

平成 26 年度報告
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

物質名 : 2-ブトキシエタノール

CAS No. : 111-76-2

国立医薬品食品衛生研究所
安全情報部

平成 27 年 3 月

要 約

2-ブトキシエタノール（エチレングリコールモノブチルエーテル、EGBE）の急性毒性値（LD₅₀/LC₅₀ 値）はラット、マウスおよびモルモット経口で 1000～2000 mg/kg (GHS 区分 4)、ラット、ウサギおよびモルモット経皮で >2000 mg/kg (GHS 区分 5)、モルモット吸入（蒸気/ミスト）で >2.6 mg/L/4H (ミストでの推定 GHS 区分 4、1.0～5.0 mg/L/4H) であった。EGBE の急性毒性値はいずれの投与経路においても毒劇物に相当しない。また、EGBE は皮膚および眼刺激性物質であるが、GHS 区分 1 (劇物相当) に該当するものではない。以上より、EGBE は普通物として扱うのが妥当と考えられた。本判断は、既存規制分類（国連危険物輸送および EU GHS）とも合致している。

1. 目的

本報告書の目的は、EGBE について、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ（特に LD₅₀ 値や LC₅₀ 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚及び眼）を提供することにある。

2. 調査方法

情報・文献調査により当該物質の物理化学的特性、急性毒性値及び刺激性に関する資料、ならびに外国における規制分類情報を収集し、これらの資料により毒物劇物への指定の可能性を評価した。

情報・文献調査は、以下のインターネットで提供されるデータベース、情報あるいは成書を対象に行った。情報の検索には、原則として CAS No. を用いて物質を特定した。また、得られた LD₅₀/LC₅₀ 値情報については、必要に応じ原著論文を収集し、信頼性や妥当性を確認した。情報の有無も含め、以下に示す国内外の情報源を含む約 20 の情報源を調査した。

2.1. 物理化学的特性に関する情報収集

- International Chemical Safety Cards (ICSC) : IPCS (国際化学物質安全計画) が作成する化学物質の危険有害性、毒性を含む総合簡易情報 [日本語版：<http://www.nihs.go.jp/ICSC/>、国際英語版：<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm>]
- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 94th, 2013) : CRC 出版による物理化学的性状に関するハンドブック
- Merck Index (Merck, 14th ed., 2006) : Merck and Company, Inc.による化学物質事典

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- ChemID : US NLM (米国国立医学図書館) の総合データベース TOXNET の中にあるデータベースの一つで、急性毒性情報を収載 [<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp>]。
- GESTIS : ドイツ IFA (労働災害保険協会の労働安全衛生研究所) による有害化学物質に関するデータベースで、物理化学的特性等に関する情報を収載 [<http://www.dguv.de/ifa/Gefahrstoffdatenbanken/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp>]
- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) : US NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所) (現在は MDL Information Systems, Inc.が担当) による商業的に重要な物質の基本的毒性情報データベース。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [<http://www.rightanswernowledge.com/loginRA.asp>]
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB) : NLM TOXNET の有害物質データベース [<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>]。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [<http://www.rightanswernowledge.com/loginRA.asp>]

2.3. 国際的評価文書に関する情報収集

国際機関あるいは各国政府機関等で評価された物質か否かを以下について確認し、評価物質の場合には利用した。

- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH, 7th edition, 2010 版) : ACGIH (米国産業衛生専門家会議) によるヒト健康影響評価文書
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR) : US ATSDR (毒性物質疾病登録局) による化学物質の毒性評価文書 [<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp>]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD) : IPCS による化学物質等の簡易的総合評価文書
[<http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/>]
- EU Risk Assessment Report (EURAR) : EU による化学物質のリスク評価書 [ECHA (European Chemical Agency、欧州化学物質庁), Information from the Existing Substances Regulation (ESR), <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation>]
- Screening Information Data Set (SIDS) : OECD の化学物質初期評価報告書 [<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/sidspub.html> あるいは、<http://webnet.oecd.org/hpv/UI/Search.aspx>]
- MAK Collection for Occupational Health and Safety (MAK) : ドイツ DFG (学術振興会) による化学物質の産業衛生に関する評価文書書籍

[<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics>]

- REACH Document (REACH) : 各企業により作成された REACH (欧州の化学物質規制制度) 用登録提出文書 [<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals> あるいは <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>]

2.4. 毒性に関する追加の情報収集

上記情報源において適切な情報が認められない場合には、以下も利用した：

- Environmental Health Criteria (EHC) : IPCS による化学物質等の総合評価文書 [<http://www.inchem.org/pages/ehc.html>]
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001, 6th edition, 2012) : Wiley-Interscience 社による産業衛生化学物質の物性ならびに毒性情報を記載した成書
- 既存化学物質毒性データベース (JECDB) : OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として本邦にて GLP で実施した毒性試験報告書のデータベース [http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp]
- SAX's Dangerous Properties of Industrial Materials (SAX, 11th edition, 2004, 12th edition, 2012) : Wiley-Interscience 社による産業化学物質に関する急性毒性情報書籍また、必要に応じ最新情報あるいは引用原著論文を検索するために、以下を利用した：
- TOXLINE : US NLM の毒性関連文書検索システム (行政文書を含む)
[<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE>]
- PubMed : US NLM の文献検索システム
[<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>]
- Google : Google 社によるネット情報検索サイト
[<http://www.google.co.jp/>]

2.5. 規制分類等に関する情報収集

- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG, 18th ed, 2013) : 国連による危険物輸送に関する分類
[http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev18/1files_e.html]
- EU C&L Inventory database (EUCL) : ECHA の化学物質分類・表示情報 (Index 番号、EC 番号、CAS 番号、GHS 分類) 提供システム
[<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database>]

3. 結果

認められた各資料を本報告書に添付した。なお、上記調査方法にあげた情報源の中で、EGBE の国際的評価文書として ACGIH、ATSDR、CICAD、EURAR、SIDS および MAK

が認められた。また REACH も認められた。

情報源	収載	情報源	収載
・ ICSC (資料 1)	:あり	・ EURAR (資料 11)	:あり
・ CRC (資料 2)	:あり	・ SIDS (資料 12)	:あり
・ Merck (資料 3)	:あり	・ MAK (資料 13)	:あり
・ ChemID (資料 4)	:あり	・ REACH (資料 14)	:あり
・ RTECS (資料 5)	:あり	・ TDG (資料 15)	:あり
・ HSDB (資料 6)	:あり	・ EUCL (資料 16)	:あり
・ GESTIS (資料 7)	:あり	・	
・ ACGIH (資料 8)	:あり	・	
・ ATSDR (資料 9)	:あり	・	
・ CICAD (資料 10)	:あり	・	

3.1. 物理化学的特性

3.1.1. 物質名

和名 : 2-ブトキシエタノール、エチレングリコールモノブチルエーテル、
ブチルセロソルブ

英名 : 2-Butoxyethanol, Ethylene glycol monobutyl ether,
Butyl cellosolve, EGBE

3.1.2. 物質登録番号

CAS : 111-76-2

UN TDG : 2810

EC (Index) : 203-905-0 (603-014-00-0)

3.1.3. 物性

分子式 : C₆H₁₄O₂ / CH₃(CH₂)₂CH₂OCH₂CH₂OH

分子量 : 118.2

構造式 : 図 1

外観 : わずかなエーテル臭のある無色の液体

密度 : 0.90 g/cm³ (20°C)

沸点 : 171°C

融点 : -75°C

引火点 : 60°C (c.c.)

蒸気圧 : 0.1 kPa (20°C)

相対蒸気密度 (空気=1) : 4.1

水への溶解性：混和（約 1100 g/L）
 オクタノール/水 分配係数 (Log P) : 0.8
 その他への溶解性：アルコール、エーテルに可溶
 安定性・反応性：アルミニウムや酸化剤と激しく反応する。爆発性過酸化物を生成することがある。
 換算係数： 1 ppm = 4.9 mg/m³, 1 mg/m³ = 0.20 ppm (1 気圧 20°C)



図 1

3.1.4. 用途

塗料、印刷インキ、染料、洗剤（液体洗剤/工業用洗剤/ドライクリーニング）、農薬などの溶剤として用いられる。また、可塑剤、農薬原料、浸透剤、軟化剤としても使用される。

3.2. 急性毒性に関する情報

ChemID (資料 4)、RTECS (資料 5)、HSDB (資料 6)、GESTIS (資料 7)、ACGIH (資料 8)、ATSDR (資料 9)、CICAD (資料 10)、EURAR (資料 11)、SIDS (資料 12)、MAK (資料 13) 及び REACH (資料 14) に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1. ChemID (資料 4)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀) 値	文献
ラット	経口	470 mg/kg	1
マウス	経口	1230 mg/kg	2
ウサギ	経皮	220 mg/kg	1
ラット	吸入	450 ppm/4H (= 2.2 mg/L/4H)	3
マウス	吸入	700 ppm/7H (\Rightarrow 4.5 mg/L/4H) #1	4

#1: EGBE の蒸気圧が 0.1 kPa (20°C)であることから、飽和蒸気濃度は $10^6 \times 0.1 \text{ kPa} / 101 \text{ kPa} = 990 \text{ ppm}$ ($= 4851 \text{ mg/m}^3 = 4.58 \text{ mg/L}$) と計算される。したがって、本物質の曝露は蒸気によるものと推察された。700 ppm/7H ($= 3.4 \text{ mg/L/7H}$) の 4 時間曝露値は、 $3.4 \times \sqrt[7]{7} / \sqrt[4]{4} = 4.5 \text{ mg/L/4H}$ と換算される。

