

部分翻訳

**European Union  
Risk Assessment Report  
2-(2-methoxyethoxy)ethanol  
CAS No: 111-77-3  
1st Priority List, Volume 1, 2000**

欧州連合  
リスク評価書 (Volume 1, 2000)  
2-(2-メトキシエトキシ)エタノール

Institute for Health and Consumer Protection

European Chemicals Bureau

Existing Substances

European Union  
Risk Assessment Report

CAS No.: 111-77-3 EINECS No.: 203-906-6

2-(2-methoxyethoxy)ethanol

COCOCOC

1<sup>st</sup> Priority List  
Volume: 1

EUROPEAN COMMISSION  
JOINT RESEARCH CENTRE  
EUR 18999 EN

国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部  
2018年8月

本部分翻訳文書は、2-(2-methoxyethoxy)ethanol (CAS No: 111-77-3)に関するEU Risk Assessment Report, (Vol. 1, 2000)の第4章「ヒト健康」のうち、第4.1.2項「影響評価：有害性の特定および用量反応関係」を翻訳したものである。原文(評価書全文)は、<https://echa.europa.eu/documents/10162/6d525882-1aac-407f-a17a-e182fd94a6da>を参照のこと。

#### 4.1.2 影響評価：有害性の特定および用量（濃度）-反応（影響）評価

##### 4.1.2.1 トキシコキネティクス、代謝、および分布

###### In vitro 皮膚吸収試験

ジエチレングリコールモノメチルエーテル (DEGME) の吸収が、*in vitro* ヒト皮膚試験により検討された。分離されたヒト腹部表皮を用いた場合、純度 98%の DEGME の吸収速度は  $0.206 \pm 0.156$  mg/cm<sup>2</sup>/時間であった（レセプター液：トリチウム標識水）（Dugard *et al.* 1984）。

###### In vivo 代謝試験

DEGME の吸収、代謝、および排泄に関する試験は得られていない。

ただし、構造的に関連する化学物質であるジエチレングリコールジメチルエーテル (DEGDME) の代謝試験が得られた。ラットに <sup>14</sup>C-DEGDME 0.051 または 5.1 mM を単回経口投与したところ、放射能の約 86~90%が 96 時間以内に尿中に回収された。主要な尿中代謝物は(2-メトキシエトキシ)酢酸 (DEGMEA) およびメトキシ酢酸であり、それぞれ投与量の 70%、6%を占めた。DEGME は代謝物の 1 つでもあり、尿中排泄は低用量の 0.3%を占めたが、高用量では 0.1%未満であった（Cheever *et al.* 1988）。

###### 結論

DEGME は直ちに皮膚から吸収される。*In vitro* ヒト皮膚試験による吸収速度は、 $0.21$  mg/cm<sup>2</sup>/時間であった。

DEGME に関する代謝試験は得られていない。ただし、ラットにジエチレングリコールジメチルエーテル (DEGDME) を単回経口投与したところ、DEGDME の加水分解により DEGME を生じ、続いて(2-メトキシエトキシ)酢酸に生体内変換されると考えられ、少量の DEGME と共に尿中に排泄された。本試験から、DEGME は代謝され得ることが示される。吸収および排泄に関する結論は導けない。

##### 4.1.2.2 急性毒性

###### 動物における試験

様々な動物種、各種投与経路による複数の試験が実施されている。これらの試験について、**Table 4.8** に要約する。

DEGME の急性経口毒性および急性経皮毒性は低いと結論付けることができる。

ラットに経口投与後、死亡前に生じた毒性の徴候には、眩暈、平衡感覚障害、無関心、肝障害、腎障害が挙げられた。一方、マウスには自律神経系に関する影響、傾眠、チアノーゼが認められた。

