

有害性評価書

物質名：エチレングリコールモノメチルエーテル

1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2003)

名 称：エチレングリコールモノメチルエーテル

別 名：メチルセロソルブ、2-メトキシエタノール、モノメチルグリコールエーテル、EGME

化 学 式： $C_3H_8O_2$ ($CH_3OCH_2CH_2OH$)

分 子 量：76.1

CAS 番号：109-86-4

労働安全衛生法施行令第 18 条（名称等を表示すべき有害物）第 3 号の 6

労働安全衛生法施行令別表 9(名称等を通知すべき有害物) 第 80 号

2. 物理化学的情報

(1) 物理的・化学的性状 (ICSC 2003)

外 観：特徴的な臭気のある、無色の液体

引火点 (C.C.)：39℃

比 重：0.96

発火点：285 ℃

沸 点：125 ℃

爆発限界（空気中）：2.3～24.5 vol%

蒸気圧：0.83 kPa (20℃)

溶解性（水）：混和する

蒸気密度（空気=1）：2.6

オクタノール/水分配係数 log Pow：-0.503

融 点：-85 ℃

換算係数：

1ppm = 3.11 mg/m³ (25℃)

1mg/m³ = 0.32 ppm (25℃)

(2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2003)

ア 火災危険性：引火性である。

イ 爆発危険性：39℃以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。

ウ 物理的危険性：情報なし。

エ 化学的危険性：爆発性過酸化物を生成することがある。強力な酸化剤と反応し、火災や爆発の危険をもたらす。ある種のプラスチック、被膜剤を侵す。

3. 生産・輸入量／使用量／用途 (化工日 2014) (経産省 2014)

排出・移動量：551 トン(2010 年)

製造・輸入量：16460 トン(H24 年度化審法優先評価化学物質届出結果)

用 途：各種樹脂、溶剤、塗料溶剤

製造業者：東邦化学工業、日本乳化剤

4. 健康影響

【体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）】

エチレングリコールモノメチルエーテル(以下 EGME)は、胃腸管、肺、皮膚を通じて速やかに吸収され、大部分がメトキシ酢酸(MAA)、N-メトキシアセチルグリシン、エチレングリコールに代謝され、主として尿中に排泄される。ヒトに 15 mL の EGME 溶液を経皮投与(腕下部 12.5 cm² に 2 時間)した試験で、投与 2 時間後の血中濃度は 200 - 300 µg/mL に達し (Nakaaki et al, 1980)、また、吸収性を検討するためのヒトの腹部表皮を用いた *in vitro* 実験によると、皮膚透過性は 2.82 ± 2.63 mg/cm²/時間であった(Dugard et al, 1984)。5 人のボランティアで経皮吸収速度を調べた試験(前腕部 100 cm² に溶液 15 分適用)では 2.9 ± 2.0 mg/cm²/時間であり、全身が本物質蒸気に曝された場合、経皮吸収分は全吸収量の 55%に達すると試算されている(Kazic et al, 1997)。7 人のボランティアに 16 mg/m³ を 4 時間(総量で 0.25 mg/kg 体重) 吸入ばく露した試験では、総吸入量の 76%が肺によって吸収され、平均して吸収量の 85.5%が MAA に代謝され、ばく露 120 時間後まで尿中に認められている。ばく露中の排泄速度は 3 µg/分で上昇し、ばく露終了後 4~6 時間で一定となった後、緩やかに低下し、尿中からの MAA の消失半減期は 77.1 ± 9.5 時間と推計された(Groeseneken et al, 1989)。

ラット・マウスを用いた反復投与試験や生殖毒性試験で、EGME 代謝経路の阻害物質及び競合物質(アルコール脱水素酵素阻害物、エタノール等)を同時投与すると毒性影響が軽減されることから、標的臓器における本物質毒性の主原因は MAA の滞留によるものと考えられている(Foster et al, 1984) (Moss et al, 1985) (Sleet et al, 1988)。なお、ヒトの EGME ばく露への感受性は、げっ歯類に比べ約 13 倍高いことが PBPK モデルにより推計されている(Sweeney et al, 2001)。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

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

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	1,480 ppm/7H	1,500 ppm/7H	情報なし
経口、LD ₅₀	2,560–2,800 mg/kg 体重	2,370–2,460 mg/kg 体重	890–1,450 mg/kg 体重
経皮、LD ₅₀	情報なし	情報なし	1,280–2,000 mg/kg 体重
腹腔内 LD ₅₀	2,147 mg/kg 体重	2,500 mg/kg 体重	情報なし

健康影響

- ・マウスの吸入ばく露試験での EGME の LC₅₀ は 1,480 ppm であり、致死濃度単回ばく露による死因は肺及び腎臓障害によるものとされている(産衛 2009)。
- ・雄ラットを 150、300、625、1,250、2,500、5,000 ppm の EGME に 4 時間吸入ばく露し、2 週間後に剖検した試験で、625 ppm 以上の群で精子細胞の変性、2,500 ppm 以上で組

62 織学的に精巣の萎縮が認められている(ECETOC 2005)。

63 ・雄ラットに500 mg/kg体重のEGMEを経口投与した試験で、投与48時間後をピークに尿
64 中クレアチンの増加が、投与24時間後には尿中クレアチニンの減少が認められている
65 (ECETOC 1995)。

66 ・雄ラットに 0、50、100、250、500 mg/kg 体重/日の EGME を経口投与した試験で、100
67 mg/kg 体重/日以上で 24 時間後には用量に依存した厚糸期精母細胞の変性が観察さ
68 れている(Foster et al, 1983)。

69 ・雄 F344 ラットに 150 mg/kg 体重の EGME を単回経口投与した試験で、24 時間後に精母
70 細胞の壊死がみられている(Chapin et al, 1984)。

71 ・雄ラットに 250 mg/kg 体重の EGME を単回経口投与した試験で、1 日後に厚糸期精母細
72 胞の減少がみられている(Creasy et al, 1985)。

73 ・雄 SD ラットに 500、750、1,000、1,500 mg/kg 体重の EGME を単回経口投与し、1 週
74 毎に解剖した試験で、500 mg/kg 体重以上で精子の形態異常発生率の増加がみられている
75 (Anderson et al, 1987)

76 77 イ 刺激性及び腐食性

78 ・NZW ウサギの刈毛した背部皮膚に、EGME 0.5 mL を 4 時間適用した試験で、刺激性は
79 認められなかった(Jacobs et al, 1987)。

80 ・NZW ウサギの眼に対する一次刺激性試験では EGME の 30%溶液 0.1mL で軽度の刺激性
81 がみられ(NITE 2007)、EGME 原液 0.1mL では角膜・結膜の浮腫や結膜での血管透過性
82 の亢進がみられた(WHO/EHC 1990)。同様の試験で、刺激性は認められないとする報告
83 もある(ECETOC 2005)。

84 85 ウ 感作性

86 ・調査した範囲内では、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。

87 88 エ 反復投与毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別に記載）

89 吸入ばく露

90 ・雌雄 F344 ラット(1 群 10 匹)に、0、100、300、1,000 ppm の EGME を 6 時間/日、計 9 日
91 間吸入ばく露した試験では、雌の 300 ppm 以上あるいは雄の 1,000 ppm 群に赤血球数、
92 白血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少、及び胸腺、脾臓及び腸間膜リン
93 パ節の重量の減少、骨髓の細胞密度の低下が認められた (WHO/EHC 1990)。また、同著
94 者ら(Miller et al.)による雌雄 B6C3F₁ マウス(1 群 5 匹)に、0、100、300、1,000 ppm を
95 6 時間/日で 9 日間吸入ばく露した試験では、300 ppm 以上の群で胸腺の萎縮、1,000
96 ppm 群で赤血球数と白血球数の減少及び骨髓の細胞密度の低下が認められた(ECETOC
97 2005)。

98 ・雌雄 SD ラット(1 群 10 匹)に、0、30、100、300 ppm の EGME を 6 時間/日、5 日/週で
99 13 週間蒸気吸入ばく露した試験では、死亡はみられなかった。雌雄の 300 ppm 群で、体

重低下、胸腺の萎縮と重量低下、血液学的変化（ヘモグロビン濃度、白血球数、血小板数の低下）、全蛋白、アルブミン、グロブリンの血清濃度の低下を認めた。雄の 300 ppm 群では、精巣が小さく弛緩、重量も減少し、腹部脂肪の減少及び精巣(胚)上皮の変性がみられた。雌の 100 ppm 群で有意な体重増加の抑制が見られた。この結果から、IRIS では NOAEL を 100 ppm とした(Miller et al, 1983) (IRIS 2012)。

