部分翻訳

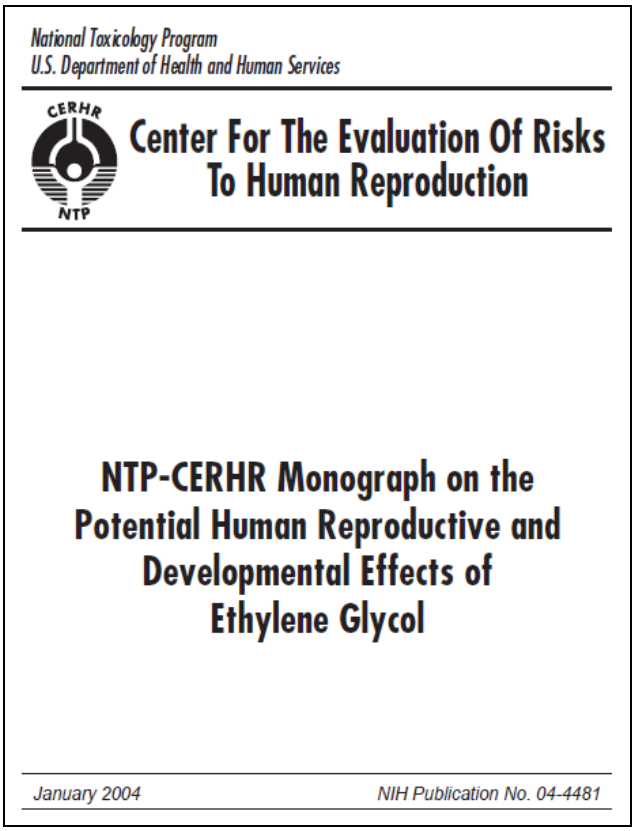
Center For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction

NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Ethylene Glycol

January 2004 NIH Publication No. 04-4481

NTPヒト生殖リスク評価センター(NTP-CERHR)
エチレングリコールのヒト生殖発生影響に関するNTP-CERHRモノグラフ
January 2004 NIH Publication No. 04-4481

エチレングリコール (CAS No: 107-21-1)



国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部
2009 年 3 月

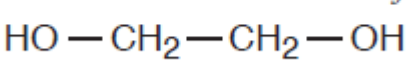
本部分翻訳文書は，Ethylene Glycol (CAS No: 107-21-1)に関する NTP-CERHR Monograph (NIH Publication No. 04-4481, January 2004)の NTP 概要 (NTP Brief on Ethylene Glycol)および付属書 II の Ethylene Glycol に関する専門委員会報告 (Appendix II. Ethylene Glycol Expert Panel Report)の第 5 章「要約、結論および必要とされる重要データ」を翻訳したものである。原文（モノグラフ全文）は,
http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/egpg/ethylene/EG_Monograph.pdf
を参照のこと。

エチレングリコールに関する NTP の要約

エチレングリコールとは?

エチレングリコール（EG）は、化学式 $C_2H_6O_2$ および Fig. 1 に示す化学構造を有する小分子量のヒドロキシ置換炭化水素である。

Figure 1. Chemical structure of EG



EG は、ポリエステル化合物製造における化学中間製品として使用され、自動車の不凍液、工業用冷却剤、作動液およびフロントガラスの除氷液にも使われる。

EG は、以下の 4 つの方法で製造可能である。①エチレンをエチレンオキシドへ酸化させた後水和する方法、②エチレンのアセトキシル化により一酢酸塩および二酢酸塩混合物とした後加水分解により EG と酢酸を生成する方法、③ガス化石炭由来の一酸化炭素と水素から生成する方法、④エチレンの触媒酸化により二酢酸塩とした後、EG に加水分解する方法。

1999 年、米国の EG 生産量は 6,320 百万ポンド、実使用量は 5,497 百万ポンドであった。2000 年には、米国の製造および加工工場から 7.1 百万ポンドの EG が環境に放出された。さらに、米国では毎年何百万ポンドもの EG が航空機の除氷作業に使用されている。1994 年には、その作業により 58 百万ポンドが放出されたと推定された。放出は、排出規制の実施後に減少した。

