IPCS

UNEP//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.41　Diethylene Glycol Dimethyl Ether(2002)

ジエチレングリコールジメチルエーテル

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2007

目次

序言 4
1. 要約 4
2. 物質の特定および物理的・化学的性質 6
3. 分析方法 7
4. ヒトおよび環境の暴露源 8
4.1 自然界での発生源 8
4.2 人為的発生源 9
4.3 用 途 9
4.4 世界の推定放出量 10
5. 環境中の移動・分布・変換・蓄積 10
5.1 メディア間の移動と分布 10
5.2 変 換 10
5.3 蓄 積 11
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量 12
6.1 環境中の濃度 12
6.2 ヒトの暴露量 12
6.2.1 作業環境 12
6.2.2 消費者の暴露 13
6.2.3 生物学的モニタリング 14
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 14
7.1 吸 収 14
7.2 分布と吸収 15
7.3 代 謝 15
7.4 排 出 17
8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 17
8.1. 単回暴露 17
8.1.1 吸 入 17
8.1.2 経口投与 17
8.1.3 皮膚塗布 18
8.2 刺激と感作 18
8.2.1 刺 激 18
8.2.2 感 作 18
8.3 短期暴露 18
8.3.1 吸 入 18
8.3.2 経 口 19

8.4　中期暴露 …… 19
8.5　長期暴露と発がん性 …… 19
8.6　遺伝毒性および関連エンドポイント …… 19
8.6.1　*in vitro* 試験 …… 19
8.6.2　*in vivo* 試験 …… 20
8.7　生殖毒性 …… 20
8.7.1　生殖能への影響 …… 20
8.7.1.1　吸 入 …… 21
8.7.1.2　経 口 …… 23
8.7.2　発生毒性 …… 23
8.7.2.1　吸 入 …… 23
8.7.2.2　経 口 …… 25
8.8　その他の毒性と作用機序 …… 25
9.　ヒトへの影響 …… 27
9.1　生殖毒性 …… 27
9.2　血液学的影響 …… 29
10.　実験室および自然界の生物への影響 …… 30
10.1　水生環境 …… 30
10.2　陸生環境 …… 30
11.　影響評価 …… 31
11.1　健康への影響評価 …… 31
11.1.1　危険有害性の特定と暴露反応の評価 …… 31
11.1.2　耐容摂取量／耐容濃度または指針値の設定基準 …… 32
11.1.3　リスクの総合判定例 …… 33
11.1.4　ヒトへの健康影響評価における不確実性 …… 33
11.2　環境への影響評価 …… 33
12.　国際機関によるこれまでの評価 …… 34

REFERENCES …… 35

APPENDIX 1　SOURCE DOCUMENTS …… 46
APPENDIX 2　CICAD PEER REVIEW …… 47
APPENDIX 3　CICAD FINAL REVIEW BOARD …… 48

国際化学物質安全性カード
ジエチレングリコールジメチルエーテル(ICSC1357) …… 51

国際化学物質簡潔評価文書 (Concise International Chemical Assessment Document)

No.41 ジエチレングリコールジメチルエーテル (Diethylene Glycol Dimethyl Ether)

序言

http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html を参照

1. 要約

ジエチレングリコールジメチルエーテル(以下ジグリム)に関する本 CICAD は、ドイツ・ハノーバーにある Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research によって作成された。ジグリムは、ヒトの健康への影響、とりわけ生殖毒性が懸念されることから、レビューの対象とされた。本 CICAD は、ドイツ環境関連既存化学物質に関するドイツ化学会(GDCｈ)諮問委員会(BUA, 1993a)とドイツの MAK-Kommission(Greim, 1994)がまとめたレビューに基づいている。これらの報告作成後に公表された関連文献を確認するため、2000 年 3 月に関連データベースについての総括的な文献検索が行われた。原資料の作成およびピアレビューに関する情報を Appendix 1 に示す。本 CICAD のピアレビュー情報を Appendix 2 に示す。本 CICAD は、2001 年 1 月 8～12 日にスイスのジュネーブで開催された最終検討委員会(Final Review Board)で国際的な評価が行われ、承認された。最終検討委員会の出席者リストを Appendix 3 に示す。国際化学物質安全性計画(IPCS, 2000)によって作成されたジグリムの国際化学物質安全性カード(ICSC 1357)も本 CICAD に転載する。

ジグリム(CAS 番号：111-96-6)は、微かに快い香りのある無色の液体である。水や一部の一般的有機溶剤と混和する。酸化剤が存在すると、過酸化物を生成することがある。ジグリムは双極性非プロトン性のため、おもに溶媒(半導体関連、化学合成、ラッカー)、化学合成における不活性反応媒質、蒸留における分離剤として利用されている。

液体や蒸気のジグリムは、どのような暴露経路からも容易に吸収され、代謝されておもに尿中に排泄される。主要代謝物は、2-メトキシエトキシ酢酸である。2-メトキシ酢酸はマイナーな代謝物であり、ラットでは、ジグリムの尿中代謝物のおよそ 5～15%が 2-メトキシ酢酸である。

経口または吸入暴露したジグリムの急性毒性は低い。

ジグリムには、皮膚や眼をわずかに刺激する。ジグリムの感作性に関する研究データは入手できない。

雄動物でジグリム反復摂取の影響を受けるのは、おもに生殖器官である。雄ラットによる 2 週間吸入試験において、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢の重量が用量依存性に低下した。精巣萎縮と精母細胞損傷が認められた。これらの試験における無毒性量(NOAEL)は 30 ppm(167 mg/m^3)、最小毒性量(LOAEL)は 100 ppm(558 mg/m^3)であった。マウスによる試験では、1000 ppm(5580 mg/m3)で、精子頭部にいびつな不定形などの形態異常が認められた。吸入による高濃度暴露では、雌雄の動物に白血球数の変化、脾臓と胸腺の萎縮など、造血系への影響がみられた。

ジグリムに関する長期試験は見当たらないため、すべてのエンドポイントを確実に評価することはできない。複数のエームス試験や 1 回の不定期 DNA 合成試験においても、*in vitro* での遺伝毒性は証明されなかった。*in vivo* でも、骨髄細胞の染色体異常数は増加しなかった。

ラットによる優性致死試験では、1000 ppm(5580 mg/m^3)暴露後に妊娠数が有意に減少したが、250 ppm(1395 mg/m^3)では減少しなかった。陽性結果は、ジグリムの受精能への影響に起因することが考えられる。

ラット、ウサギ、マウスを用いた催奇形性試験において、母体毒性を示さない濃度であっても、ジグリムは胎仔重量、吸収胚数、広範な組織と器官系における変異と先天異常の発生率に用量依存性の影響を示した。ラットによる吸入試験では、発生毒性の LOAEL は 25 ppm(140 mg/m^3)であった。経口投与の NOAEL は、ウサギ 25 mg/kg 体重、マウス 62.5 mg/kg 体重であった。ジグリムの生殖毒性は、マイナーな代謝物である 2-メトキシ酢酸によるものである。

ジグリムを含むエチレングリコールエーテル(EGE)の職業暴露に関する疫学的調査において、半導体関連企業の女性作業員に、自然流産および受胎能低下のリスク上昇が認められた。しかし、半導体関連の作業員は、EGE やその他の化合物を含む、生殖毒の疑いのある多数の物質に暴露されている。これらのデータから、ジグリムが生殖毒性のリスク上昇に関わることは確認できない。各種金属、有機溶媒、ジグリムそのものでなく、代謝物である 2-メトキシエタノールを含むその他の化合物に暴露している塗装工に、精子減少症のリスク上昇が認められた。

環境中でジグリムの標的コンパートメントは、おもに水圏である。ジグリムは加水分解に安定である。大気中のヒドロキシラジカルとジグリムの反応の半減期は、約 19 時間と算定されている。ジグリムは本質的に生分解性であり、やや長い増殖誘導期と活性汚泥への高い吸着性を示す。ジグリムの n-オクタノール-水分配係数、および水との混和性から、生物濃縮と土壌蓄積性の可能性は無視できるほどである。

さまざまな水生生物に対する毒性試験で明らかになった結果から、ジグリムは水生コンパートメントでの急性毒性が低い物質に分類することができる。オオミジンコ *Daphnia magna* での 48 時間 EC_0 と藻類 *Scenedesmus subspicatus* での 72 時間 EC_{10} は、1000 mg/L 以下であった。golden orfe(キタノウグイ属)*Leuciscus idus* では、測定による 96 時間 LC_0 は 2000 mg/L 以下であった。陸生生物へのジグリムの毒性に関しては、ほとんど試験データが入手できない。真菌 *Cladosporium resinae* の毒性閾値は、約 9.4 g/L であった。

作業環境に関するリスクの総合判定によれば、ヒトの健康に及ぼす影響が大いに懸念される。一般住民のジグリム暴露は避けるべきである。

入手できるデータでは、水生生物へのジグリム暴露による重大なリスクは指摘されていない。測定された暴露濃度のデータが不足しており、陸生生物に関するリスクの総合判定を行えない。しかし、ジグリムの利用パターンから、陸生生物への深刻な暴露が発生するとは考えにくい。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

ジグリム(diglyme)(CAS No.111-96-6 ; 分子量 134.17)は、ビス(2-メトキシエチルエーテル)[bis(2-methoxyethyl)ether](IUPAC 名)、ジエチレングリコールジメチルエーテル(diethylene glycol dimethyl ether)、DEGDM(E)、ジメチルカルビトール(dimethyl carbitol)、2,5,8-トリオキシノナン(2,5,8-trioxynonane)ともいう。エチレングリコールエーテル(EGE)に属する。ジグリム($C_6H_{14}O_3$)の分子構造を以下に示す。

$$CH_3– O– CH_2 – CH_2 – O – CH_2 – CH_2 – O – CH_3$$

ジグリムは、微かに快い香りのある、無色の低粘稠性液体である。約－64℃で凝固する。

沸点は、不純物の割合に応じ 155～165℃である(Hoechst, 1990)。ジグリムは、水や一部の一般的有機溶剤と混和する。植物油、ワックス、樹脂、ホウ素水素化物、有機ホウ素化合物、イオウ、二酸化イオウ、過酸化水素、二酸化炭素など多数の化合物を溶かす。ジグリム 23 wt%に対し水 77 wt%の濃度で、水と共沸混合物を生成する(BUA, 1993a)。振とうフラスコ法で決定された n-オクタノール-水分配係数(log K_{ow})は、－0.36 である(Funasaki et al., 1984)。蒸気圧は 0.23～1.1 kPa(20℃)である。水蒸気とともに蒸発する(BUA, 1993a)。計算によるヘンリー定数は、0.041 Pa・m^3/mol である(J. Gmehling, personal communication, 1991)。

気相のジグリム(101.3 kPa, 20 °C)への変換係数：

1 mg/m^3 = 0.18 ppm
1 ppm = 5.58 mg/m^3

ジグリムは、化学的に安定な物質である。強力な酸化剤が存在すると、過酸化物を生成することがある。市販のジグリムは、一般的に濃度 5 mg/kg の過酸化物を含有する。さらに過酸化物が生成されるのを避けるため、市販品には 2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルフェノール(2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenol)などの酸化防止剤を加えることがある(BUA, 1993a)。

その他の物理的・化学的性質は、本 CICAD に転載した国際化学物質安全性カード(ICSC 1357)を参照のこと。

3. 分析方法

環境大気および作業環境の空気中に存在する、グリコール誘導体の一般的な 2 つの検定法を挙げる。

シアノプロピルを含むシリカ、XAD2 や XAD7 などの合成ポリマーや修飾活性炭に吸着、溶剤(アセトン、ジクロロメタン、ジクロロメタン／メタノール)で溶出
TENAX TA に吸着、熱脱離

両検定ともに、ガスクロマトグラフィ／水素炎イオン化検出(GC/FID)、あるいはガスクロマトグラフィ／質量分析(GC/MSD)で検出する(NIOSH, 1990, 1991, 1996; Stolz et al., 1999)。屋内空気中ジグリムは、活性炭に吸着、ジクロロメタン／メタノールで溶出、キャピラリーGC/MSD(内標準トルエン-d8 および 1,2,3-トリクロロプロパン)で測定した。検

出限界は 3 μg/m^3 であったが、回収率と標準偏差のデータは入手できない(Plieninger & Marchl, 1999)。

水サンプルからジグリムを濃縮する際も、一般に合成ポリマーXAD 4やXAD 8に吸着、溶媒で溶出(ジエチルエーテル、ジクロロメタン)、キャピラリーGC/MSD で測定する(Morra et al., 1979; Lauret et al., 1989)。回収率と標準偏差のデータは入手できない。報告による検出限界は 0.01 μg/L である(Morra et al., 1979)。

土壌や底質に含まれるジグリムを測定するための分析法はない。

ヒト尿中ジグリムの測定では、含まれているその他のグリコールエーテルとともに珪藻土に濃縮、ジクロロメタン／アセトン(90:10)で溶出、キャピラリーGC/FID で検出した。本測定法による検証結果は、総グリコールエーテル値の範囲としてのみ示されており、検出限界0.25～1 mg/L、標準偏差1.5～17.1%(5 mg/L)、回収率92.0～125.2%(2, 5,10 mg/L)である(Hubner et al., 1992)。ラット尿の代謝試験では、[^{14}C]ジグリムは、試料を酸性化して、逆相 C18 カラム(メタノール／酢酸で勾配溶離)を用いた高速液体クロマトグラフィ／シンチレーション検出によって測定した(Cheever et al., 1988)。その他の生体試料の検出法に関する情報は入手できない。

