

## 初期評価プロファイル (SIAP)

## エチレングリコール類カテゴリー

物質: Ethylene Glycols Category ;HO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OHエチレングリコール(Ethylene glycol;EG; HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; CASNo.107-21-1)ジエチレングリコール(Diethylene glycol;DG; HO(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>H;CASNo. 111-46-6)トリエチレングリコール(Triethylene glycol;TEG; HO(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>H;CASNo. 112-27-6)テトラエチレングリコール(Tetraethylene glycol;tetraEG; HO(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>H; CASNo.112-60-7)ペンタエチレングリコール(Pentaethylene glycol;pentaEG; HO(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>5</sub>H; CASNo.4792-15-8)

## SIAR 結論の要旨

## カテゴリー/ 類縁物質の理論的根拠

カテゴリー物質は一般的分子構造 HO(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>H、n=1-5 で表される。よって、全てのカテゴリー物質は、2つの末端水酸基を持ち、各物質はオキシエチレン単位の数だけで互いに異なっている。このために、EG及びより高級のグリコール類 (n=5 以下) を単独のグループとして分類するのが適切である。n=6~8 で、摂取による吸収の減少及び特定の物理化学的性状が大きく変化する。カテゴリー物質に要求される SIDS 毒性指標のほとんどについて、適切な試験が入手可能である。カテゴリーアプローチは実験データが入手できない場合に用いられる。

カテゴリー物質のエチレングリコール及び高級グリコール類(di-, tri-, tetra-, 並びに penta-) は構造的にかなり関連性があり、分子量の増加の結果として規則的に異なり、予見できる物理化学的特性を有している。更に、分子両末端に位置する、相対的に安定性の低い水酸基の機能特性を持つ。このように、有害性プロファイルと用量反応相関性は、分子量の増加に伴う有害性の減少の一貫した変化が予想される。本カテゴリーのいくつかの毒性学的指標のデータ、及び定量的構造活性相関モデルはこの予想を確認し、本カテゴリーの実験データが欠如している比較的僅かな事例についても、毒性学的影響の一貫した変化を推定することは合理的であることを示唆している。

入手可能なデータ及びモデルは分子量の増加と共に全身毒性、生殖毒性、発生毒性が減少することを示している。いくつかの生態毒性指標に関する入手可能なデータは、カテゴリー全体に渡ってこれらの影響が、LOELs が限界用量 (1000 mg/kg) より大きいというように、一貫して低い可能性があることを示している。ポリエチレングリコール 200 (PEG 200、CAS No. 25322-68-3) はカテゴリー物質ではないが、平均分子量が約 200 で、平均して 4 つのオキシエチレン単位を持つ EGs の混合物 (n=2~8、カテゴリー物質及びより高級のエチレングリコール類を含む)である。それはカテゴリー物質に類似したいくつかの特性を持ち、この混合物から得られるデータは、5 物質からなるカテゴリー内において、分子量が増加すると毒性が減少する傾向を裏付けるために用いられる。

## ヒトの健康

EG、DEG、並びに TEG はそれらの完全な水溶解性から予想できるように、経口で実験動物にほぼ完全に吸収される。tetraEG 及び pentaEG も同様に完全に水に溶解し、比較的分子量が少ないので、それらも経口経路でかなり吸収されると予測するのは合理的である。吸入による EG の推定吸収率は約 100%である。吸入による吸収の直接的な測定は DEG、TEG、tetraEG、並びに pentaEG について入手できない。げっ歯類経皮吸収試験(*in vivo*)では、EG の 1-51%が吸収された。DEG の経皮生物学的利用能は 9%と推定された。経皮吸収の直接的な測定は TEG、tetraEG、並びに pentaEG について入手できない。EGs は水中で完全に溶解するので、体の水を含む組織全体に十分に分配され、脂肪組織では低濃度であると予想される。EG に対して、限られた範囲で様な分配が明らかとなっている。EGs 代謝の主な代謝経路はアルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素による酸化である。EG の主な代謝物は二酸化炭素、シュウ酸、並びにグリコール酸である。同定された DEG 及び TEG 代謝物は二酸化炭素、シュウ酸及び他の酸代謝物を含む。EG、DEG、並びに TEG は直接尿排泄により排出されるかもしれない。EG、DEG、並びに TEG の酸代謝物も尿中に排出され、そしてまた二酸化炭素にも代謝され、呼気中に排出されるかもしれない。