- ・雌雄 NZW ウサギ(1 群 5 匹)に、0、30、100、300 ppm の EGME を 6 時間/日、5 日/週で 13 週間ばく露した試験では、100(雌 2/5)、300 ppm 群(雌雄各 2/5)で死亡がみられたが、ばく露の影響とは結論できなかったと著者は判断している。雌雄の 300 ppm 群で、体重の低下傾向、胸腺の萎縮と重量低下、リンパ組織の減少及び血液学的変化(ヘモグロビン濃度、白血球数、赤血球数、血小板数の低下)を認めた。雄の 300 ppm 群では、精巣が小さく弛緩、重量も減少し、腹部脂肪の減少及び精巣(胚)上皮の変性がみられた。100 ppm 群でも精巣重量の低下傾向がみられた。雄の 100 及び 30 ppm 群でも、精巣サイズの減少(各々 4/5、2/5)と精巣(胚)上皮の変性(各々 3/5、1/5)がみられた。著者は、30 ppm のばく露による唯一の作用は、5 匹中 1 匹にみられた僅かな精巣(胚)上皮の変性としている。この結果から、IRIS では NOAEL を 30 ppm とした(Miller et al, 1983) (IRIS 2012)。

経口投与

- ・ICR 雄マウス(1 群 5 匹/対照群 10 匹)に 0、62.5、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日の EGME を週 5 日間、計 5 週間胃内投与すると、250 mg/kg 体重以上で精巣重量の低下がみられ、500mg/kg 体重より末梢白血球数の低下が、また 1,000 mg/kg 体重より赤血球数及びヘモグロビン濃度の低下がみられた(産衛 2009)。
- ・B6C3F₁ 雌雄マウス(1 群 10 匹)に、飲水中濃度として 0、2,000、4,000、6,000、8,000、10,000 ppm (雄: 0、295、529、765、992、1,367 mg/kg 体重/日、雌: 0、492、902、1,194、1,489、1,839 mg/kg 体重/日に相当)の EGME を 13 週間経口投与した試験で、死亡マウスはみられなかった。雄の 10,000 ppm、雌の 8,000 及び 10,000 ppm で体重減少がみられた。毒性症状は、試験期間を通して雌雄のいずれの用量でもみられなかった。雄の 4,000 ppm 以上で精巣の重量減少と細精管の胚上皮の変性がみられた。雌雄の 8,000 ppm 以上で胸腺重量の減少、雄の 8,000 ppm 以上と雌の 10,000 ppm でリンパ球数の減少を伴う胸腺皮質の萎縮が認められた。また雄の 4,000 ppm 以上及び雌の 2,000 ppm 以上の群で巨核球の増加を伴った脾臓の髄外造血の亢進がみられ、さらに雌の 2,000 ppm 以上の群では副腎の X 帯の肥厚が認められた。NOAEL は、雄では 2,000 ppm、雌では決定できなかった(NTP 1993)。
- ・F344 雌雄ラット(1 群 10 匹)に、飲水中濃度として 0、750、1,500、3,000、4,500、6,000 ppm (雄: 0、71、165、324、715、806 mg/kg 体重/日、雌: 0、70、135、297、546、785 mg/kg 体重/日に相当)の EGME を 13 週間経口投与した試験で、4,500 ppm で雄 8 匹、雌 5 匹が、6,000 ppm 群で雌雄の全例が死亡あるいは試験終了前に安楽死させた。下痢、異常体位、振戦、蒼白、呼吸促迫、昏睡等の臨床症状がみられた。雌雄の 1,500 ppm 以上の群で体重増加抑制、脾臓の被膜の線維化がみられ、また、雄の 750 ppm 以上に胸腺重

量の減少、精巣の細精管の胚上皮の変性、1,500 ppm 以上の群で精巣重量の減少と胸腺の萎縮、雌の 750 ppm 以上の群で胸腺重量の減少がみられ、1,500 ppm 以上の群で胸腺の萎縮が認められた。NOAEL は決定できなかった(NTP 1993)。

・雄ラットに、100 mg/kg 体重または 500 mg/kg 体重の EGME を 4 日間経口投与した場合、胸腺の萎縮とリンパ球数及び好中球数の減少がみられ、500 mg/kg 体重群では精巣の萎縮がみられた(産衛 2009)。

・雄モルモット(1 群 3 匹)に、0、250、500 mg/kg 体重/日の EGME を 5 日/週、5 週間経口投与した試験で、全ての投与群に精巣重量の減少と白血球数の減少が認められ、また雄のシリアンゴールデンハムスター(1 群 4 匹)に 0、62.5、125、250、500 mg/kg 体重/日を投与した同様の試験では、全ての投与群で精巣重量の減少がみられたが、白血球数の減少は認められなかった(Nagano et al, 1984)。

オ 生殖毒性

吸入ばく露

・NZW ウサギ(1 群 29-30 匹)の妊娠 6～18 日に、0、3、10、50 ppm (0、9、31、155 mg/m³) の EGME を 6 時間/日吸入ばく露し、妊娠 29 日に帝王切開した。その結果、50 ppm 群の母動物にばく露中体重増加の抑制がみられ、ばく露終了後回復した。また、50 ppm 群の肝臓絶対重量の増加がみられた。母動物の死亡率、黄体数、着床数には影響はみられなかったが、吸収胚・胎児数が増加した。50 ppm 群の胎児の体重は有意に減少した。また、外表奇形(関節拘縮、内反足、無爪、短指、欠指、臍ヘルニア等)、内臓異常及び変異(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、卵巢欠損、膀胱低形成等)及び骨格異常(指骨欠損)が観察され、外表奇形の発現頻度、内臓及び骨格の異常・変異の発現率が 50 ppm 群では対照群と比較して有意に増加した。10 ppm 群で胸骨分節骨化遅延の発生率が有意に増加していたが、著者らは、本系統における正常範囲内と判断し、3 ppm と 10 ppm 群では母・胎児ともに無影響とした(Hanley et al, 1984)。

・雌 CF-1 マウス(1 群 30-32 匹)の妊娠 6～15 日に、0、10、50 ppm の EGME を吸入ばく露し、妊娠 18 日に帝王切開した。その結果、50 ppm 群の母動物の妊娠 12～15 日に体重増加抑制がみられたが、妊娠 6～17 日では対照と差はなかった。胎児には 50ppm 群で精巣低形成と骨格変異(腰肋)の発現率の増加がみられた(Hanley et al, 1984)。

・雌 F344 ラット(1 群 30-31 匹)の妊娠 6～15 日に、0、3、10、50 ppm の EGME を吸入ばく露し、妊娠 21 日に帝王切開した。その結果、母動物には 50 ppm 群での妊娠 6～8 日に一時的な体重増加抑制がみられたが、妊娠 6～20 日では対照と差はなかった。3 ppm 以上の群にはヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の低下及び有意ではないが赤血球数の減少がみられ、50 ppm 群で有意に赤血球数の減少がみられた。血小板数・白血球数及び受胎率、臓器重量(肝・脾臓・胸腺)は対照群と差はなかった。胎児には、50 ppm 群で骨格変異(腰椎突起と椎骨中心の骨化遅延)の発現率の増加がみられたが、胎児の外形、内臓には異常はみられなかった(Hanley et al, 1984)。

・雄の SD ラットに、300 ppm (933 mg/m³)の EGME を 6 時間/日、3 日間あるいは 2 週間

吸入ばく露し、精巣の病理組織学検査を実施した。3 日間の暴露後では、厚糸期及びステージ XIV の精母細胞が障害された。ばく露後 1~2 日では他のステージも影響を受けた。2 週間の暴露後では、20~80%の精細管で精上皮の萎縮がみられ、一部の精細管では幹細胞のみがみられた。ばく露後 7 日及び 14 日には、ライディッヒ細胞は顕著な影響を受けず、軽度の過形成と間質性浮腫がみられた。42 日後の精細管には精上皮の回復が部分的にみられた。84 日後の精細管の 5%には引き続き萎縮がみられた(幹細胞の消失)。ばく露終了後のセルトリ細胞には、細胞間接触の消失と細胞質の空胞化がみられた(ECETOC 2005)。

- 雌の Wistar ラット(1 群 20 匹)に、0、100、300 ppm の EGME を 6 時間/日、妊娠 6~17 日にばく露した試験で、母動物の体重増加は全投与群で減少し、300 ppm 群では全ての母動物が分娩せず、100 ppm 群では 9/20 のみ分娩し、産児数、胎児動物の体重及び生存数は減少した。児動物の外形は正常であった。また、雄ラット(1 群 10 匹)に 10 日間吸入ばく露した試験では、300 ppm 群で精巣萎縮が認められ、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均血色素量の有意な減少がみられた(Doe et al, 1983)。

