

IPCS  
UNEP//WHO  
国際簡潔評価文書  
Concise International Chemical Assessment Document

No.64 Butyl Acetates(2005)  
酢酸ブチル

世界保健機関 国際化学物質安全性計画



国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部  
2009

## 目次

序言	
1. 要約	5
2. 物質の特定および物理的・化学的性質	8
3. 分析方法	9
3.1. 環境モニタリング	
3.2. 生物学的モニタリング	
4. ヒトおよび環境の暴露源	10
5. 環境中の移動・分布・変換	13
5.1. 移動および分布	
5.2. 生物変換	
5.3. 生物蓄積	
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量	16
6.1. 環境中の濃度	
6.2. ヒトの暴露量	
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較	18
8. 実験哺乳類および <i>in vitro</i> 試験系への影響	21
8.1. 単回暴露	
8.1.1. 酢酸 <i>n</i> -ブチル	
8.1.2. 酢酸イソブチル	
8.1.3. 酢酸 <i>s</i> -ブチル	
8.1.4. 酢酸 <i>t</i> -ブチル	
8.2. 刺激と感作	
8.2.1. 酢酸 <i>n</i> -ブチル	
8.2.2. 酢酸イソブチル	
8.2.3. 酢酸 <i>s</i> -ブチル	
8.2.4. 酢酸 <i>t</i> -ブチル	
8.3. 短期暴露	
8.3.1. 酢酸 <i>n</i> -ブチル	
8.3.2. 酢酸イソブチルおよび酢酸 <i>s</i> -ブチル	
8.3.3. 酢酸 <i>t</i> -ブチル	
8.4. 中期暴露	
8.4.1. 酢酸 <i>n</i> -ブチル	
8.4.2. 酢酸イソブチル	
8.4.3. 酢酸 <i>s</i> -ブチルおよび酢酸 <i>t</i> -ブチル	

8.5	長期暴露と発がん性	
8.6	遺伝毒性および関連エンドポイント	
8.6.1	酢酸 <i>n</i> -ブチル	
8.6.2	酢酸イソブチル	
8.6.3	酢酸 <i>s</i> -ブチル	
8.6.4	酢酸 <i>t</i> -ブチル	
8.7	生殖毒性	
8.7.1	生殖能への影響	
8.7.1.1	酢酸 <i>n</i> -ブチル	
8.7.1.2	酢酸イソブチル	
8.7.1.3	酢酸 <i>s</i> -ブチル	
8.7.1.4	酢酸 <i>t</i> -ブチル	
8.7.2	発生毒性	
8.7.2.1	酢酸 <i>n</i> -ブチル	
8.7.2.2	酢酸イソブチル	
8.7.2.3	酢酸 <i>s</i> -ブチル	
8.7.2.4	酢酸 <i>t</i> -ブチル	
8.8	神経毒性	
8.8.1	酢酸 <i>n</i> -ブチル	
8.8.2	酢酸イソブチル	
8.8.3	酢酸 <i>s</i> -ブチルおよび酢酸 <i>t</i> -ブチル	
9.	ヒトへの影響	----- 38
9.1	酢酸 <i>n</i> -ブチル	
9.2	酢酸イソブチル	
9.3	酢酸 <i>s</i> -ブチルおよび酢酸 <i>t</i> -ブチル	
10.	実験室および自然界の生物への影響	----- 39
10.1	水生環境	
10.2	陸生環境	
11.	影響評価	----- 41
11.1	健康への影響評価	
11.1.1	危険有害性の特定と用量反応の評価	
11.1.1.1	酢酸 <i>n</i> -ブチル	
11.1.1.2	酢酸イソブチル、酢酸 <i>s</i> -ブチル、酢酸 <i>t</i> -ブチル	
11.1.2	耐容摂取量および耐容濃度の設定基準	
11.1.3	リスクの総合判定例	
11.1.4	ヒトの健康リスク評価における不確実性	

11.2 環境への影響評価		
12. IOMC によるこれまでの評価	-----	44
REFERENCES	-----	46
APPENDIX 1—ACRONYMS AND ABBREVIATIONS	-----	66
APPENDIX 2—SOURCE DOCUMENT	-----	68
APPENDIX 3—CICAD PEER REVIEW	-----	70
APPENDIX 4—CICAD FINAL REVIEW BOARD	-----	72
国際化学物質安全性カード ICSC0399 酢酸 <i>n</i> -ブチル	-----	74
ICSC0494 酢酸イソブチル	-----	75
ICSC0840 酢酸 <i>s</i> -ブチル	-----	76
ICSC1445 酢酸 <i>t</i> -ブチル	-----	77

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

### No.64 Butyl Acetates

#### (酢酸ブチル)

#### 序言

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

#### 1. 要約

酢酸 *n*-ブチル、酢酸イソブチル、酢酸 *s*-ブチル、酢酸 *t*-ブチルに関する本 CICAD<sup>1</sup>は、Toxicology Advice & Consulting Ltd および Centre for Ecology & Hydrology(英国生態・水文センター)によって作成された。健康影響の項は、オランダ Expert Committee on Occupational Standards(職業暴露基準専門委員会)とスウェーデン Criteria Group for Occupational Standards Basis for an Occupational Standard に基づくものである(Stouten & Bogaerts, 2002)。原資料では、2000年9月の時点で確認されたデータが検討されている。原資料作成後に公表された情報を確認するため、2004年1月に Toxicology Advice & Consulting Ltdによっていくつものオンラインデータベースを網羅する文献検索が行われた。環境および生態毒性の項は、文献レビューをもとに Centre for Ecology & Hydrology によって作成された。ピアレビューの経過と原資料の入手方法に関する情報を Appendix 2 に示す。本 CICAD のピアレビューに関する情報を Appendix 3 に示す。本 CICAD は2004年9月28日～10月1日、ベトナムのハノイで開催された最終検討委員会で検討され、国際評価として承認された。最終検討委員会の会議参加者を Appendix 4 に示す。酢酸 *n*-ブチル、酢酸イソブチル、酢酸 *s*-ブチル、酢酸 *t*-ブチルに関する各ピアレビューに基づいて、IPCSが作成したそれぞれの国際化学物質安全性カード(IPCS, 2003a) (IPCS, 2003b) (IPCS, 2003c) (IPCS, 2002)も本 CICAD 転載する。

酢酸ブチルの異性体である酢酸 *n*-ブチル (CAS No. 123-86-4)、酢酸イソブチル(CAS No. 110-19-0)、酢酸 *s*-ブチル(CAS No. 105-46-4)、酢酸 *t*-ブチル(CAS No. 540-88-5)は、果実臭のある無色の可燃性液体である。

酢酸ブチルは天然に存在し、さまざまな植物組織に含まれている。塗料、インク、コーティング剤、接着剤などに溶剤として利用される際、また工場での生産・利用工程から環境中に放出されると考えられる。酢酸 *n*-ブチルは、食品用香料として、また食品接触素材

---

<sup>1</sup> 本報告で使用された頭字語と略語の一覧は Appendix 1 を参照。

に利用される。酢酸ブチルは、他の化学物質の光化学的酸化の産物として大気中で生成されることもある。

環境中に放出された酢酸ブチルは、大気中に揮発し、ヒドロキシラジカルや塩素原子によって光化学的酸化を受けると考えられる。溶液中で酢酸ブチルは加水分解されるが、その速度は溶液の pH によって決定される。酢酸ブチルは、易生分解性である。物理化学的性質から、土壌結合や生物蓄積の可能性はないと考えられる。

酢酸ブチルは河川の水で検出されているが、濃度は定量されていない。産業・化学廃棄物処理場の大気試料中でも、最高で  $4.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$  が検出された。一般住民の暴露は、家庭内の要因で発生することがあり、住居内空気中の酢酸 *n*-ブチル濃度は最高で  $23 \mu\text{g}/\text{m}^3$  まで報告されている。酢酸ブチル粒子や蒸気への職業暴露は、塗装、印刷、仕上げ塗装、接着などの作業場で発生することがある。個人別空気試料採取によって測定された作業環境空気での平均濃度は、 $413 \text{ mg}/\text{m}^3$  に達した。

酢酸ブチルは気道、皮膚、消化管から容易に吸収されると考えられるが、公表された定量的データは確認されていない。酢酸 *n*-ブチル、酢酸イソブチル、酢酸 *s*-ブチルは容易に加水分解され、血液、肝、小腸、気道において酢酸とそれぞれのアルコール(*n*-ブタノール、イソブタノール、*s*-ブタノール)が生成する。酢酸 *t*-ブチルは加水分解性が低く、吸入された約 20%はヒドロキシ化による酢酸 2-ヒドロキシイソプロピル生成など、異なる経路で代謝される。本 CICAD には、酢酸ブチルの毒性による危険有害性とリスクの評価に関連するアルコールのデータが適宜記載されている。酢酸 *n*-ブチルは体内変換の後、おそらくは呼気や尿から未変化の化合物や代謝物として排出される。酢酸 *n*-ブチル  $200 \text{ mg}/\text{m}^3$  を含む空気に暴露したヒトは、吸入物質の 50%を呼気中に排出すると報告されている。

酢酸 *n*-ブチルの急性吸入毒性データには、大きなばらつきがみられ、 $\text{LC}_{50}$  は  $740 \sim 45000 \text{ mg}/\text{m}^3$  以上である。このような結果を説明するものはない。しかし、適切な計画で実施された最近の試験では、酢酸 *n*-ブチル 4 時間単回吸入暴露での毒性は低く、およそ  $45000 \text{ mg}/\text{m}^3$  まで致死例はない。さらに、経口・経皮での急性毒性も低い。雌雄ラットの経口  $\text{LD}_{50}$  はそれぞれ  $13.1 \text{ g}/\text{kg}$  体重と  $11.0 \text{ g}/\text{kg}$  体重であるが、ウサギの  $14.4 \text{ g}/\text{kg}$  体重経皮暴露では致死例がなかった。他の異性体に関して入手できたデータは、吸入・経口・経皮毒性の低いことを示している。

酢酸 *n*-ブチル、酢酸イソブチル、酢酸 *t*-ブチルには、せいぜい皮膚と眼へのわずかな刺激性しかないとの多くの結果から分かるが、一定の暴露条件では、さらに強い刺激がみられる。酢酸 *s*-ブチルの刺激に関するデータは、確認できなかった。酢酸 *n*-ブチルと酢酸イソ

ブチルの皮膚感作試験の結果は、陰性であった。

反復暴露後の全身毒性に関する公表データは、酢酸 *n*-ブチルに限られている。吸入暴露後に観察された主要な影響は、7200 mg/m<sup>3</sup>以上での活動性の低下であり、NOAECは2400 mg/m<sup>3</sup>であった。13週間神経毒性試験で、ラットを最高で14000 mg/m<sup>3</sup>の大気で吸入暴露したが、機能観察バッテリー、自発運動、スケジュール制御オペラント行動などの試験や神経系組織の顕微鏡検査において、神経毒性の徴候は認められなかった。

酢酸 *n*-ブチルの生殖・発生毒性に関して、限られた試験(1用量のみ)しか入手できない。発生毒性の徴候が報告されたが、母体毒性も認められている。主要代謝物である *n*-ブタノールの発生毒性試験データによって、発生毒性物質でないことが指摘されている。他の酢酸ブチル異性体に関するデータは確認できなかった。主要代謝物であるイソブタノール、*s*-ブタノールによる試験では、生殖毒性や発生毒性がないことが示されている。

酢酸ブチル異性体のいずれについても、長期発がん性試験は実施されていない。遺伝毒性試験の結果(入手できるものは)、毒性はないことを示している。代謝物である *t*-ブタノールは、ラットとマウスで発がん性の証拠が認められているが、遺伝毒性試験では陽性所見は何ら示されなかった。

ヒトの試験では、酢酸 *n*-ブチル吸入暴露による眼、鼻、咽喉へのわずかな刺激性を指摘している。臭気感度は、鼻や咽喉への刺激が報告された濃度より、数桁低い濃度で現れる。酢酸イソブチル(ペトロラタム中に2%)は、48時間閉塞貼付で刺激性はみられなかった。他の異性体のヒトへの影響に関するデータは、非常に限られているか、ほとんど認められなかった。

酢酸 *n*-ブチルの限られたデータセットから、耐容濃度0.4 mg/m<sup>3</sup>が得られた。これはラットの13週間吸入試験の結果に基づく最も低いNOAECである。種間外挿、種内変動、中期から長期暴露への外挿に、不確実係数1000が適用される。唯一入手した住居内の酢酸 *n*-ブチル濃度を確認した試験では、0.02 mg/m<sup>3</sup>以下と報告されているが、これは耐容濃度の1/20である。しかし、職業暴露濃度はこの耐容濃度を超えるようである。

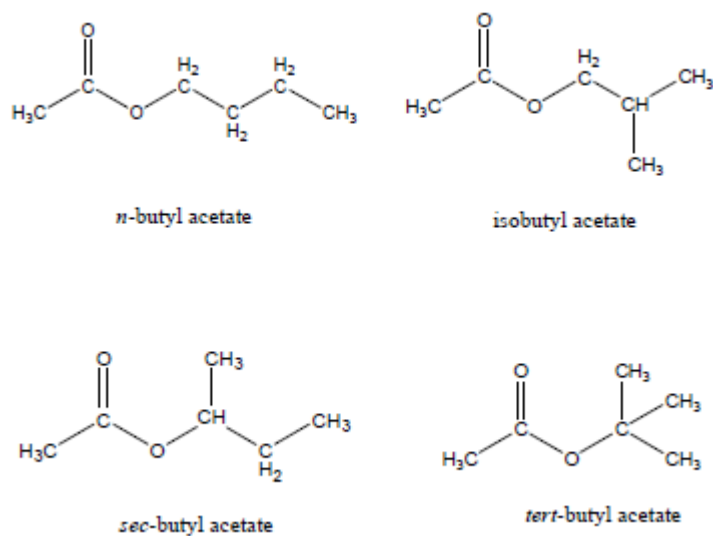
急性毒性データは、酢酸ブチルに水生生物への中等度～低度の毒性があることを示している。酢酸 *n*-ブチル72時間暴露による緑藻類の生長へのEC<sub>50</sub>は、675 mg/Lと報告された。酢酸 *n*-ブチルと酢酸イソブチル暴露による、水生無脊椎動物の24時間LC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>は、それぞれ72.8～205 mg/L、250～1200 mg/Lであった。酢酸 *n*-ブチル暴露による、魚類の96時間LC<sub>50</sub>は18～185 mg/Lであった。酢酸イソブチル暴露による、魚類の48時間LC<sub>50</sub>

は 71~141 mg/L であった。酢酸 *t*-ブチル暴露による、レタスの生長に対する NOEC は、100 mg/L(土壌中 14 日間 NOEC)と 32 mg/L(水耕溶液中 16 日間 NOEC)であった。

## 2. 物質の特定および物理的・化学的性質

酢酸ブチルの異性体である酢酸 *n*-ブチル(*n*-butyl acetate)、酢酸イソブチル(isobutyl acetate)、酢酸 *s*-ブチル(*sec*-butyl acetate)、酢酸 *t*-ブチル(*tert*-butyl acetate)は、果実臭のある無色の可燃性液体である。各異性体の相対分子量は、116.2 である。Table 1 に物理的・化学的性質の一部を示す。酢酸 *n*-ブチルの臭気閾値は 1.9 mg/m<sup>3</sup> と報告されている (Amoore & Hautala, 1983)。その他に 0.031 mg/m<sup>3</sup> (Kruize, 1988)および 0.92 mg/m<sup>3</sup> (Devos et al., 1990)との報告もあるが、どの異性体のものか明確でない。

酢酸ブチルの 4 つの異性体の構造式を示す。



大気中酢酸ブチル異性体の変換係数<sup>2</sup> (101.3 kPa、20°C) :

$$1 \text{ ppm} = 4.83 \text{ mg/m}^3$$

$$1 \text{ mg/m}^3 = 0.207 \text{ ppm}$$

<sup>2</sup> 国際(SI)単位で測定値を表示する WHO の方針に従い、CICAD シリーズでは大気中の気体化合物の濃度をすべて SI 単位で表示する。原著や原資料が SI 単位で表示した濃度は、そのまま引用する。原著や原資料が容積単位で表示した濃度は、上記の変換係数(20°C 101.3 kPa)を用いて変換を行う。有効数字は 2 桁までとする。



本 CICAD には、酢酸ブチルの毒性による危険有害性とリスクの評価に関連があるブチルアルコール(相対分子量 74.12)のデータが、適宜記載されている。大気中ブチルアルコールの変換係数(101.3 kPa 20°C) :

$$1 \text{ ppm} = 3.08 \text{ mg/m}^3$$

$$1 \text{ mg/m}^3 = 0.325 \text{ ppm}$$

工業用酢酸ブチルには、不純物としてブチルアルコールと少量の水も含まれると考えられる(Syracuse Research Corp., 1979)。現在の工業用品は、本エステルの毒性研究が始まった 1930 年代初期に利用されていたものより特性が明らかで、純度も高い(Zaleski, 1992)。

化粧品用酢酸 *n*-ブチルには、少量の *n*-ブチルアルコールとイソブチルアルコール、痕跡量の酢酸 *n*-プロピルと酢酸イソブチルが含まれ、含有され得る不純物は合わせて最大で 10%である(Toy, 1989)。

Table 1: Physical and chemical properties.

	<i>n</i> -Butyl acetate	Isobutyl acetate	<i>sec</i> -Butyl acetate*	<i>tert</i> -Butyl acetate
Synonyms	Butyl acetate; butyl ethanoate; acetic acid, <i>n</i> -butyl ester	2-Methyl-1-propyl acetate; acetic acid, 2-methylpropyl ester; $\beta$ -methylpropyl ethanoate	1-Methylpropyl acetate; acetic acid, 2-butyl ester	Acetic acid, <i>tert</i> -butyl ester; acetic acid, 1,1-dimethylethyl ester
CAS No.	123-86-4	110-19-0	105-46-4	540-88-5
Vapour pressure (kPa, 20 °C)	1.2	1.73	1.33	6.3 at 25 °C
Solubility in water (g/litre, 20 °C)	7	7	8	Practically insoluble
log $K_{ow}$	1.81–1.82	1.78	1.51	1.76
Henry's law constant (kPa·m <sup>3</sup> /mol)	$2.85 \times 10^{-2}$ – $3.25 \times 10^{-2}$	$3.53 \times 10^{-2}$	No data available	$8.73 \times 10^{-2}$

\* Exists in D- and L-isomeric forms.

### 3. 分析方法

#### 3.1. 環境モニタリング

環境試料に含まれる酢酸ブチルの測定方法はいくつかある(NIOSH, 1994)。大気 10 L を固体吸着剤充填チューブ(ヤシ殻炭)に捕集、二硫化炭素で脱着する。試料をフレームイオン検出器付きガスクロマトグラフィで分析する。大気試料 10 L については、本分析法で酢酸 *n*-ブチル 352~1475 mg/m<sup>3</sup>、酢酸イソブチル 306~1280 mg/m<sup>3</sup>、酢酸 *s*-ブチル 478~2005 mg/m<sup>3</sup>、酢酸 *t*-ブチル 424~1780 mg/m<sup>3</sup> が測定できる。

屋内／作業環境空気中の気相酢酸ブチルのモニタリングにおいて、拡散サンプルを利用したことが報告されている(De Bortoli et al., 1987; Gentry & Walsh, 1987; Kristensson & Beving, 1987; Sala, 1987)。

酢酸ブチルは、赤外線分光法と紫外分光法、ガスクロマトグラフィ、ガスクロマトグラフィ／質量分析、ヘッドスペース・ガスクロマトグラフィで測定する(Toy, 1989; Weller & Wolf, 1989)。

さまざまな相対湿度で、酢酸ブチルなどの揮発性有機化合物を分析するための 2 種類の環境大気捕集用キャニスターで、酢酸ブチルの回収率が測定された。28 日後の回収率は、溶融シリカコーティングのキャニスターでは 63%(相対湿度 27%)と 83%(相対湿度 53%)であった。電解研磨ステンレススチールのキャニスターでは、18%と 93%であった(Ochiai et al., 2002)。

低濃度の酢酸ブチル水溶液の分析には、予備濃縮を必要とする場合が多い。Senin ら(1988)は、改良型アルミノケイ酸塩吸着剤であるゼオライト TsVK XI-a を利用した排水の分析法、およびダブルフレームイオン検出器付きガスクロマトグラフィによる分析での検出限界 0.1 mg/L を報告している。

医薬品製造会社の廃気中で、酢酸 *n*-ブチルなど有機溶剤の濃度は、赤外分光光度法によって定量的かつ準連続的に分析されている(Düblin & Thöne, 1989)。

### 3.2 生物学的モニタリング

酢酸ブチルとブチルアルコール(血中で酢酸ブチルの急速な加水分解により生成される)を測定するために、米国 EPA の推薦による 1 件を初め、いくつかのクロマトグラフィ分析法が発表されている(Spingarn et al., 1982; Uehori et al., 1987; Franke et al., 1988; Streete et al., 1992)。

酢酸ブチルに暴露した作業員の生物学的モニタリングには、有効な方法が確認されていない。

## 4. ヒトおよび環境の暴露源

すべての酢酸ブチル異性体は、多種多様な果実や食品に自然に含まれることが分かっている。酢酸 *n*-ブチル・イソブチル・*t*-ブチルは、バナナ類に含まれている(Bisesi, 1994)。

酢酸 *n*-ブチルはヒマワリ (*Helianthus annuus*)の茎に含まれることが確認されている(Buchbauer et al., 1993)。イーストによる発酵で生成され、ミルク、チーズ、ビール、ラム酒、ブランデー、ワイン、ウイスキー、ココア、紅茶、コーヒー、炒ったナッツ類、食用酢、ハチミツなど、さまざまな食品中にも確認されている(Maarse & Visscher, 1989)。リンゴ 29.5 mg/kg 以下、ブドウ、マンゴー、メロン、イチゴ 0.1 mg/kg 以下であった。アンズやプラム(Gomez et al., 1993)、ネクタリン(Takeoka et al., 1988)でも検出されている。食用酢には 166 mg/kg 以下であった。飲料には、リンゴジュース 2.2 mg/kg 以下、サイダー 1.3 mg/kg 以下、ビール 0.2 mg/kg 以下、ヴァインブランド(*weinbrand*; ブランデーの一種) 0.4 mg/kg 以下の酢酸 *n*-ブチルが含まれている(Maarse & Visscher, 1989)。

酢酸イソブチルは、ラズベリー、ナシ、パイナップルや天然のココアの香り (Opdyke, 1978)、クロフサスグリ、グアバ、ブドウ、メロン、モモ、イチゴ、トマト、ダイズ、プラム、パッションフルーツ、スターフルーツ、ハーブの一種ディールなどに、自然に含まれている(Maarse & Visscher, 1989)。

酢酸 *s*-ブチルは、43~67 mg/kg の濃度で食用酢に含まれている(Maarse & Visscher, 1989)。

酢酸ブチルは、その他の化学物質の光化学的酸化によって大気中で生成されると考えられる。一酸化窒素の存在下で、エチル-*n*-ブチルエーテルとヒドロキシラジカルとの気相反応で産生されることが確認されている。本反応でのモル収率は  $0.032 \pm 0.001$  であった(Johnson & Andino, 2001)。酢酸 *t*-ブチルは、ジ-*t*-ブチルエーテルと塩素原子およびヒドロキシラジカルとの気相反応によって産生されることが分かっている(Langer et al., 1996)。モル収率は、酢酸 *t*-ブチルと塩素原子との反応で  $0.85 \pm 0.11$ 、同じくヒドロキシラジカルとの反応で  $0.84 \pm 0.11$  であった。酢酸 *t*-ブチルは、窒素酸化物の存在下でエチル-*t*-ブチルエーテルとヒドロキシラジカルとの反応で産生される(Smith et al., 1992)。酢酸 *t*-ブチルのモル収率は  $0.13 \pm 0.001$  であった。

