

[4] ジエチレングリコール

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：ジエチレングリコール

CAS 番号：111-46-6

化審法官報公示整理番号：2-415

化管法政令番号：

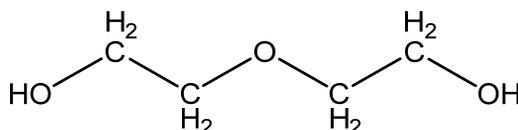
RTECS 番号：ID5950000

分子式：C₄H₁₀O₃

分子量：106.12

換算係数：1 ppm = 4.34 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は無色で吸湿性、甘味を有する液体である¹⁾。

融点	-10.3°C ²⁾ 、-6.5°C ^{3),4)} 、-8°C ⁵⁾ 、-10°C ⁵⁾
沸点	245.5°C (760 mmHg) ²⁾ 、244~245°C ³⁾ 、244~245°C (760 mmHg) ⁴⁾ 、245°C ⁵⁾ 、244.9°C (760 mmHg) ⁶⁾
密度	1.1197 g/cm ³ (15°C) ²⁾ 、1.118 g/cm ³ (20°C) ³⁾ 、1.12 g/cm ³ (20°C) ⁵⁾
蒸気圧	7.5×10 ⁻³ mmHg (=1 Pa) (25°C) ²⁾ 、 5.70×10 ⁻³ mmHg (= 0.760 Pa) (25°C) ⁴⁾ 、 <0.01 mmHg (<1.3 Pa) (20°C) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-1.98 ⁵⁾ 、-1.52 ⁵⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	1.00×10 ⁶ mg/L (25°C) ⁴⁾ 、自由混和 ⁵⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

分解率：BOD 90%、TOC 88%、GC 90%

(試験期間：4週間、被験物質濃度：30 mg/L、活性汚泥濃度：100 mg/L)⁷⁾

分解率：BOD 53% (試験期間：20日間)⁸⁾

分解率：BOD 45~70% (試験期間：4週間)⁸⁾

分解率：BOD 59~89% (試験期間：4週間)⁸⁾

分解率：CO₂ 発生量 70~80%

(試験期間：4週間、被験物質濃度：44 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L) ⁶⁾
 分解率：DOC 90～100%
 (試験期間：4週間、被験物質濃度：19.6 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L) ⁶⁾
 分解率：DOC 90～100%
 (試験期間：4週間、被験物質濃度：20 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L) ⁶⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $30 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値 ⁹⁾)

半減期：2.1 ～ 21 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁰⁾ と仮定し
 計算)

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：3.2 (BCFBAF ¹¹⁾ により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：1 (KOCWIN ¹²⁾ により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す ¹³⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成 (年度)	22	23	24	25
製造・輸入数量(t) ^{a)}	60,000	70,000	70,000	60,000
平成 (年度)	26	27	28	
製造・輸入数量(t) ^{a)}	60,000	60,000	100,000	

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

本物質の「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」による製造（出荷）及び輸入量を表 1.2 に示す ¹⁴⁾。

表 1.2 製造（出荷）及び輸入量

平成 (年度)	13	16	19
製造（出荷）及び 輸入量(t) ^{a)}	10,000 ～ 100,000 未満	10,000 ～ 100,000 未満	10,000 ～ 100,000 未満

注：a) 化学物質を製造した企業及び化学物質を輸入した商社等のうち、1物質1トン以上の製造又は輸入をした者を対象に調査を行っているが、全ての調査対象者からは回答が得られていない。

本物質の輸出量、輸入量の推移を表 1.3 に示す¹⁵⁾。

表 1.3 輸出量・輸入量の推移

平成 (年)	20	21	22	23	24
輸出量 (t)	373	8,640	6,342	11,845	18,344
輸入量 (t)	15,920	14,241	11,609	21,066	12,273
平成 (年)	25	26	27	28	29
輸出量 (t)	22,970	11,412	24,811	10,666	14,427
輸入量 (t)	8,261	5,829	4,864	8,735	2,822

注：普通貿易統計[少額貨物(1品目が20万円以下)、見本品等を除く]品別国別表より。

OECD に報告している本物質の生産量は 10,000～100,000 t/年未満、輸入量は 1,000 t/年未満である。

② 用途

本物質の主な用途は、プラスチック用(アルキド、ポリエステル、ポリウレタン)、印刷インキ、ソルブ剤、繊維用接着剤、ブレーキ油、可塑剤、ユデックス抽出用溶剤、ガス脱水用、セロハンの柔軟剤、セメント混和剤とされている¹⁶⁾。

我が国における平成 11 年のジエチレングリコールの用途別消費量⁸⁾を表 1.4 に示す。

表 1.4 ジエチレングリコールの用途別消費量 (平成 11 年)

用途	消費量 (t)
ポリエステル/ウレタン	14,000
溶剤	2,000
モルホリン等の中間体	10,000
セメント混和剤	19,000
セロファン	2,000
その他	14,000

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されていたが、平成 26 年 3 月改訂の要調査項目リストから除外された。

2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	0.1	0.0	0.0	0.0
水域	24.8	99.8	20.9	37.8
土壌	75.1	0.0	79.1	62.1
底質	0.0	0.2	0.0	0.1

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気 μg/m ³	0.016	0.019	0.0067	0.043	0.0033	5/5	全国	2008	2)
室内空気 μg/m ³									
食物 μg/g									
飲料水 μg/L									
地下水 μg/L									
土壌 μg/g									

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水	μg/L								
公共用水域・海水	μg/L								
底質(公共用水域・淡水)	μg/g								
底質(公共用水域・海水)	μg/g								
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g								
魚類(公共用水域・海水)	μg/g								

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.3）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量
平均	大気 一般環境大気	概ね 0.016μg/m³ (2008) データは得られなかった	概ね 0.0048 μg/kg/day データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質	データは得られなかった	データは得られなかった
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった
最大値	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった
	大気 一般環境大気	概ね 0.043μg/m³ (2008) データは得られなかった	概ね 0.013 μg/kg/day データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質	データは得られなかった	データは得られなかった
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
地下水	データは得られなかった	データは得られなかった	
公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった	
食物	データは得られなかった	データは得られなかった	
土壌	データは得られなかった	データは得られなかった	

