

CERI 有害性評価書

エチレングリコールモノメチルエーテル

Ethylene glycol monomethyl ether

CAS 登録番号 : 109-86-4

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書（http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_list.html?table_name=hyoka）を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	2
5.1 大気中での安定性.....	2
5.2 水中での安定性.....	3
5.2.1 非生物的分解性.....	3
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	3
5.4 生物濃縮性.....	4
6. 環境中の生物への影響.....	4
6.1 水生生物に対する影響.....	4
6.1.1 藻類に対する毒性.....	4
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	4
6.1.3 魚類に対する毒性.....	5
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	6
7. ヒト健康への影響.....	7
7.1 生体内運命.....	7
7.2 疫学調査及び事例.....	10
7.3 実験動物に対する毒性.....	12
7.3.1 急性毒性.....	12
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	12
7.3.3 感作性.....	13
7.3.4 反復投与毒性.....	13
7.3.5 生殖・発生毒性.....	17
7.3.6 遺伝毒性.....	26
7.3.7 発がん性.....	28
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	28
文 献.....	30

1. 化学物質の同定情報

物質名	エチレングリコールモノメチルエーテル 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
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-45
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 2-405
CAS登録番号	109-86-4
構造式	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$
分子式	$\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2$
分子量	76.09

2. 我が国における法規制

法 律 名	項 目
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

項 目	特 性 値	出 典
外 観	無色液体	IPCS, 1999
融 点	-85℃	IPCS, 1999
沸 点	124.4℃	Merck, 2001
引 火 点	39℃ (密閉式)	IPCS, 1999
発 火 点	285℃	IPCS, 1999
爆 発 限 界	1.8~14 vol% (空気中)	IPCS, 1999
比 重	0.9663 (20℃/4℃)	Merck, 2001
蒸 気 密 度	2.62 (空気 = 1)	計算値
蒸 気 圧	0.83 kPa (20℃)	IPCS, 1999
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℃、測定値)	SRC:PhysProp, 2002
土 壌 吸 着 係 数	Koc = 1 (測定値)	SRC:PcKocWin, 2003

項目	特性値	出典
溶解性	水：混和	U.S.NLM:HSDB, 2002
	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
ヘンリー定数	$3.34 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (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. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1、表 4-2)

表 4-1 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 ^{注1)}	121	380	1,282	716	454
輸出量 ^{注1)}	197	348	387	368	480
国内供給量 ^{注2)}	7,900	8,000	8,400	7,800	7,500

注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。

注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。

出典：製造量；製品評価技術基盤機構 (2004)、輸出入量；財務省 (2003)

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トンの範囲との報告もある(経済産業省, 2003)。ただし、ここでの製造量は出荷量を意味し、自家消費分を含んでいない。

表 4-2 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 (アクリレート原料)	15
医薬用抽出溶剤	5
塗料溶剤	60
染料溶解剤	
合計	100

出典：製品評価技術基盤機構 (2004)

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対 象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃 度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	1.25×10 ⁻¹¹ (25°C、測定値)	5×10 ⁵ ~1×10 ⁶	0.6~1 日
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

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、エチレングリコールモノメチルエーテル (EGME) の加水分解性に関する測定値についての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。

a 好氣的生分解性 (表 5-2)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	83	良分解性
全有機炭素 (TOC) 測定	96	
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	100	

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

出典：通商産業省 (1988) 通商産業公報 (1988 年 12 月 28 日)

b 嫌氣的生分解性 (表 5-3)

表 5-3 嫌氣的生分解性試験結果

試験方法	被試験物質濃度	試験期間	分解率	出 典
消化汚泥を用いた試験 (pH7.5、温度 30~35°C)	2,000 mg/L	8 日	100%	Tanaka et al., 1986

5.3 環境水中での動態

EGME は、水には混和し、蒸気圧が 0.83 kPa (20°C)、ヘンリー定数が 3.34×10⁻² Pa·m³/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 は、非解離状態での土壌吸着係数 (Koc) の値が 1 であり、解離定数 (pKa) 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 のオクタノール/水分配係数 (log Kow) の値は-0.77 (3 章参照) であることから、BCF は 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 藻類に対する毒性 (表 6-1)