報告によると、1998年の世界の酢酸ブチル年間生産量が 528000 トンであるのに対し、米国は 170000 トンであった。米国以外の地域の年間生産量は、日本 50000 トン、メキシコ 8000 トン、南アフリカ 39000 トン、中国(台湾)40000 トン、西欧諸国 221000 トンなどであった(CEH, 1999)。

米国では、1997年に酢酸ブチルを生産するためにブタノールおよそ100000トンが消費されたが(CEH, 1999)、これで酢酸 *n*-ブチルおよそ150000トンが生産されると考えられる(化学変換での理論収率95%と想定)。1997~2002年、米国の酢酸 *n*-ブチル生産量の年間平均予想上昇率は、2.2%と推定された(CEH, 1999)。1997年、日本ではブタノールおよそ38000トンが酢酸 *n*-ブチルに変換された。化学変換での収率を上記と同様に想定すると、1997年の日本の生産量は、56600トンと算定された(CEH, 1999)。

2002年、世界の酢酸イソブチル年間工業生産量は、およそ74000トンであった(CEH, 2003)。

とくに酢酸 *n*-ブチルや酢酸イソブチルなどの酢酸ブチルは、溶剤として利用される。報告によると、オランダの塗料工業での1979年の使用量は、酢酸 *n*-ブチル1750トン、酢酸イソブチル1275トンであった(Doorgeest et al., 1986)。Substances in Preparations in Nordic Countries database (SPIN)のデータによると、2001年のフィンランド、デンマーク、ノルウェイでの総使用量はおよそ、酢酸 *n*-ブチル28300トン(5200種の製品)、酢酸イソブチル1600トン(250種の製品)、酢酸 *s*-ブチル30トン(15~20種の製品)であった。これら3カ国の酢酸 *t*-ブチル使用量のデータは入手できなかった。酢酸 *n*-ブチルは、保護塗装においてニトロセルロースラッカーの調製に溶剤や希釈剤として利用されている。ツヤありラッカーやワニスの製造、自動車産業での車両用低粘度コーティング、住宅の床磨き用ワックスにも利用される(Zaleski, 1992)。酢酸 *n*-ブチルの他の利用法：

- 化粧品産業でマニキュア液、ベースコート、除光液、その他マニキュア用製剤などの溶剤として(Toy, 1989)
- 食品製造業で合成フレーバーの成分、食品包装材の原料、野菜・果物用マーキングインクの染料希釈剤として(Zaleski, 1992)
- 靴・皮革用接着剤、写真用フィルム、プラスチック、安全ガラスなどの製造に(Zaleski, 1992)
- 薬品産業で抽出剤として(Zaleski, 1992)

酢酸 *n*-ブチルと酢酸イソブチルはともに、香料製造業において使用される。酢酸イソブチルは、機械油圧油の原料、塗料やペンキ除去剤の製造において溶剤としても利用される。酢酸 *s*-ブチルは、ニトロセルロースやマニキュア液の溶剤、ペーパーコーティング剤の製造においても利用される。

酢酸 *t*-ブチルは塗料の溶剤として利用される(Zaleski, 1992)。

酢酸ブチルは、雪氷コア掘削プロジェクトで使用する深層掘削液に適していることが確

認されている(Gosink et al., 1991)。

1988年スウェーデンでは、一般商品 1795 と消費者製品 205 品目への総計約 16000 トンの酢酸 *n*-ブチルの利用、一般商品 55 と消費者商品 15 品目への総計約 45 トンの酢酸イソブチルの利用、さらに酢酸 *s*-ブチルについては、一般商品 1 品目への約 200 kg の利用、および消費者商品には利用されなかったことなどが報告されている。同期間スウェーデンでは、酢酸 *t*-ブチルは利用されていないとみられた(Swedish Work Environment Authority, 2001)。

気相酢酸 *n*-ブチルの回収・焼却設備がプラントに設置されていない場合、工業塗料の塗布時に環境中に放出されると考えられる。放出量の量的データは入手できなかった(IUCLID, 2000)。酢酸 *n*-ブチルは、塗料、インク、コーティング剤、接着剤への利用によっても環境中に放出される(IUCLID, 2000)。

オランダでの工業プラントから環境中への酢酸 *n*-ブチル放出量は、1990年 1170 トン、1988年 1280 トンであった(Berdowski & Jonker, 1993)。酢酸イソブチル放出量は、それぞれ 4.2 トンと 5.6 トンであった。

オランダでは、工業プラントから地表水への酢酸ブチル流出量は、1990年 0.5 トン、1988年 2.9 トンであった(Berdowski & Jonker, 1993)。

掘削液として利用された酢酸ブチルは環境中に揮発すると考えられるが、一部は水柱に拡散することもある(Gosink et al., 1991)。

## 5. 環境中の移動・分布・変換

### 5.1 移動および分布

酢酸 *n*-ブチルの蒸発速度の測定値は少ないが、ヘンリー一定数( $2.85 \times 10^{-2} \sim 3.25 \times 10^{-2}$  kPa·m<sup>3</sup>/mol)は、緩やかに水中から揮発することを示している(SIDS, 2001)。風速 3 m/秒で水深 1 m、流速 1 m/秒のモデル河川(EPIWIN モデル version 3.05; Syracuse Research Corp., 2000)からの蒸発による半減期は、6.1 時間と算定された。同様の河川で水深 10 m での半減期は、7.4 日間であった(IUCLID, 2000)。モデル河川および湖での値は、201 分および 5.3 日であった(SIDS, 2002)。Mackay フガシティーモデルレベル III (Syracuse Research Corp., 2000)から算定すると、酢酸 *n*-ブチルは大気中(93.4%)、水中(5.78%)、土

壤中(0.063%)、底質中(<0.1%)に分布すると考えられる(SIDS, 2002)。

酢酸イソブチルの蒸発速度の測定値も少ないが、ヘンリー定数( $3.53 \times 10^{-2}$  kPa·m<sup>3</sup>/mol)は、緩やかに水中から揮発することを示している(SIDS, 2003)。モデル河川および湖(EPIWIN モデル version 3.05; Syracuse Research Corp., 2000)からの蒸発による半減期は、2.9 時間および 5.08 日であった。Mackay フガシティーモデルレベル III (Syracuse Research Corp., 2000)で算定すると、酢酸イソブチルは大気中(12.3%)、水中(42.7%)、土壌中(44.9%)、底質中(0.106%)に分布すると考えられる(SIDS, 2003)。

Mackay フガシティーモデルレベル III を利用した場合、酢酸 *t*-ブチルが水中に放出されると、60%が揮発、13%が化学反応によって消失し、ほとんど底質に移行しないことが分かる。酢酸 *t*-ブチルが大気中に排出されても、水中および土壌中に留まるのは 0.25%に過ぎない(Webster & Mackay, 1999)。

溶液中の酢酸 *n*-ブチルおよび酢酸イソブチルは、どちらも加水分解すると酢酸が生成する。この反応は、二次反応速度式に従うもので、イオン触媒、水素、ヒドロキシ基の濃度に左右される。酢酸 *n*-ブチルでは、pH 5.5 を超えると加水分解の速度が加速する(Johannes et al., 1997)。20°Cで算定された酢酸 *n*-ブチルの半減期は、pH 9 で 11.4 日から、pH 8 で 114 日、pH 7 で 3.1 年までであった(SIDS, 2002)。HYDROWIN モデル version 1.67 (US EPA, 2000)を利用して 20°Cで算出した酢酸イソブチルの半減期は、pH 7 で 3.3 年、pH 8 で 122 日であった(SIDS, 2003)。

大気中の酢酸 *n*-ブチルは、ヒドロキシラジカルと反応し、酢酸 2-オキシブチルと酢酸 3-オキシブチルを生成する。実験的にによって求めた本反応の速度定数は、 $5.2 \pm 0.5 \times 10^{-12}$  cm<sup>3</sup>/mol/秒(Veillerot et al., 1996)、 $5.71 \pm 0.94 \times 10^{-12}$  cm<sup>3</sup>/mol/秒(Williams et al., 1993)、 $3.29 \pm 0.35 \times 10^{-12}$  cm<sup>3</sup>/mol/秒であった(Ferrari et al., 1996)。直接光分解、湿性沈着、乾性沈着など、大気中での他の反応は、大気中から酢酸 *n*-ブチルを除去するうえで、重要な役割を果たすとは考えられない(SIDS, 2001)。

大気中の酢酸 *t*-ブチルは、塩素原子と反応する。反応の速度定数は、 $1.6 \pm 0.3 \times 10^{-11}$  cm<sup>3</sup>/mol/秒と算定された(Langer et al., 1996)。ヒドロキシラジカルとの反応の速度定数は、 $4.4 \pm 0.4 \times 10^{-13}$  cm<sup>3</sup>/mol/秒であった。一酸化窒素の存在下で、酢酸 *t*-ブチルとヒドロキシラジカルとの反応による生成物は無水酢酸(acetic anhydride)とアセトンで、モル収率はそれぞれ  $0.49 \pm 0.05$  と  $0.20 \pm 0.02$  である(Tuazon et al., 1998)。

ヒドロキシラジカルを介する酢酸イソブチルの光化学的除去では、半減期が 1.9~2.3 日

と算定された(SIDS, 2003)。

酢酸 *n*-ブチルの  $K_{oc}$  算定値は 233 であったが(Karickhoff et al., 1979)、酢酸イソブチルの  $K_{oc}$  算定値(PCKOCWIN モデル version 1.66; US EPA, 2000)は 17.5 であった(SIDS, 2003)。酢酸 *n*-ブチルは  $\log K_{ow}$  1.81~1.82、酢酸イソブチルは  $\log K_{ow}$  1.78 であり、どちらも水中から土壌、底質、生物相への移行が起こりにくいことを示しており、従って土壌から地下水に浸出すると考えられる(SIDS, 2001, 2003)。

## 5.2 生物変換

酢酸 *n*-ブチルは、易生分解性である。酢酸 *n*-ブチルの 83%は、20 日以内に生活排水の汚泥から得た非順化培養物によって分解されたが、61%は海水中で分解された。化学的酸素要求量の測定値は 2.32 mg/mg、理論的酸素要求量は 2.20 mg/mg と報告されている(Price et al., 1974)。酢酸イソブチルも易生分解性である。同試験において、酢酸イソブチルの 81%が下水汚泥によって分解され、37%が 20 日以内に海水中で分解された。

米国 EPA 認可のポリシード(Polyseed)を使用すると、酢酸 *t*-ブチルは 28 日間で 28%が生分解された。順化バクテリアを用いると、28 日間で 70%または 75%が生分解された(M.I. Banton, personal communication, 1998)。使用する微生物に応じて、酢酸 *t*-ブチルは本質的に生分解性あるいは易生分解性である。

さまざまな土壌・水・活性汚泥サンプルから分離された細菌 7 株と酵母菌 3 株からなる安定な微生物群集によって、初期濃度が最大で 10 g/L の酢酸ブチルとキシレンの混合物は 96 時間以内に完全に分解した(Gardin et al., 1999)。本混合物は、70%がキシレン(メタおよびオルト)、30%が酢酸ブチル(異性体は特定されない)であった。水：シリコン油の二相系ではさらによく分解され、酢酸ブチルの分解速度は 53 mg/L/時間であった(Gardin et al., 1999)。

真菌 5 種は、気相酢酸 *n*-ブチルを唯一の炭素・エネルギー源として利用できる。本試験で使用したのは、*Cladosporium resinae*、*Cladosporium sphaerospermum*、*Exophiala lecanii-corni*、*Mucor rouxi*(ケカビ)、*Phanerochaete chrysosporium* であり、各菌は pH 3.5、5.0、6.5 で 30 日以内に有意な増殖を示したと報告されている(Qi et al., 2002)。

## 5.3 生物蓄積

酢酸 *n*-ブチル、酢酸イソブチル、酢酸 *s*-ブチルでは、有機体への生物蓄積が起こりにく

いことを低い  $\log K_{ow}$  の数値が示している。酢酸 *n*-ブチルでは、 $\log K_{ow}$  を使用して魚類の BCF は 14 と算定されたが(Staples, 2001)、酢酸イソブチルでは、 $\log K_{ow}$  を使用した魚類の BCF は 4.7 であった(SIDS, 2003)。酢酸 *t*-ブチルでは、生物蓄積性はほとんど認められない。BCF は 5 未満である(Webster & Mackay, 1999)。

## 6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

### 6.1 環境中の濃度

ドイツの典型的な世帯を選択して実施した実地調査において、低濃度[非検出(検出限界不明)~23  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]の酢酸 *n*-ブチルが確認された。冬期には、揮発性有機化合物の総濃度が夏の 2~3 倍であった(Seifert et al., 1989)。英国の住宅(所在地不明)で測定された酢酸 *n*-ブチルの中央値は 2~5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Crump, 1995)であり、フィンランドでは住宅(所在地不明)で採取された 26 試料の 69%に酢酸 *n*-ブチルが確認された(Kostianen, 1995)。

スイスでは、新築および最近改装された建物で酢酸ブチル 549  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  が測定された。コルク床のシーリングワックスから、オフガスの発生が確認された(Rothweiler et al., 1992)。

米国の産業・化学廃棄物処理場からは、酢酸ブチル 0.1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  および 4.8  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  の放出が報告されている(Pellizzari, 1982)。

南西ドイツ、コンスタンツ湖の 8 支流中 7 支流の水試料に、酢酸 *n*-ブチルが含まれていた(Jüttner, 1992)。酢酸イソブチルが含まれていたのは、1 支流のみであった。濃度は定量されなかった。

作業環境空気中の酢酸ブチル濃度をまとめて Table 2 に示した。13~42%(w/w)の酢酸 *n*-ブチルを含む下塗り剤とカラー塗料を使用する米国の大量生産家具製造会社 6 社が、スプレー式塗料のエ어로ゾル中に粒子状物質の酢酸 *n*-ブチルが存在するか否かを検討した。理論上、塗料粒子中の酢酸 *n*-ブチルは非常に揮発性が高い(20  $\mu\text{m}$  粒子/0.5~1 秒)。実際に、呼吸域 8 時間加重平均値(24 データセット)は総暴露濃度(気相と粒子)の平均値 19  $\text{mg}/\text{m}^3$  (5.2~48.3  $\text{mg}/\text{m}^3$ )を示し、そのうち粒子への暴露(非検出~11.0  $\text{mg}/\text{m}^3$ 、平均 3.8  $\text{mg}/\text{m}^3$ )は約 20%に相当した(Williams, 1995)。

ベルギーでは、大気中で検出された酢酸イソブチルは、捺染糊やインクを使用する印刷業で 5%、塗料やニスを使用する塗装業で 17%、自動車修理業で 45%、雑工業で約 30%で



Table 2: Occupational air levels (personal air sampling).

Work	Isomer	Mean concentration (mg/m <sup>3</sup> )	Concentration range (mg/m <sup>3</sup> )	Reference
Paint industry	<i>n</i> -Butyl acetate	–	13, 17 <sup>a</sup>	Petren & Vesterberg, 1987
Paint industry	<i>n</i> -Butyl acetate	9.7	0–200	Wang & Chen, 1993
Paint industry	<i>n</i> -Butyl acetate	9 <sup>b</sup>	1–1680	Lundberg & Hakansson, 1985
Paint industry	<i>n</i> -Butyl acetate		Up to 330	van der Belt et al., 1982
	Isobutyl acetate		Up to 110	
Glue manufacture	<i>n</i> -Butyl acetate		Up to 17	van der Wal & van der Belt, 1984
Painter's workplace	Isobutyl acetate	–	4–58	Doorgeest et al., 1986
Lacquering furniture	<i>n</i> -Butyl acetate	–	0.3–120	Doorgeest et al., 1986
	Isobutyl acetate		0.2–486	
Lacquering brushes (dipping)	<i>n</i> -Butyl acetate	–	4–50	Doorgeest et al., 1986
Indoor painting (brushing, rolling)	Butyl acetate	–	2–6	Scheffers et al., 1985
Indoor painting (rolling water-based paint)	Butyl acetate	0.006	Up to 0.030	Norris et al., 1997
Spray painting	Butyl acetate	–	54, 65 <sup>c</sup>	Scheffers et al., 1985
Spray painting	Butyl acetate	–	22.3–76.5	Triebig & Schaller, 1991
Spray painting	Butyl acetate	33	Up to 629	Kurppa & Husman, 1982
Spray painting	Butyl acetate	9	–	Alexandersson & Hedenstierna, 1988
Spray painting	<i>n</i> -Butyl acetate	19	5.2–48.3	Williams, 1995
Spray painting	<i>n</i> -Butyl acetate	–	16.5–180	De Medinilla & Espigares, 1988
	Isobutyl acetate	–	37.6–134.0	
Spray painting	Butyl acetate	11.7	2–23	Winder & Turner, 1992
Fingemall sculptors	Butyl acetate	1.9 ± 2.4	<0.5–11.2	Hiipakka & Samimi, 1987
Screen printers:	Butyl acetate			Samimi, 1982
- printing press		55.9 ± 3.9		
- automatic dryer conveyor belt		12.1 ± 6.3		
- manual drying		21.9 ± 7.3		
- paint mixing		16.5 ± 5.3		
- screen wash		413 ± 82.6		

<sup>a</sup> *n*-Butyl acetate was found in 2 out of 22 air samples.

<sup>b</sup> Median concentration.

<sup>c</sup> Data from two subjects.

Table 3: Rat tissue/blood partition coefficients for *n*-butyl and isobutyl acetate.<sup>a,b</sup>

Isomer	Tissue/blood partition coefficient				
	Liver	Kidney	Brain	Muscle	Fat
<i>n</i> -Butyl acetate	3.14	2.72	1.85	1.76	17
Isobutyl acetate	5.06	4.08	2.65	2.12	21.3

<sup>a</sup> From Kaneko et al. (1994).

<sup>b</sup> Calculated as (tissue/air) / (blood/air).

あった(Veulemans et al., 1987)。イタリアの製靴業や皮革品製造業では、酢酸イソブチル 0.2~1.6 mg/m<sup>3</sup>が検出された(Cresci et al., 1985)。米国の吹き付け塗装や接着の作業環境空気中では、平均濃度が 0.5 mg/m<sup>3</sup>であった(Whitehead et al., 1984)。スペインの自動車塗装工場の呼吸ゾーンでは、37.6、109.6、134.0 mg/m<sup>3</sup>であった(de Medinilla & Espigares, 1988)。アムステルダム市内中心部では、スクリーン印刷工場作業室の上階に位置する 10

軒で、1週間労働時間中に酢酸 *n*-ブチル 0.02~0.79 mg/m<sup>3</sup>が検出された(Verhoeff et al., 1988)。台北(台湾)の塗料製造工場 2 ヶ所および各種吹き付け塗装工場 25 ヶ所において、塗装作業員 196 人を対象として調査した。作業員は有機溶剤の混合物に暴露し、最も使用頻度の高い 8 種に酢酸ブチルが含まれていた。24 時間に採取された 73 試料では、0~200 mg/m<sup>3</sup>であった(Wang & Chen, 1993)。

## 6.2 ヒトの暴露量

データは、あらゆる経路でのヒトの暴露量を推定するには不十分である。JECFA (1998) の推定では、食品の香料添加剤に利用された酢酸 *n*-ブチルの現在の推定摂取量は、1 人につき米国では 170 µg/日、ヨーロッパでは 1200 µg/日であった(§ 12 参照)。これは、ヒトの暴露源として影響は少ないと考えられる。

## 7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

最も一般的な体内への酢酸ブチル異性体の取込み経路は、肺と皮膚を介するものである。果実その他の食品に含まれるため、経口経路も重要である。吸収に関して公表された定量的データは確認できないが、酢酸ブチル異性体は気道、皮膚、消化管から容易に吸収されると考えられる。

酢酸 *n*-ブチルの血液 - 空気分配係数は、実験によってヒト 677、ラット 1160 と算定され、酢酸イソブチルの血液 - 空気分配係数は、ヒト 578、ラット 880 であった(Kaneko et al., 1994)。ラットによる、上記酢酸ブチルの組織 - 血液分配係数を Table 3 に示した。

酢酸 *n*-ブチル、酢酸イソブチル、酢酸 *s*-ブチルは、肝、小腸粘膜、筋骨のホモジネートを用いた *in vitro* 試験数件と同じく、血液、肝臓、小腸、気道の中で容易に加水分解して酢酸やそれぞれのアルコールとなると考えられる(Longland et al., 1977; Dahl et al., 1987)。酢酸 *t*-ブチルは、加水分解性が低い。自発的な男性被験者と雌ラットの血液試料に酢酸 *n*-ブチルを加えると、加水分解による半減期がそれぞれ 4 分と 12 分であり、酢酸 *t*-ブチルではそれぞれ 300 分と 270 分である(Essig et al., 1989)。

酢酸は酸化され、クエン酸サイクルによって炭酸ガスと水になる。*n*-ブタノールとイソブタノールは、アルコール脱水素酵素によって速やかに代謝されてそれぞれのアルデヒドとなり、アルデヒド脱水素酵素によってそれぞれの酸となる。これらの酸はさらに酸化されて炭酸ガスとなる。少量のイソブタノールは、未変化のまま排出されるか、抱合されてグ

ルクロニドとなる(IPCS, 1987)。

*s*-ブタノールも、アルコール脱水素酵素によって代謝され、代謝物であるメチルエチルケトン呼吸中または尿中に排出されるか、さらに代謝されて 3-ヒドロキシ-2-ブタノンおよび 2,3-ブタンジオールが生成する(IPCS, 1987)。

しかし、*t*-ブタノールはアルコール脱水素酵素の作用を受けにくい基質で、哺乳動物では緩慢にしか代謝されない。グルクロン酸抱合体とアセトンとして尿中に、アセトンと炭酸ガスとして呼吸に排出される(IPCS, 1987)。

雄 Sprague-Dawley ラット(n=32)に  $^{14}\text{C}$  ラベルの酢酸 *n*-ブチルおよそ 30 mg/kg 体重(0.9%塩化ナトリウム溶液、0.59~0.67 MBq/匹)を尾静脈に単回投与すると、血中から速やかに消失し、半減期は 0.4 分であった。 $^{14}\text{C}$  酢酸 *n*-ブチルは、投与後 2.5 分以内に脳組織で検出され、およそ 2 分で最高濃度 3.8  $\mu\text{g}$  等量/g 組織に達した。代謝物 $^{14}\text{C}$ *n*-ブタノールの最高濃度は、投与のおよそ 2.5 分後に全血で 52  $\mu\text{g}$  等量/g 組織、脳で 79  $\mu\text{g}$  等量/g 組織が認められた。代謝物は、血液と脳から速やかに除去され(半減期およそ 1 分)、投与後 20 分で検出限界未満(数値不明)となった。脳ではわずかな濃度しか認められなかったが、血液中に検出されたその他の代謝物は、*n*-酪酸(7.4 分で最高濃度 5.7  $\mu\text{g}$  等量/g 全血、その後は緩やかに低下)と極性代謝物(クエン酸サイクル中間体、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体が 4.2 分で最高濃度 12.2  $\mu\text{g}$  等量/g 組織)であった(Deisinger & English, 1997)。