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露濃度（曝露量）を示す。

吸入曝露については、表 2.3 に示すとおり、一般環境大気の実測データから平均曝露濃度は概ね 0.016 μg/m³、予測最大曝露濃度は概ね 0.043 μg/m³となった。

表 2.4 人の一日曝露量

媒体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気	0.0048	0.013
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水		
食物			
土壌			

経口曝露の予測最大曝露量は、表 2.4 に示すとおり飲料水、地下水、公共用水域・淡水、食物及び土壌の実測データが得られていないため、設定できなかった。

物理化学的性状から考えて生物濃縮性は高くないと推測されることから、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定できるデータは得られなかった。

表 2.5 公共用水域濃度

水域	平均	最大値
淡水	データは得られなかった	データは得られなかった
海水	データは得られなかった	データは得られなかった

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

ラットに ^{14}C でラベルした本物質 1、5、10 mL/kg を単回強制経口投与した結果、126 時間で投与した放射活性のそれぞれ 80、83、84% が尿中に排泄され、そのほとんどが 24 時間以内の排泄であった。糞中には 120 時間でそれぞれ 2.2、1.0、0.7% が排泄され、呼気中には $^{14}\text{CO}_2$ として 24 時間でそれぞれ 1.3、0.7、0.3% が排泄された。126 時間後の臓器・組織における放射活性の体内残留はいずれも 1% 以下とわずかであり、尿中放射活性の 61~68% が本物質の未変化体、16~31% が 2-ヒドロキシエトキシ酢酸 (2-HEAA) であった¹⁾。また、50、5,000 mg/kg の単回強制経口投与では、72 時間で投与した放射活性のそれぞれ 85、97% が尿中に、0.7、0.7% が糞中に、6.1、1.5% が $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に排泄され、体内残留は 50 mg/kg 群の筋肉組織 (1.2%) を除いていずれも 1% 未満であった。50 mg/kg の静脈内投与後の排泄・残留パターンは 50 mg/kg の経口投与後とほぼ同一であり、これらの尿中では投与量の 61~65% が未変化体、33~37% が 2-HEAA であったが、5,000 mg/kg の強制経口投与では未変化体が 85% にまで増加したことから、5,000 mg/kg の強制経口投与では代謝の飽和が示唆された²⁾。

ラットの背部に ^{14}C でラベルした本物質 50 mg/12 cm² を塗布した結果、12 時間で投与した放射活性の 0.9% が尿中に排泄され、72 時間で 8.3% が尿中に、0.1% が糞中に、0.7% が $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に排泄された²⁾。

ラットに 2,000、10,000 mg/kg を単回強制経口投与して血液中及び尿中の本物質、2-HEAA、エチレングリコール (EG)、グリコール酸 (GA)、シュウ酸 (OA)、ジグリコール酸 (DGA) の濃度を 48 時間後まで測定した結果、血液中のピーク濃度は本物質で 4 時間後、2-HEAA で 4~8 時間後、EG で 8~12 時間後、DGA で 48 時間後にみられ、本物質 > 2-HEAA > EG > DGA の関係にあり、それぞれ約 10 倍の差 (本物質と DGA で約 1,000 倍) があつた。2,000 mg/kg 群の DGA、両群の GA、OA では投与に伴う増加はみられなかった³⁾。一方、尿中のピーク濃度は本物質で 4 時間後、2-HEAA で 4~8 時間後、EG 及び DGA で 12~24 時間後にみられ、本物質 > 2-HEAA > EG > DGA の関係にあつたが、本物質と 2-HEAA で約 3 倍、2-HEAA と EG で約 15 倍、EG と DGA で約 2 倍の差であつた⁴⁾。また、10,000 mg/kg の単回強制経口投与後にアルコール脱水素酵素阻害剤を投与すると、血液中及び尿中の 2-HEAA、EG、DGA は有意に減少し、本物質は有意に増加した^{3,4)}。

本物質の投与によって代謝性アシドーシスが生じるが、1 mL/kg を単回経口投与したラットでは、換気亢進によって代償され、4 時間後には正常に戻つた。5 mL/kg の投与では 24 時間後までに正常に戻つたが、10 mL/kg の投与では重度の代謝性アシドーシスがみられ、24 時間後も部分的な回復にとどまつた。12.5 mL/kg の投与では血液の pH は 24 時間後も低下を続け、24 時間後に非代償性代謝性アシドーシスを発症した⁵⁾。しかし、アルコール脱水素酵素阻害剤を同時期に投与すると代謝性アシドーシスを防止できることから、2-HEAA が主要な原因物質と考えられた^{3,4)}。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性⁶⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	12,565 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	12,000 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	2,300 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	23,700 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	7,800 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	8,000 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	4,400 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	26,900 mg/kg
ネコ	経口	LD ₅₀	3,300 mg/kg
ネコ	経口	LD ₅₀	3,400 mg/kg
イヌ	経口	LD ₅₀	9,000 mg/kg
イヌ	経口	LD ₅₀	9,900 mg/kg
マウス	吸入	LCLo	130 mg/m ³ (2hr)
ウサギ	経皮	LD ₅₀	11,890 mg/kg

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質を経口摂取すると、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢、眩暈、嗜眠、錯乱、意識喪失を生じる。腎臓、中枢神経系、肝臓に影響を与えることがある⁷⁾。

② 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雌雄各 5~10 匹を 1 群とし、0、0.05、0.25、1、4%の濃度で餌に添加して 28 日間投与した結果、各群で死亡はなく、血液、血液生化学、尿量、腎臓及び肝臓の重量、腎臓及び肝臓、膀胱の組織に影響はなかったが、4%群の雄で結晶尿(シュウ酸カルシウム)を認めた。シュウ酸の尿中排泄の有意な増加は 1%以上の群の雌及び 4%群の雌雄でみられたが、これは毒性の指標と言うよりも代謝の指標と考えられた⁸⁾。この結果から、NOAEL を 1% (920 mg/kg/day) とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌 8 匹を 1 群とし、0、200 mg/kg/day を飲水に添加して 90 日間投与した結果、死亡や一般状態への影響はなく、体重、相対腎臓重量、尿検査の各項目にも有意な影響はなかった⁹⁾。この結果から、NOAEL を 200 mg/kg/day 以上とする。