ウサギに経皮投与したところ、不活発、不安定歩行、虚脱が認められ、1 日目には紅斑がみられた。

入手可能なラット吸入試験では、死亡例はなかった。毒性の徴候には、昏睡、無関心、うつ伏せまたは横向きの姿勢がみられた。肉眼的な影響が肝臓および腎臓に認められた。

**Table 4.8** Summary of acute toxicity studies.

ACUTE TOXICITY		SPECIES	PROTOCOL	RESULTS
4.1.2.2	Oral	Mouse	Unknown	LD50 = 8222 mg/kg (Gig Naselannyh Mest 29 37 1990)
		Rat	Unknown	LD50 = > 5500-9210 mg/kg (Patty's Industrial Hygiene & Toxicology 1982; Smyth <i>et al.</i> 1948; Smyth <i>et al.</i> 1941)
		Rat	Unknown	LD50 = 6900 mg/kg (Union Carbide Corporation 1984)
		Guinea Pig	Unknown	LD50 = 4160 mg/kg (Smyth <i>et al.</i> 1941)
		Rabbit	Unknown	LD50 = > 4080-7190 mg/kg (BASF AG 1961; Patty's Industrial Hygiene & Toxicology 1982)
	Inhalation	Rat	Unknown	1 hr LC50 > 200 mg/L (MB Research Laboratories Inc. 1977)
		Rat	Unknown	No mortality after an 8 hr exposure to a saturated atmosphere of DEGME at 20°C (BASF AG 1960)
		Rat	corr. OECD	No mortality after an 6 hr exposure to a saturated atmosphere of DEGME (Union Carbide Corporation 1984)
	Dermal	Rabbit	Unknown	LD50 = 6540-20400 mg/kg (Ethel Browning's 1965; Union Carbide Data Sheet 1967)
		Rabbit	Unknown	LD50 = 9284 mg/kg b.w. (Union Carbide Corporation 1984)

#### ヒトにおけるデータ

急性毒性については、データが得られていない。

#### 結論

欧州共同体 (EC) 基準によれば、DEGME をその急性毒性に基づいて分類する必要はない。

#### **4.1.2.3 刺激性**

##### 動物における試験

##### 皮膚

ウサギによる複数の実験 (ユニオンカーバイド社 [Union Carbide Corporation] 1984; BASF AG 1960; ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー [DOW Chemical Company] 1954; MB Research Laboratories Inc. 1977) において、皮膚刺激性が検討された。OECD と似た試験 (ユニオンカーバイド社 1984) において、ウサギの剃毛無傷皮膚に被験物質 0.5 mL を閉塞条件下で適用した。観察期間 (5 時間後、1、2、3 日後) のすべてで刺激性は認められなかった。刺激性なし、またはきわめて軽度の刺激性であることを示した残りの試験は、抄録として得られたもののみであった。

##### 吸入

単回投与による短期吸入暴露後の刺激性に関する報告は得られていない。

## 眼

OECD ガイドラインと一致し、適切に実施された眼刺激性試験（ユニオンカーバイド社 1984）において、ウサギの眼に無希釈の DEGME 0.1 mL を適用し、1、4、24、48、または 72 時間後に観察した。一次刺激性スコアは 0.53 であった（スコアは国際統一化学物質情報データベース [IUCLID] データシート：<http://ecb.ei.jrc.it> に提示）。DEGME は眼刺激性なしと結論付けられた。

それ以外に報告された試験は、限定的な報告であるか抄録として得られたものであり、現行のガイドラインに合わせて実施されてはいなかった（ユニオンカーバイド社データシート 1967; BASF AG 1960; Prehled Prumyslove Toxikol Org Latky 628 1986; MB Research Laboratories Inc. 1977; Rowe *et al.* 1993）。

### ヒトにおけるデータ

刺激性については、ヒトにおけるデータが得られていない。

## 結論

得られた皮膚および眼刺激性試験に基づくと、DEGME は皮膚および眼に対する刺激物質に分類すべきではない。90 日間経皮試験（Hobson *et al.* 1986）では刺激性がスコア化されず、ウサギ催奇形性試験（John *et al.* 1983）では刺激性が認められなかった。

### 4.1.2.4 腐食性

DEGME には皮膚、眼、気道に対する腐食性はない（4.1.2.3 参照）。

### 4.1.2.5 感作性

#### 動物における試験

きわめて小規模な試験において、モルモットに DEGME 0.08～8 mg を皮下投与し、10 日後、表皮に 7 日間適用したところ、感作性は報告されなかった（Pastushenko *et al.* 1985）。

