

部分翻訳

**European Union**  
**Risk Assessment Report**  
**2-(2-BUTOXYETHOXY)ETHANOL**  
**CAS No: 112-34-5**  
1st Priority List, Volume 2, 2000

欧州連合  
リスク評価書 (Volume 2, 2000)  
2-(2-ブトキシエトキシ)エタノール  
(ジエチレングリコールモノブチルエーテル)

Institute for Health and Consumer Protection

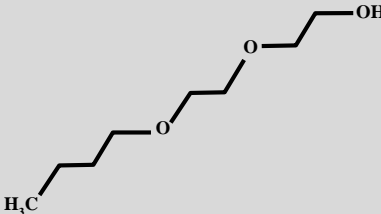
European Chemicals Bureau

Existing Substances

**European Union  
Risk Assessment Report**


CAS No: 112-34-5      EINECS No: 203-961-6

2-(2-butoxyethoxy)ethanol



H<sub>3</sub>C      OH

1<sup>st</sup> Priority List  
Volume: 2

 EUROPEAN COMMISSION  
JOINT RESEARCH CENTRE  
EUR 18998 EN

国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部  
2017年10月

本部分翻訳文書は、2-(2-butoxyethoxy)ethanol (CAS No: 112-34-5)に関するEU Risk Assessment Report, (Vol. 2, 2000)の第4章「ヒト健康」のうち、第4.1.2項「影響評価：有害性の特定および用量反応関係」を翻訳したものである。原文(評価書全文)は、  
<https://echa.europa.eu/documents/10162/03fc9742-50ef-4595-9cf7-d832a074c1c2>  
 を参照のこと。

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

##### 4.1.2.1 トキシコキネティクス、代謝、および分布

###### In vivoでの経皮吸収、代謝、排泄

ラットを用いた試験において、2-(2-ブトキシエトキシ)エタノール(別名: ジエチレングリコールモノブチルエーテル; DEGBE)の経皮吸収、代謝および排泄が調べられている(Boatman *et al.* 1993)。4.3 cm<sup>2</sup>の皮膚表面に、<sup>14</sup>C 標識 DEGBE が、200 mg/kg 体重/日の用量(原液または 10%水溶液)ないしは 2,000 mg/kg 体重/日(原液)の用量で、24 時間閉塞適用された。24 時間後に、パッチ中および洗浄液(水)中の <sup>14</sup>C が測定された。尿、ケージ洗浄液、および糞便の 24 時間試料が 7 日間にわたって採取され、<sup>14</sup>C が測定された。試験の最後に、屠体および適用部位の皮膚の <sup>14</sup>C が測定された。総回収率は 81~89%であった。DEGBE は完全には吸収されなかった。低用量群においては、雄では適用量の 33%(希釈液)と 30%(原液)が、雌では適用量の 43%(希釈液)と 54%(原液)が吸収された。高用量群においては、雄では適用量の 3.4%が、雌では適用量の 19%が吸収された。高用量群における経皮吸収速度は、雄が 0.73 mg/cm<sup>2</sup>/時、雌が 1.46 mg/cm<sup>2</sup>/時であった。低用量群における経皮吸収速度は、0.25~0.32 mg/cm<sup>2</sup>/時であった。両用量群とも、回収された <sup>14</sup>C の大部分は、尿中排泄されたものであった。低用量群においては、雄では適用量の 31%(希釈液)と 27%(原液)が、雌では適用量の 42%(希釈液)と 51%(原液)が、尿中に排泄された。高用量群においては、雄では適用量の 3.3%が、雌では適用量の 18%が、尿中に排泄された。大部分は、試験開始から 24 時間以内に排泄された。主要な尿代謝産物は、2-(2-ブトキシエトキシ)酢酸であった(全尿中放射能の 61~80%)。DEGBE のグルクロン酸抱合物は、尿中の <sup>14</sup>C の 5.2~8.2%を占めていた。

###### In vitroでの経皮吸収

*In vitro* での経皮吸収を調べた試験の情報が、2 件得られている。ラットの腹部皮膚を

DEGBE の原液が透過する(レセプター液は生理食塩水)速度は、 $0.51 \text{ mg/cm}^2/\text{時}$ であった (Guest *et al.* 1986)。ヒトの表皮を介した吸収(DEGBE は原液、レセプター液は水)は、約 2 時間遅れで起こり、速度は  $0.035 \pm 0.025 \text{ mg/cm}^2/\text{時}$ であった (Dugard *et al.* 1984)。欧州化学物質生態毒性および毒性センター(ECETOC)によるドラフトレビュー(Procter and Gamble 1985)には、清浄用製品中の DEGBE が *in vitro* でヒトの皮膚を透過する速度は、濃度 100%、50%、1.5%で、それぞれ、0.159、0.065、 $0.0012 \text{ mg/cm}^2/\text{時}$ であったと述べられている。