ウ) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.085、0.17、0.4、2%の濃度で餌に添加して 225 日間投与した結果、各群で死亡はなかったが、2%群の雌雄で体重増加の有意な抑制、腎臓相対重量の有意な増加を認めた。また、0.4%以上の群の雌雄で結晶尿(シュウ酸カルシウム)、雄で腎機能の軽度変化(尿量増加)を認めた。0.17%群の雄ではシュウ酸の尿中排泄の増加もみられたが、これは毒性の指標というよりは代謝の指標と考えられた。なお、各群の用量は雄で 0、51、105、234、1,194 mg/kg/day、雌で 0、64、126、292、1,462 mg/kg/day であった¹⁰⁾。この結果から、NOAEL を 0.17% (雄 105 mg/kg/day、雌 126 mg/kg/day) とす

る。

エ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、1.25、2.5%の濃度で飲水に添加して 108 週間投与した結果、1.25%及び 2.5%群の雄の体重は試験期間を通して一貫して低く、生存率は 2.5%群の雄で低かった。血液、血液生化学、肝臓、腎臓、脾臓等の重量には投与に関連した影響はなかった¹¹⁾。なお、体重当たりの飲水量から用量を算出すると、雄で 0、1,220、2,630 mg/kg/day、雌で 0、1,160、2,540 mg/kg/day であった。この結果から、LOAEL を 1.25% (1,220 mg/kg/day) とする。

オ) Osborne-Mendel ラット雄 12 匹を 1 群とし、0、1、2、4%の濃度で餌に添加して 2 年間投与した結果、4%群で生存率の有意な低下と体重増加の有意な抑制を認め、試験開始から 26 週間に限ってみると、体重増加の有意な抑制は 1、2%群でもみられた。膀胱結石を 4%群の 11 匹、2%群の 7 匹、1%群の 2 匹で認め、4%群の腎臓では軽度～重度の局所的尿細管萎縮、硝子円柱の生成、水腫変性、石灰化、糸球体萎縮、肝臓では軽度～中程度の水腫変性、肝細胞壊死 (1 匹) がみられた。これらの病変は 4%群に比べてやや軽度であるものの、2%群でもみられ、肝細胞壊死は 3 匹にみられたが、1%群ではあってもごく軽微なものでしかなかった¹²⁾。この結果から、LOAEL を 1% (500 mg/kg/day) とする。

カ) Aplk:AP₂SD ラット雌雄各 10～15 匹を 1 群とし、0、530、3,000、5,060 mg/m³ (空気動学的質量中央粒径 MMAD 2.76～3.34 μm) を 9 日間 (6 時間/日、5 日/週) 鼻部吸入曝露させた結果、死亡や一般状態、体重、臓器の重量や組織に影響はなかったが、5,060 mg/m³ 群で ALT、AST、ALP、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、血小板数に軽度の変化を認めた。これらの変化は、通常であれば毒性学的な重要性はないと考えられるが、長期間曝露では増悪する可能性が考えられることから、LOAEL と考えられた¹³⁾。この結果から、NOAEL を 3,000 mg/m³ (曝露状況で補正 : 536 mg/m³) とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Swiss CD-1 マウス雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、0.35、1.75、3.5%の濃度で飲水に添加して 1 週間投与し、その後は投与を継続しながら 14 週間自由に交尾・出産させた結果、3.5%群の雌で体重増加の抑制 (7%)、妊娠期間の有意な延長、同腹仔数、生存仔の数や割合、出生時の体重の有意な低下を認め、出産回数の増加に伴って 3.5%群で出産ペアの減少がみられた。最後の妊娠で得られた 0、1.75、3.5%群の仔 (F₁) は親世代 (F₀) への投与を継続しながら哺育したところ、3.5%群の F₁ では、出生時の体重が有意に低く、生存仔の 12% (14/114 匹) 及び生後 0 日に死亡した仔の 95% (18/19 匹) で脳ヘルニアや口蓋裂を含む頭蓋顔面奇形がみられ、奇形のあった仔の 50%が生後 2 日までに死亡したため、3.5%群の F₁ は離乳前に屠殺した。離乳後の F₁ は F₀ と同様に 7 週間投与した後に交尾・出産させた結果、1.75%群の雌雄で離乳時、交尾後の体重は有意に低く、終了時の雄の肝臓相対重量は有意に増加したが、F₁ の繁殖成績に有意な影響はなく、精子や主要臓器・組織への影響もなかった。また、0、3.5%群の F₀ 雌雄をそれぞれ未処置の雌雄と交尾させた結果、3.5%群の雌の

ペアで仔の体重が有意に低かったが、3.5%群の雄のペアでは影響はなかった。なお、F₀の飲水量から求めた用量は0、610、3,060、6,130 mg/kg/dayであった^{14,15)}。この結果から、1.75% (3,060 mg/kg/day) をF₀でNOAEL、F₁でLOAELとする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、1,118、4,472、8,944 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、8,944 mg/kg/day 群の 3 匹が妊娠 11 日に死亡し、8,944 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制、肝臓及び腎臓相対重量の有意な増加を認めた。黄体数や着床数等に影響はなかったが、8,944 mg/kg/day 群の胎仔の体重は有意に低かった。各群の胎仔全体でみると、胎仔の奇形や変異の発生率に有意な増加はなかったが、同腹仔当たりで比較すると 4,472 mg/kg/day 群で環椎前弓の分離、4,472 mg/kg/day 以上の群で第 10 胸椎蝶型椎、8,944 mg/kg/day 群で頭頂間骨、第 10、13 胸椎体の骨化遅延の発生率に有意な増加がみられた¹⁶⁾。この結果から、母ラットで NOAEL を 4,472 mg/kg/day、胎仔で 1,118 mg/kg/day とする。