近年、DEGME の皮膚感作性が、OECD および欧州経済共同体（EEC）ガイドラインに従ってマキシマイゼーション試験により検討された（Bury 1997）。雌 Pirbright-white モルモットを対象に、純度 99.93% の DEGME を用いて検討された。対照群 5 匹、投与群 20 匹とし、陽性対照群は用いなかった。感作誘導相の間、投与群は 5% DEGME のフロイント完全アジュバント（FCA）溶液 0.1 mL、FCA 溶液 0.1 mL、または 5% DEGME の等張生理食塩水溶液 0.1 mL を 2 回皮内注射した。注射部位は被覆しなかった。（DEGME の有無に関わりなく）FCA 皮内注射後、強い皮膚刺激反応があったため、10% ドデシル硫酸ナトリウムは 6 日目に適用しなかった。7 日目に、投与群は最後の感作誘導を受け、肩部に無希釈の DEGME 0.5 mL を閉塞パッチ下で 48 時間適用した。21 日目の惹起相では、各動物の皮膚に、無希釈の DEGME 0.5 mL を閉塞条件下で 24 時間適用した。その 24 時間後および 48 時間後に観察した。惹起後皮膚陽性反応を示した動物は、投与群 10 匹中 0 匹であった。

#### ヒトにおけるデータ

ヒトボランティア 25 名の 48 時間閉塞パッチテストでは、ワセリンに溶解した 25% DEGME による刺激性は生じなかった（Kligman 1972）。

ヒトボランティア 25 名によるマキシマイゼーション試験では、ワセリンに溶解した濃度 20% の DEGME を検討したところ、感作性は認められなかった（Kligman 1972）。

## 結論

適切に実施されたマキシマイゼーション試験の結果に基づく、DEGME を皮膚感作物質に分類する必要はない (Bury 1997)。

### 4.1.2.6 反復投与毒性

#### 動物におけるデータ

反復投与試験の結果について、Table 4.9 に要約する。

**Table 4.9** Summary of repeated dose toxicity studies with DEGME.

REPEATED DOSE TOXICITY		SPECIES	PROTOCOL	RESULTS
4.1.2.6	Oral <sup>1</sup>	Rat	other: dose of 0,125, 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000 mg/kg/d	11 d no effects at 1000 mg/kg bw /d (Yamano <i>et al.</i> 1993)
		Rat	other: dose of 500, 1000, 2000 mg/kg/d	20 d no effects at 500 mg/kg bw/d (Kawamoto <i>et al.</i> 1990)
		Rat	other: dose of 900, 1800, 3600 mg/kg/d	6 w NOAEL = 900 mg/kg b.w. (Krasavage <i>et al.</i> 1982)
	Inhalation	Rat	other: doses of 0, 0.15, 0.49, 1.06 mg/L	90 d NOAEL ≥ 1.06 mg/L (Miller <i>et al.</i> 1985)
		Guinea pig	other: doses of 0, 40, 200, 1000 mg/kg/d	90 d marginal LOAEL = 40 mg/kg bw/d (Hobson <i>et al.</i> 1986)

<sup>1</sup> Both the 11d and 20 d oral studies were not considered suitable for deriving a NOAEL.

#### 経口試験

予備的な用量設定試験において、雌 Wistar ラット 5 匹からなる群に、DEGME 0、125、250、500、1000、2000、3000、または 4000 mg/kg/日を 11 日間強制経口投与した。投与量 3000 mg/kg 体重以上において、体重増加の抑制および摂餌量減少を生じた。4000 mg/kg 体重群では白血球数および赤血球数の減少、ヘモグロビン値およびヘマトクリット値の低下が認められ、ヘマトクリット値は 3000 mg/kg 体重群でも低下した。胸腺および下垂体の相対重量の用量依存的な減少が 2000 mg/kg 体重以上で認められ、4000 mg/kg 体重群では有意差を示した。

