

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アセテート

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名 称：エチレングリコールモノメチルエーテルアセテート

別 名：酢酸 2-メトキシエチル、メチルセロソルブアセテート、メチルグリコールアセテート、EGMEA

化 学 式：C₅H₁₀O₃

分 子 量：118.1

CAS 番号：110-49-6

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 81 号

2. 物理化学的情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観：特徴的な臭気のある、無色の液体

発火点：380 °C

比重：1.01

爆発限界(空気中): 1.5 ~ 12.3 vol%、(93°C)

沸 点：145 °C

溶解性 (水)：混和する

蒸気圧：0.27 kPa (20°C)

オクタノール/水分配係数 log Pow : 0.121

蒸気密度 (空気=1)：4.1

換算係数¹⁹⁾：

融 点：-65 °C

1ppm = 4.83 mg/m³ (25°C)

1mg/m³ = 0.207 ppm (25°C)

引火点 (C.C.)：45°C

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性 : 引火性

イ 爆発危険性 : 45°C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と推測される。強力な酸化剤、強塩基と反応する。

3. 生産・輸入量／使用量／用途

製造・輸入量：3000 トン (平成 23 年度)²⁾

用 途：電子材料洗浄用、印刷インキ、塗料・接着剤の溶剤²¹⁾

製造業者：情報なし

4. 健康影響

[体内動態(吸収、分布、代謝、排泄)]

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アセテート(以後、EGMEA)自体の体内動態に関する試験報告は少ない。EGMEA は、皮膚、肺及び消化管から容易に吸収され、実験動物において、速やかに EGME と酢酸に加水分解される²¹⁾。以下に、EGME の体内部動態について記す。

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 12.5cm²に 2 時間) した実験で、投与 2 時間後の血中濃度は 200-300 µg/mL に達し、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±2.63mg/cm²/時間であった。5 人のボランティアで経皮吸収速度を調べた実験 (前腕部 100cm²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。7 人のボランティアに 16mg/m³を 4 時間 (総量で 0.25mg/kg 体重) 吸入ばく露した実験では、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³⁰⁾。

ラット・マウスを用いた反復投与実験や生殖毒性実験で、EGME代謝経路の阻害物質および競合物質 (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。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³⁰⁾。

製品評価技術基盤機構：化学物質の初期リスク評価書Ver. 1.0 No.101、酢酸2-メトキシエチル(2008)の18ページにEGMEAの動物における代謝経路が図示されている²¹⁾。

(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 EGMEA の急性毒性試験結果を以下にまとめる³⁾。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	情報なし	情報なし	情報なし
経口、LD ₅₀	3,100 mg/kg 体重	2,900 mg/kg 体重	情報なし
経皮、LD ₅₀	情報なし	情報なし	5.25 ml/kg 体重
腹腔内 LD ₅₀	情報なし	情報なし	情報なし

健康影響

- ・ラットに 1500 ppm の濃度で 4 時間吸入ばく露した試験で、8 時間後に死亡がみられた²²⁾。

- ・ウサギ、ネコに 450 ppm の濃度で 8 時間吸入ばく露した試験で、腎障害により死亡したと報告されている²¹⁾。
- ・4500 ppm(ほぼ飽和蒸気圧)1 時間の吸入ばく露でマウス、モルモット、ウサギで粘膜刺激がみられた¹⁹⁾。
- ・4500 ppm(ほぼ飽和蒸気圧)3 時間の吸入ばく露でマウス、ウサギに死亡はみられなかったが、モルモット及びネコは 36 時間後から 21 日後の間に二次的な肺気管支炎で死亡した¹⁹⁾。
- ・F344 雄ラットに EGMEA 0、50、100、200、400 mg/kg 体重/日を 2 日間経口投与し、プラーク形成細胞 (PFC) アッセイにより、免疫系に対する影響を調べた実験で、50 mg/kg 体重/日以上で脾臓中の PFC 数の減少、200 mg/kg 体重/日以上で赤血球凝集反応による血清抗体価の減少がみられ、免疫抑制が認められた²¹⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ・NZW ウサギの刈毛した腹側部皮膚に、EGMEA 0.5 ml を 4 時間閉塞適用した試験で、刺激性はみられなかったが、24 時間閉塞適用した試験で、軽度の皮膚刺激性がみられた²¹⁾。
- ・調査した範囲内では、実験動物に対する眼刺激性に関する試験報告は得られていない。EGME では、NZW ウサギの眼に軽度の刺激性が報告されている。

