IPCS

UNEP/ILO/WHO

国際簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.10　2-Butoxyethanol (1998)

世界保健機関　　国際化学物質安全計画

国立医薬品食品衛生研究所　　化学物質情報部
2002
国立医薬品食品衛生研究所　安全性予測評価部
2024 改訂

目　　次

はじめに

１．要約　３
２．物質の同定、物理的・化学的特性　４
３．分析方法　４
４．ヒトおよび環境中への暴露源　５
５．環境中における移行、分布および変換　５
６．環境中濃度とヒトへの暴露　６
７．実験動物およびヒトにおける体内動態と代謝の比較　７
８．実験動物と*in vitro*の試験系に対する影響　８
９．ヒトへの影響　１６
１０．　実験室と自然界の他の生物への影響　１６
１１．　影響評価　１８
１２．　国際機関によるこれまでの評価　２３
１３．ヒトの健康保護と緊急アクション　２３
１４．現在の規制、ガイドラインおよび基準　２４

REFERENCES　２４

APPENDIX１ SOURCE DOCUMENTS　３２

APPENDIX２ CICAD PEER REVIEW　３３

APPENDIX３ CICAD FINAL REVIEW BOARD　３４

国際簡潔評価文書 (Concise International Chemical Assessment Document)

No.10　2-ブトキシエタノール (2-Butoxyethanol)

序言　http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html を参照のこと

１．要約

2-ブトキシエタノールに関するこのCICADは、National Institute for Occupational Safety and Health (NISH, 1990), Agency for Safety and Health (NIOSH, 1990) および Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR, 1996) などで作成されたレビューに基づいている。追加データは、1997年までの最新文献の調査並びに本CICADのピアレビュー中に採用されたものである。ピアレビューの性質あるいは資料の入手先などをAPPENDIX１に示す。また、CICADの情報についてはAPPENDIX２に示す。このCICADは、1997年11月26-28日に、ドイツのベルリンで開催されたFinal Review Board会議において、国際的な評価として暫定的に認められている。Final Review Boardの出席者リストをAPPENDIX３に示す。International Programme on Chemical Safety (IPCS,1993) が作成した国際化学物質安全性カード (ICSC0059) が原本のCICADに掲載されており、本訳中ではリンク先を示している。

2-ブトキシエタノール (CAS no. 111-76-2) は、比較的生産量の多いグリコールエーテルの一種である。本剤は、無色の液体であり、水に混和し、また、ほとんどの有機溶媒に溶解する。2-ブトキシエタノールは、スプレー用ラッカー、速乾用ラッカー、エナメル、ニス、ニスの除去剤、あるいは、ラテックス塗料などの表面コート剤の溶剤として、広く用いられている。また、金属あるいは家庭用のクリーナーなどにも使用されている。2-ブトキシエタノールは、環境中では、殆どの場合、蒸気の形で存在する。大気中における半減期は約17時間であるため、大気環境を介するリスクは小さいであろう。2-ブトキシエタノールの水中における半減期は約1-4週間と推定され、好気性の土壌や水中では容易に生物分解されると考えられる。また、その生物学的濃縮の可能性は低い。限られたデータに基づくと、大気中の環境暴露は、一般に$\mu g/m^3$のオーダーである。一般の人々の2-ブトキシエタノールへの間接的な暴露は、本剤を含む製品を使用する際の吸入や経皮吸収による可能性が高い。職場環境では、空気中の2-ブトキシエタノールの濃度は、通常mg/m^3のオーダーである。

2-ブトキシエタノールは、吸入、経口または皮膚を介して、容易に吸収される。本剤は、主にアルコールおよびアルデヒドデヒドロゲナーゼによって代謝され、主要代謝物である2-ブトキシアセトアルデヒドおよび2ブトキシ酢酸が生成されるが、他の代謝経路も確認されている。

2-ブトキシエタノールの急性毒性は中程度であり、また、眼や皮膚に対して、刺激性を持つ。しかし、皮膚感作性はない。2-ブトキシエタノールおよびその代謝物である2-ブトキシ酢酸が及ぼす主な影響は、血液毒性であり、最も高い感受性を示すのはラットである。*in vitro*での試験で、2-ブトキシエタノールおよび2-ブトキシ酢酸の溶血反応をみると、ヒトの赤血球は、ラットの赤血球ほど2-ブトキシエタノールおよび2-ブトキシ酢酸の溶血作用に敏感ではなく、また赤血球は2-ブトキシエタノールによる溶血よりも、2-ブトキシ酢酸による溶血に敏感である。ラットでは、中枢神経、腎臓、肝臓への悪影響は、溶血作用よりも暴露

濃度が高い場合に起こる。動物実験では、毒性を示す濃度以下では、生殖毒性あるいは発生毒性の兆候は見られない。2-ブトキシエタノールの*in vitro*での変異原性試験の結果は必ずしも一致していないが、構造上の警告がないこと、および*in vivo*試験では陰性であったことから、2-ブトキシエタノールには変異原性がないと結論づけることができる。症例報告と１件の実験室研究の限られたデータによると、2-ブトキシエタノールに暴露されたヒトとラットでは、溶血や中枢神経系への影響など、急性作用が観察されるが、その影響はラットよりもヒトの方がはるかに高い暴露濃度で観察される。妊娠中に暴露されたラットに溶血作用が認められたことから、ヒトに対する許容濃度は、13.1 mg 2-ブトキシエタノール／m^3とされている。

極めて保守的な仮定に基づくと、流出水の直近の地表水における、2-ブトキシエタノールの最高予測濃度は、場合によっては予測された無影響量を超える可能性がある。しかしながら、入手可能なデータに基づくより現実的な仮定では、水棲生物に対するリスクは低いと考えられる。2-ブトキシエタノールの大気中での半減期が短いことから、本剤の空気中で測定濃度または予測濃度は、環境的に重要ではないと考えられる。

2. 物質の同定、物理的・化学的特性

2-ブトキシエタノール (CAS番号：111-76-2；$C_6H_{14}O_2$；エチレングリコールモノブチルエーテル、モノブチルグリコールエーテル、2-ブトキシ-1-エタノール、2- n-ブトキシエタノール) は合成グリコールエーテルである。本剤は、微エーテル臭のある無色の液体であり、臭気閾値はおよそ0.10 ppm (0.48 mg/m^3) である (AmooreとHautala、1983)。室温で2-ブトキシエタノールは水に混和し、またほとんどの有機溶媒に溶ける。2-ブトキシエタノールは沸点が171℃、20℃での蒸気圧は0.1 kPa、logオクタノール/水の分配係数は0.83である。2-ブトキシエタノールの単位変換式は、1 ppm = 4.83 mg/m^3 (25℃で、101.3 kPa) である。さらなる物理的・化学的特性が、国際化学物質安全性カードInternational Chemical Safety Cardに示されている。2- ブトキシエタノールの構造式は$CH_3CH_2CH_2CH_2$-O-CH_2CH_2OHである。

3. 分析方法

環境中に存在する2-ブトキシエタノールの実験室での分析は、通常、ガスクロマトグラフィー (GC) と水素炎イオン化検出器 (FID)、電子捕獲検出器 (ECD) または質量分析 (MS) 検出器の組み合わせにより行われる。なお、赤外吸収分光法も用いられることがある。大気中濃度におけるこれらの分析法の検出限界は、48 Lの試料で0.031 ppm (0.15 mg/m^3) (OSHA、1990) から、2~10 Lの試料で0.01~0.02 mg (NIOSH、1994) の範囲である。多次元GC-MSが、検出限界をサンプルあたり5~7 μgまで改善するために用いられている (Kennedyら、1990)。

皮膚および呼吸を介した取り込みの両方を考慮できるため、生物学的モニタリングは、2-ブトキシエタノールへのヒトの暴露を評価する上で環境濃度測定の補助として有用である。2-ブトキシエタノールに暴露された作業員またはラットの尿や血液中の2-ブトキシエタノールとその代謝物である 2-ブトキシ酢酸を分析するため、FID、ECDまたはMS検出器を組み合わせたGC法や、紫外線や放射化学検出器と組み合わせた高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法が開発されている。

一般的にこれらの方法は血液或いは尿を抽出または凍結乾燥の後、誘導体化し、分析するようになっている (Smallwoodら、1984、1988；Groesenekenら、1986、1989；Johansonら、1986、1988；Rettenmeierら、1993；Sakaiら、1993、1994；Corleyら、1994)。2- ブトキシ

酢酸の検出限界は0.03~0.1 mg/Lである。ラットおよびヒトの血液中の2-ブトキシエタノールと2-ブトキシ酢酸は、GC-MS誘導体化法によって分析でき、検出限界が16~18 ng/g血液である (Bormettら、1995)。《米》国立労働安全衛生研究所National Institute for Occupational Safety and Healthが入手可能なデータを審査して、2-ブトキシ酢酸の生物学的モニタリングのためのガイドラインを作成した (NIOSH、1990)。

4. ヒトおよび環境の暴露源

2-ブトキシエタノールは自然界には存在しない。2-ブトキシエタノールはエチレンオキサイドをブチルアルコールと反応させて通常は製造されるが、エチレングリコールを硫酸ジブチルのような作用化合物を用いて直接アルキル化しても作られる (RoweとWolf、1982)。温度、圧力、反応体モル比および触媒は、要求される製品ミックスを産出するように選択される。

2-ブトキシエタノールは、スプレー用ラッカー、速乾用ラッカー、エナメル、ニス、ニスの除去剤、あるいは、ラテックス塗料など表面塗料の溶剤として、広く用いられている (Leaf、1985；SaxおよびLewis、1987)。表面塗料では、2-ブトキシエタノールは耐チーク性、光沢および良好な流動性を与える。2-ブトキシエタノールは、金属や家庭用洗剤のカップリング剤、酢酸2-ブトキシエタノール製造の中間体、除草剤、自動車ブレーキ液、印刷用インク、染み取り剤、化粧品にも使用されている (Leaf、1985；ATSDR、1996)。1994年、アメリカ合衆国では176,900トンの2-ブトキシエタノールが製造された (US ITC、1996)。欧州共同体内では、その同じ年の2-ブトキシエタノールの総生産能力は約70,000~90,000トンであった (ECETOC,1994；CEFIC,1995)。

2-ブトキシエタノールは化学薬品を製造、加工または使用する施設によって大気や水圏へ放出される可能性がある (ATSDR,1996；US NLM,1997)。2-ブトキシエタノールを含む製品も大気中に2-ブトキシエタノールを放出する可能性がある。シリコンコーキングのような溶媒性建築材料は、乾燥すると大気に2-ブトキシエタノールを放出する。定量的なデータは確認されていないが、危険物廃棄物処理場から2-ブトキシエタノールが放出される可能性がある。地方自治体の埋立地や危険物廃棄物処理場付近で採取された地下水と地表水のサンプルから2-ブトキシエタノールが検出されたことから、2-ブトキシエタノールがこれらの場所から浸出液中の水へ放出されている可能性がある (ATSDR、1996)。アメリカ合衆国における環境中への2-ブトキシエタノールの総排出量の推定に関する情報は確認されなかった。カナダでは、1992~1994年の環境への排出量は、年間に1.4トンから3.1トンと報告されている(Canadian Chemical Producers' Association、1996)。

5. 環境中における移行、分布および変換

大気中で、2-ブトキシエタノールは気相に存在すると予想される。水溶性のため、湿性沈着は乾性沈着よりも重要であると考えられる (ATSDR、1996)。ヒドロキシルラジカルとの反応速度定数から推定すると、大気中における半減期が約17時間であり、2-ブトキシエタノールは大気中に残留しないであろう (US NLM、1997)。水中での2-ブトキシエタノールの混和性は、水からの揮発、吸着および生物濃縮は重大な運命過程ではなく、水生生物で生物濃縮しないことを示唆している。好気性生分解速度に基づき、水中の2-ブトキシエタノールの半減期は1~4週間と推定される (Howardら、1991)。2-ブトキシエタノールは、おそらく水圏環境で直接加水分解を受ける可能性は低く、容易に生分解される可能性が高い

(ATSDR、1996)。5日間の理論的な生物学的酸素要求量は5% (環境馴化なし) から73% (馴化あり) であり、10日間の理論的な生物学的酸素要求量は57%~74%の範囲である。報告されている最大の理論的生物学的酸素要求量は20日間で88%である (US NLM、1997)。生分解が、好気的な土壌・水域からの2-ブトキシエタノールの除去に対する最も重要なメカニズムであると考えられる。

6. 環境中濃度とヒトへの暴露

6.1 環境中濃度

2-ブトキシエタノールの環境媒体中の濃度に関するデータは限られている。ネパールとヨーロッパ、および南極大陸から採取された大気試料中の2-ブトキシエタノールの濃度は、それぞれ0.1~1.59 μg/m^{3}と1.26~14.85 μg/m^{3}であった (Cicciolilら、1993、1996)。米国ケンタッキー州のDrums渓谷の近くで採取された地下水7試料のうちの1試料に、23 μg/Lの2-ブトキシエタノールが検出されている (ATSDR、1996)。表層水の2-ブトキシエタノール濃度に関する追加モニタリングのデータ、および土壌または底質中の濃度に関する情報は確認されていない。100 μg/L未満の濃度の2-ブトキシエタノールが米国の工業廃水の試料で報告されている (ATSDR,1996)。皮革産業からの廃水が流入した日本の林田川流域の高度汚染地域から採取した水サンプルからは、1310および5680 μg/Lの2-ブトキシエタノールが検出された (Yasuharaら、1981)。