なお、*in vitro* 試験のデータは、同じ試験系内における経皮吸収の比較にしか使用できない。結果を、リスク評価の目的で、普遍的な絶対値として用いることはできない。

## 結論

経皮吸収試験の結果から、完全な経皮吸収が起こり得ることを除外できないと結論づけられる。リスクの総合判定に際しては、100% (最悪の場合の推定値)の経皮吸収を想定すべきである。このことは、反復曝露で DEGBE が皮膚刺激性を示す(第 4.1.2.6 節を参照)ことから強く求められる。経口吸収および経気道吸収についてはデータがないが、経皮吸収率が高いことから、両経路による吸収率も高いことが示唆される。経気道吸収の程度に影響を及ぼす要因については検討が進んでいないため、リスク評価には、EU の技術指針書 (TGD)に示されているデフォルト値(すなわち 75%)が用いられる。

### 4.1.2.2 急性毒性

#### 動物試験

経口経路および経皮経路による試験を **Table 4.7** に要約する。

Table 4.7 Summary of acute toxicity data.

Route	Species	LD50	Unity	Reference
Oral	Rat (fed)	9623	mg/kg bw	Eastman Kodak Co. 1984A
Oral	Rat (fasted)	7292	mg/kg bw	Eastman Kodak Co. 1984A
Oral	Mouse (fed)	5526	mg/kg bw	Eastman Kodak Co. 1984A
Oral	Mouse (fasted)	2406	mg/kg bw	Eastman Kodak Co. 1984A
Dermal	Rabbit	2764	mg/kg bw	Eastman Kodak Co. 1984B

DEGBE は、経口経路および経皮経路による急性毒性が低いと結論づけられる。経口投与

されて死亡に至ったマウスやラットでは、死亡前に、不活発、努力性呼吸、速い呼吸、食欲低下、脱力、振戦、衰弱などの毒性の徴候が認められた (Eastman Kodak Co. 1984)。経皮曝露されたウサギでは、食欲低下、腎臓の肥大、腎盂の変色、胸腺の浮腫性・出血性病変が認められた (Eastman Kodak Co. 1984)。

DEGBE は、蒸気を発生させても達成される濃度が低いこともあり、吸入では「毒性を示さない」と記載されている (Patty 1994)。ラットを達成可能な最高濃度の DEGBE の蒸気に 7 時間曝露した試験では、死亡例は認められなかった (濃度は 18 ppm、すなわち 120 mg/m<sup>3</sup> と推定される)。ただし、得られたデータからは、DEGBE の吸入による急性毒性について、明確な結論を出すことはできなかった。

### ヒトにおけるデータ

ヒトにおける急性毒性に関するデータは、得られていない。

### 結論

提示されたデータは、指令 67/548/EC の附属書 VII A に規定されている基本的要件を満たしているものとして容認される。EC の基準に照らして、DEGBE は、その急性毒性に基づき、分類を求められない。

#### **4.1.2.3 刺激性**

##### 動物試験

##### 皮膚

EC のガイドラインに従った皮膚刺激性試験 (Southwood 1987) が実施されているが、その結果は、DEGBE を皮膚刺激性物質に分類しなくてもよいことを示唆している。反復曝露では皮膚への局所的な影響がみられているため、第 4.1.2.6 節も参照のこと。

##### 吸入

単回短期吸入曝露による刺激性影響に関しては、データは得られていない。

## 眼

Ballantyne(1984)のウサギにおける眼刺激性試験は、OECD ガイドラインに完全には準拠していないが、得られた結果から考えると、眼刺激性の評価に用いることができる(試験報告書に添付された IUCLID データシートに、スコアについての言及がある)。これによると、DEGBE は、眼刺激性物質に分類すべきである。

## ヒトにおけるデータ

ヒトにおける刺激性に関するデータは、得られていない。

## 結論

提示されたデータは、指令 67/548/EC の付属書 VII A に規定されている基本的要件を満たしているものとして容認される。DEGBE は、眼に対する刺激性物質に分類すべきであるが、皮膚に対する刺激性物質に分類する必要はない。反復曝露による局所的影響については、第 4.1.2.6 節を参照のこと。付属書 I で言及されている分類と表示(Xi, R36, S26)は、適切である。

### **4.1.2.4 腐食性**

DEGBE は、皮膚、眼、気道に対し、腐食性を示さない(第 4.1.2.3 節を参照)。

### **4.1.2.5 感作性**

#### 動物試験

Basketter(1985)の試験を DEGBE の皮膚感作性の評価に用いることができる。報告内容に漏れがある(感作誘導の結果が示されていない)ものの、試験で用いられた用量が適切であったことが、予備試験の結果によって示されている。これらのことを考慮し、この試験において感作性が認められなかったことから判断して、DEGBE には皮膚感作性がないと結論づけられる。

### ヒトにおけるデータ

ヒトに対する DEGBE の感作性に関するデータは、得られていない。

### 結論

提示されたデータは、指令 67/548/EC の付属書 VII A に規定されている基本的要件を満たしているものとして容認される。DEGBE を皮膚感作性物質に分類する必要はない。

#### **4.1.2.6 反復投与毒性**

##### 動物データ

反復投与毒性試験の結果を **Table 4.8** に要約する。

EURAR: 2-(2-BUTOXYETHOXY)ETHANOL

Table 4.8 Summary of repeated dose toxicity studies with DEGBE.

