境庁による 2000 年度の化学物質環境調査結果を表 6-2 に整理

する（環境省，2002）。この調査における 95 パーセンタイルを求めると、 $0.13 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

表 6-2 エチレングリコールモノエチルエーテルの大気中の濃度

調査年度	検出地点数/ 調査地点数	検出数 /検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	幾何平均 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	95 パーセンタイル ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
2000	9/13	24/38	nd-0.95	0.00724	0.13	0.0023

(環境省, 2002)

nd: 不検出

不検出検体は検出限界の 1/2 の値として 95 パーセンタイルを算出した。

b. 公共用水域中の濃度

EGEE の公共用水域中の濃度として、環境庁による 2000 年度の要調査項目調査結果を表 6-3 に整理する（環境省，2001）。この調査では、すべての調査点で EGEE は検出されなかった。

表 6-3 エチレングリコールモノエチルエーテルの環境水中の濃度

調査対象	検出地点数 /調査地点数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{L}$)
河川及び湖沼	0/65	nd	0.9
河川	AA-C 類型	0/44	0.9
	D, E, 無指定	0/15	0.9
海域 (内湾)	0/11	nd	0.9
地下水	0/15	nd	0.9

(環境省, 2001)

nd: 不検出

c. 水道水中の濃度

調査した範囲において、EGEE の水道水中濃度に関する測定結果は得られなかった。なお、EGEE の井戸水中の濃度として、埼玉県公害センターによる 1994 年度の調査結果が公表されている（埼玉県公害センター，1995）。これによると、EGEE は埼玉県内の 21 井戸中 1 井戸で検出され、 $1.7 \mu\text{g}/\text{L}$ であった。不検出を検出限界 $0.2 \mu\text{g}/\text{L}$ の 1/2 として、95 パーセンタイルを求めると $0.1 \mu\text{g}/\text{L}$ となった。

d. 食物中の濃度

調査した範囲において、EGEE の食物中濃度に関する測定結果は得られなかった。

6.2.2 環境中濃度の推定

a. メッシュ毎の排出量の推計

濃度推定に必要な大気、公共用水域及び土壌の各環境媒体のメッシュ毎の排出量を、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」という。）をもとに、推定する。

届出排出量については、事業所毎の排出量、事業所の所在地の情報をもとに、メッシュ毎に割り振った。

届出外排出量については、対象業種届出外（裾切り）からの排出量が推計されており、その排出量を対象業種の事業所数から届出事業所数を引いた事業所数をもとにメッシュ毎に割り振るとともに、届出排出量の環境媒体別排出割合を用いて環境媒体別の排出量を推定した。非対象業種、家庭、移動体からの排出はないと推計されている（経済産業省、環境省、2003b）。

EGEEの全国における環境媒体別排出量を表6-4に整理した（製品評価技術基盤機構、2004）。

**表6-4 エチレングリコールモノエチルエーテルの全国における
環境媒体別排出量（トン/年）**

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	279	15	< 0.5
対象業種届出外 ¹⁾	2,281	124	< 0.5
合計	2,560	139	< 0.5

（製品評価技術基盤機構、2004）

1) 大気、公共用水域、土壌の排出量は、届出排出量の排出先媒体別割合と同じと仮定し、推定した。

b. 大気中濃度の推定

6.2.2 aの方法で推計したメッシュ毎の大気への排出量、物理化学的性状及び2001年の気象データをもとに、AIST-ADMER Ver. 1.0（産業技術総合研究所、2003；東野ら、2003）を用いて、5 kmメッシュ毎の年間平均の大気中濃度を推定する。推定する大気中濃度は、全国各地域（北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄）のうち、大気への排出密度（2001年度PRTRデータから求めた地域別の大気への排出量/当該地域面積）が最も高い地域の濃度とする。

EGEEの地域別の大気への排出量及びその排出密度を表6-5に示す。EGEEは、関東地域における大気への排出密度が最も大きいため、この地域における大気中濃度を推定した。

推定の結果、関東地域におけるEGEEの大気中濃度の最大値は、 $0.48 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった（製品評価技術基盤機構、2004）。

表6-5 エチレングリコールモノエチルエーテルの
地域別大気への排出量及び排出密度

地域名	大気への排出量 (トン/年)	面積 (km ²)	大気への排出密度 (トン/ km ² /年)	排出密度 順位
北海道	31	83,500	0.000371	11
東北	102	64,000	0.00159	10
北陸	110	17,900	0.00615	4
関東	871	32,100	0.0271	1
中部	97	21,000	0.00462	5
東海	495	28,400	0.0174	3
近畿	557	27,200	0.0205	2
中国	135	31,800	0.00425	6
四国	53.1	18,800	0.00282	7
九州	102	39,900	0.00256	9
沖縄	6.38	22,70	0.00281	8
全国	2,560	378,000 ¹⁾	0.00677	

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 全国の面積には都県にまたがる境界未定地域を含む。

太字は大気中濃度を推定した地域を示す。

c. 河川水中濃度の推定

EGEEの2001年度PRTRデータ(届出及び届出外排出量)から推定した全国における水域への排出量139トン/年のうち、河川への排出量は127トン/年と推定される。そのうち、関東地域における河川への排出量は45.3トン/年であった。

EGEEの主な排出源は、関東地域にあるため、利根川水系、荒川水系及び多摩川水系について濃度を推定した。

推定には河川中化学物質濃度分布予測モデルIRM1(化学物質評価研究機構, 2002b,2003)を使用し、対象化学物質の上記の方法で推計したメッシュ毎の公共用水域への排出量、物理化学的性状及び関東3河川(利根川、荒川、多摩川)水域の水文データ(流量、流域)及び気象データ等を用いた。

推定の結果、EGEEの河川の利水目的類型AA~Cの水質基準点での河川水中濃度の最大値は、利根川水系で7.5 µg/L、荒川水系で18 µg/L、多摩川水系で7.9 µg/Lであった(製品評価技術基盤機構, 2004)。

6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境の推定環境濃度(EEC)を、6.2.1 b及び6.2.2 cの公共用水域中の濃度から求める。

EGEEの公共用水域中濃度としては、環境庁による2000年度の測定結果があり、河川、湖沼、海域、地下水についていずれの検体においても不検出(検出限界0.9 µg/L)であった。また、EGEEの河川水中濃度のモデル推定値の最大値として、18 µg/Lという結果が得られている。

そこで本評価書ではEECとして、調査年度が新しく測定地点も多いことから、環境庁の2000年度の測定結果が適切であると判断し、測定結果の検出限界の1/2の値である0.45 µg/Lを採用した。

6.4 ヒトへの暴露シナリオ

6.4.1 環境経由の暴露

EGEE の環境経由のヒトへの暴露経路は、主として呼吸からの吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が考えられる。食物中の濃度に関する測定結果は得られなかったため、ここでは食物として魚類のみを考慮する。

6.4.2 消費者製品経由の暴露

EGEE は塗料用溶剤として使用されており (4.2 参照)、室内空気中に存在する可能性がある。しかし、現時点では、日本における室内空気中濃度の実測値が得られていないため、本評価書では暴露量として考慮しない。なお、床用ワックス剤からの揮発 (4.3.2 参照) については、国内での実態がつかめておらず、別途調査する必要がある。

6.5 推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を $20 \text{ m}^3/\text{人}/\text{日}$ 、飲料水摂水量を $2 \text{ L}/\text{人}/\text{日}$ 、魚類摂食量を $0.12 \text{ kg}/\text{人}/\text{日}$ とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

EGEE の大気中濃度としては、環境庁による 2000 年度の調査結果があり、その 95 パーセンタイルは $0.13 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。また、AIST-ADMER モデルを用いた関東地域の推定大気濃度の最大値は $0.48 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。ここでは、調査年度が新しく測定地点も多いことから、環境庁の 2000 年度の測定結果が適切であると判断し、その 95 パーセンタイル $0.13 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を用いた。

飲料水については、水道水、もしくは地下水を飲むものとする。EGEE の水道水中濃度の測定結果は得られなかったが、地下水中濃度としては環境庁による 2000 年度の調査結果があり、いずれの検体においても不検出 (検出限界 $0.9 \mu\text{g}/\text{L}$) であった。また、井戸水中濃度としては埼玉県公害センター調査による 1994 年度の調査結果があり、その 95 パーセンタイルは $0.1 \mu\text{g}/\text{L}$ であった。ここでは、埼玉県内のみの測定結果は代表性に欠けると考え、環境省による調査の検出限界の $1/2$ である $0.45 \mu\text{g}/\text{L}$ を用いた。

また、魚体内濃度は、調査した範囲では測定結果を得られなかったため、海域 (内湾) に生息する魚類の体内に濃縮されると考える。

EGEE の内湾での測定濃度は、環境庁による 2000 年度の調査結果があり、いずれの検体においても不検出 (検出限界 $0.9 \mu\text{g}/\text{L}$) であった。そこで、魚体内濃度は、検出限界の $1/2$ である $0.45 \mu\text{g}/\text{L}$ に生物濃縮係数 (BCF) として 0.34 (5.4 参照) を乗じた値を用いた。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

$$\text{大気} \quad : 0.13 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 2.6 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

$$\text{飲料水} \quad : 0.45 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 2 (\text{L}/\text{人}/\text{日}) = 0.9 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

$$\text{食物 (魚類)} : 0.45 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 0.34 (\text{L}/\text{kg}) \times 0.12 (\text{kg}/\text{人}/\text{日}) = 0.0184 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1 kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

吸入摂取量: $2.6 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.052 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

経口摂取量: $(0.9 + 0.018) (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.018 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

合計摂取量: $0.052 + 0.018 = 0.070 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 微生物に対する毒性

エチレングリコールモノエチルエーテル (EGEE) の微生物に対する毒性試験結果を表 7-1 に示す。

微生物に対する EGEE の毒性試験として細菌に関する試験結果が報告されている。最小値は、シュードモナスの増殖阻害を指標とした 16 時間毒性閾値の 1,725 mg/L であった (Bringmann and Kuhn, 1977)。

表 7-1 エチレングリコールモノエ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 sulcatum</i> (シュート 4 入)	25 ± 2	16 時間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	1,725	Bringmann & Kuhn, 1977
産業下水中細菌	35 ± 0.5	EC ₁₀ EC ₅₀	増殖阻害	6,900 17,400	Cho et al., 1989
活性汚泥	ND	30 分間 EC ₀	増殖阻害	10,000	Kupferle, 1991

ND: データなし

1) 対照区と比較して 3% の影響を与える濃度 (EC₃)

7.1.2 藻類に対する毒性

EGEE の藻類に対する毒性試験結果を表 7-2 に示す。

藻類に対する EGEE の毒性試験では、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 96.2 mg/L 超、96.2 mg/L 以上であった (環境省, 2003a)。セネデスムスを用いた 24 時間 EC₀ 及び 72 時間の EC₀ がそれぞれ 10,000 mg/L、1,000 mg/L を超えているとの報告がある (Huls, 1987b; Huls, 1988a)。ただし、これらのデータは原著が入手できないため詳細は不明である。

表 7-2 エチレングリコールモノエ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 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セネストラム)	OECD 201	23±2	72 時間 EC ₅₀	生長阻害	>96.2 >96.2 >96.2 >96.2 96.2 96.2 96.2 96.2 (m)	環境省, 2003a
	GLP		24-48 時間 EC ₅₀	ハ イマス		
	止水		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	ハ イマス		
			24-48 時間 NOEC	生長速度		
			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 スム)	DIN ³⁾	23±2	24 時間 EC ₀	生長阻害	> 10,000	Huls, 1987b
	UBA ⁴⁾	23±2	72 時間 EC ₀	生長阻害	> 1,000	Huls, 1988a

ND: データなし

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 文献をもとに再計算した値、3) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン、4) ドイツ環境庁 (Unweltbundesamt) テストガイドライン

7.1.3 無脊椎動物に対する毒性

EGEE の無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-3 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、ネコミジンコ属の一種、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。このうち、最小の確定値はネコゼミジンコ属の一種 (*Ceriodaphnia dubia*) を用いた 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) の 1,892 mg/L であった (Rose et al., 1998)。海産種のブラインシュリンプの 24 時間 LC₀ は 10,000 mg/L 超 (Price et al., 1974) であった。

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 89.5 mg/L 以上、100 mg/L 超との報告がある (Huls, 1988a,b; 環境省, 2003c)。

表 7-3 エチレングリコールモノエ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 ()	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、オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	OECD 202	19.7- 20.3	265-270	8.2- 8.3	48 時間 EC ₅₀	>89.5 >89.5 (m)	環境省, 2003b
		GLP 止水 密閉				48 時間 NOEC 遊泳阻害		
		OECD 211	19.4- 20.7	255-270	7.5- 8.3	21 日間 LC ₅₀ 21 日間 EC ₅₀ 21 日間 NOEC 繁殖	>97.0 >97.0 97.0 (m)	環境省, 2003c
		GLP 半止水 密閉						

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
	ND	止水	ND	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	> 10,000	Huls, 1987c
	生後 48 時間 以内	止水	22 ± 1	1 mmol/L	ND	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	7,669	Hermens et al., 1984
	ND	半止水	ND	ND	8.0 ± 0.2	21 日間 NOEC 繁殖	> 100	Huls, 1988b
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、ネコミシノコ属の一種)	ND	止水	ND	65.2	7.7	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	1,892 (m)	Rose et al., 1998
<i>Hydra attenuata</i> (ヒドロ虫類、ヒドゥ)	成体	止水	24	ND	ND	MEC ¹⁾	27,900 (n)	Johnson et al., 1984
	胚						5,580	
海水								
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、ブライヤソリブ)	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、(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

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

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4 魚類に対する毒性

EGEE の魚類に対する毒性試験結果を表 7-4 に示す。

淡水魚としては、メダカ、ブルーギル、キンギョ、グッピーに対する急性毒性データがある。そのうち、確定値が得られている報告はグッピーに対する 7 日間 LC₅₀ が 16,396 mg/L であった (Konemann, 1981)。

海水魚としては、トウゴロウイワシ科の一種の 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、EGEE の長期毒性に関する試験報告は得られていない。