ネンブター麻酔下のラットを、気管カニューレを用いて酢酸 *n*-ブチル 33880 mg/m<sup>3</sup> に 1 時間暴露すると、1 分以内に血中酢酸 *n*-ブチル濃度はほぼ一定して 140  $\mu\text{mol/L}$ (16.3 mg/L)になった。暴露終了後 1 分で酢酸 *n*-ブチルは検出されなくなった。血中 *n*-ブタノールは、暴露 40 分間にわたり上昇して、480  $\mu\text{mol/L}$ (35.6 mg/L)となった。暴露停止すると、*n*-ブタノールは血中から排出され、半減期は 5 分であった(Essig et al., 1989)。

同様の実験で、5 匹を 1 群としたラットを酢酸 *n*-ブチル 4840 mg/m<sup>3</sup> に 5 時間暴露した。開始から 1 時間は 10 分間隔で、その後 4 時間は 15 分間隔で、血中酢酸 *n*-ブチルおよび血中 *n*-ブタノールを測定した。濃度は確実に上昇し、その後若干低下し、およそ 1 時間で 24.6  $\pm$  3.8  $\mu\text{mol/L}$  血液(2.9  $\pm$  0.4 mg/L)のほぼ一定濃度になった。*n*-ブタノールも同様のパターンを示し、52.4  $\pm$  10.3  $\mu\text{mol/L}$ (3.9  $\pm$  0.8 mg/L)になった。30 分暴露後にエタノール 790 mg/kg 体重を 1 回腹腔内注入すると、ラットの血中 *n*-ブタノールは 2 倍になったが、酢酸 *n*-ブチルの平均濃度はわずかに低下していた(Groth & Freundt, 1991)。*n*-ブタノールからアルデヒドへの代謝では、アルコール脱水素酵素の作用は、エタノールによって阻害または減速されるようである。従って、*n*-ブタノール濃度の上昇は、エタノールが過剰な状態での

両アルコールとアルコール脱水素酵素との基質競合によると考えられる。

酢酸 *t*-ブチルでもラットの暴露試験を実施した。22264 mg/m<sup>3</sup>の2時間吸入試験では、血中濃度がおよそ 400 μmol/L(46.5 mg/L)まで上昇を続けた。暴露を停止すると、酢酸 *t*-ブチルは二相性で排出され、半減期は5分と70分であった。代謝物 *t*-ブタノールの血中濃度は、300分の試験時間中上昇を続けた(Essig et al., 1989)。ラットをおよそ 2100 mg/m<sup>3</sup>に暴露すると、5時間試験中に血中酢酸 *t*-ブチルおよび *t*-ブタノール濃度は確実に上昇し、ほとんどの場合酢酸 *t*-ブチルが *t*-ブタノールを上回っていた。4時間で濃度はほぼ同等になり、酢酸 *t*-ブチルはおよそ 285 μmol/L(33.1 mg/L)でプラトーに達し、*t*-ブタノールは上昇を続けて試験終了までにおよそ 340 μmol/L(25.2 mg/L)となった。4356 mg/m<sup>3</sup>に4.25時間暴露すると、酢酸 *t*-ブチルと *t*-ブタノールのピーク濃度の測定値は、それぞれ 450 μmol/L(52.3 mg/L)と 550 μmol/L(40.8 mg/L)であった。その後、酢酸 *t*-ブチル濃度は15分(試験終了時)以内に急速におよそ 250 μmol/L(29.0 mg/L)に低下したが、*t*-ブタノール濃度は一定であった (Groth & Freundt, 1991)。

密閉チャンバを用いて、ラットを酢酸イソブチル 9700 mg/m<sup>3</sup>に吸入暴露すると、5分および10分の時点で、血中イソブタノールは血中酢酸イソブチルの2倍となった(Poet, 2003)。暴露開始10~25分後に、血中イソブタノールは血中酢酸イソブチルのおよそ2~2.5倍であった。

*in vitro* 試験によって、酢酸エステルの開裂にチトクロム P450 を介する酸化機構が関与することが明らかにされた。フェノバルビタール誘導ラット肝から分離したミクロソームを利用して、チトクロム P450(タイプ I)と結合した酢酸ブチル(濃度10%、さらに高濃度ではミクロソーム懸濁液が分離する)はチトクロム P450 基質に特有な方法で、一酸化炭素阻害性 NADPH の酸化を促進した。チトクロム P450、チトクロム b5、NADPH - チトクロム c 還元酵素の値は変化しなかった(Ivanetich et al., 1978)。

ウサギの肝臓から精製した主要なエタノール誘導性イソフォームであるチトクロム P450 2E1 による酢酸 *n*-ブチルの酸化では、1分間につき 1 nmol の P450 あたり生成されたアルデヒドの K<sub>M</sub> 値は 1.5 mmol/L、V<sub>max</sub> 値は 0.15 nmol であった(Peng et al., 1995)。

ウサギの肝臓から精製した主要なフェノバルビタール誘導性イソフォームであるチトクロム P450 2B4 を含む再構成系を利用すると、酢酸 *s*-ブチルはヒドロキシ化されて不安定なヘミケタール(2-ヒドロキシ-2-アセトキシブタン) (2-hydroxy-2-acetoxybutane)になり、加水分解によらず 2-ブタノン(メチルエチルケトン)になる(Peng et al., 1995)。

酢酸 *n*-ブチルは、おそらくは体内での変換後に未変化体や代謝物として呼気と尿中に排出される。報告によると、大気中酢酸 *n*-ブチル 200 mg/m<sup>3</sup> に暴露したヒトでは、吸入物質の 50% が呼気中に排出されていた(Anonymous, 1992)。その他の異性体の排出に関してはデータが確認できなかった。

代謝的に関連性のある一連の有機化合物の体内用量測定法を利用して参考濃度/用量を推定するため、官能基ごとの検討法を作成するため、酢酸 *n*-ブチルとその代謝物(ブタノール、ブチルアルデヒド、酪酸)の薬物動態モデルが作成された(Barton et al., 2000)。これは、限られた文献や実験データに基づいて暫定的にパラメータ化されたものである。このモデルは、代謝的に関連性のある各物質のサブモデルで構成され、肝、肺、脂肪(酢酸 *n*-ブチル)、他の組織、動静脈血などをコンパートメントとしている。脂肪は脂溶性が低いために、代謝物のモデルには含まれていない。代謝速度は、ミカエリス - メンテンの反応式(代謝は各組織の最大代謝速度に相関)、組織内の遊離濃度、最大活性の 50% となる濃度を使って表わされている。投与には、静脈内注入、経口挿管、吸入の 3 経路を利用した。このモデルを酢酸 *n*-ブチル暴露成熟ラットに適用し、入手した限られた薬物動態データを利用して代謝とクリアランスパラメータの数値を推定した。データによって、各化学物質に特異的なパラメータの初期値が設定された。例えば、Bernard と David (1996) の 13 週間毒性試験 (§ 8.4 参照) では、酢酸 *n*-ブチル吸入暴露(6 時間/日)の NOAEC は 2400 mg/m<sup>3</sup> で、モデルから *n*-ブタノールの NOAEC は 2500 mg/m<sup>3</sup> (影響が *n*-ブタノールや代謝物の血中濃度に比例するとき) と推定されるが、この濃度差は 2 分子間の気道からの吸入の差を反映している。

未発表の試験において、酢酸 *t*-ブチル 480 mg/m<sup>3</sup> と 4800 mg/m<sup>3</sup> 吸入試験での吸収、分布、代謝、排出が検討されている。酢酸 *t*-ブチルの代謝には、加水分解による酢酸 2-ヒドロキシイソプロピル(480 mg/m<sup>3</sup> では 20%) 生成、およびエステル結合開裂による *t*-ブタノールと酢酸(480 mg/m<sup>3</sup> では 80%) 生成の 2 つの経路があると考えられている。4800 mg/m<sup>3</sup> では、吸入量の 69% が尿中に、27% が呼気に排出された。480 mg/m<sup>3</sup> では、89% が尿中に 5% が呼気中に排出され、4800 mg/m<sup>3</sup> では酢酸 *t*-ブチルの代謝が若干飽和状態になると考えられた(Girkin & Kirkpatrick, 2000)。

## 8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

### 8.1 単回暴露

#### 8.1.1 酢酸 *n*-ブチル

Table 4: Effects on experimental animals due to acute inhalation exposure to *n*-butyl acetate.

Species	Concentration (mg/m <sup>3</sup> )	Duration (h)	Effect	Remarks	Reference
Rat ( <i>n</i> = 5 per sex per group)	800	4	6/10 dead	Head-only; dynamic inhalation system; atomizer LC <sub>50</sub> = 740 mg/m <sup>3</sup>	Debets, 1986
	2 200	4	10/10 dead		
	5 200	4	10/10 dead		
Rat ( <i>n</i> = 5 per sex per group)	32 000	4	0/10 dead	Whole body; statically generated, nearly saturated vapour Whole body; dynamic inhalation system; evaporation LC <sub>50</sub> > 32 000 mg/m <sup>3</sup>	Nachreiner & Dodd, 1987
	29 200	4	0/10 dead		
	13 890	4	0/10 dead		
	9 345	4	0/10 dead		
Rat ( <i>n</i> = 5 per sex per group)	1 305	4	0/10 dead	Whole body; dynamic inhalation system; atomizer LC <sub>50</sub> = 1800 mg/m <sup>3</sup>	Nachreiner & Dodd, 1987
	2 490	4	10/10 dead		
Rat	4 990	4	0/10 dead	Head only; dynamic inhalation system; atomizer	BASF AG/NOTOX C. V., 1988
Rat	21 395	4	0/10 dead	Head-nose only; dynamic inhalation system; atomizer	BASF AG, 1988a
Rat	2 005	4	0/10 dead	Head-nose only; dynamic inhalation system; atomizer	BASF AG, 1988b
	21 395	4	0/10 dead		
Rat	21 395	4	0/10 dead	Head-nose only; dynamic inhalation system; evaporation	BASF AG, 1988c
Rat ( <i>n</i> = 5 per sex per group)	3 990	4	3/10 dead	Whole body; dynamic inhalation system; atomizer LC <sub>50</sub> = 5055 mg/m <sup>3</sup>	Nachreiner, 1993
	5 730	4	5/10 dead		
	5 790	4	6/10 dead		
	6 560	4	9/10 dead		
Rat ( <i>n</i> = 5 per sex per group)	3 900	4	0/10 dead	Whole body; dynamic inhalation system; different atomizers under varying conditions (pressure, humidity) testing new and old (latter two data) production material LC <sub>50</sub> > 45 000 mg/m <sup>3</sup>	Nachreiner, 1994
	6 800	4	0/10 dead		
	7 000	4	0/10 dead		
	7 300	4	0/10 dead		
	7 600	4	0/10 dead		
	25 000	4	0/10 dead		
	45 000	4	0/10 dead		
	7 300	4	0/10 dead		
	7 500	4	0/10 dead		
	Rat ( <i>n</i> = 10 per sex per group)	7 200	6		
14 000		6	0/20 dead		
29 000		6	0/20 dead		
Mouse	6 000	2		LC <sub>50</sub>	NIOSH, 2003
Guinea-pig	16 000	0.08	Irritation		Sayers et al., 1936
		13.5	No other effects		
	33 000	6	Incoordination		
		11.7	Narcosis		
	67 000	0.25–0.5	Narcosis		
		4	Dead		

Table 4 は、吸入経路での酢酸 *n*-ブチルの急性毒性に関するデータである。ラットを用いた試験結果から、揮発によって生じた飽和状態に近い大気への暴露では、死に至らないことが分かった。噴霧器で発生させた大気/エアロゾルでは、LC<sub>50</sub>が 740 mg/m<sup>3</sup>~45000 mg/m<sup>3</sup> 以上であり、データには大きなばらつきがあった。エアロゾル化酢酸 *n*-ブチルの LC<sub>50</sub>を 740 mg/m<sup>3</sup>とした報告(Debets, 1986)を受けて、データの再現、蒸気とエアロゾル

のデータの識別、微小粒子と相対湿度の役割の検討のため、その後 3 ヶ所の異なる研究室においてさらに試験が行われた(未発表試験のレビュー、Norris et al., 1997)。データの不一致は、異なる研究室においてだけでなく、同じ研究室内でも発生した。全く同じ吸入装置とエアロゾル発生法を利用しても、第 1 の研究室ではおよそ 21395 mg/m<sup>3</sup>までラットは死亡しなかった。第 2 の研究室で測定された LC<sub>50</sub> はおよそ 1900 mg/m<sup>3</sup> と 5300 mg/m<sup>3</sup> であったが、3 回目の試験では最高で 45000 mg/m<sup>3</sup> の暴露までラットの死亡は認められなかった。第 3 の研究室では、チャンバ内の相対湿度の低さ、短時間でのラットの死亡(暴露後 24 時間以内に全ラット死亡、暴露終了前 2 時間以内に最高濃度群 10 中 7 匹死亡に対し他の試験では暴露後 1~4 日で死亡)、組織学的所見として肺胞性肺気腫がみられるなど、他の 2 ヶ所では認められなかった所見から、試験方法に問題があった可能性が考えられた。エアロゾル化酢酸 *n*-ブチル暴露試験結果の矛盾については、説明されていない(Norris et al., 1997)。

急性吸入暴露(噴霧器による)では、ラットの臨床所見として眼刺激(眼周囲の湿り、眼瞼痙攣)を初め、神経系への影響(自発運動抑制、運動失調、努力/浅速呼吸、昏睡)も観察された。死亡した実験動物の肉眼的剖検では、肺の褪色と胸腔および気管での体液貯留が認められた。顕微鏡的検査では、数匹に肺うっ血、肺胞出血、気管支粘膜の腐肉形成、肺胞上皮細胞の壊死、肺水腫がみられた(Nachreiner & Dodd, 1987; Nachreiner, 1993)。およそ 23000 mg/m<sup>3</sup> と 43000 mg/m<sup>3</sup> への 4 時間暴露後に生存していたラットには、肺の褪色もみられた。臨床所見(昏睡、協調運動失調、口周囲の湿り)が認められたのは暴露当日の 43000 mg/m<sup>3</sup> 群のみで、暴露後の 14 日間には認められなかった。3900 mg/m<sup>3</sup> 以上への暴露では、眼瞼痙攣がみられた(Nachreiner, 1994)。

揮発で発生した気相酢酸 *n*-ブチル(エアロゾル状では存在しない)0、7200、14000、29000 mg/m<sup>3</sup> に 6 時間暴露したラット 20 匹(雌雄各 10 匹)からなる 4 群では、死亡したラットはなかった。暴露群と対照群を比較したとき、暴露後 14 日間の暴露群の体重は 10% 以内の減少に止まっていたが、雄ラットについては低濃度群(暴露後 7 日)と高濃度群(暴露後 7 日と 14 日)に統計的有意差が認められた(Bernard & David, 1994)。

Table 5 は、吸入暴露以外での酢酸 *n*-ブチルの急性毒性データである。経口および経皮暴露では、毒性が弱いことが分かる。

### 8.1.2 酢酸イソブチル

Table 6 は、酢酸イソブチルの急性毒性データである。吸入、経口、経皮暴露では毒性が弱いことが示されている。

Table 5: Effects on experimental animals after single oral or dermal exposure to *n*-butyl acetate.

Species	Dose (g/kg body weight) <sup>a</sup>	Route	Effect	Reference
Rat (male)	13.1	Oral	LD <sub>50</sub>	Bushy Run Research Center, 1987; Myers & Tyler, 1992
Rat (female)	11.0	Oral	LD <sub>50</sub>	Bushy Run Research Center, 1987; Myers & Tyler, 1992
Rat	14.1	Oral	Increase in serum ornithine	Smyth et al., 1954
Mouse	6.0	Oral	LD <sub>50</sub>	NIOSH, 2003
Rabbit	2.2	Oral	ND <sub>50</sub> <sup>b</sup>	Munch, 1972
Rabbit	3.2	Oral	LD <sub>50</sub>	NIOSH, 2003
Rabbit	7.7	Oral	LD <sub>50</sub>	Munch, 1972
Guinea-pig	4.7	Oral	LD <sub>50</sub>	NIOSH, 2003
Rabbit (male and female)	14.4	Dermal	No deaths	Bushy Run Research Center, 1987; Myers & Tyler, 1992
Guinea-pig	0.9 g / 3.1 cm <sup>2</sup>	Dermal	No pathological changes in the skin; no alterations in morphology of liver and kidneys	Kronevi et al., 1979

<sup>a</sup> Except where otherwise noted.

<sup>b</sup> ND<sub>50</sub> = the quantity that produced stupor and loss of voluntary movements in half of the animals.

Table 6: Effects on experimental animals after acute exposure to isobutyl acetate.

Species	Concentration/dose <sup>a</sup>	Duration (h)	Route	Effect	Reference
Rat	38 900	4	Inhalation	4/6 animals died	Smyth et al., 1962
Rat	14 000	6	Inhalation	No toxicity symptoms	Bisesi, 1994
	100 000	2.5	Inhalation	LC <sub>100</sub>	Bisesi, 1994
Rat	13.4	–	Oral	LD <sub>50</sub>	Smyth et al., 1962
Rat	15.0	–	Oral	LD <sub>50</sub>	Smyth et al., 1962
Rabbit	4.3	–	Oral	ND <sub>50</sub> <sup>b</sup>	Munch, 1972
Rabbit	4.8	–	Oral	LD <sub>50</sub>	Munch, 1972
Rabbit	>17.4	–	Dermal	LD <sub>50</sub>	Smyth et al., 1962

<sup>a</sup> Units are mg/m<sup>3</sup> for inhalation routes, g/kg body weight for oral and dermal routes.

<sup>b</sup> ND<sub>50</sub> = the dose that produced stupor and loss of voluntary movements in half of the animals.

### 8.1.3 酢酸 *s*-ブチル

未発表の報告(Roudabush, 1970)によると、酢酸 *s*-ブチルおよそ 17000 mg/m<sup>3</sup> への 6 時間暴露では全ラットが生存していたが、116000 mg/m<sup>3</sup> への 4 時間暴露では全ラットが死亡した。ラットの経口 LD<sub>50</sub> は、3200~6400 mg/kg 体重と報告されている(詳細不明)。

### 8.1.4 酢酸 *t*-ブチル

雌雄各 5 匹を 1 群とした Sprague-Dawley ラットへのエアロゾル酢酸 *t*-ブチル 5000、10000、15000、30000 mg/m<sup>3</sup> の暴露による 4 時間 LC<sub>50</sub> は、13300 mg/m<sup>3</sup> であった(粒子サイズと分布は不明)。不活発や鎮静状態、麻酔による興奮状態と同様の多動、昏睡、死亡な



どの症状が認められた。高濃度群では影響の発現ははるかに早かったが、暴露期間中の経時的な臨床症状は、全濃度群で一般に類似していた。剖検では、肺うっ血と肺出血の徴候のみが認められた(観察期間 14 日)(Kay, 1953)。平均 2230 mg/m<sup>3</sup>の気相酢酸 *t*-ブチルの 4 時間の鼻部吸入暴露による別の試験では、全ラット(Harlan Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹)が生存していた。0~7 日の雌ラット 1 匹のわずかな体重低下と雄ラット 1 匹の赤色の陰茎分泌物を除き、体重、臨床症状、剖検での肉眼的観察に異常は認められなかった(観察期間 14 日)(Bennick, 1997)。雌雄各 5 匹を 1 群とした Sprague-Dawley ラット群での気相酢酸 *t*-ブチル 9000、17000、24000 mg/m<sup>3</sup>の 6 時間 LC<sub>50</sub> は、20000 mg/m<sup>3</sup>であった。暴露直後の過換気、頭部と胸部の断続的な震え、不動や嗜眠、感触の冷たさ、意識消失などの症状や死亡が認められた。剖検では、死亡したラットに肺うっ血の徴候がみられた。生存していたラットに被験物質に由来する病変は認められなかった(観察期間 14 日)(Kenney, 1999)。

Sprague-Dawley ラット(1 群雌雄各 5 匹)の 8 用量群に 1.0~12.0 mL/kg 体重の範囲で経口投与すると、LD<sub>50</sub> は 3.8 mL/kg 体重(およそ 3420 mg/kg 体重)と推定された。1.0 mL/kg 体重では、わずかな不穏状態が観察されただけであった。2.0 mL/kg 体重以上では、不穏状態に続いて運動失調、昏睡から死に至った。用量を増すと、重症度が上昇、影響の発現が増加、影響の発現時間が早くなった。死亡ラットの剖検で、組織や器官に病変は認められなかった(観察期間 14 日)(Kay, 1953)。その他に Wistar ラット(1 群雌雄各 5 匹)に 2.0、5.0、7.0 g/kg 体重を投与した試験で、経口 LD<sub>50</sub> は 4.5 g/kg 体重(雄ラット 4.1 g/kg 体重、雌ラット 4.75 g/kg 体重)であった。臨床症状として、運動失調、筋緊張の弛緩、嗜眠、呼吸困難、立ち直り反射喪失、虚脱、立毛、振戦、昏睡などが認められた。生存していたラットの剖検による所見に異常はなかった。暴露によって死亡したラットでは、さまざまな器官に異常が認められ、鼻と口の周囲に赤褐色の褪色と湿りがみられた(DeGeorge, 1997d)。

New Zealand 白色ウサギ(1 群雌雄各 5 匹)の剃毛した正常な背部の皮膚に、酢酸 *t*-ブチル 2000 mg/kg 体重を 24 時間密封貼付したが、死亡率や体重への影響は認められなかった。暴露後の 1 週間に 10 中 3 匹に下痢の症状がみられた。1 匹の雌に腎の異常があったが、剖検での肉眼検査ではその他に異常はなかった(DeGeorge, 1997c)。New Zealand 白色ウサギ(1 群雌雄各 2 匹)の剃毛した皮膚に、2.0~23.0 mL/kg 体重(およそ 1800~20700 mg/kg 体重)を 24 時間密封貼付したが、明らかな毒性はみられなかった(観察期間 14 日)(Kay, 1953)。

## 8.2. 刺激と感作

### 8.2.1 酢酸 *n*-ブチル

アルビノウサギ 5 匹の剃毛した皮膚に酢酸 *n*-ブチルの原液 0.01 mL を 24 時間貼付したが、認められたのはわずかな刺激性のみであった(Smyth et al., 1954)。New Zealand 白色ウサギ(n=5)の剃毛した正常な背部の皮膚に、ガーゼ片を利用して 0.5 mL を貼付し不浸透性シートで軽く覆い 4 時間適用したが、14 日間の観察期間中に刺激は認められなかった。しかし、24 時間密封すると重度の刺激がみられた(Bushy Run Research Center, 1987; Myers & Tyler, 1992)。

ウサギ 4 匹で、酢酸 *n*-ブチル(純度 99%)0.1 mL を結膜嚢に 24 時間注入すると、軽度の刺激が認められた。Draize スコアの最大値としては、7.5(見込まれる合計スコア 110)の記録があった。48 時間でのスコアは、2.0、72 時間では 2.0、7 日では 0.5 であった(ECETOC, 1992)。同様の試験で、ウサギ 6 匹の眼に 0.1 mL 注入すると、虹彩炎と軽度から中等度の結膜炎が認められたが(48 時間以内に両症状とも治癒した)、角膜に損傷はなかった。Draize スコアの最大値は、14.7(見込まれる総スコア 110)(4 時間後)と記録されていた(Bushy Run Research Center, 1987; Myers & Tyler, 1992)。Kennah らの報告(1989)によると、ウサギの結膜嚢に酢酸 *n*-ブチル 100%、30%、10%、3%の 24 時間注入後の Draize スコアは、それぞれ 8、11、19、2 であった(詳細不明)。

