

IPCS

UNEP//ILO//WHO

世界保健機関 国際化学物質安全性計画

Concise International Chemical Assessment Document

国際化学物質簡潔評価文書

No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols

2-アルコキシエタノール類

(2010)

This report contains the collective views of an international group of experts and does not necessarily represent the decisions or the stated policy of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organization, or the World Health Organization.

Concise International Chemical Assessment Document 67

SELECTED 2-ALKOXYETHANOLS

First draft prepared by Mr Philip Copestake, Toxicology Advice & Consulting Ltd, Surrey, United Kingdom

Published under the joint sponsorship of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organization, and the World Health Organization, and produced within the framework of the Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals.



国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

2012年7月

PART A. 2-メトキシエタノール, 2-エトキシエタノール, 2-プロポキシエタノール, 2-ブトキシエタノール および これらの酢酸エステル類の包括的な要約

1. 序文

この包括的な要約では、エチレン系列のグリコールエステル類の中の、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、2-プロポキシエタノール、および 2-ブトキシエタノールに関連するデータについて、比較検討を行った。本要約は、英国 Toxicology Advice & Consulting Ltd. および米国環境有害物質・特定疾病対策庁(ATSDR)によって作成された¹。毒性学および環境毒性学の影響に関して入手できた文献についての詳細な検討は、2-メトキシエタノールについては Part B に、2-エトキシエタノールおよび 2-プロポキシエタノールについては Part C に、2-ブトキシエタノールについては Part D に記載した。さらに付属資料として、コンピュータを用いた毒性学およびその 2-アルコキシエタノール類への適用についても記載した(本報告書の末尾の Appendix A を参照)。2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、および 2-ブトキシエタノールに関する情報は、カナダ環境保護法(CEPA)に基づく優先化学物質評価計画の一環として作成された文書から入手したものである。2-プロポキシエタノールに関するデータは、概ね、スウェーデンの職業曝露基準設定の上で科学的根拠となった文献に基づいている。それぞれの 2-アルコキシエタノールについて、いくつかのオンラインデータベースを使って広範囲に文献検索を行い、それらの化合物に関する原資料として組み込まれた参考文献よりも後に発表されたあらゆる文献の確認に努めた。

2-アルコキシエタノール類に関連する生物学的文献のデータベースは、概してかなり大規模であり、そのため、重要な評価項目についてこの化学種にわたって以下に比較検討することができた。これらの評価項目は、それぞれ Part B、C、および D でより詳細に記載されている、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノールと 2-プロポキシエタノール、および 2-ブトキシエタノールについての検討と併せて熟考されるべきである。

コンピュータを用いた毒性学(computational toxicology, CT)的諸手法は、例えば定量的構造活性相関(quantitative structure-activity relationship, QSAR)のようなものがあり、毒性試験を課すべき化学物質の優先順位を付けるのに用いられてきた手段である。それらの手法は、実験的ないしは疫学的データが乏しい場合に毒性を推測することにも用いられており、諸評価項目についての毒性度を推定するのに適している。QSAR は、本文書において、2-アルコキシエタノール類、その酢酸エステルおよび酸化代謝物に関するデータの不足部分を補う予測手段として用いられている。これらのモデルは、スクリーニングや優先順位設定

¹ 本報告文で使用している頭字語や略語の全覧は、Appendix 1 を参照のこと。

のために用いられてきたが、リスク評価に関して直接的に用いられてはいない。

2. 物質の識別および物理的・化学的性質

2-メトキシエタノール[Chemical Abstracts Service (CAS)番号：109-86-4]、2-エトキシエタノール(CAS 番号：110-80-5)、2-プロポキシエタノール(CAS 番号：2807-30-9)および 2-ブトキシエタノール(CAS 番号：111-76-2)は、分子構造的に近似しており、同様の物理化学的性状を有しており、相違点は、分子量の大小や官能性について理に適った考え方をすることで通常予想される範疇のものである。これらの化学物質の物理的および化学的性質を Table 1 に提示した。

Table 1: Physicochemical characteristics of 2-alkoxyethanols.

Alkoxyethanol	Boiling point (°C)	Melting point (°C)	Relative density (water = 1)	Solubility in water	Vapour pressure (Pa)	Relative vapour density (air = 1)	Octanol-water partition coefficient (log K_{ow})
2-Methoxyethanol	125	-85	0.96	Miscible	1300 at 25 °C	2.6	-0.77
2-Ethoxyethanol	135	-70	0.93	Miscible	710 at 25 °C	3.1	-0.32
2-Propoxyethanol	149-152	-90	0.91	Miscible	130 at 25 °C	3.6	0.08
2-Butoxyethanol	171	-75	0.90	Miscible	100 at 20 °C	4.1	0.83

それらの化学物質は、以下の一般分子式で表すことができる。



上記分子式において、n は 1、2、3 もしくは 4 であり、それぞれ 2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、2-プロポキシエタノールおよび 2-ブトキシエタノールに対応する。

大気中での気体状 2-アルコキシエタノール類の濃度については、全て国際単位(SI)系で提示している。それぞれの 2-アルコキシエタノール化合物の変換係数については、本国際化学物質簡潔評価文書(CICAD)のそれぞれの Part を参照のこと。

3. ヒトおよび環境の曝露源

2-アルコキシエタノール類は、エチレンオキシドと必要量の無水アルコールを適切な触媒の存在下で反応させる、密閉的かつ連続的工程により生産される。得られる混合産物は、モノエチレン、ジエチレン、トリエチレンおよび高級グリコールエーテル化合物を含み、反応物質のモル比や工程に係る他のパラメータによって、それらの割合は変化する。

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART A. Overall Summary of 2-Methoxyethanol, 2-Ethoxyethanol,
2-Propoxyethanol and 2-Butoxyethanol and their Acetates

通常は、これらの混合物中の生成物は、分留により分離・精製される。

2-ブトキシエタノールは、生産量が最も多い 2-アルコキシエタノール化合物であり、2002～2003 年にかけて、米国やヨーロッパで年間約 200000～400000 トンが生産された。2-エトキシエタノールおよび 2-プロポキシエタノールについては、その生産や使用量が近年急激に減少している。

2-アルコキシエタノール類へのヒトの曝露は、主として吸入や皮膚接触により起こる。職業曝露は、これらの化合物を様々な組成で成分として含有する表面被覆剤、印刷用インク、接着剤および洗剤などを利用・使用する際に生じ得る。作業員の曝露は、生産工程が閉鎖的かつ連続的であることから、実質的に生産中に限定される。2-アルコキシエタノール類は、ほとんどの場合、生産現場や労働現場で使用されるものであるが、これらの化学物質が消費者製品で使用されている場合、消費者が曝露されることも起こり得る。消費者や一般集団が環境中に存在する 2-アルコキシエタノール類に曝露されることも考えられるが、これらの化学物質が一般に環境中での残留性が乏しいため、その可能性は無視できるほど低いと考えられる。

4. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

2-プロポキシエタノールに関する具体的な情報は乏しいが、2-アルコキシエタノール類は、経口、吸入および経皮吸収が速やかであり、体全体に広範に分布すると考えられる。液体や蒸気に曝露されると皮膚から浸透し、これが最も重要な曝露経路となり得る。ヒトの皮膚を用いた *in vitro* 比較試験により、分子量が大きいものほど皮膚を浸透する能力が低いことが明らかになっている。

これらの 2-アルコキシエタノール化合物の代謝には、主として、アルコール脱水素酵素により中間体である 2-アルコキシアセトアルデヒド化合物に酸化され、続いてアルデヒド脱水素酵素により速やかに対応する 2-アルコキシ酢酸へ転換される反応が関与している。この後者の代謝物が、それぞれの化合物において観察される毒性の主因であると考えられる。2-アルコキシ酢酸は、一部はその後、グリシンと結合したり *O*-脱アルキル化されたりして、さらに二酸化炭素へと代謝される。2-アルコキシエタノール類の第二の代謝経路では、ミクロソーム P-450 複合機能オキシダーゼが関与し、脱アルキル化によりエチレングリコールが生成される。直接的に硫酸塩と結合したりグルクロン酸抱合を受けたりすることも起こり得る。2-アルコキシエタノール類の主要な排出経路は、2-アルコキシ酢酸に代謝されて尿中に出されるものである。ヒトについては、2-ブトキシエタノールはかなりの割合で

グルタミンとの結合体となり、排出されるという知見が得られている。この排出様式は、2-ブトキシエタノールの動態において重要であり、例えばこの化合物の半減期が短いことを説明付けるものであると考えられる。

2-メトキシエタノールや 2-エトキシエタノールについては、それぞれ 2-メトキシ酢酸 (MAA) や 2-エトキシ酢酸 (EAA) といった代謝物が血中から除去される速度が、ヒトでは実験動物のラットに比べて緩慢であることを示唆する報告がいくつか得られている。

経口、静脈注射、吸入および経皮に関する多くの生理学的薬物動態 (PBPK) モデルが、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノールおよび 2-ブトキシエタノールについて開発されており、これらグリコールエステル化合物およびその代謝物の体内や発生途上の胎児における経時変化が描写・予測されている。これらのモデルを使用して、ある投与経路についてのデータを別の経路に外挿したり、ある動物種におけるデータを別の動物種に外挿したりすることが行われている。これらのグリコールエステル化合物の薬力学的性質 (赤血球への影響、生殖および発生への影響) は、部分的に、それらの対応する酸 [MAA、EAA および 2-ブトキシ酢酸 (BAA)] の標的組織 (精巣、胚、胎児、血液など) における最高濃度によって決定付けられる。

2-アルコキシエタノール類の酢酸誘導体は、血液や他の組織に存在するエステラーゼにより速やかに加水分解され、それぞれの親化合物となるため、酢酸 2-アルコキシエチルエステルに関するデータも、これらの化合物の全身的な生物学的影響を洞察するのに有益である。

5. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

5.1 単回曝露

本稿で取り上げている 4 つの 2-アルコキシエタノール化合物について、その急性毒性の要約を Table 2 に示す。

2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノールおよび 2-ブトキシエタノールは、実験動物に対して軽度から中等度の急性毒性を示す。2-ブトキシエタノールは、吸入および経皮投与の場合、他の 3 化合物に比べて幾分毒性が高いようである。実験動物で観察される急性毒性の臨床徴候は、昏睡、不動、不活発、死亡などであり、多くの溶媒で見られる非特異的中枢神経系抑制を生じていることを示している。

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART A. Overall Summary of 2-Methoxyethanol, 2-Ethoxyethanol,
2-Propoxyethanol and 2-Butoxyethanol and their Acetates

Table 2: Acute toxicity of 2-alkoxyethanols.

Alkoxyethanol	Rat acute oral LD ₅₀ (mg/kg body weight)	Rat acute inhalation LC ₅₀ (mg/m ³)	Rabbit acute dermal LD ₅₀ (mg/kg body weight)
2-Methoxyethanol	2460–3400	>6000 (4 h)	1300
2-Ethoxyethanol	2125–5490	16 000 (4 h) 5500–7400 (7–8 h)	3314–3920
2-Propoxyethanol	3100–4400	8500 (4 h) – >9100 (6 h)	900–1300
2-Butoxyethanol	2500	2200–2400 (4 h)	404–502

LC₅₀, median lethal concentration; LD₅₀, median lethal dose

2-メトキシエタノールと 2-エトキシエタノールについては、高用量での曝露による急性毒性の標的部位は造血系であり、一方 2-プロポキシエタノールと 2-ブトキシエタノールについては、赤血球の脆弱性の亢進と溶血が主要な影響である。肝臓、腎臓、脾臓、胸腺および胃も、特定の 2-アルコキシエタノール化合物については、高用量単回投与による毒性の標的部位となると報告されている。2-メトキシエタノールへの単回曝露 (50 mg/kg 体重以上) では、雄性生殖系への影響が一貫して認められている。他の 2-アルコキシエタノール化合物については、急性曝露に関係する試験において生殖系パラメータへの影響は報告されていないが、すべての報告においてそのような影響が特に留意されていたかどうかは不明確である。

5.2 刺激および感作

本稿で取り上げている 4 つの 2-アルコキシエタノール化合物について、その刺激性および感作性の要約を Table 3 に示す。

分子量の小さい 2-アルコキシエタノール化合物、すなわち 2-メトキシエタノールおよび 2-エトキシエタノールは、実験動物を用いた試験において、最悪でも軽微な刺激性を示しただけであり、皮膚や眼に対する刺激性は殆ど無いと思われる。2-プロポキシエタノールは、モルモットの皮膚に 24 時間閉塞パッチで適用した場合には軽微な刺激性を示しただけであったが、ウサギの眼に滴下した場合には中等度から重度の刺激性を示した。2-ブトキシエタノールは、ウサギの皮膚に長時間接触させた場合には重度の刺激性を示し、ウサギの眼に対しても中等度から重度の刺激性を示した。

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART A. Overall Summary of 2-Methoxyethanol, 2-Ethoxyethanol,
2-Propoxyethanol and 2-Butoxyethanol and their Acetates

Table 3: Irritation and sensitization.

Alkoxyethanol	Skin irritation	Eye irritation	Skin sensitization
2-Methoxyethanol	No to slight	Not an eye irritant	Not a skin sensitizer
2-Ethoxyethanol	Slight	Slight	Not a skin sensitizer
2-Propoxyethanol	Slight	Moderate to severe	Not a skin sensitizer
2-Butoxyethanol	Severe	Moderate to severe	Not a skin sensitizer

構造-活性相関(SAR)分析を用いて、本稿で取り上げている 2-アルコキシエタノール化合物および酢酸 2-アルコキシエチルエステルおよび当該化合物の酸化代謝物が有する皮膚感作性を評価した。このモデル化による分析結果は、それら 4 つの 2-アルコキシエタノール化合物、酢酸 2-アルコキシエチルエステルおよび当該化合物の 2-アルコキシ酢酸代謝物について、陰性であった。しかしながら、2-アルコキシアセトアルデヒド代謝物については、感作物質であると推測された。ただ、代謝物の皮膚感作性についての妥当性は、親化合物の有害性分析結果に照らして限定的と思われる。2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノールおよび 2-ブトキシエタノールの皮膚感作性については、陰性であるとデータ入力されている。さらなる情報は、Appendix A を参照のこと。

5.3 反復曝露

本稿で取り上げている 2-アルコキシエタノール化合物全般で一貫して認められる毒性徴候は、血液学的パラメータの変化であるが、このような影響には、やはり小さな分子量の化合物の場合とより長鎖の 2-アルコキシエタノール化合物の場合とを比較すると、根本的な相違が存在するようである。2-プロポキシエタノールや 2-ブトキシエタノールへの曝露に関連する血液での主要な影響には、赤血球の溶血が挙げられるが、一方、短鎖の 2-アルコキシエタノール化合物、すなわち 2-メトキシエタノールおよび 2-エトキシエタノールについては、造血機能への影響が特徴的であることを示唆する知見が得られている。

2-ブトキシエタノールについては、血液への影響が最も広範に検討されており、これはおそらく、本稿で取り上げている他の 2-アルコキシエタノール化合物は、その使用が減少・制限されていることの反映であると思われる。ラットやマウスを用いた 2-ブトキシエタノールの長期吸入試験では、血液への影響が最も鋭敏な毒性指標であり、最も低い 153 mg/m³(全身; 1 日 6 時間、週 5 日、最長 2 年間)に曝露させた雌ラット、ならびに 614 mg/m³に曝露させたマウスで溶血性貧血が報告されている(雌マウスでは 308 mg/m³に曝露

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART A. Overall Summary of 2-Methoxyethanol, 2-Ethoxyethanol,
2-Propoxyethanol and 2-Butoxyethanol and their Acetates

させた数例でも影響が示唆されている)。この影響は、両動物種において、曝露量の増大とともに重篤度も増悪した。13～14 週間の吸入試験の中で、雌ラットで確認された最も低い最低影響濃度 (LOEC) は、 150 mg/m^3 であり、無影響濃度 (NOAEC) は、 120 mg/m^3 であった。最小毒性量 (LOAEL) としては、ラットを用いた亜急性経口投与試験で適用された最低用量である 70 mg/kg 体重/日という値が報告されている。

In vitro 系を用いた試験の結果からは、溶血活性の主因となっているのはおそらく酢酸代謝物の BAA であり、また、ラットや他の実験動物種は、ヒトよりも 2-ブトキシエタノールやその酢酸代謝物に対して感受性が高いと考えられることが示唆されている。

2-プロポキシエタノールについては、データがさらに乏しいが、曝露により赤血球の溶血が起こることが明確に示されている。ラット用いた 14 週間吸入試験 (未公表) では、 850 mg/m^3 以上を含む空気に 1 日 6 時間、週 5 日曝露させたところ、動物に血液への影響が認められた。NOAEC は、 425 mg/m^3 ということである。血液への影響は、妊娠ラットを $425 \sim 1700 \text{ mg/m}^3$ で 1 日 6 時間、10 日間曝露させた場合にも認められている。溶血活性の所見は、ラットに 200 mg/kg 体重/日以上を 6 週間強制経口投与して曝露を行った試験でも認められている。

In vitro 試験からは、2-プロポキシエタノール、とくにその酢酸代謝物である 2-プロポキシ酢酸は、2-ブトキシエタノールよりも血液毒性が低く、また 2-ブトキシエタノールや BAA の溶血活性に対しては、ヒトはラットよりも感受性が低いことが示唆されている。

ラットを用いた 2-エトキシエタノールの中期経口投与試験では、 247 mg/kg 体重/日を飲水投与された雌で貧血が報告されており、その影響は曝露開始後 1 週間から観察されている。別系統のラットを用いて 93 mg/kg 体重/日を 59 日間強制経口投与し、さらに 372 mg/kg 体重/日で 30 日間曝露を行った試験においても、ヘモグロビン量やヘマトクリット値の減少が報告されている。両系統のラットで、脾臓にヘモジデリン沈着が観察されており、Winster ラットでは、最小影響量が 186 mg/kg 体重/日であった。無影響量 (NOAEL) は 93 mg/kg 体重/日ということである。

イヌに $46 \sim 186 \text{ mg/kg}$ 体重/日の 2-エトキシエタノールをゼラチンカプセルを用いて 13 週間投与した試験では、ヘモグロビン量やヘマトクリット値の軽微な減少が用量依存性にみられたことが報告されている。

吸入経路については、2-エトキシエタノールの血液毒性に関する重要なデータは、発生毒性に主眼を置いてデザインされた試験由来のものに限られている。妊娠ラットを 940 mg/m^3 で 10 日間曝露させたところ赤血球パラメータに変化が認められたことが報告されて

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART A. Overall Summary of 2-Methoxyethanol, 2-Ethoxyethanol,
2-Propoxyethanol and 2-Butoxyethanol and their Acetates

いるが、 190 mg/m^3 では血液における影響は認められていない。妊娠ラットを 370 mg/m^3 以上で曝露させた別の試験でも、血液学的パラメータの変化が観察されている。

2-メトキシエタノールに関しては、ラットを用いた 5 日以上にわたる短期試験、すなわち経口では約 70 mg/kg 体重/日以上での用量で、吸入では 950 mg/m^3 以上の用量で曝露が行われた試験において、血液への影響が認められている。ラットを 13 週間飲水投与により曝露した試験では、最低濃度 (71 mg/kg 体重/日) もしくはそれ以上の用量で、貧血、白血球数減少および血小板数減少が観察され、一方、同程度の期間ラットを吸入曝露させた試験でも、 950 mg/m^3 以上の 2-メトキシエタノール濃度で血液学的パラメータの変化が観察されている。 320 mg/m^3 では、影響は報告されていない。

3 つの 2-アルコキシエタノール化合物 (2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノールおよび 2-プロポキシエタノール) については、データが十分得られており、それらの毒性影響に対して、マウスはラットよりも感受性が低いようである。雌は同種の雄よりも感受性が高いことも明らかとなっている (データが得られている 2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノールおよび 2-プロポキシエタノールにおいて)。

生殖系、特に雄性生殖器系も、実験動物に関連する試験において、本稿で取り上げている化学種の中で低分子量の化合物、すなわち 2-メトキシエタノールおよび 2-エトキシエタノールに対して感受性が高い標的組織である。

2-メトキシエタノールの場合、精巣への影響が、約 88 mg/kg 体重/日以上での用量での経口曝露、もしくは 950 mg/m^3 以上の濃度での吸入曝露を 9~10 日間施されたラットにおいて報告されている。亜慢性試験では、精巣の病理組織学的変化が、 71 mg/kg 体重/日以上での用量となる飲水投与を受けたラット、もしくは 950 mg/m^3 を含む空気に曝露されたラットにおいて観察されている。ウサギは精巣への毒性に対する感受性が高いと思われ、 95 mg/m^3 という低濃度で 13 週間吸入曝露された場合でも、ごく軽微ではあるが、変性所見が報告されており、一方マウスは、13 週間経口試験では、ラットよりも感受性が低かった。

2-エトキシエタノールに関しては、前立腺ならびに精液パラメータへの影響が、 205 mg/kg 体重/日以上での用量で 13 週間飲水投与を受けたラットで認められており、精巣の変性も 400 mg/kg 体重/日以上で観察されている。NOAEL は 109 mg/kg 体重/日であった。別の系統のラットでは、影響は 13 週間 186 mg/kg 体重/日以上で認められているが、 93 mg/kg 体重/日では認められておらず、本評価項目に関しては、2-エトキシエタノールは 2-メトキシエタノールよりも毒性が低いことが示唆されている。2-メトキシエタノールの場合と同様に、マウスはラットよりも精巣への毒性に対して感受性が低いようであり、亜慢性経口試験では、最高用量でのみ影響が観察されている。イヌでは、カプセルで投与を行った短期

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART A. Overall Summary of 2-Methoxyethanol, 2-Ethoxyethanol,
2-Propoxyethanol and 2-Butoxyethanol and their Acetates

試験において、精巣への影響が 186 mg/kg 体重/日で認められている。ラットやマウスを用いた長期試験からも、精巣は主要な標的組織であると思われるが、それらの試験の結果の全容は、容易に入手できない状態である。

雌性生殖系への影響についてはあまり良く検討されていないが、雌性生殖系も 2-メトキシエタノールや 2-エトキシエタノールによる毒性の標的である。

発情周期やホルモンレベルの変化が、100 mg/kg 体重/日以上で 2-メトキシエタノールを数日間投与されたラットにおいて観察されており、300 mg/kg 体重/日以上では、卵巣の組織学的変化も認められている。NOAEL は 10 mg/kg 体重/日であった。マウスはやはり感受性が低いようである。

2-エトキシエタノールに関しては、発情周期への影響が、飲水により 13 週間、804 mg/kg 体重/日以上で投与を受けたラットならびに 1304 mg/kg 体重/日以上で投与を受けたマウスで観察されている。

2-プロポキシエタノールや 2-ブトキシエタノールについては、生殖系への毒性を示す所見は殆ど確認されていない。

ラットを 1700 mg/m³ の 2-プロポキシエタノールを含む空気に 14 週間吸入曝露させた未公表の試験データ、ならびに、マウスに最大 2000 mg/kg 体重/日を最長 5 週間強制経口投与した試験のデータが得られているが、雄や雌の生殖器への影響は認められていない。

実験動物を 2-ブトキシエタノールに反復曝露させたことにより、生殖器への有害影響が及ぼされたという明確な所見は確認されていない。

2-アルコキシエタノール類に関しては、非腫瘍毒性に対する他の重要な標的は、胸腺(主として 2-メトキシエタノールおよび 2-エトキシエタノールの場合)や前胃(2-ブトキシエタノールの場合)などである。

50 mg/kg 体重/日以上での反復経口投与により、もしくは 950 mg/m³ の濃度の空気により、2-メトキシエタノールに曝露されたラットにおいて、胸腺の相対重量の低下が観察されており、より高度の曝露では病理組織学的変化も認められている。マウスは、胸腺への影響に対して感受性が低いようであり、ウサギは、13 週間 320 mg/m³ 以上の曝露量で胸腺が損傷を受けたという報告があり、感受性が高いと考えられる。

2-エトキシエタノールに関しては、357 mg/kg 体重/日以上での飲水投与により短期曝露を受けたラットで、胸腺の相対重量の低下が示されており、一方、亜慢性経口試験では、雄ラ

ットの LOAEL は 205 mg/kg 体重/日、NOAEL は 109 mg/kg 体重/日であった。この毒性についても、やはりマウスは感受性が低いようである。

前胃は、マウスの 2-ブトキシエタノールへの長期吸入曝露試験において、重要な標的組織であった。炎症、上皮過形成および潰瘍形成の発症率上昇が、空气中濃度 308 mg/m³ (試験した最低濃度) 以上で最長 2 年間の曝露を受けたマウスにおいて観察されている。亜慢性試験においては、より高濃度で吸入曝露されたラットおよびマウスの両方で、同様の障害が認められている。前胃への影響は、マウスにおいてこの場所に観察された腫瘍性病変と整合するものであった(以下のセクション 5.4 を参照のこと)。

5.4 発がん性

本稿で取り上げている 4 つの 2-アルコキシエタノール化合物について、その発がん性データの要約を Table 4 に示した。

2-ブトキシエタノールだけが、発がん性についてラットやマウスを用いた長期試験により十分に検討されている。2-エトキシエタノールについては、かつていくつかの試験が行われているが、試験を実施した研究施設内の問題により、最終的な結果が入手できない状態にある。2-メトキシエタノールや 2-プロポキシエタノールについては、発がん性に関するデータは確認されていない。

2-ブトキシエタノールを用いた長期試験では、ラットやマウスが吸入曝露されているが、マウスでは発がん性を示す(雄の肝臓における血管肉腫や雌の前胃における扁平上皮乳頭腫の発症率の増加に基づく)いくつかの所見が認められており、雌ラットではどちらともいえない(副腎の良性もしくは悪性褐色細胞腫の発症率の僅かな増加に基づく)所見が得られている。

2-ブトキシエタノールに関しては顕著な遺伝毒性が無い(以下に記載の本 CICAD の Part D を参照のこと)ことから、腫瘍が誘発される機序には、主として非遺伝毒性的機構が関与しているものと考えられる。データによって、マウスの前胃における腫瘍形成は、本質的に、代謝物が引き起こす長期の接触刺激に続いて過形成や反応が生じた結果であろうという仮説が支持されている。肝臓については、鉄誘発性の酸化ストレスが関与する腫瘍誘発メカニズムが提唱されている。

前胃については、発がんへの進展経路が順序立てて提言されており、それによれば、その第 1 段階は、2-ブトキシエタノールを豊富に含んだ粘液、唾液、毛皮物質の取り込みや再

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART A. Overall Summary of 2-Methoxyethanol, 2-Ethoxyethanol,
2-Propoxyethanol and 2-Butoxyethanol and their Acetates

取り込みを介した、胃や前胃における 2-ブトキシエタノールもしくは BAA の沈着である。2-ブトキシエタノールや BAA の一部は、他の臓器から消失した後も、長い間前胃において食物片の中に留まる。2-ブトキシエタノールは、2-ブトキシアセトアルデヒド(BALD)に代謝され、これが全身的におよび前胃において速やかに BAA に転換される。標的細胞が刺激を受けると過形成や潰瘍形成が生じ、損傷や変性が続いて、細胞の増殖や代謝回転が亢進する。腫瘍形成過程の最終段階は、そのような細胞の増殖や代謝回転の亢進であり、自然発生的に腫瘍化した前胃細胞の複製増殖が導かれる。

Table 4: Carcinogenicity and key genotoxicity results.

End-point	2-Methoxyethanol	2-Ethoxyethanol	2-Propoxyethanol	2-Butoxyethanol
Carcinogenicity	No data	No data	No data	Some evidence in mice (haemangiosarcomas of the liver in males and squamous cell papilloma or carcinomas of the forestomach in females) and equivocal evidence in female rats (phaeochromocytomas of the adrenal gland)
Genotoxicity				
<i>In vivo</i>				
Micronucleus assay	No data; 2-methoxyethyl acetate was negative (hamsters, single dose, intraperitoneal)	Negative (mice, single dose, intraperitoneal) 2-Ethoxyethyl acetate and EAA were also negative (mice, single doses, intraperitoneal)	No data	Negative (several tests in rats or mice, intraperitoneal); BAA also negative (mice, intraperitoneal)
Bone marrow clastogenicity	Negative (rats and mice; single or repeated exposure; oral, inhalation, intravenous)	No data	No data	No data
Other in vivo tests	Positive in comet assay (bone marrow; haploid testicular cells); mixed results in dominant lethal assays	No data	No data	Negative in range of tests including ³² P post-labelling assay for DNA adducts (brain, kidney, liver, spleen, testes); DNA methylation assay (brain, kidney, liver, spleen, testes); tumour formation in transgenic mice
<i>In vitro</i>				
Mammalian cell clastogenicity	Positive (chromosomal aberrations and micronuclei); the acetate was also positive for chromosomal aberrations MALD was also positive in assays for chromosomal aberrations, although MAA was negative; both MALD and MAA were positive in micronucleus tests	Mixed or equivocal results (chromosomal aberrations and micronuclei) for both 2-ethoxyethanol and its acetate; EALD gave positive results, although EAA was negative or equivocal	No data	Negative (chromosomal aberrations); a micronucleus test in Chinese hamster cells was equivocal BALD was positive (chromosomal aberration and micronuclei)
Mammalian cell mutagenicity	Negative; MALD was positive (HPRT and GPT mutations in Chinese hamster cells)	Negative; 2-ethoxyethyl acetate also negative	No data	Negative for HPRT in Chinese hamster ovary cells, but positive for HPRT in Chinese hamster lung cells
<i>Salmonella typhimurium</i>	Negative; MAA was also negative, although MALD was positive in one strain	Negative; 2-ethoxyethyl acetate, EALD and EAA also negative	No data	Negative (although inconsistent results with TA97a); BAA was also negative

BALD, 2-butoxyacetaldehyde; DNA, deoxyribonucleic acid; EALD, 2-ethoxyacetaldehyde; MALD, 2-methoxyacetaldehyde

肝臓に関しては、提言されている発症機序によれば、2-ブトキシエタノールによって生じ

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART A. Overall Summary of 2-Methoxyethanol, 2-Ethoxyethanol,
2-Propoxyethanol and 2-Butoxyethanol and their Acetates

た溶血に由来する過剰量の鉄のために、鉄誘発性の酸化ストレスを生じる条件が満たされ、実験動物で観察されたような、肝臓における血管肉腫の発症率の僅かな増加が生じる。ヒトは、げっ歯類と比べると、2-ブトキシエタノールによる溶血作用に対して非常に感受性が低いと思われ、肝臓の抗酸化能力も高いと考えられる。したがって、ヒトでは、溶血に関連した腫瘍の発生の危険性は、低いと考えられる。

しかしながら、2-ブトキシエタノール代謝物とデオキシリボ核酸(DNA)が直接的に相互作用して発がん的作用を發揮する可能性についても、完全には除外できない。なぜなら、*in vitro* 遺伝毒性試験では、高濃度の 2-ブトキシエタノールにより弱陽性となった例があり、また、短寿命の 2-ブトキシエタノール代謝物である BALD について、染色体異常誘発能があることが報告されているからである。PBPK モデル化によって、*in vitro* 遺伝毒性試験における条件(代謝活性化が無く、細胞毒性を示す高い BALD 濃度)は、標的である可能性がある臓器の環境(高い代謝活性があり、低い BALD 濃度)とは、ほとんど関連性が無いことが示唆されている。この PBPK モデル化を検証するさらなる調査が為され、遺伝毒性活性の関連度についてさらに探究が行われれば、雌マウスの前胃および雄マウスの肝臓における腫瘍形成に関して BALD が發揮し得る役割について、より決定的な判断を下すことが可能となるであろう。

2-アルコキシエタノール類全般にわたって同様の遺伝毒性プロファイルが示されている(以下のセクション 5.5 を参照のこと)こと、ならびに種々の 2-アルコキシエタノール化合物において代謝経路が共通していることを考慮すると、実験動物における発がん性を調べる質の高い長期試験が課題ではあるが、発がん性がこれらの化合物の毒性プロファイルにおいて主要な特性となるほど重大なものとなることはなさそうである。

本稿で取り上げている 4 つの 2-アルコキシエタノール化合物と酢酸 2-アルコキシエチルおよびそれらの酸化代謝物(2-アルコキシアセトアルデヒドおよび 2-アルコキシ酢酸化合物)については、げっ歯類における発がん性が、SAR 解析を用いて評価されてきている。米国家毒性プログラム(NTP)による、ラットとマウス(雄および雌)での発がん性に特化した、4 つのげっ歯類発がん性モデルが使用された。その結果、2-メトキシエタノール、酢酸 2-メトキシエチル、およびその酸化代謝物[2-メトキシアセトアルデヒド(MALD)、MAA]は、ラットの雌雄において発がん性を有するものと推測された。さらに他の 2-アルコキシアセトアルデヒドおよび 2-アルコキシエチル酢酸化合物は、結果が不明確な 2-エトキシアセトアルデヒド(EALD)を除いて、雄ラットに対して発がん性を示すと推測された。2-アルコキシ酢酸化合物については、雌ラットに対して発がん性を示すと推測された。さらなる詳細は、Appendix A を参照のこと。

5.5 遺伝毒性と関連評価項目

本稿で取り上げている 4 つの 2-アルコキシエタノール化合物の遺伝毒性に関する主要なデータを、Table 4 にまとめて示した。

それらの 2-アルコキシエタノール化合物のうち 3 つについては、*in vivo* および *in vitro* の遺伝毒性データが公表されており、遺伝子突然変異や染色体異常誘発能といった評価項目が取り扱われている。2-プロポキシエタノールについては、文献中にデータを確認できなかった。

2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノールおよび 2-ブトキシエタノールに関する *in vivo* 試験のデータから、重大な遺伝毒性活性は無いことが示唆されている。ラットやマウスに処置を施して体細胞における染色体異常や小核形成の誘発を試みた試験では、一貫して陰性の結果が得られている。

ただし、2-メトキシエタノールの場合には、雄の生殖細胞において遺伝的影響が誘発されるという所見が得られており、コメントアッセイにより、高用量経口曝露されたラットの骨髄や精巣の二倍体細胞において DNA 損傷が生じたことが示されている。げっ歯類を用いた優性致死試験では、陽性結果と陰性結果が混在しているが、これらの結果については 2-メトキシエタノールの精巣毒性と精子毒性の点から検討する必要がある、解釈が難しいものとなっている。2-メトキシエタノール以外の 2-アルコキシエタノール化合物については、生殖細胞に対する変異原性試験は行われていない。

In vitro 試験の結果については、当該化合物群全般にわたってあまり明確なものは得られていない。低分子量の 2-アルコキシエタノール化合物、すなわち 2-メトキシエタノールおよび 2-エトキシエタノールは、*in vitro* で突然変異を誘発する能力があるとする所見は得られなかったが、一方 2-ブトキシエタノールでは食い違った結果が得られている。細菌を用いた標準的な変異原性試験の大半からは、2-ブトキシエタノールが活性を有していないことが示唆されている。しかしながら、エームス試験において、ネズミチフス菌の 1 株 (TA97a) については、変異原性有りとする報告と無しとする報告が混在する。一方で、2-ブトキシエタノールは、チャイニーズハムスター卵巣細胞の *HPRT* 遺伝子座では(代謝活性化系の存在下でも非存在下でも)変異原性を示さず、チャイニーズハムスター肺 (V79) 細胞を用いた場合は同遺伝子座で変異原性を示したという所見が得られている。

本稿で取り上げている 2-アルコキシエタノール化合物について、*in vitro* で染色体異常誘発活性を有するとする指摘もいくつか為されている。染色体に対するこのような作用の所見は、2-メトキシエタノールとその酢酸エステル両方について公表されているが、2-エト

キシエタノールについては、陽性、陰性、ないしはどちらとも言えないという結果が得られている。2-ブトキシエタノールに関しては、*in vitro* の小核試験でやはりどちらとも言えないという結果が出ているが、ヒトリンパ球細胞、チャイニーズハムスター肺 (V79) 細胞およびチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体損傷を調べるいくつかの試験では、陰性という結果が得られている。

本稿で取り上げている 2-アルコキシエタノール化合物のアセトアルデヒド代謝物が、*in vitro* で遺伝毒性活性を有しているという、かなり堅実な証拠が得られている。MALD、EALD および BALD は全て、染色体異常ないしは小核形成を調べる試験において、染色体異常誘発能を示している。MALD については、哺乳類細胞に対する変異原性を有するという所見が得られており、さらにエームス試験においても、ネズミチフス菌の 1 株で陽性という結果が(代謝活性有りでも無しでも)得られている。酸代謝物は、重大な遺伝毒性は有していないようである。

本稿で取り上げている 2-アルコキシエタノール化合物の変異原性を評価するために、SAR 解析も用いられている。そのモデルによれば、これらの 2-アルコキシエタノール化合物、それらの酢酸エチルエステルおよび代謝物は、変異原性が無いと推測されており、2-エトキシエタノールおよび 2-ブトキシエタノールに関するモデル化入力データにおいては、変異原性を陰性とする結果が収められている。より詳細な情報については、Appendix A を参照のこと。

5.6 生殖毒性

5.6.1 受胎能への影響

先にセクション 5.3 で記載した様に、雄の生殖器系は、一貫して 2-メトキシエタノールや 2-エトキシエタノールによる毒性の標的である。十分には調べられていないが、雌の生殖器系もこれらの 2-アルコキシエタノール化合物の標的であると思われる。

生殖への有害作用は、2-アルコキシエタノール類の内のこれら 2 つの化合物に関して、受胎能を調べるために企図された試験において確かめられている。

2-メトキシエタノールに関しては、ラットやマウスを経口もしくは吸入により急性曝露もしくは反復曝露させたところ、雄の受胎能低下が観察されている。同様に、精巣や雄の生殖能力への影響が、モルモット、ウサギおよびハムスターを用いた短期および亜慢性試験で報告されており、最も低い LOAEL として記録されている値は、ウサギにおける 25

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART A. Overall Summary of 2-Methoxyethanol, 2-Ethoxyethanol,
2-Propoxyethanol and 2-Butoxyethanol and their Acetates

mg/kg 体重/日である。ある亜慢性吸入試験においては、雄ウサギにおいて生殖機能へのごく僅かな影響が、95 mg/m³ (試験で適用した最低用量) で認められたことが報告されている。

マウスを 2-エトキシエタノール、その酢酸エステルもしくは酢酸代謝物/類縁体に経口曝露させて、生殖能力への影響が評価されている。これらの化学物質は全て、生殖成績に悪影響を及ぼした。2-エトキシエタノールの LOAEL は約 1650 mg/kg 体重/日であったが、850 mg/kg 体重/日では有害作用は示されなかった。交差交配試験により、雌雄のどちらかが 2-エトキシエタノールやその酢酸エステルに曝露されると、生殖能力に有害影響がもたされることが示された。しかし、未交配の雌ラットを最高 2430 mg/m³ の濃度の 2-エトキシエタノールに 3 週間曝露させた吸入試験では、その後未曝露の雄と交配させたが、交尾行動や受胎能への影響は観察されなかった。

2-プロポキシエタノールが受胎能に及ぼす影響についての試験は、文献中に確認できなかった。経口および吸入の両曝露を行った亜慢性試験では、2-メトキシエタノールや 2-エトキシエタノールの場合と対照的に、精巣組織の損傷を示す組織学的所見は認められていない。

生殖器系への有害作用は、2-ブトキシエタノールの毒性に関しては、重要な特性ではないようである。生殖毒性は、マウスを用いた連続繁殖試験で一般毒性も示された濃度においてのみ、認められている。

5.6.2 発生毒性

2-メトキシエタノールと 2-エトキシエタノールは、強い発生毒性も有する。

2-メトキシエタノールについては、数種類の実験動物において、経口、吸入、経皮などの様々な経路を用いた曝露試験が行われているが、ほとんどの場合母体毒性を示した値より低い用量や濃度で、しかも多くは試験で適用した最低曝露レベルで、一貫して発生への影響を及ぼしている。例えば、妊娠中に 2-メトキシエタノールの混餌投与を受けたラットでは、母体毒性所見は 140 mg/kg 体重/日でのみ得られているのに対し、16 mg/kg 体重/日 (試験で適用した最小用量) 以上で、胎仔体重の低下が認められており、31 mg/kg 体重/日以上では奇形も観察されている。ラットを用いた吸入試験では、当該化学物質を含む空気に雌親を反復曝露させたところ、160 mg/m³ 以上の濃度で発生毒性が観察されている。心臓血管系、腎臓および骨格系が、2-メトキシエタノールによる発生毒性の主要な標的であると思われる。

2-エトキシエタノールについても、ラット、マウスないしはウサギを用いて経口、吸入もしくは経皮曝露を行った試験において、重大な母体毒性が示されない場合でも発生毒性の徴候が観察されている。ラットでは、発生毒性に関する NOAEL は 47 mg/kg 体重/日であり、LOAEL が 94 mg/kg 体重/日であることが、経口曝露試験において確認されている。ラットを用いた吸入試験では、母体毒性を示すことなく発生毒性が誘発される 2-エトキシエタノールの最低濃度は 190 mg/m³ であり、NOAEC は 40 mg/m³ であると報告されている。やはり心臓血管系や骨格系が、発生毒性の標的であった。

他の 2-アルコキシエタノール化合物、すなわち 2-プロポキシエタノールおよび 2-ブトキシエタノールの毒性プロファイルに関しては、発生毒性は重要な特性ではないと思われる。妊娠ラットを 2-プロポキシエタノールに吸入曝露させた試験では、骨格のいくつかの部位について異常の発生頻度が用量依存的に増加したが、その場合には母体毒性も現れており、ウサギやマウスを用いた試験では発生への有害影響は認められていない。2-ブトキシエタノールを用いて適切に行われた試験において、ラットやウサギを吸入曝露させているが、やはり発生毒性が無いことが示唆されている。この試験では、軽微な骨格異形も認められているが、それは大抵の場合、母体毒性の所見がかなり見うけられた用量に限られていた。

本稿で取り上げている 2-アルコキシエタノール化合物の発生毒性を評価するために、SAR 解析も用いられている。このモデルによれば、酢酸 2-メトキシエチルエステルは発生毒性を有するが、他の酢酸 2-アルコキシエチルエステル化合物は発生毒性が無いと推測されている。さらに、2-ブトキシエタノール以外の 2-アルコキシエタノール化合物、および BAA 以外の 2-アルコキシ酢酸化合物は、発生毒性物質であると推測されている。酢酸 2-アルコキシエチルエステル化合物(酢酸 2-メトキシエチルエステルを除く)および 2-アルコキシアルデヒド化合物は、発生に影響を及ぼさないと推測されている。2-エトキシエタノールおよび 2-ブトキシエタノールに関するモデル化用データにおいては、発生毒性も入力されている。より詳細な情報については、Appendix A を参照のこと。

5.7 免疫学的影響

免疫学的影響に主眼を置いた試験は、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノールおよび 2-ブトキシエタノールについては行われているが、2-プロポキシエタノールについては実施されていない。

2-メトキシエタノールについては、ラットを用いたいくつかの 2~21 日間経口投与試験において、50 mg/kg 体重/日以上用量で免疫抑制が観察され、また 25 mg/kg 体重/日という低用量でも胸腺重量の低下が認められている。脾臓の重量や細胞充実度の低下も散見され

た。

マウスは、2-メトキシエタノール曝露により誘発される免疫への影響に対して、ラットよりも感受性が低いと思われ、最高 1000 mg/kg 体重/日の反復投与(MAA では 1920 mg/kg 体重/日)でも一貫した免疫毒性の所見は見られていない。ただし、胸腺重量の低下は観察されており、免疫系の亢進や変調の所見が認められた試験もある。

ラットを用いた試験からは、2-メトキシエタノール自体は免疫毒性を示さないが、そのアルデヒド代謝物や酸代謝物(MALD や MAA)は免疫系の機能低下の原因となるという知見が得られている。

ラットやマウスを 10 日間、最高 2400 mg/kg 体重/日の用量で 2-エトキシエタノール(ないしはその酢酸エステル)に曝露させた場合でも、免疫毒性の所見は認められていない。

2-ブトキシエタノールについては、ラットに 2 日間 200 mg/kg 体重/日を強制経口投与した場合に免疫系への影響が観察されている(100 mg/kg 体重/日では認められていない)。マウスでは 10 日間 50 mg/kg 体重/日以上を投与した場合に免疫系への影響が認められている。認められた影響は、混合リンパ球反応の増高や脾細胞増殖に要するコンカナバリン A 分裂刺激の増大など、また、高用量においては、細胞傷害性 T リンパ球活性の増高および脾細胞増殖に要するリポ多糖類刺激の増大などである。

免疫系への影響(脾臓 T 細胞のコンカナバリン A に対する増殖応答性の低下ならびに同種抗原に対する混合リンパ球反応)は、マウスに 2-ブトキシエタノールを 500 mg/kg 体重/日の用量で経皮投与した場合にも観察され、1500 mg/kg 体重/日では脾臓の細胞充実度および相対重量の増加が認められている。100 mg/kg 体重/日では、このような影響は観察されていない。雌マウスの皮膚に 4 mg の 2-ブトキシエタノール(媒体はアセトン/オリーブオイル)を塗布した場合にも、オキサゾロンによって誘発される接触過敏症反応が減弱した。

5.8 神経学的影響

本稿で取り上げている 2-アルコキシエタノールの内、2-メトキシエタノールと 2-プロポキシエタノールについては、神経毒性に焦点を当てた試験が実施されている。

急性試験もしくは短期試験でラットやマウスを 2-メトキシエタノールに吸入曝露させた場合には、395 mg/m³ 以上の濃度において、回避/逃避条件反応の抑制、バルビツール酸塩誘発性睡眠時間の延長、ないしは四肢の部分的麻痺が引き起こされた。回避条件付けに関する変化や神経化学的变化も、妊娠期に 79 mg/m³ の 2-メトキシエタノールに反復曝露され

たラットの出生仔において報告されている。

ラットを 2-プロポキシエタノールを含む空気に 1 日 6 時間、週 5 日間、最長で 14 日間曝露した試験では、最高 1700 mg/m³ の濃度まで、神経毒性影響は認められなかった。これらの試験では、総合的機能観察を行って活動性、協調運動性、行動性および感覚機能における変化を評価し、また、前肢および後肢の握力を測定した。顕微鏡検査では、中枢ないしは末梢神経系組織に、損傷は認められなかった。

2-ブトキシエタノールに関しては、神経毒性に特に焦点を当てた試験は行われていないが、急性ないしは短期試験において、高用量の場合に中枢神経系への影響が観察されている。観察された影響は、協調運動性の失調、不活発化、昏睡、筋弛緩、歩行失調などである。2-エトキシエタノールへ妊娠中に曝露されたラットの出生仔については、神経学的変化が報告されている。

6. ヒトへの影響

ヒトにおいて入手できたデータは、どの化学物質についても入手データは乏しい(2-プロポキシエタノールに関しては得られていない)が、実験動物を用いた試験において確認された重要な標的組織に関する情報を支持する傾向を示している。しかしながら、曝露の際、対象としている 2-アルコキシエタノール化合物以外の物質が関与している場合が多く、また、概して調査対象集団の規模が小さいため、ヒトで得られたデータの解釈は得てして難しくなっている。

2-メトキシエタノールに関しては、疫学的データから、この化合物への曝露を伴う業務に従事した男女において、血液系や神経系、および生殖能への影響が示唆されている。2-メトキシエタノールへの曝露と血液への影響との間に明確な関連があることが、台湾の労働者についての調査の中で報告されている。2-エトキシエタノールによるヒトへの毒性においても、血液と男性生殖器系が標的組織であると思われる。2-エトキシエタノールに(多くの他の化学物質とともに)曝露された労働者において、精子産生量の低下が観察されており、また、酢酸 2-エトキシエチルエステルに曝露された造船所の塗装工において、血液への影響が観察されている (Table 5 参照)。

2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノールおよび 2-ブトキシエタノールに関しては症例報告が入手できているが、意図的もしくは偶発的な摂取により引き起こされた有害影響は、さらに中枢神経系にも及んでいる。

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART A. Overall Summary of 2-Methoxyethanol, 2-Ethoxyethanol,
2-Propoxyethanol and 2-Butoxyethanol and their Acetates

Table 5: Effects of 2-alkoxyethanols and their acetates reported in exposed human populations.^a

End-point	2-Methoxyethanol ^b	2-Ethoxyethanol ^b	2-Propoxyethanol ^b	2-Butoxyethanol ^b
Reproductive effects	Reduced sperm production	Reduced sperm production	No data	No data
Haematological effects	Anaemia, granulocytopenia, thrombocytopenia	Anaemia, granulocytopenia	No data	Haemolysis, haematuria, metabolic acidosis and kidney damage after accidental exposure

^a Most, if not all, populations studied were also exposed to other chemicals.

^b Findings are related to the glycol ether and its acetate.

7. 実験室内および野外の他の生物への影響

7.1 水生環境

本稿で取り上げている 2-アルコキシエタノール化合物については、環境への影響に関するデータが得られているが、それらの化合物における直接的な比較を行うのは困難である。それらの化合物は水生環境に対して重大な危害を与えるとは考えられない。しかしながら、直接的な比較が可能であった数少ない入手データからは、2-ブトキシエタノールは、水生生物に対して、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノールないしは 2-プロポキシエタノールよりも、高い毒性を示す可能性があることが示唆されている。2-メトキシエタノールに関しては、オオミジンコ (*Daphnia magna*) の 24 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、10 g/L よりも高いと報告されている。同じくオオミジンコについて、2-エトキシエタノールの 48 時間半数遊泳阻害濃度 (IC₅₀) は 7.7 g/L、2-プロポキシエタノールの 48 時間 LC₅₀ は 5 g/L 以上である。2-ブトキシエタノールに関しては、24 時間 LC₅₀ はおおよそ 1.7~5 g/L であると報告されている。

7.2 陸生環境

本稿で取り上げている 2-アルコキシエタノール化合物が陸生生物に及ぼす環境的影響については、有益なデータはほとんど入手できていない。

APPENDIX 1—ACRONYMS AND ABBREVIATIONS

BAA	2-butoxyacetic acid
BALD	2-butoxyacetaldehyde
CAS	Chemical Abstracts Service
CEPA	<i>Canadian Environmental Protection Act</i>
CICAD	Concise International Chemical Assessment Document
CT	computational toxicology
DNA	deoxyribonucleic acid
EAA	2-ethoxyacetic acid
EALD	2-ethoxyacetaldehyde
IC ₅₀	median inhibitory concentration
LC ₅₀	median lethal concentration
LD ₅₀	median lethal dose
LOAEC	lowest-observed-adverse-effect concentration
LOAEL	lowest-observed-adverse-effect level
LOEC	lowest-observed-effect concentration
MAA	2-methoxyacetic acid
MALD	2-methoxyacetaldehyde
NOAEC	no-observed-adverse-effect concentration
NOAEL	no-observed-adverse-effect level
NTP	National Toxicology Program (USA)
PBPK	physiologically based pharmacokinetic
QSAR	quantitative structure–activity relationship
SAR	structure–activity relationship
SI	Système international d’unités (International System of Units)
USA	United States of America

PART B. 2-メトキシエタノール

1. 要約

2-メトキシエタノールに関するこの国際化学物質簡潔評価文書 (Concise International Chemical Assessment Document : CICAD¹) は、1999 年カナダ環境保護法 (*Canadian Environmental Protection Act, 1999* : CEPA) の下で優先化学物質評価計画 (Priority Substances Assessment Program) の一環として作成された文書 (Environment Canada & Health Canada, 2002) に基づいて、Toxicology Advice & Consulting Ltd (英国) が作成した。CEPA の下での優先化学物質評価の目的は、環境への影響を評価することに加え、一般環境における間接的な曝露によりヒトの健康に及ぼされると考えられる影響も評価することである。1999 年 10 月時点で確認されていたデータは、原資料の中で検討されている。2004 年 1 月に、いくつかのオンラインデータベースで包括的な文献検索を行い、原資料に組み込まれた参考資料よりも後に公表されたあらゆる重要な参考資料を確認した。原資料についてのピアレビューの性格および原資料の入手に関する情報を Appendix 2 に示す。この CICAD のピアレビューに関する情報を Appendix 3 に示す。草案文書は、2004 年 9 月 30 日～10 月 3 日にベトナムのハノイで開催された第 12 回最終検討委員会 (12th Final Review Board) 会議で検討された。第 12 回最終検討委員会会議の参加者を Appendix 4 に示す。ヒトの健康への影響評価に関連する情報が、草案文書作成での文献検索の終了日以降に公表されたため、最終検討委員会は、この情報を組み込み、修正草案文書をもう一度最終検討委員会会議を開いて再検討することを推奨した。推奨に従い、草案文書が修正され、別のピアレビューに提出された。本 CICAD は、2005 年 10 月 31 日～11 月 3 日にインドのナグプルで開催された第 13 回最終検討委員会会議で検討され、国際評価として承認された。第 13 回最終検討委員会会議の参加者を Appendix 5 に示す。国際化学物質安全性計画 (International Programme on Chemical Safety : IPCS) によって別々のピアレビューを経て作成された、2-メトキシエタノール (ICSC 0061; IPCS, 2002) および酢酸 2-メトキシエチル (ICSC 0476; IPCS, 2006) (後者は容易に 2-メトキシエタノールに代謝される) の国際化学物質安全性カード (ICSC) についても、本文書に再掲載している。

2-メトキシエタノール [化学情報検索サービス機関 : Chemical Abstracts Service (CAS) 登録番号 109-86-4] は、無色の揮発性液体で、水溶性が高い。天然物として存在することは報告されていない。エチレンオキシドを無水メタノールと反応させて商業生産されている。

2-メトキシエタノールは、塗料、被覆剤、インク、洗浄剤、光沢剤、ブレーキ液、ジェット燃料に使用されるほか、プリント回路基板用積層板の製造に使用されており、溶剤、化

¹ 本文書で使用している頭字語や略語の全覧は、Appendix 1 を参照のこと。

学中間体、混合物や水性配合物の溶剤発色剤として広く使用されていることが報告されている。しかし、近年は、国によっては他の物質で代替しており、使用量が減少している。使用削減計画により、消費者製品における使用が幅広く規制されるようになっている。

一般集団の 2-メトキシエタノールへの曝露量を推定する際に根拠となるモニタリングデータは、限られている。環境媒体(基本的には空気と水)と消費者製品からの曝露量について、最悪の場合の推定値または高目に見積もられた推定値が算出されている。

皮膚からの吸収は、特に労働環境での主要な曝露経路と考えられる。2-メトキシエタノールは、吸入曝露や経口曝露によっても容易に吸収され、全身に広く分布していく。

主要な代謝経路には、2-メトキシアセトアルデヒド(MALD)や 2-メトキシ酢酸(MAA)への酸化があり、両代謝物とも活性を有すると思われる。尿中 MAA は、曝露量の特異的で適切な指標である。ヒトにおける体内からの MAA の排泄速度は、ラットよりはるかに遅い。

2-メトキシエタノールへの経口、吸入、または皮膚曝露による急性毒性は、軽度～中等度である。皮膚や眼を刺激する可能性は低く、皮膚感作性はないことが示されている。比較的大規模な実験動物データベースに基づくと、2-メトキシエタノールへの反復曝露による健康への有害な影響として重大なものは、血液学的影響と生殖発生毒性(生殖能への影響と催奇形性への影響の両方を含む)である。一部の变化については、比較的低レベル(多くの場合、試験した最低の用量または濃度)の曝露で起こることが報告されている。ラットを用いた中期経口投与試験では、試験した最低用量で、精巣の変性と血液への影響が認められている。ウサギを用いた中期吸入試験でも、試験した最低濃度で精巣毒性が認められている。実験動物における発生毒性に関する無毒性濃度(NOAEC)は、 32 mg/m^3 とされている。免疫系と神経系も、実験動物における毒性の標的であることが確認されている。2-メトキシエタノールは、体細胞で、中間体のアセトアルデヒド代謝物への活性化によると思われる弱い遺伝毒性を示すことが報告されている。また、2-メトキシエタノールは、高用量または高濃度で雄ラットの生殖細胞に遺伝子損傷を引き起こすことも報告されているが、いずれの試験も決定的な証拠に欠けている。動物における長期試験データがないため、2-メトキシエタノールの催腫瘍性に関しては不明である。

疫学的データは限られているが、2-メトキシエタノールへの職業曝露を受けたヒトにおいて、血液系と男女の生殖への影響が示唆されている。労働者のグループを対象とした 1 件の調査で、血液への影響と 2-メトキシエタノールへの曝露との間に明確な関連があることが報告されている。

骨髄に悪影響を及ぼすことが知られている他のアルコキシアアルコール類などの化学物質に

曝露されていない集団で、赤血球数への影響が、精子形成への影響が観察されなかった曝露レベルで報告されている。これらの調査には、空気中濃度と労働現場における MAA 尿中濃度(実際の摂取量の尺度となる)の両方についての信頼できる曝露データが含まれているため、空気中の 2-メトキシエタノールへの曝露によるリスクを特徴付ける際に根拠として使用できる。

2-メトキシエタノールの時間加重平均曝露濃度が 113 mg/m^3 で、労働者に顕著な血液学的影響が認められ、 8.4 mg/m^3 の曝露濃度で正常範囲に回復し、 1.7 mg/m^3 の曝露濃度で完全な回復がみられることが報告されている。

NOAEC を 1.7 mg/m^3 とし、連続曝露に合わせて調整し、個人間の変動に関する不確実性係数 10 を適用すると、 0.04 mg/m^3 という耐容濃度が導かれる。影響が易可逆性であり、長期曝露後に観察されていることから、生涯曝露量に未たない部分を補うための追加の不確実性係数は使用されない。

関連データは限られているが、近年、より有害性の低い化合物で代替されて使用量が減少していることが報告されており、環境媒体を介した一般集団の曝露量は低いと予想される。環境媒体からの最悪の場合の推定曝露量と、曝露された労働者で血液学的パラメータが正常に戻っていることが確認された濃度との間の開きは十分であると考えられ、推定曝露量と実験動物における毒性学的検討で得られた発生毒性の最小影響量との間の開きも十分であると考えられる。消費者製品からの推定曝露量と労働者における血液学的影響と関連している曝露量との間の開きと、その曝露量と実験動物試験で確認された最小影響量との間の開きが十分であると結論するには、十分なデータが得られていないが、推定値が最悪の場合を想定したものであり、確認がとられていないものであることは強調されるべきである。

2-メトキシエタノールが水生生物に及ぼす影響に関するデータは限られている。最も感受性が高い生物は、鞭毛原生動物の *Chilomonas paramecium* であることが報告されている。2-メトキシエタノールが陸生野生生物に及ぼす影響に関するデータは確認されていない。

環境への影響については、陸生、土壌、および水生生物に関して評価が行われている。陸生野生生物に関して慎重なリスク判定を行うため、空気中の 2-メトキシエタノールへの推定曝露値(EEV)と、ウサギの吸入試験に基づいた重要毒性値(critical toxicity value, CTV)との比較が行われた。この評価に基づき、カナダの場合、空気中の 2-メトキシエタノールによって野生生物の集団に有害な影響が引き起こされる可能性はないと判断された。

土壌生物に対する評価は、カナダの土壌における底生生物への影響と 2-メトキシエタノール

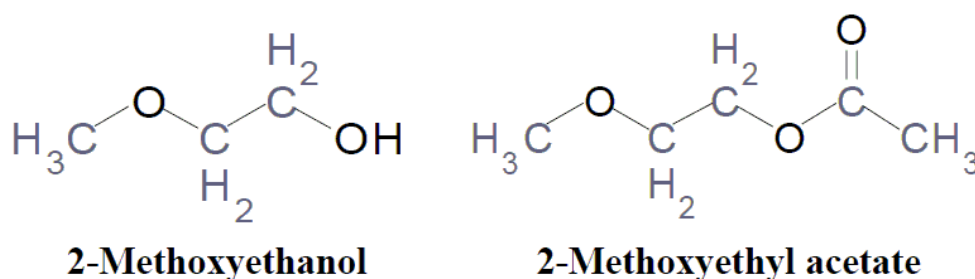
ルの推定濃度との定量的構造活性相関に基づいて行われた。この評価に基づき、カナダの場合、土壤中の 2-メトキシエタノールによって土壤生物の集団に有害な影響が引き起こされる可能性はないと判断された。

水生生物に関して慎重なリスク判定を行うため、EEV と、鞭毛原生動物 *Chilomonas paramecium* を用いた試験に基づく CTV との比較が行われた。この評価に基づき、カナダの場合、水生生物の集団に対する 2-メトキシエタノールの有害な影響はないと判断された。

2. 物質の識別および物理的・化学的性質

2-メトキシエタノール[CAS 番号：109-86-4, C₃H₈O₂, 2-methoxy-1-ethanol, CAS 名：エチレングリコールモノメチルエーテル(ethylene glycol monomethyl ether：EGME)，別名：メチルセロソルブ]は、相対分子量が 76.1 の無色粘稠な液体で、水と完全に混和する(Budavari, 1996; DMER & AEL, 1996)。2-メトキシエタノールは、オクタノール/水の分配係数(log *K*_{OW})が-0.77(Hansch & Leo, 1985)、蒸気圧が 25°C で 1300 Pa(Riddick et al., 1986)、ヘンリー定数が 0.198 Pa·m³/mol(計算値)(DMER & AEL, 1996)である。大気濃度換算係数¹は、2-メトキシエタノールが 1 ppm = 3.16 mg/m³ および 1 mg/m³ = 0.316 ppm であり、酢酸 2-メトキシエチルが 1 ppm = 4.91 mg/m³、および 1 mg/m³ = 0.204 ppm である。酢酸 2-メトキシエチルは、容易に加水分解されて 2-メトキシエタノールになるため、酢酸 2-メトキシエチルの関連データは、適宜、この CICAD に組み込まれている。2-メトキシエタノールおよび酢酸 2-メトキシエチルの両方の物理的・化学的性質は、本報告書に再掲載した ICSC に示してある。

それらの構造式を以下に示す。



¹ 国際単位系(Système international d'unités; SI)で測定値を表示する世界保健機関(WHO)の方針に従い、CICAD 叢書中では、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、ここに示した変換係数を用いて、気温を 20°C、気圧を 101.3 kPa と仮定して変換する。変換時の有効数字は 2 桁までとする。

3. 分析方法

様々な環境媒体中の 2-メトキシエタノール、酢酸 2-メトキシエチル、およびこれらの主要代謝物である 2-メトキシ酢酸(MAA)の検出に用いられる分析方法を、Table 1 にまとめた。検出限界ではなく有効範囲が示されているものもある。最も一般的に報告されていた方法は、水素炎イオン化検出器を用いたガスクロマトグラフィー(GC-FID)である。

2-メトキシエタノールの代謝物[2-メトキシアセトアルデヒド(MALD)および MAA]は、尿において、ガスクロマトグラフィーを用いて測定されている (Smallwood et al., 1984; Groeseneken et al., 1986, 1989b)。MAA は、尿からの抽出とメチル化を行った後、内部標準物質として 2-フランカルボン酸を使用し、ガスクロマトグラフィーを用いて測定した。尿からの平均回収率は $31.4 \pm 7.0\%$ であった ($n = 30$)。MAA の検出限界は 0.15 mg/L であった (Groeseneken et al., 1986)。尿中アルコキシ酢酸類の測定については、それらをペンタフルオロベンジルエステル化してガスクロマトグラフィーにかける手法を基にした改善法が Groeseneken et al. (1989b) によって報告されており、 $0.1 \sim 200 \text{ mg/L}$ の濃度範囲のアルコキシ酢酸が平均誤差 $\pm 3.5\%$ で測定できたとしている。

Table 1. Analytical methods for 2-methoxyethanol, 2-methoxyethyl acetate and their metabolite, 2-methoxyacetic acid.

Matrix	Sampling method extraction/cleanup	Analytical method ^a	Limit of detection and/or useful range ^b	Reference
Air	Adsorption on charcoal, elution with methylene chloride, carbon disulfide or methylene chloride; methanol	GC-FID	Range: 2-ME 44–160 mg/m ³ ; 2-MEA 51–214 mg/m ³	NIOSH (1994)
Air (2-ME)	Diffusive sampling, adsorption on Tenax, thermal desorption	GC-FID	Range: 5–20 mg/m ³	Hamlin et al. (1982)
Air (2-ME)	Personal monitors with pump adsorption on Tenax, thermal desorption	GC-FID	NR	Health and Safety Executive (1993)
Blood (2-ME)	Methylene chloride extraction in presence of anhydrous sodium sulfate; average recovery 78%	GC-FID	8.8 mg/kg; range 8–946 mg/kg	Smallwood et al. (1984)
Blood (2-ME)	Headspace elution	GC-FID	NR	Denkhaus et al. (1986)
Urine (MAA)	Methylene chloride extraction followed by derivatization with pentafluorobenzyl bromide	GC-FID	11.4 mg/l; range 11.4–1140 mg/l	Smallwood et al. (1984)
Urine (MAA)	Lyophilization, methylene chloride extraction, methylation with diazomethane	GC-FID	0.15 mg/l	Groeseneken et al. (1986)
Urine (MAA)	Lyophilization followed by derivatization with pentafluorobenzyl bromide	GC-FID	0.03 mg/l; range 0.1–200 mg/l	Groeseneken et al. (1989b)
Urine (MAA)	Methylene chloride extraction	GC-MS	0.055 mg/l; range 0.3–200 mg/l	Shih et al. (1999a)

GC-FID, gas chromatography–flame ionization detector; GC-MS, gas chromatography–mass spectrometry; MAA, 2-methoxyacetic acid; 2-ME, 2-methoxyethanol; 2-MEA, 2-methoxyethyl acetate; NR, not reported.

^a Only the range that has been confirmed as accurate is shown. These methods may be capable of measuring much lower levels of glycol ethers in air providing adequate sampling times are employed and desorption efficiencies are ascertained.

4. ヒトおよび環境の曝露源

2-メトキシエタノールが、天然物として存在することは報告されていない(USEPA, 1986; IPCS, 1990)。エチレンオキシドを無水メタノールと反応させることによって商業的に生産されている(Kirk-Othmer, 1980)。2-メトキシエタノールなどのグリコールエーテル類が大気中でその場生成されることにつながる反応は知られていない(Rogozen et al., 1987)。

2-メトキシエタノールの生成と使用に関する数少ないデータ[ほとんどは、この CICAD の基礎となった国内評価を作成した国(カナダ)からのデータ]を以下に示す。

1988 年カナダ環境保護法の下で実施された調査で 10 社からカナダ環境省に提出されたデータによると、2-メトキシエタノールは、カナダでは 1995 年～1996 年に製造も輸出も行われていなかった(Environment Canada, 1997b)。この調査を通して報告されたデータによると、2-メトキシエタノールの輸入量の合計は、1995 年は 100 トン未満、1996 年は 80 トン未満であった。

2-メトキシエタノールは、塗料、被覆剤、インク、洗浄剤、光沢剤、ブレーキ液、ジェット燃料に使用されており、溶剤、化学中間体、混合物や水性配合物の溶剤発色剤として広く使用されていることが報告されている(Stemmler et al., 1997)。カナダ環境省に提出されたデータによれば、カナダで 1995 年と 1996 年に使用された 2-メトキシエタノールは、それぞれ 200 トン未満と 75 トン未満であり、主として化学処理助剤や調合製品の成分として使用されている(Environment Canada, 1997b)。カナダにおける 2-メトキシエタノールの総使用量は、2002 年は 625 トンと推定され、そのうち、80%(500 トン)が氷結防止剤や除染剤として、15%(94 トン)が化学中間体として、約 2%(12 トン)がプリント回路基板用積層板の製造(電子機器製造など)や電気メッキ工業、製薬工業、写真工業での処理用溶剤として、3%(19 トン)がコーティング(木製家具製造での特殊木材仕上げ製品やゴム製造にでの特殊下塗り剤における顔料基剤の溶剤)に使用されている。この期間に、2-メトキシエタノールが消費者向けに使用されたという報告はない(Environment Canada, 2003)。

1993 年 Products Register in Sweden によれば、23 の製品で 260～262 トンの 2-メトキシエタノールが使用されていた(Johanson & Rick, 1996)。Substances in Preparations in Nordic Countries (SPIN) データベース (<http://195.215.251.229/DotNetNuke/default.aspx>) によれば、2002 年のノルウェー、デンマーク、フィンランド、スウェーデンにおける総使用量は、それぞれ、約 4177 トン(8 製品)、約 11.6 トン(19 製品)、約 0.4 トン(14 製品)、100 kg 以下(消費者用を含む 22 製品)であった。

2-メトキシエタノールは、ここ数年、リスク管理と他の物質による代替が進められ、世界

の多くの地域で使用が控えられてきているが、一部の地域では依然として使用されている。台湾と中国における 2-メトキシエタノールの年間消費量は、3000 トンを超えていると報告されている (Shih et al., 1999b)。欧州連合内では、2-メトキシエタノールと酢酸 2-メトキシエチルの用途と使用を管理するための自主的なプログラムを設け、家庭用品、化粧品、殺虫剤、薬剤・医薬品など、曝露の管理が不十分な消費者製品用に販売することを制限している。

1994 年に、カナダの汚染物質排出量登録 (National Pollutant Release Inventory : NPRI) に報告された 2-メトキシエタノールの現場環境総排出量は、17 トンに及んだ (NPRI, 1996)。これはすべて、オンタリオ州南部の 1 施設から大気中に放出されたものであった。現場外への廃棄のために移送された 2-メトキシエタノールの総量は、1994 年は 2.12 トンであり、すべて焼却炉に運ばれている。1994 年には、報告値で総量 0.07 トンの 2-メトキシエタノールが、エネルギー回収に回されている (NPRI, 1996)。

1995 年に、NPRI に報告された 2-メトキシエタノールの現場環境総排出量は、6.3 トンであった (NPRI, 1998)。これはすべて、オンタリオ州南部の 1 施設の排出管から大気中に放出されたものであった。現場外への廃棄のために移送された 2-メトキシエタノールの総量は、1995 年は 33.9 トンであった (NPRI, 1998)。

1996 年の 2-メトキシエタノールの排出量は、NPRI に報告されていない (NPRI, 1998)。

予備的な 2002 年の NPRI データによれば、カナダの 2 つの製造施設が 2-メトキシエタノールの放出を報告している。最大の放出源は家具メーカーと家具付属品メーカーで、2002 年にカナダで放出された 2-メトキシエタノールの 99% は、これらのメーカーから放出されている (Environment Canada, 2003)。

1988 年カナダ環境保護法 (*Canadian Environmental Protection Act*) の下で実施された調査 (NPRI とは異なる報告要件で行われた) で提出されたデータによると、カナダにおける 2-メトキシエタノールの環境への総排出量は、1996 年は 8.7 トンで、すべて空気中に放出されている (Environment Canada, 1997b)。

カナダ化学品生産者協会 (Canadian Chemical Producers' Association) の 1997 年の報告によれば、1992、1993、1994、1995 年の会員企業 1 社あたりの 2-メトキシエタノールの総放出量は、それぞれ、3.0、0.036、0.02、0.009 トンであり、すべて空気中に放出されている。また、1996 年の総放出量は 0.006 トン、1997 年と 1998 年は 0 トンと報告されている (Canadian Chemical Producers' Association, 1999a,b)。

2001 年に、米国では様々な施設から 392 トンの 2-メトキシエタノールが大気中に、14.5 ト

ンが地表水に、5.1 トンが陸地に排出され、408 トンがその施設現場で、30 トンが施設外で、すなわち 438 トンがその施設内と施設外で放出されている (USEPA, 2003)。

5. 環境中での移動・分布・変化

2-メトキシエタノールは、揮発性が高いため(蒸気圧は 25°C で 1300 Pa)、主として大気中に存在していると予想される。2-メトキシエタノールは、大気中でのヒドロキシラジカルとの反応による半減期が 5.7~57 時間と算出されている (USEPA, 1986; Howard et al., 1991)。

また、2-メトキシエタノールは水面から急速に揮発し、表面水中での半減期が 2.8 時間と推定されている (Lyman et al., 1982)。生分解性も高いと予想され (USEPA, 1986)、地表水中および地下水での、非順化微生物好氣的生分解による半減期は、それぞれ 1~4 週間と 2~8 週間と推定されている (Howard et al., 1991)。懸濁固体や沈殿物への物理的吸着性は高くないと思われる (USEPA, 1986)。

2-メトキシエタノールは、水溶性が高く K_{ow} が低いことから (USEPA, 1986)、土壌中での移動性が高いことが示唆されるが、ほとんどは土壌表面から揮発するものと予想される。

Howard et al. (1991) は、好気性および嫌気性土壌での非順化微生物好氣的生分解による半減期を、それぞれ 1~4 週間、4~16 週間と推定した。炭素源として 2-メトキシエタノールを利用できる土壌細菌 *Alcaligenes* MC11 による生物的酸化を受けて、2-メトキシエタノールは MAA になる (Harada & Nagashima, 1975)。 *Pseudomonas* sp. 4-5-3、 *Xanthobacter autotrophicus* EC1-2-1、および「MC2-2-1 株」としてのみ同定される細菌も、炭素源として 2-メトキシエタノールを利用して好氣的に増殖できる (Kawai, 1995)。

2-メトキシエタノールの生物濃縮係数 (BCF) は、2-メトキシエタノールの $\log K_{ow}$ 値である -0.77 と、Lyman et al. (1982) が提唱した $\log BCF = 0.76 \log K_{ow} - 0.23$ の式を用いて、 0.15 と推定されている (USEPA, 1986)。したがって、水生生物における 2-メトキシエタノールの生物蓄積性は高くないと予想される。

空气中、水中、または土壌中に放出された 2-メトキシエタノールの環境中分布が、レベル III のフガシティモデルを用いて推定されている (DMER & AEL, 1996)。2-メトキシエタノールが空气中に放出された場合、平衡基準 (Equilibrium Criterion : EQC) でのレベル III フガシティモデル化 (Mackay et al., 1996) によれば、約 50% が空气中に、約 25% が土壌中に、約 25% が水中に存在すると予想される。2-メトキシエタノールが水中に放出された場合は、99% 以上が水中に存在すると予想される。2-メトキシエタノールが土壌中に放出された場

合は、約 75%が土壌中に、約 25%が水中に存在すると予想される (DMER & AEL, 1996)。

6. 環境中の濃度とヒトの曝露量

ヒトの健康に対するリスク評価を行う際の根拠となった、環境中濃度に関するデータ[ほとんどは、この CICAD の基礎となった国内評価を作成した国(カナダ)からのデータ]を以下に示す。

6.1 環境中の濃度

環境中の 2-メトキシエタノールの濃度に関するデータとして確認されたものは、ごくわずかしかない(USEPA, 1986; IPCS, 1990)。大気、地表水、および土壌に含まれる 2-メトキシエタノールの濃度に関するデータとして確認されたものはないが、ヒトが曝露される複数の媒体(飲料水、屋内・屋外空気など)中の 2-メトキシエタノール濃度を測定するためにカナダで行われた調査が 1 件確認された。この調査では、オンタリオ州グレートトロント地域から 35 名、ノバスコシア州クイーンズ地区から 6 名、アルバータ州エドモントンから 9 名が、参加者として無作為に選択された。50 名の参加者各人から、飲料水、屋内空気、屋外空気、個人周辺空気の試料が 24 時間にわたって採取された。食品および飲料の試料の分析では、2-メトキシエタノールの測定は行われなかった。2-メトキシエタノール濃度は、飲料水の全試料で測定法の検出限界(0.6 µg/L)以下であった。同様に、屋内空気、屋外空気、個人周辺空気のいずれの試料についても、検出されなかった(検出限界 5 µg/m³ 未満)(Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998)。

2-メトキシエタノールの環境中濃度が、ChemCAN バージョン 4 を用いたモデル化によって推定されている(DMER & AEL, 1996)。これは、レベル III のフガシティに基づく地域モデルであるであり、カナダで、環境における化学物質の転帰を推定するために開発された。カナダのオンタリオ州南部における 2-メトキシエタノールの環境中濃度は、ChemCAN モデル化によって、空気中が 0.146 ng/m³、水中が 4.8×10^{-5} µg/L、土壌中が 9.4×10^{-4} ng/g (乾燥重量)、堆積物中が 2.34×10^{-5} ng/g (乾燥重量)と予測されている。ChemCAN モデルでは、地域全体の平均濃度を推定するため、放出源近くの実際の濃度は、このモデルを用いて推定した濃度より高くなると予想される。

屋内空気中の 2-メトキシエタノール濃度に関するデータを示す試験が 2 件、確認されている。うち 1 件はドイツで行われた試験で、教室の木製の床を 2-メトキシエタノール含有製

品で目張りした後、屋内空気の試料が採取された。目張り後 10、18、25、35、52、および 90 日目に採取した試料中の 2-メトキシエタノール濃度は、それぞれ、220、150、180、160、59、および 26 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった (Schriever & Marutzky, 1990)。もう 1 件のイタリア北部で行われた試験では、1983～1984 年に家庭から屋内空気試料を 6 検体採取し、質量分析検出器を用いたガスクロマトグラフィーにより、数種類の有機汚染物質の分析が行われた。2-メトキシエタノール濃度は、1 つの検体が 70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、残りの 5 検体は検出限界(明記されず)を下回った (De Bortoli et al., 1986)。

1977 年 6 月～1980 年 11 月に米国の 12 の都市で行われた調査では、分析した飲料水中の汚染物質の一つとして、2-メトキシエタノールが挙げられている (Lucas, 1984)。2-メトキシエタノールの濃度に関する詳細は示されていないが、1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満であると言われている。食品中の 2-メトキシエタノールの濃度に関するデータは、確認できなかった。

2-メトキシエタノールなどのグリコールエーテル類は、塗料、塗料用シンナー、洗浄剤など様々な消費者製品に溶剤として使用されている。米国では、多目的洗浄剤には最大 2%、金属用洗浄剤には最大 6%、2-メトキシエタノールが含まれていると思われる (Flick, 1986, 1989)。Versar Inc.(1986)は、ニスには 2-メトキシエタノールが 1.1%含まれていることを報告している。Clinical Toxicology of Commercial Products データベースでは、「コーティング剤/インク」カテゴリー(塗料、ニス、封水剤、その他のコーティング剤、マーカー、その他の類似品)の 1 製品と、「コーティング用シンナー/剥離剤」カテゴリーの 2 製品から、2-メトキシエタノールが放出されていることが報告されている (Hodgson & Wooley, 1991)。National Aeronautics and Space Administration(NASA)/McDonnell Douglas Materials Testing データベースに記載されている物質からの 2-メトキシエタノールの放出に関する要約によると、接着剤 5 製品から製品 1g あたり 1.2～30 μg (中央値: 製品 1g あたり 2.1 μg)、織物 1 製品から製品 1g あたり 0.33 μg 、「ペン/インク」のカテゴリーに含まれる 7 製品から製品 1g あたり 1.6～960 μg (1 製品あたりの中央値: 製品 1g あたり 38 $\mu\text{g}/\text{g}$) の 2-メトキシエタノールが放出されている (Hodgson & Wooley, 1991)。

イタリアで行われた家庭用製品に多く見られる揮発性有機化合物(VOC)の試験では、大理石、セラミック、およびリノリウム用の液体ワックス 1 製品から、2-メトキシエタノールが VOC の微量成分として検出されている (Knöppel & Schauenburg, 1989)。

カナダのオタワで購入された窓ガラス用洗浄剤、多目的洗浄剤、塗料、マニキュア除光液、染毛剤など、13 品目の消費者製品(入手可能な情報に基づき、グリコールエーテル類が含まれていることが報告されている製品群)の放出物から、2-メトキシエタノールは検出されていない (Zhu et al., 2001)。カナダで使用が登録されている化粧品用製品のうち、マニキュア除光液の 1 製品に 2-メトキシエタノールが 30～100%含有されていることが報告されて

いる(Health Canada, 1998c)。また、2-メトキシエタノールが、観賞用植物用の殺虫剤成分としても使用されているようであるが、業務用か消費者用かについては情報が得られていない(Health Canada, 1998b)。

台湾では、半導体銅張積層回路基板の製造工場の労働者 27 名について、2-メトキシエタノールの曝露量が評価されている(Shih et al., 1999b)。月曜日～土曜日に通常任務作業員と特殊任務作業員(混合、充填と取り出し、清掃と保守などの作業に関わる)から、8 時間加重平均(TWA)を与える作業空間空気試料が合計 149 件採取された。通常任務作業員 18 名の 8 時間 TWA 曝露濃度は、平均 2.3(標準偏差 2.3)～平均 31(標準偏差 14)mg/m³で、週平均 14(標準偏差 8.1)mg/m³であった。特殊任務作業員 9 名の曝露濃度は、週平均 260(標準偏差 350)mg/m³であった。原材料の混合中と、コーティング機械の清掃中のピーク曝露濃度は、それぞれ、平均 2200(標準偏差 590)mg/m³、平均 490(標準偏差 49)mg/m³であった。別の試験では、作業場の管理対策を導入中の 6 ヶ月間にわたって曝露濃度をモニタリングした。コーティング部門の作業員集団 29 名のベースラインの平均濃度は、110 mg/m³(範囲 2.4～1000 mg/m³)であった。6 ヶ月後の調査で、この集団の空气中曝露濃度は、1.7 mg/m³(範囲 0.3～11 mg/m³)に低下していた(Shih et al., 2003)。

Sparer et al.(1988)は、産業衛生調査を行い、米国における造船所の塗装工の 2-メトキシエタノール曝露の実態を検討した。試料は、6 交代制の全ての勤務時間で採取された($n = 102$)。調査の結果、2-メトキシエタノールの空气中曝露濃度(TWA)は、範囲 0～17.7 mg/m³、平均値 2.6 mg/m³、中央値 1.6 mg/m³であった。試料採取が限定的であったこと以前の測定値はわずかな例しかないことから、これらのデータは通常または以前の曝露濃度を過小評価している可能性が示唆されている。Veulemans et al.(1987)は、ベルギーの 78 の様々な施設から 2-メトキシエタノールを採取し、結果を報告している。塗装作業における曝露濃度は、平均値 31.3 mg/m³、範囲 5.6～136.9 mg/m³であった。

6.2 ヒトの曝露量

2-メトキシエタノールでは、利用できるモニタリングデータが限られているため、一般集団の標準的な曝露量について、信頼できる推定値が算出できない。その代わりに、環境媒体と消費者製品からの 2-メトキシエタノール曝露量について、最悪の場合の推定値または高く見積もった推定値が算出され、これらの経路からの潜在的な曝露の特徴が調べられている。

適切なデータが利用できる消費者製品のほとんどは、主として成人が使用するものであるため、導き出されている推定曝露量は、この年齢層のものしかない。なお、利用できるデ

一タが限られているため、一つの年齢群に関してさえ信頼できる摂取量を推定することはできない(特定の媒体からの取り込み量が年齢層によって異なるのは、環境媒体の取り込み量と体重が年齢によって異なるためであるが、いずれにせよ、様々な曝露源からの曝露量の変動との関連においては、この差異は小さいものと考えられる)。カナダの成人における様々な曝露源からの 2-メトキシエタノールの摂取量について、最悪の場合の推定値または高目に見積もった推定値と、推定の根拠とした仮定を、Table 2 に要約する。

環境媒体のうち、利用できるモニタリングデータを使って、大まかでも曝露量を推定できたのは、空気と水だけであった。この大まかな推定値は、カナダにおける多媒体調査で得られた空気と水道水の検出限界に基づいているが、この調査では、50 例の参加者について分析した空気と水道水の試料はすべて、2-メトキシエタノール濃度が検出限界を下回った(Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998)。ただし、検出限界が比較的高い値ではあったが、2-メトキシエタノールがこの 2 つの媒体から検出されなかったことは、この数年間、カナダで 2-メトキシエタノールの使用量と生産量が減少していることを考えれば、驚くにはあたらない。

これらの推定値に基づいて、カナダの平均的な成人の場合、2-メトキシエタノールの空气中曝露濃度は $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ より高くはなく、経口曝露量は $0.013 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日より多くはないと予想されるが、これらの値は、実際の曝露量より高いであろうと認識されている。加えて、近年報告された最高放出量に基づいて、フガシティモデル化により予測した大気中および地表水中の 2-メトキシエタノールの濃度は、これらの検出限界値より数桁低い値である。したがって、媒体からの取り込み量の、最悪の場合の推定値または高目に見積もった推定値(空気の場合は $0.0011 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日、水の場合は $0.000013 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日)は、消費者製品における最悪の場合の曝露量の推定値より、はるかに小さい。

モニタリングデータで利用できるものはないが、2-メトキシエタノールは、主として産業活動と消費者製品から空气中に放出されているため(空気以外の媒体への放出は報告されていない)、食品は、おそらく、ヒトにおける 2-メトキシエタノールの主要な曝露源ではない。2-メトキシエタノールは、揮発性が高く、 $\log K_{ow}$ が -0.77 と非常に低いため、空气中から食品中に移行する可能性は低い(実際には、たとえ、食品からの摂取量の推定が、フガシティモデル化の結果からの外挿に基づいて行われたとしても、この値は、多媒体調査の検出限界に基づいて、空気および飲料水について最悪の場合を想定して計算された値よりも、まだ数桁小さい)。

同様に、土壌中の 2-メトキシエタノールへの曝露は、その放出パターンと物理・化学的性質、およびフガシティモデル化の結果に基づいて、空气中に比べて、おそらくは無視できるほど少ないと思われる。

2-メトキシエタノールへの直接曝露は、それが含まれている様々な消費者製品の使用が原因となると考えられる。2-メトキシエタノールが含まれていると思われる消費者製品には、皮膚と接触する可能性のあるものが多く、吸入と経皮吸収の両方が、ほとんどの消費者製品の主要な曝露経路であると予想される。定量的データが確認されているいくつかの製品からの摂取量について、最悪の場合を想定した推定値を Table 2 に示す。ただし、カナダでは、これらの製品の現在の組成と使用パターンに関する情報が非常に乏しく、特に、2-メトキシエタノールの使用が多く、多くの国で減っていることを考慮すると、これらの推定値は、現在の実際の曝露量よりもかなり高い可能性があることは強調されなければならない。最悪を想定した場合の、2-メトキシエタノールの摂取量が最高であった消費者製品は、マニキュア除光液である (12.5 mg/kg 体重/日)。この推定値は、塗布された化合物が 100% 吸収されると仮定した製品使用シナリオに基づいて算出されており (USEPA, 1997)、経皮吸収についてのみ算出されたものである。家庭用洗剤やニスへの曝露による 2-メトキシエタノール摂取量の上限推定値は、より正確な推定ができる十分なデータがないことを考慮して、皮膚と接触している製品や吸入された製品が 100% 吸収されると仮定した製品使用シナリオに基づいて算出されている (Versar Inc., 1986)。多目的スプレー洗剤などの製品の使用による、屋内空気中濃度の最悪の場合の推定値は、最大 76 mg/m³ と計算されている。

Table 2. Worst-case/bounding estimates of intake of 2-methoxyethanol by adult Canadians.