6.2 ヒトへの暴露

飲料水および食品中の濃度に関する定量的情報は確認されていないが、米国の6都市で飲料水中に2-ブトキシエタノールが検出（濃度は明記されてない）されており、ラベルや包装材料に由来する2-ブトキシエタノールが存在する可能性がある。米国における屋内空気中の2-ブトキシエタノール濃度データは、14箇所の非工業のオフィスから採取したサンプルの1日算術平均濃度が0.214 ppbv (1μg/m^3) であったという1件の報告に限られている。北イタリアの14の家庭から採取された屋内空気の6サンプルのうち、1つから2-ブトキシエタノールが8 μg/m^{3}の濃度で検出された (ATSDR、1996)。

2-ブトキシエタノールは、洗浄剤やペンキ、ラッカー、ニスのような表面コート剤を含む様々な消費者製品に含まれる。1977年に米国で市販されたこのような家庭用製品中の平均2-ブトキシエタノール濃度は2.8%であった。工業用および家庭用の窓洗浄剤中の2-ブトキシエタノール濃度は1%~30% (v/v) の範囲であることが報告された (ATSDR,1996)。入手できるデータに基づけば、2-ブトキシエタノールに対する一般の人々の間接的暴露は、2-ブトキシエタノールを含有する製品の使用中の吸入および皮膚吸収による可能性が最も高い。

全国職業暴露調査National Occupational Exposure Survey (NIOSH、1983) による情報に基づいて、1981~1983年の間に、米国の職場で2-ブトキシエタノールに暴露された可能性のある作業員数は約170万と推定されたが、その後おそらく増加している。米国の施設から得られた職場における空気中2-ブトキシエタノールの発生に関するデータによると、一般にほとんどの時間加重平均暴露値は7 ppm (33.8 mg/m^3) 未満である (NIOSH、1990；ATSDR、1996)。時間加重平均2-ブトキシエタノール暴露は、シルクスクリーニングの場合、1.1~5.4 ppm (5.3~26.1 mg/m^3) であり、平均3.5 ppm (16.9 mg/m^3) であった。シルクスクリーンエの平均暴露量は6.8 ppm (32.8 mg/m^3)、シルクスクリーンのスプレー塗装工の平均暴露

量は 2.6 ppm (12.6 mg/m^3) および印刷工の平均暴露量は 1.8 ppm (8.7 mg/m^3) であったことも報告されている (NIOSH,1990 ; ATSDR,1996)。さまざまな産業作業に関する研究では、2-ブトキシエタノールに対する幾何平均大気暴露量は、印刷で1.5~17.7 mg/m^3、塗装で3.4~93.6 mg/m^3 および鏡製造工業で0.2~1774 mg/m^{3}であった (Veulemansら、1987)。ニス生産施設の労働者の個人暴露は、0.1未満から8.1 ppm (<0.5~39.1 mg/m^3)であったと報告されている (Angererら、1990 ; Sohnleinら、1993)。2-ブトキシエタノールを含有する製品を使用した自動車清掃員の研究で、時間加重平均の個人暴露量は0.1未満から7.33 ppm (<0.5~35.4 mg/m^3) であった (Vincentら、1993)。

７． 実験動物およびヒトにおける体内動態と代謝の比較

動物およびヒトでの試験結果 (入手可能なデータの大部分はラットで行われた試験による) は、2-ブトキシエタノールが、吸入、経口または皮膚暴露により容易に吸収され、2-ブトキシ酢酸に酸化されることを示している (JonssonおよびSteen、1978)。2-ブトキシエタノールは、主にアルコール脱水素酵素とアルデヒド脱水素酵素によって代謝され、主要代謝物である2-ブトキシアセトアルデヒドと2-ブトキシ酢酸が生成される (Ghanayemら、1987b ; Medinskyら、1990)。これは2-ブトキシエタノールの低用量全身暴露の場合に対する有力な代謝経路である。代替経路としては、エチレングリコールへのO-脱アルキル化、2-ブトキシエタノールグルクロニドおよび/または2-ブトキシエタノール硫酸塩への抱合がある (Medinskyら、1990)。Medinskyら (1990) によって行われた試験において、2-ブトキシエタノールの蒸気濃度が低いほど、2-ブトキシ酢酸とエチレングリコールの相対濃度が高くなった。高濃度の2-ブトキシエタノール暴露で、2-ブトキシ酢酸とエチレングリコールの形成につながる経路が飽和したためか、より高い濃度の2-ブトキシエタノールのグルクロン酸抱合体が観察された。動物実験ではないが、ヒトでの調査では、2-ブトキシエタノールのアミノ酸抱合体であるN-butoxyacetylglutamine が代謝物として同定されている (Rettenmeierら、1993)。

一般に、2-ブトキシエタノールの2-ブトキシ酢酸への代謝は、死亡を引き起こすレベルまでの暴露濃度に対して線形の関係がある。ある研究で、ラットへの吸入暴露後、2-ブトキシエタノールと2-ブトキシ酢酸を血液、筋肉、肝臓および精巣で分析した。2-ブトキシ酢酸の組織濃度の体内動態は、2-ブトキシエタノールの組織濃度の体内動態に類似していた。2-ブトキシ酢酸の吸入用量の64%が尿に排泄され、2-ブトキシ酢酸の尿排泄速度は用量に依存していた (Johanson,1994)。

2-ブトキシエタノールに2時間、20 ppm (96.6 mg/m^3) の濃度でヒトに吸入暴露させると、2-ブトキシエタノールの血中濃度は1~2時間以内に7.4 μmol/Lのプラトーに達し、暴露2~4時間後には血中には検出されなくなった。平均排出半減期は40分であった。2-ブトキシエタノールの総摂取の0.03%未満が尿に排泄されたが、2-ブトキシ酢酸としての尿排泄量は17%から55%であった (Johansonら、1986)。同様に、2-ブトキシエタノールの経皮による取り込みでは、尿への2-ブトキシ酢酸の排泄は暴露3時間後に最大となり、以後低下し、平均半減期は3.1時間であった。2-ブトキシ酢酸の累積排泄は取り込み量の2.5~39%に相当する8.7~313 μmolであった (Johansonら、1988)。

2-ブトキシエタノールの吸収・代謝・分布・排泄についての生理学的薬物動態 (PBPK) モデルがいくつか開発されている。一つのモデルは安静時と運動時のヒトへの吸入暴露を検討したものであり (Johansonら、1986 ; JohansonおよびBoman,1991)、他のモデルは動物データに基づき、高用量から低用量への外挿と投与経路外挿を扱ったものである (Shyrら、

1993)。Shyrら (1993) のモデルでは、2-ブトキシエタノールは2-ブトキシ酢酸とエチレングリコールに代謝される。追加モデルでは先行モデルの特徴を組み合わせて、ラットとヒトにおける2-ブトキシ酢酸の動態を扱っていた (Corleyら、1994)。Corleyら (1994) のPBPKモデルは、2-ブトキシエタノールとその代謝物である2-ブトキシ酢酸の取り込み・分布・代謝・排泄を記述している。このモデルは、2-ブトキシエタノールに対する以前の吸入モデル (Johansonら、1986) を拡大させて開発されたものであり、肝での代謝過程で結合する2-ブトキシエタノールと2-ブトキシ酢酸に対して、2つの別々のモデルで構成されている。2-ブトキシエタノールと2-ブトキシ酢酸の両モデルは、同じ8つのコンパートメントを有し、2-ブトキシ酢酸モデルでは腎臓コンパートメントが追加されている。Johansonら (1986) の元のモデルとは異なり、筋肉と皮膚のコンパートメントは分離されている。さらにCorleyら (1994) は、2-ブトキシ酢酸のタンパク結合と腎による飽和性排泄saturable eliminationを組み込んだ。追加暴露経路 (経口、経皮および静脈内注入) のための式も加えられた。生理学的および生化学的パラメータは、体重70 kgのヒトの標準値を使用するのではなく、アロメトリックな (異率成長的) 尺度で測定された。これによって特定のデータセットに対しシミュレーションを行うことができる。このモデルのラット版も開発された。

Corleyら (1994) のモデルは、2-ブトキシエタノールが及ぼす主な影響である溶血を引き起こさない用量レベルで、動物データを正確に予測した (下記を参照)。溶血を引き起こす用量レベルでは、本モデルは尿中に排泄される2-ブトキシ酢酸の量を過剰に予測した。この過剰予測は、溶血に伴う腎臓での毒性によって生じると想定されている。このモデルは腎臓への毒性を考慮せず、腎臓が正常に機能し続けると仮定しているために、尿中の2-ブトキシ酢酸の濃度が過剰に予測される。JohansonとBoman (1991) の研究結果は、2-ブトキシエタノール蒸気への全身暴露では、2-ブトキシエタノールの全摂取量の約75%は皮膚からの摂取によることを示した。Corleyら (1994) のモデルは、採取された血液が全身静脈血ではなく、皮膚コンパートメントから排出される静脈血であると仮定した場合、JohansonとBoman (1991) によるヒト全身暴露血液データを正確に予測することができた。なお、この血液は静脈血プールによって、未だ希釈がなされていないものとした。Corleyら (1994,1997) は、JohansonとBoman (1991) によって採取された血液サンプルが全身の血中濃度を表しているのではなく、皮膚吸収は、JohansonとBoman (1991) によって示された全摂取量の75%ではなく、全摂取量の約21%であることを示唆した。さらに、蒸気段階からの皮膚摂取がヒトで起こることを扱った研究があるが、2-ブトキシエタノールを含有する液体との直接皮膚接触については述べられていない (Corleyら、1997)。

８．　実験動物と*in vitro*試験系に対する影響

8.1　単回暴露

2-ブトキシエタノールの多くの急性毒性試験により、種々の動物種における吸入、経口および経皮暴露によるLC_{50}またはLD_{50}が設定されている。2-ブトキシエタノールの吸入LC_{50}として、486 ppm (2347 mg/m^3) (雄ラット、4時間)、450 ppm (2,174 mg/m^3) (雌ラット、4時間)、700 ppm (3381 mg/m^3) (マウス、7時間)、および>650 ppm (3140 mg/m^3) (モルモット、1時間) が報告されている。また、経口LD_{50}として、ラット (2500 mg/kg体重)、マウス (1400 mg/kg体重)、モルモット (1,200 mg/kg体重) およびウサギ (320 mg/kg体重) が報告されている。経皮LD_{50}は、ウサギで404~502 mg/kg体重およびモルモットで2000 mg/kg体重が報告さ

れている。LC_{50}の吸入またはLD_{50}の摂取により暴露されたラット、マウスおよびモルモットで観察された影響には、運動協調機能の喪失、運動失調、不活発、筋肉弛緩、腎臓肥大、血尿、ヘモグロビン尿症、脾臓病変および肺うっ血がある (Wernerら,1943a；Carpenterら、1956；Doddら、1983；Gingellら、1997)。雌ラットを2-ブトキシエタノール 62 ppm (299 mg/m^3) に4時間吸入暴露させると、赤血球の浸透圧脆弱性が増大した (Carpenterら、1956)。

Ghanayemら (1987a) は、ラットにおける2-ブトキシエタノールの溶血活性は年齢依存性であり、若いラットより老齢のラットの方が感受性が高いことを示した。彼等が行った試験では、2-ブトキシエタノール (0、125または500 mg/kg体重) を若齢 (4~5週齢) と成熟 (9~13週齢) の雄のF344ラットに経口投与し、2~48時間後に血液毒性を評価した。2-ブトキシエタノール500 mg/kg体重の量を投与した両方の年齢群では、赤血球、ヘモグロビンおよびヘマトクリットの減少に伴い、遊離ヘモグロビンの血漿中濃度が用量依存的に有意 ($p<0.05$) に上昇した。両群とも48時間後に、徐々に回復した。2-ブトキシエタノール125 mg/kg体重を投与した若齢ラットでは有意な血液毒性作用は認められなかったが、老齢のラットでは、この投与量で赤血球数、ヘマトクリットおよびヘモグロビンの有意な ($p<0.05$) 低下などの影響が認められた。遊離ヘモグロビンの血漿中濃度が、成体ラットに125 mg/kg体重を経口投与して8時間後に有意 ($p<0.05$) に上昇した。ちなみに、若齢ラットでは遊離ヘモグロビンの血漿中濃度への影響はなかった。様々な年齢のラットに2-ブトキシエタノールを投与して24時間後に採取した組織の病理組織学的評価を行ったところ、用量と年齢に依存した肝臓および腎臓の変化が認められた。これらの病理組織学的変化は、暴露48時間後に検査したところ、回帰徴候を示した。重篤な急性溶血性貧血が、循環赤血球の減少、血漿中遊離ヘモグロビン濃度の上昇およびヘモグロビン尿症の発症によって証明された。Ghanayemら (1987a) はレーザー式血球計数装置を用いて、2-ブトキシエタノール暴露ラットにおける急性溶血は、赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリットの時間・用量依存性の減少によって引き起こされ、平均赤血球容積にはほとんどまたは全く変化がないことを示した。レーザー式血球計数装置とインピーダンス式血球計数装置の両方を用いた追跡調査では、インピーダンス式血球計数装置による血液学プロフィールからヘマトクリット値と平均赤血球容積の時間・用量依存性の増大が明らかになった。一方、レーザー式血球計数装置では、暴露動物におけるヘマトクリット値と平均赤血球容積の初期の増大を検出できなかった。これらのデータに基づいて、Ghanayemら (1990) は、2-ブトキシエタノールが赤血球の球状膨張を起こさせたのち溶血に至らせると結論した。

