

## 初期評価プロファイル (SIAP)

## モノエチレングリコールエーテル類 (Mono EGEs)

物質名、化学式、CAS No.

エチレングリコールプロピルエーテル

(Ethylene glycol propyl ether(EGPE) ;  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  ; 2807-30-9)

エチレングリコールブチルエーテル

(Ethylene glycol ethyl ether (EGBE) ;  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  ; 111-76-2)

エチレングリコールブチルエーテルアセタート

(Ethylene glycol butyl ether acetate (EGBEA) ;  $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  ; 112-07-2)

エチレングリコールヘキシルエーテル

(Ethylene glycol hexyl ether(EGHE) ;  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  ; 112-25-4)

## SIAR 結論の要旨

## カテゴリーの根拠

本カテゴリー内の 4 種類の物質は全て、類似の分子構造・官能基・代謝経路を有する。本カテゴリー内の物質は類似した物理化学的特性と哺乳動物毒性を示す。EGBE は哺乳動物毒性のデータ不足を補うために本カテゴリーに含めた。EGBE のデータセットは以前に SIAM 6 において合意されているので、この物質に関する以前の報告文書一式はここに含めない。EGBE に関する追加情報については既存の SIDS 文書を参照のこと。アセチル化グリコールエーテルである EGBEA は *in vivo*で急速に代謝されて対応するグリコールエーテルになるが、水環境中で急速に加水分解されて EGBE になることはないと思われる。したがって、カテゴリー内の他の物質に EGBEA の水生毒性データを当てはめることはしない。

## トキシコキネティクス

EGPE、EGBE、EGHE は、アルコールデヒドロゲナーゼ補酵素 ADH-3 の基質であり、この補酵素は末端のアルコールからアルデヒド（過渡的な代謝産物）への変換を触媒する。更に、アルデヒドデヒドロゲナーゼによるアルデヒドの迅速な変換によりアルコキシ酢酸が生成し、これが一置換グリコールエーテルの主な尿中代謝産物である。たとえば 2-プロポキシ酢酸 (PAA) は EGPE の代謝産物であり、ブトキシ酢酸 (BAA) は EGBE の代謝産物である。等しい濃度では、EGPE の代謝は EGBE よりも遅く、EGHE よりも速い。

## ヒトの健康

本カテゴリーの全物質のラットにおける経口  $\text{LD}_{50}$  は 739mg/kg bw (EGHE) から 3089mg/kg bw (EGPE) までの範囲であり、分子量の減少に連れて増加する。ラットによる急性吸入毒性試験(4~6 時間)がこれらの化学物質について実際に到達可能な最高蒸気濃度で実施された。数値は EGHE の  $\text{LC}_0 > 85 \text{ ppm}$  ( $508 \text{ mg/m}^3$ )、EGBEA の  $\text{LC}_{50} > 400 \text{ ppm}$  ( $2620 \text{ mg/m}^3$ ) から EGPE の  $\text{LC}_{50} > 2132 \text{ ppm}$  ( $9061 \text{ mg/m}^3$ ) までの範囲である。これらの条件下でいずれの物質でも死亡は認められなかった。ウサギにおける経皮  $\text{LD}_{50}$

は 435mg/kg bw (EGBE) から 1500mg/kg bw (EGBEA) までの範囲である。全体として、これらのカテゴリー内の物質は低いし中程度の急性毒性を示すと考えることができる。カテゴリー内の全物質が皮膚と眼に対して回復可能な刺激を生じ、カテゴリー内の他の物質に比して EGBEA の刺激性は低く、EGHE の刺激性は高い。EGPE と EGBE は実験動物またはヒトに対して感作性物質でない。

ラット、マウス、ウサギにおける急性毒性の徴候は一般に有機溶剤に典型的な溶血 (EGHE を除く) と非特異的な中枢神経抑制である。アルコキシ酢酸代謝産物の PAA および BAA が赤血球溶血の原因である。9 ~22%の EGBE を含有するクリーニング液を意図的に飲んだヒトにおける毒性の徴候は、溶血を除いてラットの徴候に類似している。血中ヘモグロビンの減少および/またはヘモグロビン尿が一部のヒトに認められたが、これが溶血に起因するのか、または大量の液体を投与したことによる血液希釈によるのかは明らかでない。ヒトの赤血球はラットのそれよりも *in vitro* で EGPE と EGBE の毒性に対する抵抗性ははるかに大きい。ラットとヒトに関する EGBE の分布と代謝を予測するため、公認された PBPK モデルが利用できる。これらから、EGBE は飽和蒸気圧であっても、吸入経路のばく露によりヒトに溶血が生じる BAA 血中濃度に到達する可能性はない。