ウ) CD-1 マウス雌 30 匹を 1 群とし、0、559、2,795、11,180 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、11,180 mg/kg/day 群の雌 6 匹が妊娠 7 日から妊娠 10 日に死亡したが、各群の剖検所見、体重、妊娠子宮や肝臓、腎臓の重量に影響はなかった。また、黄体数や着床数、生存胎仔率等に影響はなく、胎仔の奇形や変異の発生率にも有意な増加はなかったが、11,180 mg/kg/day 群の胎仔（雌）の体重は有意に低かった¹⁶⁾。この結果から、母ラット及び胎仔で NOAEL を 2,795 mg/kg/day とする。

エ) Himalayan ウサギ雌 15 匹を 1 群とし、0、100、400、1,000 mg/kg/day を妊娠 7 日から妊娠 19 日まで強制経口投与した結果、各群で死亡はなく、一般状態や体重、剖検所見、黄体数や着床数、胎仔の生存率や体重、奇形や変異の発生率に有意な影響はなかった¹⁷⁾。この結果から、NOAEL を 1,000 mg/kg/day 以上とする。

④ ヒトへの影響

ア) 1937 年の 9 月から 10 月にかけて、本物質を 72% 含む溶媒が使用されたスルファニルアミド剤を摂取して 76 人以上が死亡したアメリカの中毒事故では、胸焼けが続いて吐き気、腹部痙痛、眩暈、倦怠感、嘔吐がみられ、下痢、背中（腎臓辺り）や腹部の痛みを伴う場合もあった。その後、乏尿症から無尿症となり、軽度の顔面誇張と黄疸がみられ、次第に昏睡状態となって無尿症の発生から 2~7 日後に死亡した¹⁸⁾。その後も、南アフリカ、スペイン、インド、ナイジェリア、アルゼンチン、バングラデシュ、ハイチ、パナマ、中国、イタリアで本物質を混入した薬物投与によって腎不全を発症した急性中毒事故が数多く報告されており^{19~32)}、そのほとんどが経口摂取であったが、塗り薬による経皮吸収の事例²⁰⁾もあった。

イ) 1937 年に発生したアメリカの中毒事故では、推定で子供の致死量は 4.0~96.8 g (7 ヶ月~16 歳)、非致死量は 2.4~84.7 g (1~14 歳) の範囲にあり、大人の致死量は 16.3~193 g、

非致死量は 0.81～193 g の範囲にあり、致死量と非致死量の範囲には非常に大きなオーバーラップがあった。推定致死量の平均値は大人で 80 g (71 mL) と見積もられ、体重を 70 kg とすると 1 mL/kg となる^{33, 34)}。

また、1995～1996 年にハイチで発生した小児の中毒事故では、死亡者を含む中毒患者群の体重当たりの平均推定摂取量は 1.34 mL/kg (1,500 mg/kg) で 0.22～4.42 mL/kg (246～4,950 mg/kg) の範囲にあり、本物質を摂取したものの中毒症状のみられなかった小児群の平均推定摂取量は 0.84 mL/kg (940 mg/kg) で 0.05～2.48 mL/kg (56～2,778 mg/kg) の範囲にあり、平均値には有意な差 ($P=0.04$) があったが、その範囲には非常に大きなオーバーラップがあった²⁶⁾。

なお、1992 年に発生したアルゼンチンの中毒事故を解析し、本物質の致死量を 0.014～0.170 mg/kg と推定した報告があったが³⁵⁾、mL を mg とした誤認や計算ミスなどが指摘されている³⁶⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発せず^{37, 38, 39)}、S9 無添加でも誘発しなかったが⁴⁰⁾、S9 添加で誘発を認めた報告⁴¹⁾もあった。酵母で遺伝子突然変異の誘発はみられなかったが、異数性を誘発した結果もあった⁴¹⁾。S9 添加の有無にかかわらず大腸菌で DNA 傷害⁴²⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で遺伝子突然変異³⁸⁾、染色体異常³⁸⁾、姉妹染色分体交換³⁸⁾を誘発しなかった。

in vivo 試験系では、腹腔内投与したチャイニーズハムスターの骨髄細胞で最大用量でのみ染色体異常の誘発がみられたが、経口投与では染色体異常を誘発しなかった³⁷⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Osborne-Mendel ラット雄 12 匹を 1 群とし、0、1、2、4%の濃度で餌に添加して 2 年間投与した結果、2%群の 6 匹、5%群の 5 匹で膀胱腫瘍を認めた。また、1%群の 2 匹、2%群の 7 匹、4%群の 11 匹で膀胱結石を認め、膀胱腫瘍を認めた 11 匹中 10 匹に膀胱結石があったことから、膀胱結石による慢性的な刺激が腫瘍を誘発した可能性が考えられた¹²⁾。

Carworth Farms Nelson ラット雌雄各 15~20 匹を 1 群とし、0、2、4%の濃度で餌に添加して 2 年間投与した結果、膀胱結石の発生増加はみられたが、膀胱腫瘍の発生増加はなかった⁴³⁾。

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、1.25、2.5%の濃度で飲水に添加して 108 週間投与した結果、投与に関連した腫瘍の発生はなかった。また、0.1%の濃度で餌に添加した *N*-エチル-*N*-ヒドロキシエチルニトロソアミンを 2 週間投与した雄ラットを各 20 匹の 2 群に分け、0、2.5%の濃度で飲水に添加した本物質を 30 週間投与した結果、腎腫瘍の発生率に有意な差はなかった。この結果から、本物質には発がん性もプロモーション作用もないと考えられた¹¹⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

テキサス州の石油化学工場のコホート調査では、脳神経系腫瘍の標準化死亡比 (SMR) が有意に高かったことから、原発性の神経膠腫の症例 17 人と人種、年齢でマッチさせた各 6 人の対照群からなるコホート内症例対照研究を実施した。その結果、最大のリスクは本物質、二酸化炭素、硫酸ジエチル、エタノール、エチレン、イソプロパノール、メタン、テトラエチレングリコールと酢酸ビニルへの曝露と関連していたが、雇用開始年 (1940 年代又は 1950 年代の初期)、工場周辺の居住地域とも関連していた。しかし、化学物質の曝露期間との間には有意な関連はなかった⁴⁴⁾。