ウ 感作性

- ・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。

エ 反復投与毒性（生殖毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

- ・古い文献ではあるが、マウス、ウサギ、モルモット及びネコに EGMEA 0、2,420、4,310 mg/m³ を反復吸入ばく露した試験で、ネコは 2,420 mg/m³ で、マウス、ウサギ、モルモットでは 4,310 mg/m³ で 23 日以内に軽度の昏迷と腎障害がみられたと報告されている。また、ネコに EGMEA 970 mg/m³ を反復吸入ばく露した試験で、赤血球数及びヘモグロビン濃度の減少がみられたことが報告されている²¹⁾。

経口投与

- ・ICR マウス雄各群 5 匹(対照群は 20 匹)に EGMEA 0、62.5、125、250、500、1,000 および 2,000 mg/kg 体重/日を週 5 日、5 週間強制経口投与し、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、精巣、精のう及び凝固腺の重量測定（絶対重量）と病理組織学的検査を行った。また、赤血球数、白血球数、血球容積、ヘモグロビン量を測定した。500 mg/kg 以上の群で精巣重量の減少、1,000 mg/kg 以上の群で用量依存的な白血球数の減少、2,000 mg/kg 群で凝固腺を含む精のう重量の減少、ヘモグロビン量の減少がみられた。顕著な変化は精巣に対する影響と白血球数の減少だけであり、肝臓、腎臓等については重量の変化はみられず、病理組織学的にも特に変化は認められなかった²³⁾。

[神経毒性]

- ・調査した範囲で信頼しうる情報は得られていない。

オ 生殖毒性

吸入ばく露

- ・調査した範囲内では、吸入ばく露による生殖毒性に関する報告は得られていない。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・ICR 雌マウス(対照群 50 匹、投与群 49 匹) に妊娠 6～13 日に EGMEA 0、1,225 mg/kg 体重/日を経口投与した試験で、投与群では 31 匹が妊娠したが生存胚はみられなかった²⁴⁾。
- ・ICR 雄マウス各群 5 匹(対照群 20 匹)に EGMEA 0、62.5、125、250、500、1,000 および 2,000 mg/kg 体重/日を週 5 日、5 週間強制経口投与し臓器重量測定と病理組織学的検査を行った。500 mg/kg 体重/日以上で精巣重量の減少、精子・精子細胞は一部の精細管に少数みられるだけで、精母細胞の著しい減少がみられた。1,000 mg/kg 以上の群で精細管径の減少、精子及び精子細胞の消失、間質の増加、2,000 mg/kg 群で精細管内にはセルトリ細胞が存在するだけで、精細胞の消失がみられた²³⁾。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

- ・*In vitro* 試験系では、復帰突然変異試験の 1 菌株、染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験 (SCE) で陽性を示して、*in vivo* 試験系では小核試験で陰性を示している²¹⁾。

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 TA100 (代謝活性化+)	+
		ネズミチフス菌 TA100 (代謝活性化-)	-
		ネズミチフス菌TA97, TA98, TA1535, TA1537 (代謝活性化+および-)	-
	染色体異常試験	CHO (代謝活性化+)	+
		CHO (代謝活性化-)	-
		酵母 D61.M	+
	姉妹染色分体交換試験	CHO (代謝活性化-および+)	+
<i>In vivo</i>	染色体異常試験	キイロショウジョウバエ	-
	小核試験	チャイニーズハムスター骨髓細胞 腹腔内投与	-