- 雌雄の SD ラットに、0 (雌雄各 30)、30 (雌雄各 30)、100 (雌雄各 20)、300 ppm (雌雄各 20)の EGME を 6 時間/日、5 日間/週、13 週間吸入ばく露した後、各々非ばく露の雌雄と交配させた。また、交配能の回復をみるため、0 及び 300 ppm にばく露した雄を、ばく露後、経過期間をおいて非ばく露の雌と交配させた。雌のばく露群ではいずれの用量でも交配能に影響はみられなかった。300 ppm ばく露の雄と非ばく露雌との交配で、20 匹中 4 匹のみ妊娠し、その 4 匹において受胎産物は完全に吸収され、優性致死は検討できなかった。ばく露後 13 週間経過後では 300 ppm ばく露の雄の 55%に受胎能力があった。300 ppm ばく露の雌雄で体重が減少し(8~13%)、雄では精巣サイズの減少と精細管の萎縮がみられた。30 及び 100 ppm にばく露した雄の受胎能力に障害はみられず、優性致死もみられなかった。NOAEL は 100 ppm であった(IRIS 2012)。

- 雌 SD ラットの妊娠 7~15 日に、0、50、100、200 ppm の EGME を 7 時間/日吸入ばく露した結果、200 ppm では 100%胚が吸収され(全胚吸収)、100 ppm では 53%の胚が吸収された。50 ppm 以上で胎児の体重減少及び骨格異常や内臓異常(心奇形等)の奇形発現頻度の増加がみられた(産衛 2009)。

- 雌 SD ラット(1 群 15 匹)の妊娠 7~13 日あるいは 14~20 日に、0、25 ppm の EGME を 7 時間/日吸入ばく露し、自然分娩させ、児の生後 10~90 日に実施した出生児の行動・学習試験(傾斜坂、ロータロッド、オープンフィールド、回転籠運動、回避条件付け学習、オペラント学習試験)では、妊娠 7~13 日にばく露された母動物から生まれた児において、回避条件付け学習が対照群に比較し低下し、その他の試験では、母動物のばく露時期にかかわらず対照群と差がなかった。生後 21 日の児の脳内伝達物質(アセチルコリン、ドーパミン、ノルエピネフリン等)を分析すると、25 ppm 群では脳内分布に有意な増減が認められた。雄ラット(1 群 18 匹)に、25 ppm(7 日/週で 6 週間)を吸入ばく露し、無処置の雌ラットと交配させた出生児において、同じ行動・学習試験を生後 10~90 日に実施した結果、対照群と差はなかった。生後 21 日の児の脳内伝達物質の脳内分布に有意な増減が認めら

れた(Nelson et al, 1984)。

・ラットの妊娠 7-16 日に、0、25 ppm の EGME を 6 時間/日吸入ばく露した結果、胎児の体重は減少し、胎児には、骨格変異（主に骨化遅延と痕跡的過剰肋骨、波状肋骨）がみられた(ACGIH 2006)。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

・雌雄の B6C3F₁ マウス(1 群 10 匹)に、0、2,000、4,000、6,000、8,000、10,000 ppm の EGME を 13 週間飲水投与した試験で、雄 4,000 ppm 以上群に精巣重量の減少がみられ、組織学的には精上皮の変性が認められた。雄 10,000 ppm、雌 8,000 ppm 以上群では体重増加の抑制がみられた(NTP 1993)。

・雌 ICR マウス(1 群 16 匹/対照群 14 匹)の妊娠 11 日に、304 mg/kg 体重/日の EGME を投与し、妊娠 18 日に帝王切開した試験で、母動物には影響はなかったが、胎児に指の奇形が認められた(Hardin et al, 1997)。

・雌 ICR マウス(1 群 21-24 匹)の妊娠 7-14 日に 0、31.25、62.5、125、250、500、1,000 mg/kg 体重/日の EGME を強制経口投与し、妊娠 18 日に帝王切開した試験では、母動物には 1,000 mg/kg 体重/日群で白血球数減少がみられた。胎児には、250 mg/kg 体重/日以上群に生存胎児数の減少がみられ、1,000mg/kg 体重/日では全胎児が死亡した。31.25 mg/kg 体重/日以上群で骨格変化(頸椎弓の分岐・分離、骨化遅延)、62.5 mg/kg 体重/日以上群で胸椎及び腰椎の異常、125 mg/kg 体重/日以上群で胎児低体重、250 mg/kg 体重/日群に外表奇形(外脳、臍ヘルニア、指の奇形)がみられた(Nagano et al, 1984)。

・雌 ICR マウス(1 群 9-16 匹)の妊娠 7-14 日の間に、単回、2 回あるいは 3 回、0、250 mg/kg 体重/日の EGME を強制経口投与し、妊娠 18 日で帝王切開した試験で、外脳が妊娠 7-10 日の投与で、指の異常(合指、欠指及び第 1 指の発育抑制)が妊娠 9-12 日の投与でみられた。また、妊娠 11 日に 100、175、250、300、350、400、500 mg/kg 体重を単回経口投与した場合、175 mg/kg 体重では胎児の低体重を伴わないで、250 mg/kg 体重以上では胎児の低体重を伴って、指の異常がみられた(WHO/EHC 1990)。

・雄 SD ラット(1 群 36 匹)に 0、50、100、250、500 mg/kg 体重/日の EGME を 11 日間経口投与した試験で、100 mg/kg 体重/日以上群で厚糸期精母細胞の変性、250 mg/kg 体重/日以上群で精巣重量の減少がみられた(WHO/EHC 1990)。

・雄 F344 ラット(1 群 20 匹)に、0、50、100、200 mg/kg 体重の EGME を 5 日間強制経口投与した後、8 週間にわたり各雄を毎週 2 匹の無処置の雌と交配させ、受精能力を検討した。同様に投与した雄を投与後毎週 8 週間にわたり解剖し、精巣上体の精子を検索した。その結果、200 mg/kg 体重投与群の受精能力は、投与 4 週後に低下し、8 週後まで低下したままであった。投与 5 及び 6 週後に吸収胚数が増加した。100 mg/kg 体重投与群の投与 5 週後に胎児数の減少がみられた(弱い優性致死)。100 及び 200 mg/kg 体重群で、精巣上体の精子数とその運動能の減少及び形態異常精子の増加が、用量及び時間依存的にみられた(Chapin et al, 1985)。

・雄 F344 ラット(1 群 8 匹/対照群 4 匹)に、0、150 mg/kg 体重/日の EGME を 5 日/週で

経口投与し、最初の投与後 1、2、4、7 及び 10 日後に精巣の組織学的検討を行った。1 日後には減数分裂期の精母細胞は細胞質の染色性がなくなり、核の凝縮がみられ、壊死もみられた。2 日後には合糸期、厚糸期及び移行期の精母細胞に壊死がみられた。4～7 日後では、初期の精子細胞及び後期の精母細胞は死滅し大部分消失した。セルトリ細胞、精原細胞、初期の精母細胞及び伸展した精子細胞は影響を受けなかった。7～10 日後では、精母細胞の核を含む多核巨細胞が多数みられ、管腔には脱落した精子細胞がみられた (Chapin et al, 1984)。

・雌 SD ラット(1 群 30 匹/対照群 25 匹)の妊娠 7～13 日に、0、50、75 mg/kg 体重/日の EGME を強制経口投与し、自然分娩させた試験で、投与群に体重増加抑制、妊娠期間の延長、分娩母動物数の減少、分娩産児数の減少、生存産児の低体重がみられた。75 mg/kg 体重/日群では分娩後 3 日までに全哺育児が死亡した。50 mg/kg 体重/日群の児の生後体重は生後 8 週間を通して低値であり、8 週齢における心臓の絶対重量には影響はみられなかったが、相対重量は増加した。心電図検査で QRS 間隔(3 週齢及び 6 週齢)及び T 波(6 週齢)が増加した。3 週齢で 36%、6 週齢で 54%の児が心室内伝導遅延を示した。心室内伝導遅延に係る心臓の病理組織学的な異常はみられなかった(Toraason et al, 1988)。

・雌アカゲザル(1 群 6-14 匹)の妊娠 20～45 日に、0、12、24、36 mg/kg 体重/日の EGME を強制経口投与し、妊娠 100 日に帝王切開した試験で、12 mg/kg 体重/日以上群で投与期間中、用量に依存した食欲の減退(または消失)に伴う体重減少と胎児死亡の増加がみられ、12 mg/kg 体重/日群で母動物の 3/13、24 mg/kg 体重/日群で母動物の 3/10 で胎児が死亡した。36 mg/kg 体重/日群に生存胎児は得られず、死亡した胎児の 1 匹で外表奇形(前肢の指不足)がみられた。生存胎児の外形、骨格(X 線)、内臓に異常はなかった(ECETOC 2005)。