Study	NOAEL	LOAEL	Effects	Ref.
<b>Inhalation toxicity</b>				
Subacute, rat (5 wk, 6 hr/d, 5 d/wk; 0, 13, 39, 117 mg/m <sup>3</sup> )	39 mg/m <sup>3</sup>	117 mg/m <sup>3</sup>	high conc hepatocyte vacuolisation consistent with fatty change and increased relative liver weight in f; decreased relative liver weight in m	Gushow <i>et al.</i> 1984
Subacute, rat (2 wk, 6 hr/d, 5 d/wk; 100 and 350 mg/m <sup>3</sup> vapour, and 1000 mg/m <sup>3</sup> aerosol)	< 100 mg/m <sup>3</sup>	100 mg/m <sup>3</sup>	all conc perivascular and peribronchial infiltrate; decreased spleen weight in males increased lung weight	BASF AG 1987
Subacute, female rat (2 wk, 6 hr/d, 5 d/wk; 350 mg/m <sup>3</sup> )	< 350 mg/m <sup>3</sup>	350 mg/m <sup>3</sup>	mid and high conc decreased body weight gain; multifocal perivascular and peribronchial accumulation of granulocytes	BASF AG 1991
Semichronic, rat (90 d, 6 hr/d, 5 d/wk; 13, 40 and 94 mg/m <sup>3</sup> )	≥ 94 mg/m <sup>3</sup>		all conc no treatment-related effects	BASF AG 1992
<b>Oral toxicity</b>				
Semichronic, rat (6 wk, males, gavage; 891, 1781, 3564 mg/kg bw/d)	< 891	891	mid and high dose decrease in red blood cell count, Hb, MCH, increased spleen weights (absolute and relative), increase in liver weight, lesions in spleen and kidneys.	Eastman Kodak Co. 1984C
			low dose increase in relative liver weight	
			all doses hyperkeratosis in stomach <sup>C</sup>	
Semichronic, rat (90-d, 5 d/wk, males and females, gavage; 51-65, 254-327 and 1270-1630 mg/kg bw/d)	< 51-65 mg/kg bw/d	51-65 mg/kg bw/d	high doses 88% and 92 % mortality in m and f	Hobson <i>et al.</i> 1987
			mid and low doses dose-related decrease in WBC and lymphocytes in f	
			low doses dose-related increase in creatinine in m	
<b>Dermal toxicity<sup>D</sup></b>				
Subacute, rabbit (4 wk, 5 d/w, 7 hr/d, without occlusion; 30 mg/kg bw/d)	≥ 30 mg/kg <sup>B</sup>		no treatment-related effects	Elliott <i>et al.</i> 1982
Semichronic, rat (13 wk, 5 d/w, 6 hr/d, occlusion; 200, 600 and 2000 mg/kg bw/d); neurotoxicity study	2000 mg/kg bw/d <sup>A</sup>	> 2000 mg/kg bw/d <sup>A</sup>	all doses no systemic effects; no neurotoxic effects in FOB, no neuropathological changes	Beyrouthy <i>et al.</i> 1993
			high dose scab formation at treatment site	
Semichronic, rat (13 wk, occlusion; 200, 600 and 2000 mg/kg bw/d)	2000 mg/kg bw/d <sup>A</sup>	> 2000 mg/kg bw/d <sup>A</sup>	all doses no systemic effects at doses up to 2000 mg/kg. Erythema, concentration dependent in incidence, severity and time of onset. Slightly more severe in females.	Auletta <i>et al.</i> 1993

<sup>A</sup> NOAEL and LOAEL for systemic toxicity; the NOAEL and LOAEL for local effects are lower, see text and Table 4.9.

<sup>B</sup> Because of the study design this value is only indicative.

<sup>C</sup> not specified but in all likelihood fore-stomach is meant

<sup>D</sup> Systemic effects, see also Table 4.9 for local effects

### 吸入試験

ラットを用いた 5 週間吸入試験が行われている (Gushow *et al.* 1984)。曝露濃度は 13、39、および 117 mg/m<sup>3</sup> であった。高濃度群の雌で、肝細胞空胞化(脂肪性変化)の増加が認められた。肝細胞空胞化は、対照群、低濃度群、および中濃度群の雌にも認められたが、高濃度群よりも程度が低かった。また、高濃度群では、雌 10 匹中 3 匹に、肝臓の褪色化が認められた。高濃度群の雌では相対肝重量が増加し、中濃度群と高濃度群の雄では相対肝重量が濃度依存的に減少した。この影響に、顕微鏡的变化は伴われなかった。無毒性量 (NOAEL) は 39 mg/m<sup>3</sup> と設定される。