代謝物である 2-メトキシ酢酸が、ジグリムの毒性で主要な役割を果たしていると考えられる(§8、§9 参照)。そのため、関連のある EGE の吸入暴露後に尿中で本化合物を検出する一般的な方法をここで簡単に記載する。いずれも基本的には 2-メトキシ酢酸をエステル化するものであるが、アルカリ尿溶液の場合は、凍結乾燥および塩酸／ジクロロロメタンへの取込み後にジアゾメタンでエステル化(Groeseneken et al., 1986)、また酸性尿溶液の場合は、ジクロロメタン／イソプロピルアルコールで抽出後にトリメチルシリルジアゾメタンでエステル化する(Sakai et al., 1993)。いずれも、キャピラリーカラムを使用する GC/FID で測定する。回収率は 31%(Groeseneken et al., 1986)および 98%(Sakai et al., 1993)と報告された。検出限界は 0.15 mg/L(Groeseneken et al., 1986)および 0.05 mg/L (Sakai et al., 1993)であった。

4. ヒトおよび環境の暴露源

4.1 自然界での発生源

ジグリムの自然界での既知の発生源はない。

4.2 人為的発生源

ジグリムは、高圧(1000～1500 kPa)・高温(50～60℃)下、閉鎖系でジメチルエーテルとエチレンオキシドの触媒転換により製造され、最大収率は 60%である。分留によって、副生成物であるトリエチレングリコールジメチルエーテル、テトラエチレングリコールジメチルエーテルおよび少量の高分子量エチレングリコールジメチルエーテルが分離された(Hoechst, 1991)。これは、標準的な Williamson エーテル合成に基づく方法である(Rebsdat & Mayer, 1999)。

1982 年、米国では約 47200 トンのジグリムが生産された(HSDB, 1983)。1990 年、ドイツでは約 400 トンが製造され、内 200 トンが輸出された(BUA, 1993a)。より新しいデータやその他の諸国のデータは入手できない。ジグリムは、経済協力開発機構(OECD)により、高生産量化学物質(OECD 加盟国の少なくとも 1 ヵ国で年間生産量 1000 トン以上)(OECD, 1997) に登録された。

4.3 用 途

ジグリムは、双極性非プロトン性と化学的安定性のため(§2、5.2 参照)、主として溶媒、化学合成の不活性反応媒質、蒸留時の分離剤として利用される。これらの用途には、重合反応(イソプレン、スチレンなど)、有機ペルフルオロ化合物製造(BUA, 1993a)、ホウ素化学(Brotherton et al., 1999; Rittmeyer & Wietelmann, 1999)、さらに溶媒として織物染料、ラッカー、化粧品(BUA, 1993a; Baumann & Muth, 1997)などへの産業上の利用も含まれる。

ジグリムは、おもにフォトレジスト用溶剤として、集積回路基板の製造にも利用される。これらは、光応用プロセス(Messner, 1988; Correa et al., 1996; Gray et al., 1996)や半導体製造(Corn & Cohen, 1993)において、マイクロリソグラフィによる回路パターン形成時に、シリコンウェハーのコーティング用感光性材料として利用される。

ジグリムは、European Inventory of Cosmetics Ingredients(EU の化粧品成分規制目録)において、溶剤に分類されている(EC, 1996)。ドイツとカナダでは、化粧品への使用は報告されなかった(BUA, 1993a; Clariant GmbH, personal communication, 2000; IKW [German Trade Association on Cosmetic and Detergent Preparations], personal communication, 2000; R. Gomes, Health Canada, personal communication, 2001)。その他の諸国のデータも入手できない。

一般的な EGE は、工業用水性塗料の補助溶剤としても利用されている(自動車、板金家具、家電製品、機械などの塗装)(Karsten & Lueckert, 1992; Baumann & Muth, 1997)。入手できるデータからは、この分野での工業用使用や一般消費者向け水性塗料への利用などによる、ジグリムの年間使用量を推定することはできない。

4.4 世界の推定放出量

入手できるデータでは、世界のジグリム放出量を推定することはできない。

1990 年、ドイツの製造業で生産されるジグリムから、大気中へ 2.5 g/トン未満、水中へ約 33～188 g/トン、固形廃棄物とともに 7.5 kg/トン未満が放出されると推定される。液状の廃棄物は、認可を受けた化学廃棄物焼却炉で処分される(BUA, 1993a)。

溶剤として、あるいは産業の過程で不活性反応媒質として利用されるジグリムの再利用度に関するデータは入手できない。

一般消費者向け化粧品、塗料、ラッカーなどで、ジグリムの含有量や含有の有無に関する情報は見当たらない。このような用途に利用されたジグリムは、最終的に大気中あるいは家庭の下水道への排出が想定されている。

5. 環境中の移動・分布・変換・蓄積

5.1 メディア間の移動と分布

ジグリムは水と混和し、ヘンリー定数が低いため(§2 参照)、水溶液からの揮発性は低い(Thomas, 1990)。この特性と利用パターンから、ジグリムが放出されるコンパートメントはおもに水圏と考えられる。

5.2 変 換

ジグリムの水溶液 47.2 g/L(5% v/v)を 21 日間暗所に置き GC 測定したところ(NTP, 1987)、ジグリムは加水分解に安定であるとの結論が得られた。これは化学的構造からも、予想されることである(Harris, 1990)。

ジグリムは、波長 230 nm を超えると吸収が弱くなるため、直接光分解は重要な問題でないと推定される(Ogata et al., 1978a,b)。NTP(1987)による測定では、室内照明に 72 時間曝したジグリム水溶液(47.2 g/L)に濃度低下は認められなかった。

気体のジグリムと大気中のヒドロキシラジカルとの反応は、実験的に測定された速度定数 K_{OH} が 1.7×10^{-11} cm^3/mol/秒(Dagaut et al., 1988)である。ヒドロキシラジカルの平均対流圏濃度を約 6×10^5 mol/cm^3(BUA, 1993b)と想定すると、ジグリムの半減期は約 19 時間と算定される。ジグリムは水と混和し、ヘンリー定数が低いため(§2 参照)、雨水やその他の降水物に取り込まれて沈着しやすいと考えられる。加えて、大気中の反応半減期は短いので、大気中ジグリムの長距離移動は無視できる程度である。

OECD テストガイドライン 302B に準拠した Zahn-Wellens 試験では、ジグリムの活性汚泥への吸着率は 3 時間後に 17%、総除去率は 28 日間で 42%であった。OECD クライテリアによれば、消失度および分解曲線はジグリム固有の一次分解を示している(Hoechst, 1989a)。

Roy ら(1994)は、有機合成化学物質製造企業の工業排水の電解酸素呼吸計による生分解性試験において、同様の結果を得た。更なる実験で、ジグリムをジオキサン(dioxane)などの有機化学物質とともに検査すると、ジグリム単独の検査より生分解度が高く(32 日間で 80%)、その他に炭素源が存在するとジグリムが効率的に生分解されることが分かる。しかし、排水の塩濃度が高いと生分解度が低下することは、増殖誘導期がかなり延長されることから明らかである。

ジグリムの嫌気性分解に関するデータは入手できない。

5.3 蓄 積

ジグリムの log K_{ow}(−0.36、§2 参照)は、生物蓄積性が低いことを示している。

ジグリムの土壌蓄積性(geoaccumulation)に関する測定値は、入手できない。Zahn-Wellens 試験(§5.2 参照)による活性汚泥への吸着に関するデータから、土壌への吸着を推定することはできない。ジグリム分子中の酸素原子は、活性汚泥中の微生物への親和性は高めるが、土壌中のフミン酸や無機成分への親和性は高めないと予想される。ジグリムの物理化学的性質(水との混和性、log K_{ow} の低さ、§2 参照)から、土壌中の有機・無機物質への収着性は低いと考えられる。

ジグリムは、親水性が高く、水溶液からの揮発や土壌成分への吸着が起こりにくいため、地下水に達すると考えられる。米国の埋立処分場周辺、とくに無酸素地下水中で EGE が検出された(Ross et al., 1992)。ジグリムが、その後に井戸や飲用水に混入する可能性を無視することはできない。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

6.1 環境中の濃度

大気中や作業環境空気中のジグリム濃度に関するデータは、入手できない。

オランダ国内のライン川流域の地表水から、ジグリム 0.1～0.3 µg/L(1978、5 検体)、0.03～0.3 µg/L(1979、5 検体)、0.5～5 µg/L(1985、6 検体)が検出された(Morra et al., 1979; Linders et al., 1981; KIWA, 1986)。最近のデータや、その他の各国のデータは入手できない。

1987 年、生物学的排水処理を行うフランスの 2 ヵ所の埋立処分場の漏出液では、ほぼ 2～20 µg/L 程度のジグリムが測定された(Lauret et al., 1989)。その後 1992 年には、ドイツの油再生企業において、排水試料の均一化、中和、活性汚泥吸着、凝集沈殿、浮上分離による前処理後にジグリムを検出したが、定量はされなかった(Gulyas et al., 1994)。

土壌や底質中のジグリム濃度に関するデータは見当たらない。

生物試料中のジグリム濃度に関するデータは見当たらない。

6.2 ヒトの暴露量

6.2.1 作業環境

溶剤としてジグリムおよびその関連製品を取り扱う企業では、吸入や経皮接触の可能性がある。

ジグリムの生産過程で、また化学合成の溶剤としての利用においては、おもに閉鎖系で溶剤を取り扱う洗浄・保守作業中に、吸入および皮膚接触が想定される。

作業環境におけるジグリム暴露濃度に関するデータは、入手できない。その他の EGE でも、同じ方法で生産され、利用パターンが類似しており、揮発作用が同様であれば、そのデータをおよその目安として利用することができる。

ECETOC(1995)の報告では、複数の EGE 生産過程での時間加重平均(TWA)暴露濃度は 0.01～6.5 ppm であった。気相への変換係数を考え合わせると、これは大気中ジグリム濃度約 0.06～36 mg/m^3 に相当する(§2 参照)。熟練工が、洗浄や保守作業中に偶発的にジグリムに直接皮膚接触したと想定すると、Estimation and Assessment of Substance Exposure (EASE)算定モデルにより、経皮暴露は最大で 0.1 mg/cm^2/日と推定される。さらに、手掌のみ(約 420 cm^2)の暴露と考えると、体重 70 kg と仮定した場合の全身への最大経皮取込み量は 0.6 mg/kg 体重/日に相当する。

半導体関連企業での EGE 利用に関して、TWA 暴露濃度は 0.01～0.55 ppm との報告がある(作業内容不明、ECETOC, 1995)。これは、大気中ジグリム濃度約 0.06～3.1 mg/m^3 に相当する。ジグリムは、当然その他の EGE との混合物として利用されるため(参照例、Messner, 1988)、このデータからジグリムへの暴露濃度を予測することはできない。最大経皮取込み量は、生産過程での推定暴露量に等しいと考えられる(0.6 mg/kg 体重/日)。複数の著者が、さまざまな素材の保護手袋にかなりの EGE 浸透性がみられると報告している。ニトリルゴム、ブチルゴム、ネオプレンなどの保護手袋が一番優れており(不浸透性 45 分以上)、現在半導体関連企業で最も高い頻度で使用されている(レビューは Paustenbach,1988 参照)。

塗装業でのグリコールエーテル利用において、TWA 暴露量の幾何平均値は 1.7～5.6 ppm、最大暴露濃度は約 37.6 ppm であった(作業内容不明、ECETOC,1995)。これは、ジグリムの大気中濃度 9.5～31 mg/m^3、最高濃度 210 mg/m^3 に相当すると考えられる。最大経皮暴露量は、ジグリムの製造や化学合成で溶媒として利用される場合の推定量に等しいと考えられる(移動・計量・混合・洗浄・保守作業中の偶発的接触による手掌のみ[420 cm^2]の暴露、ラッカー0.1 mg /cm^2 /日)。ラッカーの最大ジグリム含有量を 25%と想定すると(Baumann & Muth, 1997)、最大経皮暴露量はジグリム約 0.15 mg /kg 体重/日となる。

6.2.2 消費者の暴露

ジグリムの主要な対象コンパートメントは、水圏である(§5 参照)。ジグリムには本質的に生分解性であり、かなり長い増殖誘導期と活性汚泥への吸着傾向を示す(§5.2 参照)。加えて、ラッカーや化粧品など一般消費者向け商品に溶剤として利用されている疑いがあり、一般住民のジグリム暴露の主要経路は、飲用水の接取や各商品との皮膚接触が考えられる。

一般住民のジグリム 1 日摂取量を推定するには、データベースが十分でない。

飲用水中のジグリム濃度に関するデータは入手できない。

化粧品によるジグリムへの皮膚暴露に関する定量的情報は入手できない。ジグリムは European Union's Inventory on Cosmetics Ingredients(EU の化粧品成分規制目録)に含まれているが、ドイツとカナダでの利用は報告されていない(§ 4.3 参照)。その他の諸国に関してもデータは入手できない。

一般消費者向けジグリム含有水性塗料・ラッカーへの暴露の測定値は入手できない。さらに、一般消費者向け塗料の補助溶剤としてジグリムが妥当であるか否かを、入手できるデータから推定することはできない。水溶液からのジグリムの揮発性は低いため(§ 5.1 参照)、吸入暴露は重要問題ではないと予想される。入手できるデータから経皮暴露量を定量することはできない。

6.2.3 生物学的モニタリング

経皮暴露が深刻であるため、暴露のモニタリングとして、大気中ジグリムの測定では十分とはいえない。したがって、発生および生殖系への影響のある代謝経路で作用する代謝物の 2-メトキシ酢酸の生物学的モニタリングが望ましい。尿中の本代謝物の検出法は § 3 に記載されている。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

7.1 吸 収

ラットを用いたジグリムの代謝試験によって、ジグリムが消化管から吸収されることは明らかである(Cheever et al., 1986, 1988)。ジグリムの単回投与と反復投与暴露試験において、ほかのグリコールエーテルでも同様に中毒症状が観察され、ジグリムは吸入後吸収されるということが結論できる。

ヒトの皮膚を用いた *in vitro* 試験で、グリコールエーテルの経皮吸収率の高さが確認された(ECETOC, 1995; Johanson, 1996)。透過定数は 1×10^{-3} cm/時間、タイムラグはおよそ 30 分であった。これらの試験では、グリコールエーテルの中でジグリムが最高の吸収

Table 1: Metabolites in the urine after single oral application of diglyme.