Exposure medium	Assumptions ^a	Estimated intake (mg/kg body weight per day)
Environmental media (indirect exposure)		
Air	<ul style="list-style-type: none"> based on the limit of detection for 2-methoxyethanol in air in the Canadian multimedia study (5 µg/m³) (Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998) an average Canadian adult is assumed to weigh 70.9 kg and to breathe 16.2 m³ of air per day (Health Canada, 1998a) <p style="text-align: center;"><u>(0.005 mg/m³) (16.2 m³)</u> (70.9 kg)</p>	0.0011
Water	<ul style="list-style-type: none"> based on the limit of detection for 2-methoxyethanol in water in the Canadian multimedia study (0.6 µg/l) (Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998) an average Canadian adult is assumed to weigh 70.9 kg and to consume 1.5 litres of tap water per day (Health Canada, 1998a) <p style="text-align: center;"><u>(0.0006 mg/l) (1.5 litres)</u> (70.9 kg)</p>	0.000 013
Consumer products (direct exposure)		
Nail polish remover	<ul style="list-style-type: none"> based on the upper bound of the concentration range of >30–100% of 2-methoxyethanol in nail polish remover assumes a typical quantity of product used per event for "nail polish & enamel remover" of 3.06 g and a maximum event frequency of 0.29 times per day for users only (USEPA, 1997) a body weight of 70.9 kg is assumed for an average Canadian adult (Health Canada, 1998a) <p style="text-align: center;"><u>(1.0) (0.29/day) (3060 mg)</u> (70.9 kg)</p>	12.5
All-purpose liquid cleaner	<p>Inhalation</p> <ul style="list-style-type: none"> based on a maximum concentration of 2% 2-methoxyethanol in all-purpose liquid cleaner (Flick, 1986, 1989) assumes a mass of 35 g is used per event, a 0.47-h duration of exposure, a room volume of 20 m³, a breathing rate of 1.3 m³/h for an average adult during light-level activity and a frequency of use of 360 days/year (Versar Inc., 1986) a body weight of 70.9 kg is assumed for an average Canadian adult (Health Canada, 1998a) <p style="text-align: center;"><u>(0.02) (35 000 mg) (0.47 h) (1.3 m³/h) (360/365 days)</u> (20 m³) (70.9 kg)</p>	0.30
	<p>Dermal</p> <ul style="list-style-type: none"> based on a maximum concentration of 2% 2-methoxyethanol in all-purpose liquid cleaner (Flick, 1986, 1989) assumes an event frequency of 360 days/year, an exposed surface area of 400 cm² (both palms), a product density of 1.19 g/cm³ and a film thickness on the hands of 2.1 × 10⁻³ cm (Versar Inc., 1986) a body weight of 70.9 kg is assumed for an average Canadian adult (Health Canada, 1998a) <p style="text-align: center;"><u>(0.02) (360/365 days) (400 cm²) (1.19 g/cm³) (2.1 × 10⁻³ cm) (1000 mg/g)</u> (70.9 kg)</p>	0.28
All-purpose spray cleaner	<p>Inhalation</p> <ul style="list-style-type: none"> based on a maximum concentration of 2% 2-methoxyethanol in all-purpose spray cleaner (Flick, 1986, 1989) assumes a mass of 76 g is used per event, a 0.47-h duration of exposure, a room volume of 20 m³, a breathing rate of 1.3 m³/h for an average adult during light-level activity and a frequency of use of 360 days/year (Versar Inc., 1986) a body weight of 70.9 kg is assumed for an average Canadian adult (Health Canada, 1998a) <p style="text-align: center;"><u>(0.02) (76 000 mg) (0.47 h) (1.3 m³/h) (360/365 days)</u> (20 m³) (70.9 kg)</p>	0.65 [estimated indoor air concentration of 76 mg/m ³]

Table 2 (contd)

Exposure medium	Assumptions ^a	Estimated intake (mg/kg body weight per day)
	<p>Dermal</p> <ul style="list-style-type: none"> • based on a maximum concentration of 2% 2-methoxyethanol in all-purpose spray cleaner (Flick, 1986, 1989) • assumes an event frequency of 360 days/year, an exposed surface area of 400 cm² (both palms), a product density of 0.88 g/cm³ and a film thickness on the hands of 2.1 × 10⁻³ cm (Versar Inc., 1986) • a body weight of 70.9 kg is assumed for an average Canadian adult (Health Canada, 1998a) <p>(0.02) (360/365 days) (400 cm²) (0.88 g/cm³) (2.1 × 10⁻³ cm) (1000 mg/g) (70.9 kg)</p>	0.21
Varnish	<p>Inhalation</p> <ul style="list-style-type: none"> • based on a maximum concentration of 1.1% 2-methoxyethanol in varnish (Versar Inc., 1986) • assumes a mass of 150 g is used per event, a 0.47-h duration of exposure, a room volume of 125 m³, a breathing rate of 1.3 m³/h for an average adult during light-level activity and a frequency of use of 24 days/year (Versar Inc., 1986) • a body weight of 70.9 kg is assumed for an average Canadian adult (Health Canada, 1998a) <p>(0.011) (150 000 mg) (0.47 h) (1.3 m³/h) (24/365 days) (125 m³) (70.9 kg)</p>	0.0075 [estimated indoor air concentration of 13 mg/m ³]
	<p>Dermal</p> <ul style="list-style-type: none"> • based on a maximum concentration of 1.1% 2-methoxyethanol in varnish (Versar Inc., 1986) • assumes an event frequency of 24 days/year, an exposed surface area of 190 cm² (10% of the hands and forearms), a product density of 0.88 g/cm³ and a film thickness on the hands of 15.88 × 10⁻³ cm (Versar Inc., 1986) • a body weight of 70.9 kg is assumed for an average Canadian adult (Health Canada, 1998a) <p>(0.011) (24/365 days) (190 cm²) (0.88 g/cm³) (15.88 × 10⁻³ cm) (1000 mg/g) (70.9 kg)</p>	0.027

^a For all of the consumer products, it is assumed that 100% of the 2-methoxyethanol is absorbed.

これらの推定値は、少なくともいくつかのデータの入手が可能であった、限られた範囲の媒体と製品についてのみ算出されていることに注意する必要がある。加えて、これらの推定値は、限られたデータで算出されているため、代表的な曝露量とは言えず、そのほとんどは、未検証の、予想し得る曝露についての、最大または最大に近い推定値であることにも注意する必要がある。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

2-メトキシエタノールは、経口、吸入、皮膚曝露によって容易に吸収され、発育中の胎仔も含めて全身に広く分布し、胎仔中の代謝物濃度は母体より高い可能性がある (Welsch & Sleet, 1987; Sleet et al., 1988; Scott et al., 1989; Kezic et al., 1997)。2-メトキシエタノールの主要な代謝経路は酸化である。最初の代謝経路で、2-メトキシエタノールは、アルコール脱水素酵素とアルデヒド脱水素酵素によって速やかに MALD に代謝され、さらに MAA に代謝される (おそらくは活性のある代謝物である)。MAA は、さらにグリシン抱合 (すなわち O-脱メチル化) された後、酸化されて二酸化炭素になる。また、一部の MAA は、クレブス

回路によって代謝されている可能性もある。あるいは、2-メトキシエタノールは、ミクロソーム P450 複合機能オキシダーゼによって酸化され、*O*-脱メチル化されてホルムアルデヒドとエチレングリコールになる可能性もある。2-メトキシエタノールは、硫酸塩またはグルクロン酸で、直接抱合される可能性もある。各代謝経路の概要を、Figure 1 に示す。

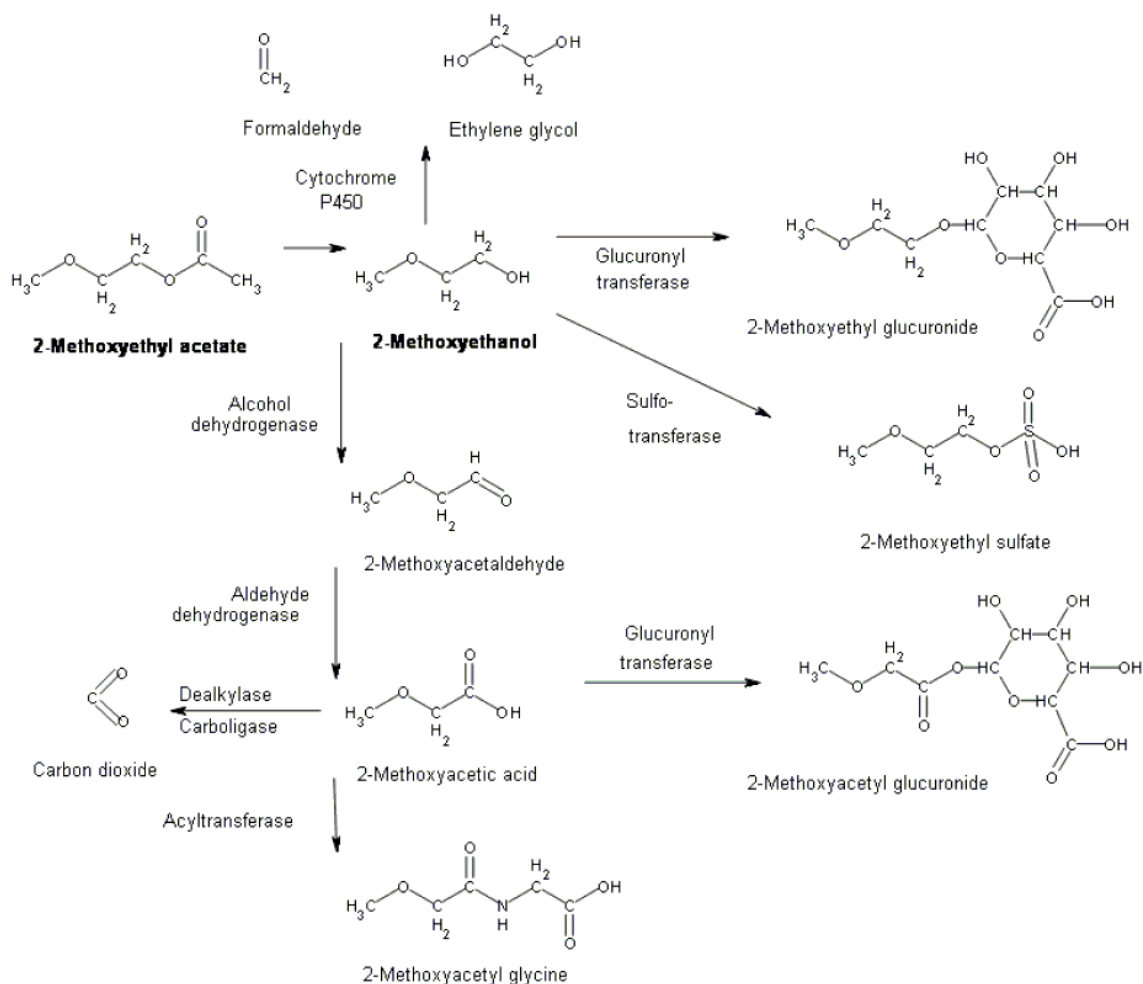


Figure 1. Metabolic pathways of methoxyethanol

一般的に、経口または吸入により曝露したラット、マウス、およびヒトの尿中から検出されている主要な代謝物は、MAA (遊離型または抱合型) である。MAA 以外で報告されている尿中代謝物には、特に飲水投与により反復曝露したラットにおけるエチレングリコール (Medinsky et al., 1990) と、クレブス回路の代謝産物がある。毒性が推定される代謝物である MAA は、ヒトでは、(妊娠中の)ラットや(妊娠中の)サルよりもはるかにゆっくり排泄され、血中の半減期は、それぞれ、77、12、19 時間である (Groesen-eken et al., 1989a)。

放射性標識した 2-メトキシエタノールを 76~660 mg/kg 体重で単回経口投与した雄ラット

では、48 時間の回収期間中に、放射能の 50~65%が尿中に、73%が MAA として、15%以下が 2-メトキシエタノールとして排泄され、呼気中に 10~12%が二酸化炭素として、3%が 2-メトキシエタノールとして排泄され、糞便中にはわずか 1~2.7%が排泄されている。投与された放射能のうち、1.6%が肝臓、0.2%が腎臓、0.7%が血液、0.1%が精巣、0.02%が胸腺、0.03%が脾臓、9.6%が残りの部分から、それぞれ検出されている (Miller et al., 1983b; Foster et al., 1984)。

放射性標識した 2-メトキシエタノールを 12~110 mg/kg 体重で 24 時間飲水投与した雄ラットでは、72 時間の回収期間中に、放射能の 40~50%が尿中に、その 34~45%が MAA として、42~60%がエチレングリコールとして、6~8%が 2-メトキシエタノールとして排泄されている。尿中の MAA の相対的割合は、投与量の増加とともに上昇したが、エチレングリコールの割合は低下した。投与した放射能の約 20~30%が呼気中に、大部分は二酸化炭素として、5%未満が未変化体の 2-メトキシエタノールとして排泄された (Medinsky et al., 1990)。

放射性標識した 2-メトキシエタノールを妊娠 11 日目に経口投与した CD-1 マウスでは、放射能の 70~80%が 24 時間以内に尿中に排泄され、そのうち約 50%は MAA、約 25%は 2-メトキシアセチルグリシンであった。また、約 5~6%が 72 時間にわたって呼気中に二酸化炭素として排泄されている。72 時間後に行われた剖検では、放射能の 0.025%が胚から検出されている。核磁気共鳴分光法により、主要代謝物である MAA および 2-メトキシアセチルグリシンの他に、エチレングリコールも生成され、グリコール酸を介してグリシンに分解されていることが示された。2-メトキシエタノールと MAA はグルクロン酸と抱合して、それぞれ、2-メトキシエチルと 2-メトキシアセチルグルクロニドになり、また、2-メトキシエタノールは硫酸塩と抱合して硫酸 2-メトキシエチルになる (Sleet et al., 1988; Mebus et al., 1992; Sumner et al., 1992)。

2-メトキシエタノールを 12、24、または 36 mg /kg 体重の用量で 25 日間毎日経口投与した妊娠中のサル (*Macaca fascicularis*) では、血清中の MAA 濃度の上昇が認められている。投与 1 日目、8 日目、15 日目、22 日目に、3~6 匹から、投与後 2、4、7.5、および 24 時間後に血液が採取され、分析が行われた。最初の投与から 24 時間で、かなりの量の MAA が検出されている。2-メトキシエタノールが速やかに MAA に変換されると仮定した場合、MAA の排泄の半減期は、約 20 時間であった。血清中の MAA の濃度は、25 日目の投与から 4 日後が 5~10 µg/mL、1 週間後が 0.1~1.0 µg/mL であった。その後、MAA は検出されなかった (検出限界 50 ng/mL) (Scott et al., 1989)。

Kezic et al.(1997)によって、5 名の健康志願者(男性 2 名、女性 3 名)を対象に、平均 42 mg/m³ の濃度の 2-メトキシエタノールに 15 分間 4 回曝露した場合の、呼吸による取り込み

量が測定されている。血液/空気分配係数が 32836 と非常に高いため、吸入した 2-メトキシエタノールの 80%が 呼吸器官に滞留し、2-メトキシエタノールの吸入による取り込み量は 19.0 mg となっている。試験時のオランダにおける職業曝露限界値(OEL)である濃度 16 mg/m³での 8 時間吸入曝露に外挿すると、57 mg という推定取り込み量が得られた。

Kezic et al.(1997)によって、5名の健康志願者(男性2名、女性3名)を対象に、気体または液体の 2-メトキシエタノールの皮膚からの取り込み量が測定されている。気体の皮膚吸収を評価するため、健康志願者の片方の前腕と手(表面積で約 1000 cm²)を 4000 mg/m³の濃度の 2-メトキシエタノールに 45 分間曝露した。これとは別に、3 週間以上空けて、2-メトキシエタノールの液体で、27 cm²(前腕)の面積の皮膚を 15 分間曝露した。主要な尿中代謝物である MAA の測定により、皮膚からの取り込み量が評価された。健康志願者ごとに、MAA の排泄量について、吸入による曝露の場合と比較参照した。気体の 2-メトキシエタノールの吸収速度は、平均 36(標準偏差 11)cm/時(透過速度)、液体の 2-メトキシエタノールの吸収速度は平均 2.9(標準偏差 2.0)mg/cm²/時(流入速度)であった。全身の表面が気体に曝露されたと仮定した場合、吸入曝露量と皮膚曝露量を組み合わせて考えると、2-メトキシエタノールの皮膚からの取り込み量は、取り込み量全体の 55%と推定された。両手と両前腕の皮膚(表面積で約 2000 cm²)に液体の 2-メトキシエタノールを接触させた場合の皮膚からの取り込み量は、8 時間 OEL(16 mg/m³)での吸入取り込み量の 100 倍を超えるものと予想される。

F344 ラットの雄 4 匹を使用し、背側の剃毛した皮膚(表面積 9.4 cm²)に、放射性標識した 2-メトキシエタノールを 35、109、または 321 mg/kg 体重の濃度(溶媒:アセトン)で塗布し、半閉塞状態としたところ、投与した放射能の 19~27%が 72 時間で吸収され、51~61%が気化していた。72 時間の回収期間中に、投与量に関係なく、吸収された放射能の 67~72%が尿中に排泄され、8.8~10%が糞便中に排泄され、14~16%が体内に残留していた。47 時間にわたって採取した尿の分析では、放射能の 62~63%が MAA として、10~15%がエチレングリコールとして、8.8~10%が 2-メトキシアセチルグリシンとして、尿中に排泄されており、残りの未同定の代謝物の割合は 1.2~2.1%であった。塗布された放射能の約 4.2~7.8%が、呼気中に二酸化炭素として排泄されていた(Sabourin et al., 1992, 1993)。

Sprague-Dawley ラットの雌 3 匹を使用し、2-メトキシエタノールに 4976 mg /m³の濃度で 2 時間全身曝露したところ、血中から平均濃度 86 µg /mL の 2-メトキシエタノールが検出されている。Sprague-Dawley ラットの雌 4 匹を使用し、2-メトキシエタノールを 761 mg/kg 体重(10 mmol/kg 体重)の用量で単回腹腔内投与したところ、約 20 分後の 2-メトキシエタノールの最大平均血中濃度は約 685 µg/mL で、2 時間後にも、血中から約 190 µg/mL の 2-メトキシエタノールが検出された(Römer et al., 1985)。

放射性標識した 2-メトキシエタノールを 250 mg/kg 体重の用量で、Sprague-Dawley ラットの雄に単回腹腔内注射したところ、投与された放射能の 40%が、24 時間の回収期間中に尿中に排出され(48 時間では 55%)、そのうち 50~60%が MAA、18~25%が 2-メトキシアセチルグリシンと同定された。血漿中 2-メトキシエタノールの排泄半減期は 0.6 時間、血漿中総放射能の排泄半減期は 20 時間であった。2-メトキシエタノールを投与する 1 時間前に、アルコール脱水素酵素阻害剤のピラゾール(400 mg)を腹腔内注射した場合には、投与した放射能のうち 18%のみが、48 時間回収した尿から検出された。血漿中 2-メトキシエタノールの排泄半減期は 43 時間に延長し、総放射能の半減期も 51 時間に延長した(Moss et al., 1985)。

Römer et al.(1985)によって、2-メトキシエタノールは、血中にエタノールが同時に存在すると分解が阻害されることが示されている。これは、アルコール脱水素酵素によって、エタノールと 2-メトキシエタノールは相互に競合的に分解されることを示唆している。

300 mg/kg 体重/日の 2-メトキシエタノールを 20 日間、雄ラット 8 匹に経口投与したところ、肝臓のアルコール脱水素酵素活性の有意な上昇が引き起こされたことが報告されている(Kawamoto et al., 1990)。

妊娠中の CD-1 マウスの肝臓から単離されたアルコール脱水素酵素との相対的親和性が、2-メトキシエタノールはエタノールよりも低いことが認められている。エタノールはミカエリスメンテン定数(K_m)が 0.598 mmol/L、最大反応速度(V_{max})が 391 nmol/ mg タンパク/時であるのに対し、2-メトキシエタノールは K_m が 5.18 mmol/L、 V_{max} が 211 nmol/mg タンパク/時であった(Sleet et al., 1988)。

Aasmoe および Aarbakke(1997)は、ラットに 2-メトキシエタノールと MAA の排泄の性差があることを報告している。2-メトキシエタノールの排泄速度は、雌のラットが雄のラットよりも有意に速かった。MAA については、排泄に性差は認められなかったが、排泄速度が 2-メトキシエタノールよりもはるかに遅かった。

2-メトキシエタノールのアセテート誘導体(酢酸 2-メトキシエチル)は、労働環境でよくみられる物質であるが、体内では、いくつかの組織中のエステラーゼによって、速やかに加水分解されて 2-メトキシエタノールになる(IPCS, 1990)。したがって、酢酸 2-メトキシエチルの毒性に関するデータは、この CICAD に含まれている。

2-メトキシエタノールの吸収・代謝・生体内分布・排泄の生理学的薬物動態(physiologically based pharmacokinetic : PBPK)モデルがいくつか開発されている。Hays et al. (2000)は、マウスの器官形成中期における 2-メトキシエタノールと MAA の動態について

の既存の PBPK モデルを修正して、ラットの妊娠 13 日目と 15 日目における母体の血漿中と胚組織全体における 2-メトキシエタノールと MAA の濃度をシミュレートしている。基本モデルには、肝臓、脂肪、および低速で十分に灌流される組織を代表するコンパートメントが含まれている。オリジナルのマウスモデルが修正されて MAA 分布の PBPK による描写が可能になり、胚と胎盤は十分に灌流された組織のコンパートメントに含まれ、乳腺の容積は脂肪のコンパートメントに群分けされる。モデルのシミュレーションでは、2-メトキシエタノールや MAA の強制経口または静注による投与後の、血中や胚組織中の 2-メトキシエタノールや MAA 濃度の生物学的測定値が綿密に反映されている。このモデルには、発生中の胚の成長と妊娠中の雌親における生理機能の変化についての記述が含まれている。

このモデルは、Gargas et al.(2000)によって、さらに吸入曝露へと展開され、検証されている。妊娠中の Sprague-Dawley ラットが、気体の状態の 2-メトキシエタノールに 32 mg/m^3 および 160 mg/m^3 の濃度で、1 日 6 時間、5 日間(妊娠 11~15 日目)曝露された。検証では、5 日間(妊娠 11~15 日目)の曝露中と曝露後の、母体血中および胎仔血中の 2-メトキシエタノール濃度と MAA 濃度と、モデルでの結果との比較が行われた。これらの濃度は、ラットにおける発生への影響の無毒性濃度(NOAEC)および最小毒性濃度(LOAEC)の既知の値と整合していた。このラットにおける 2-メトキシエタノール/MAA の PBPK モデルを、ヒトにスケール合わせし、2-メトキシエタノールに曝露した健常志願者の MAA の尿中排泄動態に関する、他の研究者によって集められたデータについての予測(妊娠のコンパートメントを伴わない)に使用された。部分的に検証された(妊娠のコンパートメントを伴う)ヒトのモデルを使用して、ラットにおける NOAEC と LOAEC の曝露濃度で測定された濃度に対応する MAA 測定値に基づき、相当するヒトの曝露濃度が予測された。妊娠中に 1 日 8 時間、週 5 日間曝露される女性は、2-メトキシエタノールに 38 または 190 mg/m^3 の濃度で曝露されると、母体の MAA 血中濃度[最大濃度(C_{max})または 1 日の平均の濃度曲線下面積(AUC)]が、それぞれ NOAEC(32 mg/m^3)または LOAEC(160 mg/m^3)に曝露されたラットの場合に相当する濃度になると計算された。

皮膚からの吸収は、特に労働環境では重要な曝露経路である可能性があるため、吸入曝露量だけでは、生物曝露量を十分に示せないと考えられる。MAA 代謝物の尿中濃度は、全曝露量についての特異的で適切な指標として使用できると考えられる(Veulemans et al., 1987; Groeseneken et al., 1989a,b)。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回曝露

2-メトキシエタノールは、一般に 2460~3400 mg/kg 体重の範囲とされる経口 50%致死量 (LD₅₀)、6000 mg/m³ 以上とされる吸入 50%致死濃度 (LC₅₀)、または約 1300 mg/kg 体重とされる経皮 LD₅₀ で曝露を受けた実験動物で、軽度~中等度の急性毒性を示す (Smyth et al., 1941; Carpenter et al., 1956; ECETOC, 1995)。より低用量での急性曝露では、雄の生殖器系への毒性 (50 mg/kg 体重以上)、血液学的パラメータの変化 (200 mg/kg 体重以上)、肝臓・胸腺・脾臓への影響 (300 mg/kg 体重) などの亜致死的影响が認められている (Chapin & Lamb, 1984; Anderson et al., 1987; Holloway et al., 1990; Kawamoto et al., 1990; Ku et al., 1994)。

8.2 刺激および感作

2-メトキシエタノールが皮膚刺激や眼刺激を引き起こす可能性は低い (Carpenter & Smyth, 1946; Jacobs et al., 1987, 1989; Jacobs, 1992; Devillers & Chessel, 1995)。また、モルモットを用いた Magnusson and Kligman Maximization 法で、皮膚感作性は示されていない (Zissu, 1995)。

8.3 短期曝露

ラットでは、2-メトキシエタノールまたは酢酸 2-メトキシエチルの経口、吸入、または皮膚塗布による短期間の反復曝露で、胸腺、精巣、血液が、有害な影響を最も受けやすい標的器官であることが一貫して示されている (Miller et al., 1981; Grant et al., 1985; Fairhurst et al., 1989; Feuston et al., 1989; Kawamoto et al., 1990; Exon et al., 1991; Smialowicz et al., 1991a; NTP, 1993; Butterworth et al., 1995; Williams et al., 1995)。50 mg/kg 体重/日以上を 4 日間経口投与するか、950 mg/m³ 以上の空气中濃度で 9 日間曝露されたラットでは、胸腺の相対重量の減少が認められ、より高い曝露レベルでは、組織病理学的変化が生じている。組織病理学的な影響や重量の減少は、約 88 mg/kg 体重/日、または 950 mg/m³ 以上で、9~10 日間曝露されたラットの精巣でも認められ、一方、血液学的パラメータの変化が、70 mg/kg 体重/日または 950 mg/m³ 以上で 5 日間以上曝露されたラットで報告されている。

マウスに関するデータベースはラットよりも限られているが、マウスでは、1000、500、250 mg/kg 体重/日で 4 日間以上経口投与するか (Nagano et al., 1979, 1984; Miller et al., 1981; Hong et al., 1988)、950、950、3200 mg/m³ の空气中濃度で 9 日間曝露した場合にのみ、胸

腺、精巣、血液への影響が認められているため(NTP, 1993)、マウスは、これらの器官で誘発される影響への感受性がラットより低いと思われる。ラットとマウス以外の実験哺乳類の短期毒性については、入手できるデータが非常に限られているため、意味のある比較ができない。

神経系も、ラットおよびマウスにおける毒性の標的として確認されているが、データベースはやや限られている(セクション 8.8 を参照)。

8.4 中期曝露

強制経口投与または飲水投与により亜慢性曝露したラットでも、胸腺、精巣、血液は、2-メトキシエタノールによる毒性の主要な標的であることが示されている。285 mg/kg 体重/日(試験した最低用量)以上の用量で 6 週間経口投与したラットでは、胸腺および精巣の萎縮や重量減少と、血液学的パラメータ(平均ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数など)の変化が認められている(USEPA, 1992)。2-メトキシエタノールを、71 mg/kg 体重/日以上以上の用量に相当する濃度で 13 週間飲水投与した F344/N ラット(NTP, 1993)において、血液への影響(貧血、白血球数と血小板数の減少など)の他に、精巣の変性と胸腺の重量減少も認められており、この濃度は経口経路の最小毒性量(LOAEL)とみなされる。これらの試験では、無毒性量(NOAEL)は確認されていない。

短期試験の結果と同様に、B6C3F1 マウスは、2-メトキシエタノールによって誘発される影響への感受性がラットよりも低く、精巣と胸腺への影響が、それぞれ 530 mg/kg 体重/日以上と 990 mg/kg 体重/日以上以上の用量で 13 週間飲水投与した場合にのみ認められている(血液学的パラメータは調べられていない)。副腎と脾臓造血の組織病理学的変化が、492 mg/kg 体重/日で認められている(NTP, 1993)。

また、胸腺と精巣の重量減少とともに、精巣の組織病理学的変化といくつかの血液学的パラメータ(白血球細胞、血小板、ヘモグロビン濃度)および臨床化学パラメータ(総タンパク、アルブミン、グロブリン)の変化も、2-メトキシエタノールに 950 mg/m³ の濃度で 13 週間吸入曝露させた Sprague-Dawley ラットで認められている。低濃度で認められた影響は、320 mg/m³ の濃度で曝露された雌の体重減少のみであった(Miller et al., 1983a; Rao et al., 1983; Hanley et al., 1984a)。Miller et al.は、New Zealand White ウサギを 2-メトキシエタノールに 13 週間曝露したところ、精巣毒性に対する感受性が高く、精巣の変性が 95 mg/m³ という低い濃度で認められ、一方、胸腺のリンパ組織の萎縮は 320 mg/m³ 以上の濃度で生じたことを報告している。血液への影響(赤血球数、白血球数、および血小板数の減少と、ヘモグロビン濃度の低下)が、950 mg/m³ の濃度で認められている(Miller et al., 1983a)。し

たがって、ウサギにおける吸入経路の LOAEC は確認されているが(95 mg/m³)、NOAEC については確認されていない。

1000 mg/kg 体重/日で 13 週間皮膚曝露したモルモットでは、精巣への組織病理学的な影響の他に、器官および体重の減少と、血液学的パラメータ(軽度貧血と白血球数減少)および臨床化学パラメータ(血中酵素と尿中カルシウム)の変化が認められている(Hobson et al., 1986)。

8.5 長期曝露と発がん性

2-メトキシエタノールへの慢性曝露による影響に関する試験は確認されていない。

8.6 遺伝毒性と関連評価項目

2-メトキシエタノールは、*in vitro* 試験では遺伝子突然変異を誘発しないが、染色体異常誘発性の損傷を誘発する疑いがあり、また、最初の代謝物である MALD が、いくつかの培養細胞株に遺伝毒性を示したという一貫した証拠がある。入手できた *in vivo* 試験の結果から、2-メトキシエタノールは体細胞に遺伝毒性がないことが示唆されている。雄の生殖細胞に遺伝的影響を誘発するといういくつかの示唆があるが、これらの試験の結果は決定的な証拠に欠ける。

In vivo 試験では、2-メトキシエタノールを吸入、経口、または静注投与により単回または反復曝露したラットおよびマウスに、染色体異常は誘発されていない(McGregor et al., 1983; Au et al., 1993)。また、酢酸 2-メトキシエチルを腹腔内注射により単回投与したハムスターで、骨髄細胞に小核は誘発されていない(Basler, 1986)。コメットアッセイでは、2-メトキシエタノールを 500 mg/kg 体重/日以上用量で単回強制経口投与したラットで、骨髄細胞と精巣の半数体細胞の DNA 損傷が引き起こされている(Anderson et al., 1996)。げっ歯類における優性致死試験の結果はまちまちであり(McGregor et al., 1983; Rao et al., 1983; Anderson et al., 1987)、これらは、2-メトキシエタノールの精巣毒性と精子毒性を踏まえて考慮する必要があるため、解釈は難しくなっている。

2-メトキシエタノールは、S9 活性化系の存在下でも非存在下でも、ネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)の数菌株に変異原性を示していない(McGregor et al., 1983; McGregor, 1984; Zeiger et al., 1992; Hoflack et al., 1995)。2-メトキシエタノールの主要代謝物(MAA)も、変異原性を示していないが(McGregor et al., 1983; Hoflack et al., 1995)、アセ

トアルデヒドの中間体(MALD)は、外因性代謝活性化系の存在下でも非存在下でも、1つの菌株に活性を示している(Hoflack et al., 1995)。酢酸 2-メトキシエチルは、分裂酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)に対し、宿主経路試験でも(Barale et al., 1979)、培養試験(S9活性化系の存在下および非存在下)でも変異原性を示していない(Abbondandolo et al., 1980)が、染色体分離異常と異数性を引き起こしている(Zimmermann et al., 1985; Whittaker et al., 1989)。2-メトキシエタノールは、*in vitro* で哺乳類細胞に点突然変異を誘発していない(McGregor, 1984; Ma et al., 1993; Chiewchanwit et al., 1995)が、代謝物のアセトアルデヒドは、チャイニーズハムスター細胞に *hprt* 突然変異と *gpt* 突然変異を誘発している(Elias et al., 1996)。MALD は、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)-AS52 細胞に *gpt* 遺伝子突然変異を誘発しているが、標準細胞株の CHO-K1-PH.4 には *hprt* 遺伝子突然変異を誘発していない(Chiewchanwit et al., 1995)。ショウジョウバエ(*Drosophila*)を用いる伴性劣性致死試験において、2-メトキシエタノールが蒸気物質として試験されているが、突然変異は誘発されていない(McGregor et al., 1983)。

2-メトキシエタノールとその酢酸エステルが、哺乳類(ヒトを含む)の培養細胞において染色体異常を増加させることを示すいくつかの証拠がある。中間体の MALD は、様々な培養細胞株に対して強力な染色体異常誘発性を有し、一方 MAA は不活性であることが報告されている(Villalobos-Pietrini et al., 1989; Loveday et al., 1990; Chiewchanwit & Au, 1994; Elias et al., 1996)。親化合物だけでなく2つの代謝物でも、哺乳類細胞における小核の誘発について陽性の結果が得られており、その1つのアセトアルデヒドは2-メトキシエタノールまたはMAAのいずれよりもはるかに強力であった(Elias et al., 1996)。2-メトキシエタノールが*in vitro* で姉妹染色分体交換を誘発するという確かな証拠はないが、MALDもMAAも、姉妹染色分体交換試験では陽性を示している(Villalobos-Pietrini et al., 1989; Loveday et al., 1990; Chiewchanwit & Au, 1994; Elias et al., 1996)。2-メトキシエタノールは、S9活性化系の存在下でも非存在下でも、培養ヒト胚線維芽細胞に不定期DNA合成を誘発していない(McGregor et al., 1983)。2-メトキシエタノールもMALDも、*in vitro* で異数性などの有糸分裂異常を誘発している(Zimmermann et al., 1985; Whittaker et al., 1989; Elias et al., 1996)。

8.7 生殖・発生毒性

8.7.1 生殖能への影響

確認された多数の関連試験において、2-メトキシエタノールは、いずれの投与経路(皮下、皮膚、経口、吸入)でも、曝露に供した複数の動物種(マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ)で、雄の生殖器系への毒性が、一貫して示されている。生殖器官への影響だけでなく、生殖能力への影響も認められており、しばしば試験した最低の用量または濃度に

において報告されている。確認された試験のうち、精巣への影響〔重量や組織病理学的変化、精巣損傷の生化学的指標(尿中クレアチンなど)を含む〕や様々な精子パラメータを検討した試験ではいずれも、2-メトキシエタノールの単回または反復経口投与により、これらの評価項目に対する有害な作用が誘発されている。

精巣への影響は、報告によれば、ラットに 2-メトキシエタノールを飲水投与して曝露させた多世代試験に付随したデータでは、30 mg/kg 体重/日で誘発されたことが示されているが(Gulati et al., 1990a,b)、一般的には、約 50 mg/kg 体重/日以上用量で報告されている(Foster et al., 1983, 1984; Chapin & Lamb, 1984; Chapin et al., 1985a,b; Creasy et al., 1985; Anderson et al., 1987; Ghanayem & Chapin, 1990; Holloway et al., 1990; Reader et al., 1991; Smialowicz et al., 1991a; Vachhrajani & Dutta, 1992; NTP, 1993; Ku et al., 1994; Butterworth et al., 1995; Aich & Manna, 1996; Timbrell et al., 1996; Watanabe et al., 2000)。精子の形態変化が、500 mg/kg 体重/日以上を急性経口投与したマウスおよびラットで認められている(Anderson et al., 1987)。いくつかの急性・短期試験では、雄の生殖能の低下も認められているが、そのうち 1 件では、精巣の組織病理学的変化が誘発された用量より低い用量で報告されている(Chapin et al., 1985a; Anderson et al., 1987; Holloway et al., 1990)。

マウスでは、雄の生殖能と生殖器官への影響が、それぞれ、60 mg/kg 体重/日以上と 170 mg/kg 体重/日以上用量の短期および長期経口投与により報告されているが、マウスにおける試験は、ラットにおける試験よりも、確認されたものが数少ない(Nagano et al., 1979, 1984; Anderson et al., 1987; Chapin et al., 1993; NTP, 1993)。精巣や雄の生殖能への同様の影響が、モルモット、ウサギ、ハムスターを用いた短期・亜慢性試験で認められており、最も低い LOAEL は、ウサギの 25 mg/kg 体重/日であった(Nagano et al., 1984; Ku et al., 1994, 1995; Foote et al., 1995; Berndtson & Foote, 1997)。NOAEL は確定されていない。

雄の生殖毒性(生殖器官、精子パラメータ、生殖能への影響)の誘発も、950 mg/m³ 以上の 2-メトキシエタノールを吸入させて急性または反復曝露したラットで認められている(Doe et al., 1983; McGregor et al., 1983; Miller et al., 1983a; Rao et al., 1983; Hanley et al., 1984a; Samuels et al., 1984; Lee & Kinney, 1989; Lee et al., 1989)。生殖への影響も、2-メトキシエタノールに 1600 mg/m³(試験した唯一の濃度)で 5 日間曝露された雄マウスと(McGregor et al., 1983)、95 mg/m³(試験した最低濃度)以上で 13 週間曝露された雄ウサギで認められている(Miller et al., 1983a)。したがって、確認された中で最も低い LOAEC は 95 mg/m³ であるが、ここでも、NOAEC は確定されていない。

2-メトキシエタノールを 7 日間、反復皮膚曝露(接触面を被覆)したラットでも、精巣、精子パラメータ、生殖能への影響が誘発され、影響は、試験したすべての用量(すなわち、この経路で示された最低 LOAEL である 625 mg/kg 体重/日以上)で認められている(Feuston

et al., 1989)。

大規模には調べられていないが、雌の生殖器系への影響も、2-メトキシエタノールの曝露に関連して生じている。発情周期およびホルモン濃度の変化と、卵巣の組織病理学的変化が、それぞれ、100 mg/kg 体重/日以上と 300 mg/kg 体重/日以上で数日間投与したラットで認められており、NOAELは 10 mg/kg 体重/日であった(Davis et al., 1997)。雌の生殖器の萎縮も、297 mg/kg 体重/日以上で 13 週間経口投与したラットでは認められているが、この用量では体重の減少も起きている(NTP, 1993)。マウスでも同様に、卵巣の萎縮と発情周期の変化が、2-メトキシエタノールの亜慢性経口投与により認められているが、影響が誘発されたのは、ラットでこれらの影響が誘発されたより高い用量においてのみであった。(すなわち、マウスでの影響は、それぞれ 1839 mg/kg 体重/日以上、1194 mg/kg 体重/日以上で認められ、これより低い曝露レベルでは影響が認められなかった)(NTP, 1993)。ただし、これとは逆に、Chapin et al.(1993)の多世代試験では、636 mg/kg 体重/日を投与した雌マウスで、卵巣重量の増加が報告されている。

2-メトキシエタノールを最大 950 mg/m³ の濃度で 13 週間吸入曝露したラットおよびウサギでは、雌の繁殖成功率や生殖器への影響は認められていない(Miller et al., 1983a; Rao et al., 1983; Hanley et al., 1984a)。

8.7.2 発生毒性

2-メトキシエタノールとその主要代謝物である MAA は、データが不十分で動物種間の感受性の差異を評価することはできないが、一般的に、母体毒性を示す用量または濃度より低い用量または濃度(多くの場合、試験した最低の曝露レベル)で、複数の実験動物種に発生毒性を誘発することが、多数の経口投与試験で一貫して報告されている。例えば、妊娠中に 2-メトキシエタノールを 16 mg/kg 体重/日(最低用量)以上で混餌投与して反復曝露させたラットでは、胎仔体重の減少が認められ、31 mg/kg 体重/日以上で奇形が認められるが、母体毒性は、140 mg/kg 体重/日以上の高用量でのみ認められている(Nelson et al., 1989)。同様の結果は、ラットを使用して、2-メトキシエタノールを混餌または強制経口投与により単回または反復曝露した他のいくつかの試験でも報告されている(Ritter et al., 1985; Toraason et al., 1985, 1986a,b,c; Toraason & Breitenstein, 1988; Nelson et al., 1991; Sleet et al., 1996)。これらの試験の多くでは、2-メトキシエタノール誘発性の奇形は、主として循環器系、腎臓、骨格系に発生しているが、心臓の機能的な欠陥も観察されている。骨格変異と骨化遅延も、マウスに 2-メトキシエタノールを比較的低い用量(31.25 mg/kg 体重/日以上)で経口投与した 1 試験で報告されており、より高い用量では、より重篤な影響が認められ、母体毒性も示されている(Nagano et al., 1981, 1984)。ラットでは心臓に影響が生じや

すいようであるが、この傾向はマウスでは認められていない(ただし、マウスを対象にした試験は、ラット対象のものより少数しか確認されていない)。しかしながら、マウスを用いた 1 試験では、発生中の免疫系が標的となっており、胸腺細胞充実度、胸腺細胞抗原発現、肝臓の前リンパ球様細胞に影響が認められている(Holladay et al., 1994)。妊娠 11 日目に 2-メトキシエタノールを単回投与された妊娠中の CD-1 マウスでは、NOAEL は 100 mg/kg 体重と算定されている(Horton et al., 1985)。

1 群あたり 6~14 匹のカニクイザル(*Macaca fascicularis*)を使用し、妊娠 20~45 日目に、0、12、24、または 36 mg/kg 体重/日の 2-メトキシエタノールを強制経口投与した試験では、すべての投与群で用量依存的な母体毒性(体重減少、食欲不振、赤血球数の軽微な減少)が認められた。妊娠 100 日目の胎仔検査では、すべての投与群で胎仔毒性(子宮内胎仔死亡または再吸収)が認められ(12、24、36 mg/kg 体重/日の各投与群における割合は、それぞれ、4/14、4/11、8/8)、これは、2 例(低い方の各用量レベルにつき 1 例ずつ)を除いてすべての症例で 2-メトキシエタノールの曝露に起因していた。最高用量群では、生存胎仔は認められなかった。未投与対照群の 6 匹とエタノール投与対照群の 3 匹に、子宮内胎仔死亡や再吸収は認められていない。ただし、2-メトキシエタノールを投与したサルにおける奇形の決定的な証拠は示されていないが、高用量を投与した雌のうちの 1 匹では、死亡胎仔の両前肢の指が欠損していた。妊娠中の雌 1 匹に、240 mg/kg 体重/日を 5 日間投与した予備的な試験では、出生仔に曲尾が認められている。これらの変形はいずれも、実験室での非曝露群のカニクイザルの妊娠では、これまで認められていなかった(Scott et al., 1989)。したがって、12 mg/kg 体重/日の用量が、報告された中で最も低い LOAEL である。経口経路による発生毒性に関する NOAEL は、確認されていない。

ラットを用いた 2-メトキシエタノールの吸入試験では、160 mg/m³ 以上の濃度での反復母体内曝露(妊娠 6~17 日目、6~15 日目、または 7~15 日目)により、発生への影響(吸収の増加、出生仔または胎仔の体重減少、骨格変異や奇形の発生頻度の増加など)が認められ(Doe et al., 1983; Hanley et al., 1984a,b; Nelson et al., 1984a)、320 mg/m³ の濃度では内臓奇形(心臓欠損など)が認められている(Nelson et al., 1984a)。9 mg/m³ または 32 mg/m³ の濃度では、発生への影響は認められていない(Hanley et al., 1984a,b)。また、640 mg/m³ の濃度を用いた 1 試験では、明らかな母体毒性は認められていない(Nelson et al., 1984a)。Doe et al. (1983) の試験では、320 mg/m³ の濃度で母体毒性を認めているが、Hanley et al. (1984a,b) の試験では、160 mg/m³ の濃度で雌親への軽微な毒性を認めている。試験した最低濃度の 9 mg/m³ で曝露した雌親では、赤血球数、血中ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の用量依存的で軽微な減少も認められている(Hanley et al., 1984a,b)。79 mg/m³ の濃度で曝露したラットの出生仔では、神経化学的な変化と行動への影響が認められている(Nelson et al., 1984b)。ウサギでは、160 mg/m³ の濃度で、奇形と骨格変異の発生頻度の上昇や、再吸収

と胎仔の体重減少が認められている。32 mg/m³ の濃度では、胸骨分節の骨化遅延の統計的に有意な増加が認められ、椎体の骨化はそれよりも程度は低い、対照群よりも統計的に有意な遅延が認められている。他の 3 つの骨化中心については、差が認められていない。研究者は、これはその種における正常範囲の変異であり、この用量レベルでの胎仔毒性や催奇形性によるものではないと結論付けている。マウスでは、試験した最高曝露濃度の 160 mg/m³ で、片側性精巣形成不全が認められたが、催奇形性作用は認められていない。発生への影響に関する NOAEC は、3 種ともすべて、32 mg/m³ であった。

約 48 mg/kg 体重/日以上で雌親(妊娠 6~17 日目、10~14 日目、または 6~15 日目)を反復皮膚曝露したラットで、発生毒性(奇形など)が誘発されている(Wickramaratne, 1986; Feuston et al., 1990; Hellwig, 1993)。2-メトキシエタノールは、皮膚以外の経路(静注、皮下、腹腔内注射)で曝露したラットとマウスでも、催奇形性が認められている(Brown et al., 1984; Campbell et al., 1984; Clarke et al., 1990, 1992; Terry et al., 1994; Sleet et al., 1996)。

体温上昇も引き起こす高周波の照射は、様々な労働現場で行われており、労働者は化学物質との同時曝露を受けている。Sprague-Dawley ラットでは、高周波(10 MHz)と 2-メトキシエタノールへの混合曝露によって催奇形性が増強したことが報告されている(Nelson et al., 1991, 1994, 1997)。

8.8 血液学的、免疫学的、および神経学的な影響

2-メトキシエタノールの吸入、経口、または皮膚塗布による単回高用量投与および反復投与で、血液学的影響が認められている(セクション 8.1、8.3、および 8.4 を参照)。ラットを用いた発生毒性の試験では、試験した最低濃度の 9 mg/m³ で曝露した雌親で、血中ヘモグロビン濃度とヘマトクリット値の用量依存的で軽微な減少が認められている(Hanley et al., 1984a,b; セクション 8.7.2 を参照)。

2-メトキシエタノールに経口または皮膚曝露されたラットでは、免疫機能の有意な変化が認められている。利用できる試験データはラットのものよりも少ないが、マウスは、2-メトキシエタノールの免疫毒性への感受性がラットより低いと思われる。

いくつかの試験では、50 mg/kg 体重/日以上の 2-メトキシエタノールを 2~21 日間にわたって反復経口投与した数系統の雌雄のラットで、免疫機能パラメータ(様々な分裂促進物質に対する脾臓のリンパ球増殖反応、抗原に対する抗体プラーク形成細胞反応など)の変化に起因する免疫抑制作用が認められている(Exon et al., 1991; Smialowicz et al., 1991a,b, 1992a,b, 1993; Riddle et al., 1992, 1996; Williams et al., 1995)。加えて、ほとんどの試験では、

25 mg/kg 体重/日といった低用量で胸腺重量の減少が認められており、試験によっては、脾臓の重量や細胞充実度の減少も認められている。しかし、マウスでは、最大 1000 mg/kg 体重/日の 2-メトキシエタノール、または最大 1920 mg/kg 体重/日の MAA の反復投与でも、免疫抑制作用が誘発されるという一貫した証拠はなかった。ただし、一部の試験では、胸腺重量の減少が認められ、免疫系反応の亢進や変調の証拠が示されている (House et al., 1985; Kayama et al., 1991; Riddle et al., 1992, 1996; Smialowicz et al., 1992b, 1994)。ラットに酵素阻害剤を投与した試験の結果から、親化合物自体には免疫毒性はないが、そのアルデヒド代謝物と酸代謝物(すなわち、MALD と MAA)には免疫系機能抑制作用があることが示されている (Smialowicz et al., 1991a,b, 1993)。

データベースは限られており、ラットを用いた試験は 2 件、マウスを用いた試験は 1 件しか確認できなかったが、2-メトキシエタノールは、急性または短期吸入曝露により神経学的影響を誘発するようであり、例えば、395 mg/m³ 以上の濃度で条件回避反応の抑制、バルビツール酸誘導睡眠時間の延長、または後肢の部分麻痺が認められ、160 mg/m³ 以上の濃度で脳の酵素活性の変化が認められている (Goldberg et al., 1962; Savolainen, 1980)。加えて、前述したように(セクション 8.7.2)、79 mg/m³ の濃度で反復曝露した妊娠ラットの出生仔で、回避条件付けへの影響と神経化学的な変化が誘発されている (Nelson et al., 1984b)。

9. ヒトへの影響

2-メトキシエタノールへの偶発的または職業的な曝露による健康への有害な影響が、文献でいくつか確認されている。一般的に、神経系、呼吸器系、血液系への影響が、労働環境での吸入や皮膚接触による曝露に伴って起こっている(影響からは、数ヵ月後に回復するようである)。曝露レベルに関するデータは乏しいが、これらの症例報告での労働現場における濃度は、25~12316 mg/m³ であった (Donley, 1936; Greenburg et al., 1938; Parsons & Parsons, 1938; Groetschel & Schuermann, 1959; Zavan, 1963; Ohi & Wegman, 1978; Cohen, 1984)。ただし、これらの労働者は、2-メトキシエタノールに加え、他の化学物質にも曝露されていた。

2-メトキシエタノールに職業曝露された女性の出生児に、異形症様相と持続的な細胞遺伝学的損傷(染色体異常、倍数体細胞、核内倍加細胞)が認められた 6 つの症例が報告されており、研究者は大量に曝露を受けたと記載しているが (El-Zein et al., 2002)、いずれも曝露に関する量的データは示されておらず、曝露された母親全員の妊娠結果が評価されているわけではない。母親が妊娠中に吸入と皮膚接触により酢酸 2-メトキシエチルに曝露された 2 人の少年に、男性生殖器の発達異常が認められたことが報告されているが (Bolt & Golka,

1990)、この報告でも、曝露量に関する詳細なデータは示されていない。

偶発的中毒に起因する可逆的な腎毒性が、推定で 100 mL の純 2-メトキシエタノールを摂取した 2 人の男性で報告されている (Nitter-Hauge, 1970)。最初の臨床症状は、8~18 時間後に起こっている。顕著なアシドーシスが認められ、片方の男性はシュウ酸尿症を発症している。

唯一確認された関連性のある臨床試験では、ヒトにおける 2-メトキシエタノールの毒物動態学を検討することを主目的としているが、16 mg/m³ の濃度の 2-メトキシエタノールで 4 時間曝露した 7 名の男性健康志願者に、肺喚起量や心拍数の変化は認められていない (Groeseneken et al., 1989a)。

横断調査によって得られたデータは、血液学的異常や免疫・神経系への影響と、吸入または皮膚接触による 2-メトキシエタノールと他の化学物質への曝露との間の関連を示唆している。様々な血液パラメータ [赤血球・白血球 (特に顆粒球と多形核白血球)・血小板の数とヘモグロビン値] の変化が、シャツ製作所で襟の処理作業中に 78~236 mg/m³ (Greenburg et al., 1938)、造船所で塗装作業中に最大 17.7 mg/m³ (Welch & Cullen, 1988)、寄木の床張り作業中に最大 149 mg/m³ (Denkhaus et al., 1986)、化合物の製造・包装作業中に最大 62 mg/m³ (Cook et al., 1982) の濃度の 2-メトキシエタノールに曝露された労働者で報告されている。寄木の床張りの作業者では、対照群と比較して、リンパ球サブポピュレーションの分布に有意差も認められている (Denkhaus et al., 1986)。

台湾の 2 つの銅張積層板工場の男性労働者を対象とした調査では、2-メトキシエタノールに曝露された労働者 46 名 (濃度の幾何平均 13 mg/m³、範囲 2.1~95 mg/m³、 $n = 66$) のヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、および赤血球数の平均は、間接的に曝露された対照群 93 名 (範囲は検出不能~1.4 mg/m³、 $n = 9$) と比較して有意に低かった。貧血の発生頻度は、曝露群 (26.1%) が対照群 (3.2%) より有意に高かった。女性労働者では、2-メトキシエタノールに曝露された場合と曝露されなかった場合で、差は認められていない (Shih et al., 2000)。

Shih et al. (2003) は、工場の 1 つを追跡調査し、コーティング部門で働く労働者 29 名 (男性 24 名、女性 5 名) を対象に、2-メトキシエタノール曝露と血液学的影響の関連性を調べている。6 ヶ月間にわたる 3 回の連続調査で、血液学的パラメータ、8 時間フルシフトでの 2-メトキシエタノール曝露濃度、および尿中 MAA が繰り返し測定されたが、この間に、労働現場の管理基準の導入に伴い、曝露濃度が大幅に減少している。調査開始当初の 2-メトキシエタノールの空気中曝露濃度は、平均 113 mg/m³ (標準偏差 246 mg/m³、範囲 2.4~1010 mg/m³) で、特定の日常作業中のピーク濃度より「はるかに高い」濃度であった。この濃

度は、2.5 ヶ月後の調査では 8.4 mg/m^3 (標準偏差 4.8 mg/m^3 、範囲 $0.6 \sim 32 \text{ mg/m}^3$)、6 ヶ月後の調査では 1.7 mg/m^3 (標準偏差 2.3 mg/m^3 、範囲 $0.3 \sim 11 \text{ mg/m}^3$) に低下した。尿中 MAA の平均濃度は、57.7、24.6、13.5 mg/g クレアチニンで、2-メトキシエタノールの 1 週間の時間加重空気中濃度と尿中 MAA 濃度について報告されている関係から期待される値とよく整合していた (Shih et al., 1999b)。調査の開始時に、男性労働者 24 名のヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数は、同じ工場の対照群 90 名に比較して、有意に低かった。対照群のうち 58 名は、2-メトキシエタノールの曝露濃度値は検出不能であったが、32 名は、低い曝露濃度値が測定された (9 名の測定では 平均濃度 0.6 mg/m^3 、最大濃度 2.5 mg/m^3)。貧血の発生頻度は、曝露群 (42%) が対照群 (3%) より有意に高かった。曝露群の男性労働者の血液学的パラメータは、2.5 ヶ月後の調査で正常範囲まで上昇し、6 ヶ月後の調査でさらに上昇していた。コーティング部門の曝露された男性は、曝露濃度が 0 または非常に低い対照群の男性労働者 ($n = 67$) に比較して、ヘモグロビン値は、調査開始時が 88% で、2.5 ヶ月後に 98%、6 ヶ月後に 100% に上昇し、ヘマトクリット値は、調査開始時が 87% で、2.5 ヶ月後に 94%、6 ヶ月後に 100% に上昇し、赤血球数は、調査開始時に 83% で、2.5 ヶ月後に 90%、6 ヶ月後に 96% に上昇した。

2-メトキシエタノールとともに 2-エトキシエタノールに曝露された造船所の塗装工 73 名の横断で、精子減少症と無精子症の有病率増加に加えて精子産生量の減少が認められている (Welch et al., 1988)。

2-メトキシエタノールの製造・包装に従事した男性 40 名を対象とした調査で、非曝露群の 25 名に比較して子供が非常にできにくいことが報告されているが、この 2 つの小サブグループで精子数とホルモン濃度に有意差は認められていない (Cook et al., 1982)。2-メトキシエタノールに曝露された女性における生殖への影響の可能性については、女性 891 名を対象にした経時的コホート調査が行われており、14 の半導体工場で、製造部門の女性の自然流産が、非製造部門の女性に比較して多かったことが示されている [相対リスク (RR) = 1.45、95% 信頼区間 (CI) = 1.02 ~ 2.06]。影響は、グリコールエーテル類に曝露された女性に顕著に認められている (RR = 1.56、95% CI = 1.02 ~ 2.31)。定性的な曝露スコアが最高の女性では、RR = 3.38、95% CI = 1.61 ~ 5.73)。曝露に関するデータが限られているため、2-メトキシエタノールの影響だけを見分けることはできない。この調査における前向きコホートの 481 名の女性の調査でも、自然流産の発生とグリコールエーテル類への曝露との間に有意な関連性が認められ (RR = 2.0、95% CI = 1.46 ~ 2.75)、受胎能力 (妊娠する能力) には有意な減少が認められなかった ($P = 0.08$) (Beaumont et al., 1995; Schenker et al., 1995; Swan et al., 1995; Schenker, 1996; Swan & Forest, 1996)。

Veulemans et al. (1993) は、生殖機能障害で診療所を初めて受診した患者を対象に実施した、ベルギーでの症例対照試験を報告している。試験では、spermiogram (精子頭部と尾部の形

態)に基づき、不妊または低受精能と診断された 1019 名の患者群と、いくつかの手法により受精能力正常と診断された 475 名の対照群が置かれた。エチレングリコールエーテル曝露の可能性を、尿中代謝物の MAA の存在によって評価しており、MAA は患者群の 1 名と対照群の 2 名からしか検出されていないが、対して、2-エトキシ酢酸は患者群の 39 名と対照群の 6 名から検出されている。

銅張積層板製造工場のコーティング部門における注入作業労働者では、曝露を受けた労働者 14 名と比較対象の 13 名に、精子数の差は認められていない(Shih et al., 2000)。使用されていた揮発性溶剤は、2-メトキシエタノールとアセトンだけであり(70/30)、2-メトキシエタノールの空気中濃度の幾何平均値は 13 mg/m^3 であった(範囲 $2.1 \sim 95 \text{ mg/m}^3$ 、 $n = 66$)。

女性労働者を対象とした調査から、グリコールエーテル類への曝露と彼女らの出生児における先天性奇形の発生との関係が疑われるいくつかの疫学的な証拠が得られているが(Ha et al., 1996; Cordier et al., 1997; Saavedra et al., 1997)、特定のグリコールエーテル類と関係があるとするデータは乏しい。

10. 実験室内および野外の他の生物への影響

10.1 水生環境

慢性毒性のデータは、原生動物と藻類に関するものしか確認されていない。慢性毒性が報告されている生物の中で最も感受性が高かったのは、鞭毛原生動物の *Chilomonas paramecium* で、細胞増殖の阻害を指標とした 2 日間毒性閾値は 2.2 mg/L であった(Bringmann & Kühn, 1981)。急性毒性に関するデータは、微生物、無脊椎動物、および魚類に関するものが報告されているが、多くの試験では、2-メトキシエタノールの LC_{50} は、試験した最高濃度以上であることが報告されている。例えば、オオミジンコ(*Daphnia magna*)とキンギョ(*Carassius auratus*)の 24 時間 LC_{50} は、それぞれ、 10 g/L より大、 5 g/L より大と報告されている(Bringmann & Kühn, 1977; Bridie et al., 1979)。ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)の 96 時間 LC_{50} は、 15.5 g/L であると報告されている(Benville, 1974)。

10.2 陸生環境

2-メトキシエタノールは、 $16.7 \pm 2.8 \text{ mmol/L}$ の濃度で、 30°C でのレタス(*Lactuca sativa* cv. Great Lakes)の発芽を 50%抑制した(Reynolds, 1977)。これ以外には、2-メトキシエタノールが陸生生物に及ぼす影響に関する情報は確認されていない。

11. 影響の評価

11.1 健康への影響の評価

11.1.1 危害要因特定と用量反応評価

2-メトキシエタノールは、経口、吸入、皮膚曝露によって容易に吸収され、全身に広く分布する。皮膚からの吸収は、特に職業環境では曝露の重要な経路である。吸入曝露単独については、生物学的曝露の十分な指標が得られないが、尿中代謝物の MAA の濃度は、全曝露についての特異的で適切な指標として使用できる。経口、吸入、皮膚経路の急性毒性は、軽度～中等度である。2-メトキシエタノールが皮膚や眼を刺激する能力は低く、モルモットのマキシミゼーションテストで皮膚感作性がないことが示されている。実験動物では、2-メトキシエタノールへの反復曝露により、健康への様々な有害な影響が観察されており、血液学的、免疫学的、神経学的な影響だけでなく、催奇形性などの生殖発生毒性も報告されている。多数の試験で、試験した最低用量・濃度において、影響が報告されている。例えば、サルとラットについて報告されている、経口曝露による発生毒性の LOAEL のうち、最も低い値は、それぞれ 12 mg/kg 体重/日、16 mg/kg 体重/日であり(いずれも、これより低い用量では試験されていない)、ラットは、母体毒性の認められない 31 mg/kg 体重/日で奇形の発生頻度が増加している (Nelson et al., 1989; Scott et al., 1989)。ラットとウサギを用いた吸入試験では、160 mg/m³ の濃度で、胎仔毒性と外表・内臓・骨格の奇形発生頻度の増加が認められている (Doe et al., 1983; Hanley et al., 1984a,b; Nelson et al., 1984a)。発生毒性に関する NOAEC は、32 mg/m³ と算定されている。ラットを用いた 1 件の発生毒性試験では、試験したすべての曝露濃度 (9 mg/m³ 以上) で、循環赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の濃度依存的な減少が報告されている。2-メトキシエタノールに関する発がん性試験は、確認されていない。2-メトキシエタノールは、体細胞で、中間体のアセトアルデヒド代謝物への活性化によると思われる弱い遺伝毒性を示し、500 mg/kg 体重/日より高い用量または濃度で、雄ラットの生殖細胞に遺伝子損傷を引き起こすことが報告されており (Anderson et al., 1987, 1996)、これは、雄の生殖に関して観察された影響と整合している。

症例報告や疫学的調査のデータは、2-メトキシエタノールなどの化学物質に職業曝露された男性では、血液系と精子形質に影響があることを示している。Shih et al.(2003)は、空気中濃度が平均 113 mg/m³(標準偏差 246、範囲 2.4~1010 mg/m³)の 2-メトキシエタノールに曝露された労働者において、血液パラメータの統計的に有意な変化が認められ、この変化は数ヵ月かけて正常に戻ったことを報告している。なお、この間に曝露濃度は、平均 8.4 mg/m³(標準偏差 4.8、範囲 0.6~32 mg/m³)に減少し、引き続いて平均 1.7 mg/m³(標準偏差 2.3、範囲 0.3~11 mg/m³)に減少している。平均濃度が 13 mg/m³ の 2-メトキシエタノール

に曝露された小グループの労働者では、精子の数や形態への影響はみられなかったが、この曝露レベルでは貧血の症状がはっきり現れたことが報告されている (Shih et al., 2000)。2-メトキシエタノールを含むグリコールエーテル混合物の母体内曝露は、自然流産の増加と、おそらくは妊娠能力と弱い関連性がある。このような潜在的な関連性は、実験動物における観察結果と整合している。

したがって、入手できた試験データによれば、2-メトキシエタノールは、重篤かつ不可逆的と考えられる影響(催奇形性など)も含めて、様々な有害な影響を引き起こし、一部の影響は比較的低用量で起こっていることが報告されている。最低の曝露レベルで報告されている有害な影響は、赤血球生成への影響である。

11.1.2 耐容摂取量および耐容濃度の設定基準

台湾における調査 (Shih et al., 2000, 2003) では、骨髄に悪影響を及ぼすことが知られている他のアルコキシアアルコール類などの化学物質に曝露していない集団において、赤血球数への影響が、精子形成への影響が観察されなかった曝露レベルで報告されている。これらの試験は、MAA について、労働現場の空気中と(実際の取り込み量である)ヒト尿中の両方での濃度が得られており、それに基づいた信頼できる曝露データが含まれているため、空気中の2-メトキシエタノールへの曝露のリスクを特徴付ける際に根拠として使用できる。

2-メトキシエタノールの時間加重平均曝露濃度が 113 mg/m^3 で、顕著な血液学的影響が認められ、 8.4 mg/m^3 の曝露濃度となると正常範囲まで回復し、曝露濃度が 1.7 mg/m^3 に低下すると、さらに回復が進むことが報告されている (Shih et al., 2003)。

6 ヶ月間のモニタリング期間中ずっと、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数に有意な増加傾向がみられたことから、 1.7 mg/m^3 の曝露濃度が、耐容濃度の導出の出発点として用いられる。ただし、曝露濃度が 8.4 mg/m^3 まで減少すると、これらの値は正常範囲になり、6 ヶ月間の調査中に記録された値の増加は、曝露に関連したものではなく、一時的なものであった可能性があることは、認識しておく必要がある。 1.7 mg/m^3 の値を連続曝露に合わせて調整し、個体間の変動に関して不確実性係数 10 (IPCS, 1994) を適用すると、 0.04 mg/m^3 という耐容濃度が導かれる。影響が易可逆性であり、長期曝露後に観察されていることから、生涯曝露量に満たない曝露を補うための追加の不確実性係数は適用されない。

実験動物を用いた吸入による発生毒性に関する試験のうち、最も有益な試験では (Hanley et al., 1984a,b)、NOAEC として 32 mg/m^3 の値が示されている(ただし、これよりも低い濃度で、血液への軽微な影響が認められている)。種間外挿と種内外挿に IPCS のデフォルトの

不確実性係数(IPCS, 1994)を使用し(それぞれ 10)を使用し、連続曝露量の補正值(6/24 時間)を使用すると、0.08 mg/m³の耐容濃度が得られる。試験での曝露は、評価項目である発生毒性に関連した時期に及んでいるため、生涯曝露量に達しない場合の調整は必要ない。不確実性係数にデフォルト値ではなく PBPk モデル化を使用しても、耐容濃度は依然としてかなり高い値になる(Sweeney et al., 2001)。

11.1.3 リスクの総合判定例

カナダの大気における最悪の場合の曝露レベル(5 µg/m³)は、台湾における調査から導き出された耐容濃度の 13%である。カナダの空気中におけるこの最大曝露濃度と、ラット、マウス、ウサギの発生毒性から導き出された耐容濃度との間には、さらに大きな開き(6%)がある(Hanley et al., 1984a,b)。経口摂取された2-メトキシエタノールの影響について、ヒトを対象に行われた疫学的調査は確認されていない。ただし、1日あたりの吸入量を 22 m³、体重を 64 kg(IPCS, 1994)、吸収率を 100%と仮定して、2-メトキシエタノールを 40 µg/m³の濃度で吸入した場合に相当する取り込み量(14 µg/kg 体重/日)と、飲料水中の2-メトキシエタノール濃度を 0.6 µg/L、1日あたりの水の摂取量を 1.4 L、体重を 64 kg(IPCS, 1994)と仮定して、最悪の場合を想定した飲料水からの2-メトキシエタノールの摂取量(0.013 µg/kg 体重/日)との間には、約3桁の開きがある。

しかしながら、非常に限られた情報に基づいて算出された、一部の消費者製品の使用による2-メトキシエタノールへの曝露量の推定値は、顕著な血液学的影響が労働者に認められた濃度(113 mg/m³)に近い。例えば、屋内では多目的スプレー洗浄剤の使用により、最大 76 mg/m³の濃度に曝露される可能性がある(Table 2を参照)。2-メトキシエタノールが最大 100%含まれているマニキュア除光液の使用による推定取り込み量は、最大で 12.5 mg/kg 体重/日となる可能性があるが、この値は、曝露された労働者で有害な血液変化がみられなくなった濃度を 1桁上回る。ただし、これらの推定値は最悪の場合を想定した値であり、検証されていないことは強調されなければならない。製品の現在の組成と使用パターンに関する情報が非常に限られており、特に、2-メトキシエタノールの使用が多く、多くの国で減少していることを考慮すると、これらの推定値は、現在の実際の曝露量よりもかなり高い可能性がある。

11.1.4 健康リスク評価における不確実性

耐容濃度の導出は、曝露された労働者にみられた血液学的影響が根拠となっている。曝露された労働者に精子の数や形態への影響は認められていないが、調査された集団が小さい上に、形態学的・精液学的な評価項目に限られているため、生殖能低下などの機能障害が

起こっていたかどうかは不明である。発表されている試験はいずれも混合曝露が関与しており、曝露の評価に説得力が乏しいため、ヒトにおける発生への影響に関して定量的に評価できるものがない。ただし、実験動物を用いた試験では、発生への影響を引き起こさなかった曝露レベルで、血液学的评价項目への影響が認められている。

2-メトキシエタノールの発がん性に関する疫学的または長期的な検討を行った試験データは、得られていない。2-メトキシエタノールは、広範囲にわたる一連の試験で遺伝毒性が検討されている。2-メトキシエタノールは *in vitro* で遺伝子突然変異を引き起こさず、*in vivo* で染色体損傷を引き起こさないが、2-メトキシエタノールの最初の代謝物である MALD は、*in vitro* ではいくつかの培養細胞株で染色体異常を強力に引き起こし、培養細胞株によっては点突然変異も引き起こすことがある。

このように、入手できるデータの信頼性は低くはなく、2-メトキシエタノールの曝露に起因する非腫瘍性の影響に関する危害要因を判定する際の根拠になる。ただし 2-メトキシエタノールの催腫瘍性に関しては、動物を用いた長期試験が行われておらず、遺伝毒性が弱いとする証拠も限られており、さらに最初の代謝物に遺伝毒性があるという、より強力な証拠があることを考えると、確定的なことは言えない。

カナダの環境媒体中に含まれている 2-メトキシエタノールの濃度に関するデータが不足しているため、2-メトキシエタノールへの曝露量の推定にはかなりの不確定要素がある。最悪の場合の曝露シナリオは、多媒体調査における少数の試料での検出限界に基づいて定められているが、これらの値が環境レベルを著しく過大評価しているかどうかや、一般集団の曝露レベルがこれらの値に達しているかは不明である。ただし、フガシティモデル化によって予測された空気中や飲料水中の濃度は、これらの検出限界より数桁低い濃度である。2-メトキシエタノールは、多くの国で使用量が減少しており、それに沿って環境中の濃度の減少が予想されるが、カナダの環境媒体でも減少しているかどうかについては、モニタリングデータが十分でないため、確定的なことは言えない。なお、多媒体調査で 2-メトキシエタノールが測定されたのは、飲料水と空気だけであるが、食品と土壌が重要な曝露源ではないことは、2-メトキシエタノールの物理的・化学的性質、環境への放出源、およびフガシティモデル化の結果から、ある程度確かであると言える。

様々な消費者製品の使用を介した 2-メトキシエタノールへの曝露量の推定値は、現在使用されている製品における含有の有無や含有量がかなり不確定的であるため、信頼性が非常に低い。例えば、消費者製品からの放出物については、最近のカナダ保健省による調査でもこの CICAD と同様に 2-メトキシエタノールが確認されていないことに注意する必要がある (Zhu et al., 2001)。したがって、示されている値は、現在の曝露量をかなり高く見積もり過ぎている可能性があり、また、2-メトキシエタノールが消費者製品の原材料に使用さ

れなくなっている国では関係がないと思われる。加えて、推定値の計算は、皮膚からの吸収率が低いことを支持する十分なデータがないことから、皮膚からの吸収率が 100%であると仮定して行われている。ただし、皮膚からの吸収率は、高い信頼度で、かなり高い可能性がある。

11.2 環境への影響の評価

カナダでは、2-メトキシエタノールの環境中への放出は、大気中への放出がほとんどである。予測された環境中分布に基づくと、2-メトキシエタノールの評価項目には、陸生生物（陸生野生生物と土壌生物）や水生生物が関連してくる。

陸生野生生物に対する慎重なリスク総合判定のための推定曝露値 (EEV) は、1994 年の報告放出量に基づく ChemCAN モデル化で推定された空気中の 2-メトキシエタノールの濃度 (0.146 ng/m^3) である。カナダにおける 2-メトキシエタノールの放出量は、1994 年以降かなり減少していると思われるため、これは慎重を期した値であると考えられる。

重要毒性値 (critical toxicity value, CTV) は、マウス、ラット、ウサギを用いた吸入試験 (Hanley et al., 1984a,b) で得られた、胎仔毒性に基づく NOAEC ($3.2 \times 10^7 \text{ ng/m}^3$) である。実験室から野外条件への外挿と、感受性の種間および種内変動を考慮して、この CTV を係数 10 で割ると、 $3.2 \times 10^6 \text{ ng/m}^3$ という推定無影響値 (ENEV) が得られる。

安全側に考慮した曝露/無影響濃度比率 (EEV/ENEV) は、次のように計算される。

$$\begin{aligned} \frac{\text{EEV}}{\text{ENEV}} &= \frac{0.146 \text{ ng/m}^3}{3.2 \times 10^6 \text{ ng/m}^3} \\ &= 4.6 \times 10^{-8} \end{aligned}$$

したがって、カナダにおける空気中の 2-メトキシエタノールの濃度では、野生生物の集団に有害な影響が起こる可能性はないと考えられる。カナダの屋内空気と屋外空気の試料はすべて、2-メトキシエタノールの濃度が $5 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ ($5 \times 10^3 \text{ ng/m}^3$) の検出限界を下回り (Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998)、ENEV より十分に低い値である。報告されている屋内空気の試料中の 2-メトキシエタノールの最大報告濃度は、イタリアが $70 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (De Bortoli et al., 1986)、ドイツが $220 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (Schriever & Marutzky, 1990) で、いずれも ENEV より低い値である。

土壌生物に対する慎重なリスク総合判定のための EEV は、1994 年の報告放出量に基づく ChemCAN モデル化で推定された土壌中の 2-メトキシエタノールの濃度 ($9.4 \times 10^{-4} \text{ ng/g}$ 乾

燥重量)である。カナダにおける 2-メトキシエタノールの放出量は、1994 年以降かなり減少していると思われるため、これは慎重を期した値であると考えられる。

土壌生物に対する 2-メトキシエタノールの毒性に関する情報は、確認されていない。Van Leeuwen et al.(1992)は定量的構造活性相関を使用して、2-メトキシエタノールについては、1800 ng/g の堆積物中濃度が底生種の 5%に対する有害濃度(HC₅)であると推定している。この堆積物中 HC₅ 値を CTV として使用し、底生生物から土壌生物への外挿を考慮して適用係数 100 を使用すると、土壌生物について 18 ng/g という ENEV が得られる。

安全側に考慮した曝露/無影響濃度比率(EEV/ENEV)は、次のように計算される。

$$\frac{EEV}{ENEV} = \frac{9.4 \times 10^{-4} \text{ ng/g}}{18 \text{ ng/g}}$$
$$= 5.2 \times 10^{-5}$$

したがって、カナダにおける土壌中の 2-メトキシエタノールの濃度では、土壌生物の集団に有害な影響が起こる可能性はないと考えられる。

水生生物に対する慎重なリスク総合判定のための EEV は、1994 年の報告放出量に基づく ChemCAN モデル化で推定された水中の 2-メトキシエタノールの濃度(4.8 × 10⁻⁵ µg/L)である。カナダにおける 2-メトキシエタノールの放出量は、1994 年以降かなり減少していると思われるため、これは慎重を期した値であると考えられる。

水生生物の CTV は、鞭毛原生動物の *Chilomonas paramecium* の細胞増殖の阻害に基づく 2 日間毒性閾値(2200 µg/L)である。実験室から野外条件への外挿と、感受性の種間および種内変動を考慮して、この CTV を係数 10 で割ると、220 µg/L という ENEV が得られる。

安全側に考慮した曝露/無影響濃度比率(EEV/ENEV)は、次のように計算される。

$$\frac{EEV}{ENEV} = \frac{4.8 \times 10^{-5} \text{ µg/L}}{220 \text{ µg/L}}$$
$$= 2.2 \times 10^{-7}$$

したがって、カナダにおける水中の 2-メトキシエタノールの濃度では、水生生物の集団に有害な影響が起こる可能性はないと考えられる。

この環境リスク評価には、不確実性を生じさせるいくつかの原因がある。カナダをはじめ各地の 2-メトキシエタノールの環境中濃度に関するデータは、確認されたものがほとんど

ない。したがって、ChemCAN バージョン 4.0 モデルを使用して、様々な環境コンパートメントにおける 2-メトキシエタノールの濃度が、カナダで 2-メトキシエタノールについて報告された最新(1994 年)の最高放出値に基づいて推定された。カナダにおける 2-メトキシエタノールの放出量が 1994 年以降かなり減少していると思われることと、慎重な推定残留値がモデルへの入力値として使用されていることから、これらの推定値は慎重を期したものであると考えられる。Kane(1993)は、5 種類の工業用化学薬品と 6 種類の殺虫剤について測定された環境中濃度と、ChemCAN モデルで推定されたそれらの化学物質の環境中濃度を比較している。測定された環境中濃度の 60%が、推定値の 1 桁以内に収まり、75%が 2 桁以内に収まっている。屋内空気や水道水などにおける、カナダの環境中の 2-メトキシエタノール濃度に関して、その濃度が非常に低いという結論を支持するデータは、わずかしか入手できていない。

大気曝露による 2-メトキシエタノールの土壌生物や陸生野生生物に対する毒性に関する情報は確認されていない。底生種に対する有害濃度の推定は、土壌生物に対するリスク評価の根拠となっている。ウサギやげっ歯類の実験用系統を用いた吸入毒性試験の結果は、野生生物に対するリスク評価に使用されている。これらの不確実性に対応するために、適用係数を環境リスク評価に使用して、ENEV が導かれている。

カナダにおける 2-メトキシエタノールの使用と環境中への放出は、減少していると思われる。慎重を期したリスクの比率は、すべての環境評価項目について非常に小さい値である。したがって、環境中濃度と 2-メトキシエタノールが土壌生物と陸生野生生物に及ぼす影響についてデータに相違があっても、現時点で入手できるデータは、カナダにおける 2-メトキシエタノールの環境リスクについて、結論を導くには十分であると考えられる。

12. 化学物質の適正管理に関する国際機関間プログラム(IOMC)機関によるこれまでの評価

2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、およびこれらの酢酸エステルに関する世界保健機関(WHO)環境保健基準モノグラフ(EHC)が、1990 年に発行されている(IPCS, 1990)。この評価以外に、IOMC の組織によって発表されたものはない。

REFERENCES

- Aasmoe L, Aarbakke J (1997) Gender difference in the elimination of 2-methoxyethanol, methoxyacetic acid and ethoxyacetic acid in rat. *Xenobiotica*, 27(12):1237–1244.
- Abbondandolo A, Bonatti S, Corsi C, Corti G, Fiorio R, Leporini C, Mazzaccaro A, Nieri R, Barale R, Loprieno N (1980) The use of organic solvents in mutagenicity testing. *Mutation Research*, 79(2):141–150.
- Aich S, Manna CK (1996) Action of ethylene glycol monomethyl ether on male reproductive organs of Indian wild rat. *Endocrine Regulations*, 30(3):153–162.
- Anderson D, Brinkworth MH, Jenkinson PC, Clode SA, Creasy DM, Gangolli SD (1987) Effect of ethylene glycol monomethyl ether on spermatogenesis, dominant lethality, and F₁ abnormalities in the rat and the mouse after treatment of F₀ males. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 7(2):141–158.
- Anderson D, Dhawan A, Yu TW, Plewa MJ (1996) An investigation of bone marrow and testicular cells in vivo using the comet assay. *Mutation Research*, 370(3–4):159–174.
- Au WW, Morris DL, Legator MS (1993) Evaluation of the clastogenic effects of 2-methoxyethanol in mice. *Mutation Research*, 300(3–4):273–279.
- Barale R, Presciuttini S, Rossi AM (1979) [*Schizosaccharomyces pombe*: forward mutation.] *Environmental Mutagenesis Method Analysis*, 1:105–121 (in Italian).
- Basler A (1986) Aneuploidy-inducing chemicals in yeast evaluated by the micronucleus test. *Mutation Research*, 174(1):11–13.
- Beaumont JJ, Swan SH, Hammond SK, Samuels SJ, Green RS, Hallock MF, Dominguez C, Boyd P, Schenker MB (1995) Historical cohort investigation of spontaneous abortion in the Semiconductor Health Study: epidemiologic methods and analyses of risk in fabrication overall and in fabrication work groups. *American Journal of Industrial Medicine*, 28(6):735–750.
- Benville P (1974) *Acute toxicity of nine solvents to rainbow trout fingerlings*. Unpublished; transmitted from Tiburon Laboratory, National Oceanic and Atmospheric Administration (NOAA), 10 July 1974 [cited in Dawson et al., 1978].
- Berndtsen WE, Foote RH (1997) Disruption of spermatogenesis in rabbits consuming ethylene glycol monomethyl ether. *Reproductive Toxicology*, 11(1):29–36.
- Bolt HM, Golka K (1990) Maternal exposure to ethylene glycol monomethyl ether acetate and hypospadias in offspring: a case report. *British Journal of Industrial Medicine*, 47(5):352–353.
- Bridie AL, Wolff CJM, Winter M (1979) The acute toxicity of some petrochemicals to goldfish. *Water Research*, 13:623–626.
- Bringmann G, Kühn R (1977) Results of the damaging effects of water pollutants on *Daphnia magna*. *Zeitschrift für Wasser- und Abwasser-Forschung*, 10:161–166.
- Bringmann G, Kühn R (1981) Comparison of the effect of harmful substances on flagellates and ciliates as well as on bacteriophage and protozoans. *Gas- und Wasserfach, Wasser - Abwasser*, 122:308–313.