[腹腔内投与]

・雄 SD ラットに 250 mg/kg 体重の EGME を腹腔内投与した試験で 24 時間後、精細管における精母細胞集団の枯渇がみられた。400 mg のピラゾールを EGME 投与 1 時間前に腹腔内投与し、メトキシ酢酸への代謝を阻害した場合にはこの影響はみられなかった(Moss et al, 1985)。

・雌ラットに 380 mg/kg 体重の EGME を妊娠 12 日に腹腔内投与した試験で、胎児の死亡とほとんど全ての胎児に四肢の奇形が認められ、11%は後肢指の腹側重複であった(ECETOC 2005)。

[経皮投与]

・雄 SD ラット(1 群 20 匹)に、0、625、1,250 mg/kg 体重(2,500 mg/kg 体重は衰弱のため投与中止)の EGME を 1 日 4 回に分割して 7 日間経皮閉塞適用後、精子(投与後 4、7、10 及び 15 週後)と生殖能(投与後 1、4、7、10 及び 14 週後、無処置の雌と交配)を検討した結果、精巣上体の精子数と精巣の精子細胞数の減少、精巣と精巣上体の重量減少、形態異常精子数の増加、精細管の萎縮及び受胎能力の低下が、全ての用量で用量依存的にみられた(ECETOC 2005)。

・雌 SD ラット(1 群 8-10 匹)の妊娠 12 日に、0、250、500、1,000、2,000 mg/kg 体重の EGME を経皮開放適用し、妊娠 20 日に帝王切開した試験で、母動物には 500 mg/kg 体

重以上で投与翌日に一過性の体重増加抑制がみられた以外、毒性兆候はみられなかった。胎児には 500 mg/kg 体重以上の群に、外表奇形(前肢屈曲)、内臓変異(腎盂拡張、尿管拡張)の発現率の増加、1,000 mg/kg 体重群に胎児体重低値、外表奇形(口唇裂、鎖肛、短尾等)、内臓異常(心臓逆位、心室中隔欠損等)、骨格異常(欠指、合指、肋骨奇形等)の発現率の増加がみられた(Feuston et al, 1990)。

- ・雌 Wistar ラット(1 群 10 匹)の妊娠 6～17 日に、0、3、10、30、100%溶液 10 mL/kg 体重/日の EGME を 1 日に 6 時間経皮閉塞適用し、自然分娩させ、分娩後 5 日まで観察した試験(Chernoff-Kavlock 法)で、10%溶液群に産児数の減少と新生児生存率の低下、30%溶液群ではすべての胎児が死亡し、100%溶液群の母動物はすべて死亡した(WHO/EHC 1990)。

[静脈内投与]

- ・CD-1 マウスの妊娠 8 日に、175 及び 250 mg/kg 体重の EGME を 1 回静脈内投与した結果、各々14%及び 55%の胎児に外脳がみられ、妊娠 7 及び 8 日の両日に 250 mg/kg 体重を静脈内投与した結果、88%の胎児に外脳がみられた (いずれも対照群に比較し有意、 $P<0.05$) (ACGIH 2006)。

カ 遺伝毒性

- ・EGME は、*in vitro* 試験系での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及び CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト線維芽細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、ヒトリンパ細胞を用いた姉妹染色分体交換試験及び染色体異常試験で陰性を示し、ほとんどの *in vivo* 試験でも陰性であった。但し、弱い優性致死がみられたとの報告がある。

	試験方法	使用細胞種・動物種	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 (-S9/+S9) (NITE 2007)	—/—
		ネズミチフス菌 TA97, TA98, TA100, TA1535 (-S9/+S9) (NITE 2007)	—/—
		ネズミチフス菌 TA102 (-S9/+S9) (ECETOC 2005)	—/—
	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞L5178Y Tk (+S9) (NITE 2007)	—
		チャイニーズハムスターCHO細胞 Hgprt (-S9/+S9) (NITE 2007)	—/—
	不定期DNA合成試験	ヒト線維芽細胞(-S9/+S9) (NITE 2007)	—/—
	染色体異常試験	ヒトリンパ細胞 (-S9) (NITE 2007) ([1] 1時間培養、[2] 24時間培養)	[1]—, [2]+
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ細胞 (-S9) (NITE 2007)	—

In vivo	染色体異常試験	マウス 経口及び静脈注射 (NITE 2007)	—
		ラット(CD) 雌雄 吸入 (NITE 2007)	—
	優性致死試験	マウス(ICR) (NITE 2007)	—
		ラット(SD) (NITE 2007)	—
		ラット(F344) (Chapin et al, 1985)	(+)
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ 吸入 (NITE 2007)	[1]—, [2]+
		([1] 10日間,112mg/m ³ 、[2] 5日間,746mg/m ³)	

—：陰性 +：陽性 (+)：弱陽性

キ 発がん性

- ・調査した範囲内で、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。

ク 神経毒性

- ・500 - 4,000 ppm (1,580 -12,660 mg/m³)の EGME に 7 日間、125 - 500 ppm (395 - 1,580 mg/m³)の EGME に 14 日間、あるいは1,000 - 8,000 ppm (3,160 - 25,310 mg/m³)の EGME に 10 日間ばく露された Wistar 及び CFE ラットにおいて、回避-逃避反応が、用量及び時間に依存して抑制された。抑制がみられない濃度は明らかではない。50、100、400 ppm に 2 週間全身蒸気ばく露した Wistar ラットにおいて、400 ppm (1,270 mg/m³)で後肢の部分的な麻痺がみられ、グリア細胞内の酵素の変化(酸性プロテイナーゼ、NADPH 脱水素酵素、2',3'環状ヌクレオチド 3'-ホスホヒドラーゼの増加、コハク酸脱水素酵素の減少)がすべての濃度でみられた(ECETOC 2005)。
- ・F344 雌雄ラット(1 群 10 匹)に、飲水中濃度として 0、750、1,500、3,000、4,500、6,000 ppm (雄: 0、71、165、324、715、806 mg/kg 体重/日、雌: 0、70、135、297、546、785 mg/kg 体重/日に相当) の EGME を 13 週間経口投与した試験で、6,000 ppm 群で、異常体位、振戦、蒼白、呼吸促迫、昏睡等の臨床症状がみられ、全例が死亡した(NTP 1993)。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

- ・EGME が混入したブランデー400mL (約 3g/kg)を摂取した 44 歳の男性が昏睡に陥り、意識が戻ることなく 5 時間後に死亡した。剖検で急性出血性胃炎、肝臓の脂肪変性及び腎臓の黒色化と尿細管の変性が認められた(WHO/EHC 1990)。
- ・EGME 100 mL を誤飲した男性の 2 症例(23 歳と 41 歳)では、錯乱や激昂などの神経症状のほか、悪心、チアノーゼ、呼吸亢進、頻脈、代謝性アシドーシスがみられ、1 例は腎障害が疑われた。肝臓障害は 2 例ともみられず、ともに 4 週間以内に回復した(WHO/EHC 1990)。
- ・EGME 50～100 mL を誤飲した 18～58 歳の 3 人の男性で、腎障害、急性胃炎、急性膵

343 炎がみられ、2人がそれぞれ46、70時間後に肺水腫によって死亡した(NITE 2007)。

- 344 ・NIOSHは、EGMEの急性中毒を防止するために、IDLH (Immediately Dangerous to Life
345 or Health: 生命と健康にただちに危険な濃度：労働者に対する急性中毒の指標値)として
346 200 ppmを勧告している(NIOSH 2011)。