溶血と肝臓、脾臓、腎臓におけるその関連影響の評価がげっ歯類とウサギで行われ、ラットに対する吸入反復ばく露が 6 時間/日、5 日/週で 14 週間、100、200、400 ppm (425、850、1700 mg/m<sup>3</sup>) の EGPE について、または 31、62.5、125、250、500 ppm (150、302、603、1207、2415 mg/m<sup>3</sup>) の EGBE について (ラット、マウス)、および 20、41、71 ppm (120、245、425 mg/m<sup>3</sup>) の EGHE について (ラット) 行われた。ラットにおける EGPE の NOAEL は 100 ppm、EGBE の NOAEL はラットで 31 ppm (150 mg/m<sup>3</sup>) 未満、マウスで 62.5 ppm (302 mg/m<sup>3</sup>) であった。EGHE では NOAEL が 41 ppm (245 mg/m<sup>3</sup>) であった。EGPE をラットに強制経口により 195、390、780、1560mg/kg bw/日 の用量で 6 週間投与したところ、NOAEL は 195mg/kg bw/日 となった。71 ppm (425 mg/m<sup>3</sup>) までの EGHE を吸入により 14 週間投与したラットに溶血と肝臓および腎臓の組織病理学的変化は見られず、この物質は EGBE ほど強い溶血素ではないことが示唆される。EGBE と EGPE の場合、溶血作用を持つ物質はそれぞれの酸性代謝産物 BAA と PAA であることが明らかにされている。

反復投与毒性の NOAEL で EGBE が EGPE よりも小さいことは、赤血球は EGBE に対する感受性が EGPE に対するよりも高いことと一致する。マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ヒヒの血液は *in vitro* で BAA の作用に対して感受性があり、類似した反応を示し、赤血球の膨張 (ヘマトクリットと平均赤血球ヘモグロビンの増加) と、それに続く溶血がある。ヒト、ブタ、イヌ、ネコ、モルモットの血液の方が BAA による溶血 (*in vitro*) に対する感受性は低かった。

代謝活性化の存在下および非存在下で、EGBE はサルモネラ菌 TA97、TA98、TA100、TQ1535、TA1537 を用いたエイムス試験で変異原性が陰性であり、EGHE は TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 を用いた試験で陰性であった。代謝活性化の存在下と非存在下でのチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた EGBE と EGHE の *in vitro* cytogenicity assay\* および姉妹染色分体交換試験と、ラットとマウスを用いた EGBE の *in vivo* 小核試験は陰性であり、これらのグリコールエーテルが遺伝子毒性を持たないことが示される。(\*JETOC 註: 具体的には染色体異常試験)

米国の国家毒性プログラム (NTP) によりラットとマウスを用いた EGBE の 2 年間吸入ばく露慢性・発がん性試験が実施された。雄マウスの肝血管肉腫と雌マウスの前胃腫瘍の発生率の有意な増大が見られた。このデータは IARC により 2004 年に評価され、EGBE は IARC グループ 3 (ヒトにおける発がん性の証拠が不十分であり、動物における発がん性の限定された証拠がある) に分類された。2000 年に危険な物質の分類と表示のための欧州委員会作業の下で EGBE の EU 分類が見直された。入手できた作用方式に関するデータに基づくとヒト発がん性に関する重大な有害性はなく、またカテゴリ 3 (発がん性物質) という分類の裏づけがないと決定された。この決定は 2004 年に再確認された。

生殖・発生毒性試験の結果から、本カテゴリ内のグリコールエーテルは生殖系または発生中の胎仔に対する特定の毒性を持たず、認められた発生毒性は母体毒性の二次的なものであることが示唆される。飲料水により 700、1,300、2,100mg/kg bw/日 の EGBE にばく露した CD1 マウスによる 2 世代連続繁殖試験の結果からは、親動物毒性が全ての用量で認められ (低用量で肝臓および腎臓の重量の有意な減少、中・高用量で死亡を含む重度の毒性)、中・高用量で生殖能が影響を受けたことが示される。700mg/kg bw/日 では生殖能への影響はなかったが、この群の動物が分娩した生存仔の体重は僅かではあるが統計的に有意に減少した。親動物と出生仔の LOAEL は 700mg/kg bw/日 であったが、NOAEL はこの数値に近いと考えられる。反復投与毒性試験では生殖器も検査されたが、本カテゴリ内の物質は生殖器 (精巣を含む) への毒性を持たないことが示される。