しかし過去の試験で、酢酸 *n*-ブチル 5  $\mu$ L をウサギに点眼した場合、強い刺激物質と評価されている(Smyth et al., 1954)。モルモットを酢酸 *n*-ブチルおよそ 16000 mg/m<sup>3</sup> を含む大気に 5 分間暴露すると、眼への刺激が認められた(Sayers et al., 1936)。2420 mg/m<sup>3</sup> に 10 日間(モルモット)または 20 日間(ウサギ)暴露、あるいは 4840 mg/m<sup>3</sup> に 4 日間(モルモット、ウサギ)暴露しても、角膜や結膜の損傷、または角膜の知覚変化には至らなかった(Anonymous, 1992)。

呼吸数の 50%減少(RD<sub>50</sub>)を招く濃度を測定することによって、気道への刺激を調査した。Swiss OF1 マウス(n = 約 10)では、酢酸 *n*-ブチルの RD<sub>50</sub> はおよそ 3470 mg/m<sup>3</sup> であった(Muller & Greff, 1984; Bos et al., 1992)。雄 BALB/c マウス(n = 8~10)を利用した他の試験では、RD<sub>50</sub> は約 8340 mg/m<sup>3</sup> であった(Korsak & Rydzynski, 1994)。ラットによる 6 時間/日、5 日/週の 13 週間吸入試験では、7260 mg/m<sup>3</sup> で重症度が極微~軽度、14520 mg/m<sup>3</sup> で軽度~中等度の嗅上皮壊死が報告された。2662 mg/m<sup>3</sup> 暴露ではこのような障害は認められなかった(Anonymous, 1996; Shulman, 1996)。

モルモットを用いるマキシマイゼーション試験またはマウス耳介腫脹試験によって調査したが、酢酸 *n*-ブチルには感作性が認められなかった(Gad et al., 1986)。マキシマイゼーション試験では、Hartley 系モルモット 15 匹すべてに酢酸 *n*-ブチルをアジュバントとともに皮内注射し、7 日後に 48 時間閉塞貼付した。この誘発法の 7 日後に、24 時間閉塞貼付で

誘発刺激を行った。マウス耳介腫脹試験では、マウス 10～15 匹を 1 群としてアジュバントを皮内注射、さらに酢酸 *n*-ブチルを皮膚に反復塗布した。7 日間の暴露中断後に、片方の耳に酢酸 *n*-ブチルを局所適用し、他方を対照とした。誘発刺激の 24 時間後と 48 時間後に耳介の厚さを測定した。

### 8.2.2 酢酸イソブチル

酢酸イソブチルによる皮膚と眼への刺激を調査したが、最新の規制ガイドラインの基準を満たすプロトコルに沿ったものではなかった。原液 0.01 mL を 24 時間開放貼付したが、ウサギへの皮膚刺激性がみられなかった(1～10 段階で 1) (Smyth et al., 1962)。米国化粧品香料原料安全性研究所 US Research Institute for Fragrance Materials に提出された未発表の報告では、原液をウサギの正常な皮膚と剃毛した皮膚に 24 時間密封貼付した場合、中等度の刺激性があることを示していた(Opdyke, 1978)。

原液(0.5 mL)で、ウサギの眼に中等度の炎症が起きたと報告されている(1～10 段階で 2)(Smyth et al., 1962)。

マウスの気道刺激を調査した。RD<sub>50</sub> は 3890 mg/m<sup>3</sup> であった(Muller & Greff, 1984; Bos et al., 1992)。

酢酸イソブチルは、モルモットへの皮膚感作物質ではないとみられた(未発表の本試験の詳細はこれ以上入手できなかった) (Huels AG, 1988a)。

### 8.2.3 酢酸 *s*-ブチル

酢酸 *s*-ブチルの刺激性や感作性に関するデータは確認されなかった。

### 8.2.4 酢酸 *t*-ブチル

New Zealand 白色ウサギ雌雄各 3 匹の剃毛した正常な背部の皮膚に、酢酸 *t*-ブチル原液 0.5 mL をガーゼで貼付し、さらに 4 時間プラスチックラップフィルムで半密封し、皮膚一次刺激性を調査した。ラップフィルムを外して残留被験物質を蒸留水で洗い流し、ガーゼ除去後 30～60 分および 24、48、72 時間後に皮膚刺激性を評価した。ごく軽度でかろうじて認知できる程度の紅斑(0～4 段階で 1)が、30～60 分および 24、48、72 時間でそれぞれ 6/6 匹、4/6 匹、0/6 匹、0/6 匹に認められた。浮腫はどの時点でもみられなかった。潰瘍形成、壊死、その他の組織破壊の徴候は認められなかった(DeGeorge, 1997a)。

酢酸 *t*-ブチルの 24 時間密封貼付後、14 日間の観察期間中に New Zealand 白色ウサギの剃毛した背部の皮膚に反応(紅斑や浮腫)は認められなかった(DeGeorge, 1997c)。New Zealand 白色ウサギ(1 群雌雄各 2 匹)への 24 時間密封貼付後の影響として紅斑のみが報告されているが、これは 48 時間以内に解消した(観察期間 14 日間)(Kay, 1953)。

雄 New Zealand 白色ウサギ(n = 6)の片方の眼に、酢酸 *t*-ブチル 0.1 mL を結膜嚢に点眼し眼刺激性を調査した。点眼によって 1/6 匹に角膜混濁(2 日目までに解消)、3/6 匹に虹彩炎(2 日目までに解消)、6/6 匹に結膜刺激(3 日目までに解消)が引き起こされ、平均 Draize スコア(総スコア 110)は 1 時間後 14.5、24 時間後 6.8、48 時間後 2.0、72 時間後 0、7 日後 0 であった(DeGeorge, 1997b)。他の試験で、New Zealand 白色ウサギ 5 匹に 0.1 mL 結膜嚢に点眼すると、96 時間にわたり最小限度の結膜刺激が起きた。平均 Draize スコアは、1 時間後 4.8、24 時間後 3.6、48 時間後 2.0、72 時間後 2.0、96 時間後 1.6、7 日後 0 であった(Kay, 1953)。

### 8.3 短期暴露

#### 8.3.1 酢酸 *n*-ブチル

13 週間試験(§ 8.4 参照)での暴露濃度を決定するため実施された未発表の試験において、雌雄の Sprague-Dawley ラットを気相酢酸 *n*-ブチル約 0、3630、7260、14520 mg/m<sup>3</sup>に 6 時間/日、5 日/週、2 週間暴露した。不断給餌の雌雄各 5 匹と制限給餌の雄 5 匹を 1 群とした。暴露に因って活動性が低下した(自発運動の抑制すなわちチャンバ壁をたたいても反応が鈍い状態)。3630 mg/m<sup>3</sup>群では、暴露初期には“極微～軽微”な低下がみられ、暴露終了までに低下は認められなくなった。7260 mg/m<sup>3</sup>群では、暴露期間中に活動性低下の程度が“軽微”から“極微”へと軽減したが、14520 mg/m<sup>3</sup>群では暴露期間を通して“軽微”であった。その他に随時みられる症状として注目されたのは、7260 mg/m<sup>3</sup>群の 4/15 匹および 14520 mg/m<sup>3</sup>群の 8/15 匹の流涎(唾液の過剰分泌やよだれ)、14520 mg/m<sup>3</sup>群の個々のラットでの赤色流涎、ポルフィリン涙や鼻汁、顔面被毛の茶褐色化、被毛の乱れなどであった。これらの臨床症状は、不断給餌群と制限給餌群に明らかな差異はなかった。14520 mg/m<sup>3</sup>制限給餌群の 2 匹を除き、全暴露群に暴露に伴う異常はみられなかった。平均体重には多少の一過性影響(7260 mg/m<sup>3</sup>群の雌と 14520 mg/m<sup>3</sup>群の雌雄に体重低下)があったが、最終平均体重と平均体重増加量が統計的に有意に低下したのは、14520 mg/m<sup>3</sup>制限給餌群雄ラットのみであった。絶対的あるいは相対的な肺・腎・肝重量や組織学的変化には、影響が認められなかった(Bernard & David, 1995)(原資料に顕微鏡的検査の範囲は不記載)。

モルモット(数不明)の 4840 mg/m<sup>3</sup>、4 時間/日、28 日間暴露では、血球数、尿検査、剖検

データ(詳細不明)での影響は報告されていない(Anonymous, 1992)。

ネコ(数不明)のおよそ 20000 mg/m<sup>3</sup>を含む空気への 6 時間/日、6 日間暴露では、衰弱、体重低下、血液検査値のわずかな変化が報告されている。およそ 15000 mg/m<sup>3</sup>で血球形態の変化、7600 mg/m<sup>3</sup>で流涎の増加がみられた(Anonymous, 1992)。

### 8.3.2 酢酸イソブチルおよび酢酸 *s*-ブチル

短期暴露に伴う酢酸イソブチルと酢酸 *s*-ブチルの毒性に関するデータは、確認されていない。

### 8.3.3 酢酸 *t*-ブチル

未発表試験において、不連続給餌の雌雄各 5 匹を 1 群とした Sprague-Dawley ラット群を、気相酢酸 *t*-ブチルおよそ 0、580、2100、7900 mg/m<sup>3</sup>に 6 時間/日、5 日/週、2 週間暴露した。いずれの暴露群でも、平均体重、飼料消費量、飲水量などへの暴露に伴う臨床上の毒性徴候や影響は認められなかった。7900 mg/m<sup>3</sup> 暴露群の雄ラットでは、肝重量増加がみられた。7900 mg/m<sup>3</sup> 群の雄ラットすべておよび 2100 mg/m<sup>3</sup> 群の雄ラット 1/5 匹に、肝小葉中心性肝細胞の肥大が認められた。酢酸 *t*-ブチル暴露群の雄ラットすべてに、皮質尿細管での硝子滴の増加が報告されている(Kenney, 2000) (すべての肉眼的病変、肝、腎、鼻甲介、喉頭、肺の顕微鏡検査を実施)。

## 8.4 中期暴露

### 8.4.1 酢酸 *n*-ブチル

亜慢性神経毒性試験(§ 8.8 参照)と平行して実施した 13~14 週間吸入試験において、Sprague-Dawley ラット雌雄各 15 匹を 1 群として、目標気相濃度およそ 0、2400、7200、14000 mg/m<sup>3</sup>の酢酸 *n*-ブチルに、6 時間/日、5 日/週暴露した。30 日目に臨床病理学的検査のため、各群雌雄各 5 匹を殺処分した。いずれの群にも、被験物質に起因する死亡は認められなかった。14000 mg/m<sup>3</sup> 群では、全ラットに軽微な活動性の低下(対照群と比較して不活発、覚醒レベルの低下、チャンバ壁をたたいても反応が鈍い状態)がみられた。流涎の徴候、顎の被毛の赤変などがみられることがあった。平均体重や飼料摂取量は、試験期間を通して対照群より全体に低かった。試験終了時には、体重増加量が対照群と比較して雄ラット 38%、雌ラット 22%ほど低下した。暴露に起因する、眼科的变化、あるいは血液所見と臨床化学的パラメータへの有害影響などはなかった。臓器重量の変化として、肝と腎

の絶対重量の減少、脾の絶対重量と相対重量の減少(雄)、副腎と肺の相対重量の増加(雄)などがみられた。脳(雄)の絶対重量と相対重量の減少、ならびに精巣の相対重量の増加も認められた。肉眼的・顕微鏡的検査では、病変部は胃(雌 2/10 匹に胃の腺性粘膜から微量の出血、雌 1/10 匹に胃の非腺性粘膜に極微量の白変、雌 3/10 匹に胃粘膜の極微～軽度の炎症性退行性病変)と鼻腔(雌雄全ラットに軽度～中等度の嗅上皮壊死)に限られていた。7200 mg/m<sup>3</sup>群では、全ラットに軽度の活動性の低下がみられた。平均体重減少は、雄で6週以後、雌で2週以後に起きた。体重増加量は、全暴露群で対照群よりおよそ20～30%少なかった。飼料摂取量は、試験期間を通じて一般に対照群より少なかった。眼や血液、あるいは臨床化学的パラメータには、影響がみられなかった。臓器重量の変化として、脾、肝、腎(雌)の絶対重量の減少、および雌では副腎と脳(雄)の相対重量の増加が認められた。雄には、精巣の相対重量の増加もみられた。顕微鏡検査では、鼻腔の組織学的病変として、雄ラットの4/10匹と雌ラットの3/10匹に、極微～軽度の鼻上皮壊死が観察された。2400 mg/m<sup>3</sup>群では、暴露に起因する影響はみられなかった。全暴露群の精巣上体精子数が対照群より少なかったが、その変化に統計的有意性はなく、精巣精子数に変化はなく、用量反応関係も認められなかった。したがって、NOAECは2400 mg/m<sup>3</sup>と考えられた(Bernard & David, 1996; David et al., 2001)。

#### 8.4.2 酢酸イソブチル

酢酸イソブチルの中期暴露に伴う毒性について、データは確認されていない。酢酸イソブチルの急速な加水分解でイソブタノールが生成するという事実から関連性が認められるため、イソブタノールのデータもここに記載する。

イソブタノールの神経毒性評価の一環として(§ 8.8 参照)、Sprague-Dawley ラット雌雄各10匹以上を1群として、気相イソブタノールおよそ0、770、3100、7700 mg/m<sup>3</sup>に6時間/日、5日/週、最長で14週間暴露した。対照群と比較して7700 mg/m<sup>3</sup>群の雌では、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビンパラメータが軽度(統計的有意)の上昇を示した。イソブタノール暴露に伴う、眼科学、血清化学、臓器重量、肉眼的・顕微鏡的病理学に関する変化はなかった(Li et al., 1999)。イソブタノールのNOAECは、3100 mg/m<sup>3</sup>であった。

未発表試験で、ラット雌雄各30匹にイソブタノール0、100、316、1000 mg/kg 体重/日を、最長で13週間強制経口投与した。最高濃度群では、自発運動抑制、運動失調、流涎、努力呼吸、ラ音、衰弱、低体温、痩せが報告されている。自発運動抑制と運動失調は最も一般的な臨床徴候で、暴露4週間後に大部分が消失した。100、316 mg/kg 体重/日群では臨床徴候は何もみられず、臓器重量、肉眼的病理所見、病理組織所見にも暴露に起因する影響は認められなかった(TRL, 1987)。イソブタノールのNOAELは、316 mg/kg 体重/日

であった。

### 8.4.3 酢酸 *s*-ブチルおよび酢酸 *t*-ブチル

酢酸 *s*-ブチルと酢酸 *t*-ブチルに関するデータは、みつからなかった。

## 8.5 長期暴露と発がん性

酢酸ブチルの長期毒性と発がん性に関するデータは、みつからなかった。

*n*-ブタノール、*s*-ブタノール、イソブタノール(それぞれの酢酸ブチルからの代謝物)に関する適切な試験は確認できなかった。しかし *t*-ブタノールについては、米国 NTP の長期発がん性試験において、雌雄各 60 匹を 1 群とした F344/N ラットおよび B6C3F1 マウスへの最大 2 年間の *t*-ブタノール含有飲水投与が実施された。ラットの平均 1 日投与量はおよそ、雄 0、90、200、420 mg/kg 体重、雌 0、180、330、650 mg/kg 体重であった。マウスの平均 1 日投与量は雄 0、540、1040、2070 mg/kg 体重、雌 0、510、1020、2110 mg/kg 体重であった。以上の試験では、最大でおよそ 420 mg/kg 体重/日飲水投与された雄ラットに、尿細管の腺腫とがん(総計)の発生率上昇が認められたことから、発がん性があると報告された。試験終了時の標準的評価では、腺腫とがんの総発生数は 1/50、3/50、4/50、3/50 であった。期間を延長して腎臓を評価したところ、さらに腺腫とがんが確認された。標準的ならびに期間延長した評価による腺腫とがんの総発生数は、8/50、11/50、19/50、13/50 であった。雌ラットに発がん性の徴候は認められなかった(最大で 650 mg/kg 体重/日)。マウスでは、甲状腺の濾胞細胞腺腫とがん(総計)のわずかな増加に基づき、最大で 2070 mg/kg 体重/日を飲水投与した雄マウスに対して、不確実ではあるが発がん性があると考えられた。発生頻度は、1/60、0/59、4/59、2/57 であった。雌マウスでは(最大 2110 mg/kg 体重/日)、甲状腺濾胞細胞腺腫の発生頻度の増加に基づき、発がん性の徴候があると考えられた。発生頻度は、2/58、3/60、2/59、9/59 であった(NTP, 1995)。

## 8.6 遺伝毒性および関連エンドポイント

### 8.6.1 酢酸 *n*-ブチル

酢酸 *n*-ブチルの遺伝毒性に関する *in vivo* データは、確認できなかった。代謝物 *n*-ブタノールの *in vivo* 試験の未発表報告は、入手可能である。Engelhardt と Hoffmann (1998) によるマウス小核試験において、*n*-ブタノール最大 2000 mg/kg 体重の強制経口投与で染色体異常誘発性や染色体分布障害の徴候は確認されなかった。

Table 7: *In vitro* genotoxicity of *n*-butyl acetate.

Test system	End-point	Test concentrations (µg/plate) <sup>a</sup>	Result		Reference
			Without metabolic activation	With metabolic activation	
<i>Salmonella typhimurium</i> strains TA100, TA1535, TA1537, TA98, TA97	Gene mutation	33–10 000	Negative	Negative	Zeiger et al., 1992
<i>Salmonella typhimurium</i> strains TA100, TA1535, TA1537, TA98, TA1538	Gene mutation	1–5000	Negative	Negative	Shimizu et al., 1985
<i>Salmonella typhimurium</i> strains TA100, TA1535, TA1537, TA98, TA94, TA92	Gene mutation	Up to 10 000	Negative	Negative	Ishidate et al., 1984
<i>Escherichia coli</i> strain WP2 <i>uvrA</i>	Gene mutation	1–5000	Negative	Negative	Shimizu et al., 1985
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> strain D61.M	Mitotic aneuploidy	0.25–0.4%	Negative	Not tested	Zimmerman et al., 1985
Chinese hamster lung fibroblasts	Chromosome aberrations; polyploidy	Up to 2000	Negative	Not tested	Ishidate et al., 1984

<sup>a</sup> Unless otherwise indicated.

酢酸 *n*-ブチルの試験は、細菌(ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium*、大腸菌 *Escherichia coli*)や酵母菌(ビール酵母菌 *Saccharomyces cerevisia*)、1つの哺乳類細胞系(チャイニーズハムスター肺線維芽細胞)で、かなり高濃度で適切に行われた(Table 7 参照)。試験結果から、遺伝毒性がないことが分かった。*n*-ブタノールに、*Salmonella typhimurium* に対する変異原性はなく(エームス試験)、*in vitro* でヒトリンパ球やチャイニーズハムスター肺線維芽細胞での染色体損傷や影響は引き起こされなかった(IPCS, 1987)。

### 8.6.2 酢酸イソブチル

酢酸イソブチルの *in vivo* 遺伝毒性に関するデータは、確認できなかった。イソブタノールの *in vivo* 試験に関して、未発表報告は入手可能である。最高で 2000 mg/kg 体重のイソブタノール強制経口投与によるマウス小核試験では、染色体異常誘発性や染色体分布障害の徴候は認められなかった(Engelhardt & Hoffmann, 2000)。(入手できた本試験の詳細は限られているが、陽性・陰性対照物質は想定された反応を示したと考えられている)。

酢酸イソブチルは、(未発表の)エームス試験(Huels AG, 1988b)で *Salmonella typhimurium* に対する変異原性はなかった(本試験のさらなる詳細は入手できなかった)。

### 8.6.3 酢酸 *s*-ブチル

酢酸 *s*-ブチルの関連データは確認できなかった。代謝物 *s*-ブタノールは、*Salmonella*



*typhimurium* のエームス試験株 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 や *Escherichia coli* WP2uvrA/pKM101 に対する変異原性はなく、酵母菌(*Saccharomyces cerevisiae* JD1) に遺伝子変換を引き起こさなかった(Brooks et al., 1988; Elf Atochem, 1989)。*s*-ブタノールも、*in vitro* でチャイニーズハムスター卵巣由来細胞に染色体異常を引き起こさないようである(Brooks et al., 1988)。さらなる酢酸 *s*-ブチル代謝物であるメチルエチルケトン(§7 参照)は、基本的に遺伝毒性は陰性で、*in vitro* および *in vivo* 試験の結果は陰性であった(ECETOC, 2003)。

#### 8.6.4 酢酸 *t*-ブチル

酢酸 *t*-ブチルの *in vivo* 試験において、幼若小核赤血球の発生頻度には統計的有意な増加はみられず、480、1900、7700 mg/m<sup>3</sup> への 6 時間暴露から 24 時間後または 48 時間後に殺処分したラットに、幼若赤血球の割合の低下も認められなかった(Mason, 2000)。

酢酸 *t*-ブチルに、*Salmonella typhimurium* のエームス試験(未発表)株 TA98、TA100、TA102、TA1735、TA1737 や *Escherichia coli* WP2uvrA/pKM101(CM891)への変異原性はなかった(May, 2000)。*in vitro* で、最大濃度 10 mmol/L までヒトリンパ球で染色体異常を引き起こさなかった(Akhurst, 2000)。代謝物 *t*-ブタノールは、細菌試験(エームス試験)やマウスリンフォーマ試験、*in vitro* 細胞遺伝学的試験において、遺伝毒性を示さなかった(IPCS, 1987)。

### 8.7 生殖毒性

#### 8.7.1 生殖能への影響

##### 8.7.1.1 酢酸 *n*-ブチル

雌ラット 37~42 匹を 1 群として、未処置の雄ラットとの交配前および妊娠 1~16 日の間に、0 または 7260 mg/m<sup>3</sup> に 3 週間(5 日/週)暴露したが、交配と繁殖能力(妊娠率、黄体数、着床痕数、吸収数、1 腹あたりの生存数)に影響は認められなかった。暴露したラットには、飼料摂取量の統計的有意な減少と母体毒性(体重減少、肝の絶対重量減少、腎・肺の相対重量の増加)が認められた(Hackett et al., 1983)。

雄 Sprague-Dawley ラット 18 匹を代謝物 *n*-ブタノールおよそ 0、9200、18000 mg/m<sup>3</sup> に(7 時間/日、6 週間)暴露し、未処置の雌と交配したが、妊娠率に影響はなかったと報告されている(Nelson et al., 1989)。

#### 8.7.1.2 酢酸イソブチル

酢酸イソブチルに関するデータは確認できないが、主代謝物であるイソブタノールに関する、未発表の吸入経路での2世代生殖毒性試験については入手できる。雌雄各30匹を1群として、交配前にイソブタノールおよそ0、1500、3100、7700 mg/m<sup>3</sup>に6時間/日、7日/週、10週間全身暴露した。雌は、妊娠20日までの期間暴露し、その後授乳5日目に再開、授乳28日まで継続した。F1ラットは生後29日で離乳させ、次世代として選んだ数匹のラットに生後29日に直接吸入暴露を開始した。この雌雄F1ラット(1群雌雄各30匹)は、交配前10週間暴露した。いずれの暴露濃度でも、親世代への全身毒性や生殖能への影響は認められなかった(WIL Research Laboratories, 2003)。

#### 8.7.1.3 酢酸 s-ブチル

酢酸 s-ブチルに関するデータは、確認できなかった。主代謝物である s-ブタノールのラット2世代生殖毒性試験で、生殖能への影響は報告されていない。Wistarラット雌雄各30匹を1群として、まず s-ブタノールを3.0%(およそ4500 mg/kg 体重/日)以下で飲水投与した。毒性のため仔世代では2.0%(3000 mg/kg 体重/日)に引き下げられた(Cox et al., 1975; Gallo et al., 1977)。