	Male Sprague-Dawley rats					Pregnant CD-1 mice	
	Cheever et al. (1988)		Cheever et al. (1989a)		Richards et al. (1993)	Daniel et al. (1986)	Daniel et al. (1991)
Dose (mg/kg body weight)	6.84	684	684	684	684	300	500
Application at day of gestation	–	–	–	–	–	12	11
Duration of urine collection (h)	96	96	96	96	48	48	48
Pretreatment	–	–	22 days diglyme	22 days phenobarbital	–	–	–
	% of dose						
Metabolite I (not identified)	<0.1	0.3	0.4	0.7	n.g.[a]	n.g.	n.g.
N-(Methoxyacetyl)glycine	0.1	0.3	0.7	0.9	n.g.	n.g.	n.g.
Diglycolic acid	6.7	3.9	2.2	4.6	n.g.	n.g.	n.g.
Metabolite IV (not identified)	2.5	1.0	1.1	1.6	n.g.	n.g.	n.g.
2-Methoxyacetic acid[b]	**5.8**	**6.2**	**10.0**	**13.4**	**n.g.**	**26.1–27.0**	**28.0**
2-Methoxyethanol	2.2	0.8	2.1	1.5	n.g.	n.g.	n.g.
2-Methoxyethoxyacetic acid[b]	**70.3**	**67.9**	**68.5**	**64.2**	**67.0**	**64.5–67.1**	**63.0**
Metabolite VIII (not identified)	0.4	1.2	2.3	1.0	n.g.	n.g.	n.g.
2-(2-Methoxyethoxy)ethanol	0.3	<0.1	1.2	0.7	n.g.	n.g.	n.g.
Diglyme	0.4	1.8	1.3	0.3	n.g.	n.g.	n.g.
Total	88.7	83.4	88.8	88.9	81.0	n.g.	n.g.

[a] n.g. = not given.
[b] Bold indicates main metabolites.

率を示した(Filon et al., 1999)。

グリコールエーテルの液体や蒸気は、経皮吸収率が非常に高い(Johanson & Boman, 1991; ECETOC, 1995; Kezic et al., 1997; Brooke et al., 1998; Johanson, 2000)。例えば2-メトキシエタノールの蒸気は、経皮吸収と吸入による吸収とがほぼ同じである。液体の経皮取込みは非常に高く、自発的被験者による試験で、体表面積 2000 cm^2 への 1 時間暴露では、体内取込み量が 5920 mg であった(Kezic et al., 1997)。

7.2 分布と吸収

放射活性物質で標識したジグリムの体内分布に関して、詳細な調査は見当たらない。一般にグリコールエーテルは、容易に全身に分布する(ECETOC, 1995)。

代謝物である 2-メトキシ酢酸は、ヒトと動物への蓄積が証明されている。算定によるヒトでの半減期は、77.1 時間であった(ECETOC, 1995)。

7.3 代 謝

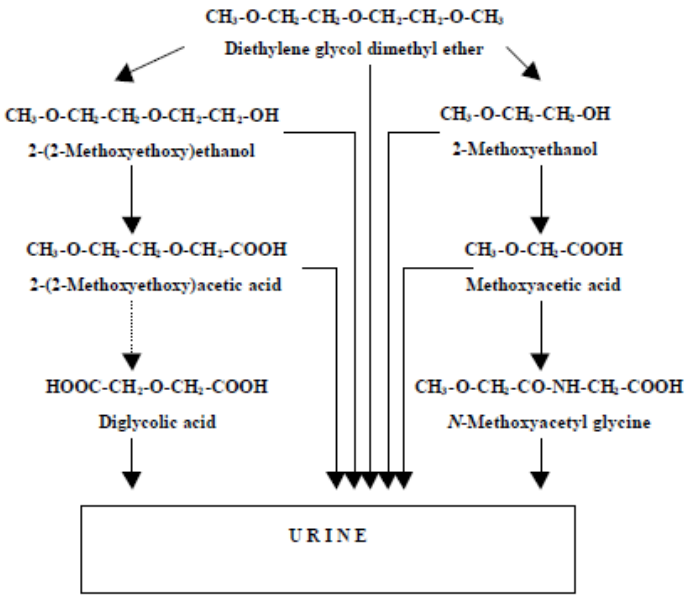

Figure 1: Metabolism and disposition of diethylene glycol dimethyl ether (bis(2-methoxyethyl)ether).

Table1 は、いくつかの試験で経口摂取後に尿中で確認された代謝物である。Figure1 は、ジグリムの代謝経路である。

ジグリムの生物変換では、主要経路は *O*-脱メチル反応であり、その後酸化により主要代謝物の 2-メトキシエトキシ酢酸が生成され、48～96 時間後、ラットと妊娠マウスの尿中にジグリム投与量の約 60～70%が認められた(Daniel et al., 1986; Cheever et al., 1988; Toraason et al., 1996) (Table 1 参照)。

さらに、中央のエーテル結合の開裂(*O*-脱アルキル)により、2-メトキシエタノールが生成され、次に酸化により 2-メトキシ酢酸となる。代謝物である 2-メトキシ酢酸は、48～96 時間後にラット尿中に投与量の約 5～15%が認められた(Cheever et al., 1988, 1989a)。妊娠マウスの尿中では、さらに高濃度である(投与量の 26～28%、Daniel et al., 1986, 1991) (Table 1 参照)。ヒトでも、2-メトキシ酢酸はさらに高濃度になると考えられる。P-450 1 nmol あたり 2-メトキシエタノール 1 nmol が生成されることに基づき、ジグリムから 2-メトキシエタノールへの変換能では、ヒトミクロソームがラットミクロソームの 7 倍であることが分かった(Tirmenstein, 1993; Toraason et al., 1996)。

100 倍までの用量の範囲(6.84～684 mg/kg 体重、Table1 参照)では、2-メトキシエトキシ酢酸や 2-メトキシ酢酸など一連の代謝物に明らかな量的な違いはない。

ジグリムの反復投与またはフェノバルビタールやエタノールによる誘導は、肝のシトクロム P-450 酵素を誘導し、そのためジグリムの中央のエーテル結合の開裂を促進する(Cheever et al., 1988, 1989a; Tirmenstein, 1993; ECETOC, 1995; Toraason et al., 1996)。

ラット尿中の主要な代謝物は 2-メトキシエトキシ酢酸であるが、複数の試験において、代謝物の 2-メトキシ酢酸が雄ラット生殖器でのジグリム毒性発現にかかわることが指摘されている(§8.7 も参照)(Cheever et al., 1985, 1988; BUA, 1993a)。さらに、妊娠 11 日または 12 日のマウスにジグリムを投与すると、2-メトキシ酢酸が胎仔に移行し、胎仔での唯一の代謝物として確認された(胎仔では親化合物は確認されなかった)(Daniel et al., 1986, 1991)。胚の平均濃度(全体を分析)は、投与後 6 時間で最高値に達した。その時点で親マウスの血中ではごく微量が確認された(Daniel et al., 1991)。

7.4 排 出

ジグリムの主要な排出経路は尿中である。雄 Sprague-Dawley ラットにジグリム 6.84 mg /kg 体重を経口投与、96 時間後に用量の 90%が尿中に、3.6%が二酸化炭素として、2.9%が糞便中に排出された。動物遺体への残留は、用量の 1.7%のみであった(Cheever et al., 1988)。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

8.1. 単回暴露

8.1.1 吸 入

室温のジグリム飽和大気(約 10 g/m^3)に 7 時間鼻部吸入暴露(吸入による危険有害性の試験)すると、ラットに不穏、眼瞼裂の狭小化、不規則呼吸などが認められた。全ラットが生存していた。暴露後 14 日目の剖検においては、肉眼的所見に異常は認められなかった(Hoechst, 1979a)。

8.1.2 経口投与

ジグリムの急性経口毒性は弱い。経口 LD_{50} は雌ラット 4760 mg/kg 体重(Hoechst, 1979b)、雌マウス 2978 mg/kg 体重である(Plasterer et al., 1985)。毒性症状は、不穏、呼吸困難であった。死亡した実験動物の剖検では、肺と肝の変性が認められた(これ以上の情報は入手できない)。

8.1.3 皮膚塗布

データは入手できない。経口・吸入試験から、ジグリムの経皮的な急性毒性も弱いと推測される。

8.2 刺激と感作

8.2.1 刺 激

Himalayan アルビノウサギを用いた米国の食品医薬品局(FDA)のガイドラインに基づく密封パッチ試験において、無傷の皮膚表面を傷付けてジグリム原液 0.5 mL を塗布すると、24 時間後に極めてわずかな刺激が認められた。72 時間後にまれな例として、皮膚の脱脂によるひび荒れが認められた(Hoechst、1979c、詳細不明)。

FDA ガイドラインに基づく粘膜の耐性試験において、ジグリム原液 0.1 mL を点眼すると、24 時間後にわずかな刺激が引き起された(Hoechst, 1979c、詳細不明)。

8.2.2 感 作

データは入手できない。

8.3 短期暴露

8.3.1 吸 入

CRL:CD 系の雄ラット 20 匹および雌ラット 10 匹を 1 群として、各群をジグリム 0、110、370、1100 ppm(0、614、2065、6138 mg/m^3)に 6 時間/日、5 日間/週、2 週間暴露した。雄ラットは、10 日間の暴露後および暴露後 14、42、84 日目にそれぞれ屠殺した。雌ラットは、10 回暴露後および暴露後 14 日目に屠殺した。尿・血液・組織病理学的検査を実施した。雌雄ともに造血系に変化がみられ、骨髄、膵、胸腺、白血球、赤血球にも影響が認

められた。著者らによれば、雌ラットの無毒性量(NOAEL)は 370 ppm(2065 mg/m^3)であった。雄ラットは雌ラットより感受性が高く、コントロールと比較して全暴露群に、体重増加や平均白血球数の用量依存性低下がみられた。さらに全暴露群で、発生段階に特異的な生殖細胞損傷が認められ、損傷は濃度・時間依存性であった(§8.7.1.1 参照)。したがって、本試験で雄ラットの NOAEL を決定することはできなかった(DuPont, 1988b; Lee et al., 1989; Valentine et al., 1999)。

Alderley Park ラット雌雄各 4 匹を 1 群として、ジグリム 200 ppm(1116 mg/m^3)、600 ppm(3348 mg/m^3)に 6 時間/日、3 週間暴露し、尿・血液・組織病理学的検査(精巣を除く少数の器官)も実施した。600 ppm(3348 mg/m^3)暴露後には、上記の DuPont 試験と対照的に、血液学的パラメータの変化はみられなかった。しかし同試験と同じく、体重増加が抑制され、胸腺の委縮、副腎のうっ血が認められた。200 ppm(1116 mg/m^3) 群に影響はみられなかった(Gage, 1970)。

8.3.2 経 口

雄 JCL-ICR マウス 4 匹に、ジグリム 2%で 25 日間飲水投与(およそ 7000 mg/kg 体重、摂取量 7 mL/日で体重 20 g と想定)すると、総白血球数がコントロールの 2 倍以上に増加した。しかし、統計的有意な増加ではなかった(Nagano et al., 1984)。雄ラット生殖器官に対するジグリムの影響を検討する反復投与試験については、§8.7 を参照のこと。

8.4 中期暴露

中期暴露試験データは入手できない。

8.5 長期暴露と発がん性

長期暴露や発がん性の試験データは入手できない。

8.6 遺伝毒性および関連エンドポイント

8.6.1 in vitro 試験

Table 2 は、*in vitro* の遺伝毒性調査の結果である。ジグリムは、S9mix の有無にかかわらず複数のエームス試験で変異原性が認められなかった(Hoechst, 1979d,e; McGregor et al., 1983; Mortelmans et al., 1986)。

Table 2: Genotoxicity of diglyme *in vitro*.

