

## 初期評価プロファイル (SIAP)

## ジエチレングリコールエーテル類 (Di EGEs)

物質名、化学式、CAS No. :

ジエチレングリコールエチルエーテル

(Diethylene glycol ethyl ether(DGEE) ;  $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  ; 111-90-0)

ジエチレングリコールエチルエーテルアセタート

(Diethylene glycol ethyl ether acetate(DGEEA) ;  $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  ; 112-15-2)

ジエチレングリコールプロピルエーテル

(Diethylene glycol propyl ether(DGPE) ;  $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;6881-94-3)

ジエチレングリコールブチルエーテルアセタート

(Diethylene glycol butyl ether acetate(DGBEA) ;  $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ; 124-17-4)

ジエチレングリコールヘキシルエーテル

(Diethylene glycol hexyl ether(DGHE) ;  $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ; 112-59-4)

## SIAR 結論の要旨

## カテゴリーと類縁化学物質の理論的根拠

本カテゴリーは 5 種類のジエチレングリコールエーテル類(DGEE、DGPE、DGHE)またはジエチレングリコールエーテルアセタート類(DGEEA、DGBEA)を含む。本カテゴリー内の物質は全て、類似した分子構造、官能基、代謝経路を有し、類似した物理化学的特性および環境運命特性と哺乳動物毒性を示す。しかし水生毒性については、ジエチレングリコールエーテルアセタート類は環境水中で容易に加水分解しないことから、ジエチレングリコールエーテル類 (DGEE、DGPE、DGHE) とジエチレングリコールエーテルアセタート類 (DGEEA、DGBEA) を分けて考察する。

本カテゴリーを補完するために別の 3 種類の構造類似体を含める。各々が以前に SIAM で検討され確認されている。補完化学物質は、ジエチレングリコールブチルエーテル (DGBE、CAS No. 112-34-5、SIAM4)、エチレングリコールヘキシルエーテル (EGHE、CAS No. 112-25-4、SIAM19)、エチレングリコールブチルエーテルアセタート (EGBEA、CAS No. 112-07-2、SIAM19) である。EGHE と EGBEA はモノエチレングリコールエーテルのカテゴリーに含まれる物質である。DGBE は哺乳動物毒性と水生毒性に関するデータ不足を埋めるために含まれ、補完データをカテゴリー内の他の物質に提供する。DGBE の分子量は DGPE と DGHE の間であり、DGBEA は哺乳動物の体内で急速に加水分解されて DGBE になる。追加情報については既存の SIDS 文書 (SIAM4) と EU リスクアセスメントを参照されたい。加えて、EGHE と EGBEA は水生毒性のエンドポイントのために含めた。これらの物質は対応するジエチレングリコールエーテル/アセタートの DGHE と DGBEA に関する不明情報を提供する。追加情報については既存の SIDS 文書 (SIAM19) を参照のこと。

## トキシコキネティクス

DGBE と DGBEA の経皮吸収率は同程度である。一旦吸収されると DGBEA はラットの血液中に存在する酵素により速やかに加水分解されて DGBE になる。ジエチレングリコールエーテルのカテゴリー物質に関する入手できた動物代謝試験から、主な排泄経路は尿であることが示される。呼気または糞便中には少量または微量の代謝産物が認められたにすぎない。限定されているヒトデータも同様な結果を示している。ジエチレングリコールエーテル類およびアセタート類の主な尿中代謝産物はアルコキシエトキシ酢酸類である。DGEE、DGPE、DGHE の代謝運命は、構造の類似性から DGBE のそれに類似すると予想される。DGBEA はラット血液により速やかに加水分解されて DGBE になるので、DGEEA は *in vivo* で速やかに加水分解されて DGEE になると予想される。したがってアセタート類の毒性学的プロファイルはこれらの対応するグリコールエーテル類のそれに類似すると予想される。

## ヒトの健康

このカテゴリーの物質の経口、吸入、および/または経皮毒性に関する適正な試験が存在する。本カテゴリーの全物質のラット経口 LD<sub>50</sub> は全て >3000 mg/kg bw であり、この値は通常は分子量の増加に伴い減少する。4～8 時間急性吸入毒性試験がカテゴリー内の DGPE 以外の全物質についてラットを用いて可能な最高蒸気濃度で実施された。これらの条件下ではいずれの物質でも動物の死亡は認められなかった。ウサギにおける経皮 LD<sub>50</sub> は 2000 mg/kg bw (DGHE) から 15000 mg/kg bw (DGEEA) までの範囲である。げっ歯類における急性毒性の徴候は通常有機溶剤に典型的に見られる非特異的中枢神経系の抑制と一致している。カテゴリーの全物質が皮膚に対して僅かな刺激性を有し、眼に対しては僅かないし中程度の刺激性を有する (DGHE は例外で、眼に対して高度の刺激性を持つ)。動物および/またはヒトにおける DGEE、DGEEA、DGPE、DGBE、DGBEA の感作性試験は陰性であった。