ラットを用いた 2 週間用量設定試験が実施されており (BASF AG 1987)、100 mg/m<sup>3</sup> の濃度の蒸気への曝露と、350 mg/m<sup>3</sup> および 1,000 mg/m<sup>3</sup> の濃度のエアロゾルへの曝露が行われた。蒸気への曝露によって、雄で脾臓重量の減少が引き起こされた。エアロゾルへの曝露では、血液学的な影響を伴わない脾臓重量の減少が用量依存的に認められ、また、肺重量の増加が引き起こされた。被験物質への曝露を受けたいずれの群でも、肺に組織病理学的変化が認められ、血管周囲および気管支周囲への顆粒球の集簇や軽微な細気管支化などが観察された。NOAEL は 100 mg/m<sup>3</sup> 未満と設定される。

雌のラットを用い、350 mg/m<sup>3</sup> の濃度で 1 日 6 時間、週 5 日間の頻度で、2 週間にわたって曝露した試験 (BASF AG 1991) では、肺への局所的影響(血管周囲および気管支周囲への顆粒球の集簇)と体重増加抑制が認められた。4 週間の回復期間後は、肺における軽微～軽度の顆粒球集簇しか認められなくなり、重症度の軽減が明らかであった。NOAEL は 350 mg/m<sup>3</sup> 未満と設定される。

ラットを用いて 90 日間試験が実施されており (BASF AG 1992)、0、13、40、94 mg/m<sup>3</sup> の濃度で 1 日 6 時間の全身曝露が行われた。曝露による影響(肝臓への影響など)は、認められなかった。NOAEL は 94 mg/m<sup>3</sup> と設定される。

### 結論

100 mg/m<sup>3</sup> 以上の濃度のエアロゾルへの曝露によって、肺への局所的影響が引き起こされる。肺への局所的影響は、最高 94 mg/m<sup>3</sup> の濃度の蒸気への 90 日間曝露試験では認められていない。



ただし、ほとんどの試験は全身曝露で実施されており、経皮吸収があった可能性を除外できない。

5週間吸入試験(ラットを 13、39、および 117 mg/m<sup>3</sup> で曝露)では、高濃度群で肝臓への影響認められているが、この様な影響は、最高 94 mg/m<sup>3</sup> の濃度でラットを 90 日間曝露した試験では認められなかった。吸入の場合、DEGBE の標的器官は肝臓であると考えられる。リスク評価には、94 mg/m<sup>3</sup> という NOAEL 値(この値が得られた試験において達成可能であった最高蒸気濃度)を出発点として用いる。ただし、安全マージンの大きさと評価係数は、117 mg/m<sup>3</sup> の濃度で認められた肝臓への影響と、亜急性吸入試験における NOAEL 値(39 mg/m<sup>3</sup>)を考慮して判断すべきである。

### 経口試験

雄ラットを用いて 6 週間経口試験が実施されており (Eastman Kodak Co. 1984C)、DEGBE が 891、1,782、3,564 mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与された。高用量群で、摂餌量減少とそれに伴う体重増加抑制が認められた。中用量群と高用量群で、赤血球数、ヘモグロビン値、および平均赤血球ヘモグロビン濃度の減少が認められた。これらの群ではさらに、脾臓重量の増加、脾臓の組織病理学的変化(うっ血)、腎臓の組織病理学的変化(タンパク性円柱)も認められた。肝臓に関しては、中用量群と高用量群で、絶対重量と相対重量が有意に増加し、低用量群では、相対重量のみが、わずかであるが有意に増加した。しかし、中用量群と高用量群で行われた肝臓の組織病理学的検査では、病変は認められなかった。低用量群については、肝臓の組織病理学的検査は行われていない。胃(明記されていないが、前胃のことと思われる)の過角化が、DEGBE 投与を受けた全てのラットで認められた。

したがって、全身的影響や局所的影響に関する NOAEL は、どちらも 891 mg/kg 体重/日未満と設定される。ただし、最小毒性量 (LOAEL) でも、認められた全身的影響は、肝臓への軽微な影響のみである。

Hobson *et al.* (1987) の試験では、ラット(雌雄各 16 匹/群)に、DEGBE が 51~65、254~327、1,270~1,630 mg/kg 体重/日の用量で、週 5 日間、13 週間にわたって強制経口投与された。6 週目に、中間屠殺(雌雄各 6 匹/群)が行われた。中間屠殺後、低用量群と中用量群は雌雄各 10 匹となり、高用量群は死亡数が増加したため、雌雄各 4 匹となった。試験終了時の高用量群の死亡率は、雄が 88%、雌が 92%であり、13 週間生存できたのは、雄 2 匹、雌 1 匹のみであった。中用量群の死亡率は、雄が 60%、雌が 30%であった。この高い死亡率が前胃への刺激に起因するものである可能性は除外できない(前述の 6 週間試験を参照。この 13 週間試験では、前胃の病理検査は行われていない)。中用量群および低用量群の雌で、用