- Brown NA, Holt D, Webb M (1984) The teratogenicity of methoxyacetic acid in the rat. *Toxicology Letters*, 22(1):93–100.
- Budavari S, ed. (1996) *The Merck index*, 12th ed. Whitehouse Station, NJ, Merck & Co., Inc.
- Butterworth M, Creasy D, Timbrell JA (1995) The detection of subchronic testicular damage using urinary creatine: studies with 2-methoxyethanol. *Archives of Toxicology*, 69(3):209–211.
- Campbell J, Holt D, Webb M (1984) Dimethylphthalate metabolism: teratogenicity of the diester and its metabolites in the pregnant rat. *Journal of Applied Toxicology*, 4(1):35–41.
- Canadian Chemical Producers' Association (1997) *Reducing emissions 4. A Responsible Care initiative. 1995 emissions inventory and five year projections*. Ottawa, Ontario.
- Canadian Chemical Producers' Association (1999a) *Reducing emissions 6. A Responsible Care initiative. 1997 emissions inventory and five year projections*. Ottawa, Ontario.
- Canadian Chemical Producers' Association (1999b) *Reducing emissions 7. A Responsible Care initiative. 1998 emissions inventory and five year projections*. Ottawa, Ontario.
- Carpenter CP, Smyth HF Jr (1946) Chemical burns of the rabbit cornea. *American Journal of Ophthalmology*, 29:1363–1372.
- Carpenter CP, Pozzani UC, Weil CS, Nair JH 3rd, Keck GA, Smyth HF Jr (1956) The toxicity of butyl cellosolve solvent. *AMA Archives of Industrial Health*, 14(2):114–131.
- Chapin RE, Lamb JC 4th (1984) Effects of ethylene glycol monomethyl ether on various parameters of testicular function in the F344 rat. *Environmental Health Perspectives*, 57:219–224.
- Chapin RE, Dutton SL, Ross MD, Lamb JC 4th (1985a) Effects of ethylene glycol monomethyl ether (EGME) on mating performance and epididymal sperm parameters in F344 rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 5(1):182–189.
- Chapin RE, Dutton SL, Ross MD, Swaisgood RR, Lamb JC (1985b) The recovery of the testis over 8 weeks after short-term dosing with ethylene glycol monomethyl ether: histology, cell-specific enzymes, and rete testis fluid protein. *Fundamental and Applied Toxicology*, 5(3):515–525.
- Chapin RE, Morrissey RE, Gulati DK, Hope E, Barnes LH, Russell SA, Kennedy SR (1993) Are mouse strains differentially susceptible to the reproductive toxicity of ethylene glycol monomethyl ether? A study of three strains. *Fundamental and Applied Toxicology*, 21(1):8–14.
- Chiewchanwit T, Au WW (1994) Cytogenetic effects of 2-methoxyethanol and its metabolite, methoxyacetaldehyde, in mammalian cells in vitro. *Mutation Research*, 320(1–2):125–132.
- Chiewchanwit T, Ma H, El-Zein R, Hallberg L, Au WW (1995) Induction of deletion mutations by methoxyacetaldehyde in Chinese hamster ovary (CHO)-AS52 cells. *Mutation Research*, 335(2):121–128.
- Clarke DO, Duignan JM, Welsch F (1990) Embryo dosimetry and incidence of malformations in CD-1 mice following subcutaneous infusion of 2-methoxyethanol (2-ME). *Teratology*, 41(5):544.
- Clarke DO, Duignan JM, Welsch F (1992) 2-Methoxyacetic acid dosimetry–teratogenicity relationships in CD-1 mice exposed to 2-methoxyethanol. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 114(1):77–87.
- Cohen R (1984) Reversible subacute ethylene glycol monomethyl ether toxicity associated with microfilm production: a case report. *American Journal of Industrial Medicine*, 6(6):441–446.
- Conor Pacific Environmental Technologies Inc. (1998) *A report on multimedia exposures to selected PSL2 substances*. Prepared on contract for Health Canada, Ottawa, Ontario (Project No. 741-6705).
- Cook RR, Bodner KM, Kolesar RC, Uhlmann CS, VanPeenen PF, Dickson GS, Flanagan K (1982) A cross-sectional study of ethylene glycol monomethyl ether process employees. *Archives of Environmental Health*, 37(6):346–351.
- Cordier S, Bergeret A, Goujard J, Ha MC, Aymé S, Bianchi F, Calzolari E, De Walle HE, Knill-Jones R, Candela S, Dale I, Dananché B, de Vigan C, Fovotte J, Kiel G, Mandereau L (1997) Congenital malformation and maternal occupational exposure to glycol ethers. Occupational Exposure and Congenital Malformations Working Group. *Epidemiology*, 8(4):355–363.
- Creasy DM, Flynn JC, Gray TJ, Butler WH (1985) A quantitative study of stage-specific spermatocyte damage following administration of ethylene glycol monomethyl ether in the rat. *Experimental and Molecular Pathology*, 43(3):321–336.
- Davis BJ, Almekinder JL, Flagler N, Travlos G, Wilson R, Maronpot RR (1997) Ovarian luteal cell toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and methoxy acetic acid in vivo and in vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 142(2):328–337.
- Dawson EB, Frey MJ, Moore TD, McGanity WJ (1978) Relationship of metal metabolism to vascular disease mortality rates in Texas. *American Journal of Clinical Nutrition*, 31(7):1188–1197.
- De Bortoli M, Knoppel H, Pecchio E, Peil A, Rogora L, Schauenburg H, Schlitt H, Vissers H (1986) Concentrations of selected organic pollutants in indoor and outdoor air in northern Italy. *Environment International*, 12:343–350.
- Denkhaus W, Von Steldern D, Botzenhardt U, Konietzko H (1986) Lymphocyte subpopulations in solvent-exposed workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 57(2):109–115.
- Devillers J, Chessel D (1995) Can the enucleated rabbit eye test be a suitable alternative for the in vivo eye test? A chemometrical response. *Toxicology Modeling*, 1:21–34.
- DMER, AEL (1996) *Pathways analysis using fugacity modelling of 2-methoxyethanol for the second Priority Substances List*. Report prepared for Chemicals Evaluation Division, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Environment Canada, by Don Mackay Environmental Research, Peterborough, Ontario, and Angus Environmental Limited, Don Mills, Ontario, March.
- Doe JE, Samuels DM, Tinston DJ, de Silva Wickramaratne GA (1983) Comparative aspects of the reproductive toxicology by inhalation in rats of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 69(1):43–47.
- Donley DE (1936) Toxic encephalopathy and volatile solvents in industry. Report of two cases. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 18:571–577.
- ECETOC (1995) *The toxicology of glycol ethers and its relevance to man*. Brussels, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, 350 pp. (ECETOC Technical Report No. 64).

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART B. 2-Methoxyethanol

- Elias Z, Daniere MC, Marande AM, Poirot O, Terzetti F, Schneider O (1996) Genotoxic and/or epigenetic effects of some glycol ethers: results of different short-term tests. *Occupational Hygiene*, 2:187–212.
- El-Zein RA, Abdel-Rahman SZ, Morris DL, Legator MS (2002) Exposure to ethylene glycol monomethyl ether: clinical and cytogenetic findings. *Archives of Environmental Health*, 57(4):371–376.
- Environment Canada (1997a) *Results of the CEPA section 16 notice respecting the second Priority Substances List and di(2-ethylhexyl) phthalate*. Hull, Quebec, Environment Canada, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Use Patterns Section.
- Environment Canada (1997b) Notice respecting the second Priority Substances List and di(2-ethylhexyl) phthalate. *Canada Gazette*, Part I, 15 February 1997, pp. 366–368.
- Environment Canada (1999) *Canadian Environmental Protection Act—Priority Substances List supporting document for the environmental assessment of 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol*. Hull, Quebec, Environment Canada, Commercial Chemicals Evaluation Branch.
- Environment Canada (2003) *Proposed risk management strategy for 2-methoxyethanol*. Hull, Quebec, Environment Canada (<http://www.ec.gc.ca/nopp/DOC/consult/2-methoxyethanol/en/rms2.cfm>; accessed 17 March 2004).
- Environment Canada, Health Canada (2002) *Canadian Environmental Protection Act Priority Substances List assessment report on 2-methoxyethanol*. Ottawa, Ontario, Government of Canada.
- Exon JH, Mather GG, Bussiere JL, Olson DP, Talcott PA (1991) Effects of subchronic exposure of rats to 2-methoxyethanol or 2-butoxyethanol: thymic atrophy and immunotoxicity. *Fundamental and Applied Toxicology*, 16(4):830–840.
- Fairhurst S, Knight R, Marrs TC, Scawin JW, Spurlock MS, Swanston DW (1989) Percutaneous toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and of dipropylene glycol monomethyl ether in the rat. *Toxicology*, 57(2):209–215.
- Feuston MH, Bodnar KR, Kerstetter SL, Grink CP, Belcak MJ, Singer EJ (1989) Reproductive toxicity of 2-methoxyethanol applied dermally to occluded and nonoccluded sites in male rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 100(1):145–161.
- Feuston MH, Kerstetter SL, Wilson PD (1990) Teratogenicity of 2-methoxyethanol applied as a single dermal dose to rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 15(3):448–456.
- Flick EW (1986) *Household and automotive cleaners and polishes*, 3rd ed. Park Ridge, NJ, Noyes Publications.
- Flick EW (1989) *Advanced cleaning product formulations: household, industrial, automotive. Vol. 1*. Park Ridge, NJ, Noyes Publications.
- Foote RH, Farrell PB, Schlafer DH, McArdle MM, Trouern-Trend V, Simkin ME, Brockett CC, Giles JR, Li J (1995) Ethylene glycol monomethyl ether effects on health and reproduction in male rabbits. *Reproductive Toxicology*, 9(6):527–539.
- Foster PM, Creasy DM, Foster JR, Thomas LV, Cook MW, Gangolli SD (1983) Testicular toxicity of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 69(3):385–399.
- Foster PM, Creasy DM, Foster JR, Gray TJ (1984) Testicular toxicity produced by ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. *Environmental Health Perspectives*, 57:207–217.
- Gargas ML, Tyler TR, Sweeney LM, Corley RA, Weitz KK, Mast TJ, Paustenbach DJ, Hays SM (2000) A toxicokinetic study of inhaled ethylene glycol monomethyl ether (2-ME) and validation of a physiologically based pharmacokinetic model for the pregnant rat and human. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 165(1):53–62.
- Ghanayem BI, Chapin RE (1990) Calcium channel blockers protect against ethylene glycol monomethyl ether (2-methoxyethanol)-induced testicular toxicity. *Experimental Molecular Pathology*, 52(3):279–290.
- Goldberg ME, Haun C, Smyth HF Jr (1962) Toxicologic implication of altered behavior induced by an industrial vapor. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 4:148–164.
- Grant D, Sulsh S, Jones HB, Gangolli SD, Butler WH (1985) Acute toxicity and recovery in the hemopoietic system of rats after treatment with ethylene glycol monomethyl and monobutyl ethers. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 77(2):187–200.
- Greenburg L, Mayers MR, Goldwater LJ, Burke WJ, Moskowitz S (1938) Health hazards in the manufacture of "fused collars". I. Exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 20:134–147.
- Groeseneken D, Van Vlem E, Veulemans H, Masschelein R (1986) Gas chromatographic determination of methoxyacetic and ethoxyacetic acid in urine. *British Journal of Industrial Medicine*, 43(1):62–65.
- Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, Van Vlem E (1989a) Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 61(4):243–247.
- Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, Van Vlem E (1989b) An improved method for the determination in urine of alkoxyacetic acids. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 61(4):249–254.
- Groetschel H, Schuermann D (1959) Mass toxic effects in printing workers where ethylene glycol monomethyl ether was used as a solvent. *Archives of Toxicology*, 17:243–251.
- Gulati DK, Hope E, Barnes LH, Hommel L, Russell S, Poonacha KB (1990a) *Reproductive toxicity of ethylene glycol monomethyl ether (CAS No. 109-86-4) in Sprague-Dawley rats, litter two*. Lexington, KY, Environmental Health Research and Testing Inc., pp. 1–76 (NTIS PB90252313) [cited in ECETOC, 1995].
- Gulati DK, Hope E, Christman KL, Barnes LH, Russell S (1990b) *Reproductive toxicity of ethylene glycol monomethyl ether (CAS No. 109-86-4) in Sprague-Dawley rats, litter five*. Lexington, KY, Environmental Health Research and Testing Inc., pp. 1–72 (NTIS PB90252321) [cited in ECETOC, 1995].
- Ha MC, Cordier S, Dananche B, Bergeret A, Mandereau L, Bruno F (1996) Congenital malformations and occupational exposure to glycol ethers: a European collaborative case-control study. *Occupational Hygiene*, 2:417–421.
- Hamlin JW, Hudson B, Sheen AD, Saunders KJ (1982) The measurement of glycol ether levels in the workplace. *Polymers Paint Colour Journal*, 772:61–63.

- Hanley TR Jr, Young JT, John JA, Rao KS (1984a) Ethylene glycol monomethyl ether (EGME) and propylene glycol monomethyl ether (PGME): inhalation fertility and teratogenicity studies in rats, mice and rabbits. *Environmental Health Perspectives*, 57:7–12.
- Hanley TR Jr, Yano BL, Nitschke KD, John JA (1984b) Comparison of the teratogenic potential of inhaled ethylene glycol monomethyl ether in rats, mice, and rabbits. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 75(3):409–422.
- Hansch C, Leo AJ (1985) *Medchem Project Issue No. 26*. Claremont, CA, Pomona College.
- Harada T, Nagashima Y (1975) Utilization of alkyl ether compounds by soil bacteria. *Journal of Fermentation Technology*, 53:218–222.
- Hays SM, Elswick BA, Blumenthal GM, Welsch F, Conolly RB, Gargas ML (2000) Development of a physiologically based pharmacokinetic model of 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid disposition in pregnant rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 163(1):67–74.
- Health and Safety Executive (1993) *Methods for the determination of hazardous substances: volatile organic compounds in air*. London, Health and Safety Executive, pp. 1–12 (MDHS-72).
- Health Canada (1998a) *Exposure factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada. Draft report*. Ottawa, Ontario, Health Canada, Environmental Health Directorate, March.
- Health Canada (1998b) Personal communication on glycol ethers in pesticides from V. Bergeron, Pest Management Regulatory Agency, Health Canada, Ottawa, Ontario [cited in Environment Canada & Health Canada, 2002].
- Health Canada (1998c) Personal communication on glycol ethers in cosmetic products from C. Denman, Health Protection Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario [cited in Environment Canada & Health Canada, 2002].
- Health Canada (1998d) *2-Methoxyethanol and its acetate*. Prepared by BIBRA International under contract to Health Canada, 29 March 1996; updated and modified by Priority Substances Section, Health Canada, Ottawa, Ontario, 1998.
- Health Canada (1999) *Datasheets for recent studies on 2-methoxyethanol*. Ottawa, Ontario, Health Canada, Priority Substances Section.
- Hellwig J (1993) *Study of the prenatal toxicity of 2-methoxyethanol in rats after dermal application*. Unpublished report. Ludwigshafen, BASF AG, Department of Toxicology (No. OR53/89002) [cited in ECETOC, 1995].
- Hobson DW, D'Addario AP, Bruner RH, Uddin DE (1986) A subchronic dermal exposure study of diethylene glycol monomethyl ether and ethylene glycol monomethyl ether in the male guinea pig. *Fundamental and Applied Toxicology*, 6(2):339–348.
- Hodgson AT, Wooley JD (1991) *Assessment of indoor concentrations, indoor sources and source emissions of selected volatile organic compounds. Final report*. Sacramento, CA, California Air Resources Board, Research Division, March 1991, 179 pp. (Contract No. A933-063; <http://www.arb.ca.gov/research/abstracts/a933-063.htm#Pg>).
- Hofflack JC, Lambotez L, Elias Z, Vasseur P (1995) Mutagenicity of ethylene glycol ethers and of their metabolites in *Salmonella typhimurium* his-. *Mutation Research*, 341(4):281–287.
- Holladay SD, Comment CE, Kwon J, Luster MI (1994) Fetal hematopoietic alterations after maternal exposure to ethylene glycol monomethyl ether: prolymphoid cell targeting. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 129(1):53–60.
- Holloway AJ, Moore HD, Foster PM (1990) The use of rat in vitro fertilization to detect reductions in the fertility of spermatozoa from males exposed to ethylene glycol monomethyl ether. *Reproductive Toxicology*, 4(1):21–27.
- Hong HL, Canipe J, Jameson CW, Boorman GA (1988) Comparative effects of ethylene glycol and ethylene glycol monomethyl ether exposure on hematopoiesis and histopathology in B6C3F1 mice. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 8(7):27–38.
- Horton VL, Sleet RB, John-Greene JA, Welsch F (1985) Developmental phase-specific and dose-related teratogenic effects of ethylene glycol monomethyl ether in CD-1 mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 80:108–118.
- House RV, Lauer LD, Murray MJ, Ward EC, Dean JH (1985) Immunological studies in B6C3F1 mice following exposure to ethylene glycol monomethyl ether and its principal metabolite methoxyacetic acid. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 77(2):358–362.
- Howard PH, Boethling RS, Jarvis WF, Meylan WM, Michalenko EM (1991) *Handbook of environmental degradation rates*. Chelsea, MI, Lewis Publishers Inc.
- IPCS (1990) *2-Methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, and their acetates*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 126 pp. (Environmental Health Criteria 115; <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc115.htm>).
- IPCS (1994) *Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 170; <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc170.htm>).
- IPCS (2002) *International Chemical Safety Card—Ethylene glycol monomethyl ether*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0061; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc00/icsc0061.pdf).
- IPCS (2006) *International Chemical Safety Card—2-Methoxyethyl acetate*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0476; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc04/icsc0476.pdf).
- Jacobs GA (1992) Eye irritation tests on two ethylene glycol ethers. *Journal of the American College of Toxicology*, 11:738.
- Jacobs G, Martens M, Mosselmans G (1987) Proposal of limit concentrations for skin irritation within the context of a new EEC directive on the classification and labelling of preparations. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 7:370–378.
- Jacobs GA, Castellazzi A, Dierickx PJ (1989) Evaluation of a non-invasive human and an in vitro cytotoxicity method as alternatives to the skin irritation test on rabbits. *Contact Dermatitis*, 21(4):239–244.
- Johanson G, Rick U (1996) Use and use patterns of glycol ethers in Sweden. *Occupational Hygiene*, 2:105–110.

- Kane DM (1993) *Evaluation of ChemCAN2—a fugacity-based multimedia exposure model used to predict the environmental fate of organic chemicals in Canada*. Draft report, 14 January 1993, 28 pp. [cited in Environment Canada & Health Canada, 2002].
- Kawai F (1995) Bacterial degradation of glycol ethers. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 44(3–4):532–538.
- Kawamoto T, Matsuno K, Kayama F, Hirai M, Arashidani K, Yoshikawa M, Kodama Y (1990) Acute oral toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 44(4):602–608.
- Kayama F, Yamashita U, Kawamoto T, Kodama Y (1991) Selective depletion of immature thymocytes by oral administration of ethylene glycol monomethyl ether. *International Journal of Immunopharmacology*, 13(5):531–540.
- Kezic S, Mahieu K, Monster AC, de Wolff FA (1997) Dermal absorption of vaporous and liquid 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol in volunteers. *Occupational and Environmental Medicine*, 54(1):38–43.
- Kirk-Othmer (1980) *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*, 3rd ed. New York, NY, John Wiley & Sons.
- Knöppel H, Schauenburg H (1989) Screening of household products for the emission of volatile organic compounds. *Environment International*, 15:413–418.
- Ku WW, Ghanayem BI, Chapin RE, Wine RN (1994) Comparison of the testicular effects of 2-methoxyethanol (ME) in rats and guinea pigs. *Experimental and Molecular Pathology*, 61(2):119–133.
- Ku WW, Wine RN, Chae BY, Ghanayem BI, Chapin RE (1995) Spermatocyte toxicity of 2-methoxyethanol (ME) in rats and guinea pigs: evidence for the induction of apoptosis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 134(1):100–110.
- Lee KP, Kinney LA (1989) The ultrastructure and reversibility of testicular atrophy induced by ethylene glycol monomethyl ether (EGME) in the rat. *Toxicologic Pathology*, 17(4 Pt 2):759–773.
- Lee KP, Kinney LA, Valentine R (1989) Comparative testicular toxicity of bis(2-methoxyethyl) ether and 2-methoxyethanol in rats. *Toxicology*, 59(3):239–258.
- Loveday KS, Anderson BE, Resnick MA, Zeiger E (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells in vitro. V. Results with 46 chemicals. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 16(4):272–303.
- Lucas SV (1984) *GC/MS analysis of organics in drinking water concentrates and advanced waste treatment concentrates. Vol. 2. Computer-printed tabulations of compound identification results for large-volume concentrates*. Research Triangle Park, NC, United States Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Health Effects Research Laboratory (EPA-600/1-84-020b).
- Lyman WJ, Reehl WF, Rosenblatt DH (1982) *Handbook of chemical property estimation methods: environmental behavior of organic compounds*. New York, NY, McGraw-Hill.
- Ma H, An J, Hsie AW, Au WW (1993) Mutagenicity and cytotoxicity of 2-methoxyethanol and its metabolites in Chinese hamster cells (the CHO/HPRT and AS52/GPT assays). *Mutation Research*, 298(3):219–225.
- Mackay D, Paterson S, Di Guardo A, Cowan CE (1996) Evaluating the environmental fate of a variety of types of chemicals using the EQC model. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 15(9):1627–1637.
- McGregor DB (1984) Genotoxicity of glycol ethers. *Environmental Health Perspectives*, 57:97–103.
- McGregor DB, Willins MJ, McDonald P, Holmstrom M, McDonald D, Niemeier RW (1983) Genetic effects of 2-methoxyethanol and bis(2-methoxyethyl)ether. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 70(2):303–316.
- Mebus CA, Clarke DO, Stedman DB, Welsch F (1992) 2-Methoxyethanol metabolism in pregnant CD-1 mice and embryos. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 112(1):87–94.
- Medinsky MA, Singh G, Bechtold WE, Bond JA, Sabourin PJ, Birnbaum LS, Henderson RF (1990) Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F344/N rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 102(3):443–455.
- Miller RR, Ayres JA, Calhoun LL, Young JT, McKenna MJ (1981) Comparative short-term inhalation toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in rats and mouse. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 61(3):368–377.
- Miller RR, Ayres JA, Young JT, McKenna MJ (1983a) Ethylene glycol monomethyl ether. I. Subchronic vapor inhalation study with rats and rabbits. *Fundamental and Applied Toxicology*, 3(1):49–54.
- Miller RR, Hermann EA, Langvardt PW, McKenna MJ, Schwetz BA (1983b) Comparative metabolism and disposition of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in male rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 67(2):229–237.
- Moss EJ, Thomas LV, Cook MW, Walters DG, Foster PMD, Creasy DM, Gray TJB (1985) The role of metabolism in 2-methoxyethanol-induced testicular toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 79(3):480–489.
- Nagano K, Nakayama E, Koyano M, Oobayashi H, Adachi H, Yamada T (1979) [Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol mono alkyl ethers.] *Sangyo Igaku*, 21(1):29–35 (in Japanese).
- Nagano K, Nakayama E, Oobayashi H, Yamada T, Adachi H, Nishizawa T, Ozawa H, Nakaichi M, Okuda H, Minami K, Yamazaki K (1981) Embryotoxic effects of ethylene glycol monomethyl ether in mice. *Toxicology*, 20(4):335–343.
- Nagano K, Nakayama E, Oobayashi H, Nishizawa T, Okuda H, Yamazaki K (1984) Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. *Environmental Health Perspectives*, 57:75–84.
- Nelson BK, Setzer JV, Brightwell WS, Mathinos PR, Kuczuk MH, Weaver TE, Goad PT (1984a) Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats. *Environmental Health Perspectives*, 57:261–271.
- Nelson BK, Brightwell WS, Burg JR, Massari VJ (1984b) Behavioral and neurochemical alterations in the offspring of rats after maternal or paternal inhalation exposure to the industrial solvent 2-methoxyethanol. *Pharmacology, Biochemistry, and Behaviour*, 20:269–279.
- Nelson BK, Vorhees CV, Scott WJ Jr, Hastings L (1989) Effects of 2-methoxyethanol on fetal development, postnatal behavior,

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART B. 2-Methoxyethanol

- and embryonic intracellular pH of rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 11(3):273–284.
- Nelson BK, Conover DL, Brightwell WS, Shaw PB, Werren D, Edwards RM, Lary JM (1991) Marked increase in the teratogenicity of the combined administration of the industrial solvent 2-methoxyethanol and radiofrequency radiation in rats. *Teratology*, 43(6):621–634.
- Nelson BK, Conover CL, Shaw PB, Werren DM, Edwards RM, Hoberman AM (1994) Interactive developmental toxicity of radiofrequency radiation and 2-methoxyethanol in rats. *Teratology*, 50(4):275–293.
- Nelson BK, Conover DL, Krieg EF Jr, Snyder DL, Edwards RM (1997) Interactions of radiofrequency radiation-induced hyperthermia and 2-methoxyethanol teratogenicity in rats. *Bioelectromagnetics*, 18(5):349–359.
- NIOSH (1994) *NIOSH manual of analytical methods (NMAM)*[®], 4th ed. Cincinnati, OH, United States Department of Health and Human Services, National Institute of Occupational Safety and Health, August (DHHS (NIOSH) Publication 94-113).
- Nitter-Hauge S (1970) Poisoning with ethylene glycol monomethyl ether. Report of two cases. *Acta Medica Scandinavica*, 188(4):277–280.
- NPRI (1996) *Summary report 1994. Canadian Environmental Protection Act*. Ottawa, Ontario, Environment Canada, National Pollutant Release Inventory, 240 pp. (<http://www.ec.gc.ca/inrp-npri/>).
- NPRI (1998) *Summary report 1996. Canadian Environmental Protection Act*. Ottawa, Ontario, Environment Canada, National Pollutant Release Inventory (<http://www.ec.gc.ca/inrp-npri/>).
- NTP (1993) *NTP technical report on toxicity studies of ethylene glycol ethers 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol (CAS Nos. 109-86-4, 110-80-5, 111-76-2) administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice*. Research Triangle Park, NC, United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program, 122 pp. + appendices (NTP Toxicity Report Series No. 26; NIH Publication No. 93-3349).
- Ohi G, Wegman DH (1978) Transcutaneous ethylene glycol monomethyl ether poisoning in the work setting. *Journal of Occupational Medicine*, 20(10):675–676.
- Parsons CE, Parsons ME (1938) Toxic encephalopathy and "granulopenic anemia" due to volatile solvents in industry: report of two cases. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 20:124–133.
- Rao KS, Cobel-Geard SR, Young JT, Hanley TR Jr, Hayes WC, John JA, Miller RR (1983) Ethylene glycol monomethyl ether II. Reproductive and dominant lethal studies in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 3(2):80–85.
- Reader SC, Shingles C, Stonard MD (1991) Acute testicular toxicity of 1,3-dinitrobenzene and ethylene glycol monomethyl ether in the rat: evaluation of biochemical effect markers and hormonal responses. *Fundamental and Applied Toxicology*, 16(1):61–70.
- Reynolds T (1977) Comparative effects of aliphatic compounds on inhibition of lettuce fruit germination. *Annals of Botany*, 41:637–648.
- Riddick J, Bunger WB, Sakano T (1986) *Organic solvents: physical properties and methods of purification*, 4th ed. New York, NY, John Wiley & Sons, 1325 pp.
- Riddle M, Williams W, Andrews D, Copeland C, Luebke R, Smialowicz R (1992) Species and strain comparisons of immunosuppression by 2-methoxyethanol (ME) and 2-methoxyacetic acid (MAA). *Toxicologist*, 12:177 (Abstract 632).
- Riddle MM, Williams WC, Smialowicz RJ (1996) Repeated high dose oral exposure or continuous subcutaneous infusion of 2-methoxyacetic acid does not suppress humoral immunity in the mouse. *Toxicology*, 109(1):67–74.
- Ritter EJ, Scott WJ Jr, Randall JL, Ritter JM (1985) Teratogenicity of dimethoxyethyl phthalate and its metabolites methoxyethanol and methoxyacetic acid in the rat. *Teratology*, 32(1):25–31.
- Rogozen MB, Rich HE, Gutman MA, Grosjean D (1987) *Evaluation of potential toxic air contaminants, Phase I*. Sacramento, CA, California Air Resources Board, 23 December 1987 (Final Report Contract A4-131-32).
- Römer KG, Balge F, Freundt KJ (1985) Ethanol-induced accumulation of ethylene glycol monoalkyl ethers in rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 8(4):255–264.
- Saavedra D, Arteaga M, Tena M (1997) Industrial contamination with glycol ethers resulting in teratogenic damage. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 837:126–137.
- Sabourin PJ, Medinsky MA, Thurmond F, Birnbaum LS, Henderson RF (1992) Effect of dose on the disposition of methoxyethanol, ethoxyethanol, and butoxyethanol administered dermally to male F344/N rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 19(1):124–132.
- Sabourin PJ, Medinsky MA, Thurmond F, Birnbaum LS, Henderson RF (1993) Erratum to "Effect of dose on the disposition of methoxyethanol, ethoxyethanol, and butoxyethanol administered dermally to male F344/N rats." *Fundamental and Applied Toxicology*, 20:508–510.
- Samuels DM, Doe JE, Tinston DJ (1984) The effects on the rat testis of single inhalation exposures to ethylene glycol monoalkyl ethers, in particular ethylene glycol monomethyl ether. *Archives of Toxicology Supplement*, 7:167–170.
- Savolainen H (1980) Glial cell toxicity of ethyleneglycol monomethylether vapor. *Environmental Research*, 22:423–430.
- Schenker MB (1996) Reproductive health effects of glycol ether exposure in the semiconductor industry. *Occupational Hygiene*, 2:367–372.
- Schenker MB, Gold EB, Beaumont JJ, Eskenazi B, Hammond SK, Lasley BL, McCurdy SA, Samuels SJ, Saiki CL, Swan SH (1995) Association of spontaneous abortion and other reproductive effects with work in the semiconductor industry. *American Journal of Industrial Medicine*, 28(6):639–659.
- Schriever E, Marutzky R (1990) VOC emissions of coated parquered floors. In: *Indoor Air '90. Proceedings of the 5th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, 29 July – 3 August 1990, Toronto, Ontario. Vol. 3*. Ottawa, Ontario, Canada Mortgage and Housing Corporation, pp. 551–555.
- Scott WJ, Fradkin R, Wittfoht W, Nau H (1989) Teratologic potential of 2-methoxyethanol and transplacental distribution of its metabolite, 2-methoxyacetic acid, in non-human primates. *Teratology*, 39(4):363–373.

- Shih TS, Chou JS, Chen CY, Smith TJ (1999a) Improved method to measure urinary alkoxyacetic acids. *Occupational and Environmental Medicine*, 56(7):460–467.
- Shih TS, Liou SH, Chen CY, Chou JS (1999b) Correlation between urinary 2-methoxy acetic acid and exposure of 2-methoxy ethanol. *Occupational and Environmental Medicine*, 56(10):674–678.
- Shih TS, Hsieh AT, Liao GD, Chen YH, Liou SH (2000) Haematological and spermatotoxic effects of ethylene glycol monomethyl ether in copper clad laminate factories. *Occupational and Environmental Medicine*, 57(5):348–352.
- Shih TS, Hsieh AT, Chen YH, Liao GD, Chen CY, Chou JS, Liou SH (2003) Follow up study of haematological effects in workers exposed to 2-methoxyethanol. *Occupational and Environmental Medicine*, 60(2):130–135.
- Sleet RB, Greene JA, Welsch F (1988) The relationship of embryotoxicity to disposition of 2-methoxyethanol in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 93(2):195–207.
- Sleet RB, Welsch F, Myers CB, Marr MC (1996) Developmental phase specificity and dose–response effects of 2-methoxyethanol in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 29(1):131–139.
- Smallwood AW, DeBord KE, Lowry LK (1984) Analyses of ethylene glycol monoalkyl ethers and their proposed metabolites in blood and urine. *Environmental Health Perspectives*, 57:249–253.
- Smialowicz RJ, Riddle MM, Luebke RW, Copeland CB, Andrews D, Rogers RR, Gray LE, Laskey JW (1991a) Immunotoxicity of 2-methoxyethanol following oral administration in Fischer 344 rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 109(3):494–506.
- Smialowicz RJ, Riddle MM, Rogers RR, Copeland CB, Luebke RW, Andrews DL (1991b) Evaluation of the immunotoxicity of orally administered 2-methoxyacetic acid in Fischer 344 rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 17(4):771–781.
- Smialowicz RJ, Williams WC, Riddle MM, Andrews DL, Luebke RW, Copeland CB (1992a) Comparative immunosuppression of various glycol ethers orally administered to Fischer 344 rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 18(4):621–627.
- Smialowicz RJ, Riddle MM, Williams WC, Copeland CB, Luebke RW, Andrews DL (1992b) Differences between rats and mice in the immunosuppressive activity of 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid. *Toxicology*, 74(1):57–67.
- Smialowicz RJ, Riddle MM, Williams WC (1993) Methoxyacetaldehyde, an intermediate metabolite of 2-methoxyethanol, is immunosuppressive in the rat. *Fundamental and Applied Toxicology*, 21(1):1–7.
- Smialowicz RJ, Riddle MM, Williams WC (1994) Species and strain comparisons of immunosuppression by 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid. *International Journal of Immunopharmacology*, 16(8):695–702.
- Smyth HF Jr, Seaton J, Fischer L (1941) The single dose toxicity of some glycols and derivatives. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 23:259–268.
- Sparer J, Welch LS, McManus K, Cullen MR (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: I. Evaluation of exposure. *American Journal of Industrial Medicine*, 14(5):497–507.
- Stemmler K, Mengon W, Kinnison DJ, Kerr JA (1997) OH radical-initiated oxidation of 2-butoxyethanol under laboratory conditions related to the troposphere: product studies and proposed mechanism. *Environmental Science and Technology*, 31:1496–1504.
- Sumner SC, Stedman DB, Clarke DO, Welsch F, Fennell TR (1992) Characterization of urinary metabolites from [1,2-methoxy-¹³C]-2-methoxyethanol in mice using ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chemical Research in Toxicology*, 5(4):553–560.
- Swan SH, Forest W (1996) Reproductive risks of glycol ethers and other agents used in semiconductor manufacturing. *Occupational Hygiene*, 2:373–385.
- Swan SH, Beaumont JJ, Hammond SK, VonBehren J, Green RS, Hallock MF, Woskie SR, Hines CJ, Schenker MB (1995) Historical cohort study of spontaneous abortion among fabrication workers in the Semiconductor Health Study: agent-level analysis. *American Journal of Industrial Medicine*, 28(6):751–769.
- Sweeney LM, Tyler TR, Kirman CR, Corley RA, Reitz RH, Paustenbach DJ, Holson JF, Whorton MD, Thompson KM, Gargas ML (2001) Proposed occupational exposure limits for select ethylene glycol ethers using PBPK models and Monte Carlo simulations. *Toxicological Sciences*, 62(1):124–139.
- Terry KK, Elswick BA, Stedman DB, Welsch F (1994) Developmental phase alters dosimetry–teratogenicity relationship for 2-methoxyethanol in CD-1 mice. *Teratology*, 49(3):218–227.
- Timbrell JA, Draper RP, Butterworth M, Creasy DM (1996) Detection of testicular toxicity of 2-methoxyethanol using urinary creatine. *Occupational Hygiene*, 2:153–160.
- Toraason M, Breitenstein M (1988) Prenatal ethylene glycol monomethyl ether (EGME) exposure produces electrocardiographic changes in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 95(2):321–327.
- Toraason M, Stringer B, Stober P, Hardin BD (1985) Electrocardiographic study of rat fetuses exposed to ethylene glycol monomethyl ether (EGME). *Teratology*, 32(1):33–39.
- Toraason M, Breitenstein MJ, Smith RJ (1986a) Ethylene glycol monomethyl ether (EGME) inhibits rat embryo ornithine decarboxylase (ODC) activity. *Drug and Chemical Toxicology*, 9(3–4):191–203.
- Toraason M, Niemeier RW, Hardin BD (1986b) Calcium homeostasis in pregnant rats treated with ethylene glycol monomethyl ether (EGME). *Toxicology and Applied Pharmacology*, 86(2):197–203.
- Toraason M, Stringer B, Smith R (1986c) Ornithine decarboxylase activity in the neonatal rat heart following prenatal exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *Drug and Chemical Toxicology*, 9(1):1–14.
- USEPA (1986) *Health and environmental effects profile for 2-methoxyethanol*. Cincinnati, OH, United States Environmental Protection Agency, Environmental Criteria and Assessment Office (EPA/600/X-87/025; NTIS PB89119531).
- USEPA (1992) *Initial submission: Letter from Eastman Kodak Co. to Office of Toxic Substances regarding toxicity studies of nine glycol ethers with attachments and cover letter dated 092892*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency (Document No. 88-920008915; NTIS/OTS0570960).

- USEPA (1997) *Exposure factors handbook. Vol. III. Activity factors*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment, August (EPA/600/P-95/002Fc).
- USEPA (2003) *Toxics Release Inventory chemical report (TRI Explorer report)*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency (<http://www.epa.gov/tri/tridata>; accessed 17 March 2004).
- Vachhrajani KD, Dutta KK (1992) Stage specific effect during one seminiferous epithelial cycle following ethylene glycol monomethyl ether exposure in rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, 30:892–896.
- Van Leeuwen CJ, Van Der Zandt PTJ, Aldenberg T, Verhaar HJM, Hermens JLM (1992) Application of QSARs, extrapolation and equilibrium partitioning in aquatic effects assessment. I. Narcotic industrial pollutants. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 11:267–282.
- Versar Inc. (1986) *Standard scenarios for estimating exposure to chemical substances during use of consumer products. Vol. 1*. Prepared for Exposure Evaluation Division, Office of Toxic Substances, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, September (EPA Contract No. 68-02-3968).
- Veulemans H, Groeseneken D, Masschelein R, Van Vliem E (1987) Survey of ethylene glycol ether exposures in Belgian industries and workshops. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 48:671–676.
- Veulemans H, Steeno O, Masschelein R, Groeseneken D (1993) Exposure to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in man: a case-control study. *British Journal of Industrial Medicine*, 50:71–80.
- Villalobos-Pietrini R, Gomez-Arroyo S, Altamirano-Lozano M, Orozco P, Rios P (1989) Cytogenetic effects of some cello-solves. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental*, 5:41.
- Watanabe A, Nakano Y, Endo T, Sato N, Kai K, Shiraiwa K (2000) Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 27. Repeated toxicity study on ethylene glycol monomethyl ether for 2 and 4 weeks to detect effects on male reproductive organs in rats. *Journal of Toxicological Sciences*, 25(Special): 259–266.
- Welch LS, Cullen MR (1988) Effect of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters. III. Hematologic effects. *American Journal of Industrial Medicine*, 14(5):527–536.
- Welch LS, Schrader SM, Turner TW, Cullen MR (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters. II. Male reproduction. *American Journal of Industrial Medicine*, 14(5):509–526.
- Welsch F, Sleet RB (1987) Metabolism and disposition of a teratogenic dose of 2-methoxyethanol (ME) in pregnant CD-1 mice. *Teratology*, 36:16A.
- Whittaker SG, Zimmermann FK, Dicus B, Piegorsch WW, Fogel S, Resnick MA (1989) Detection of induced mitotic chromosome loss in *Saccharomyces cerevisiae*—an interlaboratory study. *Mutation Research*, 224(1):31–78.
- Wickramaratne GA (1986) The teratogenic potential and dose-response of dermally administered ethylene glycol monomethyl ether (EGME) estimated in rats with the Chernoff-Kavlock assay. *Journal of Applied Toxicology*, 6(3):165–166.
- Williams WC, Riddle MM, Copeland CB, Andrews DL, Smialowicz RJ (1995) Immunological effects of 2-methoxyethanol administered dermally or orally to Fischer 344 rats. *Toxicology*, 98(1–3):215–223.
- Zavon MR (1963) Methyl cellosolve intoxication. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 24:36–41.
- 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.
- Zhu J, Cao XL, Beauchamp R (2001) Determination of 2-butoxyethanol emissions from selected consumer products and its application in assessment of inhalation exposure associated with cleaning tasks. *Environment International*, 26(7–8):589–597.
- Zimmermann 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):339–351.
- Zissu D (1995) Experimental study of cutaneous tolerance to glycol ethers. *Contact Dermatitis*, 32(2):74–77.

**APPENDIX 1—ACRONYMS AND
ABBREVIATIONS**

AUC	area under the curve	SPIN	Substances in Preparations in Nordic Countries
BCF	bioconcentration factor	TWA	time-weighted average
CAS	Chemical Abstracts Service	UNEP	United Nations Environment Programme
CEPA	<i>Canadian Environmental Protection Act, 1999</i>	USA	United States of America
CHO	Chinese hamster ovary	V_{max}	maximum reaction rate
CI	confidence interval	VOC	volatile organic compound
CICAD	Concise International Chemical Assessment Document	WHO	World Health Organization
C_{max}	maximum concentration		
CTV	critical toxicity value		
DNA	deoxyribonucleic acid		
EEV	estimated exposure value		
EGME	ethylene glycol monomethyl ether		
EHC	Environmental Health Criteria		
ENEV	estimated no-effects value		
EQC	Equilibrium Criterion		
FID	flame ionization detection		
GC	gas chromatography		
HC ₅	concentration hazardous to 5% of organisms		
ICSC	International Chemical Safety Card		
ILO	International Labour Organization		
IOMC	Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals		
IPCS	International Programme on Chemical Safety		
K_m	Michaelis-Menten constant		
K_{ow}	octanol/water partition coefficient		
LC ₅₀	median lethal concentration		
LD ₅₀	median lethal dose		
LOAEC	lowest-observed-adverse-effect concentration		
LOAEL	lowest-observed-adverse-effect level		
MAA	2-methoxyacetic acid		
MALD	2-methoxyacetaldehyde		
NASA	National Aeronautics and Space Administration		
NOAEC	no-observed-adverse-effect concentration		
NOAEL	no-observed-adverse-effect level		
NPRI	National Pollutant Release Inventory (Canada)		
OEL	occupational exposure limit		
PBPK	physiologically based pharmacokinetic		
PIM	Poison Information Monograph		
ppm	part per million		
RR	relative risk		
SD	standard deviation		
SI	Système international d'unités (International System of Units)		

APPENDIX 2—SOURCE DOCUMENT

Environment Canada & Health Canada (2002)

Copies of the *Canadian Environmental Protection Act* Priority Substances List assessment report on 2-methoxyethanol are available upon request from:

Inquiry Centre
Environment Canada
Main Floor, Place Vincent Massey
351 St. Joseph Boulevard
Gatineau, Quebec
Canada K1A 0H3

or by e-mailing PSL.LSIP@ec.gc.ca.

Unpublished supporting documentation, which presents additional information, is available upon request from:

Commercial Chemicals Evaluation Branch
Environment Canada
14th Floor, Place Vincent Massey
351 St. Joseph Boulevard
Gatineau, Quebec
Canada K1A 0H3

or

Existing Substances Division
Health Canada
Environmental Health Centre
Tunney's Pasture
Address Locator 0801C2
Ottawa, Ontario
Canada K1A 0L2

Sections of the assessment report related to the environmental assessment of 2-methoxyethanol and the environmental supporting document (Environment Canada, 1999) were prepared or reviewed by the members of the Environmental Resource Group, established by Environment Canada to support the environmental assessment:

D. Boersma, Environment Canada
R. Breton, Environment Canada
P. Cureton, Environment Canada
N. Davidson, Environment Canada
R. Desjardins, Environment Canada
L. Hamel, Union Carbide Canada Inc.
B. Lee, Environment Canada
S. Lewis, Chemical Manufacturers' Association
B. Sebastien, Environment Canada
K. Taylor, Environment Canada (lead for the environmental assessment)

Sections of the assessment report relevant to the environmental assessment and the environmental supporting document (Environment Canada, 1999) were also reviewed by:

S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology
C. Staples, Assessment Technologies Inc.

Data on the health effects of 2-methoxyethanol were identified primarily from a review prepared in 1996 by BIBRA International, which was updated and modified by Health Canada in 1998 (Health Canada, 1998d). Relevant data identified subsequent to this update are summarized in Health Canada (1999). The search strategies used in the identification

of relevant data on health effects from 1996 to October 1999 are outlined below.

The health-related sections of the assessment report were prepared and the background supporting document was updated by the following staff of Health Canada:

H. Hirtle
K. Hughes
M.E. Meek
L. Turner

Adequacy of data coverage and defensibility of the conclusions presented in the health assessment were considered in a written review by:

M. Dourson, Toxicology Excellence in Risk Assessment
J.B. Knaak, Oxychem (retired)
R.A. Rudel, Silent Spring Institute

The health-related sections of the assessment report were reviewed and approved by the Healthy Environments and Consumer Safety Branch Risk Management meeting of Health Canada.

The entire assessment report was reviewed and approved by the Environment Canada/Health Canada CEPA Management Committee.

Search strategies employed for identification of relevant data for the source document are as follows:

Environmental assessment

Data relevant to the assessment of whether 2-methoxyethanol is "toxic" to the environment under CEPA were identified from existing review documents, published reference texts and online searches, conducted between January and May 1996, of the following databases: ASFA (Aquatic Sciences and Fisheries Abstracts, Cambridge Scientific Abstracts; 1990–1996), BIOSIS (Biosciences Information Services; 1990–1996), CAB (Commonwealth Agriculture Bureaux; 1990–1996), CESARS (Chemical Evaluation Search and Retrieval System, Ontario Ministry of the Environment and Michigan Department of Natural Resources; 1996), CHRIS (Chemical Hazard Release Information System; 1964–1985), Current Contents (Institute for Scientific Information; 1993 – 15 January 1996), ELIAS (Environmental Library Integrated Automated System, Environment Canada library; January 1996), Enviroline (R.R. Bowker Publishing Co.; November 1995 – June 1996), Environmental Abstracts (1975 – February 1996), Environmental Bibliography (Environmental Studies Institute, International Academy at Santa Barbara; 1990–1996), GEOREF (Geo Reference Information System, American Geological Institute; 1990–1996), HSDB (Hazardous Substances Data Bank, United States National Library of Medicine; 1996), Life Sciences (Cambridge Scientific Abstracts; 1990–1996), NTIS (National Technical Information Service, United States Department of Commerce; 1990–1996), Pollution Abstracts (Cambridge Scientific Abstracts, United States National Library of Medicine; 1990–1996), POLTOX (Cambridge Scientific Abstracts, United States National Library of Medicine; 1990–1995), RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, United States National Institute for Occupational Safety and Health; 1996), Toxline (United States National Library of Medicine; 1990–1996), TRI93 (Toxic Chemical Release Inventory, United States Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances; 1993), USEPA-ASTER (Assessment Tools for the Evaluation of Risk, United States Environmental Protection Agency; up to 21 December 1994), WASTEINFO (Waste Management Information Bureau of the American Energy Agency; 1973 – September 1995) and Water Resources Abstracts (United States Geological Survey, United

States Department of the Interior; 1990–1996). Reveal Alert was used to maintain an ongoing record of the current scientific literature pertaining to the potential environmental effects of 2-methoxyethanol. Data obtained after 30 September 1999 were not considered for the source document unless they were critical data received during a public review period from 19 August to 18 October 2000.

In addition, a survey of Canadian industry was carried out under the authority of section 16 of CEPA (Environment Canada, 1997a,b). Targeted companies with commercial activities involving more than 1000 kg of 2-methoxyethanol were required to supply information on uses, releases, environmental concentrations, effects or other data that were available to them for 2-methoxyethanol.

Health assessment

In addition to studies included in the review prepared by BIBRA International, recent data have been identified through searching the following databases beginning in August 1996 using the chemical name or the CAS number for both 2-methoxyethanol and 2-methoxyethyl acetate: CAB Abstracts, Canadian Research Index, DIALOG (CANCERLIT, Environmental Bibliography, Waternet, Water Resources Abstracts, Enviroline, Pollution Abstracts and NTIS), Food Science and Technology Abstracts, Medline, Toxline Plus and TOXNET (CCRIS [Chemical Carcinogenesis Research Information System, United States National Cancer Institute], GENE-TOX [Genetic Toxicology, United States Environmental Protection Agency] and EMIC [Environmental Mutagen Information Center database, Oak Ridge National Laboratory]). Data acquired as of October 1999 were considered for inclusion in the source document.

As well as these databases, officials at the Product Safety Bureau and Drugs Directorate of Health Canada, along with the Pest Management Regulatory Agency, were contacted to obtain information relevant to this assessment.

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:

- ChemIDplus (The ChemIDplus system searches and/or identifies literature from a wide range of online databases and databanks, including Agency for Toxic Substances and Disease Registry [ATSDR], CANCERLIT, CCRIS, Developmental and Reproductive Toxicology Database [DART]/Environmental Teratology Information Center [ETIC], GENE-TOX, HSDB, Integrated Risk Information System [IRIS], Medline, Toxline Core, Toxline Special and Toxic Substances Control Act Chemical Substances Inventory [TSCA]).
- INCHEM (The INCHEM database consolidates information from a number of intergovernmental organizations, including the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives [JECFA] Evaluations and Monographs, the Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues [JMPR], the International Agency for Research on Cancer [IARC], Chemical Information System [CIS], EHCs and Screening Information Data Sets [SIDS]).
- RTECS

APPENDIX 3—CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on 2-methoxyethanol 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. An open invitation to participate in the peer review process was also published on the IPCS web site. Comments were received from:

- M. Baril, Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec, Montreal, Quebec, Canada
- R. Benson, United States Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA
- R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC, USA
- I. Desi, Department of Public Health, Budapest, Hungary
- Ethylene Glycol Ethyl Ether - Ethylene Glycol Methyl Ether Task Group of the American Chemistry Council Glycol Ether Panel
- L. Fishbein, Fairfax, Virginia, USA
- E. Frantik, National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic
- H. Gibb, Sciences International Inc., Alexandria, VA, USA
- H. Greim, Technical University of Munich, Munich, Germany
- R. Hertel, Federal Institute for Risk Assessment, Berlin, Germany
- R. Jäckh, BASF AG, Ludwigshafen, Germany
- J. Kielhorn, Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, Hanover, Germany
- H. Nagy, National Institute of Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA
- P. I. Rabbani, Food and Drug Administration, College Park, MD, USA
- H. Savolainen, Department of Occupational Safety & Health, Tampere, Finland
- E. Soderlund, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway
- J. L. Stauber, CSIRO Energy Technology, Bangor, Australia
- V. Stransky, National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic
- M. H. Sweeney, Health Attaché – Viet Nam, United States Department of Health and Human Services, Hanoi, Viet Nam
- D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification & Assessment Scheme, Sydney, Australia
- K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, Luxembourg

**APPENDIX 4—CICAD 12TH 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, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

Dr S. Dobson, Centre for Ecology & Hydrology, Monks Wood, 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 São Paulo, São 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 Inc., Alexandria, VA, USA

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

Mr P. Howe, Centre for Ecology & Hydrology, Monks Wood, 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 M.E. 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 Wales, Australia

Dr M.H. Sweeney, United States 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

**APPENDIX 5—CICAD 13TH FINAL REVIEW
BOARD**

**Nagpur, India
31 October – 3 November 2005**

Members

Dr T. Chakrabarti, National Environmental Engineering
Research Institute, Nagpur, India

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, Atlanta, GA, USA

Dr S. Dobson, Centre for Ecology & Hydrology, Monks Wood,
United Kingdom

Dr L. Fishbein, Fairfax, VA, USA

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

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

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

Mr P. Howe, Centre for Ecology & Hydrology, Monks Wood,
United Kingdom

Ms K. Hughes, Existing Substances Division, Environmental
Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr D. Kanungo, Directorate General of Health Services, New
Delhi, India

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

Dr G. Kong, Hanyang University, Seoul, Republic of Korea

Dr J. Rischer, Agency for Toxic Substances and Disease
Registry, Chamblee, GA, USA

Dr O. Sabzevari, Tehran University of Medical Sciences,
Tehran, Islamic Republic of Iran

Dr R. Sonawane, National Center for Environmental Assess-
ment, Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

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

Dr M.H. Sweeney, United States Embassy, Hanoi, Viet Nam

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

Dr Y. Zheng, National Institute for Occupational Health & Poison
Control, Beijing, People's Republic of China

Dr K. Ziegler-Skylakakis, Secretariat of the Commission for the
Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the
Workplace Area (MAK Commission), Freising-Weißenstephan,
Germany

Observer







Mr P. Ashford, Resorcinol Task Force, Wotton-under-edge,
Gloucestershire, United Kingdom

Secretariat







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

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

Mr M. Shibatsuji, International Programme on Chemical Safety,
World Health Organization, Geneva, Switzerland

ETHYLENE GLYCOL MONOMETHYL ETHER		ICSC: 0061 May 2003	
CAS # 109-86-4 RTECS # KL5775000 UN # 1188 EC Annex 1 Index # 603-011-00-4 EC/EINECS # 203-713-7		2-Methoxyethanol Monomethyl glycol ether Methyl oxitol EGME Methyl cellosolve $C_3H_8O_2 / CH_3OCH_2CH_2OH$ Molecular mass: 76.1	
			
TYPES OF HAZARD / EXPOSURE	ACUTE HAZARDS / SYMPTOMS	PREVENTION	FIRST AID / FIRE FIGHTING
FIRE	Flammable.	NO open flames, NO sparks, and NO smoking.	Powder, alcohol-resistant foam, water spray, carbon dioxide.
EXPLOSION	Above 39°C explosive vapour/air mixtures may be formed.	Above 39°C use a closed system, ventilation, and explosion-proof electrical equipment.	In case of fire: keep drums, etc., cool by spraying with water.
EXPOSURE		AVOID EXPOSURE OF (PREGNANT) WOMEN! STRICT HYGIENE!	IN ALL CASES CONSULT A DOCTOR!
Inhalation	Confusion. Cough. Sore throat. Dizziness. Headache. Nausea. Unconsciousness. Vomiting. Weakness.	Ventilation, local exhaust, or breathing protection.	Fresh air, rest. Refer for medical attention.
Skin	MAY BE ABSORBED! (Further see Inhalation).	Protective gloves. Protective clothing.	Remove contaminated clothes. Rinse skin with plenty of water or shower. Refer for medical attention.
Eyes	Redness. Pain. Blurred vision.	Face shield, or eye protection in combination with breathing protection.	First rinse with plenty of water for several minutes (remove contact lenses if easily possible), then take to a doctor.
Ingestion	Abdominal pain. Diarrhoea. Nausea. Vomiting. (Further see Inhalation).	Do not eat, drink, or smoke during work.	Rinse mouth. Give one or two glasses of water to drink. Refer for medical attention.
SPILLAGE DISPOSAL		PACKAGING & LABELLING	
Ventilation. Remove all ignition sources. Collect leaking and spilled liquid in sealable containers as far as possible. Wash away remainder with plenty of water. (Extra personal protection: filter respirator for organic gases and vapours.)		Airtight. Do not transport with food and feedstuffs. EU Classification Symbol: T R: 60-61-10-20/21/22 S: 53-45 Note: E UN Classification UN Hazard Class: 3 UN Pack Group: III	
EMERGENCY RESPONSE		STORAGE	
Transport Emergency Card: TEC (R)-30GF1-III NFPA Code: H 2; F 2; R 0;		Fireproof. Separated from strong oxidants, food and feedstuffs. Keep in the dark. Cool.	
    		Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety and the Commission of the European Communities © IPCS, CEC 2005 SEE IMPORTANT INFORMATION ON BACK	

ETHYLENE GLYCOL MONOMETHYL ETHER		ICSC: 0061
IMPORTANT DATA		
<p>PHYSICAL STATE; APPEARANCE COLOURLESS LIQUID , WITH CHARACTERISTIC ODOUR.</p> <p>CHEMICAL DANGERS The substance can form explosive peroxides. Reacts with strong oxidants causing fire and explosion hazard. Attacks some forms of plastic, coatings.</p> <p>OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS TLV: 0.1 ppm as TWA; (skin); (ACGIH 2008). MAK: (sum of concentrations in air of ethylene glycol monomethyl ether and its acetate) 1 ppm, 3.2 mg/m³; H; Pregnancy risk group: B; Peak limitation category: II(8); (DFG 2008).</p>	<p>ROUTES OF EXPOSURE The substance can be absorbed into the body by inhalation, through the skin and by ingestion.</p> <p>INHALATION RISK A harmful contamination of the air can be reached rather quickly on evaporation of this substance at 20°C.</p> <p>EFFECTS OF SHORT-TERM EXPOSURE The substance is mildly irritating to the eyes and the respiratory tract. The substance may cause effects on the central nervous system, blood, bone marrow, kidneys and liver. Exposure at high levels may result in unconsciousness. Medical observation is indicated.</p> <p>EFFECTS OF LONG-TERM OR REPEATED EXPOSURE The liquid defats the skin. The substance may have effects on the blood and bone marrow , resulting in anaemia and lesions of blood cells. May cause toxicity to human reproduction or development.</p>	
PHYSICAL PROPERTIES		
<p>Boiling point: 125°C Melting point: -85°C Relative density (water = 1): 0.96 Solubility in water: miscible Vapour pressure, kPa at 20°C: 0.83 Relative vapour density (air = 1): 2.6</p>	<p>Relative density of the vapour/air-mixture at 20°C (air = 1): 1.01 Flash point: 39°C c.c. Auto-ignition temperature: 285°C Explosive limits, vol% in air: 2.3-24.5 Octanol/water partition coefficient as log Pow: -0.503</p>	
ENVIRONMENTAL DATA		
NOTES		
<p>Depending on the degree of exposure, periodic medical examination is indicated. The odour warning when the exposure limit value is exceeded is insufficient. Check for peroxides prior to distillation; eliminate if found. Card has been partially updated in July 2009: see Occupational Exposure Limits, Ingestion First Aid.</p>		
ADDITIONAL INFORMATION		
LEGAL NOTICE	<p>Neither the CEC nor the IPCS nor any person acting on behalf of the CEC or the IPCS is responsible for the use which might be made of this information</p>	
© IPCS, CEC 2005		

2-METHOXYETHYL ACETATE		ICSC: 0476 November 2003	
CAS # RTECS # UN # EC Annex 1 Index # EC/EINECS #	110-49-6 KL5950000 1189 607-036-00-1 203-772-9	Ethylene glycol monomethyl ether acetate 2-Methoxyethanol acetate Acetic acid, 2-methoxyethyl ester Methyl cellosolve acetate Methyl glycol acetate $C_5H_{10}O_3 / CH_3COOCH_2CH_2OCH_3$ Molecular mass: 118.1	
TYPES OF HAZARD / EXPOSURE	ACUTE HAZARDS / SYMPTOMS	PREVENTION	FIRST AID / FIRE FIGHTING
FIRE	Flammable.	NO open flames, NO sparks, and NO smoking.	Powder, alcohol-resistant foam, water spray, carbon dioxide.
EXPLOSION	Above 45°C explosive vapour/air mixtures may be formed.	Above 45°C use a closed system, ventilation, and explosion-proof electrical equipment.	In case of fire: keep drums, etc., cool by spraying with water.
EXPOSURE		AVOID ALL CONTACT!	
Inhalation	Dizziness. Drowsiness. Headache.	Ventilation, local exhaust, or breathing protection.	Fresh air, rest. Refer for medical attention.
Skin	MAY BE ABSORBED! Dry skin. (Further see Inhalation).	Protective gloves. Protective clothing.	Remove contaminated clothes. Rinse skin with plenty of water or shower. Refer for medical attention.
Eyes	Redness.	Safety goggles, or eye protection in combination with breathing protection.	First rinse with plenty of water for several minutes (remove contact lenses if easily possible), then take to a doctor.
Ingestion	Abdominal pain. Nausea. Vomiting. Weakness. Unconsciousness. (Further see Inhalation).	Do not eat, drink, or smoke during work.	Rinse mouth. Do NOT induce vomiting. Refer for medical attention.
SPILLAGE DISPOSAL		PACKAGING & LABELLING	
Ventilation. Remove all ignition sources. Collect leaking and spilled liquid in sealable containers as far as possible. Absorb remaining liquid in sand or inert absorbent and remove to safe place. Do NOT let this chemical enter the environment. (Extra personal protection: filter respirator for organic gases and vapours.)		EU Classification Symbol: T R: 60-61-20/21/22 S: 53-45 Note: E UN Classification UN Hazard Class: 3 UN Pack Group: III	
EMERGENCY RESPONSE		STORAGE	
Transport Emergency Card: TEC (R)-30GF1-III NFPA Code: H1; F2; R		Fireproof. Separated from strong oxidants, strong bases, strong acids. Keep in the dark.	
    		Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety and the Commission of the European Communities © IPCS, CEC 2005 SEE IMPORTANT INFORMATION ON BACK	

2-METHOXYETHYL ACETATE		ICSC: 0476
IMPORTANT DATA		
<p>PHYSICAL STATE; APPEARANCE COLOURLESS LIQUID , WITH CHARACTERISTIC ODOUR.</p> <p>CHEMICAL DANGERS The substance can presumably form explosive peroxides. Reacts with strong oxidants, strong bases.</p> <p>OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS TLV: 0.1 ppm as TWA; (skin); (ACGIH 2007). MAK: (sum of concentrations in air of 2-methoxyethanol and its acetate) 1 ppm, 4.9 mg/m³; H; Peak limitation category: II(8); Pregnancy risk group: B; (DFG 2009).</p>	<p>ROUTES OF EXPOSURE The substance can be absorbed into the body by inhalation of its vapour, through the skin and by ingestion.</p> <p>INHALATION RISK A harmful contamination of the air can be reached rather quickly on evaporation of this substance at 20°C.</p> <p>EFFECTS OF SHORT-TERM EXPOSURE The vapour is mildly irritating to the eyes. The substance may cause effects on the bone marrow and central nervous system. The substance may cause effects on the blood , resulting in lesions of blood cells and kidney impairment at high levels. Exposure far above the OEL may result in unconsciousness.</p> <p>EFFECTS OF LONG-TERM OR REPEATED EXPOSURE The liquid defats the skin. The substance may have effects on the bone marrow and blood , resulting in lesions of blood cells and kidney impairment. May cause toxicity to human reproduction or development.</p>	
PHYSICAL PROPERTIES		
<p>Boiling point: 145°C Melting point: -65°C Relative density (water = 1): 1.01 Solubility in water: miscible Vapour pressure, kPa at 20°C: 0.27 Relative vapour density (air = 1): 4.1</p>	<p>Relative density of the vapour/air-mixture at 20°C (air = 1): 1.01 Flash point: 45°C c.c. Auto-ignition temperature: 380°C Explosive limits, vol% in air: 1.5 (93°C) - 12.3 (93°C) Octanol/water partition coefficient as log Pow: 0.121</p>	
ENVIRONMENTAL DATA		
The substance is harmful to aquatic organisms.		
NOTES		
Check for peroxides prior to distillation; eliminate if found. Health effects of exposure to the substance have not been investigated adequately. Its effects are deduced from those of similar substances. Card has been partially updated in July 2009; see Occupational Exposure Limits.		
ADDITIONAL INFORMATION		
LEGAL NOTICE	Neither the CEC nor the IPCS nor any person acting on behalf of the CEC or the IPCS is responsible for the use which might be made of this information	
© IPCS, CEC 2005		

PART C. 2-エトキシエタノール および 2-プロポキシエタノール

1. 要約

この 2-エトキシエタノールおよび 2-プロポキシエタノールに関する国際化学物質簡潔評価文書(CICAD)¹は、英国の Toxicology Advice & Consulting Ltd.が作成した。2-エトキシエタノールについては、1999 年カナダ環境保護法 (*Canadian Environmental Protection Act : CEPA*) の下で優先化学物質評価計画 (Priority Substances Program) の一環として作成された文書 (Environment Canada & Health Canada, 2002) に基づいている。CEPA の下で優先化学物質を評価する目的は、環境への影響だけでなく、一般的な環境における間接的な曝露がヒトの健康に及ぼす潜在的な影響も評価することにある。2000 年 1 月の時点で確認されているデータは、原資料の中で検討した。2-プロポキシエタノールに関するセクションは、スウェーデンの Criteria Group for Occupational Standards が作成した合意報告書 (Lundberg, 1994) に基づいている。重要な参考資料については、原資料に取り込んだ後に発表されたものがないかを確認するため、2004 年 1 月に、いくつかのオンラインデータベースで網羅的な文献検索を行った。実施されたピアレビューの性格および原資料の入手に関する情報を Appendix 2 に示す。この CICAD のピアレビューに関する情報を Appendix 3 に示す。この CICAD は、2004 年 9 月 28 日～10 月 1 日にベトナムのハノイで開催された第 12 回最終検討委員会 (Final Review Board) 会議で検討された。第 12 回最終検討委員会会議の参加者を Appendix 4 に示す。草案は会議において提示された意見に従って改訂され、新たな草稿に対して再びピアレビューを行った。こうしてできた CICAD は、2005 年 10 月 31 日～11 月 3 日にインドのナーグプルで開催された第 13 回最終検討委員会会議で検討され、国際評価として承認された。第 13 回最終検討委員会会議の参加者を Appendix 5 に示す。本文書には、2-エトキシエタノール (ICSC 0060; IPCS, 2002)、酢酸 2-エトキシエチル (容易に 2-エトキシエタノールに代謝される) (ICSC 0364; IPCS, 2006)、および 2-プロポキシエタノール (ICSC 0607; IPCS, 2004) について、国際化学物質安全性計画 (International Programme on Chemical Safety : IPCS) によって、それぞれ別々のピアレビュー過程を経て作成された、国際化学物質安全性カード (ICSC) も再掲載した。

2-エトキシエタノール [化学情報検索サービス機関 : Chemical Abstracts Service (CAS) 登録番号 : 110-80-5] も 2-プロポキシエタノール (CAS 登録番号 : 2807-30-9) も、無色の液体であり、水と完全に混和し、オクタノール/水分配係数 (K_{ow}) が低い。また、天然物として存在することは報告されていない。2-エトキシエタノールは、商業的には、エチレンオキシドと過剰量の無水エタノールから生産される。

2-エトキシエタノールの用途には、塗料、被覆剤、インク、洗浄剤、光沢剤、ブレーキ液、

¹ 本文書で使用している頭字語や略語の全覧は、Appendix 1 を参照のこと。

ジェット燃料などがあり、溶剤、化学中間体、混合物や水性配合物の溶媒均質化剤として広く使用されていることが報告されている。2-エトキシエタノールは、一般に消費者製品に含有されてはならないとされるため、使用削減計画が作成され、消費者製品への使用に対して広範囲にわたる規制がかけられてきている。2-エトキシエタノールは、工業用溶剤として生産・使用されると、様々な廃棄の過程で環境に放出される可能性がある。

2-プロポキシエタノールは、潤滑剤、塗料、表面被覆剤、光沢剤などに使用される。2-プロポキシエタノールは、工業用に生産・使用されると、様々な廃棄の過程で環境に放出される可能性がある。

一般集団における 2-エトキシエタノールへの曝露量を推定する際の、根拠となるモニタリングデータは限られている。環境媒体(基本的に大気と水)および消費者製品から受ける曝露量について、推定値が導出されてきた。様々な生産状況および製品使用状況における、職業曝露のデータが得られている。

2-プロポキシエタノールへの一般集団の曝露量を推定する際の根拠となるデータは、確認されなかった。

皮膚からの吸収は、2-エトキシエタノールの主要な曝露経路である可能性があり、特に労働環境ではその可能性が高い。2-エトキシエタノールは、吸入や経口でも容易に吸収され、体内に入ると全身にくまなく行き渡る。

In vitro 試験の結果から、2-プロポキシエタノールは、皮膚から急速に吸収されるものと思われる。

2-エトキシエタノールの主要な代謝経路には、2-エトキシアセトアルデヒド(EALD)と 2-エトキシ酢酸(EAA)への酸化が含まれ、いずれも活性代謝物であると思われる。ヒトでは、吸入された 2-エトキシエタノールは、ラットに比べて高い割合で吸収されて、ラットに比べて高い割合で EAA に変換されると考えられ、その後の排泄は遅いことが示されている。

2-プロポキシエタノールの代謝に関するデータは確認されていないが、アルコール脱水素酵素とアルデヒド脱水素酵素が関与していると思われる。

2-エトキシエタノールは、経口曝露では軽度～中等度の急性毒性を示すが、吸入または経皮曝露では軽度の毒性しか示さない。皮膚や眼を刺激する可能性は低く、皮膚感作性は認められていない。複数種の実験動物について、様々な経路で 2-エトキシエタノールに曝露されると、血液学的影響、生殖影響(精巣パラメータ、精子パラメータ、および発情周期への影響)、発生影響が一貫して誘発されることが示されている。マウスは、2-エトキシエ

タノールの影響に対する感受性が、ラットより低いようである。実験動物で観察される重大な生殖・発生・血液学的な影響は、2-エトキシエタノールの代謝中に生成される EAA が要因となっていると考えられている。2-エトキシエタノールの遺伝毒性については、得られたデータにより、この化学物質が *in vitro* で細胞遺伝学的損傷を誘発する可能性があることが示されているが、マウスの *in vivo* 試験では示されていない。突然変異を誘発するという証拠は得られていない。発がん性に関する長期試験のデータは、適切なものが見当たらない。

2-プロポキシエタノールは、経口・吸入・経皮曝露による急性毒性は低い。重大な皮膚刺激性や皮膚感受性もないようである。ウサギで眼刺激性が報告されている。2-プロポキシエタノールの反復曝露による影響は、主に血液に関するものである。遺伝毒性と発がん性に関するデータは、確認されていない。ある小規模の試験では、胚毒性、胎仔毒性、催奇形性は認められなかったが、雌親に毒性を誘発した曝露量で、胎仔にも少数の骨格異常が認められている。

疫学的データは乏しいが、ヒトでは血液と男性生殖系も、2-エトキシエタノールの毒性の標的臓器であることが示唆されている。2-エトキシエタノールに平均で 9.9 または 24 mg/m³ の濃度で曝露された労働者では、精子産生量の減少が認められている。平均で 11 mg/m³ の濃度の 2-エトキシエタノールに相当する酢酸 2-エトキシエチルに曝露された造船所の塗装工では、血液への影響が認められている。ただし、この 2 件の疫学的調査については、別の化学物質への曝露も関与していることを認識しておく必要がある。

ヒトにおける試験には、2-エトキシエタノールの耐容摂取量や耐容濃度の導出に使用できるものがほとんどない。ラットおよびウサギにおける発生毒性試験から、無毒性濃度 (NOAEC) を 40 mg/m³ と導出することができる。連続曝露に適した補正を施し、種間変動および個体間変動の不確実係数(それぞれ 10)を適用すると、耐容濃度 0.1 mg/m³ が導出される。

2-プロポキシエタノールに関しては、入手できた情報からは、耐容摂取量と耐容濃度を導出することはできない。

2-エトキシエタノールについては、利用できるモニタリングデータが乏しいため、一般集団の標準的な曝露濃度について、信頼できる推定値を算出することができない。多媒体曝露調査の検出限界に基づいて算出した、一般環境における 2-エトキシエタノールへの最大限に高く見積もった概算の曝露レベルと、耐容濃度との間の開きは、約 30 倍である。耐容濃度を、実際にカナダで自動車工場の外側の空気から検出された 2-エトキシエタノールの最高濃度と比較すると、この開きは約 120 倍になる。ただし、2-エトキシエタノールが

含まれている可能性がある消費者製品として例に挙げられている製品の成分に関する不確かなデータに基づく、これらの消費者製品を使用することによる最悪の場合の 2-エトキシエタノールへの推定曝露濃度は、耐容濃度を超える可能性がある。だが、これらの曝露濃度の推定値は信頼度が極めて低く、入手し得た数少ないデータによれば、2-エトキシエタノールは、もはや、カナダ、米国、欧州連合の消費者製品に通常は含まれていない。ただし、労働環境では、依然として曝露の可能性があると考えられ、想定される生産状況および製品の使用状況からは、労働現場における濃度が、ヒトに影響を及ぼす濃度を超えている場合があることが示唆される。

2-エトキシエタノールが水生生物に及ぼす影響については、限られたデータしか得られていない。哺乳類の実験動物を用いた試験で得られた重要毒性値 [critical toxicity value (CTV)] が、陸生環境の CTV として用いられている。カナダにおける陸生生物相、土壌、水生環境での推定曝露値 [estimated exposure value (EEV)] に基づき、慎重を期したリスク総合判定が行われ、2-エトキシエタノールについて示された諸々の濃度では、関連する野生物の集団に有害な影響が引き起こされる可能性が低いことが定説とされている。

2-プロポキシエタノールの環境リスクについては、生態毒性学的データが非常に少なく、環境濃度データもないため、評価を行うことができない。

2. 物質の識別および物理的・化学的性質

2-エトキシエタノール (CAS 登録番号：110-80-5、分子式： $C_4H_{10}O_2$ 、別名：2-エトキシ-1-エタノール、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチルセロソルブ) は、相対分子量が 90.1 の無色の液体で、水と完全に混和する (Kirk-Othmer, 1980)。2-エトキシエタノールは、オクタノール/水分配係数 ($\log K_{OW}$) が -0.32 (Hansch et al., 1995)、蒸気圧が $25^\circ C$ 710 Pa (Riddick et al., 1986) で、算出されたヘンリー定数が $0.213 \text{ Pa}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$ (DMER & AEL, 1996) である。大気濃度換算係数¹は、2-エトキシエタノールが $1 \text{ ppm} = 3.75 \text{ mg}/\text{m}^3$ および $1 \text{ mg}/\text{m}^3 = 0.267 \text{ ppm}$ 、酢酸 2-エトキシエチルが $1 \text{ ppm} = 5.45 \text{ mg}/\text{m}^3$ および $1 \text{ mg}/\text{m}^3 = 0.183 \text{ ppm}$ である。酢酸 2-エトキシエチルは、すぐに加水分解されて 2-エトキシエタノールになるため、酢酸 2-エトキシエチルのデータも適宜記載している。

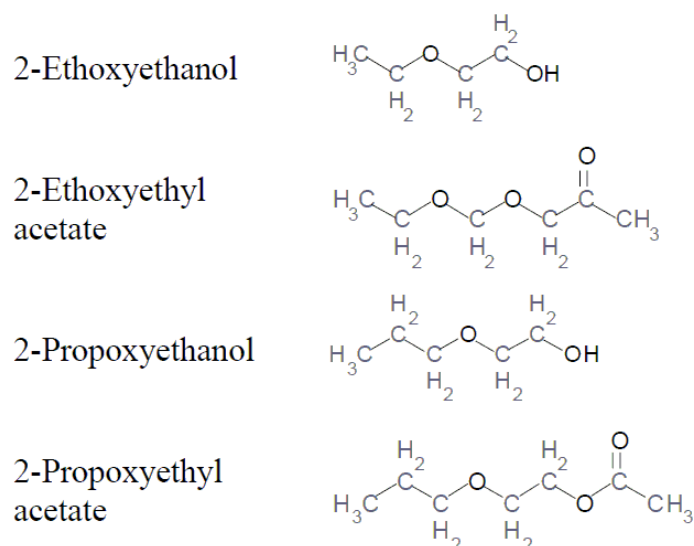
2-プロポキシエタノール (CAS 登録番号：2807-30-9、分子式： $C_5H_{12}O_2$ 、別名：エチレング

¹ 国際 (SI) 単位で測定値を表示する WHO の方針に従い、CICAD 叢書中では、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、気温を $20^\circ C$ 、気圧を 101.3 kPa と想定して、上記の変換係数を用いて換算する。変換時の有効数字は 2 桁までとする。

リコールプロピルエーテル、EGPE、プロピルグリコール、プロピルオキシトール、プロピルセロソルブ)は、揮発性のある無色の液体で、穏やかなエーテル様の芳香と苦味がある。水と混和し、オクタノール/水分配係数($\log K_{ow}$)は低く(推定では 0.075)、蒸気圧は 20～25°C で 130～387 Pa、算出されたヘンリー定数は $1.5\sim 7.5 \times 10^{-3} \text{ Pa}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$ である(HSDB, 2004; OECD, 2004)。大気濃度換算係数は、2-プロポキシエタノールが $1 \text{ ppm} = 4.3 \text{ mg}/\text{m}^3$ および $1 \text{ mg}/\text{m}^3 = 0.23 \text{ ppm}$ 、2-プロポキシエタノールの酢酸エステルである酢酸 2-プロポキシエチルが、 $1 \text{ ppm} = 6.1 \text{ mg}/\text{m}^3$ および $1 \text{ mg}/\text{m}^3 = 0.16 \text{ ppm}$ である。

その他の物理的・化学的性質は、本文書に再掲載した国際化学物質安全性カードに示す。

これらの構造式を以下に示す。



3. 分析方法

様々な環境媒体中の 2-エトキシエタノール、酢酸 2-エトキシエチル、およびこれらの主要代謝物であるエトキシ酢酸(EAA)の検出に用いられたいくつかの分析方法を、Table 1 に要約する。なお、一部の文献では、検出限界ではなく有効測定範囲が示されていた。

Table 1 には、米国国立衛生研究所(NIOSH)(1994)が検証した方法での報告については、正確であることが確認されている範囲のみを示している。ただし、これらの方法は、試料採取に十分な時間が費やされ、吸着器具の脱着効率が確立されれば、はるかに低い濃度の大气中グリコールエーテルを測定することが可能である。単位試料量あたりの検出限界は、0.7 μg とされている。

2-エトキシエタノールの尿中代謝物の測定は、ガスクロマトグラフィー (Smallwood et al., 1984, 1988; Groeseneken et al., 1986a, 1989) または高速液体クロマトグラフィー分析 (Cheever et al., 1984) のいずれかで行われている。EAA に関しては、炎イオン化検出式ガスクロマトグラフィー分析による検出限界が 5.0 mg/kg である (Smallwood et al., 1984)。Cheever et al. (1984) は、2-エトキシエタノールを 230 mg/kg 体重で動物に投与した後、高速液体クロマトグラフィーによって、EAA について pH 3 で尿試料を直接分析したが、報告には検出限界も適切な測定範囲も示されていない。しかしながら、この方法は、曝露された集団の生物学的モニタリングに有用である可能性がある。

Table 1. Analytical methods for selected glycol ethers and their metabolites.