腎臓重量は 4000 mg/kg 体重群で増加したが、1000 mg/kg 体重/日群では影響を認めなかった (Yamano *et al.* 1993)。

胸腺重量の減少は、雄ラットに DEGME 500、1000、または 2000 mg/kg 体重を 20 日間強制経口投与した用量反応試験でも認められた。最高用量を 1、2、5、または 20 日間投与する経時試験も行われた。最高用量では体重、肝臓重量、精巣重量が減少した。2000 mg/kg 体重を 5 日間投与後、光学顕微鏡法において胸腺皮質のリンパ球枯渇が認められた。最低用量 500 mg/kg 体重/日における影響は認められなかった (Kawamoto *et al.* 1990)。

雄ラットに DEGME 0、900、1800、または 3600 mg/kg 体重を 6 週間強制経口投与した試験では、中用量群および高用量群に摂餌量減少を伴う体重減少が生じた。3600 mg/kg 体重群では、肝臓、心臓、腎臓の相対重量が増加し、精巣の絶対および相対重量が減少した。高用量群の 50%に、精巣上体の精子変性および精液過少の証拠を伴う精巣萎縮が認められた。3600 mg/kg 体重群の 1 匹

に胃の過角化が認められ、同用量群の 90% にタンパク質性円柱が認められた。本試験における無毒性量 (NOAEL) は、900 mg/kg 体重である (Krasavage *et al.* 1982)。

ラットに DEGME を投与量 190~1830 mg/kg 体重/日の範囲で 30 日間飲水投与した用量設定試験では、投与量 790 mg/kg 体重/日以上で食欲不振、1440 mg/kg 体重/日以上で発育遅延が認められた。肝臓、腎臓、脾臓、精巣を対象に実施された組織病理学的検査では、すべての投与量で不特定の顕微鏡レベルの病理学的変化が認められた (Harada *et al.* 1975)。本試験は要約データのみ得られ、用量設定の性格を有する実験に関することから、本試験では、全体的な NOAEL あるいは最小毒性量 (LOAEL) 導出の妥当性はないとみなされた。

#### 血清酵素および肝組織酵素に及ぼす影響

雄 Wistar ラット (4 匹/群) に DEGME 0、500、1000、または 2000 mg/kg 体重を 1、2、5、または 20 日間強制経口投与した。最高用量では、5 および 20 日後、肝臓相対重量の減少、および肝ミクロソームタンパク質の増加が生じ、シトクロム P-450 が誘導された。シトクロム *b*<sub>5</sub> レダクターゼおよび NADPH-シトクロム *c* レダクターゼは影響を受けなかった。サイトゾルのアルコールデヒドロゲナーゼ (ADH) 活性の変化は認められなかった。認められた変化の程度を考慮すると、影響について用いられたパラメータからは、生体内変換活性に及ぼす影響は十分に示されない (Kawamoto *et al.* 1990)。類似のプロトコールに従った試験 (Kawamoto *et al.* 1990 参照) では、血清中の  $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ ( $\gamma$ GT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、アルカリホスファターゼ (ALP) 活性が、各種組織の  $\gamma$ GT 活性と共に測定された。これらの酵素活性に変化はなかった。脳の  $\gamma$ GT 活性は対照値に比べ有意に高かった。2000 mg/kg 体重/日 4 週間 (5 日/週) 投与ラットを除き、DEGME による肝ミクロソーム  $\gamma$ GT 活性の有意な上昇は生じなかった (Kawamoto *et al.* 1992)。

#### 免疫反応に及ぼす影響

雄 Fisher 344 ラットからなる群を対象に、トリニトロフェニル化リポ多糖 (TNP-LPS) により 4 または 28 時間免疫後、DEGME 100、200、400、または 800 mg/kg 体重/日の初回暴露を行い 2 日間実施した。免疫から 3 日後、TNP-LPS に対するプラーク形成細胞 (PFC) 反応について判定した。TNP-LPS に対する免疫反応の変化は認められなかった (Smialowicz *et al.* 1992)。