#### 8.7.1.4 酢酸 t-ブチル

酢酸 t-ブチル関連のデータは、確認できなかった。

### 8.7.2 発生毒性

#### 8.7.2.1 酢酸 n-ブチル

ラットとウサギを用いて、酢酸 n-ブチルの発生毒性を検討した(Hackett et al., 1983)。Sprague-Dawleyラット37~42匹を1群として、0または7260 mg/m<sup>3</sup>に7時間/日で、妊娠7~16日、妊娠1~16日、妊娠前3週間(5日/週)および妊娠第1~16日に暴露した。全暴露群のラットを未暴露の雄と交配した。暴露期間中、全暴露群のラットに飼料摂取量の統計的有意な減少が認められた。全暴露群に体重減少(P < 0.01)、肝の絶対重量減少(P = 0.01)、腎と肺の相対重量増加(それぞれ P = 0.03、0.01)などの母体毒性が全暴露群に認められた。発生毒性の軽微な徴候が認められた。全暴露群で、胎仔成長(体重、頭殿長)が統計的有意に低下した。肋骨の異形症発生率の上昇と骨盤骨化不全は、妊娠7~16日暴露群(それ

ぞれ  $P = 0.05$ 、 $0.08$ ) または妊娠 1~16 日暴露群(それぞれ  $P = 0.07$ 、 $0.002$ ) に認められた。さらに、妊娠前および妊娠 1~16 日暴露群( $P = 0.05$ ) では、水尿管症の発生率が上昇した。

雌 New Zealand 白色ウサギ 21~25 匹を 1 群として、妊娠 7~19 日と 1~19 日に酢酸 *n*-ブチル  $0 \text{ mg/m}^3$  と  $7260 \text{ mg/m}^3$  に 7 時間/日暴露した。母体体重への影響はなかったが、暴露群の臓器(腎、脾、肺)絶対重量は、統計的有意に増加していた。妊娠 1~19 日に暴露したウサギの胎仔に、網膜ひだ( $P = 0.04$ )、胸骨分節の不整配列( $P = 0.04$ )、胆嚢の形態変異( $P = 0.05$ ) など、軽微な発生毒性発生率の上昇が認められた(Hackett et al., 1983)。

これらの発生毒性試験は 1 濃度のみの暴露で実施され、そこで母体毒性と胎仔毒性がともに認められたことから、その結果を解釈することは困難である。胎仔毒性が認められたが、母体毒性によって引き起こされた可能性を除外することはできない。

主代謝物である *n*-ブタノールの発生毒性についても調査が行われ、その詳細が報告されている。

雌 Sprague-Dawley ラットおよそ 15 匹を 1 群として、妊娠 1~19 日に *n*-ブタノール  $0$ 、 $11000$ 、 $18000$ 、 $25000 \text{ mg/m}^3$  (7 時間/日)暴露し、妊娠 20 日に胎仔について調査した。濃度  $18000 \text{ mg/m}^3$  以上で、母体毒性が報告されている。 $18000 \text{ mg/m}^3$  以上で、胎仔体重がわずかに減少したが、暴露に起因する奇形や変異の発生率が著しく上昇することはなかった。母体毒性と発生毒性の NOAEC は、 $11000 \text{ mg/m}^3$  と考えられている(Nelson et al., 1989)。

*n*-ブタノールの発生神経毒性試験では、雄 Sprague-Dawley ラット 18 匹を 1 群として、およそ  $0$ 、 $9200$ 、 $18000 \text{ mg/m}^3$  に(7 時間/日、6 週間)暴露後、未暴露の雌と交配した。別の試験では、妊娠ラット 15 匹を 1 群として、妊娠 1~20 日に同様の濃度で暴露後、出産させた。これら 2 群の仔世代の発生神経毒性徴候について、生後 10~90 日に観察した(§ 8.8 参照)。行動評価と神経化学的評価で、限られた影響が  $18000 \text{ mg/m}^3$  暴露群にみられたが、暴露に起因する傾向と断定することはできなかった(Nelson et al., 1989)。

#### 8.7.2.2 酢酸イソブチル

酢酸イソブチルに関するデータは確認できなかった。代謝物であるイソブタノールの発生毒性試験のデータは入手可能である。雌 Wistar ラット(1 群 25 匹)と Himalayan ウサギ(1 群 15 匹)を、妊娠期間中(ラット 6~15 日、ウサギ 7~19 日)、イソブタノール  $0$ 、 $500$ 、 $2500$ 、 $10000 \text{ mg/m}^3$  に 6 時間/日吸入暴露した。 $10000 \text{ mg/m}^3$  暴露群の母ウサギは、妊娠期間中の体重増加量がわずかに減少したが、ラット群では暴露に起因する影響は現れな

った。ラットやウサギの胎仔では、発生毒性や胎仔毒性の徴候は報告されていない(Klimisch, 1990a,b; Klimisch & Hellwig, 1995)。

#### 8.7.2.3 酢酸 *s*-ブチル

酢酸 *s*-ブチルの発生毒性に関するデータは確認できなかった。代謝物 *s*-ブタノールの発生毒性試験では、ラット 15~16 匹を 1 群として妊娠 1~19 日に 0、11000、15000、22000 mg/m<sup>3</sup> に暴露(7 時間/日)した。妊娠 20 日に胎仔を観察した。すべての用量群で母体毒性(成長抑制)が明白であった。最高用量群で胎内生存胎仔数の減少および吸収胚の増加がみられ、15000 mg/m<sup>3</sup> 以上の用量群で胎仔体重は減少した。母体毒性の NOAEC は確認できなかったが、*s*-ブタノールの発生毒性の NOAEC は 11000 mg/m<sup>3</sup> であった(Nelson et al., 1989)。

*s*-ブタノールの 2 世代生殖毒性試験では、Wistar ラット雌雄各 30 匹に 0、0.3、1.0、3.0% (およそ 0、450、1500、4500 mg/kg 体重/日)で飲水投与した。毒性のために、仔世代では最高用量を 2.0%(3000 mg/kg 体重/日)に減量した。妊娠 20 日に胎仔を観察したところ、発生毒性の段階で著しい胎仔体重減少と 2.0%群での骨格成熟遅延がみられたが、骨格や内臓の奇形は認められていないようである。0.3%や 1.0%群に影響はみられなかった。したがって、発生毒性の NOAEL は 1.0%(およそ 1500 mg/kg 体重/日)であった(Cox et al., 1975; Gallo et al., 1977)。

#### 8.7.2.4 酢酸 *t*-ブチル

酢酸 *t*-ブチルの関連データは確認できなかった。*t*-ブタノールの発生毒性は、ある程度の調査が行われている。Sprague-Dawley ラット 15~16 匹を 1 群として、妊娠 1~19 日に *t*-ブタノール 0、6200、11000、15000 mg/m<sup>3</sup> (7 時間/日)で吸入暴露した。妊娠 20 日に胎仔を観察した。最高用量群で母体毒性(成長抑制)が顕著であった。全用量群で胎仔体重が減少し、暴露した同腹仔に骨格変異の発生数が増加した(Nelson et al., 1989)。Swiss-Webster マウスに、妊娠 6~20 日、カロリーの 0、0.5、0.75、1.0%を *t*-ブタノール由来とした液体飼料(3~7 g/kg 体重/日相当量)を与えた。母体体重増加量および新生仔体重は、用量依存的に減少した。立ち直り反射、オープンフィールド行動、断崖回避など、さまざまな試験での数値低下として現れる、行動発達の遅延がみられた。試験実施者は、出生後の生理的・精神運動機能に発達上の遅延を引き起こす作用について、*t*-ブタノールがエタノールのおよそ 5 倍であるとの結論に達した(Daniel & Evans, 1982)。

### 8.8 神経毒性

### 8.8.1 酢酸 *n*-ブチル

揮発によって生成する気相酢酸 *n*-ブチルについて、急性暴露による神経系への影響調査試験が行われた。測定によって、被験物質はエアロゾル状では存在しないことが分かった。ラット 20 匹(雌雄各 10 匹)を 1 群として、0、7200、14000、29000 mg/m<sup>3</sup> の 4 群を 6 時間暴露した。暴露期間中、全用量群に観察された活動低下と刺激(チャンバ壁たたき)への反応低下は、低用量群の“極微”から、高用量群の“軽微～中等度”までの幅がある。結果は、吸入チャンバの窓から見られたラットのみを観察したもので、主観的で不十分であった。10 分間隔 60 分間に評価した自発運動量(暴露終了後 30 分と暴露後 1、7、14 日)は、中間用量群と高用量群で一時的(暴露直後のみ、暴露後 1～14 日を含まない)に低下した。機能観察バッテリー試験(暴露終了後 1.5 時間と暴露後 7 日と 14 日)では、オープンフィールド行動での自発運動量に影響を与えなかった。高用量群のわずかな被毛の乱れ、および中間用量群雌の前肢握力の上昇など、影響が観察されたのは暴露直後のみであった(Bernard & David, 1994)。

別の研究で、ロータロッド試験やホットプレート試験によって、気相の酢酸 *n*-ブチル暴露による Wistar ラットの行動への影響(1 群 10 匹、4 時間暴露、暴露直後)を調査した。ロータロッド試験での ED<sub>50</sub>(50%のラットが 2 分以内に回転する円柱から落下した濃度)はおおよそ 35900 mg/m<sup>3</sup> であったが、ホットプレート試験での ED<sub>50</sub>(対照条件での反応と比較して足を舂める反応の潜時が 50%延長する濃度)はおおよそ 28000 mg/m<sup>3</sup> であった(Korsak & Rydzynski, 1994)。

Sprague-Dawley ラットによる神経毒性試験では、雌雄各 30～40 匹を酢酸 *n*-ブチル 0、2400、7200、14000 mg/m<sup>3</sup> に、6 時間/日、5 日/週、13～14 週間(14 週間に 65 回)暴露した。評価項目は、機能観察バッテリー試験と自発運動(1 群雌雄各 10～15 匹、第 1～13 週)、神経病理学的所見(試験終了時に 1 群雌雄 5 匹の脳、脊髄、脊髄前後根、後根神経節、坐骨神経、脛骨神経の肉眼的・顕微鏡的検査)、スケジュール制御オペラント行動(暴露中と暴露後 2 週間の制限給餌雄ラット 1 群 10 匹)であった。臨床的観察は、暴露前・中・後および機能観察バッテリー試験中に吸入チャンバの窓から行った。いずれの暴露群でも、機能観察バッテリー試験、自発運動、スケジュール制御オペラント行動、肉眼的・顕微鏡的検査では、神経毒性を示す暴露の影響は、認められなかった(Bernard et al., 1996; David et al., 1998)。

*n*-ブタノールの発生神経毒性試験も公表されている(§ 8.7.2.1 参照)。未暴露の雌ラットと *n*-ブタノール 0、9200、18000 mg/m<sup>3</sup> 暴露(7 時間/日、6 週間)の雄ラットとの交配による仔世代、または妊娠 1～20 日に同濃度で暴露した雌ラットの仔世代を、生後 10～90 日に行動および神経化学的パラメータについて評価した。すなわち、金網スクリーン登り、ロータ

ロッド(回転円柱)、オープンフィールドと光電的に観察された活動、回し車、回避条件付け、オペラント条件付け、および脳、小脳、脳幹、中脳でのアセチルコリン、ドパミン、ノルエピネフリン、セロトニン、メチオニンエンケファリン、 $\beta$ エンドルフィン、P物質神経伝達物質などのレベルを評価した。18000 mg/m<sup>3</sup> 暴露群の仔世代ラットに、限られた変化がみられたが、暴露に起因する影響は確認できなかった(Nelson et al., 1989)。

## 8.8.2 酢酸イソブチル

酢酸イソブチルの一次代謝物であるイソブタノールについて、ラットでの神経毒性を評価した。Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹以上を 1 群として、気相イソブタノールおよそ 0、770、3100、7700 mg/m<sup>3</sup> に 6 時間/日、5 日/週、最長 14 週間暴露した。評価項目は、機能観察バッテリー、自発運動、神経病理学、スケジュール制御オペラント行動であった。影響として、暴露中の全暴露群で外部刺激への反応性のわずかな低下のみが報告されており、イソブタノール急性暴露による一時的影響と考えられた(Li et al., 1999)。

## 8.8.3 酢酸 *s*-ブチルおよび酢酸 *t*-ブチル

酢酸 *s*-ブチルと酢酸 *t*-ブチルに関するデータは確認できなかった。

# 9. ヒトへの影響

## 9.1 酢酸 *n*-ブチル

スウェーデンの自発的被験者 10 人による臨床研究では、大多数がおよそ 970 mg/m<sup>3</sup> の 3～5 分間暴露で喉への刺激、およそ 1400 mg/m<sup>3</sup> 暴露で鼻と眼への刺激と喉への強い刺激があったと報告している(Nelson et al., 1943)。主観に基づいて“刺激なし”、“弱い刺激”、“強い刺激”の 3 段階で採点している。別の試験では、過去に溶剤への職業暴露経験のない自発的被験者に対する刺激作用を調査した(Iregren et al., 1993)。異なる計画に基づいて 3 件の暴露試験が実施されている：1) 350、700、1050、1400 mg/m<sup>3</sup> にそれぞれ 24 時間離して 20 分間 4 回(n = 24)、2) 70、1400 mg/m<sup>3</sup> にそれぞれ 7 日間離して 20 分間 2 回(n = 23)、3) 70、700 mg/m<sup>3</sup> にそれぞれ 7 日間離して 4 時間 2 回(n = 12)。知覚刺激(眼、咽喉、鼻、皮膚、呼吸困難、臭気)と中枢神経系刺激(頭痛、吐気など)の 10 段階(0 “刺激なし”～9 “非常に強い刺激”)評価、眼の刺激の各種評価、肺機能検査などを利用した。カテゴリー評点(平均点は基準の最低値)、刺激強度の推定値、さらに眼の発赤、脂質層の厚さ、気管支反応性などによる眼の刺激や肺機能の臨床評価が示すように、これらの暴露では非常に低いレベル

の刺激しか確認されなかった。最高濃度(1400 mg/m<sup>3</sup>で20分、700 mg/m<sup>3</sup>で4時間)での暴露で、眼と気道にわずかな刺激がみられたのみであった(Iregren et al., 1993)。

正常嗅覚の自発的被験者群と嗅覚障害(無嗅覚症)の被験者で、酢酸 *n*-ブチルによる臭気、鼻の刺激、眼の刺激を検出するための濃度反応相関を調査した。嗅覚感度は、鼻の刺激や眼の刺激より高く、濃度上6桁もの差があった(Cometto-Muñiz et al., 2001, 2002)。

化学物質暴露の影響に対して、ヒトが特別に高い感受性を示す場合があり、そのような事象を調査する目的で複数の試験が考案された(Ørbræk et al., 1998; Österberg et al., 2000, 2003)。化学物質過敏性の自覚をもつ被験者が、対照群よりかなり強い刺激と倦怠感を訴え、低濃度酢酸 *n*-ブチルへの暴露によって単純反応時間課題でわずかな成績低下があっても、本物質の強力な不快臭が結果に影響を与える可能性が考えられ、これらの試験から結論を引き出すことは難しい。

酢酸 *n*-ブチル(ペトロラタム中に4%)繰り返しパッチ試験や、被験者(10~55人)の皮膚への酢酸 *n*-ブチル25.5%含有マニキュア液塗布試験など、未公表の試験では刺激や感作の徴候は報告されていない。North American Contact Dermatitis Group(NACDG、北米接触皮膚炎共同研究班)は、化粧品成分ごとの貼付試験での皮膚炎患者149人中1人に、酢酸 *n*-ブチルによる皮膚反応を引き起こされたことから、貼付試験に基づく皮膚炎誘発成分のリストに載せたとみられる(Toy, 1989)。

アレルギー性接触皮膚炎(手、腕、顔の湿疹)を発症したペニシリン製造工場作業員は、貼付試験においてオリーブ油中5%の“酢酸ブチル”(おそらく酢酸 *n*-ブチル)に陽性反応を示した(Roed-Petersen, 1980)。

## 9.2 酢酸イソブチル

酢酸イソブチル(ペトロラタム中2%)について、炎症(48時間密封貼付試験)や感作(28被験者によるマキシマイゼーション試験)の徴候は報告されていない(Opdyke, 1978)。

## 9.3 酢酸 *s*-ブチルおよび酢酸 *t*-ブチル

酢酸 *s*-ブチルや酢酸 *t*-ブチルのヒトへの影響に関するデータは確認されていない。

## 10. 実験室および自然界の生物への影響

Table 8: Data on the acute toxicity of butyl acetates to aquatic organisms.\*

Organism	Isomer	Exposure (h)	Test	Value (mg/litre)	Reference	
<b>Microorganisms</b>						
<i>Pseudomonas putida</i>	<i>n</i> -Butyl acetate	16	EC <sub>3</sub>	115	Bringmann & Kühn, 1980	
	Isobutyl acetate	16	EC <sub>3</sub>	200		
	<i>tert</i> -Butyl acetate	16	EC <sub>3</sub>	78		
<i>Microcystis aeruginosa</i>	<i>n</i> -Butyl acetate	192	EC <sub>3</sub>	280	Bringmann & Kühn, 1978b	
		192	EC <sub>3</sub>	420		Bringmann & Kühn, 1978a
	Isobutyl acetate	192	EC <sub>3</sub>	205	Bringmann & Kühn, 1978b	
	<i>tert</i> -Butyl acetate	192	EC <sub>3</sub>	420		
<i>Chilomonas paramecium</i>	<i>n</i> -Butyl acetate	48	EC <sub>3</sub>	671	Bringmann & Kühn, 1981	
	Isobutyl acetate	48	EC <sub>3</sub>	600		
	<i>tert</i> -Butyl acetate	48	EC <sub>3</sub>	463		
<i>Entosiphon sulcatum</i>	<i>n</i> -Butyl acetate	72	EC <sub>3</sub>	321	Bringmann & Kühn, 1980	
	Isobutyl acetate	72	EC <sub>3</sub>	411		
	<i>tert</i> -Butyl acetate	72	EC <sub>3</sub>	970		
<i>Uronema parduczi</i>	<i>n</i> -Butyl acetate	20	EC <sub>3</sub>	574	Bringmann & Kühn, 1981	
	Isobutyl acetate	20	EC <sub>3</sub>	727		
	<i>tert</i> -Butyl acetate	20	EC <sub>3</sub>	1850		
<i>Tetrahymena thermophila</i>	<i>sec</i> -Butyl acetate	48	EC <sub>10</sub> (growth)	141–155	Pauli et al., 1993	
		48	EC <sub>20</sub> (growth)	166–183		
		48	EC <sub>90</sub> (growth)	234–316		
		48	NOEC (growth)	110–126		
<b>Plants</b>						
<i>Scenedesmus subspicatus</i>	<i>n</i> -Butyl acetate	72	EC <sub>90</sub> (growth)	675	IUCLID, 2000	
		72	EC <sub>10</sub> (growth)	296		
		72	EC <sub>90</sub> (growth)	1541		
<i>Scenedesmus quadricauda</i>	<i>n</i> -Butyl acetate	192	EC <sub>3</sub> (cell count)	21	Bringmann & Kühn, 1980	
		192	EC <sub>3</sub> (cell count)	80		
		192	EC <sub>3</sub> (cell count)	3700		
<b>Invertebrates</b>						
<i>Daphnia magna</i>	<i>n</i> -Butyl acetate	24	EC <sub>50</sub> (immobilization)	72.8	IUCLID, 2000	
		24	EC <sub>50</sub> (immobilization)	205		Bringmann & Kühn, 1982
		24	EC <sub>0</sub> (immobilization)	93		
		24	EC <sub>100</sub> (immobilization)	500		
	Isobutyl acetate	24	EC <sub>50</sub> (immobilization)	250–342		
		24	EC <sub>0</sub> (immobilization)	119		
		24	EC <sub>100</sub> (immobilization)	638		
Brine shrimp ( <i>Artemia salina</i> )	<i>n</i> -Butyl acetate	24	LC <sub>50</sub>	150	Price et al., 1974	
	<i>n</i> -Butyl acetate	48	LC <sub>50</sub>	32		
	Isobutyl acetate	24	LC <sub>50</sub>	1200		
<b>Fish</b>						
Bluegill ( <i>Lepomis macrochirus</i> )	<i>n</i> -Butyl acetate	96	LC <sub>50</sub>	100	Dawson et al., 1975–1976	
Golden orfe ( <i>Leuciscus idus melanotus</i> )	Isobutyl acetate	48	LC <sub>50</sub>	71–141	Juhnke & Lüdemann, 1978	
		48	LC <sub>0</sub>	44–70		
		48	LC <sub>100</sub>	72–176		
	<i>tert</i> -Butyl acetate	48	LC <sub>50</sub>	361–423		



Table 8 (contd)

Organism	Isomer	Exposure (h)	Test	Value (mg/litre)	Reference
Golden orfe (contd)		48	LC <sub>0</sub>	348-378	
		48	LC <sub>100</sub>	418-432	
		96	LC <sub>50</sub>	62	IUCLID, 2000
		96	LC <sub>0</sub>	50	
		96	LC <sub>100</sub>	80	
Atlantic silverside ( <i>Menidia beryllina</i> )	<i>n</i> -Butyl acetate	96	LC <sub>50</sub>	185	Dawson et al., 1975-1976
Fathead minnow ( <i>Fimephales promelas</i> )	<i>n</i> -Butyl acetate	96	LC <sub>50</sub>	18*	Brooke et al., 1984

\* All toxicity values were derived from studies carried out in static test systems with the exception of that marked with an asterisk (\*), which was carried out under flow-through conditions.