ヒトは EG に暴露されているのか?[1]

回答：はい。
実際の暴露レベルはほとんど不明だが、一般市民は、EG 含有製品との経皮接触、包装材料から浸出した微量の EG を含有する食品または飲料の経口摂取により EG に暴露される可能性がある。経皮暴露は、不凍液およびブレーキ液など EG 含有製品との接触により起こる可能性がある。飲用水または浴用水における EG 濃度に関する情報は得られていない。

[1] この質問と以降の質問に対する回答：*はい*、*おそらく*、*多分*、*おそらくいいえ*、*いいえ*、あるいは*不明*

一般市民は吸入によっても EG に暴露される可能性がある。しかし、外気に存在する EG は、EG 生産施設または除氷作業など点源からの排出の可能性を除き、非常に少ないと思われる。したがって、一般住民の大部分に、外気を介し意味のある暴露は想定されない。

カナダ保健省は、工業点源の近隣住人にとって、22～88 μg/kg 体重/日のヒト EG 暴露（経皮、経口摂取および吸入）が最悪の事態であると推定した。ヒト暴露データは限られているため、この推定値は低濃度暴露ではなく高濃度暴露を想定したものである。したがって、この値は実際のヒト暴露濃度より大きい推定値になっている。

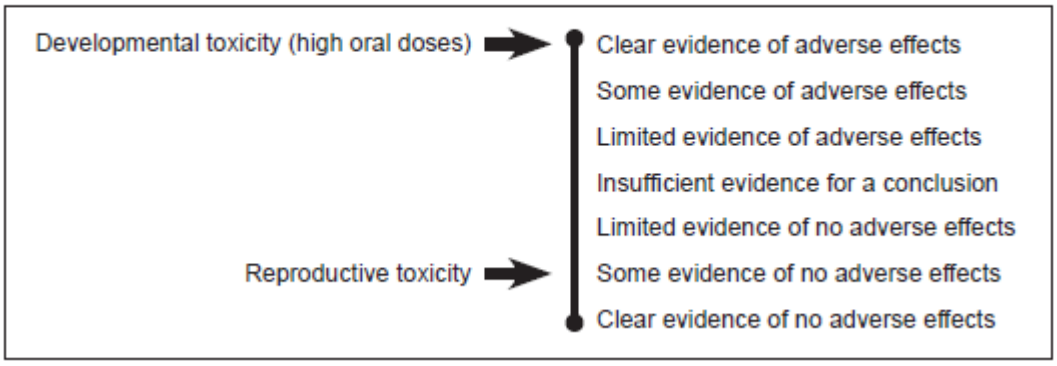
EG の職業暴露は、EG 含有液との経皮接触ならびに空気中の蒸気およびミストの吸入によって起こる可能性が最も高い。しかし、労働者の暴露については、特徴が十分に明らかにされておらず、大きなばらつきがある可能性がある。たとえば、橋梁除氷作業員の研究は、短期間にエアロゾル<0.05～2.33 mg/m^3 および蒸気<0.05～3.37 mg/m^3 の EG に暴露したことを示した。航空機除氷作業員の研究で測定された個人大気暴露濃度は、ミスト<17～190 mg/m^3 と蒸気<2.5～22 mg/m^3 であった。

職業暴露研究では、職業環境において経皮暴露と吸入暴露のいずれが多いかを判断することはできない。米国産業衛生専門家会議(ACGIH)は、眼および気道の刺激性を最小にするため、職場における EG エアロゾルの暴露濃度上限を 100 mg/m^3 とすることを推奨した。

EG はヒトの生殖発生に影響を及ぼすか?