- : 陰性 + : 陽性

キ 発がん性

- ・調査した範囲内では、発がん性に関する報告は得られていない。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

- ・58歳の女性が、眼鏡フレームと接触した鼻部で皮膚炎を起こした事例が報告されている。使用開始して1週間たらずに接触した鼻部で皮膚炎を生じ、さらに眼窩部に拡大した。耳、眼鏡のつるとあたる部位では皮膚炎は生じなかった。パッチテストの結果、眼鏡本体とパッドを接着するために使われたEGMEAによるものと考えられている²⁵⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ・調査した範囲内では、刺激性及び腐食性に関する報告は得られていない。

ウ 感作性

- ・調査した範囲内では、感作性に関する報告は得られていない。

エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

- ・調査した範囲内では、反復ばく露毒性に関する報告は得られていない。

[神経毒性]

EGMEAの神経毒性に関する報告は、調べた範囲内で見当らなかった。EGMEAについては中枢神経系への影響が報告されている³⁰⁾。

オ 生殖毒性

- ・ラッカーとエナメルワイヤー製造所で、ガラスフラスコあるいは机の表面をEGMEAを用いて洗浄する作業に15歳から従事した女性で、初産（22歳時）の第1子男児に、尿道下裂、小陰茎及び二分陰のうがみられた。性別の確定には染色体検査を要したが、男児の正常形であった。男児の出生時体重は正常範囲内であり、代謝系の検査では異常はみられなかった。第2子男児（25歳時妊娠）に、尿道下裂及び二分陰のうが見られた。女性はEGMEAを1日平均1～2L、最低4時間取り扱っており、通常は手袋をして作業したが、手袋を着用しないこともあった。女性には奇形の家族歴はないため、著者らは、この女性の出生児にみられた奇形はEGMEAが原因であるとしている²⁶⁾。
- ・ヒトにおいては後ろ向きコホート、症例対照研究、および先天異常の出産例が報告されている。ジエチレングリコールジメチルエーテルやエチレングリコールモノエチルエーテルアセテート（EEA）等の混合ばく露を受けている半導体工場作業者のコホート研究では、感光性樹脂の加工作業のみに従事する高濃度群の女性作業員において、自然流産と低妊孕率の相対危険度が2.9（95%CI：1.2-7.0）および4.9（95%CI：1.6-13.3）と有意に増加していたが、男性作業員の妻においてはその傾向は有意ではなかった。先天奇形の症例対照研究では、グリコールエーテル曝露に関連するオッズ比の有意な上昇が、神経管欠損（OR＝1.94, 95%CI＝1.16-3.24）、口唇裂（OR＝2.03, 95%CI＝1.11-3.73）、および重複先天異常（OR＝2.00, 95%CI＝1.24-3.23）で認められた⁵⁾。

カ 遺伝毒性

- ・調査した範囲内では、遺伝毒性に関する報告は得られていない。

キ 発がん性

・調査した範囲内では、発がん性に関する報告は得られていない。

発がんの定量的リスク評価

・EGMEA についてのユニットリスクに関する報告はない。 8), 9), 10), 11) 12)

発がん性分類

IARC : 情報なし 4)

産衛学会 : 情報なし 5)

EU CLP : 情報なし 6)

NTP 12th : 情報なし 7)

ACGIH : 情報なし 13)

(3) 許容濃度の設定

ACGIH、日本産業衛生学会、DFG MAK とも EGMEA は体内で速やかに加水分解を受けてエチレングリコールモノメチルエーテル(EGME)になるため、EGMEA の許容濃度は、基本的には EGME と同様であるとの前提により設定されている。

ACGIH TLV-TWA : 0.1 ppm (0.5 mg/m³)、Skin (経皮吸収に注意) (設定年 : 2006)¹³⁾

勧告根拠 : (要約)