有効な反復投与試験がカテゴリー内の大部分の物質について実施されている。ラットにおける DGEE の 1 件の吸入試験 (鼻限定ばく露、28 日間) で、270 または 1100 mg/m<sup>3</sup> により軽度の気道影響が見られたが、全身毒性は無かった。94 mg/m<sup>3</sup> までの DGBE の 90 日間反復吸入ばく露は Wistar ラットに影響を及ぼさなかった。ウサギ経皮試験が DGEE、DGBEA、DGHE 並びに補完物質の DGBE について実施された。2 件の皮膚 DGEE 試験 (30 日間と 12 週間) の影響には発生率が不明な死亡 (30 日間試験では用量が不明) と、若干の腎臓および肝臓への影響があったが、結果を検証することができなかった。489～3912 mg/kg bw/日 の DGBEA によるウサギの 90 日間経皮試験により、明記されていない用量でヘモグロビン尿と溶血が生じ、亜慢性 LD<sub>50</sub> は 1956 mg/kg bw/日 と決定された。経皮経路 (13 週間) により DGBE はラットに僅かな影響を及ぼした (たとえば  $\geq 200$  mg/kg/日 で皮膚刺激、 $\geq 600$  mg/kg/日 で軽微な血尿)。ウサギによる 1 件の 9 日間経皮試験 (100～1000 mg/kg) で DGHE は皮膚刺激および/または皮膚炎を生じた。実施された DGEE、DGPE、DGBEA、DGHE、補完物質 DGBE の有効な経口試験は 30 日間から 2 年間の範囲である。影響としては主に腎臓および肝臓毒性、臓器重量の絶対的および/または相対的变化、血液学的パラメータの幾つかの変化があった。全ての影響は経口または経皮試験の 800～1000 mg/kg bw/日 より上の用量で見られた。連続ばく露ではない吸入試験では全身影響は認められなかった。

代謝活性化系の有無に関わらず DGEE、DGEEA、DGBE、DGBEA、DGHE はサルモネラ菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 による変異原性試験で一般に陰性であり、DGBEA は大腸菌 WP2uvrA による試験で陰性であった。DGBE と DGHE のチャイニーズハムスター卵巣細胞による *in vitro* cytogenicity

assay と姉妹染色分体交換試験は代謝活性化系の有無に関わらず陰性であり、DGEE、DGBE、DGHE のラットとマウスによる *in vivo*小核試験または cytogenicity assay も陰性である、したがってこれらのジエチレングリコールエーテルは遺伝子毒性を持たないらしいことが示される。

DGEE、DGBE、DGHE の信頼できる生殖毒性試験により、試験した最高の経口用量（マウスで DGEE 4400 mg/kg/日、ラットで DGBE と DGHE 1000 mg/kg/日）で生殖能力に影響が認められなかった。DGBE を投与したラットにおける生殖毒性の経皮 NOAEL も試験した最高用量（2000 mg/kg/日）であった。DGEE 4,400 mg/kg/日（飲料水）を 14 週間投与した F1 マウスに精子の運動性の低下が認められたが、精子の濃度および形態、精巣の組織病理学的検査、生殖能力には影響が無かった。生殖器を検査した適正な反復投与毒性試験の大多数の結果が、DGPE と DGBEA が生殖器（精巣を含む）に対して毒性を及ぼさないことを示す。DGEE または DGEEA の大多数の試験で被験物質に関係する精巣毒性は認められなかった。しかし 1 件の試験で、純度不明の DGEE により非常に高い用量（約 4000 mg/kg bw/日）で精巣浮腫が報告された。DGEE の直接的な影響を否定できないが、精巣への影響が不純物に起因する可能性もある。

DGEE、DGBE、DGHE の発生毒性試験の結果はほとんど全部が陰性であった。これらの試験では胎仔への影響は通常認められない（母体毒性濃度でも）。ラット妊娠中に DGEE 102ppm（560 mg/m<sup>3</sup>：到達可能な最高蒸気圧）の吸入ばく露、または DGEE 1385 mg/kg/日の経皮ばく露において、母体毒性または発生毒性は生じなかった。ウサギ妊娠中に DGBE を 1000 mg/kg/日まで経皮投与した場合において、母体毒性と奇形発生は認められなかった。体重の一時的な減少が認められたが、21 日目までに回復した。マウスでは、DGEE の唯一の試験濃度（3500 mg/kg/日、強制経口投与）で母体毒性を生じたが、胎仔毒性は生じなかった。また、マウスへの DGBE 強制経口 2050 mg/kg/日と DGHE 給餌投与 1000 mg/kg/日の経口毒性試験で母体毒性が生じたが、これらの用量は発生中の胎仔に対する影響は示さなかった。

## 環境

本カテゴリーの物質は高い沸点（196～259℃の範囲）と低い融点（-90～-25℃）の液体である。蒸気圧は室温で<0.01～0.168hPa の範囲である。ジエチレングリコールエーテルは水に可溶である。オクタノール/水分配係数（log K<sub>ow</sub>）は-0.69～+1.3 の範囲である。ヘンリー定数は 8.63×10<sup>-10</sup>～9.91×10<sup>-8</sup> atm·m<sup>3</sup>/mole の範囲である。ヒドロキシルラジカルによる大気中の光分解による半減期は 3.18～4.41 時間と推定される。