3.2.2. RTECS (資料 5)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀) 値	文献
ラット	経口	917 mg/kg	5
ラット	経口	250 mg/kg	6

マウス	経口	1230 mg/kg	2
マウス	経口	1167 mg/kg	5
ウサギ	経皮	220 mg/kg	1
ラット	吸入	450 ppm/4H (= 2.2 mg/L/4H)	3
ラット	吸入	2900 mg/m ³ /7H (\Rightarrow 3.8 mg/L/4H) #1	5
マウス	吸入	700 ppm/7H (\Rightarrow 4.5 mg/L/4H) #2	4
マウス	吸入	3380 mg/m ³ /7H (\Rightarrow 4.5 mg/L/4H) #1	5

#1 : 4 時間曝露値は、2.9 mg/L/7H については $2.9 \times \sqrt{7} / \sqrt{4} = 3.8$ より 3.8 mg/L/4H、3.38

mg/L/7H については $3.38 \times \sqrt{7} / \sqrt{4} = 4.5$ より 4.5 mg/L/4H と換算される。

#2 : 3.2.1.項参照。

3.2.3. HSDB (資料 6)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	経口	470 mg/kg	7
ラット	経口	560~3000 mg/kg (雄)	8
マウス	経口	1200 mg/kg	9
マウス	経口	1519 mg/kg (雄)	8
ラット	吸入	486 ppm/4H (雄) (= 2.4 mg/L/4H)	8
ラット	吸入	450 ppm/4H (雌) (= 2.2 mg/L/4H)	8
マウス	吸入	700 ppm/7H (\Rightarrow 4.5 mg/L/4H) #1	7

#1 : 3.2.1.項参照。

3.2.4. GESTIS (資料 7)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	経口	470 mg/kg	1
ウサギ	経皮	220 mg/kg	1
ウサギ	経皮	100~560 mg/kg	—
ラット	吸入	2.17 mg/L/4H	3
ラット	吸入	486 ppm/4H (雄) (= 2.4 mg/L/4H)	8

3.2.5. ACGIH (資料 8)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
種々 #1	経口	320~3100 mg/kg	2, 8, 10
ウサギ	経皮	400 mg/kg	10
ラット	吸入	486 ppm/4H (= 2.4 mg/L/4H)	3
マウス	吸入	700 ppm/7H (\Rightarrow 4.5 mg/L/4H) #2	4

#1: ラット、マウス、モルモット、ウサギ

#2 : 3.2.1.項参照。

3.2.6. ATSDR (資料 9)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	経口	530～3000 mg/kg	2
ラット	経口	1746 mg/kg (雄)	11
ラット	経口	1590 mg/kg (雄)	13
ラット	経口	1480 mg/kg (雄)	10
ラット	経口	2417 mg/kg	14
マウス	経口	1230 mg/kg (雄)	2
マウス	経口	1519 mg/kg (雄)	11
ウサギ	経皮	406～1804 mg/kg (雄)	2
ウサギ	経皮	220 mg/kg #1	15
ウサギ	経皮	435 mg/kg	11
ウサギ	経皮	580 mg/kg #2	13
ウサギ	経皮	638 mg/kg (雄), 568 mg/kg (雌)	16
ラット	吸入	486 ppm (2.4 mg/L)/4H (雄), 450 ppm (2.2 mg/L)/4H (雌) #6	3
ラット	吸入	500 ppm/4H (= 2.5 mg/L/4H)	12
ラット	吸入	438 ppm/6H (\Rightarrow 2.6 mg/L/4H) #3	17
マウス	吸入	700 ppm/7H (\Rightarrow 4.5 mg/L/4H) #4	4

#1: 252 mg/kg の 24 時間適用は、全例 (4/4) が 2-7 日以内に死亡した。

#2 : 250, 500, 1000 および 2000 mg/kg の用量を擦過皮膚に 24 時間、閉塞適用した。500 mg/kg で 1/4 例が 12 日目に死亡し、1000 および 2000 mg/kg では全例 (10/10 例) が 1-2 日目に死亡した。

#3 : 鼻部曝露 (2/4 例死亡)。438 ppm/6H = 2.1 mg/L/6H より、4 時間曝露値は $2.1 \times \sqrt{6} / \sqrt{4} = 2.6$ mg/L/4H と換算される。

#4 : 3.2.1.項参照。

3.2.7. CICAD (資料 10)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	経口	2500 mg/kg	18
マウス	経口	1400 mg/kg	18
ウサギ	経皮	404～502 mg/kg	18
ラット	吸入	486 ppm (2.3 mg/L)/4H (雄)	3
ラット	吸入	450 ppm (2.2 mg/L)/4H (雌)	3
マウス	吸入	700 ppm/7H (\Rightarrow 4.5 mg/L/4H) #1	4

#1 : 3.2.1.項参照。

3.2.8. EURAR (資料 11)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	経口	1260 mg/kg	10
ラット	経口	560～2800 mg/kg (雄)	19
ラット	経口	530, 2300 mg/kg (雌)	2
ラット	経口	470 mg/kg	15
ラット	経口	1950 mg/kg	20
ラット	経口	1590 mg/kg	13
ラット	経口	2420 mg/kg	21
ラット	経口	1000～2000 mg/kg	22
ラット	経口	1746 mg/kg	23
ラット	経口	620 mg/kg	24
マウス	経口	1230 mg/kg	2
マウス	経口	1170～1700 mg/kg	24
マウス	経口	1000～1600 mg/kg	25
マウス	経口	1519 mg/kg (絶食), 2005 mg/kg (給餌)	23
ラット	経皮	>2000 mg/kg #1	26
ラット	経皮	>2000 mg/kg #2	27
ウサギ	経皮	560 mg/kg	19
ウサギ	経皮	505 mg/kg	2
ウサギ	経皮	580 mg/kg#3	13
ウサギ	経皮	569 mg/kg #4	21
ウサギ	経皮	435 mg/kg #5	28
ウサギ	経皮	>2000 mg/kg #6	29
ウサギ	経皮	841 mg/kg (1060 mg/kg (雄), 667 mg/kg (雌)) #7	29
ラット	吸入	486 ppm (2.4 mg/L)/4H (雄), 450 ppm (2.2 mg/L)/4H (雌)	30

#1: 1群雌雄各 5 例を用い、無希釈の本物質を 24 時間、半閉塞適用し、14 日間観察した。試験は OECD TG402 に従い、GLP にて実施した。死亡例は認められなかった。

#2: 1群雌雄各 5 例を用い、無希釈の本物質を 24 時間、閉塞適用し、14 日間観察した。試験は OECD TG402 に従い、GLP にて実施した。雌 1 例の死亡が処理 2 日後に認められた。

#3: 250, 500 および 1000 mg/kg の用量を擦過皮膚に 24 時間閉塞適用したところ、それぞれ 0/?、1/4, 4/4 例の死亡が認められた。

#4: 1 群 4 例を用い、450 および 900 mg/kg の用量で 24 時間閉塞適用した。死亡例数は、それぞれ 1/4 および 4/4 例であった。

- #5: 1群5例を用い153, 307, 614および1239 mg/kgの用量で24時間閉塞適用後、14日間観察した。
- #6: 1群雌雄各5例を用い、1000および2000 mg/kgの用量で24時間、半閉塞適用し14日間観察した。試験はOECD TG402に従い、GLPにて実施した。1000 mg/kgでは死亡例は認められなかつたが、2000 mg/kgでは3例（雄2/5例、雌1/5例）が死亡した（切迫殺を含む）。
- #7: 1群雌雄各5例を用い、500、707および1000 mg/kgの用量で24時間、閉塞適用し14日間観察した。試験はOECD TG402に従い、GLPにて実施した。500 mg/kgで雌1例、1000 mg/kgで3例を切迫殺した。

EURARの結論：経口でのLD₅₀値は、1000 mg/kgを上回ると考えられる。経皮では動物種および適用法（閉塞あるいは非閉塞）による大きな相違がみられ、最も感受性が高いのがウサギにおける閉塞適用での500 mg/kgと思われる（非閉塞では>2000 mg/kgと判断される）。また、吸入のLC₅₀値はラットの4時間吸入における450 ppm (2.2 mg/L)で、これは溶血に対し感受性が高い知見であり、他の動物種ではより高濃度のLC₅₀値を示した。以上の知見より、R20/21/22 (Harmful by inhalation, in contact with skin and if swallowed)に分類すべきと考えられる。

3.2.9. SIDS (資料 12)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	経口	1746 mg/kg	23
マウス	経口	1519 mg/kg	23
ウサギ	経皮	435 mg/kg	28
ラット	吸入	450 ppm/4H (= 2.2 mg/L/4H)	30

3.2.10. MAK (資料 13)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀)値	文献
ラット	経口	550～3000 mg/kg #1	2, 24
マウス	経口	1230 mg/kg	2
ウサギ	経皮	0.45～0.56 mL/kg (= 405～504 mg/kg) #2	2
ウサギ	経皮	0.68 mL/kg (= 612 mg/kg) #2	31
ウサギ	経皮	ca. 2 mL/kg (= ca. 1800 mg/kg) #2	32
ラット	経皮	>2000 mg/kg	34
ラット	吸入	486 ppm (2.4 mg/L)/4H (雄), 450 ppm (2.2 mg/L)/4H (雌)	33
マウス	吸入	700 ppm/7H (\Rightarrow 4.5 mg/L/4H) #3	4, 33