量依存的な白血球数(WBC)とリンパ球数の減少が認められた。なお、高用量群で生残した2匹の雄では、WBCとリンパ球数の減少に加え、腎臓の相対重量の増加も認められた。NOAELは51 mg/kg 体重/日未満と設定される。この試験において認められた影響は、グリコールエーテル類の毒性プロファイルと一致していない。それに加えて、この試験では、原因不明の高死亡率が認められたため、試験の質に疑いがもたれる。

## 結論

DEGBEは、経口試験において、肝臓、脾臓、腎臓、血液学的パラメータへの影響を引き起こした。それぞれの試験において認められた影響に整合性がないため、経口投与の場合のDEGBEの標的臓器については、明確な結論を出すことができない。6週間試験は、雄しか用いられておらず、13週間試験は最高用量群における死亡率が高いなど、両試験とも欠点がある。13週間試験においては、低および中用量群の雌において白血球数とリンパ球数への影響が認められているが、これらの影響は、雄を用いた6週間試験においては、いずれの用量(最大用量は3,564 mg/kg 体重/日)でも認められていない。13週間試験において認められた影響は、グリコールエーテル類の毒性プロファイルと整合していない。この試験の質には疑念があるため、6週間試験から導かれたNOAEL(891 mg/kg 体重/日未満)を、リスク評価の出発点として用いる。ただし、リスク評価においては、13週間試験の51および254 mg/kg 体重/日群の雌で影響が認められていることと、6週間試験では雄しか用いられていないことを考慮に入れる必要がある。

## 経皮試験

Table 4.8 に、経皮反復投与試験において認められた全身的影響を要約した。また、Table 4.9 に、ラット用いた経皮反復投与試験、ウサギを用いた経皮反復投与試験、およびウサギを用いた経皮催奇形性試験において認められた局所的影響を要約した。

Elliott *et al.* (1982)の4週間経皮試験では、ウサギに、水を媒体とした1.5%DEGBE調製物を、30 mg/kg 体重/日の用量で適用したが、被験物質処置による局所的影響も全身的影響も認められなかった。全身のおよび局所的影響に関するNOAELは、どちらも30 mg/kg 体重/日以上と判定された。ただし、この試験は試験デザインに欠陥があり、正しく評価できないため、このNOAEL値は、単なる参考値とみなすべきである。同じスケジュールにより、DEGBEを1.5%含有する硬質表面洗浄剤を適用したウサギでは、重度の皮膚反応が認められている。しかし、こうした皮膚反応は、DEGBEを含有しない硬質表面洗浄剤を適用したウサギにみられた影響と類似しているため、硬質表面洗浄剤自体によって引き起こされたものである可能性が高い。

## EURAR: 2-(2-BUTOXYETHOXY)ETHANOL

Auletta *et al.* (1993)の経皮試験では、ラットに、DEGBE が 200、600、2,000 mg/kg 体重/日の用量で、1日6時間、週5日間で、13週間にわたって適用された。いずれの群でも死亡は認められず、体重、臓器重量、病理学および臨床化学的検査の結果には、影響は認められなかった。DEGBE の適用を受けた群では、いずれの用量でも適用部位に紅斑が認められ、紅斑の発症率、重症度、発症までの時間の短さは、濃度依存性であった。高用量群 (DEGBE の原液を 55 mg/cm<sup>2</sup> の用量で適用)の雌では、1、4、8、13週間後の時点で、紅斑が、それぞれ、4/10、7/10、9/10、9/10 匹の割合で認められ、壊死と痂皮形成が、それぞれ、1/10、5/10、1/10、4/10 匹の割合で認められた。低用量群 (5.5 mg/cm<sup>2</sup>) と中用量群 (16.5 mg/cm<sup>2</sup>) の雌では、それぞれ、約 5 週間後と 3 週間後から、刺激症状が認められ始めた。雄は雌よりも刺激症状の重症度が軽く、発症も遅かった。皮膚への局所的影響に関する NOAEL と全身的影響に関する NOAEL は、それぞれ、200 mg/kg 体重/日未満、および 2,000 mg/kg 体重/日以上と設定される。

これと同じ適用スケジュールで行われた試験 (Beyrouy *et al.* 1993)において、神経毒性が調べられているが、被験動物のラットに影響 (機能観察総合評価および神経病理学的検査における影響) は認められなかった。この試験においては、局所的影響は、最高用量群 (25 mg/cm<sup>2</sup>) でのみ認められている。皮膚への影響について簡単にしか述べられておらず、影響が現れるまでの期間についてのデータが示されていないことから、この試験の結果は、局所的影響に関する NOAEL の設定に用いることはできない。

ウサギを用いた経皮催奇形性試験 (Nolen *et al.* 1985)において、適用開始から約 1 週間後に、皮膚への影響が認められている。1.5 mg/cm<sup>2</sup> 群では刺激症状は認められなかったが、4.5 mg/cm<sup>2</sup> 群では軽度の紅斑と落屑が認められ、15 mg/cm<sup>2</sup> 群ではすべてのウサギに、浮腫を伴う中等度の皮膚刺激症状が認められた。

Table 4.9 Summary of local effects observed after repeated dosing.