回答：多分。
ヒトへの EG 暴露が生殖発生に有害な影響を及ぼすという直接の証拠はない。しかし、専門家委員会によりレビューされた試験では、EG の高用量経口暴露は、マウスおよびラットの発生に有害な影響を及ぼす可能性を示している（Fig. 2）。

Figure 2. *The weight of evidence that EG causes adverse developmental or reproductive effects in laboratory animals*



健康リスクに関する科学的判断は、通常、「証拠の重み付け」手法に基づく。NTP は、この場合、暴露されたヒトのデータがなく、実験動物における有害影響の証拠があることを認識した上で、経口暴露濃度が十分に高い場合には、EG はヒトの発生に有害影響を示すと結論する十分な科学的根拠があると判断している。

支持所見

専門家委員会の報告にあるように（詳細および引用文献は報告書参照）、委員会は、EG はげっ歯類においては高用量経口暴露により、発生毒性を示すと結論した。げっ歯類の重要な発生毒性試験では、高用量の EG（マウスでは≧500 mg/kg 体重/日、ラットでは≧1,000 mg/kg 体重/日）を妊娠雌動物に経口暴露した結果、胎児死亡、骨格奇形および外表奇形の増加、ならびに出生児の体重減少が認められた *[注：mg/kg 体重/日=1 日に体重1 キログラム当たりのミリグラム]* 。

ラット、マウスおよびヒトのトキシコキネティクス、吸収、分布、代謝および排泄のデータから、げっ歯類に観察された有害影響はヒトに重要な意味を持つ可能性が高い。

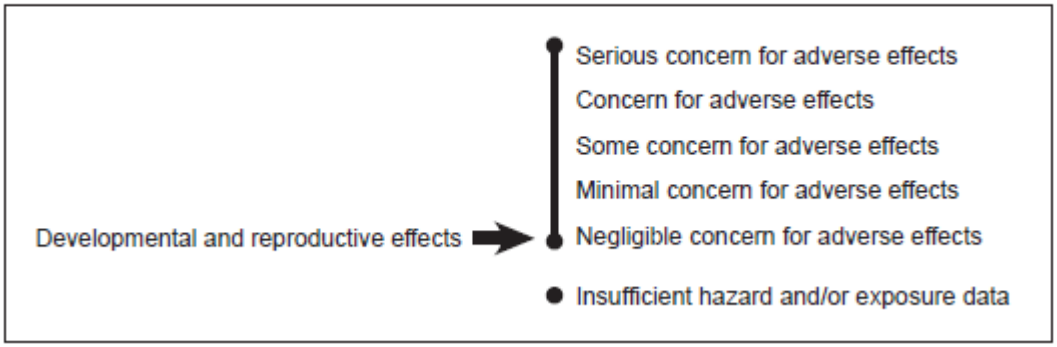
EG 自体は発生毒性の直接の原因ではないと思われる。むしろ、発生毒性は、EG 代謝分解から生成されるグリコール酸の蓄積に起因するとみられる。EG 暴露量がグリコール酸を代謝する酵素を飽和または大きく超える濃度に到達しない限り、発生毒性は認められないはずである。ラットのグリコール酸代謝を飽和させると推定される EG 暴露レベルは、約 500 mg/ kg 体重である。ヒトでは、約 125 mg/kg 体重で飽和が起こると推定される。ヒトの EG 暴露レベルは、グリコール酸代謝を飽和させるのに必要なこの濃度の 1/100～1/1000 と推定される。

EG の生殖毒性試験では、飲水による 2826 mg/kg 体重/日で暴露したマウスと混餌による 1000 mg/kg 体重/日で暴露したラットに有害な生殖影響はみられなかった。

現在の EG 暴露は懸念を生じさせるほど高いか?

回答：おそらくいいえ。
ヒトの EG 暴露濃度ならびに暴露が集団全体でどのようにばらついているかを詳細に知るためには、さらに多くのデータが必要である。現在、米国一般住民の EG 暴露に関するデータはなく、EG の職業暴露について得られたデータも非常に少ない。EG 代謝研究では、代謝経路の飽和は、経口による高濃度暴露においてのみ生じる可能性が高いことが示されている。以上のことから、NTP は、限られた暴露データ、職業暴露の想定シナリオ、代謝研究および実験動物における毒性試験に基づき、以下の通り結論する（Fig. 3）：

Figure 3. *NTP conclusions regarding the possibilities that human development or reproduction might be adversely affected by exposure to EG*



NTP は、EG の 125 mg/kg 体重未満の暴露による有害な発生毒性に対する懸念は無視できるとする CERHR EG/PG 専門家委員会の見解に同意する。