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)。

表 6-1 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> ¹⁾ (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	バイオマス		
			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		

(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) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

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、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 6-2 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、 オキシノコ)	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
海水								
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、フライ ソシュロン)	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

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

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 6-3 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> (ファットヘッドミノー)	成魚	半止水	ND	ND	ND	9 日間 LOEC	500	Daston et al., 1991

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
<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> (コールテンソルフェ、 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> (トウゴロウイワシ科 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

6.2 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、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。

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、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。

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で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 (図 7-1、表 7-1)

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 (7.3.4 反復投与毒性、7.3.5 生殖・発生毒性 参照)。

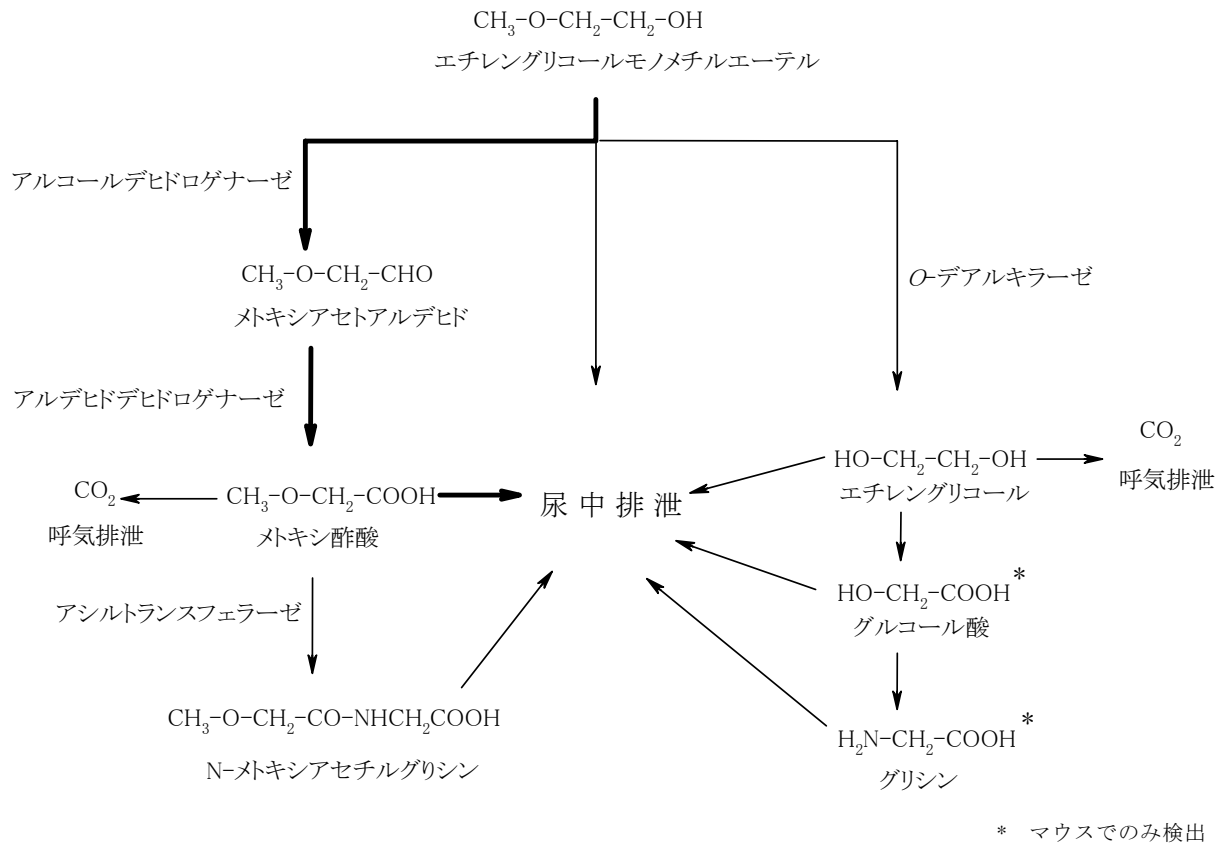


図 7-1 エチレングリコールモノメチルエーテルの代謝経路 (出典: GDCh BUA, 1996)