#1: LD₅₀ 値は動物の週齢に依存的で、老齢動物では550 mg/kgであったが、若齢動物では3000 mg/kgまでの知見がある。

#2: 比重換算。

#3: 3.2.1.項参照。

3.2.11. REACH (資料 8)

多くのデータが収載されているが、ここでは LD₅₀ (LC₅₀) 値が記載されており、かつ信頼性が高いとされるもの (Reliability 1 または 2) を選択した。

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀) 値	文献
ラット	経口	1746 mg/kg #1	23
ラット	経口	2100 mg/kg (雄), 1850 mg/kg (雌) #2	2, 19
ラット	経口	880 mg/kg (雄), 615 mg/kg (雌) #3	35
ラット	経口	ca. 1900 mg/kg #4	36
ラット	経口	2420 mg/kg #5	37
ラット	経口	1480 mg/kg #6	10
マウス	経口	1519 mg/kg (絶食), 2005 mg/kg (給餌) #7	23
ウサギ	経皮	0.68 mL/kg (= 612 mg/kg) #8	31
ウサギ	経皮	0.63 mL/kg (= 567 mg/kg) #9	37
ウサギ	経皮	0.45 mL/kg (= 405 mg/kg) #10	2
ウサギ	経皮	>2000 mg/kg #11	29
ウサギ	経皮	841 mg/kg #12	29
ウサギ	経皮	435 mg/kg #13	28
ラット	経皮	>2000 mg/kg #14	26
ラット	経皮	>2000 mg/kg #15	27
ラット	吸入	>900 ppm/4H (雄), ca. 900 ppm (4.4 mg/L)/4H (雌) #16	38
ラット	吸入	486 ppm (2.4 mg/L)/4H (雄), 450 ppm (2.2 mg/L)/4H (雌) #17	30
ラット	吸入	>800 ppm/4H, ca. 800 (3.9 mg/L) ppm/8H (⇒ 5.5 mg/L/4H) #18	2
ラット	吸入	>4.26 mg/L/7H (⇒ >5.6 mg/L/4H) #19	39

#1: 1群雄5例を用いて OECD TG401 と類似の方法で試験した。公比2による 2.6~168 mM/kg の無希釈の EGBE を投与後、14日間観察した。試験は絶食動物と給餌動物で繰返して実施した。絶食、給餌いずれにおいても LD₅₀ 値は 1746 mg/kg と算出された。

#2: 無希釈あるいは水を媒体とした5あるいは10%溶液を、幾何平均 1.26~2.0 の用量段階で投与し、14日間観察した。雄8回および雌6回の試験が行われ、LD₅₀ 値の平均は雄 2100 mg/kg (範囲>560 ~<3000 mg/kg)、雌 1850 mg/kg (範囲>530~<2800 mg/kg) と算出された。計14回の試験中、6回において LD₅₀ 値が 2000 mg/kg を下回った。最低の LD₅₀ 値は、雄 560 mg/kg、雌 530 mg/kg であった。

#3: 水を媒体として、1群雌雄各10例を用い、200, 400, 500, 640, 800, 1000, 1250 および 1600 mg/kg の用量を投与し、7日間観察した。試験は OECD TG401 に類似の方法で実施した。死亡例数はそれぞれ雄で 0/10, 0/10, 0/10, 0/10, 6/10, 9/10, 8/10 および 10/10 例、雌で 0/10, 0/10, 4/10, 7/10, 7/10,

10/10, 10/10 および 10/10 例であった。

- #4 : 1 群雌 3 例を用い、無希釈の本物質を 130, 250, 500, 1000 および 2000 mg/kg の用量で投与し、14 日間観察した。1000 mg/kg までの用量で死亡例は認められなかったが、2000 mg/kg では 2/3 例の死亡がみられ、LD₅₀ 値は約 1900 mg/kg（範囲>1000～<2000 mg/kg）と推定された。
- #5 : 1 群雄 5 例を用い、1128, 2257, 4515 および 9030 mg/kg（比重 0.9 による投与容量 1.25, 2.5, 5, 10 mL/kg からの換算値）の用量で投与し、14 日間観察した。死亡例数はそれぞれ 0/5, 2/5, 5/5 および 5/5 例であった。
- #6 : 1 群雄 10 例を用い、水を媒体として、最大投与容量 5 mL、最高濃度 10% で投与し、14 日間観察した。試験は OECD TG401 に類似の方法に従い実施した。
- #7 : 1 群雄 5 例を用い、無希釈の本物質を公比 2 による 2.6～168 mM/kg の範囲の 5 用量を投与し、14 日間観察した。試験は OECD TG401 に類似の方法に従い、絶食動物と給餌動物で実施した。
- #8: 1 群雌雄各 4 例を用い、無希釈の本物質を 3 用量段階で擦過処理した皮膚に 24 時間閉塞適用した。試験は 21 CFR 191.10 ガイドラインに従って実施した。LD₅₀ 値は 612 mg/kg (0.68 mL/kg を換算) と算出された。
- #9 : 1 群雄 4 例を用い、無希釈の本物質を 0.5, 1.0 mL/kg の用量で閉塞適用した。死亡例数は低用量で 1/4 例、高用量で 4/4 例で、LD₅₀ 値は 567 mg/kg (0.63 mL/kg を換算) と算出された。
- #10 : 1 群雄 4～10 例を用い、無希釈の本物質を 24 時間閉塞適用し、14 日間観察した。約 10 年間に複数の試験が行われ、死亡例数は 0.56 mL/kg で 10/10, 3/6, 4/6 例、0.5 mL/kg で 6/8, 5/8 (4 時間適用) 例、2.0 mL/kg で 2/4 例であった。LD₅₀ 値は 405 mg/kg (0.45 mL/kg を換算) と算出された。
- #11 : 1 群雌雄各 5 例を用い、無希釈の本物質を 1000, 2000 mg/kg の用量で 24 時間、半閉塞適用し、14 日間観察した。試験は OECD TG402 に従い、GLP にて実施した。低用量で死亡例は認められず、高用量では 3/10 例が死亡した（雌 1 例の死亡ならびに雌雄各 1 例の切迫殺）。LD₅₀ 値は 2000 mg/kg 超と算出された。
- #12 : 1 群雌雄各 5 例を用い、無希釈の本物質を 500, 707 および 1000 mg/kg の用量で 24 時間閉塞適用し、14 日間観察した。試験は OECD TG402 に従い、GLP にて実施した。死亡例数は、それぞれ 1/10, 3/10 および 7/10 (内 5 例は切迫殺) 例であった。LD₅₀ 値は雌雄で 841 mg/kg (雄 1060 mg/kg、雌 667 mg/kg) と算出された。
- #13 : 1 群雄 5 例を用い、無希釈の本物質を 153, 307, 614 および 1239 mg/kg (1.3, 2.6, 5.2 および 10.5 mmol/kg に基づく) の用量で 24 時間閉塞適用し、14 日間観察した。試験は OECD TG402 と類似の方法で実施した。307 mg/kg では死亡例は認められず、LD₅₀ 値は 435 mg/kg と算出された。
- #14 : 1 群雌雄各 5 例を用い、無希釈の本物質を 2000 mg/kg の用量で 24 時間、半閉塞適用し、14 日間観察した。試験は OECD TG402 に従い、GLP にて実施した。死亡例は認められず、LD₅₀ 値は 2000 mg/kg 超と考えられた。なお、本物質は揮発性のため、閉塞適用による他のラットの試験と比べ、LD₅₀ 値が高く示されたと判断された。
- #15 : 1 群雌雄各 5 例を用い、無希釈の本物質を 2000 mg/kg の用量で 24 時間、閉塞適用し、14 日間観察した。試験は OECD TG402 に従い、GLP にて実施した。雌 1 例の死亡が認められ、LD₅₀ 値は 2000 mg/kg 超と考えられた。
- #16 : 1 群雌雄各 3 例を用い、無希釈の本物質蒸気 900～910 ppm (理論的飽和蒸気濃度の 75% に相当)

を 1, 3 および 7 時間曝露した。死亡例数は、それぞれ 0/6, 1/6 (雄 0、雌 1) および 4/6 (雄 1、雌 3) 例であった。これらの知見から、4 時間 LC₅₀ 値は、雄で飽和蒸気濃度超 (>900 ppm/4H)、雌で飽和蒸気濃度近傍 (900 ppm/4H) と推定された。なお、900 ppm/4H は 4.4 mg/L/4H と換算される。

#17 : 1 群雌雄各 6 例を用い、無希釈の本物質蒸気を 202、523 および 867 ppm (実測値) の濃度で 4 時間全身曝露し、14 日間観察した。試験は OECD TG403 と類似の方法で実施した。死亡例数は、それぞれ 0/12, 5/12 (雄 2, 雌 3) および 12/12 例であった。LC₅₀ 値は、雄 486 ppm (= 2.4 mg/L)/4H、雌 450 ppm (= 2.2 mg/L)/4H と算出された。