347
348 イ 刺激性及び腐食性

- 349 ・調査した範囲内で、刺激性及び腐食性に関する報告は得られていない。

350
351 ウ 感作性

- 352 ・調査した範囲内で、感作性に関する報告は得られていない。

353
354 エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別に記載）

- 355 ・シャツの襟の特殊加工にEGME (33%)とエタノール (67%)の混液を使用していた職場で
356 の調査によれば、作業員19名のうちに7名に強い疲労感、11名に振せん、8名に大球性
357 貧血、全作業員に白血球左方移動がみられた。この職場の気中EGME濃度は25 - 76
358 ppm (78 - 236 mg/m³)と推定された(産衛 2009)。
- 359 ・EGME (平均6.1 mg/m³、ピーク時150 mg/m³)、エチレングリコールモノエチルエーテル
360 (EGEE) (平均4.8 mg/m³、ピーク時53 mg/m³)、1-ブタノール、イソブタノール、2-ブト
361 キシブタノール、トルエンなどの溶媒に8～35年間(平均18.9年間)にわたってばく露さ
362 れた25～58歳の作業員9人の調査では、ヘルパーT細胞の減少、NK細胞とBリンパ
363 球の増加がみられた。しかしサプレッサー細胞は正常であった(WHO/EHC 1990)。
- 364 ・EGME及びEGEEにばく露された造船所で働く94人の男性塗装工(平均年齢38±12歳、
365 従事年数: 8±7年)と、同造船所に勤務しているが、ばく露されていない対照群55人(平
366 均年齢48±10歳、従事年数: 22±11年)に対して、血液に対する影響を調べた報告では、
367 ばく露群の10%に貧血が、5%に顆粒球減少症がみられ、これらの影響は対照群ではみら
368 れなかった。作業環境中濃度は、時間加重平均としてEGMEが2.6 mg/m³ (測定地点: 81
369 ヶ所、中央値1.4 mg/m³、0～17.7 mg/m³)、EGEEは9.9 mg/m³ (測定地点: 90 ヶ所、中
370 央値4.4 mg/m³、0～80.5 mg/m³)であった(WHO/EHC 1990)。
- 371 ・EGMEを合成・出荷する職場で働く53名の男性労働者のうちばく露群40名と対照群25
372 名について調査が行われた。ばく露群(6名)で対照群(9名)にくらべて睾丸が小さい傾向が
373 みられた以外には、血液像、血中ホルモン濃度及び精子数は両群間で差は認めなかった。
374 回帰分析においては白血球数が高濃度ばく露で減少する可能性が示唆されたが、ヘモグロ
375 ビン濃度等の差はみられなかった。ばく露レベルの最も高い職場での気中濃度は、個人ば
376 く露濃度(時間荷重平均値)5.4 - 8.5 ppm、職場環境濃度4 - 20 ppmであった(産衛 2009)。
- 377 ・塗装工程において平均ばく露レベル35.7 ppmでEGMEにばく露していた労働者29名(男
378 性24、女性5名；アセトン等にも混合ばく露)を、対照群90名(ばく露平均0.19 ppm)と
379 ともに追跡調査を行ったところ、尿中メトキシ酢酸は、ばく露群が平均57.7 mg/gCr、対
380 照群が平均1.02 mg/gCrであったが、職場環境のばく露レベル低減対策と経皮経路対策に

より 2 ヶ月後にばく露レベルが平均 2.65 ppm、4 ヶ月後には平均 0.55 ppm まで減少したことに伴い、ばく露群の尿中メトキシ酢酸は、2 ヶ月後に平均 24.6 mg/g Cr、4 ヶ月後には平均 13.5 mg/gCr まで減少した。調査開始時点の男性ばく露群の平均ヘモグロビン値は 13.7 g/dL で、対照群男性 67 名の 15.5 g/dL に比較して有意に低値であった。ばく露群は 2 ヶ月後に 15.2 g/dL、4 ヶ月後には 15.5 g/dL と対照群と同等レベルに回復がみられた(産衛 2009)。

オ 生殖毒性

- ・EGME 及び EGEE にばく露された造船所で働く 73 人の男性塗装工 (平均年齢 37.5 歳(19～62 歳)、従事年数: 7.9 年(0.5～33 年)) と、ばく露のない対照群 40 人 (平均年齢 47.9 歳(28～64 歳)、従事年数: 22.5 年(7～42 年)) に対して生殖能に関する調査を実施したところ、対照群に比べてばく露群には精子減少症と、無精子症が増加し、一射精あたりの精子数の減少のオッズ比の増加がみられた。作業環境中濃度は、時間加重平均として EGME が 2.6 mg/m³ (測定地点: 81 ヶ所、中央値 1.4 mg/m³、0～17.7 mg/m³)、EGEE は 9.9 mg/m³ (測定地点: 90 ヶ所、中央値 4.4 mg/m³、0～80.5 mg/m³) であった(WHO/EHC 1990)。
- ・ラジオ・テレビ用のコンデンサー製造事業所において、1970–1977 年の間 EGME に平均 4.6 年間ばく露していた女性労働者 28 人を追跡し、この 28 人から生まれた 41 人の子どもについて調査を行った。妊娠中に EGME にばく露した女性 5 人から生まれた子ども 6 人をばく露群、妊娠中にはばく露していなかった 23 人から生まれた 35 人の子どもを対照群として比較したところ、ばく露群では先天異常及び染色体構造異常の頻度が有意に高かった(但し、過去及び調査時点でのばく露レベルが不明であり、観察された染色体構造異常頻度の上昇には他の物質との混合ばく露の影響も考えられている (産衛 2009)。

カ 遺伝毒性

- ・調査した範囲内で、遺伝毒性に関する報告は得られていない。

キ 発がん性

- ・調査した範囲内で、発がん性に関する疫学等の調査報告は得られていない。

発がんの定量的リスク評価

- ・ (IRIS) (WHO/AQG-E) (WHO/AQG-G) (CalEPA 2011) (CalEPA 2009) に、ユニットリスクに関する情報なし。(2014/07/01 検索)

発がん性分類

- IARC : 情報なし(IARC 2014)
- 産衛学会 : 情報なし(産衛 2013)
- EU CLP : 情報なし(EU CLP)
- NTP 12th: 情報なし(NTP 2011)

ACGIH：情報なし(ACGIH 2013)

ク 神経毒性

- ・ばく露された労働者におけるEGMEの中枢神経毒性に関して、いくつかの報告がある。EGMEのばく露は、中毒脳症として診断・記述される複合的な神経学的異常を起こす。全てのヒトが同じ兆候や症状を示すわけではないが、職場でばく露したヒトの症例報告から、以下のパターンがみられる。労働者は、吐き気、頭痛、嗜眠、眼の刺激・灼熱感と視覚障害、聴覚の悪化、集中力と関心の喪失、興奮状態及びいくらかの症例では幻覚を示す。ロンベルグ徴候は時々陽性、腹壁反射はなく、膝蓋骨反射は増加あるいは減少する。バビンスキー反射は常に陰性である。患者は病気の間に体重が減少し、もし検査されていたら、大赤血球性貧血、白血球減少、反応性白血球増加症及び未熟白血球が診断される。全ての兆候は、ばく露の中断後、徐々に戻る。これらの症例報告におけるばく露の期間と強度は様々で不明確である。貧血と脳症が起こった後をシミュレートした状態において、EGMEの空气中濃度が測定され、その濃度は仕事の種類に依存し、61と3,960 ppm (193と12,530 mg/m³)であった。メトキシ酢酸が毒性代謝物と考えられている。EGME中毒が診断された後の職場の空气中濃度が測定され、窓が開いている時は25 ppm (80 mg/m³)、窓が部分的に閉まっている時は76 ppm (240 mg/m³)であった。しかし、(測定時でなく)中毒時では、換気は不完全であった。8 ppm (25 mg/m³)の空气中濃度に数ヶ月ばく露された二人の男性に神経学的症状(脳症)が観察された。この場合主なばく露経路は皮膚汚染であった(ECETOC 2005)。
- ・EGME 100 mL を誤飲した男性の2症例(23歳と41歳)で、錯乱や激昂などの神経症状がみられた(NITE 2007)。
- ・シャツの襟の特殊加工にEGME(33%)とエタノール(67%)の混液を使用していた職場での調査によれば、作業員19名のうち11名に振せんがみられた(産衛2009)。

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA：0.1 ppm (0.3 mg/m³)、経皮吸収に注意 (設定年 2006) (ACGIH 2013)
勧告根拠：

妊娠ウサギ^{注1}での3 ppmの吸入実験によりヘモグロビン濃度低下などの血液異常が認められている。ヒトでは35.7 ppmのEGMEの吸入及び経皮ばく露により貧血が引き起こされる。大気ばく露レベルが0.55 ppmに下がり経皮吸収も抑えられると、貧血は解消された。妊娠ウサギへの10 ppmのばく露により胎児に胸骨骨化の遅延、また50 ppmで胎児毒性と催奇形性が認められた。妊娠ラットでは25 ppmの胎児期ばく露により、胎児に体重抑制、骨格変異、痕跡的過剰肋骨、波状肋骨がみられた。CD-1系マウスでは妊娠8日のEGME 1回投与により胎児に外脳が観察された。交配前の雄ラットや妊娠ラットへの25 ppmの吸入ばく露により、神経行動学的及び神経化学的な経世代異常が報告されている。ウサギの精巢毒性は30 ppmで認められている。ヒトへの毒性影響レベルは、EGME毒性のPBPKモデルによると、げっ歯動物の約13分の1であると推測されている。結論として、平均ばく露

レベルが 35.7 ppm から 0.55 ppm まで低減したことによりヒトの貧血が解消されたこと、また 10 ppm でげっ歯動物^{注2}に生殖毒性が発現したことを根拠に、EGME の TLV-TWA を 0.1 ppm に設定している。EGME は、全身毒性を引き起こすのに十分な量が皮膚から容易に吸収されるため、経皮吸収に注意が付された(ACGIH 2006)。