Test system	Strain/cell type	Concentrations tested	Result		Remarks	Reference
			-S9	+S9		
Salmonella mutagenicity test	strain TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	0.3–100 µl per plate	–	–	cytotoxicity at 100 µl per plate	McGregor et al., 1983
Salmonella mutagenicity test	strain TA1538, TA98, TA100	20–70 µl per plate	not tested	–	no cytotoxicity	McGregor et al., 1983
Salmonella mutagenicity test	strain TA1535, TA1538, TA98, TA100	0.01–10 mg per plate	–	–	tested with rat and hamster S9, no cytotoxicity	Mortelmans et al., 1986
Salmonella mutagenicity test	strain TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	0.005–50 µl per plate	–	–	cytotoxicity at 25 and 50 µl per plate	Hoechst, 1979d,e
Unscheduled DNA synthesis	human embryo fibroblasts	0.148–19 mg/ml	–	–	no information on cytotoxicity available	McGregor et al., 1983

ヒト胚線維芽細胞を用いた不定期 DNA 合成試験においても、ジグリムの影響は認められていない(McGregor et al., 1983)。

8.6.2 in vivo 試験

雌雄各 10 匹を 1 群とした CD ラットを用いて、ジグリム 250 ppm(1395 mg/m^3)または 1000 ppm(5580 mg/m^3)に 7 時間/日、1 日または 5 日間暴露したが、骨髄細胞の染色体異常は誘発されなかった(McGregor et al., 1983)。

優性致死試験については§8.7.1.1 で述べる(McGregor et al., 1983)。妊娠動物数の減少および着床前胚損失の増加は、優性致死作用または雄動物の受精能の低下が原因と考えられる。生殖能に対するジグリムの既知の作用を考慮して、受精能の低下が作用の原因であると著者らは推測する。また着床数の減少が早期胚死亡をもたらすことは分かっており、着床後胚損失は受精能の低下が原因で、優性致死作用によるものではないと考えられる。

劣性致死試験において、キイロショウジョウバエ(*Drosophila melanobaster*)を 250 ppm (1395 mg/m^3)に 2.75 時間暴露したが、コントロール群の致死率が異常に高く、評価することができなかった(McGregor et al., 1983)。

8.7 生殖毒性

8.7.1 生殖能への影響

8.7.1.1　吸 入

複数の入念に準備された試験において、雄の生殖器官への毒性に関する詳細な調査がおこなわれている。

雄 Crl:CD 系ラット 20 匹を 1 群として、ジグリム 0、110、370、1100 ppm(0、614、2065、6138 mg/m³)に 6 時間/日、5 日間/週、2 週間暴露した。ラットは、10 日間の暴露後および暴露後 14、42、84 日に屠殺した。体重増加は、用量依存性に低下した。370 ppm(2065 mg/m³)および 1100 ppm(6138 mg/m³)で精巣、精巣上体、精嚢、前立腺の絶対重量が低下し、1100 ppm(6138 mg/m³)では精巣の相対重量が低下した。発生段階特異的な生殖細胞の損傷は、用量および時間依存性であった。110 ppm(614 mg/m³)では、おもにパキテン期の精母細胞および精子形成サイクルステージ XII～XIV の減数分裂に影響がみられた。370 ppm(2065 mg/m³)では、生殖細胞への影響は 110 ppm(614 mg/m³)と同様であったが、精子形成サイクルステージ I～VIII の円形精子細胞にも影響がみられた。1100 ppm(6138 mg/m³)では、顕著な精巣委縮が観察され、精子形成サイクルの全ステージに影響が及んでいた。110 ppm(614 mg/m³)および 370 ppm(2065 mg/m³)では 84 日以内に可逆性の、1100 ppm(6138 mg/m³)では不可逆性の影響を受けた(DuPont, 1988b; Lee et al., 1989; Valentine et al., 1999)。

精巣への作用の NOAEL を確認するため、同じ試験計画で再度試験したが、ジグリム濃度は 0、3、10、30、100 ppm(0、16.7、55.8、167、558 mg/m³)(測定濃度 0、3.1、9.9、30、98 ppm、0、17.3、55.2、167、547 mg/m³ に相当する)と濃度を低くした。暴露後の期間は 14 日であった。100 ppm(558 mg/m³)暴露ラットの平均体重は、暴露期間終了時にコントロールよりかなり低かった。精巣、精嚢、前立腺、精巣上体の重量は、コントロールと同じであった。精巣の顕微鏡検査では、100 ppm(558 mg/m³)群に微少または軽度の委縮が認められた。Table 3 で示したように、低濃度群(10 ppm[55.8 mg/m³] 以上)にも、暴露直後および 14 日間の回復期後も、精巣上体細管の生殖細胞変性、精巣上体の精子肉芽腫、前立腺炎などの症状が認められている。大部分の病変は微少または軽度で、ラットの 1/10 に認められた。しかし、種々の病変が同一のラットに確認されたのか別の個体であったのかは、明らかでない。本試験の著者らによると、既存対照(データ不記載)の試験成績も考慮した NOAEL は 30 ppm(167 mg/m³)であった(DuPont, 1989)。

優性致死試験において、雄成熟 CD ラット 10 匹を 1 群として、ジグリム 0、250、1000 ppm(0、1395、5580 mg/m³)に 7 時間/日、連続 5 日間暴露し、その後雄 1 匹に対し雌 2 匹の割合で、非暴露の処女雌ラットと 1 週間間隔で連続 10 週間交尾させた。1000

Table 3: Effects of diglyme on the male reproductive tract in rats.[a]

Effect	day[b]	0 ppm	3 ppm	10 ppm	30 ppm	100 ppm
			Body weight gain (g)			
day 1–12		63.4	58.1	57.4	57.1	51.2[c]
day 15–26		68.8	70.0	68.2	64.5	62.8
			Number of animals affected, severity of lesion			
Testicular atrophy						
Sertoli cell only	12					
	26					1, minimal
Bilateral	12					
	26					1, minimal
Unilateral	12	1, minimal		1, minimal		1, minimal
	26					1, mild
Epididymides						
Degenerative germ cells	12			1, minimal		1, minimal
	26			1, minimal		
Spermatic granuloma	12				1, minimal	
	26			1, moderate		
Prostate						
Prostatitis	12			1, moderate		1, minimal
	26		1, mild	1, mild	2, minimal 1, mild	
Seminal vesicles						
Atrophy acini	12					
	26		1, minimal			

[a] From DuPont (1989).
[b] Day 12: end of exposure; day 26: after 14 days of recovery.
[c] Statistically significant.

ppm(5580 mg/m^3)群の雄ラットには、体重減少がみられた。雌ラットは、初めて雄ラットの檻に入れた 17 日後に屠殺して観察した。250 ppm(1395 mg/m^3)群では、妊娠率への影響は認められなかったが、1000 ppm(5580 mg/m^3)群で、4～9 週目に妊娠率が大きく低下し、暴露後 5～7 週目の妊娠率は約 10%しかなかった。さらに、5～7 週目の着床前胚損失率は大きく、着床後胚損失の徴候もみられた。雄ラットがジグリム暴露の影響から完全に回復したのは、10 週目であった(McGregor et al., 1981, 1983; Hardin, 1983)。

マウスの精子に、形態異常が認められた。B6C3F1 マウス 10 匹を 1 群とし、ジグリム 0、250、1000 ppm(0、1395、5580 mg/m^3)に 7 時間/日、4 日間暴露し、暴露後 35 日に精子を分離した。1000 ppm(5580 mg/m^3)群のマウス 4 匹は、暴露 4 日目の朝に死亡が確認された。両暴露群のマウスには、体重増加の低下がみられた。250 ppm(1395 mg/m^3)群には、コントロールとの違いは認められなかったが、1000 ppm(5580 mg/m^3)群では、精子の形態異常が有意に増加した(32%、コントロール 15%。精子には、かぎ形の上向きまたは伸

長、頭部のバナナ形やいびつな不定形、尾部の屈折など、あらゆる種類の異常がある程度の割合で認められた。頭部がいびつな不定形をした精子が高い頻度でみられ、大気吸入コントロールで 2.18%であるのと比べ、1000 ppm(5580 mg/m^3)吸入暴露では 20.87%に増加した。著者らは、暴露と測定のタイミングから、精母細胞が傷害されたと判断した(McGregor et al., 1981, 1983)。

これら上記の試験結果から、精巣／精母細胞への作用に関する NOAEL は 30 ppm(167 mg/m^3)である。

8.7.1.2 経 口

Sprague-Dawley ラット 5 匹を 1 群とし、蒸留水またはジグリム 684 mg/kg 体重/日を 20 日間経口投与した。精巣の変性と、その後の 8 週間での回復を検討した。6～8 回暴露後に、一次および二次精母細胞の変性、精子細胞由来の巨細胞が観察された。暴露第 12 日～暴露停止後 8 週まで、体重に対する精巣の割合はかなり低下した(Cheever et al., 1985, 1986, 1988)。暴露 18 日目までのラットでは、精巣の LDH-X 活性、パキテン期精母細胞のマーカー酵素がかなり低下した(Cheever et al., 1985, 1989b)。

雄 JCL-ICR マウス 4 匹に、ジグリム 2%(およそ 7000 mg/kg 体重、推定摂取量 7 mL/日、推定体重 20 g)で飲水投与したが、精巣重量ならびに精嚢と凝固腺の総合重量に、コントロールとの違いは認められなかった(Nagano et al., 1984)。

8.7.2 発生毒性

Table 4 は、ジグリムの発生毒性試験およびその詳細をまとめたものである。ジグリムは、ラット、ウサギ、マウスに対する、吸入および経口経路による発生毒性物質であった。種々の組織や器官系において、正常な形態形成を妨害する物質であり、観察された多様な胎仔先天性異常は、増殖細胞に対する一般毒性に起因するとの仮説に至ったが、これは雄の受精能試験においても確認されている(Nagano et al., 1984; Price et al., 1987; Schwetz et al.)。

8.7.2.1 吸 入

催奇形性試験において、妊娠第 7～16 日のラットを、ジグリム 25、100、400 ppm(140、558、2232 mg/m^3) に吸入暴露したところ、最高濃度 400 ppm(2232 mg/m^3)では 100%の胚吸収が起きた(DuPont, 1988a; Driscoll et al., 1998) 。全暴露群に、尾の異常形成、側

Table 4: Developmental toxicity of diglyme.

Species/ strain/ number per group	Exposure[a]	Concentration/ dose	Effects[b]	Maternal NOAEL/ LOAEL	Fetal NOAEL/ LOAEL	Reference
rats CD 25–26	inhalation, 6 h/day, days 7–16	0, 25, 100, 400 ppm (0, 140, 558, 2232 mg/m³)	**• 25 ppm (140 mg/m³)**: fetal weights •, variations (delayed ossification, rudimentary ribs) (mean percentage of fetuses per litter with variations): 44.5% versus controls 32.1% **100 ppm (558 mg/m³)**: dams: relative liver weight •, fetus: structural malformations, mainly skeletal (abnormally formed tails, distended lateral brain ventricles, axial skeletal malformations, appendicular malformations [bent limbs], 6.2% compared with 1.7% in controls); fetal weight •; variations (mean percentage of fetuses per litter with variations): 74.5% versus controls 32.1% **400 ppm (2232 mg/m³)**: dams: food consumption •, body weight gain •; resorptions 100%	NOAEL 25 ppm (140 mg/m³)	LOAEL 25 ppm (140 mg/m³)	DuPont (1988a), Driscoll et al. (1998)
rabbits New Zealand 15–25	gavage in distilled water, days 6–19	0, 25, 50, 100, 175 mg/kg body weight	**• 50 mg/kg body weight**: dams: weight gain • (due to decrease in gravid uterine weight), adversely affected implants per litter • (21.4%, controls 7.9%) **• 100 mg/kg body weight**: gravid uterine weight •, prenatal mortality (mainly from resorptions) •, malformations • (mainly abnormal development of the kidneys and axial skeleton and clubbing of the limbs) **175 mg/kg body weight**: dams: faecal output •, mortality • (15%, controls 4%)	NOAEL 100 mg/kg body weight	NOAEL 25 mg/kg body weight	NTP (1987)
				NOAEL 25 mg/kg body weight	NOAEL 50 mg/kg body weight	Schwetz et al. (1992)
mice CD-1 20–24	gavage in distilled water, days 6–15	0, 62.5, 125, 250, 500 mg/kg body weight	**• 125 mg/kg body weight**: fetal weights • **• 250 mg/kg body weight**: dams: weight gain • (due to decrease in gravid uterine weight); late fetal deaths •, malformations • (mainly neural tube, limbs and digits, craniofacial structures, abdominal wall, cardiovascular system, urogenital organs, axial and appendicular skeleton) **500 mg/kg body weight**: dams: weight gain (due to decrease in gravid uterine weight) •; resorptions •	NOAEL 500 mg/kg body weight	NOAEL 62.5 mg/kg body weight	NTP (1985), Price et al. (1987)
mice CD-1 not given	gavage in distilled water, on day 11	0, 537 mg/kg body weight	only examination for gross external malformations and fetal body weight **537 mg/kg body weight**: malformations • (paws, digits)			Hardin & Eisenmann (1986, 1987)
mice CD-1 49	gavage in distilled water, days 6–13	0, 3000 mg/kg body weight	reproductive screening according to Chernoff and Kavlock, no systematic examination for malformations **3000 mg/kg body weight**: dams: mortality • (20/49); no viable litters (0/27)			Schuler et al. (1984), Plasterer et al. (1985), Hardin et al. (1987)

[a] Days refers to days of pregnancy.
[b] • = increased compared with controls; • = decreased compared with controls.