EGMEA の TLV は血液毒性、生殖毒性の防止に基づき設定する。血液学的異常は妊娠ウサギへの EGME 3 ppm の吸入ばく露で認められ、ヒトでの貧血が EGME の経皮ばく露を伴う吸入ばく露 35.7 ppm でみられた。気中濃度を 0.55 ppm に低下させ、経皮ばく露を抑制したところ貧血は解消した。EGME は妊娠ウサギでは 10 ppm、ラットでは 25 ppm ばく露で胎児に骨化の遅延がみられ、妊娠ウサギへの 50 ppm ばく露で奇形がみられた。Physiologically Based Pharmacokinetic Model (PBPK モデル)によると EGME のヒトへ毒性が発現する濃度はげっ歯類の 13 分の 1 であることが示唆されている。

ヒトで 0.55 ppm で貧血が認められず、実験動物での生殖影響が 10 ppm でみられ、EGMEA が EGME へ加水分解されることに基づき、EGMEA の TLV-TWA を 0.1 ppm と勧告する。EGMEA は全身毒性を示すに十分な量が皮膚を通して速やかに吸収されることから経皮吸収性(Skin)を付す。感作性(SEN)、発がん性の表示および TLV-STEL を勧告するまでの十分なデータは得られていない¹⁹⁾。

日本産業衛生学会 : 0.1 ppm (0.48 mg/m³)、皮 (経皮吸収に注意) (設定年 : 2009)⁵⁾

勧告根拠 :

EGMEA に関するデータは少ないが、体内で速やかに加水分解を受けて EGME を生成するため、EGMEA の許容濃度は、基本的には EGME と同様でよいと考えられる。今回、EGME と同様に、造血器毒性、生殖・発生毒性の予防のために許容濃度を 0.1 ppm (0.48 mg/m³)

と変更することを提案する。経皮吸収は重要なばく露経路のひとつであるため「皮」を付す¹⁸⁾。

[参考] 日本産業衛生学会 EGME の勧告 0.1 ppm (0.31 mg/m³) 根拠²⁷⁾

以前の提案では、精巣萎縮の予防に注目し許容濃度 5 ppm と設定したが、妊娠ラットにおいては 3 ppm ばく露で造血系への障害が示唆されている。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た。また妊娠ウサギの 10 ppm ばく露により有意な胸骨骨化の遅延が認められた。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いる。妊娠ラットでは 3 ppm ばく露で影響がみられているため 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。以上のことより、今回、造血器毒性、生殖・発生毒性の予防のために許容濃度を 0.1 ppm (0.31 mg/m³) と変更することを提案する。経皮吸収も重要なばく露経路であるため引き続き「皮」を付す。

ACGIH、日本産業衛生学会 EGME の勧告のもとになった試験、調査結果

妊娠第 6-15 日のラットに EGME を 0, 3, 10, 50 ppm、1 日 6 時間ばく露させたところ、3 ppm 以上でヘモグロビン濃度の有意な低下がみられた²⁷⁾。

ウサギ (妊娠 6-18 日) およびラット (妊娠 6-15 日) を 3, 10, 50 ppm に、マウス (妊娠 6-15 日) を 10 および 50 ppm に EGME をそれぞれ 6 時間/日反復ばく露した。50 ppm にばく露したラットおよびマウスでは胎児毒性は認められたが催奇形性は認められなかったのに対し、ウサギでは 50 ppm ばく露で胎児毒性、催奇形性ともに顕著であった。10 ppm では 3 種の動物いずれも影響がみられなかった。しかし、ウサギのみ、10 ppm ばく露により有意な胸骨骨化の遅延が認められた。血液学的検査では、ラットではヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値がすべての投与群で、赤血球数が 50 ppm 群で低下したが、マウスとウサギでは変化が認められなかった (ACGIH はウサギで血液学的変化がみられたとしているが、原著によるとラットの変化である)²⁸⁾。