表 7-4 エチレングリコールモノエ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 方式	温度 ()	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>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- 7.8	96 時間 LC ₅₀	>94.7 (m)	環境省, 2003d
<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>Leuciscus idus</i> (コルデソルノイ科)	ND	ND	20 ± 1	ND	7.1 -7.7	48 時間 LC ₀	>10,000	Huls, 1982

生物種	大きさ/ 成長段階	試験 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<i>Carassius auratus</i> (ギョウ)	ND	止水	20 ± 1	ND	6-8	24 時間 LC ₅₀	>5,000 (m)	Bridie et al., 1979
<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	16,396 (n)	Konemann, 1981
急性毒性 海水								
<i>Menidia beryllina</i> (イングラッドシロバ -サイト、トウゴロウ イシ科)	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

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、EGEE のその他水生生物 (両生類等) に関する試験報告は得られていない。

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、EGEE の微生物 (土壌中の細菌や菌類等) に関する試験報告は得られていない。

7.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、EGEE の植物に関する試験報告は得られていない。

7.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、EGEE の動物に関する試験報告は得られていない。

7.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

EGEE 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、致死等を指標に検討が行われている。

微生物に対する EGEE の毒性試験として、細菌に関する試験が報告されており、最小の値は、シュドモナスの増殖阻害を指標とした 16 時間 EC₁₀ の 1,725 mg/L であった。

藻類の生長阻害試験では、セテ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 96.2 mg/L 超、96.2 mg/L 以上であった。

無脊椎動物に対する急性毒性として、淡水種では甲殻類のオオミジンコ、ネコミジンコ属の一種 (*Ceriodaphnia dubia*)、及びヒドロ虫類、海産種ではブラインシュリンプを用いた報告があり、最小の確定値はネコゼミジンコ属の一種 (*C. dubia*) を用いた 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) の 1,892 mg/L であった。この値は GHS 急性毒性有害性区分には該当しない。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 97.0 mg/L 以上との報告がある。

魚類に対する急性毒性として、淡水魚のメダカ、ブルーギル、キンギョ、グッピーを用いた試験が報告されている。そのうち、確定値はグッピーに対する 7 日間 LC₅₀ が 16,396 mg/L であった。海水魚では、イングランドシルバーサイドの 96 時間 LC₅₀ が 10,000 mg/L 超との報告がある。長期毒性については試験報告が得られていない。

以上のデータから、EGEE 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は該当せず、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 96.2 mg/L 以上、ミジンコでは 97.0 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、甲殻類であるネコゼミジンコ属の一種 (*C. dubia*) に対する 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) の 1,892 mg/L である。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

エチレングリコールモノエチルエーテル (EGEE) の生体内運命の試験結果を表 8-1 に示す。

a. 吸収・分布

EGEEは、動物において経口投与、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 (GDCh BUA, 1995)。ヒトに対しても肺や皮膚を經由して速やかに吸収され、直接皮膚と接触する場合には、皮下吸収が主として起きることが、ヒトの皮膚を用いた *in vitro* 実験でEGEEの高い浸透性が確認されたことから報告されている (GDCh BUA, 1995)。

雌のSDラット3匹にEGEE 420 ppmを2時間吸入暴露した実験で、2時間後の血中濃度が平均 121 µg/mLであった。また、吸入前にエタノール 920 mg/kgを腹腔内投与した実験では、EGEEの2時間後の血中濃度は平均278 µg/mLとなり、血液中でエタノールと共存することによってEGEEの代謝が抑制されることが示された (Romer et al., 1985)。同著者らによる、雌のSDラット4匹にEGEE 901 mg/kg/匹を単回腹腔内投与した実験で、投与約10分後の血中濃度は900 µg/mL、投与2時間後の血中濃度は90 µg/mLとなった。またEGEE投与と同時に、エタノール920 mg/kgを単回腹腔内投与すると、EGEEの血中濃度は投与後約10分で1,350 µg/mL、投与後2時間で1,080 µg/mLとなり、吸入暴露実験と同様にエタノールの共存により、EGEEの代謝が抑制されることが報告されている (Romer et al., 1985)。

b. 代謝・排泄

吸収されたEGEE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、エトキシ酢酸、N-エ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 (Cheever et al., 1984; Groseneken et al., 1986,1988; Jonsson et al., 1982; Kennedy, 1993; Medinsky et al., 1990; Sabourin et al., 1992)。

EGEEの代謝は2経路が考えられており、図 8-1 に示す通り、第1はEGEEがエ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 (Angerer et al., 1990,1991;

Cheever et al., 1984; Clap et al., 1987; Groseneken et al., 1986,1987,1988; Jonsson et al., 1982; Kennedy, 1993; Medinsky et al., 1990; Ratcliffe et al., 1989; Sabourin et al., 1992; Sohenlein et al., 1993; Veuleman et al., 1987)。ヒトの場合、エトキシ酢酸は尿中に抱合を受けずに排泄され (Angerer et al., 1990,1991; Clapp et al., 1987; Groseneken et al., 1986,1987; Ratcliffe et al., 1989; Sohnlein et al., 1993; Veulemans et al., 1987)、実験動物の多くがグリシン抱合体として排泄されている (Cheever et al., 1984; Groseneken et al., 1986,1987,1988; Jonsson et al., 1982; Kennedy, 1993)。第2は *O*-デアシルラーゼによって EGEE がエチレングリコールに代謝される経路である (Kennedy, 1993; Medinsky et al., 1990; Sabourin et al., 1992)。EGEE は二酸化炭素として呼気中への排泄も認められている。

多くの試験結果から、代謝物であるエ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。EGEE に職業暴露されたヒトに対する最近の結果によれば、エトキシ酢酸の消失の半減期は 50 ~ 60 時間であり (Sohnlein et al., 1993)、ラットに対する半減期は約 10 時間であった (Cheever et al., 1984)。

EGEE のトキシコキネティクスと代謝の種差に関する情報はほとんど得られていないが、ヒトでは、ラットに比べて吸収量が著しく大きいとの報告がある (Groeseneken et al., 1986,1987)。また、エトキシ酢酸のグリシン抱合体は動物でみられるが、ヒトではみられず、ヒトではラットに比べてエトキシ酢酸の生体内滞留時間が長いため、より高い毒性影響がみられると考えられる (GDCh BUA)。

以上、EGEE 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。吸収された EGEE は主として尿中に排泄される。EGEE の代謝には 2 経路が考えられており、第1は EGEE がエ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、エ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*-デアシルラーゼによって EGEE がエチレングリコールに代謝される経路である。

多くの試験結果から、代謝物であるエトキシ酢酸の生体内滞留が、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。エトキシ酢酸のグリシン抱合体は動物でみられるが、ヒトではみられず、ヒトではラットに比べてエトキシ酢酸の生体内滞留時間が長いため、より高い毒性影響がみられると予想される。

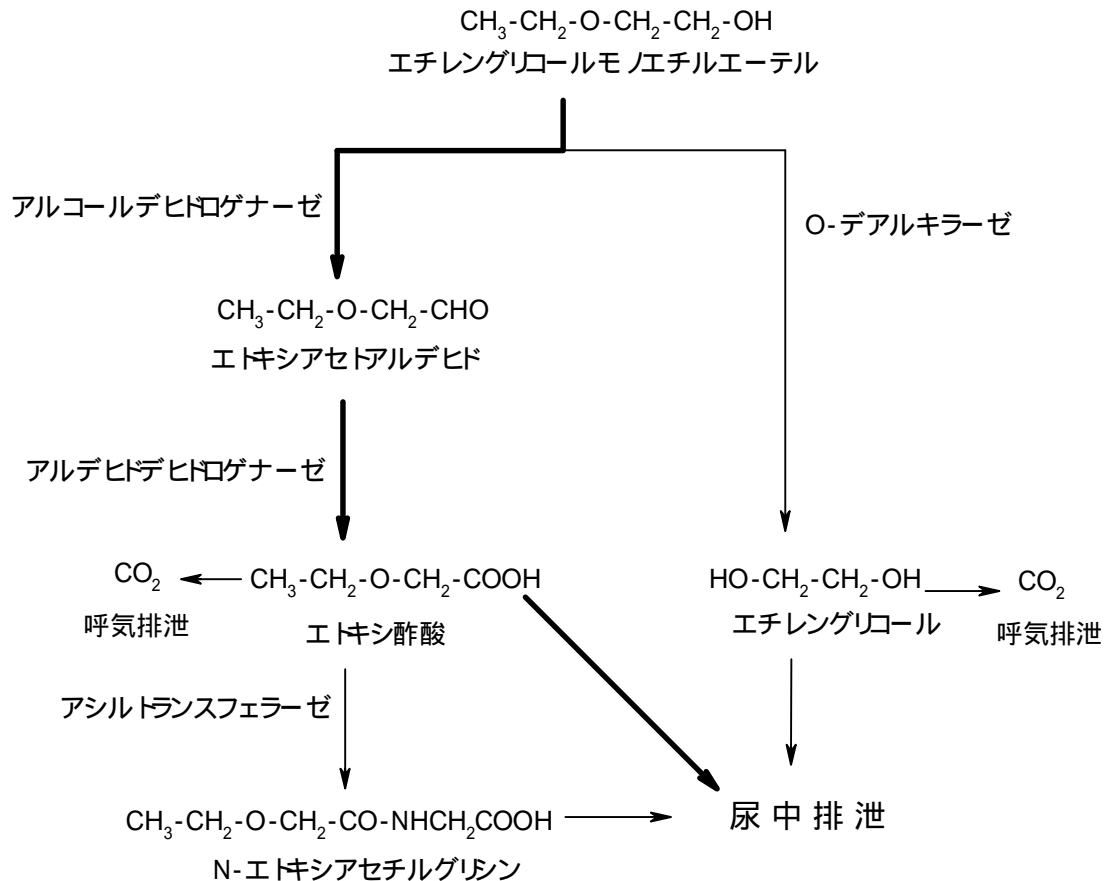


図 8-1 エチレングリコールモノエチルエーテルの代謝経路(出典：GDCh BUA, 1995)

表 8-1 エチレングリコールモノエチルエーテルの生体内運命

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雌 3匹	吸入暴露 2時間	420 ppm	血中濃度: 平均121 $\mu\text{g/mL}$	Romer et al., 1985
ラット SD 雌 4匹	腹腔内投与 単回	901 mg/kg	投与約10分後の血中濃度: 900 $\mu\text{g/mL}$ 投与2時間後の血中濃度: 90 $\mu\text{g/mL}$	
ラット SD 雄 4-5匹	[エチレン -1,2- ^{14}C]-EGEE、 経口投与 単回	230 mg	投与の96時間後に検出された放射能 尿中: 80.6% 糞中: 4.5% 動物中に残存: 4.6% ^{14}C -二酸化炭素として呼気中: 4.6% 尿中で検出された主な代謝物 エトキシ酢酸: 43.4% N-エトキシアセチルグリシン: 32.1% EGEEが体内から排泄されるための半減 期: 12.5時間	Cheever et al., 1984

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
	[エトキシ-1- ¹⁴ C]-EGEE 経口投与 単回	230 mg	投与の96時間後に検出された放射能 尿中: 75.5% 糞中: 2.7% 動物中に残存: 18% ¹⁴ C-二酸化炭素として呼気中: 11.7% 尿中で検出された主な代謝物 エトキシ酢酸: 44.9% N-エトキシアセチルグリシン: 28.0% EGEEが体内から排泄されるための半減期: 9.9時間	
ラット Wistar 雄	強制経口投与 単回	0、0.5、1.5、 10、50、100 mg/kg	尿中に排泄されたエトキシ酢酸の半減期は7.2時間と推算。エトキシ酢酸の27%がグリシン抱合体であることが確認され、尿中の抱合体量は投与量に依存した。	Groeseneken et al., 1988
ラット	経口投与 単回	47、465 mg/kg	48時間集められた尿中代謝物: エトキシ酢酸 N-エトキシアセチルグリシン 両代謝物の量は、投与量と独立しており、投与量の30%と見積もられた。	Jonsson et al., 1982
ラット	¹⁴ Cで標識したEGEE 吸入暴露	5 ppm : 5時間 46 ppm : 6時間	投与66時間後までに検出された放射能 尿中: 46% 動物中に残存: 10% 尿中で検出された主な代謝物 エトキシ酢酸 N-エトキシアセチルグリシン エチレングリコール	Kennedy, 1993
ラット 雄	[エトキシ-U- ¹⁴ C]-EGEE 経口(飲水)投与 24時間	0、220、650、 1,9570 ppm (8.5、18.9、 1,940 mg/kg 相当	投与72時間後までに検出された放射能 尿中: 50-70% ¹⁴ C-二酸化炭素として呼気中: 10-20% 尿中で検出された主な代謝物 エトキシ酢酸: 49-53% エチレングリコール: 25-33% 未変化体: 9-17% 未同定化合物: 5-6%	Medinsky et al., 1990
ラット F344 雄 4匹	[エトキシ-U- ¹⁴ C]-EGEE 剃毛した背中 半閉塞適用 72時間 投与後剖検	0、46、144、 333 mg	適用された放射能の17.3-27.2%が吸収され、43-47%が蒸発。 72時間後までに検出された放射能 尿中: 64-77% 糞中: 6.5-14% 動物中に残存: 12-16% ¹⁴ C-二酸化炭素として呼気中: 3.2-5.5% 尿中で検出された主な代謝物 エトキシ酢酸: 50-58% エチレングリコール: 13-18% 未同定代謝物: 24-26%	Sabourin et al., 1992
ボランティア 男性	吸入暴露 4時間	0、10、20、40 mg/m ³	投与3-4時間後に尿中に排泄されるエトキシ酢酸濃度がピークに達した。 42時間以内に吸収されたEGEEの23.1%がエトキシ酢酸として回収された。 エトキシ酢酸の消失半減期:	Groeseneken et al., 1986