耐性誘導を研究するため、Ghanayemら (1992) は、実験未使用ラットまたは2-ブトキシエタノールを125あるいは250 mg/kg体重単回投与して以前に採血したことのあるラットで、血液学的パラメータを評価した。採血・回復ラットは、実験未使用ラットよりも2-ブトキシエタノールに対して感受性が低かった。2-ブトキシ酢酸と*in vitro*でインキュベーションしたところ、採血・回復ラットの赤血球は実験未使用ラットの赤血球よりも感受性が低いことが明らかになった。Ghanayemら (1992) は、再生過程で形成される若い赤血球は古い赤血球よりも、2-ブトキシ酢酸に対する感受性が低いと結論づけた。2-ブトキシエタノールへの慢性暴露は、2-ブトキシエタノール誘発の溶血性貧血に対する耐性をもたらすと予想される。そのメカニズムは、おそらく古い細胞の方が2-ブトキシ酢酸に対してより感受性が高いことに関係している。初期暴露時にこれらの細胞が溶血し、その後低感受性の若い細胞で置換されることが、耐性の発現に関与している可能性がある。

2-ブトキシエタノールに経皮的に暴露されたウサギでは、腎臓における毒性作用が観察さ

れている (Carpenterら、1956)。原液の2-ブトキシエタノール (0.48~0.64 ml/kg体重) に24時間暴露されたウサギの剖検では、腎臓のうっ血、ヘモグロビン尿症、淡色の肝および充血脾臓が認められている (Carpenterら、1956)。

雌のラット群の剃毛した背部皮膚に2-ブトキシエタノール (200、260、320、375または500 mg/kg体重) を塗布したところ、平均赤血球容積の増大、赤血球数とヘモグロビン濃度の低下およびヘモグロビン尿症が最大用量暴露の6時間以内に認められた。この試験の最小用量暴露では溶血作用は認められなかった (Bartnikら、1987)。260、320および375 mg/kg体重の用量で2-ブトキシエタノールを投与した場合、各群の少なくとも数匹で同様の作用がみられた。しかし、明確な用量作用関係はなかったが、その原因は経皮吸収と溶血感受性における固有の生物学的ばらつきがあること、およびこれら投与群の動物数が少ない (n=3) ことに起因すると考えられる。

8.2 刺激作用および感作

2-ブトキシエタノールは眼や皮膚に対して刺激性がある。ウサギでは、原液の2-ブトキシエタノールの不特定量を点眼したところ、結膜の充血と浮腫を含む重篤な眼刺激を引き起こした (von OettingenとJirouche、1931)。ウサギを用いた最近の眼科試験では、30%および70%濃度の2-ブトキシエタノールが中等度の刺激作用があることを示した (Kennahら、1989)。ウサギの皮膚に4時間2-ブトキシエタノールを塗布すると、軽度の刺激作用があったが、接触時間の延長により刺激の重篤度が高まった (Tyler、1984)。2-ブトキシエタノールはドレーズ法を用いた場合、強い皮膚刺激性として分類された (Zissu、1995)。

2-ブトキシエタノールはモルモットで皮膚感作を誘発しなかった (Unilever、1989、ECETOに引用、1994；Zissu、1995)。

8.3 短期暴露

古い研究では、血液毒性作用 (例えば、赤血球の浸透圧脆弱性増大、ヘモグロビン減少、赤血球数の減少) が、最大約30~35日間の2-ブトキシエタノールの反復吸入暴露により、ラット (54~320 ppm;261~1,546 mg/m^3)、イヌ (200~385 ppm;966~1,860 mg/m^3) およびサル (210 ppm;1014 mg/m^3) で観察されている (Wernerら、1943b；Carpenterら,1956)。

Doddら(1983) は、雌雄のFischer344ラットを0、20、86または245 ppm (0、97、415または1183 mg/m^3) 濃度の2-ブトキシエタノールに、1日6時間、合計で9日間暴露 (5日間連続暴露後に2日間暴露なし、次いで追加の4日間連続暴露) させた。雌雄双方において、245 ppm (1183 mg/m^3) の暴露は、赤血球数 ($p<0.001$)、ヘモグロビン濃度 ($p<0.001$) および平均赤血球ヘモグロビン濃度 ($p<0.01$) の有意な減少、および平均赤血球容積、有核赤血球および網状赤血球の有意な増加 (全例で$p<0.001$) と関連していた。暴露14日後、影響を受けた赤血球系パラメータの大幅な回復が認められた。しかし、雄では対照との統計的に有意な差異が依然として認められた (すなわち、赤血球数 [$p<0.01$]、平均赤血球容積 [$p<0.001$] および平均赤血球ヘモグロビン [$p<0.001$])。2-ブトキシエタノール86 ppm (415 mg/m^3) の雌雄双方への暴露は、有意ではあるが、しかしやや軽度な影響を赤血球系パラメータに及ぼした。この試験における無毒性量 (NOAEL) は20 ppm (97 mg/m^3) である。

主に発生への影響を評価することを目的とした研究で、Tylら (1984) は妊娠中のFischer344ラット (群当たり36匹) とニュージーランド白色ウサギ (群当たり24匹) を、ラットでは妊娠

6~15日に、ウサギでは妊娠6~18 日に2-ブトキシエタノール (0、25、50、100または200 ppm ; 0、121、242、483または966 mg/m^3) に6時間/日暴露した。ラットでは、200 ppm (966 mg/m^3) (p<0.001) で赤血球数が有意に減少し、ヘモグロビンとヘマトクリットは有意に増大した。赤血球数は100 ppm (483 mg/m^3) でも減少した (p<0.001)。100または200 ppm (483または966 mg/m^3) の2-ブトキシエタノールに暴露させた母獣で、平均赤血球容積と平均赤血球ヘモグロビンが対照に比べ有意に増加した。この場合、平均赤血球ヘモグロビン濃度は、2-ブトキシエタノール100 ppm (483 mg/m^3) (p<0.01) と200 ppm (966 mg/m^3) (p<0.001) で対照に比べ有意に減少した。ウサギでは、ヘモグロビン量とヘマトクリットの統計的に有意な増加が2-ブトキシエタノールの100 ppm (483 mg/m^3) (p<0.01) で認められたが、200 ppm (966 mg/m^3) では認められなかった。この試験結果は、ラットがウサギよりも2-ブトキシエタノールの溶血作用に対して感受性が高いことを示している。この試験におけるNOAELは2-ブトキシエタノール50 ppm (242 mg/m^3) である。
雄のF344ラットに4日間連続して500または1,000 mg/kg体重/日の2-ブトキシエタノールを経口投与すると、循環系の赤血球と白血球に対して顕著な用量依存性の影響が認められた (Grantら、1985)。しかし、いくつかの影響は暴露を終えると元の状態に戻った。赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度および白血球数の低下と、平均赤血球容積、網状赤血球数および平均赤血球ヘモグロビン濃度の上昇が高用量群の動物で認められた (p<0.001)。重篤度は低いが、低用量群でも同様の影響が認められた。

実験動物での 2-ブトキシエタノールによる溶血作用に対する耐性発現を評価するため、雄のF344ラットに125 mg/kg体重/日の2-ブトキシエタノールを0、1、2、3、6および12日間投与 (強制経口投与法) し、血液学的パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット)を暴露後に測定した (Ghanayemら、1987a)。2-ブトキシエタノールを2日間と3日間投与すると、赤血球の著しい溶血が起こったが、3日目以降は赤血球数とヘモグロビン量は漸増した。12日後に、赤血球とヘモグロビンはほぼ暴露前のレベルに達しており、2-ブトキシエタノールの溶血作用に対する耐性発現が示されていた。追跡試験で、Ghanayemら (1992) は、無処理 (対照) と2-ブトキシエタノール前処理雄性F344ラットにおいて、2-ブトキシエタノール (単回用量として0、125または250 mg/kg体重を投与) の溶血作用を評価した。前処理したラットは3日間125 mg/kg体重/日の2-ブトキシエタノールを投与 (強制経口投与法で) し、その後試験前の7日間回復させた。前処理したラットは無処理の対照ラットよりも、2-ブトキシエタノールへのその後の暴露による溶血作用に対して感受性が低かった。2-ブトキシ酢酸との*in vitro*インキュベーションにおいて、2-ブトキシエタノール前処理群から得た赤血球は無処理の対照から得た赤血球よりも感受性が低いことが示された。著者らは、2-ブトキシエタノールの溶血作用に対する耐性発現は、血液の再生過程で 形成される若い赤血球の感受性が低いことが一因であると示唆した。

マウスに500または1,000 mg/kg体重/日の2-ブトキシエタノールを、週に5日間、5週間経口投与したところ、白血球数、平均赤血球容積またはヘモグロビン濃度への影響が認められなかったが、赤血球数はいずれの投与量でも減少した (Naganoら、1979)。雄ラットに222、443または885 mg/kg体重/日の2-ブトキシエタノールを、週に5 日間 、6 週間経口投与したところ、主に赤血球数に影響が出たが、白血球数には影響しなかった (Krasavage、1986)。

F344/NラットとB6C3F$_1$マウスに飲水に溶かした2-ブトキシエタノールを2 週間連日投与した試験で、ラットとマウスによる2-ブトキシエタノールの推定摂取量は、それぞれ70~300 mg/kg体重/日と90~1,400 mg/kg体重/日であった (NTP、1993)。これら両動物種の生存率は2-ブトキシエタノールへの暴露によって影響を受けなかった。胸腺の相対重量及び絶対重量の統計的に有意な減少 (p<0.05) が、2-ブトキシエタノールを400または650 mg/kg体重/日

投与された雄マウスに見られた。この試験で血液学的検査は実施されなかった。

8.4 長期暴露

8.4.1 亜慢性暴露

古い研究では、血液毒性作用 (例えば、赤血球の浸透圧脆弱性増大、ヘモグロビン減少、赤血球数の減少) が、最長90日間2-ブトキシエタノールの反復吸入暴露により、マウス (100~400 ppm;483-1932 mg/m^3)、イヌ (415 ppm; 2,004 mg/m^3) およびサル (100ppm;483mg/m^3) で観察されている (Wernerら、1943c ; Carpenterら、1956)。実験動物の2-ブトキシエタノールに対する亜慢性暴露に関係する影響についての近年の研究は限られている。

Doddら (1983) は、雌雄のFischer344ラット (16匹/群) に0、5、25または77 ppm (0、24、121または372 mg/m^3) の2-ブトキシエタノールを、1日6時間、週5日間、13週間吸入暴露させた。6週間後、2-ブトキシエタノール77 ppm (372 mg/m^3)に暴露されたラットは、赤血球数 ($p<0.01$) とヘモグロビン濃度 (統計量は報告されていない) が僅かではあるが統計的に有意に減少し、平均赤血球ヘモグロビン濃度は11%の増加 ($p<0.001$) した。この試験の終了時には、これらの影響は小さくなるか、あるいは対照値の範囲まで戻っていた。

2-ブトキシエタノール77 ppm (372 mg/m^3) に暴露された群の雄ラットに対して、唯一の有意な溶血作用は、2-ブトキシエタノール暴露66日後の赤血球数が5%低下したことであった (統計値は示されていない)。この試験におけるNOAELは25 ppm (121 mg/m^3) である。

F344/Nラット群とB6C3F$_1$マウス群 (10匹/性/濃度) に飲水で溶解した2-ブトキシエタノール (0、750、1,500、3,000、4,500または6000 mg/L) を13週間毎日投与した。ラットとマウスによる推定摂取量は、それぞれ70~500 mg/kg体重/日と100~1300 mg/kg体重/日であった (NTP、1993)。両動物種で認められた影響には、体重増加と飲水量の減少があった。ラットでは、赤血球数の減少および肝臓、脾臓、骨髄における組織病理学的病変が雄と雌で認められた (それぞれ、3000~6000 mg/Lと750~6000 mg/L)。胸腺重量の減少 (雄と雌でそれぞれ 4500と6000 mg/L)、子宮の大きさ縮小 (雌で4500と6000 mg/L) および精子濃度の低下 (雄で750~6,000 mg/L) も認められた。ラットのほとんどの投与群で軽度～中等度の貧血があったために、NOAELは特定できなかった。マウスでは、認められた唯一の影響は、3000~6000 mg/Lの濃度での雌雄における体重増加の低下であった。

8.4.2 慢性暴露と発がん性

実験動物への2-ブトキシエタノール慢性暴露に関連する影響の公表情報は確認されなかった[1]。

[1]1995年7月に完了した米国国家毒性プログラムの2カ年間発がん性生物検定結果は、本CICADが作成された時点では入手できなかった。

8.5 遺伝毒性と関連エンドポイント

2-ブトキシエタノールは、遺伝毒性について、さまざまな*in vitro*および*in vivo*アッセイで試験されている (ElliottおよびAshby、1997の最近のレビューを参照のこと)。細菌を用いた標準試験で、2-ブトキシエタノールはサルモネラ菌TA1535、TA1537、TA97、TA98、