妊娠期間中の吸入ばく露による発生毒性試験は、カテゴリ内の物質 EGPE (ウサギで 125、250、500 ppm すなわち 531、1062、2125 mg/m<sup>3</sup> と、ラットで 100、200、300、400 ppm すなわち 425、850、1275、1700 mg/m<sup>3</sup>)、EGBE (ラットとウサギで 25、50、100、200 ppm すなわち 121、241、483、966 mg/m<sup>3</sup>)、EGHE (ラットとウサギで 20.8、41.4、79.2 ppm すなわち 124、248、474 mg/m<sup>3</sup>) について行われ、その結果は、本カテゴリの物質は催奇形性ではないことが示唆される。

母体毒性を示す濃度の EGBE (ラットで 100 ppm (すなわち 483 mg/m<sup>3</sup>)、ウサギで 200 ppm (すなわち 966 mg/m<sup>3</sup>)) による全妊娠期間中の吸入ばく露は、胚毒性を有し、吸収胚数の増加と着床数の減少が明らかであった。骨格変異を有する胎仔数の増加が、母体毒性を示す濃度の EGPE (≧200 ppm すなわち 966 mg/m<sup>3</sup>) へ吸入ばく露したラットの出生仔に認められた。吸入により EGHE にばく露されたラットと EGHE または EGPE にばく露されたウサギにおいて、母体毒性を生じる濃度でも胎仔への影響は認められなかった。

発生毒性の NOAEL は 500 ppm(2125 mg/m<sup>3</sup>)より上 (ウサギ、EGPE)、100 ppm(425 mg/m<sup>3</sup>) (ラット、EGPE)、50 ppm(241 mg/m<sup>3</sup>) (ラット、EGBE)、100 ppm(483 mg/m<sup>3</sup>) (ウサギ、EGBE)、79.2 ppm(474 mg/m<sup>3</sup>)より上 (ラットとウサギ、EGHE) であった。カテゴリ内の物質間の構造の類似に基づいて、試験されたグリコールエーテルの発生毒性データから EGBEA のデータを予想できると思われる。

## 環境

本カテゴリの物質は高い沸点 (150~208 °C) と低い融点 (-70~-50 °C) の液体である。蒸気圧は室温で 0.067~1.3 hPa、水への溶解度は可溶性 (EGHE 9.9 g/L、EGBEA 15 g/L) から混和性 (EGPE と EGBE) までの範囲、オクタノール/水分配係数は 0.79~1.97、ヘンリー定数は  $7.38 \times 10^{-8}$ ~ $6.38 \times 10^{-7}$

$6\text{atm}\cdot\text{m}^3/\text{mole}$ 、ヒドロキシルラジカルにより誘発される光分解半減期は 4.9~6.0 時間である。

EGPE と EGHE は他の単純なグリコールエーテルと同様に分子構造のなかに、水の存在下で容易に加水分解される官能基を持たない。しかし EGBEA は 1 個のエステル基を有し、無生物的条件下の中性の環境水中における半減期が約 30 日と推定される。フガシティーレベル III モデルから、本カテゴリーの物質は大気と水に放出されたとき、主に水に分布し、大気と土壌への分布は少ないことが示唆される。土壌および底質の推定分配係数 ( $K_{oc}$  1~10) から、本カテゴリー物質は高い土壌移動性を示すことが示唆される。生物濃縮係数 ( $\log BCF$ ) は 0.463 ~0.732 と推定される。生分解性試験から本カテゴリーの全物質は易生分解性であることが示される。物理化学的特性と環境運命の特性から、カテゴリーの物質は環境中で難分解性ではなく、生物濃縮もしないことが示される。