#18 : 1 群雌 6 例を用い、無希釈の本物質蒸気を 500 および 800 ppm の濃度で 4 あるいは 8 時間曝露し、14 日間観察した。死亡例数は、4 時間曝露で 0/6 および 1/6 例、8 時間曝露で 0/6 および 3/6 例であった。LC₅₀ 値は、>800 ppm (= 3.9 mg/L)/4H、ca.800 ppm (= 3.9 mg/L)/8H と算出された。3.9 mg/L/8H は、4 時間値では $3.9 \times \sqrt{8} / \sqrt{4}$ より 5.5 mg/L/4H と換算される。

#19 : 1 群雌雄 3 例を用い、無希釈の本物質蒸気を 2.25 mg/L の濃度では 3 時間、4.26 mg/L の濃度では 7 時間曝露し、14 日間観察した。死亡例数は、3 時間曝露では 0/12 例、7 時間曝露では 2/6 例であった。LC₅₀ 値は、>4.26 mg/L/7H と推定された。この値は、4 時間値では $4.26 \times \sqrt{7} / \sqrt{4}$ より >5.6 mg/L/4H と換算される。

3.2.12. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 111-76-2 & acute toxicity]による PubMed 検索を行った結果、新たに 3 件の急性毒性に関する文献が認められた (文献 40、41、42)。

文献 40 は 1984 年にまとめられた EGBE の急性および亜急性毒性に関する総説で、その知見は上述の資料で述べられていた。

文献 41 は 1998 年に発表されたモルモットを用いた EGBE の急性毒性試験結果である。国連や米国における輸送規則では、EGBE は区分 6.1 (毒物)、容器等級 III に分類されている。これは、ラットにおける経口 LD₅₀ 値 50～500 mg/kg、ウサギにおける経皮 LD₅₀ 値 200～1000 mg/kg、あるいは吸入 LC₅₀ 値 2～10 mg/L/1H に基づいている。しかしながら、EGBE の急性毒性値は実験動物種によって異なる。ラット、マウスおよびウサギに対する EGBE の致死毒性は、その主要代謝物の 2-ブトキシ酢酸 (BAA) の溶血作用による。この溶血作用は、ラット、マウスおよびウサギに比べモルモットやヒトでは感受性が低いことが示されている。したがって、ヒトへの外挿にはモルモットの知見を利用するのが最も妥当と考えられる。そのため、モルモットによる EGBE の急性毒性試験を実施し、経口 1400 mg/kg、経皮 >2000 mg/kg、吸入 >633 ppm/1H (= 3.2 mg/L/1H、雄)、>691 ppm/1H (雌) の LD/LC₅₀ 値を得た。これらの知見に基づけば、EGBE は輸送規則における毒物ではないとした。国連危険物輸送 (UNTDG) および米国運輸省 (USDOT) では、1997 年に EGBE は毒物から外されたと記載している。

文献 42 は 2014 年に発表された EGBE の GHS 急性毒性分類結果である。GHS における急性毒性分類は、ヒトへのリスクに有効であるとして、通常ラットやウサギの知見に基づいている。しかしながら、それはすべてのケースに当てはまるものではなく、その例外

が EGBE で、ラットやウサギの知見に基づけば、毒性がかなり保守的に評価されてしまう。溶血は EGBE に感受性を示す動物に見られる主要な影響であり、これは EGBE の主要代謝物の BAA に起因する。赤血球の溶血作用への感受性は動物種によって異なり、BAA による溶血作用については、ラットやウサギは感受性だが、ヒトやモルモットはそうではない。そのため、モルモットの知見もふまえ、EGBE の急性毒性に関する GHS 分類を WOE (証拠の重みづけ) によって実施した。その結果、経口では GHS 区分 4、経皮では GHS 区分 5、吸入では区分外と判断された。

なお、REACH (資料 14) では、文献 41 および 42 におけるモルモットの知見も収載しております、それらを以下にまとめる：

動物種	投与経路	LD ₅₀ (LC ₅₀) 値	文献
モルモット	経口	1200 mg/kg #1	2, 10
モルモット	経口	1414 mg/kg #2	41, 59
モルモット	経皮	>1200 mg/kg #3	60
モルモット	経皮	207 mg/kg (無傷), 270 mg/kg (擦過) #4	31
モルモット	経皮	6570 mg/kg #5	61
モルモット	経皮	>2000 mg/kg #6	62
モルモット	吸入	>691 ppm/1H (\Rightarrow >1.7 mg/L/4H、雄)、 >633 ppm/1H (\Rightarrow >1.6 mg/L/4H、雌) #7	41, 63
モルモット	吸入	>400 ppm/7H (\Rightarrow >2.6 mg/L/4H) #8	64

#1：水を媒体として、1群 10 例の動物に投与した。

#2：1群雌雄各 5 例を用い、水を媒体として 500, 1000, 2000 mg/kg を投与後、14 日間観察した。試験は OECD TG401 に従い、GLP にて実施した。死亡例数はそれぞれ 0/10, 2/10 (雌雄各 1 例) および 8/10 (雄 3 例、雌 5 例) であった。

#3：1群雌雄各 10 例を用い、EGBE を 0.5 mL (1.2 g/kg), 2.0 mL (4.8 g/kg) の用量で適用し、35 日間観察した。低用量では死亡例は認められず、高用量では 65% の動物が死亡した。LD₅₀ 値は 1200 mg/kg 超で、おそらくは 2000 mg/kg をわずかに超えるものと推察された。

#4：1群雄 4 例を用い、無希釈の 3 用量の EGBE を 24 時間閉塞適用した。LD₅₀ 値は無傷皮膚で 207 mg/kg (0.23 mL/kg)、擦過皮膚で 270 mg/kg (0.3 mL/kg) であった。

#5：1群 4～10 例を用い、無希釈の EGBE を 2, 5, 6, 8 および 10 mL/kg の用量で、4 日間閉塞適用した。死亡例は、それぞれ 0/4, 2/10, 3/9, 5/10 および 4/4 例であった。LD₅₀ 値は 7.3 mL/kg (6570 mg/kg) と算出された。

#6：雌雄各 5 例を用い、無希釈の本物質を 2000 mg/kg の用量で 24 時間閉塞適用し、14 日間観察した。試験は OECD TG402 および US DOT CFR 49 に従い、GLP にて実施した。死亡例は認められず、LD₅₀ 値は 2000 mg/kg 超とされた。

#7：雌雄各 5 例を用い、目標濃度 1097 ppm (達成可能蒸気濃度、実測濃度は雄 691 ppm、雌 633 ppm) の無希釈蒸気を 1 時間全身曝露し、14 日間観察した。試験は DFR 49, 173.132 に従い GLP にて実施した。死亡例は認められなかった。691 ppm/1H の 4 時間値は $691 \times \sqrt{1} / \sqrt{4} = 346 \text{ ppm}/4\text{H}$ (=

$1.7 \text{ mg/L}/4\text{H}$ 、 $633 \text{ ppm}/1\text{H}$ の 4 時間値は $633 \times \sqrt{1} / \sqrt{4} = 317 \text{ ppm}/4\text{H}$ ($= 1.6 \text{ mg/L}/4\text{H}$) と換算される。

#8：雄 8 例を用い、 400 ppm の蒸気を 7 時間全身曝露し、7 日間観察した。試験は OECD TG403 と類似の方法で実施した。死亡例は認められなかった。 $400 \text{ ppm}/7\text{H}$ の 4 時間値は $400 \times \sqrt{7} / \sqrt{4} = 529 \text{ ppm}/4\text{H}$ ($= 2.6 \text{ mg/L}/4\text{H}$) と換算される。

3.3. 刺激性に関する情報

3.3.1. RTECS (資料 5)

ウサギ皮膚を用いたオーブンドレイズ試験で、 500 mg の適用は軽度の反応を示した（文献 43）。ウサギ眼を用いた標準ドレイズ試験で、 100 mg の適用は中等度（文献 44）あるいは強い（文献 45）刺激性を示した。

3.3.2. HSDB (資料 6)

本物質は眼、皮膚および気道を刺激する（資料 1）。EGBE はウサギ皮膚に強い刺激性は示さないが、眼に適用すると痛みを伴う結膜刺激および中等度から強い角膜傷害をきたす（資料 8）。経皮毒性試験において、 200 mg/kg および 252 mg/kg の処理は軽微から中等度の皮膚刺激性を示した（文献 15）。

3.3.3. GESTIS (資料 7)

液体の EGBE はウサギ眼に刺激性を示し、本知見はヒトの知見でも確認されている。また、 100 ppm の蒸気の 8 時間にわたるヒトへの曝露は、眼刺激性を示した。

3.3.4. ACGIH (資料 8)

EGBE はウサギ皮膚に強い刺激性は示さないが、眼に適用すると痛みを伴う結膜刺激および中等度から強い角膜傷害をきたす（文献 8、40）

3.3.5. ATSDR (資料 9) p 143

無希釈の本物質（文献 11、22、46、47）や 200 あるいは 252 mg/kg の用量（文献 15）は、ウサギの皮膚に充血、浮腫、軽微な落屑、軽微から中等度の刺激性を示した。ウサギ皮膚への 451 あるいは 902 mg/kg の 6 時間閉塞適用は、軽度の壊死や紅斑を示したが（文献 16）、同じ用量の 24 時間適用では、高用量において壊死と紅斑が認められただけであった（文献 14）。無希釈の 0.5 mL の EGBE は、24 時間閉塞適用（ドレイズ法）では強い刺激性物質として、4 時間閉塞適用（EEC 法）では刺激性物質として判断された（文献 48）。