#### 結論

経口毒性について得られるデータセットから、全体的な NOAEL が十分に導かれる。

DEGME により、肝臓、腎臓、心臓、精巣に影響が生じた。NOAEL は 900 mg/kg 体重と確立される。

#### 吸入試験

Fisher 344 ラット 10 匹/性/群による OECD と似た試験 (医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 [GLP] 準拠) が得られている。

ラットを DEGME 蒸気 0、20、100、または 216 ppm (0、150、490、または 1060 mg/m<sup>3</sup> に相当) に 90 日間 (6 時間/日、5 日/週) Rochester 型吸入チャンバー (全身暴露) において暴露させた。1060 mg/m<sup>3</sup> は事実上達成可能な最大濃度であり、25°C、1 気圧における理論上の最大蒸気濃度の 60% 超であった。1060 mg/m<sup>3</sup> において、体重、血液学的検査、臨床化学検査、尿検査、臓器重量、肉眼的検査、組織病理学的検査に及ぼす投与関連の影響は認められなかった。NOAEL は 1060 mg/m<sup>3</sup> 以上である (Miller *et al.* 1985)。

## 結論

唯一得られた吸入試験では、ラットに事実上達成可能な最大濃度である 1060 mg/m<sup>3</sup> に 90 日間（6 時間/日、5 日/週）暴露させても、影響は認められなかった。

## 経皮試験

雄 Hartley モルモット 6 匹からなる群に、DEGME 40、200、または 1000 mg/kg 体重/日を 90 日間（6 時間/日、5 日/週）経皮暴露させる 13 週間試験を行った。無添加 DEGME を 2・2 ガーゼパッチに適用し、このパッチを剃毛した背部に閉塞条件下で貼付した。対照群モルモットは 7 匹とした。

刺激性は認められなかった。血清乳酸脱水素酵素（LDH）の用量依存的な増加が 200 mg/kg/日以上で認められ、1000 mg/kg 体重/日群では有意差を示した。最高用量群では、平均赤血球ヘモグロビン（MCH）濃度が上昇した。すべての用量群で尿中カルシウム高値が認められたが、腎石灰化および腎障害の証拠はなかった。中用量群および高用量群では、脾臓重量の減少が認められた。臓器重量の変化はみられなかった（ただし、胸腺重量に関するデータは得られなかった）。組織病理学的検査では、すべての投与量で門脈周囲における軽度の肝細胞脂肪化の発生が増加した（0、40、200、または 1000 mg/kg/日群でそれぞれ 7 匹中 0 匹、6 匹中 2 匹、6 匹中 6 匹、6 匹中 6 匹）。肝臓の限局性凝固壊死がすべての群（対照群を含む）で認められたが、認められた発生率は用量との関係を示さなかった。精巣の組織病理学変化は認められなかった。本試験における最小影響量（LOEL）は 40 mg/kg 体重である。

認められた脂肪化の発生率上昇の妥当性評価は、特に低用量群（6 匹中 2 匹 [有意差なし]）ではかなり困難である。認められた脂肪化との関連が考えられる変化（肝臓重量の増加など）は認められなかった。さらに、モルモット 90 日間試験はきわめてまれで、非投与モルモットの脂肪空胞化に関する背景データが得られていない。肝臓に認められた脂肪化が有害作用であることは排除できないため、これらを考慮し、報告者は最悪の場合のアプローチとして、限界影響量を低用量である 40 mg/kg 体重とみなした。リスク評価では、評価因子の選択および安全マージン（MOS）の大きさについて、上記内容を考慮した観点から判断すべきである。

## 結論

モルモットによる 1 件の経皮試験が得られた。DEGME により、200 mg/kg 体重以上で脾臓重量の減少、40 mg/kg 体重/日以上で肝臓の軽度の組織病理学的変化および尿中カルシウム高値をきたした。限界 LOAEL は 40 mg/kg 体重と確立される。ウサギにより実施された経皮生殖発生毒性試験（Table 4.11 参照）では、母動物毒性が 750 mg/kg 体重で認められたが、250 mg/kg 体重では認められなかった。