ロシアの製油所で原油から芳香族炭化水素を製造している労働者 90 人の調査では、本物質の曝露は 1~9 年間であり、労働者の皮膚、神経系、内臓の腫瘍発生率に影響はみられなかったとした報告があった⁴⁵⁾。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性ウ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 105 mg/kg/day (結晶尿、腎機能の変化) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 11 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、中・長期毒性カ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 3,000

mg/m³（血液、血液生化学項目の変化）を曝露状況で補正して 536 mg/m³ とし、慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 54 mg/m³ が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口曝露による健康リスク（MOE の算定）

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	11 mg/kg/day	ラット	—
	地下水	—	—			—

経口曝露については、曝露量が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

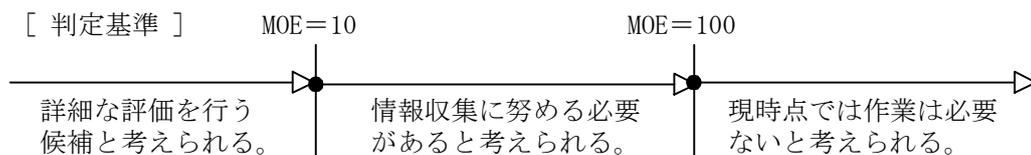
なお、本物質は生産量が多く、水と自由に混和し、水域に排出された場合にはほぼすべてが水域に分配されると予測されていることから、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要があると考えられ、排出状況を踏まえた公共用水域・淡水中の濃度データを充実させることが必要と考えられる。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク（MOE の算定）

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	概ね 0.016 µg/m ³	概ね 0.043 µg/m ³	54 mg/m ³	ラット	130,000
	室内空気	—	—			—

吸入曝露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均曝露濃度は概ね 0.016 µg/m³、予測最大曝露濃度は概ね 0.043 µg/m³であった。無毒性量等 54 mg/m³と予測最大曝露濃度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 130,000 となる。

従って、本物質の一般環境大気の吸入曝露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	5,000,000	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	珪藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	2)-2017107
		○	25,000,000	<i>Dunaliella tertiolecta</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	2)-2017107
	○		57,400,000	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	珪藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	2)-2017107
	○		90,400,000	<i>Dunaliella tertiolecta</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	2)-2017107
甲殻類	○		5,900,000	<i>Tigriopus fulvus</i>	シオダマリミジン コ属	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)-2017107
	○		>10,000,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	B	B	1)-5718
	○		>10,000,000	<i>Artemia salina</i>	アルテミア属	TLm MOR	1	B	B	1)-2408
	○		15,700,000	<i>Artemia franciscana</i>	アルテミア属	EC ₅₀ IMM	4	B	B	2)-2017107
魚類	○		>100,000*	<i>Cyprinus carpio</i>	コイ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)-2016149
	○		>10,000,000	<i>Leuciscus idus melanotus</i>	コイ科	LC ₅₀ MOR	4	D	C	1)-547
	○		>32,000,000	<i>Gambusia affinis</i>	カダヤシ	TLm MOR	4	C	C	1)-508
	○		40,300,000	<i>Dicentrarchus labrax</i>	スズキ科	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)-2017107
	○		66,000,000	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	B	B	3)-1
	○		75,200,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッドミ ノー	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-3217

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
その他	○		3,065,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカ ツメガエル (幼体)	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-12152
	○		6,238,000	<i>Echinodorus cordifolius</i>	オモダカ科	LD ₅₀ MOR	7	C	C	1)-155819
	○		19,300,000	<i>Venerupis philippinarum</i>	マルスダレガイ科	EC ₅₀ DVP	1	D	C	2)-2017107
	○		19,300,000	<i>Mytilus galloprovincialis</i>	ムラサキイガイ	EC ₅₀ DVP	2	D	C	2)-2017107
	○		30,300,000	<i>Crassostrea gigas</i>	マガキ	EC ₅₀ DVP	1	D	C	2)-2017107
	○		34,130,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカ ツメガエル (胚)	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-62058
	○		44,000,000	<i>Brachionus plicatilis</i>	シオミズ ツボワムシ	LC ₅₀ MOR	2	D	C	2)-2017107

急性/慢性：○印は該当する毒性値

毒性値 (太字)：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線)：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可
E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない
—：採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration)：半数致死濃度、
LD₅₀ (Median Lethal Dose)：半数致死量、NOEC (No Observed Effect Concentration)：無影響濃度、
TLm (Median Tolerance Limit)：半数生存限界濃度

影響内容

DVP (Development)：発生、GRO (Growth)：生長 (植物)、IMM (Immobilization)：遊泳阻害、MOR (Mortality)：死亡

毒性値の算出方法

RATE：生長速度より求める方法 (速度法)

*1 限度試験 (毒性値を求めるのではなく、定められた濃度において影響の有無を調べる試験) により得られた値

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類

Tornambèら²⁾⁻²⁰¹⁷¹⁰⁷⁾は、国際標準化機構の試験方法 (ISO 10253, 2006) に従って、珪藻類 *Phaeodactylum tricornutum* の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度区は0 (対照区)、6.2、12.5、25.0、50.0、100.0 g/L (公比2) であった。試験には塩分32の培地が用いられた。設定濃度に基づき、72時間半数影響濃度 (EC₅₀) は57,400,000 μg/L、72時間無影響濃度 (NOEC) は5,000,000

μg/Lであった。

2) 甲殻類

Tornambèら²⁾⁻²⁰¹⁷¹⁰⁷⁾は、国際標準化機構の試験方法 (ISO 14669, 1999) を改変した方法 (Faraponova et al., 2007) に従って、シオダマリミジンコ属 *Tigriopus fulvus* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は0 (対照区)、1.88、3.75、7.5、15.0、30.0 g/L (公比2) であった。試験用水には塩分37の海水が用いられた。96時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき5,900,000 μg/Lであった。