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
			21-24 時間 尿中へのエトキシ酢酸の排泄量に用量 相関あり。	
ボランティア 男性	吸入暴露 4 時間	14 mg/m ³	暴露 42 時間後までに集められた尿中の エトキシ酢酸濃度：5.3mg/L	Groeseneken et al., 1987
従業員 スクリーニ ング印刷 女性 5 人	平均空気中濃度 EGEE： 14 mg/m ³ (最高 15.3 mg/m ³) EGEEA： 12.2 mg/m ³ (最高 34.5 mg/m ³) 空气中、尿中サン プルは、作業に従 事した連続 5 日 間、作業を中断し た 12 日間、そし て業務を再開し た連続 7 日間分 析		尿中のエトキシ酢酸濃度： 週末：159 mg/L 尿 12 日間の休暇後：2.8-3.9 mg/L 尿 エトキシ酢酸の消失半減期：42 時間	Veulemans et al., 1987
従業員 半導体工場 37 人	7 日間 2、3 週間後、再 開 EGEE 濃度： 1.6-10.0 mL/m ³		一試料を除いてエトキシ酢酸は暴露さ れた作業者の尿サンプルから検出 (24-245 mg/L 尿)。職場によってエトキシ 酢酸濃度の検出範囲は異なったが、暴露 濃度との相関はみられなかった。	Clapp et al., 1987; Ratcliffe et al., 1989
従業員 ニス加工工 場 12 人	EGEE： 2.8 mL/m ³ (最高 7.8 mL/m ³) EGEEA： 2.7 mL/m ³ (最高 11.1 mL/m ³)		尿中のエトキシ酢酸平均濃度： 128.5mg/L 勤務終了時に尿中の平均エトキシ酢酸 濃度は167.8mg/Lまで上昇 個々のEGEE、EGEEAの作業環境濃度と 尿中のエトキシ酢酸濃度との間に有意 な相関がなく、EGEEの大部分が吸入よ り経皮により吸収されることが示唆さ れた。	Angerer et al., 1990
19 人	EGEE： 月曜：7.5 mg/m ³ 水曜：5.2 mg/m ³ EGEEA： 月曜：2.2 mg/m ³ 水曜：0.6 mg/m ³		尿中のエトキシ酢酸濃度： 月曜日作業開始前：37.8 mg/L 火曜日勤務後：35.9 mg/L Groeseneken らの吸入暴露試験 (Groeseneken et al., 1987) のエトキシ酢 酸濃度から、大気中濃度に基づき、見積 もられた予想値より、本試験のエトキシ 酢酸濃度が非常に高いことから、吸入よ り経皮により容易に吸収されることが 示唆された。	Angerer et al., 1991
従業員 ニス塗装、窯 業 17 人	EGEE や酢酸エ トキシエチルに 暴露	尿のサンプリ ング：週末の 前後	尿中エトキシ酢酸の平均濃度 金曜日の勤務後：29.8 mg/L 月曜日の勤務前：10.7 mg/L エトキシ酢酸の消失半減期：57.4 時間	Sohnlein et al., 1993

EGEEA：酢酸エトキシエチル

8.2 疫学調査及び事例

EGEE の疫学調査及び事例を表 8-2 に示す。

a. 急性影響

44才の女性がEGEE約40 mLを誤飲した例で、直後にめまいを生じ、意識喪失となり、強直性痙攣、間代性痙攣、代謝性アシドーシスがみられた。腎不全が2週間後、肝障害が3週間後に出現し、1か月後にこれらは完治したが、神経衰弱様の症状が1年間継続した (Fucik, 1969)。

b. 慢性影響

ラッカーと色素の工場で6～13年間EGEEに暴露された3人の女性作業員 (暴露濃度不明) のうち、1人に眼の強膜の退色がみられ、他の1人に軽度のアルブミン尿と血中ビリルビンの増加がみられた (Browning, 1953)。

EGEE 及びエチレングリコールモノメチルエーテル (EGME) 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 EGEE の職場環境中濃度は、時間加重平均として 9.9 mg/m^3 (測定地点: 90 か所、中央値 4.4 mg/m^3 、 $0 \sim 80.5 \text{ mg/m}^3$) であり、EGME の濃度は、同じく 2.6 mg/m^3 (測定地点 81 か所、中央値 1.4 mg/m^3 、 $0 \sim 17.7 \text{ mg/m}^3$) であった。尿中からはエトキシ酢酸とメ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。

平均 6.6 ppm (最高 24 ppm) の EGEE に暴露された 37 人の金属鑄造工場の作業員について、同じ職場の EGEE に暴露されていない 39 人の作業員と精液性状の比較を行ったところ、 1 mL あたりの精子数や精子形態異常に関して有意な差はみられなかったが、暴露群では、対照群に比べて、一射精あたりの精子数の平均値に有意な減少がみられた (暴露群: 113×10^6 、対照群: 154×10^6)。また、暴露群のエトキシ酢酸の尿中排泄量は $16 \sim 163 \text{ mg/g}$ クレアチニンであった (Ratcliffe et al., 1989)。

EGEE 暴露と不妊との関係を検討するために、不妊の可能性があるため、初めて受診した男性に対するケースコントロール研究が行われた。精子分析と尿中のメトキシ酢酸及びエトキシ

酢酸濃度の分析により、1,019人の患者が475人の一般人と比較された。尿中からエトキシ酢酸が45人で検出され、その内訳は患者が39人に対し、対照群が6人であり、有意な差がみられた。患者と一般人全ての対象者および高濃度のエトキシ酢酸が検出された患者集団を精子濃度に基づきグループ分けした結果、高濃度のエトキシ酢酸が検出された患者では、全ての対象者より、精子減少症及び無精子症が多くみられた。ただし、尿中のエトキシ酢酸濃度と精子性状に関するパラメータ間で有意な相関はみられなかった (Veulemans et al., 1993)。

以上、EGEE はヒトへの急性影響として、経口摂取で中枢神経障害と腎臓、肝臓への影響が、慢性影響として、吸入暴露された作業者で精子数の減少と、貧血及び顆粒球減少症が報告されている。しかし、暴露評価が不十分である点と混合暴露による検討結果であることから、用量-反応関係は決定できない。

表 8-2 エチレングリコールモノエ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
18-58 才男性 10 例	50-200mL 誤飲	10 例中 2 例に重度の中毒症状、その内 1 例が急性膵炎で 4 日後死亡 数例で、一時的に軽度知覚麻痺、悪心がみられたが、3-18 時間後消失し、引き続き胃腸障害、悪心、嘔吐、心か部の痛み、下痢、中枢神経障害(脱力、頭痛、めまい、運動失調、興奮、多動、昏眠、昏睡) 特徴的症候は中程度の瞳孔拡張、顔の皮膚、肩部のチアノーゼを伴う乾燥及び充血、結膜炎、深く大きい呼吸、アシドーシスの出現、腱反射の減弱 数例で 24-48 時間髄膜刺激症状が出現	Bonitenko et al., 1990
44 才の女性	約 40 mL を誤飲	めまい、意識喪失、強直性痙攣、間代性痙攣、代謝性アシドーシス 腎不全及び肝障害 (1 か月後完治) 神経衰弱様の症状は 1 年間続く	Fucik, 1969
労働者 parquet layer 25-58 才 9 人 対照群: 9 人	EGME ¹⁾ (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 その他の溶媒: 1.8-172 mg/m ³ 1-ブタノール、イソブタノール、2-ブトキシエタノール、トルエン、m-キシロール、2-ブタノン、2-ヘキサノン 8-35 年間(平均 18.9 年間)	血中濃度 EGME 0.4 µg/L(最高 9.65 µg/L) EGEE 0.02 µg/L(最高 0.93 µg/L) その他の溶媒 0.02 - 0.45 µg/L ヘルパーT細胞の減少、NK細胞及びリンパ球の増加などの細胞免疫系の変化	Denkhaus et al., 1986
従業員 米国 Lockheed Corporation 70 人	ND	ヘマトクリット値低下 (20人)、暴露を中止して半年後、12人の血液検査を行った結果、11人が正常値に回復 (依然ヘマトクリット値が低下したままであった1人は長期にわたって抗生物質の投与を受けていた) 肝臓、腎臓、生殖器、神経系に異常なし	Lockheed, 1992

対象集団 性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
塗装工場 カナダ 23人 中暴露群13人 高暴露群10人	時間加重平均 (TWA) 値 EGEE 0-10 mg/m ³ EGEEA 0-141 mg/m ³ その他の溶媒 1-192 mg/m ³	色覚検査の結果 色弱の発生率 中暴露群: 23.1% 高暴露群: 80%	Mergler & Blain, 1987
ラッカーと色素の工場 varnish production 3人の女性の作業者	6-13年間暴露 (暴露濃度不明)	1人に眼の強膜の退色がみられ、他の1人に軽度のアルブミン尿と血中ビリルビンの増加	Browning, 1953
造船所の塗装 作業員94人 対照群:55人	0-80.5 mg/m ³ (平均 2.6 mg/m ³) の EGEE と 0-17.7 mg/m ³ (平均 9.9 mg/m ³) の EGME に 2-6	暴露群の10%に貧血、5%に顆粒球減少症	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	平均精子数の有意な差なし (暴露群: 158 × 10 ⁶ /mL、対照群: 211 × 10 ⁶ /mL) 精子減少症 (暴露群: 13.5%、対照群: 5%) 及び無精子症 (暴露群: 5%、対照群: 1%) の発生率の増加 暴露群の尿中からエトキシ酢酸及びメトキシ酢酸が検出 (対照群の尿中から未検出)	Welch et al., 1988
金属鑄造工場 従業員 37人 対照群: 39人	最高 88 mg/m ³ (平均: 22 mg/m ³) 吸入暴露及び経皮	平均精子数の有意な減少 (暴露群: 113 × 10 ⁶ /mL、対照群: 154 × 10 ⁶ /mL) 精子減少症の発生率の増加 (暴露群: 16.5%、対照群: 10.5%) その他の項目及び精巣の大きさに違いなし 暴露群の尿中からエトキシ酢酸が検出 (対照群の尿中から未検出) 16-163mg/gクレアチン (24-245mg/L尿)	Ratcliffe et al., 1989
不妊の男性患者 1,019人 対照群: 475人	尿中のメトキシ酢酸、エトキシ酢酸を定量することにより、EGME ¹⁾ 、EGEEの暴露状況を推測	尿中メトキシ酢酸 不妊の患者1人 対照群2人 尿中エトキシ酢酸を検出オッズ比3.11 (p = 0.004) 不妊の患者39人 有意な差 対照群では6人 尿中にエトキシ酢酸が検出された患者では未検出患者に比べて、精子減少症及び無精子症が多くみられた (下表)	Veulemans et al., 1993
		精子数 (C) (× 10 ⁶ /mL)	患者と対照群の人数の和
		尿中にエトキシ酢酸が検出された患者数	
		0	11
		0 < C < 10	738
		10 < C < 20	234
		20 < C < 40	205
		>40	166

EGEEA: 酢酸エトキシエチル EGME: エチレングリコールモノメチルエーテル

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

EGEEの実験動物に対する急性毒性試験結果を表8-3に示す (GDCh BUA, 1995)。

経口投与のLD₅₀はマウスで2,451~4,834 mg/kg、ラットで2,125~5,720 mg/kg、吸入暴露のLC₅₀はマウスで6,700 mg/m³ (7時間)、ラットで7,600 mg/m³ (7時間) 及び7,360 mg/m³ (8時間)と報告されている (ECETOC, 1995; IPCS, 1990)。

マウス、ラット、モルモットにEGEE 2,300~5,600 mg/kgを経口投与した実験で血尿がみられ、腎臓では皮質尿細管の広範な壊死とうっ血、尿円柱形成がみられた (Laug et al., 1939)。

マウスにEGEE 1,130~6,000 ppmに7または32時間吸入暴露した実験では死亡がみられ、32時間暴露では5,500 ppm 以上で全例死亡した。脾臓に特に影響がみられ、食細胞の増加とうっ血がみられた (Werner et al., 1943)。

雄ラットにEGEE 4,500 ppmに3時間吸入暴露した実験で、精巣重量の減少と血尿がみられた (Doe, 1984)。

表 8-3 エチレングリコールモノエ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)	2,451-4,831	2,125-5,720	1,400-2,595	1,486-3,100
吸入 LC ₅₀ (mg/m ³)	6,700 (7時間)	7,600 (7時間) 7,360 (8時間)	ND	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	ND	3,311-15,159
腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg)	1,709-2,589	1,990-2,601	ND	1,450
皮下 LD ₅₀ (mg/kg)	< 4,650	3,159	ND	1,858
静脈内 LD ₅₀ (mg/kg)	3,623	2,213-3,250	ND	836

ND: データなし

8.3.2 刺激性及び腐食性

EGEEの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表8-4に示す。

ウサギの皮膚に対するEGEEの一次刺激性試験及びウサギの眼に対する刺激性試験のほとんどで、軽度から中等度の刺激がみられた (Carpenter and Smyth, 1946; Jacobs et al., 1987; Sanderson, 1959; Union Carbide, 1966; von Oettingen and Jirouch, 1931; Weil and Scala, 1971)。

表 8-4 エチレングリコールモノエ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 雄 8匹	皮膚一次刺激性 閉塞適用	24時間	0.5 mL	軽度の皮膚刺激性	Weil & Scala, 1971
ウサギ New Zealand 雄	皮膚一次刺激性	4時間	ND	刺激性なし	Jacobs et al., 1987

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
5-6 匹					
ウサギ	皮膚一次刺激性 開放系	ND	500 mg	軽度の刺激性	Union Carbide, 1966
ウサギ 雄 6 匹	眼一次刺激性	24 時間	30% 溶液 0.1 mL	軽度の刺激性	Weil & Scala, 1971
ウサギ	眼一次刺激性	ND	0.005-0.5 mL	軽度の刺激性	Carpenter & Smyth, 1946
ウサギ	眼一次刺激性	ND	ND	中等度の刺激性	Sanderson, 1959
ウサギ	眼一次刺激性	ND	ND	中等度の刺激性	Union Carbide, 1967
ウサギ	眼一次刺激性	ND	ND	中等度の刺激性	von Oettingen & Jirouch, 1931

ND: データなし

8.3.3 感作性

調査した範囲内では、EGEE 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。

8.3.4 反復投与毒性

EGEE の実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 8-5 に示す。

a. 経口投与

雄のマウスに EGEE 0、500、1,000、2,000、4,000 mg/kg/日を 5 日/週、5 週間強制経口投与した実験で、1,000 mg/kg/日以上以上の群で精巣の重量減少、精巣萎縮、精巣細管内の精子及び精子細胞減少、2,000 mg/kg/日で白血球数の減少、精細管内の精子及び精子細胞の欠如がみられ、4,000 mg/kg/日で 3 匹が試験終了までに死亡した (Nagano et al., 1979)。