## ヒトにおけるデータ

反復投与毒性については、ヒトにおけるデータが得られていない。

## 反復投与試験に関する結論

DEGME による多数の経口試験が得られた。全体的な NOAEL は 900 mg/kg 体重/日と確立され、モデリングに使用される。

ラット 90 日間吸入試験では、最高用量 1060 mg/m<sup>3</sup> における影響は認められなかった（期間補正值：189 mg/m<sup>3</sup>）。

モルモットを DEGME に経皮暴露させたところ、200 mg/kg 体重以上で脾臓重量の減少、用量 40 mg/kg 体重/日以上で肝臓の軽度の組織病理学的変化および尿中カルシウム高値を示した。本試験における限界影響量は、40 mg/kg 体重と確立される。

これらのデータに基づくと、DEGME を EC ガイドラインに従って分類する必要はない。

#### 4.1.2.7 変異原性

得られた変異原性試験すべてについて、Table 4.10 に要約する。

**Table 4.10** Summary of mutagenicity assays with DEGME.

GENETIC TOXICITY		SPECIES	PROTOCOL	RESULTS
4.1.2.7	Bacterial Test (Gene mutation)	S.typhimurium (5 strains)	other: Ames <i>et al.</i> 1975	negative with and without S9 (ICI PLC 1980)
		S.typhimurium (4 strains)	OECD 471	negative with and without S9 (BASF AG 1989)
	Cytogenetic assay (chromosomal aberrations)	Chinese hamster V79 cells	OECD 473	negative with and without S9 (Müller 1997)

DEGME の変異原性は 2 件の Ames 試験において検討された。直接プレート法を用いたネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) 株 TA1535、TA1538、TA1537、TA100、TA98 の復帰突然変異は、代謝活性化ありおよびなしの場合とも誘発されなかった。この Ames 試験結果は、抄録にのみ提示された (インペリアル・ケミカル・インダストリーズ [ICI] PLC 1980)。もう一方の Ames 試験は、OECD ガイドラインに従い、ネズミチフス菌株 TA1535、TA1537、TA100、または TA98 を用いて実施された。DEGME の使用濃度は 20~5000 µg/plate であった。復帰突然変異は、代謝活性化ありおよびなしの場合とも誘発されなかった (BASF AG 1989)。

近年、OECD 473 に従って哺乳類の *in vitro* 染色体異常試験が実施された。本試験は GLP 条件下で行い、V79 チャイニーズハムスター細胞に代謝活性化ありおよびなしの場合で用量最大 1201.7 µg/mL (10 mM) を添加し、独立した実験を 2 回実行した。2 回の実験の最高濃度では、28 時間の固定時間において分裂指数の低下を生じる (ただし、20 時間では生じない)。DEGME の変異原性は、本染色体異常試験系において認められなかった。陽性対照 (メタンスルホン酸エチル [EMS] およびシクロホスファミド [CPA]、代謝活性化なしおよびあり) は、陽性の結果をもたらした (Müller 1997)。

#### 結論

DEGME は、代謝活性化ありおよびなしの場合で検討された、ネズミチフス菌株すべてを対象にした細菌の遺伝子変異検出法において陰性である。OECD ガイドラインに従った 1 件の試験では、V79 チャイニーズハムスター細胞に代謝活性化ありおよびなしの場合で染色体異常は認められなかった。提示されたデータは、DEGME の変異原性確立には許容可能であり、指令 67/548/EC 付属書 VIIA 規定の基本要件に関しては一致している。

DEGME には変異原性がないと結論付けられる。

#### 4.1.2.8 がん原性

がん原性試験については、動物およびヒトにおけるデータのいずれも得られていない。このことは、指令 67/548/EC 付属書 VIIA 規定の基本要件によれば許容可能である。変異原性の可能性がなく、反復投与毒性試験で認められた影響から、がん原性の懸念は生じない。