TA100およびTA102株では変異原性を示さなかった (Zeigerら、1992；Hoflackら、1995；Gollapudiら、1996)。しかし、TA98a株での結果は一貫性がなく、代謝活性化の有無に関わらず変異原性が認められたという報告 (Hoflackら、1995) と、変異原性を認められなかったという報告 (Gollapudiら、1996) がある。

2-ブトキシエタノールは、代謝活性化の有無に関わらず、チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞のヒポキサンチン-グアニン ホスフォリボシルトランスフェラーゼ (HPRT) 座位に変異原性を示さなかった (McGregor、1984；ChiewchanwitとAu、1995)。しかし、チャイニーズ・ハムスター肺 (V79) 細胞のHPRT座位で遺伝子変異を引き起こしたという証拠がある (Elias、1996)。ラット肝細胞における不定期DNA合成の*in vitro*試験では、あいまいな結果が得られた (ElliottおよびAshby、1997)。2-ブトキシエタノールは、ヒトの末梢血リンパ球で姉妹染色分体交換を誘発したが、チャイニーズ・ハムスターの肺 (V79) または卵巣細胞では誘発しなかった。

ヒトの末梢血リンパ球、チャイニーズ・ハムスターの肺 (V79) 細胞およびチャイニーズ・ハムスターの卵巣細胞で行われた*in vitro*の細胞遺伝学的アッセイは、染色体異常誘発性を示さなかった。染色体の異数性試験を組み入れたチャイニーズ・ハムスターの肺 (V79) 細胞での*in vitro*小核試験では、あいまいな結果であった (ElliottおよびAshby、1997)。*in vivo*の変異原性試験は、2-ブトキシエタノールは一様に陰性であった。これらの試験には、ラットとマウスに腹腔内注射して行われる3つの骨髄小核試験 (Eliasら、1996；ElliottおよびAshby、1997)；経口投与したラットの脳、腎臓、肝臓、脾臓、精巣におけるDNA付加体の^{32}Pポストラベリング試験 (Keithら、1996)；ラットの脳、腎臓、肝臓、脾臓、精巣およびv-Ha-rasがん遺伝子を有するFVB/NトランスジェニックマウスにおけるDNAメチル化試験 (Keithら、1996) FVB/N トランスジェニックマウスにおける腫瘍形成試験 (Keithら、1996) が含まれる。2-ブトキシエタノールの*in vitro*での変異原性試験の結果は必ずしも一致していないが、構造上の警告がないこと、および*in vivo*試験は陰性であることから、2-ブトキシエタノールには変異原性がないと結論づけることができる。

2-ブトキシエタノールの2つの代謝物である 2-ブトキシ酢酸と2-ブトキシアセトアルデヒドについても変異原性試験が行われた。2-ブトキシ酢酸は、腹腔内注射で投与したマウスの*in vivo*小核アッセイのみならず、一連の*in vitro*アッセイで変異原性を示さなかった (Hoflackら、1995；Eliasら、1996；ElliottおよびAshby、1997)。2-ブトキシアセトアルデヒドは、いくつかの*in vitro*試験 (HPRT遺伝子変異、染色体異常、小核、異数性および姉妹染色分体交換の試験を含む) において変異原性を示したが、*in vivo*試験データがなかったため、この代謝物の変異原性の可能性について最終的な結論を出すことはできない。

8.6 生殖発生毒性

2-ブトキシエタノールの精巣への影響は、Alpk/Ap (Wistar系) ラットに800 ppm (3864 mg/m^3) の濃度で3時間吸入暴露 (Doe、1984)、JCL-ICRマウスに500~2,000 mg/kg体重/日を週に5日、 5週間経口投与 (Naganoら、1979)、あるいは、ラットに222~885 mg/kg体重/日を週に5日間6週間投与 (強制経口投与法) (Krasavage,1986) した試験で観察されなかった。2-ブトキシ酢酸の174、434または868 mg/kg体重を単回経口投与したAlpk/Ap (Wistar系) ラット群で、精巣の障害は認められなかった (Fosterら、1987)。

Sprague-Dawleyラットを用いて妊娠7~15日に、150または200 ppm (725または966 mg/ m^3) の2-ブトキシエタノールを7時間/日の条件で吸入暴露した試験 (Nelsonら、1984) で、母獣または

新生児 (胚吸収数、胎児重量および奇形発生率) のいずれにおいても、有害作用は認められなかった。なお、この試験で、2-ブトキシエタノールの250または500 ppm (1208または2415 mg/m^3) 暴露は母獣の死亡をもたらした。

Tylら (1984) は、妊娠しているFischer344ラット (群当たり36匹) とニュージーランド白色ウサギ (群当たり24匹) をラットは妊娠6~15日に、ウサギは妊娠6~18日に、0、25、50、100または200 ppm (0、121、242、483または966 mg/m^3) の2-ブトキシエタノールに6時間/日の条件で暴露させた。2-ブトキシエタノール25 ppmまたは50 ppm (121または242 mg/m^3) に暴露したラットとウサギで、生殖あるいは発生に対する有害な影響は認められなかった。ラットの場合、2-ブトキシエタノール200 ppm (966 mg/m^3) への暴露は、母体体重増加の減少、全吸収胚数の有意な増加 ($p<0.01$)、成長可能な胚数の減少 ($p<0.001$)、同腹当たりの生存胎児数の割合減少 ($p<0.01$) などに関連していた。しかし、2-ブトキシエタノールへの暴露に関連した外形、内臓、骨格の各奇形、あるいは全奇形の発生率に統計的に有意な増加は見られなかった。200 ppm (966 mg/m^3) の2-ブトキシエタノール への暴露は、未骨化骨格要素および未熟な骨化骨格要素がある胎児が1以上いる同腹数の有意な増大 ($p<0.05$) と関連していた。分葉第5頸椎体、分葉第9と13胸椎椎体の形成低下と、その他に後肢の骨化不良近位指趾骨が認められた。母獣が100 ppm (483 mg/m^3) の2-ブトキシエタノールに暴露された後、胎児の骨格の骨形成が遅延し、分葉第5頸椎体の発生率が有意に減少し ($p<0.05$) (主にこの暴露濃度では、この骨格要素がほとんど骨化していなかったため) 、未骨化第6頸椎体の発生率が ($p<0.05$) 増加した。ウサギでは、2-ブトキシエタノールの200 ppm (966 mg/m^3) 暴露によって、母体体重、妊娠子宮重量、および全着床胚と生存能力のある胚の数が有意に減少していた。奇形がある胎児または同腹の数の有意な増加は処置群のいずれにおいても認められなかったが、2-ブトキシエタノール200 ppm (966 mg/m^3) への暴露は、未骨化第6胸骨分節と第１腰肋の痕跡状過剰肋骨の有意な減少 ($p<0.05$) と関連性があった。母獣が毒作用を受ける条件下で2-ブトキシエタノールに暴露されたラットとウサギにおいて、未骨化骨格要素の発生は、発育遅延の徴候であった (Tylら、1984)。

母獣死亡と生存能力のある胎児数の減少が、妊娠7~14日に2-ブトキシエタノール4,000 mg/kg体重/日をCD-1マウスに経口投与した試験で認められた (Schulerら、1984)。

Heindelら (1990) は、継続繁殖プロトコール (Heindelら、1989) を用いて2-ブトキシエタノールの生殖毒性を評価した。雌雄のSwiss CD-1マウス (20対のマウス/用量) に、7日前から98日の同居期間中2-ブトキシエタノールを飲料水にて投与した (0、0.5、1.0、2.0% ; 0、0.7、1.3、2.1 g/kg体重/日に相当)。飲水中1.0%または2.0%の2-ブトキシエタノールへの暴露は、雌の死亡率の増加、および一腹当たりの生存胎児数、生存新生児の割合、生存新生児体重 (絶対値と調整値の両方) の有意な減少 ($p<0.05$) と関連していた。著者らは、雌マウスの体重減少、摂水量の減少、腎臓重量の増加から明らかなように、これの影響は母体毒性の存在下で起こったと指摘した。精子の数と運動性も正常であり、剖検でも精巣と精巣上体の重量は正常であった。2-ブトキシエタノールの生殖毒性は、一般毒性も誘発する用量で、雌マウスのみに明らかであった (Heindelら、1990)。

雌のSprague-Dawleyラットの剃毛した肩甲間の皮膚に、妊娠7~14日に1日4回、2-ブトキシエタノール (106 mg) を塗布したところ、母体毒性、胚毒性、胎児毒性または催奇形作用は認められなかった (Hardinら、1984)。

8.7　免疫学的および神経学的影響

免疫系への影響は、2-ブトキシエタノールを飲料水または強制経口投与法によって投与す

る2つの試験で検討された。第一の試験では、Sprague-Dawleyラットに飲料水中0、2,000または6,000 mg/L（雄）あるいは0、1,600または4,800 mg/L（雌）の2-ブトキシエタノールを21日間連続的に投与した。2-ブトキシエタノールへの暴露は、抗体産生、遅延型過敏反応およびインターフェロンあるいはインターロイキン-2の産生に対して影響を及ぼさなかった。しかし、最小濃度の2-ブトキシエタノールを投与されたラットで、ナチュラルキラー細胞の細胞毒性反応が増強された ($p<0.05$) (Exonら、1991)。第二の試験では、トリニトロフェニル-リポ多糖で免疫した後、雄のFischerラットに、0、50、100、200または400 mg/kg体重/日の2-ブトキシエタノールを2日間連続投与 (強制経口投与法) した。2-ブトキシエタノールを200 mg/kg体重/日の用量で投与されたラットで、3日後に血清の血球凝集反応力価の低下 ($p<0.05$) が認められた。最大濃度群の全ての試験動物は死亡した (Smialowiczら、1992)。

2-ブトキシエタノール暴露に関連する神経学的影響の可能性についての特定の研究は確認されていない。しかし、2-ブトキシエタノール暴露に関連する中枢神経系への有害作用が観察されている。運動協調機能の喪失、不活発、昏睡、筋肉弛緩および運動失調などである (Carpenterら、1956；Doddら、1983；Hardinら、1984；Krasavage、1986)。

8.8 *in vitro*の溶血作用

Bartnikら (1987) は、ヒト (健常な男性) 赤血球およびラット (4匹の雄性Wistar) 赤血球に対する2-ブトキシエタノールと2-ブトキシ酢酸の影響を*in vitro*で調べた。これらの条件下で、2-ブトキシエタノール175、200、225および250 mmol/Lはラット赤血球の完全溶血を誘発したが、ヒト赤血球の完全溶血を誘発したのは2-ブトキシエタノール200、225および250 mmol/Lのみであった。3.75~7.5 mmol/Lの2-ブトキシ酢酸はラット赤血球の完全溶血を起こしたが、これらの濃度ではヒト赤血球の溶血は認められなかった。これらの結果は、ラットは2-ブトキシエタノールとその代謝物の2-ブトキシ酢酸の溶血作用に対してヒトよりも感受性が高い可能性があることを示している (Bartnikら、1987)。

Ghanayem (1989) は雄のF344ラットから心臓穿刺で採取した血液に対する2-ブトキシエタノールと2-ブトキシ酢酸の影響を調べた。全血に2-ブトキシエタノールを5または10 mmol/L添加してもヘマトクリット値に影響しなかったが、20 mmol/Lの濃度では有意 ($p<0.05$) な溶血を引き起こした。ラット赤血球に2-ブトキシ酢酸を0.5または1 mmol/L添加すると時間および濃度依存的にヘマトクリットが上昇し、次いで溶血が起こった。2 mmol/Lの2-ブトキシ酢酸でインキュベートすると、時間依存的なヘマトクリットの上昇が速くなり、2時間後に最大に達し、4時間後にはほぼ完全に溶血した。また、健常な若い男女のボランティアから得られたヒト血液に対する2-ブトキシ酢酸 (0.5、1、2、4または8 mmol/L) の影響も調べた (Ghanayem,1989)。2-ブトキシ酢酸濃度が4 mmol/L以下ではヘマトクリットまたは溶血に有意な変化は認められなかった。2-ブトキシ酢酸濃度が8 mmol/Lでは、わずかではあるがヘマトクリットの有意な上昇 ($p<0.05$) と、続いてわずかではあるが有意な ($p<0.05$) 赤血球の溶血がみられた。

その後の試験で、GhanayemおよびSullivan (1993) は多様な動物種 (ラット、マウス、ハムスター、ヒヒ、ウサギ、ブタ、モルモット、イヌ、ネコおよびヒトなど) から採取した血液で2-ブトキシ酢酸 (1または2 mmol/L) の溶血活性を評価した。2-ブトキシ酢酸は、ラット、ウサギ、ハムスター、マウスおよびヒヒの血液の平均赤血球容積とヘマトクリットの時間・濃度依存性の上昇をもたらした。しかしながら、ヒト、モルモット、イヌ、ネコおよびブタの血液に対する影響は、全くないかまたはごくわずかであり (GhanayemおよびSullivan、1993)、2-ブトキシ酢酸の溶血作用に対するラット赤血球の高感受性とヒト赤血