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 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	メトキシ [U- ¹⁴ C] エタノール 251 mg	EGME 濃度	メトキシ酢酸 濃度	Sleet et al., 1988

試験系	試験法/投与方法	結 果					文献
		投与後	母動物 血漿中 (μ g/ mL)	胎児 (μ g/g)	母動物 血漿中 (μ g/ mL)	胎児 (μ g/g)	
妊娠 11 日目	経口投与	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	<p>投与した 70-80%の放射能が 24 時間以内に尿中に排泄。</p> <p>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% CO₂：5-6%検出。</p> <p>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。</p> <p>13C-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</p>					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	<p>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 CO₂：10-12% 未同定化合物：3%。</p> <p>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。</p>					Foster et al., 1984; Miller et al., 1983a
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	<p>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%。</p> <p>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。</p> <p>投与された放射能の 20-30%が CO₂として排泄され、5%未満が未変化体として検出。</p>					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	<p>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</p>					Scott et al., 1989

試験系	試験法/投与方法	結 果	文献
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
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 μg/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 μg/mL	Nakaaki et al., 1980
ヒト 腹部表皮	吸収性を検討するための <i>in 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 (表 7-2)

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、急性膀胱炎、腎臓の黒色化及び尿管の変性、脳と髄膜にうっ血水腫がみられている。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ている。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 1L/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

対象集団 性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
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 か月間暴露	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	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 (表 7-3)

経口投与での LD₅₀ は、マウスで 2,800 mg/kg、ラットで 2,460~3,400 mg/kg、モルモットで 950 mg/kg、ウサギでは 890 mg/kg である。吸入暴露での LC₅₀ は、マウスで 4,600 mg/m³ (7 時間)、ラットでは 4,700 mg/m³ (7 時間) である。経皮投与での LD₅₀ は、ウサギで 1,280~2,000 mg/kg である。

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

出典: ECETOC, 1995; IPCS, 1990

7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-4)

ウサギの皮膚及び眼に対する刺激性試験の多くで軽度から中等度の刺激がみられている。

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	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 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
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 (表 7-5)

EGME の反復投与毒性については、マウス、ラット、モルモット、ハムスターを用いた経口投与試験、マウス、ラット、ウサギを用いた吸入暴露試験、ラット、モルモットを用いた経皮投与試験が行われている。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、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る。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。

経口投与では、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ており (U.S. NTP, 1993)、LOAEL を 750 ppm (71 mg/kg/日相当) と判断する。

吸入暴露では、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、精巣毒性による NOAEL を 30 ppm (90 mg/kg/日相当) としており (Miller et al., 1983b)、本評価書ではこの値を吸入暴露による NOAEL と判断する。

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: 骨髓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 雌: 0、492、902、 1,194、1,489、1,839 mg/kg/日相当)	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 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	U.S. NTP, 1993
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	Grant et al., 1985

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				量の減少	
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ゲ 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 下 雄 6,000 ppm: 精巣重量の減少	Exon et al., 1991
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: 精巣萎縮	U.S. NTP, 1993

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				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)	
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
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

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
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 (表 7-6、表 7-7)

EGMEの生殖毒性については、マウス、ラットを用いた経口投与試験、ラットを用いた吸入暴露試験、ラットを用いた経皮投与試験が行われている。また、発生毒性についてはマウス、ラットを用いた経口投与試験、マウス、ラット、ウサギを用いた吸入暴露試験、ラットを用いた経皮投与試験、ラットを用いた腹腔内投与試験が行われている。

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ている。EGMEの発生毒性に対するNOAELは、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。吸入暴露では、NZW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。

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	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></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>70%</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		雄	雌	受胎率		0%	0%	70%						
雄	雌	受胎率																
0%	0%	70%																