#### 4.1.2.9 生殖毒性

##### 動物における試験

受胎能試験および発生/催奇形性試験について、Table 4.11 に要約する。

##### 経口投与による受胎能試験

DEGME が雄マウスおよび雄ラットの精巣に及ぼす影響について検討した。

マウスに 2% DEGME を 25 日間飲水投与したところ、精巣重量、精囊および凝固腺の重量、平均白血球数に関する影響は認められなかった (Nagano *et al.* 1984)。ラット 50 匹に 5.1 mmol/kg 体重を最大 20 日間強制経口投与した。5 匹からなる群を中間で屠殺し、精巣の組織病理学的検査を行ったが、異常は認められなかった (Cheever *et al.* 1988)。

##### 経口および皮下投与による発生試験

マウス (経口投与) およびラット (皮下投与) による Chernoff-Kavlok 催奇形性スクリーニング試験が実施された。マウスにおける唯一の検討量である 4000 mg/kg 体重では、母動物死亡率が 10% を示す中、生存同腹児数は有意に減少した (Schuler *et al.* 1984)。雌ラットに DEGME 250、500、または 1000 µL/kg を妊娠 6 日目から 20 日目まで皮下投与したところ、母動物毒性を示さなかった。最高用量において、5 日目の生存児の割合の低下は境界線上にあったが、有意差はなかった (Doe 1984, Doe *et al.* 1983, Wickramaratne 1987)。

**Table 4.11** Summary of studies relevant to reproduction with DEGME.

EFFECTS on FERTILITY & DEVELOPMENTAL TOXICITY		SPECIES	PROTOCOL	RESULTS
4.1.2.9	Fertility studies Oral	Mice	testicular toxicity: 0 or 2% in drinking water	25 d NOAEL ≥ 4000 mg/kg b.w./day (Nagano <i>et al.</i> 1984)
		Rat	testicular toxicity: 5.1 mmol/kg b.w. (612 mg/kg b.w.)	20d NOAEL ≥ 612 mg/kg b.w. (Cheever <i>et al.</i> 1988)
	Developmental toxicity Oral	Mice	Chernoff-Kavlok: 4000 mg/kg b.w. day 7-14 of gestation	< 4000 mg/kg b.w. (Schuler <i>et al.</i> 1984)
		Rat	other: 0, 200, 600 or 1800 mg/kg b.w. day 7-17 of gestation	NOAEL (matern. tox) 600 mg/kg/b.w. (Yamano <i>et al.</i> 1993) NOAEL (embryotox.) 200 mg/kg b.w.
		Rat	Other: 0, 720, 2165 mg/kg/ b.w day 7-16 of gestation	NOAEL (matern. tox) 720 mg/kg/b.w. (Hardin <i>et al.</i> 1986; Hardin <i>et al.</i> 1985) NOAEL (develop.tox) <720 mg/kg b.w.
	Dermal	Rabbit	Other: 0, 50, 250, 750 mg/kg b.w. day 6-18 of gestation	NOAEL (matern. tox) 250 mg/kg b.w. (John <i>et al.</i> 1984; Scortichini <i>et al.</i> 1986) NOAEL (embryotox.) 50 mg/kg b.w.
	S.C.	Rabbit	Chernoff-Kavlok: ≈ 0, 250, 500 or 1000 µg/kg day 6-20 of gestation	NOAEL 1000 mg/kg b.w. (Doe 1984; Doe <i>et al.</i> 1983, Wickramaratne 1987)