雌雄のマウスに EGEE 0、2,500、5,000、10,000、20,000、40,000 ppm (雄: 0、587、971、2,003、5,123、7,284 mg/kg/日、雌: 0、722、1,304、2,725、7,255、11,172 mg/kg/日相当) を 13 週間経口 (飲水) 投与した実験で、10,000 ppm 以上の雌に副腎肥大、20,000 ppm 以上の雌に体重増加抑制、脾臓髓外造血亢進がみられ、40,000 ppm の雄に精巣変性、脾臓髓外造血亢進がみられた。著者らは、雌の NOAEL を 5,000 ppm (1,304 mg/kg/日相当)、雄の NOAEL を 20,000 ppm (5,123 mg/kg/日相当) している (U.S. NTP, 1993)。

雄のラットに EGEE 0、250、500、1,000 mg/kg/日を 11 日間強制経口投与した実験で、500 mg/kg/日以上以上の群で、精巣の重量減少、萎縮、精母細胞の変性、1,000 mg/kg/日で精嚢腺重量の減少がみられた (Foster et al., 1983)。

雌雄のラットに EGEE 0、1,250、2,500、5,000、10,000、20,000 ppm (雄: 0、109、205、400、792、2,240 mg/kg/日、雌: 0、122、247、466、804、2,061 mg/kg/日相当) を 13 週間経口 (飲水) 投与した実験で、雄の 2,500 ppm 以上の群で胸腺重量減少、血小板減少、5,000 ppm 以上の群で体重増加抑制、精巣の変性、貧血、血中総タンパク質量の減少、10,000 ppm 以上の群で胸腺の萎縮、精巣の絶対及び相対重量減少、肝臓の色素沈着、白血球減少、血漿中アルブミン濃度の減少、20,000 ppm で死亡 (5 例)、脾臓の色素沈着がみられた。雌の 10,000 ppm 以上で体重増加抑

制、胸腺萎縮、肝臓色素沈着、白血球減少、アルブミン濃度減少がみられた。著者らは、10,000 ppm 以上の雌に血液等に対する影響がみられたことから、雌の NOAEL を 5,000 ppm (466 mg/kg/日相当)、2,500 ppm 以上の雄に胸腺の重量減少がみられたことから、雄の NOAEL を 1,250 ppm (109 mg/kg/日相当) としている (U.S. NTP, 1993)。

雌雄のB6C3F₁マウス及びF344ラットにEGEE 0、500、1,000、2,000 mg/kg/日を2年間経口(強制)投与した実験で、500、1,000 mg/kg/日群で雌雄のラットに体重増加抑制、雄のラットに副腎の腫大がみられた。500、1,000 mg/kg/日群のマウスでは影響はみられなかった。両種共に2,000 mg/kg/日群は試験15週目で死亡率が80~90%となったことから、17~18週目で試験が中止され、剖検が行われた結果、マウスでは雄に精巣萎縮、胃潰瘍がみられ、ラットでは雄に精巣萎縮、雌雄に胃潰瘍がみられた (Melnick, 1984)。

雌雄のWistarラットにEGEE 0、46、93、93~372、186、186~743 mg/kg/日を含む飼料を13週間投与した実験で、186 mg/kg/日以上で体重増加抑制、摂餌量の減少、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少がみられた (Stenger et al., 1971)。また、イヌに同様の条件で13週間EGEEを含む飼料を投与した実験で、93 mg/kg/日でヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少、185 mg/kg/日以上で精子形成の障害、腎臓の近位及び遠位尿細管の拡張と上皮の扁平化がみられた (Stenger et al., 1971)。なお、これらのStengerらのデータは試験動物数が少ないことから(ラットで雌雄各5匹/群、イヌで3匹/群)評価の対象としない。

b. 吸入暴露

ラットにEGEE 0、25、100、400 ppm (0、92.5、390、1,480 mg/m³) を1日6時間、週5日間で13週間暴露した実験で、25 ppm以上で流涙、鼻漏、雌の25、400 ppm群に脾臓の相対重量減少、雄の400 ppm群に下垂体の相対重量減少がみられた。しかし、これらの影響に一貫した用量相関がみられず、脾臓及び下垂体の重量減少に伴う組織学的変化がみられないことから、著者らは、NOAELを400 ppm (1,480 mg/m³)としている (Barbee et al., 1984)。一方、ウサギにEGEE 0、25、100、400 ppm (0、92.5、390、1,480 mg/m³) を1日6時間、週5日間で13週間暴露した実験では、雄の400 ppm群に精巣萎縮がみられ、病理組織学的検査からは精細管上皮の限局性変性がみられた。また、雌雄の400 ppmに体重減少、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、血清総タンパク量(グロブリン分画)の増加がみられ、著者らは、NOAELを100 ppm (390 mg/m³)としている (Barbee et al., 1984)。

ラットにEGEE 0、500、1,000、2,000、4,000 ppmを1日4時間、週5日間で2週間吸入暴露した実験で、4,000 ppm以上の群で体重減少がみられた (Goldberg et al., 1964)。

c. 皮下投与

ラットにEGEE 0、93、185、370、741 mg/kg/日を4週間皮下投与した実験で、185 mg/kg/日以上に体重増加抑制、370 mg/kg/日以上に呼吸困難、傾眠、運動失調、精巣の精子形成後期の欠如、多核巨細胞の出現、間質の水腫、肝臓の肝細胞解離、腎臓の尿細管上皮細胞の腫大、741 mg/kg/日に死亡がみられた (Stenger et al., 1971)。

d. 静脈内投与

イヌにEGEE 0、93、463 mg/kg/日を5日/週、22日間静脈内投与した実験で、463 mg/kg/日で運動失調及び血栓性静脈炎がみられた (Stenger et al., 1971)。

以上、EGEEの反復投与毒性試験では、精巣の萎縮、変性、重量減少や精子数の減少等の精巣毒性がみられている。その他、貧血や髄外造血の亢進などの血液に対する影響、胸腺の萎縮、子宮の萎縮、前立腺の萎縮、腎臓での尿細管への影響が報告されている。経口投与によるNOAELは、F344/Nラットを用いた13週間経口（飲水）投与試験の血小板減少及び胸腺重量減少を指標とした1,250 ppm (109 mg/kg/日相当) (U.S. NTP, 1993) である。吸入暴露によるNOAELは、ウサギを用いた13週間吸入暴露試験の雄に対する精巣萎縮及び変性を指標にした100 ppm (390 mg/m³) (Barbee et al., 1984)である。

表 8-5 エチレングリコールモノエ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 6-7 週齢 5 匹/群	経口投与 (飲水)	2 週間 5 日/週	0、300、600、900、 1,500、2,500 mg/kg/日	雌雄 600 mg/kg/日以上: 胸腺重量減少 雄 1,500 mg/kg/日以上: 精巣重量減少、精上皮変性	U.S. NTP, 1993
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、500、1,000、 2,000、4,000 mg/kg/日	1,000 mg/kg/日以上: 精巣萎縮、精巣精細管内の精子及び精 子細胞減少 2,000 mg/kg/日: 白血球数減少 4,000 mg/kg/日: 死亡 (3 例) NOAEL = 500 mg/kg/日	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 5 日/週	0、2,500、5,000、 10,000、20,000、 40,000 ppm (雄: 0、587、971、 2,003、5,123、7,284 mg/kg/日 雌: 0、722、1,304、 2,725、7,255、 11,172 mg/kg/日)	雄: 40,000 ppm: 精巣変性、脾臓髄外造血亢進 雌: 10,000 ppm以上: 副腎肥大 20,000 ppm 以上: 体重増加抑制、脾臓髄外造血亢進 (雄) NOAEL = 20,000 ppm (5,123 mg/kg/ 日相当) (雌) NOAEL = 5,000 ppm (1,304 mg/kg/日 相当)	U.S. NTP, 1993
マウス B6C3F ₁ 雌雄 8 週齢 50 匹/群	経口投与 (飲水)	2 年間	0、500、1,000、 2,000 mg/kg/日 (2,000 mg/kg/日は 死亡率が高いた め、17~18 週に中 止後、剖検)	500、1,000 mg/kg/日: 影響なし 2,000 mg/kg/日: 胃潰瘍 (雄)、精巣萎縮 (雄)	Melnick, 1984
ラット 雄	経口投与	11 日間	0、250、500、1,000 mg/kg/日	500 mg/kg/日以上: 精巣重量減少、萎縮、厚糸期精母細胞	Foster et al., 1983

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				変性 1,000 mg/kg/日: 精囊重量減少	
ラット F344/N 雌雄 6-7 週齢 5 匹/群	経口投与 (飲水)	2 週間 5 日/週	0、300、600、900、 1,500、2,500 mg/kg/日	300 mg/kg/日以上: 体重増加抑制 600 mg/kg/日以上: 胸腺相対重量減少 1,500 mg/kg/日以上: 精巢相対重量減少、精細管変性	U.S. NTP, 1993
ラット 雄 Long- Evance	経口投与	6 週間 5 日間/週	0、150、300 mg/kg/ 日	300 mg/kg/日 精巢重量、精子数、精巢上体精子数の 減少	Hurtt & Zenick, 1986
ラット 雄 Long- Evance 10 匹/群	経口投与	6 週間 5 日間/週	0、936 mg/kg/日	936 mg/kg/日 精子数の減少、形態異常 (5-6週間目)、 運動性低下 (6週目) パキテン期の精母細胞がEGEEに対し て最も敏感な標的になっていること を示した。	Oudiz & Zenick, 1986
ラット Wistar 雌雄 5 匹/群	経口投与 (混餌)	13 週間	0、46、93、93-372、 186、186-743 mg/kg/日	186 mg/kg/日以上: 体重増加抑制、摂餌量減少、ヘモグロ ビン濃度、ヘマトクリット値の減少	Stenger et al., 1971
ラット F344/N 雌雄 5-6 週齢 10 匹/群	経口投与 (飲水)	13 週間 5 日/週	0、1,250、2,500、 5,000、10,000、 20,000 ppm (雄: 0、109、205、 400、792、2,240 mg/kg/日 雌: 0、122、247、 466、804、2,061 mg/kg/日)	雄: 2,500 ppm 以上: 血小板減少、胸腺重量減少 5,000 ppm 以上: 体重増加抑制、精巢変性、貧血、タン パク質総量減少 10,000 ppm 以上: 白血球減少、胸腺萎縮、肝臓色素沈着、 アルブミン濃度減少、精巢絶対及び相 対重量減少 20,000 ppm 以上: 死亡 (5 例)、脾臓色素沈着 雌: 10,000 ppm 以上: 体重増加抑制、白血球減少、胸腺萎縮、 肝臓色素沈着、アルブミン濃度減少 (雄) NOAEL = 1,250 ppm (109 mg/kg/日 相当) (雌) NOAEL = 5,000ppm (466 mg/kg/日 相当)	U.S. NTP, 1993
ラット F344 雌雄 7 週齢 10 匹/群	経口投与 (飲水)	2 年間	0、500、1,000、 2,000 mg/kg/日 (2,000 mg/kg/日は 死亡率が高いた め、17~18 週に中 止後、剖検)	500 mg/kg/日以上: 体重増加抑制 (雌雄)、副腎腫大 (雄) 2,000 mg/kg/日: 胃潰瘍 (雌雄)、精巢萎縮 (雄)	Melnick, 1984
イヌ ビーグル 雌雄 3 匹/群	経口投与 (混餌)	13 週間	0、46、93、185 mg/kg/日	93 mg/kg/日: ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値 減少 185 mg/kg/日: 精子形成障害、腎臓の近位及び遠位尿 細管拡張、上皮の扁平化	Stenger et al., 1971

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット CFE 雌 8-10 匹/群	吸入暴露	2 週間 4 時間/日 5 日/週	0、500、1,000、 2,000、4,000 ppm (0、1,900、3,800、 7,600、15,200 mg/m ³)	4,000 ppm: 体重減少	Goldberg et al., 1964
ラット SD 雌雄 15 匹/群	吸入暴露	13 週間 6 時間/日 5 日/週	0、25、100、400 ppm (0、92.5、390、1,480 mg/m ³)	用量相関のある影響はみられていない NOAEL = 400 ppm (1,480 mg/m ³)	Barbee et al., 1984
ウサギ New Zealand White 雌雄 10 匹/群	吸入暴露	13 週間 6 時間/日 5 日/週	0、25、100、400 ppm (0、92.5、390、1,480 mg/m ³)	雄 400 ppm: 精巣萎縮、精細管上皮の限局性変性 (3 匹) 雌雄 400 ppm: 体重減少、赤血球数、ヘモグロビン濃 度及びヘマトクリット値減少、血清総 タンパク (グロブリン分画) の増加 NOAEL = 100 ppm (390 mg/m ³)	Barbee et al., 1984
ラット Wistar 雌雄 5 匹/群	皮下	4 週間	0、93、185、370、 741 mg/kg/日	185 mg/kg/日以上: 体重増加抑制 370 mg/kg/日以上: 呼吸困難、傾眠、運動失調、精巣の精 子形成後期の欠如、多核巨細胞の出 現、間質の水腫、肝臓の肝細胞解離 (dissociation)、腎臓の尿細管上皮細胞 の腫大 741 mg/kg/日: 死亡、摂餌量減少	Stenger et al., 1971
イヌ ビーグル 雌雄 2 匹/群	静脈内	22 日間 5 日/週	0、93、463 mg/kg/ 日	463 mg/kg/日: 運動失調、血栓性静脈炎	Stenger et al., 1971

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.5 生殖・発生毒性

EGEEの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表8-6に示す。

a. 生殖毒性試験

ICRマウス (20匹/群) にEGEEの0、0.5、1.0、2.0%溶液 (0、800、1,500、2,600 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、投与による体重及び症状の変化はなかったが、1.0%以上の群に受胎率の低下傾向、妊娠回数及び平均出生児数の減少、出生児の体重低値がみられ、2.0%群では妊娠動物が得られなかった。