Study	Dose levels, duration	Vehicle	Occlusion	Surface area	NOAEL local effects (mg/kg/d)	NOAEL local effects (mg/cm <sup>2</sup> ) <sup>A</sup>
Repeated dose study, rabbit (Elliott <i>et al.</i> 1982)	30 mg/kg bw/d; 28 d, 7 hr/d, 5 d/wk	water	-	10% body surface	≥ 30 <sup>B</sup>	≥ 0.54 <sup>B</sup>
Teratogenicity study, rabbit (Nolen <i>et al.</i> 1985)	100, 300, 1000 mg/kg bw/d; 12 d, 4 hr/d	water	-	200 cm <sup>2</sup>	100	1.5
Repeated dose study, rat (Auletta <i>et al.</i> 1993)	200, 600, 2000 mg/kg bw/d; 13 wk, 6 hr/d, 5 d/wk	water	+	9 cm <sup>2</sup>	< 200	< 5.5
Repeated dose study (neuro), rat (Beyrouthy <i>et al.</i> 1993)	200, 600, 2000 mg/kg bw/d; 13 wk, 6 hr/d, 5 d/wk	water	+	10% body surface	600 <sup>C</sup>	7.5 <sup>C</sup>

<sup>A</sup> Calculated with body weight rabbit 3000 g, body weight rat 250 g, body surface rabbit 1680 cm<sup>2</sup>, body surface rat 200 cm<sup>2</sup>

<sup>B</sup> Because of the study design this value is only indicative.

<sup>C</sup> According to the author. However, given the concise description of the skin effects a NOAEL for local effects cannot be established.

## 結論

Auletta *et al.* (1993) の試験は、経皮 NOAEL の導出に最も適していると考えられる。ラットにおいては、2,000 mg/kg 体重/日までの用量では、全身的影響は引き起こされなかった。この用量を、リスクの総合評価に用いることができる。

局所的影響については、複数の経皮反復適用試験において、導出された NOAEL が同程度であることが注目される。しかし、曝露条件および発症までの期間の違いを考えると、リスクの総合評価に使用するために、皮膚への局所的影響に関し、諸試験を総括して単一の NOAEL を設定することは望ましくない。この目的のためには、曝露条件(曝露期間、溶媒、閉塞状態、皮膚の単位面積当たりの濃度)が最も適合する試験の結果を用いるべきである。

## ヒトにおけるデータ

ヒトにおける反復毒性に関するデータは、得られていない。

### 反復投与試験の結論

提示されたデータは、指令 67/548/EC の付属書 VII A に規定されている基本的要件を満たしているものとして容認される。DEGBE は、反復投与試験の結果に基づくと、分類を求められない。

ただし、DEGBE の反復投与毒性は、経口投与の場合 (NOAEL は 891 mg/kg 体重/日未満。全身的影響に関する NOAEL は 891 mg/kg 体重/日) の方が、経皮投与の場合よりも高い。このことは、経皮投与における吸収率が経口投与における吸収率よりも低いことによって説明できるかもしれないが、十分なデータがないため、代謝や毒性動力学的特性の違いによるものである可能性も排除できない。吸入による毒性 (NOAEL は 94 mg/m<sup>3</sup> すなわち 27 mg/kg 体重/日以上) と経口投与による毒性 (NOAEL は 891 mg/kg 体重/日未満) の違いについては、明確な結論を出すことができない。

#### 4.1.2.7 変異原性

DEGBE の変異原性は、Thompson *et al.* (1984) により、いくつかの試験法で検討されている。DEGBE は、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) の TA98、TA100、TA1537、および TA1538 株において、代謝活性化の有無に関わらず、復帰突然変異を誘発しなかった。また、チャイニーズハムスター卵巣細胞において、*in vitro* で染色体異常を誘発しなかった。ラット肝の初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験においても、代謝活性化なしの条件で陰性であった。*In vitro* マウスリンフォーマ試験では、代謝活性化ありでは陰性結果が得られ、代謝活性化なしでは弱い陽性反応が (細胞毒性が示される量において) 認められた。さらに、ショウジョウバエを用いた試験でも、DEGBE は伴性劣性致死を誘発しなかった。

その他にも、DEGBE は、代謝活性化の有無にかかわらず、チャイニーズハムスター卵巣細胞の HGPRT 遺伝子座に正突然変異を誘発しなかった (Dow Chemical Study 1987A; Gollapudi *et al.* 1993)。また、DEGBE は、マウスに 330、1,100、3,300 mg/kg 体重の用量で単回経口投与を行った小核試験でも、骨髄細胞における小核形成を誘発しなかった (Gollapudi *et al.* 1993)。