## 10.1 水生環境

Table 8 は、酢酸ブチルの水生生物への急性毒性データである。

酢酸ブチルの急性水生毒性値は 2 桁以上の差が出ることもあり、どの栄養段階についても、その他の段階と比較して、つねに感受性が高いあるいは低いということとはできない (Staples, 2001)。酢酸 *n*-ブチルには、中等度の揮発性がある。暴露にあたって揮発性を考慮するよう管理された水生毒性試験は少ないが、試験系からの揮発量はかなり少ないと考えられ、試験結果を無効にするほどではない (SIDS, 2001)。

## 10.2 陸生環境

酢酸 *t*-ブチルのレタス (*Lactuca sativa*) への毒性を、水耕溶液と土壌とで測定した (Adema & Henzen, 2001)。土壌での生長に対する 14 日間 NOEC は 100 mg/L で、対応する枯死に対する NOEC は >1000 mg/L であった。水耕溶液での生長に対する 16 日間 NOEC は 32 mg/L で、対応する枯死に対する NOEC は 320 mg/L であった。

## 11. 影響評価

### 11.1 健康への影響評価

#### 11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

##### 11.1.1.1 酢酸 *n*-ブチル

症例対照研究や疫学調査において、酢酸 *n*-ブチル暴露に起因すると考えられる全身への影響は確認できなかった。700 mg/m<sup>3</sup>への4時間暴露で、自発的被験者の眼と気道にわずかな刺激が認められた(Iregren et al., 1993)。

実験動物による試験では、発がん性、生殖毒性、発生毒性について、直接の裏付けとなる十分なデータは確認できなかった。*n*-ブタノールの発生毒性試験のデータから、酢酸 *n*-ブチルの主要代謝物である *n*-ブタノールの母体毒性と発生毒性のNOAECはおよそ11000 mg/m<sup>3</sup>で、発生毒性物質でないことを示している(Nelson et al., 1989)。入手した酢酸 *n*-ブチルの遺伝毒性データ(*n*-ブタノールでの複数の *in vitro* 検査と1件の *in vivo* 試験、Engelhardt & Hoffmann, 1988)は、遺伝毒性陰性を示唆している。

急性吸入試験でのさまざまな結果、特に噴霧器で発生させた空気に暴露したラットでの解釈は難しい。毒性の違いは、空気発生法の違い(揮発対噴霧、蒸気対エアロゾルなど、Anonymous, 1992)に因ると解釈されてきたが、霧状の酢酸 *n*-ブチルでの複数の試験結果がすでに矛盾している。さらに、これらの試験での酢酸 *n*-ブチル微粒子は極めて寿命が短く、事実上存在しないほど試験濃度が低かったことなどから、確認された死亡数がエアロゾルの存在に起因すると断定することはできない。適切な計画のもとで実施された最近の試験結果では、LC<sub>50</sub>が45000 mg/m<sup>3</sup>を上回り(Nachreiner, 1994)、4時間単回吸入暴露による酢酸 *n*-ブチルの毒性は低いことが分かる。さらに、14000 mg/m<sup>3</sup>以下の酢酸 *n*-ブチル蒸気への13週間反復暴露で致死性がみられなかったことで、LC<sub>50</sub>の高い数値の信頼性が高まった。また、酢酸 *n*-ブチルは、経口投与や経皮塗布でも急性毒性が非常に低い。

およそ7260 mg/m<sup>3</sup>暴露のラットの行動にわずかに一過性の影響(6時間暴露後)、および体重、肝の絶対重量、腎と肺の相対的重量(7時間/日、10~31日)などへの影響がみられた(Hackett et al., 1983; Bernard & David, 1994)。また、ラットを酢酸 *n*-ブチル0、2400、7200、14000 mg/m<sup>3</sup>に13~14週間暴露する亜慢性試験2件が実施された(Bernard & David, 1996; Bernard et al., 1996)。7200 mg/m<sup>3</sup>暴露ラットには、平均体重の低下、平均体重増加量の低下、一過性の自発運動(神経系)低下、極微~軽度の嗅上皮壊死が認められた。嗅上皮変性は、嗅上皮細胞での加水分解による、酢酸遊離に起因する、短鎖アルコールの酢酸エステルに吸入暴露したラットによくみられる病変である。ラットは絶対的鼻呼吸であるため、暴露量のうち鼻の嗅上皮への送達用量がヒトより多い。したがって、ヒトの健康に対する嗅上皮変性の重要性は明確でない。最高で14000 mg/m<sup>3</sup>への暴露では、持続的な神経毒性はみられなかった。全身および局所的影響が起り、BernardとDavid(1996)の亜慢性試験でNOAECは2400 mg/m<sup>3</sup>とされている。

#### 11.1.1.2 酢酸イソブチル、酢酸 *s*-ブチル、酢酸 *t*-ブチル

他の酢酸ブチル異性体のデータは限られている。実験動物での試験結果から判断すると、刺激も酢酸イソブチルの重要影響と考えられる。発がん性については十分なデータが得られなかったが、遺伝毒性試験の結果は発がん性がないことを示している。代謝物である *t*-ブタノールでは、ラットとマウスに対する発がん性の徴候がいくつか認められるが、遺伝毒性試験では何ら活性が認められなかった。生殖毒性や発生毒性を直接評価するデータは見当たらない。代謝物であるイソブタノールと *s*-ブタノールの発生毒性試験の結果は、何ら発生毒性を引き起こす可能性はないことを示している。

#### 11.1.2 耐容摂取量および耐容濃度の設定基準

酢酸 *n*-ブチルに関する量的指針では、暴露限界を導くための考えうる基準を例示している。酢酸イソブチル、酢酸 *t*-ブチル、酢酸 *s*-ブチルに関するデータは、耐容摂取量や耐容濃度を導くには不十分である。

ラットの13週間吸入試験で、NOAECは2400 mg/m<sup>3</sup> (6時間/日、5日間/週暴露)であった(Bernard & David, 1996; David et al., 2001)。さらに高濃度の暴露では、成長抑制、自発運動の一時的低下(神経系)、嗅上皮の軽微～軽度の壊死などが認められた。長期暴露の影響に関するデータは見当たらなかった。酢酸 *n*-ブチルの耐容濃度は、中期試験から次のように算出され、不確実係数1000が適用される。すなわち、種内変動10、種間外挿10、中期から長期暴露への外挿10を乗じた数字である。

$$\begin{aligned} \text{TC} &= (2400 \text{ mg/m}^3/1000) \times (6/24) \times (5/7) \\ &= 0.4 \text{ mg/m}^3(\text{有効数字1桁に丸める}) \end{aligned}$$

すなわち：

- ・ 上記にまとめたように、2400 mg/m<sup>3</sup> は、ラットでの適正基準を満たした吸入試験で報告されたNOAEC最低値である。
- ・ 6/24 および 5/7 は、ラットの間歇暴露(6時間/日、5日間/週)での数値をヒトの連続暴露に変換する係数である。
- ・ 1000 は不確実係数(種間外挿 ×10、種内変動 ×10、中期暴露から長期暴露への外挿 ×10)である。

入手できる限られたヒトのデータに基づいた、きわめて安全側に立った数値である。

経口経路での耐容摂取量を引き出すためのデータは見当たらなかった。

### 11.1.3 リスクの総合判定例

暴露のデータは、リスクの総合判定を実施するには一般に不十分である。家庭内での酢酸 *n*-ブチルの代表的濃度が確認された唯一の試験では(Seifert et al., 1989)、最低でも上記耐容濃度の 1/20(最高で 0.02 mg/m<sup>3</sup>)以上と報告されていた。スイスの試験(Rothweiler et al., 1992)では、新築および最近改装された建物で、最高 0.5 mg/m<sup>3</sup> の酢酸ブチルが報告されたが、これは最高濃度で時間の経過に伴い低下するようである。

### 11.1.4 ヒトの健康リスク評価における不確実性

環境媒体中の酢酸ブチル異性体の濃度に関するデータが不足しており、ヒトの暴露を評価することは難しい。また、酢酸 *n*-ブチルの毒性プロファイルは限られているため、不確実性も存在する。この異性体への暴露によって引き起こされる可能性のある全身性影響を評価できるような、ヒトの(症例対照研究や疫学的)データは見当たらない。酢酸 *n*-ブチル暴露の影響に関しては、実験動物での試験データも一貫性に欠けるもので、したがって解釈が難しい。さらに、酢酸 *n*-ブチルの発がん性評価に役立つデータは見当たらないが、異性体およびその主代謝物である *n*-ブタノールの遺伝に関する毒性プロファイルには、遺伝毒性は認められない。他の酢酸ブチル異性体(酢酸イソブチル・*s*-ブチル・*t*-ブチル)に関するデータはさらに少なく、これら異性体への暴露によるリスクの評価を困難にしている。

## 11.2 環境への影響評価

酢酸 *n*-ブチルと酢酸イソブチルに、環境中での持続性、および生物蓄積性はみられない。環境中に放出された酢酸 *n*-ブチルと酢酸イソブチルの大半は大気中に分配され、ヒドロキシラジカルとの光酸化反応によって分解すると考えられる。毒性データから、酢酸 *n*-ブチルと酢酸イソブチルは水生生物に対し弱～中等度の毒性をもつことが分かる。環境中の測定濃度データは不足しているが、流出または事故による放出の場合を除き、水生生物への影響を引き起こさないと考えられる。陸生生物に対する酢酸ブチルの毒性を示すデータは、土壌および水耕試験系でのレタスの酢酸 *t*-ブチル暴露に関するもののみである。本試験は、陸生生物に対する毒性の評価に適していなかった。

## 12. IOMC によるこれまでの評価

1967年に開催された第11回会議において、JECFAが酢酸ブチルを評価したが、データ不足のため委員会は許容1日摂取量を設定することができなかった(JECFA, 1968)。

JECFA第49回会合では、直鎖飽和脂肪族カルボン酸と脂肪族非環式第1級アルコールからなる酢酸 *n*-ブチルを含むエステルについて、食品香料添加剤の安全性評価法を用いて評価が行われた。委員会では、現時点の推定摂取濃度(米国 170 µg/人/日、ヨーロッパ 1200 µg/人/日)に基づいて、食品香料添加剤としての利用に安全性の問題はないとの結論に達した(JECFA, 1998)。

酢酸 *n*-ブチルと酢酸イソブチルは、OECDのHigh Production Volume Programme(高生産量既存化学物質点検プログラム)において評価が行われている(SIDS, 2001, 2003)。

## REFERENCES

Adema DMM, Henzen L (2001) DE invloed van 50 prioritaire stoffen op de groei van *Lactuca sativa*. Delft, TNO (TNO Report No. 21003).

Akhurst LC (2000) *Report to Lyondell Chemicals Worldwide. Tertiary-butyl acetate: In vitro mammalian chromosome aberration test in human lymphocytes*. Huntingdon, Cambridgeshire, Huntingdon Life Sciences Ltd, pp. 1–29.

Alexandersson R, Hedenstierna G (1988) Respiratory hazards associated with exposure to formaldehyde and solvents in acid-curing paints. *Archives of Environmental Health*, 43:222–227.

Amoore JE, Hautala E (1983) Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *Journal of Applied Toxicology*, 3:272–290.

Anonymous (1992) Notice of intended changes — *n*-butyl acetate and formaldehyde. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 7:846–851.

Anonymous (1996) Shell Chemical reports "surprising" results of *n*-butyl acetate tests. *Pesticide and Toxic Chemical News*, 24:16.

Barton HA, Deisinger PJ, English JC, Gearhart JM, Faber WD, Tyler TR, Banton MI, Teeguarden J, Andersen ME (2000) Family approach for estimating reference concentrations/doses for series of related organic chemicals. *Toxicological Sciences*, 54:251–261.

BASF AG (1988a) *Study on the acute inhalation toxicity LC<sub>50</sub> of n-butyl acetate in rats 4-h exposure*. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft, Abteilung Toxikologie (Project No. 1310001/887001) [cited in Norris et al., 1997].

BASF AG (1988b) *Study on the acute inhalation toxicity LC<sub>50</sub> of n-butyl acetate as a liquid aerosol in rats 4-h exposure*. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft, Abteilung Toxikologie (Project No. 1310535/887063) [cited in Norris et al., 1997].

BASF AG (1988c) *Study on the acute inhalation toxicity LC<sub>50</sub> of n-butyl acetate as a vapor in rats 4-h exposure*. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft, Abteilung Toxikologie (Project No. 1310535/887044) [cited in Norris et al., 1997].

BASF AG/NOTOX C. V. (1988) *Acute inhalation toxicity study of n-butyl acetate in the rat*. 's Hertogenbosch, NOTOX C.V. (Reference No. 0849/153) [cited in Norris et al., 1997].

Bennick JE (1997) *Acute inhalation toxicity study in rats*. Sugar Land, TX, Stillmeadow, Inc. (Study No. 3639-97) (available from the National Technical Information Service, Springfield, VA; Order No. OTSO0573684-1).

Berdowski JJM, Jonker WJ (1993) *Industriële emissies in Nederland. Bedrijfsgroepen individuele stoffen en verdeling over regio's. Vijfde inventarisatieronde — 1990*. The Hague, Ministry of Housing, Physical Planning and Environment.

Bernard LG, David RM (1994) *n-Butyl acetate. An acute inhalation toxicity study in the rat*. HAEL No. 93-0305, KAN 900710, CAS No. 000123-86-4. *Final report*. Rochester, NY, Eastman Kodak Company, Corporate Health and Environmental Laboratories, Toxicological Sciences Laboratories (Laboratory Project Identification No. 93-030512) (courtesy of the Manager of the Oxo Process Panel of the Chemical Manufacturers Association, Washington, DC).

Bernard LG, David RM (1995) *n-Butyl acetate. A two-week inhalation probe study*. HAEL No. 94-0305, KAN 900710, CAS No. 000123-86-4. *Final report*. Rochester, NY, Eastman Kodak Company, Corporate Health and Environmental Laboratories, Toxicological Sciences Laboratories (Laboratory Project Identification No. 94030513) (available from the National Technical Information Service, Springfield, VA; Order No. OTSO0558851).

Bernard LG, David RM (1996) *n-Butyl acetate. A thirteen-week subchronic inhalation toxicity study in the rat*. HAEL No. 94-0305, KAN 900710, CAS No. 000123-86-4. *Final report*. Rochester, NY, Eastman Kodak Company, Corporate Health and Environmental Laboratories, Toxicological Sciences Laboratories (Laboratory Project Identification No. 94030517) (available from the National Technical Information Service, Springfield, VA; Order No. OTSO0558876).

Bernard LG, David RM, Hosenfeld RS (1996) *n-Butyl acetate. A thirteen-week subchronic inhalation neurotoxicity study in the rat. HAEL Nos. 93-0305 and 94-0306, KAN 900710, CAS No. 000123-86-4. Final report.* Rochester, NY, Eastman Kodak Company, Corporate Health and Environmental Laboratories, Toxicological Sciences Laboratories (Laboratory Project Identification No. 93-030515).

Bisesi MS (1994) Esters. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's industrial hygiene and toxicology*, 4th ed. Vol. IID. New York, NY, J. Wiley & Sons, pp. 2967–3118.

Bos PMJ, Zwart A, Reuzel PGJ (1992) Evaluation of the sensory irritation test for the assessment of occupational health risk. *CRC Critical Reviews in Toxicology*, 21:423–450.

Bringmann G, Kühn R (1978a) [Limiting values for the damaging effects of water pollutant material to blue-green algae (*Microcystis aeruginosa*) and green algae (*Scenedesmus quadricauda*) using the cell multiplication inhibition test.] *Vom Wasser*, 80:45–60 (in German).

Bringmann G, Kühn R (1978b) Testing of substances for their toxicity threshold: model organisms *Microcystis (Diplocystis) aeruginosa* and *Scenedesmus quadricauda*. *Mitteilungen Internationalen Vereinigung für Theoretische und Angewandte Limnologie*, 21:275–284.

Bringmann G, Kühn R (1980) Comparison of the toxicity thresholds of water pollutants to bacteria, algae, and protozoa in the cell multiplication inhibition test. *Water Research*, 14(3):231–241.

Bringmann G, Kühn R (1981) Vergleich der Wirkung von Schadstoffen auf flagellate sowie ciliate bzw. auf holozoische bakterienfressende sowie saprozoische Protozoen. *GWF-Wasser/Abwasser*, 122(H7):308–313.

Bringmann G, Kühn R (1982) [Results of toxic action of water pollutants on *Daphnia magna* Straus tested by an improved standardized procedure.]. *Zeitschrift für Wasser und Abwasser Forschung*, 15:1–6 (in German).

Brooke LT, Call DJ, Geiger DL, Northcott CE (1984) *Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (Pimephales promelas)*. Vol. 1. Superior, WI, University of Wisconsin, Center for Lake Superior Environmental Studies.



Brooks TM, Meyer AL, Hutson DH (1988) The genetic toxicology of some hydrocarbon and oxygenated solvents. *Mutagenesis*, 3:227–231 [cited in ECETOC, 2003].

Buchbauer G, Jirovetz L, Wasicky M, Nikiforov A (1993) Headspace analysis of aroma constituents of sunflower stems. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*, 347(10–11):465–467.

Bushy Run Research Center (1987) *n-Butyl acetate: Acute vapor inhalation toxicity test in rats*. Export, PA, Bushy Run Research Center (Project Report No. 50-116) (courtesy of the Manager of the Oxo Process Panel of the Chemical Manufacturers Association, Washington, DC).

CEH (1999) *CEH marketing research report, Oxo Chemicals*. Menlo, CA, SRI International, Chemical Economics Handbook [cited in SIDS, 2001].

CEH (2003) *CEH marketing research report (610.7000 A, March 2003) on alkyl acetates*. Prepared by S. Bizzari with T. Kalin and Y. Ishikawa. Menlo, CA, SRI International, Chemical Economics Handbook [cited in SIDS, 2003].

Cometto-Muñiz JE, Cain WS, Abraham MH, Gola JMR (2001) Ocular and nasal trigeminal detection of butyl acetate and toluene presented singly and in mixtures. *Toxicological Sciences*, 63:233–244.

Cometto-Muñiz JE, Cain WS, Abraham MH, Gola JMR (2002) Psychometric functions for the olfactory and trigeminal detectability of butyl acetate and toluene. *Journal of Applied Toxicology*, 22:25–30.

Cox GE, Bailey DE, Morgareidge K (1975) *Toxicity studies in rats with 2-butanol including growth, reproduction, and teratologic observation*. Molndal, Astra Nutrition, Food and Drug Research Laboratories (LaB No. 2093; with TSE 8(e) cover note dated 11 May 1992 by Shell Oil, Houston, TX) [cited in ECETOC, 2003].

Cresci A et al. (1985) [Exposure to solvents in shoe and leather factories.] *Nuovi Annali d'Igiene e Microbiologia*, 36:61–76.

Crump DR (1995) Volatile organic compounds in indoor air. *Issues in Environmental Science and Technology*, 4:109–124.

Dahl AR, Miller SC, Petridou-Fischer J (1987) Carboxylesterases in the respiratory tracts of rabbits, rats and Syrian hamsters. *Toxicology Letters*, 36:129–136.

Daniel MA, Evans MA (1982) Quantitative comparison of maternal ethanol and maternal tertiary butanol diet on postnatal development. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 222:294–300.

David RM, Tyler TR, Ouellette R, Faber WD, Banton MI, Garman RH, Gill MW, O'Donoghue JL (1998) Evaluation of subchronic neurotoxicity of *n*-butyl acetate vapor. *Neurotoxicology*, 19:809–822.

David RM, Tyler TR, Ouellette R, Faber WD, Banton MI (2001) Evaluation of subchronic toxicity of *n*-butyl acetate vapor. *Food and Chemical Toxicology*, 39:877–886.

Dawson GW, Jennings AL, Drozdowski D, Rider E (1975–1976) The acute toxicity of 47 industrial chemicals to fresh and saltwater fishes. *Journal of Hazardous Materials*, 1(4):303–318.

Debets FMH (1986) *Evaluation of the acute inhalation toxicity study of T-3916 in the rat.* 's Hertogenbosch, NOTOX C.V.

De Bortoli M, Mølhave L, Ullrich D (1987) European interlaboratory comparison of passive samplers for organic vapour monitoring in indoor air. In: Commission of the European Communities, ed. *Diffusive sampling: an alternative approach to workplace air monitoring*. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, pp. 238–241 (Publication No. EUR 10555).

DeGeorge G (1997a) *Primary dermal irritation in rabbits*. Spinnerstown, PA, MB Research Laboratories, Inc. (Research Project No. MB 97-6119.03; available from the National Technical Information Service, Springfield, VA; Order No. OTSO0573684-1).

DeGeorge G (1997b) *Primary eye irritation/corrosion in rabbits*. Spinnerstown, PA, MB Research Laboratories, Inc. (Research Project No. MB 97-6119.04; available from the National Technical Information Service, Springfield, VA; Order No. OTSO0573684-1).

DeGeorge G (1997c) *Acute dermal toxicity in rabbits/LD50 in rabbits*. Spinnerstown, PA, MB Research Laboratories, Inc. (Research Project No. MB 97-6119.02; available from

the National Technical Information Service, Springfield, VA; Order No. OTSO0573684-1).

DeGeorge G (1997d) *Single dose oral toxicity in rats/LD50 in rats*. Spinnerstown, PA, MB Research Laboratories, Inc. (Research Project No. MB 97-6119.01; available from the National Technical Information Service, Springfield, VA; Order No. OTSO0573684-1).

Deisinger PJ, English JC (1997d) *The in vivo pharmacokinetics of n-butyl acetate in rats after iv administration. HAEL No. 94-0306, CAS No. 00123-86-4, KAN 900710. Final report*. Rochester, NY, Eastman Kodak Company, Corporate Health and Environmental Laboratories, Toxicological Sciences Laboratories (Laboratory Project Identification No. 94-0306BT01).

De Medinilla J, Espigares M (1988) Contamination by organic solvents in auto paint shops. *Annals of Occupational Hygiene*, 32:509–513.

Devos M, Patte F, Rouault J, Laffort P, Van Gemert LJ (1990) *Standardized human olfactory thresholds*. Zeist, TNO Nutrition and Food Research (TNO Report No. 2639-A).

Doorgeest T, Meijer PB, De Mik G (1986) *Chronische effecten tengevolge van blootstelling aan organische oplosmiddelen*. Voorburg, Directorate General of Labour, Ministry of Social Affairs and Employment (Report No. S 29-1).

Düblin T, Thöne HJ (1989) Quantitative analyses of organic multicomponent mixtures of gases and vapors in industrial air emissions by IR-spectroscopy. *Fresenius' Zeitschrift für Analytische Chemie*, 335:279–285.

ECETOC (1992) *Eye irritation: reference chemicals databank*. Brussels, European Chemical Industry Ecology & Toxicology Centre, pp. A9–10 (Technical Report No. 48).

ECETOC (2003) *sec-Butanol (CAS No. 78-92-2)*. Brussels, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (JACC No. 43).

Elf Atochem (1989) Butanol secondaire. Test d'Ames, essai de mutation réverse sur *Salmonella typhimurium*. Report RS860890421/JV2, prepared by Sanofi Recherche, Montpellier, for Elf Atochem, Paris [cited in ECETOC, 2003].

Engelhardt D, Hoffmann HD (1998) *Cytogenetic study in vivo with BOH in the mouse micronucleus test — single oral administration*. Ludwigshafen/Rhein, BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology (Project No. 26M0346/974126) [cited in SIDS, 2001].

Engelhardt D, Hoffmann HD (2000) *Cytogenetic study in vivo with isobutanol in the mouse micronucleus test — single oral administration*. Ludwigshafen/Rhein, BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology (Project No. 26M0243/994085) [cited in SIDS, 2003].

Essig KM, Groth G, Freundt KJ (1989) Different elimination of *n*-butyl acetate and *t*-butyl acetate. *Archives of Pharmacology*, Suppl. 340:R33 (Abstract No. 87).

Ferrari C, Roche A, Jacob V, Foster P, Baussand P (1996) Kinetics of the reaction of OH radicals with a series of esters under simulated conditions at 295 K. *International Journal of Chemical Kinetics*, 28(8):609–614.

Franke JP, Wijsbeek J, De Zeeuw RA, Moller MR, Niermeyer H (1988) Systematic analysis of solvents and other volatile substances by gas chromatography. *Journal of Analytical Toxicology*, 12:20–24.

Gad SC, Dunn BJ, Dobbs DW, Reilly C, Walsh RD (1986) Development and validation of an alternative dermal sensitization test: the mouse ear swelling test (MEST). *Toxicology and Applied Pharmacology*, 84:93–114.

Gallo MA, Oser BL, Cox GE, Baily DE (1977) Studies on the long-term toxicity of 2-butanol. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 41:135 (abstract).

Gardin H, Lebeault JM, Pauss A (1999) Biodegradation of xylene and butyl acetate using an aqueous–silicon oil two-phase system. *Biodegradation*, 10(3):193–200.

Gentry SJ, Walsh PT (1987) Eight-h TWA personal monitoring using a diffusive sampler and short-term stain tube. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 43:287–292.

Girkin R, Kirkpatrick D (2000) *Report to Lyondell Chemicals Worldwide. <sup>14</sup>C-[Tertiary-butyl acetate]: Metabolism and pharmacokinetic study in the rat after inhalation*. Huntingdon, Cambridgeshire, Huntingdon Life Sciences Ltd, pp. 1–90.