注1 記述内容からラットの間違いと考えられる。

注2 記述内容からウサギの間違いと考えられる。

日本産業衛生学会：0.1 ppm (0.31 mg/m³)、経皮吸収に注意 (設定年 2009)、生殖毒性第 1 群 (設定年 2013) (産衛 2013a、2013b)

勧告根拠：

ヒトでは 35.7 ppm ばく露で貧血の出現がみられ、0.55 ppm へのばく露レベル低減により貧血傾向が回復したことが報告されている。PBPK モデルによればヒトはげっ歯類と比べて約 13 倍 EGME ばく露への感受性が高いことが示唆されており、妊娠ラットでは 3 ppm ばく露で造血器障害が示唆されているため 3 ppm を 13 で除して 0.23 ppm 以下のばく露レベルが安全と考えられる。またヒトでは 0.19 ppm のばく露レベルでは貧血もみられず尿中メトキシ酢酸濃度も低値を示していることより、造血器毒性、生殖毒性の予防のために許容濃度として 0.1 ppm (0.31 mg/m³)を設定している。経皮吸収も重要なばく露経路であるため、経皮吸収に注意が付された (産衛 2009)。ヒトの症例報告及び疫学研究によって男性性器への悪影響、女性労働者における流産、催奇形性などの影響が報告され、動物でも同様の結果が確認されていることから、生殖毒性第 1 群に分類する(産衛 2013b) (2014 年 5 月に暫定期間終了確定)。

DFG MAK : 1 ppm (3.2 mg/m³)、EGMEA との合計値、H (経皮吸収の危険性)、Pregnancy risk B (MAK 2013)

勧告根拠：

EGME の顕著な皮膚吸収及び週労働時間における毒性代謝物メトキシ酢酸の蓄積から、メトキシ酢酸の体内汚染が毒性に重大で、MAK 値設定の出発点となった。Shih ら(2000、2003)の研究より、2008 年に BAT 値が 15 mg メトキシ酢酸/g クレアチニンに設定された。尿中のメトキシ酢酸濃度と空気中の EGME 濃度の関係から MAK 値が確立された。尿中のメトキシ酢酸濃度と空気中の EGME 濃度の回帰直線($y=5,9072x+5,0282$)を示したバイオモニタリングの章によると、BAT 値 15 mg メトキシ酢酸/g クレアチニンは、EGME の空気中濃度 1.69 ppm となる。この NOAEC より MAK 値は 1 ppm に設定された。2-Ethoxyethanol の MAK 値は 2 ppm であり、EGME の生殖毒性作用は 2-Ethoxyethanol より強い。動物実験において、EGME 3 ppm は、ヘモグロビン及びヘマトクリット値を減少させることが観察され、MAK 値 1 ppm を支持する。液状及びガス状の EGME の著しい皮膚吸収に基づけば、MAK 値を守れば、ほとんどあるいはかなり体内汚染に寄与し、直接の皮膚接触は防がれる。それゆえ、H の表記の継続は当然である。重要な代謝物メトキシ酢酸の長い半減期より、ピークばく露限度は、引き続きカテゴリ II、excursion factor 8 とされた。EGME は、

495 催奇形性作用により 1985 年、妊娠リスクグループ B に分類された。MAK 値が 5 ppm から
496 1 ppm に下げられても、発生毒性の NOAEC 3 ppm と、胎児毒性のみられた 10 ppm 及び
497 催奇形性作用のみられた 50 ppm との間隔は比較的小さいので、妊娠リスクグループ B は維
498 持された(MAK 2009)。

499

500 NIOSH : TWA 0.1 ppm (0.3 mg/m³)、経皮吸収に注意 (NIOSH 2011)

501 OSHA : TWA 25 ppm (80 mg/m³)、経皮吸収に注意 (NIOSH 2011)

502 UK : 1 ppm (3 mg/m³)、Sk (経皮吸収に注意) (UK/HSE 2011)

503

504 引用文献

- (ACGIH 2006) ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for 2-Methoxyethanol. (2006).
- (ACGIH 2013) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH) : 2013 TLVs and BELs with 7th Edition Documentation CD-ROM
- (Anderson et al, 1987) Anderson D, Brinkworth MH, Jenkinson PC, Clode SA, Creasy DM, Gangolli SD. 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 (1987).
- (CalEPA 2009) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II “Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures. May 2009” (2009).
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)
- (CalEPA 2011) California EPA: “Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values” (updated 2011)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- (Chapin et al, 1984) Chapin RE, Lamb JC 4th. Effects of ethylene glycol monomethyl ether on various parameters of testicular function in the F344 rat. Environ Health Perspect 57: 219-224 (1984).
- (Chapin et al, 1985) Chapin RE, Dutton SL, Ross MD, Lamb JC 4th. Effects of ethylene glycol monomethyl ether (EGME) on mating performance and epididymal sperm parameters in F344 rats. Fundam Appl Toxicol. 5: 182-9 (1985).
- (Creasy et al, 1985) Creasy DM, Flynn JC, Gray TJ, Butler WH. A quantitative study of stage-specific spermatocyte damage following administration of ethylene glycol monomethyl ether in the rat. Exp Mol Pathol 43:

321-336 (1985).

- (Dugard et al, 1984) Dugard PH, Walker M, Mawdsley SJ, Scott RC. Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. *Environ Health Perspect.* 57: 193-197 (1984).
- (ECETOC 1995) European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC) : Technical Report No. 64, The Toxicology of Glycol Ethers and its Relevance to Man. (1995).
- (ECETOC 2005) European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC) : Technical Report No. 95, The Toxicology of Glycol Ethers and its Relevance to Man. Vol II, pp14-70 (2005).
- (EU CLP) European Chemical Substances Information System (ESIS) : Lists of harmonised classification and Labeling for certain substances or groups of substances which are legally binding within the European Union Regulation. (EC) No 1272/2008 (Annex VI)
- (Feuston et al, 1990) Feuston MH, Kerstetter SL, Wilson PD. Teratogenicity of 2-methoxyethanol applied as a single dermal dose to rats. *Fundam Appl Toxicol* 15: 448-56 (1990).
- (Foster et al, 1983) Foster PM, Creasy DM, Foster JR, Thomas LV, Cook MW, Gangolli SD. Testicular toxicity of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 69: 385-99 (1983).
- (Foster et al, 1984) Foster PM, Creasy DM, Foster JR, Gray TJ. Testicular toxicity produced by ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. *Environ Health Perspect* 57: 207-217 (1984).
- (Groeseneken et al, 1989) Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, Van Vlem E. Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *Int Arch Occup Environ Health* 61: 243-247 (1989).
- (Hanley et al, 1984) Hanley TR Jr, Yano BL, Nitschke KD, John JA. Comparison of the teratogenic potential of inhaled ethylene glycol monomethyl ether in rats, mice, and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 75: 409-422 (1984).
- (Hardin et al, 1987) Hardin BD, Eisenmann CJ. Relative potency of four ethylene glycol ethers for induction of paw malformations in the CD-1 mouse. *Teratology* 35: 321-8 (1987).
- (IARC 2014) International Agency for Research on Cancer (IARC) : Agents Classified by the IARC Monographs (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- (ICSC 2003) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS) : ICSC カード(International Chemical Safety Cards) 日本語 ICSC 番号 61

- (2003).
- (IRIS 2012) U. S. Environmental Protection Agency (US EPA) : Integrated Risk Information System (IRIS), 2-Methoxyethanol (CASRN 109-86-4) (<http://www.epa.gov/iris/subst/0525.htm>)
 - (IRIS) U. S. Environmental Protection Agency (US EPA) : Integrated Risk Information System (IRIS), Cancer Unit Risk Values (<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
 - (Jacobs et al, 1987) Jacobs G, Martens M, Mosselmans G. 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 (1987).
 - (Kazic et al, 1997) Kezic S, Mahieu K, Monster AC, de Wolff FA. Dermal absorption of vaporous and liquid 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol in volunteers. Occup Environ Med 54: 38-43 (1997).
 - (MAK 2009) The MAK Collection for Occupational Health and Safety 2-Methoxyethanol [MAK Value Documentation in German language, 2009] Published Online: 31 JAN 2012 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb10986d0047/pdf>)
 - (MAK 2013) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG: ドイツ学術振興会) : List of MAK and BAT values (2013). (http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
 - (Miller et al, 1983) Miller RR, Ayres JA, Young JT, McKenna MJ. Ethylene glycol monomethyl ether. I. Subchronic vapor inhalation study with rats and rabbits. Fund Appl Toxicol 3: 49-54 (1983).
 - (Moss et al, 1985) Moss EJ, Thomas LV, Cook MW, Walters DG, Foster PM, Creasy DM, Gray TJ. The role of metabolism in 2-methoxyethanol-induced testicular toxicity. Toxicol Appl Pharmacol 79: 480-489 (1985).
 - (NIOSH 2011) National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH: 米国国立労働安全衛生研究所) : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards, Methyl Cellosolve®, last reviewed April 4, 2011 (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
 - (NITE 2007) 製品評価技術基盤機構、化学物質評価研究機構、新エネルギー産業技術総合開発機構 : 初期リスク評価書 : エチレングリコールモノメチルエーテル (2007).