脳室の膨張、中軸骨格異常(脊柱融合、半椎)、四肢の先天性異常(鎖骨・肩甲骨異常形成、腓骨・橈骨・脛骨・尺骨湾曲)などの奇形が、低い発生率ながら認められた。さらに、骨化遅延を初めとする骨格の変異が観察された。最低濃度 25 ppm(140 mg/m^3)では、骨格変異の発生率はわずかに上昇した。しかし、これらの欠陥は、対照値(骨格の発生変異を除く)と有意差はないが、変異のパターン、タイプ、発生率は 100 ppm(558 mg/m^3)群と類似しており、著者らによると、発生毒性の反応曲線における最低作用濃度は 25 ppm(140 mg/m^3)であった。したがって、本試験では胎仔での NOAEL を明確に示すことはできなかった。母ラットについては、100 ppm(558 mg/m^3)群に相対肝重量の増加が認められたため、ジグリム暴露の NOAEL は 25 ppm(140 mg/m^3)である。

8.7.2.2 経 口

ウサギを用いた経口投与試験では、吸入暴露後と類似した作用が認められた(NTP, 1987; Schwetz et al., 1992)。吸収胚数は、先天性異常の発生と同じく 100 mg/kg 体重で増加した。個別の欠陥としては、腎と中軸骨格の発生異常、根本的な骨格の病変を伴わない四肢のばち状指などの発生頻度が最も高かった。50 mg/kg 体重では、同腹仔での胎仔死亡率と胎仔奇形の割合はいずれも(統計的有意性なく)上昇したが、同腹子での着床異常の割合は概して有意な増加を示した。Kimmel(1996)による分析と同じく、NTP 試験(1987)でも 50 mg/kg 体重が最小毒性量(LOAEL)、25 mg/kg 体重が NOAEL と考えられた。ところが、その後の Schwetz ら(1992)の発表によると、50 mg/kg 体重は用量反応曲線の最低量とみて、これを NOAEL としている。

マウスでの NOAEL は、母体への影響 500 mg/kg 体重、発生に及ぼす影響 62.5 mg/kg 体重であった。125 mg/kg では、胎仔への作用は体重低下のみであった。250 mg/kg 体重以上で、先天性異常が認められた。ジグリムに特有の先天性異常は、神経管閉鎖障害や中軸・四肢骨格の異常形態発生である(NTP, 1985; Price et al., 1987)。その他に観察された指と手足の奇形は、マウスの妊娠第 11 日のみ、ジグリム 537 mg/kg 体重を投与した別の試験においても発生した(Hardin & Eisenmann, 1986, 1987)。

マウスを用いた NTP 試験(NTP, 1985; Price et al., 1987)は、胎仔死亡、体重、先天性異常などのパラメータの組み合わせを利用して、異常発生率の算定モデルを示すために役立つ(Catalano et al., 1993)。ベンチマークドース法に従って導かれた LED_{05}(5%過剰リスクに相当する量の 95%信頼下限)は、99 mg/kg 体重であった。この値は、個別のパラメータの LED_{05} より低く、NOAEL の 62.5 mg/kg 体重より高い。

8.8 その他の毒性と作用機序

ジグリムの主要代謝物である 2-メトキシエトキシ酢酸は、等モル濃度では精巣に何ら影響を与えない(Cheever et al., 1986, 1988)。しかし、ジグリム誘発性精巣損傷のパターンは、代謝物である 2-メトキシエタノールによるものと質的に類似している(McGregor et al., 1981, 1983; Cheever et al., 1985, 1986, 1988; Lee et al., 1989)。ラットを用いた Cheever ら(1985)の試験では、両物質は精巣毒性を示し、おもにパキテン期および分裂期の精母細胞に低濃度で影響を与える。等モル濃度の 2-メトキシエタノール(388 mg/kg 体重)とジグリム(684 mg/kg 体重)の精巣毒性を比較すると、2-メトキシエタノールの毒性がより強力である。2-メトキシエタノールでは、単回投与で精母細胞に影響がみられたが、同等の影響を得るにはジグリムの反復投与が必要であった。ラットを用いた Lee ら(1989)の吸入試験によると、2-メトキシエタノール 300 ppm(930 mg/m^3)とジグリム 370 ppm(2065 mg/m^3)の精巣毒性は非常に類似しているが、前者での重症度が高い。マウスでは、両物質とも精液異常を引き起こした(McGregor et al., 1981, 1983)。ジグリム 1000 ppm(5580 mg/m^3)では、2-メトキシエタノール 500 ppm(1550 mg/m^3)より異常精子数が多く、等モル濃度であることを考慮すれば、若干ジグリムの毒性が強いと考えられる。マウスでは、ラットより高濃度の 2-メトキシ酢酸が生成されるため、マウスはラットよりジグリム毒性の影響を受けやすいと考えられる。2-メトキシエタノールはジグリムの微量代謝物に過ぎないことから、2-メトキシエタノールよりも、ジグリムのその他の代謝物や薬物動態作用がジグリム毒性の一因と考えられる。

生殖試験と発生試験において、代謝物である 2-メトキシエタノール(DuPont, 1988a; Driscoll et al., 1998)とその他のエチレングリコールジメチルエーテル(Plasterer et al., 1985; Hardin & Eisenmann, 1986, 1987; Hardin et al., 1987)で、同様の結果が得られた。DuPont 試験(DuPont, 1988a; Driscoll et al., 1998)において、2-メトキシエタノール 25 ppm(78 mg/m^3)とジグリム 25 ppm(140 mg/m^3)で、ラットに著しい総体的変異と発育遅延による変異が引き起こされた。変異のある胎仔の同腹仔に占める平均割合は、2-メトキシエタノール 46%、ジグリム 45%であるのに対しコントロールでは 32%であった。同じく、Hardin et al. の試験(Hardin & Eisenmann, 1986, 1987; Hardin et al., 1987)では、等モル濃度を使用した場合、ジグリムより 2-メトキシエタノールで、マウスの四肢異常をもたらす催奇形性が強くみられた。2-メトキシエタノール 304 mg/kg 体重投与後、胎仔の 60.1%に後肢変化が認められたが、ジグリム 537 mg/kg 体重では 38%、同時対照群では 0.6%または 0%であった。さらに本試験では、モノエチレングリコールジメチルエーテル(monoethylene glycol dimethyl ether)に同様の毒性がみられ、胎仔の 30.4%に後肢変化が現れたが、トリエチレングリコールジメチルエーテル(triethylene glycol dimethyl ether)では影響は認められなかった。マウスを用いた Plasterer ら(1985)の試験では、モノエチレングリコールジメチルエーテル、ジグリム、トリエチレングリコールジメチルエーテル

のすべてで、極めて高濃度の場合に完全吸収胚が生じた。

高濃度ジグリム暴露による吸入試験 2 件(Gage, 1970; DuPont, 1988b; Lee et al., 1989; Valentine et al., 1999)で、ラットの胸腺委縮が報告されている。さらに白血球数は減少していた。これは、その他の EGE での試験と一致した結果であり、作用機序の考察により、ラットでは免疫系が毒性の影響を受けやすい標的で、近似の免疫毒性物質はメトキシ酢酸であることが指摘された(ECETOC, 1995)。

代謝物である 2-メトキシ酢酸は、アルコールデヒドロゲナーゼの作用により、2-メトキシエタノールから生成され、毒性に重要な役割を果たすと考えられる。2-メトキシ酢酸は、活性化されてメトキシアセチル補酵素 A となり、クエン酸回路に入るか脂肪酸生合成に組み込まれる。2-メトキシ-N-アセチルグリシンなど、この回路を支える複数の 2-メトキシエタノールの代謝物が確認されている(Sumner et al., 1992; Jenkins-Sumner et al., 1996)。2-メトキシ酢酸は細胞に不可欠な代謝回路を妨害するとみられ、精巣の損傷や先天性異常が起きると考えられた。この説を裏付けるのは、単純な生理学的化合物(セリン、ホルマート、アセタート、グリシン、グルコースなど)が、毒性に対する防御になると確認されたことである(Johanson, 2000)。

9. ヒトへの影響

EGE による生殖能への影響と発生毒性を明らかにした動物試験の結果を受けて、EGE に暴露した作業員の生殖毒性エンドポイントを調査するため、疫学研究が実施された。しかし、ジグリムはこの物質の物質群の 1 つの化合物であるにすぎない(§2 参照)。EGE とジグリムの代謝物である 2-メトキシエタノールも溶剤として利用されるため、2-メトキシエタノールに暴露した塗装業者での疫学調査 1 例についても論じる。

9.1 生殖毒性

ジグリムなどの EGE は、半導体製造に利用される。半導体製造作業員 3 集団に対する疫学調査で、生殖毒性に関する有害影響を評価した。著者らの記述では、この 3 集団のメンバーが重複するか否かは不明である。各調査において、作業員が暴露していたのはジグリムを含む混合物であり、ジグリム単独では暴露しなかった。塗装工に対する単回調査では、ジグリム代謝物と EGE が暴露評価の対象となった。

半導体製造業のそれぞれ異なる 14 社の作業員を 1 集団とした。疫学調査では、後ろ向

き調査と前向き調査が実施された。EGE 暴露の確認には、対象への作業内容に関するアンケート、および産業衛生の専門家による作業環境評価を利用したが、作業員個人や作業区域の暴露は測定されなかった(Hammond et al., 1995)。製造部門の作業員は、EGE に暴露しているとみなされた。後ろ向き調査では、女性作業員に対する調査官による総合的な聞取り調査により、妊娠転帰および交絡因子(年齢、喫煙習慣、人種、学歴、所得、妊娠年齢、ストレス)に関する情報を収集した(Beaumont et al., 1995)。5 ヵ所の工場で、女性作業員の小グループを対象に、早期胎児喪失および受胎能(1 回の月経周期に対する妊娠の確率)に関する、前向き調査を実施した。聞取り調査に加え、6 ヵ月間にわたる日誌と尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)値の記録を収集した(Eskanazi et al., 1995a,b)。後ろ向き調査では、医学的に確認された妊娠 891 例中に、生児出生 774 例(86.9%)、自然流産 113 例(12.7%)、死産 4 例(0.4%)が認められた(Beaumont et al., 1995)。自然流産に関して、全体的な未調整相対危険度(RR)は 1.45(95%信頼区間[CI] = 1.02～2.05)であり、交絡因子調整後も(調整済み RR =1.43、95%CI = 0.95～2.09)ほとんど変化がなかった。作業グループごとに階層化した女性作業員の自然流産リスクは、フォトリソグラフィ作業グループ(RR = 1.67、95% CI = 1.04～2.55)、エッチング作業グループ(RR = 2.08、95%CI = 1.27～3.19)ともに、統計的有意に増加した。高濃度 EGE 区域で、マスク利用のみで作業する女性作業員の自然流産リスクは、3 倍に上昇した(RR = 3.38、95%CI = 1.61～5.73)(Swan & Forest, 1996)。前向き調査では、製造グループと非製造グループの比較においても、作業グループごとの妊娠歴の確認においても、自然流産の総発生率に統計的有意差は認められなかった(Eskenazi et al., 1995a)。しかし、EGE に暴露した女性従業作業員は、受胎能が低下した(受胎率[FR] = 0.37、95%CI = 0.11～1.19)(Eskenazi et al., 1995b)。

Correa ら(1996)は、米国東部の半導体関連工場 2 ヵ所において、女性作業員と男性作業員の配偶者に対し、後ろ向き調査による生殖毒性の検討を行った(Gray et al., 1996 の報告もある)。同工場においては、Gray ら(1996)の生殖毒性に関する前向き調査の報告もある。後ろ向き調査による EGE 暴露評価では、企業の記録に加え、作業員へのアンケートを実施した。半導体製造作業に従事する、女性作業員 561 人と男性作業員の配偶者 589 人中、115 人の妊娠が確認された。自然流産リスクの有意な上昇(オッズ比[OR] = 2.8、95%CI = 1.4～5.6)、および最高濃度暴露群の女性作業員に受胎能低下が認められた(妊娠までの性交期間 1 年以上)(OR = 4.6、95%CI = 1.6～13.3)。低濃度および中濃度暴露群では、自然流産と受胎能低下のリスクは有意に上昇しなかった。EGE 暴露の両エンドポイントに関し、低・中・高濃度暴露群を通じ有意な(P = 0.02)用量反応関係が認められた。EGE に暴露した男性作業員の配偶者には、自然流産のリスク上昇は確認されなかったが、受胎能低下のリスク上昇が疑われた。後ろ向き調査(Gray et al. 1996)では、起床時尿サンプルで hCG および卵巣ステロイドホルモンを測定し、早期妊娠や早期妊娠損失を確認した。調査では、妊娠率の低下は確認されなかったが、妊娠損失については、統計的有意性のないリスク上

昇が認められた。

Pastides ら(1988)は、半導体製造施設の女性作業員を非暴露コントロール(妊娠数 *n*=398)と比較したところ、拡散作業区域(RR=2.2、妊娠数 *n*=18、95%CI=1.1～3.6)、およびフォトリソグラフィ作業区域(RR = 1.8、妊娠数 *n* = 16、95%CI = 0.8～3.3) での自然流産リスクの上昇が認められた。本調査では、作業環境暴露濃度は入手できなかった。複数のグリコールエーテルの他に、アルシン(arsine)、ホスフィン(phosphine)、ジボラン(diborane)、キシレン(xylene)、トルエン(toluene)、ヘキサメチルジシラン(hexamethyldisilane)などへの暴露が発生していた。

造船所の塗装工 73 人とコントロール 40 人から採取した精液サンプルを分析した(Welch et al., 1988)。塗装工は、2-メトキシエタノール 0～17.7 mg /m^3(平均 2.6 mg/m^3)および 2-エトキシエタノール(=エチレングリコールモノエチルエーテル)0～80.5 mg/m^3(平均 9.9 mg/m^3) に吸入暴露した。2-メトキシエタノールと 2-エトキシエタノールへの皮膚接触の可能性も考えられた。その他に有機溶剤や金属など、非常に多くの物質への暴露が引き起こされていた。ホルモンの数値、精子の生存率、運動性、形態などに対する作用は認められなかったが、両群の精子減少症有病率に違いがみられた。精子濃度 1 億/ cm^3 の男性の割合は、暴露群が非暴露群より多かった(33%対 20%であった。塗装工と喫煙コントロールの精子減少症有病率は、同程度であった(30%対 38%、*P* =0.49)。無精子症の割合は、塗装工 5%に対しコントロール 0%であった。