球の相対的非感受性を実証している。

健常な若者と高齢者 (UddenおよびPatton、1994) および2-ブトキシエタノール誘発溶血に感受性があると思われる患者 (すなわち、鎌形赤血球と球状赤血球症患者) (Udden,1994,1996) から得られた赤血球に対する2-ブトキシ酢酸についても調べられている。溶血の他に、0.2および2 mmol/Lの2-ブトキシ酢酸はラット赤血球で赤血球変形能を低下させ、平均赤血球容積を増大させた (UddenおよびPatton、1994)。しかし、2-ブトキシ酢酸2 mmol/Lで4時間まで処理した後、いずれのヒト赤血球サンプルも溶血前変化 (すなわち、赤血球変形能の低下と平均赤血球容積の増大) や溶血を示さなかった (Udden、1994、1996；UddenおよびPatton、1994)。これらの*in vitro*研究の結果は、ラット赤血球がヒト赤血球よりも2-ブトキシ酢酸誘発溶血作用に対して感受性が高いことのさらなる証拠を示している。

９． ヒトへの影響

2-ブトキシエタノール暴露に関係したヒトの健康影響についての情報は2~3の症例報告と1件の実験室研究に限られており、疫学的研究は確認されなかった。2-ブトキシエタノール暴露に起因する主なヒトの健康影響は、中枢神経系、血液および腎臓であった (ATSDR,1996)。

多数の小規模試験より構成された報告では、男性2名が2-ブトキシエタノール113 ppm (546 mg/m^3) に4時間暴露されたところ、鼻と眼の刺激作用の他に味覚の低下が生じたが、溶血作用は証明されなかった。男性2名と女性1名に2-ブトキシエタノール195 ppm (942 mg/m^3) への4時間暴露を、30分間の暴露しない期間を設け、2回行った2件目の試験でも同様の影響が認められている。2人の男性2名と女性2名を2-ブトキシエタノール100 ppm (483 mg/m^3)に8時間暴露したところ、嘔吐と頭痛などの影響があった。いずれの被験者においても溶血の臨床的兆候は認められなかった。しかし、2-ブトキシエタノール195 ppm (942 mg/m^3) に暴露された後、赤血球の浸透圧脆弱性の増加が*in vitro*で認められた (Carpenter、1956)。

ヘモグロビン尿、赤血球減少および低血圧 (Rambourg-Schepensら、1988；Gijsenberghら、1989)、代謝性アシドーシス、ショック、非心原性肺水腫および蛋白尿 (Bauerら、1992) および代謝性アシドーシス、肝臨床検査値異常および血尿 (Gualtieriら、1995) が、2-ブトキシエタノール含有洗浄用溶剤の摂取 (推定摂取量は2-ブトキシエタノール25~60 g) により自殺を図った者の症例研究で報告された。それらの症例のうち2例で血液透析が適用されており、そして適切な治療により全ての患者は完全に回復した。小児中毒の調査では2-ブトキシエタノールが含まれているガラス洗剤を5-300 mL摂取した24名の子供を確認した。最大濃度摂取の2名の子供には溶血作用の証拠は見られなかった。2-ブトキシエタノールはヒトでは皮膚感作物質ではないと報告されている (Greenspanら、1995)。

10. 実験室と自然界の他の生物への影響

10.1 水生環境

水生生物に対する毒性に関する急性および長期試験の結果を表1に要約している。長期試験は微生物と単細胞藻類に限られており、72時間が急性・長期試験指示のカットオフ点である。

10.2　陸生環境

陸生生物に対する2-ブトキシエタノールの毒性影響に関する情報は確認されなかった。

表1：水生生物に対する毒性の急性並びに長期試験

種属	エンドポイント [a]	濃度(mg/L)	文献
淡水			
細菌 (*Pseudomonas putida*)	16-h LOEC (growth)	700	Bringmann & Kuhn, 1980a
汚水汚泥中の細菌	16-h IC_{50}	>1000	Union Carbide, 1989
鞭毛原虫 (*Entosiphon sulcatum*)	72-h LOEC (growth)	91	Bringmann & Kuhn, 1980a
鞭毛原虫 (*Chilomonas paramecium*)	48-h EC_5 (growth)	911	Bringmann & Kuhn, 1980b
鞭毛原虫 (*Uronema parduczi*)	48-h EC_5 (growth)	463	Bringmann & Kuhn, 1980b
ラン藻 (*Microcystis aeruginosa*)	8-day LOEC (growth)	35	Bringmann & Kuhn, 1980a
緑藻 (*Scenedesmus quadricaudata*)	7-day LOEC (growth)	900	Bringmann & Kuhn, 1980a
緑藻 (*Selenastrum capricornutum*)	7-day NOEC	125	Dow, 1988
	7-day EC_{50} 24-h LC_{50}	>1000	
ミジンコ (*Daphnia magna*)	24-h LC_{50}	1720	Bringmann & Kuhn, 1977
	24-h LC_{50}	1698-1940	Bringmann & Kuhn, 1982
	24-h LC_{50}	5000	CMA, 1994
	48-h LC_{50}	835	Dow, 1979
グッピー (*Poecilia reticulata*)	7-day LC_{50}	982	Koenemann, 1981
Golden ide (*Leuciscus idus melanotus*)	48-h LC_{50}	165-186	Junke & Ludemann, 1978
	48-h LC_{50}	1880	CMA, 1994
ブルーギルサンフィッシュ (Lepomis macrochirus)	96-h LC_{50}	1490	Dawson et al., 1977
金魚 (*Carassius auratus*)	24-h LC_{50}	1700	Bridie, 1979
	24-h LC_{50}	1650	Verschueren, 1983
ファットヘッドミノ (Pimephales promelas)	96-h LC_{50}	2137	Dow, 1979
エメラルドシャイナー (Notropus atherinoides)	72-h LC_{50}	>500	Dill, 1995
ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)	96-h LC_{50}	>1000	Environment Canada, 1997
河口/海洋			
カキ (*Crassostrea virginica*)	96-h LC_{50}	89	US EPA, 1984
ホワイトシュリンプ (Penaeus setiferus)	96-h LC_{50}	130	OECD, 1997
シラエビ (*Palaemonetes pugio*)	96-h LC_{50}	5.4	Environment Canada, 1997
ブラウンシュリンプ (*Crangon crang*on)	48-h LC_{50}	600-1000	Verschueren, 1983
	96-h LC_{50}	550-950	
ブラインシュリンプ (*Artemia Sali*na)	24-h LC_{50}	1000	Price et al., 1974
インランドシルバーサイド (Menidia beryllina)	96-h LC_{50}	1250	Dawson et al., 1977
シープヘッドミノー (Cyprinodon variegatus)	96-h LC_{50}	116	OECD, 1997

[a]NOEC = 無影響濃度 ; LOEC = 最小影響濃度

11. 影響に関する評価

11.1 健康影響の評価

11.1.1 有害性の同定と用量依存性に関する評価

一般に、2-ブトキシエタノールへの暴露に関連する影響は動物試験で確認されている。2-ブトキシエタノールは吸入、経口摂取または皮膚暴露により、中等度の急性毒性がある。2-ブトキシエタノールは眼と皮膚に刺激性があるが、皮膚感作物質ではない。2-ブトキシエタノールは吸入、皮膚暴露および経口摂取を介して容易に吸収される。Corleyら(1994、1997) やJohansonおよびBoman (1991) の薬物動態学的モデルは、総摂取量の約21~75%が気相からの皮膚吸収によると考えられている。2-ブトキシエタノールの代謝経路は動物とヒトで同じであり、主な代謝物は2-ブトキシ酢酸である。

2-ブトキシエタノールとその代謝物である2-ブトキシ酢酸によって及ぼされる主要な影響は血液毒性であり、ラットが最も感受性がある動物種である。老齢のラットの方が若いラットよりも2-ブトキシエタノールと2-ブトキシ酢酸の溶血作用に感受性が高い。ラットを用いた吸入試験で認められた重大な影響は、ヘモグロビンと平均赤血球ヘモグロビンの減少；ヘマトクリットと平均赤血球容積の増大 (9日間の暴露でNOAEL=20 ppm [97 mg/m^3]、LOAEL = 86 ppm [415 mg/m^3]) (Doddら、1983)；亜慢性暴露動物における赤血球およびヘモグロビンの減少 (NOAEL = 25 ppm [121 mg/m^3]; LOAEL = 77 ppm [372 mg/m^3])；妊娠6~15日に暴露された妊娠ラットにおける赤血球数の減少と平均赤血球容積の増大 (NOAEL = 50 ppm [242 mg/m^3] ; LOAEL = 100 ppm [483 mg/m^3]) (Tylら、1984) であった。*in vitro*の試験結果、ヒトの赤血球はラットの赤血球ほどに2-ブトキシエタノールと2-ブトキシ酢酸の溶血作用に対して感受性がないこと、さらに赤血球は2-ブトキシエタノールによる溶血作用よりも2-ブトキシ酢酸の溶血作用に対して感受性が高いことが示された (Bartnikら、1987；Ghanayem、1989；GhanayemおよびSullivan、1993；Udden、1994；UddenおよびPatton、1994)。

ラットの場合、中枢神経系、腎臓および肝臓に対する有害作用は、溶血作用が起こる暴露濃度よりも高い暴露濃度で起こる。2-ブトキシエタノール (および、1件の試験では2-ブトキシ酢酸も) は、毒性用量より低い用量では、雌雄ともに生殖または発生に対する有害な影響を与えなかった (Naganoら、1979；Doe、1984；Hardinら、1984；Nelsonら、1984；Tylら、1984；Fosterら、1987；Heindelら、1990)。精子濃度が2-ブトキシエタノールを含む飲料水を与えられたラットで低下した (NTP、1993) が、その低下は濃度依存的ではなく、精子細胞形態にも変化は認められなかった。2-ブトキシエタノールの変異原性試験に関する*in vitro*の結果は必ずしも一致していなかったが、構造上の警告部分がないこと、*in vivo*試験が陰性であることから、2-ブトキシエタノールには変異原性がないと結論づけることができる。2-ブトキシエタノールは免疫系への悪影響を及ぼさないことが確認されている (Exonら、1991；Smialowiczら、1992)。

症例報告と1件の実験室研究の限られたデータに基づくと、同様の急性作用 (溶血作用や中枢神経系への作用など) が2-ブトキシエタノールに暴露されたヒトとラットで認められているが、それらの作用はヒトの場合にはラットの場合よりもはるかに高い暴露濃度で観察される。

II.I.2　2-ブトキシエタノールの指針値設定基準

次の指針が暴露限界の導出や関係当局による環境媒体の質の判断根拠になりうるものとして提供されるものである。入手可能なデータは、ヒトの場合には用量反応の定量化できないが、2-ブトキシエタノールへの暴露に関連する血液毒性が実験動物とヒトで類似していることを示している。したがって、ここで示された指針値は動物で行われた試験に基づいて導出されたものである。ヒトにおける限られたデータに基づくと、ラットの方が2-ブトキシエタノール暴露による溶血作用に対して、より感受性があるように思われる (Carpenterら、1956；Bartnikら、1987)。

ラットにおける血液毒性の用量反応は、妊娠動物を妊娠6~15日に2-ブトキシエタノールに暴露した発生毒性に関する吸入試験 (Tylら、1984) および亜慢性の吸入毒性試験 (Doddら、1983) で一貫性があった。発生試験において、母獣に対するNOAELおよびLOAELはそれぞれ50 ppm (242 mg/m^3) と100 ppm (483 mg/m^3) であった (Tylら、1984)。亜慢性の吸入試験において、NOAELおよびLOAELはそれぞれ25 ppm (121 mg/m^3) と77 ppm (372 mg/m^3) であった (Doddら、1983)。
耐容濃度 (TC) は下記のようにして導かれている。

$$TC = [(242\ mg/m^3)/10] \times [6/24] \times [(0.16\ m^3/day/0.215\ kg) / (22\ m^3/day/64\ kg)]$$
$$= 13.1\ mg/m^3$$

ただし、

* 242 mg/m^3 (50 ppm) は、最も感受性の高い種における用量反応の最良の境界を示す研究 (Tylら、1984) のNOAELである；

* 10はヒトにおける種内変動を償う不確定性係数である。ヒトでのデータが限られていたことと、2-ブトキシエタノール (およびその代謝物2-ブトキシ酢酸) への暴露に関連する溶血作用に対してはヒト赤血球よりもラット赤血球のほうがはるかに感受性が高いことを示すいくつかの*in vitro*試験に基づき、種間変動に対処するための他の追加係数は組み込まれなかった。影響濃度が暴露時間の増加に伴って変化する徴候はないため、この重要試験における暴露時間の短さを考慮した他の追加係数は組み込まれなかった；

* 6/24は6時間/日から連続暴露への換算であり；そして

*[(0.16 m^3/day/0.215 kg) / (22 m^3/day/64 kg)] は、想定吸入量と体重に基づいた (ラット＝0.16 m^3/日と0.215 kg、ヒト＝22 m^3/日と64 kg) ラットからヒトへのスケーリング係数である。Corleyら (1994,1997) のPBPKモデルでは、この暴露レベルでは、TCに顕著な違いは生じない。