Gomez E, Ledbetter CA, Harstell PL (1993) Volatile compounds in apricot, plum, and their interspecific hybrids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 41:1669–1676.

Gosink TA, Kelley JJ, Koci BR, Burton TW, Tumeo MA (1991) Butyl acetate, an alternative drilling-fluid for deep ice-coring projects. *Journal of Glaciology*, 37(125):170–176.

Groth G, Freundt KJ (1991) Blutalkohol unter Anwesenheit von *n*-Butylacetat. *Blutalkohol*, 28:166–173.

Hackett PL, Brown MG, Buschbom RL, Clark ML, Miller RA, Music RL, Rowe SE, Schirmer RE, Sikov MR (1983) *Teratogenic study of ethylene and propylene oxide and n-butyl acetate*. Springfield, VA, US Department of Commerce, National Technical Information Service (Report No. PB83-258038).

Hiipakka D, Samimi B (1987) Exposure of acrylic fingernail sculptors to organic vapors and methacrylate dusts. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 48:230–237.

Huels AG (1988a) Report 1187 (unpublished) [cited in SIDS, 2003].

Huels AG (1988b) Report 88/191 (unpublished) [cited in SIDS, 2003].

IPCS (1987) *Butanols — four isomers: 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, isobutanol*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 65).

IPCS (2002) *International Chemical Safety Card — tert-Butyl acetate*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 1445) (available at: [http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/\\_icsc14/icsc1445.pdf](http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc14/icsc1445.pdf)).

IPCS (2003a) *International Chemical Safety Card — n-Butyl acetate*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0399) (available at: [http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/\\_icsc03/icsc0399.pdf](http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc03/icsc0399.pdf)).

IPCS (2003b) *International Chemical Safety Card— Isobutyl acetate*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0494) (available at: [http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/\\_icsc04/icsc0494.pdf](http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc04/icsc0494.pdf)).

IPCS (2003c) *International Chemical Safety Card— sec-Butyl acetate*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0840) (available at: [http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/\\_icsc08/icsc0840.pdf](http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc08/icsc0840.pdf)).

Iregren A, Loeff A, Toomingas A, Wang Z (1993) Irritation effects from experimental exposure to *n*-butyl acetate. *American Journal of Industrial Medicine*, 24:727–742.

Ishidate MJ, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A (1984) Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food and Chemical Toxicology*, 22:623–636.

IUCLID (2000) *IUCLID datasheet for butyl acetate*. Ispra, European Chemicals Bureau, International Uniform Chemical Information Database.

Ivanetich KM, Lucas S, Marsh JA, Ziman MR, Katz ID, Bradshaw JJ (1978) Organic compounds. Their interaction with and degradation of hepatic microsomal drug-metabolizing enzymes *in vitro*. *Drug Metabolism and Disposition*, 6:218–225.

JECFA (1968) *Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: some flavouring substances and non-nutritive sweetening agents. 11th report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations; and Geneva, World Health Organization (FAO Nutrition Meetings Report Series No. 44; WHO Technical Report Series No. 383).

JECFA (1998) *Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Esters of aliphatic acyclic primary alcohols with aliphatic linear saturated carboxylic acids. 49th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*. Geneva, World Health Organization (WHO Food Additives Series 40).

Johannes I, Mölder L, Tamvelius H (1997) Hydrolysis of butyl acetate. *Oil Shale*, 14(4):579–590.

Johnson D, Andino JM (2001) Laboratory studies of the OH-initiated photooxidation of ethyl-*n*-butyl ether and di-*n*-butyl ether. *International Journal of Chemical Kinetics*, 33(5):328–341.

Juhnke I, Lüdemann D (1978) [Results of the examination of the effects of 200 chemical compounds on fish toxicity using the golden orfe test.] *Zeitschrift für Wasser und Abwasser Forschung*, 11(5):161–164 (in German).

Jüttner F (1992) Flavour compounds in weakly polluted rivers as a means to differentiate pollution sources. *Water Science and Technology*, 25(2):155–164.

Kaneko T, Wang PY, Sato A (1994) Partition coefficients of some acetate esters and alcohols in water, blood, olive oil, and rat tissues. *Occupational and Environmental Medicine*, 51:68–72.

Karickhoff S, Brown DS, Scott TA (1979) Sorption of hydrophobic pollutants on natural sediments. *Water Research*, 13:421–428.

Kay IH (1953) *Report to the Texas Company. Toxicity studies on TFA-168*. Northbrook, IL, Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. (available from the National Technical Information Service, Springfield, VA; Order No. OTS00556824).

Kennah HE II, Hignet S, Laux PE, Dorko JD, Barrow CS (1989) An objective procedure for quantitating eye irritation based upon changes of corneal thickness. *Fundamental and Applied Toxicology*, 12:258–268.

Kenney TJ (1999) *Report to Lyondell Chemicals Worldwide. Tertiary-butyl acetate acute (six-hour) inhalation study in rats*. Huntingdon, Cambridgeshire, Huntingdon Life Sciences Ltd, pp. 1–50.

Kenney TJ (2000) *Report to Lyondell Chemicals Worldwide. Tertiary-butyl acetate: 14 day repeat dose snout only inhalation toxicity range finding study in rats*. Huntingdon, Cambridgeshire, Huntingdon Life Sciences Ltd, pp. 1–107.

Klimisch H-J (1990a) *Prenatal toxicity of 2-methyl-1-propanol in rats after inhalation*. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology (Project No. 37R0057/88047).

Klimisch H-J (1990b) *Prenatal toxicity of 2-methyl-1-propanol in rabbits after inhalation*. Ludwigshafen, BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology (BG No. 96; Project No. 90R0057/88048).

Klimisch H-J, Hellwig J (1995) Studies on the prenatal toxicity of 3-methyl-1-butanol and 2-methyl-1-propanol in rats and rabbits following inhalation exposure. *Fundamental and Applied Toxicology*, 27:77–89.

Korsak Z, Rydzynski K (1994) Effects of acute combined inhalation exposure to *n*-butyl alcohol and *n*-butyl acetate in experimental animals. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 7:273–280.

Kostianen R (1995) Volatile organic compounds in the indoor air of normal and sick houses. *Atmospheric Environment*, 29:693–702.

Kristensson J, Beving H (1987) A study of painters occupationally exposed to water and solvent based paints. In: Commission of the European Communities, ed. *Diffusive sampling: an alternative approach to workplace air monitoring*. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, pp. 71–74 (Publication No. EUR 10555).

Kronevi T, Wahlberg J, Holmberg B (1979) Histopathology of skin, liver, and kidney after epicutaneous administration of five industrial solvents to guinea pigs. *Environmental Research*, 19:56–69.

Kruize I (1988) *Bepaling van de geurdrempelwaarde van een zestal oplosmiddelen*. Apeldoorn, TNO Environment, Energy and Process Innovation (TNO Report No. MT 88-339).

Kurppa K, Husman K (1982) Car painter's exposure to a mixture of organic solvents. Serum activities of liver enzymes. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 8:137–140.



Langer S, Ljungström E, Wängberg I, Wallington TJ, Hurley MD, Nielsen OJ (1996) Atmospheric chemistry of di-*tert*-butyl ether: Rates and products of the reactions with chlorine atoms, hydroxyl radicals, and nitrate radicals. *International Journal of Chemical Kinetics*, 28(4):299–306.

Li AA, Thake DC, Kaempfe TA, Branch DK, O'Donnell P, Speck FL, Tyler TR, Faber WD, Jasti SL, Ouellette R, Banton MI (1999) Neurotoxicity evaluation of rats after subchronic inhalation exposure to isobutanol. *Neurotoxicology*, 20(6):889–900.

Longland RC, Shilling WH, Gangolli SD (1977) The hydrolysis of flavouring esters by artificial gastrointestinal juices and rat tissue preparations. *Toxicology*, 8:197–204.

Lundberg I, Hakansson M (1985) Normal serum activities of liver enzymes in Swedish paint industry workers with heavy exposure to organic solvents. *British Journal of Industrial Medicine*, 42:596–600.

Maarse H, Visscher CA, eds. (1989) *Volatile compounds in food: qualitative and quantitative data*, 6th ed. Vol. I. Zeist, TNO-CIVO Food Analysis Institute, p. 1127.

Mason CE (2000) *Report to Lyondell Chemicals Worldwide. Tertiary-butyl acetate: Rat micronucleus test*. Huntingdon, Cambridgeshire, Huntingdon Life Sciences Ltd, pp. 1–48.

May K (2000) *Report to Lyondell Chemicals Worldwide. Tertiary-butyl acetate: Bacterial mutation assay*. Huntingdon, Cambridgeshire, Huntingdon Life Sciences Ltd, pp. 1–32.

Muller J, Greff G (1984) Recherche de relations entre toxicité de molécules d'intérêt industriel et propriétés physico-chimiques: test d'irritation des voies aériennes supérieures appliqué à quatre familles chimiques. *Food and Chemical Toxicology*, 22:661–664.

Munch JC (1972) Aliphatic alcohols and alkyl esters: Narcotic and lethal potential to tadpoles and to rabbits. *Industrial Medicine and Surgery*, 41:31–33.

Myers RC, Tyler TR (1992) Acute toxicologic evaluation of *n*-butyl acetate. *Acute Toxicity Data*, 1:196.

Nachreiner DJ (1993) *n-Butyl acetate (old production process material): acute inhalation toxicity study*. Export, PA, Bushy Run Research Center (Laboratory Project Identification No. 91U0111) (courtesy of the Manager of the Oxo Process Panel of the Chemical Manufacturers Association, Washington, DC).

Nachreiner DJ (1994) *n-Butyl acetate, urethane grade (current production material): acute inhalation toxicity study*. Export, PA, Bushy Run Research Center (Laboratory Project Identification No. 92U1102) (courtesy of the Manager of the Oxo Process Panel of the Chemical Manufacturers Association, Washington, DC).

Nachreiner DJ, Dodd DE (1987) *n-Butyl acetate: acute vapor inhalation toxicity test in rats*. Export, PA, Bushy Run Research Center (Project Report No. 50-135) (courtesy of the Manager of the Oxo Pocess Panel of the Chemical Manufacturers Association, Washington, DC).

Nelson BK, Brightwell WS, Kahn A, Burg JR, Goad PT (1989) Lack of selective developmental toxicity of three butanol isomers administered by inhalation to rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 12(3):469–479.

Nelson KW, Ege JF, Ross M, Woodman LE, Silverman L (1943) Sensory response to certain industrial solvent vapors. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 25:282–285.

NIOSH (1994) *NIOSH manual of analytical methods (NMAM®)*, 4th ed. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health (DHHS (NIOSH) Publication No. 94-113).

NIOSH (2003) *Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)*. Online version via Canadian Centre for Occupational Health and Safety (CCOHS). Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health (files last updated August 2003).

Norris JC, Tyler TR, Klimisch HJ, Zimmerman DD (1997) Acute inhalation toxicity studies of *n*-butyl acetate. *Inhalation Toxicology*, 9:623–646.

NTP (1995) *Toxicology and carcinogenesis studies of t-butyl alcohol in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies)*. Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Institute of Environmental Health Sciences,

National Toxicology Program (Technical Report Series No. 436; NTIS Publication No. PB96-162748).

Ochiai N, Tsuji A, Nakamura N, Daishima S, Cardin DB (2002) Stabilities of 58 volatile organic compounds in fused-silica-lined and SUMMA polished canisters under various humidified conditions. *Journal of Environmental Monitoring*, 4(6):879–889.

Opdyke DLJ (1978) Monograph on fragrance raw materials. Isobutyl acetate. *Food and Cosmetics Toxicology*, 16:795–796.

Ørbræk P, Österberg K, Åkesson B, Bergendorf U, Karlson B, Seger L (1998) Suprathreshold intensity and annoyance reactions in experimental challenge to toluene and *n*-butyl acetate among subjects with long-term solvent exposure. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 24:432–438.

Österberg K, Ørbræk P, Karlson B, Seger L, Åkesson B, Bergendorf U (2000) Psychological test performance during experimental challenge to toluene and *n*-butyl acetate in cases of solvent induced toxic encephalopathy. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 26:219–226.

Österberg K, Ørbræk P, Karlson B, Seger L, Åkesson B, Bergendorf U (2003) Annoyance and performance during experimental chemical challenge of subjects with multiple chemical sensitivity. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 29:40–50.

Pauli W, Berger S, Schmitz S, Jaskulka L, Stadlander K (1993) *Validierung toxikologischer Prüfparameter an Tetrahymena: Membranfunktionen, chemotaxis, Rotation im elektrischen Drehfeld*. Berlin, Umweltforschungsplan des Bundesministers für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (106 03 083) (in German).

Pellizzari ED (1982) Analysis for organic vapor emissions near industrial and chemical waste disposal sites. *Environmental Science and Technology*, 16:781–785.

Peng HM, Raner GM, Vaz ADN, Coon MJ (1995) Oxidative cleavage of esters and amides to carbonyl products by cytochrome P450. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 318:333–339.

Petren S, Vesterberg O (1987) Studies of transferrin in serum of workers exposed to organic solvents. *British Journal of Industrial Medicine*, 44:566–568.

Poet T (2003) Unpublished data provided by Battelle, Pacific Northwest National Laboratory, US Department of Energy, for Oxo-Process Panel, Chemstart, American Chemistry Council, Arlington, VA [cited in SIDS, 2003].

Price KS, Waggy GT, Conway RA (1974) Brine shrimp bioassay and seawater BOD of petrochemicals. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 46(1):63–77.

Qi B, Moe WM, Kinney KA (2002) Biodegradation of volatile organic compounds by five fungal species. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 58(5):684–689.

Roed-Petersen J (1980) Allergic contact dermatitis from butyl acetate. *Contact Dermatitis*, 6:55.

Rothweiler H, Waeger PA, Schlatter C (1992) Volatile organic compounds and some very volatile organic compounds in new and recently renovated buildings in Switzerland. *Atmospheric Environment*, 26A:2219–2225.

Roudabush RL (1970) *Toxicity and health hazard summary of sec-butyl acetate*. Rochester, NY, Eastman Kodak Company, Laboratory of Industrial Medicine (available from the National Technical Information Service, Springfield, VA; Order No. OTS00556683).

Sala C (1987) Passive sampling with liquid or solid substrate. In: Commission of the European Communities, ed. *Diffusive sampling: an alternative approach to workplace air monitoring*. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, pp. 262–265 (Publication No. EUR 10555).

Samimi B (1982) Exposure to isophorone and other organic solvents in a screen printing plant. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 43:43–48.

Sayers RR, Schrenk HH, Patty FA (1936) Acute response of guinea pigs to vapors of some new commercial organic solvents. *n*-Butyl acetate. *Public Health Reports*, 51:1229–1239.

Scheffers TML, Jongeneelen FJ, Bragt PC (1985) Development of effect-specific limit values (ESLVs) for solvent mixtures in painting. *Annals of Occupational Hygiene*, 29:191–199.

Seifert B, Mailahn W, Schulz C, Ullrich D (1989) Seasonal variation of concentrations of volatile organic compounds in selected German homes. *Environment International*, 15:397–408.

Senin NN, Filippov YS, Tolikina NF, Smolyaninov GA, Volkov SA, Kukushkin VS (1988) Gas-chromatographic determination of butyl acetate in wastewaters with preliminary sorption concentration. *Journal of Analytical Chemistry of the USSR*, 43(5):714–717.

Shimizu H, Suzuki Y, Takemura N, Goto S, Matsushita H (1985) The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *Japanese Journal of Industrial Health*, 27:400–419.

Shulman RN (1996) *Letter and attachment (dated 13 March) to the Document Processing Center of the Office of Toxic Substances of the US Environmental Protection Agency, Washington, DC*. Houston TX, Shell Chemical Company, Health, Safety and Environment (available from Documents Express, Washington, DC).

SIDS (2001) *n-Butyl acetate: Screening Information Data Set: Initial assessment report for the 13th SIDS Initial Assessment Meeting, Bern, Switzerland, 6–9 November 2001*. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development.

SIDS (2002) *Robust summaries and SIDS dossier for: n-butyl acetate*. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development, Screening Information Data Set.

SIDS (2003) *Isobutyl acetate: Screening Information Data Set: Initial assessment report for the 17th SIDS Initial Assessment Meeting, Arona, Italy, 11–14 November 2003*. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development.

Smith DF, Kleindienst TE, Hudgens EE, McIver CD, Bufalini JJ (1992) Kinetics and mechanism of the atmospheric oxidation of ethyl tertiary butyl ether. *International Journal of Chemical Kinetics*, 24(2):199–215.

Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC (1954) Range finding toxicity tests. List V. *Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine*, 10:61–68.

Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA (1962) Range-finding toxicity data. List VI. *Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine*, 23:95–107.

SPIN (Substances in Preparations in Nordic Countries database) Online version searched January 2004.

Spingarn NE, Northington DJ, Pressely T (1982) Analysis of volatile hazardous substances by GC/MS. *Journal of Chromatographic Science*, 20:286–288.

Staples CA (2001) A review of the environmental fate and aquatic effects of a series of C4 and C8 oxo-process chemicals. *Chemosphere*, 45(3):339–346.

Stouten H, Bogaerts W (2002) *DECOS and SCG basis for an occupational standard. n-, iso-, sec-, and tert-butyl acetate*. Dutch Expert Committee on Occupational Standards and Swedish Criteria Group for Occupational Standards. Stockholm,-Arbetslivsinstitutet (National Institute for Working Life) (Arbete och Hälsa (Work and Health) NR 2002: II) (available at: [http://ebib.arbetslivsinstitutet.se/ah/2002/ah2002\\_11.pdf](http://ebib.arbetslivsinstitutet.se/ah/2002/ah2002_11.pdf)).

Streete PJ, Ruprah M, Ramsey JD, Flanagan RJ (1992) Detection and identification of volatile substances by headspace capillary gas chromatography to aid the diagnosis of acute poisoning. *Analyst (London)*, 117:1111–1127.

Swedish Work Environment Authority (2001) *Impact description to accompany the provisions on occupational exposure limit values and measures against air contaminants for the prevention of ill health*. Stockholm, Swedish Work Environment Authority, Chemistry and Microbiology Division (AFS 2000:3; Report No. 2001:17).

Syracuse Research Corp. (1979) *n*-Butyl acetate. In: *Information profiles on potential occupational hazards. Vol. 1. Single chemicals*. Springfield, VA, US Department of Commerce, National Technical Information Service (Report No. PB81-147993).

Syracuse Research Corp. (2000) *User's guide for Estimation Programs Interface for Windows, Version 3*. North Syracuse, NY, Syracuse Research Corporation.

- Takeoka GR, Flath RA, Guntert M (1988) Nectarine volatiles: Vacuum steam distillation versus headspace sampling. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 36:553–560.
- Toy NJ (1989) Final report on the safety assessment of ethyl acetate and butyl acetate. *Journal of the American College of Toxicology*, 8:681–705.
- Triebig G, Schaller KH (1991) Arbeitsmedizinische Untersuchungen zur Gefahrstoffbelastung von Malern und Lackierern. *Staub - Reinhalt Luft*, 51:1–4.
- TRL (1987) *Rat oral subchronic toxicity study final report. Compound: Isobutyl alcohol*. Muskegon, MI, Toxicity Research Laboratories, Ltd (TRL Study No. 032-002).
- Tuazon EC, Aschmann SM, Atkinson R, Carter WPL (1998) The reactions of selected acetates with the OH radical in the presence of NO: Novel rearrangement of alkoxy radicals of structure RC(O)OCH(O)R. *Journal of Physical Chemistry A*, 102(13):2316–2321.
- Uehori R, Nagata T, Kimura K, Kudo K, Noda M (1987) Screening of volatile compounds present in human blood using retention indexes in gas chromatography. *Journal of Chromatography*, 411:251–257.
- US EPA (2000) *EPIWIN (Estimation Program Interface for Windows Version 3.10)*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency.
- van der Belt R, Ebens R, Hoogeveen AW (1982) *Onderzoek naar de gezondheidsrisico's van beroepsmatige blootstelling in de verfindustrie*. Part E, Omgevingsmetingen, Appendix 1. Delft, IMG-TNO.
- van der Wal JF, van der Belt R (1984) *Expositie van werknemers in een lijmfabriek aan luchtverontreiniging*. Delft, IMG-TNO, p. 114 (Report No. F2171).
- Veillerot M, Foster P, Guillermo R, Galloo JC (1996) Gas-phase reaction of *n*-butyl acetate with the hydroxyl radical under simulated tropospheric conditions: Relative rate constant and product study. *International Journal of Chemical Kinetics*, 28(4):235–243.

- Verhoeff AP, Suk J, van Wijnen JH (1988) Residential indoor air contamination by screen printing plants. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 60(3):201–209.
- 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*, 48:671–678.
- Wang JD, Chen JD (1993) Acute and chronic neurological symptoms among paint workers exposed to mixtures of organic solvents. *Environmental Research*, 61:107–116.
- Webster E, Mackay D (1999) *Report on the environmental fate of tert-butyl acetate*. Peterborough, Ontario, Trent University, 15 pp.
- Weller JP, Wolf M (1989) Mass spectroscopy and headspace-GC. *Beitrage zur Gerichtlichen Medizin*, 47:525–532.
- Whitehead LW, Ball GL, Fine LJ, Langolf GD (1984) Solvent vapor exposures in booth spray painting and spray glueing, and associated operations. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 45(11):767–772.
- WIL Research Laboratories (2003) *An inhalation two-generation reproductive toxicity study of isobutanol in rats*. Sponsored by the Oxo-Process Panel of the American Chemistry Panel, Arlington, VA. Ashland, OH, WIL Research Laboratories (Study No. WIL-186013) [cited in SIDS, 2003].
- Williams CH (1995) *Exposure assessment study for n-butyl acetate in paint spray aerosols. Vol. 1. Report*. Austin, TX, Radian Corporation (courtesy of the Manager of the Oxo Process Panel of the Chemical Manufacturers Association, Washington, DC).
- Williams DC, Orji LN, Stone DA (1993) Kinetics of the reactions of OH radicals with selected acetates and other esters under simulated atmospheric conditions. *International Journal of Chemical Kinetics*, 25(7):539–548.
- Winder C, Turner PJ (1992) Solvent exposure and related work practices amongst apprentice spray painters in automotive body repair workshops. *Annals of Occupational Hygiene*, 36:385–394.



Zaleski J (1992) Butyl acetates. In: Thurman RG, Kaufman FC, eds. *Ethel Browning's toxicity and metabolism of industrial solvents*, 2nd ed. Vol. 3. Alcohols and ethers. Amsterdam, Elsevier Science Publishers BV, pp. 247–255.

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.

Zimmerman FK, Mayer VW, Scheel I, Resnick MA (1985) Acetone, methyl ethyl ketone, ethyl acetate, acetonitrile and other polar aprotic solvents are strong inducers of aneuploidy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutation Research*, 149:3–351.