9.2 血液学的影響

職業別集団による 3 件の調査で、EGE 暴露と血液学的影響との関係が検討されている。ジグリム単独での測定、あるいはジグリムのみを対象とした調査は行われなかった。2-エトキシエタノールと 2-メトキシエタノールに測定可能な濃度で暴露した、造船所の塗装工 94 人と非暴露コントロール 55 人に対する横断研究(Welch & Cullen(1988))において、塗装工の 10%では貧血(*P* =0.02)に相当するヘモグロビン値、3.4%では異常に低い多形核白血球値(*P*＝0.07)がみられたが、コントロールではみられなかった。エチレングリコールモノエーテル製造作業員 40 人によるもう 1 件の横断研究において、ヘモグロビンや白血球の数値で異常の見られる割合は、暴露作業員と非暴露コントロール(*n*＝25)間に違いはなかった(Cook et al., 1982)。ロジステイック回帰を利用して、暴露の年齢、期間、濃度で調整すると、白血球数の統計的有意な低下(27%)が疑われた。寄木張り作業員 9 人と健常人の対応対照群による小規模研究において、ヘモグロビンや赤血球の数値に変化はなかったが、NK 細胞数(抗 Leu7)と B リンパ球数の増加が認められた(Denkhaus et al., 1986)。2-ブトキシエタノール、 2-エトキシエタノール、2-メトキシエタノール、トルエン、キシレン、

2-ブタノン、その他の溶剤に対する、測定可能な濃度での暴露が認められた。対応対照群198 ペアによる調査では、グリコールエーテル含有製品の使用と急性骨髄性白血病とに、関連性は認められなかった(Hours et al., 1996)。

10. 実験室および自然界の生物への影響

10.1 水生環境

§10 記載の毒性データに関し、引用された作用量がジグリムの名目濃度と測定濃度のいずれに基づくのか、常に明らかにされているとは限らない。被験物質の濃度が、溶存有機炭素または溶液中炭素の測定により確認された例もある(Hoechst, 1994, 1995)。しかし、ジグリムは水溶性で、揮発性と吸着性が低いため(§2、§5 参照)、開放系の長期暴露試験でも、被験物質の名目濃度はすべて有効濃度に対応するとされている。

golden orfe(*Leuciscus idus*)(キタノウグイ属)へのジグリムの急性毒性は、静止試験において 96 時間 LC_0>2000 mg/L[1] と確認された。OECD ガイドライン 202 に準拠したオオミジンコ(*Daphnia magna*)を用いた急性毒性試験では、2 つの試験濃度 100 mg/L と 1000 mg/L で有害影響は認められなかった(48 時間 EC_0 >1000 mg/L)(Hoechst, 1994)。また、OECD ガイドライン 201 に準拠する、藻類(*Scenedesmus subspicatus*)へのジグリム毒性に関する試験では、72 時間 EC_{10} は 1000 mg/L(最高試験濃度)であった(Hoechst, 1995)。

カエルの一種である *Rana brevipoda* のオタマジャクシに対するジグリム短時間暴露の影響 LC_{50} は、22000～8300 mg/L(試験期間 3～48 時間)であった(Nishiuchi, 1984)。

EC ガイドライン 88/302 Part C(OECD ガイドライン 209)に準拠する活性汚泥呼吸阻害試験において、EC_{10} は >1000 mg/L と確認された(Hoechst, 1989b)。

上記の試験では、急性毒性のみが確認されている。哺乳類による試験で観察された、ジグリムの生殖毒性(§8.7、§9.1 参照)を認識しておくことは重要である。

10.2 陸生環境

オーストラリアの土壌サンプルから分離した陸生の真菌 *Cladosporium resinae*(35A 株)の胞子発芽率と菌糸成長率に対するジグリムの影響を調査したところ、毒性閾値は 9430

[1] Hoechst(1979) Abwasserbiologische Untersuchung von Dialkylglykolathern ouf die Goldorfe(*Leuciscus idus*). Frankfurt am Main, Hoechst AG, 2pp. (未発表の試験結果)

mg/L(1% v/v)、菌糸成長を完全に阻害する濃度は 188600 mg/L であった(Lee & Wong, 1979)。

ミカンコミバエ(*Dacus dorsalis*)とチチュウカイミバエ(*Ceratitis capitata*)用燻蒸剤のスクリーニング試験において、2 時間燻蒸後の各ミバエの 24 時間齢の軟卵および成熟幼虫では、48 時間 LD_{50} が＞98 mg/m^3 と確認された(Burditt et al., 1963)。

11. 影響評価

11.1 健康への影響評価

11.1.1 危険有害性の特定と暴露反応の評価

ジグリムは消化管から速やかに吸収、代謝され、おもに尿中に排泄される。ジグリムは、その他の EGE と同様に皮膚から速やかに吸収されると想定される。主要な代謝物は、2-メトキシエトキシ酢酸である。しかし、ジグリムの生殖毒性は、2-メトキシエタノールから生成されるマイナーな代謝物である、2-メトキシ酢酸に原因がある。代謝による 2-メトキシ酢酸の生成量は、種による違いがある。ヒトやマウスは、ラットより生成量が多く、したがって生殖への影響も受けやすい。

経口・吸入暴露によるジグリムの急性毒性は、弱い。ジグリムは、皮膚と眼へのわずかな刺激がある。ジグリムの感作性を検討した資料は見当たらない。

複数のエームス試験や不定期 DNA 合成試験では、ジグリムの *in vitro* での遺伝毒性は証明されなかった。さらに、*in vivo* でも骨髄細胞の染色体異常数は増加しなかった。優性致死試験の陽性結果は、受精能へのジグリムの影響によると考えられる。

ジグリム毒性のおもな対象は、雄の生殖器官である。用量依存性変化がみられるのは精巣、精巣上体、前立腺、精嚢などの重量である。顕微鏡評価の結果、精巣萎縮が明らかで、発達中の精母細胞がおもに影響を受けることが分かった。吸入・経口暴露後のラットとマウスによる複数の試験において、影響が認められた。低濃度では、可逆性の影響がみられた。約 1100 ppm(6138 mg/m^3)では、影響が調査期間の 84 日間持続した。ラットへの生殖毒性の NOAEL は、30 ppm(167 mg/m^3)であった。優性致死試験において、1000 ppm(5580 mg/m^3)群では精巣の形態学的変化に生殖能低下を伴うが、250 ppm(1395 mg/m^3)群では伴わないことが分かった。ジグリムの長期試験は見当たらない。

ジグリムは、強力な催奇形物質である。低濃度で発生への影響がみられるが、母体毒性は伴わない。胎仔体重への影響、胚吸収数の増加、多様な組織や器官系での変異／奇形の発生率上昇などが認められた。ラットの吸入経路での LOAEL は 25 ppm(140 mg/m^3)、ウサギの経口経路での NOAEL は 25 mg/kg 体重であった。体重増加の低下として現れる母体毒性は、やや弱い。異なる 3 種の動物(ラット、ウサギ、マウス)で認められたこと、また異なる暴露経路(吸入、経口)で発生していることから、これらの結果のヒトへの関連性が明らかである。

半導体関連企業の女性作業員に対する、大規模な 2 件の疫学調査において、ジグリムを含む EGE への暴露で起きる自然流産のリスクが検討された。1 件の調査では、EGE に暴露した男性作業員の配偶者へのリスクも取り上げた。調査では、EGE への職業性暴露と自然流産リスクとの関連を認めたられた。他方の調査では、用量反応関係を証明することができた。ジグリム単独では、暴露による自然流産のリスクを検討することができなかった。

EGE 暴露による女性作業員の受胎率への影響は明確でない。2 件の後ろ向き調査で、受胎率を検討した。1 件でわずかな低下を認めたが、もう 1 件では影響を認めなかった。

ジグリムの代謝物でもある溶剤の 2-メトキシエタノールに暴露した塗装工では、精子減少症と無精子症の発生率が増加した。しかし、塗装工は、その他にも有機溶媒や金属など多様な物質に暴露していた。

11.1.2　耐容摂取量／耐容濃度または指針値の設定基準

EHC170(IPCS, 1994)によるジグリム吸入摂取量の指針値は、ラットの発生毒性試験に基づいて決定することができるが(DuPont, 1988a; Driscoll et al., 1998)、LOAEL は 25 ppm (140 mg/m^3)であった。著者らによれば、LOAEL の 25 ppm(140 mg/m^3)は用量反応曲線の最低値であり、安全係数 2 を NOAEL に外挿することは妥当である。さらに、安全係数 10 を個人間変動に、同じく安全係数 10 を種間変動に外挿すると、指針値は約 0.1 ppm(0.6 mg/m^3)となる。

経口経路では、信頼性のある反復投与毒性試験に基づく NOAEL を入手することはできない。しかし、吸入試験の場合と同じく、発生毒性を最も関連性の高いエンドポイントと考えると、ウサギを用いた試験で NOAEL を 25 mg/kg 体重としているため、これを採用できる。安全係数 10 を個人間変動に、同じく安全係数 10 を種間変動に外挿すると、指針値は 0.25 mg/kg 体重である。

11.1.3　リスクの総合判定例

ジグリムへの暴露濃度をその他の EGE と同様と想定すると、暴露の TWA は、製造工程でおそらく最大 36 mg/m^3、半導体関連企業で最大 3 mg/m^3、塗装作業で最大 31 mg/m^3 である。暴露濃度は、§11 の初めに示した、一般住民への指針値である 0.6 mg/m^3 よりかなり高い。さらに、ジグリムの経皮取込み率の高さを考慮するべきである。保護手袋にはかなりのジグリム浸透性がみられることにも注目する必要がある。ニトリルゴム、ブチルゴム、ネオプレン製手袋の保護力が優れている。

作業環境でのリスクを総合判定すると、ヒトへの健康影響がおおいに懸念されるとの結論に至る。化粧品については、ジグリム含有の有無、またその濃度に関して、データは入手できない。ジグリムには生殖毒性があり、一般市民の如何なる暴露も避けるべきである。

11.1.4　ヒトへの健康影響評価における不確実性

ジグリム毒性の標的は生殖系であるとする考え方の確実性は高い。複数の動物種と投与経路の試験で得られた、一貫した結果に基づく結論である。疫学的調査から、ヒトへのリスクも指摘されている。

動物でのジグリム長期暴露試験は実施されていない。したがって、全てのエンドポイントで信頼度の高い分析がなされたもわけでなく、短期試験による NOAEL については、ある程度の不確実性も考慮する余地がある。

一般消費者の重要な暴露源となりうる、化粧品へのジグリム含有の有無について、データは入手できない。

11.2　環境への影響評価

環境中へのジグリムの放出は、産業プロセスでの溶剤、反応剤、分離剤としての利用によるものが考えられる。一般消費者向けジグリム含有製品(化粧品、水性塗料)も、軽微ながら関わりが考えられるが、入手できるデータからは数値化できない。

ジグリムの主要な標的コンパートメントは水圏である。ジグリムは本質的に生分解性であり、増殖誘導期がかなり長く、活性汚泥への吸着性が高い。生物蓄積性と土壌蓄積性はあまり問題にならない。

実験的試験から入手したデータによると、水生生物に対するジグリムの毒性は低い。報告によると、ミジンコ属の 48 時間 EC_0、および藻類の 72-h EC_{10} はともに、＞1000 mg/L であった。1980 年代初頭のモニターによるジグリム測定値が＜0.005 mg/L であった地表水が、得られたこの EC_0/EC_{10} より高くなることはないと考えられる。したがって、入手したデータでは､ジグリムが水性生物に対し著しいリスクをもつことは指摘されていない。

暴露濃度の測定値が不足しており、陸生生物に関するリスクの総合判定はできない。しかし、ジグリムの利用形態から、陸生生物への高濃度暴露は考えられない。

12. 国際機関によるこれまでの評価

これまでの国際機関による評価は、確認されなかった。

REFERENCES

Atkinson R (1989) Kinetics and mechanisms of the gas-phase reactions of the hydroxyl radical with organic compounds. *Journal of physical and chemical reference data*, 1:143.

Baumann W, Muth A (1997) *Farben und Lacke: Daten und Fakten zum Umweltschutz.* Berlin, Springer.

Beaumont JJ, Swan SH, Hammond SK, Samuels SJ, Green RS, Hallock MF, Dominguez C, Boyd P, Schenker MB (1995) Historical cohort investigation of spontaneous abortion in the semiconductor health study: Epidemiologic methods and analyses of risk in fabrication overall and in fabrication work groups. *American journal of industrial medicine*, 28:735–750.

Brooke I, Cocker J, Delic JI, Payne M, Jones K, Gregg NC, Dyne D (1998) Dermal uptake of solvents from the vapour phase: an experimental study in humans. *Annals of occupational hygiene*, 42:531–540.

Brotherton RJ, Weber CJ, Guibert CR, Little JL (1999) Boron compounds. In: *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*, 6th ed. Weinheim, Wiley VCH (electronic release).

BUA (1993a) *Diethylene glycol dimethyl ether (bis(2-methoxyethyl)-ether).* GDCh Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA). Stuttgart, Hirzel, pp. 1–64 (BUA Report 67).

BUA (1993b) *OH-Radikale in der Troposphäre; Konzentration und Auswirkung.* GDCh Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA). Stuttgart, Hirzel, pp. 1–163 (BUA-Report 100).

Burditt AK Jr, Hinman FG, Balock JW (1963) Screening of fumigants for toxicity to eggs and larvae of the oriental fruit fly and Mediterranean fruit fly. *Journal of economic entomology*, 56:261–265.