- (NTP 1993) NTP technical report on toxicity studies of Ethylene Glycol Ethers, 2-Methoxyethanol, 2-Ethoxyethanol, 2-Butoxyethanol (CAS Nos. 109-86-4, 110-80-5, 111-76-2). Administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F₁ mice. NTP Toxicity Report Series Number 26 (1993).
- (NTP 2011) National Toxicology Program (NTP: 米国国家毒性プログラム): 12th Report on Carcinogens (2011)
- (Nagano et al, 1984) Nagano K, Nakayama E, Oobayashi H, Nishizawa T, Okuda H, Yamasaki K. Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. Environ Health Perspect 57: 75-84 (1984).
- (Nakaaki et al, 1980) Nakaaki K, Fukabori S, Tada O. An experimental study on percutaneous absorption of some organic solvents. J Sci Labour. 56: 1-9 (1980).
- (Nelson et al, 1984) Nelson BK, Brightwell WS, Burg JR, Massari VJ. 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: 269-79 (1984).
- (RTECS) National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH: 米国国立労働安全衛生研究所) : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版 : 最新版) RTECS® Search
- (Sleet et al, 1988) Sleet RB, Greene JA, Welsch F. The relationship of embryotoxicity to disposition of 2-methoxyethanol in mice. Toxicol Appl Pharmacol 93: 195-207 (1988).
- (Sweeney et al, 2001) Sweeney LM, Tyler TR, Kirman CR, Corley RA, Reitz RH, Paustenbach DJ, Holson JF, Whorton MD, Thompson KM, Gargas ML. Proposed occupational exposure limits for select ethylene glycol ethers using PBPK models and Monte Carlo simulations. Toxicol Sci. 62: 124-39 (2001).
- (Toraason et al, 1988) Toraason M, Breitenstein M. Prenatal ethylene glycol monomethyl ether (EGME) exposure produces electrocardiographic changes in the rat. Toxicol Appl Pharmacol. 95: 321-7 (1988).
- (UK/HSE 2011) U.K. Health and Safety Executive : EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments. December 2011)
(<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
- (WHO/AQG-E) WHO "Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition" ,(2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- (WHO/AQG-G) WHO "Air Quality Guidelines – global update 2005
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.

pdf)

- ・ (WHO/EHC 1990) WHO/IPCS : Environmental Health Criteria (環境保健クライテリア)115, 2-Methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, and their acetates. World Health Organization, Geneva (1990).
- ・ (化工日 2014) 化学工業日報社 : 16514 の化学商品 (2014).
- ・ (環境省 2002) 環境省 : 化学物質の環境リスク評価 第4巻 [2] エチレングリコールモノメチルエーテル
(<http://www.env.go.jp/chemi/report/h17-21/pdf/chpt1/1-2-2-02.pdf>)
- ・ (経産省 2014) 経済産業省 : 平成 24 年度優先評価化学物質の製造・輸入数量
- ・ (産衛 2009) 日本産業衛生学会(JSOH) : 許容濃度の暫定値の提案理由、産業衛生学雑誌 51 巻 124-126 (2009).
- ・ (産衛 2013a) 日本産業衛生学会(JSOH) : 許容濃度の勧告(2013 年度)、産業衛生学雑誌 55 巻 5 号 182-208 (2013).
- (産衛 2013b) 日本産業衛生学会(JSOH) : 生殖毒性物質の分類提案理由(2013 年度)、産業衛生学雑誌 55 巻 5 号 253-254 (2013).

506
507
508

有害性総合評価表

物質名：エチレングリコールモノメチルエーテル

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<u>致死性</u> <u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 1,500 ppm/7H 経口毒性：LD₅₀ = 2,370–2,460 mg/kg 体重 <u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 1,480 ppm/7H 経口毒性：LD₅₀ = 2,560–2,800 mg/kg 体重 <u>ウサギ</u> 経口毒性：LD₅₀ = 890–1,450 mg/kg 体重 経皮毒性：LD₅₀ = 1,280–2,000 mg/kg 体重 <u>健康影響</u> <u>実験動物への影響</u> ・マウスの吸入ばく露試験での EGME の LC₅₀ は 1,480 ppm であり、死因は肺及び腎臓障害によるものとされている。 ・雄ラットに 500 mg/kg 体重の EGME を経口投与した試験で、投与 48 時間後をピークに尿中クレアチンの増加が、投与 24 時間後には尿中クレアチニンの減少が認められている。 ・雄ラットへの経口投与試験で、100 mg/kg 体重以上の EGME で 24 時間後に厚糸期精母細胞の変性が観察されている。 ・雄 F344 ラットに 150 mg/kg 体重の EGME を単回経口投与した試験で、24 時間後に精母細胞の壊死がみられている。 ・雄ラットに 250 mg/kg 体重の EGME を単回経口投与した試験で、1 日後に厚糸期精母細胞の減少がみられている。 ・雄 SD ラットに 500、750、1,000、1,500 mg/kg 体重の EGME を単回経口投与し、1 週毎に解剖した試験で、500 mg/kg 体重以上で精子の形態異常発生率の増加がみられている。 <u>ヒトへの影響</u> ・NIOSH は IDLH (Immediately Dangerous to Life or Health: 労働者への急性毒性指標値)として 200 ppm を勧告している。
イ 刺激性/腐食性	皮膚刺激性/腐食性：なし 根拠：NZW ウサギの刈毛した背部皮膚に、EGME 0.5 ml を 4 時間適用した試験で、

	刺激性はみられなかった。 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：軽度の刺激性 根拠：ウサギの眼に対する一次刺激性試験では EGME の 30%溶液 0.1mL で軽度の刺激性がみられ、EGME 原液 0.1mL では角膜・結膜の浮腫、結膜での血管透過性の亢進が認められた。同様の試験で、刺激性は認められないとする報告もある。
ウ 感作性	皮膚感作性：調査した範囲内で情報は得られていない。 呼吸器感作性：調査した範囲内で情報は得られていない。
エ 反復投与 毒性(生殖毒性/ 遺伝毒性/発 がん性/神経毒 性は別途記載)	NOAEL= 30 ppm (93 mg/m³) (ラット、吸入ばく露、13 週間試験) 根拠：雌雄 SD ラットに 0、30、100、300 ppm の EGME を 6 時間/日、5 日/週で 13 週間ばく露した試験では、死亡はみられなかった。雌雄の 300 ppm 群で、体重低下、胸腺の萎縮と重量低下血液学的変化（ヘモグロビン濃度、白血球数、血小板数の低下）、全蛋白、アルブミン、グロブリンの血清濃度の低下を認めた。雄の 300 ppm 群では、精巣は小さく弛緩、重量も減少し、腹部脂肪の減少及び精巣(胚)上皮の変性がみられた。雌の 100 ppm で有意な体重増加の抑制がみられた。この結果から、IRIS では NOAEL を 100 ppm とした。本有害性評価表では、NOAEL は 30 ppm であると判断した。 労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 2.3 ppm (7.0 mg/m³) 計算式：30 ppm × 6/8 × 5/5 × 1/10 = 2.25 ppm
オ 生殖毒性	生殖毒性：あり NOAEL = 3 ppm (9 mg/m³) 根拠：NZW ウサギの妊娠 6～18 日に 0、3、10、50 ppm (0、9、31、155 mg/m³) の EGME を 6 時間/日吸入ばく露し、妊娠 29 日に帝王切開した。その結果、50 ppm 群の母動物にばく露中体重増加の抑制がみられ、ばく露終了後回復した。また、肝臓絶対重量の増加がみられた。母動物の死亡率、黄体数、着床数には影響はみられなかったが、吸収胚・胎児数が増加した。50 ppm 群の胎児の体重は有意に減少した。また、外表奇形（関節拘縮、内反足、無爪、短指、欠指、臍ヘルニア等）、内臓異常及び変異（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）及び骨格異常（指骨欠損）が観察され、外表奇形の発現頻度、内臓及び骨格の異常・変異の発現率が 50 ppm 群では対照群と比較して有意に増加した。10 ppm 群で胸骨分節骨化遅延の発生率が有意に増加していたが、著者らは、本系統における正常範囲内と判断し、3 ppm と 10 ppm 群では母・胎児ともに無影響とした。 胸骨分節骨化遅延の発生率（骨化遅延を示した胎児数/検索した胎児数）は、0 ppm 群: 82/173、3 ppm 群: 93/172、10 ppm 群: 123/187、50 ppm 群: 127/145 であり、本有害性評価表では、生殖毒性の NOAEL を 3 ppm (9 mg/m³) と判断した。