妊娠ラット (妊娠 7-16 日) を EGME に 25 ppm、1 日 6 時間ばく露した場合、出生児に低体重、骨化の遅延、腰肋の痕跡化、波状肋骨がみられた²⁹⁾。

塗装工程で EGME にばく露していた労働者 29 名 (男性 24 名, 女性 5 名) を対照群 90 名とともに追跡・比較を行った。平均ばく露レベルは 35.7 ppm (対照群 0.19 ppm) であった。尿中メトキシ酢酸はばく露群が平均 57.7 mg/g・Cr (クレアチニン)、対照群が平均 1.02 mg/g・Cr であった。ばく露レベル低減対策により、ばく露群の平均ばく露レベルは、2 ヶ月後に平均 2.65 ppm、4 ヶ月後には平均 0.55 ppm まで減少した。これ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/g・Cr に減少した。ばく露群の男性 24 名では、調査開始時点で、ばく露群の平均ヘモグロビン値が 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 と対照群と同様のレベルに回復がみられた。ばく露群にみられた貧血の速やかな回復は、EGME の吸入ばく露レベルの低下および部分的には経皮的ばく露の減少

によるものと著者らは考察している^{27),30)}。

DFG MAK : 1 ppm (4.9 mg/m³)、EGME との合計値、

H (経皮吸収の危険性)、Pregnancy risk B¹⁴⁾

勧告根拠 : (1985 年時点 5 ppm の時のものである。2008 年に EGME の MAK 値が 1 ppm に変更されたため、1 ppm に変更)

EGMEA はラットの血漿中 (*in vitro*) で 20~30 分の半減期で脱酢酸化される。*In vivo* でも速やかな加水分解が予想される。EGME と EGMEA の急性、亜急性毒性を比較すると、体重 1 キロ当たりの等しいモル量で同じ効果がみられる。それゆえ EGMEA の毒性及び毒性プロフィールは EGME と似ていると考えられる。唯一の違いは皮膚および粘膜への刺激性は EGMEA がやや小さいことである。当分の間 EGMEA の MAK 値は EGME との類似性より 5ml/m³ (ppm) とする。EGMEA は全身影響があるため、ばく露限界値のカテゴリーを II とする。毒性の発現する量が皮膚から吸収され得るため H (経皮吸収の危険性) を付す。MAK 値を順守したとしても胚や胎児の発育に障害を与える可能性を排除できないため催奇形性物質として妊娠リスク B に分類される²⁰⁾。

NIOSH : 0.1 ppm (0.5 mg/m³)、Skin (経皮吸収に注意)¹⁵⁾

OSHA : 25 ppm (120 mg/m³)、Skin (経皮吸収に注意)¹⁶⁾

UK : 1 ppm (5 mg/m³)、Sk (経皮吸収に注意)¹⁷⁾

引用文献

- 1) IPCS: 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語/英語版 ICSC 番号 476 (2003)
- 2) 経済産業省 : 平成 23 年度、化学物質の製造・輸入数量
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/release/h22/2-kan.pdf)
- 3) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2010))
- 4) IARC : Agents Classified by the IARC Monographs
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 5) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 55 巻 5 号 (2013)
- 6) European Commission Joint research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008
(<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 7) National Institute of Health : Carcinogens Listed in NTP 12th Report
(<http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12>)
- 8) US EPA : Integrated Risk Information System (IRIS), Cancer Unit Risk Values
- 9) WHO : "Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition", (2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 10) WHO : "Air Quality Guidelines – global update 2005"
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- 11) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (updated 2011)

285 (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)

286 12) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines

287 Part II “Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for

288 derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage

289 exposures. May 2009”(2009)

290 (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)

291 13) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2012)

292 14) Deutsche Forschungsgemeinschaft : List of MAK and BAT values. (2012)

293 (http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)

294 15) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards

295 (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)

296 16) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation

297 (<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)

298 17) UK : EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments December 2011)

299 (<http://www.hse.gov.uk/cosHH/table1.pdf>)