げっ歯類における急性致死試験結果は、毒性指標の値は限界用量以上であり、EGs は一般的に経口、吸入、並びに経皮のばく露による急性毒性が低いことを示唆している。EG の経口による急性致死性は他のカテゴリー物質のそれよりも大きい。実験動物及びヒトにおける EG の急性毒性影響は麻酔性影響、代謝性アシドーシス、並びに腎臓毒性を含む。ラットにおける急性経口毒性(測定値 LD<sub>50</sub>)は EG の 5890 mg/kg から pentaEG の 16000 mg/kg 以上の範囲であった。試験された EG カテゴリー物質は、経皮、吸入、並びに経口による反復投与毒性試験について、LOAELs は限界用量 (1000 mg/kg) より高い。EG 及び tetraEG で実施された経皮試験において有害影響は見られなかった。経口反復投与毒性(NOAEL)は EG 及び DEG の約 150 mg/kg/日から tetraEG 及び pentaEG の >2000 mg/kg/日の範囲であった。経口による試験で、より低分子量のカテゴリー物質 (EG 及び DEG) へのばく露は腎臓毒性を誘発することが示された。しかしながら、TEG は腎臓にわずかな影響があるだけであり、オキシエチレン単位の数が 4 及び 5 に増加しても、高用量においてさえ腎臓毒性は観察されない。pentaEG が他のカテゴリー物質と構造的及び物理的に類似性があること、並びに EG 混合物 PEG200 のデータから、pentaEG も反復投与による動物毒性の可能性は低いだろうと合理的に推定できる。

EG は皮膚刺激性があるが、ヒトに対して試験された他の EGs (DEG、TEG、並びに tetraEG) は小限の刺激性であり、ヒトの皮膚の一次刺激性指数(PII)はオキシエチレン単位数の増加と共に減少する。全てのカテゴリー物質は眼の刺激性は僅かである。DEG は呼吸の機能低下を引き起こすが、この特性は“純粋”な気道刺激性に基づく典型ではなかった (WIL,2001)。EG のヒトの臨床試験において、被験者は全員 0.14 mg/L へのばく露で喉への刺激性が認められ、0.20 mg/L 以上へのばく露は重度の刺激性のために耐えられなかった。EG、DEG、TEG 並びに tetraEG は皮膚感作性を誘発しなかった。

細菌による変異原性試験及び哺乳動物細胞による *in vitro*変異原性試験が、全カテゴリー物質に対して実施された。細菌試験の結果は、一様に陰性(±S9 活性化)であった。染色体異常及び姉妹染色分体交換試験の *in vitro* 試験結果も全カテゴリー物質に対して一様に陰性であった。pentaEG は、SIAMのレビュー後、*in vitro* 染色体異常の試験が実施され、その結果は陰性であった。pentaEG は、マウス骨髄小核試験において生物学的に有意な染色体損傷を生じなかった。証拠は tetraEG が *in vitro*で染色体異常を引き起こすこ

とを指摘している。しかし、*in vivo*遺伝毒性試験の結果は陰性(優性致死試験)またはあいまい(ラットにおける骨髄染色体異常、マウスにおける抹消血液小核試験)であった。EG、DEG、並びに TEG について実施された数件の試験において、それらのいくつかは限界があるものの、動物における発がん性の証拠はなかった。

*In vitro*(サルモネラ、マウスリンパ腫)における変異原性及びがんの多数モデルに基づく QSAR の結果は陰性であった。警告構造は同定されなかった。PEG200 の遺伝毒性に関する情報は、その成分のいくつかについて変異原性の評価がないために、本カテゴリーにおける化合物の結果の解釈に寄与すると考えられない。