このTCは、ラットの全身暴露を含む研究と、吸入された2-ブトキシエタノールの100%が保持されると仮定した試験に基づいていることに留意しなければならない。皮膚吸収の程度は、このTCの作成において正式に考慮されておらず、吸入による摂取よりも大きい可能性がある。

II.I.3　試料のリスク特性

2-ブトキシエタノールへの一般の人々への間接的暴露について、ここに示した比較データを解釈するに当たり、暴露量推定根拠として利用できるデータは極めて限定されていることに留意すべきである。北イタリアで捕集された屋内空気の1試料で測定された2-ブトキシエタノールの8 μg/m^{3}の濃度は、前節で設定されたTCよりも約1,600倍低い。2-ブトキシエタノールの濃度は、一部の職業環境でかなり高い。さらに皮膚吸収は呼吸性の吸収より重要かもしれない。

II.2　環境影響の評価

II.2.1　水生環境

表層水の2-ブトキシエタノール濃度の測定データは、リスク評価には不十分である。しかし、予測 (局所) 環境濃度 (PEC_{local}) と予測無影響濃度 (PNEC) の比が計算される水生環境のサンプルリスク特性評価が示されている。

表層水の予測環境濃度 (PEC_{local}) はオーストラリアのデータ (OECD,1997)、および1993年に報告された米国における各工場から環境中へのすべての放出に関する情報 (Staplesら、1998) に基づいて導出された。推定表層水濃度の計算は、米国地質調査所のデータベースから確認された地方河川流に対する最悪のシナリオに基づいている。個別的場所の推定量は36の工場についてなされており、そのうちの26工場は汚水処理場を介して排出し、10工場は河川に直接排出している。両研究は2-ブトキシエタノールの環境分布を予測するために、フガシティーモデル (fugacity modelling) に依存しており、結果は若干異なっている。しかし、両研究ともほとんど (84~96%) の2-ブトキシエタノールが水圏に移行し、残りのほとんど全ては大気へ揮発することを示していた。粒子状物質への2-ブトキシエタノールの結合はごくわずかであり、生物での生物濃縮は予測されていない。さらに、2-ブトキシエタノール微生物によって容易に分解される。

全ての排出源近傍 (local) 廃水が一箇所の共通汚水処理場を通り、そして一箇所の点源 (point source) から河川へ放出されるという仮定に基づいて、オーストラリアのシドニーの表層水に対する予測無影響濃度 (PNEC) が以下のように計算された。

$$PEC_{local(water)} = C_{effluent} / [(1+K_{p(susp)} \times C_{(susp)}) \times D]$$
$$= 50.4\ \mu g/L$$

ただし、

*$C_{effluen}$は、$C_{effluent} = W \times (100 \times P) / (100 \times Q)$ として計算される汚水処理場の廃液中の化学薬品濃度(g/L)である。
ただし、

W = 排出率：1400 kg/日 (OECD,1997)
P = 汚水処理場での生分解による除去 (SIMPLETREATモデルを用いて91%として表された)
Q = 排水量：250,000m^3/日 (OECD,1997)

*$K_{p(susp)}$は、$K_{p(susp)} = F_{oc(susp)} \times K_{oc}$として計算される、懸濁物質/、水吸着係数である。
ただし、

$F_{oc(susp)}$ = 浮遊物質における有機炭素の割合 (0.01)
$K_{oc} = 0.411 \times K_{ow}$

ただし、

K_{ow} = オクタノール/水の分配係数 (6.76)

* $C_{(susp)}$は河川水中の浮遊物質濃度 (デフォルト値=0.000015 kg/L)

* Dは河川流に対する希釈率 (デフォルト値=10)

汚水処理場での分解が仮定の大きな構成要素となっており、この水準の汚水処理が全世界的に全ての国で起るとは想定できないので、汚水処理が無い (すなわち、P = 0) と想定してこの計算を修正すると、PECは560 µg/Lとなる。この値は、全ての排出源近傍 (local) の放出が都心からの一般廃水で希釈されると仮定している。オーストラリアのシドニーにおける個々の工場に対しては、値が得られなかったために、河川に直接放出される濃度は容易に算出できない。

個別の推定を行う他の研究方法 (Staplesら、1998) を用い、利用できる河川流量値と最悪の場合の放出量を基準として、排出量を報告している814の地点から米国の36工場を選出した。算出は地域の河川流量に基づき、過去10年1度、7日間の任意の期間に予想される最低流量の値をとった。汚水処理システムを介した工場廃液に対しては、分解率90%と仮定した。算出濃度は「瞬間的」濃度であり、受入河川による希釈もなく、受入水域での分解もなく、水以外の媒体への分布もないと仮定している。これらは保守的な仮定である。汚水処理を経た排出 (汚水処理のある26工場で年間放出量が18,000~974,000 kg) の場合、計算された流水中濃度は0.0002~21.7 mg/L、未処理の排出 (汚水処理がない10工場で年間放出量が1,870~35,000 kg) では、0.00001~4.66 mg/Lであった。表層水中の2-ブトキシエタノールの報告された最高濃度は、汚水処理を導入する以前の皮革工業による日本のHayashida川への放出で測定された5.7 mg/Lであった (Yasuharaら、1981)。これらの測定および推定表層水中の濃度を表2に要約している。

地域の使用量/放出量を用いて同様の計算を行いたい場合の一つの指針として、Staplesら (1998) の研究では、表層水中の2-ブトキシエタノールの瞬間濃度が1 mg/Lとなる総グリコールエーテル類 (放出化合物の50%が2-ブトキシエタノールであると仮定して) は、0.03 m^3/秒の極めて遅い流量 (250万L/日に相当) の河川流の場合であれば、汚水処理時で18,000 kgおよび汚水非処理時では1,800 kgになると推定している。

表2：予測環境濃度/予測無影響濃度 (PEC/PNEC) 比

地域	汚水処理	最高濃度 (mg/L)	PEC/PNEC比[a]
オーストラリア[b]	あり	0.05	0.3
（シドニー）	なし	0.56	3.4
米国（個別的場所）[c]	あり	21.7	131.5
	なし	4.66	28.2
日本[d]	なし	5.7	34.5

[a] 予測無影響濃度（PNEC）の値165 µg/Lに基づく（本文参照）

[b] モデル化法

[c] モデル化法であるが、各場所に対する既知年間放出量に基づく

[d] 測定されている

表層水の予測無影響濃度 (PNEC) は次のように計算される。

予測無影響濃度 (PNEC) = (165 mg/L) / 1,000
=165 µg/L

ただし、

* 165 mg/Lは水生の種族における致死エンドポイントの最低既報告濃度である (淡水魚golden ide [Leuciscus idus melanotus] における48 時間LC_{50}) ;

* 1,000は不確定性係数である。短期試験で試験される生物の範囲から、不確定性係数100を適用し、魚類での最低既報告LC_{50}の基づき、予測無影響濃度 (PNEC) 値を1.65 mg/Lとする。しかしながら、河口に生息する種族はもっと感受性が高いかもしれないという指摘もある。ちなみに、シラエビ (Palaemonetes pugio) の場合の最低既報告LC_{50} (96時間 LC_{50}=5.4 mg/L) は他のデータ範囲と比較して極端な異常値であり、予測無影響濃度 (PNEC) 計算の基準として使用することを正当化するのは困難である。不確定性係数1,000を淡水域の最低値に適用することは、淡水および河口環境の双方に保護的になるものと思われ、河口の無脊椎動物のうち最も感受性が高いシラエビ (96時間LC_{50}が5.4 mg/L) とカキ (Crassostrea virginica) (96時間LC_{50}が89 g/L) の96時間LC_{50}に対して、それぞれ33と540のマージンが生じる。淡水生物の場合、藻類における成長阻害 (長期間作用) の閾値濃度は、予測無影響濃度 (PNEC) 設定する不確定性係数の適用基準として正当化できない。

表層水で測定された最高濃度 (5.7 mg/L) が既報最低LC_{50}濃度 (シラエビの場合の5.4 mg/L) とほとんど同じであるため、高いリスクファクターが発生するのは当然である。様々な産業で大量に使用され、表層水へ放出された場合、主に汚水処理が実施されておらず、河川の流量が少ない場合には、特に局所的に高い濃度をもたらす可能性がある。このような状況下では、ある種の水生生物で影響を及ぼす可能性のある濃度を超えると予想される。しかし、既報の急性毒性影響濃度の大多数は100 mg/L以上であり、そのほとんどは800 mg/Lを超えている。38件の推定表層水濃度のうち4件が2 mg/Lを超えており、残りは1 mg/L未満、通常大幅に下回っている (図1)。これらの推定値のほとんどは河川における希釈を考慮していない。淡水LC_{50}の最低報告値と表層水濃度の典型的な推定値について、毒性データ範囲から妥当とされる不確定性係数100を用いると、PEC/PNEC比が<1になる。したがって、表層水へのほとんどの放出に対して、危険性は低いと見なされている。細菌に対して唯一報告されている 影響レベルが1000 mg/Lよりも高いIC_{50}である (Union Carbide,1989) と報告されていることから、2-ブトキシエタノールが汚水処理場の細菌に毒性を示すとは考えにくい。

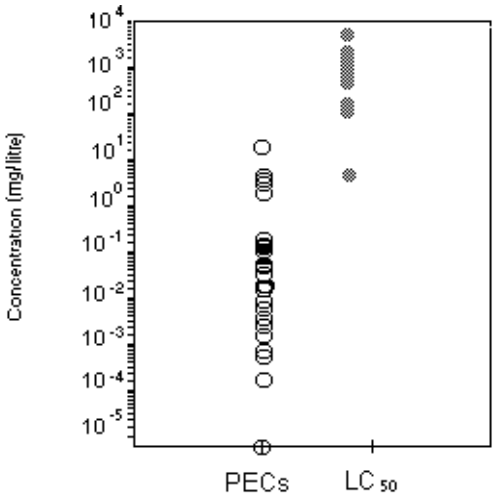

Figure 1: Plot of estimated and measured concentrations in surface waters and reported acute toxicity values for 2-butoxyethanol

図1：2-ブトキシエタノールの表層水および既報急性毒性値における推定並びに測定濃度プロット

11.2.2 陸生環境

2-ブトキシエタノールへの暴露による陸生生物への危険性を評価するにはデータが不十分である。オーストラリアにおける2-ブトキシエタノールの使用形態に基づいて、予測環境濃度(大気) $PEC_{local\ (air)}$ は537 μg/m^{3}であると報告されている (OECD,1997)。利用可能なモニタリングデータは限られているが、この予測濃度は外界空気で測定されるレベルよりもはるかに高い (セクション6を参照)。2-ブトキシエタノールは大気中での半減期が1日未満であると推定されているため、このような濃度は環境的に重要ではないと考えられる。

12. 国際機関によるこれまでの評価

WHO、国際がん研究機関 (IARC)、国連食糧農業機関/世界保健機関の食品添加物専門家合同委員会 (JECFA) または残留農薬に関するFAO/WHO合同会議 (JMPR) により公表された2-ブトキシエタノールのこれまでの評価は確認されていない。スクリーニング用情報データセット (SIDS) 1次有害性評価レポートが、経済協力開発機構 (OECD) 高生産量 (HPV) 既存化学物質点検プログラムに基づいて作成された (OECD,1997)。国際的なハザード分類および表示に関する情報は、国際化学物質安全性カードInternational Chemical Safety Cardに収められている。

13. ヒトの健康保護と緊急アクション

ヒトの健康障害は、予防・防止手段および適切な応急処置法と共に、国際化学物質安全性カード International Chemical Safety Card (ICSC 0059) に紹介されている。

13.1　健康障害

2-ブトキシエタノールはヒトに対して毒性がある。長期または反復暴露によって、血液への影響が認められる可能性がある。

13.2　医師への忠告

中毒を起こした場合には、中枢神経系の抑制、呼吸麻痺、低血圧および代謝性アシドーシスが暴露後数時間して観察されているため、直ちに支持手段を講じなければならない。暴露後平均2週間目に回復するまで、その後の数日は腎毒性の厳重な監視と可能な血液透析必須である (腎不全は暴露後2~3日で発生する可能性がある)。

13.3　健康監視に対する忠告

造血系の定期検診が健康監視計画に含まれる必要がある。

13.4　漏洩

2-ブトキシエタノールは毒性があり、皮膚から吸収されるので、漏洩処理に救急隊は適切な防護用具と有機ガス用カートリッジ付マスクの着用が必要である。2-ブトキシエタノールを下水や河川に流してはならない。

14.　現行の規則、ガイドラインおよび基準

国内規制、ガイドラインおよび基準については、国際有害化学物質登録制度International Register of Potentially Toxic Chemicals (IRPTC) に記載されている。これは、ジュネーブにある国連環境計画化学物質部門UNEP Chemicals (IRPTC) から取り寄せることができる。

ある国で採用されている化学物質に関する規制決定は、その国の法律の枠組においてのみ十分に理解され得るものだということを読者は認識しておかねばならない。全ての国の規則およびガイドラインは、改定されるものであり、適用される前に適切な規制当局によって常に確かめられる必要がある。

CICAD原著には2-Butoxyethanolの国際化学物質安全性カードが添付されているが、https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3?p_lang=jaを参照されたい.