	不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 0.225 ppm (0.675 mg/m³) 計算式：3 ppm×6/8(時間補正)×1/10(種差)=0.225 ppm
カ 遺伝毒性	遺伝毒性：なし 根拠：EGME は、<i>in vitro</i> 試験系での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及び CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト線維芽細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、ヒトリンパ細胞を用いた姉妹染色分体交換試験及び染色体異常試験で、陰性を示し、ほとんどの <i>in vivo</i> 試験でも陰性である。
キ 発がん性	発がん性：評価されていない 根拠：調査した範囲内では、発がん性に関する試験報告及び疫学等の調査報告は得られていない。 閾値の有無：あり 根拠：本物質の遺伝毒性はない。
ク 神経毒性	神経毒性：あり ・ヒトにおいて、EGMEのばく露は、中毒脳症として診断・記述される複合的な神経学的異常を起こす。吐き気、頭痛、嗜眠、眼の刺激・灼熱感と視覚障害、聴覚の悪化、集中力と関心の喪失、興奮状態及びいくらかの症例では幻覚を示す。ロンベルグ徴候は時々陽性、腹壁反射はなく、膝蓋骨反射は増加あるいは減少する。バビンスキー反射は常に陰性である。全ての兆候は、ばく露の中断後、徐々に戻る。これらの症例報告におけるばく露の期間と強度は様々で不明確である。8 ppm (25 mg/m³)の空气中濃度に数ヶ月ばく露された二人の男性に神経学的症状が観察された。100 mL を誤飲した男性の2症例で、錯乱や激昂などの神経症状がみられた。シャツの襟の特殊加工にEGME(33%)とエタノール(67%)の混液を使用していた職場での調査によれば、作業員19 名のうち11名に振せんがみられた。 ・動物では、500 - 4,000 ppm (1,580 -12,660 mg/m³)の EGME に 7 日間、125 - 500 ppm (395 - 1,580 mg/m³)の EGME に 14 日間、あるいは 1,000 - 8,000 ppm (3,160 - 25,310 mg/m³)の EGME に 10 日間ばく露された Wistar 及び CFE ラットにおいて、逃避反応が、用量及び時間に依存して抑制された。抑制がみられない濃度は明らかではない。50, 100, 400 ppm の EGME に 2 週間全身蒸気ばく露した Wistar ラットにおいて、400 ppm (1,270 mg/m³)で後肢の部分的な麻痺がみられ、グリア細胞内の酵素の変化がすべての濃度でみられた。 ・F344雌雄ラット(1群10匹)に飲水中濃度として0、750、1,500、3,000、4,500、6,000 ppm (雄: 0、71、165、324、715、806 mg/kg 体重/日、雌: 0、70、135、297、546、785 mg/kg 体重/日相当)のEGMEを13週間経口投与した試験で、6,000 ppm 群で、異常体位、振戦、蒼白、呼吸促迫、昏睡等の臨床症状がみられた。

ケ 許容濃度 の設定	ACGIH TLV-TWA : 0.1 ppm (0.3 mg/m³)、経皮吸収に注意 (設定年 2006) 根拠(妥当性の評価) : 妊娠ウサギ^{注1}での 3 ppm の吸入実験によりヘモグロビン濃度低下などの血液異常が認められている。ヒトでは EGME の 35.7 ppm の吸入及び経皮ばく露により貧血が引き起こされる。大気ばく露レベルが 0.55 ppm に下がり経皮吸収も抑えられ、貧血は解消された。妊娠ウサギへの 10 ppm のばく露により胎児に胸骨骨化の遅延、また 50 ppm で胎児毒性と催奇形性が認められた。妊娠ラットでは 25 ppm の胎児期ばく露により、胎児に体重抑制、骨格変異、痕跡的過剰肋骨、波状肋骨がみられた。CD-1 系マウスでは妊娠 8 日の EGME 1 回投与により無脳胎児が観察された。交配前の雄ラットや妊娠ラットへの 25 ppm の吸入ばく露により、神経行動学的及び神経化学的な経世代異常が報告されている。ウサギの精巣毒性は 30 ppm で認められている。ヒトへの毒性影響レベルは、EGME 毒性の PBPK モデルによると、げっ歯動物の約 13 分の 1 であると推測されている。結論として、平均ばく露レベルが 35.7 ppm から 0.55 ppm まで低減したことによりヒトの貧血が解消されたこと、10 ppm でげっ歯動物^{注2}に生殖毒性が発現したことをもとに、EGME の TLV-TWA を 0.1 ppm に設定している。EGME は、全身毒性を引き起こすのに十分な量が皮膚から容易に吸収されるため、経皮吸収に注意が付された。 注1 記述内容からラットの間違いと考えられる。 注2 記述内容からウサギの間違いと考えられる。 日本産業衛生学会 : 0.1 ppm (0.31 mg/m³)、経皮吸収に注意 (設定年 2009)、生殖毒性第 1 群 (設定年 2013) 根拠(妥当性の評価) : ヒトでは 35.7 ppm ばく露で貧血の出現があり、0.55 ppm へのばく露レベル低減により貧血が回復したことが報告されている。PBPK モデルによればヒトはげっ歯類と比べて約 13 倍 EGME ばく露への感受性が高いことが示唆されており、妊娠ラットでは 3 ppm ばく露で造血器障害が示唆されているため 3 ppm を 13 で除して 0.23 ppm 以下のばく露レベルが安全と考えられる。またヒトでは 0.19 ppm のばく露レベルでは貧血もみられず尿中メトキシ酢酸濃度も低値を示していることより、造血器毒性、生殖毒性の予防のために許容濃度として 0.1 ppm (0.31 mg/m³)を設定している。経皮吸収も重要なばく露経路であるため、経皮吸収に注意が付された。ヒトの症例報告及び疫学研究によって男性性器への悪影響、女性労働者における流産、催奇形性などの影響が報告され、動物でも同様の結果が確認されていることから、生殖毒性第 1 群に分類する。 DFG MAK : 1 ppm (3.2 mg/m³)、EGMEA との合計値、H (経皮吸収の危険性)、Pregnancy risk B 根拠(妥当性の評価) :
---------------	--

	EGME の顕著な皮膚吸収及び週労働時間における毒性代謝物メトキシ酢酸の蓄積から、メトキシ酢酸の体内汚染が毒性に重大で、MAK 値設定の出発点となった。Shih ら(2000、2003)の研究より、2008 年に BAT 値が 15 mg メトキシ酢酸/g クレアチニンに設定された。尿中のメトキシ酢酸濃度と空気中の EGME 濃度の間に関係から MAK 値が確立された。尿中のメトキシ酢酸濃度と空気中の EGME 濃度の回帰直線($y=5,9072x+5,0282$)を示したバイオモニタリングの章によると、BAT 値 15 mg メトキシ酢酸/g クレアチニンは、EGME の空気中濃度 1.69 ppm となる。この NOAEC より MAK 値は 1 ppm に設定された。2-Ethoxyethanol の MAK 値は 2 ppm であり、EGME の生殖毒性作用は 2-Ethoxyethanol より強い。動物実験において、EGME 3 ppm は、ヘモグロビン及びヘマトクリット値を減少させることが観察され、MAK 値 1 ppm を支持する。液状及びガス状の EGME の著しい皮膚吸収に基づけば、MAK 値を守れば、ほとんどあるいはかなり体内汚染に寄与し、直接の皮膚接触は防がれる。それゆえ、H の表記の継続は当然である。重要な代謝物メトキシ酢酸の長い半減期より、ピークばく露限度は、引き続きカテゴリー II、excursion factor 8 とされた。EGME は、催奇形性作用により 1985 年、妊娠リスクグループ B に分類された。MAK 値が 5 ppm から 1 ppm に下げられても、発生毒性の NOAEC 3 ppm と、胎児毒性のみられた 10 ppm 及び催奇形性作用のみられた 50 ppm との間隔は比較的小さいので、妊娠リスクグループ B は維持された。 NIOSH : TWA 0.1 ppm (0.3 mg/m³)、経皮吸収に注意 OSHA : TWA 25 ppm (80 mg/m³)、経皮吸収に注意 UK : 1 ppm (3 mg/m³)、Sk (経皮吸収に注意)
--	---

509

510