EG、DEG、並びに TEG は継世代プロトコールにより生殖毒性評価が行われた。EG 及び DEG はペア当たりの同腹仔数、並びに同腹仔当たりの生存仔数が減少した。生殖影響は TEG にばく露したマウスには見られなかった。tetraEG はげっ歯類優性致死試験において陰性であり、ラットにおける 4 週間の tetraEG を用いた反復投与試験では睾丸及び副睾丸の組織病理学に顕著な変化を生じなかった。広範囲な発生毒性データが EG、DEG、並びに TEG について入手可能である。観察された影響には EG、DEG、並びに TEG について胎児の体重減少及び骨格の変異、並びに EG 及び DEG についてより高用量レベル及び用量率の奇形が含まれる。経口により、DEG 及び TEG は限界用量以下では如何なる発生影響も引き起こさない。ラット試験においてオキシエチレン単位の数と、NOAELs の増加との間に明白な傾向がある。ベンチマーク用量分析はマウスでもその傾向は保持されることを示唆した。反復経口ばく露の NOAELs は EG (16 週試験)の約 150 mg/kg/日から pentaEG の 2000 mg/kg/日以上の推定値の範囲であった。

EGs への反復経皮ばく露試験は制限があるが、2 つの関連試験はこれらの化合物が経皮による毒性が低いことを示唆している。3549 mg/kg/日の EG に 10 日間経皮ばく露した母動物への影響は観察されず、3360 mg/kg/日の tetraEG に 13 週間経皮ばく露した動物にも毒性は検出されなかった。これらの所見は DEG について測定された皮膚のバイオアベイラビリティが低いことと一致しており、より高級の EGs についても同様に推定される。異なる経路(経口vs.経皮)による試験に基づき、限界用量以下でのEGばく露は経口経路によってのみ、かつ急速に摂取された場合(急速静注)のみ、動物で発達毒性を引き起こす。

## 環境

エチレングリコールカテゴリーは揮発性が低く、水溶解度が高い液体である。分配係数(logKow)は EG の -1.20 から pentaEG の -2.3 の範囲である。魚の急性毒性(LC<sub>50</sub>)は全カテゴリー物質について試験され、22,800 mg/L(EG)から> 50,000 mg/L(pentaEG)の範囲である。無脊椎動物に対するカテゴリー物質の急性毒性も試験された。ミジンコ(LC<sub>50</sub>)に対する毒性は tetraEG (LC<sub>50</sub>=7800 mg/L)を除いて全カテゴリー物質について>20,000 mg/L であり低い毒性を示唆しているが、毒性は魚において示されたようには一様ではなかった。他の無脊椎動物 brine shrimp(ホウネンエビ:*Artemia salina*)における毒性評価は不明確だったが、測定されたミジンコの毒性値(EG の 20g/L、DEG、TEG、並びに tetraEG の 10g/L の高試験用量で毒性は観察されなかった)よりも一致しているようである。藻類の毒性は EG、DEG、TEG、並びに pentaEG について試験され、毒性は 100 mg/L 以下の濃度では検出されなかった。試験されたカテゴリー物質の毒性が低いことに基づいて、tetraEG が同様に藻類へ感知できるような有害性を示さないと推定するのは合理的である。QSAR 予想は、鎖の長さが増すと共に毒性が減少する傾向にあるので、カテゴリー物質は低い毒性を示すことを示唆しており、入手可能な実験データもこの予想を支持している。全証拠から EG が易生分解性であることが示される。しかしながら、分解速度は本カテゴリーの他の物質では減少する。EGs の生分解はこれらの化学物質が除氷作業のために多量に用いられる空港近くでは、水域の溶存酸素のレベルを激減させ

るかもしれない。溶存酸素を使い尽くすと流出排出地点近くに存在する水生生物に有害影響を生じる可能性がある。生物蓄積性についてカテゴリー物質は制限された潜在性がある。

## ばく露

2001 年におけるそれぞれのカテゴリー物質について世界全体の製造能力は以下の通りである：

EG-15,841,000 メートルトン；DEG-1,584,000 メートルトン；TEG-150,000 メートルトン；tetraEG-10,000 メートルトン；並びに pentaEG-3,000 メートルトン。

EG の約 78%はポリエチレンテレフタレート（PET）の製造で消費され、更に 13%は自動車の冷却剤の成分として用いられる。DEG の 大の用途は不飽和ポリエステル樹脂、ポリオール、並びにポリウレタン類の生産に用いられる。TEG 消費のほとんどは天然ガスの脱水である。tetra 及び pentaEGs の商業的混合物は、より低い沸点の EG、DEG、並びに TEG（しばしばブレーキ液に加工され、セメント研削の助けとしても用いられる）の蒸留の際に残渣として残る。