専門家委員会により評価された試験では、発生毒性をもたらすには、グリコール酸代謝の飽和を超える用量が必要であることが示されている。専門家委員会により想定された暴露シナリオと現在提出されている暴露レベルから、想定ヒト暴露量は、代謝飽和を引き起こすと予想される暴露量（125 mg/kg 体重と推定）よりも少なくとも 100～1000 倍低いことが示唆される。

NTP は、EG による有害な生殖毒性に対する懸念は無視できるとする CERHR EG/PG 専門家委員会の見解に同意する。

専門家委員会により評価された試験では、高暴露レベルでマウスおよびラットに有害な生殖影響がみられないことが示された。

以上の結論は、本要約作成時に入手可能な情報に基づいている。新たな毒性および暴露の情報が蓄積するにつれ、結論で述べた懸念のレベルを上下させる必要がある。

Appendix II. NTP-CERHR EXPERT PANEL REPORT ON THE REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY OF ETHYLENE GLYCOL, “5.0 SUMMARIES, CONCLUSIONS AND CRITICAL DATA NEEDS”

5.0 要約、結論および必要とされる重要データ

5.1 生殖発生ハザードの要約および結論

5.1.1 発生毒性

ヒトの発生毒性評価が可能なデータは認められなかった。マウス、ラットおよびウサギを用いて、エチレングリコールの発生毒性を検討した。マウスおよびラットでは、エチレングリコール吸入暴露により発生毒性が引き起こされるかどうかを判断するデータが十分ではなかった。

妊娠 6～15 日にエチレングリコールに 6 時間/日で経皮暴露された CD-1 マウスでは、最大 3,549 mg/kg 体重/日の用量で、奇形、出生前死亡の増加または発育遅延は認められないと判断する十分なデータがあった。母体および胎児 NOAEL は、ともに 3,549 mg/kg 体重/日であった。これらの所見は、経皮暴露によるエチレングリコールの吸収が低いことを示すトキシコキネティクスデータと一致する。

高用量のエチレングリコールの強制経口暴露（CD-1 マウス、妊娠 6～15 日に≧500 mg/kg 体重/日投与；Sprague-Dawley ラット、妊娠 6～15 日に≧1,000 mg/kg 体重/日）により、マウスおよびラットにおいて体軸骨格奇形、体重減少、外表奇形、着床後死亡率の増加など発生毒性が引き起こされると結論する十分なデータがあった。作用機序のデータから、未代謝のエチレングリコールがげっ歯類の直接的な催奇形性物質である可能性は低いことが示唆される。げっ歯類のエチレングリコール暴露では、グリコール酸またはその代謝産物の 1 つあるいは代謝性アシドーシスが、発生毒性原因として可能性が高い。

専門家委員会は、トキシコキネティクスの理解により、げっ歯類で認められたエチレングリコールの発生毒性の解釈とヒトへの妥当性評価について十分な情報が得られると考えている。妥当とされるトキシコキネティクスのポイントを以下に要約する。2.1 および 2.6.1.項では、さらに詳細に考察した。

エチレングリコールに関するトキシコキネティクスは、ラットを用いる試験だけでなく、マウス、イヌ、サルおよびヒトの限定的なデータも用いて広範に検討されてきた。データから、経口および吸入による吸収が広範にわたることが示されている。エチレングリコールは、一度吸収されると全身の水分に分布し、未変化体として尿中に排泄される可能性がある。しかし、吸収量の大部分は、アルコール脱水素酵素(ADH)を介した（CYP2E1 を介する可能性もある）酸化により代謝される。エチレングリコール代謝により、毒性の成分として重要なグリコール酸およびシュウ酸を含むさまざまな代謝産物が生成される。グリコール酸のグリオキシル酸への酸化、すなわち飽和に至れば、グリコール酸蓄積につながる過程の特徴を明らかにする目的で数試験が実施された。このことは、エチレングリコール用量を増加させると、血中および尿中