Matrix	Sampling method extraction/cleanup	Analytical method	Limit of detection and/or useful range ^a	Reference
Air (2-EE)	Adsorption on charcoal, elution with methylene chloride, carbon disulfide or methylene chloride; methanol	GC-FID	Range: 340–1460 mg/m ³	NIOSH (1994)
Air (2-EE)	Inhaled or expired air pumped through silica gel, desorbed with methanol (88% efficient)	GC-FID	NR	Groeseneken et al. (1986b)
Air (2-EE)	Diffusive sampling, adsorption on Tenax, thermal desorption	GC-FID	Range: 5–20 mg/m ³	Hamlin et al. (1982)
Air (2-EE)	Personal monitors with pump adsorption on Tenax, thermal desorption	GC-FID	Range: 0.5–250 mg/m ³	Health and Safety Executive (1988)
Water (2-EEA)	Direct analysis of aqueous solutions	HPLC-UV	5 mg/l; range: 5–1000 mg/l	Bailey et al. (1985)
Blood (2-EE)	Methylene chloride extraction in presence of anhydrous sodium sulfate; average recovery 84%	GC-FID	5.0 mg/kg; range 6–895 mg/kg	Smallwood et al. (1984)
Blood (2-EE)	Headspace elution	GC-FID	NR	Denkhaus et al. (1986)
Urine (EAA)	Methylene extraction followed by derivatization with pentafluorobenzyl bromide	GC-FID	5.0 mg/l; range 10–1000 mg/l	Smallwood et al. (1984)
Urine (EAA)	Lyophilization followed by derivatization with pentafluorobenzyl bromide	GC-FID	0.03 mg/l; range 0.1–200 mg/l	Groeseneken et al. (1989)

EAA = 2-ethoxyacetic acid; 2-EE = 2-ethoxyethanol; 2-EEA = 2-ethoxyethyl acetate; GC-FID = gas chromatography–flame ionization detector; HPLC-UV = high-performance liquid chromatography with ultraviolet light detection; NR = not reported.

^a Only the range that has been confirmed as accurate is shown. These methods may be capable of measuring much lower levels of glycol ethers in air providing adequate sampling times are employed and desorption efficiencies are ascertained.

4. ヒトおよび環境の暴露源

2-エトキシエタノールは、天然物として存在することは報告されていない(USEPA, 1986; IPCS, 1990)。2-エトキシエタノール、2-プロポキシエタノールなどのグリコールエーテル類について、大気中における自然な条件下での生成をもたらす反応は知られていない(Rogozen et al., 1987)。

4.1 2-エトキシエタノール

この CICAD 本文のうち、2-エトキシエタノールに関する部分は、カナダにおける国内評価に基づいて作成されている。2-エトキシエタノールの生産と使用に関する情報は限られており、ほとんどが、そのカナダからのものである。

2-エトキシエタノールは、エチレンオキシドと無水エタノールとの反応によって商業的に生産されている(Boatman & Knaak, 2001)。1988年制定のカナダ環境保護法の下で実施された調査で14社からカナダ環境省に提出されたデータによると、カナダでは1995年および1996年に2-エトキシエタノールの生産が行われていない(Environment Canada, 1997a)。同データによると、2-エトキシエタノールの輸入量は、1995年が4700トン、1996年が3000トンである。一方、輸出量は1995年がゼロ、1996年が2.3トンである。IPCS(1990)の報告によると、2-エトキシエタノールの1986年の生産量は、米国が79000トン、西ヨーロッパが116000トン、日本が9800トンである。Chinnet al.(1996)の報告によると、1996年の米国における2-エトキシエタノールの生産量は、14500トンである。OSHA(2003)によると、米国における2-エトキシエタノール生産のピークは1980年の79000トンで、1999年には24000トンになっている。

2-エトキシエタノールの用途には、塗料、被覆剤、インク、洗浄剤、光沢剤、ブレーキ液、ジェット燃料があり、また、溶剤、化学中間体、混合物や水性配合物の溶媒均質化剤として広く使用されている(Stemmler et al., 1997)。カナダ環境省に提出されたデータによると、カナダにおける2-エトキシエタノールの消費量は、1995年が68.2トン、1996年が42.8トンで、主として調製品の成分として使用された(Environment Canada, 1997a)。なお、消費量と輸入量の数値に大きな隔たりがある理由は不明である。2002年の2-エトキシエタノールの年間消費量は、米国が10.4キロトン、西ヨーロッパが0.5キロトン、日本が2.9キロトンで、合計13.8キロトンである(Chinn, 2004)。Substances in Preparations in Nordic Countries (SPIN)データベース(<http://195.215.251.229/DotNetNuke/default.aspx>)のデータによると、2002年のデンマーク、フィンランド、スウェーデン、ノルウェーにおける総使用量は概算で、それぞれ、140トン(94製品)、100トン(12製品)、7トン(29製品、消費者用を含む)、

1.6 トン(13 製品)である。これらの国で登録されている用途のカテゴリーには、溶剤、塗料、ラッカー、ニス、反応調整剤、清浄/洗浄剤、接着剤、結合剤、充填材、表面処理製品などがある。

2000 年時点のデータによると、欧州連合(EU)には 2-エトキシエタノールの生産拠点が 1 つあり、また、これとは別の企業が、2-エトキシエタノールを EU 外から輸入している。EU における年間使用量は、約 5000 トンと推定されている。2000 年に報告されている用途の内訳は、化学工業の中間体が 45%、塗料・ラッカー・ニスの溶剤が 35%、化学工業における溶剤が 13%、印刷産業における溶剤が 7%である。EU では、2-エトキシエタノールと酢酸 2-エトキシエチルについて、その適用と使用を管理するための自主的なプログラムを設け、消費者製品や家庭用品、化粧品、殺虫剤、薬剤・医薬品、半導体製造のフォトレジスト調合物など、曝露の管理が不十分な用途に対して販売することを制限している(BfR, 2003)。

1994 年、カナダの汚染物質排出量登録(National Pollutant Release Inventory : NPRI)に報告された 2-エトキシエタノールの現場環境への総放出量は、2.36 トンで、そのほとんど(少なくとも 81%)は、ケベック州の 4 つの施設(それぞれ、プラスチック・合成樹脂、塗料・ニス、石油製品、印刷用インクを製造)から大気中に放出されたものである(NPRI, 2000)。

1995 年、NPRI に報告された 2-エトキシエタノールの現場環境での総放出量は 8.1 トンであり、そのほとんどは、オンタリオ州の 1 つの施設(プラスチックを製造)で貯蔵されていた 2-エトキシエタノールが大気中に排出されたことによる(NPRI, 2000)。

1996 年、NPRI に報告された 2-エトキシエタノールの現場環境への総放出量は 0.2 トンであり、そのほとんどは、オンタリオ州とケベック州の、2 つの施設(それぞれ、自動車用スタンプング、工業用・家庭用化学薬品を製造)から放出されたものである(NPRI, 2000)。1997 年は、暫定的な総放出量が 9.32 トンで、オンタリオ州とケベック州の、2 つの印刷用インク製造工場から放出されたものである(NPRI, 2000)。

2001 年に、米国の様々な場所から大気中に放出された 2-エトキシエタノールは 47 トンに達しており、0.02 トンが地表水に、0.25 トンが陸地に、42 トンが施設内で、1.5 トンが施設外で、49 トンが施設内と施設外で放出されている(USEPA, 2003)。

1988 年制定のカナダ環境保護法(NPRI とは報告の要件が異なる)の下で実際された調査において報告されたデータによると、1996 年には、5.8 トンの 2-エトキシエタノールがごみの埋立地に放出されたが、3.9 トンが廃棄物として放出され、0.9 トンがオンタリオ州とケベック州のいくつかの施設から大気中に放出されている(Environment Canada, 1997a)。

カナダ化学製品製造者協会 (Canadian Chemical Producers' Association) の報告 (1999a) によると、1992、1993、1994、1995 年に会員企業 1 社あたりから環境中に排出された 2-エトキシエタノールの総量は、それぞれ、0.3、0.015、0.015、0.013 トンであり、すべて大気中に放出された。排出の総量は、報告によると、1996 年に 0 トンに下がり (Canadian Chemical Producers' Association, 1999a)、1997 年に 0.003 トンになって、1998 年に 0 トンに戻ったとされている (Canadian Chemical Producers' Association, 1999b)。

4.2 2-プロポキシエタノール

2-プロポキシエタノールは、エチレンオキシドと無水 *n*-プロパノールとの反応によって商業的に生産されている (OECD, 2004)。

米国における 2-プロポキシエタノールの生産能力は、2002 年は 4540~27200 トンの範囲であった。一方、EU では生産が行われなかったことがわかっている (OECD, 2004)。

この CICAD 本文のうち、2-プロポキシエタノールに関する部分は、スウェーデンにおける国内評価に基づいて作成されているが、2-プロポキシエタノールの生産と使用について、スウェーデンから得られた情報は極めて少ない。

スウェーデンでは、2-プロポキシエタノールと、その酢酸エステルである酢酸 2-プロポキシエチルの使用量は、あまり多くない。2-プロポキシエタノールは 7 品目の化学製品 (潤滑剤、塗料、表面被覆剤、光沢剤) で確認されており、1992 年の生産・輸入量は 1~2 トンと推定されている。酢酸 2-プロポキシエチルは、2 製品において確認されているが、1992 年は生産や輸入が行われていない [U. Rick (Swedish National Chemicals Inspectorate)、私信、日付なし]。米国国立衛生研究所の家庭用製品データベースによると、米国で 2-プロポキシエタノールが検出された製品とその検出濃度は、液体接着剤 (濃度: 1~3%)、ニス (濃度: 4~6%)、液体研磨剤 (濃度: 5~10%)、石材用保護剤 (濃度: 記載なし)、窓ガラス用液体洗浄剤 (濃度: 0.1~1%)、カーペット用染み抜き・汚れ落とし剤 (濃度: 1~5%) である (OECD, 2004)。

5. 環境中での移動・分布・変化

5.1 2-エトキシエタノール

2-エトキシエタノールは、塗装工業用の溶剤として生産・使用された場合、様々な廃棄経

路で環境に放出される可能性がある (HSDB, 2004)。

2-エトキシエタノールは、大気中でのヒドロキシラジカルとの反応による半減期が、約 5 時間～4 日間と推定されている (USEPA, 1985; Howard et al., 1991)。Joshiet al.(1982)は、スモッグチャンバを用い、2-エトキシエタノールと窒素酸化物の比率を 2:1 とし照射試験を行い、大気中半減期を 9.8 時間と決定している。

Howard et al.(1991)は、非馴化好氣的生分解による 2-エトキシエタノールの半減期について、地表水が 7～28 日間、地下水が 14～56 日間と推定している。2-エトキシエタノールは、水溶性が高く、 $\log K_{ow}$ が低いため、浮遊固形物や底質への物理的吸着は、あまり多くないと考えられる (USEPA, 1985)。

2-エトキシエタノールの土壌吸着係数 (K_{oc}) は、Sabljić(1984)の方法によって、113 と算出され、土壌中での 2-エトキシエタノールの移動性は中等度であることが示されている (USEPA, 1985)。ニュージーランドおよびフィジーの 21 ヲ所の土壌で測定された 2-エトキシエタノールの保持値は 8～178 mg/g の範囲にあり、この値は、これらの土壌の陽イオン交換容量や水分含量測定値の多くと良く相関している (Churchman & Burke, 1991)。

土壌中の 2-エトキシエタノールの生分解に関するデータは、ほとんど得られていない。Howard et al.(1991)は、非馴化好氣的生分解による 2-エトキシエタノールの半減期を、7～28 日間と推定している。2-エトキシエタノールは、土壌細菌 *Alcaligenes* MC11 の炭素源として利用されることにより生物的酸化を受けて、EAA になる (Harada & Nagashima, 1975)。 *Pseudomonas* sp. 4-5-3、*Xanthobacter autotrophicus* EC1-2-1、および「MC2-2-1 株」とまでしか同定されていない細菌も、炭素源として 2-エトキシエタノールを利用して、好氣的に増殖できる (Kawai, 1995)。

2-エトキシエタノールの $\log K_{ow}$ 値である -0.32 と、Lyman et al.(1982)が提示した $\log BCF = 0.76 \log K_{ow} - 0.23$ の式を用いて、2-エトキシエタノールの生物濃縮係数 (BCF) は、0.3 と推定される。したがって、水生生物における 2-エトキシエタノールの生物蓄積性は高くないと予想される。

大気中、水中、土壌中に放出された 2-エトキシエタノールの環境中分布が、レベル III のフガシィモデルを用いて推定されている (DMER & AEL, 1996)。2-エトキシエタノールが大気中に放出された場合、平衡基準 (Equilibrium Criterion : EQC) レベル III のフガシィモデル化 (Mackay et al., 1996)によれば、約 50%が大気中に、約 25%が土壌中に、約 25%が水中に存在することになると予想される。2-エトキシエタノールが水中に放出された場合は、99%以上が水中に存在することになると予想される。2-エトキシエタノールが土壌中に放

出された場合は、約 75%が土壌中に、約 25%が水中に存在することになると予想される (DMER & AEL, 1996)。

5.2 2-プロポキシエタノール

2-プロポキシエタノールは、塗装工業用の溶剤として生産・使用された場合、様々な廃棄経路で環境に放出される可能性がある (HSDB, 2004)。

土壌中に放出された 2-プロポキシエタノールは、移動性が非常に高いことが予想される。ヘンリー定数が $1.5 \times 10^{-3} \text{ Pa}\cdot\text{m}^3/\text{mol}$ と推定されることから、湿った土壌表面からの揮発の影響は重要ではないと予想されるが、実験室的に測定された 387 Pa という蒸気圧に基づくと、乾燥した土壌表面からの揮発は生じ得る。同じアルコキシエタノール類の 2-ブトキシエタノールを用いた生物分解試験に基づいて、2-プロポキシエタノールは、土壌中や水中で速やかに生物分解されると考えられる (HSDB, 2004)。

水中に放出された 2-プロポキシエタノールは、浮遊固形物や底質に吸着しないと予想され、水表面からの揮発は実質的に無いと予想される。2-プロポキシエタノールは、上述の Lyman et al. (1982) の式を用いて計算した BCF 値の推定値が 0.7 であり、 $\log K_{ow}$ の推定値が 0.08 であることから、水生生物における生物濃縮は起こらないと考えられる。

大気中に放出された 2-プロポキシエタノールは、蒸気として存在すると予想される。気相の 2-プロポキシエタノールは、大気中では、光化学的に生成されたヒドロキシラジカルとの反応によって分解される。この反応の速度定数は、25°C では $2.2 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ と推定されている。この値は、ヒドロキシラジカルの大気中濃度が $5 \times 10^5 \text{ 個}/\text{cm}^3$ の場合の、2-プロポキシエタノールの大気中半減期(約 18 時間)に相当する (HSDB, 2004)。

レベル III のフガシティモデルを適用して EPIWIN(環境中運命推定用プログラムインターフェース)から出力させたところ、2-プロポキシエタノールは、52.9%が水中、45.4%が土壌中、1.58%が大気中、0.0891%が生物相に分布していると予想された。半減期は、大気中が 12 時間、水中が 15 日間、土壌中が 15 日間、底質中が 60 日間と推定されている (OECD, 2004)。

6. 環境中の濃度とヒトへの曝露量

6.1 環境中の濃度

6.1.1 2-エトキシエタノール

2-エトキシエタノールの環境中の濃度に関するデータは、ほとんど確認できなかったが、1件の調査がカナダで行われおり、ヒトの曝露に関わる複数の環境媒体(飲料水、屋内空気、屋外空気など)中の2-エトキシエタノール濃度が測定された(Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998)。参画者として、オンタリオ州グレータートロント地域から35名、ノバスコシア州クイーンズ地区から6名、アルバータ州エドモントンから9名が、ランダムに選択された。それぞれの参画者が、飲料水、飲料、屋内空気、屋外空気、個人周辺空気から24時間にわたって試料を採取したが、食物試料については、2-エトキシエタノールの分析は行われなかった。この調査結果の信頼度は低いが、飲料水試料はいずれも、2-エトキシエタノール濃度が測定方法の検出限界(0.05 µg/L)より低く、屋内、屋外、個人周辺の空気試料は、いずれからも2-エトキシエタノールは検出されなかった(検出限界は3.6 µg/m³)。また、複合飲料試料からも、2-エトキシエタノールは検出されなかった(測定方法の検出限界は3.3 µg/L)。

カナダの大気性状調査では、オンタリオ州ウィンザー市の中心部で採取された空気試料7検体と、自動車工場周辺で採取された空気試料24検体について、2-エトキシエタノールの濃度が測定された(OMEE, 1994)。ウィンザー市の中心部で採取された試料はいずれも、2-エトキシエタノールの濃度が検出限界(0.81 µg/m³)より低く、自動車工場周辺で採取された試料は、24検体のうち16検体(66%超)では2-エトキシエタノールの濃度が検出限界(0.18~0.34 µg/m³)より高かった。2-エトキシエタノールが検出されなかった検体の2-エトキシエタノール濃度が検出限界(最大0.86 µg/m³)の半分に等しいと仮定した場合、この16検体の平均濃度は0.43 µg/m³であった。著者らは、工場の風下で採取した空気試料中の2-エトキシエタノールの放出源はおそらく、2-エトキシエタノールが溶媒として使われている塗料とラッカーであると述べている。ウィンザー市の中心部と自動車工場周辺で採取された試料はすべて、2-エトキシエチルの酢酸エステル誘導体である酢酸2-エトキシエチルの濃度については、検出限界(0.55~2.9 µg/m³)より低かった。

1984~1985年に、米国のいくつかの地域の6つの公共施設で採取された空気試料からは、2-エトキシエタノールは検出されていない(検出限界0.25 µg/m³) (Sheldon et al., 1988)。

1983~1984年に、北イタリアの家庭で採取された屋内空気試料6検体からは、2-エトキシエタノールが最大60 µg/m³の濃度で検出されている(De Bortoli et al., 1986)。米国の新しい

建物(病院、事務所、養護ホーム)で採取された屋内空気試料からは、2-エトキシエタノールが $18.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下の濃度で検出され、古い建物(事務所、養護ホーム、学校)では、検出される濃度は新しい建物より低くなっている(最大でも $4.15 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (Sheldon et al., 1988)。

日本の汚染された河川から採取された水試料からは、2-エトキシエタノールが 250~1200 $\mu\text{g}/\text{L}$ の濃度で検出されている (Yasuhara et al., 1981)。

得られたデータからは、2-エトキシエタノールとその酢酸エステルは、世界の多くの地域の消費者製品にはあまり含まれていないことが示唆される。カナダのオタワで購入された窓ガラス用洗浄剤、多目的洗浄剤、塗料、マニキュア除光液、染毛剤など、13 品目の消費者製品(入手可能な情報に基づき、グリコールエーテル類が含有されていることが報告されている製品群)由来の放出物からは、2-エトキシエタノールは検出されていない(Cao, 1999)。カナダで使用が登録されている化粧用製品のうち、1 品目のマニキュア液には、報告区分で>0.3~1%の 2-エトキシエタノールが含まれ、アイメイク製品と皮膚保湿液には、それぞれ報告区分で>30%と>1~3%の酢酸 2-エトキシエチルが含まれていた(Health Canada, 2001)。2-エトキシエタノールは、カナダで使用が登録されている 26 種類の木材防腐剤の成分の 1 つである(<1.25%) (Ballantine, 1997; Health Canada, 1998a)。

米国からの以前の情報では、硬質表面用洗浄剤、床磨き剤、フロントガラス洗浄液など、様々な消費者製品から、最大 5%の濃度の 2-エトキシエタノールが検出される可能性が示唆されていた(Flick, 1986)。しかし、近年における「先進的な」洗浄剤の配合成分の一覧を見る限り、2-エトキシエタノールや酢酸 2-エトキシエチルが含まれている製品は 1 つもない(Flick, 1994)。(なお、これらのデータは、非常に多くの企業や組織が自発的に提示しているものであり、米国で入手可能な消費者製品の配合成分の総覧に相当していない可能性があることに留意すべきである。) 米国で試験が行われたいくつかの消費者製品について、2-エトキシエタノールとその酢酸エステルの放出に関する追加データを Table 2 に示す(ただし、試験が行われた製品の数についてのデータは、二次的報告書には示されていない)。EU 内では、2-エトキシエタノールと酢酸 2-エトキシエチルについて、自主的プログラムを設け、消費者製品用途やその他の曝露の管理が不十分な適用用途に対して販売することを制限している。スウェーデンにおける製品登録制度(Products Register)によると、2-エトキシエタノールとその酢酸エステルは、2001 年および 2002 年に消費者製品の成分として記載されている(SPIN; <http://195.215.251.229/DotNetNuke/default.aspx>)。

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART C. 2-Ethoxyethanol and 2-Propoxyethanol

Table 2. Emissions of 2-ethoxyethanol and its acetate from consumer products.^a

Product category	Number of products with detectable emissions	Amount emitted (µg/g product)
Cleaning compounds	4 (as 2-ethoxyethanol)	na
Spot/stain remover	1 (as 2-ethoxyethanol)	na
Window/glass cleaner	2 (as 2-ethoxyethanol)	na
Rug/upholstery cleaner	3 (as 2-ethoxyethanol)	na
Coatings/inks	10 (as 2-ethoxyethanol)	na
	4 (as 2-ethoxyethyl acetate)	
Coating thinners/strippers	6 (as 2-ethoxyethanol)	na
	1 (as 2-ethoxyethyl acetate)	
Herbicide and fungicide	1 (as 2-ethoxyethanol)	na
Medical/personal hygiene	1 (as 2-ethoxyethanol)	na
Adhesives	3 (as 2-ethoxyethanol)	0.1–200
	5 (as 2-ethoxyethyl acetate)	0.1–900
Coatings	14 (as 2-ethoxyethanol)	0.09–450
	66 (as 2-ethoxyethyl acetate)	0.05–1578
Fabric	1 (as 2-ethoxyethanol)	0.23
	3 (as 2-ethoxyethyl acetate)	0.07–0.7
Pens/inks	6 (as 2-ethoxyethanol)	0.1–2800
	5 (as 2-ethoxyethyl acetate)	0.49–4.3
Foam/plastic products	2 (as 2-ethoxyethyl acetate)	0.095–0.7

na, no information available.

^a Clinical Toxicology of Commercial Products Database. No information on the number of products tested was provided in the secondary account of these studies (Hodgson & Wooley, 1991).

2-エトキシエタノールの環境中濃度が、ChemCAN4 のモデル化によって推定されている (DMER & AEL, 1996)。これは、カナダで、環境における化学物質の転帰を推定するために開発された、レベル III のフガシティに基づく地域モデルである。1997 年以前にカナダで報告された 2-エトキシエタノールの放出量として最も高かった数値は、1995 年にオンタリオ州南部の 1 施設から大気中に放出された、年間 8 トンである (NPRI, 1998)。ChemCAN4 モデル化の対象地域として、「オンタリオー混合樹林帯 (Ontario—Mixed Wood Plain)」が選択されている。2-エトキシエタノールは、0.913 kg/時の速度で、すべて大気中に放出されたものとした。入力した化学的数値は、分子量 90.1 g/mol、蒸気圧 710 Pa、水溶解性 300000 mg/L、log K_{OW} -0.32、ヘンリー定数 0.213 Pa·m³/mol、大気中半減期 55 時間、水中半減期 550 時間、土壌中半減期 550 時間、底質中半減期 1700 時間であった。環境特性に関しては、総表面積 169000 km²、水で覆われた面積率 43.8%、空気の平均高度 2 km、平均水深 20 m、平均土壌深度 10 cm、空中滞留時間 1.71 日、水中滞留時間 618 日、環境温度 7.4°C とした。オンタリオ州南部の ChemCAN モデル化による 2-エトキシエタノールの環境中濃度は、大気中 6.9×10^{-2} ng/m³、水中 2.2×10^{-5} µg/L、土壌中 4.15×10^{-4} ng/g (乾燥重量)、底質中 1.05×10^{-5} ng/g (乾燥重量) であった。ChemCAN4 モデルでは、地域全体の平均濃度を推定するため、放出源周辺の実際の濃度は、モデルを用いて推定した濃度より高くなると予想される。

2-エトキシエタノールを使用する産業活動では、職業曝露を受ける可能性がある。曝露量

は、個々の作業内容や使用時のリスク軽減措置によって異なる。EU の、2-エトキシエタノールの生産に関与していたある施設で、1998～2000 年に採取した試料 70 検体の 8 時間加重平均(TWA)濃度は、0.01mg/m³ 未満～5.3 mg/m³(中央値 0.01 mg/m³、95 パーセンタイル値 3.0 mg/m³)であった(BfR, 2003)。

塗料などの調製品や製品の配合に係わる作業場における測定データが、German Workers' Compensation Funds (BGAA, 1999)、Söhnlein et al. (1993)、Vincent et al. (1996)によって報告されている(Table 3 を参照)。BGAA (1999)で報告されているデータは、混和、攪拌、溶解、デカントなどの作業中に測定されたデータである。最も高い測定値は、デカントおよび攪拌時に記録されている。Söhnlein et al. (1993)は、ニスの製造工場で、曝露を受けない週末の2日後に測定を行ったが、Vincent et al. (1996)は、塗料やニスの製造中に測定を行った。ドイツの Monitoring Authorities of the Federal States が報告している追加データによると、印刷板用コーティング剤を製造中の労働現場のモニタリングでは、労働現場の空気中の2-エトキシエタノール濃度は、1.8～14 mg/m³(n = 10、8時間TWA)であったことが明らかにされている。ドイツの Monitoring Authorities of the Federal States は労働現場における測定をさらに行っており、ラッカーの製造(ローラーのコーティング、配合容器の清掃、混和、充填、ドラム缶入れ)中の2-エトキシエタノールの濃度が、3～10 mg/m³(n = 4)であったことを報告している。

Table 3. Exposure to 2-ethoxyethanol at workplaces during the formulation of paints.

Job category / activities	Years of measurement	Number of samples	Technical measures	8-h TWA concentration (mg/m ³)			
				Range	Mean	90th percentile	95th percentile
Production of paints (e.g. mixing, filling, weighing, stirring) ^a	1991–1995	18	With LEV	na	3 ^b	14	22
		15	Without LEV	na	3 ^b	18	25
Varnish production ^c	Published 1993	12	na	<2.2–56.8	10.8	na	na
	Published 1993	12	na	<0.4–23.2	7.9	na	na
Fabrication of paints ^d	1988–1993	na	na	<0.4–19.1	1.5	na	na

LEV, local exhaust ventilation; na, no information available; TWA, time-weighted average.

^a BGAA (1999).

^b 50th percentile.

^c Söhnlein et al. (1993).

^d Vincent et al. (1996) (sampling time = shift length).

2-エトキシエタノールや酢酸 2-エトキシエチルを含有する調製品を労働現場で使用している間にこれらの化合物に曝露された事例に関するデータも得られている。2-エトキシエタノールを含有する製品は、工業的かつ熟練を要する多種多様な作業で使用されている可能性がある。適用業務は、手作業(Table 4 を参照)、吹きつけ作業(Table 5 を参照)、印刷などの自動工程(Table 6 を参照)、電子部品の製造(Table 7 を参照)に細分することができる。手作業には、ぬぐい操作、ロール塗り、刷毛塗り、浸し塗り、流し込みによるコーティングなどがある。BGAA (1999)に記載されている手作業コーティングは、建設業や金属

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART C. 2-Ethoxyethanol and 2-Propoxyethanol

加工・機械工学分野で行われている。最も高い測定値は、ニスびきや浸漬などの作業中に記録された。Vincent (1999) が報告している曝露データは、別のエリアで清掃作業中に測定されたものである。

Table 4. Exposure to 2-ethoxyethanol at workplaces during the use of preparations: manual application.

Job category / activities	Years of measurement	Number of samples	Technical measures	8-h TWA concentration (mg/m ³)			
				Range	50th percentile	90th percentile	95th percentile
Manual coating (without spraying) ^a	1991–1995	35	Without LEV	na	^b	11	44
Cleaning ^a	1991–1995	23	With LEV	na	^b	5	6
	1991–1995	19	Without LEV	na	^b	6	28
Use of paints (brushing, rolling) ^c	1987–1998	13	na	0.5–44	2 (AM)	na	44
Cleaning activities during silkscreen printing ^c	1987–1998	21	na	0.4–41	2	na	33
Cleaning activities in different areas ^c	1987–1998	16	na	0.1–2.1	0.1	na	2.1
Painting ^c	na	38	na	0.2–23	0.5	na	19

AM, arithmetic mean; LEV, local exhaust ventilation; na, no information available; TWA, time-weighted average.

^a BGAA (1999).

^b Value below the detection limit, 0.1 mg/m³ (for 2 h of sampling).

^c Vincent (1999) (sampling time 60–480 min).

Table 5. Exposure to 2-ethoxyethanol at workplaces during the use of preparations: spray application.

Job category / activities	Years of measurement	Number of samples	Technical measures	8-h TWA concentration (mg/m ³)			
				Range	50th percentile	90th percentile	95th percentile
Manual coating (spray application) ^a	1991–1995	91	With LEV	na	^b	11	22
	1991–1995	25	Without LEV	na	^b	8	17
New vehicle painting ^c	1987–1998	39	na	0.4–8.2	0.75	na	na
Powder coating – paint spraying ^c	1987–1998	76	na	0.1–495	2	na	90
Plastic material painting ^c	1987–1998	79	na	<0.4–3.7	<0.4	na	na
Metal container painting ^c	1987–1998	168	na	<0.4–7.1	<0.4	na	na

LEV, local exhaust ventilation; na, no information available; TWA, time-weighted average.

^a BGAA (1999).

^b Value below detection limit, 0.1 mg/m³ (for 2 h of sampling).

^c Vincent (1999) (sampling time 60–480 min).

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART C. 2-Ethoxyethanol and 2-Propoxyethanol

Table 6. Exposure to 2-ethoxyethanol at workplaces during the use of preparations: automated processes.

Job category / activities	Years of measurement	Number of samples	Technical measures	8-h TWA concentration (mg/m ³)			
				Range	50th percentile	90th percentile	95th percentile
Printing (machine coating) ^a	1991–1995	94	With LEV	na	^b	14	29
	1991–1995	95	Without LEV	na	^b	14	28
Silkscreen printing machine (manual or automatic) ^c	1987–1998	155	na	0.1–561	4 (AM)	na	108
Offset printing ^c	1987–1998	3	na	1.2–64	22.3 (M)	na	na
Flexo printing ^c	1987–1998	7	na	1.8–103	46.9 (M)	na	na
Silkscreen printing ^d	1988–1993	295	na	<0.4–37.8	0.7 (M)	na	na

AM, arithmetic mean; LEV, local exhaust ventilation; M, mean; na, no information available; TWA, time-weighted average.

^a BGAA (1999).

^b Value below detection limit, 0.1 mg/m³ (for 2 h of sampling).

^c Vincent (1999) (sampling time 60–480 min).

^d Vincent et al. (1996) (sampling time = shift length).

Table 7. 2-Ethoxyethyl acetate exposure at workplaces during the manufacturing of electronic components.

Job category / activities	Years of measurement	Number of samples	Technical measures	Measurement data (mg/m ³)
8-h TWA				
Electronics (board marking) ^a	Published 1990	8	LEV	≤0.1 (limit of detection)
Electronics (board marking) ^b	1986–1988	2	LEV	2.3 and 0.4
Photolithography area clean room ^c	1990–1991	23	na	Maximum 4.1, mean 0.3
Semiconductor fabrication ^d	Published 2000	48	na	<0.002–4.0
Short-term values				
Electronics (board marking, 15 min) ^e	Published 1990	23	LEV	≤0.7 (limit of detection)
Electronics (board marking, 15 min) ^b	1986–1988	2	LEV	13 and 2.4
Photolithography area clean room ^f	1990–1991	4 / 2 / 3	na	0.2 / <0.01 / 0.6

LEV, local exhaust ventilation; na, no information available; TWA, time-weighted average.

^a Piacitelli et al. (1990) (sampling time 5–8 h, result not time-weighted to 8 h).

^b Sartori & Pahlmann (1990) (sampling time 140 and 200 min for long-term samples).

^c Hammond et al. (1996).

^d Woskie et al. (2000).

^e Piacitelli et al. (1990).

^f Hammond et al. (1996). Data are for unloading cassettes, loading cassettes and unloading the soft bake oven, respectively.

Spareret al.(1988)は、造船所の塗装工を対象に産業衛生調査を行い、2-エトキシエタノールへの曝露状況について報告している。6回の交代制勤務時間にわたって採取した試料(検体数は102、うち使用可能な検体数は90)より、空气中2-エトキシエタノール曝露TWAについて、範囲を0~80.5 mg/m³、平均値を9.9 mg/m³、中央値を4.4 mg/m³と算定している。1985年頃~1990年のグリコールエーテル類への職業曝露に関して、米国国立労働安全衛生研究所(NIOSH)、米国労働安全衛生局(OSHA)、米国環境保護庁(EPA)によって集められたすべてのデータから、OSHA(2003)は、2-エトキシエタノールまたは酢酸2-エトキシエチルについて、8時間TWA曝露濃度の幾何平均の推定を行い、グリコールエーテル類製造と化学中間体製造では0.06~0.3 mg/m³(2-エトキシエタノールとして計算)、金属吹付塗装では0.02~14 mg/m³、インクの配合と塗布では0.4~14 mg/m³、半導体製造とプリント回路基板製造では0.04~0.5 mg/m³という値を算出している。Veulemans et al.(1987a)は、ベ

ルギーの 78 カ所の工場で試料を採取し、塗装作業における 2-エトキシエタノールへの平均曝露濃度を 9.5 mg/m^3 (範囲 $1.4 \sim 210.3 \text{ mg/m}^3$) と算定している。

塗料の吹付け塗りは、自動車の製造・修理、金属や木材の処理・加工、家具産業など、工業的かつ熟練を要する様々な分野で行われている。塗料やコーティング剤の吹付け塗りでは、吸入曝露や経皮曝露が起こる可能性がかなり高い。化学物質が気化することによって起こる吸入曝露に加えて、液滴エアロゾルが曝露源になる可能性がある。BGAA (1999) に記載されている吹付け塗りは、建設業や木工業の他、電子技術産業や金属加工業で見られるものであった。Vincent et al. (1994) には、航空産業における塗装作業が網羅的に説明されている。塗装作業には、塗装表面清掃、塗料の調製と希釈、吹き付け塗装、塗装器具清掃など、いくつかの工程がある。吹き付け塗装は、30 分間～90 分間交代で行われ、作業員は通常、手袋、長靴、エプロンを着用し、吹き付け塗装中はエアーマスクも着用した。測定データは、酢酸 2-エトキシエチルについてのみ得られている。測定結果は、2-エトキシエタノールが含まれている配合物の吹き付け塗装の場合と同程度である。

自動適用は、主に印刷産業(スクリーン印刷、オフセット印刷、フレキソ印刷など)で行われている。BGAA (1999) に記載されている機械コーティングは、様々な産業分野で行われている。最も高い測定値は、スクリーン印刷の作業中に記録された。印刷産業については、Vincent (1999) が、いくつかの工程(スクリーン印刷、オフセット印刷、フレキソ印刷)において測定を行っているが、Vincent et al. (1996) は、スクリーン印刷産業で行った測定結果について報告している。Ahrens & Jöckel (1996) は、製紙産業で測定された曝露濃度について報告している。紙の仕上げ処理や包装の現場で、1974～1993 年に、2-エトキシエタノールの測定が 24 回行われた。90 パーセントイル値は 39 mg/m^3 、最大値は 78 mg/m^3 であった。測定方法や試料採取方法に関する情報はない。また、測定時の作業の種類(切り分け、印刷、折りたたみ、包装など)が不明であり、労働現場に局所排気装置が設けられていたかどうかの情報も得られていない。

中国で労働者を対象に行われた調査では、3 つの感光板製造工場における 2-エトキシエタノールへの平均曝露濃度が $18.7 \text{ mg/m}^3 \sim 203 \text{ mg/m}^3$ (Gao et al. 1997)、印刷産業における 2-エトキシエタノールへの曝露濃度が $3.1 \text{ mg/m}^3 \sim 159 \text{ mg/m}^3$ ($n = 56$) (Liu et al., 1999) と報告されている。

6.1.2 2-プロポキシエタノール

環境中の 2-プロポキシエタノールの濃度に関するデータは得られなかった。

6.2 ヒトの曝露

6.2.1 2-エトキシエタノール

6.2.1.1 一般集団

2-エトキシエタノールについて利用できるモニタリングデータに限りがあるため、一般集団の標準的な曝露量について、信頼できる推定値を算出することができない。その代わり、環境媒体と消費者製品からの 2-エトキシエタノール曝露量について、大まかな最大推定値が算出され、これらの経路からの潜在的な曝露の特性が調べられている。

得られたモニタリングデータによって、大まかでも曝露量を推定できた環境媒体は、大気と水だけである。カナダの一般集団を 6 つの年齢群に分けて推定した、大気と水から体内に取り込まれる 2-エトキシエタノールの最大推定量を Table 8 に示す。この推定値は、カナダにおける数少ない多媒体曝露調査で得られた大気と水道水での検出限界に基づいているが、この調査では、分析したすべての試料の 2-エトキシエタノールの濃度は、検出限界（大気は $3.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、水道水は $0.05 \mu\text{g}/\text{L}$ ）以下であった（Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998）。この調査は、フガシティモデル化の結果に基づく大気と水からの取り込み量の推定値や、カナダ・オンタリオ州ウィンザーでの調査データに基づく大気からの取り込み量の推定値に比較すると、結果の信頼性は低い、大気から取り込まれる量の最大限に高く見積もった推定値を導出する上で、この手法が慎重を期したものであることを示唆している。これらの値は曝露量を高く見積もりすぎていると考えられるが、その値に基づくと、カナダの平均的な成人は、2-エトキシエタノールを、屋外・屋内空気からは $0.81 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以下、飲料水からはわずか $0.001 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日だけ体内に取り込むと予想される。

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART C. 2-Ethoxyethanol and 2-Propoxyethanol

Table 8. Upper-bounding estimates of intake of 2-ethoxyethanol by various age groups.

Upper-bounding estimates of intake of 2-ethoxyethanol by various age groups in the general population of Canada ($\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight per day)						
Route of exposure	0–6 months ^a	7 months–4 years ^b	5–11 years ^c	12–19 years ^d	20–59 years ^e	60+ years ^f
Ambient air ^g	0.13	0.27	0.21	0.12	0.10	0.09
Indoor air ^h	0.87	1.87	1.46	0.83	0.71	0.62
Drinking-water ⁱ	0.005 ^j	0.002	0.002	0.001	0.001	0.001
Total ^k	1.0	2.1	1.7	0.9	0.8	0.7

- ^a Assumed to weigh 7.5 kg, to drink 0.8 litres of water per day and to breathe 2.1 m³ of air per day (Health Canada, 1998b).
^b Assumed to weigh 15.5 kg, to drink 0.7 litres of water per day and to breathe 9.3 m³ of air per day (Health Canada, 1998b).
^c Assumed to weigh 31.0 kg, to drink 1.1 litres of water per day and to breathe 14.5 m³ of air per day (Health Canada, 1998b).
^d Assumed to weigh 59.4 kg, to drink 1.2 litres of water per day and to breathe 15.8 m³ of air per day (Health Canada, 1998b).
^e Assumed to weigh 70.9 kg, to drink 1.5 litres of water per day and to breathe 16.2 m³ of air per day (Health Canada, 1998b).
^f Assumed to weigh 72.0 kg, to drink 1.6 litres of water per day and to breathe 14.3 m³ of air per day (Health Canada, 1998b).
^g Based on the detection limit (3.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) for 2-ethoxyethanol in 50 ambient air samples collected outside of Canadian residences (Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998). The average Canadian is assumed to spend 3 h of every day outdoors (Health Canada, 1998b).
^h Based on the detection limit (3.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) for 2-ethoxyethanol in 50 indoor air samples collected in Canadian residences (Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998). The average Canadian is assumed to spend 21 h of every day indoors (Health Canada, 1998b).
ⁱ Based on the detection limit (0.05 $\mu\text{g}/\text{l}$) for 2-ethoxyethanol in 50 drinking-water samples collected in Canadian residences (Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998).
^j Based on the assumption that infants were exclusively formula fed and consumed 800 ml of formula that was prepared with tap water.
^k Insufficient data were available to estimate intake from soil or food.

モニタリングデータが得られていないため、2-エトキシエタノールの総取り込み量に対する、食品からの取り込み量の割合を算出することはできない。ただし、2-エトキシエタノールは主に、産業活動と消費者製品からの揮発によって大気中に放出されるものであり、また、2-エトキシエタノールは揮発性があり、log K_{ow} 値も-0.32 と非常に低いため、大気中から食品中に移行する可能性はないと思われる。さらに、食品からの取り込み量を、フガシティモデル化の結果を外挿することによって推定すると、得られる推定値は、多媒体調査における検出限界に基づいて、大気および飲料水について最大限に高く見積もった推定値よりも、数桁小さくなることが予想される。同様に、土壌中の 2-エトキシエタノールによる曝露量は、その放出パターンから、また、摂取量が相対的に少ないことから、大気中の場合に比べて、おそらくは無視できるほどであると思われる。

2-エトキシエタノールや、その酢酸エステルは、世界的に見ると消費者製品にはあまり用いられなくなっているが、地域によっては依然として使用されている可能性があることは否定できない。2-エトキシエタノールや、その酢酸エステルが含まれていると思われる消費者製品には、皮膚と接触する可能性のあるものが多く、吸入や経皮吸収の両方が、消費者製品での主要な曝露経路であることが予想される。製品を使用することによって体内に取り込まれる 2-エトキシエタノールの量について、最悪の場合を想定した、製品使用 1 回あたりの取り込み量と、年間の製品使用回数に基づいた平均取り込み量が、家庭用洗剤とマニキュア液で推定されている (Versar Inc., 1986)。より厳密に推定を行うための十分なデータがないことから、皮膚に接触した製品と吸入された製品の吸収率は 100%、製品から大気中への 2-エトキシエタノールの移行率は 100%と仮定されている (Table 9 を参照)。

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART C. 2-Ethoxyethanol and 2-Propoxyethanol

ほぼ毎日の頻度で使用される家庭用洗剤(スプレー式の多目的洗剤：洗剤の中で唯一成分データが得られている)を1回使用したときの最大曝露量は、吸入で1.6 mg/kg、経皮吸収で0.5 mg/kgと推定されている。完全に気化すると仮定した場合、同じ家庭用洗剤を使用したときの屋内空気中の濃度は、最大190 mg/m³に達する可能性がある。

Table 9. Upper-bounding estimates of intake of 2-ethoxyethanol from consumer products by adult Canadians.

Consumer product	Assumptions	Estimated intake per event (mg/kg body weight)	Estimated average intake (mg/kg body weight per day)
Nail polish	<p>Dermal^a</p> <ul style="list-style-type: none"> based on the upper bound of the concentration range of 0.3–1% of 2-ethoxyethanol in nail polish (Health Canada, 2001) assuming a typical quantity of product used per event for “nail polish & enamel” of 0.28 g and a maximum event frequency of 0.71 times per day for users only (USEPA, 1997) a body weight of 70.9 kg is assumed for an average Canadian adult (Health Canada, 1998b) <p style="text-align: center;"><u>(0.01) (280 mg) (0.71/day)</u> (70.9 kg body weight)</p>	0.04	0.03
All-purpose spray cleaner	<p>Inhalation^b</p> <ul style="list-style-type: none"> based on the upper bound of the concentration range of 3–5% of 2-ethoxyethanol in hard surface cleaner (Flick, 1986) assuming a mass of 76 g is used per event, a 0.47-h duration of exposure, a room volume of 20 m³, a breathing rate of 1.3 m³/h for an average adult during light-level activity and a frequency of use of 360 days/year (Versar Inc., 1986) a body weight of 70.9 kg is assumed for an average Canadian adult (Health Canada, 1998b) <p style="text-align: center;"><u>$0.05 \times 360/365 \text{ days} \times 76 \text{ g} \times 0.47 \text{ h} \times 1.3 \text{ m}^3/\text{h} \times 1000 \text{ mg/g}$</u> <u>$20 \text{ m}^3 \times 70.9 \text{ kg body weight}$</u></p>	1.6 [estimated indoor air concentration of 190 mg/m ³]	1.6
	<p>Dermal^a</p> <ul style="list-style-type: none"> based on the upper bound of the concentration range of 3–5% of 2-ethoxyethanol in hard surface cleaner (Flick, 1986) assuming an event frequency of 360 days/year, an exposed surface area of 400 cm² (both palms), a product density of 0.88 g/cm³ and a film thickness on the hands of 2.1 × 10⁻³ cm (Versar Inc., 1986) a body weight of 70.9 kg is assumed for an average Canadian adult (Health Canada, 1998b) <p style="text-align: center;"><u>$0.05 \times 360/365 \text{ days} \times 400 \text{ cm}^2 \times 0.88 \text{ g/cm}^3 \times 2.1 \times 10^{-3} \text{ cm} \times 1000 \text{ mg/g}$</u> <u>$70.9 \text{ kg body weight}$</u></p>	0.5	0.5

^a Estimates of intake by dermal absorption of 2-ethoxyethanol in liquid consumer products are based on the assumptions that a portion of the skin contacts the liquid and the amount absorbed is directly proportional to the area of exposed skin. It is assumed that all of the ingredient present in the liquid is absorbed through the skin. Standard exposure scenarios for dermal absorption of ingredients of liquid consumer products (e.g. Versar Inc., 1986; USEPA, 1997) often include recommended skin surface areas and surface film thickness depending on the type of product and the manner in which it is used. For example, in Versar Inc. (1986), surface areas assumed are 400 cm² for both palms of adult hands for scenarios involving some liquid cleaning products. Experimental data for surface film thickness are often not available for some types of consumer products and are estimated by analogy with other liquid substances.

^b Estimates of intake by inhalation are based on the assumptions that the ingredient is completely and instantaneously released from the applied product, the concentration is homogeneous throughout the assumed volume and no air exchange occurs between this volume and adjacent areas. Standard exposure scenarios for inhalation intakes of volatile ingredients of consumer products used in indoor spaces (e.g. Versar Inc., 1986; USEPA, 1997) often include recommended room volumes intended to be representative of the areas within a residence where the products are typically used. For example, in Versar Inc. (1986), a room volume of 20 m³ is assumed for tasks involving all-purpose liquid spray cleaners.

6.2.1.2 職業曝露

2-エトキシエタノールや、その酢酸エステルに職業曝露される可能性は、依然としてかなり高い。吸入および経皮による曝露の推定値を、それぞれ Table 10 と Table 11 に示す(BfR,

2003)。

Table 10. Summary of inhalation exposure data (reasonable worst case) for 2-ethoxyethanol that are relevant for occupational risk assessment.

Scenario number, area of production and use	Form of exposure	Activity	Duration (hr/day)	Frequency	Exposure metric	8-h TWA exposure concentration (mg/m ³)		Method
						8-h TWA exposure concentration (mg/m ³)	Short-term concentration (mg/m ³)	
Production and further processing in the large-scale industry								
1. Production and further processing [Table 3]	Vapour (liquid)	Charging, repair, filling, cleaning, maintenance	Shift length (assumed)	Daily	95th percentile	25	-	-
Formulation								
2. Formulation of preparations and products [Table 3]	Vapour (liquid)	Charging, repair, filling, cleaning, maintenance	2	Daily	90th percentile	18	-	-
Use of preparations								
3. Use of preparations: manual application [Table 4]	Vapour (liquid)	Brushing, rolling, cleaning	Shift length (assumed)	Daily	90th percentile	11	-	-
4. Use of preparations: spray application [Table 5]	Vapour (liquid)	Spraying, coating	Shift length (assumed)	Daily	95th percentile	90	455	Analogous data
5. Use of preparations: automated processes [Table 6]	Vapour (liquid)	Printing, textile finishing	Shift length (assumed)	Daily	95th percentile	108	-	-
6. Use of preparations in the manufacturing of electronic components [Table 7]	Vapour (liquid)	Charging, repair, cleaning, maintenance	Shift length (assumed)	Daily	Highest measurement data	4	13	Analogy/expert judgement

Table 11. Summary of dermal exposure data (reasonable worst case) for 2-ethoxyethanol that are relevant for occupational risk assessment.

Scenario number, area of production and use (maximal 2-ethoxyethanol content in the product)	Form of exposure	Activity	Frequency	Contact level ^a	Level of exposure (mg/cm ² per day)	Exposed area (cm ²)	Shift average (mg/person per day)	Method (use of gloves)
Production and further processing in the large-scale industry								
1. Production and further processing	Liquid	Charging, repair, filling, cleaning, maintenance	Daily	Intermittent	0.1–1	420	42	EASE (90% protection, suitable gloves)
Formulation								
2. Formulation of preparations and products	Liquid	Charging, repair, filling, cleaning, maintenance	Daily	Intermittent	0.1–1	420	420	EASE ^b
Use of preparations								
3. Use of preparations: manual application (50%)	Liquid	Brushing, rolling, cleaning	Daily	Intermittent	1–5	840	2100	EASE ^b
4. Use of preparations: spray application (50%)	Liquid	Spraying, coating	Daily	Intermittent	1–5	1300	3250	EASE ^b
5. Use of preparations: automated processes (50%)	Liquid	Printing, textile finishing	Daily	Intermittent	0.1–1	840	420	EASE ^b
6. Use of preparations in the manufacturing of electronic components (80%)	Liquid	Charging, repair, cleaning, maintenance	Daily	Incidental	0–0.1	420	34	EASE ^b

EASE, Estimation and Assessment of Substance Exposure.

^a Contact level according to the EASE model.

^b Gloves are not regularly worn; therefore, the EASE estimation is made for the unprotected worker (without gloves).

6.2.2 2-プロポキシエタノール

2-プロポキシエタノールへのヒトの曝露に関するデータは得られていない。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

7.1 2-エトキシエタノール

体内動態、代謝、全身毒性に関する試験から得られたデータによると、2-エトキシエタノールは、経口、吸入、または経皮曝露によって、ヒトおよび実験動物に速やかに吸収され、全身に広く分布する。ヒトおよび実験動物では、2-エトキシエタノールは、アルコール脱水素酵素により酸化されて中間体の 2-エトキシアセトアルデヒド (EALD) になり、次いで、アルデヒド脱水素酵素により速やかに 2-エトキシ酢酸 (EAA) に変換される。EAA は、主要な、かつおそらく活性のある代謝物であり、主に尿中に排泄される。ラットでは、EAA は、グリシン抱合を受けるか、または、*O*-脱エチル化された後、さらに代謝されて二酸化炭素になると考えられる。げっ歯類の二次経路には、ミクロソームの P450 混合機能オキシダーゼが関与し、脱エチル化反応が生じ、アセトアルデヒドとエチレングリコールが生成される。それぞれの代謝経路の概要を、Figure 1 に示す。

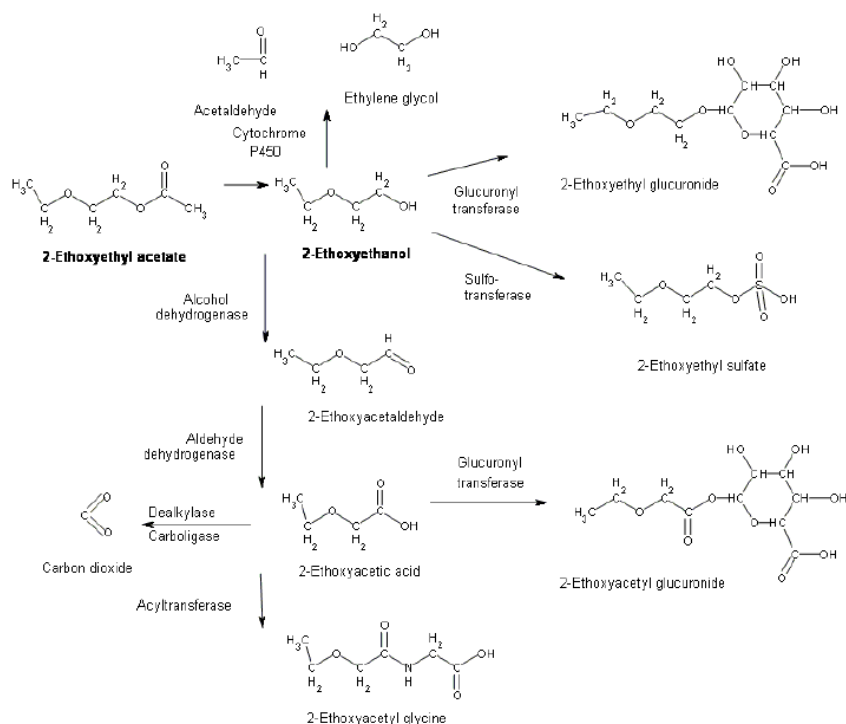


Figure 1. Metabolism of 2-ethoxyethanol.

Kezic et al. (1997) は、ドイツ人のボランティア 5 名(男性 2 名、女性 3 名)を被験者として、気体および液体の 2-エトキシエタノールへの曝露による経皮吸収試験を行っている。3700 mg/m³ の濃度の 2-エトキシエタノールに、前腕および手の約 100 cm² の皮膚面が 45 分間曝露され、液体の 2-エトキシエタノールには、前腕の約 27 cm² の皮膚面が 15 分間曝露された。取り込み量の測定には、尿中 EAA が用いられた。2-エトキシエタノールの吸収速度の平均と標準偏差は、気体の場合(透過速度)がそれぞれ 19 cm/時、6 cm/時であり、液体の場合(流入速度)がそれぞれ、0.7 mg/cm²/時、0.3 mg/cm²/時であった。気体の吸入・経皮複合経路曝露において、皮膚からの取り込み量は 42%と推定された。

Angerer et al. (1990) のヒトにおける試験から、皮膚への直接接触があった場合は、常に経皮吸収が支配的であることが示唆されている。ニスの工場の労働者 12 名を対象に、2-エトキシエタノールと酢酸 2-エトキシエチルを含む特定のニスの製造中に行われた調査では、作業場の 2-エトキシエタノールや酢酸 2-エトキシエチルの空気中濃度と、代謝物である EAA の尿中濃度との間に相関性が認められず、このことについて著者は、経皮吸収がかなり多いためではないかと示唆している。

[¹⁴C]2-エトキシエタノールを用いた *in vivo* 試験では、原液をラットの皮膚に局所的に塗布して 24 時間閉塞状態とすると、塗布した量の 25%が吸収された。2-エトキシエタノールは、皮膚を介して急速に浸透するため、皮膚では代謝されず、皮膚接触に続く全身的曝露は、親化合物に対するものであると考えられる。分離皮膚試料を用いたラットとヒトの皮膚の *in vitro* 比較試験によって、ヒトにおける 2-エトキシエタノールの吸収率(8%)は、ラット(20%)の約 3 分の 1 であることが示されている (Lockley et al., 2002)。

ビーグル犬の皮膚を用いた *in vitro* 試験では、皮膚 1 cm²あたりの 2-エトキシエタノールの吸収速度が、2.3 mg/時と算出されている (Guest et al., 1984)。ヒトの皮膚を用いた *in vitro* 試験では、皮膚 1 cm²あたりの 2-エトキシエタノールの吸収速度が、0.8 mg/時と算出されている (Dugard et al., 1984)。

Sprague-Dawley ラットの雌 3 匹を、濃度 1596 mg/m³ の 2-エトキシエタノールに 2 時間全身曝露したところ、血中から平均 121 µg/mL の濃度の 2-エトキシエタノールが検出されたことが報告されている (Römer et al., 1985)。

ビーグル犬を用いた吸入試験では、酢酸 2-エトキシエチルが肺から急速に吸収されたことが報告されている。この試験では、4 匹の雄を、270 mg/m³ の濃度で 5 時間全身曝露させた。曝露の間、いくつかの時点で吸気と呼気が採取された。吸入された酢酸 2-エトキシエチルの約 80%が、曝露開始から 10 分間で吸収された。その後、呼気中の酢酸 2-エトキシエチル濃度が上昇し、曝露開始から 3 時間～5 時間では、吸収量は 68%であった (Guest et al.,

1984)。

雄の Sprague-Dawley ラットに、230 mg/ kg 体重の 2-エトキシエタノールを単回経口投与して排泄経路を調べた結果、96 時間までの ^{14}C の尿中排泄率は、76~80%であった。生体内変換の主要な経路は EAA への酸化であり、その後、この酸化代謝物の一部がグリシンと抱合する。投与量の 73~76%に相当する量が、主要な代謝物である EAA と 2-エトキシアセチルグリシンとなり、尿中に排泄される (Cheever et al., 1984)。

2-エトキシエタノールの毒物動態と代謝の種差に関するデータは、ほとんど得られなかったが、吸入された 2-エトキシエタノールを吸収する程度は、ヒトのほうがラットより大きいことを示唆するデータが見つかっている。マスクを着用したボランティア(1 群あたり 5~10 名)を、10、20、40 mg/m³ の濃度の 2-エトキシエタノールに安静下で 4 時間曝露した試験では、吸入された 2-エトキシエタノールが急速かつ広範囲にわたって吸収されたことが報告されている。呼気内濃度の測定に基づくと、吸入された 2-エトキシエタノールの体内保持率は約 64%であった(約 0.25、0.5、1.0 mg/kg 体重の適用量に相当)。取り込み率は環境濃度に比例して上昇したが、体内保持率は曝露濃度の影響を受けていないことから、代謝クリアランス能が飽和していなかったことが示唆される。曝露開始とほぼ同時に、定常状態のレベルに達している。曝露中および曝露停止後 38 時間以内に、吸収された量の 21~26%が尿中に排泄されている。尿中排泄は、曝露の 1 時間目から急速に増加し、曝露終了後 3~4 時間で排泄速度は最大に達し、その後、指数関数的にゆっくり減少し、半減期は 42 時間と推定された (Groeseneken et al., 1986b,c, 1988)。放射標識された 2-エトキシエタノールに、19 mg/m³ の濃度で 5.7 時間、または 170 mg/m³ の濃度で 6 時間、ラットを曝露(鼻部のみ)した試験で、排泄物と試験 66 時間での屠殺体について、および曝露中に呼気中に排出された未変化体に関して放射能測定が行われ、吸入された 2-エトキシエタノールのうち 28~29%が、呼吸器系から吸収されることが示された。吸収された 2-エトキシエタノールのうち、37~38%は、放射標識された二酸化炭素として、72 時間にわたって呼気中に排泄され、46%は尿中に排泄され、1~2%は糞便中に排泄され、10~11%は屠体中に残存していた (Kennedy et al., 1993)。関連するデータは非常に乏しいが、ヒトはラットに比較して、2-エトキシエタノールが EAA に変換される割合が大きく、その後の EAA 腎クリアランスが遅い可能性がある (Groeseneken et al., 1988)。したがって、活性があると推定されるその代謝物の血中濃度は、ラットよりヒトの方が高く、その代謝物の血中存続時間も、ヒトの方が長い可能性がある。同等の低用量の 2-エトキシエタノールを投与した場合、ヒトにおける EAA の尿中排泄は、消失半減期が長く(平均 42 時間)、EAA の抱合体がなく、回収率が高いという点でラットとは相違していた (Groeseneken et al., 1988)。

ラットを未標識 2-エトキシエタノールに曝露したところ、尿中に排泄される遊離型 EAA と 2-エトキシアセチルグリシンの総量は、吸収された量のわずか 30%であり、これは、曝

露経路が代謝プロファイルにかなり大きな影響を及ぼしている可能性を示唆する (Jönsson et al., 1982)。EAA の生物学的排泄半減期は、ラットやイヌ (Guest et al., 1984) に比較して、ヒトは 2.5~3 倍長い。曝露終了後のどの時点においても、EAA 排泄量は、吸収された 2-エトキシエタノールの量に比例しているという知見が得られている (Guest et al., 1984; Groeseneken et al., 1987a)。

酢酸 2-エトキシエチルは、2-エトキシエタノールの酢酸エステル誘導体である。労働環境や居住環境で使用されており、体内では、様々な組織に含まれているエステラーゼによって、速やかに加水分解されて 2-エトキシエタノールになる (Stott & McKenna, 1985)。健康な男性のボランティア 10 名を被験者として、酢酸 2-エトキシエチルへの曝露中と曝露後における EAA の尿中排泄を調査した結果が報告されている (Groeseneken et al., 1987b)。EAA の尿中排泄の半減期は、 2.2 ± 0.1 時間であると思われる。曝露終了後、EAA の排泄は増え続けて、3~4 時間後にピークに達する。その後の減少の様子からすると、概して半減期は 3.6 ± 1.8 時間であると考えられる。EAA の排泄は、1 回目のピークの約 3 時間後に、2 回目のピークが観察されているが、これは、末梢領域から体幹領域に、酢酸 2-エトキシエチルまたは EAA、もしくはその両方の再分布が起こったものと説明できる。平均すると、吸収された酢酸 2-エトキシエチルの $22.2 \pm 0.9\%$ が、42 時間以内に回収されている。

Veulemans et al. (1987b) は、酢酸 2-エトキシエチルと 2-エトキシエタノールへの職業曝露を連日受けているベルギー人女性 5 名を被験者として、EAA の尿中排泄率を、通常作業の 5 日間と、12 日間の作業休止後の 7 日間調査した。2-エトキシエタノールの当量で表した総曝露濃度の平均は、 14.0 mg/m^3 であった。ベルギーにおける現在の職業曝露限界値 (OEL) をわずかに上回る値も散見された。両化学物質に関する 1 日の混合曝露プロファイルは、どちらかと言えば、1 回目の観察の方が安定していた。EAA について得られた推算値 $150 \pm 35 \text{ mg/g}$ が、2-エトキシエタノールの OEL (19 mg/m^3) または酢酸 2-エトキシエチルの OEL (27 mg/m^3) で、5 日間、交代勤務での全就労時間にわたって反復曝露された場合に相当する量であることが示された。

妊娠中のラットおよびヒトに関して、2-エトキシエタノール(と酢酸 2-エトキシエチル)の吸収・代謝・分布・排泄の生理学的薬物動態 (PBPK) モデルが作成されている (Gargas et al., 2000a)。Gargas et al. (2000a) の試験の目的は、Tylet et al. (1988) が報告した発生影響についてのラットの無影響濃度 (NOEC) と最小影響濃度 (LOEC) に相当する、ヒトの曝露濃度 (mg/m^3 空気中) を求めるのに使用できる PBPK モデルを作成することであった。このモデルは、2-エトキシエタノールについて作成されたものに基づいている (Gargas et al., 2000b; Hays et al., 2000)。モデルは、3 つのサブモデル (酢酸 2-エトキシエチル、2-エトキシエタノール、EAA に関する各サブモデル) で構成され、それぞれのサブモデルには、肺、肝、脂肪、ならびにゆっくりと十分に灌流される組織に当てはまる個別のコンパートメントが含まれて

いる。胎仔は、十分に灌流される組織のコンパートメントに当てはめられた。妊娠中の Sprague-Dawley ラットを、NOEC と LOEC の報告値に相当する濃度の酢酸 2-エトキシエチルに曝露した。2-エトキシエタノールと EAA の母体血液中、母体尿中、胎仔組織中の濃度を用いて、ラットのモデルが検証され、さらに、げっ歯類のモデルでヒトにおける動態が予測できるかどうか、別の研究者によって収集されたデータを用いて検証された。EAA の循環血中濃度を推定するためのモデルは、そのモデルを用いてラットにおける EAA の血中、尿中、胎仔組織中の濃度を正確に予測することができたため、妥当であると判断された。ラットにおける酢酸 2-エトキシエチルの NOEC (270 mg/m^3) に相当する、ヒトにおける吸入濃度は、母動物における血中濃度の曲線下面積 (AUC) の日平均値を用いると 140 mg/m^3 、母動物における最高血中濃度 (C_{max}) を用いると 220 mg/m^3 であると推測された。ラットにおける酢酸 2-エトキシエチルの LOEC (550 mg/m^3) に相当する、ヒトにおける吸入濃度は、母動物における血中濃度の曲線下面積 (AUC) の日平均を用いると 300 mg/m^3 、母動物における最高血中濃度 (C_{max}) を用いると 440 mg/m^3 であると判断された。このモデルは、OEL の導出に用いられ、その値が提示されている (Sweeney et al., 2001)。ただし、その提示に際しては、経皮曝露については、ごく僅かであるか、まったく起こらないものと仮定されている。

経皮吸収は、特に労働環境では重要な曝露経路である可能性があるため、吸入曝露量だけでは、生物学的曝露量を示すのに十分ではない。代謝物である EAA の尿中濃度は、全曝露量についての特異的で適切な指標として使用できる (Groeseneken et al., 1987a,b; Veulemans et al., 1987a,b, 1993; Lowry, 1996)。

7.2 2-プロポキシエタノール

2-プロポキシエタノールの経気道吸収に関するデータは、得られなかった。酢酸 2-プロポキシエチルへの吸入曝露を受けたたイヌでは、74%が体内に取り込まれたことが報告されている (Guest et al., 1984)。

2-プロポキシエタノールと酢酸 2-プロポキシエチルの経皮吸収は比較的高いことが、*in vitro* で示されている。皮膚からの取り込み量の測定値は、2-プロポキシエタノールが $2.3 \text{ mg/cm}^2/\text{時}$ (ラットの無傷皮膚)、 $0.58 \text{ mg/cm}^2/\text{時}$ (ヒトの角質層) (Barber et al., 1992)、酢酸 2-プロポキシエチルが $1.02 \text{ mg/cm}^2/\text{時}$ ($116 \text{ nmol/cm}^2/\text{分}$ 、イヌの無傷皮膚) (Guest et al., 1984) であった。皮膚からの取り込み量は、吸入による取り込み量を上回っている可能性があることが示唆されている。ただし、ラットを約 450 mg/kg の濃度で 2-プロポキシエタノールに経皮曝露した試験の結果、曝露期間中 (6 時間) の吸収率は、27%未満であった (Boatman et al., 1998)。

2-プロポキシエタノールも酢酸 2-プロポキシエチルも、その体内分布に関する試験データは、見つからなかった。37°C では、エチレングリコールエーテル類のオリーブ油/水分配係数は、0.015~0.77 である。構造的に関連のある化合物のイソプロポキシエタノールと酢酸 2-エトキシエチルに関しては、オリーブ油/水分配係数は、それぞれ 0.13、1.3 である (Johanson & Dynesius, 1988)。イソプロポキシエタノールの K_{ow} は、2.7 である ($\log K_{ow} = 0.43$) (Tanii et al., 1992)。これらの値から、2-プロポキシエタノールも酢酸 2-プロポキシエチルも、脂肪組織に蓄積することはないと考えられる。

2-プロポキシエタノール、酢酸 2-プロポキシエチルともに、その代謝に関するデータは文献に見つからなかった。酢酸 2-プロポキシエチルは、他のグリコールエーテルエステルと同様、体内では急速に生体内変換されて、相応のグリコールエーテル、すなわち 2-プロポキシエタノールになる。この理由から、酢酸エステルに関するデータを、本 CICAD に含めてある。