EG カテゴリー物質への職業ばく露は、閉鎖系および、連続状態の製造工程による製造中は限定的である。EG への職業ばく露の も生じうる経路は皮膚、並びに蒸気及び霧の吸入である。ばく露が も高い可能性のある用途は航空機及び滑走路の除氷である。より低い分子量のEGsへの消費者ばく露の可能性もいくらかある。消費者は自動車における放熱器の凍結防止剤を満タンにする際に、時には、短期間に EG 及び DEG と皮膚接触するかもしれない。消費者は様々な商業的製品中に存在する低濃度の EG 並びに限定された消費者製品中の DEG と皮膚接触するかもしれない。商業的製品のEGへのヒトばく露は皮膚接触及び点源近くの大気の吸入と土壌の摂取から発生する可能性がある。DEG への職業ばく露は製造中または工業中間体としての使用中に発生するかもしれない。ばく露は溶媒としての使用中にも発生するかもしれない。ほとんどすべての DEG が工業的に用いられる。TEG への もあり得そうなヒトばく露は工業的環境中である。ばく露の もあり得そうな経路は皮膚接触（例えば、品質管理資料採取中）である。tetraEG、pentaEG、またはこれらの物質を含む混合物の主な用途は工業である。そのため、ヒトばく露はこのような溶媒、工業抽出物、可塑性剤、または湿潤剤などの使用中に作業場でも発生するかもしれない。tetra エチレン及び penta エチレングリコール類は非常に低い蒸気圧（ $6 \times 10^{-5} \text{hPa}$  またはそれ以下）なので、工業ばく露のもあり得そうな経路は皮膚である。

## 勧告

### 環境

本カテゴリーの化学物質は現在のところ、追加研究の優先度は低い。

### ヒトの健康

エチレングリコール 及び ジエチレングリコール は追加研究の候補物質である。本カテゴリーの残りの化学物質は現在のところ、追加研究の優先度が低い。使用及びばく露に依存して、加盟国は低分子量EGsについて、腎臓（EG及びDEG）及び／又は発生毒性（EG）に関連する可能なリスクを評価するべきである。本カテゴリーに残る化学物質は現在のところ、追加研究の優先度は低い。

## 勧告の理論的根拠並びに勧告された追加研究の特徴

### 環境

いくつかの生態毒性学的毒性指標の入手可能なデータは、エチレングリコール類への直接ばく露は生態毒性学的影響を生じないことを示している。しかしながら、エチレングリコール類の生分解は、本化学物質を除氷作業に大量に用いる空港近くの水域の溶存酸素量を枯渇させるかもしれない。溶存酸素が枯渇すると流水排出地点近くに生息する水生生物に有害影響を生じる可能性がある。追加対策が必要かどうか決定するために、空港で除氷のために EG を用いる加盟国（特に北欧諸国）はこの化学物質について、それらのばく露プロフィール、並びにリスク管理対策を検証すべきである。

### ヒトの健康

異なる経路（経口 vs.経皮）、並びに異なる投与方法（強制胃内投与 vs.混餌）による試験に基づいて、EG ばく露は経口、並びに迅速な摂取(bolus:大量瞬時投与)の場合にだけ限界用量（1000 mg/kg）以下で動物において発生毒性を生じる。使用及びばく露によって、加盟国はより低分子量の EGs についての腎臓及び発生毒性の両方に関するリスクを評価すべきである。この理由に基づき、EG への長期ばく露による腎臓影響について用量・反応の追加試験が担当国で達成され、腎臓影響に対する以前の慢性動物試験を実施した結果は、EG SIDS文書に含まれる。哺乳動物細胞における pentaEG について追加の *in vitro* 遺伝子突然変異試験である CHO/HPRT 試験が本物質の遺伝毒性プロフィールに追加されるように達成され、本カテゴリーの全メンバーに対する遺伝子変異試験について、陰性の結果を確認した。

#### [著作権および免責事項について]

##### [著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写（電子媒体への複写を含む）は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

##### [免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。