グリコール酸濃度の非線形の増加に最も明瞭に反映される。この飽和は、げっ歯類では 150 mg/kg 体重の低用量から認められ、マウスのこの酵素系がラットよりもいくぶん飽和しやすいとみられる。ラットに発生毒性を引き起こすのに必要なボーラス用量（1,000 mg/kg 体重）では、グリコール酸代謝が飽和することは明らかである。エチレングリコールの経皮投与または持続注入後には、グリコール酸の蓄積も毒性もみられなかったことから、発生毒性における飽和速度の役割も示唆される。ボーラス投与により飽和および毒性を示すはずの用量を適用させても、これと同じく毒性がみられなかった。これらの試験では、投与速度を低下させることにより、グリコール酸生成速度が明らかに飽和状態に至らないものになった。ラットに発生影響を引き起こすには、母動物の血中グリコール酸濃度を 3 mM 以上にする必要があると思われる。閾値濃度は、他の動物種では明らかにされていない。

重篤な母体毒性を示した用量のエチレングリコールを経口暴露したウサギには、発生毒性が認められなかった。ウサギでは、妊娠 6～19 日に 2,000 mg/kg 体重/日の高用量を強制経口暴露したのち発生毒性が示されず、奇形、出生前死亡または胎児体重の減少がみられなかった。母体死亡、早産の増加、シュウ酸結晶による腎臓の損傷から明らかなように、2,000 mg/kg 体重/日で重篤な母体毒性が認められた。母体および胎児 NOAEL は、それぞれ 1,000 および 2,000 mg/kg 体重/日であった。したがって、データは、ウサギの器官形成期を通じた 2,000 mg/kg 体重/日以下の用量の強制経口投与により、発生毒性がみられないことを証明するのに十分であった。

委員会は、エチレングリコールおよびグリコール酸のクリアランス、特に代謝飽和条件下では、両者の腎排泄が重要であることを指摘している。しかし、高用量のエチレングリコールを投与すると、腎クリアランスの働きは、シュウ酸誘発性結晶形成および腎毒性により損なわれる。高用量暴露により腎損傷を来たしているヒトの中毒症例では、代謝飽和のほかにこのことが、グリコール酸の排泄速度が非常に遅くなることに寄与している可能性が高く、これより低用量（ヒトのボランティア 2 名への吸入暴露）の条件下では、エチレングリコールおよびグリコール酸のはるかに急速なクリアランスがみられるのと対照的である。

動物試験では、グリコール酸蓄積および発生毒性に寄与している腎毒性の作用は明らかにされていない。発生毒性試験および亜慢性試験により、ラットよりマウスの方が、エチレングリコール誘発性腎毒性への抵抗性が高いが、エチレングリコール誘発性発生毒性に対する感受性はいくぶん高いことが明らかにされている。発生毒性試験では、ウサギに反対のパターン（ラットよりも、腎毒性に対する感受性が高く、発生毒性に対する感受性が低い）になることが明らかにされた。ラットの試験のデータベースから、雄ラットへの亜慢性エチレングリコール暴露による腎毒性は、ラットで発生毒性を示すことが報告されている用量（LOAEL 1,000 mg/kg 体重/日）より低用量（LOAEL 500 mg/kg 体重/日）で認められることが示唆される。

専門家委員会は、ラット、マウス、ヒトの吸収、分布、代謝および排泄の知見に基づきヒトに重要とされる用量よりも、試験用量が大幅に上回っていることから、上記の発生毒性データがヒトへの毒性を判断するのに有用であると確信している。しかし、ラットおよびマウスモデルは、ヒトにはない逆性卵黄嚢胎盤に対する依存性により、ヒトよりも感受性が高い可能性があることがわかっている（3.2.4 項の考察参照）。委員会は、他の薬力学的因子がそのような種間差に影響を及ぼすことを認識している。さらに、実験動物試験とヒトの中毒例とでは、一般毒性パターンが類似していることが報告されている。

トキシコキネティクスデータ、特に代謝閾値を明らかにするデータの大半は、ラットから得られた。委員会は、ヒトもエチレングリコールおよびグリコール酸の代謝飽和を示すとする可能性を踏まえ、このデータがヒトに重要な意味を持つと考えている。実際、*in vitro* 試験により、ヒトにおけるグリコール酸の可飽和代謝の速度定数が得られている。この知見は、ヒトのグリコール酸代謝が、ラットより 4 倍低濃度で飽和することを示唆している。