Task2で生殖障害を生じた1.0%群以上の雌雄は、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週間の投与期間における分娩状況を観察した実験 (Task3) で、2.0%群の雌雄のいずれにも受胎率の有意な低下が認められた。交配期間終了5週間後に行った雌雄の剖検で、雄1.0%以上の群に精子の形態異常の増加、2.0%群に精子数の減少、精巣重量の低値がみられたが、雌の生殖器系に異常は認められなかった (U.S. NTP, 1984)。よって、本評価書では、F₀世代に対する生殖毒性のNOAELを0.5% (800 mg/kg/日)、F₁世代に対する生殖毒性のNOAELを0.5% (800 mg/kg/日) と判断する。

雌のWistarラットの交配前3週間にEGEE蒸気 0、150、649 ppmを1日7時間吸入暴露し、無処

置雄と交配させ、妊娠21日目に帝王切開した実験で、交配、着床に影響はなく、胎児にも影響はみられなかった (Andrew and Hardin, 1984)。

b. 発生毒性試験

ICRマウスの妊娠8～14日目にEGEE 0、1,000、1,800、2,600、3,400、4,200 mg/kg/日を強制経口投与し、妊娠18日目に帝王切開した実験で、母動物では1800 mg/kg/日以上に体重増加抑制、吸収胚数増加、3,400 mg/kg/日以上に投与群に嗜眠、呼吸異常、体温低下がみられ、3,400 mg/kg/日群に3/6匹、4,200 mg/kg/日群に生存胎児が得られなかった。子宮内の所見として、1,000 mg/kg/日投与群に胎児体重の低値、1,800 mg/kg/日投与群以上の群に吸収胚数の増加、また、胎児では1,800 mg/kg/日以上に投与群に外表奇形 (合指、短指、欠指、外脳、眼瞼開存) を一つ以上発生した胎児数の増加がみられた。なお、骨格、内臓の観察は実施していない (Wier et al., 1987)。

ICRマウスの妊娠8～14日目にEGEE 0、800、1,200 mg/kg/日を強制経口投与した後、自然分娩させ、分娩後22日間観察を行った実験で、母動物には1,200 mg/kg/日投与群に体重増加抑制、児動物には800 mg/kg/日以上に投与群に母動物あたりの生存児数の減少、出生時の体重低値がみられ、外表奇形 (合指、欠指、曲尾) を一つ以上発生した胎児数の有意な増加がみられた (Wier et al., 1987)。

SDラットの妊娠7～15日目あるいは妊娠7～9、10～12、13～15日目の各投与期間にEGEE 200 mg/kg/日を強制経口投与し、妊娠20日目に帝王切開した実験で、妊娠7～15日目投与では母動物に対して体重増加抑制、胎児に対して死亡増加、体重低値、頭腎長短縮及び心臓血管異常 (24%、タイプ不明) がみられた。一方、妊娠7～9、10～12、13～15日目の各投与では母動物に対して体重増加抑制がみられ、胎児に対しては、死亡の増加はみられなかったが、体重低値及び頭腎長短縮がみられ、心臓血管異常がそれぞれの期間投与に対して5、11、1% (対照群で発現なし) みられた (Goad and Cranmer, 1984)。

Wistarラットの妊娠1～21日目にEGEE 0、12、23、46、93、186、372 mg/kg/日を経口 (混餌) 投与した実験で、母動物に対して、93 mg/kg/日投与群に体重の減少、46 mg/kg/日以上に投与群に母動物あたりの胚吸収率の増加、372 mg/kg/日投与群では胚吸収が100%みられた。胎児に対して、93 mg/kg/日以上に投与群に、骨格変異及び化骨遅延の発生率の増加がみられた (GDCh BUA, 1995; Stenger et al., 1971)。

ラットの妊娠7～13日目または14～20日目にEGEE蒸気 0、100 ppmを1日7時間吸入暴露し、自然分娩させた実験で、新生児及び離乳児の脳内神経伝達物質の変化と離乳後に実施した行動・学習能力試験でのパラメータに変化が認められ、エチレングリコールモノエチルエーテルの行動異常作用が示された (Nelson et al., 1981)。

ラットの妊娠6～15日目にEGEE蒸気 0、10、50、250 ppmを吸入暴露し、妊娠21日目に帝王切開した実験で、母動物には250 ppm群でヘモグロビン、ヘマトクリット値、赤血球平均細胞容積の減少がみられ、胎児には250 ppmに腎盂拡張、骨格の化骨遅延発生率の増加がみられ、著者は胎児の発生に対するNOAELを50 ppm (190 mg/m³) とした (Doe, 1984)。また本評価書では母動物に対するNOAELを50 ppm (190 mg/m³、51.8 mg/kg/日相当) と判断した。

ラットの妊娠1～19日目にEGEE蒸気 0、202、767 ppmを1日7時間吸入暴露し、妊娠21日目に帝王切開した実験で、母動物では767 ppm群に体重増加抑制がみられ、生存胎児は得られな

かった。202 ppm群の胎児には体重の低値、頭臀長短縮、骨格の軽度の異常（肋骨変形）及び心臓の奇形（タイプ不明）発生頻度の増加、化骨遅延がみられた（Andrew and Hardin, 1984）。

ウサギの妊娠6～18日目にEGEE蒸気 0、10、50、175 ppmを吸入暴露し、妊娠29日目に帝王切開した実験で、母動物に対しては影響がみられなかったが、胎児には175 ppm群に化骨遅延、骨格変異（過剰肋骨、仙骨前脊椎数27）の発生増加がみられ、著者は胎児の発生に対するNOAELを50 ppm (190 mg/m³) とした（Doe, 1984）。また本評価書では母動物に対するNOAELを50 ppm (190 mg/m³、17.9 mg/kg/日相当) と判断した。

ウサギにEGEE蒸気 0、160、617 ppmを1日7時間吸入暴露した実験で、160 ppm以上の群の母動物に摂餌量の減少、肝臓重量の増加、617 ppm群に体重増加抑制、腎臓重量増加がみられ、5/29匹が死亡した。子宮内の所見として、160 ppm以上の群に胎児の死亡率増加、617 ppm群では生存胎児が得られなかった。胎児には、160 ppm以上の群に心臓奇形、骨格変異の増加がみられた（Andrew and Hardin, 1984）。

ラットの妊娠7～16日目にEGEE 0、0.25、0.5 mLを1日4回（0、3,445、6,889 mg/kg/日相当）経皮適用した実験で、0.25 mL投与群に全胚吸収がみられた母動物数が増加し、0.5 mL投与群では生存胎児が得られなかった。0.25 mL投与群の胎児に体重低値、心血管の奇形、骨格・内臓の変異、発育遅延がみられた（Hardin et al., 1982）。

以上、生殖・発生毒性試験では、投与経路に関係なく、受胎能への影響、胚・胎児毒性及び発生毒性がみられている。

雌雄のマウスを用いた経口（飲水）投与による連続交配試験の生殖毒性に対するNOAELは0.5% (800 mg/kg/日) である（U.S. NTP, 1984）。

妊娠マウス、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験では、吸入暴露で、母動物に対しては、体重低値が認められ、胎児に対しては、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、吸収胚の増加及び生存胎児数の減少、体重低値、化骨遅延等の発育抑制作用、心臓奇形、ラットも外表奇形及び骨格奇形等の催奇形性作用が認められた。EGEEの発生毒性に対するNOAELは、Dutchウサギの妊娠6～18日に吸入暴露した試験において、奇形ではないが、175 ppmに化骨遅延、骨格変異の発生増加がみられたことから、50 ppm (190 mg/m³、17.9 mg/kg/日相当) である（Doe, 1984）。経口投与では、妊娠SDラットにEGEE 200 mg/kg/日を強制経口投与した試験で、胎児に心臓血管異常がみられた。しかし、1用量のみの投与で、心臓血管異常のタイプが不明である（Goad and Cranmer, 1984）。

表 8-6 エチレングリコールモノエ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 投与群: 雌雄 各20匹/群 対照群: 雌雄 各 40 匹	経口投与 (飲水)	0、0.5、1.0、2.0% (0、800、1,500、2,600 mg/kg/日相当)	0.5%以上: 症状、体重変化なし 1.0%以上: 受胎率 (妊娠ペア / 同居ペア) 低下傾向 (18/20) 妊娠回数及び平均出生児数減少、出生児体重低値 2.0% 妊娠動物なし	U.S. NTP, 1984																																	
		0、1.0、2.0% Task3 非投与雌雄との1週間の交配期間 (非投与) 後3週間	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>備考</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>85%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>0%</td> <td>2.0%</td> <td>0%*</td> <td>一部交尾成立</td> </tr> <tr> <td>2.0%</td> <td>0%</td> <td>28%*</td> <td>生存胎児数減少</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">*: P<0.05</td> </tr> <tr> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>78%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>0%</td> <td>1.0%</td> <td>53%</td> <td>生存胎児数減少</td> </tr> <tr> <td>1.0%</td> <td>0%</td> <td>44%*</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">*: P<0.05</td> </tr> </tbody> </table> 剖検結果 雄1.0%以上: 精子形態異常増加 雄2.0%: 運動精子数減少、精巣重量低値 雌: 生殖器系に異常なし		雄	雌	受胎率	備考	0%	0%	85%		0%	2.0%	0%*	一部交尾成立	2.0%	0%	28%*	生存胎児数減少	*: P<0.05				0%	0%	78%		0%	1.0%	53%	生存胎児数減少	1.0%	0%	44%*		*: P<0.05
雄	雌	受胎率	備考																																		
0%	0%	85%																																			
0%	2.0%	0%*	一部交尾成立																																		
2.0%	0%	28%*	生存胎児数減少																																		
*: P<0.05																																					
0%	0%	78%																																			
0%	1.0%	53%	生存胎児数減少																																		
1.0%	0%	44%*																																			
*: P<0.05																																					
生殖毒性に対する NOAEL F ₀ : 0.5% (800 mg/kg/日相当) (本評価書の判断) F ₁ : 0.5% (800 mg/kg/日相当) (本評価書の判断)																																					
ラット Wistar 雌 76-97 匹/群	吸入暴露 (全身)	交配前3週間 7時間/日 妊娠21日目に 帝王切開 (一 般的な定義で は20日目)	0、150、649 ppm (0、563、2,434 mg/m ³)	妊娠前投与 交配、着床に影響なし 胎児: 影響なし	Andrew & Hardin, 1984																																

動物種等	投与方法	投与期間 投与量	結 果	文献
マウス ICR 雌 6 匹/群	強制経口 投与	妊娠 8-14 日目 妊娠 18 日目に 帝王切開	0、1,000、1,800、 2,600、3,400、4,200 mg/kg/日 母動物: 1,000 mg/kg/日以上: 胎児体重低値 1,800 mg/kg/日以上: 体重増加抑制 吸収胚数増加 3,400 mg/kg/日以上: 嗜眠、呼吸異常、体温低下、死亡(3/6 匹) 4,200 mg/kg/日: 生存胎児なし 胎児: 1,800 mg/kg/日以上: 外表奇形 (合指、短指、欠指、外脳、 眼瞼開存) 発生胎児数の増加 内臓、骨格の観察なし	Wier et al., 1987
マウス ICR 雌 投与群 20 匹/群 対照群 30 匹	強制経口 投与	妊娠 8-14 日目 分娩後 1-22 日 目まで観察 分娩後 22 日目 に剖検	0、800、1,200 mg/kg/日 母動物: 1,200 mg/kg/日: 体重増加抑制 児動物: 800 mg/kg/日以上 生存児数減少 (生後 15 日目) 出生時体重低値 外表奇形 (合指、欠指、曲尾) 発生 胎児数の増加 1,200 mg/kg/日 出生時及びその後の生存児数減少	Wier et al., 1987
マウス ICR 雌 50 匹/群	強制経口 投与	妊娠 7-14 日目 (一般的な定義 では 6-13 日目) 自然分娩	0、3,605 mg/kg/日 3,605 mg/kg/日: 母動物死亡 (5 例) 生存児の娩出なし	Schuler et al., 1984
ラット SD 雌	強制経口 投与	妊娠 7-9、 10-12、13-15、 7-15 日目の各 群 妊娠 20 日目に 帝王切開	0、200 mg/kg/日 妊娠 7-15 日投与: 母動物の体重増加抑制 胎児体重低値、頭臀長短縮 胎児死亡増加 胎児心臓血管異常 (タイプ不明) (24%) 妊娠 7-9 日、10-12 日、13-15 日投与: 胎児体重低値、頭臀長短縮 胎児心臓血管異常 (タイプ不明) (そ れぞれの期間投与で 5、11、1%)	Goad & Cranmer, 1984
ラット Wistar 雌 20-39 匹/群	経口投与 (混餌)	妊娠 1-21 日目	0、12、23、46、 93、186、372 mg/kg/日 母動物: 46 mg/kg/日以上 母動物あたりの胚吸収率の増加* 胎児: 93 mg/kg/日以上: 骨格変異及び化骨遅延の発生率の 増加* * 著者の判断による有意性 (統計的処 理は行われていない) 母動物毒性 NOAEL = 46 mg/kg/日 発生毒性 NOAEL = 23 mg/kg/日	Stenger et al., 1971; GDCh BUA, 1995