300 18) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の暫定値の提案理由、産業衛生学雑誌 51 巻 p127 (2009)

301 19) ACGIH : ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure

302 Indices for 2-Methoxyethyl Acetate. (2006)

303 20) DFG : Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and

304 Classification of Carcinogens” Vol. 6 249-251(1994).

305 21) 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 : 化学

306 物質の初期リスク評価書 : 酢酸 2-メトキシエチル (2008)

307 22) European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals(ECETOC) : Technical

308 Report No. 95, The Toxicology of Glycol Ethers and its Relevance to Man. Vol 1. 71-77.

309 (2005)

310 23) 長野嘉介、中山栄基、小谷野道子、大林久雄、足立秀美、山田勉 : エチレングリコールモノ

311 メチルアルキルエーテル類によるマウス精巣の萎縮. 産業医学, 21,29-35.(1979)

312 24) Hardin B.D. Schuler R.L. Burg J.R. Booth G.M. Hazelden K.P. MacKenzie K.M. Piccirillo

313 V.J. and Smith K.N. : Evaluation of 60 chemicals in a Preliminary Developmental Toxicity

314 Test. Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis. 7. 29-48. (1987)

315 25) Jordan W.P. and Dahl M.V. : Contact dermatitis to a plastic solvent in eyeglasses.

316 Crossensitivity to ethyl acetate. Arch. Dermatol. 104. 524-528.(1971)

317 26) Bolt H.M. and Golka K. : Maternal exposure to ethylene glycol monomethyl ether acetate

318 and hypospadias in offspring: a case report. Br. J. Ind. Med. 47. 352-353. (1990)

319 27) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の暫定値の提案理由、産業衛生学雑誌 51 巻 p124-126 (2009)

320 28) Hanley T.R.Jr., Yano B.L., Nitschke K.D. and John J.A. : Comparison of the teratogenic

321 potential of inhaled ethylene glycol monomethyl ether in rats, mice, and rabbits. Toxicol

322 Appl Pharmacol. 75. 409-422.(1984)

323 29) ACGIH : ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure

- 324 Indices for 2-Methoxyethanol. (2006)
- 325 30) 厚生労働省、化学物質による労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会、有害性評価書、
- 326 エチレングリコールモノメチルエーテル(2012)
- 327 31) Shih TS et al., Occup Environ Med 60: 130-135 (2003)
- 328

329
330
331

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アセテート

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 = 情報なし 経口毒性：LD₅₀ = 2,900 mg/kg 体重 <u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 情報なし 経口毒性：LD₅₀ = 3,100 mg/kg 体重 <u>ウサギ</u> 経皮毒性：LD₅₀ = 5.25 ml/kg 体重 <u>健康影響</u> ・ラットに 1500 ppm の濃度で 4 時間吸入ばく露した試験で、8 時間後に死亡がみられた。 ・ウサギ、ネコに 450 ppm の濃度で 8 時間吸入ばく露した試験で、腎障害により死亡したと報告されている。 ・4500 ppm(ほぼ飽和蒸気圧)1 時間の吸入ばく露でマウス、モルモット、ウサギで粘膜刺激がみられた。 ・4500 ppm(ほぼ飽和蒸気圧)3 時間の吸入ばく露でマウス、ウサギに死亡はみられなかったが、モルモット及びネコは 36 時間後から 21 日後の間に二次的な肺気管支炎で死亡した。 ・F344 雄ラットに EGMEA 0、50、100、200、400 mg/kg 体重/日を 2 日間経口投与し、プラーク形成細胞 (PFC) アッセイにより、免疫系に対する影響を調べた実験で、50 mg/kg 体重/日以上で脾臓中の PFC 数の減少、200 mg/kg 体重/日以上で赤血球凝集反応による血清抗体価の減少がみられ、免疫抑制が認められた。
イ 刺激性/腐食性	皮膚刺激性/腐食性：判断できない ニュージーランドホワイトウサギの刈毛した腹側部皮膚に、EGMEA 0.5 ml を 4 時間閉塞適用した試験で、刺激性はみられなかったが 24 時間閉塞適用した試験で、軽度の刺激性がみられた。 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：報告なし
ウ 感作性	皮膚感作性：報告なし 呼吸器感作性：報告なし

エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	NOAEL= 250 mg/kg 体重/日 根拠：雄の ICR マウス各群 5 匹(対照群は 20 匹)に EGMEA 0、62.5、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日を週 5 日、5 週間強制経口投与し、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、精巣、精のう及び凝固腺の重量測定（絶対重量）と病理組織学的検査を行った。また、赤血球数、白血球数、血球容積、ヘモグロビン量を測定した。500 mg/kg 体重/日以上で精巣重量の減少、1,000 mg/kg 体重/日以上で用量依存的な白血球数の減少、2,000 mg/kg/日で凝固腺を含む精のう重量の減少、ヘモグロビン量の減少がみられた。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差（10）、 評価レベル = 150 mg/m³ (31 ppm) これに労働者の呼吸量 10m³、体重を 60kg として計算すると 計算式：250 mg/kg 体重/日 × 60kg/10m³ × 5/5(日数補正) × 1/10(UF) = 150 mg/m³ [神経毒性] ヒトにおいては神経毒性に関する報告は調べた範囲内で見当らなかった。
オ 生殖毒性	生殖毒性：あり 日本産業衛生学会 2013 年度許容濃度の勧告(暫定)で、生殖毒性第 1 群(ヒトにおいて生殖毒性を示すことが知られている物質)に分類されている。 根拠：EGMEA ばく露による奇形児の出産が 1 例報告され、疫学調査として EEA 等のグリコールエーテル類の混合ばく露であるが後ろ向きコホート調査および症例対照研究があり、動物では精巣毒性、胎児毒性および催奇形性が明白である。 EGMEA は、肺、皮膚および消化器官から容易に吸収され、その後速やかにエチレングリコールモノメチルエーテル（EGME）および酢酸に加水分解されることから、EGME と同様の生体内運命を示すと考えられるので、EGMEA を第 1 群とする。 NOAEL = 250 mg/kg 体重/日 根拠：雄の ICR マウス各群 5 匹(対照群は 20 匹)に EGMEA 0、62.5、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日を週 5 日、5 週間強制経口投与し臓器重量測定と病理組織学的検査を行った。500 mg/kg 体重/日以上で精巣重量の減少、精子・精子細胞は一部の精細管に少数みられるだけで、精母細胞の著しい減少がみられた。1,000 mg/kg 体重/日以上で精細管径の減少、精子及び精子細胞の消失、間質の増加、2,000 mg 体重/kg/日で精細管内にはセルトリ細胞が存在するだけで、精細胞の消失がみられた。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差（10）、 評価レベル = 150 mg/m³ (31 ppm)