5.1.2 生殖毒性

ヒトの生殖毒性評価が可能になるだけの確定的なデータは得られなかった。ラットおよびマウスを用いてエチレングリコールの生殖毒性を検討した。1,000 ㎎/㎏ 体重/日を混餌経口暴露したラットでは、エチレングリコールが生殖毒性物質ではないと結論するだけの十分なデータがある。マウスの試験は、最大 2,826 ㎎/㎏ 体重/日の用量の飲水投与では、基本的に陰性であった。再検討可能な試験には、マウス連続繁殖試験、ラット二世代試験およびラット亜慢性毒性試験などがある。

専門家委員会は、雌雄マウスへのエチレングリコール最大 2,826 mg/kg 体重/日の約 22 週間経口暴露により、生殖能に及ぼす影響がないことを示すのに、マウスのデータが十分であると結論した。

専門家委員会は、雌雄ラットへの、親動物では交尾前、出生児では受胎時から交配まで、最大 1,000 mg/kg 体重/日の 7 週間混餌暴露により、エチレングリコールには生殖毒性が認められないことを示すのに、データが十分であると結論した。

専門家委員会は、ラット、マウス、ヒトの吸収、分布、代謝および排泄の知見に基づきヒトに重要とされる用量よりも、試験用量が大幅に上回っていることから、以上のデータがヒトへの毒性を判断するのに有用であると確信している。さらに、実験動物試験とヒトの中毒例とでは、一般毒性パターンが類似していることが報告されている。

5.2 ヒトでの暴露の要約

エチレングリコールは、ポリエステルおよび PET 樹脂の製造におけるエンジン冷却液として使用され、除氷剤、工業用冷却剤、作動液および表面コーティングにも含有されている。1999 年の米国におけるエチレングリコール消費量は、5,497 百万ポンドであった。

入手可能なエチレングリコールの一般市民暴露に関するデータは限られている。エチレングリコールの一般市民暴露は、不凍液などの製品との経皮接触、包装資材から浸出した微量のエチレングリコールを含有する食品または飲料の経口摂取、並びに排出点源付近の空気の吸入と土壌の摂取によって起こる可能性がある。外気中の EG は、点源からの排出の可能性を除き、非常に少ないと思われる。したがって、一般住民の大部分に、外気を介した相当の暴露濃度が予想されることはない。カナダ保健省は、22～88 μg/kg 体重/日のエチレングリコールのヒト暴露が、工業点源の近隣住人にとって最悪の事態であると推定した**[専門家委員会はカナダ保健省が公表したこの推定値には限定があることを認識している]** 。

エチレングリコールの職業暴露についての特徴は十分に明らかにされていない。化学中間製品として、さらに自動車の不凍剤、除氷溶液、表面コーティングの成分としての使用時に、労働者がエチレングリコールに暴露される恐れがある。職業暴露は、エチレングリコール含有溶液との経皮接触、さらに加熱および噴霧過程で発生する空気中蒸気およびミストの吸入により起こる可能性が最も高い。Abdelghani らによって得られた 16 種の短期間（15 分）エチレングリコール暴露濃度測定値は、エアロゾルで<0.05～2.33 mg/m^3、蒸気で<0.05～3.37 mg/m^{3}であった。空港職員の調査では、個人エチレングリコール大気暴露濃度はミストで<17～190 mg/m^3、蒸気で<2.5～22 mg/m^{3}であり、非職業暴露比較対照群の濃度よりも尿中エチレングリコール濃度が高い労働者も若干いた。自動車整備士における調査では、暴露されていない労働者よりも、尿中エチレングリコール濃度が高かった。職業暴露調査は限定的であるため、職業環境に経皮または吸入経路のいずれが優勢であるかの判断はできない。

5.3 全般的結論

得られたラット試験データから、発生毒性を生じた経口用量（1,000 mg/kg 体重）は腎毒性を生じた用量（500 mg/kg 体重）よりも高いことが示唆される。