Catalano PJ, Scharfstein DO, Ryan LM, Kimmel CA, Kimmel GL (1993) Statistical model for fetal death, fetal weight, and malformation in developmental toxicity studies. *Teratology*, 47(4):281–290.

Cheever KL, Weigel WW, Richards DE, Lal JB, Plotnick HB (1985) Testicular effects of bis(2-methoxyethyl) ether in the adult male rat: equimolar dose comparison with 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol. *Toxicologist*, 5:140.

Cheever KL, Richards DE, Weigel WW, Lal JB, Dinsmore AM, Daniel FB (1986) Metabolism of a testicular toxin, bis(2-methoxyethyl) ether, in the rat. *Toxicologist*, 6:32.

Cheever KL, Richards DE, Weigel WW, Lal JB, Dinsmore AM, Daniel FB (1988) Metabolism of bis(2-methoxyethyl) ether in the adult male rat: evaluation of the principal metabolite as a testicular toxicant. *Toxicology and applied pharmacology*, 94:150–159.

Cheever KL, Richards DE, Weigel WW, Begley KB (1989a) The role of enzyme induction on metabolite formation of bis(2-methoxyethyl) ether in the rat. *Toxicology and industrial health*, 5:601–607.

Cheever KL, Weigel WW, Richards DE, Lal JB, Plotnick HB (1989b) Testicular effects of bis(2-methoxyethyl)ether in the adult male rat. *Toxicology and industrial health*, 5:1099–1109.

Cook RR, Bodner KM, Kolesar RC, Uhlmann CS, VanPeenen PFD, Dickson GS, Flanagan K (1982) A cross-sectional study of ethylene glycol monomethyl ether process employees. *Archives of environmental health*, 37(6):346–351.

Corn M, Cohen R (1993) Real-time measurement of sub-ppm concentrations of airborne chemicals in semiconductor manufacturing. *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology*, 3(S1):37–49.

Correa A, Gray RH, Cohen R, Rothman N, Shah F, Seacat H, Corn M (1996) Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility. *American journal of epidemiology*, 143(7):707–717.

Dagaut P, Wallington IJ, Liu R, Kurylo MJ (1988) *22nd International Symposium on Combustion, Seattle, WA* [cited in Atkinson, 1989].

Daniel FB, Eisenmann C, Cheever KL, Richards DE, Weigel WW (1986) Metabolism of a reproductive toxin bis-2-methoxyethyl ether in the pregnant mouse. *Teratology*, 33:75C.

Daniel FB, Cheever KL, Begley KB, Richards DE, Weigel WW, Eisenmann CJ (1991) Bis(2-methoxyethyl)ether: metabolism and embryonic disposition of a developmental toxicant in the pregnant CD-1 mouse. *Fundamental and applied toxicology*, 16(3):567–575.

Denkhaus W, Steldern DV, Botzenhardt U, Konietzko H (1986) Lymphocyte subpopulations in solvent-exposed workers. *International archives of occupational and environmental health*, 57:109–115.

Driscoll CD, Valentine R, Staples RE, Chromey NC, Kennedy GL Jr (1998) Developmental toxicity of diglyme by inhalation in the rat. *Drug and chemical toxicology*, 21(2):119–136.

DuPont (1988a) *Teratogenicity study of diglyme in the rat*. Newark, NJ, E.I. Du Pont de Nemours & Co., 289 pp.

DuPont (1988b) *Subchronic inhalation toxicity study with diglyme.* Newark, NJ, E.I. Du Pont de Nemours & Co., 445 pp.

DuPont (1989) *Subchronic inhalation toxicity study with diglyme.* Newark, NJ, E.I. Du Pont de Nemours & Co., 187 pp.

EC (1996) *The international nomenclature of cosmetic ingredients.* European Commission (http://www.cosmetic-world.com/inci/default.htm).

ECETOC (1995) *The toxicology of glycol ethers and its relevance to man.* Brussels, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, pp. 1–350 (Technical Report No. 64).

Eskenazi B, Gold EB, Lasley BL, Samuels SJ, Hammond SK, Wight S, O'Neill Rasor M, Hines CJ, Schenker MB (1995a) Prospective monitoring of early fetal loss and clinical spontaneous abortion among female semiconductor workers. *American journal of industrial medicine*, 28(6):833–846.

Eskenazi B, Gold EB, Samuels SJ, Wight S, Lasley BL, Hammond SK, O'Neill Rasor M, Schenker MB (1995b) Prospective assessment of fecundability of female semiconductor workers. *American journal of industrial medicine*, 28(6):817–831.

Filon FL, Fiorito A, Adami G, Barbiere P, Coceani N, Bussar R, Reisenhofer E (1999) Skin absorption *in vitro* of glycol ethers. *International archives of occupational and environmental health*, 72:480–484.

Funasaki N, Hada S, Neya S, Machida K (1984) Intramolecular hydrophobic association of two alkyl chains of oligoethylene glycol diethers and diesters in water. *Journal of physical chemistry*, 88:5786–5790.

Gage JC (1970) The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. *British journal of industrial medicine*, 27:1–18.

Gray RH, Correa A, Hakim R, Cohen R, Corn M, Shah F, Rothman N, Hou W, Secat H (1996) Ethylene glycol ethers and reproductive health in semiconductor workers. *Occupational hygiene*, 2(1–6):331–338.

Greim H, ed. (1994) Diethylene glycol dimethyl ether. In: *Occupational toxicants. Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens*. Weinheim, Wiley-VCH, pp. 41–50.

Groeseneken D, van Vlem E, Veulemans H, Masschelein R (1986) Gas chromatographic determination of methoxyacetic and ethoxyacetic acid in urine. *British journal of industrial medicine*, 43:62–65.

Gulyas H, Reich M, Sekoulov I (1994) Characterisation of a biologically treated wastewater from oil reclaiming: recording of low molecular weight organics and estimation of humic substances. *Water science and technology*, 29(9):195–198.

Hammond SK, Hines CJ, Hallock MF, Woskie SR, Abdollahzadeh S, Iden CR, Anson E, Ramsey F, Schenker MB (1995) Tiered exposure-assessment strategy in the semiconductor health study. *American journal of industrial medicine*, 28(6):661–680.

Hardin BD (1983) Reproductive toxicity of the glycol ethers. *Toxicology*, 27:91–102.

Hardin BD, Eisenmann CJ (1986) Relative potency of four ethylene glycol ethers for induction of paw malformations in the mouse. *Teratology*, 33:85C.

Hardin BD, Eisenmann CJ (1987) Relative potency of four ethylene glycol ethers for induction of paw malformations in the CD-1 mouse. *Teratology*, 35:321–328.

Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, Booth GM, Hazelden KP, MacKenzie KM, Piccirillo VJ, Smith KN (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratogenesis, carcinogenesis, mutagenesis*, 7:29–48.

Harris JC (1990) Rate of hydrolysis. In: Lyman WJ, Reehl WF, Rosenblatt DH, eds. *Handbook of chemical property estimation methods: Environmental behavior of organic compounds*. New York, NY, McGraw-Hill Book Company, pp. 7-1–7-48.

Hoechst (1979a) *Inhalationstoxizität im Zeitsättigungstest von Diethylenglykol-dimethylether an männlichen und weiblichen SPF-Wistar-Ratten.* Frankfurt am Main, Hoechst AG, 10 pp. (Report 488/79; unpublished).

Hoechst (1979b) *Akute orale Toxizität von Diethylenglykol-dimethylether an weiblichen Ratten*. Frankfurt am Main, Hoechst AG, 4 pp. (Report 376/79; unpublished).

Hoechst (1979c) *Haut- und Schleimhautverträglichkeit von Diethylenglykol-dimethelether an Kaninchen*. Frankfurt am Main, Hoechst AG, 10 pp. (Report 447/79; unpublished).

Hoechst (1979d) *Test for mutagenicity in bacteria strains in the absence and presence of a liver preparation*. Frankfurt am Main, Hoechst AG, 7 pp. (Report 53/79; unpublished).

Hoechst (1979e) *Mutagenicity evaluation of diethyleneglycol-dimethylether in the Ames* Salmonella*/microsome plate test.* Frankfurt am Main, Hoechst AG, 15 pp. (Report 743/79, unpublished).

Hoechst (1989a) *Prüfberichte: ökologische Untersuchungen.* Frankfurt am Main, Hoechst AG, 4 pp. (unpublished report).

Hoechst (1989b) *Untersuchung auf Bakterienschädlichkeit: Sauerstoff-Zehrungs-Hemmtest.* Frankfurt am Main, Hoechst AG, 1 p. (unpublished report).

Hoechst (1990) *DIN-Sicherheitsdatenblatt vom 06.07.1990.* Frankfurt am Main, Hoechst AG, 2 pp. (unpublished report).

Hoechst (1991) *Schriftliche Mitteilung vom 12.09.1991*. Frankfurt am Main, Hoechst AG, 8 pp. (unpublished report).

Hoechst (1994) *Prüfung der toxischen Wirkung von Diethylenglykoldimethylether auf Kleinkrebse (*Daphnia magna*).* Hoechst AG, Frankfurt am Main (unpublished report).

Hoechst (1995) *Prüfung der Schadwirkung gegenüber Algen (Algentoxizität) von Diethylenglykoldimethylether*. Hoechst AG, Frankfurt am Main (unpublished report).

Hours M, Dananche B, Caillat-Vallet E, Fevotte J, Philippe J, Boiron O, Fabry J (1996) Glycol ethers and myeloid acute leukemia: a multicenter case control study. *Occupational hygiene*, 2:405–410.

HSDB (1983) *Hazardous Substances Data Bank*. Bethesda, MD, National Library of Medicine.

Hubner B, Geibel K, Angerer J (1992) Gas-chromatographic determination of propylene- and diethylene glycol ethers in urine. *Fresenius journal of analytical chemistry*, 342:746–748.

IPCS (1994) *Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 170).

IPCS (2000) *International Chemical Safety Card — Diethylene glycol dimethyl ether.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 1357).

Jenkins-Sumner S, Stedman D, Cheng S, Welsch F, Fennell T (1996) Characterization of urinary metabolites produced following administration of [1,2, methoxy-^{13}C]-2-methoxyethanol to male F-344 rats and pregnant CD-1 mice. *Occupational hygiene*, 2:25–31.

Johanson G (1996) An overview of glycol ethers metabolism and toxicokinetics. *Occupational hygiene*, 2:5–24.

Johanson G (2000) Toxicity review of ethylene glycol monomethyl ether and its acetate ester. *Critical reviews in toxicology*, 30:307–345.

Johanson G, Boman A (1991) Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol vapour in human subjects. *British journal of industrial medicine*, 48:788–792.

Karsten E, Lueckert O (1992) *Lackrohstofftabellen*, 9th ed. Hanover, Curt R. Vincentz Verlag.

Kezic S, Mahieu K, Monster AC, de Wolff FA (1997) Dermal absorption of vaporous and liquid 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol in volunteers. *Occupational and environmental medicine*, 54:38–43.

Kimmel CA (1996) Reproductive and developmental effects of diethylene and triethylene glycol (methyl-, ethyl-) ethers. *Occupational hygiene*, 2:131–151.

Kiwa (1986) *Organische Microverontreinigingen in rijn (Lobith) en maas (Keizersveer) 1985 — Componentenanalyse en mutageniteit*. Nieuwegein, Kiwa N.V., 4 pp.

Lauret J-M, Prud'homme E, Salmon P (1989) Recherche sur le traitement biologique des lixiviats des centres d'enfouissement technique. *Techniques sciences methodes*, 3:149–158.

Lee KH, Wong HA (1979) Toxic effects of some alcohol and ethylene glycol derivatives on *Cladosporium resinae*. *Applied and environmental microbiology*, 38:24–28.

Lee KP, Kinney LA, Valentine R (1989) Comparative testicular toxicity of bis(2-methoxyethyl)ether and 2-methoxyethanol in rats. *Toxicology*, 59:239–258.

Linders JBHJ, Morra CFH, den Boer AC, Ruijgrok CTM (1981) *Inventory of organic substances in the river Rhine in 1979.* Leidschendam, National Institute for Water Supply, pp. 1–42.

McGregor DB, Willins MJ, McDonald P, Holmstrom M, McDonald D, Neimeier R (1981) Bis-2-methoxyethyl ether and 2-methoxy ethanol results from multiple assay for genotoxic potential. *Environmental mutagenesis*, 3:381–382.

McGregor DB, Willins MJ, McDonald D, Holmstrom M, McDonald D, Niemeier RW (1983) Genetic effects of 2-methoxyethanol and bis(2-methoxyethyl)ether. *Toxicology and applied pharmacology*, 70:303–316.

Messner G (1988) Experiences and considerations to environmental and working place protection. Processing of Probimer 52. *Galvanotechnik*, 79:3072–3079.

Morra CF, Linders JB, den Boer A, Ruijgrok TM, Zoeteman BC (1979) *Organic chemicals measured during 1978 in the river Rhine in the Netherlands*. Leidenschendam, National Institute for Water Supply, pp. 1–21.

Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E (1986) *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environmental mutagenesis*, 8(S7):1–119.

Nagano K, Nakayama E, Oobayashi H, Nishizawa T, Okuda H, Yamazaki K (1984) Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. *Environmental health perspectives*, 57:75–84.

NIOSH (1990) *Criteria for a recommended standard: occupational exposure to ethylene glycol monobutyl ether and ethylene glycol monobutyl acetate. Appendix A. Methods for sampling and analysis of EGBE and EGBEA in air*. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health (DHHS (NIOSH) Publication No. 90-118; http://www.cdc.gov/niosh/90-118.html).