動物種等	投与方法	投与期間 投与量	結 果	文 献	
ラット SD 雌 14-15 匹/群	吸入暴露	妊娠 7-13 日目 7 時間/日	0、100 ppm (0、380 mg/m ³)	母動物: 影響なし 児動物: 脳内ノルアドレナリン量減少 離乳児脳内神経伝達物質量の増加 (大脳でアセチルコリン、ノルアドレナリン、ドーパミン; 小脳でアセチルコリン; 脳幹でノルアドレナリン; 中脳でアセチルコリン、ノルアドレナリン) 行動・学習能力試験での変化 (回転棒試験成績の低下、オープンフィールド試験の潜時延長、生後34日目条件回避学習試験の学習能向上) 行動・学習能力の変化は現象としては捉えられても、発生毒性における意義や神経伝達物質量の関与は確立していない	Nelson et al., 1981
		妊娠 14-20 日目 7 時間/日		母動物: 妊娠期間の延長 児動物: 新生児脳内ノルアドレナリン量減少 離乳児脳内神経伝達物質量の増加 (大脳でアセチルコリン、ドーパミン、5-ヒドロキシトリプタミン) 行動・学習能力試験での変化 (回転かごでの運動性低下、生後60日目条件回避学習試験での被刺激回数増加、被刺激時間の延長)	
ラット Alpk/Ap (Wistar 由来) 雌 11-13 週齢 24 匹/群	吸入暴露 (全身)	妊娠 6-15 日目 6 時間/日 妊娠 21 日目に 帝王切開	0、10、50、250 ppm (0、38、190、950 mg/m ³)	母動物 症状等に投与の影響なし 250 ppm: ヘモグロビン量、ヘマトクリット 値、平均赤血球容積の減少 胎児 250 ppm: 内臓軽度異常 (腎盂拡大) 発生率増加 化骨遅延、仙骨前脊椎数27発生率増加 (母動物) NOAEL = 50 ppm (190 mg/m ³) (本評価書の判断) (胎児) NOAEL = 50 ppm (190 mg/m ³)著者 (51.8 mg/kg/日相当: CERI換算)	Doe, 1984
ラット Wistar 雌 76-97 匹/群	吸入暴露 (全身)	妊娠 1-19 日目 (一般的な定義 では0-18 日目) 7 時間/日 妊娠 21 日目に 帝王切開	0、202、767 ppm (0、758、2,876 mg/m ³)	母動物: 767 ppm: 体重増加抑制 胚吸収率100% 胎児: 202 ppm: 胎児体重低値、頭臀長短縮、骨格軽 度異常 (肋骨変形) 及び心臓奇形 (タイプ不明) 発生頻度の増加、化骨 遅延	Andrew & Hardin, 1984
ウサギ Dutch 雌 5-7 月齢	吸入暴露	妊娠 6-18 日目 6 時間/日 帝王切開 29 日	0、10、50、175 ppm (0、38、190、950 mg/m ³)	母動物 影響なし (症状、体重、子宮内等) 胎児 175 ppm: 化骨遅延の発生率増加	Doe, 1984

動物種等	投与方法	投与期間 投与量		結 果	文献
24 匹/群		目		骨格変異 (過剰肋骨、仙骨前脊椎数 27) の発生増加 (母動物) NOAEL = 175 ppm (950 mg/m ³) (本評価値の判断) (胎児) NOAEL = 50 ppm (190 mg/m ³) 著者 (17.9 mg/kg/日相当: CERI換算)	
ウサギ (New Zealand White) 29 匹/群	吸入暴露 (全身)	妊娠 1-18 日目 (一般的な定義 では 0-17 日目) 7 時間/日 妊娠 30 日目に 帝王切開	0、160、617 ppm (0、608、2,345 mg/m ³)	母動物: 160 ppm以上: 摂餌量減少 肝臓重量増加 胎児死亡率増加 617 ppm: 死亡 (5/29) 体重増加抑制 腎臓重量増加 胎児死亡 (100%) 胎児: 160 ppm以上: 心臓奇形 (中隔欠損、大動脈と肺動脈の癒合) 骨格変異発生率の増加 (過剰肋骨)	Andrew & Hardin, 1984
ラット SD 雌 25-26 匹/群	経皮	妊娠 7-16 日目 (一般的な定義 では 6-15 日目) 妊娠 21 日目帝 王切開	0、0.25、0.5 mL 4 回/日 (0、3,445、6,889 mg/kg/日相当)	母動物: 0.25 mL: 体重増加抑制 全胚吸収母動物数の増加 (10/21) 0.5 mL: 体重増加抑制 肝臓絶対重量の減少 腎臓重量増加 全胚吸収母動物数 (24/24) 胎児: 0.25 mL: 胎児体重低値 内臓奇形の発生率の増加 (大動脈弓走行異常 (4/11) 心室中 隔欠損 (1/11)、心房形成不全 (3/11)) 内臓変異の発生率の増加 (側脳室拡大 (4/11)) 骨格変異発生率の増加 (頭蓋骨骨化不完全、肋骨、胸骨分 節及び脊椎変異)	Hardin et al., 1982
マウス Swiss	皮下	妊娠 1-21 日目	0、23、46、93 mg/kg/日	影響なし	Stenger et al., 1971
ラット Wistar	皮下	妊娠 1-18 日目	0、46、93 mg/kg/ 日	93 mg/kg/日: 骨格奇形、化骨遅延 体重減少 10-20%	
ウサギ Yellow-silv er	皮下	妊娠 7-16 日目	0、23 mg/kg/日	影響なし	

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.6 遺伝毒性

EGEE の遺伝毒性試験結果を表 8-7 に示す。

in vitro では、ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)、大腸菌、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた復帰突然変異試験で、S9 の添加の有無に関わらず陰性であった (Guzzie, et al., 1986; Huls, 1983; Ong, 1980; Shimizu et al., 1985; Szybalski et al., 1958; U.S. NTP, 1993; Zeiger, et al., 1985)。

一方、マウスリンフォーマ L51784Y 細胞を用いた試験で S9 を添加の条件下、弱い陽性を示した (U.S. NTP, 1993)。CHO 細胞を用いた染色体異常試験では S9 無添加の条件下、陽性を示した (Guzzie, et al., 1986; U.S. NTP, 1993)。姉妹染色分体交換試験では S9 の添加の有無に関わらず弱い陽性を示した。培養細胞を高濃度で暴露した場合で陽性の結果が得られた (Guzzie, et al., 1986; U.S. NTP, 1993)。

in vivo ではショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験、マウスに腹腔内投与した小核試験で陰性を示した (Guzzie et al., 1986; U.S. NTP, 1993; Valencia et al., 1985)。

以上、*in vitro* で陽性の結果がみられたが、培養細胞を高濃度で暴露した系に限られており、また *in vivo* 試験で陰性であることから、EGEE が遺伝毒性を有する物質である可能性は小さいと考えられる。

表 8-7 エチレングリコールモノエ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 (μg/plate)		結果		文献
				最低	最高	- S9	+ S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、 TA1537、TA1538	プレインキュベーション法	5 - 5,000		-	-	Shimizu et al., 1985
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、 TA1537、TA1538	プレインキュベーション法	5,000 (最高)		-	-	Huls, 1983
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537	プレインキュベーション法	100- 10,000		-	-	Zeiger, et al., 1985
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537	プレインキュベーション法	100- 10,000		-	-	Ong, 1980
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌	プレインキュベーション法	93,300 (最高)		-	-	Guzzie, et al., 1986
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537	プレインキュベーション法	100- 10,000		-	-	U.S. NTP, 1993
	復帰突然変異試験	大腸菌 WP2 urvA-	ND	100- 10,000		-	-	Shimizu et al., 1985
	復帰突然変異試験	大腸菌 Sd-4-73	ND	ND		-	-	Szybalski et al., 1958

	試験系	試験材料	処理条件	用量 (μg/plate)		結果		文献
				最低	最高	- S9	+ S9	
	遺伝子突然変異試験	CHO 細胞		46,000 (最高)	18,000 – 32,000	ND	-	Guzzie, et al., 1986
	マウスリンフォーム試験	マウスリンフォーム細胞 L5178Y (TK)		465 – 4,650	930 – 4,650	ND	(+)	U.S. NTP, 1993
	染色体異常試験	CHO細胞		12,500 – 26,000	9,600 – 20,000	ND	?	Guzzie, et al., 1986
	染色体異常試験	CHO細胞		4,780 – 9,510	μg/mL	+	-	U.S. NTP, 1993
	姉妹染色分体交換試験	CHO細胞		35,000 (最高)	50,000 (最高)	ND	+	Guzzie, et al., 1986
	姉妹染色分体交換試験	CHO細胞		15,000 – 40,000	7,500 – 25,000	ND	+	Guzzie, et al., 1986
	姉妹染色分体交換試験	CHO細胞		951 – 9,510	μg/mL	+	+	U.S. NTP, 1993
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ	混餌注入	20 mg/mL	50 mg/mL	-	-	Valencia et al., 1985
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ	混餌注入	5,110、20,000 ppm	5,110、50,000 ppm	-	-	U.S. NTP, 1993
	小核試験	マウス (雄、雌)	腹腔内投与	647 – 2,071 mg/kg		-		Guzzie et al., 1986

+ : 陽性 - : 陰性 (+) : 弱い陽性 ND: データなし
 CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞

8.3.7 発がん性

EGEE の実験動物に対する発がん性試験結果を表 8-8 に示す。B6C3F₁ マウス及び F344/N ラットに 0、500、1,000、2,000 mg/kg/日を 2 年間強制投与した実験では腫瘍発生の増加は認められていない (Melnick, 1984)。

国際機関等では EGEE 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)。

表 8-8 エチレングリコールモノエチルエーテルの発がん性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス B6C3F ₁	経口	2 年間	0、500、1,000、2,000 mg/kg/日 (2,000 mg/kg/日は死亡率が高いため、17 ~ 18週に中止)	腫瘍発生増加は認められていない	Melnick, 1984
ラット F344/N	経口	2 年間	0、500、1,000、2,000 mg/kg/日 (2,000 mg/kg/日は死亡率が高いため、17 ~ 18週に中止)	腫瘍発生増加は認められていない	Melnick, 1984

8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

EGEE 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。吸収された

EGEEは主として尿中に排泄される。EGEEの代謝には2経路が考えられており、第1はEGMEがエ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、エ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る。

多くの試験結果から、代謝物であるエトキシ酢酸の生体内滞留が、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。エトキシ酢酸のグリシン抱合体は動物でみられるが、ヒトではみられず、ヒトではラットに比べてエトキシ酢酸の生体内滞留時間が長いため、より高い毒性影響がみられることが予想される。

ヒトに対する急性影響として中枢神経障害と腎臓、肝臓への影響が報告されている。慢性影響としてEGEEを含む溶媒に暴露された作業員に精子数の減少、貧血及び顆粒球減少症が報告されている。EGEEのヒトへの毒性作用の情報は限られており、一般集団の暴露および健康影響の定量的な報告は入手できないが、少数の事例報告および職業暴露による疫学研究は、実験動物においてみられた有害影響とよく一致した。しかし、暴露評価が不十分である点と混合暴露による検討結果であることから、用量-反応関係は決定できない。

実験動物に対するEGEEの急性毒性試験では、経口投与のLD₅₀は、マウスで2,451～4,834 mg/kg、ラットで2,125～5,720 mg/kgであり、吸入暴露のLC₅₀は、マウスで6,700 mg/m³ (7時間)、ラットで7,600 mg/m³ (7時間) 及び7,360 mg/m³ (8時間) である。

EGEEは眼、皮膚に中等度の刺激性を有する。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、精巣の萎縮、変性、重量減少や精子数の減少等の精巣毒性が多く報告され、その他、貧血や髄外造血の亢進などの血液に対する影響、胸腺萎縮、前立腺萎縮、腎臓の尿細管への影響が報告されている。経口投与によるNOAELは、F344/Nラットを用いた13週間経口(飲水)投与試験の胸腺重量の減少を指標とした1,250 ppm (109 mg/kg/日相当) である。吸入暴露によるNOAELは、ウサギを用いた13週間吸入暴露試験の精巣萎縮及び変性を指標にした100 ppm (390 mg/m³) である。

生殖・発生毒性試験では、投与経路に関係なく、受胎能への影響、胚・胎児毒性及び発生毒性がみられている。

雌雄のマウスを用いた経口(飲水)投与による連続交配試験の生殖毒性に対するNOAELは0.5% (800 mg/kg/日相当) である。

妊娠マウス、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験では、吸入暴露で、母動物に対しては、体重低値、胚吸収の増加及び生存胎児数の減少が認められ、胎児に対しては、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、心臓奇形、外表奇形、及び骨格奇形等の催奇形性作用が認められた。EGEEの発生毒性に対するNOAELは、Dutchウサギの妊娠6-18日に吸入暴露した試験において、奇形ではないが175 ppmに化骨遅延、骨格変異の発生増加がみられたことから、50 ppm (190 mg/m³) である。遺伝毒性は、*in vitro*ではネズミチフス菌や大腸菌を用いた復帰突然変異試験で陰性を示す一方で、マウスリンフォーマ試験において弱い陽性を示し、CHO細胞を用いた染色体異常試験では、S9の添加の有無に関わらず、高用量で試験された場合に染色体異常を誘発した。*in vivo*では、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験及び小核試験で陰性であった。*in vitro*で陽性の結果がみられたが、培

養細胞を高濃度で暴露した系に限られており、また*in vivo*試験で陰性のあることから、EGEEが遺伝毒性を有する物質である可能性は小さいと考えられる。

発がん性は、マウス及びラットを用いた2年間の経口投与試験で腫瘍の発生増加が認められていない。

国際機関等ではEGEEの発がん性を評価していない。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を3つの栄養段階（藻類、甲殻類、魚類）で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等（NOEC、LC、EC）を推定環境濃度（EEC）で除した値である暴露マージン（MOE）と、無影響濃度等として採用した試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、エチレングリコールモノエチルエーテル（EGEE）のEECとして、調査年度が新しく測定地点も多いことから、環境庁の2000年度の測定結果が適切であると判断し、その公共用水域中濃度の検出限界の1/2の値である0.45 µg/Lを用いた（6.3参照）。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いるEGEEの水生生物に対する無影響濃度等を表9-1に示す。3つの栄養段階を代表する生物種（藻類、甲殻類、魚類）のうち、甲殻類及び魚類については急性毒性試験結果（Konemann, 1981; Rose et al., 1998）を用いた。なお、藻類については調査した範囲では影響を適切に評価できる試験報告は得られなかった（7.参照）。

これらの結果から、EGEEの環境中の生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度として、最も低濃度で影響のみられた甲殻類であるネコゼミジンコ属の一種に対する遊泳阻害を指標とした48時間EC₅₀の1,892 mg/L（Rose et al., 1998）を用いた。

表9-1 エチレングリコールモノエチルエーテルの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	- ¹⁾	-	-	-
甲殻類	<i>Ceriodaphnia dubia</i> (ネコゼミジンコ属の一種)	48時間EC ₅₀ 遊泳阻害	1,892	Rose et al., 1998
魚類	<i>Poecilia reticulata</i> (フナ)	7日間LC ₅₀	16,396	Konemann, 1981

1) 調査した範囲では影響を適切に評価できる試験報告は得られていない。
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンの算出

EGEEの環境中の水生生物に対するMOEを、甲殻類の遊泳阻害を指標とした48時間EC₅₀

の 1,892 mg/L を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{EC}_{50} / \text{EEC} \\ &= 1,892,000 (\mu\text{g/L}) / 0.45 (\mu\text{g/L}) \\ &= 4,200,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を評価するための不確実係数 (10)