DGEE、DGPE、DGHE は分子構造中に、水の存在下で容易に加水分解される官能基を持たない。DGEEA と DGBEA の酢酸エステル類は加水分解するが、加水分解速度は温度、pH、および加水分解の触媒として作用する不純物の存在の有無に依存する。レベル III フガシティーモデルにより、本カテゴリーの物質は大気と水に放出されたとき水（48.7～66.6%）、土壌（30.4～50.7%）、大気（0.52～2.88%）、底質（0.08～0.15%）に分布することが示される。土壌と底質の分配係数の推定値（K<sub>oc</sub> 1～10）から、本カテゴリーの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 0.299～0.609 と推定される。適正なデータが入手できたカテゴリー内の物質（DGEE、DGHE、DGBEA）は易生分解性である。上記の物理化学的特性と環境運命特性から、本カテゴリーの物質は環境中で難分解性ではなく、生物蓄積もしないことが示される。

ジエチレングリコールエーテルアセタート類は環境水中では容易には加水分解しないことから、ジエチレングリコールエーテル類(DGEE、DGPE、DGHE)とジエチレングリコールエーテルアセタート類(DGEEA、DGBEA)の水生毒性データは分けて考察する。魚類でのジエチレングリコールエーテル類のEC/LC<sub>50</sub>は200 mg/L (DGHE) から>5000 mg/L (DGPE と DGEE) までの範囲である。無脊椎動物では、この値はDGHEの433 mg/L から DGEE と DGPE の>10000 mg/L までの範囲である。藻類のデータは本カテゴリーの物質については入手できなかった。補完化学物質のデータに基づくと、毒性はDGHEは>100 mg/L、カテゴリー内の他の物質は>500 mg/L と予想される。

魚類のLC<sub>50</sub>はDGEEAで110 mg/L、DGBEAで77 mg/Lである。無脊椎動物の測定値または推定値はもっと高い(DGBEAの測定値665 mg/L、推定値は両化合物とももっと高い)。これらのアセタート類に関する藻類のデータは入手できなかった。EGBEAの実験データに基づくと、EC<sub>50</sub>は>500 mg/L と予想される。

## ばく露

DGEEA、DGPE、DGHEの米国における年間製造量はそれぞれ450~2270メトリックトンの範囲である。DGEEとDGBEAの米国における年間製造量はそれぞれ4500~22700メトリックトンの範囲である。質的には異なるが、これらの使用パターンは類似している。全物質が溶剤または造膜助剤(coalescing aids)として表面塗装剤、自動車の塗装剤、金属洗浄剤、印刷およびシルクスクリーン用インク、ブレーキオイルのような調剤に主に使用される。これらはほとんどが工業的用途である。化学中間体として使用されることもある。

消費者製品の用途は多く、ラテックス塗料、ラッカー、シンナー、ワニス、窓ガラス用洗剤、台所・浴室・その他の家庭用洗剤、芳香剤、床用艶出し剤と仕上げ剤、塗料・ワニス除去剤がある。DGEEAは化粧品用調剤に使用され、DGEEはヘアカラーに使用される。消費者製品には1~25%のジエチレングリコールエーテルを含有すると報告されている。

本カテゴリーの物質に対する人体ばく露は主に吸入と皮膚接触を経て起こる。ばく露は製造と製品への調合の際にある程度生じるが、上記のような広範囲の用途に関係していることのほうが多い。製造時のばく露は、主に閉鎖系の連続した工程と装置により制限される。製造時に換気と排水を通じて大気と水への多少の放出が起こる可能性がある。廃水は常時微生物処理される。工業的加工および使用の際のばく露は技術管理と労働安全により制限されるが、溶剤の使用条件には大きな幅があること、また溶剤の気化による大気放出が予想される。

消費者は本カテゴリーの物質を含有する消費者製品の使用を通じて、また環境中の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光分解および生分解されるので、環境ばく露は少ないだろう。ばく露モニタリング情報は容易には入手できない。

## 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

ヒトの健康：これらの化学物質は現在のところ追加作業の優先度が低い。本カテゴリーに入る物質はヒト健康への有害性を示唆する（高用量の DGEE による皮膚および眼への刺激性と、精巣毒性の可能性）。これらの有害性は追加作業の根拠とはならないが（高レベルのばく露でのみ明らかになる影響または回復可能な毒性であるため）、化学物質の安全性の専門家と使用者は注意を向けるべきである。高濃度の DGEE、DGPE、DGBE、DGBEA に経口または経皮経路で反復ばく露したラット、マウス、ウサギに溶血が認められたが、ヒトは類似化学物質（モノエチレングリコールエーテル）の主代謝産物による赤血球溶血に対してラットよりも感受性が著しく低い。

環境：DGEE、DGPE、DGHE、DGEEA 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。DGBEA は環境への有害性を示唆する（急性水生生物 EC/LC50 1～100 mg/L）。しかし本物質は迅速に生分解されるとともに生物蓄積の可能性が限られていることから、現在のところ環境に関する追加作業の優先度が低い。

### [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。