NIOSH (1991) *Criteria for a recommended standard: occupational exposure to ethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether, and their acetates. Appendix A. Methods for sampling and analysis of EGME, EGEE, EGMEA, and EGEEA in air*. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health (DHHS (NIOSH) Publication No. 91-119).

NIOSH (1996) Volatile organic compounds (screening) Method 2549. In: *NIOSH manual of analytical methods*, 4th ed. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health, 8 pp. (http://ehs.clemson.edu/niosh/pdfs/2549.pdf).

Nishiuchi Y (1984) Toxicity of agrochemicals to freshwater organisms. III. Solvents. *Suisan Zoshoku*, 32:115–119.

NTP (1985) *Teratologic evaluation of diethylene glycol dimethyl ether (CAS No. 111-96-6) administered to CD-1 mice on gestational day 6 through 15.* Research Triangle Park, NC, National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program (NTP-85-255; PB86-135233).

NTP (1987) *Teratologic evaluation of diethylene glycol dimethyl ether (CAS No. 111-96-6) administered to New Zealand White rabbits on gestation days 6 through 19.* Research Triangle Park, NC, National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program (NTP-87-108; PB 87-209532).

OECD (1997) *The 1997 OECD list of high production volume chemicals.* Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development.

Ogata Y, Tomizawa K, Fujii K (1978a) Photo-induced oxidation of diethylene glycol dimethyl ether and analogues with aqueous hydrogen peroxide. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 51:2628–2633.

Ogata Y, Takagi K, Suzuki T (1978b) Photolytic oxidation of ethylene glycol dimethyl ether and related compounds by aqueous hypochlorite. *Journal of the Chemical Society — Perkin Transactions II*, 2:562–567.

Pastides H, Calabrese EJ, Hosmer DW, Harris DR Jr (1988) Spontaneous abortion and general illness symptoms among semiconductor manufacturers. *Journal of occupational medicine*, 30:543–551.

Paustenbach DJ (1988) Assessment of the developmental risks resulting from occupational exposure to selected glycol ethers within the semiconductor industry. *Journal of toxicology and environmental health*, 23:29–75.

Plasterer MR, Bradshaw WS, Booth GM, Carter MW, Schuler RL, Hardin BD (1985) Developmental toxicity of nine selected compounds following prenatal exposure in the mouse: naphthalene, *p*-nitrophenol, sodium selenite, dimethyl phthalate, ethylenethiourea, and four glycol ether derivatives. *Journal of toxicology and environmental health*, 15:25–38.

Plieninger P, Marchl D (1999) Occurrence of ester and ether derivatives of polyvalent alcohols in indoor air of 200 Berlin households. In: *Indoor Air '99, Proceedings of the 8th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Edinburgh, Scotland, 8–13 August 1999. Vol. 4.* London, Construction Research Communications Ltd., pp. 171–176.

Price CJ, Kimmel CA, George JD, Marr MC (1987) The developmental toxicity of diethylene glycol dimethyl ether in mice. *Fundamental and applied toxicology*, 8:115–126.

Rebsdat S, Mayer D (1999) Ethylene glycol. In: *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*, 6th ed. Weinheim, Wiley VCH (electronic release).

Richards DE, Begley KB, DeBord DG, Cheever KL, Weigel WW, Tirmenstein MA, Savage RE Jr (1993) Comparative metabolism of bis(2-methoxyethyl)ether in isolated rat hepatocytes and in the intact rat: effects of ethanol on *in vitro* metabolism. *Archives of toxicology*, 67(8):531–537.

Rittmeyer P, Wietelmann U (1999) Hydrides. In: *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*, 6th ed. Weinheim, Wiley VCH (electronic release).

Ross B, Johanson G, Foster GD, Eckel WP (1992) Glycol ethers as groundwater contaminants. *Applied hydrogeology*, 1:66–76.

Roy D, Anagnostu G, Chaphalkar P (1994) Biodegradation of dioxane and diglyme in industrial waters. *Journal of environmental science and health, Part A, Environmental science and engineering*, 29(1):129–147.

Sakai T, Araki T, Masuyama Y (1993) Determination of urinary alkoxyacetic acids by a rapid and simple method for biological monitoring of workers exposed to glycol ethers and their acetates. *International archives of occupational and environmental health*, 64:495–498.

Schuler RL, Hardin BD, Niemeier RW, Booth G, Hazelden K, Piccirillo V, Smith K (1984) Results of testing fifteen glycol ethers in a short-term *in vivo* reproductive toxicity assay. *Environmental health perspectives*, 57:141–146.

Schwetz BA, Price CJ, George JD, Kimmel CA, Morrissey RE, Marr MC (1992) The developmental toxicity of diethylene and triethylene glycol dimethyl ethers in rabbits. *Fundamental and applied toxicology*, 19(2):238–245.

Stolz P, Weis N, Krooss J (1999) Nomenclature and occurrence of glycols and their derivatives in indoor air. In: Salthammer T, ed. *Organic indoor air pollutants, occurrence-measurement-evaluation.* Weinheim, Wiley VCH, pp. 117–125.

Sumner SCJ, Stedman DB, Clarke DO, Welsch F, Fennell TRJ (1992) Characterization of urinary metabolites from [1,2, methoxy-^{13}C]-2-methoxyethanol in mice using ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chemical research in toxicology*, 5:553–560.

Swan SH, Forest W (1996) Reproductive risks of glycol ethers and other agents used in semiconductor manufacturing. *Occupational hygiene*, 2(1–6):373–385.

Thomas RG (1990) Volatilization from water. In: Lyman WJ, Reehl WF, Rosenblatt DH, eds. *Handbook of chemical property estimation methods: Environmental behavior of organic compounds*. New York, NY, McGraw-Hill Book Company, pp. 15.1–15.34.

Tirmenstein MA (1993) Comparative metabolism of bis(2-methoxyethyl) ether by rat and human hepatic microsomes: Formation of 2-methoxyethanol. *Toxicology in vitro*, 7(5):645–652.

Toraason M, Richards DE, Tirmenstein MA (1996) Metabolism of diglyme by rat hepatocytes and human microsomes. *Occupational hygiene*, 2(1–6):33–43.

Valentine R, O'Neill AJ, Lee KP, Kennedy GL Jr (1999) Subchronic inhalation toxicity of diglyme. *Food and chemical toxicology*, 37(1):75–86.

Welch LS, Cullen MR (1988) Effect of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: III. Hematologic effects. *American journal of industrial medicine*, 14:527–536.

Welch LS, Schrader SM, Turner TW, Cullen MR (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction. *American journal of industrial medicine*, 14:509–526.

APPENDIX 1 — SOURCE DOCUMENTS

BUA (1993a) *Diethylene glycol dimethyl ether (bis(2-methoxyethyl)-ether)*. GDCh Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA). Stuttgart, Hirzel, pp. 1–64 (BUA Report 67)

For the BUA review process, the company that is in charge of writing the report (usually the largest producer in Germany) prepares a draft report using literature from an extensive literature search as well as internal company studies. This draft is subject to a peer review in several readings of a working group consisting of representatives from government agencies, the scientific community, and industry.

The original German version of this report was published in 1991.

Greim H, ed. (1994) Diethylene glycol dimethyl ether. In: *Occupational toxicants. Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens*. Weinheim, Wiley-VCH, pp. 41–50

The scientific documentations of the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK) are based on critical evaluations of the available toxicological and occupational medical data from extensive literature searches and of well documented industrial data. The evaluation documents involve a critical examination of the quality of the database indicating inadequacy or doubtful validity of data and identification of data gaps. This critical evaluation and the classification of substances are the result of an extensive discussion process by the members of the Commission proceeding from a draft documentation prepared by members of the Commission, by ad hoc experts, or by the Scientific Secretariat of the Commission. Scientific expertise is guaranteed by the members of the Commission, consisting of experts from the scientific community, industry, and employers associations.

APPENDIX 2 — CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on diglyme was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS national contact points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

M. Baril, International Programme on Chemical Safety/Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec, Canada

R. Benson, Drinking Water Program, US Environmental Protection Agency, USA

R. Cary, Health and Safety Executive, United Kingdom

R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, USA

J. Gift, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, USA

R. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Germany

C. Hiremath, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, USA

P. Howden, Health and Safety Executive, United Kingdom

G. Johanson, National Institute for Working Life, Sweden

S. Kristensen, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Australia

J. Montelius, National Institute for Working Life, Sweden

H. Savolainen, Ministry of Social Affairs and Health, Finland

K. Ziegler-Skylakakis, Commission of the European Communities/European Union, Luxembourg

APPENDIX 3 — CICAD FINAL REVIEW BOARD

Geneva, Switzerland, 8–12 January 2001

Members

Dr A.E. Ahmed, Molecular Toxicology Laboratory, Department of Pathology, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX, USA

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Merseyside, United Kingdom (*Chairperson*)

Dr R.S. Chhabra, General Toxicology Group, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA

Dr S. Czerczak, Department of Scientific Information, Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr O.M. Faroon, Division of Toxicology, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr A. Hirose, Division of Risk Assessment, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr P.D. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Cambridgeshire, United Kingdom (*Rapporteur*)

Dr D. Lison, Industrial Toxicology and Occupational Medicine Unit, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium

Dr R. Liteplo, Existing Substances Division, Bureau of Chemical Hazards, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr I. Mangelsdorf, Chemical Risk Assessment, Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Ms M.E. Meek, Existing Substances Division, Safe Environments Program, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada (*Vice-Chairperson*)

Dr S. Osterman-Golkar, Department of Molecular Genome Research, Stockholm University, Stockholm, Sweden

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr S. Soliman, Department of Pesticide Chemistry, Faculty of Agriculture, Alexandria University, El-Shatby, Alexandria, Egypt

Dr M. Sweeney, Education and Information Division, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Professor M. van den Berg, Environmental Sciences and Toxicology, Institute for Risk Assessment Sciences, University of Utrecht, Utrecht, The Netherlands

Observers

Dr W.F. ten Berge, DSM Corporate Safety and Environment, Heerlen, The Netherlands

Dr K. Ziegler-Skylakakis, Commission of the European Communities, Luxembourg

Secretariat

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr Y. Hayashi, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr P.G. Jenkins, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr M. Younes, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

国際化学物質安全性カード

ジエチレングリコールジメチルエーテル

ICSC番号:1357

ジエチレングリコールジメチルエーテル
DIETHYLENE GLYCOL DIMETHYL ETHER
Bis(2-methoxyethyl) ether
Diglyme
1,1'-Oxybis(2-methoxyethane)
Dimethyl carbitol
DEGDME
$C_6H_{14}O_3$ / $(CH_3OCH_2CH_2)_2O$
分子量:134.2

CAS登録番号:111-96-6
RTECS番号:KN3339000
ICSC番号:1357
国連番号:1993
EC番号:603-139-00-0

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	引火性である。	**裸火禁止、火花禁止、禁煙。**	粉末消火薬剤、水噴霧、泡消火薬剤、二酸化炭素
爆発	51℃以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。	51℃以上では、密閉系および換気。	火災時:水を噴霧して容器類を冷却する。
身体への暴露		**あらゆる接触を避ける！**	
吸入	咳、息切れ	換気、局所排気、または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。
皮膚	**吸収される可能性あり！** 発赤	保護手袋、保護衣	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。
眼	発赤、痛み	安全眼鏡	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	灼熱感	作業中は飲食、喫煙をしない。	口をすすぐ。多量の水を飲ませる。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・すべての発火源を取り除く。 ・換気。 ・漏れた液を密閉式の容器に集める。 ・残留液を砂または不活性吸収剤に吸収させて安全な場所に移す。 ・(個人用保護具:有機ガスおよび蒸気用フィルター付マスク)	・耐火設備(条件)。 ・強力な酸化剤から離しておく。	・EU分類 記号:T R:60-61-10-19 S:53-45 ・国連危険物分類(UN Hazard Class):3 ・国連包装等級(UN Packing Group):Ⅲ

重要データは 次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

ジエチレングリコールジメチルエーテル

ICSC番号:1357

重要データ	**物理的状態; 外観:** **特徴的な臭気のある、無色の液体** **物理的危険性:** **化学的危険性:** 爆発性過酸化物を生成することがあると推測される。強力な酸化剤と激しく反応する。 **許容濃度:** TLV は設定されていない。 MAK:5 ppm, 28 mg/m^3; 皮膚吸収(H); ピーク暴露限度カテゴリー:Ⅱ(8); 妊娠中のリスクグループ:B; (DFG 2004) (訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values 参照)	**暴露の経路:** 体内への吸収経路:蒸気の吸入、経口摂取、経皮 **吸入の危険性:** 20℃で気化すると、空気が汚染されてやや急速に有害濃度に達することがある。 **短期暴露の影響:** 眼、皮膚、気道を軽度に刺激する。 **長期または反復暴露の影響:** 動物試験では人で生殖・発生毒性を引き起こす可能性があることが示されている。
物理的性質	・沸点:162℃ ・融点:−68℃ ・比重(水=1):0.95 ・水への溶解性:混和する	・蒸気圧:0.33 kPa(20℃) ・相対蒸気密度(空気=1):4.6 ・20℃での蒸気/空気混合気体の相対密度(空気=1):1.01 ・引火点:51℃(C.C.) ・発火温度:190℃ ・爆発限界:1.5〜17.4 vol%(空気中) ・log Pow (オクタノール/水分配係数):−0.36
環境に関するデータ		

注

・蒸留前に過酸化物をチェックする;検出された場合は除去する。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)−30GF1−Ⅲ
NFPA(米国防火協会)コード:H(健康危険性)1;F(燃焼危険性)2;R(反応危険性)1;

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。