代謝には、主にアルコール脱水素酵素とアルデヒド脱水素酵素が関与していると考えられる。高用量曝露を受けた実験動物では、グリコールエーテルは、硫酸塩またはグルクロン酸に抱合され、エーテル結合の開裂に続いてエタンジオールの生成が起こる。代謝物はすべて尿中に排泄される。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回曝露

8.1.1 2-エトキシエタノール

2-エトキシエタノールは、経口曝露により実験動物において軽度~中等度の急性毒性を示し、ラットの半数致死量(LD₅₀)として、2125~5490mg/kg 体重の範囲の値が報告されている (Laug et al., 1939; Smyth et al., 1941; Carpenter, 1947; Carpenter et al., 1956; Stenger et al., 1971; Truhaut et al., 1979; Krasavage & Terhaar, 1981; Dow Chemical Company の未公表データ, Clayton & Clayton, 1982 で引用; Cheever et al., 1984)。また、吸入曝露または経皮曝露により軽度の毒性を示し、ラットの半数致死濃度(LC₅₀)として 16000 mg/m³(4 時間)、ラットとマウスの LC₅₀として 5500~7400 mg/m³(7 時間または 8 時間) (Werner et al., 1943a; Pozzani et al., 1959; Shell の未発表データ, Tyl et al., 1988 で引用; ECETOC, 1995)、24 時間閉塞適用によるウサギの経皮 LD₅₀として 3314~3920 mg/kg 体重 (Carpenter et al., 1956; Krasavage & Terhaar, 1981; Daughtrey et al., 1984) の範囲の値が報告されている。2-エトキシエタノールによる急性毒性の標的部位は、造血系、肝臓、腎臓、胃などである。

8.1.2 2-プロポキシエタノール

2-プロポキシエタノールの経口急性毒性は低い。経口投与による半数致死量(LD₅₀)については、ラットで3100 mg/kg 体重(Katz et al., 1984)、マウスで1800 mg/kg 体重(Krasavage & Terhaar, 1981)という値が報告されている。高用量経口投与による毒性の臨床徴候として、不活発、努力性呼吸、脱力、振戦、衰弱、死亡などが報告されている。LD₅₀については、古い文献であるが、ラットに対する経口投与で4400 mg/kg 体重、ウサギに対する経皮投与で900 mg/kg 体重という値が報告されている(Smyth et al., 1969)。さらに別の文献では、ウサギに対する経皮投与で1300 mg/kg 体重という LD₅₀ 値も報告されている(Krasavage & Terhaar, 1981)。モルモットに対する24時間閉塞適用による経皮投与においては、4500 mg/kg 体重群ではすべて死亡したが、900 mg/kg 体重群では5匹ともすべて生残したことが報告されている(Katz et al., 1984)。

酢酸 2-プロポキシエチルも急性毒性が低く、ラットにおける経口投与での LD₅₀ については、9500 mg/kg 体重という値が示されている(Katz et al., 1984)。また、18000 mg/kg 体重の酢酸 2-プロポキシエチルを24時間閉塞適用により経皮投与した5匹のモルモットは、全数が生残した(Katz et al., 1984)。

2-プロポキシエタノールに4800 mg/m³または9100 mg/m³の濃度で、または酢酸 2-プロポキシエチルに5700 mg/m³の濃度で6時間曝露されたラットは、全例が死亡せず、尿中ヘモグロビン以外には、曝露による影響が認められなかったことが報告されている(Katz et al., 1984)。古い文献であるが、ラットを2-プロポキシエタノールに4時間曝露した試験では、8500 mg/m³の濃度では約半数が死亡したと報告されている(Carpenter et al., 1949)。別の試験において、260 mg/m³の濃度で4時間曝露された雌ラットでは赤血球浸透圧脆弱性の顕著な亢進が認められたが、この症状は140 mg/m³の濃度では認められなかったことが報告されている(Carpenter et al., 1956)。

古い文献であるが、マウスを用いた7時間吸入試験(Werner et al., 1943a)のデータから、2-プロポキシエタノールの LC₅₀ 値は6400 mg/m³と推定される。致死濃度に近い濃度での曝露においては、呼吸困難、脾臓鬱血、顕著なヘモグロビン尿が認められ、さらに少数例で間質性腎炎も認められている。

8.2 刺激および感作

8.2.1 2-エトキシエタノール

2-エトキシエタノールとその酢酸エステルは、極めて低い皮膚刺激性や眼刺激性しか報告されていない(Werner et al., 1943b; Carpenter & Smyth, 1946; Truhaut et al., 1979; Krasavage & Terhaar, 1981; Barbee et al., 1984; Daughtrey et al., 1984; Kennah et al., 1989)。2-エトキシエタノールについては、モルモットを用いた Magnusson and Kligman マキシミゼーション法では、皮膚感作性は示されていない(Zissu, 1995)。

8.2.2 2-プロポキシエタノール

2-プロポキシエタノールの原液を 24 時間閉塞適用して経皮曝露させたモルモットでは、軽微な刺激症状(紅斑と浮腫、1 週間以内に治癒)が認められ、10 日間の反復曝露により刺激性に増強傾向が認められている(Katz et al., 1984)。

2-プロポキシエタノール 0.1 mL をウサギの眼に滴下したところ、中等度～重度の刺激症状(発赤、浮腫、虹彩炎、角膜混濁)が認められ、これらの影響は 2 週間以内に消散し、また、滴下後ただちに水で眼を洗った場合には刺激症状が軽減されたことが報告されている(Katz et al., 1984)。

モルモット 10 匹の皮膚に、原液の 2-プロポキシエタノールを週 1 回 6 時間、3 週間反復適用し、その 2 週間後に、原液の 2-プロポキシエタノールでの感作惹起用パッチを施すという手順で(アジュバントを用いない)Buehler テストが行われたが、感作の所見は報告されていない(Shepard, 1988a)。

また、モルモット 10 匹の足蹠に、1%の濃度の 2-プロポキシエタノールを(アジュバントとともに)皮下注射し、その 7 日後に 10%の濃度の 2-プロポキシエタノールを皮膚パッチ適用した試験でも、感作の所見は認められていない(Shepard, 1988b)。感作の誘導と惹起に 1%の濃度の 2-プロポキシエタノールを用いた同様の試験では、5 匹中 1 匹に、弱い陽性反応が認められている(Katz et al., 1984)。

8.3 短期曝露

8.3.1 2-エトキシエタノール

短期経口曝露による影響を調べた試験が、僅かながら入手できている。それらによると、2-エトキシエタノールに反復曝露されたラット(919 mg/kg 体重/日で飲水投与)、マウス(1000 mg/kg 体重/日で強制経口投与)、およびイヌ(186 mg/kg 体重/日でカプセル投与)において、精巣への組織病理学的な影響(変性または萎縮)や精巣重量減少が観察され(Stenger et al., 1971; Nagano et al., 1979, 1984; NTP, 1993)、精巣は感受性の高い標的臓器であると思われる。酢酸 2-エトキシエチルでは、1000 mg/kg 体重/日以上を強制経口投与したマウスにおいて、2-エトキシエタノールの場合と同様の影響が精巣に認められている(Nagano et al., 1979, 1984)。胸腺相対重量の減少も、(精巣への影響が認められた用量より低い)357 mg/kg 体重/日以上を飲水投与したラットで認められているが、これよりはるかに高い用量で曝露されたマウスでは、胸腺への影響は認められていない(NTP, 1993)。白血球数減少やヘマトクリット減少などの血液学的影響も、2-エトキシエタノールまたはその酢酸エステルを、2000 mg/kg 体重/日以上を用量で強制経口投与したマウスで認められている(Nagano et al., 1979, 1984)。血液学的パラメータへの影響を調べたもう 1 件の短期経口曝露試験では、イヌに、ゼラチンカプセルに入った 2-エトキシエタノールを 46~186 mg/kg 体重/日の用量で 13 週間投与したところ、5 週間後にヘモグロビン濃度とヘマトクリット値の軽微な低下が用量依存的に認められたことが報告されているが、統計的有意性については触れられていない(Stenger et al., 1971)。

2-エトキシエタノールまたは酢酸 2-エトキシエチルへの短期吸入曝露による毒性に関して得られたデータは、発生毒性の調査を主な目的としてデザインされた試験のもの、少ない頭数のイヌを用いた規模の小さい 2 件の古い試験のものに限られている。Doe (1984) は、妊娠中のラットを 940 mg/m³ の濃度の 2-エトキシエタノールに 10 日間吸入曝露し、赤血球パラメータの変化を認めたが、190 mg/m³ の濃度では血液への影響が認められなかったことを報告している。同様に、Tylet al.(1988)は、妊娠中のラットを 370 mg/m³ 以上の濃度の 2-エトキシエタノールで吸入曝露させ、血液学的パラメータ(赤血球、白血球、血小板)の変化を認めたことを報告している。ウサギでは、妊娠中の雌を最高濃度 660 mg/m³ の 2-エトキシエタノールに吸入曝露させたところ、血液への影響は認められなかったが、酢酸 2-エトキシエチルへの吸入曝露では、最高濃度(2-エトキシエタノールでは 1500 mg/m³ の濃度に相当)でヘモグロビン濃度の低下が認められたことが報告されている(Doe, 1984)。

2-エトキシエタノール蒸気に 3100 mg/m³ の濃度で 12 週間吸入曝露させたイヌでは、貧血に特徴的な血液学的パラメータの変化(赤血球への影響)と尿中シュウ酸カルシウム結晶の増加が認められている(Werner, 1943b)。ただし、酢酸 2-エトキシエチルに 2200 mg/m³ の濃

度で6ヵ月間吸入曝露させたイヌでは、同様の影響は認められていない(Carpenter, 1947)。これらの試験では、少数の器官について組織病理学的検査が行われ、いずれの試験でも変化は認められていない。

8.3.2 2-プロポキシエタノール

CR(COBS)CD:BR ラット(1群あたり10匹)群に、2-プロポキシエタノールを0、200、400、800、1600 mg/kg 体重/日の用量で6週間強制経口投与した。400 mg/kg 体重/日以上用量で各群10匹中1~3匹が死亡したが、最低用量(200 mg/kg 体重/日)群では全例が死亡しなかった。最高用量(1600 mg/kg 体重/日)群では、摂餌量減少と体重増加の緩徐化も認められている。尿中ヘモグロビンが、400 mg/kg 体重/日以上用量群では全例に、最低用量群では10匹中2匹に認められている。ヘモグロビン値の低下と赤血球数の減少が、すべての被験動物で認められている。高用量群では、脾臓の相対および絶対重量は増加したが、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)は低下した(Katz et al., 1984)。

酢酸2-プロポキシエチルを用いた同様の試験では、最高用量(4400 mg/kg 体重/日)群は全例(10匹)が死亡し、最低用量(2200 mg/kg 体重/日)群は全例が生残した。それ以外は、2-プロポキシエタノールの場合と同様の影響が報告されている(Katz et al., 1984)。

妊娠中のラットを、空気中濃度425~1700 mg/m³の2-プロポキシエタノールに1日6時間、10日間曝露した試験では、網状赤血球(未熟赤血球)数の増加と赤血球の軽微な多染性(ヘモグロビン含量のばらつき)が認められている。6日目と7日目に、425 mg/m³濃度群の30匹中1匹に赤色尿が認められている。850 mg/m³以上の濃度では、赤血球数減少、MCV上昇、MCH上昇、脾臓重量増加が認められている。曝露1日目には、摂餌量減少と一過性の赤色尿が認められている。組織学的変化としては、特に1275 mg/m³と1700 mg/m³の濃度で、大赤血球と赤血球大小不同(赤血球の大きさの大型化と不均一化)が認められている。曝露の影響は、脾臓、肝臓、胸腺にも認められた(脾臓では鬱血とヘモジデリンの蓄積、肝臓では細胞質の褪色、胸腺では髄質の壊死性変化)が、腎臓、骨髄、腸間膜リンパ節には認められていない(Krasavage & Katz, 1985)。

ラットを、425~3400 mg/m³の濃度の2-プロポキシエタノールに1日6時間、週5日間、11日間曝露させた2週間吸入試験が行われている。ヘモグロビン尿が、1日目と2日目の曝露後のみであるが、3400 mg/m³では雌雄ともに、1700 mg/m³では雄に認められている。これらの濃度では、末梢血、脾臓、肝臓、腎臓への軽微な影響も認められており、末梢血においては赤血球数の減少、MCVとMCHの増加、脾臓においては暗色化、顆粒状化、絶

対重量と相対重量の増加、鬱血、髄外造血、肝臓においてはヘモジデリンの蓄積、腎臓においては髄外造血が報告されている。850 mg/m³ では影響は認められていない(Katz et al., 1984)。

酢酸 2-プロポキシエチルを用いた同様の試験では、ヘモグロビン尿が、4900 mg/m³ 濃度群で雌雄のラットに、2400 mg/m³ 濃度群と 1200 mg/m³ 濃度群で雌のラットに認められている。2400 mg/m³ と 4900 mg/m³ の濃度では、2-プロポキシエタノールの場合と同様、末梢血、脾臓、肝臓、腎臓への軽微な影響(髄外造血など)が認められている。600 mg/m³ では、影響は認められていない(Katz et al., 1984)。これらの影響は、妊娠 6～15 日目に 600～4900 mg/m³ の濃度の酢酸 2-プロポキシエチルに 1 日 6 時間曝露されたラットでも認められており、1200 mg/m³ では MCV の軽微な上昇も認められている(Krasavage & Katz, 1984)。

ラットを、1300 mg/m³ の濃度の 2-プロポキシエタノールに、1 日 7 時間、週 5 日間、5 週間にわたり曝露した試験では、ヘモグロビン値と赤血球数の一時的な減少と、血液に占める未熟顆粒球の割合の上昇が認められている。組織学的検査により、一部の個体に、骨髄の脂肪変性と肝臓の細胞質密度の低下が認められている。網状赤血球数への影響は認められていない(Werner et al., 1943c)。

妊娠中のウサギを、530～2100 mg/m³ の空気中濃度の 2-プロポキシエタノールに 2 週間曝露させた試験では、2 日間の曝露後に赤色尿が 15 匹中 1 匹に認められたこと以外に、有害影響は認められていない(Krasavage et al., 1990)。

8.4 中期曝露

8.4.1 経口

8.4.1.1 2-エトキシエタノール

ラットに、2-エトキシエタノールを経口投与した亜慢性試験がいくつか確認された(Stenger et al., 1971; Krasavage & Vlaovic, 1982; NTP, 1993)。これらの試験では、重要な標的は雄性生殖器官と血液であることが示されている。

NTP(1993)による試験では、F344/N ラット(1 群あたり雌雄各 10 匹)に、2-エトキシエタノールが、0、1250、2500、5000、10000、20000 mg/L の濃度(雄では 0、109、205、400、792、2240 mg/kg 体重/日の曝露量、雌では 0、122、247、466、804、2061 mg/kg 体重/日の曝露量に相当すると推定される)で、13 週間飲水投与された。投与濃度の高い 2 つの群(10000 mg/L、20000 mg/L)と対照群(0 mg/L)では、すべての個体について広範な組織学的検査が

行われ、投与濃度の低い3つの群(1250 mg/L、2500 mg/L、5000 mg/L)では、主要な臓器の組織学的検査が行われた。曝露開始から1週間後、3週間後、13週間後に、血液学的検査、臨床化学検査、尿検査が行われた。2500、5000、10000 mg/Lの濃度群(雄では205、400、792 mg/kg 体重/日の曝露量に、雌では247、466、804 mg/kg 体重/日の曝露量に相当)では、精子形態検査もしくは陰細胞診が行われた。

雄では、曝露量が205 mg/kg 体重/日以上で、用量依存的に前立腺の萎縮が認められ、用量依存性は明確ではなかったが、精原細胞と精子の濃度の顕著な減少も認められている。また、曝露量が400 mg/kg 体重/日以上で、用量依存的に精巣変性が認められている。

雌では、曝露開始から1週間後の検査で、大球性(MCV 低下)、低色素性(MCHC 低下)、および再生像が乏しいことを特徴とする軽度の貧血と、中等度～重度の血小板減少、そして中等度の白血球減少が認められている。曝露量が247 mg/kg 体重/日という低用量でも、大部分は一過性であるが、いくつかのパラメータに影響が認められ、血小板数への影響は、曝露量が122 mg/kg 体重/日でも、3週目と13週目の検査で認められている。貧血の重症度は、曝露開始から3～13週間後にかけて、中等度に進行していったと考えられ、中等度の血小板減少と重度の白血球減少が伴い、その後重度の白血球増加へと移行した。脾臓と肝臓における造血作用の亢進とヘモジデリン色素沈着も認められたが、血液学的影響により二次的に生じたものと考えられている。

雄でも、軽度の貧血(雌と同じく、大球性で低色素性、かつ再生像に乏しいもの)が、曝露量が792 mg/kg 体重/日以上で、曝露開始1週間後の検査ですでに認められている。貧血の重症度は、曝露時間依存的に上昇し、3週目と13週目の検査では中等度～重度の貧血が認められている。400 mg/kg 体重/日以上で、1週間後の検査で、軽度の血小板減少と白血球減少も認められている。血小板減少は、有意な減少ではなかったため、可逆的であるように思われたが、白血球減少の重症度は、13週間後の検査で中等度と判定されている。

一般毒性や肝機能障害を示す臨床化学的パラメータの変化が、曝露量が205 mg/kg 体重/日以上で雄と、466 mg/kg 体重/日以上で雌で認められている。

胸腺、精巣、前立腺、血液への影響に基づき、雄ラットの最小毒性量(LOAEL)は205 mg/kg 体重/日、無毒性量(NOAEL)は109 mg/kg 体重/日と判断されている。雌ラットのNOAELについては、血液パラメータの中にはより低い曝露量で、一過性に变化したものもあったが、血液学的変化とこれに関連する組織病理学的変化に基づき、466 mg/kg 体重/日と判断されている(NTP, 1993)。

別の系統のラットを用いた別の亜慢性経口試験でも、同様の影響が認められている。CR,COBS,CD,BR 系ラット(1 群あたり 10 匹)に、2-エトキシエタノールを 0、450、900、1800 mg/kg 体重/日で週 5 日間、6 週間強制経口投与した試験では、900 mg/kg 体重/日以上での曝露群で、貧血に特徴的な血液学的影響と白血球パラメータの変化が認められている。この試験では、広範な組織学的検査と血液学的検査、臨床化学的検査が行われた(Krasavage & Vlaovic, 1982)。また別の試験では、Wistar ラット(1 群あたり雌雄各 5 匹)群を、強制経口投与により、0、46、93、186 mg/kg 体重/日に相当する用量で 13 週間曝露するか、93 または 186 mg/kg 体重/日で 59 日間曝露した後、さらに 372 または 743 mg/kg 体重/日で 30 日間曝露した。5 週目、9 週目、13 週目に、広範な組織学的検査と、ヘモグロビン濃度とヘマトクリット値のみの血液学的検査が行われた(Stenger et al., 1971)。ヘモグロビン濃度とヘマトクリット値の減少が、93 mg/kg 体重/日で 59 日間曝露した後、さらに 372 mg/kg 体重/日で 30 日間の曝露を行った群で認められている。ヘモジデリン色素沈着も両系統のラットの脾臓に認められており、この影響に関する Wistar ラットに対する最小影響量は 186 mg/kg 体重/日と判断されている。雄の生殖器官への影響(精巣の重量減少、萎縮、変性など)と精子パラメータへの影響(精子の変性と精液過少)が、Krasavage & Vlaovic (1982)の試験では、450 mg/kg 体重/日(試験した最低用量)以上で 6 週間曝露した群で、Stenger et al.(1971)の試験では、186 mg/kg 体重/日で 13 週間曝露した群で認められている。後者の試験では、93 mg/kg 体重/日で 13 週間曝露した群ではそうした影響が認められなかったため、NOAEL は 93 mg/kg 体重/日と判断された。Krasavage & Vlaovic(1982)の試験では、胃と骨髄の組織病理学的変化も、450 mg/kg 体重/日以上で曝露された群で認められている。

マウスを用いて 2-エトキシエタノールの亜慢性経口曝露による影響を調べた試験が、1 件のみ見つかった。この試験(NTP, 1993)では、B6C3F1 マウス(1 群あたり雌雄各 10 匹)に、0、2500、5000、10000、20000、40000 mg/L(雄では約 0、587、971、2003、5123、7284 mg/kg 体重/日、雌では 0、722、1304、2725、7255、11172 mg/kg 体重/日に相当)で 13 週間飲水投与された。高用量群と対照群では、すべての個体について広範な組織学的検査が行われ、低用量群では、副腎(雌)、脾臓、精巣の組織学的検査が行われた。0、5000、10000、20000 mg/L 投与群では、精子形態検査と膣細胞診が行われた。この試験の結果に基づくと、マウスはラットよりも、2-エトキシエタノールによる毒性作用に対する感受性が低いと思われる。マウスにおける標的器官は、ラットの場合と同じく、雄性生殖系であり、5123 mg/kg 体重/日以上での曝露群で精巣重量への影響が、7284 mg/kg 体重/日曝露群で精巣への組織病理学的影響が、5123 mg/kg 体重/日以上での曝露群で精子パラメータへの影響が認められている。一方、雌では、1304 mg/kg 体重/日以上での曝露群で、発情周期への影響が認められている。マウスでは血液学的検査が行われていないが、雄は最高用量での曝露群で、雌は 7255 mg/kg 体重/日以上での曝露群で、脾臓造血が認められている。ややまれな病変であるが、

著しい脂質空胞化に起因する副腎 X 帯の肥厚の発生率が、2725 mg/kg 体重/日以上曝露群の雌マウスで有意に増加した。1304 mg/kg 体重/日で認められた増加は有意ではなかったが、ラットでは、どの亜慢性経口試験でも、この病変は認められていない。この試験に基づき、マウスの雄と雌の LOAEL は、それぞれ 5123 mg/kg 体重/日と 1304 mg/kg 体重/日、NOAEL は、それぞれ 2003 mg/kg 体重/日と 722 mg/kg 体重/日と判断される。

8.4.1.2 2-プロポキシエタノール

2-プロポキシエタノールの中期経口曝露試験のデータは確認できなかった。

8.4.2 吸入

8.4.2.1 2-エトキシエタノール

2-エトキシエタノールとその酢酸エステル亜慢性吸入毒性に関するデータは、ラットとウサギを用いた古い試験のものしか見当たらなかった。2-エトキシエタノールに 94 mg/m³ 以上の濃度で 13 週間吸入曝露させた Sprague-Dawley ラットで、眼・鼻刺激性が認められている。最高濃度 (1500 mg/m³) 曝露群では、精巣を含む広範囲にわたる組織学的検査において、曝露による病変は認められず、唯一認められた全身性の影響として、1500 mg/m³ 曝露群の雄における下垂体相対重量の減少、同群雌における脾臓相対重量の減少と白血球数・血中尿素窒素の変化が報告されている (Barbee et al., 1984)。2-エトキシエタノール 750 mg/m³ に相当する濃度の酢酸 2-エトキシエチルで 10 ヶ月間吸入曝露を施した Wistar ラットの雄と雌では、血液学的影響は認められていない。組織学的検査が行われた範囲は限られているが、唯一認められた組織病理学的変化として、雄における尿細管腎炎が報告されている (Truhaut et al., 1979)。

眼・鼻刺激性は、2-エトキシエタノールを 94 mg/m³ 以上の曝露濃度で吸入させたウサギでも認められている。1500 mg/m³ 曝露群では、精巣の重量減少と変性が認められ、貧血も雄と雌の両方で認められている (Barbee et al., 1984)。低濃度で吸入曝露させた動物で、精巣などの標的組織の組織病理学的検査が行われたようであるが、有意な所見は示されていない。2-エトキシエタノールを 750 mg/m³ の曝露濃度で吸入させたウサギの雄でも、ラットの場合と同じく、尿細管腎炎が認められているが、生殖器官や血液パラメータへの影響については報告されていない (Truhaut et al., 1979)。

8.4.2.2 2-プロポキシエタノール

ラットに 14 週間の吸入曝露を行った 2 件の未発表の試験 (Katz, 1987; Bernard, 1989) の結果

が、経済協力開発機構(OECD)高生産量(HPV)既存化学物質点検プログラムに基づいて作成された 2-プロポキシエタノールのスクリーニング用情報データセット(SIDS)の網羅的資料集に、詳述されている(OECD, 2004)。

CRL:CD(SD)BR ラット(1 群あたり雌雄各 15 匹)を、2-プロポキシエタノールの含有濃度が 0、425、850、1700 mg/m³の空気に 1 日 6 時間、週 5 日間、14 週間曝露した試験では、死亡は認められなかったようであるが、毒性の臨床徴候が認められている。曝露後、流涙、顔の被毛の赤変または褐変、鼻汁が認められている。1700 mg/m³ 曝露群において、すべての雌に、また曝露中のいろいろな時点で 1~6 匹の雄に、赤色尿が認められている。曝露群ごとに 12 匹の雌の尿を詳細に分析したところ、1700 mg/m³ 曝露群では全数に、850 mg/m³ 曝露群では半数に、溶血が認められている(Katz, 1987)。

血液変化(赤血球数減少とヘモグロビン濃度低下)が、850 mg/m³ 曝露群と 1700 mg/m³ 曝露群で認められている。ヘマトクリット値の低下が、1700 mg/m³ 曝露群の雄と、850 mg/m³ 曝露群と 1700 mg/m³ 曝露群の雌で認められている。MCV と MCH の上昇が、1700 mg/m³ 曝露群の雄と雌で認められている。850 mg/m³ 曝露群と 1700 mg/m³ 曝露群の雌では、血小板数の増加も認められている。1700 mg/m³ 曝露群の雄と雌の網状赤血球数は、対照群のそれぞれ 2 倍と 5 倍であった。多染性赤血球の増加が、1700 mg/m³ 曝露群の雄と、850 mg/m³ 曝露群と 1700 mg/m³ 曝露群の雌に認められ、ハウエルジョリー小体の発生率の増加が、1700 mg/m³ 曝露群の雌に認められている。

腎臓相対重量の増加が、1700 mg/m³ 曝露群の雄と雌と、850 mg/m³ 曝露群の雄で認められている。脾臓相対重量の増加が、1700 mg/m³ 曝露群の雄と、850 mg/m³ 曝露群と 1700 mg/m³ 曝露群の雌で認められている。1700 mg/m³ 曝露群の雄では、心臓相対重量の増加も認められている。

1700 mg/m³ 曝露群では、色素(形態学的にヘモジデリンに類似)沈着が、すべての雄の脾臓に認められ、ほとんどの雄と雌の肝クッパー細胞と腎尿細管でも認められている。色素沈着は、850 mg/m³ 曝露群でも、雄と雌の腎尿細管と、雄の脾臓と、雌の肝臓で認められている。色素沈着は、対照群の肝臓でも認められているようである。この試験では、NOAEL は 425 mg/m³ となっている(Katz, 1987)。

同様の影響が、同様の措置によりラットを曝露した神経毒性試験(セクション 8.8 を参照のこと)でも認められている(Bernard, 1989)。

8.5 長期暴露と発がん性

2-エトキシエタノール、2-プロポキシエタノールともに、適切な長期曝露試験や発がん性試験に関するデータは確認できなかった。

8.6 遺伝毒性と関連評価項目

8.6.1 2-エトキシエタノール

2-エトキシエタノールの遺伝毒性に関して得られたデータから、2-エトキシエタノールは *in vitro* で細胞遺伝学的損傷を誘発する可能性があることが示唆される。ただし、これは、マウスの *in vivo* 試験では示されていない。2-エトキシエタノールが突然変異を誘発するという証拠は、得られていない。

In vivo のデータベースは小規模であるが、得られたデータによると、Swiss Webster マウスまたは CD-1 マウスに、2-エトキシエタノール(最高用量：2000 mg/kg 体重または 3000 mg/kg 体重) (Guzzie et al., 1986; Elias et al., 1996)、酢酸 2-エトキシエチル(公開されている要約では投与量の詳細は不明) (Slesinski et al., 1988)、EAA(最高用量：200 mg/kg 体重) (Elias et al., 1996)を単回腹腔内投与した試験において、骨髄での小核誘発性の証拠は認められていない。

2-エトキシエタノールもその酢酸エステルも、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた数件の *in vitro* 試験(代謝活性化系の存在下と非存在下の両方で、8 系統の菌株を試験) (Ong, 1980; Shimizu et al., 1985; Zeiger et al., 1985; Guzzie et al., 1986; Slesinski et al., 1988; Hüls AG, 1989; Hoflack et al., 1995) と、哺乳類の培養細胞を用いた少数の試験 (Guzzie et al., 1986; Myhr et al., 1986; Slesinski et al., 1988)において、変異原性は認められていない。2-エトキシエタノールまたは酢酸 2-エトキシエチルによる染色体異常、小核、姉妹染色分体交換の誘発試験が、様々な哺乳類細胞株を用いて行われており、陽性と陰性の両方の結果や判定不能の結果が報告されている。例えば、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験の結果は、代謝活性化系の非存在下で、2-エトキシエタノールは陽性 (Guzzie et al., 1986; Galloway et al., 1987)、酢酸 2-エトキシエチルは判定不能 (Slesinski et al., 1988)、代謝活性化系の存在下で、2-エトキシエタノールは陽性 (Slesinski et al., 1988)、酢酸 2-エトキシエチルは陰性と報告されている (Guzzie et al., 1986; Galloway et al., 1987)。2-エトキシエタノールは、活性化系非存在下で、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79 細胞) を用いた染色体異常試験は陰性 (Elias et al., 1996)、同じくヒトリンパ球を用いた試験でも陰性であった (Villalobos-Pietrini et al., 1989; Elias et al., 1996)。チャイニーズハムスター V79 細胞を用い

た小核試験で、小核の誘発性が判定不能という結果も報告されている (Elias et al., 1996)。チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた姉妹染色分体交換試験では、2-エトキシエタノールは、代謝活性化系の存在下、非存在化とも、陽性を示し (Guzzie et al., 1986; Galloway et al., 1987)、酢酸 2-エトキシエチルは陰性を示したことが報告されている (Slesinski et al., 1988)。姉妹染色分体交換試験は、ヒトリンパ球を用いた場合も、代謝活性化系の非存在下で陽性であったが (Villalobos-Pietrini et al., 1989)、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた場合は、判定不能であったことが報告されている (Elias et al., 1996)。2-エトキシエタノールは、*in vitro* では形態変換も異数性も誘発しなかったが、有糸分裂阻害作用の可能性をわずかに示した (Elias et al., 1996)。2-エトキシエタノールの主要な代謝物である EALD と EAA は、Hoflack et al. (1995) の試験では、どちらもネズミチフス菌で変異原性が認められていないが、Eliaset al. (1996) の試験では、EALD は *in vitro* では多数の細胞遺伝学的評価項目で試験結果が一貫して陽性、EAA は試験結果が陰性または判定不能と報告されている。

8.6.2 2-プロポキシエタノール

2-プロポキシエタノール、酢酸 2-プロポキシエチルともに、遺伝毒性に関する試験データは確認できなかった。

8.7 生殖・発生毒性

8.7.1 生殖能への影響

8.7.1.1 2-エトキシエタノール

確認された関連試験データのほとんどは、雄のラットまたはマウスの経口曝露に関わるものである。2-エトキシエタノールだけでなく、酢酸エステル誘導体や酢酸代謝物についても、経口投与された複数の系統のラットとマウスで、雄性生殖器官または精子パラメータへの影響が一貫して認められている。様々な系統のラット (Long-Evans、Sprague-Dawley、F344/N、CR、COBS、CD、BR) に、200 mg/kg 体重/日以上用量で 4 週間以上、水またはオリーブ油に混ぜて強制経口投与、または飲水投与した試験では、精巣重量と精巣上体重量の減少が認められている (Krasavage & Vlaovic, 1982; Oudiz & Zenick, 1986; NTP, 1993; Chung et al., 1999)。450 mg/kg 体重/日 (最低用量) 以上での 6 週間経口曝露において、精巣と精母細胞への組織病理学的影響が認められている (Krasavage & Vlaovic, 1982)。150 mg/kg 体重/日 (試験で適用した最低用量) という低用量でも 6 週間以上曝露すると、精巣や精巣上体の精子数減少と、精子の運動性変化や形態変化が認められ、定期的に交配させている雄は、交

配させていない雄よりも、これらの影響に対する感受性が高いことが報告されている (Hurtt & Zenick, 1986)。低用量も設定された唯一の曝露試験 (Chung et al., 1999) でも、250 mg/kg 体重/日でのラットの短期 (11 日間) 曝露試験 (Foster et al., 1983) でも、精子数への影響は評価されていない。ただし、後者の試験では、精母細胞の変性が 500 mg/kg 体重/日以上でのみ認められている。13 週間曝露試験 (Stenger et al., 1971) では、93 mg/kg 体重/日の用量で、雄性生殖器官や精子パラメータへの影響が認められなかったため、この用量が NOAEL であると判断された (セクション 8.4.1.1 を参照のこと)。2-エトキシエタノールの主要代謝物である EAA を反復経口投与すると、ラットでは同様の雄性生殖影響が認められ (Foster et al., 1983, 1987)、EAA は、少なくとも部分的には、雄性生殖影響に関連している可能性が示唆される。

精巣または精巣上体の重量減少や精子パラメータの変化は、2-エトキシエタノールまたは 2-酢酸エトキシエチルに 5 週間以上経口曝露されたマウスでも認められている (Nagano et al., 1979, 1984; Morrissey et al., 1989; NTP, 1993; Chapin & Sloane, 1997)。ただし、マウスは感受性がラットより低い様であり、雄性生殖影響が認められた最低用量は 1000 mg/kg 体重/日であった (NOAEL は 500 mg/kg 体重/日)。

雌では、雄の場合ほど大規模な試験は行われていないが、ラットとマウスに、2-エトキシエタノールを、それぞれ 804 mg/kg 体重/日以上と 1304 mg/kg 体重/日以上で 13 週間飲水投与すると、発情周期への影響が認められ、ラットの高用量群では子宮萎縮も認められたことが報告されている (NTP, 1993)。

2-エトキシエタノール、酢酸 2-エトキシエチル、2-エトキシ酢酸 (EAA) の経口投与が生殖能力に及ぼす影響を、マウスを用いて評価した試験の結果が報告されている (Gulati et al., 1985; Morrissey et al., 1989; Chapin & Sloane, 1997)。雌雄のマウスを飲水投与により曝露した連続繁殖試験では、この 3 つの化学物質すべてで、繁殖成功率への有害な影響 (受胎能低下と、出生仔数と出生仔体重の減少) が認められ、2-エトキシエタノールの LOAEL は約 1650 mg/kg 体重/日であったが、850 mg/kg 体重/日では、有害な影響は認められていない。2-エトキシエタノールの代謝物である EAA は、試験したすべての用量 (300 mg/kg 体重/日以上) で、影響が認められている。交差交配試験の結果から、2-エトキシエタノールまたはその酢酸エステルについては、雌雄いずれか一方を曝露すると、生殖能力に有害な影響を及ぼすことが示唆されているが、EAA については、生殖能力への有害な影響は、雌を曝露した場合にしか認められていない。ただし、生殖器官への影響と、精子または発情周期のパラメータへの影響は、3 つの化学物質とも、同様の用量で認められている。酢酸 2-エトキシエチルに 1860 mg/kg 体重/日の用量で、交尾まで子宮内連続曝露した試験では、繁殖成功率、第二世代の雄の生殖器官パラメータ・精子パラメータへの影響が認められているが、著者らは、第二世代が第一世代より感受性が高いかどうかは不明であるとしている

(Morrissey et al., 1989; Chapin & Sloane, 1997)。マウスを用いた同様の連続繁殖試験の二次的報告(Gulati et al., 1985)では、1800 mg/kg 体重/日以上酢酸 2-エトキシエチルへの曝露で、同様の繁殖成功率への影響(これは交差試験により雌の曝露に起因するものとされた)と、雄の精子および精巣への影響が認められている。第二世代では、精巣の組織病理学的変化も認められている。

ウサギの 13 週間吸入試験では、1500 mg/m³ の濃度での曝露により、精巣重量の減少と精細管の変性が認められ、この濃度が LOAEL であると判断されたが、同様に曝露したラットには精巣への影響は認められず(Barbee et al., 1984)、より高濃度の酢酸エステルへの曝露でも、ラットやウサギにおいて、精巣への影響は認められていない(Truhaut et al., 1979)。

2-エトキシエタノールが生殖能力に及ぼす影響を調べた吸入試験は 1 つだけ確認されており、非曝露の雄と交尾させる前に、最大 2430 mg/m³ の濃度で 3 週間曝露した雌のラットにおいて、交尾行動や受胎能への影響が認められなかったことが報告されている(Andrew & Hardin, 1984)。よって、この濃度が、この評価項目に関する NOAEC であると判断される。

8.7.1.2 2-プロポキシエタノール

2-プロポキシエタノールが受胎能に及ぼす影響に関する試験データは、確認できなかった。

CRL:CD(SD)BR ラット(1 群あたり雌雄各 15 匹)を、2-プロポキシエタノールが 0 または 1700 mg/m³ の濃度で含まれている空気に、1 日 6 時間、週 5 日間、14 週間曝露したが、生殖器官(精巣、精巣上体、雄の付属生殖腺、卵巣、膈、子宮、卵管)に対する影響は認められていない(Katz, 1987)。

JCL-ICR マウスの雄に、2-プロポキシエタノールを 500~2000 mg/kg 体重/日の用量で、5 週間強制経口投与したが、精巣の重量にも形態にも影響は認められていない(Nagano et al., 1984)。

8.7.2 発生毒性

8.7.2.1 2-エトキシエタノール

2-エトキシエタノールへの経口曝露による発生影響については、ごく少数のデータしか得られていないが、ラットの複数の系統で、着床胚損失・胚吸収・胚死亡の増加、胎仔体重減少、様々な骨格・心血管奇形などの有害影響が認められ、一方、多くの場合、母体毒性

は認められないことが報告されている (Stenger et al., 1971; Goad & Cranmer, 1984; Chester et al., 1986)。この3件の試験のうち、Stenger et al.(1971)の試験のみ、NOAEL と LOAEL を決定できる (NOAEL = 47 mg/kg 体重/日、LOAEL = 94 mg/kg 体重/日)。この試験では、雌の Wistar ラット (1 群あたり 20~39 匹) に、2-エトキシエタノールが 0、12、24、47、94、188、376 mg/kg 体重/日に相当する用量で、妊娠 1~21 日目に投与された。雌 69 匹が対照群として設定された。22 日目に雌親を殺し、着床痕数、胚吸収数、生存胎仔数、死亡胎仔数が調べられた。胎仔は、体重が測定され、外部奇形と骨格奇形の有無が調べられた。母体毒性に関するデータは示されていない。最高用量群では、胚・胎仔吸収数の増加が認められている。188 mg/kg 体重/日群と 376 mg/kg 体重/日群では、生存胎仔数の減少と着床前および着床後胚損失数の増加が報告されている。188 mg/kg 体重/日で着床痕数の減少が、94 mg/kg 体重/日以上で胎仔体重の減少が認められている。94 mg/kg 体重/日以上で骨格変異発生率の増加が認められている。

マウスでは、関連試験が 1 件のみ確認されており、母体毒性が認められた用量より低い用量で、同様の発生影響が認められている。Wieret al.(1987)は、雌マウスに、2-エトキシエタノールを 0~4.2 g/kg 体重/日の範囲の用量で、妊娠 8~14 日目に強制経口投与した。1.8 g/kg 体重/日群と 2.6 g/kg 体重/日群では、母体毒性が認められなかったが、奇形 (指の癒合・欠損、曲尾) の統計的に有意な増加が認められている。胎仔毒性を示唆する胎仔体重のわずかな減少が、1.0 g/kg 体重/日以上用量群で認められている。胎仔致死作用が、1.8 g/kg 体重/日群で認められている (母体毒性に関する NOAEL は 1000 mg/kg 体重/日、発生毒性に関する LOAEL は 1000 mg/kg 体重/日)。

マウスでは、ラットの場合よりも高い用量で試験が行われているが、試験した最低用量 (1000 mg/kg 体重/日) で、胎仔体重の減少が認められているだけであり、一方、ラットでは、これよりはるかに低い用量で、奇形の増加が認められていることから、体内に取り込まれた 2-エトキシエタノールの発生毒性に対する感受性は、マウスのほうがラットより低いように思われる。

ラットとウサギを用いて、2-エトキシエタノールやその酢酸エステルへの吸入曝露による発生毒性が調べられているが、これらの試験の多くでは、母体毒性が認められた用量より低い用量で、胎仔毒性作用が認められたことが、複数の系統について報告されている。

Wistar 由来 Alderley Park 系ラット (1 群あたり 24 匹) が、2-エトキシエタノールに 0、40、190、940 mg/m³ の濃度で 1 日 6 時間、妊娠 6~15 日目に曝露され、21 日目に検査が行われた (Tinston et al., 1983a; Doe, 1984)。骨格変異、軽微な骨格異常、腎盂拡張が 940 mg/m³ 群で認められ、骨化遅延が 190 mg/m³ 群で認められている。一方、子宮内胎仔死亡の増加が 940 mg/m³ で認められ、着床前胚損失の増加が 190 mg/m³ で認められている。着床前胚損失

の増加は、40 mg/m³ 群でも統計的有意性の有無が判断できない程度認められているが、最高濃度(940 mg/m³)群では認められていない。ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)の低下を指標とする母体毒性が、940 mg/m³ 群で認められている。母体毒性に関する NOAEC は 190 mg/m³、発生毒性に関する NOAEC は 40 mg/m³とされた。

妊娠中に酢酸 2-エトキシエチルに曝露された Sprague-Dawley ラットおよび Fischer 344 ラットでは、試験した最低濃度(490 mg/m³ の濃度の 2-エトキシエタノールに相当)で、骨格変異の発生率の増加が認められている。母体毒性の所見は報告されていない(Nelson et al., 1984)。酢酸 2-エトキシエチルに、2-エトキシエタノールとして 750 mg/m³ 以上の濃度に相当する濃度で曝露された Fischer 344 ラットでは、外部奇形の発生率の増加が認められている。2-エトキシエタノール換算で 370 mg/m³ 以上の濃度で曝露された Fischer 344 ラットでは、内臓奇形と骨格変異の発生率の増加が認められ、また、軽微な母体毒性(赤血球産生への影響など)も認められている。2-エトキシエタノール換算で 190 mg/m³ の群では、母体毒性や発生毒性の所見は認められていない(Tyl et al., 1988)。同様に、2-エトキシエタノールに妊娠中曝露されたラットでは、750 mg/m³(試験した最低濃度)群と 2870 mg/m³ 群で、胎仔発育抑制と奇形が認められている。高濃度群では、胚死亡も認められている。母体毒性を示唆する体重増加抑制が、2870 mg/m³ 群でのみ認められている(Hardin et al., 1981; Andrew & Hardin, 1984)。

Sprague-Dawley ラットを用いて、2-エトキシエタノールに 1 日 7 時間、妊娠 7~13 日目または 14~20 日目に曝露した試験では、発育中の若齢個体に、行動変化に基づく神経学的影響も認められている。この影響は、雌親を 370 mg/m³(試験した最低濃度)以上で曝露した場合に認められ、神経・筋機能の低下や、いくつかの(特に大脳中の)神経化学物質濃度の変化が認められたことと整合している。母体体重増加への影響は、この曝露レベルでは認められていない。ただし、妊娠 14~20 日目に曝露した群では、妊娠期間の延長が認められている(Nelson et al., 1981, 1982a,b)。

Tinston(1983b)は、用量設定試験において、雌の Dutch ウサギ(1 群あたり 6 匹)を、0、190、560、1500 mg/m³ の濃度の 2-エトキシエタノールに妊娠 6~18 日目に曝露し、妊娠 21 日目に胎仔の検査を行った。190 mg/m³ 以上で平均着床数と平均生存胎仔数の減少が認められたが、母体毒性は認められなかった。その後に行われた、ウサギ(1 群あたり 24 匹)を用いた本試験(Tinston et al., 1983b; Doe, 1984)では、妊娠 29 日目に行われた胎仔の検査において、40、190、660 mg/m³ の濃度群で平均着床数と平均生存胎仔数の減少は認められなかったが、最高濃度群で骨格異常と骨格変異の発生率の増加が認められた。この試験では、溶血のため、母体の血液パラメータへの影響を評価することができなかった(母体毒性に関する NOAEC は 190 mg/m³、発生毒性に関する NOAEC は 40 mg/m³)。New Zealand White ウサギを、2-エトキシエタノールに妊娠中に曝露した試験では、試験した最低濃度(600 mg/m³)群

の胎仔に発生影響(吸収胚数増加、奇形と骨格変異の発生率の増加)が認められている。同じ曝露濃度で、軽微な母体毒性(体重増加抑制)も認められている。2300 mg/m³ 濃度群の胚死亡率は、100%であった(Hardin et al., 1981; Andrew & Hardin, 1984)。

酢酸 2-エトキシエチルの吸入曝露による発生毒性試験が、Dutch ウサギを用いて行われた。1 群あたり 24 匹が、酢酸 2-エトキシエチルに、2-エトキシエタノールで 94、370、1500 mg/m³ に相当する濃度で 1 日 6 時間、妊娠 6~18 日目に吸入曝露された(Tinston et al., 1983c; Doe, 1984)。酢酸 2-エトキシエチルは、2-エトキシエタノールで 1500 mg/m³ に相当する曝露濃度で、脊柱の奇形、総胚吸収の増加、生存胎仔の体重減少を誘発した。この濃度では、雌親で血液学的影響も認められている。370 mg/m³ 群では、骨格変異も認められている。NOAEC は、2-エトキシエタノールで 94 mg/m³ に相当する濃度とされた。

酢酸 2-エトキシエチルに曝露された New Zealand White ウサギでは、2-エトキシエタノールで 750 mg/m³ と 1100 mg/m³ に相当する濃度で、胚吸収の発生率の増加、生育可能な着床の減少、奇形の増加が認められ、370 mg/m³ に相当する濃度で、骨格変異の増加が認められている。190 mg/m³ に相当する濃度では、胎仔毒性や催奇形性の所見は認められていない(Tyl et al., 1988)。2-エトキシエタノールで 370 mg/m³ 以上に相当する濃度では、軽微な母体毒性(血液学的影響など)が認められている(母体毒性に関する NOAEC は 190 mg/m³、発生毒性に関する LOAEC は 370 mg/m³)。

2-エトキシエタノールまたはその酢酸エステルを経皮適用した Sprague-Dawley ラットでは、試験したすべての濃度(4000 mg/kg 体重/日以上)で発生影響が認められ、胚吸収の増加、一腹当たりの胎仔数の減少、胎仔体重の減少、内臓奇形(主に心血管系)の発生率の増加、骨格変異の発生率増加が報告されている。この濃度では、母体毒性を示唆する母体体重の増加抑制は、ほとんど、またはまったく認められていない(Hardin et al., 1982, 1984)。

8.7.2.2 2-プロポキシエタノール

妊娠中の COBS CD(SD)BR ラットを、2-プロポキシエタノールに 0、425、850、1275、1700 mg/m³ の濃度で器官形成期(妊娠 6~15 日目)に 1 日 6 時間曝露した試験(Krasavage & Katz, 1985)では、妊娠 20 日目に検査した胎仔に胚毒性、胎仔毒性、催奇形性のいずれの作用も認められていない。ただし、骨格異常(部分骨化、痕跡状過剰肋骨、過剰肋骨など)の数に、用量依存的な増加が認められている。骨格異常の数の増加は、425 mg/m³ 曝露群では少なく、統計的に有意ではなかった。850 mg/m³ 以上の曝露群では、母体毒性(摂餌量減少、血液への影響、ヘモグロビン尿)が認められている。6 回目と 7 回目の曝露後にのみ、425 mg/m³ 曝露群で雌親 1 匹に赤色尿が認められたが、この曝露群では、これ以外の母体毒性の徴候は認められていない。

同じ措置により酢酸 2-プロポキシエチルに 0、600、1200、2400、4900 mg/m³ の濃度で曝露した試験 (Krasavage & Katz, 1984) でも、同様の結果が報告されている。胚毒性、胎仔毒性、催奇形性のいずれの作用も認められていない。600 mg/m³ 曝露群では、尋常性骨格異常発生率にわずかな(統計的に有意でない)上昇が認められたが、1200 mg/m³ 以上の曝露群では、統計的に有意な上昇が認められている。2400 mg/m³ 曝露群と 4900 mg/m³ 曝露群では、母体毒性が認められている。

妊娠中の New Zealand White ウサギ(1 群あたり 15 匹)を、2-プロポキシエタノールに 0、530、1060、2100 mg/m³ の濃度で、妊娠 6~18 日目に 1 日 6 時間曝露した試験 (Krasavage et al., 1990) では、胚毒性、胎仔毒性、催奇形性は認められていない。また、妊娠 29 日目に行われた胎仔の検査でも、骨格異常の増加は認められていない。最高濃度群では、母体毒性を示唆する体重増加抑制が何例か認められている。

予備的用量設定試験 (Hardin et al., 1987) で、CD-1 マウス(1 群あたり 50 匹)を、0 または 2000 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6~13 日目に曝露し、自然分娩させた。出生時における一腹当たりの生存仔数と、新生仔の出生後生存率・体重増加・出生体重に、曝露による影響は認められていない。出生仔で身体的欠陥の有無は調べられていない。対照群では死亡は発生しなかったが、曝露群では雌親が 1 匹死亡した。

以上の知見から、2-プロポキシエタノールと酢酸 2-プロポキシエチルが若齢個体の骨格形成に及ぼす影響は、母体への毒性(溶血)作用の二次的な影響の可能性がある。

8.8 免疫・神経学的影響

8.8.1 2-エトキシエタノール

関連試験が 2 件確認されている。2-エトキシエタノールも、その酢酸エステルも、最大用量 2400 mg/kg 体重/日で 10 日間曝露したラットとマウスに対し、免疫系への有害な影響を誘発しなかった (Houchens et al., 1984; Smialowicz et al., 1992)。

8.8.2 2-プロポキシエタノール

ラットを用いた 1 件の未発表の神経毒性試験の結果が、OECD HPV 化学物質点検プログラムに基づいて作成された SIDS の網羅的資料集に詳述されている (OECD, 2004)。この試験では、CD(SD)BR ラット(1 群あたり雌雄各 10 匹)が、空气中濃度 0、425、850、1700 mg/m³ の 2-プロポキシエタノールに 1 日 6 時間、週 5 日間曝露された。活動性、運動協調

性、行動、感覚機能変化を評価するための機能観察総合評価(FOB)が、曝露の4日前と処置4、10、32、60、95日目に行われた。前肢と後肢の握力測定も行われた。試験の最後に、雌雄各5匹の中樞神経系と末梢神経系の組織学的検査が行われた。FOBおよび神経系組織の組織学的検査の結果、いずれの群においても、処置による神経毒性を示す影響は認められていない(Bernard, 1989)。

8.9 *in vitro* での溶血への影響

2-プロポキシエタノールの酸代謝物である2-プロポキシ酢酸を、ラットの血中に1、2、4 mmol/Lの濃度で投与した試験で、ヘマトクリット値の増加(それぞれ、10%、20%、40%)と、血漿中の遊離ヘモグロビン量のわずかな(統計的に有意でない)増加が認められている(Ghanayem et al., 1989)。プロポキシ酢酸をラットの血中に投与した試験では、溶血と赤血球の膨張が、2-プロポキシエタノールの場合よりも顕著に認められ(Ghanayem et al., 1989)、また、その作用は、ヒト血中よりもラット血中においてはるかに顕著であった(Carpenter et al., 1956; Ghanayem, 1989)。

9. ヒトへの影響

9.1 2-エトキシエタノール

2-エトキシエタノールを40~200 mL(約600~3000 mg/kg体重に相当)摂取したヒトで、急性毒性(重篤な症状や死亡など)が報告されている(Fucik, 1969; Bonitenko et al., 1990)。中毒症状が2段階に分かれて起きることが報告されている。一部の例では、2-エトキシエタノールの摂取直後に、一過性の軽度の意識混濁と悪心が起きている。それから患者には、無症状の状態が3~18時間続いた後、胃腸障害、悪心、嘔吐、心窩部痛、下痢、中枢神経系障害(脱力、頭痛、運動失調、精神運動興奮、昏睡)が起きている。

リンパ球造血系や生殖・発生への潜在的な影響を調査するためにデザインされた疫学的調査が、2-エトキシエタノールやその酢酸エステルに職業曝露された集団を対象に、いくつか行われている。ただし、これらの調査のほとんどは、対象集団の規模が小さく、被験者は他の様々な化学物質にも曝露されていた。これらの疫学的調査は小規模ではあるが、血液への影響や、場合によっては、男性への生殖影響も報告している。

適切に実施された横断調査(Kim et al., 1999)では、酢酸2-エトキシエチルの他、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、ブタノール、イソプロパノール、エタノール、酢酸エチル、

酢酸ブチル、メチルイソブチルケトン、ノナンなど様々な化学物質に曝露された塗装工 57 名の集団において、骨髄抑制を示唆する白血球への影響が認められたことが報告されている。高濃度曝露群 ($n = 27$) と低濃度曝露群 ($n = 30$) で、白血球数と顆粒球数の曝露量依存的な減少が認められている。酢酸 2-エトキシエチルへの平均曝露濃度が 17 mg/m^3 (2-エトキシエタノールでは約 11 mg/m^3 に相当) (2-エトキシエタノールとして非検出～ 68 mg/m^3 の範囲) の塗装工には、白血球数と顆粒球数の統計的に有意な減少が認められている ($P < 0.05$)。ただし、著者らは、この所見は臨床的に重要ではないと判断している。曝露群の白血球減少症有症率 (57 名中 6 名、すなわち 11%、6 名のうち 5 名は高濃度曝露群) が、対照群における有症率 (41 名中 0 名) に比較して有意に高く ($P < 0.05$)、白血球減少症の男性 3 名では、骨髄低形成が認められている。交絡の可能性のあるいくつかの因子 (喫煙量、アルコール消費量、年齢、勤務期間) について調整を施しても、影響の有意性は変わらなかった。

別のいくつかの化学物質 (2-メトキシエタノールなど) とともに、2-エトキシエタノールに低濃度 (8 時間 TWA が $0 \sim 80.5 \text{ mg/m}^3$ 、平均 9.9 mg/m^3) で平均 8 ± 7 年間曝露された米国の造船所の塗装工 94 名 (平均年齢 38 ± 12 歳) と、対照群 55 名 (平均年齢 48 ± 10 歳、雇用期間 22 ± 11 年) を対象とした調査 (Welch & Cullen, 1988) では、貧血と顆粒球減少症の発生率の有意な増加が認められている ($P = 0.04$)。初めての就業以降、曝露群ではヘモグロビン濃度が低下していたが、曝露期間との関連は認められていない。曝露群では、多形核白血球減少症の有症率の軽微な増加も認められている。2-エトキシエタノールとその他の化学物質に曝露された印刷工 7 名の調査では、骨髄低形成も報告されている (Cullen et al., 1983)。

スクリーン印刷の分野では、酢酸 2-エトキシエチルに、2-エトキシエタノールで 35 mg/m^3 (幾何平均) に相当する濃度で職業曝露を受けた女性で、ヘモグロビン低値とヘマトクリット低値が認められている。なお、被験者は、「少量の」トルエンとメチルイソブチルケトンにも同時曝露されていた。ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数と、酢酸 2-エトキシエチルの曝露濃度との間には、統計的に有意な負の相関関係が認められている。幾何平均濃度 18 mg/m^3 で曝露された男性では、白血球数・顆粒球数・血小板数への影響も、赤血球生成への影響も認められていない (Loh et al., 2003)。

関連する疫学的調査が 3 件確認されており (Welch et al., 1988; Ratcliffe et al., 1989; Schrader et al., 1996)、別の化学物質とともに、2-エトキシエタノールに平均 $9.9 \sim 24 \text{ mg/m}^3$ (最大濃度は 88 mg/m^3) で職業曝露された集団において、一貫して精子産生量の減少が認められている。米国の造船所で職業曝露された塗装工 73 名 (年齢：平均 37.5 歳、範囲 19～62 歳、雇用期間：平均 7.9 年、範囲 0.5～33 年、曝露濃度：TWA 濃度 $0 \sim 80.5 \text{ mg/m}^3$ 、平均濃度 9.9 mg/m^3) と、40 名の対照群 (年齢：平均 47.9 歳、範囲 28～64 歳、雇用期間：平均 22 年、範囲 7～42 年) を対象とした調査 (Welch et al., 1988) では、塗装工に、精子減少症と無精子症の有病率の増加が認められている (オッズ比 1.85、95%信頼区間 0.6～5.6)。

Ratcliffe et al.,(1989)は、米国で鋳造工程の結合剤のスラリーとして使用された 2-エトキシエタノールに曝露された男性 37 名(曝露群)と、曝露されていない男性 39 名(対照群)を対象とした横断調査を行った。呼吸が行われる就業現場での曝露濃度は、全勤務時間帯についてみると、検出不能~90 mg/m³(幾何平均濃度: 25 mg/m³)の範囲であった。代謝物である EAA の尿中濃度は、クレアチニン 1 g 当たり、検出不能~163 mg の範囲であった。年齢、喫煙、アルコール摂取、カフェイン摂取、泌尿生殖器障害、発熱、その他の疾病について調整を行ったが、曝露群では、射出精液の平均精子濃度が、対照群に比較して、わずかながら統計的に有意に減少していることが判明した($P=0.05$)。

不妊症または受精能低下と臨床診断された男性 1019 名を対象とした、ベルギーの症例対照調査(Veulemans et al., 1993)では、それらの症状の診断と、尿中 EAA の検出との間に有意な相関が認められている(オッズ比 3.11、 $P = 0.004$)。EAA の検出との強い相関が、塗料製品($P < 0.0001$)、接着剤($P = 0.004$)、溶剤($P = 0.017$)、脱脂剤や洗浄剤($P = 0.02$)、ないしは石油製品や燃料($P = 0.027$)への曝露との間に、それぞれ認められることが報告されている。

2-エトキシエタノールに曝露された男性や女性を対象に行われた別の調査では、男女の生殖能力への影響を示唆する一貫した証拠は認められていない。ただし、これらの調査のほとんどは、2-エトキシエタノールとの相関性の分析を行っておらず、限定的なものである(Beaumont et al., 1995; Schenker et al., 1995; Swan et al., 1995; Correa et al., 1996; Gray et al., 1996; Ha et al., 1996; Schenker, 1996; Swan & Forest, 1996; Chia et al., 1997)。

9.2 2-プロポキシエタノール

2-プロポキシエタノールについても、酢酸 2-プロポキシエチルについても、曝露に関連した健康影響に関する報告は、症例調査も含めて確認できなかった。

10. 実験室および野外の他の生物への影響

10.1 水生環境

10.1.1 2-エトキシエタノール

2-エトキシエタノールの慢性毒性に関するデータは、原生動物、藻類、ヒドラに対するもの以外、確認されていない。Davis et al.(1989)の 5 日間曝露試験では、感受性が最も高かつ

た生物は、廃水安定池中の微生物個体群で、1 g/L の濃度で呼吸活性が約 40%阻害(全有機炭素、化学的酸素要求量、2-エトキシエタノール濃度が変化)されたことが報告されている。

2-エトキシエタノールの急性毒性に関するデータが、無脊椎動物または魚類を対象とした試験で報告されているが、その多くでは、2-エトキシエタノールの半数致死濃度(LC₅₀)が、試験した最高濃度より高くなっている。例えば、24 時間 LC₅₀ は、ブラインシュリンプ (*Artemia salina*)では 10 g/L より高く、キンギョ (*Carassius auratus*)では 5 g/L より高くなっている (Price et al., 1974; Bridie et al., 1979)。Hermenset al.(1984)は、オオミジンコ (*Daphnia magna*)の 48 時間の半数阻害濃度(IC₅₀)を 7.7 g/L と報告している。Rose et al.(1998)は、ニセネコゼミジンコ (*Ceriodaphnia dubia*)の 48 時間の半数影響濃度(EC₅₀)を 1.9 g/L と報告している。

10.1.2 2-プロポキシエタノール

2-プロポキシエタノールが水生生物に及ぼす毒性に関するデータを、Table 12 に要約する。得られたデータは極めて少ないが、2-プロポキシエタノールの毒性は低いことが報告されている。

Table 12. Data on the toxicity of 2-propoxyethanol to aquatic organisms.

Organism	Exposure	Test end-point	Value	Reference
Microorganisms				
Sewer microorganisms (not further defined)	16 h	IC ₅₀ (growth) (no further details given)	>1000 mg/l	Waggy (1987)
Microtox bacteria (not further defined)	Not stated	EC ₅₀ (growth) (no further details given)	2000 mg/l	Waggy (1987)
Plants				
Green algae	96 h	EC ₅₀ (EPIWIN/ECOSAR modelling)	2600 mg/l	OECD (2004)
Invertebrates				
<i>Daphnia magna</i>	48 h	LC ₅₀ (no further details given)	>5000 mg/l	Waggy (1987)
<i>Daphnia magna</i>	96 h	No-effect level (no further details given)	>100 µl/l	Katz et al. (1984)
Flatworm (not further defined)	96 h	No-effect level (no further details given)	>100 µl/l	Katz (1978)
Snail (not further defined)	96 h	No-effect level (no further details given)	>100 µl/l	Katz (1978)
Fish				
Fathead minnow (<i>Pimephales promelas</i>)	96 h	LC ₅₀ (no further details given)	>5000 mg/l	Waggy (1987)

10.2 陸生環境

10.2.1 2-エトキシエタノール

2-エトキシエタノールが陸生野生生物に及ぼす影響については、データが確認できなかった。実験動物におけるデータは、セクション 8 に要約した。

ライグラス、ダイコン、レタスの発芽、胚軸と根の生長への無影響濃度(NOEL)として、100 µL/L より高い値が報告されている (Katz, 1978)。

10.2.2 2-プロポキシエタノール

2-プロポキシエタノールが陸生野生生物に及ぼす影響については、データが確認できなかった。実験動物におけるデータは、セクション 8 に要約した。

11. 影響の評価

11.1 健康への影響の評価

11.1.1 危険要因特定と用量反応評価

11.1.1.1 2-エトキシエタノール

2-エトキシエタノールは、経口、吸入、経皮曝露によって容易に吸収され、全身に広く分布する。経皮吸収は、特に職業曝露では重要な経路である。吸入曝露量だけでは、生物学的曝露量を示すには十分ではない。代謝物である EAA の尿中濃度が、全曝露量の特異的で適切な指標として使用できる。2-エトキシエタノールは、実験動物を経口曝露した場合は軽度～中等度の急性毒性を示し、吸入または経皮曝露の場合には軽度の急性毒性を示す。

2-エトキシエタノールがヒトに及ぼす影響については、データがほとんど確認できなかった。しかしながら、決定的な疫学的データではないが、職業曝露された集団について得られた調査結果からは、男性における血液への影響や精子産生量への影響を示唆されている (Cullen et al., 1983; Welch & Cullen, 1988; Welch et al., 1988; Ratcliffe et al., 1989; Veulemans et al., 1993; Kim et al., 1999)。血液学的影響、雄性・雌性生殖影響、発生影響が、2-エトキシエタノールまたはその酢酸エステルへの曝露と関連していることを示す一貫した証拠が、毒性学的試験によって得られている。作用機序に関する試験の結果からは、酢酸代謝物である EAA への代謝活性化が、これらの影響を誘発するのに必要であることが示唆されて

いる。例えば、アルコール脱水素酵素またはアルデヒド脱水素酵素による代謝を妨げる化学物質(トルエン、キシレン、エタノールなど)との同時曝露によって、雄ラットの精巣萎縮の重症度が減じること(Chung et al., 1999)や、2-エトキシエタノールに子宮内曝露されたラットにおける神経学的発生・発達への影響が小さくなること(Nelson et al., 1982a,b, 1984)が報告されている。アルコール脱水素酵素またはアルデヒド脱水素酵素を介した EAA への代謝は、ヒトおよび実験動物の両方にとって、主要な代謝経路である。実際には、数は少ないがいくつかの証拠によって、ヒトはラットよりも EAA を形成する潜在能力が大きく、クリアランスが遅い可能性があることが示唆されている(Groeseneken et al., 1988)。職業曝露されたヒト集団における血液と精子産生への影響を示唆する証拠はきわめて少ないが、実験動物で得られた一貫した知見や、動物種間の代謝の類似性から、2-エトキシエタノールに関しては、造血系への影響、男性生殖毒性、発生毒性が、重大な影響であると考えられる。

11.1.1.2 2-プロポキシエタノール

2-プロポキシエタノールの毒性に関するデータベースは小規模である。2-プロポキシエタノールがヒトに及ぼす影響については、情報が得られなかった。

ラットを用いた急性試験と亜慢性試験のデータから、毒性に対して最も感受性の高い標的は血液であると思われる。古い報告であるが、2-プロポキシエタノールの急性吸入曝露試験(Carpenter et al., 1956)では、赤血球浸透圧脆弱性の亢進が 260 mg/m^3 の濃度で認められたが、 140 mg/m^3 の濃度では認められなかった。妊娠中のラットを、1日6時間、10日間曝露した試験(Krasavage & Katz, 1985)では、試験した最低濃度の 425 mg/m^3 で、網状赤血球数の増加が認められている。ラットを 850 mg/m^3 以上の空气中濃度で14週間曝露した試験(Katz, 1987)でも、主要な影響は血液毒性であった(NOAECは 425 mg/m^3)。

Krasavage & Katz(1985)の発生毒性試験では、 $425 \sim 1700 \text{ mg/m}^3$ の濃度で妊娠中に曝露された若齢ラットで、骨格異常の数に用量依存的な増加が認められ、母体毒性の証拠も認められている。

2-プロポキシエタノールの遺伝毒性や発がん性に関するデータは、確認できなかった。

11.1.2 耐容摂取量および耐容濃度の設定基準

11.1.2.1 2-エトキシエタノール

2-エトキシエタノールやその酢酸エステルが消費者製品に含まれるべきではないことは、

広く受け入れられており、消費者製品への使用を制限するプログラムが、世界中の多くの地域で整備されている。その一方で、工業環境では使用されているため、曝露の可能性は依然として存在する。

2-エトキシエタノールへの職業曝露を受けた集団を対象とした 3 件の調査(Welch et al., 1988; Ratcliffe et al., 1989; Veulemans et al., 1993)では、精子形成への影響が示されている。Welch et al.(1988)の調査では、精子数への軽微な影響が、2-エトキシエタノールに平均 9.9 mg/m³ の濃度で曝露された塗装工で認められ、非喫煙者だけで捉えた場合、その影響は統計的に有意であった。ただし、塗装工は、2-メトキシエタノールをはじめとした別の化学物質にも、ほぼ同じ濃度で曝露されていた。Ratcliffe et al.(1989)の調査では、推定幾何平均濃度 24 mg/m³ で曝露された可能性のある半導体製造工場作業員の精子数に、統計的には不明確なわずかな減少が認められている。Veulemans et al.(1993)の不妊治療患者を対象とした症例対照調査では、EAA の尿中での存在と精子数低値とに関係があることが認められたが、EAA の尿中濃度と精子数の間にはっきりした関連性は認められなかった。

スクリーン印刷で 2-エトキシエタノールに職業曝露された女性作業員では、幾何平均曝露濃度 51 mg/m³ で、軽微な赤血球生成低下が認められている(Loh et al., 2003)。別の化学物質とともに、酢酸 2-エトキシエチル¹に、平均で 11 mg/m³ の 2-エトキシエタノールに相当する濃度で同時曝露された症例では、同様の軽微な血液学的影響が報告されている(Kim et al., 1999)。

この 3 件の調査のいずれからも、耐容濃度を導出するのに十分なデータは得られなかった。ただし、動物実験のデータから下記のように導出される耐容濃度と比較するために、Ratcliffe et al.(1989)のデータ[交絡曝露の問題が Welch et al.(1988)のデータよりも小さい]から概算することはできる。作業員に精子数の軽微な減少が認められた幾何平均濃度の推定値である 24 mg/m³ を使用し、連続曝露として補正し、個体間変動に対しデフォルトの不確実係数 10 を使用し、観察された変化が軽微であることと知見の不確実性を考慮して LOAEC から NOAEC への外挿に関し不確実係数 10^{0.5} を使用すると、0.2 mg/m³ という値が得られる。ただし、これらの調査でも、別の化学物質との同時曝露が起きていることに留意する必要がある。

実験動物を用いた試験では、2-エトキシエタノールの最低濃度群で、胎仔発生への影響が認められている。2-エトキシエタノールと酢酸 2-エトキシエチルの曝露による発生影響に関する試験では、ラットとウサギの NOAEC として 40 mg/m³ の値が示されている(Tinston

¹ 2-エトキシエタノールの酢酸エステル誘導体は、体内では速やかに 2-エトキシエタノールに変換され、健康影響も 2-エトキシエタノールと同様であるため、酢酸 2-エトキシエチルの毒性を検討した試験に基づいて影響レベルの議論を展開する場合には、酢酸エステルの曝露レベルを、相対分子量に基づいて、同等の 2-エトキシエタノール濃度または用量に換算することが適切であると考えられた。

et al., 1983a,b,c; Doe, 1984; Tyl et al., 1988)。連続曝露として補正し、種間変動および個体間変動の不確実係数(それぞれ 10)を適用すると、耐容濃度 0.1 mg/m^3 が導出される。

11.1.2.2 2-プロポキシエタノール

得られた情報からは、2-プロポキシエタノールの耐容濃度を導出することはできない。

11.1.3 リスクの総合判定例

カナダにおける最大限に高く見積もった大気中濃度の推定値は、Conor Pacific Environmental Technologies Inc.(1998)が行った多媒体曝露調査における検出限界を基にすると、 $3.6 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ である。導出された耐容濃度と曝露濃度との間の開きは、約 30 倍である。カナダ・オンタリオ州ウィンザーの自動車工場の外側で検出された 2-エトキシエタノールの最高濃度(カナダの大気中から実際に検出された最大レベル)である $0.86 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ と、導出された耐容濃度とを比較すると、この開きは約 120 倍となる。

経口による取り込み量については、2-エトキシエタノールを 0.1 mg/m^3 の濃度で吸入した場合に等しい取り込み量と、飲料水から取り込まれる量についての最大限に高く見積もった推定値との間には、約 4 桁の開きがある。食物からの 2-エトキシエタノールの取り込み量は、推定はできていないが、空気や飲料水から取り込まれる量についての最大限に高く見積もった推定値より大きくなる可能性はないと考えられる。

これに対して、2-エトキシエタノールを含有する消費者製品を使用することによる 2-エトキシエタノールへの曝露量を、最悪の場合を想定して推定した値は、ヒトの健康に影響を及ぼす 2-エトキシエタノール量に近いが、この値を上回ってさえいる可能性がある。例えば、2-エトキシエタノールを含有するスプレー式の多目的洗浄剤(成分データが得られている唯一の家庭用洗浄剤)を使用したときの屋内空気中濃度の推定値は、耐容濃度より 1 桁以上大きい(0.47 時間で 190 mg/m^3 、24 時間 TWA 濃度で 3.7 mg/m^3 に相当)。この状況下では、全身の曝露量の 75%が吸入によるものであることが推定されている(Table 9 を参照)。ただし、これらの推定値は最悪の場合を想定した値であり、検証されていないことに留意すべきである。現在でも配合されているという情報や製品での使用例に関する情報は非常に少なくなっており、特に、多くの国ではこの化合物の使用が減少していることを考慮すると、これらの推定値は、現在の実際の曝露量よりもかなり高い可能性がある。

さらに経皮曝露が起こる可能性と、皮膚からの吸収がかなり起こっている可能性があるため、2-エトキシエタノールとその酢酸エステルとの労働現場の空気中濃度の測定値からは、全身曝露量の信頼できる予測はできない。ただし、近年の職業曝露のデータから、多くの

労働環境では、曝露濃度が耐容濃度を大きく上回っている可能性がある。

11.1.4 健康リスク評価における不確実性

ヒトでは、2-エトキシエタノールとその酢酸エステル生殖影響に関するデータは、精子の数と形態への影響に関するに限られている。一方、動物では、精巣と精子への影響も報告されているが、より低い曝露レベルでの胎仔と胚への影響が報告されており、耐容濃度は、発生毒性に関する実験動物試験から導出されている。

実験動物では、赤血球生成への可逆的な影響が、発生影響が認められたのと同様レベルで一貫して認められている。得られた極めて少ないデータからは、ヒトにおける骨髄と生殖機能の感受性にも同様の傾向がある可能性を示唆しているように思われる。

2-エトキシエタノールへの曝露に関連する健康被害の評価においては、血液学的影響や生殖影響がリスク総合評価上重要な影響であると見なすことについては、中程度から高い信頼度がある。2-エトキシエタノールの長期曝露による影響に関しては、いくらか不確実性がある。これは、動物を用いた適切な慢性試験や発がん性試験のデータが得られていないことや、ヒトでの潜在的な影響を調べた、2-エトキシエタノールへの曝露の規模と期間の両方が検討されている疫学的データが確認されていないためである。

環境媒体中に含まれている 2-エトキシエタノールの濃度に関するデータが不足しているため、曝露量の推定には、かなりの不確実性がある。安全を期して最大値に高く見積もられた曝露推定値が、カナダにおける多媒体曝露調査で報告された検出限界に基づいて決定されている。ただし、フガシティモデル化に基づいた大気中濃度と飲料水中濃度の予測値は、これらの検出限界より数桁低く、また、カナダ、オンタリオ州ウィンザーで行われた（より信頼度の高い）小規模な大気調査では、この多媒体調査で報告された検出限界より低い値が得られている。よって、この推定方法は、慎重を期したものであると考えられる。経皮吸収による 2-エトキシエタノール蒸気の取り込み量が、これらの曝露推定量に考慮されていないことにも留意すべきである。また、2-エトキシエタノールの取り込み量全体に占める、食物や土壌からの取り込み量の割合は、関連データが見つからないため不明である。ただし、フガシティモデル化に基づく予測によると、ここに示す結論の前提でもある大気や飲料水からの取り込み量についての最大限に高く見積もった推定値に比べて、食物や土壌からの取り込み量は、はるかに少ないと考えられることが示唆される。

現在使用されている製品中における 2-エトキシエタノールの有無と濃度については、不確実性が大きいいため、消費者製品からの 2-エトキシエタノール曝露量の推定値は、信頼度が非常に低い。したがって、本文書に示されている推定値は、現在の曝露量よりかなり高い

可能性があり、また、2-エトキシエタノールが消費者製品に使用されなくなっている国においては妥当ではない可能性がある。加えて、皮膚からの吸収率が低いことを支持する十分なデータがないことから、推定値の計算は、皮膚からの吸収率が 100%であると仮定して行われた。ただし、皮膚からの吸収率は、高い信頼度で、かなり高い可能性がある。

11.2 環境への影響の評価

11.2.1 2-エトキシエタノール

環境中に放出される 2-エトキシエタノールのほとんどは、大気中に放出されている。その環境中分布の予測に基づくと、2-エトキシエタノールに関する評価項目は、陸生生物(陸生野生生物と土壌生物)および水生生物に関連するものとなる。

陸生生物相についての慎重を期したリスク総合判定を行うため、推定曝露値(EEV)は、オンタリオ州ウィンザーの自動車工場周辺で測定され、カナダで報告された 2-エトキシエタノールの濃度の中で最も高い濃度である 860 ng/m³(OMEE, 1994)を用いた。重要毒性値(critical toxicity value : CTV)は、吸入試験でラットとウサギに軽微な胎仔毒性作用が認められた 1.9 × 10⁸ng/m³とした。実験室の条件から野外の条件への外挿と、感受性の種間変動と種内変動に対応するため、この CTV を係数 100 で割ると、推定無影響値(ENEV)として 1.9 × 10⁶ng/m³が得られる。

安全側に考慮した曝露/無影響濃度比率(EEV/ENEV)は、次のように計算される。

$$\frac{EEV}{ENEV} = \frac{860 \text{ ng/m}^3}{1.9 \times 10^6 \text{ ng/m}^3}$$
$$= 4.53 \times 10^{-4}$$

したがって、カナダの大気中の 2-エトキシエタノール濃度で、野生生物集団に有害な影響が起こる可能性は低い。

土壌生物についての慎重を期したリスク総合判定を行うため、EEV は、1995 年の報告放出量に基づく ChemCAN4 モデル化で推定された土壌中の 2-エトキシエタノールの濃度である 4.15 × 10⁴ng/g を用いた。カナダにおける 2-エトキシエタノールの放出量は、1995 年以降かなり減少していると思われるため、これは慎重を期した値であると考えられる。

土壌生物に対する 2-エトキシエタノールの毒性に関するデータは、確認されていない。Van Leeuwen et al.(1992)は、定量的構造-活性相関を使用して、底質中の 2-エトキシエタノ

ール濃度 2800 ng/g が、底生生物種の 5%が有害影響を受ける濃度(HC₅)であると推定している。この底生生物種の HC₅ 値を CTV として使用し、底生生物から土壌生物への外挿を考慮して適用係数 100 を用いると、土壌生物について 28 ng/g という ENEV が得られる。

安全側に考慮した曝露/無影響濃度比率(EEV/ENEV)は、次のように計算される。

$$\frac{EEV}{ENEV} = \frac{4.15 \times 10^{-4} \text{ ng/g}}{28 \text{ ng/g}}$$
$$= 1.48 \times 10^{-5}$$

したがって、カナダの土壌中の 2-エトキシエタノール濃度で、土壌生物集団に有害な影響が起こる可能性は低い。

水生生物についての慎重を期したリスク総合判定を行うため、EEV は、1995 年の報告放出量に基づく ChemCAN4 モデル化で推定された水中の 2-エトキシエタノールの濃度である $2.2 \times 10^{-5} \mu\text{g/L}$ を用いた。カナダにおける 2-エトキシエタノールの放出量は、1995 年以降かなり減少していると思われるため、これは慎重を期した値であると考えられる。

水生生物の CTV は、ニセネコゼミジンコ(*Ceriodaphnia dubia*)の 48 時間 EC₅₀ 値($1.9 \times 10^6 \mu\text{g/L}$)に基づいた。短期 EC₅₀ 値の長期無影響値への変換と、実験室の条件から野外の条件への外挿と、感受性の種間変動と種内変動を考慮して、この CTV を係数 100 で割り、 $1.9 \times 10^4 \mu\text{g/L}$ という ENEV が得られる。

安全側に考慮した曝露/無影響濃度比率(EEV/ENEV)は、次のように計算される。

$$\frac{EEV}{ENEV} = \frac{2.2 \times 10^{-5} \mu\text{g/L}}{1.9 \times 10^4 \mu\text{g/L}}$$
$$= 1.2 \times 10^{-9}$$

したがって、カナダの水中の 2-エトキシエタノール濃度で、水生生物集団に有害な影響が起こる可能性は低い。

この環境リスク評価には、いくつかの不確実性の原因がある。カナダまたは他の地域における、2-エトキシエタノールの環境中濃度に関するデータは、ほとんど確認されておらず、大気中濃度に関する少数のモニタリングデータが確認されているだけである。野生生物についての EEV は、カナダ・オンタリオ州ウィンザーの工業施設の近くで測定された最大濃度に基づいているため、慎重を期した値であると考えられる。2-エトキシエタノールは、カナダで行われた多媒体曝露調査(Conor Pacific Environmental Technologies Inc., 1998)でも、

米国 6 ヶ所で行われた調査 (Sheldon et al., 1988) でも、大気中から検出されていない。

十分なモニタリングデータがないため、ChemCAN4 モデルを使用し、近年 (1997 年以前の報告) のカナダにおける 2-エトキシエタノールの最大放出 (1995 年に発生) 量に基づいて、他の環境コンパートメント (すなわち土壌と水) の 2-エトキシエタノール濃度が推定されている。Kane (1993) は、5 種類の工業用化学物質と 6 種類の殺虫剤について、測定された環境中濃度と、ChemCAN4 モデルによりそれらの化学物質について推定された環境中濃度を比較した。その結果、測定された環境中濃度値の 60% が、推定値の 10 倍以内に収まり、75% が 100 倍以内に収まっていた。他国について確認された唯一の関連調査 (Yasuhara et al., 1981) によれば、日本の汚染河川における 2-エトキシエタノールの濃度は最大で 1200 µg/L であり、水生生物における ENEV より 1 桁低い値である。

大気中の 2-エトキシエタノールが土壌生物や陸生野生生物に及ぼす毒性については、情報が確認できなかった。底生種に対する有害濃度の推定は、土壌生物に対するリスク評価の基本となるものである。ラットやウサギの実験用系統を用いた吸入毒性試験の結果を、陸生生物相に対するリスク評価に使用した。環境リスク評価では、これらの不確実性を考慮して、適用係数を使用して ENEV を導出した。

安全側に考慮した曝露/無影響濃度比率は、すべての環境評価項目について非常に小さい値であった。したがって、2-エトキシエタノールが土壌生物や陸生野生生物に及ぼす影響についてはデータの不足はあるものの、現時点で利用できるデータは、カナダにおける 2-エトキシエタノールの環境リスクについて、結論を導くには妥当であると考えられる。

11.2.2 2-プロポキシエタノール

2-プロポキシエタノールについては、データの不足と報告内容の不備により、環境リスク評価ができなかった。

12. 化学品の健全管理のための組織間プログラム (IOMC) 機関によるこれまでの評価

2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、およびそれぞれの酢酸エステルについては、1990 年に世界保健機関 (WHO) 環境保健基準 (EHC) モノグラフが発行されている (IPCS, 1990)。これ以外に、IOMC 機関によって発行された評価はない。

REFERENCES

Ahrens W, Jöckel KH (1996) *Stoffbelastung in der Papierindustrie*. Bremerhaven, Wirtschaftsverlag NW, Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (GA 48).