REFERENCES

Amoore JE, Hautala E (1983) Odor as an aid to chemical safety: odor threshold compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. Journal of applied toxicology, 36(6):272-290.

Angerer J, Lichterbeck E, Begerow J, Jekel S, Lehnert G (1990) Occupational chronic exposure

to organic solvents: XIII. Glycol ether exposure during the production of varnishes. International archives of occupational and environmental health, 62(2):123-126.

ATSDR (1996) Toxicological profile for 2-butoxyethanol and 2-butoxyethanol acetate (August 1996 draft). Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Bartnik FG, Reddy AK, Klecak G, Zimmermann V, Hostynek JJ, Kunstler K (1987) Percutaneous absorption, metabolism, and hemolytic activity of n-butoxyethanol. Fundamental and applied toxicology, 8:59-70.

Bauer PH, Weber M, Mur JM, Protois JC, Bollaert PE, Condi A, Larcan A, Lambert H (1992) Transient noncarcinogenic pulmonary edema following massive ingestion of ethylene glycol butyl ether. Intensive care medicine, 18:250-251.

Bormett GA, Bartels MJ, Markham DA (1995) Determination of 2-butoxyethanol and butoxyacetic acid in rat and human blood by gas chromatography-mass spectrometry. Journal of chromatography, B665:315-325.

Bridie AL (1979) The acute toxicity of some petrochemicals to fish.Water research, 13:623-626.

Bringmann G, Kuhn R (1977) Results of the damaging effects of water pollutants on Daphnia magna. Zeitschrift fuer Wasser und Abwasser Forschung, 10:161-166.

Bringmann G, Kuhn R (1980a) Comparison of the toxicity thresholds of water pollutants to bacteria, algae, and protozoa in the cell multiplication test. Water research, 14:231-241.

Bringmann G, Kuhn R (1980b) Determination of the toxicity of water pollutants to protozoa. II. Bacteriovorous ciliates. Zeitschrift fuer Wasser und Abwasser Forschung, 13:26-31.

Bringmann G, Kuhn R (1982) Results of the toxic action of water pollutants on Daphnia magna Straus tested by an improved standardized procedure. Zeitschrift fuer Wasser und Abwasser Forschung, 15:1-6.

Canadian Chemical Producers' Association (1996) Reducing emissions. A Responsible Care initiative. 1994 emissions inventory and five year projections. Ottawa, 36 pp.

Carpenter CP, Pozzani UC, Woil CS, Nair JH, Keck GA, Smyth HF Jr (1956) The toxicity of butyl cellosolve solvent. American Medical Association Archives of industrial health, 14:114-131.

CEFIC (1995) CEFIC Document 486/95/7/stat/year, Oxygenated Solvents S.G. -- Statistical Investigation 1994 (23 February 1995). Brussels, European Chemical Industry Council [cited in OECD, 1997].

Chiewchanwit T, Au WW (1995) Mutagenicity and cytotoxicity of 2-butoxyethanol and its metabolite, 2-butoxyacetaldehyde, in Chinese hamster (CHO-AS52) cells. Mutation research, 334(13):341-346.

Ciccioli P, Brancaleoni E, Cecinato A, Sparapani R, Frattoni M (1993) Identification and determination of biogenic and anthropogenic volatile organic compounds in forest areas of northern and southern Europe and a remote site of the Himalaya region by high-resolution gas chromatography-mass spectrometry. Journal of chromatography, 643:55-69.

Ciccioli P, Cecinato A, Brancaleoni E, Frattoni M, Bruner F, Maione M (1996) Occurrence of oxygenated volatile organic compounds (VOC) in Antarctica. International journal of analytical chemistry, 62:245-253.

CMA (1994) HEDSET for ethylene glycol butyl ether. Prepared for the European Union Existing Substances Programme. Washington, DC, Chemical Manufacturers Association.

Corley RA, Bormett GA, Ghanayem BI (1994) Physiologically-based pharmacokinetics of 2-butoxyethanol and its major metabolite,2-butoxyacetic acid, in rats and humans. Toxicology and applied pharmacology, 129(1):61-79.

Corley RA, Markham DA, Banks C, Delorme P, Masterman A, Houle JM (1997) Physiologically-based pharmacokinetics and the dermal absorption of 2-butoxyethanol vapor by humans. Fundamental and applied toxicology, 39:120-130.

Dawson GW, Jennings AL, Drozdowski D, Rider E (1977) The acute toxicity of 47 industrial chemicals to fresh and saltwater fishes. Journal of hazardous materials, 1:303-318.

Dean BS, Krenzelok EP (1992) Clinical evaluation of pediatric ethylene glycol monobutyl ether poisonings. Journal of toxicology and clinical toxicology, 30(4):557-563.

Dill DC (1995) Environmental summary for Dowanol EB and DB glycol ethers. Unpublished report. Midland, MI, Dow Chemical Company.

Dodd DE, Snelling WM, Maronpot RR, Ballentyne B (1983) Ethylene glycol monobutyl ether: acute 9-day and 90-day vapor inhalation studies in Fischer 344 rats. Toxicology and applied pharmacology, 68:405-414.

Doe JE (1984) Further studies on the toxicology of the glycol ethers with emphasis on rapid screening and hazard assessment.Environmental health perspectives, 57:199-206.

Dow (1979) Toxicity of Dowanol EB to freshwater organisms. Unpublished report. Midland, MI, Dow Chemical Company (Report No. ES-330).

Dow (1988) Dowanol EB glycol ether: evaluation of the toxicity to the green alga, Selenastrum capricornutum. Unpublished report. Midland, MI, Dow Chemical Company.

ECETOC (1994) Butoxyethanol criteria document. Including a supplement for 2-butoxyethyl acetate. Brussels, European Chemical Industry, Ecology and Toxicology Centre (Special Report No. 7, April 1994).

Elias Z, Daniere MC, Marande AM, Poirot O, Terzelti F, Schneider O (1996) Genotoxic and/or epigenetic effects of some glycol ethers: results of different short-term tests. Occupational hygiene, 2:187-212.

Elliott BM, Ashby J (1997) Review of the genotoxicity of 2-butoxyethanol. Mutation research, 387:89-96.

Environment Canada (1997) Canadian Environmental Protection Act. Priority Substances List Supporting Documentation --2-Butoxyethanol. Vol. 2 (draft). Ottawa, pp. 187-212.

Exon JH, Mather GG, Bussiere JL, Olson DP, Talcott PA (1991) Effects of subchronic exposure of rats to 2-methoxyethanol or 2-butoxyethanol: thymic atrophy and immunotoxicity. Fundamental and applied toxicology, 16(4):830-840.

Foster PMD, Lloyd SC, Blackburn DM (1987) Comparison of the in vivo and in vitro testicular effects produced by methoxy-, ethoxy- and n-butoxy acetic acids in the rat. Toxicology, 43:17-30.

Ghanayem BI (1989) Metabolic and cellular basis of 2-butoxyethanol- induced hemolytic anemia in rats and assessment of human risk in vitro. Biochemical pharmacology, 38(10):1679-1684.

Ghanayem BI, Sullivan CA (1993) Assessment of the haemolytic activity of 2-butoxyethanol and its major metabolite, butoxyacetic acid, in various mammals including humans. Human experimental toxicology, 1214:305-311.

Ghanayem BI, Blair PC, Thompson MB, Maronpot RR, Matthews HB (1987a)Effect of age on the toxicity and metabolism of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) in rats. Toxicology and applied pharmacology, 91:222-234.

Ghanayem BI, Burka LT, Sanders JM, Matthews H (1987b) Metabolism and disposition of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) in rats. Drug metabolism and disposition, 15:478-484.

Ghanayem BI, Ward SM, Blair PC, Matthews HB (1990) Comparison of the hematologic effects of 2-butoxyethanol using two types of hematology analyzers. Toxicology and applied pharmacology, 106(2):341-345.

Ghanayem BI, Sanchez IM, Matthews HB (1992) Development of tolerance to 2-butoxyethanol-induced hemolytic anemia and studies to elucidate the underlying mechanisms. Toxicology and applied pharmacology, 112(2):198-206.

Gijsenbergh FP, Jenco M, Veulemans H, Groesenken D, Verberckmoes R, Delooz HH (1989) Acute butyl-glycol intoxication: a case report.Human toxicology, 8:243-245.

Gingell R, Boatman RJ, Lewis S (1997) Comparative acute toxicity of ethylene glycol mono-n-butyl ether in several species. Arlington, VA, Chemical Manufacturers Association.

Gollapudi BB, Barber ED, Lawlor TE, Lewis SA (1996) Re-examination of the mutagenicity of ethylene glycol monobutyl ether to Salmonella tester strain TA97a. Mutation research, 370:61-64.

Grant D, Slush S, Jones HB, Gangolli SD, Butler WH (1985) Acute toxicity and recovery in the hemopoietic system of rats after treatment with ethylene glycol monomethyl and monobutyl ethers. Toxicology and applied pharmacology, 77:187-200.

Greenspan AH, Reardon RC, Gingell R, Rosica KA (1995) Human repeated insult patch test of 2-butoxyethanol. Contact dermatitis, 33:59-60.

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

Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, Van Vlem E (1989) An improved method for the determination in urine of alkoxyacetic acids. International archives of occupational and environmental health, 61:249-254.

Gualtieri J, Harris C, Roy R, Corley R, Manderfield C (1995) Multiple 2-butoxyethanol intoxications in the same patient: clinical findings, pharmacokinetics, and therapy. Journal of toxicology and clinical toxicology, 33(5):550-551.

Hardin BD, Goad PT, Burg JR (1984) Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats. Environmental health perspectives, 57:69-74.

Heindel JJ, Lamb JC IV, Chapin RE, Gulati DK, Hope E, George J, Jameson CW, Teague J, Schwetz BA (1989) Reproductive toxicity testing by continuous breeding: Test protocol in Swiss (CD-1) mice. Available from National Technical Information Service, Springfield, VA (NTIS No. PB89152451AS).

Heindel JJ, Gulati DK, Russell VS, Reel JR, Lawton AD, Lamb JC IV (1990) Assessment of ethylene glycol monobutyl and monophenyl ether reproductive toxicity using a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice. Fundamental and applied toxicology, 15(4):683-696.

Hoflack JC, Lambolez L, Elias Z, Vasseur P (1995) Mutagenicity of ethylene glycol ethers and of their metabolites in Salmonella typhimurium his$^-$. Mutation research, 341(4):281-287.

Howard PH, Boethling RS, Jarvis WF, Meylan WM, Michalenko EM (1991) Handbook of environmental degradation rates. Chelsea, MI, Lewis Publishers Inc. [cited in ATSDR, 1996].

US NLM (1997) Hazardous substances data bank. Last revision on 7/11/96. Bethesda, MD, National Library of Medicine, National Toxicology Information Program.

IPCS (1993) International Chemical Safety Card -- 2-Butoxyethanol. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (No. 0059).

Johanson G (1994) Inhalation toxicokinetics of butoxyethanol and its metabolite butoxyacetic acid in the male Sprague-Dawley rat. Archives of toxicology, 68(9):588-594.

Johanson G, Boman A (1991) Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol vapor in human subjects. British journal of industrial medicine, 48(11):788-792.

Johanson G, Kronborg H, Naslund PH, Nordqvist MB (1986) Toxicokinetics of inhaled 2-butoxyethanol (ethylene glycol monobutyl ether) in man. Scandinavian journal of work and environmental health,12:594-602.

Johanson G, Boman A, Dynesius B (1988) Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol in man. Scandinavian journal of work and environmental health, 14:101-109.

Jonsson AK, Steen G (1978) n-Butoxyacetic acid, a urinary metabolite from inhaled n-butoxyethanol (butylcellosolve). Acta Pharmacologica et Toxicologica, 42:354-356.

Junke I, Ludemann D (1978) Results of the examination of the effects of 200 chemical compounds on fish toxicity using the golden orfe test. Zeitschrift fuer Wasser und Abwasser Forschung, 11:161-164.

Keith G, Coulais C, Edoœh A, Botlin MC, Rihn B (1996) Ethylene glycol monobutyl ether has neither epigenetic nor genotoxic effects in acute treated rats and in subchronic treated v-Ha- ras transgenic mice. Occupational hygiene, 2:237-249.

Kennah HE II, Hignet S, Laux PE, Dorko JD, Barrow CS (1989) Anobjective procedure for quantitating eye irritation based upon changes of corneal thickness. Fundamental and applied toxicology,12(2):258-268.

Kennedy ER, O'Connor PF, Grote AA (1990) Application of multidimensional gas chromatography-mass spectrometry to the determination of glycol ethers in air. Journal of chromatography, 522:303-333.

Koenemann H (1981) Quantitative structure-activity relationships in fish toxicity studies. Part 1. Relationships for 50 industrial pollutants. Toxicology, 19:209-221.

Krasavage WJ (1986) Subchronic oral toxicity of ethylene glycol monobutyl ether in male rats. Fundamental and applied toxicology, 6:349-355.

Leaf DA (1985) Glycol ethers: an overview. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Pesticides and Toxic Substances. McGregor DB (1984) The genotoxicity of glycol ethers. Environmental health perspectives, 57:97-103.