エチレングリコールエーテルアセタート (EGBEA) とグリコールエーテル (EGPE、EGBE、EGHE) の水生毒性データは分けて考察する、その理由はグリコールエーテルアセタートは環境水中で対応するグリコールエーテルに迅速には加水分解されないからである。EGHE (鎖が最も長く、 $\log K_{ow}$  が最大) の  $LC_{50}$  または  $EC_{50}$  は、EGPE と EGBE (鎖が短く、 $\log K_{ow}$  が小さい) よりも低い。全体として、水生生物種におけるグリコールエーテルの  $LC_{50}$  は 94 から  $>5000\text{mg/L}$  までの範囲。EGHE では、ゼブラフィッシュ (*Brachydanio rerio*) の 96 時間  $LC_{50}$  が 94~215mg/L、オオミジンコ (*Daphnia magna*) の 48 時間  $EC_{50}$  が 145mg/L、藻類 (*Scenedesmus subspicatus*) のバイオマスと成長阻害の 72 時間  $EC_{50}$  がそれぞれ 98mg/L と 198mg/L。水生生物種における EGPE の  $LC_{50}/EC_{50}$  は 835mg/L 以上であった。

EGBEA の水生毒性データとしては、ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*) の 96 時間  $LC_{50}$  が 28.3mg/L、オオミジンコ (*Daphnia magna*) の 48 時間  $LC_{50}$  が 37~143mg/L、藻類 (*Scenedesmus subspicatus* と *Pseudokirchneriella subcapitata*) のそれぞれバイオマスと成長速度の 72 時間  $EC_{50}$  が 500mg/L より上、ニセネコゼミジンコ (*Ceriodaphnia dubia*) の生殖の 7 日間  $EC_{10}$  が 30.4mg/L、NOEC が 16.4mg/L であった。

## ばく露

EGPE と EGBEA の米国における年間製造量はそれぞれ 4,540~22,700 メトリックトンの範囲である。EGHE の製造量は 450~4,500 メトリックトンである。質的な違いがあるが、これらの物質の使用パターンは類似している。全物質が主に溶剤または造膜助剤 (coalescing agents) として表面塗装、印刷インク、金属洗浄剤、洗剤、泡消火剤、油田用化学製品、医薬品製造、農業用化学製品、革製品の製造と仕上げ用洗浄剤、接着剤に使用される。また化学中間体として、およびヘアダイ中にも使用される。大部分が工業的な用途であるが、一部の消費者製品中にも 1~10% の濃度で存在する可能性がある。

本カテゴリーの物質へのヒトばく露は主に吸入と皮膚接触を通じて起こる。製造と製品への調合の際にある程度のばく露が起こるが、上記のような広範囲の用途との関連の方が可能性が高いだろう。製造中のばく露は、主に閉鎖系であり、連続する工程と設備によって制限されている。大気と水への多少の放出が製造の際に換気と排水を通じて起こる可能性がある。工業廃水は常に生物学的に処理されている。技術管理と労働安全により工業的使用時のばく露は制限されるが、溶剤の使用状況は非常に幅があり、溶剤の気化により大気への放出が生じると予想される。

消費者は本カテゴリーの物質の使用を通じて、また環境中に存在する物質にばく露される可能性がある。本カテゴリーの物質は環境中で容易に分解するので、環境ばく露は重大な懸念にはならないだろう。ばく露モニタリングの情報の入手は困難である。

#### 勧告ならびに勧告の理論的根拠および勧告された追加作業の性質

これらの物質は現在のところ追加作業の優先度が低い。

#### ヒトの健康

本カテゴリー内の物質はヒト健康への有害性（回復可能な眼と皮膚に対する刺激性、回復可能な中枢神経系抑制）がある。これらの有害性については追加作業の必要性がない。しかし、化学物質安全の専門家と使用者はこれらの有害性に注意を向けるべきである。EGPE と EGBE にばく露したラット、マウス、ウサギに溶血と関連する臓器毒性が認められた。これらの影響および関連臓器毒性に対するヒトの感受性はずっと小さい。各国は、担当国が報告しなかった何らかのばく露シナリオの調査を望むかもしれない。

#### 環境

EGPE、EGBE、EGHE は有害性プロファイルが低いことから、追加作業の優先度が低い。EGBEA は環境への有害性がある。これらの有害性は高レベルのばく露時にだけ明らかになる急性毒性に関連しており、またこの物質は易生分解であるので、追加作業の必要性はない。しかし、化学物質安全の専門家と使用者はこれらの有害性に注意を向けるべきである。

#### [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。