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結 果				文献																
		雌雄各 6 匹。)		0.03%	0.03%	50%																		
				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% : 精囊重量減少、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 剖検結果 F ₀ : 雄 0.1%以上: 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				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" data-bbox="831 1205 1283 1346"> <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% : 精囊、精巣、精巣上体及び精巣上体尾重量減少 雌 0.1%: 体重減少、肝臓重量減少、腎臓重量減少				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																					

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献																
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) 剖検結果 F ₀ : 雄 0.03%以上: 肝臓重量減少、精囊、精 巢上体及び精巢上体尾重量減少 雄 0.1% : 腎臓、精巢及び前立腺重量減 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	U.S. NTP, 1990a																
		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>生存胎児数減少</td> </tr> </tbody> </table>		雄	雌	受胎率	コメント	0%	0%	54%		0%	0.03%	64%		0.03%	0%	50%	生存胎児数減少
		雄	雌	受胎率		コメント															
		0%	0%	54%																	
0%	0.03%	64%																			
0.03%	0%	50%	生存胎児数減少																		
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、精巢上体及び精巢上体尾重量減 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																		
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	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></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		雄	雌	受胎率	コメント														
雄	雌	受胎率	コメント																		

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結 果				文献
		3週間		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匹)	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				
				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	
				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	無処置雌との1:1 交配成績				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		

動物種・性別・週齢	投与方法	投与期間	投与量	結 果			文献
				14 週目	5/5	2/4	
			与中止	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			

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

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR 雌 12 週齢 9-16 匹/群	強制経口 投与	9、10、11、12、 13 日目のいづ れか1日 いづれも妊娠 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) 胎児はいづれも外形と骨格のみ観察	Horton et al., 1985
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:	Toraason & Breitenstein, 1988

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				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)	
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	Hanley et al., 1984

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				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) 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 大脳: 減少、脳幹: 増加 ドーパミン 大脳: 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

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
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
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 (表 7-8)

EGME の遺伝毒性については、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。

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	Schizosaccharomyces pombe P1		48,000	μ g/mL	-	-	Abbondandolo et al., 1980
	マウスリンフォーマ細胞試験	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y (TK)		0.01-	100 μ g/plate	ND	-	McGregor, 1984

	試験系	試験材料	処理条件	用量		結果		文献
				最低	最高	-S9	+S9	
	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
	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

試験系	試験材料	処理条件	用量		結果		文献
			最低	最高	-S9	+S9	
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

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。

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ている。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 の急性毒性については、経口投与での LD₅₀ は、マウスで 2,800 mg/kg、ラットで 2,460～3,400 mg/kg、モルモットで 950 mg/kg、ウサギでは 890 mg/kg である。吸入暴露での LC₅₀ は、マウスで 4,600 mg/m³ (7時間)、ラットでは 4,700 mg/m³ (7時間) である。経皮投与での LD₅₀ は、ウサギで 1,280～2,000 mg/kg である。

EGME は実験動物の眼、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。

反復投与毒性については、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。経口投与では、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。吸入暴露による NOAEL は NZW ウサギを用いた 13 週間吸入暴露試験で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。

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、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。吸入暴露では、NZW 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。

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。

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 schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen protozoa I. bakterienfressende flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, 11, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977a) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im zellvermehrungshemmtest. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, 10, 87-98.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977b) Befunde der schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen bakterien *Daphnia magna*. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, 10, 161-166.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1978) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender stoffe gegen blaualgen (*Microcystis aeruginosa*) und grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im zellvermehrungshemmtest. *Vom Wasser*, 50, 45-60.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Ergebnisse der schadwirkung wassergefährdender 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 cornea. *Am. J. Ophthalmol.* 29, 1363-1372. (GDCh BUA, 1996 から引用)
- Chapin, R.E. and Lamb, IV, J.C. (1984) Effects 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

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。

- 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 pular 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. Eviron. 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) Cpmparative 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 monometyl 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 Goldorfen test. *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.
- Laillier, J., Plazonet, B. and le Douarec, J.C. (1976) Evaluation of ocular irritation in the rabbit: development of an 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, Inverness 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/cerij_jp/koukai/sheet/sheet_idx4.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.

CERI 有害性評価書 エチレンジグリコールモノメチルエーテル

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 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 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。