Andrew FD, Hardin BD (1984) Developmental effects after inhalation exposure of gravid rabbits and rats to ethylene glycol monoethyl ether. *Environmental Health Perspectives*, 57:13–23.

Angerer J, Lichterbeck E, Begerow J, Jekel S, Lehnert G (1990) Occupational chronic exposure to organic solvents. XIII. Glycol-ether exposure during the production of varnishes. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 62(2):123–126.

Bailey H, Liu DHW, Javitz HA (1985) Time/toxicity relationships in short-term static, dynamic, and plug-flow bioassays. In: Bahner RC, Hansen DJ, eds. *Aquatic toxicology and hazard assessment: Eighth symposium*. Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, pp. 193–212 (ASTM STP 891).

Ballantine J (1997) Personal communication. Letter from J. Ballantine, Pest Management Regulatory Agency, to K. Lloyd, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Environment Canada, dated 12 September 1997 [cited in Environment Canada & Health Canada, 2002].

Barbee SJ, Terrill JB, DeSousa DJ, Conaway CC (1984) Subchronic inhalation toxicology of ethylene glycol monoethyl ether in the rat and rabbit. *Environmental Health Perspectives*, 57:157–163.

Barber ED, Teetsel NM, Kolberg KF, Guest D (1992) A comparative study of the rates of in vitro percutaneous absorption of eight chemicals using rat and human skin. *Fundamental and Applied Toxicology*, 19:493–497.

Beaumont JJ, Swan SH, Hammond SK, Samuels SJ, Green RS, Hallock MF, Dominguez C, Boyd P, Schenker MB (1995) Historical cohort investigation of spontaneous abortion in the Semiconductor Health Study: epidemiologic methods and analyses of risk in fabrication overall and in fabrication work groups. *American Journal of Industrial Medicine*, 28(6):735–750.

Bernard LG (1989) *A subchronic inhalation study of ethylene glycol monopropyl ether in rats using a functional observational battery and neuropathology to detect neurotoxicity*. Rochester, NY, Eastman Kodak Company, 5 July 1989 (HAEL No. 88-0017) [cited in OECD, 2004].

BfR (2003) *2-Ethoxyethanol*. Berlin, Bundesinstitut für Risikobewertung (Federal Institute for Risk Assessment).

BGAA (1999) *Altstoffe – Exposition am Arbeitsplatz – 3.20 2-Ethoxyethanol / 3.21 2-Ethoxyethylacetat*. Sankt Augustin, Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Berufsgenossenschaftlicher Arbeitskreis Altstoffe (BGAA Report 1/99).

Boatman RJ, Knaak JB (2001) Ethers of ethylene glycol and derivatives. In: *Patty's industrial hygiene and toxicology*, 5th ed. New York, NY, John Wiley & Sons, pp. 73–270.

Boatman RJ, Perry LG, English JC (1998) *The disposition and pharmacokinetics of ethylene glycol mono propyl ether in male Sprague-Dawley rats after intravenous or oral administration, nose-only inhalation, or dermal exposure*. Rochester, NY, Eastman Kodak Co., 18 September 1998 (HAEL No. 88-0017) [cited in OECD, 2004].

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART C. 2-Ethoxyethanol and 2-Propoxyethanol

- Bonitenko I, Kutsenko SA, Kuposov ES, Bonitenko E (1990) [Acute poisoning with ethylene glycol esters.] *Klinicheskaja meditsina*, 68(5):126–130 (in Russian).
- Bridie AL, Wolff CJM, Winter M (1979) The acute toxicity of some petrochemicals to goldfish. *Water Research*, 13:623–626.
- Canadian Chemical Producers' Association (1999a) *Reducing emissions 6. A Responsible Care initiative. 1997 emissions inventory and five year projections*. Ottawa, Ontario.
- Canadian Chemical Producers' Association (1999b) *Reducing emissions 7. A Responsible Care initiative. 1998 emissions inventory and five year projections*. Ottawa, Ontario.
- Cao XL (1999) *Emissions of glycol ethers from consumer products—a final report for 1998/1999 CEPA project*. Ottawa, Ontario, Health Canada, June.
- Carpenter CP (1947) Cellosolve. *Journal of the American Medical Association*, 135:880.
- Carpenter CP, Smyth HF Jr (1946) Chemical burns of the rabbit cornea. *American Journal of Ophthalmology*, 29:1363–1372.
- Carpenter CP, Smyth HF Jr, Pozzani UC (1949) The assay of acute vapor toxicity, and the grading and interpretation of results on 96 chemical compounds. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 31:343–346.
- Carpenter CP, Pozzani UC, Weil CS, Nair JH 3rd, Keck GA, Smyth HF Jr (1956) The toxicity of butyl cellosolve solvent. *AMA Archives of Industrial Health*, 14(2):114–131.
- Chapin RE, Sloane RA (1997) Reproductive assessment by continuous breeding: evolving study design and summaries of ninety studies. *Environmental Health Perspectives*, 105(Suppl. 1):199–205.
- Cheever KL, Plotnick HB, Richards DE, Weigel WW (1984) Metabolism and excretion of 2-ethoxyethanol in the adult male rat. *Environmental Health Perspectives*, 57:241–248.
- Chester A, Hull J, Andrew F (1986) Lack of teratogenic effect after ethylene glycol monoethyl ether (EGEE) in rats via drinking water. *Teratology*, 33:57C (Abstract P24).
- Chia SE, Foo SC, Khoo NY, Jeyaratnam J (1997) Menstrual patterns of workers exposed to low levels of 2-ethoxyethylacetate (EGEEA). *American Journal of Industrial Medicine*, 31(2):148–152.
- Chinn H (2004) CEH marketing report: Glycol ethers. In: *Chemical economics handbook*. Menlo Park, CA, SRI International, July, p. 6.
- Chinn H, Anderson E, Tainiro M (1996) CEH marketing research reports: Glycol ethers. In: *Chemical economics handbook*. Menlo Park, CA, SRI International.
- Chung WG, Yu IJ, Park CS, Lee KH, Roh HK, Cha YN (1999) Decreased formation of ethoxyacetic acid from ethylene glycol monoethyl ether and reduced atrophy of testes in male rats upon combined administration with toluene and xylene. *Toxicology Letters*, 104(1–2):143–150.
- Churchman GJ, Burke CM (1991) Properties of subsoils in relation to various measures of surface area and water content. *Journal of Soil Science*, 42:463–478.
- Clayton GD, Clayton FR, eds (1982) *Patty's industrial hygiene and toxicology*, 3rd rev. ed. New York, NY, Wiley-Interscience.
- Conor Pacific Environmental Technologies Inc. (1998) *A report on multimedia exposures to selected PSL2 substances*. Prepared on contract for Health Canada, Ottawa, Ontario (Project No. 741-6705).
- Correa A, Gray RH, Cohen R, Rothman N, Shah F, Seacat H, Corn M (1996) Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility. *American Journal of Epidemiology*, 143(7):707–717.
- Cullen MR, Rado T, Waldron JA, Sparer J, Welch LS (1983) Bone marrow injury in lithographers exposed to glycol ethers and organic solvents used in multicolor offset and ultraviolet curing printing processes. *Archives of Environmental Health*, 38(6):347–354.
- Daughtrey WC, Ward DP, Lewis SC, Peterson DR (1984) Acute toxicity of dermally applied 2-ethoxyethanol. *Toxicologist*, 4:180 (Abstract 717).
- Davis EM, Sullivan EC, Downs TD (1989) Determination of cellosolve and chlorex concentrations inhibitory to industrial waste stabilization pond treatment efficiencies. *Water Science and Technology*, 21:1833–1836.
- De Bortoli M, Knoppel H, Pecchio E, Peil A, Rogora L, Schauenburg H, Schlitt H, Vissers H (1986) Concentrations of selected organic pollutants in indoor and outdoor air in northern Italy. *Environment International*, 12:343–350.
- Denkhaus W, Von Steldern D, Botzenhardt U, Konietzko H (1986) Lymphocyte subpopulations in solvent-exposed workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 57(2):109–115.
- DMER, AEL (1996) *Pathways analysis using fugacity modelling of 2-ethoxyethanol for the second Priority Substances List*. Report prepared for Chemicals Evaluation Division, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Environment Canada, by Don Mackay Environmental Research, Peterborough, Ontario, and Angus Environmental Limited, Don Mills, Ontario, March.
- Doe JE (1984) Ethylene glycol monoethyl ether and ethylene glycol monoethyl ether acetate teratology studies. *Environmental Health Perspectives*, 57:33–41.
- Dugard PH, Walker M, Mawdsley SJ, Scott RC (1984) Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. *Environmental Health Perspectives*, 57:193–197.
- ECETOC (1995) *The toxicology of glycol ethers and its relevance to man*. Brussels, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, 350 pp. (ECETOC Technical Report No. 64).
- Elias Z, Daniere MC, Marande AM, Poirot O, Terzetti F, Schneider O (1996) Genotoxic and/or epigenetic effects of some glycol ethers: results of different short-term tests. *Occupational Hygiene*, 2:187–212.
- Environment Canada (1997a) *Results of the CEPA section 16 notice respecting the second Priority Substances List and di(2-ethylhexyl) phthalate*. Hull, Quebec, Environment Canada, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Use Patterns Section.
- Environment Canada (1997b) Notice respecting the second Priority Substances List and di(2-ethylhexyl) phthalate. *Canada Gazette*, Part I, 15 February 1997, pp. 366–368.
- Environment Canada (1999) *Canadian Environmental Protection Act—Priority Substances List supporting document for the*

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART C. 2-Ethoxyethanol and 2-Propoxyethanol

- environmental assessment of 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol. Hull, Quebec, Environment Canada, Commercial Chemicals Evaluation Branch.
- Environment Canada, Health Canada (2002) *Canadian Environmental Protection Act, 1999. Priority Substances List assessment report: 2-Ethoxyethanol*. Ottawa, Ontario, Government of Canada, August (http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psl2-lsp2/2_ethoxyethanol/2_ethoxyethanol-eng.pdf).
- Flick EW (1986) *Household and automotive cleaners and polishes*, 3rd ed. Park Ridge, NJ, Noyes Publications.
- Flick EW (1994) *Advanced cleaning product formulations. Vol. 2*. Park Ridge, NJ, Noyes Publications.
- Foster PM, Creasy DM, Foster JR, Thomas LV, Cook MW, Gangolli SD (1983) Testicular toxicity of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 69(3):385–399.
- Foster PM, Lloyd SC, Blackburn DM (1987) Comparison of the in vivo and in vitro testicular effects produced by methoxy-, ethoxy- and *N*-butoxy acetic acids in the rat. *Toxicology*, 43(1):17–30.
- Fucik J (1969) Poisoning by ethylene glycol monoethyl ether. *Pracovní Lékařství*, 21:116–118.
- Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpo J, Margolin BH, Resnick MA, Anderson B, Zeiger E (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 10(Suppl. 10):1–175.
- Gao X, Chen BQ, Zhang P, Shen YY (1997) [Effects of 2-ethoxyethanol [sic] on the activity of LDH-C₄ and the relationship between its exposure and sperm toxicity.] *Chinese Journal of Industrial Medicine*, 10(2):72–75 (in Chinese).
- Gargas ML, Tyler TR, Sweeney LM, Corley RA, Weitz KK, Mast TJ, Paustenbach DJ, Hays SM (2000a) A toxicokinetic study of inhaled ethylene glycol ethyl ether acetate and validation of a physiologically based pharmacokinetic model for rat and human. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 165(1):63–73.
- Gargas ML, Tyler TR, Sweeney LM, Corley RA, Weitz KK, Mast TJ, Paustenbach DJ, Hays SM (2000b) A toxicokinetic study of inhaled ethylene glycol monomethyl ether (2-ME) and validation of a physiologically based pharmacokinetic model for the pregnant rat and human. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 165(1):53–62.
- Ghanayem BI (1989) Metabolic and cellular basis of 2-butoxyethanol-induced hemolytic anemia in rats and assessment of human risk in vitro. *Biochemical Pharmacology*, 38:1679–1684.
- Ghanayem BI, Burka LT, Matthews HB (1989) Structure–activity relationships for the in vitro hematotoxicity of *N*-alkoxyacetic acids, the toxic metabolites of glycol ethers. *Chemico-Biological Interactions*, 70:339–352.
- Goad PT, Cranmer JM (1984) Gestation period sensitivity of ethylene glycol monoethyl ether in rats. *Toxicologist*, 4:87 (Abstract 345).
- Gray RH, Correa A, Hakim R, Cohen R, Corn M, Shah R, Rothman N, Hou W, Secat H (1996) Ethylene glycol ethers and reproductive health in semiconductor workers. *Occupational Hygiene*, 2:331–338.
- Groeseneken D, Van Vlem E, Veulemans H, Masschelein R (1986a) Gas chromatographic determination of methoxyacetic and ethoxyacetic acid in urine. *British Journal of Industrial Medicine*, 43(1):62–65.
- Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R (1986b) Respiratory uptake and elimination of ethylene glycol monoethyl ether after experimental human exposure. *British Journal of Industrial Medicine*, 43(8):544–549.
- Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R (1986c) Urinary excretion of ethoxyacetic acid after experimental human exposure to ethylene glycol monoethyl ether. *British Journal of Industrial Medicine*, 43(9):615–619.
- Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, Van Vlem E (1987a) Pulmonary absorption and elimination of ethylene glycol monoethyl ether acetate in man. *British Journal of Industrial Medicine*, 44(5):309–316.
- Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, Van Vlem E (1987b) Ethoxyacetic acid: a metabolite of ethylene glycol monoethyl ether acetate in man. *British Journal of Industrial Medicine*, 44(7):488–493.
- Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, Van Vlem E (1988) Comparative urinary excretion of ethoxyacetic acid in man and rat after single low doses of ethylene glycol monoethyl ether. *Toxicology Letters*, 41(1):57–68.
- Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, Van Vlem E (1989) An improved method for the determination in urine of alkoxyacetic acids. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 61(4):249–254.
- Guest D, Hamilton ML, Deisinger PJ, DiVincenzo GD (1984) Pulmonary and percutaneous absorption of 2-propoxyethyl acetate and 2-ethoxyethyl acetate in Beagle dogs. *Environmental Health Perspectives*, 57:177–183.
- Gulati DK, Barnes LH, Russell S, Poonacha KB (1985) *Ethylene glycol monoethyl ether acetate: Reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in drinking water*. Research Triangle Park, NC, United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program, pp. 1–51, 75–76, 80, 84, 89–101, 317–320, 327 [cited in ECETOC, 1995].
- Guzzie PJ, Slesinski RS, Hengler WC, Tyler TR (1986) Assessment of 2-ethoxyethanol for genotoxicity using a battery of in vitro and in vivo test systems. *Environmental Mutagenesis*, 8(Suppl. 6):33 (Abstract 86).
- Ha MC, Cordier S, Dananche B, Bergeret A, Mandereau L, Bruno F (1996) Congenital malformations and occupational exposure to glycol ethers: a European collaborative case–control study. *Occupational Hygiene*, 2:417–421.
- Hamlin JW, Hudson B, Sheen AD, Saunders KJ (1982) The measurement of glycol ether levels in the workplace. *Polymers Paint Colour Journal*, 772:61–63.
- Hammond SK, Hines CJ, Hallock MF, Woskie SR, Kenyon EM, Schenker MB (1996) Exposures to glycol ethers in the semiconductor industry. *Occupational Hygiene*, 2:355–366.
- Hansch C, Leo A, Hoekman D (1995) *Exploring QSAR. Hydrophobic, electronic, and steric constants*. Washington, DC,

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART C. 2-Ethoxyethanol and 2-Propoxyethanol

- American Chemical Society (ACS Professional Reference Book).
- Harada T, Nagashima Y (1975) Utilization of alkyl ether compounds by soil bacteria. *Journal of Fermentation Technology*, 53:218–222.
- Hardin BD, Bond GP, Sikov MR, Andrew FD, Beliles RP, Niemeier RW (1981) Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 7(Suppl. 4):66–75.
- Hardin BD, Niemeier RW, Smith RJ, Kuczuk MH, Mathinos PR, Weaver TF (1982) Teratogenicity of 2-ethoxyethanol by dermal application. *Drug and Chemical Toxicology*, 5(3):277–294.
- Hardin BD, Goad PT, Burg JR (1984) Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats. *Environmental Health Perspectives*, 57:69–74.
- Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, Booth GM, Hazelden KP, MacKenzie KM, Piccirillo VJ, Smith KN (1987) Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 7:29–48.
- Hays SM, Elswick BA, Blumenthal GM, Welsch F, Conolly RB, Gargas ML (2000) Development of a physiologically based pharmacokinetic model of 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid disposition in pregnant rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 163(1):67–74.
- Health and Safety Executive (1988) *Methods for the determination of hazardous substances: Glycol ethers and glycol acetate vapors in air*. London, United Kingdom Health and Safety Executive, pp. 1–7 (MDHS-23).
- Health Canada (1998a) Personal communication on glycol ethers in pesticides from V. Bergeron, Pest Management Regulatory Agency, Health Canada, Ottawa, Ontario [cited in Environment Canada & Health Canada, 2002].
- Health Canada (1998b) *Exposure factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada. Draft report*. Ottawa, Ontario, Health Canada, Environmental Health Directorate, March.
- Health Canada (2001) *Cosmetic Notification System database*. Ottawa, Ontario, Health Canada, Product Safety Bureau (searched 20 March 2001).
- Hermens J, Canton H, Janssen P, DeJong R (1984) Quantitative structure–activity relationships and toxicity studies of mixtures of chemicals with anaesthetic potency: acute lethal and sublethal toxicity to *Daphnia magna*. *Aquatic Toxicology*, 5:143–154.
- Hodgson AT, Woolley JD (1991) *Assessment of indoor concentrations, indoor sources and source emissions of selected volatile organic compounds. Final report*. Sacramento, CA, California Air Resources Board, Research Division, March 1991, 179 pp. (Contract No. A933-063).
- Hoflack JC, Lambolez L, Elias Z, Vasseur P (1995) Mutagenicity of ethylene glycol ethers and of their metabolites in *Salmonella typhimurium* his⁻. *Mutation Research*, 341(4):281–287.
- Houchens DP, Ovejera AA, Niemeier RW (1984) Effects of ethylene glycol monomethyl (EGME) and monoethyl (EGEE) ethers on the immunocompetence of allogeneic and syngeneic mice bearing L1210 mouse leukemia. *Environmental Health Perspectives*, 57:113–118.
- Howard PH, Boethling RS, Jarvis WF, Meylan WM, Michalenko EM (1991) *Handbook of environmental degradation rates*. Chelsea, MI, Lewis Publishers.
- HSDB (2004) *Hazardous Substances Data Bank*. Bethesda, MD, United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Library of Medicine (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>).
- Hüls AG (1989) *Report No. AM-89/22*. Marl, Hüls AG [cited in ECETOC, 1995].
- Hurt ME, Zenick H (1986) Decreasing epididymal sperm reserves enhances the detection of ethoxyethanol-induced spermatotoxicity. *Fundamental and Applied Toxicology*, 7(2):348–353.
- IPCS (1990) *2-Methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, and their acetates*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 126 pp. (Environmental Health Criteria 115).
- IPCS (2002) *International Chemical Safety Card—Ethylene glycol monoethyl ether*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0060; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtashit/_icsc00/icsc0060.pdf).
- IPCS (2004) *International Chemical Safety Card—Ethylene glycol monopropyl ether*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0607; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtashit/_icsc06/icsc0607.pdf).
- IPCS (2006) *International Chemical Safety Card—2-Ethoxyethyl acetate*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0364; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtashit/_icsc03/icsc0364.pdf).
- Johanson G, Dynesius B (1988) Liquid/air partition coefficients of six commonly used glycol ethers. *British Journal of Industrial Medicine*, 45:561–564.
- Jönsson AK, Pedersen J, Steen G (1982) Ethoxyacetic acid and *N*-ethoxyacetyl glycine: metabolites of ethoxyethanol (ethylcellosolve) in rats. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 50(5):358–362.
- Joshi SB, Dodge MC, Bufalini JJ (1982) Reactivities of selected organic compounds and contamination effects. *Atmospheric Environment*, 16:1301–1310.
- Kane DM (1993) *Evaluation of ChemCAN2—a fugacity-based multimedia exposure model used to predict the environmental fate of organic chemicals in Canada. Draft report*, 14 January 1993, 28 pp. [cited in Environment Canada & Health Canada, 2002].
- Katz GV (1978) *Basic toxicity of 2-propoxyethanol*. Rochester, NY, Eastman Kodak Co., 30 November 1978 (Report HS&HFL No. 78-144) [cited in OECD, 2004].
- Katz GV (1987) *Subchronic inhalation toxicity study of ethylene glycol monopropyl ether in the rat*. Rochester, NY, Eastman Kodak Co., 9 June 1987 (HAEL No. 85-0105) [cited in OECD, 2004].
- Katz GV, Krasavage WJ, Terhaar CJ (1984) Comparative acute and subchronic toxicity of ethylene glycol monopropyl ether and ethylene glycol monopropyl ether acetate. *Environmental Health Perspectives*, 57:165–175.

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART C. 2-Ethoxyethanol and 2-Propoxyethanol

- Kawai F (1995) Bacterial degradation of glycol ethers. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 44(3-4):532-538.
- Kennah HE 2nd, 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(2):258-268.
- Kennedy CH, Bechtold WE, Chang IY, Henderson RF (1993) Effect of dose on the disposition of 2-ethoxyethanol after inhalation by F344/N rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 21(4):486-491.
- Kezic S, Mahieu K, Monster AC, de Wolff FA (1997) Dermal absorption of vaporous and liquid 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol in volunteers. *Occupational and Environmental Medicine*, 54(1):38-43.
- Kim Y, Lee N, Sakai T, Kim KS, Yang JS, Park S, Lee CR, Cheong HK, Moon Y (1999) Evaluation of exposure to ethylene glycol monoethyl ether acetates and their possible haematological effects on shipyard painters. *Occupational and Environmental Medicine*, 56(6):378-382.
- Kirk-Othmer (1980) *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*, 3rd ed. Vol. 11. New York, NY, John Wiley & Sons.
- Krasavage WJ, Katz GV (1984) Developmental toxicity of ethylene glycol monopropyl ether acetate (EGPEA) in the rat. *Environmental Health Perspectives*, 57:25-32.
- Krasavage WJ, Katz GV (1985) Developmental toxicity of ethylene glycol monopropyl ether in the rat. *Teratology*, 32:93-102.
- Krasavage WJ, Terhaar CJ (1981) *Comparative toxicity of nine glycol ethers: I. Acute oral LD₅₀ and II. Acute dermal LD₅₀*. Initial submission: letter from Eastman Kodak Co. to United States Environmental Protection Agency regarding toxicity studies of nine glycol ethers with attachments and cover letter dated 09/28/92 (Document No. 88-920008915; NTIS/OTS0570960).
- Krasavage WJ, Vlaovic MS (1982) *Comparative toxicity of nine glycol ethers: III. Six weeks repeated dose study*. Initial submission: letter from Eastman Kodak Co. to United States Environmental Protection Agency regarding toxicity studies of nine glycol ethers with attachments and cover letter dated 09/28/92 (Document No. 88-920008915; NTIS/OTS0570960).
- Krasavage WJ, Hosenfeld RS, Katz GV (1990) Ethylene glycol monopropyl ether: a developmental toxicity study in rabbits. *Fundamental and Applied Toxicology*, 15:517-527.
- Laug EP, Calvery HO, Morris HJ, Woodard G (1939) The toxicology of some glycols and derivatives. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 21:173-201.
- Liu YQ, Li CQ, Zhang ZG, Zhao J, Wang WL (1999) Changes in levels of serum β_2 -microglobulin [sic] and creatine among workers exposed to 2-ethoxyethanol [sic]. *Chinese Journal of Occupational Medicine*, 26(3):52-53.
- Lockley DJ, Howes D, Williams FM (2002) Percutaneous penetration and metabolism of 2-ethoxyethanol. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 180(2):74-82.
- Loh CH, Shih TS, Lin YC, Hsieh AT, Chen CY, Liao GD (2003) Haematological effects among silk screening workers exposed to 2-ethoxy ethyl acetate. *Occupational and Environmental Medicine*, 60(9):E7.
- Lowry LK (1996) 2-Ethoxyethanol (EGEE) and 2-ethoxyethyl acetate (EGEAA). In: *Biological monitoring of chemical exposure in the workplace. Vol. 1*. Geneva, World Health Organization, pp. 175-185.
- Lundberg P, ed. (1994) *Scientific basis for Swedish occupational standards. XV. Consensus report for ethylene glycol monopropylether and its acetate*. Solna, National Institute for Working Life, Criteria Group for Occupational Standards (Arbete och Halsa 30).
- Lyman WJ, Reehl WF, Rosenblatt DH (1982) *Handbook of chemical property estimation methods: Environmental behavior of organic compounds*. New York, NY, McGraw-Hill.
- Mackay D, Paterson S, Di Guardo A, Cowan CE (1996) Evaluating the environmental fate of a variety of types of chemicals using the EQC model. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 15(9):1627-1637.
- Morrissey RE, Lamb JC, Morris RW, Chapin RE, Gulati DK, Heindel JJ (1989) Results and evaluations of 48 continuous breeding reproduction studies conducted in mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 13(4):747-777.
- Myhr BC, Bowers LR, Caspary WJ (1986) Results from the testing of coded chemicals in the L5178Y TK⁺ mouse lymphoma mutagenesis assay. *Environmental Mutagenesis*, 8:58 (Abstract 154).
- Nagano K, Nakayama E, Koyano M, Oobayashi H, Adachi H, Yamada T (1979) [Testicular atrophy of mice induced by ethylene glycol mono alkyl ethers.] *Sangyo Igaku*, 21(1):29-35 (in Japanese).
- Nagano K, Nakayama E, Oobayashi H, Nishizawa T, Okuda H, Yamazaki K (1984) Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. *Environmental Health Perspectives*, 57:75-84.
- Nelson BK, Brightwell WS, Setzer JV, Taylor BJ, Hornung RW, O'Donohue TL (1981) Ethoxyethanol behavioral teratology in rats. *Neurotoxicology*, 2(2):231-249.
- Nelson BK, Brightwell WS, Setzer JV (1982a) Prenatal interactions between ethanol and the industrial solvent 2-ethoxyethanol in rats: maternal and behavioral teratogenic effects. *Neuro-behavioral Toxicology and Teratology*, 4(3):387-394.
- Nelson BK, Brightwell WS, Setzer JV, O'Donohue TL (1982b) Prenatal interactions between ethanol and the industrial solvent 2-ethoxyethanol in rats: neurochemical effects in the offspring. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*, 4(3):395-401.
- Nelson BK, Setzer JV, Brightwell WS, Mathinos PR, Kuczuk MH, Weaver TE, Goad PT (1984) Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats. *Environmental Health Perspectives*, 57:261-271.
- NIOSH (1994) *NIOSH manual of analytical methods (NMAM[®])*, 4th ed. Cincinnati, OH, United States Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health, August (DHHS (NIOSH) Publication 94-113).
- NPRI (1998) *National Pollutant Release Inventory*. Ottawa, Ontario, Environment Canada (<http://www.ec.gc.ca/pdb/npri/>).
- NPRI (2000) *National Pollutant Release Inventory*. Ottawa, Ontario, Environment Canada (<http://www.ec.gc.ca/pdb/npri/>).
- NTP (1993) *NTP technical report on toxicity studies of ethylene glycol ethers 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxy-*

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART C. 2-Ethoxyethanol and 2-Propoxyethanol

- ethanol (CAS Nos. 109-86-4, 110-80-5, 111-76-2) administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice. Research Triangle Park, NC, United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program, 122 pp. + appendices (NTP Toxicity Report Series No. 26; NIH Publication No. 93-3349).
- OECD (2004) *Monoethylene glycol ethers category. SIDS initial assessment report for SIAM 19*. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development; Geneva, UNEP Publications, 251 pp. (<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/oecd/sids/MonoethyleneGlycolEthers.pdf>).
- OMEE (1994) *Windsor Air Quality Study: TAGA 6000 survey results*. Windsor, Ontario, Ontario Ministry of Environment and Energy, Air Quality Committee; Toronto, Ontario, Queen's Printer for Ontario (PIBS 3152E).
- Ong T (1980) Internal NIOSH communication reported in NIOSH (1983) *Current Intelligence Bulletin No. 39*. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health, pp. 1–22 (NMS/PB 80-155742) [cited in ECETOC, 1995].
- OSHA (2003) *Occupational exposure to 2-methoxy ethanol, 2-ethoxyethanol and their acetates (glycol ethers). Proposed rule*. Washington, DC, United States Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration (29 CFR Part 1960; Federal Register 68(250)).
- Oudz D, Zenick H (1986) In vivo and in vitro evaluations of spermatotoxicity induced by 2-ethoxyethanol treatment. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 84(3):576–583.
- Piacitelli GM, Votaw DM, Krishnan ER (1990) An exposure assessment of industries using ethylene glycol ethers. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 5(2):107–114.
- Pozzani UC, Weil CS, Carpenter CP (1959) The toxicological basis of threshold limit values. 5. The experimental inhalation of vapour mixtures by rats, with notes upon the relationship between single dose inhalation and single dose oral data. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 20:364–369 [cited in ECETOC, 1995].
- Price KS, Waggy GT, Conway RA (1974) Brine shrimp bioassay and seawater BOD of petrochemicals. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 46:63–77.
- Ratcliffe JM, Schrader SM, Clapp DE, Halperin WE, Turner TW, Hornung RW (1989) Semen quality in workers exposed to 2-ethoxyethanol. *British Journal of Industrial Medicine*, 46(6):399–406.
- Riddick J, Bunger WB, Sakano TK (1986) *Organic solvents: physical properties and methods of purification*, 4th ed. New York, NY, John Wiley & Sons, 1325 pp.
- Rogozen MB, Rich HE, Gutman MA, Grosjean D (1987) *Evaluation of potential toxic air contaminants, Phase I*. Sacramento, CA, California Air Resources Board, 23 December 1987 (Final Report Contract A4-131-32).
- Römer KG, Balge F, Freundt KJ (1985) Ethanol-induced accumulation of ethylene glycol monoalkyl ethers in rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 8(4):255–264.
- Rose RM, Warne MSJ, Lim RP (1998) Quantitative structure–activity relationships and volume fraction analysis for nonpolar narcotic chemicals to the Australian cladoceran *Ceriodaphnia cf. dubia*. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 34(3):248–252.
- Sabljić A (1984) Prediction of the nature and strength of soil sorption of organic pollutants by molecular topology. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 32:243–246.
- Sartori P, Pahlmann W (1990) *Stoffbelastungen in der Mikroelektronik. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz – Gefährliche Arbeitsstoffe*. Bremerhaven, Wirtschaftsverlag NW, 136 pp. (GA 36).
- Schenker MB (1996) Reproductive health effects of glycol ether exposure in the semiconductor industry. *Occupational Hygiene*, 2:367–372.
- Schenker MB, Gold EB, Beaumont JJ, Eskenazi B, Hammond SK, Lasley BL, McCurdy SA, Samuels SJ, Saiki CL, Swan SH (1995) Association of spontaneous abortion and other reproductive effects with work in the semiconductor industry. *American Journal of Industrial Medicine*, 28(6):639–659.
- Schrader SM, Turner TW, Ratcliffe JM, Welch LS, Simon SD (1996) Combining reproductive studies of men exposed to 2-ethoxyethanol to increase statistical power. *Occupational Hygiene*, 2:411–415.
- Sheldon L, Zeion H, Sickles J, Eaton C, Hartwell T (1988) *Indoor air quality in public buildings. Vol. II*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency (EPA/600/6-88/0096).
- Shepard KP (1988a) *Skin sensitization study (Buehler method) of 2-propoxyethanol*. Rochester, NY, Eastman Kodak Co., Health and Environment Laboratories, Toxicological Sciences Laboratory, 3 May 1988 (HAEL No. 88-0017) [cited in OECD, 2004].
- Shepard KP (1988b) *Skin sensitization study (footpad method) of 2-propoxyethanol*. Rochester, NY, Eastman Kodak Co., Health and Environment Laboratories, Toxicological Sciences Laboratory, 4 May 1988 (HAEL No. 88-0017) [cited in OECD, 2004].
- Shimizu H, Suzuki Y, Takemura N, Goto S, Matsushita H (1985) The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *Sangyo Igaku*, 27(6):400–419.
- Slesinski RS, Guzzie PJ, Tyler TR (1988) Cytotoxicity and genotoxic potential of ethylene glycol monoethyl ether acetate (EGEEAc) in a battery of short term test systems. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 11(Suppl. II):97 (Abstract 236).
- Smallwood AW, DeBord KE, Lowry LK (1984) Analyses of ethylene glycol monoalkyl ethers and their proposed metabolites in blood and urine. *Environmental Health Perspectives*, 57:249–253.
- Smallwood AW, DeBord K, Burg J, Moseley C, Lowry L (1988) Determination of urinary 2-ethoxyacetic acid as an indicator of occupational exposure to 2-ethoxyethanol. *Applied Industrial Hygiene*, 3(2):47–50.
- Smialowicz RJ, Williams WC, Riddle MM, Andrews DL, Luebke RW, Copeland CB (1992) Comparative immunosuppression of various glycol ethers orally administered to Fischer 344 rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 18(4):621–627.
- Smyth HF Jr, Seaton J, Fischer L (1941) The single dose toxicity of some glycols and derivatives. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 23:259–268.
- Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS (1969) Range-finding toxicity data: List VII. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 30(5):470–476.

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART C. 2-Ethoxyethanol and 2-Propoxyethanol

- Söhnlein B, Letzel S, Wettle D, Rudiger HW, Angerer J (1993) Occupational chronic exposure to organic solvents. XIV. Examinations concerning the evaluation of a limit value for 2-ethoxyethanol and 2-ethoxyethyl acetate and the genotoxic effects of these glycol ethers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 64(7):479–484.
- Sparer J, Welch LS, McManus K, Cullen MR (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: I. Evaluation of exposure. *American Journal of Industrial Medicine*, 14(5):497–507.
- Stemmler K, Mengon W, Kinnison DJ, Kerr JA (1997) OH radical-initiated oxidation of 2-butoxyethanol under laboratory conditions related to the troposphere: product studies and proposed mechanism. *Environmental Science and Technology*, 31:1496–1504.
- Stenger EG, Aeppli L, Muller D, Peheim E, Thomann P (1971) [Toxicology of ethyleneglycol-monoethyl ether.] *Arzneimittelforschung*, 21(6):880–885.
- Stott WT, McKenna MJ (1985) Hydrolysis of several glycol ether acetates and acrylate esters by nasal mucosal carboxylesterase in vitro. *Fundamental and Applied Toxicology*, 5(2):399–404.
- Swan SH, Forest W (1996) Reproductive risks of glycol ethers and other agents used in semiconductor manufacturing. *Occupational Hygiene*, 2:373–385.
- Swan SH, Beaumont JJ, Hammond SK, VonBehren J, Green RS, Hallock MF, Woskie SR, Hines CJ, Schenker MB (1995) Historical cohort study of spontaneous abortion among fabrication workers in the Semiconductor Health Study: agent-level analysis. *American Journal of Industrial Medicine*, 28(6):751–769.
- Sweeney LM, Tyler TR, Kirman CR, Corley RA, Reitz RH, Paustenbach DJ, Holson JF, Whorton MD, Thompson KM, Gargas ML (2001) Proposed occupational exposure limits for select ethylene glycol ethers using PBPK models and Monte Carlo simulations. *Toxicological Sciences*, 62(1):124–139.
- Tanii H, Saito S, Hashimoto K (1992) Structure–toxicity relationship of ethylene glycol ethers. *Archives of Toxicology*, 66:368–371.
- Tinston DJ, Doe JE, Godley MJ, Head LK, Killick M, Litchfield MH, Wickramaratne GA (1983a) *Ethylene glycol monoethyl ether (EE): teratogenicity study in rats*. Imperial Chemical Industries PLC Report No. CTL/P/761 to Chemical Manufacturers' Association.
- Tinston D, Doe JE, Thomas M, Wickramaratne GA (1983b) *Ethylene glycol monoethyl ether (EE): inhalation teratogenicity study in rabbits*. Imperial Chemical Industries PLC Report No. CTL/P/776 to Chemical Manufacturers' Association.
- Tinston DJ, Doe JE, Killick M, Thomas M (1983c) *Ethylene glycol monoethyl ether acetate (EEAc). Inhalation teratogenicity study in rabbits*. Imperial Chemical Industries PLC Report No. CTL/P/840 to Chemical Manufacturers' Association.
- Truhaut R, Duterte-Catella H, Phu-Lich N, Huyen VN (1979) Comparative toxicological study of ethylglycol acetate and butylglycol acetate. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 51(1):117–127.
- Tyl RW, Pritts IM, France KA, Fisher LC, Tyler TR (1988) Developmental toxicity evaluation of inhaled 2-ethoxyethanol acetate in Fischer 344 rats and New Zealand White rabbits. *Fundamental and Applied Toxicology*, 10(1):20–39.
- USEPA (1985) *Health and environmental effects profile for 2-ethoxyethanol*. Cincinnati, OH, United States Environmental Protection Agency, Environmental Criteria and Assessment Office (EPA/600/X-85/373; NTIS PB88-174586).
- USEPA (1986) *Health and environmental effects profile for 2-methoxyethanol*. Cincinnati, OH, United States Environmental Protection Agency, Environmental Criteria and Assessment Office (EPA/600/X-87/025; NTIS PB89-119531).
- USEPA (1997) *Exposure factors handbook. Vol. III. Activity factors*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, August (EPA/600/P-95/002Fc).
- USEPA (2003) *Toxics Release Inventory chemical report (TRI Explorer report)*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency (<http://www.epa.gov/tri/tridata>; accessed 17 March 2004).
- Van Leeuwen CJ, Van Der Zandt PTJ, Aldenberg T, Verhaar HJM, Hermens JLM (1992) Application of QSARs, extrapolation and equilibrium partitioning in aquatic effects assessment. I. Narcotic industrial pollutants. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 11:267–282.
- Versar Inc. (1986) *Standard scenarios for estimating exposure to chemical substances during use of consumer products. Vol. 1. Prepared for Exposure Evaluation Division, Office of Toxic Substances, United States Environmental Protection Agency*, Washington, DC, September (EPA Contract No. 68-02-3968).
- Veulemans H, Groeseneken D, Masschelein R, Van Vlem E (1987a) Survey of ethylene glycol ether exposures in Belgian industries and workshops. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 48(8):671–676.
- Veulemans H, Groeseneken D, Masschelein R, Van Vlem E (1987b) Field study of the urinary excretion of ethoxyacetic acid during repeated daily exposure to the ethyl ether of ethylene glycol and the ethyl ether of ethylene glycol acetate. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 13(3):239–242.
- Veulemans H, Steeno O, Masschelein R, Groeseneken D (1993) Exposure to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in man: a case–control study. *British Journal of Industrial Medicine*, 50(1):71–78.
- Villalobos-Pietrini R, Gomez-Arroyo S, Altamirano-Lozano M, Orozco P, Rios P (1989) Cytogenetic effects of some cello-solves. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental*, 5:41.
- Vincent R (1999) [Occupational exposure.] In: *Ethers de glycol: Quels risques pour la santé?* Paris, Expertise Collective INSERM, Les éditions INSERM (in French).
- Vincent R, Poirot P, Subra I, Rieger B, Cicolella A (1994) Occupational exposure to organic solvents during paint stripping and painting operations in the aeronautical industry. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 65(6):377–380.
- Vincent R, Rieger B, Subra I, Poirot P (1996) Exposure assessment to glycol ethers by atmosphere and biological monitoring. *Occupational Hygiene*, 2:79–90.
- Waggy GT (1987) *Glycol ethers: Summary of available ecological fate and effects data*. Union Carbide Corporation File No. 35931 [cited in OECD, 2004].

Welch LS, Cullen MR (1988) Effect of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: III. Hematologic effects. *American Journal of Industrial Medicine*, 14(5):527–536.

Welch LS, Schrader SM, Turner TW, Cullen MR (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction. *American Journal of Industrial Medicine*, 14(5):509–526.

Werner HW, Mitchell JL, Miller JW, Von Oettingen WF (1943a) The acute toxicity of vapours of several monoalkyl ethers of ethylene glycol. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 25:157–163.

Werner H, Mitchell JL, Miller JW, Von Oettingen WF (1943b) Effects of repeated exposure of dogs to monoalkyl ethylene glycol ether vapors. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 25:409–414.

Werner HW, Nawrocki CZ, Mitchell JL, Miller JW, Von Oettingen WF (1943c) Effects of repeated exposure of rats to vapors of monoalkyl ethylene glycol ethers. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 25:374–379.

Wier PJ, Lewis SC, Traul KA (1987) A comparison of developmental toxicity evident at term to postnatal growth and survival using ethylene glycol monoethyl ether, ethylene glycol monobutyl ether and ethanol. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 7(1):55–64.

Woskie SR, Hammond SK, Hines, CJ, Hallock MF, Kenyon E, Schenker MB (2000) Personal fluoride and solvent exposures and their determinants in semiconductor manufacturing. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 15(4):354–361.

Yasuhara A, Shiraishi H, Tsuji M, Okuno T (1981) Analysis of organic substances in highly polluted river water by mass spectrometry. *Environmental Science and Technology*, 15:570–573.

Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W (1985) Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl)phthalate and related chemicals in *Salmonella*. *Environmental Mutagenesis*, 7(2):213–232.

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

APPENDIX 1—ACRONYMS AND ABBREVIATIONS

AUC	area under the curve
BCF	bioconcentration factor
CAS	Chemical Abstracts Service
CEPA	<i>Canadian Environmental Protection Act, 1999</i>
CI	confidence interval
CICAD	Concise International Chemical Assessment Document
C_{max}	maximum concentration
CTV	critical toxicity value
EAA	2-ethoxyacetic acid
EALD	2-ethoxyacetaldehyde
EASE	Estimation and Assessment of Substance Exposure
EC ₅₀	median effective concentration
EEV	estimated exposure value
EGPE	ethylene glycol propyl ether
EHC	Environmental Health Criteria
ENEV	estimated no-effects value
EQC	Equilibrium Criterion
EU	European Union
FID	flame ionization detection
FOB	functional observational battery
GC	gas chromatography
HC ₅	concentration hazardous to 5% of organisms
HPLC	high-performance liquid chromatography
HPV	high production volume
IC ₅₀	median inhibitory concentration
ILO	International Labour Organization
IOMC	Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals
IPCS	International Programme on Chemical Safety
K_{oc}	soil sorption coefficient
K_{ow}	octanol/water partition coefficient
LC ₅₀	median lethal concentration
LD ₅₀	median lethal dose
LOAEL	lowest-observed-adverse-effect level
LOEC	lowest-observed-effect concentration
MCH	mean corpuscular haemoglobin
MCHC	mean corpuscular haemoglobin concentration
MCV	mean corpuscular volume
NOAEC	no-observed-adverse-effect concentration
NOAEL	no-observed-adverse-effect level
NOEC	no-observed-effect concentration
NPRI	National Pollutant Release Inventory (Canada)
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OEL	occupational exposure limit
OR	odds ratio

PBPK	physiologically based pharmacokinetic
PIM	Poison Information Monograph
ppm	part per million
SD	standard deviation
SI	Système international d'unités (International System of Units)
SIDS	Screening Information Dataset
SPIN	Substances in Preparations in Nordic Countries
TWA	time-weighted average
UNEP	United Nations Environment Programme
USA	United States of America
UV	ultraviolet
WHO	World Health Organization

APPENDIX 2—SOURCE DOCUMENTS

2-Ethoxyethanol

Environment Canada & Health Canada (2002)

Copies of the CEPA Priority Substances List assessment report on 2-ethoxyethanol are available upon request from:

Inquiry Centre
Environment Canada
Main Floor, Place Vincent Massey
351 St. Joseph Boulevard
Gatineau, Quebec
Canada K1A 0H3

or by e-mailing PSL.LSIP@ec.gc.ca. The document may also be downloaded online at http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psl2-lsp2/2_ethoxyethanol/2_ethoxyethanol-eng.pdf.

Unpublished supporting documentation, which presents additional information, is available upon request from:

Existing Substances Branch
Environment Canada
14th Floor, Place Vincent Massey
351 St. Joseph Boulevard
Gatineau, Quebec
Canada K1A 0H3

or

Existing Substances Division
Environmental Health Centre
Health Canada
Tunney's Pasture
Address Locator 080 1C2
Ottawa, Ontario
Canada K1A 0L2

Sections of the assessment report related to the environmental assessment of 2-ethoxyethanol and the environmental supporting document (Environment Canada, 1999) were prepared or reviewed by the members of the Environmental Resource Group, established by Environment Canada to support the environmental assessment:

D. Boersma, Environment Canada
R. Breton, Environment Canada
P. Cureton, Environment Canada
N. Davidson, Environment Canada
R. Desjardins, Environment Canada
L. Hamel, Union Carbide Canada Inc.
B. Lee, Environment Canada
S. Lewis, Chemical Manufacturers' Association
B. Sebastien, Environment Canada
K. Taylor, Environment Canada (lead for the environmental assessment)

Sections of the assessment report relevant to the environmental assessment and the environmental supporting document (Environment Canada, 1999) were also reviewed by C. Staples, Assessment Technologies Inc.

Data relevant to assessment of population exposure and potential effects on human health effects were identified on the basis of a review prepared in 1996 by BIBRA Toxicology International, as well as through literature searches (prior to January 2000), the strategies for which are described below.

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols PART C. 2-Ethoxyethanol and 2-Propoxyethanol

The health-related sections of the assessment report and the background supporting documentation were prepared by the following staff of Health Canada:

K. Hughes
M.E. Meek
L. Turner

Comments on the adequacy of data coverage in the sections of the supporting documentation related to health effects were provided in a written review by J.B. Knaak, Oxychem (retired).

The health-related sections of the assessment report were reviewed and approved by the Healthy Environments and Consumer Safety Branch Risk Management meeting of Health Canada.

The entire assessment report was reviewed and approved by the Environment Canada/Health Canada CEPA Management Committee.

Search strategies employed for identification of relevant data are as follows:

Environmental assessment

Data relevant to the assessment of whether 2-ethoxyethanol is "toxic" to the environment under CEPA were identified from existing review documents, published reference texts and online searches, conducted between January and May 1996, of the following databases: ASFA (Aquatic Sciences and Fisheries Abstracts, Cambridge Scientific Abstracts; 1990–1996), BIOSIS (Biosciences Information Services; 1990–1996), CAB (Commonwealth Agriculture Bureaux; 1990–1996), CESARS (Chemical Evaluation Search and Retrieval System, Ontario Ministry of the Environment and Michigan Department of Natural Resources; 1996), CHRIS (Chemical Hazard Release Information System; 1964–1985), Current Contents (Institute for Scientific Information; 1993 – 15 January 1996), ELIAS (Environmental Library Integrated Automated System, Environment Canada library; January 1996), Enviroline (R.R. Bowker Publishing Co.; November 1995 – June 1996), Environmental Abstracts (1975 – February 1996), Environmental Bibliography (Environmental Studies Institute, International Academy at Santa Barbara; 1990–1996), GEOREF (Geo Reference Information System, American Geological Institute; 1990–1996), HSDB (Hazardous Substances Data Bank, United States National Library of Medicine; 1996), Life Sciences (Cambridge Scientific Abstracts; 1990–1996), NTIS (National Technical Information Service, United States Department of Commerce; 1990–1996), Pollution Abstracts (Cambridge Scientific Abstracts, United States National Library of Medicine; 1990–1996), POLTOX (Cambridge Scientific Abstracts, United States National Library of Medicine; 1990–1995), RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, United States National Institute for Occupational Safety and Health; 1996), Toxline (United States National Library of Medicine; 1990–1996), TRI93 (Toxic Chemical Release Inventory, United States Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances; 1993), USEPA-ASTER (Assessment Tools for the Evaluation of Risk, United States Environmental Protection Agency; up to 21 December 1994), WASTEINFO (Waste Management Information Bureau of the American Energy Agency; 1973 – September 1995) and Water Resources Abstracts (United States Geological Survey, United States Department of the Interior; 1990–1996). Reveal Alert was used to maintain an ongoing record of the current scientific literature pertaining to the potential environmental effects of 2-ethoxyethanol. Data obtained after 30 September 1999 were not considered in this assessment unless they were critical data

received during a public review period 19 August – 18 October 2000.

In addition, a survey of Canadian industry was carried out under the authority of section 16 of CEPA (Environment Canada, 1997a,b). Targeted companies with commercial activities involving more than 1000 kg of 2-ethoxyethanol were required to supply information on uses, releases, environmental concentrations, effects or other data that were available to them for 2-ethoxyethanol.

Health assessment

In addition to studies included in the review prepared by BIBRA Toxicology International, recent data were identified through searching the following databases beginning in August 1996 using the chemical name or the CAS number for both 2-ethoxyethanol and 2-ethoxyethyl acetate: Canadian Research Index, DIALOG (CANCERLIT, Environmental Bibliography, Waternet, Water Resources Abstracts, Enviroline, CAB Abstracts, Food Science and Technology Abstracts, Pollution Abstracts and NTIS), Medline, Toxline Plus and TOXNET (CCRIS [Chemical Carcinogenesis Research Information System, United States National Cancer Institute], GENE-TOX [Genetic Toxicology, United States Environmental Protection Agency] and EMIC [Environmental Mutagen Information Center database, Oak Ridge National Laboratory]). Data acquired as of January 2000 were considered for inclusion in this draft.

As well as these databases, officials at the Product Safety Bureau and Drugs Directorate of Health Canada, along with the Pest Management Regulatory Agency, were contacted to obtain information relevant to this assessment.

2-Propoxyethanol

Lundberg (1994)

The document *Scientific basis for Swedish occupational standards. XV. Consensus report for ethylene glycol mono-propylether and its acetate* was prepared by the Secretariat of the Criteria Group for Occupational Standards in Sweden, with P. Lundberg as the editor, and reviewed and approved by the Criteria Group (G. Agrup, University of Lund; O. Axelson, University of Linköping; S. Bergström, Swedish Trade Union Confederation; C. Edling, University of Uppsala; F. Gamberale, National Institute of Occupational Health; S. Grehn, Swedish Metal Workers' Union; B. Holmberg, Swedish Confederation of Professional Associations; J. Högberg, National Institute of Occupational Health; G. Johanson, National Institute of Occupational Health; B. Knave, National Institute of Occupational Health; U. Lavenius, Swedish Factory Workers' Union; B. Sjögren, National Institute of Occupational Health; S. Skerfving, University of Lund; J. Wahlberg, National Institute of Occupational Health; A. Wennberg, National Institute of Occupational Health; O. Vesterberg, National Institute of Occupational Health).

In searching the literature, several databases were used, such as RTECS, Toxline, Medline, CANCERLIT, NIOSHTIC and Riskline. Also, information in existing criteria documents was used, such as documents from WHO, the European Commission, United States National Institute for Occupational Safety and Health, the Dutch Expert Committee for Occupational Standards (DECOS) and the Nordic Expert Group.

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 documents. Databases searched included:

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART C. 2-Ethoxyethanol and 2-Propoxyethanol

- ChemIDplus (The ChemIDplus system searches and/or identifies literature from a wide range of online databases and databanks, including Agency for Toxic Substances and Disease Registry [ATSDR], CANCERLIT, CCRIS, Developmental and Reproductive Toxicology Database [DART]/ Environmental Teratology Information Center [ETIC], GENE-TOX, HSDB, Integrated Risk Information System [IRIS], Medline, Toxline Core, Toxline Special and Toxic Substances Control Act Chemical Substances Inventory [TSCA]).
- INCHEM (The INCHEM database consolidates information from a number of intergovernmental organizations, including the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives [JECFA] Evaluations and Monographs, the Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues [JMPR], the International Agency for Research on Cancer [IARC], Chemical Information System [CIS], EHCs and Screening Information Datasets [SIDS]).
- RTECS

APPENDIX 3—CICAD PEER REVIEW

The draft CICADs on 2-ethoxyethanol and 2-propoxyethanol (later combined into one CICAD) were 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. An open invitation to participate in the peer review process was also published on the IPCS web site. Comments were received from:

S. Anderson Lewis, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA
M. Baril, Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec, Montreal, Quebec, Canada
R. Benson, United States Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA
R.S. Chhabra, National Institute for Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA
I. Desi, Department of Public Health, Budapest, Hungary
L. Fishbein, Fairfax, VA, USA
E. Frantik, National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic
H. Gibb, Sciences International Inc., Alexandria, VA, USA
H. Greim, University of Munich, Munich, Germany
P. Harvey, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Sydney, Australia
R.F. Hertel, Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Berlin, Germany
I. Mangelsdorf, Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, Hanover, Germany
H. Nagy, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA
I. Rabbani, Food and Drug Administration, College Park, MD, USA
H. Savolainen, Ministry of Social Affairs & Health, Tampere, Finland
E. Soderlund, Department of Chemical Toxicology, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway
J. Stauber, CSIRO Energy Technology, Menai, New South Wales, Australia
M.H. Sweeney, United States Embassy, Hanoi, Viet Nam
K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, Luxembourg

**APPENDIX 4—CICAD 12TH 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, Centers 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 São Paulo, São 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 Inc., 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 M.E. 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 Wales, Australia

Dr M.H. Sweeney, United States 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

**APPENDIX 5—CICAD 13TH FINAL REVIEW
BOARD**

**Nagpur, India
31 October – 3 November 2005**

Members

Dr T. Chakrabarti, National Environmental Engineering
Research Institute, Nagpur, India

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, Atlanta, GA, USA

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

Dr L. Fishbein, Fairfax, VA, USA

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

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

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

Mr P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood,
United Kingdom

Ms K. Hughes, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr D. Kanungo, Directorate General of Health Services, New
Delhi, India

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

Dr G. Kong, Hanyang University, Seoul, Republic of Korea

Dr J. Rischer, Agency for Toxic Substances and Disease
Registry, Chamblee, GA, USA

Dr O. Sabzevari, Tehran University of Medical Sciences,
Tehran, Islamic Republic of Iran

Dr R. Sonawane, National Center for Environmental Assess-
ment, Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

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

Dr M.H. Sweeney, United States Embassy, Hanoi, Viet Nam

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

Dr Y. Zheng, National Institute for Occupational Health & Poison
Control, Beijing, China

Dr K. Ziegler-Skylakakis, Secretariat of the Commission for the
Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the
Workplace Area (MAK Commission), Freising-Weißenstephan,
Germany

Observer

Mr P. Ashford, Resorcinol Task Force, Wotton-under-edge,
Gloucestershire, United Kingdom






Secretariat

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

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

Mr M. Shibatsuji, International Programme on Chemical Safety,
World Health Organization, Geneva, Switzerland







CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART C. 2-Ethoxyethanol and 2-Propoxyethanol

ETHYLENE GLYCOL MONOETHYL ETHER		ICSC: 0060 May 2003	
CAS # 110-80-5 RTECS # KK8050000 UN # 1171 EC Annex 1 Index # 603-012-00-X EC/EINECS # 203-804-1		2-Ethoxyethanol Monoethyl glycol ether Oxitol EGEE Cellosolve $C_4H_{10}O_2 / CH_3CH_2OCH_2CH_2OH$ Molecular mass: 90.1	
			
TYPES OF HAZARD / EXPOSURE	ACUTE HAZARDS / SYMPTOMS	PREVENTION	FIRST AID / FIRE FIGHTING
FIRE	Flammable.	NO open flames, NO sparks, and NO smoking.	Powder, alcohol-resistant foam, water spray, carbon dioxide.
EXPLOSION	Above 44°C explosive vapour/air mixtures may be formed.	Above 44°C use a closed system, ventilation, and explosion-proof electrical equipment.	In case of fire: keep drums, etc., cool by spraying with water.
EXPOSURE		AVOID EXPOSURE OF (PREGNANT) WOMEN! STRICT HYGIENE!	IN ALL CASES CONSULT A DOCTOR!
Inhalation	Cough. Drowsiness. Headache. Shortness of breath. Sore throat. Weakness. Unconsciousness.	Ventilation, local exhaust, or breathing protection.	Fresh air, rest. Refer for medical attention.
Skin	MAY BE ABSORBED! (Further see Inhalation).	Protective gloves. Protective clothing.	Remove contaminated clothes. Rinse skin with plenty of water or shower. Refer for medical attention.
Eyes	Blurred vision. Redness. Pain.	Face shield, or eye protection in combination with breathing protection.	First rinse with plenty of water for several minutes (remove contact lenses if easily possible), then take to a doctor.
Ingestion	Abdominal pain. Nausea. Vomiting. (Further see Inhalation).	Do not eat, drink, or smoke during work.	Rinse mouth. Do NOT induce vomiting. Give one or two glasses of water to drink. Refer for medical attention.
SPILLAGE DISPOSAL		PACKAGING & LABELLING	
Ventilation. Remove all ignition sources. Collect leaking and spilled liquid in sealable containers as far as possible. Wash away remainder with plenty of water. (Extra personal protection: filter respirator for organic gases and vapours.)		Airtight. Do not transport with food and feedstuffs. EU Classification Symbol: T R: 60-61-10-20/21/22 S: 53-45 Note: E UN Classification UN Hazard Class: 3 UN Pack Group: III	
EMERGENCY RESPONSE		STORAGE	
Transport Emergency Card: TEC (R)-30GF1-III NFPA Code: H 2; F 2; R 0;		Fireproof. Separated from strong oxidants, food and feedstuffs. Keep in the dark. Cool.	
IPCS International Programme on Chemical Safety    		Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety and the Commission of the European Communities © IPCS, CEC 2005 SEE IMPORTANT INFORMATION ON BACK	

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART C. 2-Ethoxyethanol and 2-Propoxyethanol

ETHYLENE GLYCOL MONOETHYL ETHER		ICSC: 0060
IMPORTANT DATA		
<p>PHYSICAL STATE; APPEARANCE COLOURLESS, OILY LIQUID , WITH CHARACTERISTIC ODOUR.</p> <p>CHEMICAL DANGERS The substance can form explosive peroxides. Reacts with strong oxidants causing fire and explosion hazard. Attacks many plastics and rubber.</p> <p>OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS TLV: 5 ppm (as TWA); (skin); BEI issued; (ACGIH 2008). MAK: (sum of concentrations in air of ethylene glycol monoethyl ether and its acetate) 2 ppm, 7.5 mg/m³; Peak limitation category: II (8); H; Pregnancy risk group: B; (DFG 2009).</p>	<p>ROUTES OF EXPOSURE The substance can be absorbed into the body by inhalation, through the skin and by ingestion.</p> <p>INHALATION RISK A harmful contamination of the air can be reached rather quickly on evaporation of this substance at 20°C.</p> <p>EFFECTS OF SHORT-TERM EXPOSURE The substance is mildly irritating to the eyes and the respiratory tract. The substance may cause effects on the central nervous system, blood, bone marrow, kidneys and liver. Exposure at high levels may result in unconsciousness. Medical observation is indicated.</p> <p>EFFECTS OF LONG-TERM OR REPEATED EXPOSURE The liquid defats the skin. The substance may have effects on the blood and bone marrow , resulting in anaemia and lesions of blood cells. May cause toxicity to human reproduction or development.</p>	
PHYSICAL PROPERTIES		
<p>Boiling point: 135°C Melting point: -70°C Relative density (water = 1): 0.93 Solubility in water: miscible Vapour pressure, kPa at 20°C: 0.5 Relative vapour density (air = 1): 3.1</p>	<p>Relative density of the vapour/air-mixture at 20°C (air = 1): 1.00 Flash point: 44°C c.c. Auto-ignition temperature: 235°C Explosive limits, vol% in air: (at 93°C) 1.7-15.6 Octanol/water partition coefficient as log Pow: -0.540</p>	
ENVIRONMENTAL DATA		
NOTES		
<p>Depending on the degree of exposure, periodic medical examination is indicated. The odour warning when the exposure limit value is exceeded is insufficient. Check for peroxides prior to distillation; eliminate if found. Card has been partially updated in July 2009: see Occupational Exposure Limits, Ingestion First Aid.</p>		
ADDITIONAL INFORMATION		
LEGAL NOTICE	<p>Neither the CEC nor the IPCS nor any person acting on behalf of the CEC or the IPCS is responsible for the use which might be made of this information</p>	
© IPCS, CEC 2005		







CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART C. 2-Ethoxyethanol and 2-Propoxyethanol

ETHYLENE GLYCOL MONOPROPYL ETHER			ICSC: 0607 May 2003
CAS #	2807-30-9	Propylglycol	
RTECS #	KM2800000	2-Propoxyethanol	
UN #	1993	Propyl cellosolve	
EC Annex 1 Index #	603-095-00-2	C ₅ H ₁₂ O ₂	
EC/EINECS #	220-548-6	Molecular mass: 104.2	
TYPES OF HAZARD / EXPOSURE	ACUTE HAZARDS / SYMPTOMS	PREVENTION	FIRST AID / FIRE FIGHTING
FIRE	Flammable.	NO open flames, NO sparks, and NO smoking.	Powder, alcohol-resistant foam, water spray, carbon dioxide.
EXPLOSION	Above 57°C explosive vapour/air mixtures may be formed.	Above 57°C use a closed system, ventilation, and explosion-proof electrical equipment.	In case of fire: keep drums, etc., cool by spraying with water.
EXPOSURE		PREVENT GENERATION OF MISTS!	
Inhalation	Cough. Sore throat.	Ventilation, local exhaust, or breathing protection.	Fresh air, rest.
Skin	Redness. Dry skin.	Protective gloves.	Rinse skin with plenty of water or shower.
Eyes	Redness. Pain.	Safety goggles.	First rinse with plenty of water for several minutes (remove contact lenses if easily possible), then take to a doctor.
Ingestion		Do not eat, drink, or smoke during work.	Rinse mouth. Give one or two glasses of water to drink. Refer for medical attention.
SPILLAGE DISPOSAL		PACKAGING & LABELLING	
Ventilation. Collect leaking and spilled liquid in sealable containers as far as possible. Wash away remainder with plenty of water. Personal protection: filter respirator for organic gases and vapours.		EU Classification Symbol: Xn R: 21-36 S: (2-)26-36/37-46 UN Classification UN Hazard Class: 3 UN Pack Group: III	
EMERGENCY RESPONSE		STORAGE	
Transport Emergency Card: TEC (R)-30GF1-III.		Fireproof. Separated from strong oxidants.	
    	Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety and the Commission of the European Communities © IPCS, CEC 2005 SEE IMPORTANT INFORMATION ON BACK		

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART C. 2-Ethoxyethanol and 2-Propoxyethanol

ETHYLENE GLYCOL MONOPROPYL ETHER		ICSC: 0607
IMPORTANT DATA		
<p>PHYSICAL STATE; APPEARANCE COLOURLESS LIQUID , WITH CHARACTERISTIC ODOUR.</p> <p>CHEMICAL DANGERS Reacts with strong oxidants.</p> <p>OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS TLV not established. MAK: 20 ppm, 86 mg/m³; H; Peak limitation category: I(2); Pregnancy risk group: C; (DFG 2009).</p>	<p>ROUTES OF EXPOSURE The substance can be absorbed into the body by inhalation of its vapour, through the skin and by ingestion.</p> <p>INHALATION RISK A harmful contamination of the air will be reached rather slowly on evaporation of this substance at 20°C.</p> <p>EFFECTS OF SHORT-TERM EXPOSURE The substance is severely irritating to the eyes, mildly to the skin, and is irritating to the respiratory tract. The substance may cause effects on the blood , resulting in lesions of blood cells.</p> <p>EFFECTS OF LONG-TERM OR REPEATED EXPOSURE The liquid defats the skin.</p>	
PHYSICAL PROPERTIES		
<p>Boiling point: 149-152°C Melting point: -90°C Relative density (water = 1): 0.91 Solubility in water: miscible Vapour pressure, Pa at 25°C: 130 Relative vapour density (air = 1): 3.6</p>	<p>Flash point: 57°C c.c. Explosive limits, vol% in air: 1.3-16 Octanol/water partition coefficient as log Pow: 0.08</p>	
ENVIRONMENTAL DATA		
NOTES		
<p>EGnPE is also used as a name. The relation between odour and the occupational exposure limit cannot be indicated. Card has been partly updated in October 2004. See sections Occupational Exposure Limits, EU classification, Emergency Response. Card has been partially updated in July 2009: see Ingestion First Aid, Occupational Exposure Limits.</p>		
ADDITIONAL INFORMATION		
LEGAL NOTICE	<p>Neither the CEC nor the IPCS nor any person acting on behalf of the CEC or the IPCS is responsible for the use which might be made of this information</p>	
© IPCS, CEC 2005		

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART C. 2-Ethoxyethanol and 2-Propoxyethanol

2-ETHOXYETHYL ACETATE		ICSC: 0364 November 2003	
CAS # 111-15-9 RTECS # KK8225000 UN # 1172 EC Annex 1 Index # 607-037-00-7 EC/EINECS # 203-839-2		Ethylene glycol monoethyl ether acetate 2-Ethoxyethanol acetate Acetic acid, 2-ethoxyethyl ester Cellosolve acetate Ethyl glycol acetate $C_6H_{12}O_3 / CH_3COOCH_2CH_2OCH_2CH_3$ Molecular mass: 132.2	
			
TYPES OF HAZARD / EXPOSURE	ACUTE HAZARDS / SYMPTOMS	PREVENTION	FIRST AID / FIRE FIGHTING
FIRE	Flammable.	NO open flames, NO sparks, and NO smoking.	Powder, alcohol-resistant foam, water spray, carbon dioxide.
EXPLOSION	Above 51.1°C explosive vapour/air mixtures may be formed.	Above 51.1°C use a closed system, ventilation, and explosion-proof electrical equipment.	In case of fire: keep drums, etc., cool by spraying with water.
EXPOSURE		AVOID ALL CONTACT!	
Inhalation	Dizziness. Drowsiness. Headache. Unconsciousness.	Ventilation, local exhaust, or breathing protection.	Fresh air, rest. Refer for medical attention.
Skin	MAY BE ABSORBED! Dry skin. (Further see Inhalation).	Protective gloves. Protective clothing.	Remove contaminated clothes. Rinse skin with plenty of water or shower. Refer for medical attention.
Eyes	Redness.	Safety goggles, or eye protection in combination with breathing protection.	First rinse with plenty of water for several minutes (remove contact lenses if easily possible), then take to a doctor.
Ingestion	Nausea. Vomiting. (Further see Inhalation).	Do not eat, drink, or smoke during work.	Rinse mouth. Do NOT induce vomiting. Refer for medical attention.
SPILLAGE DISPOSAL		PACKAGING & LABELLING	
Ventilation. Remove all ignition sources. Collect leaking and spilled liquid in sealable containers as far as possible. Absorb remaining liquid in sand or inert absorbent and remove to safe place. Do NOT let this chemical enter the environment. (Extra personal protection: filter respirator for organic gases and vapours.)		EU Classification Symbol: T R: 60-61-20/21/22 S: 53-45 Note: E UN Classification UN Hazard Class: 3 UN Pack Group: III	
EMERGENCY RESPONSE		STORAGE	
Transport Emergency Card: TEC (R)-30S1172 NFPA Code: H1; F2; R		Fireproof. Separated from strong oxidants, strong bases, strong acids. Keep in the dark.	
    		Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety and the Commission of the European Communities © IPCS, CEC 2005 SEE IMPORTANT INFORMATION ON BACK	

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART C. 2-Ethoxyethanol and 2-Propoxyethanol

2-ETHOXYETHYL ACETATE		ICSC: 0364
IMPORTANT DATA		
<p>PHYSICAL STATE; APPEARANCE COLOURLESS LIQUID , WITH CHARACTERISTIC ODOUR.</p> <p>CHEMICAL DANGERS The substance can presumably form explosive peroxides. Reacts with strong acids, strong bases, strong oxidants.</p> <p>OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS TLV: 5 ppm, 27 mg/m³, as TWA; (skin); BEI issued (ACGIH 2005). MAK: (Sum ethylene glycol monoethyl ether & its acetate): 2 ppm, 11 mg/m³; skin absorption (H); Peak limitation category: II(8); Pregnancy risk group: B; (DFG 2007).</p>	<p>ROUTES OF EXPOSURE The substance can be absorbed into the body by inhalation of its vapour, through the skin and by ingestion.</p> <p>INHALATION RISK A harmful contamination of the air will be reached rather slowly on evaporation of this substance at 20°C.</p> <p>EFFECTS OF SHORT-TERM EXPOSURE The vapour is mildly irritating to the eyes. The substance may cause effects on the blood , resulting in lesions of blood cells and kidney impairment at high levels. The substance may cause effects on the central nervous system. Exposure far above the OEL may result in unconsciousness.</p> <p>EFFECTS OF LONG-TERM OR REPEATED EXPOSURE The liquid defats the skin. The substance may have effects on the blood , resulting in lesions of blood cells, anaemiaand kidney impairment. May cause toxicity to human reproduction or development.</p>	
PHYSICAL PROPERTIES		
<p>Boiling point: 156°C Melting point: -62°C Relative density (water = 1): 0.97 (at 20°C) Solubility in water, g/100 ml at 20°C: 23 Vapour pressure, kPa at 20°C: 0.27 Relative vapour density (air = 1): 4.7</p>	<p>Relative density of the vapour/air-mixture at 20°C (air = 1): 1.01 Flash point: 51.1°C c.c. Auto-ignition temperature: 379°C Explosive limits, vol% in air: 1.3-14 Octanol/water partition coefficient as log Pow: 0.24</p>	
ENVIRONMENTAL DATA		
The substance is harmful to aquatic organisms.		
NOTES		
Check for peroxides prior to distillation; eliminate if found. Card has been partially updated in January 2008: see Occupational Exposure Limits.		
ADDITIONAL INFORMATION		
LEGAL NOTICE	Neither the CEC nor the IPCS nor any person acting on behalf of the CEC or the IPCS is responsible for the use which might be made of this information	
© IPCS, CEC 2005		

PART D. 2-ブトキシエタノール (改訂版)

1. 要約

この 2-ブトキシエタノールに関する国際化学物質簡潔評価文書(CICAD)¹は、米国労働安全衛生研究所(NIOSH)および米国環境有害物質・特定疾病対策庁(ATSDR)によって作成されたレビューに基づき 1998 年に公表された、当該化合物に関する旧 CICAD〔国際化学物質安全性計画(IPCS), 1998〕の改訂版である。発がん性に関する重要な新しい試験データが得られ、またそれらの試験において観察された腫瘍の発生機序についても評価が行われたことから、旧 CICAD を、ヒトの健康に関する側面から大幅に見直している。起こり得る曝露に関する追加の詳細情報も、リスクの総合判定例の根拠として組み込まれている。² 本改訂版は、英国の Toxicology Advice & Consulting Ltd 社により作成されたものであり、カナダ環境保護法(CEPA)に基づくカナダ優先化学物質評価計画の一部として作成された文献(Environment Canada & Health Canada, 2002)を、主たる論拠としている。CEPA に基づく優先化学物質評価の目的は、一般環境における間接的な曝露がヒトの健康及びし得る影響や環境への影響を評価することである。1999 年 10 月の時点で確認されているデータは、原資料において考慮されている。2003 年の 2 月に、いくつかのオンラインデータベースを用いて網羅的な文献検索を行い、原資料に組み込まれた参考文献よりも後に公表された重要な参考文献がないかを確認した。実施されたピアレビューの性格および原資料の入手に関する情報を Appendix 2 に示す。この CICAD のピアレビューに関する情報を Appendix 3 に示す。この CICAD は、2004 年 9 月 28 日～10 月 1 日にベトナムのハノイで開催された最終検討委員会(Final Review Board)会議で検討され、国際評価として承認された。この最終検討委員会会議の参加者を Appendix 4 に示す。本文書には、2-ブトキシエタノールおよび酢酸 2-ブトキシエチルエステルについて、国際化学物質安全性計画(IPCS) (2003, 2005a)によって作成された、国際化学物質安全性カード(ICSC)も再掲載されている(それぞれ ICSC 0059, ICSC 0839)。

2-ブトキシエタノール〔化学情報検索サービス：Chemical Abstracts Service(CAS)登録番号：111-76-2〕は、無色の液体で、水や多くの有機溶媒と混和する。天然物として存在することは報告されていない。

2-ブトキシエタノールは、スプレー式塗料、即乾性塗料、エナメル塗料、ニス、ニス除去剤、ラテックス塗料などの表面被覆剤における溶媒として広く使用されている。金属洗浄剤や家庭用洗剤においても使用されている。

¹ 本文書で使用している頭字語や略語の全覧は、Appendix 1 を参照のこと。

² 旧 CICAD(No. 10)の原資料と今回の CICAD の原資料とは、環境評価において若干の相違があるが、最終的な結果〔すなわち予測無影響濃度(PNEC)の数値〕が同等であることから、環境のセクションについては、今回の CICAD 作成に際し、改訂を加えていない。

数少ないデータに基づくと、環境空気での曝露量は、大体 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ で表される値をとる。2-ブトキシエタノールへの一般集団の間接的曝露は、多くの場合、この化合物を含む製品を使用している際に吸入もしくは経皮吸収によって生じる。労働環境における空気中の 2-ブトキシエタノール濃度は、一般的に mg/m^3 で表される値をとる。

2-ブトキシエタノールは、吸入、経口および経皮曝露により、速やかに吸収される。この化合物は、主としてアルコール脱水素酵素やアルデヒド脱水素酵素により代謝され、2-ブトキシアセトアルデヒド(BALD)を経て、主要代謝産物である 2-ブトキシ酢酸(BAA)が生成される。他の代謝経路も確認されている。

2-ブトキシエタノールは、中等度の急性毒性を有し、また眼や皮膚を刺激するが、皮膚感受性は無い。2-ブトキシエタノールやその代謝産物である BAA によって引き起こされる主要な影響は、血液毒性である。In vitro 試験により、ヒト赤血球は、ラットの赤血球と比べ、2-ブトキシエタノールや BAA による溶血作用に対する感受性が低く、また、BAA の方が強い溶血作用を有することが示されている。ラットでは、溶血作用が現れるよりも高濃度において、中枢神経系、腎臓および肝臓への有害作用が現れる。動物では、生殖や発生への有害作用は、母体毒性が生ずる用量でのみ観察されている。実験動物を用いた長期試験からは、マウスにおける発がん性の所見(雄における肝臓の血管肉腫および肝細胞肉腫の発生率の上昇、ならびに雌における扁平上皮乳頭腫もしくは前胃の肉腫の発生率の上昇)がいくつか得られており、ラットにおける発がん性についてはどちらとも言えない所見(雌における良性もしくは悪性の副腎褐色細胞腫の発生率の僅かな上昇)が得られている。2-ブトキシエタノールの in vitro 変異原性試験では、一貫した結果が得られておらず、in vivo において遺伝毒性は示されていない。