3) 魚類

Juneidiら²⁾⁻²⁰¹⁶¹⁴⁹⁾は、OECDテストガイドラインNo.203に従って、コイ *Cyprinus carpio* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は0 (対照区)、100 mg/L (限度試験) であった。試験用水には、国際標準化機構 (ISO, 1982) に従った調製水 (硬度180~190 mg/L、CaCO₃換算) が用いられた。被験物質曝露による死亡は見られず、96時間半数致死濃度 (LC₅₀) は設定濃度に基づき100,000 μg/L超とされた。

4) その他の生物

De ZwartとSlooff¹⁾⁻¹²¹⁵²⁾は、アフリカツメガエル *Xenopus laevis* の3~4週齢幼体を用いて急性毒性試験を実施した。試験は止水式 (密閉容器使用) で行われ、設定試験濃度区は対照区及び5濃度区以上 (公比1.5) であった。試験用水には、硬度約170 mg/L (CaCO₃換算) のオランダ標準水 (DSW) が用いられた。48時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき3,065,000 μg/Lであった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	57,400,000 μg/L
甲殻類	<i>Tigriopus fulvus</i>	96 時間 LC ₅₀	5,900,000 μg/L
魚類	<i>Cyprinus carpio</i>	96 時間 LC ₅₀	100,000 μg/L 超
その他	<i>Xenopus laevis</i>	48 時間 LC ₅₀	3,065,000 μg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類、甲殻類、魚類) 及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

魚類の毒性値は限度試験から得られたものであった。上の毒性値のうち、魚類及びその他の生物を除いた最も小さい値 (甲殻類の 5,900,000 μg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 59,000 μg/L が得られた。なお、その他の生物を採用した場合、急性毒性値に基づく PNEC の参考値は 30,000 μg/L となる。

慢性毒性値

藻 類 *Phaeodactylum tricornutum* 72 時間 NOEC (生長阻害) 5,000,000 $\mu\text{g/L}$

アセスメント係数 : 100 [1 生物群 (藻類) の信頼できる知見が得られたため]

得られた毒性値 (藻類の 5,000,000 $\mu\text{g/L}$) をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 50,000 $\mu\text{g/L}$ が得られた。

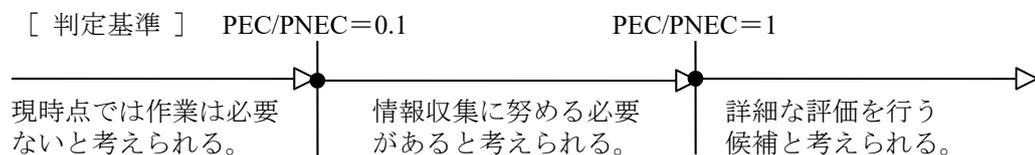
本物質の PNEC としては、藻類の慢性毒性値から得られた 50,000 $\mu\text{g/L}$ を採用する。なお、その他の生物を採用した場合の PNEC の参考値は 30,000 $\mu\text{g/L}$ となる。

(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった	50,000 (30,000) $\mu\text{g/L}$	—
公共用水域・海水	データは得られなかった	データは得られなかった		—

注： PNEC の欄の () の数値は、その他の生物を採用した場合の参考値を示す



本物質については、予測環境中濃度 (PEC) を設定できるデータが得られなかったため、生態リスクの判定はできなかった。

本物質の平成 28 年度の製造・輸入数量は 100,000 t であり、本物質が水域に排出された場合には、媒体別分配割合の予測結果よりその多くが水域に分配すると推定される。しかし、本物質の生物分解性や PNEC 値 (50,000 $\mu\text{g/L}$) を考慮すると、通常の排出状況において、本物質が水生生物に対して有害な影響を及ぼすおそれがある濃度で公共用水域に存在する可能性は考えにくい。

したがって、本物質については、新たな情報を収集する必要性は低いと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 大木道則ら (1989) : 化学大辞典 東京化学同人 : 930.
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry:566.
- 4) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997) : Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers:207.
- 5) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) European Chemicals Agency : Information on Registered substances,2,2'-oxydiethanol (<https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances/>, 2017.12.05 現在).
- 7) ジェチレングリコール (被験物質番号 K-913) の微生物による分解度試験 最終報告書 . 化審法データベース(J-CHECK).
- 8) OECD High Production Volume Chemicals Program (2009) :SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report , Ethylene Glycol Category.
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, PhysProp, EPI Suite™v.4.1.
- 10) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 13) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html, 2018.05.15 現在).
- 14) 経済産業省 (2003) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値,http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/2.htm, 2005.10.02 現在). ; 経済産業省 (2007) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 16 年度実績) の確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html, 2007.04.06 現在). ; 経済産業省 (2009) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 19 年度実績) の確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html, 2009.12.28 現在).
- 15) 財務省 : 貿易統計(<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> , 2018.11.30 現在).
- 16) 化学工業日報社(2018) : 16918 の化学商品.