ラット 22 匹/群に DEGME 0、200、600、または 1800 mg/kg 水溶液を妊娠 7 日目から 17 日目まで強制経口投与する発生試験が実施された。妊娠 20 日目に母動物 20 匹/群を屠殺し、残りの 8 匹/群について出生後試験を続けた (IUCLID データシート: <http://ecb.ei.jrc.it> も参照)。DEGME 1800 mg/kg 群では、体重増加の抑制、摂餌量および胸腺重量の減少により証明されたとおり、母動物毒性が認められた。同用量群では、妊娠期間が約 2 日延長した。4 日間の生存児数は 600 および 1800 mg/kg 群で減少した (それぞれ 93 匹中 58 匹、37 匹中 2 匹、対照: 100 匹中 92 匹)。高用量群の胎児は、全身浮腫および無尾のような外表奇形 (14.1%)、背側の皮下血腫 (13.5%) の発生率上昇を示した。600 および 1800 mg/kg 群の内臓奇形増加が認められ (それぞれ 2.4%、28%)、大多数が大動脈弓欠損症および心室中隔欠損症であった。中用量群の 25.4%、高用量群の 100% の胎児に、片側または両側の胸腺遺残がみられた。最高用量群の 52.8% に腎盂拡張が認められた。600 および 1800 mg/kg 体重群の双方で、骨化の程度に影響を受けた。母動物毒性および胎児毒性の NOAEL はそれぞれ 600、200 mg/kg 体重である (Yamano *et al.* 1993)。別の試験では、ラットに DEGME 用量 0、720、または 2165 mg/kg 体重を妊娠 7 日目から 16 日目まで投与された。最高用量 2165 mg/kg 体重において、きわめて軽度の母動物毒性のみ認められた (7~12 日目の摂餌量減少、および 21 日目の軽度の体重減少)。胎児体重および同腹児数は 2165 mg/kg 体重において有意に減少し、同腹児 23 匹中 2 匹が完全に再吸収された。用量 720 mg/kg 体重以上において、頭蓋骨形成低下の発生率が上昇し、四肢骨格形成が低下した。同用量では、腎盂拡張の発生率が上昇した。2165 mg/kg 体重の内臓奇形が有意に増加し、特に心血管系 (重複大動脈弓、右大動脈弓欠損症、心室中隔欠損症) が顕著であった。発生毒性の LOAEL は 720 mg/kg 体重である (Hardin *et al.* 1986, Hardin *et al.* 1985)。

#### 経皮投与による発生試験

妊娠ウサギに、DEGME 用量 0、50、250、または 750 mg/kg 体重を妊娠 6 日目から 18 日目まで経皮投与した。750 mg/kg 体重群では、投与期間中の体重増加の抑制、赤血球 (RBC) 濃度および血中血球容積 (PCV) 値の低下により証明されたとおり、母動物毒性が認められた。最高用量において、吸収された着床数の割合は顕著に増加した。最高用量では、胎児に軽度の前肢弯曲、腎盂拡張、下大静脈後尿管、頸部の距状突起、頭蓋骨形成の遅延、胸骨分節の骨化遅延の発生率上昇などの変化が生じた。250 および 750 mg/kg 体重群では、舌骨および胸骨分節の骨化遅延、頸部の距状突起の発生が認められた。50 mg/kg 体重群では、胚・胎児毒性および催奇形性は認められなかった (John *et al.* 1984; Scortichini *et al.* 1986)。

#### ヒトにおけるデータ

DEGME の生殖毒性については、ヒトにおけるデータが得られていない。

#### 生殖毒性に関する結論

マウスおよびラットにそれぞれ 4000 mg/kg 体重を飲水投与、約 610 mg/kg 体重を強制経口投与したところ、精巣に対する影響は認められなかった。ラット 6 週間反復投与試験では、DEGME 3600 mg/kg 体重において精巣重量の減少、精巣萎縮、精子産生の変化が認められたことに留意された (4.1.2.6 参照)。

マウスによる Chernoff-Kavlok 試験では、4000 mg/kg 体重を妊娠 7 日目から 14 日目に単回経口投与後、生存同腹児数が減少した。類似の試験では、妊娠ラットに 1000  $\mu$ L/kg (約 1020 mg/kg) を皮下投与後、影響は認められなかった。

経口投与による発生試験は 2 件得られている。いずれの試験でも、用量 1800 mg/kg 体重以上で、内臓奇形 (特に心血管系) が認められた。母動物毒性および胎児毒性の NOAEL はそれぞれ 600、200 mg/kg 体重である。

妊娠ウサギに DEGME 用量最大 750 mg/kg 体重を妊娠 6 日目から 18 日目まで経皮投与したところ、最高用量において母動物毒性を生じた。50 mg/kg 体重では、有害な胚・胎児毒性および催奇形性は認められなかった。

報告者は、リスクフレーズ R63「胎児に対する有害性のリスクをもたらす可能性がある」の表示を提唱する。