3.3.6. CICAD (資料 10)

EGBE は眼や皮膚を刺激する。ウサギ皮膚への 4 時間の適用は弱い刺激性を示したが、より長い適用時間では影響が強くなった（文献 40）。ドレイズ法によれば、EGBE は強い

皮膚刺激性物質に分類された（文献 48）。ウサギ眼への適用で、結膜充血や浮腫などの強い刺激性が認められた（文献 49）。30%および70%濃度の EGBE はウサギ眼に中等度の刺激性を示した（文献 50）。

3.3.7. EURAR (資料 11)

ウサギおよびモルモットの試験から、皮膚への 4 時間の閉塞適用は中等度の刺激性（紅斑および浮腫）を示すことが判明した。擦過皮膚への適用あるいはより長時間の適用では、壞死に至る強い刺激性がみられた。以上の知見から、EGBE は皮膚刺激性物質と判断される。眼刺激性に関しては多くの試験が実施されており、全般的に、EGBE はウサギ眼に対し、結膜、虹彩、角膜への影響を伴う刺激性あるいは強い刺激性を示した。適切に実施された 1 つの試験では、1 例のウサギに非可逆的な結膜および角膜への影響が認められた。しかし、これらは旧ガイドラインによる知見であり、洗眼可能な最近のガイドラインによる試験では、EGBE は刺激性が示されたのみである。

3.3.8. SIDS (資料 12)

可逆的な刺激性を皮膚と眼に生ずる。

3.3.9. MAK (資料 13)

ウサギ皮膚への 0.5 mL の無希釈の EGBE の 24 時間閉塞適用は強い刺激性を示したが、4 時間では刺激性を示した（資料 9）。中等度の皮膚刺激性が 24 時間適用経皮毒性試験で認められたが、4 時間の非閉塞適用では軽微な刺激性を示した（文献 34）。ウサギの眼に結膜刺激ならびに中等度から強い一過性の角膜傷害を示した（資料 8）。OECD TG405 に従って実施した試験（24～72 時間、動物 3 例）では、刺激性平均スコアは 0.9（角膜混濁の最大スコア 4）、0.6（虹彩炎の最大スコア 2）、2.6（結膜発赤の最大スコア 3）および 1.8（結膜浮腫の最大スコア 4）であった。これらの刺激性所見は 21 日以内に回復した（文献 34）。

3.3.10 REACH (資料 14)

● 皮膚刺激性

EU B.4 に従い、5 例のウサギ皮膚に 0.5 mL の無希釈 EGBE を 4 時間閉塞適用し、14 日間観察した。EGBE は軽度から中等度の刺激性を示し、平均刺激性スコアは、紅斑 1.7（最大値 4）、浮腫 0.13（最大値 4）で、紅斑は 14 日以内に完全には回復しなかった（文献 51）。2 例のウサギ皮膚に無希釈の EGBE を 20 時間閉塞適用し、14 日間観察した。24～72 時間ににおける紅斑スコアは 2（最大値 4）であったが、14 日後においても回復しなかった（文献 52）。6 例のウサギを用い、無希釈の EGBE を 24 時間閉塞適用し、適用終了後 48 時間まで観察した。試験は US CFR 16, 1500.41 に従って実施した。24 時間および 72 時間ににおける平均刺激性スコアは 1.5（最大値 8）で、認められた刺激性は比較的軽度であったが、72 時間後における回復性の兆候は軽微であった（文献 53）。EC 試験では 3 例、ドレイズ試験では 6 例のウサギを用い、0.5 mL の無希釈の EGBE をそれぞれ 4 時間あるいは

は 24 時間閉塞適用し、3 週間観察した。試験は、EU B.4 に従って実施した。24 および 72 時間の平均刺激性スコアは 7.5 (最大値 8) で、強い刺激性を示した (文献 48)。

- 眼刺激性

3 例のウサギを用い、0.1 mL の無希釈の EGBE を 24 時間適用し、21 日間観察した。試験は、OECD TG405、EU B.5、および EPA OPPTS 870.2400 に従い、GLP にて実施した。24 時間適用後に、眼を洗浄した。24、48、72 時間の平均スコアは、角膜 0.89 (最大値 4)、虹彩 0.56 (最大値 2)、結膜 2.6 (最大値 3) および結膜浮腫 1.8 (最大値 4) であり、いずれも 7~21 日以内に完全に回復した。結膜では、中等度から強い刺激性が認められた (文献 54)。3 例のウサギを用い、0.1 mL の無希釈の EGBE を適用した。試験は、OECD TG405 に従い、GLP にて実施した。24、48、72 時間の平均スコアは、角膜 2.33 (最大値 4)、虹彩 1.33 (最大値 2)、結膜 2.3 (最大値 3) および結膜浮腫 2.83 (最大値 4) で、その多くが 14 日以内に回復したが、結膜所見は 21 日後においても完全には回復しなかった (文献 55)。2 例のウサギを用い、1 滴の無希釈の EGBE を適用し、14 日間観察した。24~72 時間の平均スコアは、角膜 3 (最大値 4)、結膜 2 (最大値 3) および結膜浮腫 2 (最大値 4) であり、いずれも 8 日以内に完全に回復した (文献 52)。推定 6 例のウサギを用い、0.1 mL の無希釈の EGBE を適用し、4 日間観察した。試験は、OECD TG405 に従い実施した。24、48、72 時間の平均スコアは、角膜 1.73 (最大値 4)、虹彩 0.83 (最大値 2)、結膜 2.47 (最大値 3) および結膜浮腫 0.83 (最大値 4) であった (文献 56)。6 例のウサギを用い、0.1 mL の無希釈の EGBE を適用し、7 日間観察した。試験は、US CFR 16,1500.42 に従って実施した。24、48、72 時間の平均スコアは、角膜 1.2 (最大値 4)、虹彩 0.5 (最大値 2)、結膜 2.5 (最大値 3) および結膜浮腫 2.7 (最大値 4) で、いずれも 7 日以内では完全には回復しなかった (文献 57)。4~6 例のウサギを用い、水で希釈した EGBE の 10~100%溶液 0.1 mL を適用し、21 日間観察した。100%溶液における 24 時間後のドレイズスコアは 66 (最大値 110) であり、強い刺激性が認められたが、14 日以内に回復した (文献 50)。6 例のウサギを用い、0.1 mL の無希釈の EGBE を適用し、7 日間観察した。試験は、OECD TG405 に従って実施した。24、48、72 時間の平均スコアは、角膜 1.59 (最大値 4)、虹彩 1 (最大値 2)、結膜 2.54 (最大値 3) および結膜浮腫 0.85 (最大値 4) で、結膜への強い影響がみられた (文献 58)。

3.3.11 PubMed

キーワードとして、[CAS No. 111-76-2 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する適切な情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報

- 国連危険物輸送分類 (資料 15)
2810 (TOXIC LIQUID, ORGANIC, N.O.S.)、Packing group (容器等級) III
- EU GHS 分類 (資料 16)

Acute Tox. 4*(oral, skin, inhalation) ; Skin Irrit. 2 ; Eye Irrit. 2 [*: minimum classification]

4. 代謝および毒性機序

EGBE は、吸入、経口または皮膚から容易に吸収される。本物質はアルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素により 2-ブトキシアセトアルデヒドを経て 2-ブトキシ酢酸 (BAA) へと代謝され、一部はさらに代謝されて CO_2 となる。その他、O-脱アルキル化によってエチレングリコール (EG) へ代謝され、さらに CO_2 となる経路、グルクロン酸抱合や硫酸抱合への代謝経路が推定されている（下図参照、資料 8）。EGBE の代謝経路は動物とヒトで同じで、主な代謝物は BAA である。本物質の主要な毒性の一つに血液毒性があるが、これは主に BAA による溶血作用が原因と考えられており、齧歯類（特にラット）の赤血球はヒトの赤血球に比べてはるかに感受性の高いことが明らかになっている（資料 10）。したがって、この種差を考慮しないとヒトでの毒性を過大評価する可能性がある（資料 8、10、文献 34、41、42）。