(2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2009) : 平成 20 年度化学物質環境実態調査.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Lenk W, Löhr D, Sonnenbichler J. (1989): Pharmacokinetics and biotransformation of diethylene glycol and ethylene glycol in the rat. *Xenobiotica*. 19: 961-979.
- 2) Mathews JM, Parker MK, Matthews HB. (1991): Metabolism and disposition of diethylene glycol in rat and dog. *Drug Metab Dispos*. 19: 1066-1070.
- 3) Besenhofer LM, McLaren MC, Latimer B, Bartels M, Filary MJ, Perala AW, McMartin KE. (2011): Role of tissue metabolite accumulation in the renal toxicity of diethylene glycol. *Toxicol Sci*. 123: 374-383.
- 4) Besenhofer LM, Adegboyega PA, Bartels M, Filary MJ, Perala AW, McLaren MC, McMartin KE. (2010): Inhibition of metabolism of diethylene glycol prevents target organ toxicity in rats. *Toxicol Sci*. 117: 25-35.
- 5) Heilmair R, Lenk W, Löhr D. (1993): Toxicokinetics of diethylene glycol (DEG) in the rat. *Arch Toxicol*. 67: 655-666.
- 6) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 7) IPCS (2007): International Chemical Safety Cards. 0619. Diethylene glycol.
- 8) BASF SE. (1988): Pruefung der oralen Toxizitaet von Diethylenglykol an Ratten; Verabreichung im Futter über Wochen und 3 Wochen Nachbeobachtung. Final Report. Cited in: Snellings WM, McMartin KE, Banton MI, Reitman F, Klapacz J. (2017): Human health assessment for long-term oral ingestion of diethylene glycol. *Regul Toxicol Pharmacol*. 87(Suppl. 2): S1-S20.
- 9) Freundt KJ, Weis N. (1989): Transient renal impairment in rats after oral exposure to diethylene glycol. *J Appl Toxicol*. 9: 317-321.
- 10) Gaunt IF, Lloyd AG, Carpanini FMB, Grasso P, Gangoli SD, Butterworth KR. (1976): Studies of the toxicity of diethylene glycol in rats. Cited in: OECD (2007): SIDS dossier on the HPV chemical, diethylene glycol. CAS No.: 111-46-6, and Health Council of the Netherlands (2007): Diethylene glycol. Health-based recommended occupational exposure limit.
- 11) Hiasa Y, Kitahori Y, Morimoto J, Konishi N, Ohshima M. (1990): Absence of carcinogenic or promoting effects of diethylene glycol on renal tumorigenesis in rats. *J Toxicol Pathol*. 3: 97-104.
- 12) Fitzhugh OG, Nelson AA. (1946): Comparison of the chronic toxicity of triethylene glycol with that of diethylene glycol. *J Ind Hyg Toxicol*. 28: 40-43.
- 13) Kilgour JD. (2001): Diethylene glycol: 9 day aerosol inhalation study with rats. Cited in: OECD (2007): SIDS dossier on the HPV chemical, diethylene glycol. CAS No.: 111-46-6.
- 14) Reel JR, Lawton AD, George JD, Lamb JC. (1984): Diethylene glycol: Reproductive and fertility assessment in CD-1 mice when administered in the drinking water. Final report. NTP-85-17. NTIS/PB85212926.

- 15) Williams J, Reel JR, George JD, Lamb JC. (1990): Reproductive effects of diethylene glycol and diethylene glycol monoethyl ether in Swiss CD-1 mice assessed by a continuous breeding protocol. *Fundam Appl Toxicol.* 14: 622-635.
- 16) Ballantyne B, Snellings WM. (2005): Developmental toxicity study with diethylene glycol dosed by gavage to CD rats and CD-1 mice. *Food Chem Toxicol.* 43: 1637-1646.
- 17) Hellwig J, Klimisch HJ, Jäckh R. (1995): Investigation of the prenatal toxicity of orally administered diethylene glycol in rabbits. *Fundam Appl Toxicol.* 28: 27-33.
- 18) Geiling EMK, Cannon PR. (1938): Pathologic effects of elixir of sulfanilamide (diethylene glycol) poisoning. A clinical and experimental correlation: Final report. *JAMA.* 111: 919-926.
- 19) Bowie MD, McKenzie D. (1972): Diethylene glycol poisoning in children. *S Afr Med J.* 46: 931-934.
- 20) Cantarell MC, Fort J, Camps J, Sans M, Piera L. (1987): Acute intoxication due to topical application of diethylene glycol. *Ann Intern Med.* 106: 478-479.
- 21) Pandya SK. (1988): Letter from Bombay. An unmitigated tragedy. *BMJ.* 297: 117-119.
- 22) Okuonghae HO, Ighogboja IS, Lawson JO, Nwana EJ. (1992): Diethylene glycol poisoning in Nigerian children. *Ann Trop Paediatr.* 12: 235-238.
- 23) Drut R, Quijano G, Jones MC, Scanferla P. (1994): Pathologic findings in diethylene glycol poisoning. *Medicina (B Aires).* 54: 1-5. (in Spanish).
- 24) Hanif M, Mobarak MR, Ronan A, Rahman D, Donovan JJ Jr, Bennish ML. (1995): Fatal renal failure caused by diethylene glycol in paracetamol elixir: the Bangladesh epidemic. *BMJ.* 311: 88-91.
- 25) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (1996): Fatalities associated with ingestion of diethylene glycol-contaminated glycerin used to manufacture acetaminophen syrup--Haiti, November 1995-June 1996. *Morb Mortal Wkly Rep.* 45: 649-650.
- 26) O'Brien KL, Selanikio JD, Hecdivert C, Placide MF, Louis M, Barr DB, Barr JR, Hospedales CJ, Lewis MJ, Schwartz B, Philen RM, St Victor S, Espindola J, Needham LL, Denerville K. (1998): Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning. Acute Renal Failure Investigation Team. *JAMA.* 279: 1175-1180.
- 27) Singh J, Dutta AK, Khare S, Dubey NK, Harit AK, Jain NK, Wadhwa TC, Gupta SR, Dhariwal AC, Jain DC, Bhatia R, Sokhey J. (2001): Diethylene glycol poisoning in Gurgaon, India, 1998. *Bull World Health Organ.* 79: 88-95.
- 28) Hari P, Jain Y, Kabra SK. (2006): Fatal encephalopathy and renal failure caused by diethylene glycol poisoning. *J Trop Pediatr.* 52: 442-444.
- 29) Rentz ED, Lewis L, Mujica OJ, Barr DB, Schier JG, Weerasekera G, Kuklennyik P, McGeehin M, Osterloh J, Wamsley J, Lum W, Alleyne C, Sosa N, Motta J, Rubin C. (2008): Outbreak of acute renal failure in Panama in 2006: a case-control study. *Bull World Health Organ.* 86: 749-756.
- 30) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2009): Fatal poisoning among young children from diethylene glycol-contaminated acetaminophen - Nigeria, 2008-2009. *Morb Mortal Wkly Rep.* 58: 1345-1347.
- 31) Lin CS, Cai QX, Huang ZL, Lin BL, Chong YT, Zhao ZX, Gao ZL. (2012): Diethylene glycol