急性毒性試験結果から長期毒性試験結果を評価するための不確実係数(100)

不確実係数積: 1,000

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

算出された MOE は 4,200,000 であり、不確実係数積 1,000 より大きく、現時点では EGEE が環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ヒト健康に対するリスク評価は、我が国の住民を対象とする。EGEE のヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 ヒトの推定摂取量

EGEE は、主に大気、飲料水及び食物 (魚類) を通じてヒトに摂取されることが推定され、それぞれの経路からの 1 日推定摂取量を表 9-2 に示す (6.5 参照)。

リスク評価のヒトの推定摂取量として、吸入、経口及び全経路のヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 0.052、0.018、0.070 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表9-2 エチレングリコールモノエチルエーテルの1日推定摂取量

摂取経路		1 日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重 1 kg あたり 1 日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
吸入	大気 (呼吸)	2.6	0.052
	飲料水	0.90	
経口	食物 (魚類)	0.018	0.018
	小計	0.92	
	全経路	合計	

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

EGEE の反復投与毒性に関しては、吸入、経口のいずれの投与経路でも、精巣毒性が多く報告され、その他に血液、胸腺、前立腺、腎臓への影響がみられている。

吸入経路では、NZW ウサギの 13 週間吸入暴露試験における雄の精巣萎縮及び変性を指標と

した NOAEL100 ppm (390 mg/m³) (Barbee et al., 1984) を採用した。この値は 6 時間/日、5 日/週の頻度の試験で得られた値であるので、1 日推定吸入摂取量に換算すると、27 mg/kg/日¹⁾ となる。

経口経路では、F344/N ラットの 13 週間経口投与試験における雄の血小板減少、胸腺重量減少を指標とした NOAEL1,250 ppm (109 mg/kg/日相当) (U.S. NTP, 1993) を採用した。この値は 5 日/週の頻度の投与で得られた値であるので、1 日推定経口摂取量に換算すると、78 (mg/kg/日)²⁾ となる。

吸入経路では、EGEE の生殖・発生毒性に関しては、妊娠マウス、ラット及びウサギを用いた試験で、母動物に体重低値、子宮内の胚吸収の増加及び生存胎児数の減少、胎児に母動物毒性用量、あるいはより低用量から、体重低値、化骨遅延等の発育抑制作用、(骨格変異の発生頻度増加)、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。骨格の変異は、軽微な影響として催奇形性が現れる用量より低用量でみられるため、本評価書ではこれを前兆として催奇形性の指標として取り扱う。したがって、吸入経路では、Dutch ウサギの妊娠 6~18 日に吸入暴露した試験における骨格変異の発生頻度増加を指標とした NOAEL 50 ppm (190 mg/m³) (Doe, 1984) を採用する。この値は 6 時間/日の頻度で得られた値であるので、1 日推定吸入摂取量に換算すると、17 (mg/kg/日)³⁾ となる。

経口経路では、妊娠 SD ラットに EGEE 200 mg/kg/日を強制経口投与した試験で、胎児に心臓血管異常がみられた (Goad and Cranmer, 1984) が、1 用量のみの投与で、心臓血管異常のタイプが不明であることから、この試験によって経口経路での発生毒性を評価することはできない。

遺伝毒性は、*in vitro*ではネズミチフス菌や大腸菌を用いた復帰突然変異試験で陰性を示す一方で、マウスリンフォーマ試験において弱い陽性を示し、CHO細胞を用いた染色体異常試験では、S9の添加の有無に関わらず、高用量で試験された場合に染色体異常を誘発した。*in vivo*では、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験及び小核試験で陰性であった。*in vitro*で陽性の結果がみられたが、培養細胞を高濃度で暴露した系に限られており、また*in vivo*試験で陰性のあることから、EGEEが遺伝毒性を有する物質である可能性は小さいと考えられる。

発がん性は、マウス及びラットを用いた2年間の経口投与試験で腫瘍の発生増加が認められていない。

国際機関等では EGEE の発がん性を評価していない。

なお、米国 EPA は 1989 年に EGEE のリスク評価を実施しており、本評価と同じく 13 週間の吸入暴露試験 (Barbee et al., 1984) の 100 ppm を NOAEL としている。経口投与については評価

¹⁾ NOAELの換算値 = $390 \text{ (mg/m}^3\text{)} \times 1.10 \text{ (m}^3\text{/日呼吸量)} \times 6 \text{ (時間)}/24 \text{ (時間)} \times 5 \text{ (日)}/7 \text{ (日)} \times 1.0 \text{ (吸収率)}/2.86 \text{ (kg体重)}$
= 27 (mg/kg/日)

U.S. EPA, 1988より、亜慢性試験 (subchronic study) における、雄のNew Zealand Whiteウサギのweaning (離乳) 期から90日間までの呼吸量、体重のデータを使用した。

²⁾ NOAEL の換算値 = $109 \text{ (mg/kg/日)} \times 5 \text{ (日)}/7 \text{ (日)}$
= 78 (mg/kg/日)

³⁾ NOAEL の換算値 = $190 \text{ (mg/m}^3\text{)} \times 1.49 \text{ (m}^3\text{/日呼吸量)} \times 6 \text{ (時間)}/24 \text{ (時間)} \times 1.0 \text{ (吸収率)}/4.10 \text{ (kg 体重)}$
= 17 (mg/kg/日)

U.S. EPA, 1988より、非妊娠の雌のNew Zealand White ウサギ (成体) の呼吸量、体重のデータを使用した。

していない (U.S. EPA, 2001)。

カナダ環境省・保健省では、EGEE の代謝物であるエトキシ酢酸に暴露 (平均濃度: 3.03 ppm、EGEE 濃度換算値: 11 mg/m³) された塗装工に対する疫学研究における、高暴露群にみられた影響 (白血球数減少、平均赤血球容積増加) に基づいて、ヒト健康に対するリスクを考察している (Environment Canada, Health Canada, 2000)。しかし、本評価書では、暴露評価が不十分であることと混合暴露による検討結果であることから、用量-反応関係は特定できないと判断し、この試験結果を採用しなかった (8.4 参照)。

我が国の環境省は、吸入暴露について、Dutch ウサギの妊娠 6～15 日に吸入暴露した試験 (Doe, 1984) における胎児の頸椎及び胸骨分節の骨化遅延、過剰肋骨を指標とした NOEL10 ppm (37 mg/m³) を採用している (環境省, 2003)。しかし、Doe 自身が NOEL を 50 ppm (190 mg/m³) としていることから、本評価書においては、この試験結果を NOEL 50 ppm (190 mg/m³) として扱った (表 8-6 参照)。また、経口暴露については、ラットの 11 日間経口投与試験 (Foster et al., 1983) における睾丸重量の減少、睾丸の萎縮、精母細胞の変性を指標とした NOAEL 250 mg/kg/日を採用している (環境省, 2003)。これに対して本評価書では、より低値である F344/N ラットの 13 週間経口投与試験における NOAEL 1,250 ppm (109 mg/kg/日相当) (U.S. NTP, 1993) を採用した。

IPCS、EU、オーストラリア保健・高齢者担当省では EGEE のリスク評価を実施していない。

9.2.3 暴露マージンの算出

EGEE は、ヒトに対して主に吸入と経口の暴露経路からの摂取が推定される。ここでは、各々の経路あるいは両経路の合計摂取量から MOE を算出した (表 9-3)。

a. 反復投与毒性に対する吸入経路での暴露マージン

NZW ウサギを用いた 13 週間吸入暴露試験 NOAEL 100 ppm (換算値 27 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定吸入摂取量} \\ &= 27,000 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.052 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 520,000 \end{aligned}$$

不確実係数：動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

試験期間についての不確実係数 (5)

不確実係数積：500

b. 反復投与毒性に対する経口経路での暴露マージン

F344/N ラットの 13 週間経口 (飲水) 投与試験の NOAEL 109 mg/kg/日 (換算値 78 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量} \\ &= 78,000 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.018 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 4,300,000 \end{aligned}$$

不確実係数：動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

試験期間についての不確実係数 (5)

不確実係数積：500

c. 反復投与毒性に対する1日合計推定摂取量に対する暴露マージン

経口及び吸入経路の各毒性量から、より低値である吸入経路のNOAEL 100 ppm (換算値 27 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日合計推定摂取量} \\ &= 27,000 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.070 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 390,000 \end{aligned}$$

この場合、不確実係数積は、吸入経路での 500 とした。

d. 発生毒性に対する暴露マージン

d-1. 吸入経路での暴露マージン

Dutch ウサギの妊娠 6～18 日に吸入暴露させた発生毒性試験のNOAEL 50 ppm (190 mg/m³) (換算値 17 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定吸入摂取量} \\ &= 17,000 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.052 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 330,000 \end{aligned}$$

不確実係数：動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

不確実係数積：100

d-2. 1日合計推定摂取量に対する暴露マージン

発生毒性の無毒性量が一般毒性の無毒性量に比べて低値であるので、発生毒性に対する吸入経路でのNOAEL 50 ppm (190 mg/m³) (換算値 17 mg/kg/日) を用いて、発生毒性の1日合計推定摂取量に対する暴露マージンを以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日合計推定摂取量} \\ &= 17,000 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.070 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 240,000 \end{aligned}$$

この場合、不確実係数積は吸入経路での 100 とした。

表9-3 エチレングリコールモノエチルエーテルの暴露マージンと不確実係数積

毒性	摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 (μ g/kg/日)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
一般毒性	吸入	0.052	27 ¹⁾	520,000	500 ²⁾
	経口	0.018	78	4,300,000	500 ²⁾
	全経路(合計)	0.070	27 ³⁾	390,000	500 ²⁾
発生毒性	吸入	0.052	17 ⁴⁾	330,000	100 ⁵⁾
	全経路(合計)	0.070	17 ⁶⁾	240,000	100 ⁵⁾

1) ウサギの呼吸量を 1.10 m³/日、体重を 2.86 kg、吸収率を 100%として算出した。

2) 種差 (10)×個人差 (10)×試験期間 (5)

3) 経口ならびに吸入経路の各毒性値から、より低値である 27 mg/kg/日を採用した。

4) ウサギの非妊娠雌の呼吸量を 1.49 m³/日、体重を 4.10 kg、吸収率を 100%として算出した。

5) 種差 (10)×個人差 (10)

6) 吸入暴露の毒性量である 17 mg/kg/日を採用した。

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-3 に示したように EGEE の吸入経路、経口経路及び全経路における MOE 520,000、4,300,000 及び 390,000 はいずれもヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 500 より大きい。また、発生毒性に対する吸入経路及び全経路の MOE 330,000、240,000 のいずれにおいても、不確実係数積 100 より大きい。これらより、EGEE は現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

文 献 (文献検索時期：2003年4月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) TLVs and BEIs.
- Andew, F.D. and Hardin, B.D (1984) Developmental effects after inhalation exposure of gravid rabbits and rats to ethylene glycol monoethyl ether. *Environ. Health Perspect.*, 57, 13-23.
- Angerer, J., Lichterbeck, E., Begerow, J., Jekel, S. and Lehnert, G. (1990) Occupational chronic exposure to organic solvents. XIII. Glycoether exposure during the production of varnishes. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 62, 123-126. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Angerer, J., Rudiger, H., Schaller, K.H., Sohnlein, B., Weltle, D., Schmidt-wiederkehr, P. and Lehnert, G. (1991) Berufliche Glykoletherexposition Untersuchungen zu genotoxischen Wirkungen und zur Evaluierung von BAT-Werten. Manuscript eines Vortrags auf der 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin in Berlin, 539-542, 11.-14.03.1991. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Barbee, S.J., Terrill, J.B., DeSousa, D.J. and Conaway, C.C. (1984) Subchronic inhalation toxicology of ethylene glycol monoethyl ether in the rat and rabbit. *Environ. Health Perspect.*, 57, 157-163.
- 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. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Bridie A.L. et al. (1979) *Water Res.* 13, 627-630. (U.S. NLM:HSDB, 2003 から引用)
- 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. and Kuhn, R. (1977) Grenzwerte der Schädwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, 10, 87-98.
- Browning, E. (1953) Toxicity of industrial organic solvents. Zitiert aus: Browning (1965) toxicity and metabolism of industrial solvents. Elsevier Publishing Company, Amsterdam/London/New York, 601-604, 686-690. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Carpenter, C.P. and Smyth, H.F., Jr. (1946) Chemical burns of the rabbit cornea. *Am. J. Ophthalmol.*, 29, 1363-1372. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Cheever, K.L., Plotnick, H.B., Richards, D.E. and Weigel, W.W. (1984) Metabolism and excretion of 2-ethoxyethanol in the adult male rat. *Environ. Health Perspect.*, 57, 241-248.
- Cho, Y.H., Davis, E.M. and Ramey, G.D. (1989) Assessing microbial toxicity of 2-ethoxyethanol and bis (2-chloroethyl) ether by a modified spread plate method. *Environ. Technol. Lett.*, 10, 875-886.
- Clapp, D.E., Smallwood, A.W., Moseley, C. and DeBord, K.E. (1987) Workplace assessment of exposure to 2-ethoxyethanol. *Appl. Ind. Hy.*, 2, 183-187. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Dawson, G.W., Jennings, A.L., Drozdowski, D. and Rider, E. (1975/1977) The acute toxicity of 47