症例報告や 1 つの臨床試験から得られた数少ないデータに基づくと、同様の急性影響(溶血作用や中枢神経系への影響など)が、2-ブトキシエタノールに曝露されたヒトやラットで観察されている。ただし、ヒトにおいてそのような影響が認められる曝露濃度は、ラットにおける濃度よりもはるかに高い。耐容濃度(TC)を、化合物に特異的な修正係数を用い、ベンチマーク濃度(BMC)に基づいて導出したところ、溶血作用に関して $11 \text{ mg}/\text{m}^3$ という数値が得られた。マウスにおける前胃の病変形成に関しても、 $0.04 \text{ mg}/\text{m}^3$ という TC が確定されている。

カナダの大気中の 2-ブトキシエタノール濃度は、血液や前胃への影響に関して導出された TC よりも低い。例えば、多媒体曝露調査によると、外気中の 2-ブトキシエタノールの平均濃度は $8.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、最高濃度は $243 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であると報告されている。しかし、2-ブトキシエタノールを含む製品の使用中における曝露量は、現在入手可能な製品からの放出に関する数少ないデータに基づいて考えると、上述の TC を上回る可能性がある。いくつ

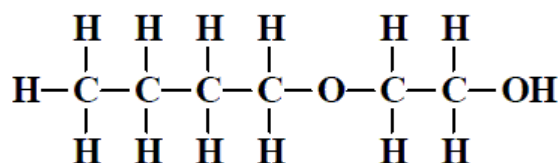
かの一般的な家庭用製品からの放出によってもたらされる短期間の室内空气中濃度は、安全側に考慮して推算した場合、62 mg/m³に及ぶ。

入念に安全を考慮した仮定に基づくと、廃液流路の直近における地表水中の 2-ブトキシエタノールの推定最高濃度は、場合によっては予測無影響濃度(PNEC)を上回ってしまう。ただし、入手し得たデータに基づく、より現実的な仮定によれば、水生生物への危険性は小さいことが示唆されている。2-ブトキシエタノールの大気中半減期は短いため、この化学物質の空気中における測定濃度や推定濃度は、環境に重大な影響を与えるものではないと考えられる。

2. 物質の特性および物理的・化学的性質

2-ブトキシエタノール(CAS 番号:111-76-2 ; C₆H₁₄O₂ ; 相対分子量 118.2)は、別名モノブチルグリコールエーテルないしはブチルセロソルブとも呼ばれる、合成グリコールエーテル化合物である。弱いエーテル臭を有する無色の液体で、臭気閾値は約 0.5 mg/m³ である (Amoore & Hutala, 1983)。2-ブトキシエタノールは、常温で水や多くの有機溶媒と混和する。2-ブトキシエタノールの沸点は 171°C、20°C における蒸気圧は 0.1 kPa、オクタノール/水分配係数(log K_{ow})は 0.83 である。ヘンリー定数は、0.551 Pa·m³/mol と算出されている [Assessment Tools for the Evaluation of Risk (ASTER), 1996]。他の物理的・化学的性質については、本文書に再掲載した国際化学物質安全性カードに記載されている。

2-ブトキシエタノールの構造式は、以下のとおりである。



2-ブトキシエタノールの大気中(20°C, 101.3 kPa)での変換係数¹は、次のとおりである：
大気中 1 ppm = 4.91 mg/m³ ; 1 mg/m³ = 0.204 ppm。

¹ 国際単位系(Système international d'unités; SI)で測定値を表示する世界保健機関(WHO)の方針に従い、CICAD 叢書中では、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、ここに示した変換係数を用いて、気温を 20°C、気圧を 101.3 kPa と仮定して変換する。変換時の有効数字は 2 桁までとする。

3. 分析方法

環境試料中の 2-ブトキシエタノールを研究施設で解析する際には、通常、ガスクロマトグラフィー(GC)が、炎イオン化検出(FID)、電子捕獲検出(ECD)ないしは質量分析(MS)と組み合わせて採用される。赤外線吸収分光分析が採用されることもある。これらの分析法の空気における検出限界は、48 L 試料で 0.15 mg/m³[米国労働安全衛生局(OSHA), 1990]、2～10 L 試料で 0.01～0.02 mg[米国労働安全衛生研究所(NIOSH), 1994]などとされている。多次元 GC-MS を利用すると、検出限界が 1 試料当たり 5～7 µg まで向上する(Kennedy et al., 1990)。

FID、ECD もしくは MS 検出と組み合わせた GC 法、および紫外線もしくは放射化学検出と組み合わせた高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法が、尿中および血液中の 2-ブトキシエタノールやその代謝産物である BAA を解析するために開発されてきている(Smallwood et al., 1984, 1988; Groeseneken et al., 1986, 1989; Johanson et al., 1986, 1988; Rettenmeier et al., 1993; Sakai et al., 1993, 1994; Corley et al., 1994)。BAA の検出限界は、0.03～0.1 mg/L の範囲である。ラットやヒトの血液中の 2-ブトキシエタノールや BAA は、GC-MS 誘導体化法で解析可能であり、その検出限界は、血液 1 g 当たり 16～18 ng である(Bornett et al., 1995)。NIOSH(1990)は、入手データを再検討し、BAA の生物学的モニタリングに関する指針を作成した。

4. ヒトおよび環境の曝露源

2-ブトキシエタノールは、天然物としては存在しない。通常は、エチレンオキシドとブチルアルコールを反応させて生産するが、エチレングリコールを硫酸ジブチルのような試薬で直接アルキル化して得ることもできる(Rowe & Wolf, 1982)。

2-ブトキシエタノールは、スプレー式塗料、即乾性塗料、エナメル塗料、ニス、ニス除去剤、ラテックス塗料などの表面被覆剤における溶媒として広く使用されている(Leaf, 1985; Sax & Lewis, 1987; Stemmler et al., 1997)。金属洗浄剤や家庭用洗剤における溶剤、酢酸 2-ブトキシエチルエステル生産における中間体としても用いられており、また、除草剤、自動車用ブレーキ液、印刷用インク、染み取り剤および化粧品でも用いられている(Leaf, 1985; Stemmler et al., 1997; ATSDR, 1988)。1977 年に米国で市販されていた家庭用製品中の 2-ブトキシエタノールの平均濃度は、2.8%であった。ドイツで行われた調査では、「低公害性」塗料は、最高で 2-ブトキシエタノールを 6%含有していた(Plehn, 1990)。工業用ならびに家庭用の窓ガラス洗浄剤中の 2-ブトキシエタノール濃度は、1～30%(v/v)の範囲であると報

告されている (Vincent et al., 1993; ATSDR, 1998)。毛髪染剤、マニキュア液、マニキュア除光液などの化粧品では、最高 10%までの濃度値が報告されている (Health Canada, 1998a)。2-ブトキシエタノールは氷霧抑制剤としても使用されている [米国環境保護庁 (USEPA), 1979]。1994 年には、米国で 176900 トンの 2-ブトキシエタノールが生産されている [米国国際貿易委員会 (ITC), 1996]。同じ年、欧州共同体内では、約 70000~90000 トンの 2-ブトキシエタノールを産生する能力を有していた [米国国際貿易委員会 (ITC), 1994] [欧州化学工業連盟 (ECTOC), 1995]。カナダにおける 2-ブトキシエタノールの生産量は、1995 年は 182.7 トンであり、1996 年には 23.3 トンであった (Environment Canada, 1997a,b)。2002 年の米国における生産量は、45400~227000 トンの範囲であり、2003 年のヨーロッパにおける生産量は 160000 トンであった (OECD, 2005)。

2-ブトキシエタノールは、この化合物を生産、加工もしくは使用する施設から、大気中や水系に放出される可能性がある [ATSDR, 1998; 米国国立医学図書館 (USNLM), 2002]。2-ブトキシエタノールを含む製品も、空気中にこの化学物質を放出する可能性がある。塗料のような溶剤系建築資材は、それが乾くときに 2-ブトキシエタノールを大気中に放出するであろう。定量的データは確認できていないが、危険物廃棄場から 2-ブトキシエタノールが放出される可能性もある。2-ブトキシエタノールは、自治体の埋め立てごみ廃棄場や危険物廃棄場の近傍で採取した地下水や地表水試料中で検出されている (ATSDR, 1998)。米国の自治体の埋め立てごみ廃棄場や工業廃棄物埋め立て地から得られた水性試料中の 2-ブトキシエタノール濃度は、0.4 mg/L 未満から 84 mg/L の範囲にわたっていた (Beihoffer & Ferguson, 1994)。ドイツの自治体のごみ焼却施設からの排気中には、23 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の 2-ブトキシエタノールが検出された (Jay & Stieglitz, 1995)。カナダ化学品生産者協会 (CCPA, 1997, 1999a,b) は、1992~1998 年の期間、会員企業により大気中に放出された量は、合計で 1~3 トン/年であったと報告している。CEPA に基づいて報告されたデータによれば、カナダでは 1996 年に 319 トンの 2-ブトキシエタノールが大気中に放出されており、63 トンが廃棄物として排出され、6.5 トンが埋め立てごみ廃棄場に投棄され、2 トンが水系に放出されている (Environment Canada, 1997b)。

5. 環境中での移動・分布・変化

2-ブトキシエタノールは、大気圏では、蒸気として存在していると考えられる。2-ブトキシエタノールは、水溶性であるため、湿性沈着が起こりやすい (ATSDR, 1998)。大気中に保持されないと考えられ、ヒドロキシラジカルとの反応における推定速度定数を基にすると、大気中半減期は約 17 時間である (USNLM, 2002)。Tuazon et al. (1998) は、2-ブトキシエタノールが一酸化窒素存在下で蒸気相でヒドロキシラジカルと反応すると、ギ酸 *n*-ブ

チルエステル、ギ酸 2-ヒドロキシエチルエステル、プロパノール、ギ酸 3-ヒドロキシブチルエステル、1 種の有機硝酸エステル、および 1 種以上のヒドロキシカルボニル化合物がされると報告している。Stemmler et al.(1997)は、2-ブトキシエタノール、硝酸メチルエステルおよび一酸化窒素を含む合成気体混合物を、テフロン製の袋状反応器に入れて照射を行った。得られた主要酸化産物は、ギ酸ブチルエステル、ギ酸 2-ヒドロキシエチルエステル、ブトキシアセトアルデヒド、ギ酸 3-ヒドロキシブチルエステルおよびプロピオンアルデヒドであり、少量生成物は、2-プロピル-1,3-ジオキソラン、ブタン酸 2-ヒドロキシエチルエステル、ギ酸 2-ヒドロキシブチルエステル、アセトアルデヒド、硝酸プロピルおよびブチルアルデヒドであった。Howard et al.(1991)は、2-ブトキシエタノールの大気中半減期を 3.28~32.8 時間であると推算している。

2-ブトキシエタノールの水への溶解性、低 $\log K_{ow}$ 値、ヘンリー定数から、水系からの揮発、土壌への吸着および生物濃縮は、環境中での転帰において重要な位置を占めておらず、2-ブトキシエタノールが水系生物中へと著しく生物濃縮されないことが示唆されている〔経済協力開発機構(OECD), 1997〕。生物濃縮係数は、2.5 と算出されている〔Syracuse Research Corporation(SRC), 1988〕。

好氣的分解速度からすると、地表水における 2-ブトキシエタノールの半減期は、1~4 週間の範囲であると考えられる(Howard et al., 1991)。

2-ブトキシエタノールの $\log K_{ow}$ 値は小さいため、土壌中での移動性はかなり高く、大幅に地下水へと移動する可能性がある(OECD, 1997)。Howard et al.(1991)は、非馴化水系による好氣的生分解に基づいて、2-ブトキシエタノールの地下水における半減期を 2~8 週間、土壌中での半減期を 1~4 週間と推算している。

2-ブトキシエタノールは、水生環境では直接的な加水分解を受けにくく、迅速な生分解を受けやすい(ATSDR, 1998)。5 日間生物学的酸素要求量(BOD)の理論値は、5%(微生物馴致なしの場合)~73%(微生物馴化ありの場合)である。10 日間 BOD の理論値は、57%~74%である。BOD の理論値は、最大で、20 日間での 88%と報告されている(USNLM, 2002)。好氣的土壌や水からの 2-ブトキシエタノールの除去に関しては、生分解が最も重要な機構であると考えられる。

レベル III のフガシティモデルを用いて、2-ブトキシエタノールが大気、水系、土壌に放出された際の環境での分布が予測されている。関連パラメータの入力値は以下のとおりである：分子量 = 118 g/mol；蒸気圧 = 296 Pa¹；水への溶解度 = 63500 mg/L； $\log K_{ow}$ =

¹ この蒸気圧は、原資料で引用された値であり、当該フガシティモデルでも使用された。ただし、ICSC 0059(IPCS, 2005a)では、0.1 kPa という値が掲載されている。

0.84¹ ; ヘンリー定数 = 0.551 Pa·m³/mol ; 大気中半減期 = 17 時間 ; 水中半減期 = 550 時間 ; 土壌中半減期 = 550 時間 ; 底質中半減期 = 1700 時間。モデル化は、放出速度を 1000 kg/時間と想定して行われているが、この速度で分布割合に影響が出ることはないと考えられる。2-ブトキシエタノールが大気中に放出された場合、平衡基準(EQC)となるレベル III フガシテモデル化によれば、約 66%が大気中に、約 20%が水系中に、そして約 14%が土壌中に存在することになると考えられる。2-ブトキシエタノールが水系中に放出された場合、99%超が水系に存在することになると考えられる。土壌中に放出された場合には、約 75%が土壌中に、約 25%が水系中に存在することになると考えられる。

6. 環境中の濃度とヒトの曝露量

6.1 環境中の濃度

2-ブトキシエタノールの環境中濃度についてのデータは、わずかしか確認できていない。カナダにおいて実施された 1 件の調査では、飲用水、屋内空気および外気など、ヒトが曝露される複数の媒体における 2-ブトキシエタノールの濃度測定が試みられている。オンタリオ州のトロント都市圏から 35 名、ノバスコシア州のクイーンズ住宅区域から 6 名、アルバータ州のエドモントンから 9 名が、協力者として無作為に選択された。それぞれの協力者について、飲用水や飲料、屋内空気、外気および個人周囲の空気から、24 時間かけて単回、試料が採集された。ただし、食物の試料については、2-ブトキシエタノールの解析を行っていない。外気については、50 試料中 34%から、検出限界(0.84 µg/m³)を超える濃度の 2-ブトキシエタノールが検出された。測定された最高濃度は 243 µg/m³であり、平均濃度²は 84 µg/m³であった。屋内空気については、50 試料中 66%から 2-ブトキシエタノールが検出された。最高濃度と平均濃度は、それぞれ 438 µg/m³と 27.5 µg/m³であった。個人周囲の空気については、50 試料中 70%から 2-ブトキシエタノールが検出された。それらの濃度は、検出限界未満から 275 µg/m³の範囲にあり、平均 31 µg/m³であった。50 個の飲用水試料からは、その 68%で 2-ブトキシエタノールが検出された(検出限界 0.02 µg/L)。それらの濃度は、検出限界未満から 0.94 µg/L の範囲にあり、平均 0.21 µg/L であった。飲料については、50 試料中 56%から 2-ブトキシエタノールが検出された(検出限界 6.80 µg/L)。それらの濃度は、73.8 µg/L までにわたり、平均 6.46 µg/L であった(Conor Pacific, 1998)。

1989～1995 年の間に、カナダのオンタリオ州の 4 か所で採取された飲用水試料の中からは、

¹ この log K_{ow} は、原資料で引用された値であり、当該フガシテモデルでも使用された。ただし、ICSC 0059 (IPCS, 2005a) では、0.83 という値が掲載されている。

² 2-ブトキシエタノールが検出されなかった全ての外気、屋内空気、個人周囲空気、飲用水および飲料の試料では、この平均濃度の算出のために、それらの濃度を検出限界の 2 分の 1 と仮定した。

各カ所に付き 1 試料(各カ所の総試料数の 9~17%)で、検出限界(明示されていない)を超える濃度の 2-ブトキシエタノールが検出された。測定された最高濃度は 5.0 µg/L であった〔オンタリオ州環境エネルギー省(OMEE), 1996〕。英国では、紙やボール紙製の食品包装材料の試料から、2-ブトキシエタノールが検出されている(定量はされていない)(Castle et al., 1977)。

1990~1993 にかけて採集された環境空気試料(ネパール、欧州、南極大陸で採取したものを含む)における 2-ブトキシエタノール濃度の報告値は、検出限界未満~100 µg/L の範囲にわたっている(Ciccioli et al., 1993, 1996; Daisey et al., 1994; Brinke, 1995; Shields et al., 1996)。カナダにおいて、自動車工場の近傍で採集した環境空気試料中の 2-ブトキシエタノールについては、平均濃度が 2.3 µg/L(2-ブトキシエタノールが検出されなかった試料中の濃度を、検出限界の 2 分の 1 と同等であると仮定した)、最高濃度が 7.3 µg/L であると報告されている(OMEE, 1994)。米国ケンタッキー州 Valley of Drums 近傍で採取した地下水の 7 件の試料中 1 件から、23 µg/L の 2-ブトキシエタノールが検出された(ATSDR, 1998)。皮革工場から廃液が流れ込む林田川(日本)の試料には、1310 および 5680 µg/L の 2-ブトキシエタノールが含まれていた(Yasuhara et al., 1981)。土壌または底質における濃度の情報は、確認されていない。米国の産業廃水処理水試料では、2-ブトキシエタノールの濃度は 100 µg/L 未満であった(ATSDR, 1998)。

ChemCAN4(ver. 0.95)モデル化を利用して、2-ブトキシエタノールの推定環境濃度が算出されている。このモデルは、当該化学物質のカナダにおける環境内挙動を推定するために開発された、レベル III フガシティに基づく地域モデルである。CEPA に基づいて実施された調査によると、カナダにおける近年の 2-ブトキシエタノール放出に関する報告値で、最も大きかったものは、1996 年のブリティッシュ・コロンビア、オンタリオ、ケベック州の施設を発生源とする 319 トンである(Environment Canada, 1997a)。安全側に考慮して環境濃度を推定するために、モデル化に際しては、その全量がオンタリオ州南部に放出されたと想定した。そのため、2-ブトキシエタノールに関して ChemCAN4 モデル化を行うにあたり、対象地域として「オンタリオー混合樹林帯(Ontario—Mixed Wood Plain)」が選択されている。2-ブトキシエタノールの環境への流入速度は 36.4 kg/時間 で、全量大気へ放出されるものとした。化学的な入力データは、次のとおりである：分子量 = 118 g/mol；蒸気圧 = 296 Pa¹；水への溶解度 = 63500 mg/L；log K_{ow} = 0.84²；ヘンリー定数 = 0.551 Pa·m³/mol；大気中半減期 = 17 時間；水中半減期 = 550 時間；土壌中半減期 = 550 時間；底質中半減期 = 1700 時間。モデル化は、放出速度を 1000 kg/時間と想定して行われているが、

¹ この蒸気圧は、原資料で引用された値であり、当該フガシティモデルでも使用された。ただし、ICSC 0059(IPCS, 2005a)では、0.1 kPa という値が掲載されている。

² この log K_{ow} は、原資料で引用された値であり、当該フガシティモデルでも使用された。ただし、ICSC 0059(IPCS, 2005a)では、0.83 という値が掲載されている。

この速度で分布割合に影響が出ることはないと考えられる。オンタリオー混合樹林帯の環境特性に関しては、総表面積 169000 km²、水で覆われた面積率 43.8%、空気の平均高度 2 km、平均水深 20 m、平均土壌深度 10 cm、空中滞留時間 1.71 日、水中滞留時間 618 日、環境温度 7.4°C とした。オンタリオ州南部における 2-ブトキシエタノールの環境濃度は、ChemCAN4 モデル化によれば(全量が大気に放出されたと仮定した)、次のとおりである：大気中 1.623 ng/m³；水中 3.02 × 10⁻⁴ µg/L；土壌中 4.28 × 10⁻³ ng/g (乾燥重量)、底質中 1.64 × 10⁻⁴ ng/g (乾燥重量)。ChemCAN4 モデルは、地域全体の平均濃度を推定するため、放出源周辺の実際の濃度は、モデルを用いて推定した濃度より高くなると予想される。

上記の多媒体曝露調査(Conor Pacific, 1998)以外では、住居の屋内空気中の 2-ブトキシエタノール濃度に関して得られたデータは、1983～1984 年にかけてイタリア北部の家庭において採集された試料に関するものに限られており、4～7 日間かけて採取した屋内空気試料 6 件中 1 件で、8 µg/L の濃度の 2-ブトキシエタノールが検出されている(De Bortoli et al., 1986)。

米国の 25 州とコロンビア特別区の 70 のオフィスビルで、1991 年の 3～4 月に屋内空気試料(3 試料/地点)中の 2-ブトキシエタノールが測定され、最高値は 33 µg/m³ であった(Shields et al., 1996)。2-ブトキシエタノールに限った検出限界は報告されていないが、揮発性有機化合物(VOC)に関する検出限界は、総じて 0.5 µg/m³ であった。建物を 3 分類して、2-ブトキシエタノール濃度が検出限界未満の試料については、その濃度をこの検出限界の 2 分の 1(0.25 µg/m³)であると仮定し、算出した濃度の幾何平均値が報告されている。50 の電気通信業者の事務所から得られた試料の 24%で 2-ブトキシエタノールが検出され、最高値は 33 µg/m³、幾何平均値は 0.1 µg/m³ であった。9 カ所のデータセンターから得られた試料の 44%で当該化合物が検出され、最高値は 16 µg/m³、幾何平均値は 0.2 µg/m³ であった。11 カ所の行政官庁から得られた試料の 73%でも 2-ブトキシエタノールが検出され、最高値は 32 µg/m³、幾何平均値は 1.0 µg/m³ であった(Shields et al., 1996)。対照的に、これらのオフィスビルの直近で採取した 70 個の外気試料からは、2-ブトキシエタノールは検出されなかった。

1990 年 6～9 月に米国カリフォルニア州北部のサンフランシスコ湾地区において、12 のオフィスビルから屋内空気試料を採集した。2-ブトキシエタノール濃度は、検出限界(2 µg/m³)未満～130 µg/m³ であった。相加平均値は報告されていない。幾何平均濃度は、屋内空気については 7.9 µg/m³ であったが、一方、それらの建物の外の空気では 1.9 µg/m³ であった(Daisey et al., 1994; Brinke, 1995)。ただし、各場所で採取された試料数、屋内空気における検出頻度、試料採取法や分析法についての詳細な重要事項は報告されていない。

全米職業曝露調査(NIOSH, 1983)の情報によると、1981～1983 年の間に米国の労働現場で

2-ブトキシエタノールに曝露された可能性のある労働者の数は、約 170 万人とみられている。労働現場の空気中に現出した 2-ブトキシエタノールに関するデータが、米国の諸事業所から得られており、それによると、全般的に、大半の曝露については、その量が時間加重平均で 34 mg/m³ 未満であった(NIOSH, 1990; ATSDR, 1998)。シルクスクリーン印刷業の場合、2-ブトキシエタノールへの時間加重平均曝露量は、5.4~26 mg/m³ の範囲で、平均値は 17 mg/m³ であった。平均曝露量については、シルクスクリーン印刷工で 33 mg/m³、シルクスクリーン噴霧塗装工で 13 mg/m³ であったことも報告されている(NIOSH, 1990; ATSDR, 1998)。様々な産業の業務に関する調査からは、空気中の 2-ブトキシエタノールへの曝露量の幾何平均値について、印刷業で 1.5~17.7 mg/m³、塗装業で 3.4~93.6 mg/m³、鏡製造工場で 0.2~1774 mg/m³ という結果が得られている(Veulemans et al., 1987)。ニス生産工場従業員の個人別曝露濃度は、0.5 mg/m³ 未満~39 mg/m³ であった(Angerer et al., 1990; Sohnlein et al., 1993)。2-ブトキシエタノール含有製品を使用する洗車業者における調査からは、個人別の時間加重平均曝露濃度について、0.5 mg/m³ 未満~36 mg/m³ という結果が得られている(Vincent et al., 1993)。

6.2 ヒトの曝露量

カナダにおける環境媒体中の 2-ブトキシエタノール濃度のデータが入手できており、それを基に一般集団の曝露量が推定できると考えられるが、それらのデータは、空気および飲用水のものに限られている。それらのデータは、住居屋内空気の濃度に関して信頼度の高い典型例となるような定量データを欠いているために、さらに限定的なものとなっているが、入手できた情報により、それらのデータで示されているような濃度は、大気における濃度より高値であることが十分に示されている。

そのため、妥当性のあるデータが確認されている少数の媒体について、それぞれが総摂取量にどの程度寄与しているかを算定する根拠として、まず、平均一日摂取量(体重当たり)の点推定値を導出した(Table 1)。これらの点推定値は、カナダでの多媒体曝露調査において報告されている大気、屋内空気、飲料水についての平均濃度の数少ないデータ(Conor Pacific, 1998)、および、年代別に 6 群に分けたカナダの一般住民における体重、吸入量、一日平均飲水量の基準値を基にして導出されている。分析手法に制約があるため、多媒体曝露調査の結果の信頼性は低い、この調査は、一般住民にとっての主たる曝露媒体(消費者製品使用時は除外)と考えられる、住居の屋内空気について詳しく調べた最良の調査の 1 つである。また、カナダの一般住民の曝露について、典型的な特性を明らかにした唯一の調査でもある。この調査における屋内空気の平均濃度のデータは、定量的信頼性は低いものの、この調査以外で住居内空気試料調査として唯一確認されているイタリアでの小

規模な調査(検出限界の報告なし)のデータと類似している。他の国々における、検証が十分に行われた調査では、事業所内の空気について、低い平均濃度が得られているが、最高濃度は高くなっている場合も多い。空気からの推定経皮摂取量については、平均 K_p を 3 cm/h (Corley et al., 1997)、曝露時間を 21 時間/日 (HealthCanada, 1998b)、2-ブトキシエタノールの屋内空気平均濃度を 27.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Conor Pacific, 1998)、成人の平均体表総面積を 19400 cm^2 (Health Canada, 1998b)、平均体重を 70.9 kg (Health Canada, 1998b) と想定すると、0.47 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と推算することができる。この経皮摂取量は、2-ブトキシエタノールを平均濃度 8.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Conor Pacific, 1998) で含有する空気に 1 日あたり 3 時間曝露された場合の取込量 (Table 1—成人群 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) とおおよそ同等である。

Table 1: Estimated average intake of 2-butoxyethanol by six age groups in the general population.

Route of exposure	Estimated average intake of 2-butoxyethanol by six age groups in the general population ($\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight per day)					
	0–6 months	6 months – 4 years	5–11 years	12–19 years	20–59 years	60+ years
Ambient air	0.3	0.6	0.5	0.3	0.2	0.2
Indoor air (inhalation)	6.7	14	11	6.4	5.5	4.8
Drinking-water	0.02	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Subtotal	7.0	15	12	6.7	5.7	5.0

モニタリングデータが得られていないため、2-ブトキシエタノール総摂取量に占める食品の寄与率を決定することはできない。しかし、揮発性があり、 $\log K_{ow}$ が 0.83 と非常に低く、生物濃縮係数も低いことから、食品には含まれにくいと考えられる。実際、物理的・化学的性質から、食品中の 2-ブトキシエタノールの主な供給源は水分とみられ、しかも 2-ブトキシエタノールの水中濃度は非常に低いと報告されている。さらに、フガシティモデル化により陸生動植物での濃度を予測して、食品中における取込量を推算すると、その値は、平均的な成人において、屋内空気からの平均取込量推算値より 2 桁以上小さくなると考えられる。土壌中の 2-ブトキシエタノールによる曝露については、その放出パターンと、土壌が摂取される量は相対的に少ないことから、無視しても良いと考えられる。

現在あるデータから、一般住民の 2-ブトキシエタノールへの曝露のほとんどは、この化合物を含む様々な消費者製品を使用する際における、吸入および経皮吸収によると考えられる。カナダのオタワで購入された洗剤、マニキュア除光液、染毛剤など 7 種の消費者製品 (2-ブトキシエタノールを含んでいる可能性が高いものとして選択された) からは、最大排出速度 938 $\text{mg}/\text{m}^3/\text{時間}$ の 2-ブトキシエタノールが検出された (Cao, 1999; Zhu et al., 2001)。

洗浄用製品を使用した際の屋内空気濃度が、排気チャンバ内で測定した定常状態濃度から算出した排気係数を基にして、カナダ保健省によっていくつかの製品について推算されて

いる(Cao, 1999; Zhu et al.,2001)。標準的な室内容積、低めの空気交換率(安全側に考慮したデータを得るため)、および標準的な製品使用条件を想定した場合、使用開始直後から 60 分までの 2-ブトキシエタノールの推定平均濃度は、ガラスクリーナーでの 2.8 mg/m^3 からスプレー式汎用クリーナーの 62 mg/m^3 の範囲にわたっていた(Table 2)。

Table 2 には、このようなスプレー式クリーナーやガラスクリーナーを用いて家庭で通常行われている 6 通りの作業の際に生じる、吸入および経皮吸収による 2-ブトキシエタノールの摂取について、その 1 日当たりの推定量も記載した。これらの製品は主に成人が使用するので、曝露の推定は、この年齢層に限定して行われた(いずれにしても、年齢差により生じる、所定の媒体からの取込量における年齢群間の変動は、曝露量の各種発生源による変動と比べると、小さいものと考えられる)。各種清掃作業時には洗浄剤で手が濡れると考えられる。現在あるデータを用いて導出される各種推定値の特性を詳らかにするため、洗浄剤からの経皮吸収を 5 つの手法を用いて推定した¹。Table 2 に示した皮膚吸収量推定値は、 K_p 推定値を用いた非定常状態の近似を基にしており、Guy & Potts(1993)の K_p と $\log K_{ow}$ および分子量の関係式から、 K_p 値を 0.0014 cm/h と推定している。この手法は、時間差や定常状態に達するまでの時間が、モデル化された各作業の継続時間とかけ離れていないという事や、2-ブトキシエタノールの経皮吸収に関する現在ある測定データにおける制約の観点から、適切であると考えられた²。この K_p 推定値は、モルモットを 2-ブトキシエタノール溶液に経皮曝露させた *in vivo* 試験に基づく K_p 実測値(Johanson & Fernström, 1988)と同桁であり、米国 EPA(1992)が報告した構造類似物質 2-エトキシエタノールでの実測値や推定値と比べても 5 倍以内の差に収まっている。様々な手法によって導出した皮膚吸収推定量は、どの場合もかなり類似しており、その差はモデル化した洗剤によって 9~32 倍であった。

吸入による 1 日当たりの推定総摂取量(各作業によるものを合わせた摂取量)は、使用者が作業時間にのみ曝露したものとし、平均的な使用頻度、「軽作業」並みの標準的呼吸速度、平均的な成人体重を想定した場合、スプレー式汎用クリーナーで $0.074\sim 0.186 \text{ mg/kg}$ 体重/日、スプレー式ガラスクリーナーで $0.004\sim 0.006 \text{ mg/kg}$ 体重/日となる。[以上の推定値は、スプレー飛沫として生じた霧状粒子は使用者に吸入されないものとし、清掃作業後の居住空間中における背景濃度での 2-ブトキシエタノールの追加吸入量については、製品を活発に使用している際に取込まれる量(比較的大量)に比べて相対的に少ないと想定して導出し

¹ 5 つの手法とは、1) K_p 実測値を用いた非定常状態の近似；2) 流量実測値；3) K_p 実測値を用いた定常状態の近似；4) K_p 推定値を用いた非定常状態の近似；および 5) 薄膜からの 100% 吸収 である。

² はじめの 3 つの手法—すなわち 1) K_p 実測値を用いた非定常状態の近似；2) 流量実測値；3) K_p 実測値を用いた定常状態の近似—は、5% および 10% の 2-ブトキシエタノール溶液をモルモットの皮膚に塗布した *in vivo* 試験(Johanson & Fernström, 1988)での K_p 実測値 0.012 cm/h に基づいているが、ばらつきが大きく、用量-反応関係を欠き、モデル化した洗浄剤より溶液の濃度が格段に高いなど、皮膚吸収量の推定には適さない手法と考えられた。

ていることに留意。)このような作業が行われている際には、左右の手の平への接触が想定され、 K_p 推定値 0.0014 cm/h を用い、非定常状態の近似を適用すると、スプレー式汎用クリーナーで 0.045~0.132 mg/kg 体重/日、ガラスクリーナーで 0.007~0.013 mg/kg 体重/日の 2-ブトキシエタノールが、さらに経皮吸収により取り込まれる可能性がある。したがって、以上の推定値に基づくと、2-ブトキシエタノール含有家庭用品を使用している際の当該化合物の取り込みに関しては、吸入および経皮吸収が重要な役割を果たしていると考えられる。

Table 2: Estimates of exposure to 2-butoxyethanol through inhalation and dermal uptake from use of household cleaning products.

Product identification	Task no.	Concentration of 2-butoxyethanol		Average task duration (h/task)	Average task frequency (tasks/day)	Estimated exposure per event (mg/task)		Estimated exposure (mg/kg body weight per day)	
		In product (mg/cm ³)	In room air (mg/m ³)			Dermal uptake	Intake by inhalation	Dermal uptake	Intake by inhalation
Spray cleaner #1	1	37.2	62	0.87	0.0329	36.4	70.1	0.017	0.032
	2			0.42	0.1316	25.3	33.8	0.047	0.063
	3			0.57	0.0658	29.5	45.9	0.027	0.043
	4			0.32	0.1316	22.1	25.8	0.041	0.048
	1-4			all four tasks		-	-	0.132	0.186
Spray cleaner #2	1	12.8	25	0.87	0.0329	12.5	28.3	0.006	0.013
	2			0.42	0.1316	8.7	13.6	0.016	0.025
	3			0.57	0.0658	10.1	18.5	0.009	0.017
	4			0.32	0.1316	7.6	10.4	0.014	0.019
	1-4			all four tasks		-	-	0.045	0.074
Glass cleaner #1	5	8.7	4.7	2.12	0.0109	14.8	13.0	0.002	0.002
	6			0.40	0.1316	5.8	2.4	0.011	0.004
	5-6			both tasks		-	-	0.013	0.006
Glass cleaner #2	5	5.0	2.8	2.12	0.0109	8.5	7.7	0.001	0.001
	6			0.40	0.1316	3.3	1.5	0.006	0.003
	5-6			both tasks		-	-	0.007	0.004

消費者製品使用を介しての 2-ブトキシエタノールへの曝露量については、カナダ保健省が調査した少数の製品のうちの数種についてのみ推定値が導出されているに過ぎず、他の多様な製品を使用する場合にも曝露が起き得ることに留意する必要がある。消費者製品によるヒトの曝露の実測例については、文献ではほとんど情報が確認できなかった。Norbäckら(1995, 1996)によると、スウェーデンの住宅塗装業者について、「標準的」な条件下で水性塗料を使用する際の作業域で本人に吸入される空気試料を採集したところ、平均 59 µg/m³(最大値 730 µg/m³)の 2-ブトキシエタノールが含まれていた。オーストラリアの学校で 1%の 2-ブトキシエタノールを含有する希釈液を使用していた清掃員について、実際に吸入される空気と希釈液使用区域の空気から試料を採集したが、検出限界未満であった(すなわち、それぞれ 3.4 mg/m³ 未満および 1.0 mg/m³ 未満)(NICNAS, 1996)。フランスのオフィスビルの窓拭き業者では、0.9%あるいは 9.8%濃度の 2-ブトキシエタノールを含むスプレー洗剤を使用している際の曝露濃度は、1.5 mg/m³ 未満~3.4 mg/m³ であった(Vincent et

al., 1993)。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

動物およびヒトでの試験結果(入手データの大半はラットを用いた試験のもの)によると、2-ブトキシエタノールは吸入・経口・経皮曝露後に容易に吸収される(Jonsson & Steen, 1978)。経皮吸収は重要であると考えられる。媒体の影響を受けるものと思われ、例えば、水は、経皮吸収され易くすると考えられる(Johanson & Fernström, 1988; Wilkinson & Williams, 2002)。

2-ブトキシエタノールは主にアルコール脱水素酵素とアルデヒド脱水素酵素により代謝され、主要代謝物である 2-ブトキシアセトアルデヒド(BALD)および 2-ブトキシ酢酸(BAA)が生成される(Ghanayem et al., 1987a; Medinsky et al., 1990)。2-ブトキシエタノールが低用量で全身性に投与された際には、これが有力な代謝経路である。別の経路には、エチレングリコールへの *O*-脱アルキル化と、2-ブトキシエタノールのグルクロン酸抱合や硫酸抱合がある(Medinsky et al., 1990)。Medinsky et al.(1990)の試験では、低濃度の2-ブトキシエタノール蒸気への曝露の際は、高い相対濃度の BAA およびエチレングリコールが得られ；2-ブトキシエタノールへの高濃度曝露では、2-ブトキシエタノールグルクロン酸抱合体の濃度が高くなり、これはおそらく酸化経路と脱アルキル化経路が飽和したためと考えられる。ヒトの試験では、代謝物として2-ブトキシエタノールのアミノ酸抱合体である *N*-ブトキシアセチルグルタミンが確認されている(Rettenmeier et al., 1993)。

通常、2-ブトキシエタノールの BAA への代謝は、致死濃度まで、曝露濃度と一次相関関係にある。ある試験において、吸入曝露させたラットの血液・筋・肝臓・精巢の2-ブトキシエタノールと BAA が分析されている。組織濃度でみると、BAA と2-ブトキシエタノールの体内動態は類似していた。吸入された2-ブトキシエタノールの64%は尿に BAA として排泄され、BAA の尿排泄速度は用量依存性であった(Johanson, 1994)。

ヒトが濃度 100 mg/m³ の2-ブトキシエタノールの吸入曝露を2時間受けると、1~2 時間以内に血中濃度が 7.4 μmol/L で定常状態になり、曝露 2~4 時間後には検出されなくなった。平均消失半減期は 40 分であった。2-ブトキシエタノール総取込量の 0.03%未満が未変化のまま尿に排泄されたが、BAA としては 17%~55%が尿に排泄された(Johanson et al., 1986)。同様に、経皮で取り込まれた2-ブトキシエタノールは、3 時間後に尿への BAA 排泄量が最大となった後は減少傾向をたどり、平均半減期は 3.1 時間であった。BAA の累積尿排泄量は、取込量の 2.5~39%に相当した(Johanson et al., 1988)。

2-ブトキシエタノールについては、精巧化した PBPK モデルがいくつか開発されている (Johanson et al., 1986; Johanson & Boman, 1991; Shyr et al., 1993; Corley et al., 1994; Lee et al., 1998)。Corley et al. (1994) のモデルでは、動物における非毒性用量での薬物動態は正確に予測されるが、溶血反応が起きる用量では尿への BAA 排泄量が過大に見積もられ、これは、腎毒性によると考えられた。このモデル (Corley et al., 1994) によると、全身曝露の際の経皮取込量は総量の約 21% であることが示唆されたが、Johanson & Boman (1991) のモデルでは 75% であることが示唆されている。さらにヒトについて気相における経皮取り込みが調べられているが、2-ブトキシエタノール含有液の皮膚への直接接触による取り込みについては検討されていない (Corley et al., 1997)。

Jones et al. (2003) は、ヒト志願者で測定を行っており、2-ブトキシエタノール蒸気への曝露 (250 mg/m³ で 2 時間) での経皮吸収量は、総吸収量の約 11% を占め得るという結果を得ている。この値は、産業・労働環境を模した場合 (全身を覆う作業着着用、高温多湿) には、39% に上昇した。

2-ブトキシエタノールに対する血液学的反応には種差および性差があり、現在まで試験した中で最も敏感な動物種はラットである。反復吸入試験では、ラットおよびマウスの血液パラメータに変化が認められたが (NTP, 2000)、マウスは正球性貧血の症状を呈し、ラットでは大球性貧血が観察された。ラット、マウスとも、雌のほうが 2-ブトキシエタノールの血液毒性に対し高い感受性を示した (セクション 8 参照)。データから、BAA が血液の変化の原因であることが示唆されている。血液毒性においてみられた種差や性差は、BAA の生成およびクリアランスの差と良好な相関関係を示している。マウスの方がラットより BAA の血中クリアランス速度ははるかに速く、曝露時間を延長しても排出速度の落ち込みが小さかった (Dill et al., 1998)。同様に、ラットの雌では、血中からの BAA クリアランスが雄より遅く (Dill et al., 1998)、さらに、2-ブトキシエタノールの BAA 代謝に関与する肝アルコール脱水素酵素の活性は、雄より雌の方が高かった (Aasmoe et al., 1998)。また Ghanayem et al. (1987b) は、2-ブトキシエタノールへの急性曝露による溶血作用について、老齢ラットがより感受性が高いという所見を得ており、これは、若年ラットにおいて代謝物の尿中排出速度がより高いことと整合している。

これらのモデルには、ヒトよりラットの肝細胞の方が 2-ブトキシエタノールの BAA 代謝効率が良いという、*in vitro* で得られた知見が組み入れられていない。ヒト肝細胞の場合、この経路は非常に低用量でも飽和した (Green et al., 1996)。

Green et al. (2002) は、ラットとマウスにおいて、胃の 2-ブトキシエタノール代謝能を比較した。2-ブトキシエタノールは *in vitro* では、マウスとラットの前胃および腺胃でアルコール脱水素酵素により代謝され、生成した BALD は、アルデヒド脱水素酵素により急速に

BAA へと変換された。ラットとマウスではアルコール脱水素酵素活性の種差が顕著で、最高代謝速度でラットよりマウスの方が最大1桁速かった。

データは少ないが、2-ブトキシエタノールの酢酸誘導体である酢酸 2-ブトキシエチルエステルは、体内の各部位の組織でエステラーゼによって速やかに加水分解され、2-ブトキシエタノールが生じると考えられる (Johanson, 1988)。したがって本 CICAD には、酢酸 2-ブトキシエチルエステルについての毒性データも、入手できたものについては収載した。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回曝露

多くの 2-ブトキシエタノール急性毒性試験により、様々な動物種において、吸入、経口、経皮曝露による LC₅₀ や LD₅₀ が設定されている。2-ブトキシエタノールの吸入 LC₅₀ は、2400 mg/m³ (雄ラット、4 時間)、2200 mg/m³ (雌ラット、4 時間)、3400 mg/m³ (マウス、7 時間)、> 3200 mg/m³ (モルモット、1 時間) と報告されている。経口 LD₅₀ は、ラット 2500 mg/kg 体重、マウス 1400 mg/kg 体重、モルモット 1200 mg/kg 体重、ウサギ 320 mg/kg 体重であった。経皮 LD₅₀ は、ウサギ 404~502 mg/kg 体重、モルモット 2000 mg/kg 体重であった。ラット、マウス、モルモットが LC₅₀ での吸入曝露や LD₅₀ での経口曝露を受けると、協調運動の喪失、運動失調、不活発、筋肉弛緩、腎臓肥大、膀胱への血液貯留、ヘモグロビン尿、脾臓病変、肺うっ血が生じた (Werner et al., 1943a; Carpenter et al., 1956; Dodd et al., 1983; Gingell et al., 1997)。299 mg/m³ の濃度の 2-ブトキシエタノールへの 4 時間吸入曝露により、雌ラットで赤血球の浸透圧脆弱性が亢進した (Carpenter et al., 1956)。

Ghanayem et al. (1987b)によると、ラットにおける 2-ブトキシエタノール溶血活性は年齢依存性で、高齢の方が感受性が高いことがわかった。彼らの試験では、0、125、500 mg/kg 体重の 2-ブトキシエタノールを、若齢(4~5 週齢)と成熟(9~13 週齢)雄 F344 ラットに経口投与した。125 mg/kg 体重投与の場合、若齢ラットに顕著な血液毒性は認められなかったが、成熟ラットには赤血球、ヘマトクリット、ヘモグロビンの数値の有意な減少 ($P \leq 0.05$)、血漿遊離ヘモグロビン値の増加 ($P \leq 0.05$) が認められた。2-ブトキシエタノール投与 24 時間後に各週齢のラットについて行った病理組織所見では、肝および腎に用量・週齢依存性の変化が認められた。これらの病理組織学的変化については、曝露 48 時間後に調べた際には鎮静化の徴候が示されていた。循環赤血球の減少、血漿遊離ヘモグロビン濃度の上昇、ヘモグロビン尿の進行から、重篤な急性溶血性貧血が明らかであった。Ghanayem et al. (1987b)によると、2-ブトキシエタノールに曝露されたラットにおける急性貧血では、赤

血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値について、時間・用量依存性の減少が示され、平均赤血球容積はほとんどあるいは全く変化しなかった。追加試験では、血液学的分析により、ヘマトクリット値と平均赤血球容積の時間・用量依存性の増加が示された。以上のデータから、Ghanayem et al.(1990)は、2-ブトキシエタノールが赤血球の球状化膨張を引き起こし、溶血へと導くと結論した。

Ghanayem et al.(1992)は、耐性誘導を調べるため、実験未使用ラットないしは過去に採血したラットに、125 または 250 mg/kg 体重の 2-ブトキシエタノールを単回投与して、血液学的パラメータを評価した。採血/回復ラットは実験未使用ラットより 2-ブトキシエタノールに対する感受性が低かった。採血/回復ラットの赤血球は、*in vitro* での BAA とのインキュベーションにおいて、実験未使用ラットより感受性が低かった。Ghanayem et al.(1992)は、再生過程に形成された若い赤血球は古い赤血球よりも BAA に対する感受性が低いと結論した。2-ブトキシエタノールへの長期曝露の際には、若干の耐性が生じ得ると考えられた。この機序はおそらく古い赤血球の方が BAA に対する感受性が高いことに関係するとみられる。初回の曝露時にそれら古い赤血球が溶血し、その後感受性が低い若い赤血球と置き換わることで、耐性が生じる可能性がある。

雌ラットは雄よりも、2-ブトキシエタノールへの曝露による影響に対し、感受性が高いとみられる。250 mg/kg 体重を強制経口投与された F344 ラットでは、雄より雌の方が溶血の発生は早く、血球の変化も早期から頻回に観察された(Ghanayem et al., 2000)。

ウサギを 2-ブトキシエタノールに経皮曝露させたところ、腎毒性が観察された(Carpenter et al., 1956)。2-ブトキシエタノール原液(0.48~0.64 mL/kg 体重)に 24 時間曝露させたウサギを剖検したところ、腎臓のうっ血、ヘモグロビン尿、肝臓の褪色、脾臓の充血が認められた(Carpenter et al., 1956)。

雌ラット群の剃毛背部に 2-ブトキシエタノール(200、260、320、375、500 mg/kg 体重)を塗布すると、最低用量を除く全用量で血液への影響(平均赤血球容積増加、赤血球数およびヘモグロビン値の低下、ヘモグロビン尿)が認められた。しかし、明確な用量反応関係は認められず、これは、経皮吸収や溶血感受性にもともとみられる生物学的変動や、投与群の動物数が少ない(n=3)ことが原因であると考えられた(Bartnik et al., 1987)。

8.2 刺激および感作

2-ブトキシエタノールは眼や皮膚に刺激性を示す。ウサギの眼に 2-ブトキシエタノール(量不明)を滴下すると、結膜の充血および浮腫などの重篤な眼刺激症状を引き起こしたが

(von Oettingen & Jirouche, 1931)、30%および 70%液での刺激性は中等度であった(Kennah et al., 1989)。ウサギの皮膚に 2-ブトキシエタノールを 4 時間適用すると、軽度の刺激作用がみられ、接触時間を延長すると重篤化した(Tyler, 1984)。2-ブトキシエタノールはドレーズ法で重度の皮膚刺激物質に分類された(Zissu, 1995)。

2-ブトキシエタノールは、モルモットにおいて、皮膚感作を引き起こさなかった(Unilever, 1989; Zissu, 1995)。

8.3 短期曝露

最長約 30~35 日間の 2-ブトキシエタノールへの反復吸入曝露により、ラット(270~1600 mg/m³)、イヌ(1000~1900 mg/m³)およびサル(1030 mg/m³)で、血液毒性(浸透圧脆弱性亢進、ヘモグロビン減少、赤血球数減少)が認められた(Werner et al., 1943b; Carpenter et al., 1956)。ウサギでも、酢酸 2-ブトキシエチルエステルに 2600 mg/m³(2-ブトキシエタノール 2000 mg/m³ に相当)の濃度で 30 日間曝露すると、ヘモグロビン尿の徴候と腎の病理組織学的変化が観察された(Truhaut et al., 1979)。

Dodd et al.(1983)は、雌雄の Fischer 344 ラットを、0、100、420、1200 mg/m³の濃度の 2-ブトキシエタノールへ 1 日 6 時間で 9 日間曝露した(5 日間連続曝露後、2 日間休止し、次いで 4 日間連続曝露)。雌雄とも 1200 mg/m³ 群で、赤血球数(P < 0.001)、ヘモグロビン値(P < 0.001)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(P < 0.01)が有意に減少し、平均赤血球容積、有核赤血球、網状赤血球(いずれも P < 0.001)が有意に増加した。曝露 14 日後、赤血球のパラメータはかなりの回復を示したが、雄では、赤血球数(P < 0.01)、平均赤血球容積(P < 0.001)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(P < 0.001)で、依然として対照群との統計的有意差がみられた。420 mg/m³ の 2-ブトキシエタノールへの曝露により、雌雄において、赤血球パラメータに有意だが重度ではない影響が認められた。この試験での NOAEC は 100 mg/m³ である。

Tyl et al.(1984)は、もともと発生への影響を評価するために企図された試験で、妊娠した Fischer 344 ラット(36 匹/群)および New Zealand シロウサギ(24 匹/群)を、2-ブトキシエタノール(0、120、250、490、980 mg/m³)に 1 日 6 時間ずつ、ラットは妊娠 6~15 日、ウサギは妊娠 6~18 日に曝露させた。ラットでは、250 mg/m³ 群の血液像は正常で、490 mg/m³ 以上の群で赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン濃度が低下し、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビンが上昇した。ウサギでは、490 mg/m³ 群でヘモグロビン量、ヘマトクリット値が統計的に有意に上昇した(P < 0.01)が、980 mg/m³ では上昇せず、ウサギの感受性はラットより低いことが示唆された。この試験にお

ける NOAEC は、250 mg/m³である。

雄 F344 ラットに 2-ブトキシエタノールを 500 または 1000 mg/kg 体重/日の用量で 4 日連続で経口投与すると、循環血の赤血球や白血球に、顕著に用量依存性の影響を示したが (Grant et al., 1985)、曝露終了後、影響の一部は可逆的に消失していった。赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値、白血球数の減少と、平均赤血球容積、網状赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン濃度の増加 (P < 0.001) が高用量群で観察された。重症度は低いが、低用量群でも同様の影響が観察された。LOAEL は、500 mg/kg 体重/日であった。

2-ブトキシエタノールへの曝露による溶血作用に対する耐性発現を実験動物で評価するために、雄 F344 ラットに 2-ブトキシエタノール 125 mg/kg 体重/日を 0、1、2、3、6、12 日強制経口投与した後に、血液学的パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン含量、ヘマトクリット値) を測定した (Ghanayem et al., 1987b)。2 日および 3 日投与で、赤血球の著しい溶血が引き起こされた。しかし 3 日以上投与すると、赤血球数およびヘモグロビン量が漸増した。12 日後には赤血球およびヘモグロビンが投与以前の値に近づき、2-ブトキシエタノールの溶血作用に対する耐性発現が示唆された。Ghanayem et al. (1992) は、追加試験において、未処置 (対照) および以前に 2-ブトキシエタノールの投与処置を施した雄 F344 ラットに、0、125、250 mg/kg 体重を単回投与して、溶血作用を評価した。前投与処置では、ラットに 125mg/kg 体重/日の 2-ブトキシエタノールを 3 日間強制経口投与し、試験開始前回復期として 7 日間を設定した。前処置群の動物は、2-ブトキシエタノール曝露による溶血作用に対して、未処置対照群の動物よりも感受性が低かった。BAA との *in vitro* インキュベーションにおいて、2-ブトキシエタノール前処置群の赤血球は、未処置対照群の赤血球よりも感受性が低かった。著者は、2-ブトキシエタノールの溶血作用に対する耐性発現は、血液再生過程で形成される幼若赤血球の耐容性が高いことが一因であることを示唆している。

マウスに 500 または 1000 mg/kg 体重/日の 2-ブトキシエタノールを、週 5 日で 5 週間経口投与すると、白血球数、平均赤血球容積、ヘモグロビン濃度には影響は認められなかったが、赤血球数は両用量で減少した (Nagano et al., 1979)。雄ラットに 222、443、885 mg/kg 体重/日の 2-ブトキシエタノールを週 5 日で 6 週間経口投与すると、主として赤血球に影響が生じたが、白血球数に影響は及ばなかった (Krasavage, 1986)。

F344/N ラットおよび B6C3F1 マウスを用いて、2-ブトキシエタノールの 2 週間飲水投与試験を行った。2-ブトキシエタノール推定摂取量は、ラットで 70~300 mg/kg 体重/日、マウスで 90~1400mg/kg 体重/日であった (NTP, 1993)。生存率に影響はなかった。400 または 650 mg/kg 体重/日を投与された雄マウスの胸腺重量が減少した。この試験では、血液学的検査は実施されなかった。

雌 B6C3F1 マウスに 2-ブトキシエタノールまたは BAA を 10 日間経口投与した(0、50、150、500 mg/kg 体重/日)。前胃に顕著な角化亢進が認められ、2-ブトキシエタノールより BAA の方が、毒性が強かった。NOEL は、BAA が 50 mg/kg 体重で、2-ブトキシエタノールが 150 mg/kg 体重であった (Green et al., 2002)。

雌雄の B6C3F1 マウスに、無希釈 2-ブトキシエタノールを経口投与した。最初の 2 日間は 400、800、1200 mg/kg 体重/日の用量で投与し、さらに 2 日間 200、400、600 mg/kg 体重/日に減量(不測の死亡が発生したため)して投与した。用量依存性の前胃病変(上皮過形成および炎症)が生じた (Poet et al., 2003)。この所見は、マウスの長期吸入試験の所見 (NTP, 2000) と類似していた。前胃病変は、マウスに 400 mg/kg 体重/日を 4 日間腹腔内または皮下投与した場合にも認められた (Poet et al., 2003)。

8.4 中期曝露

F344/N ラットを用いた吸入試験で、150~2500 mg/m³ の濃度に 14 週間曝露させた (NTP, 2000)。大球性、正色素性、反応性貧血に特徴的な血液パラメータの変化、すなわち、平均赤血球容積の増加、平均赤血球ヘモグロビン値は無変化、網状赤血球数の増加、が認められた。雌の方が雄よりも感受性が高かった (LOEC は、雌で 150 mg/m³、雄で 610 mg/m³)。NOEC は、雄で 310 mg/m³ であると考えられた。これらの影響は濃度につれて重度を増し、経時的に改善する所見は認められなかった。高濃度群の雌で、いくつかの組織における血栓と骨梗塞の発生率が上昇し、これについては、重篤な急性溶血や内皮細胞の無酸素性損傷により血流が抑制されたためではないかと論じられている。雌雄ラットともに、再生性貧血に整合して、脾臓での造血細胞の過剰増殖、肝クッパー細胞および腎皮質細管のヘモジデリン沈着、骨髄過形成などの影響もみられた。1200 および 2500 mg/m³ の高濃度群では、雌雄ラットで、前胃の炎症や過形成も生じた。一方、雌は 310 mg/m³ 以上、雄は 1200 mg/m³ 以上の群で、腎および肝の相対重量の変化が認められた。

Dodd et al.(1983)は、雌雄の Fischer 344 ラット(16 匹/群)を、0、25、120、380 mg/m³ の 2-ブトキシエタノールに 1 日 6 時間、週 5 日、13 週にわたり吸入曝露させた。6 週後、380 mg/m³ 群の赤血球数 (P < 0.01) とヘモグロビン濃度(統計解析値報告なし)が、わずかだが統計学的有意に減少し、平均赤血球ヘモグロビン濃度が 11%上昇した (P < 0.001)。試験終了時には、こうした変化はいずれも減弱するか、対照値の域まで回復した [NTP(2000) の同系ラットでの所見と相違している]。380 mg/m³ 群の雄ラットで認められた有意な溶血作用は、66 回の 2-ブトキシエタノールへの曝露後に生じた 5%の赤血球数減少のみであった(統計解析値は未提示)。この試験における NOAEC は、120 mg/m³ である。

B6C3F1 マウスを 14 週曝露させた場合でも、溶血性貧血を示す血液学的パラメータ（ヘモグロビン、ヘマトクリット値、赤血球数）の変化が、最も感受性の高い評価項目であった（NTP, 2000）。しかし、ラットでは大球性貧血が示されたのに対し、マウスでは、2-ブトキシエタノールは平均赤血球容積に全く変化が及ぼさず、正球性、正色素性、反応性の貧血であったと考えられた。さらに、変化の程度に基づいても、貧血は、マウスの方がラットより軽度であった。ただし、雌の方がやはり雄よりも感受性が高かった（LOEC は、雌で 150 mg/m³、雄で 610 mg/m³）。ラットと同様、再生性貧血と整合する影響（ヘモジデリン沈着および脾臓における造血亢進）も観察された。雌では 610 mg/m³ 以上の群、雄では最高濃度の 2500 mg/m³ 群で、前胃の過形成発生率が上昇し、雌の 2500 mg/m³（雌雄で死亡率上昇も認められた濃度）群では、その他の組織に様々な病変も認められた。

最長約 90 日間、2-ブトキシエタノールへの反復吸入曝露を行った古い試験では、血液毒性（浸透圧脆弱性の亢進、ヘモグロビン減少、赤血球数減少）が、マウス（490～2000 mg/m³）、イヌ（2000 mg/m³）、サル（490 mg/m³）で観察されている（Werner et al., 1943c; Carpenter et al., 1956）。

F344/N ラットおよび B6C3F1 マウス（1 濃度当たり雌雄各 10 匹）に、2-ブトキシエタノールを毎日、13 週間飲水投与した（0、750、1500、3000、4500、6000 mg/L）。推定摂取量は、ラットで 70～500 mg/kg 体重/日、マウスで 100～1300 mg/kg 体重/日であった（NTP, 1993）。両動物種において、体重増加抑制、飲水量低下などの影響が認められた。ラットでは雌雄において、赤血球数の減少（3000～6000 mg/L 群）、肝、脾、骨髄での組織学的病変（750～6000 mg/L 群）が観察された。胸腺重量の減少（雄の 4500 mg/L 群および雌の 6000 mg/L 群）、子宮サイズの縮小（雌の 4500 および 6000 mg/L 群）、精子濃度の低下（雄の 750～6000 mg/L 群）も認められた。ラットでは、ほとんどの群で軽度～中等度の貧血が認められたため、NOAEL を確定できなかった。マウスで認められた影響は、雌雄の 3000～6000 mg/L 群での体重増加抑制のみであったが、マウスでは血液学的パラメータは調べられていなかった可能性がある。

Siesky et al. (2002) は、2-ブトキシエタノールがげっ歯類の肝臓へ及ぼす影響を調べた。2-ブトキシエタノールを、雄 B6C3F1 マウス（225、450、900 mg/kg 体重/日）と、雄 F344 ラット（225、450 mg/kg 体重/日）に、最長 90 日間強制経口投与した。肝臓における DNA 合成、酸化損傷、ヘマトクリット、鉄沈着を評価した。ラットとマウスの両方で、溶血の亢進（ヘマトクリットの減少と脾相対重量の増加を指標とする）が認められた。マウスの 450、900 mg/kg 体重/日群とラットの全投与群で、投与後、鉄染色性クッパー細胞の割合が増加した。マウスの肝臓では、投与 7 日後と 90 日後に、酸化損傷の増加（8-ヒドロキシデオキシグアノジンおよびマロンジアルデヒドの増加）が二相性に認められたが、ラットでは生じなかった。2-ブトキシエタノール投与後、マウスおよびラットとも、肝臓のビタミン

E が減少した。ただし(重要なことだが)、ラットではビタミン E の基礎濃度は、マウスの約 2.5 倍である。マウスでは、2-ブトキシエタノール投与により、DNA 合成も二相性に誘導されている。すなわち、マウスの全用量群で、肝細胞では 90 日後、内皮細胞では 7 および 14 日後に、DNA 合成が増高した。2-ブトキシエタノールを投与したラットの肝臓では、DNA 合成に変化はみられなかった。

ウサギの皮膚に最大 150 mg/kg 体重/日の 2-ブトキシエタノールを 13 週間にわたって適用(被覆)した試験では、臓器(明記されていない)の重量や顕微鏡的所見、そして血液学的所見(浸透圧脆弱性テストを含む)に、明確な毒性徴候や影響は認められなかった[米国化学製品製造者協会(CMA), 1983]。

8.5 長期曝露と発がん性

ラットやマウスについての吸入バイオアッセイ試験のデータが得られている。2-ブトキシエタノールに、F344/N ラットを 0、153、308、614 mg/m³ の濃度で、B6C3F1 マウスを 0、308、614、1230 mg/m³ の濃度で、1 日 6 時間、週 5 日、最長 2 年にわたり、全身曝露させた(NTP, 2000)。ラットでは、153 mg/m³(最低濃度)以上の長期曝露で、溶血性貧血(ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度および赤血球数が減少、平均赤血球容積および平均赤血球ヘモグロビンが増加、平均赤血球ヘモグロビン濃度が影響を受けないことから、大球性・正色素性貧血と特徴づけられた)が発現した。結果は、雌では活性代謝物(BAA)のクリアランスが遅く、関連アイソザイムの活性が高いとする過去の試験データや毒物動態データと整合しており、血液学的影響の程度は、概して雄より雌において重篤で、雌ラットでは最低濃度(LOEC と考えられる 153 mg/m³)で複数のパラメータに変化が観察されたが、雄では同濃度で変化したのは平均赤血球容積のみであった。このような影響の重症度は曝露濃度に応じて高まり、影響は血液パラメータを観察した 12 ヶ月にわたって持続した。雄では時間が経過しても改善は認められなかったが、雌では 12 ヶ月後にパラメータの一部の重症度がわずかに軽減した。網状赤血球および有核赤血球数が増加し、骨髓球系細胞/赤芽球系細胞比が低下したことから、貧血は反応性と考えられた。

雌ラットの最高濃度群(614 mg/m³)では、副腎の褐色細胞腫(主として良性、1 例は悪性腫瘍)の発生率がわずかに増加した。この増加は、同時対照と比較して統計的に有意ではなかったが、過去に NTP で得られている本病変の背景対照よりも高い発生率を示した。(良性と悪性を合わせた褐色細胞腫の発生比率は 0、153、308、614 mg/m³ 群でそれぞれ、3/50、4/50、1/49、8/49 であった。)雌の 614 mg/m³ 群では、副腎髓質過形成の発生率も、統計的に有意ではない上昇を示した。雄では、このような上昇は認められなかった。ラットでは、その他にも次のような病理組織学的変化が曝露に関連して認められている：嗅上皮におけ

る微小な硝子変性発生率の上昇(これは有害作用ではなく適応/防御作用と考えられた); 雌雄の高用量の2群における肝クッパー細胞の色素沈着発生率上昇; 雄の308 mg/m³以上の群における脾臓線維化の増加。この試験結果に基づき、NTPは発がん性について、F344/Nラットの雄では証拠はなく、雌では、褐色細胞腫のわずかな増加が2-ブトキシエタノールに起因すると確定できないため、どちらとも言えないと結論している。

短期曝露試験と同様、B6C3F1マウスは、2-ブトキシエタノールへの曝露による血液への影響に対する感受性が、ラットよりも低かった。高濃度(614および1230 mg/m³)群のマウスにおいて、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数の減少を特徴とする貧血が生じ、308 mg/m³の雌に貧血を示す例が見られたが、1観察時点においてのみであった。全般的に、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン濃度に一貫した変化がなかったことから、この影響は、正球性、正色素性貧血と整合するものであった。網状赤血球数が増加したことから反応性貧血とみられたが、時間が経過すると改善した。さらに、ラットとは異なり、骨髓球系細胞/赤芽球系細胞比は低下しなかった。血小板増加が全濃度群で認められた。雌マウスでは、概して雄よりも、血液パラメータの変化が早めにかつ低濃度から生じており、やはり雌は雄よりも感受性が高かった。

雌雄両方において、前胃の乳頭腫またはがんの発生率(合計)が上昇し、雌1230 mg/m³群では同時対照および背景対照と比べ統計学的に有意であり、また雄の614および1230 mg/m³群では背景対照と比べ統計的有意であったが同時対照に対しては有意ではなかった。(マウスの扁平上皮乳頭腫の発生率は、0、308、614、1230 mg/m³群でそれぞれ、雄1/50、1/50、2/49、2/49、雌0/50、1/50、2/50、5/50であった。雌マウスの扁平上皮乳頭腫と扁平上皮がんを合わせた発生率は、同じくそれぞれ、0/50、1/50、2/50、6/50であった。) また、前胃の上皮過形成の発生率は、全曝露群にわたり濃度に関連して有意に増加し、併せて雌マウスにおける前胃の潰瘍発生率も、濃度に関連した増加傾向を示した。雌マウスにおける上皮過形成も曝露濃度の上昇に伴い重症化し、病変があるマウスの平均重症度スコアは、0、308、614、1230 mg/m³群でそれぞれ、1.8、2.0、2.4、2.9であった。

雄マウスにおける肝臓の血管肉腫発生率も、濃度に関連して上昇した(1230 mg/m³群で有意)。(発生率は、0、308、614、1230 mg/m³群で、それぞれ0/50、1/50、2/49、4/49であった。) 血管肉腫は骨髓にも、1230 mg/m³曝露群のマウスで2匹(そのうちの1匹は脾臓にも、もう1匹は心臓にも)と、308 mg/m³群のマウスで1匹に認められた。

最高濃度群の雄では肝細胞がん発生率が有意に上昇したが、背景対照で観察された範囲内であった。また、肝細胞腺腫の発生率は対照群より曝露群の方が低く、曝露と曝露に関連する前がん病変の誘発の間に相関性は示されなかった。こうした結果ではあるが、悪性肝腫瘍の発生には、2-ブトキシエタノールが何らかの役割を果たしている可能性が排除でき

ず、曝露が関連している可能性がある」と結論付けられた。曝露群マウスの肝臓では、クーパー細胞のごくわずかなヘモジデリン沈着も認められた。

肝臓における血管肉腫(雄)と前胃における扁平上皮細胞乳頭腫・がん(雌)の発生率が上昇したことから、雌雄の B6C3F1 マウスにおいて、2-ブトキシエタノールの発がん性を示す証拠があり、非腫瘍性影響(血液毒性および前胃病変)に関する LOAEC は、雌雄とも 308 mg/m³ であると結論付けられた(NTP, 2000)。

8.6 遺伝毒性および関連評価項目

2-ブトキシエタノールの遺伝毒性については、*in vitro* および *in vivo* で広範に検討されている。

2-ブトキシエタノールの *in vivo* 変異原性試験では、一貫して陰性結果が得られた。行われた試験は、ラットおよびマウスに腹腔内投与した 3 件の骨髄小核試験(Elias et al., 1996; Elliott & Ashby, 1997; NTP, 2000)、ラット経口投与による脳、腎臓、肝臓、脾臓、精巣における DNA 付加体を調べた [³²P] ポストラベル法試験(Keith et al., 1996)、ラットの脳、腎臓、肝臓、脾臓、精巣における DNA メチル化、v-Ha-ras 腫瘍遺伝子を持つ FVB/N 遺伝子組換えマウスにおける DNA メチル化を調べた試験(Keith et al., 1996)、FVB/N 遺伝子組換えマウスにおける腫瘍形成試験(Keith et al., 1996)などである。2-ブトキシエタノールの *in vitro* 変異原性試験の結果は不統一であるが、*in vivo* 試験の結果が陰性であることから、2-ブトキシエタノールは *in vivo* で顕著な遺伝毒性を示さないと考えられた。

細菌を用いた標準的な試験では、2-ブトキシエタノールはネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*) TA1535、TA1537、TA97、TA98、TA100、TA102 株に対して変異原性を示さなかった(Zeiger et al., 1992; Hoflack et al., 1995; Gollapudi et al., 1996)。しかし、TA97a 株に関しては結果がまちまちであり、ある試験では代謝活性化の有無に関わらず、変異原性が確認され(Hoflack et al., 1995)、別の試験では確認されなかった(Gollapudi et al., 1996)。

2-ブトキシエタノールは、代謝活性化の有無に関わらず、チャイニーズハムスター卵巣細胞の *HPRT* 座において変異原性を示さなかった(McGregor, 1984; Chiewchanwit & Au, 1995)。しかし、チャイニーズハムスター肺(V79)細胞の *HPRT* 座において、遺伝子突然変異を引き起こす所見が得られている(Elias et al., 1996)。ラットの肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験では、どちらとも言えない結果であった(Elliott & Ashby, 1997)。2-ブトキシエタノールは、ヒト末梢リンパ球で姉妹染色体交換を生じたが、チャイニーズハムスター肺(V79)細胞または卵巣細胞では生じなかった。ヒトリンパ球、チャイニーズハムスター

肺(V79)細胞およびチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験では、染色体異常は引き起こされなかった。チャイニーズハムスター肺(V79)細胞を用い、異数性検査を組み入れた *in vitro* 小核試験では、どちらとも言えないという結果が得られた(Elliott & Ashby, 1997)。2-ブトキシエタノールは、シリアンハムスター胚細胞を用いて最高 20 mmol/L の濃度で7日間の曝露を行った試験で、形質転換を生じなかった(Park et al., 2002)。

2-ブトキシエタノールの2つの代謝物、BAA および BALD についても、変異原性試験が行われている。BAA は、一連の *in vitro* 試験や、マウスへの腹腔内投与による *in vivo* 小核試験において、変異原性を示さなかった(Hoflack et al., 1995; Elias et al., 1996; Elliott & Ashby, 1997)。BAA は、シリアンハムスター胚細胞を用いた試験(最高濃度 20 mmol/L、7日間)において、細胞形質転換を引き起こさなかった(Park et al., 2002)。BALD は、複数の *in vitro* 試験において、遺伝毒性を示した(*HPRT* 遺伝子突然変異、染色体異常、小核、異数性、姉妹染色体交換の各試験)。しかし、*in vivo* 試験のデータが無く、BALD の変異原性に基づく危険性について、確固たる結論を導くことはできなかった(Chiewchanwit & Au, 1995; Hoflack et al., 1995; Elias et al., 1996; Elliott & Ashby, 1997)。

8.7 生殖・発生毒性

8.7.1 受胎能への影響

Heindel et al.(1990)は、連続繁殖プロトコル(Heindel et al., 1989)を用いて、2-ブトキシエタノールの生殖毒性を評価した。雌雄の Swiss CD-1 マウス(20 組/群)に、0、0.5、1、2%(0、700、1300、2100 mg/kg 体重/日に相当)の 2-ブトキシエタノールを、同居前 7 日から始めて同居期間 98 日にわたって飲水投与した。1%と 2%群では雌の死亡率が増加し、1 腹当たりの出生仔数、生存産仔率、生存仔重量(絶対値および補正值とも)が有意に減少した(P < 0.05)。母体毒性を示す他の徴候として、体重減少、飲水量減少、腎重量増加がみられた。剖検により、精巣および精巣上体重量が正常であることが示され、また、精子の数および運動性も正常であった。2-ブトキシエタノールによる生殖毒性が明白に示されたのは雌マウスだけで、その用量では全身毒性も認められた(Heindel et al., 1990)。[胎仔死亡は、胎盤を通過した 2-ブトキシエタノールあるいはその代謝物である BAA が誘発した重篤な貧血に伴う、胎仔水腫に起因するのではないかという仮説が立てられている(Atkins, 1999)。しかし、この試験報告自体には、胎仔死亡を招いたと考えられる原因について記述されていない。] NOAEL は、700 mg/kg 体重/日であった。

雌雄の生殖器への影響(精巣上体または精巣の重量減少や病理組織変化、精子濃度低下、

精子形態変化、子宮委縮などが、NTP(1993, 2000)による亜慢性試験において、2-ブトキシエタノールへの曝露を受けた F344 ラットおよび B6C3F1 マウスで認められている。ただし、それらの影響のいくつかは、生物学的に重要であるとは考えられず、また血液学的影響や他の影響も誘発された用量や濃度でのみ生じている。

以下の 2-ブトキシエタノールへの曝露試験で、精巣への影響は観察されなかった：Alpk/Ap(Wistar 由来)ラットを 4000 mg/m³ で 3 時間吸入曝露(Doe, 1984)；JCL-ICR マウスを 500～2000 mg/kg 体重/日で週 5 日、5 週間経口曝露(Nagano et al., 1979)；ラットを 22～885 mg/kg 体重/日で週 5 日、6 週間強制経口投与曝露(Krasavage, 1986)。BAA を 174、434、868 mg/kg 体重の用量で Alpk/Ap(Wistar 由来)ラットに単回経口投与した場合にも、精巣に損傷は確認されなかった(Foster et al., 1987)。

8.7.2 発生毒性

740 または 980 mg/m³ の 2-ブトキシエタノールに、Sprague-Dawley ラットを妊娠 7～15 日の期間に 1 日あたり 7 時間吸入曝露させても、母動物および仔(吸収胚数、胎仔体重、奇形発生率)に有害影響は観察されなかった。成獣は、1200 または 2500 mg/m³ で死亡した(Nelson et al., 1984)。

Tyl et al.(1984)は、Fischer 344 ラット(36 匹/群)を妊娠 6～15 日に、New Zealand シロウサギ(24 匹/群)を妊娠 6～18 日に、0、120、250、490、980 mg/m³ の 2-ブトキシエタノールへ 1 日 6 時間曝露した。250 mg/m³ 以下では、曝露されたラットやウサギの生殖や発生に関して、有害影響は認められなかった。ラットでは、490 mg/m³ 以上の群で骨化遅延の徴候が示され、980 mg/m³ 群で母体毒性(体重増加抑制や吸収胚増加)が示された。ウサギでは、980 mg/m³ 群で母体毒性(体重増加抑制)と骨化遅延が認められた。

CD-1 マウスに、2-ブトキシエタノール 4000 mg/kg 体重/日を、妊娠 7～14 日にわたって経口投与したところ、母体の死亡および 1 腹当たり生存仔数の減少が認められた(Schuler et al., 1984)。

2-ブトキシエタノールを、雌 Sprague-Dawley ラットの妊娠 7～14 日に、1 日 4 回肩甲骨の間の剃毛皮膚に塗布した(106 mg、約 1.6 g/kg 体重/日)が、母体毒性、胚毒性・胎仔毒性、催奇形性などの影響は認められなかった(Hardin et al., 1984)。

8.8 免疫・神経学的影響

免疫系への影響が、ラットで調べられている。ある試験では、Sprague-Dawley ラットに、0、2000、6000 mg/L(雄)、ないしは 0、1600、4800 mg/L(雌)の 2-ブトキシエタノールを連続 21 日間飲水投与した。投与により、抗体産生、遅延型過敏反応、インターフェロンまたはインターロイキン-2 の産生に影響を生じることにはなかった。しかし、最低濃度を投与されたラットで、ナチュラル・キラー細胞毒性反応が亢進した($P < 0.05$) (Exon et al., 1991)。別の試験では、雄 Fischer ラットに、トリニトロフェニル-リポ多糖による免疫処置を施した後、2-ブトキシエタノール 0、50、100、200、400 mg/kg 体重/日を 2 日連続で強制経口投与した。3 日後、200 mg/kg 体重/日の用量の 2-ブトキシエタノールを投与されたラットにおいて、血清の赤血球凝集力価の低下が認められた($P < 0.05$)。最高濃度群の動物は、全例死亡した (Smialowicz et al., 1992)。

ある抄録の報告によると、BALB/c マウスに 2-ブトキシエタノールを 50 mg/kg 体重/日以上 の用量で 10 日にわたり反復経口投与したところ、免疫機能の指標となる項目に、統計的に有意な影響が認められた。全用量群の脾細胞について、混合リンパ球反応の増高や脾細胞増殖に要するコンカナバリン A 分裂刺激の増大が認められた。高用量群では、脾細胞の細胞傷害性 T リンパ球活性の増高および脾細胞増殖に要するリポ多糖刺激の増大が認められた (Morris et al., 1996)。BALB/c マウスに 2-ブトキシエタノールを 100、500、1000、1500 mg/kg 体重/日の用量で 4 日間経皮投与したところ、やはり免疫機能への影響が観察された。コンカナバリン A に対する脾臓 T 細胞増殖反応および同種抗原に対する混合リンパ球反応の抑制が、500 mg/kg 体重/日群で観察されたが、最高用量では脾細胞の細胞充実度の増加と体重に対する脾臓重量比の増加が認められた (Singh et al., 2001)。雌 BALB/c マウスを用いた経皮曝露でも、オキサゾロン誘発性の接触過敏反応に対する抑制が観察された。アセトン/オリーブ油 (4:1) を媒体として 4 mg の 2-ブトキシエタノールを、感作誘導時、感作惹起時、あるいはその両方で塗布したところ、接触過敏反応 (感作惹起前後に耳の厚さを測定して評価) が、それぞれ 18%、18%、22% 低減した (Singh et al., 2002)。

反復吸入により 2-ブトキシエタノールに曝露されたマウスおよびラットにおいて、胸腺や脾臓の重量の減少もしくは病理組織学的変化が認められた。しかし、これらの影響は、溶血や体重減少によって生じた二次的影響であろうと考えられた (NTP, 1993, 2000)。

2-ブトキシエタノールへの曝露による神経学的影響を調べることを企図した試験は確認されなかった。しかし短期試験において、高用量ないしは高濃度での 2-ブトキシエタノール曝露による中枢神経系への有害影響として、協調運動障害、不活発、嗜眠、筋弛緩、運動失調などが観察されている (Carpenter et al., 1956; Dodd et al., 1983; Hardin et al., 1984; Krasavage, 1986)。

8.9 *In vitro* での溶血作用

Bartnik ら(1987)は、*in vitro* で 2-ブトキシエタノールと BAA がヒト(健常男性)およびラット(Wistar 系、雄 4 匹)の赤血球に及ぼす影響を調べた。最低濃度(1.25 mmol/L)の BAA 処理では、180 分後にラット赤血球の溶血率は 25%であったが、3.75 mmol/L では完全溶血が誘発された。対照的に、ヒト赤血球では 15 mmol/L の BAA で処理して、同じ時間経過観察したが、溶血は見られなかった。2-ブトキシエタノールでは、ラットやヒトにおける完全溶血が、それぞれ 200 mmol/L と 175 mmol/L で生じた〔訳注：前後の文脈を考えると、「ラットやヒト」(原文)ではなく、正しくは「ヒトやラット」と推察〕。以上の結果から、ヒトよりラットの方が、2-ブトキシエタノールや代謝物 BAA の溶血作用に対し感受性が高いと考えられることが示された(Bartnik et al., 1987)。