Medinsky MA, Singh G, Bechtold WE, Bond JA, Sabourin PJ, Birnbaum LS, Henderson RF (1990) Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F344/N rats. Toxicology and applied pharmacology, 102(3):443-455.

Nagano K, Nakayama E, Koyano M, Oobayashi H, Adachi H, Yamada T (1979) Mouse testicular atrophy induced by ethylene glycol monoalkyl ethers. Japanese journal of industrial health, 21:29-35.

Nelson BR, Setzer JV, Brightwell WS, Mathinos PR, Kuczuk MH, Weaver TE, Goad PT (1984) Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats. Environmental health perspectives, 57:261-271.

NIOSH (1983) National Occupational Exposure Survey (NOES), 1981-83: estimated total and female employees, actual observation and trade-named exposure to EGEE, EGHE, EGBE, and their acetates. Unpublished database. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Surveillance, Hazard Evaluations, and Field Studies, Surveillance Branch.

NIOSH (1990) Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to ethylene glycol monobutyl ether and ethylene glycol monobutyl ether acetate. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute

for Occupational Safety and Health, Division of Standards Development and Technology Transfer (DHHS [NIOSH] Publication No. 90-118).

NIOSH (1994) Manual of analytical methods, 4th ed. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health (DHHS [NIOSH] Publication No. 94-113).

NTP (1993) NTP technical report on toxicity studies of ethylene glycol ethers 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F$_1$ mice. Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NIH Publication No. 93-3349).

OECD (1997) Screening Information Dataset (SIDS) initial assessment report on 2-butoxyethanol. 6th SIDS Initial Assessment Meeting. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development.

OSHA (1990) 2-Butoxyethanol (butyl cellosolve) and 2-butoxyethyl acetate (butyl cellosolve acetate). Salt Lake City, UT, US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, Organic Methods Evaluation Branch, OSHA Analytical Laboratory.

Price KS, Waggy GT, Conway RA (1974) Brine shrimp bioassay and seawater BOD of petrochemicals. Journal of the Water Pollution Control Federation, 46:63-77.

Rambourg-Schepens MD, Buffet M, Bertault R, Jaussaud M, Journe B, Fay R, Lamiable D (1988) Severe ethylene glycol butyl ether poisoning.Kinetics and metabolic pattern. Human toxicology, 7:187-189.

Rettenmeier AW, Hennigs R, Wodarz R (1993) Determination of butoxyacetic acid and n-butoxyacetylglutamine in urine of lacquerers exposed to 2-butoxyethanol. International archives of occupational and environmental health, 65(1) (Suppl.):S151-S153.

Rowe VK, Wolf MA (1982) Derivatives of glycols. In: Clayton GD, Clayton EF, eds. Patty's industrial hygiene and toxicology, 3rd rev. ed. Vol. 2. New York, NY, John Wiley and Sons, pp. 3909-4052.

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

Sakai T, Araki T, Morita Y, Masuyama Y (1994) Gas chromatographic determination of butoxyacetic acid after hydrolysis of conjugated metabolites in urine from workers exposed to 2-butoxyethanol. International archives of occupational and environmental health, 66:249-254.

Sax NI, Lewis RJ (1987) Hawley's condensed chemical dictionary, 11th ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold Company, pp. 488-489.

Schuler RL, Hardin BD, Niemeier RW, Booth G, Hazelden K, Piccirillo V (1984) Results of testing 15 glycol ethers in a short-term in vivo reproductive toxicity assay. Environmental health perspectives, 57:141-146.

Shyr LJ, Sabourin PJ, Medinsky MA, Birnbaum LS, Henderson RF (1993) Physiologically-based modeling of 2-butoxyethanol disposition in rats following different routes of exposure. Environmental research, 63(2):202-218.

Smallwood AW, DeBord KE, Lowry LK (1984) Analyses of ethylene glycol monoalkyl ethers, and their proposed metabolites in blood and urine. Environmental health perspectives, 57:249-253.

Smallwood AW, DeBord KE, Burg J, Moseley C, Lowry LK (1988) Determination of urinary 2-ethoxyacetic acid as an indicator of occupational exposure to 2-ethoxyethanol. Applied industrial hygiene, 3(2):47-50.

Smialowicz RJ, Williams WC, Riddle HH, Andres DL, Luebke RW, Copeland CB (1992) Comparative immunosuppression of various glycol ethers orally administered to Fischer 344 rats. Fundamental and applied toxicology, 18(4):621-627.

Sohnlein B, Letzel S, Weltle D, Rüdiger HW, Angerer J (1993) XIV. Examinations concerning the evaluation of a limit value for 2-ethoxyethanol and 2-ethoxyethylacetate and the genotoxic effects of these glycol ethers. International archives of occupational and environmental health, 64(7):479-484.

Staples CA, Boatman RJ, Cano ML (1998) Ethylene glycol ethers: An environmental risk assessment. Chemosphere, 36:1585-1613.

Tyl RW, Millicovsky G, Dodd DE, Pritts IM, France KA, Fisher LC (1984) Teratologic evaluation of ethylene glycol monobutyl ether in Fischer 344 rats and New Zealand white rabbits following inhalation exposure. Environmental health perspectives, 57:47-68.

Tyler TR (1984) Acute and subchronic toxicity of ethylene glycol monobutyl ether. Environmental health perspectives, 57:85-191.

Udden MM (1994) Hemolysis and deformability of erythrocytes exposed to butoxyacetic acid, a metabolite of 2-butoxyethanol: II. Resistance in red blood cells from humans with potential susceptibility. Journal of applied toxicology, 14(2):97-102.

Udden MM (1996) Effects of butoxyacetic acid on human red cells. Occupational hygiene, 2:283-290.

Udden MM, Patton CS (1994) Hemolysis and deformability of erythrocytes exposed to butoxyacetic acid, a metabolite of 2-butoxyethanol: I. Sensitivity in rats and resistance in normal humans. Journal of applied toxicology, 412:91-96.

Union Carbide (1989) Ecological fate and effects data on four selected glycol ether products. Unpublished report. South Charleston, WV, Union Carbide Chemicals and Plastic Co. Inc.

US EPA (1984) Acute toxicity studies on Wellaid 31. Study submitted to the US Environmental Protection Agency by Amoco Corporation [cited in OECD, 1997].

US ITC (1996) Preliminary report on U.S. production of selected synthetic organic chemicals (including synthetic plastics and resin materials). Fourth Quarter and Preliminary International Trade Commission, Series C/P-96-2; No. 26, pp. 2-12. Totals, 1995. Washington, DC, US International Trade Commission.

Verschueren K (1983) Handbook of environmental data on organic chemicals, 2nd ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold Company, 1310 pp.

Veulemans H, Groeseneken D, Masschelein R, Van Vlem E (1987) Survey of ethylene glycol ether exposures in Belgian industries and workshops. American Industrial Hygiene Association journal, 48(8):671-676.

Vincent R, Cicolella A, Subra I, Rieger B, Parrot P, Pierre F (1993) Occupational exposure to 2-butoxyethanol for workers using window cleaning agents. Applied occupational and environmental hygiene, 8(6):580-586.

von Oettingen WF, Jirouche EA (1931) 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(3):355-372.

Werner HW, Mitchell JL, Miller JW, von Oettingen WF (1943a) The acute toxicity of vapors of several monoalkyl ethers of ethylene glycol. Journal of industrial hygiene and toxicology, 25:157-163.

Werner HW, Nawrocki CZ, Mitchell JL, Miller JW, von Oettingen WF (1943b) Effects of repeated exposure of rats to monoalkyl ethylene glycol ether vapors. Journal of industrial hygiene and toxicology, 25:374-379.

Werner HW, Mitchell JL, Miller JW, von Oettingen WF (1943c) Effects of repeated exposure of dogs to monoalkyl ethylene glycol ether vapors. Journal of industrial hygiene and toxicology, 25:409-414.

Yasuhara A, Shiraisi H, Tsuji M, Okuno T (1981) Analysis of organic substances in highly polluted river water by mass spectrometry. Environmental science and technology, 15:570-573.

Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K (1992) Salmonella mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. Environmental and molecular mutagenesis, 19 (Suppl. 21):2-141.

Zissu D (1995) Experimental study of cutaneous tolerance to glycol ethers. Contact dermatitis, 32(2):74-77.

APPENDIX 1－SOURCE FILES

米国国立労働安全衛生研究所NIOSH (1990)

資料となった元の文書 (Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to ethylene glycol monobutyl ether and ethylene glycol monobutyl ether acetate; NIOSH Publication No.90-118) の写しは下記から入手できる。

Publications Office
National Institute for Occupational Safety and Health 4676
Columbia Parkway
Cincinnati, OH 45226
USA
(513) 533-8471

本文書はJoann Wessが作成し、米国国立労働安全衛生研究所のスタッフによって内部で再検討された。草案文書は外部から、Dr F. Mirer, United Auto Workers; Mr M. Gillen, Workers' Institute for Safety and Health; Mr F. Burkhardt, International Brotherhood of Builders and Allied

Trades; Dr J. McCuen, ARCO Chemical Company; Mr W. Lypka, Graphic Communications International Union; Dr H. Veulemans, Laboratorium voor arbeidshygienne en-toxicologie; Dr E.M. Johnson, Jefferson Medical College; Dr J.V. Rodricks, Dr J.S. Ferguson, Dr R.M. Putzrath, Mr M. Fitzgerald, Chemical Manufacturers Association; Dr L. Welch, George Washington University; Dr P. Sharma, Utah State University; Dr R. Elves, Department of the Air Force; および Dr F. Welsch,Chemical Industry Institute of Toxicologyにより再検討された。

米国毒物疾病登録庁ATSDR (1996)

2-ブトキシエタノールと2-butoxyethanol acetate (酢酸n-ブチルセロソルブ) (公開草案) のATSDRによる毒性学的全容の写しは下記の機関から入手できる。

Agency for Toxic Substances and Disease Registry Divis
ion of Toxicology
1600 Clifton Road NE, E-29
Atlanta, GA 30333 USA

このATSDR草案文書はATSDRの内部審査を受けた。また、草案は次の委員より構成される非政府組織審査員の専門委員会により再検討された。
Dr W. Decker, Private Consultant, El Paso, TX; Dr A. Gregory, Private Consultant, Sterling, VA; and Dr R. Rubin, Johns Hopkins School of Public Health, Baltimore, MD.

APPENDIX 2 --CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on 2-butoxyethanol was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

BASF, Ludwigshafen, Germany

Chemical Manufacturers Association, Arlington, USA

Department of Health, London, United Kingdom

Environment Canada, Ottawa, Canada

Health and Safety Executive, Liverpool, United Kingdom

Health Canada, Ottawa, Canada

Ministry of Health and Welfare, Government of Japan, Tokyo, Japan

National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

National Institute of Occupational Health, Budapest, Hungary

National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, The Netherlands

National Occupational Health & Safety Commission, Sydney,

Australia

Oxygenated Solvents Producers Association, Brussels, Belgium

United States Department of Health and Human Services (National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park)

United States Environmental Protection Agency (National Center for Environmental Assessment, Washington, DC)

APPENDIX 3 -- CICAD FINAL REVIEW BOARD

Berlin, Germany, 26-28 November 1997

Members

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

Mr R. Cary, Health Directorate, Health and Safety Executive, Bootle, United Kingdom

Dr S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Huntingdon, United Kingdom

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin, Germany (Chairperson)

Mr J.R. Hickman, Health Protection Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr I. Mangelsdorf, Documentation and Assessment of Chemicals, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Ms M.E. Meek, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada (Rapporteur)

Dr K. Paksy, Department of Reproductive Toxicology, National Institute of Occupational Health, Budapest, Hungary

Mr V. Quarg, Ministry for the Environment, Nature Conservation & Nuclear Safety, Bonn, Germany

Mr D. Renshaw, Department of Health, London, United Kingdom

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

Prof. S. Soliman, Department of Pesticide Chemistry, Alexandria

University, Alexandria, Egypt (Vice-Chairperson)

Dr M. Wallen, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

Ms D. Willcocks, Chemical Assessment Division, Worksafe Australia, Camperdown, Australia

Dr M. Williams-Johnson, Division of Toxicology, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr K. Ziegler -Skylakakis, Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zuer Pruefung gesundheitsschaedlicher Arbeitsstoffe, GSF -Institut fuer Toxikologie, Neuherberg, Oberschleissheim, Germany

Observers

Mrs B. Dinham, [1] The Pesticide Trust, London, United Kingdom

Dr R. Ebert, KSU Ps-Toxicology, Huels AG, Marl, Germany (representing ECETOC, the European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals)

Mr R. Green,[1] International Federation of Chemical, Energy, Mine and General Workers' Unions, Brussels, Belgium

Dr B. Hansen,[1] European Chemicals Bureau, European Commission, Ispra, Italy

Dr J. Heuer, Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Mr T. Jacob, 1 DuPont, Washington, DC, USA

Ms L. Onyon, Environment Directorate, Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, France

Dr H.J. Weideli, Ciba Speciality Chemicals Inc., Basel, Switzerland (representing CEFIC, the European Chemical Industry Council)

Secretariat

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

Dr R.G. Liteplo, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Ms L. Regis, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr A. Strawson, Health and Safety Executive, London, United Kingdom

Dr P. Toft, Associate Director, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

[1] Invited but unable to attend.