	これに労働者の呼吸量 10m³、体重を 60kg として計算すると 計算式：250 mg/kg 体重/日 × 60kg/10m³ × 5/5(日数補正) × 1/10(UF) = 150 mg/m³
カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)	遺伝毒性：判断できない 根拠：本物質は、<i>in vivo</i> 試験系では小核試験で陰性を示しているが、<i>in vitro</i> 試験系では、復帰突然変異試験の 1 菌株、染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験 (SCE) で陽性を示しているため、遺伝毒性の有無は判断できない。
キ 発がん性	発がん性：報告なし 閾値の有無：判断できない 根拠：本物質は、<i>in vivo</i> 試験系では小核試験で陰性を示しているが、<i>in vitro</i> 試験系では、復帰突然変異試験の 1 菌株、染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験 (SCE) で陽性を示しているため、閾値の有無は判断できない。
コ 許容濃度の 設定	ACGIH TWA：0.1 ppm (0.5 mg/m³)、経皮吸収 根拠：EGMEA の TLV は血液毒性、生殖毒性の防止に基づき設定する。血液学的異常は妊娠ウサギへの EGME 3 ppm の吸入ばく露で認められ、ヒトでの貧血が EGME の経皮ばく露を伴う吸入ばく露 35.7 ppm でみられた。気中濃度を 0.55 ppm に低下させ、経皮ばく露を抑制したところ貧血は解消した。EGME は妊娠ウサギでは 10 ppm、ラットでは 25 ppm ばく露で胎児に骨化の遅延がみられ、妊娠ウサギへの 50 ppm ばく露で奇形がみられた。PBPK モデルによると EGME のヒトへ毒性が発現する濃度はげっ歯類の 13 分の 1 であることが示唆されている。 ヒトで 0.55 ppm で貧血が認められず、実験動物での生殖影響が 10 ppm でみられ、EGMEA が EGME へ加水分解されることに基づき、EGMEA の TLV-TWA を 0.1 ppm と勧告する。EGMEA は全身毒性を示すに十分な量が皮膚を通して速やかに吸収されることから経皮吸収性(Skin)を付す。感作性(SEN)、発がん性の表示および TLV-STEL を勧告するまでの十分なデータは得られていない。 日本産業衛生学会 0.1 ppm (0.5 mg/m³)、皮 (経皮吸収に注意) 根拠：EGMEA に関するデータは少ないが、体内で速やかに加水分解を受けて EGME を生成するため、EGMEA の許容濃度は、基本的には EGME と同様でよいと考えられる。今回、EGME と同様に、造血器毒性、生殖・発生毒性の予防のために許容濃度を 0.1 ppm (0.48 mg/m³) と変更することを提案する。経皮吸収は重要なばく露経路のひとつであるため「皮」を付す。 【参考】 日本産業衛生学会の EGME の勧告 0.1 ppm (0.31 mg/m³) 根拠 以前の提案では、精巣萎縮の予防に注目し許容濃度 5 ppm と設定したが、妊

妊娠ラットにおいては 3 ppm ばく露で造血器障害が示唆されている。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た。また妊娠ウサギの 10 ppm ばく露により有意な胸骨骨化の遅延が認められた。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いる。妊娠ラットでは 3 ppm ばく露で影響がみられているため 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。以上のことから、今回、造血器毒性、生殖・発生毒性の予防のために許容濃度を 0.1 ppm (0.31 mg/m³) と変更することを提案する。経皮吸収も重要なばく露経路であるため引き続き「皮」を付す。

DFG MAK : 1 ppm (4.9 mg/m³)、

EGME との合計値、

H (経皮吸収の危険性)、Pregnancy risk B

根拠: 1985 年 (5 ppm の時のものである。2008 年に EGME の MAK 値が 1 ppm に変更されたため、1 ppm に変更)

EGMEA はラットの血漿中(*in vitro*)で 20~30 分の半減期で脱酢酸化される。

In vivo でも速やかな加水分解が予想される。EGME と EGMEA の急性、亜急性毒性を比較すると、体重 1 キロ当たりの等しいモル量で同じ効果がみられる。それゆえ EGMEA の毒性及び毒性プロファイルは EGME と似ていると考えられる。唯一の違いは皮膚および粘膜への刺激性は EGMEA がやや小さいことである。当分の間 EGMEA の MAK 値は EGME の類似性より 5ml/m³ (ppm) とする。EGMEA は全身影響があるため、ばく露限界値のカテゴリーを II とする。毒性影響のみられる量が皮膚から吸収されるため H (経皮吸収の危険性)を付す。MAK 値を順守したとしても胚や胎児の発育に障害を与えることが排除できないため催奇形性物質として妊娠リスク B に分類される。

NIOSH : 0.1 ppm (0.5 mg/m³)、Skin (経皮吸収に注意)

OSHA : 25 ppm (120 mg/m³)、Skin (経皮吸収に注意)

UK : 1 ppm (5 mg/m³)、Sk (経皮吸収に注意)