## APPENDIX 1 — ACRONYMS AND ABBREVIATIONS

ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BCF	bioconcentration factor
CANCERLIT	Cancer Literature Online
CAS	Chemical Abstracts Service
CCRIS	Chemical Carcinogenesis Research Information System
CICAD	Concise International Chemical Assessment Document
CIS	Chemical Information System
DART	Developmental & Reproductive Toxicology
EC <sub>50</sub>	median effective concentration
ED <sub>50</sub>	median effective dose
EHC	Environmental Health Criteria monographs
EPA	Environmental Protection Agency (USA)
ETIC	Environmental Teratology Information Center
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
GENE-TOX	Genetic Toxicology
HSDB	Hazardous Substances Data Bank
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICSC	International Chemical Safety Card
IOMC	Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals
IRIS	Integrated Risk Information System
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues

$K_M$	Michaelis-Menten constant
$K_{oc}$	soil–sediment partition coefficient
$K_{ow}$	octanol–water partition coefficient
LC <sub>50</sub>	median lethal concentration
LD <sub>50</sub>	median lethal dose
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form
NOAEC	no-observed-adverse-effect concentration
NOAEL	no-observed-adverse-effect level
NOEC	no-observed-effect concentration
NTP	National Toxicology Program (USA)
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
RD <sub>50</sub>	concentration associated with a 50% decrease in the respiratory rate
RTECS	Registry of Toxic Effects of Chemical Substances
SI	International System of Units (Système international d'unités)
SIDS	Screening Information Data Set
TSCA	<i>Toxic Substances Control Act</i>
USA	United States of America
$V_{max}$	maximal reaction velocity
WHO	World Health Organization
w/w	weight by weight

## APPENDIX 2 — SOURCE DOCUMENT

### Stouten & Bogaerts (2002)

An agreement has been signed by the Dutch Expert Committee on Occupational Standards of the Dutch Health Council and the Swedish Criteria Group for Occupational Standards of the Swedish National Institute for Working Life. The purpose of the agreement is to write joint scientific criteria documents for occupational exposure limits. The numerical limits are developed separately by The Netherlands and Sweden according to their different national policies. The evaluation of health effects of butyl acetates is a product of this agreement.

The draft document *DECOS and SCG basis for an occupational standard. n-, iso-, sec-, and tert-butyl acetate* was written by H. Stouten and W. Bogaerts from the Department of Occupational Toxicology of the TNO, Nutrition and Food Research Institute, Zeist, The Netherlands. The document has been reviewed by the Dutch Expert Committee as well as by the Swedish Criteria Group.

The full text is available at: [http://ebib.arbetslivsinstitutet.se/ah/2002/ah2002\\_11.pdf](http://ebib.arbetslivsinstitutet.se/ah/2002/ah2002_11.pdf)

\* \* \* \* \*

Additional sources of information were the SIDS Initial Assessment Reports for the 13th SIDS Initial Assessment Meeting in Bern, Switzerland, on 6–9 November 2001 on *n*-butyl acetate and for the 17th SIDS Initial Assessment Meeting in Arona, Italy, on 11–14 November 2003 on isobutyl acetate (SIDS, 2001, 2003).

\* \* \* \* \*

A comprehensive literature search was conducted in January 2004 by Toxicology Advice & Consulting Ltd in order to identify critical data published since publication of the source document. Databases searched included:

- ChemID*plus* (The ChemID*plus* system searches and/or identifies literature from a wide range of online databases and databanks, including ATSDR, CANCERLIT, CCRIS, DART/ETIC, GENE-TOX, HSDB, IRIS, MEDLINE, TOXLINE Core, TOXLINE Special, and TSCA)

- INCHEM (The INCHEM database consolidates information from a number of intergovernmental organizations, including JECFA, JMPR, IARC, CIS, EHC documents, and SIDS)

- RTECS

### APPENDIX 3 — CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, and *tert*-butyl acetates was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

M.I. Banton, Lyondell Chemical Company, Houston, TX, USA

M. Baril, Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec (IRSST), Montreal, Canada

R. Benson, US EPA, Denver, CO, USA

R. Chhabra, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA

I. Desi, Department of Public Health, University of Szeged, Szeged, Hungary

L. Fishbein, Fairfax, VA, USA

B. Francis, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

H. Greim, Technical University of Munich, Freising-Weihenstephan, Germany

R.F. Hertel, Federal Institute for Risk Assessment, Berlin, Germany

C. Hiremath, US EPA, Research Triangle Park, NC, USA

S. Humphreys, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration, Washington, DC, USA

R. Jäckh, BASF AG, Ludwigshafen, Germany

H. Savolainen, Ministry of Social Affairs & Health, Tampere, Finland

E. Soderlund, Norwegian Institute of Public Health, Nydalen, Oslo, Norway

J.L. Stauber, CSIRO Energy Technology, Menai, New South Wales, Australia

M.H. Sweeney, US Embassy, Hanoi, Viet Nam

D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme,  
Sydney, New South Wales, Australia

K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, Luxembourg

## APPENDIX 4 — CICAD FINAL REVIEW BOARD

Hanoi, Viet Nam

28 September – 1 October 2004

### Members

Mr D.T. Bai, Centre of Environmental Protection & Chemical Safety, Institute of Industrial Chemistry, Hanoi, Viet Nam

Dr R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Mr P. Copestake, Toxicology Advice & Consulting Ltd, Surrey, United Kingdom

Dr C. De Rosa, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Centres for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

Dr S. Dobson, Centre for Ecology & Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr G. Dura, National Institute of Environmental Health of József Fodor Public Health Centre, Budapest, Hungary

Ms C.W. Fang, National Institute of Occupational Safety and Health Malaysia, Selangor, Malaysia

Dr L. Fishbein, Fairfax, VA, USA

Dr L. Fruchtengarten, Poison Control Center of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

Dr C.L. Geraci, Document Development Branch, Centers for Disease Control and Prevention / National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr H. Gibb, Sciences International, Alexandria, VA, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Risk Assessment, Berlin, Germany



Mr P. Howe, Centre for Ecology & Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr S. Ishimitsu, Division of Safety Information on Drug, Food and Chemicals, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, Hanover, Germany

Dr S. Kunarattanapruke, Food & Drug Administration, Ministry of Public Health, Nonthaburi, Thailand

Dr Y. Liang, Department of Occupational Health, Fudan University School of Public Health, Shanghai, China

Ms B. Meek, Existing Substances Division, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Mr F.K. Muchiri, Directorate of Occupational Health and Safety Services, Nairobi, Kenya

Dr O. Sabzevari, Food and Drug Control Labs, Ministry of Health & Medical Education, Tehran, Islamic Republic of Iran

Dr J. Stauber, CSIRO Energy Technology, Menai, New South

Dr M.H. Sweeney, US Embassy, Hanoi, Viet Nam

Mr P. Watts, Toxicology Advice & Consulting Ltd, Surrey, United Kingdom

Ms D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Sydney, New South Wales, Australia

Dr K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, Luxembourg

### **Secretariat**

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

## 国際化学物質安全性カード

酢酸 n-ブチル

ICSC番号:0399

酢酸 n-ブチル  
n-BUTYL ACETATE  
Acetic acid, n-butyl ester  
Butyl ethanoate  
 $C_6H_{12}O_2 / CH_3COO(CH_2)_3CH_3$   
分子量:116.2

CAS登録番号:123-86-4  
RTECS番号:AF7350000  
ICSC番号:0399  
国連番号:1123  
EC番号:607-025-00-1

災害/ 暴露のタイプ	一次災害/ 急性症状	予防	応急処置/ 消火薬剤
火災	引火性である。	裸火禁止、火花禁止、禁煙。	AFFF(水性膜消火薬剤)、水溶性液体用泡消火薬剤、粉末消火薬剤、二酸化炭素。
爆発	22°C以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。	22°C以上では、密閉系、換気、および防防爆型電気設備。	火災時:ドラム缶などに水を噴霧して冷却する。
身体への暴露			
吸入	咳、咽喉痛、めまい、頭痛。	換気、局所排気、または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	皮膚の乾燥	保護手袋	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。
眼	発赤、痛み。	安全ゴーグル、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	吐き気	作業中は飲食、喫煙をしない。	口をすすぐ。吐かせない。医療機関に連絡する。
漏洩物処理		貯蔵	包装・表示
<ul style="list-style-type: none"> <li>換気。</li> <li>すべての発火源を除去。</li> <li>漏れた液やこぼれた液を密閉式の金属あるいはガラス容器に出来る限り集める。</li> <li>残留液を砂または不活性吸収剤に吸収させて安全な場所に移す。</li> <li>(特別個人用保護具:有機ガスおよび蒸気用フィルター付マスク)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>耐火設備(条件)。</li> <li>強力な酸化剤、強塩基、強酸から離しておく。</li> <li>涼しい場所。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EU分類</li> <li>R: 10-66-67</li> <li>S: 2-25</li> <li>Note: 6</li> <li>国連危険物分類(UN Hazard Class):3</li> <li>国連包装等級(UN Packing Group):II</li> </ul>

重要データは次ページ参照

ICSC番号:0399

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

## 国際化学物質安全性カード

酢酸 n-ブチル

ICSC番号:0399

<b>重要データ</b>	<b>物理的状態/外観:</b> 特徴的な臭気のある、無色の液体  <b>物理的危険性:</b> この物質の蒸気は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある;遠距離引火の可能性がある。  <b>化学的危険性:</b> 強力な酸化剤、強酸、強塩基と反応し、火災や爆発の危険をもたらす。多くのプラスチックやゴムを侵す。  <b>許容濃度:</b> TLV:150 ppm(TWA); 200 ppm(STEL) (ACGIH 2003)	<b>暴露の経路:</b> 体内への吸収経路:蒸気の吸入  <b>吸入の危険性:</b> 20°Cで気化すると、空気が汚染されてやや遅く有害濃度に達する。  <b>短期暴露の影響:</b> 眼、気道を刺激する。中枢神経系に影響を与えることがある。許容濃度をはるかに超えると、意識が低下することがある。  <b>長期または反復暴露の影響:</b> この液剤は皮膚の脱脂を起こす。
	<b>物理的性質</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>沸点:126°C</li> <li>融点:-78°C</li> <li>比重(水=1):0.88</li> <li>水への溶解度:0.7 g/100 ml(20°C)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>蒸気圧:1.2 kPa(20°C)</li> <li>相対蒸気密度(空気=1):4.0</li> <li>20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度(空気=1):1.04</li> <li>引火点:22°C(C.C.)</li> <li>発火温度:420°C</li> <li>発燃限界:1.2~7.6 vol%(空気中)</li> <li>log Pow (オクタノール/水分配係数):1.82</li> </ul>
<b>環境に関するデータ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>水生生物に対して毒性がある。</li> </ul>	<b>注</b>  Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)-30S1123-II NFPA(米国防火協会)コード:H(健康危険性)1;F(燃焼危険性)3;R(反応危険性)0;	
<b>付加情報</b>		
ICSC番号:0399 更新日:2003.11	酢酸 n-ブチル	

© IPCS, CEC, 1993

訳注:掲載のICSC日本語版は本CICAD日本語版作成時のものです。ICSCは更新されることがあります。

<http://www.nihs.go.jp/ICSC/> を参照してください。

## 国際化学物質安全性カード

酢酸イソブチル

ICSC番号:0494

酢酸イソブチル  
ISOBUTYL ACETATE  
2-Methylpropyl acetate  
2-Methyl-1-propyl acetate  
Acetic acid, 2-methylpropyl ester  
beta-Methylpropyl ethanoate  
C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>COOCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
分子量:116.16

CAS登録番号:110-19-0  
RTECS番号:AI4025000  
ICSC番号:0494  
国連番号:1213  
EC番号:607-026-00-7

災害/ 暴露のタイプ	一次災害/ 急性症状	予防	応急処置/ 消火薬剤
火災	引火性が高い。	裸火禁止、火花禁止、禁煙。	泡消火薬剤、水溶性液体用泡消火薬剤、粉末消火薬剤、二酸化炭素。
爆発	蒸気/空気の混合気体は爆発性である。	密閉系、換気、防爆型電気および照明設備。充填、取り出し、取扱い時に圧縮空気を使用してはならない。	火災時:ドラム缶などに水を噴霧して冷却する。
身体への暴露			
吸入	咳、咽喉痛、めまい、頭痛。	換気、局所排気、または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静、医療機関に連絡する。
皮膚	皮膚の乾燥。	保護手袋。	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。
眼	発赤。	安全眼鏡。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	吐き気。	作業中は飲食、喫煙しない。	口をすすぐ。吐かせない。医療機関に連絡する。
漏洩物処理	貯蔵	包装・表示	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・換気。</li> <li>・すべての発火源を取り除く。</li> <li>・漏れた液やこぼれた液を密閉式の容器に出来る限り集める。</li> <li>・残留液を砂または不活性吸収剤に吸収させて安全な場所に移す。</li> <li>・下水に流してはならない。</li> <li>・(特別個人用保護具:有機ガスおよび蒸気用フィルター付マスク)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・耐火設備(条件)。</li> <li>・強力な酸化剤、強塩基、強酸から離しておく。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・EU分類</li> <li>記号:F</li> <li>R:11-66</li> <li>S:2-16-23-25-29-33</li> <li>Notes:C</li> <li>・国連危険物分類(UN Hazard Class):3</li> <li>・国連包装等級(UN Packing Group):II</li> </ul>	
重要データは次ページ参照			
ICSC番号:0494		Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS/OECD 1993	

## 国際化学物質安全性カード

酢酸イソブチル

ICSC番号:0494

<b>重 要 デ ー タ</b>	<p><b>物理的状態; 外観:</b> 特徴的な臭気のある、無色の液体</p> <p><b>物理的危険性:</b> この物質の蒸気は空気とよく混合し、爆発性混合物を生成しやすい。</p> <p><b>化学的危険性:</b> 強力な酸化剤、強酸、強塩基と反応して、火災や爆発の危険をもたらす。</p> <p><b>許容濃度:</b> TLV:150 ppm(TWA) (ACGIH 2003)</p>	<p><b>暴露の経路:</b> 体内への吸収経路:蒸気の吸入</p> <p><b>吸入の危険性:</b> 20°Cで気化すると、空気が汚染されてやや遅く有害濃度に達する。</p> <p><b>短期暴露の影響:</b> この物質の蒸気は眼、気道を軽度刺激する。中枢神経系に影響を与えることがある。許容濃度をはるかに超えると、意識が低下することがある。</p> <p><b>長期または反復暴露の影響:</b> この液体は皮膚の脱脂を起こす。</p>
<b>物理的性質</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・沸点:118°C</li> <li>・融点:-99°C</li> <li>・比重(水=1):0.87</li> <li>・水への溶解度:0.67 g/100 ml(20°C)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・蒸気圧:1.73 kPa(20°C)</li> <li>・相対蒸気密度(空気=1):4.0</li> <li>・20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度(空気=1):1.05</li> <li>・引火点:118°C(C.C.)</li> <li>・発火温度:421°C</li> <li>・爆発限界:1.3~10.5 vol%(空气中)</li> <li>・log Pow (オクタノール/水分分配係数):1.60</li> </ul>
<b>環境に関するデータ</b>		
<b>注</b>		
Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)-30S1213 NFPA(米国防火協会)コード:H(健康危険性)1;F(燃焼危険性)3;R(反応危険性)0;		
<b>付加情報</b>		
ICSC番号:0494 更新日:2003.11	酢酸イソブチル	
© IPCS, OECD, 1993		

訳注:掲載のICSC日本語版は本CICAD日本語版作成時のものです。ICSCは更新されることがあります。

<http://www.nihs.go.jp/ICSC/> を参照してください。

## 国際化学物質安全性カード

酢酸 sec-ブチル

ICSC番号:0840

酢酸 sec-ブチル  
sec-BUTYL ACETATE  
1-Methylpropyl acetate  
Acetic acid, 2-butyl ester  
C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>COOCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
分子量:116.16

CAS登録番号:105-46-4  
RTECS番号:AF7380000  
ICSC番号:0840  
国連番号:1123  
EC番号:607-026-00-7

災害/暴露のタイプ	一次災害/急性症状	予防	応急処置/消火薬剤
火災	引火性が高い。	裸火禁止、火花禁止、禁煙。	泡消火薬剤、水溶性液体用泡消火薬剤、粉末消火薬剤、二酸化炭素。
爆発	蒸気/空気の混合気体は爆発性である。	密閉系、換気、防塵型電気および照明設備。 充填、取り出し、取り扱いは時に圧縮空気を使用してはならない。	火災時:水を噴霧して容器類を冷却する。
身体への暴露			
吸入	咳、咽喉痛、めまい、頭痛。	換気、局所排気、または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	皮膚の乾燥。	保護手袋。	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。
眼	発赤。	安全眼鏡。	数分間多量の水で洗い流す(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	吐き気。	作業中は飲食、喫煙しない。	口をすすぐ。 <b>吐かせない。</b> 医療機関に連絡する。
漏洩物処理		貯蔵	包装・表示
<ul style="list-style-type: none"> <li>すべての発火源を取り除く。</li> <li>換気。</li> <li>漏れた液やこぼれた液を密閉式の容器にできる限り集める。</li> <li>残留液を砂または不活性吸収剤に吸収させて安全な場所に移す。</li> <li>下水に流してはならない。</li> <li>(特別個人用保護具:有機ガスおよび蒸気用フィルター付マスク。)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>耐火設備(条件)。</li> <li>強力な酸化剤 強塩基 強酸から離しておく。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EU分類</li> <li>記号:F</li> <li>R:11-66</li> <li>S:2-16-23-25-29-33</li> <li>Note:C</li> <li>国連危険物分類(UN Hazard Class):3</li> <li>国連包装等級(UN Packing Group):II</li> </ul>
重要データは次ページ参照			
ICSC番号:0840		Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPSC OEO 1993	

## 国際化学物質安全性カード

酢酸 sec-ブチル

ICSC番号:0840

<b>重要データ</b>	<p><b>物理的状態: 外観:</b> 特徴的な臭気のある、無色の液体。</p> <p><b>物理的危険性:</b> この蒸気は空気とよく混合し、爆発性混合物を生成しやすい。</p> <p><b>化学的危険性:</b> 強力な酸化剤、強酸、強塩基と反応し、火災および爆発の危険をもたらす。</p> <p><b>許容濃度:</b> TLV:200 ppm (TWA) (ACGIH 2003)。</p> <p>MAK:10(MAK値は設定されていないが、資料は公表されている) (DFG 2008)。 (訳注:詳細はDFGのList of MAK and BAT valuesを参照)</p>	<p><b>暴露の経路:</b> 体内への吸収経路:蒸気の吸入。</p> <p><b>吸入の危険性:</b> 20°Cで気化すると、空気が汚染されてやや遅く有害濃度に達する。</p> <p><b>短期暴露の影響:</b> 蒸気は軽度眼、気道を刺激する。中枢神経系に影響を与えることがある。許容濃度を越えるかを超えて暴露すると、意識低下を引き起こすことがある。</p> <p><b>長期または反復暴露の影響:</b> 液体は皮膚の脱脂を起こす。</p>
<b>物理的性質</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>沸点:112°C</li> <li>融点:-90°C</li> <li>比重(水=1):0.87</li> <li>水への溶解度:0.8 g/100 ml (20°C)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>蒸気圧:1.33 kPa(20°C)</li> <li>相対蒸気密度(空気=1):4.0</li> <li>20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度(空気=1):1.04 (計算値)</li> <li>引火点:17°C (c.c.)</li> <li>燃焼限界:1.7~9.8 vol%(空气中)</li> <li>log Pow (オクタノール/水分分配係数):1.51</li> </ul>
<b>環境に関するデータ</b>		
<b>注</b>		
<p>この物質に暴露したときの健康への影響は十分に調べられていない。 この物質の環境への影響は十分に調べられていない。</p>		
Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)-30S1123-II NFPA(米国防火協会)コード:H(健康危険性)1;F(燃焼危険性)3;R(反応危険性)0		
<b>付加情報</b>		
ICSC番号:0840 更新日:2003.11		酢酸 sec-ブチル
© IPSC, OEO, 1993		

訳注:掲載のICSC日本語版は本CICAD日本語版作成時のものです。ICSCは更新されることがあります。

<http://www.nihs.go.jp/ICSC/> を参照してください。

## 国際化学物質安全性カード

酢酸 t-ブチル

ICSC番号:1445

酢酸 t-ブチル  
tert-BUTYL ACETATE  
Acetic acid, tert-butyl ester  
Acetic acid, 1,1-dimethylethyl ester  
 $C_6H_{12}O_2$   
分子量:116.2

CAS登録番号:540-88-5  
RTECS番号:AF7400000  
ICSC番号:1445  
国連番号:1123  
EC番号:607-026-00-7

災害／ 暴露のタイプ	一次災害／ 急性症状	予防	応急処置／ 消火薬剤
火災	引火性が高い。	裸火禁止、火花禁止、禁煙。	二酸化炭素、粉末消火薬剤、泡消火薬剤。
爆発	15.5℃以上では、蒸気/空気の爆発性混合体を生じることがある。	15.5℃以上では、密閉系、換気、および防爆型電気設備。	火災時：ドラム缶などに水を噴霧して冷却する。
身体への暴露			
吸入	咳、咽喉痛。	換気、局所排気、または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。
皮膚	皮膚の乾燥。	保護手袋。	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。
眼	発赤、痛み。	安全眼鏡、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取		作業中は飲食、喫煙をしない。	口をすすぐ。
漏洩物処理	貯蔵	包装・表示	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・下水に流してはならない。</li> <li>・漏れた液やこぼれた液を密閉式の容器に出来る限り集める。</li> <li>・残留液を砂または不活性吸収剤に吸収させて安全な場所に移す。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・耐火設備(条件)。</li> <li>・強酸化剤、強塩基、強酸から離しておく。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・EU分類</li> <li>記号：F</li> <li>R：11-66</li> <li>S：2-16-23-25-29-33</li> <li>Note：C</li> <li>・国連危険物分類(UN Haz Class):3</li> <li>・国連包装等級(UN Pack Group):II</li> </ul>	
重要データは次ページ参照			

ICSC番号:1445

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

## 国際化学物質安全性カード

酢酸 t-ブチル

ICSC番号:1445

<b>重 要 デ ー タ</b>	<p><b>物理的状態: 外観:</b> 特徴的な臭気のある、無色の液体</p> <p><b>物理的危険性:</b> この物質の蒸気は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある;遠距離引火の可能性がある。</p> <p><b>化学的危険性:</b> 強酸、強塩基、強力な酸化剤(硝酸塩など)と反応し、火災や爆発の危険をもたらす。プラスチックを侵す。</p> <p><b>許容濃度:</b> TLV:200 ppm(TWA) (ACGIH 2002)</p>	<p><b>暴露の経路:</b> 体内への吸収経路: 蒸気の吸入</p> <p><b>吸入の危険性:</b> 20℃で気化すると、空気が汚染されてやや遅く有害濃度に達する。</p> <p><b>短期暴露の影響:</b> この物質の蒸気は気道を刺激する。この物質は眼、皮膚を軽く刺激する。許容濃度を超はるかに超えると、意識が低下することがある。</p> <p><b>長期または反復暴露の影響:</b> この液剤は皮膚の脱脂を促す。</p>
<b>物理的性質</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・沸点: 97.8℃</li> <li>・比重(水=1): 0.88</li> <li>・水への溶解性: 溶剤にくい</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・蒸気圧: 6.3 kPa(25℃)</li> <li>・相対蒸気密度(空気=1): 4</li> <li>・20℃での蒸気/空気混合気体の相対密度(空気=1): 1.19</li> <li>・引火点: 15.5℃(C.C)</li> <li>・燃焼限界: 1.5~7.3 vol%(空気中)</li> <li>・Ioc Pow (オクタノール/水分分配係数): 1.76</li> </ul>
<b>環境に関するデータ</b>		
<b>注</b>		
Transport Emergency Card(輸送時応急処理事カード): TEC(R)-30S1123-II		
<b>付加情報</b>		
ICSC番号:1445 作成日:2002.10		酢酸 t-ブチル
© IPCS, CEC, 1993		

訳注: 掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。<http://www.nihs.go.jp/ICSC/>