### 結論

提示されたデータは、DEGBE の変異原性を判定する根拠として容認されるものであり、

かつ、指令 67/548/EC の附属書 VII A に規定されている基本的要件を満たしている。

したがって、DEGBE に変異原性はないと結論づけられる。

#### **4.1.2.8 発がん性**

動物を用いた発がん性試験の情報も、ヒトにおけるデータも得られていない。このような場合、指令 67/548/EC の附属書 VII A に規定されている基本的要件に照らし、反復投与毒性試験において変異原性や発がん影響が認められなかったことから、発がん性の懸念は生じないとするのが容認される。

#### **4.1.2.9 生殖毒性**

##### 動物試験

Table 4.10 に、生殖毒性試験および発生毒性試験を要約した。

Table 4.10 Summary of reproduction toxicity studies with DEGBE.

Study	NOAEL (mg/kg bw/d)	LOAEL (mg/kg bw/d)	Effects	Ref.
<b>Oral toxicity</b>				
One-generation repro-study, rat (gavage, 250, 500, 1000 mg/kg bw/d)	parental/ reproduction: 1000 offspring: 500	parental/ reproduction: > 1000 offspring: 1000	high dose decreased body weight gain of pups during later stages of lactation	Nolen <i>et al.</i> 1985
Developmental, rat (feed, 25, 115, 633 mg/kg bw/d, days 0-20 of gestation)	maternal: not established developmental: not established <sup>1</sup>	maternal: not established developmental: not established <sup>1</sup>	high dose not statistically significant decrease in numbers of implantations <sup>1</sup>	Ema <i>et al.</i> 1988
Developmental, mouse (gavage, 500 and 2050 mg/kg bw/d, days 6-13 of gestation)	maternal: not established developmental: not established	developmental: not established maternal: not established	high dose maternal death (25%)	Hardin <i>et al.</i> 1987
<b>Dermal toxicity</b>				
One generation repro-study, rat (2000 mg/kg bw/d, males and females 13-weeks pre-mating; females days 0-20 of gestation, 6 hr/d, 5 d/w, occlusion)	Parental, reproduction and offspring: 2000	Parental, reproduction and offspring: > 2000	no treatment-related effects	Auletta <i>et al.</i> 1993
Developmental, rat (s.c. 119, 239, 478 and 716 mg/kg bw/d, days 6-15 of gestation)	maternal: 239 developmental: 478	maternal: 478 developmental: 716	two highest reduced maternal body weight gain, skin effects highest developmental effects	Wilson 1983
Developmental, rabbit (dermal, 100, 300 and 1000 mg/kg bw/d, 4 hr/d, occlusion, days 8-19 of gestation)	maternal: 1000 developmental: 1000	maternal: > 1000 developmental: > 1000	mid and high maternal: skin irritation	Nolen <i>et al.</i> 1985

<sup>1</sup> The results of this study should be combined with the result of the study of Nolen et al. (1985) (see text).

### 経口投与による生殖毒性試験

Nolen *et al.* (1985) の一代生殖試験では、ラットに 0、250、500、および 1,000 mg/kg 体重/日の用量で、強制経口投与が行われた。DEGBE が投与されていない雄と投与された雌で、また、この逆の組み合わせで交配が実施された。親動物への毒性の徴候も、生殖能力への影響も認められなかった。なお、この試験における親動物への毒性に関する NOAEL と、経口反復投与毒性試験から導かれた NOAEL (第 4.1.2.6 節を参照) とには差がみられるが、これは、生殖毒性試験で影響を調べられるパラメータの数が極めて少ないためであるかも知れない。投与に関連して認められた影響は、高用量群の雌から産まれた仔動物の体重増加抑制だけであった。1000 mg/kg 体重/日群では、出生仔数が少なかったが、統計的に有意な減少ではなかった。NOAEL は、発生への影響に関しては 500 mg/kg 体重/日、親動物への毒性および生殖能力に関しては、どちらも 1,000 mg/kg 体重/日と設定された。

### 経皮適用による生殖毒性試験

Auletta *et al.* (1993) の一世代生殖試験では、交配前の 13 週間にわたり、雌雄のラットに 0 mg/kg 体重/日および 2,000 mg/kg 体重/日の用量で被験物質が適用された(閉塞状態, 10 cm<sup>2</sup>)。雌に対しては、さらに妊娠 20 日目まで、この処置が行われた。妊娠前や妊娠中ないしは出産後に、雄と雌それぞれの交配指数、妊娠率、雄の受胎率、出産データ、出生仔の体重、および出生仔の生存率と生育力が調べられたが、それらへの有害な影響は認められなかった。