- poisoning and liver function following accidental diethylene glycol injection. EXCLI J. 11: 98-107.
- 32) Devoti E, Marta E, Belotti E, Bregoli L, Liut F, Maiorca P, Mazzucotelli V, Cancarini G. (2015): Diethylene glycol poisoning from transcutaneous absorption. Am J Kidney Dis. 65: 603-606.
- 33) Calvery HO, Klumpp TG. (1939): The toxicity for human beings of diethylene glycol with sulfanilamide. South Med J. 32: 1105-1109.
- 34) Schep LJ, Slaughter RJ, Temple WA, Beasley DM. (2009): Diethylene glycol poisoning. Clin Toxicol (Phila). 47: 525-535
- 35) Ferrari LA, Giannuzzi L. (2005): Clinical parameters, postmortem analysis and estimation of lethal dose in victims of a massive intoxication with diethylene glycol. Forensic Sci Int. 153: 45-51.
- 36) Schep LJ, Slaughter RJ. (2005): Comments on diethylene glycol concentrations. Forensic Sci Int. 155: 233.
- 37) 吉田誠二, 藤田博, 佐々木美枝子 (1986): Diethylene glycol の変異原性試験. 都立衛研年報. 37: 442-446.
- 38) Slesinski RS, Guzzie PJ, Hengler WC, Ballantyne B. (1986): Evaluation of the cytotoxicity and potential genotoxicity of ethylene glycol and diethylene glycol using a battery of *in vitro* tests. Toxicologist. 6: 228.
- 39) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. (1987): *Salmonella* mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. Environ Mutagen. 9(Suppl. 9): 1-109.
- 40) Pfeiffer EH, Dunkelberg H. (1980): Mutagenicity of ethylene oxide and propylene oxide and of the glycols and halohydrins formed from them during the fumigation of foodstuffs. Food Cosmet Toxicol. 18: 115-118.
- 41) Krug A, Magnus S, Tejcka M. (1986): Evaluation of diethylene glycol for mutagenic and genotoxic effects in short-term *in vivo* and *in vitro* tests. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 332(Suppl) : R26.
- 42) von der Hude W, Behm C, Gürtler R, Basler A. (1988): Evaluation of the SOS chromotest. Mutat Res. 203: 81-94.
- 43) Weil CS, Carpenter CP, Smyth HF Jr. (1965): Urinary bladder response to diethylene glycol. Calculi and tumors following repeated feeding and implants. Arch Environ Health. 11: 569-581.
- 44) Leffingwell SS, Waxweiler R, Alexander V, Ludwig HR, Halperin W. (1983): Case-control study of gliomas of the brain among workers employed by a Texas City, Texas chemical plant. Neuroepidemiology. 2: 179-195.
- 45) Telegina KA, Mustaeva NA, Sakaeva SZ, Boïko VI. (1971): Health of persons handling diethyleneglycol in the industry producing aromatic hydrocarbons from crude oil. Gig Tr Prof Zabol. 15: 40-41. Cited in: Clayton GD, Clayton EE. ed. Patty's industrial hygiene and toxicology. 3rd ed. New York, John Wiley and Sons. vol 2C: pp.3832-3839.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

- 508 : Wallen, I.E., W.C. Greer, and R. Lasater (1957): Toxicity to *Gambusia affinis* of Certain Pure Chemicals in Turbid Waters. Sewage Ind. Wastes 29(6): 695-711.
- 547 : Juhnke, I., and D. Luedemann (1978): Results of the Investigation of 200 Chemical Compounds for Acute Fish Toxicity with the Golden Orfe Test (Ergebnisse der Untersuchung von 200 Chemischen Verbindungen auf Akute Fischtoxizität mit dem Goldorfeentest). Z.Wasser-Abwasser-Forsch. 11(5): 161-164.
- 2408 : Price, K.S., G.T. Waggy, and R.A. Conway (1974): Brine Shrimp Bioassay and Seawater BOD of Petrochemicals. J. Water Pollut. Control Fed. 46(1): 63-77.
- 3217 : Geiger, D.L., L.T. Brooke, and D.J. Call (1990): Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), Volume 5. Center for Lake Superior Environmental Studies, University of Wisconsin-Superior, Superior, WI 5: 332 p.
- 5718 : Bringmann, G., and R. Kühn (1977): Results of the Damaging Effect of Water Pollutants on *Daphnia magna* (Befunde der Schadwirkung Wassergefährdender Stoffe Gegen *Daphnia magna*). Z.Wasser-Abwasser-Forsch. 10 (5): 161-166.
- 12152 : De Zwart, D., and W. Slooff (1987): Toxicity of Mixtures of Heavy Metals and Petrochemicals to *Xenopus laevis*. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 38: 345-351.
- 62058 : Bantle, J.A., R.A. Finch, D.J. Fort, E.L. Stover, M. Hull, M. Kumsher-King, and A.M. Gaudet-Hull (1999): Phase III Interlaboratory Study of FETAX Part 3. FETAX Validation Using 12 Compounds with and Without an Exogenous Metabolic Activation System. J. Appl. Toxicol. 19(6): 447-472.
- 155819 : Sriprapat,W., and P. Thiravetyan (2011): Phytoremediation of Diethylene Glycol Contaminated Wastewater by *Echinodorus cordifolius*. Int. J. Phytoremediat. 13(6): 592-600.

2) その他

- 2016149 : Juneidi, I., M. Hayyan, and O. M. Ali (2016): Toxicity Profile of Choline Chloride-Based Deep Eutectic Solvents for Fungi and *Cyprinus carpio* Fish. Environmental Science and Pollution Research 23(8): 7648-7659.
- 2017107 : Tornambè, A., L. Manfra, L. Mariani, O. Faraponova, F. Onorati, F. Savorelli, A. M. Cicero, C. V. Lamberti, and E. Magaletti (2012): Toxicity Evaluation of Diethylene glycol and Its Combined Effects with Produced Waters of Off-shore Gas Platforms in the Adriatic Sea (Italy): Bioassays with Marine/Estuarine Species. Mar. Environ. Res.77: 141-149.

3) European Chemicals Agency : Information on Registered substances, 2,2'-oxydiethanol (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15766>, 2018.04.05 現在).

1. Short-term toxicity to fish. 002 Supporting Experimental result. (2006)