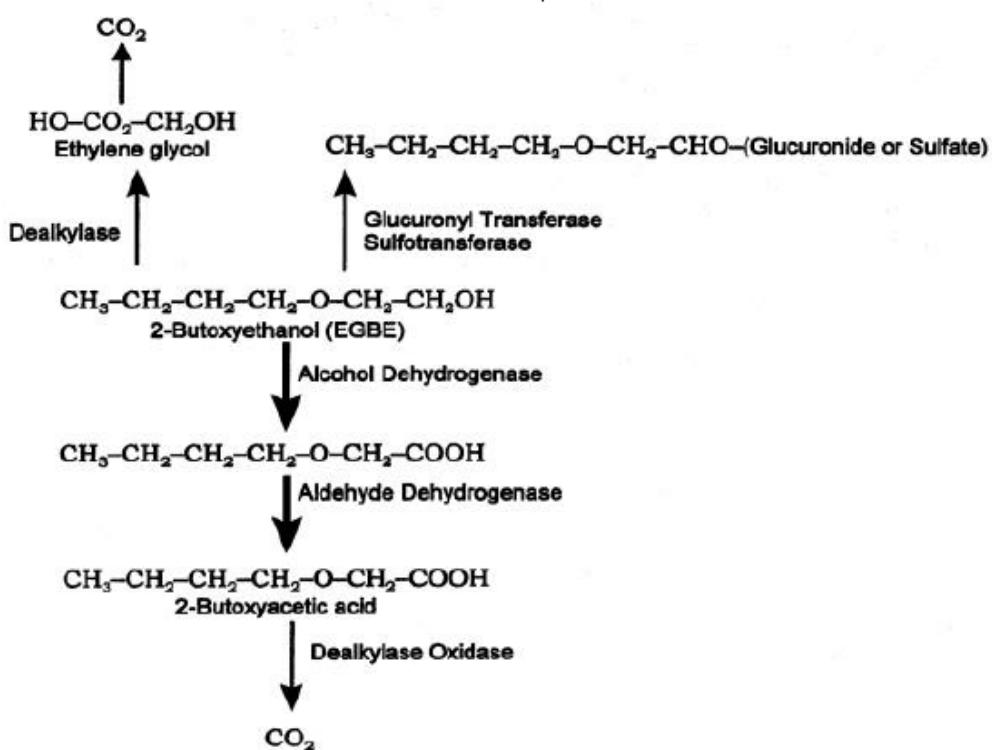


FIGURE 1. Metabolism of 2-butoxyethanol (bold arrows = primary metabolic pathway). The depicted mechanism(s) of carbon dioxide (CO_2) formation represent postulated metabolic pathways; the aldehyde metabolite of 2-butoxyethanol has not been analytically confirmed.

5. 毒物劇物判定基準

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準では、「毒物劇物の判定は、動物における

る知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている：

(a) 経口	毒物 : LD ₅₀ が 50 mg/kg 以下のもの 劇物 : LD ₅₀ が 50 mg/kg を越え 300 mg/kg 以下のもの
(b) 経皮	毒物 : LD ₅₀ が 200 mg/kg 以下のもの 劇物 : LD ₅₀ が 200 mg/kg を越え 1,000 mg/kg 以下のもの
(C) 吸入(ガス)	毒物 : LC ₅₀ が 500 ppm (4hr) 以下のもの 劇物 : LC ₅₀ が 500 ppm (4hr) を越え 2,500 ppm (4hr) 以下のもの
吸入(蒸気)	毒物 : LC ₅₀ が 2.0 mg/L (4hr) 以下のもの 劇物 : LC ₅₀ が 2.0 mg/L (4hr) を越え 10 mg/L (4hr) 以下のもの
吸入(ダスト、ミスト)	毒物 : LC ₅₀ が 0.5 mg/L (4hr) 以下のもの 劇物 : LC ₅₀ が 0.5 mg/L (4hr) を越え 1.0 mg/L (4hr) 以下のもの

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている：

皮膚に対する腐食性	劇物 : 最高 4 時間までのばく露の後試験動物 3 匹中 1 匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壞死を生じる場合
眼等の粘膜に対する重篤な損傷 (眼の場合)	劇物 : ウサギを用いた Draize 試験において少なくとも 1 匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる。または、試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、48 及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁 ≥ 3 または虹彩炎 > 1.5 で陽性応答が見られる場合。

なお、急性毒性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～5、動物はラットを優先するが、経皮についてはウサギも同等）とは下表の関係となっている：

暴露経路	急性毒性値 (LD ₅₀ , LC ₅₀)				
	区分1	区分2	区分3	区分4	区分5
経口 (mg/kg)	5	50	300	2000	5000
経皮 (mg/kg)	50	200	1000	2000	
吸入(4h) : 気体 (ppm)	100	500	2500	20000	
吸入(4h) : 蒸気 (mg/L)	0.5	2.0	10	20	
吸入(4h) : 粉塵・ミスト (mg/L)	0.05	0.5	1.0	5	
毒物			劇物		

また、刺激性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～2/3）とは下表の関係にあり、GHS 区分 1 と劇物の基準は同じである：

皮膚	区分 1 腐食性 (不可逆的損傷)	区分 2 刺激性 (可逆的損傷)	区分 3 軽度刺激性 (可逆的損傷)
眼	区分 1 重篤な損傷 (不可逆的)	区分 2A 刺激性 (可逆的損傷、 21 日間で回復)	区分 2B 軽度刺激性 (可逆的 損傷、7 日間で回復)
劇物			

6. 有害性評価

以下に、得られた EGBE の急性毒性値をまとめる：

動物種	経路	LD ₅₀ (LC ₅₀) 値	情報源 (資料番号)	文献	GHS 分類区分
ラット	経口	470 mg/kg	ChemID(4), HSDB(6), GESTIS(7), EURAR(11)	1, 7, 15	区分 4
ラット	経口	917 mg/kg	RTECS(5)	5	区分 4
ラット	経口	250 mg/kg	RTECS(5)	6	区分 3
ラット	経口	530～3000 mg/kg	HSDB(6), ATSDR(9), EURAR(11), MAK(13)	2, 8, 19, 24	区分 4/5
ラット	経口	1000 ～ 2000, 1260, 1480, 1590, 1746, 1850, 1900, 1950 mg/kg	ATSDR(9), EURAR(11), SIDS(12), REACH(14)	10, 11, 13, 20, 22, 23, 36	区分 4
ラット	経口	2100, 2417, 2420, 2500 mg/kg	ATSDR(9), CICAD(10), EURAR(11), REACH(14)	2, 14, 18, 19, 21, 37	区分 5
ラット	経口	620, 615, 880 mg/kg	EURAR(11), REACH(14)	24, 25	区分 4
マウス	経口	1167, 1200, 1230, 1400, 1519, 2005, 1000～1600, 1170～1700 mg/kg	ChemID(4), RTECS(5), HSDB(6), ATSDR(9), CICAD(10), EURAR(11), SIDS(12), MAK(13), REACH(14)	2, 5, 8, 9, 11, 18, 23, 24, 25	区分 4

モルモット	経口	1200 mg/kg	REACH(14)	2,10, 41, 42	区分 4
モルモット	経口	1414 mg/kg ^{#1}	REACH(14)	41, 42, 59	区分 4
ラット	経皮	>2000 mg/kg (2 件) ^{#1}	EURAR(11), MAK(13), REACH(14)	26,27, 34	区分 5
ウサギ	経皮	220 mg/kg	ChemID(4), RTECS(5), GESTIS(7), ATSDR(9)	1,15	区分 3
ウサギ	経皮	400, 405, 431, 505, 560, 568, 569, 580, 612, 638, 404 ~ 502 mg/kg	ACGIH(8), ATSDR(9), CICAD(10), EURAR(11), SIDS(12), MAK(13), REACH(14)	2,10, 11,13, 16,18, 19,21, 28,37	区分 3
ウサギ	経皮	404 ~ 1804, ca.1800 mg/kg	ATSDR(9), MAK(13)	2,32	区分 3/4
ウサギ	経皮	841 mg/kg ^{#1}	EURAR(11), REACH(14)	29	区分 3
ウサギ	経皮	>2000 mg/kg ^{#1}	EURAR(11), REACH(14)	29	区分 5
モルモット	経皮	207, 270 mg/kg	REACH(14)	31	区分 3
モルモット	経皮	>1200 mg/kg	REACH(14)	41, 42, 59	区分 5
モルモット	経皮	>2000 mg/kg ^{#1}	REACH(14)	62	区分 5
モルモット	経皮	6570 mg/kg	REACH(14)	61	区分 5
ラット	吸入	2.2, 2.4, 2.5, 2.6 mg/L/4H [450/486 ppm/4H; 438 ppm/6H]	ChemID(4), RTECS(5), HSDB(6), GESTIS(7), ACGIH(8), ATSDR(9), CICAD(10), EURAR(11), SIDS(12), MAK(13), REACH(14)	3, 8, 12,17, 30, 33	区分 3
ラット	吸入	3.8 mg/L/4H [2.9 mg/L/7H]	RTECS(5)	5	区分 3
ラット	吸入	4.4 mg/L/4H [900 ppm/4H]	REACH(14)	38	区分 3
ラット	吸入	5.5 mg/L/4H [800 ppm/8H]	REACH(14)	2	区分 3

ラット	吸入	>5.6 mg/L/4H [>4.26 mg/L/7H]	REACH(14)	39	区分 3/4?
マウス	吸入	4.5 mg/L/4H [700 ppm/7H]	ChemID(4), RTECS(5), HSDB(6), GESTIS(7), ACGIH(8), ATSDR(9), CICAD(10), MAK(13)	4, 5, 7, 33	区分 3
モルモット	吸入	>1.6/1.7 mg/L/4H ト [>633/691 ppm/1H] #1	REACH(14)	41, 63	区分 3/4?
モルモット	吸入	>2.6 mg/L/4H ト [>400 ppm/7H]	REACH(14)	64	区分 3/4?