げっ歯類ではグリコール酸代謝飽和を超える用量で発生毒性が観察され、若干の腎毒性の痕跡が認められた。ラットでは、腎毒性が 500 mg/kg 体重で明確に発現した。限定されたヒト *in vitro* データから、グリコール酸代謝の飽和は最大 125 mg/kg 体重で起こるが、投与速度の遅い（非ボーラス）暴露、さらに吸収率が低いとされている経路（経皮など）では、飽和にははるかに高い用量が必要であると予想される。委員会は、エチレングリコール暴露が血中の飽和濃度より低い場合、ヒトに発生毒性をもたらすハザードとはならないと考えている。

ヒトの一般集団には、ヒトの暴露濃度として信頼性が高い推定値と考えられるデータがない。カナダ保健省は、エチレングリコール 0.022～0.088 mg/kg 体重/日の暴露が、工業点源付近の住人にとっての最悪の事態であると推定した。委員会はまた、1.2.4.2 項に示されたデータに基づき 2 つの職業暴露シナリオを想定した：

- 188 mg/m^3（刺激限界）の 15 分間職業吸入暴露は 15 分間の 0.8 mg/kg 体重の負荷（21 L/分、70 kg 体重）となる。
- 10 mg/m^3（専門家委員会が算定する除氷作業データの中央値）の 480 分間の職業吸入暴露による総暴露負荷は 1.4 mg/kg 体重/8 時間（21 L/分、70 kg 体重）となる。

これらのシナリオによる暴露量とヒトの代謝飽和が起きると推定される用量（125 mg/kg 体重）とを比較すると、このヒト予想暴露量はいずれも、代謝飽和を引き起こすと予想される暴露量より、少なくとも 100～1,000 倍低いことが明らかにされている。

用量率現象により、急性よりも持続暴露で安全域がはるかに広いと考えられる。この比較は、ヒトの個人差の影響を考慮していない。

専門家委員会は、そのような暴露レベルによるヒトにおける有害な発生毒性の可能性は無視できると判断する。

委員会は、実験動物試験で生殖毒性が認められなかったことにより、ヒトにおける生殖影響に対する懸念は無視できることが示されていると結論する。

5.4 必要とされる重要データ

以下の必要とされるデータは一般住民に対する毒性評価には重要性が低いものの、さらに知見を得ていけば、種間の外挿を正確にすることができ、個人差の特徴を十分に明らかにして、感受性の高い部分集団を特定するのに役立つ。

1. 様々な部分集団を含むより優れた最新のヒト暴露推定値は有用であろう。

2. 胎児毒性は、グリコール酸とシュウ酸、*in vivo* と *in vitro* とのいずれも、暴露と対応しており、トキシコキネティクス分析の鍵となる用量測定基準は幾分不明確である。したがって、この代謝過程の作用機序データが必要である。

3. ヒトとげっ歯類に特異的な ADH アイソザイムはエチレングリコール酸化能を有し、CYP2E1 がどのような役割を担うかについては明確になっていない。この不確定要素はこのような酵素の時間特異的および組織特異的（胎盤、胎児など）発現に関する知見にも及んでいる。酵素は、エチレングリコールまたは主要代謝物の *in situ* での生成または除去を促進する。したがって、エチレングリコール代謝には、どの ADH アイソエンザイムが関与し、CYP2E1 がどのような役割を果たすのかを明らかにする作用機序データが必要である。

4. ADH、ALDH および CYP2E1 の多型性、並びにグリコール酸オキシダーゼ機能の個人差が、相当の個人差をもたらし、毒性を減少させたり増強させたりし、しかもその場合、定量化することもできない。したがって、代謝の個人差の多様性を導く機序のさらなる明確化が必要である。

げっ歯類では代謝飽和に必要な用量の輪郭が捉えられてきたが、ヒトではこの用量に関し、ラットよりも 4 倍低いグリコール酸飽和濃度を示唆する限定的なデータしかない。必要とされる重要データは、ヒトにおけるエチレングリコール代謝およびグリコール酸代謝の飽和濃度に関する確認試験データである。この情報のほかに上記の点から得た情報は、ヒト体内用量を予測する PBPK モデルに取り入れる必要がある。