### 経口投与による発生毒性試験

Hardin *et al.* (1987) の経口発生毒性試験では、マウスに 0、500、および 2,050 mg/kg 体重/日の用量で、被験物質が強制経口投与された。高用量群では、母動物の死亡率が 25% に及んだ。これ以外に母動物への有害な影響を示す徴候は認められておらず、検討したパラメータ(一腹仔数、出生時体重、新生仔の発育)にも、胚/胎仔毒性を疑わせる徴候は認められていない。なお、この試験における親動物への毒性に関する NOAEL と、経口反復投与毒性試験から導かれた NOAEL(第 4.1.2.6 節を参照)とは差がみられるが、これは、生殖毒性試験で影響を調べられるパラメータの数が極めて少ないためであるかも知れない。ただし、奇形や骨格異常についての検討は行われていないため、催奇形性について NOAEL を設定するのは妥当ではない。

Erna *et al.* (1988) の経口発生毒性試験では、ラットに 0、25、115、および 633 mg/kg 体重/日の用量で、妊娠 0 日目から 20 日目まで被験物質が投与された。この試験は、1 群当たりの被験動物数が 14~16 匹と少な過ぎるが、得られた結果を考慮すると、リスク評価に用いることができると考えられる。著者によると、母動物の体重増加抑制が被験物質を投与されたすべての群で認められたが、その他に母体毒性の徴候は認められず、また、発生毒性や催奇形性を示す影響も認められなかった。ただし、母動物の体重増加抑制には用量依存性が認められず、測定値には大きなばらつきが認められている。一腹当たりの着床数(用量 0 から順に 10.4 ± 1.1、10.7 ± 1.4、9.4 ± 0.5、8.8 ± 1.3 個)および新生仔数(同 9.6 ± 1.5、10.3 ± 1.6、8.6 ± 0.9、8.2 ± 0.8 匹)に、減少が認められている。この減少は統計学的に有意ではないが、Nolen *et al.* (1985) の一世代試験において 1,000 mg/kg/日の用量で出生仔数への影響が認められていることから、DEGBE による影響である可能性があり、無視することはできない。DEGBE が不可逆性の器質的変化を引き起こすことはないと考えられる。この試験と Nolen *et al.* (1985) の経口投与試験に基づいて、発生への影響に関する NOAEL は、500 mg/kg 体重/日であると結論づけられる。115 mg/kg bw/日の用量で認められたわずかな影響には、毒性学的意義はないと考えられる。



### 経皮投与による発生試験

Wilson(1983)の経皮発生毒性試験では、ラットに、DEGBE が 119、239、478、716 mg/kg 体重/日の用量で皮下投与された。胚/胎仔毒性に関する NOAEL は 478 mg/kg 体重/日であり(716 mg/kg 体重/日群で平均胎仔体重の減少、平均胎盤重量の減少、骨形成の低下が認められた)、母体毒性に関する NOAEL は 239 mg/kg 体重/日であった(478 mg/kg 体重/日群と 716 mg/kg 体重/日群で体重増加抑制が認められ、716 mg/kg 体重/日群で一過性の血色素尿症が認められた)。発生への影響は、母体毒性に起因するものと判断された。

Nolen *et al.*(1985)の経皮発生毒性試験では、ウサギに DEGBE が、0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日の用量で、200 cm<sup>2</sup>の皮膚に、妊娠 8~19 日目に、1 日 4 時間非閉塞適用された。300 mg/kg 体重/日群と 1,000 mg/kg 体重/日群で、母体の体重増加がわずかに抑制された(統計的有意性は認められなかった)。これらの用量では、約 1 週間後に皮膚刺激症状が生じており、症状は試験終了時まで持続した。発生への影響や催奇形性作用を示す徴候は、いずれの群においても認められなかった。母体への全身的な影響に関する NOAEL および発生への影響に関する NOAEL は、1,000 mg/kg 体重/日と設定される。

### ヒトにおけるデータ

ヒトにおける DEGBE の生殖毒性に関するデータは、得られていない。

### 生殖毒性についての結論

提示されたデータは、指令 67/548/EC の付属書 VII A に規定されている基本的要件を満たしているものとして容認される。

ラットを用いた一世代強制経口投与試験では、生殖能力に関する NOAEL は、1,000 mg/kg 体重/日(試験した最高用量)であると判断された。

また、発生への影響に関する経口 NOAEL は、500 mg/kg 体重/日と決定された。この用量の次に高い用量では、出生仔の体重増加抑制が唯一の影響として認められている。DEGBE の経口投与によって、催奇形性作用は引き起こされなかった。

最大 2,000 mg/kg 体重/日の用量で実施された経皮一世代試験では、影響は何も認められなかった。最大 1,000 mg/kg 体重/日の用量でウサギに経皮適用した試験でも、全身性の母体毒性や発生への影響および催奇形性作用は、認められなかった。ラットに皮下投与した試

## EURAR: 2-(2-BUTOXYETHOXY)ETHANOL

験において、発生への影響が認められたが、これは母体毒性に起因していると考えられた。上述の結果が得られていること、およびウサギを用いた経皮発生毒性試験(催奇形性も検討されている)が高用量で行われていることを考慮すると、別の動物種を用いて経皮催奇形性試験を行う必要はないと思われる。