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。

- industrial chemicals to fish and saltwater fishes. *J. Hazard. Mater.* 1., 303-318.
- Denkhaus, W., Steldern, D., Botzenhardt, U. and Konietzko, H. (1986) Lymphocyte subpopulations in solvent-exposed workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 57, 109-115. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Doe, J.E., (1984) Ethylene glycol monoethyl ether and ethylene glycol monoethyl ether acetate teratology studies. *Environ. Health Perspect.*, 57, 33-41.
- Environment Canada, Health Canada (2000) Priority substances list state of the science report for 2-Ethoxyethanol. Canadian Environmental Protection Act.
- Foster, P.M.D., Creasy, D.M., Foster, J.R., Thomas, L.V., Cook, M.W. and Gangolli, S.D. (1983) Testicular toxicity of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. *Environ. Health Perspect.*, 57, 207-217.
- Fucik, J. (1969) *Prac. Lek.* 21, 116. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance(1995) Ethylglycol/ Ethyl glycol acetate, BUA Report No.176 (December 1995), S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- Goad, P.T. and Cranmer, J.M. (1984) Gestation period sensitivity of ethylene glycol monoethyl ether in rats. *Toxicologist*, 4, 87.
- Goldberg, M.E., Johnson, H.E., Pozzani, U.C. and Smyth, H.F., Jr. (1964) Effect of repeated inhalation of vapors of industrial solvents on animal behavior. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 25, 369-375.
- Groeseneken, D., Veulemans, H. and Masschelein, R. (1986) Urinary excretion of ethoxyacetic acid after experimental human exposure to ethylene glycol monoethyl ether. *Br. J. Ind. Med.*, 43, 615-619. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Groeseneken, D., Veulemans, H., Masschelein, R. and van Vlem, E. (1987) Ethoxyacetic acid: A metabolite of ethylene glycol monoethyl ether acetate in man. *Br. J. Ind. Med.*, 44, 488-493. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Groeseneken, D., Veulemans, H., Masschelein, R. and van Vlem, E. (1988) Comparative urinary excretion of ethoxyacetic acid in man and rat after single low dose of ethylene glycol monoethyl ether. *Toxicol. Lett.*, 41, 57-68.
- Guzzie, P.J., Slensinski, R.S., Hengler, W.C. and Tyler, T.R. (1986) Assessment of 2-ethoxyethanol for genotoxicity using a battery of in vitro and in vivo test systems. *Environ. Mutagen.*, 8, 33. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Hansch, C. et al. (1995) Exploring QSAR. Hydrophobic, Electronic, And Steric Constants. ACS Professional Reference Book. Washington, DC: Amer. Chem. Soc. pg 10. (U.S. NLM:HSDB, 2003 から引用)
- Hardin, B.D., Niemeier, R.W., Smith, R.J., Kuczuk, M.H., Mathinos, P.R. and Weaver, T.F. (1982) Teratogenicity of 2-ethoxyethanol by dermal application. *Drug Chem. Toxicol.*, 5, 277-294.
- Hermens, J., Canton, H., Janssen, P. and de Jong, R. (1984) Quantitative structure-activity relationships and toxicity studies of mixtures of chemicals with anaesthetic potency: acute lethal and sublethal toxicity to *Daphnia magna*. *Aquatic Toxicol.*, 5, 143-154.

- Heukelekian, H. and Rand, M.C. (1955) *J. Water Pollut. Control Fed.*, 30, 1040-1053. (U.S. NLM:HSDB, 2003 から引用)
- Huls (1982) Fischtest DIN 38 412, Teil 15, Ethylglykol. Unveröffentlichter Bericht der Huls AG vom 02.02.1982. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Huls (1983) Mutagenitätsuntersuchung von ethylglykol mit Hilfe des *Salmonella typhimurium*/Mikrosomen-Mutagenitäts-Tests nach ames. Unveröffentlichter Bericht Nr. 83/11 der Huls AG vom 17.05.1983.
- Huls (1987a) Zehrungshemmtest nach DIN-Entwurf 38412 Teil 12, Ethylglykol. Unveröffentlichter Bericht Nr. Z122 der Huls AG vom 24.12.1987. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Huls (1987b) Assimilationstest nach DIN-Entwurf 38412 Teil 12, Ethylglykol. Unveröffentlichter Bericht Nr. Z104 der Huls AG vom 24.12.1987. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Huls (1987c) Daphnientest nach DIN 38412 Teil 11, Ethylglykol. Unveröffentlichter Bericht Nr. Z104 der Huls AG vom 24.12.1987. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Huls (1988a) Algenwachstumus-Hemmtest nach UBA (Verfahrensvorschlag stand Februar 1984), Ethylglykol. Unveröffentlichter Bericht Nr. Z142 der Huls AG vom 21.06.1988. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Huls (1988b) Velangerter Toxizitätstest bei *Daphnia magna* nach UBA (Verfahrensvorschlag stand Fevruar 1984), Ethylglykol. Unveröffentlichter Bericht Nr. DL 104 der huls AG vom 10.03.1988. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Hurt, M.E. and Zenick, H. (1986) Decreasing epididymal sperm reserves enhances the detection of ethoxyethanol-induced spermatotoxicity. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 7, 348-353.
- 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-ethoxyethanol, 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)
- Jacob, 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. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Johnson, E.M., Gable, B.E.g., and Larson, J. (1984) Developmental toxicity and structure /activity correlates of glycols and glycol ethers. *Environ. Health Perspect.*, 57, 135-139.
- Jonsson, A. K., Pedersen, J. and Steen, G. (1982) Ethoxyacetic acid and N-ethoxyacetyl glycine: Metabolites of ethoxyethanol (ethylcellosolve) in rats. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 50, 358-362.
- Kennedy, C.H., Bechtold, W.E., chang, I-Y. and Henderson, R.F. (1993) Effect dose on the disposition of 2-ethoxyethanol after inhalation by F344/N rats. *Fund. Appl. Toxicol.*, 21, 486-491.
- Knoppel, H. und Schauenburg, H. (1989) Screening of household products for the emission of volatile

- organic compounds. *Environ.Int.* 15, 413-418. (CDCh BUA, 1995 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.
- Kupferle, M.J. (1991) Biological treatment of wastewater containing hazardous organic compounds: 2-ethoxyethanol. *Comp. Hazard. Waste Treatm. Technol. Series 3*, 197-202. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Laug, E.P., Calvery, H.O., Morris, H.J. and Woodard, G. (1939) The toxicity of some alcohol and ethylene glycol derivatives on *Clasdosporium resinae*. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 21, 173-201.
- Lockheed (1992) Lockheed Corporation Letter submitting information on a worker exposure to ethylene glycol monoethyl ether with attachments, 1-6, attachment 1-2. NTIS/OTS 0535808, US Department of Commerce, Springfield, VA. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Lyman, W.J. et al. (1990) *Handbook of Chemical Property Estimation Methods*. Washington, DC: Amer. Chem. Soc. pp. 5-4, 5-10. (U.S. NLM:HSDB, 2003から引用)
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, 24, 695-717.
- 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. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Melnick, R.L. (1984) Toxicities of ethylene glycol and ethylene glycol monoethyl ether in Fisher 344/N rats and B6C3F1 mice. *Environ. Health Perspect.*, 57, 147-155.
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mergler, D. and Blain, L. (1987) Assessing color vision loss among solvent-exposed workers. *Am. J. Ind. Med.*, 12, 195-203.
- 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. *Jpn. J. Ind. Health*, 21, 29-35.
- Nelson, B.K. Brightwell, W.S., Sezer, J.V., Taylor, B.J., Hornung, R.W. and O'Donohue, T.L. (1981) Ethoxyethanol behavioural teratology in rats. *Neurotoxicology*, 2, 231-249.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Ong, T. (1980) Mutagenicity testing of 2-ethoxy/methoxy ethanol/ Internal NIOSH communication. (1983) National Institute for Occupational Safety and Health Current intelligence bulletin number 39. Glycol ethers, 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol, 1-22. NTIS/PB 84-155142, US Department of Commerce, Springfield, VA. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Oudiz, D. and Zenick, H. (1986) In vivo and in vitro evaluation of spermatotoxicity induced by 2-ethoxyethanol treatment. *Toxicol. Appl. Phramacol.*, 84, 567-583.
- Price, K.S., Waggy, G.T. and Conway, R.A. (1974) Brine shrimp bioassay and saltwater BOD of peterochemicals. *J. Water Pollut. Control Fed.*, 46, 63-77.
- Ratcliffe, J.M., Schrader, S.M., Clapp, D.E., Halperin, W.E., Turner, T.W. and Hornung, R.W. (1989) Semen quality in workers exposed to 2-ethoxyethanol. *Br. J. Ind. Med.*, 46, 399-406.

- 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. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Rose, R.M., Warne, M.S.J. and Lim, R.P. (1998) Quantitative structure-activity relationships and volume fraction analysis for nonpolar narcotic chemicals to the Australian cladoceran ceriodaphnia. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 34, 248-252.
- 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. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Sanderson (1959) A note on glicerol formal as a solvent in toxicity testing. *J. Pharm. Pharmacol.*, 11, 150-156. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Schink B. and Stieb, M. (1983) *Appl. Environ. Microbiol.*, 45, 1905-1913. (U.S. NLM:HSDB, 2003 から引用)
- Schuler, R.L., Hardin, B.D., Niemeier, R.W., Booth, G., Hazelden, K., Piccirillo, V. and smith, K. (1984) Results of testing fifteen glycol ethers in a short-term in vivo reproductive toxicity assay. *Environ. Health Perspect.*, 57, 141-146.
- Shimizu, H., Suzuki, S., Takemura, N., Goto, S. and Matsushita, H. (1985) The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *Jpn. J. Ind. Health*, 27, 400-419. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Sohnlein, B., Schaller, H.H. and Angerer, J. (1993) Occupational glycol ether exposure Examinations to the evaluation of a limit value for biological monitoring of 2-ethoxyethanol and 2-ethoxyethyl acetate. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, 1716, 476-481. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, 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)
- Stenger, E.-G., Aeppli, L., Muller, S. Peheim, E. and Thomann, P. (1971) Zur Toxikologie des Athylenglykol-monoathylathers. *Arzneimittel-Forsch.*, 21, 880-885.
- Szybalski et al., (1958) Special microbiological systems II. Observations on chemical mutagenesis in microorganisms. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 76, 475-489. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2001) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- 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 (2003) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP (1984) 2-Ethoxyethanol: Reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in water, 1-43, 205-215. NTIS/OTS 0525164 US Department of Commerce, Springfield, VA.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1993) NTP Technical Report on the Toxicity studies of ethylene glycol ethers 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol (CAS NO. 109-86-4, 110-80-5, 110-76-2) Administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F₁ mice. National Toxicology Program Toxicity Report Series Number 26, NIH Publication No. 93-3349, PB94118106.
- 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.
- Union Carbide (1966) Data sheet. Zitiert aus: RTECS (1991) Registry of toxicity Effects of chemical substances. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Union Carbide (1967) Data sheet. Zitiert aus: RTECS (1991) Registry of toxicity Effects of chemical substances. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Valencia, R., Mason, J.M., Woodruff, R.C. and Zimmering, S. (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds resting for the national toxicology program. *Environ. Mutagen.*, 7, 325-348. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Veluemans, H., Groeseneken, D., Masschelein, R. and van Vlem, E. (1987) Field study of the urinary excretion of the ethoxyacetic acid during repeated daily exposure to the ethyl ether of ethylene glycol and the ethyl ether of ethylene glycol acetate. *Scand. J. Work. Environ. Health*, 13, 239-242. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Veulemans, H., Steeno, O., Masschelein, R. and Groeseneken, D. (1993) Exposure to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in man: A case-control study. *Br. J. Ind. Med.*, 50, 71-78.
- von Oettingen, W.F. and Jirouch, E.A. (1931) The pharmacology of ethylene glycol and some of its derivatives in relation to their chemical constitution and physical chemical properties. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 42, 355-372. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- Weil, C.S. and Scala, R.A. (1971) Study of intra- and interlaboratory variability in the results of rabbit eye and skin irritation tests. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 19, 276-280, 289-360. (GDC h BUA, 1995 から引用)
- 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.
- 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.
- Werner, H.W., Mitchell, J.W., and von Oettingen, W.F. (1943) The acute toxicity of vapors of several monoalkyl ethers of ethylene glycol. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 25, 157-163.
- Wier, P.J., Lewis, S.C. and Traul, K.A. (1987) A comparison of developmental toxicity evident at term

to postnatal growth and survival using ethylene glycol monoethyl ether, ethylene glycol monobutyl ether, and ethanol., *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 7, 55-64.

Zeiger, E., Hawaorth, S., Mortelmans, K. and Speck, W. (1985) Mutagenicity testing of di-(2-ethylhexyl) phthalate and related chemicals in *Salmonella*. *Environ. Mutagen.*, 7, 213-232. (GDC h BUA, 1995 から引用)

化学物質評価研究機構 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書 - PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響 -, 平成 12 年度通商産業省委託研究.

化学物質評価研究機構編 (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_idx4.htm,

http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)

化学物質評価研究機構編 (2002b) 平成 13 年度科学物質リスク評価のための河川モデル開発報告書.

化学物質評価研究機構編 (2003) 平成 14 年度科学物質リスク評価のための河川モデル開発報告書.

環境省 (2001) 水環境関係要調査項目調査結果 (<http://www.env.go.jp/water/chosa/h12.pdf>).

環境省 (2002) 化学物質と環境 (平成 13 年版).

*環境省 (2003a) 2-エトキシエタノールの藻類 (*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: A020369-1, 2003 年 3 月 31 日).

*環境省 (2003b) 2-エトキシエ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: A020369-2, 2003 年 4 月 20 日).

*環境省 (2003c) 2-エトキシエ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: A020369-3, 2003 年 7 月 31 日).

*環境省 (2003d) 2-エトキシエ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: A020369-4, 2003 年 3 月 31 日).

*環境省 (2003e) 化学物質の環境リスク評価, 第 2 巻.

(<http://www.env.go.jp/chemi/report/h15-01/index.html>)

経済産業省, 環境省 (2003a) 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 .

経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要

(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm).

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).

埼玉県公害センター (1995) 地下水中の化学物質に関する調査研究, 埼玉県公害センター業務報告, 1995, 44.

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/>).

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 委託事業).

通商産業省(1980)通商産業公報 (1980 年 12 月 25 日), 製品評価技術基盤機構, 化学物質管理情
報. (<http://www.safe.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.

東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル
(ADMER) の開発- 大気環境学会誌, **38**(2), 100 ~ 115.

化学物質の初期リスク評価書

No.90 エチレングリコールモノエチルエーテル

作成経緯

2004年3月	原案作成
2006年3月	有害性評価部分：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11月	Ver.1.0 公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー

中西準子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

岡山大学資源生物科学研究所

青山 勲

ヒト健康への影響 (8章)

奈良県立医科大学腫瘍病理学教室

堤 雅弘

初期リスク評価実施機関，リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構

石井 聡子

高久 正昭

西村 浩次

林 浩次

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

小藤 めぐみ

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959