#1 : GLP 試験

6.1. 経口投与

EGBE の急性経口 LD₅₀ 値はラット、マウスおよびモルモットで認められ、そのほとんどが 1000 mg/kg 以上であった。一部ラットの知見において 1000 mg/kg を下回る知見も認められたが、1 件を除き、GHS 区分 4 (300~2000 mg/kg) の範囲内にあった。毒性値が様々であることから個別の代表値を設定することは困難のため、ラット、マウスおよびモルモットにおける 1000~2000 mg/kg を代表値とした。なお、モルモットを用い、OECD TG401 に従い、GLP で実施した試験で得られた LD₅₀ 値は 1414 mg/kg であった。

以上より、EGBE の経口投与による LD₅₀ 値はラット、マウスおよびモルモットとともに 1000~2000 mg/kg (GHS 区分 4) であり、毒物劇物には該当しない。

6.2. 経皮投与

各動物種について広範囲に渡る LD₅₀ 値が得られている。ウサギを用いた古い試験では 220~841 mg/kg の、またモルモットにおける一部の試験においても 200~300 mg/kg の LD₅₀ 値が示されており、これはいずれも GHS 区分 3 (200~1000 mg/kg) に該当する。一方、OECD TG402 に従い、GLP にて実施した試験では、ラット、ウサギ、モルモットいずれの動物種においても LD₅₀ 値 >2000 mg/kg (GHS 区分 5) であった。ウサギでは一部の GLP 試験において 841 mg/kg (GHS 区分 3) の LD₅₀ 値が認められているが、これは閉塞適用による知見であり、低いながら揮発性のある本物質の毒性評価としては、半閉塞適用による知見がヒトの安全性評価により妥当と考えられる。なお、ラットでは閉塞 (死亡例数 1/10)、半閉塞 (死亡例数 0/10) 適用に関わらず、またモルモットでは閉塞適用により、>2000 mg/kg の LD₅₀ 値が認められている。以上より、信頼性の高いガイドライン適用 GLP 試験の知見を経皮急性毒性値の代表値とすることは妥当と判断された。

以上より、EGBE の経皮投与による LD₅₀ 値は、ラット、ウサギ、モルモットいずれも >2000

mg/kg (GHS 区分 5) であった。動物種あるいは適用方法により、例えば、ウサギにおける閉塞適用では毒性が強く発現する場合が認められたが (LD₅₀ 値 500~800 mg/kg、GHS 区分 3)、これは最も感受性が高い条件と考えられており、EURAR では GHS 区分 3 に相当する分類を採用しておらず、1 段階弱い区分としている (資料 11)。本判断は妥当なものと考えられ、ヒトにおける経皮急性毒性は最大でも GHS 区分 4 程度 (LD₅₀ 値 1000~2000 mg/kg) と想定され、毒物劇物には該当しない。

6.3. 吸入投与

EGBE の急性吸入 LC₅₀ 値は、ラットでは 2.2~5.5 mg/L/4H (実際の試験濃度および時間では、450~900 ppm/4H、438 ppm/6H、2.9 mg/L/7H、800 ppm/8H)、マウスでは 4.5 mg/L/4H (実際の試験濃度および時間では、700 ppm/7H) で、いずれも GHS 区分 3 (蒸気として 2.0~10.0 mg/L/4H) に相当した。一方、モルモットでは >1.6~2.6 mg/L/4H (実際の試験濃度および時間では、>633 ppm/1H、>400 ppm/7H) で、GHS 区分は 3~4 に相当すると推察されるが、特定はできない。なお、モルモットの 1 時間曝露試験は OECD TG403 に従い、GLP にて実施された。GHS 区分 3 に相当するラットの 4 時間吸入における LC₅₀ 値 450 ppm (2.2 mg/L) は、溶血に対し感受性が高い知見と考えられている (資料 11)。一方、モルモットでは 633/691 ppm/1H (1.6/1.7 mg/L/4H) あるいは 400 ppm/7H (2.6 mg/L/4H) の曝露で死亡例は認められてない。EGBE の飽和蒸気圧濃度は 990 ppm (4.58 mg/L) と計算され、より高濃度の曝露は蒸気ではなくミストとなる。ミスト曝露による GHS 区分 3 は 0.5~1.0 mg/L、区分 4 は 1.0~5.0 mg/L であり、本物質の飽和蒸気圧濃度から、モルモットの知見に基づけば、LC₅₀ 値は蒸気による GHS 区分 3 よりもミストによる GHS 区分 4 に該当する可能性が高いものと推察される。

以上より、本物質の評価においてより適切な動物種とされるモルモットの知見に基づけば、EGBE の吸入投与 (蒸気) による LC₅₀ 値は >2.6 mg/L/4H (>400 ppm/7H) であり、その飽和蒸気圧濃度 (990 ppm = 4.58 mg/L) から蒸気における区分 3 (2.0~10 mg/L) は想定しがたく、最大でもミストによる区分 4 (1.0~5.0 mg/L) に相当するものと考えられ、毒物劇物には該当しない。

6.4. 皮膚刺激性

無希釈の EGBE は、ウサギ皮膚への 1~24 時間の適用で、軽度から中等度の刺激性 (紅斑および浮腫) を示した。紅斑は 14 日以内での回復性が認められなかつたことから、本物質は皮膚刺激性物質と判断されている (資料 9、10、11、13、14)。しかしながら、EGBE は GHS 区分 1 となる腐食性 (不可逆的影響、真皮に至る壊死) を示すものではなく、GHS 区分 2 相当であり、したがって皮膚刺激性の観点から、EGBE は劇物に該当しない。

6.5. 眼刺激性

無希釈の EGBE は、ウサギの眼に対し、結膜、虹彩、角膜への影響を伴う刺激性あるいは中等度から強い刺激性を示したが、それらは多くの場合一過性で、回復性が認められた（資料 11、13、14）。

これらの知見は、GHS 区分 1 となる重篤な損傷（不可逆的影響）を示すものではなく、眼刺激性の観点から、DMAPA は劇物に該当しない。

6.6. 既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、EGBE の急性毒性値（LD₅₀/LC₅₀ 値）は経口で 1000～2000 mg/kg（GHS 区分 4）、経皮で >2000 mg/kg（GHS 区分 5）、吸入（蒸気）で >2.6 mg/L/4H（推定 GHS 区分 4、ミストとして）と判断された。

EGBE は、国連危険物輸送分類ではクラス 6.1（毒物）、容器等級 III とされている。なお、国連危険物輸送では、本物質について個別の UN 番号は付与されておらず、毒性のある液体有機物質として UN 2810（TOXIC LIQUID, ORGANIC, N.O.S.）が適用されている。容器等級 III の判定基準は、経口 LD₅₀ 値 50～300 mg/kg、経皮 LD₅₀ 値 200～300 mg/kg、吸入 LC₅₀ 値は粉塵/ミストでは 2.0～4.0 mg/L、蒸気では V ≥ 1/5 LC₅₀ 及び LC₅₀ ≤ 5000 mL/m³ (= 5000 ppm) であって、容器等級 I または II の判定基準（V ≥ 10 LC₅₀ 及び LC₅₀ ≤ 1000 mL/m³、ならびに V ≥ LC₅₀ 及び LC₅₀ ≤ 3000 mL/m³、ここで V は 20°C の標準大気圧における飽和蒸気濃度(mL/m³)）に適合しないものである。なお、本物質の V は 4851 mg/m³ (= 990 ppm) である。国連危険物輸送分類のクラス 6.1（毒物）、容器等級 III は、一部の低いウサギ経皮 LD₅₀ 値あるいはミストとしてのラット吸入 LC₅₀ 値に基づいたものと考えられる。また、EU GHS 分類では、経口、経皮、吸入による急性毒性はいずれも最低分類として区分 4 に、皮膚ならびに眼刺激性は区分 2 に分類されている。

本物質の主要な毒性は血液毒性であり、これは主に EGBE の代謝物である BAA による溶血作用が原因と考えられており、嚙齒類（特にラット）の赤血球はヒトの赤血球に比べて感受性の高いことが知られている（「4. 代謝および毒性機序」参照）。したがって、この種差を考慮しないとヒトでの毒性を過大評価する可能性があるとしている（資料 8、10、文献 34）。また、文献 41 には、モルモットを用いた GLP 試験の知見から、国連危険物輸送における 6.1（毒物）適用の不適切性、ならびに国連危険物輸送および米国運輸省では 1997 年に EGBE は毒物から外されたことが記載されている。加えて HSDB には、本物質（UN2369、Ethylene glycol monobutyl ether）は 1994 年に国連危険物リストから除外されたことが記載されている（資料 6）。さらに、最近の論文では BEGE の毒性試験を総括し、モルモットの知見に基づくことがヒトにおける評価に妥当であり、証拠の重みづけ（WOE）に基づいた GHS 分類によれば、いずれの曝露経路においても GHS 区分 3 以下の強い毒性区分には該当しないと述べている（文献 42）。

EGBE により認められた知見は、EU GHS 分類が妥当であること、本物質に特化した分類が適用されていない国連危険物輸送については UN 2810 の適用が妥当ではないことを示

している。以上より、EGBE を毒物あるいは劇物に指定する必然性はなく、既存規制分類との不整合も生じないものと判断される。

7. 結論

- EGBE の急性毒性値 (LD₅₀/LC₅₀ 値) ならびに GHS 分類区分は以下のとおりである；ラット、マウスおよびモルモット経口 : 1000～2000 mg/kg (GHS 区分 4)、ラット、ウサギおよびモルモット経皮 : >2000 mg/kg (GHS 区分 5)、モルモット吸入 (蒸気/ミスト) : >2.6 mg/L/4H (ミストでの推定 GHS 区分 4、1.0～5.0 mg/L/4H)。
- EGBE の急性毒性値は、いずれの投与経路においても毒劇物に相当しない。
- EGBE は皮膚および眼刺激性物質であるが、GHS 区分 1 (劇物相当) に該当するものではない。
- 以上より、EGBE は普通物として扱うのが妥当と考えられる。

8. 文献

文献 2, 3, 4, 10, 12, 17, 31, 34, 40, 41 および 42 を報告書に添付した。

1. Dow Chemical Company Reports. Vol. MSD-46.
2. Carpenter CP, Pozzani UC, Weil CS et al., The toxicity of butyl cellosolve solvent. AMA Archives of Industrial Health 14, 114–131, 1956.
3. Dodd DE, Snellings WM, Maronpot RR, Ballantyne B., Ethylene glycol monobutyl ether: acute, 9-day, and 90-day vapor inhalation studies in Fischer 344 rats, Toxicol Appl Pharmacol, 68, 405-414, 1983.
4. Werner HW, Mitchell JL, Miller JW, von Oettingen WF, The acute toxicity of vapors of several monoalkyl ethers of ethylene glycol, J Ind Hyg Toxicol 25, 157– 163, 1943.
5. 'Vrednie chemicheskie veshhestva, galogen I kislorod sodergashie organicheskie soedineniya'. (Hazardous substances. Galogen and oxygen containing substances), Bandman A.L. et al., Chimia, 1994.
6. Encyclopedia of Toxicology: Reference Book, Elsevier, 2005.
7. Lewis, R.J. Sr. (ed) Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 11th Edition. Wiley-Interscience, Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ. p. 595, 2004.
8. Bingham, E.; Cohrssen, B.; Powell, C.H.; Patty's Toxicology Volumes 1-9 5th ed. John Wiley & Sons. New York, N.Y., p. V7 139, 2001. OR 4th ed., 1994.
9. Verschueren, K. Handbook of Environmental Data of Organic Chemicals. 2nd ed. New York, NY: Van Nostrand Reinhold Co., p. 315, 1983.
10. Smyth HF, Seaton J, Fischer L, The single dose toxicity of some glycols and derivatives. J Ind Hyg Toxicol 23, 259–268, 1941.

11. Eastman Kodak. Material safety data sheet, environmental safety data sheet, and acute oral LD50 for 2-butoxyethanol with cover letter dated 04/19/89. EPA/GTS Dot #86-890000198. 1988.
12. Nelson BK, Setzer JV, Brightwell WS, et al., Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats. Environ Health Perspect 57, 261-271, 1984.
13. MB research laboratories., 1976. Report on acute dermal toxicity in rabbits. Report n° MB75-988, 1976.
14. Union Carbide. Butyl cellosolve range finding toxicity studies with attachments, cover sheets and letter dated 06/06/89. Union Carbide Corp., Carnegie Mellon University, Bushy Run Research Center, Pittsburgh, PA. EPA/OTS No. 86-890000938. 1980.
15. Dow. Results of range finding toxicological tests on Dowanol EB (sanitized). Dow Chemical Co., Biochemical Research Laboratory, Midland, MI. EPA/OTS No. 86-89001175s. 1959.
16. Union Carbide. Butyl cellosolve 9-day repeated dermal application to rabbits with attachments, cover sheets and letter dated 06/06/89. Union Carbide Corp., Carnegie Mellon University, Bushy Run Research Center, Pittsburgh, PA. EPA/OTS No. 86-890000947. 1980.
17. Sabourin PJ, Medinsky MA, Birnbaum LS, et al., Effect of exposure concentration on the disposition of inhaled butoxyethanol by F344 rats. Toxicol Appl Pharmacol 114, 232-238, 1992.
18. Gingell R, Boatman RJ, Lewis S, Comparative acute toxicity of ethylene glycol mono-n-butyl ether in several species. Arlington, VA, Chemical Manufacturers Association, 1997.
19. Mellon Institute of Industrial Research, Butyl "Cellosolve". Acute and subacute toxicity. Evaluation of Red Blood Cell Fragility as a measure of initial response. Report n° 15-37, 1952.
20. Hoechst A., Unveroeffentlichte Unters. Report number 60/66, 1966.
21. Bushy Run Research Center, Butyl Cellosolve: Range finding toxicity studies. Report 43-99, 1980.
22. Dow. Dowanol EB crude: Acute toxicological properties and industrial handling hazards with attachment. Toxicology Research Laboratory, Midland, MI. EPA/OTS No. 86-890001225. 1981.
23. Eastman Kodak, Comparative toxicity of 9 glycol ethers. Acute oral LD50. Study n° 134684P TX 81-16, 1981.
24. Rowe V.K. and Wolf M.A., Derivatives of glycols in Patty's industrial hygiene and toxicology (GD Clayton and FE Clayton Eds) vol 2C. John Wiley & sons. New York,

p3909-4052, 1982, also 1962 version.

25. Saparmamedov E.S., Toxicity of certain Ethyl Glycol Ethers (single exposure experiments). Zdravookhr Turkm, 18, 26-31, 1974.
26. Safepharm laboratories, Ethyleneglycol monobutylether : acute dermal toxicity (limit test) in the rat. Report n° 13/540, 1993.
27. Safepharm laboratories, Ethyleneglycol monobutylether : acute dermal toxicity (limit test) in the rat. Report n° 13/542, 1993.
28. Eastman Kodak, Comparative toxicity of nine glycol ethers : II Acute dermal LD50. Study n° TX-81-38, 1981.
29. Safepharm laboratories, Ethyleneglycol monobutyl ether : Acute dermal toxicity test in the rabbit. Report n° 13/605, 1994.
30. Bushy Run Research Center, Butyl Cellosolve: Four hour LC50 inhalation study on rats. Report 43-42, 1980.
31. Roudabush RL, Terhaar CJ, Fassett DW, Dziuba SP, Comparative acute effects of some chemicals on the skin of rabbit and guinea pigs, Toxicol Appl Pharmacol, 7, 559-565, 1965.
32. Nagano K, Nakayama E, Koyano M, Oobayashi H, Adachi H, Yamada T, Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol mono alkyl ethers, Jap J Industr Hlth (Sangyo Igaku) 21, 29-35, 1979.
33. NTP, Toxicology and carcinogenesis studies of 2-butoxyethanol (CAS No. 111-76-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP technical Report Series No. 484, 2000.
34. ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals), The toxicology of glycol ethers and its relevance to man, fourth edition, Technical Report No. 95, 2005.
35. Study report, 1968-11-28, 1968.
36. Study report, 1981-05-25, 1981.
37. Study report, 1980-10-21, 1980.
38. Study report, 1982-09-30, 1982.
39. Study report, 1979-11-22, 1979.
40. Tyler TR., Acute and subchronic toxicity of ethylene glycol monobutyl ether, Environ Health Perspect, 57, 185-191, 1984.
41. Gingell R1, Boatman RJ, Lewis S., Acute toxicity of ethylene glycol mono-n-butyl ether in the guinea pig, Food Chem Toxicol. 36, 825-829, 1998.
42. Boatman R, Kelsey J, Ball N., Acute toxicity classification for ethylene glycol mono-n-butyl ether under the Globally Harmonized System, Regul Toxicol Pharmacol, 68, 41-50, 2014.
43. Union Carbide Data Sheet.

44. 'Prehled Prumyslove Toxikologie; Organické Latky,' Marhold, J., Prague, Czechoslovakia, Avicenum, 629, 1986.
45. American Journal of Ophthalmology, 29, 1363, 1946.
46. Rohm and Haas. Acute skin and eye irritation toxicity reports (final report) with cover sheets and letter dated 08/10/89 (sanitized). EPA/OTS Dot #86-890001526s. 1983.
47. Dow. Results of range finding eye and skin irritation tests on Dowanol EB-crude (ethylene glycol, butyl ether). Dow Chemical Co., Biochemical Research Laboratory, Midland, MI. EPA/OTS No. 86-890001174. 1958.
48. Zissu D, Experimental study of cutaneous tolerance to glycol ethers. Contact Dermatitis 32, 74-77, 1998.
49. von Oettingen WF, Jirouche EA, The pharmacology of ethylene glycol and some of its derivatives in relation to their chemical constitution and physical chemical properties. Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 42, 355–372, 1931.
50. Kennah HE II, Hignet S, Laux PE, Dorko JD, Barrow CS, An objective procedure for quantitating eye irritation based upon changes of corneal thickness. Fundamental and applied toxicology, 12, 258–268, 1989.
51. Jacobs G, Martens M, Mosselmans G, Proposal of limit concentrations for skin irritation within the context of a new EEC directive on the classification and labelling of preparations, Reg Tox Pharmacol, 7, 370-378, 1987.
52. Study report, 1960-07-19, 1960.
53. Study report, 1979-07-15, 1979.
54. Study report, 2000-05-01, 2000.
55. Publication, 1998.
56. Parent RA, J Am Coll Toxicol 11, 378, 1992.
57. Study report, 1979-06-30, 1979.
58. Study report, 1987-12-01, 1987.
59. Study report, 1994-06-22, 1994.
60. Wahlberg JE, Boman A, Comparative percutaneous toxicity of ten industrial solvents in the guinea pig, Scan J Work Env Hlth, 5, 345-351, 1979.
61. Study report, 1939-07-10, 1939.
62. Study report, 1994-06-22, 1994.
63. Study report, 1994-07-18, 1994.
64. Study report, 1974-10-06, 1974.

9. 別添 (略)

- 資料 1~16
- 文献 2, 3, 4, 10, 12, 17, 31, 34, 40, 41 および 42

以上