ラットの血液に 5 または 10 mmol/L の 2-ブトキシエタノールを添加しても、ヘマトクリット値に影響は認められなかったが、20 mmol/L では有意な溶血が生じた($P < 0.05$)。ラットの赤血球に 0.5 または 1 mmol/L の BAA を添加すると、ヘマトクリット値が時間および濃度依存性に増加し、その後溶血が生じた。2 mmol/L の BAA とインキュベーションすると、ヘマトクリット値の時間依存性の増加が速まり、ヘマトクリット値は 2 時間後に最大値に達し、次いで 4 時間後になるとほぼ完全に溶血した。健常な若年男女の志願被験者から得られたヒトの血液に及ぼす BAA (0.5、1、2、4、8 mmol/L)の影響も調べられた(Ghanayem, 1989)。4 mmol/L 以下の BAA では、有意なヘマトクリット値の変化や溶血は観察されなかったが、8 mmol/L では、ヘマトクリット値が僅かながら有意な増加を示し($P < 0.05$)、続いて僅かではあるが有意な赤血球溶血が認められた($P < 0.05$) (Ghanayem, 1989)。

その後、Ghanayem & Sullivan(1993)は、ラット、マウス、ハムスター、ヒヒ、ウサギ、ブタ、モルモット、イヌ、ネコ、ヒトから血液を採取し、BAA (1 または 2 mmol/L)の溶血作用を調べた。BAA は、ラット、ウサギ、ハムスター、マウス、ヒヒの血液の平均赤血球容積およびヘマトクリット値を、時間および濃度依存性に増大させた。しかし、ヒト、モルモット、イヌ、ネコ、ブタの血液への影響は、無いか軽微であり(Ghanayem & Sullivan, 1993)、BAA の溶血作用に対して、ラット赤血球の高い感受性と、ヒト赤血球の相対的に低い感受性が示された。

Udden(2000)は、ラットとヒトの赤血球について、*in vitro* で BAA に曝露した際の、形態学的外観を比較した。ラットの赤血球の形態学的様相は、主として口唇状赤血球(カップ状細胞)および球状赤血球であったが、ヒト赤血球では、最大 2.0 mmol/L の BAA とのインキュベーションを施したが、いずれの様相も観察されなかった。次いで行った試験で、Udden(2002)は、ヒト赤血球に準溶血的影響(変形能の喪失、浸透圧脆弱性亢進、赤血球ナトリウム増加)が及ぼされるには、ラット赤血球の場合の 100 倍の BAA への曝露(最大 10

mmol/L)が必要であると報告しており、また、このような高濃度は、2-ブトキシエタノール含有製品をヒトが通常に使用している条件下ではおそらく発生しないことを示唆している。この結果からも、ラットにおける 2-ブトキシエタノールの溶血作用に BAA が関与していること、ならびに、ヒトに比べてラットの方が高感受性であることが支持される。

BAA の影響については、健常な若年・高齢者から得られた赤血球において(Udden & Patton, 1994)、また、2-ブトキシエタノール誘発性溶血に感受性を示す可能性がある者(鎌状赤血球病および球状赤血球症患者)から得られた赤血球において(Udden, 1994, 1996)も調べられている。ラット赤血球では、0.2 および 2 mmol/L の BAA により、溶血に加え、赤血球変形能の減少ならびに平均赤血球容積の増加が認められた(Udden & Patton, 1994)。しかしながら、ヒトの血液試料では、2 mmol/L の BAA に最長 4 時間曝露しても、前溶血性変化(変形能の減少および平均赤血球容積増加)や溶血は示されなかった(Udden, 1994, 1996; Udden & Patton, 1994)。これらの *in vitro* 試験の結果からも、ラット赤血球の方が、ヒト赤血球よりも、BAA 誘発性溶血に対する感受性が高いとする根拠が得られた。

8.10 発がん性の発現機序

8.10.1 雌マウスにおける前胃の乳頭腫およびがん

2-ブトキシエタノールが前胃に腫瘍を誘発する機序について、検討が行われている(USEPA, 2005)。提言されている進展経路の第 1 段階は、2-ブトキシエタノールを豊富に含んだ粘液、唾液、毛皮物質の取り込みや再取り込みを介した、胃や前胃における 2-ブトキシエタノールもしくは BAA の沈着である。2-ブトキシエタノールや BAA の一部は、他の臓器から消失した後も、長い間前胃において食物片の中に留まる。2-ブトキシエタノールは、BALD へと代謝され、これが全身におよび前胃において速やかに BAA に転換される。標的細胞が刺激を受けると過形成や潰瘍形成が生じ、損傷や変性が続いて、細胞の増殖や代謝回転が亢進する。腫瘍形成過程の最終段階は、そのような細胞の増殖や代謝回転の亢進であり、自然発生的に腫瘍化した前胃細胞の複製増殖が導かれる(USEPA, 2005)。

In vitro の DNA 修復試験、姉妹染色体交換試験、細胞形質転換試験において、高濃度 2-ブトキシエタノールにより誘発された弱い陽性影響が散見されているため、何らかの 2-ブトキシエタノール代謝物が DNA と直接的に相互作用して影響を及ぼしている可能性を完全に排除することは困難である。このような陽性所見は、高濃度 2-ブトキシエタノールによる pH や浸透圧の変化など、試験設定に由来して人為的に生じた現象のためと考えられるが、チャイニーズハムスターの肺細胞やヒトリンパ球に染色体異常を誘発する、短命な代謝物である BALD にも一因があると考えられる。BALD の代謝動態を組み入れるように改

良された PBPK モデル化により得られた証拠から、*in vitro* 遺伝毒性試験の条件(代謝活性化無し；細胞毒性を示す高濃度の BALD)は、予想される標的器官の環境(高代謝活性；低濃度 BALD)からはかけ離れていることが示唆された。さらに試験を行って、この PBPK モデル化を検証し、遺伝毒性活性の妥当性を探究することにより、雌マウスの前胃における腫瘍形成に BALD が果たす役割を、より確実に見極めることができると考えられる。

8.10.2 雄マウスにおける肝腫瘍

雄マウスの肝臓の血管肉腫および肝細胞がんの進展機序が提示されている (USEPA, 2005)¹。提示されている進展経路の第 1 段階は、2-ブトキシエタノール代謝物 BAA による赤血球溶血である。この溶血により、ラットでもマウスでも、肝臓の食細胞にヘモジデリン(鉄)が沈着する。クッパー細胞内の鉄とおそらくは肝細胞および類洞内皮細胞内の鉄による活性酸素種の生成によって、ないしはクッパー細胞が活性化されて、アポトーシスを抑制したり細胞増殖を促進したりするサイトカイン／増殖因子が産生されるようになることによって、内皮的の肝細胞 DNA の酸化的損傷および合成促進が開始される。近年の調査により、マウスは、こうした作用に対して比類なく高い感受性を示すことが示されている。これらの事象が、雄マウスにおいて、内皮細胞から血管肉腫への、また、肝細胞から肝細胞がんへの転換をもたらす一因になりうるという仮説が立てられている。

雌マウスで観察された前胃腫瘍について述べたのと同様に(セクション 8.10.1 参照)、一部の *in vitro* 遺伝毒性試験で高濃度 2-ブトキシエタノールにより弱陽性の影響が誘発されており、2-ブトキシエタノール代謝物 BALD の染色体異常誘発性が報告されているため、何らかの 2-ブトキシエタノール代謝物が DNA の直接的に相互作用して影響を及ぼしている可能性を完全に排除することは困難である。また、やはり PBPK モデル化によって、*in vitro* 遺伝毒性試験の条件(代謝活性化無し；細胞毒性を示す高濃度の BALD)は、予想される標的器官の環境(高い代謝活性；低濃度 BALD)からはかけ離れていることが示唆されている。前胃腫瘍の場合と同様、さらに試験を行って、この PBPK モデル化を検証し、遺伝毒性活性の妥当性をさらに探究することにより、雄マウスの肝腫瘍形成に BALD が果たす役割を、より確実に見極めることができると考えられる。

9. ヒトへの影響

2-ブトキシエタノール曝露に関連するヒトへの影響の情報は、少数の症例報告、1 件の臨

¹ 発がん機序の評価に関する IPCS の構想に基づき、IPCS による国際的調和プロジェクトの一環として、マウス肝腫瘍の誘発が解析されている。この解析結果は 2006 年に発表予定である。

床試験、および 1 件の横断的調査に限定される。2-ブトキシエタノールへの曝露によるヒトの健康に対する主要な影響は、中枢神経系、血液、腎臓などに及ぼされる (ATSDR, 1998)。

横断的調査では、平均濃度 3.64 または 2.20 mg/m³ の 2-ブトキシエタノールへの職業曝露を受けた 31 人の男性の群において、血液パラメータの一部(ヘマトクリット値および平均赤血球ヘモグロビン濃度)に、非曝露群と比べて、わずかだが統計学的に有意な変化が認められた。しかし、尿中 BAA レベルとの間に相関関係はなく、曝露に関する情報は、シフト勤務のわずか 1 つの時間帯で採取された個人別のモニタリング試料だけであった (Haufroid et al., 1997)。

いくつかの小規模試験を取り上げた報告によると、男性 2 人を 560 mg/m³ の 2-ブトキシエタノールに 4 時間曝露させたところ、鼻や眼の刺激症状と同時に味覚障害が生じたが、溶血作用の所見は認められなかった。別の試験では、男性 2 人と女性 1 人が、960 mg/m³ の 2-ブトキシエタノールへの 4 時間曝露を、30 分の曝露休止期間を挟んで 2 回受けたが、やはり同様の影響が観察されている。490 mg/m³ で 8 時間の曝露を受けた男性 2 人と女性 2 人では、嘔吐や頭痛などの影響がみられた。いずれの被験者にも、溶血を示す臨床徴候は認められなかった (Carpenter et al., 1956)。

2-ブトキシエタノール含有洗剤を服用して自殺を図った人の症例(2-ブトキシエタノールの服用量は約 25~60 g と推定される)では、ヘモグロビン尿、赤血球減少、低血圧、代謝性アシドーシス、ショック、非心原性肺水腫、タンパク尿、肝機能検査における異常、血尿、および抑うつが報告されている (Rambourg-Schepens et al., 1988; Gijzenbergh et al., 1989; Bauer et al., 1992; Gualtieri et al., 1995, 2003; McKinney et al., 2000)。数例では血液透析が実施され、全患者が適切な治療により完全に回復した。小児科分野の中毒の調査では、2-ブトキシエタノール含有ガラス洗剤 5~300 mL を摂取した 24 人の小児の例が確認されている (Dean & Krenzelok, 1992)。最も大量に摂取していた 2 人において、溶血作用を示す所見は認められなかった。その他、いくつかの症例や横断的調査において、昏睡、代謝性アシドーシス、腎への影響や、肝酵素の値の変化(生物学的意義は未確認)など、エチレングリコール(ヒトにおける 2-ブトキシエタノール代謝物)による中毒に特徴的な影響が報告されている (Rambourg-Schepens et al., 1988; Collinot et al., 1996; Haufroid et al., 1997; Nisse et al., 1998 など)。2-ブトキシエタノールは、ヒトにおいては皮膚感作性を示さないと報告されている (Greenspan et al., 1995)。

10. 影響の評価

10.1 健康への影響の評価

10.1.1 有害性の特定と用量反応評価

ヒトにおける 2-ブトキシエタノールの潜在的な影響に関するデータは、ほとんど確認されていない。職業曝露例およびいくつかの偶発曝露例において、血液への影響が認められているが (Rambourg-Schepens et al., 1988; Gijzenbergh et al., 1989; Bauer et al., 1992; Haufroid et al., 1997)、このような調査は限られているため、2-ブトキシエタノールによる健康への有害性の特性評価は、基本的に実験動物を用いた試験に基づいている。

10.1.1.1 血液学的影響

2-ブトキシエタノールの毒性学的試験の大多数は、ラットを用いて行われており、ラットでは、最も感受性が高い標的組織は血液である。ラットを吸入、経口摂取、もしくは皮膚塗布により、2-ブトキシエタノールに単回、短期、中期、ないしは長期曝露させると、溶血性貧血に特徴的な血液パラメータの変化が観察された (Carpenter et al., 1956; Dodd et al., 1983; Bartnik et al., 1987; Ghanayem et al., 1987b; NTP, 1989)。これらの試験のいくつかでは、曝露中止後は時間の経過とともに血液変化の重症度が低減し、血液への影響は可逆的であると思われた (Grant et al., 1985; Krasavage, 1986; NTP, 1989; Ghanayem et al., 1992)。同様に、2 件の試験では、本投与の前に 2-ブトキシエタノールへの曝露を受けていたラットの方が本投与だけを受けたラットよりも血液への影響の重症度が低いという結果が得られており、耐性や自動的な防御作用が示唆されたが、そのような防御作用は、曝露と曝露の間隔が長くなると低減した。さらに、2-ブトキシエタノールへの急性曝露の前に出血させたラットでは、血液毒性の重症度が低下した (Ghanayem et al., 1992; Sivarao & Mehendale, 1995)。これらのデータから、古い赤血球の方が 2-ブトキシエタノールにより誘発される影響に対して感受性が高く (*in vitro* 試験でも証明されている)、弾力性が高い若い血球と置き換わるにつれて、血液毒性反応の重症度は低下することが示唆された。

しかし、このような可逆性や自動的な防御作用は限定的と思われ、2-ブトキシエタノールに長期間にわたって反復曝露されたラットでは観察されなかった。ラットに 2-ブトキシエタノールを 13 週間飲水投与させた試験では、全投与群の雌で、再生性溶血性貧血の症状が、試験終了時においてもなお観察された (NTP, 1993)。NTP (2000) が実施した試験の結果によると、同様の影響が、14 週間の吸入曝露を受けた同系ラットの全濃度群においても認められている。この貧血は、大球性、正色素性、反応性であると考えられる。造血亢進、腎臓や肝臓でのヘモジデリン蓄積、骨髓過形成といった、再生性貧血を示す他の指標も、雌雄

において観察されている。重篤な急性溶血に付随して発生しやすい血栓も、高濃度曝露群の雌において観察されている。さらに、NTP(2000)によって行われた長期試験では、最長2年にわたってラットを2-ブトキシエタノールに吸入曝露させ、12ヵ月間まで定期的に経過観察を実施した動物において、溶血性貧血を認めている。この貧血もやはり大球性、正色素性、反応性であり、全濃度群で観察された。重症度は曝露量に伴って上昇しており、時間が経過しても有意な改善はみられていない。

2-ブトキシエタノール誘発性の血液学的影響は、他の実験動物種でも観察されている。マウスでは、短期経口曝露により、赤血球数の減少が認められており(Nagano et al., 1979, 1984)、また、亜慢性ないしは慢性吸入曝露試験においても、血液学的パラメータの変化が報告されている(NTP, 2000)。ただし、上述したように、マウスは、2-ブトキシエタノール誘発性の血液毒性に対して、ラットより感受性が低いとみられる。血液学的影響は、ウサギ、イヌないしはサルを用いた小規模な短期試験でも認められている(Carpenter et al., 1956; Truhaut et al., 1979; Union Carbide, 1980; Tyl et al., 1984)が、得られたデータは、感受性の種差を評価するには不十分である。総じて、これらの影響は、ラットで同等もしくはより重篤な影響を示す用量よりも、高用量の場合にのみ観察されている。

また、成長中の幼若マウスおよびラットにおいても、子宮内で2-ブトキシエタノール曝露を受けた場合、血液が感受性の高い標的組織であることを示す所見が得られている。母体にも血液毒性を示した用量の2-ブトキシエタノールに曝露されたラットの胎仔において、血液学的影響が報告されている(NTP, 1989)。一方、マウスで胎仔の死亡率上昇が報告されている(Heindel et al., 1990)が、これについては、胎盤を通過した2-ブトキシエタノールまたはその代謝物BAAに誘発された重篤な貧血に付随して生じた、胎仔水腫が原因であるという仮説が立てられている(Atkins, 1999)。しかし、この試験の報告自体には、胎仔の死因についての記述はない。

2-ブトキシエタノールが複数の実験動物種に対して血液毒性を示すとする広範なデータベースが存在することと、少数ではあるが、2-ブトキシエタノールへの職業曝露もしくは偶発的曝露を受けたヒトの例において血液学的パラメータの変化がみられたという所見とを考えると、2-ブトキシエタノールは、ヒトに血液毒性を示すのではないかと考えられる。

小規模ではあるが、毒物動態学的試験や*in vitro*比較試験から得られたデータからは、ヒトは、2-ブトキシエタノール誘発性の血液毒性に対し、ラットより感受性が低い可能性が示唆されている(ただし、ヒトにおいては感受性の個人差に関するデータはほとんど確認されていない)。検討された動物の中では、ラットが最も感受性が高い種であると考えられる。

10.1.1.2 その他の非腫瘍性影響

2-ブトキシエタノールによる影響の他の標的器官として、肝臓、腎臓、脾臓、および骨髄が挙げられており、様々な動物種(ラット、マウス、ウサギ、ないしはモルモット)において、単回、短期、もしくは長期曝露で認められている(Carpenter et al., 1956; Truhaut et al., 1979; Krasavage, 1986; Bartnik et al., 1987; Ghanayem et al., 1987b; NTP, 1993, 2000)。ヘモジデリン色素沈着、造血および細胞充実度の増高、ヘモグロビン尿など、観察された影響の多くは、溶血性貧血により副次的に生じたもの、あるいは溶血性貧血に対する反応によるものと考えられ(NTP, 2000)、相対臓器重量の変化や一部の病理組織学的変化といった他の影響も、溶血が生じた用量でのみ現れている。細胞質の変化は、中期にわたって経口曝露を受けた雄ラットの肝臓において、血液パラメータが変化した用量より低用量で認められている(ただしそれらの用量で雌では血液毒性が示されている)が、こうした影響は、2-ブトキシエタノールの代謝に関わる酵素が誘導されていることと関連しているのではないかと考えられた(NTP, 1993)。

前胃も、マウスにおいて、2-ブトキシエタノールによる毒性の重要な標的臓器であった。マウスの慢性吸入試験では、炎症、上皮過形成、ないしは潰瘍の発生率上昇が認められている。雄より雌の方が感受性が高く、前胃病変の発生率や重症度には濃度関連傾向があることを示す所見がいくつか認められている。これらの影響は、血液学的変化も誘発する高濃度で中期にわたって曝露を受けたマウスやラットでも観察されている(NTP, 2000)。前胃へのこれらの影響は、マウスの同部位における腫瘍性病変とも合致する。前胃病変は、2-ブトキシエタノールを腹腔内または皮下投与されたマウスにおいても観察されている。

ラット、マウス、またはウサギを用いた、2-ブトキシエタノールの発生毒性を検討した試験において、胚毒性や胎仔毒性、もしくは奇形は、総じて母体毒性も示す用量以上でのみ観察されている(Hardin et al., 1984; Schuler et al., 1984; Wier et al., 1987; NTP, 1989; Heindel et al., 1990)。同様に、雌の繁殖能または雌雄の生殖器官への影響(一部は生物学的意義はないと考えられる)は、高い致死率が示される用量や濃度、もしくは血液毒性が示されるより高い用量や濃度の場合にのみ、観察されている(Heindel et al., 1990; NTP, 1993, 2000)。

わずかなデータによると、2-ブトキシエタノールは、血液毒性などの有害影響を示す用量以下では、免疫学的影響を誘発しないとみられる(Exon et al., 1991; Smialowicz et al., 1992)。2-ブトキシエタノールが神経系に影響を及ぼす可能性を検証するには、データが不足している。

10.1.1.3 発がん性および遺伝毒性

NTP(2000)によって行われた慢性バイオアッセイでは、腫瘍発生率が、試験で設定した高濃度側においてのみ、(多くの場合わずかに)有意に上昇した(背景対照との比較した場合に限りいくつかの例において)。

マウスについては、発がん性を示す証拠があると結論付けられている(雄の肝臓の血管肉腫と雌の前胃の扁平上皮細胞乳頭腫の発生率上昇に基づく)が、ラットの雌については、明確な証拠はないと考えられている(副腎における良性もしくは悪性褐色細胞腫の発生率のわずかな上昇に基づく)。

セクション 8.10.1 に概説した通り、2-ブトキシエタノールや BAA の前胃への蓄積は、吸入曝露の後、毛づくろいや、皮膚または毛に凝着した物質の摂取、あるいは粘液や唾液分泌物の摂取により生じる。代謝物は、細胞傷害、細胞複製の増高、および角化亢進を引き起こし、これらはマウスの試験でみられた腫瘍へと進行する変化であると考えられている。雄マウスに 2-ブトキシエタノールが誘発する肝臓がんは、セクション 8.10.2 で概説した通り、鉄が触媒する酸化ストレスやクッパー細胞の活性化が介在すると言われている。一部の *in vitro* 遺伝毒性試験では、2-ブトキシエタノールにより(高濃度において)、弱い陽性作用が誘発されており、また、代謝物 BALD は、ハムスターやヒトの培養細胞において、染色体の変化を誘発している。これらの遺伝毒性試験の所見は、標的と考えられる器官の環境に対してほとんど意義を持たないと考えられるが、腫瘍形成において 2-ブトキシエタノール代謝物と DNA の直接的な相互作用が果たし得る役割については確実に評価する必要があり、さらなる検討が望まれるところである。

10.1.2 耐容摂取量および耐容濃度の設定基準

現在あるデータに基づく、一般住民、特に 2-ブトキシエタノールを含有する消費者製品を使用する人にとって、この化学物質の重要な曝露経路は、屋内空気の吸入である。食品からの摂取は非常に考えにくく(適切なモニタリングデータは確認されていない)、低量であることが予測される(水分が食品中の主要な曝露源であると考えられるが、水分中の含量は少ない)。2-ブトキシエタノールによる健康への影響に関して、曝露量-反応関係が定量されているのは、吸入経路のみである。

ヒトに対するリスクの総合判定において、曝露量-反応を解析する際にまず重要となる影響は、ラットとマウスでみられた血液学的影響である。広範囲の試験で最低用量ならびに最低濃度において所見が一貫しているため、これらの影響が重視される。様々な血液学的評価項目に関する BMC が、長期の動物試験に基づいて導出されている。マウスにおける

前胃の非腫瘍性病変も重要影響と考えられており、この評価項目に関しても BMC が導出されている。クッパー細胞の色素沈着に関する BMC も、主として、重要と考えられる影響に関して得られた BMC との比較のために、導出されている (Appendix 5 参照)。

血液学的影響に関する TC (TC の導出については Appendix 5 を参照) は、次の様に計算される：

$$\begin{aligned} \text{TC} &= 5.3 \text{ mg/m}^3 / 0.5 \\ &= 11 \text{ mg/m}^3 \end{aligned}$$

ここで：

- 5.3 mg/m^3 は、ラットにおける長期試験 (ラットのデータはマウスのデータより充実しており堅実であると考えられる) で得られた、血液学的影響に関する BMC_{05} 値の範囲の下限値であり；
- 0.5 は総不確実性係数で、 0.5 (毒物動態学的種間変動) $\times 0.1$ (毒物動力学的種間変動) $\times 3.2$ (毒物動態学的種内変動) $\times 3.2$ (毒物動力学的種内変動) からなる。

前胃の非腫瘍性病変に関する TC は、以下の様に導出される：

$$\begin{aligned} \text{TC} &= 4.3 \text{ mg/m}^3 / 100 \\ &= 0.04 \text{ mg/m}^3 \end{aligned}$$

ここで：

- 4.3 mg/m^3 は、2-ブトキシエタノールに 2 年間曝露させた雌 B6C3F1 マウスにおいて、前胃の上皮過形成発生率に 5% の増加を生じさせる BMC (NTP, 2000) であり；
- 100 は不確実係数 (種内変動に関して 10 倍、および種間変動に関して 10 倍) である。

前胃の病変に関してこのように得られた TC は、マウスの前胃の扁平上皮細胞乳頭腫またはがんについて、安全側を考慮した値であると考えられる。2-ブトキシエタノール曝露との関連性についての根拠としては非常に弱いと思われるが、他の部位での腫瘍発生率に基づいて導出した TC の方が、前胃の腫瘍に関する TC よりも高値であった。

前胃の病変に基づく TC が、2-ブトキシエタノール誘発性の血液学的影響について導出した値の 275 分の 1 である事は、注目に値する。しかしながら、前胃の非腫瘍性病変に関する BMC_{05} は、極軽微な病変を含む、あらゆる重症度の病変を合わせた場合の発生率に基づいて導出されていることに留意すべきである。ただし、極軽微な病変を除外しても、 BMC_{05} は、ここで示した値の 3 倍以内に収まると考えられる。また、2-ブトキシエタノールへの曝露と溶血との関連性については、前胃への影響との関連性よりも、はるかに徹底して検討されており、ヒトに血液学的影響 (非常に微弱ではあるが) を及ぼすという証拠もいくつか示されている。

10.1.3 リスクの総合判定例

環境媒体中の 2-ブトキシエタノール濃度に関して得られているデータは乏しいが、それらに基づくと、カナダの一般住民では、2-ブトキシエタノールを含む空気の吸入が、主要な曝露経路と考えられる。多媒体曝露調査では、屋外空気中の 2-ブトキシエタノール平均濃度は $8.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ で、最高濃度は $243 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であったと報告されている。以下に述べる通り、これらの値は、用いた分析技法に起因して信頼性は低い、安全性を重視した値と考えられる。実際、唯一別に確認されているカナダの調査(信頼度が高い)において、発生源と推定される場所(自動車工場)の近傍で採取された屋外空気について報告されている最高濃度の方が、低値($7.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$)であった。一般的に、屋内空気による方が、屋外空気によるよりも多量の曝露を受ける。上述の多媒体曝露調査では、カナダの住宅から得た 50 試料において、2-ブトキシエタノールの平均濃度は $27.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最高濃度は $438 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。しかし、消費者製品の中には、それらの使用を介して、はるかに大量の 2-ブトキシエタノールへの曝露をもたらすものもあった。例えば、最近カナダで行われた調査では、一般的な家庭用品のいくつかから、安全を重視した推計で、短期的な屋内空気中濃度が最高 $62 \mu\text{g}/\text{m}^3$ にのぼるほどの放出があることが示されている。このような消費者製品を使用する際に、吸入および経皮曝露を介して摂取される 2-ブトキシエタノールの量は、背景/環境排出源からの摂取量よりもはるかに多かった。

得られたデータ(主として実験動物における毒性学的試験)の検討に基づくと、2-ブトキシエタノール曝露が及ぼし得るヒトへのリスクを総合判定するにあたり、血液毒性は、最も重要な影響であると考えられる。上述した様に(Appendix 5 も参照)、2-ブトキシエタノールの TC として、 $11 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($11000 \mu\text{g}/\text{m}^3$) という値が、長期曝露されたラットやマウスで観察された血液パラメータの変化に関して算定された BMC に基づいて導出されており、導出に際しては、毒物動態学および毒物動力学的な種差が考慮されている。2 年間曝露させたマウスで報告された前胃の非腫瘍性病変に関しては、より安全を重視した $0.04 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($40 \mu\text{g}/\text{m}^3$) という TC が導出されているが、この数値の信頼度は低い。

屋外空気での曝露量を TC と比較すると、周囲環境における平均的な曝露量は、血液学的影響に関する TC(信頼度が高い)も、前胃の病変に関する TC(より安全側を考慮した値)も上回らないことが示されている。同様に、多媒体曝露調査で報告された屋内空気中の平均濃度も、それらの TC 値より低い。しかしながら、多媒体曝露調査で屋外や屋内の空気について報告された最高濃度は、前胃の病変に関する TC(より安全側を考慮した値)を上回っている。

屋内空気での高濃度曝露は、2-ブトキシエタノールを含有する消費者製品を使用する際に起きやすい。実際、そのような製品を直接的に使用することによる概算の曝露量は、少数

のデータに基づくものだが、健康への有害な影響に関する TC をはるかに上回ると推定されている。数種の一般的な家庭用品からの排出量の測定値に基づく、屋内空気中の 2-ブトキシエタノールの短期的な最高濃度は、前胃の病変に関する TC(長期曝露に基づく、より安全側を考慮した値)の約 1550 倍であると推定される。消費者製品からの排出によってもたらされる屋内空気中におけるこの予測濃度は、信頼度が高い(すなわち血液学的影響に関する)TC の 6 倍である。

10.1.4 健康リスク評価における不確実性

集団曝露量の推定値は、第一に、本文書での評価において、主要な曝露媒体を決定する根拠として導出されているが、環境媒体中の 2-ブトキシエタノール濃度に関するデータが不足しているため、かなり不確実性が高い。平均曝露推定値は、カナダで実施された多媒体曝露調査の報告データに基づくものだが、この調査で採用された技法は試行的なものと考えられ、結果の信頼度は低い。例えば、回収率が比較的 low(空気中で 52%)、「ブランク」試料の濃度が高くてばらつきが認められており、これについては、一部は、試料から 2-ブトキシエタノールを抽出するために使われた脱着溶媒が標準的でないものであったためと考えられる。しかし、安全側を考慮した傾向になってしまうものの、その濃度範囲は、カナダ以外では唯一となる住居屋内空気での報告値と同様である。前述の推定値については、空気中の 2-ブトキシエタノールが経皮吸収されることによる摂取量も考慮されておらず、経皮吸収は、屋内空気からの吸入される量よりも少ないものの、かなりの量となり得る。さらに、2-ブトキシエタノール総摂取量への食品の相対的寄与分については、適切なモニタリングデータが確認されておらず、中程度の不確実性があり、さらなる検討が行われるべき領域と考えられる。

2-ブトキシエタノールを含有する製品の使用を介する曝露量の推定値に関しては、その信頼度は、そこからの放出について測定が行われて推定値導出が可能であった数製品において、低～中程度である。例えば、スプレー式洗剤を標準的に使用した際にもたらされる屋内空気中濃度の算出には、室内換気率として安全側を考慮して 0.5 回/h が採用された。1.0 回/h といった高換気率を採用すると、そのような製品を標準的に使用した際にもたらされる屋内空気濃度はおよそ 2 分の 1 になると見込まれる。一方、経皮的に取り込まれる 2-ブトキシエタノール量の推定値は、非定常状態で考える手法に基づいている。こうして得た推定値は、より安全側を考慮した別の手法を採用して推定した値と比べると、最大で 1 桁小さくなる。しかし、このような不確実性にもかかわらず、放出量の実測に基づいた上述の推定値の信頼度は、製品の成分データに基づいた推定値より高い。本文書の評価では、吸入や経皮による曝露量を、所定の作業の平均時間とおよび平均実行頻度を念頭に推算している。しかし、USEPA(1997)に報告されている 95 パーセンタイル値に基づく、

その集団の大半の群が、日常的にここで想定した時間の概ね 3~4 倍の時間、そのような作業に従事する場合があります、彼らはそれ相応のより多くの被曝を受けていることになる。また、ここで提示された数値は、潜在的に数多く存在すると思われる、消費者が入手し得る 2-ブトキシエタノール含有製品の中の、わずかな数個についての放出係数を外挿する手法に基づいていることに留意する必要がある。したがって、このグリコールエーテル化合物を含有する多くの製品について、それらを家庭で定期的に使用した場合に生ずる曝露の総量を、かなり過小評価している可能性がある。消費者製品における 2-ブトキシエタノール含量や消費者製品からの 2-ブトキシエタノールの放出に関するデータをさらに集めることが、最優先事項であると考えられる。

血液毒性が 2-ブトキシエタノールの主要かつ重要な評価項目であるということについては、複数の実験動物種での短期ないしは長期試験における所見に基づく、その確実性は中程度であるが、ヒトにおいては 2-ブトキシエタノールが血液学的影響を誘発するという所見は、わずかに確認されているだけである。実際、*in vitro* 試験で得られたデータから、ヒトはラットよりも感受性が低いことが示唆されている。血液学的影響に関しヒトの感受性が低いことは、TC 導出の際に BMC_{05} に適用される不確実性係数を小さくする根拠となり、ヒトにおける試験で得られた数少ないデータにより、この TC が保護的な値であることが示されている。化合物特異的な修正や不確実性係数(IPCS, 2005b)における種間毒物動態の成分は、設定時点が少ないデータに基づいている。しかしながら、デフォルト値とは相違する不確実性係数を得る上で、より重要な影響を及ぼす成分に関するデータベース(すなわち動力学的種間変動のデータベース)は、はるかに広範なものが存在する。

しかし、げっ歯類を用いて 12 ヶ月を超えて行われた重要な試験において、2-ブトキシエタノールの血液学的パラメータへの影響に関するデータが確認されていないことに留意する必要がある。さらに、血液検査を行った各時点における動物の群の規模が小さい。NTP (2000)による亜慢性試験では、設定された曝露濃度の数は多かったが、このデータを用いてモデル化を行っても、 BMC_{05} 領域での曝露-反応関係の特性が向上するとは思われない。

95%下側信頼限界(LCL)とは対照的に、TC は、 BMC の点推定値に基づいて導出されている。しかし、大半のパラメータについて、95% LCL は推定中間値の 3 分の 1 未満であり、95% LCL を用いても実質的に TC は変わらない。さらに、対照集団の 10%を「異常」として血液学的影響に関する BMC 値を決定した場合(上で示した導出では 5%を用いていたが)には、ばらつきは 1.5 倍以内に収まると考えられる。

マウスの前胃における非腫瘍性病変に関する BMC に基づいて設定された TC については(この影響は、ラットやマウスの亜慢性試験と、1 件だけながらマウスの慢性試験において、一貫して認められているが)、中程度~高度の不確実性がある。病変の特性から、刺激か

ら潰瘍形成や腫瘍形成へと進行することが示唆される。標的部位への到達性や有毒であると推定される代謝物の役割といった、それら病変の誘発機序に関する情報が乏しいため、ヒトとの関連性については、不明確であるが完全に除外することはできない。(ヒトで唯一適切に行われたとされる臨床試験で、眼および上気道への刺激が最も鋭敏な影響であると報告されていることは、注目に値する。) それらの病変が経口摂取によってもたらされる局所的影響であるならば、マウスは、前胃をヒトの食道と比べた場合、物質の滞留時間が長い(酸性度も低い)ため、はるかに敏感である可能性が高い。マウスは吸入によって2-ブトキシエタノールへ曝露されるため、毛づくろい行動が標的部位の曝露に寄与している可能性がある。

毛づくろい行動や粘膜線毛クリアランスを介した摂取が著しいものである場合には、空気曝露濃度を基に導出した BMC を抛りどころにして得た TC は、ヒトへのリスクを過大評価したものになると考えられる(すなわち経口摂取による曝露が加味されていない)。一方、ヒトにおける大気中 2-ブトキシエタノールの経皮吸収(ヒトの臨床的検討によれば、かなりの量、すなわち、最高で総摂取量の 27%になり得る ; Corley et al., 1997) も、TC の決定に際して考慮されてきていない。また、TC の抛りどころとなっている BMC₀₅ 値は、あらゆる程度の前胃病変を合わせ含めて導出されている。極軽微な病変を除外した場合、BMC₀₅ は、本文書で提示した値の 3 倍以内に収まると考えられる。

リスクの総合判定には、げっ歯類における長期試験に基づいて導出した TC を、2-ブトキシエタノールを含有する少数の消費者製品を使用することによって生ずる短期曝露の推定値と比較していることによる不確実性も、ある程度伴われる。しかし、推定曝露量は、平均的な使用パターンに基づいており、一般住民の中には、使用頻度が平均を上回る例(最大 22 倍)や、使用が長期間である例(4 倍以上)もあった(USEPA, 1997)。また、前述の通り、2-ブトキシエタノールを含有する製品のいくつかには、1 日中使われ得るものもあり、そうした場合には曝露の規模や期間を割り増さなくてはならない可能性もある。さらに、血液学的影響が、長期バイオアッセイでの所見と同様に、急性ないしは短期の動物試験で報告されており、長期の曝露が 2-ブトキシエタノールによる血液毒性誘発の必要条件ではないことが示されている。したがって、上述のデータに基づいてリスクの総合判定を行うことは、妥当であると考えられた。

10.2 環境への影響の評価¹

環境への影響評価については、CICAD 10(IPCS, 1998)以降改訂されていないため、本文書

¹ CICAD 10 と本 CICAD 67 の原資料の間には、環境評価において若干の相違があるが、最終結論(すなわち PNEC 値)は、同様である。

に再掲載する。CICAD 10(IPCS, 1998)の環境への影響に関するデータを、Appendix 6に示す。

10.2.1 水生環境

地表水の 2-ブトキシエタノール実測値に関するデータは、リスクの総合判定には不十分である。しかしながら、水生環境のリスク総合判定例が示されており、その中で、局所的予測環境濃度(PEC_{local})と予測無影響濃度(PNEC)の比が算出されている。

地表水の PEC_{local} は、オーストラリアのデータ(OECD, 1997)と、米国の個々の工場から1993年中に環境中へ排出されたと報告されている総量に関する情報に基づいて導出されている(Staples et al.,1998)。予測地表水濃度は、局所的河川流量に関する最も劣悪な設定を米国地質調査所のデータベースで確認し、その設定に基づいて算定した。場所別の推定が36工場について行われ、その内26カ所は廃水処理施設からの排出であり、10カ所は河川への直接排出であった。両調査ともフガシティモデル化によって2-ブトキシエタノールの環境分布を予測しているが、わずかに相違した結果が導かれている。しかし、どちらの手法から、2-ブトキシエタノールの大半(84~96%)が水圏に分布し、残りのほぼ全てが大気中に揮発すると予測されることが示されている。2-ブトキシエタノールと粒子状物質との結合は無視できる程度であり、生物濃縮も無いと考えられる。また、2-ブトキシエタノールは、微生物により容易に分解される。

地域で使用された全ての水が単一の廃水処理施設で処理されて1点から河川に放出されると仮定した場合、オーストラリアのシドニーにおける地表水の予測環境濃度(PEC)は次の様に算出される：

$$\begin{aligned} \text{PEC}_{\text{local (water)}} &= C_{\text{effluent}} / [(1 + K_{\text{p(susp)}} \times C_{\text{(susp)}}) \times D] \\ &= 50.4 \mu\text{g/L} \end{aligned}$$

ここで：

- C_{effluent} は、廃水処理施設の排水中の 2-ブトキシエタノール濃度(g/L)であり、次の様に算出される：

$$C_{\text{effluent}} = W \times (100 - P) / (100 \times Q)$$

ここで：

W = 排出率：1400 kg/日 (OECD, 1997)

P = 廃水処理施設における生分解による除去率(%) (SIMPLETREAT モデルを用いて91%とした)

Q = 廃水の量：250000 m³/日 (OECD, 1997)

- $K_{p(susp)}$ は、懸濁物質／水吸着係数であり、 $K_{p(susp)} = F_{oc(susp)} \times K_{oc}$ として算出される：

ここで：

$$F_{oc(susp)} = \text{懸濁物質中の有機炭素の画分(0.01)}$$

$$K_{oc} = 0.411 \times K_{ow}$$

ここで：

$$K_{ow} = \text{オクタノール／水分配係数(6.76)}$$

- $C_{(susp)}$ は河川水における懸濁物質の濃度(デフォルト値= 15 mg/L)
- D は河川流量に関する希釈係数(デフォルト値 = 10)

廃水処理施設における分解はこの想定の大きな要素で、全世界的にこの廃水処理レベルが達成されるわけではないと考えられないため、廃水処理が行われない(すなわち $P = 0$) と想定して計算し直すことができ、その場合 PEC は 560 $\mu\text{g/L}$ になる。この値は、すべての局所的な排出物は、都市部からの一般廃水で希釈されることを前提としている。オーストラリアのシドニーにおける個々の工場に関しては数値が得られておらず、直接河川に放流した場合の濃度は、容易には算出できない。

場所別の推定を別の手法を用いて行うにあたり (Staples et al., 1998)、814 件の排出報告例から、河川流量と最悪の場合の放出量のデータが得られることに基づいて、米国の 36 工場を選出した。算出は、現地の河川流量に基づき、10 年間におけるいずれかの 7 日間について予測された最低流量の値を用いて行われた。廃水処理システムを介して排出する施設については、分解率を 90% と想定した。算定された濃度は、流入河川による希釈は無く、流入水中では分解は生じず、水以外の媒体への分布はないと想定した場合の、「瞬間的」な値である。これらは、安全側を考慮した想定である。河川中濃度は、廃水処理をして排出した場合では 0.0002~21.7 mg/L(廃水処理を行う 26 工場での年間排出量は 18000~974000 kg)、未処理で排出した場合は 0.00001~4.66 mg/L(廃水処理を行わない 10 工場での年間放出量は 1870~35000 kg)であった。地表水について報告されている 2-ブトキシエタノールの最高濃度は、日本の林田川で廃水処理導入前の皮革工場の排水が流入した場合における、5.7mg/L であった (Yasuhara et al., 1981)。これらの地表水濃度の実測値や推定値を、Table 3 にまとめた。

Table 3: PEC/PNEC ratios.

Location	Sewage treatment	Highest concentration (mg/l)	PEC/PNEC ratio ^a
Australia ^b (Sydney)	Yes	0.05	0.3
	No	0.56	3.4
USA (site specific) ^c	Yes	21.7	131.5
	No	4.66	28.2
Japan ^d	No	5.7	34.5

^a Based on a PNEC of 165 µg/l (see text).

^b Modelled.

^c Modelled, but based on known annual release for each site.

^d Measured.

地域における水の使用／放出の数値を用いて同様の計算を行う際の指針として、Staples et al. (1998)は、0.03 m³/秒(250 万 L/日に相当)という低流速では、グリコールエーテル(放出されると 50%が 2-ブトキシエタノールになると想定)の総年間排出量が、廃水処理が行われる場合は 18000 kg、廃水処理が行われない場合は 1800 kg になると、地表水中の 2-ブトキシエタノールの瞬時的濃度が 1 mg/L に達すると試算している。

地表水の PNEC は以下様に算出されると考えられる：

$$\begin{aligned} \text{PNEC} &= (165 \text{ mg/L})/1000 \\ &= 165 \text{ } \mu\text{g/L} \end{aligned}$$

ここで

- 165 mg/L は水生種の致死評価項目 [*Leuciscus idus melanotus* (コイ科の 1 魚類)における 48 時間 LC₅₀] に関して報告されている最小影響量(Appendix 6 の Table A-1 参照)。
- 1000 は不確実性係数である。短期試験に供した生物の範疇からすると、不確実性係数 100 の適用が妥当であると考えられ、魚類で報告されている最小の LC₅₀ 値に基づくと、PNEC は 1.65 mg/L となる。しかし、汽水種はより感受性が高いという指摘もある。だが、グラスシュリンプ(*Palaemonetes pugio*)について報告されている最小 LC₅₀(96 時間 LC₅₀ = 5.4 mg/L)は、他のデータの範囲と比較して極端に外れた値であり、それに基づいて PNEC を算定することは正当とは言い難い。淡水種における最小値に 1000 という不確実性係数を適用すると、汽水無脊椎動物のうち最も感受性の高いグラスシュリンプとアメリカガキ(*Crasso streavirginica*)の 96 時間 LC₅₀(それぞれ 5.4 mg/L、89 mg/L)に関して、それぞれ 33 倍と 540 倍という安全域が生じることになり、淡水環境および汽水環境の両方について、保護的な値となる。淡水生物については、PNEC 確定に際し、藻類の生育阻害(長期的影響)の濃度の閾値を不確実性係数の根拠にすることは、妥当とは認められない。

地表水における実測濃度の最高値(5.7 mg/L)は、報告されている最小 LC₅₀ 値(グラスシュ

リンプでの 5.4 mg/L)と大体等しく、高いリスク係数が生じても驚くべきことではない。工業全般にわたって大量に使用されて地表水へ放出されれば、主として、廃水処理が行われず、河川の流量が少ない場所で、局地的に高濃度に達すると考えられる。このような状況下では、一部の水生生物種に影響を及ぼし得る濃度を超過することがあると予想される。しかし、急性毒性影響濃度の報告値の大半は 100 mg/L 以上であり、ほとんどが 800 mg/L を超えている。38 例の地表水中濃度の推定値のうち 4 例が 2 mg/L を上回り、残りの例は 1 mg/L を下回り、通常は実質的に 1 mg/L 未満である (Figure 1)。これらの推定の大半においては、河川における希釈も考慮されていない。不確実係数 100 は、毒性データの範囲を考えると、淡水生物において報告されている最小 LC₅₀ と水中濃度の典型的な推定値に対して適用しても妥当と考えられ、その場合 PEC/PNEC 比は 1 以下となる。したがって、地表水への放出の大半に関しては、リスクは低いと考えられる。また、細菌に関して唯一報告されている影響濃度は、IC₅₀ > 1000 mg/L (Union Carbide, 1989)であり、2-ブトキシエタノールが廃水処理施設の細菌に対して毒性を示すことも考えにくい。

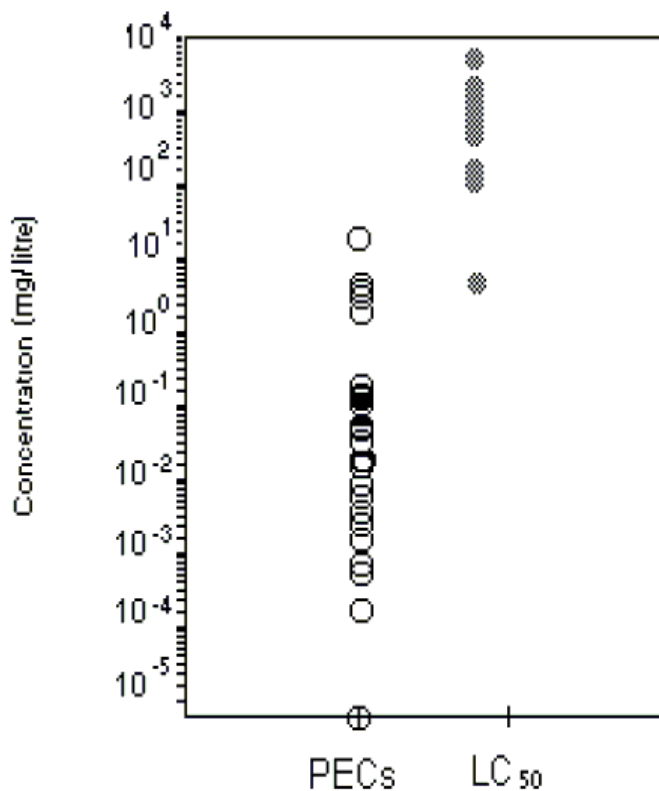


Figure 1: Plot of estimated and measured concentrations in surface waters and reported acute toxicity values for 2-butoxyethanol

10.2.2 陸生環境

データが不十分であるため、陸生生物の2-ブトキシエタノールへの曝露に関して、リスクを総合判定することはできない。オーストラリアにおける本化学物質の使用パターンに基づいて、 $537 \mu\text{g}/\text{m}^3$ という $\text{PEC}_{\text{local}(\text{air})}$ 値が報告されている (OECD, 1997)。入手できた観測データは少ないが、この予測濃度は、周辺空気での実測されている値よりもはるかに高い (セクション 6 参照)。2-ブトキシエタノールの大気中半減期は 1 日未満であると予測されており、これらの値は、環境的意義を全く有していないと考えられる。

11. 化学物質の適正管理に関する国際機関間プログラム(IOMC)機関によるこれまでの評価

国際がん研究機関 (IARC, 2004) は、ヒトについては「証拠が不十分」、実験動物については「証拠が乏しい」ため、2-ブトキシエタノールを「ヒトに対する発がん性に関して分類不能」としている。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) や FAO/WHO 合同残留農薬会議 (JMPR) による評価は、確認できなかった。スクリーニング用情報データセット (SIDS) の初期評価報告書は、OECD の高生産量化学物質点検プログラムのもとに作成されている (OECD, 1997)。国際的な危険有害性に関する分類と表示についての情報は、この文書に再掲載した国際化学物質安全性カード中に記載されている。

REFERENCES

- Aasmoe L, Winberg J-O, Aarbakke J (1998) The role of liver alcohol dehydrogenase isoenzymes in the oxidation of glycol ethers in male and female rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 150:86–90.
- Amoore JE, Hautala E (1983) Odor as an aid to chemical safety: odor threshold compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *Journal of Applied Toxicology*, 36(6):272–290.
- Angerer J, Lichterbeck E, Begerow J, Jekel S, Lehnert G (1990) Occupational chronic exposure to organic solvents: XIII. Glycol ether exposure during the production of varnishes. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 62(2):123–126.
- ASTER (1996) *ASTER (Assessment Tools for the Evaluation of Risk) ecotoxicity profile*. Duluth, MN, United States Environmental Protection Agency, National Health and Environmental Effects Research Laboratory.
- Atkins HL (1999) Personal communication (letter dated 25 March 1999). Ottawa, Ontario, Ottawa Hospital, General Campus, Bone Marrow Transplantation and Cancer Research [cited in Environment Canada & Health Canada, 2002].
- ATSDR (1996) *Toxicological profile for 2-butoxyethanol and 2-butoxyethanol acetate (draft)*. Atlanta, GA, United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, August.
- ATSDR (1998) *Toxicological profile for 2-butoxyethanol and 2-butoxyethanol acetate*. Atlanta, GA, United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Bartnik FG, Reddy AK, Klecak G, Zimmermann V, Hostynek JJ, Kunstler K (1987) Percutaneous absorption, metabolism, and hemolytic activity of *n*-butoxyethanol. *Fundamental and Applied Toxicology*, 8:59–70.
- Bauer PH, Weber M, Mur JM, Protois JC, Bollaert PE, Condi A, Larcan A, Lambert H (1992) Transient noncarcinogenic pulmonary edema following massive ingestion of ethylene glycol butyl ether. *Intensive Care Medicine*, 18:250–251.
- Beihoffer J, Ferguson C (1994) Determination of selected carboxylic acids and alcohols in groundwater by GC-MS. *Journal of Chromatographic Science*, 32:102–106.
- Bormett GA, Bartels MJ, Markham DA (1995) Determination of 2-butoxyethanol and butoxyacetic acid in rat and human blood by gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography*, B665:315–325.
- Bridie AL (1979) The acute toxicity of some petrochemicals to fish. *Water Research*, 13:623–626.
- Bringmann G, Kuhn R (1977) Results of the damaging effects of water pollutants on *Daphnia magna*. *Zeitschrift für Wasser und Abwasser Forschung*, 10:161–166.
- Bringmann G, Kuhn R (1980a) Comparison of the toxicity thresholds of water pollutants to bacteria, algae, and protozoa in the cell multiplication test. *Water Research*, 14:231–241.

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART D. 2-Butoxyethanol (Update)

- Bringmann G, Kuhn R (1980b) Determination of the toxicity of water pollutants to protozoa. II. Bacteriovorous ciliates. *Zeitschrift für Wasser und Abwasser Forschung*, 13:26–31.
- Bringmann G, Kuhn R (1982) Results of the toxic action of water pollutants on *Daphnia magna* Straus tested by an improved standardized procedure. *Zeitschrift für Wasser und Abwasser Forschung*, 15:1–6.
- Brinke JT (1995) *Development of new VOC exposure metrics and their relationship to "sick building syndrome" symptoms* [Ph.D. thesis]. Berkeley, CA, University of California.
- Cao XL (1999) *Emissions of glycol ethers from consumer products — a final report for 1998/1999 CEPA project*. Ottawa, Ontario, Health Canada, June.
- Carpenter CP, Pozzani UC, Woil CS, Nair JH, Keck GA, Smyth HF Jr (1956) The toxicity of butyl cellosolve solvent. *American Medical Association Archives of Industrial Health*, 14:114–131.
- Castle L, Offen CP, Baxter MJ, Gilbert J (1997) Migration studies from paper and board food packaging materials. 1. Compositional analysis. *Food Additives and Contaminants*, 14(1):35–44.
- CCPA (1997) *Reducing emissions 4. A Responsible Care initiative. 1995 emissions inventory and five year projections*. Ottawa, Ontario, Canadian Chemical Producers' Association.
- CCPA (1999a) *Reducing emissions 6. A Responsible Care initiative. 1997 emissions inventory and five year projections*. Ottawa, Ontario, Canadian Chemical Producers' Association.
- CCPA (1999b) *Reducing emissions 7. A Responsible Care initiative. 1998 emissions inventory and five year projections*. Ottawa, Ontario, Canadian Chemical Producers' Association.
- CEFIC (1995) *CEFIC Document 486/95/7/stat/year, Oxygenated Solvents S.G. — Statistical Investigation 1994*. Brussels, European Chemical Industry Council, 23 February 1995 [cited in OECD, 1997].
- Chiewchanwit T, Au WW (1995) Mutagenicity and cytotoxicity of 2-butoxyethanol and its metabolite, 2-butoxyacetaldehyde, in Chinese hamster (CHO-AS52) cells. *Mutation Research*, 334(13):341–346.
- Ciccioli P, Brancaleoni E, Cecinato A, Sparapani R, Frattoni M (1993) Identification and determination of biogenic and anthropogenic volatile organic compounds in forest areas of northern and southern Europe and a remote site of the Himalaya region by high-resolution gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography*, 643:55–69.
- Ciccioli P, Cecinato A, Brancaleoni E, Frattoni M, Bruner F, Maione M (1996) Occurrence of oxygenated volatile organic compounds (VOC) in Antarctica. *International Journal of Analytical Chemistry*, 62:245–253.
- CMA (1983) *90-day subchronic dermal toxicity study in rabbits with ethylene glycol monobutyl ether*. Washington, DC, Chemical Manufacturers Association [cited in Tyler, 1984].
- CMA (1994) *HEDSET for ethylene glycol butyl ether*. Prepared for the European Union Existing Substances Programme. Washington, DC, Chemical Manufacturers Association.
- Collinot JP, Collinot F, Deschamps D, Decolin G, Siest G, Gatteau MM (1996) Evaluation of urinary D-glucuronic acid excretion in workers exposed to butyl glycol. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 48:349–358.
- Conor Pacific (1998) *A report on multimedia exposures to selected PSL2 substances*. Prepared on contract by Conor Pacific Environmental Technologies Inc. for Health Canada (Project No. 741-6705) [cited in Environment Canada & Health Canada, 2002].
- Corley RA, Bormett GA, Ghanayem BI (1994) Physiologically-based pharmacokinetics of 2-butoxyethanol and its major metabolite, 2-butoxyacetic acid, in rats and humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 129(1):61–79.
- Corley RA, Markham DA, Banks C, Delorme P, Masterman A, Houle JM (1997) Physiologically-based pharmacokinetics and the dermal absorption of 2-butoxyethanol vapor by humans. *Fundamental and Applied Toxicology*, 39:120–130.
- Crump KS, Van Landingham C (1996) *BENCH_C: A Fortran program to calculate benchmark doses from continuous data*. Ruston, LA, ICF Consulting.
- Daisey JM, Hodgeson AT, Fisk WJ, Mendell MJ, TenBrinke J (1994) Volatile organic compounds in twelve California office buildings: classes, concentrations and sources. *Atmospheric Environment*, 28(22):3557–3562.
- Dawson GW, Jennings AL, Drozdowski D, Rider E (1977) The acute toxicity of 47 industrial chemicals to fresh and saltwater fishes. *Journal of Hazardous Materials*, 1:303–318.
- Dean BS, Krenzelok EP (1992) Clinical evaluation of pediatric ethylene glycol monobutyl ether poisonings. *Journal of Toxicology and Clinical Toxicology*, 30(4):557–563.
- De Bortoli M, Knöppel H, Pecchio E, Peil A, Rogora L, Schauenburg H, Schlitt H, Vissers H (1986) Concentrations of selected organic pollutants in indoor and outdoor air in northern Italy. *Environment International*, 12:343–350 [cited in Environment Canada & Health Canada, 2002].
- Dill DC (1995) *Environmental summary for Dowanol EB and DB glycol ethers*. Unpublished report. Midland, MI, Dow Chemical Company.
- Dill JA, Lee KM, Bates DJ, Anderson DJ, Johnson RE, Chou BJ, Burka LT, Roycroft JH (1998) Toxicokinetics of inhaled 2-butoxyethanol and its major metabolite, 2-butoxyacetic acid, in F344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 153:227–242.
- Dodd DE, Snelling WM, Maronpot RR, Ballentyne B (1983) Ethylene glycol monobutyl ether: acute 9-day and 90-day vapor inhalation studies in Fischer 344 rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 68:405–414.
- Doe JE (1984) Further studies on the toxicology of the glycol ethers with emphasis on rapid screening and hazard assessment. *Environmental Health Perspectives*, 57:199–206.
- Dow (1979) *Toxicity of Dowanol EB to freshwater organisms*. Unpublished report. Midland, MI, Dow Chemical Company (Report No. ES-330).
- Dow (1988) *Dowanol EB glycol ether: evaluation of the toxicity to the green alga, Selenastrum capricornutum*. Unpublished report. Midland, MI, Dow Chemical Company.
- ECETOC (1994) *Butoxyethanol criteria document. Including a supplement for 2-butoxyethyl acetate*. Brussels, European Chemical Industry Ecology and Toxicology Centre, April (Special Report No. 7).

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART D. 2-Butoxyethanol (Update)

- Elias Z, Daniere MC, Marande AM, Poirot O, Terzetti F, Schneider O (1996) Genotoxic and/or epigenetic effects of some glycol ethers: results of different short-term tests. *Occupational Hygiene*, 2:187–212.
- Elliott BM, Ashby J (1997) Review of the genotoxicity of 2-butoxyethanol. *Mutation Research*, 387:89–96.
- Environment Canada (1997a) *Results of the CEPA Section 16 notice respecting the second Priority Substances List and di(2-ethylhexyl)phthalate*. Hull, Quebec, Environment Canada, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Use Patterns Section.
- Environment Canada (1997b) Notice respecting the second Priority Substances List and di(2-ethylhexyl)phthalate. *Canada Gazette*, Part I, 15 February 1997, pp. 366–368.
- Environment Canada (1997c) *Canadian Environmental Protection Act, Priority Substances List supporting documentation — 2-Butoxyethanol*. Vol. 2 (draft). Hull, Quebec, Environment Canada, pp. 187–212.
- Environment Canada (1999) *Canadian Environmental Protection Act, Priority Substances List supporting documentation for the environmental assessment of 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol*. Hull, Quebec, Environment Canada, Commercial Chemicals Evaluation Branch.
- Environment Canada, Health Canada (2002) *Canadian Environmental Protection Act, 1999. Priority Substances List assessment report: 2-Butoxyethanol*. Ottawa, Ontario, Government of Canada.
- Exon JH, Mather GG, Bussiere JL, Olson DP, Talcott PA (1991) Effects of subchronic exposure of rats to 2-methoxyethanol or 2-butoxyethanol: thymic atrophy and immunotoxicity. *Fundamental and Applied Toxicology*, 16(4):830–840.
- Foster PMD, Lloyd SC, Blackburn DM (1987) Comparison of the in vivo and in vitro testicular effects produced by methoxy-, ethoxy- and n-butoxy acetic acids in the rat. *Toxicology*, 43:17–30.
- Ghanayem BI (1989) Metabolic and cellular basis of 2-butoxyethanol-induced hemolytic anemia in rats and assessment of human risk in vitro. *Biochemical Pharmacology*, 38(10):1679–1684.
- Ghanayem BI, Sullivan CA (1993) Assessment of the haemolytic activity of 2-butoxyethanol and its major metabolite, butoxyacetic acid, in various mammals including humans. *Human Experimental Toxicology*, 12(14):305–311.
- Ghanayem BI, Burka LT, Sanders JM, Matthews H (1987a) Metabolism and disposition of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) in rats. *Drug Metabolism and Disposition*, 15:478–484.
- Ghanayem BI, Blair PC, Thompson MB, Maronpot RR, Matthews HB (1987b) Effect of age on the toxicity and metabolism of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 91:222–234.
- Ghanayem BI, Ward SM, Blair PC, Matthews HB (1990) Comparison of the hematologic effects of 2-butoxyethanol using two types of hematology analyzers. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 106(2):341–345.
- Ghanayem BI, Sanchez IM, Matthews HB (1992) Development of tolerance to 2-butoxyethanol-induced hemolytic anemia and studies to elucidate the underlying mechanisms. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 112(2):198–206.
- Ghanayem BI, Ward SM, Chanas B, Nyska A (2000) Comparison of the acute hematotoxicity of 2-butoxyethanol in male and female F344 rats. *Human and Experimental Toxicology*, 19:185–192.
- Gijsenbergh FP, Jenco M, Veulemans H, Groesenken D, Verberckmoes R, Delooz HH (1989) Acute butyl-glycol intoxication: a case report. *Human Toxicology*, 8:243–245.
- Gingell R, Boatman RJ, Lewis S (1997) *Comparative acute toxicity of ethylene glycol mono-n-butyl ether in several species*. Arlington, VA, Chemical Manufacturers Association.
- Gollapudi BB, Barber ED, Lawlor TE, Lewis SA (1996) Re-examination of the mutagenicity of ethylene glycol monobutyl ether to *Salmonella* tester strain TA97a. *Mutation Research*, 370:61–64.
- Grant D, Slush S, Jones HB, Gangolli SD, Butler WH (1985) Acute toxicity and recovery in the hemopoietic system of rats after treatment with ethylene glycol monomethyl and monobutyl ethers. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 77:187–200.
- Green CE, Gordon GR, Cohen PM, Nolen HW, Peters JH, Tyson CA (1996) In vitro metabolism of glycol ethers by human and rat hepatocytes. *Occupational Hygiene*, 2:67–75.
- Green T, Toghiani A, Lee R, Moore R, Foster J (2002) The development of forestomach tumours in the mouse following exposure to 2-butoxyethanol by inhalation: studies on the mode of action and relevance to humans. *Toxicology*, 180:257–273.
- Greenspan AH, Reardon RC, Gingell R, Rosica KA (1995) Human repeated insult patch test of 2-butoxyethanol. *Contact Dermatitis*, 33:59–60.
- Groeseneken D, Van Vliem E, Veulemans H, Masschelein R (1986) Gas chromatographic determination of methoxyacetic and ethoxyacetic acid in urine. *British Journal of Industrial Medicine*, 43:62–65.
- Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, Van Vliem E (1989) An improved method for the determination in urine of alkoxyacetic acids. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 61:249–254.
- Gualtieri J, Harris C, Roy R, Corley R, Manderfield C (1995) Multiple 2-butoxyethanol intoxications in the same patient: clinical findings, pharmacokinetics, and therapy. *Journal of Toxicology and Clinical Toxicology*, 33(5):550–551.
- Gualtieri JF, DeBoer MD, Harris CR, Corley R (2003) Repeated ingestion of 2-butoxyethanol: case report and literature review. *Journal of Toxicology and Clinical Toxicology*, 41(1):57–62.
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *American Journal of Industrial Medicine*, 23:711–719.
- Hardin BD, Goad PT, Burg JR (1984) Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats. *Environmental Health Perspectives*, 57:69–74.
- Haufrond V, Thirion F, Mertens P, Buchet JP, Lison D (1997) Biological monitoring of workers exposed to low levels of 2-butoxyethanol. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 70:232–236.

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART D. 2-Butoxyethanol (Update)

- Health Canada (1998a) Personal communication on glycol ethers in cosmetics products from C. Denman, Health Protection Branch, Ottawa, Ontario [cited in Environment Canada & Health Canada, 2002].
- Health Canada (1998b) *Exposure factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada* (draft). Ottawa, Ontario, Health Canada, Environmental Health Directorate, Priority Substances Section, March [cited in Environment Canada & Health Canada, 2002].
- Heindel JJ, Lamb JC IV, Chapin RE, Gulati DK, Hope E, George J, Jameson CW, Teague J, Schwetz BA (1989) *Reproductive toxicity testing by continuous breeding: Test protocol in Swiss (CD-1) mice*. Available from National Technical Information Service, United States Department of Commerce, Springfield, VA (NTIS No. PB89152451AS).
- Heindel JJ, Gulati DK, Russell VS, Reel JR, Lawton AD, Lamb JC IV (1990) Assessment of ethylene glycol monobutyl and monophenyl ether reproductive toxicity using a continuous breeding protocol in Swiss CD-1 mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 15(4):683–696.
- Hoflack JC, Lambolez L, Elias Z, Vasseur P (1995) Mutagenicity of ethylene glycol ethers and of their metabolites in *Salmonella typhimurium* his⁻. *Mutation Research*, 341(4):281–287.
- Howard PH, Boethling RS, Jarvis WF, Meylan WM, Michalenko EM (1991) *Handbook of environmental degradation rates*. Chelsea, MI, Lewis Publishers Inc.
- Howe RB (1995) *THRESH: A computer program to compute a reference dose from quantal animal toxicity data using the benchmark dose method*. Ruston, LA, KCF Kaiser Engineers, Inc.
- IARC (2004) *Formaldehyde, 2-butoxyethanol, and 1-tert-butoxy-2-propanol*. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 88) (in preparation; <http://www-cie.iarc.fr/htdocs/indexes/vol88index.html>).
- IPCS (1998) *2-Butoxyethanol*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Concise International Chemical Assessment Document 10).
- IPCS (2003) *2-Butoxyethyl acetate*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (International Chemical Safety Card 0839; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc08/icsc0839.pdf).
- IPCS (2005a) *Ethylene glycol monobutyl ether*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (International Chemical Safety Card 0059; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc00/icsc0059.pdf).
- IPCS (2005b) *Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration–response assessment*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Harmonization Project Document No. 2).
- Jay K, Stieglitz L (1995) Identification and quantification of volatile organic components in emissions of waste incineration plants. *Chemosphere*, 30:1249–1260.
- Johanson G (1988) *Toxicokinetics of butoxyethanol. Uptake, distribution, metabolism, and excretion in man and laboratory animals*. Solna, National Institute of Occupational Health, 78 pp. (Arbete Och Halsa 3).
- Johanson G (1994) Inhalation toxicokinetics of butoxyethanol and its metabolite butoxyacetic acid in the male Sprague-Dawley rat. *Archives of Toxicology*, 68(9):588–594.
- Johanson G, Boman A (1991) Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol vapor in human subjects. *British Journal of Industrial Medicine*, 48(11):788–792.
- Johanson G, Fernström P (1988) Influence of water on the percutaneous absorption of 2-butoxyethanol in guinea pigs. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 14:95–100.
- Johanson G, Kronborg H, Naslund PH, Nordqvist MB (1986) Toxicokinetics of inhaled 2-butoxyethanol (ethylene glycol monobutyl ether) in man. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 12:594–602.
- Johanson G, Boman A, Dynesius B (1988) Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol in man. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 14:101–109.
- Jones K, Cocker J, Dodd LJ, Fraser I (2003) Factors affecting the extent of dermal absorption of solvent vapours: a human volunteer study. *Annals of Occupational Hygiene*, 47:145–150.
- Jonsson AK, Steen G (1978) *n*-Butoxyacetic acid, a urinary metabolite from inhaled *n*-butoxyethanol (butylcellosolve). *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 42:354–356.
- Junke I, Ludemann D (1978) Results of the examination of the effects of 200 chemical compounds on fish toxicity using the golden orfe test. *Zeitschrift für Wasser und Abwasser Forschung*, 11:161–164.
- Keith G, Coulais C, Ederh A, Bottin MC, Rihn B (1996) Ethylene glycol monobutyl ether has neither epigenetic nor genotoxic effects in acute treated rats and in subchronic treated v-Ha-ras transgenic mice. *Occupational Hygiene*, 2:237–249.
- Kennah HE II, Hignet S, Laux PE, Dorko JD, Barrow CS (1989) An objective procedure for quantitating eye irritation based upon changes of corneal thickness. *Fundamental and Applied Toxicology*, 12(2):258–268.
- Kennedy ER, O'Connor PF, Grote AA (1990) Application of multidimensional gas chromatography–mass spectrometry to the determination of glycol ethers in air. *Journal of Chromatography*, 522:303–333.
- Koenemann H (1981) Quantitative structure–activity relationships in fish toxicity studies. Part 1. Relationships for 50 industrial pollutants. *Toxicology*, 19:209–221.
- Krasavage WJ (1986) Subchronic oral toxicity of ethylene glycol monobutyl ether in male rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 6:349–355.
- Leaf DA (1985) *Glycol ethers: an overview*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Office of Pesticides and Toxic Substances.
- Lee KM, Dill JA, Chou BJ, Roycroft JH (1998) Physiological based pharmacokinetic model for chronic inhalation of 2-butoxyethanol. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 153:211–226.
- McGregor DB (1984) The genotoxicity of glycol ethers. *Environmental Health Perspectives*, 57:97–103.

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART D. 2-Butoxyethanol (Update)

- McKinney PE, Palmer RB, Blackwell W, Benson BE (2000) Butoxyethanol ingestion with prolonged hyperchloremic metabolic acidosis treated with ethanol therapy. *Clinical Toxicology*, 38(7):787–793.
- Medinsky MA, Singh G, Bechtold WE, Bond JA, Sabourin PJ, Birnbaum LS, Henderson RF (1990) Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F344/N rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 102(3):443–455.
- Morris BJ, Shipp BK, Bartow TA, Baylock BL (1996) Oral exposure to 2-butoxyethanol alters immune response in BALB/c mice. *Toxicologist*, 30(1–2):342 (Abstract 1756).
- Nagano K, Nakayama E, Koyano M, Oobayashi H, Adachi H, Yamada T (1979) Mouse testicular atrophy induced by ethylene glycol monoalkyl ethers. *Japanese Journal of Industrial Health*, 21:29–35.
- Nagano K, Nakayama E, Koyano M, Oobayashi H, Nishazawa T, Okuda H, Yamazaki K (1984) Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. *Environmental Health Perspectives*, 57:75–84.
- Nelson BR, Setzer JV, Brightwell WS, Mathinos PR, Kuczuk MH, Weaver TE, Goad PT (1984) Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats. *Environmental Health Perspectives*, 57:261–271.
- NICNAS (1996) *Priority Existing Chemicals, Chemical No. 6. 2-Butoxyethanol in cleaning products*. Canberra, Australian Government Publishing Service, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme.
- NIOSH (1983) *National Occupational Exposure Survey (NOES), 1981–83: estimated total and female employees, actual observation and trade-named exposure to EGEE, EGHE, EGBE, and their acetates*. Unpublished database. Cincinnati, OH, United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Surveillance, Hazard Evaluations, and Field Studies, Surveillance Branch.
- NIOSH (1990) *Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to ethylene glycol monobutyl ether and ethylene glycol monobutyl ether acetate*. Cincinnati, OH, United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Standards Development and Technology Transfer (DHHS [NIOSH] Publication No. 90-118).
- NIOSH (1994) *Manual of analytical methods*, 4th ed. Cincinnati, OH, United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health (DHHS [NIOSH] Publication No. 94-113).
- Nisse P, Coquelle-Couplet V, Forceville X, Mathieu-Nolf M (1998) Renal failure after suicidal ingestion of window cleaner. A case report. *Veterinary and Human Toxicology*, 40(3):173.
- Norbäck D, Wieslander G, Edling C (1995) Occupational exposure to volatile organic compounds (VOCs) and other air pollutants from the indoor application of water-based paints. *Annals of Occupational Hygiene*, 39(6):783–794.
- Norbäck D, Wieslander G, Edling C, Johanson G (1996) House painters' exposure to glycols and glycol ethers from water-based paints. *Occupational Hygiene*, 2:111–117.
- NTP (1989) *Teratologic evaluation of ethylene glycol monobutyl ether (CAS No. 111-76-2) administered to Fischer-344 rats on either gestational days 9 through 11 or days 11 through 13*. Research Triangle Park, NC, National Institutes of Health, National Toxicology Program (PB89-165849).
- NTP (1993) *NTP technical report on toxicity studies of ethylene glycol ethers 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice*. Research Triangle Park, NC, United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NIH Publication No. 93-3349).
- NTP (2000) *Toxicology and carcinogenesis studies of 2-butoxyethanol (CAS no. 111-76-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies)*. Research Triangle Park, NC, United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTP TR 484).
- OECD (1997) *Screening information dataset (SIDS) initial assessment report on 2-butoxyethanol*. 6th SIDS Initial Assessment Meeting. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development.
- OECD (2005) *Screening information dataset (SIDS) initial assessment report on monoethyleneglycols category*. 15th SIDS Initial Assessment Meeting. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development.
- OMEE (1994) *Windsor Air Quality Study: TAGA 6000 survey results*. Toronto, Ontario, Queen's Printer for Ontario; Ontario Ministry of Environment and Energy, Windsor Air Quality Committee (PIBS 3152E; ISBN 0-7778-2831-6) [cited in Environment Canada & Health Canada, 2002].
- OMEE (1996) Personal communication, dated 20 June 1996, from J. McGrachan, Ontario Ministry of Environment and Energy, Etobicoke, Ontario, to J. Sealy, Health Canada, Ottawa, Ontario, concerning concentration of 2-butoxyethanol in water samples [cited in Environment Canada & Health Canada, 2002].
- OSHA (1990) *2-Butoxyethanol (butyl cellosolve) and 2-butoxyethyl acetate (butyl cellosolve acetate)*. Salt Lake City, UT, United States Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, Organic Methods Evaluation Branch, OSHA Analytical Laboratory.
- Park J, Kamendulis LM, Klaunig JE (2002) Mechanisms of 2-butoxyethanol carcinogenicity: studies on Syrian hamster embryo (SHE) cell transformation. *Toxicological Sciences*, 68:43–50.
- Plehn W (1990) Solvent emission from paints. In: *Proceedings of the 5th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Indoor Air '90, Vol. 3*. Toronto, Ontario, July, pp. 563–568.
- Poet TS, Soelberg JJ, Weitz KK, Mast TJ, Miller RA, Thrall BD, Corley RA (2003) Mode of action and pharmacokinetic studies of 2-butoxyethanol in the mouse with an emphasis on forestomach dosimetry. *Toxicological Sciences*, 71:176–189.
- Price KS, Waggy GT, Conway RA (1974) Brine shrimp bioassay and seawater BOD of petrochemicals. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 46:63–77.
- Rambourg-Schepens MD, Buffet M, Bertault R, Jaussaud M, Journe B, Fay R, Lamiable D (1988) Severe ethylene glycol butyl ether poisoning. Kinetics and metabolic pattern. *Human Toxicology*, 7:187–189.

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART D. 2-Butoxyethanol (Update)

- Rettenmeier AW, Hennigs R, Wodarz R (1993) Determination of butoxyacetic acid and *n*-butoxyacetylglutamine in urine of lacquerers exposed to 2-butoxyethanol. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 65(1) (Suppl.):S151–S153.
- Rowe VK, Wolf MA (1982) Derivatives of glycols. In: Clayton GD, Clayton EF, eds. *Patty's industrial hygiene and toxicology*, 3rd rev. ed. Vol. 2. New York, NY, John Wiley and Sons, pp. 3909–4052.
- Sakai T, Araki T, Masuyama Y (1993) Determination of urinary alkoxyacetic acid by rapid and simple method for biological monitoring of workers exposed to glycol ethers and their acetates. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 64:495–498.
- Sakai T, Araki T, Morita Y, Masuyama Y (1994) Gas chromatographic determination of butoxyacetic acid after hydrolysis of conjugated metabolites in urine from workers exposed to 2-butoxyethanol. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 66:249–254.
- Sax NI, Lewis RJ (1987) *Hawley's condensed chemical dictionary*, 11th ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold Company, pp. 488–489.
- Schuler RL, Hardin BD, Niemeier RW, Booth G, Hazelden K, Piccirillo V (1984) Results of testing 15 glycol ethers in a short-term in vivo reproductive toxicity assay. *Environmental Health Perspectives*, 57:141–146.
- Shields HC, Fleischer DM, Weschler CJ (1996) Comparisons among VOCs measured in three types of U.S. commercial buildings with different occupant densities. *Indoor Air*, 6:2–17.
- Shyr LJ, Sabourin PJ, Medinsky MA, Birnbaum LS, Henderson RF (1993) Physiologically-based modeling of 2-butoxyethanol disposition in rats following different routes of exposure. *Environmental Research*, 63(2):202–218.
- Siesky AM, Kamendulis LM, Klaunig JE (2002) Hepatic effects of 2-butoxyethanol in rodents. *Toxicological Sciences*, 70:252–260.
- Singh P, Zhao S, Baylock BL (2001) Topical exposure to 2-butoxyethanol alters immune responses in female BALB/c mice. *International Journal of Toxicology*, 20:383–390.
- Singh P, Morris B, Zhao S, Baylock BL (2002) Suppression of the contact hypersensitivity response following topical exposure to 2-butoxyethanol in female BALB/c mice. *International Journal of Toxicology*, 21:107–115.
- Sivarao DV, Mehendale HM (1995) 2-Butoxyethanol autoprotection is due to resilience of newly formed erythrocytes to hemolysis. *Archives of Toxicology*, 69:526–532.
- Smallwood AW, DeBord KE, Lowry LK (1984) Analyses of ethylene glycol monoalkyl ethers and their proposed metabolites in blood and urine. *Environmental Health Perspectives*, 57:249–253.
- Smallwood AW, DeBord KE, Burg J, Moseley C, Lowry LK (1988) Determination of urinary 2-ethoxyacetic acid as an indicator of occupational exposure to 2-ethoxyethanol. *Applied Industrial Hygiene*, 3(2):47–50.
- Smialowicz RJ, Williams WC, Riddle HH, Andres DL, Luebke RW, Copeland CB (1992) Comparative immunosuppression of various glycol ethers orally administered to Fischer 344 rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 18(4):621–627.
- Sohnlein B, Letzel S, Wette D, Rüdiger HW, Angerer J (1993) XIV. Examinations concerning the evaluation of a limit value for 2-ethoxyethanol and 2-ethoxyethylacetate and the genotoxic effects of these glycol ethers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 64(7):479–484.
- SRC (1988) *Syracuse Research Corporation calculated values*. Syracuse, NY, Syracuse Research Corporation [cited in Environment Canada & Health Canada, 2002].
- Staples CA, Boatman RJ, Cano ML (1998) Ethylene glycol ethers: An environmental risk assessment. *Chemosphere*, 36:1585–1613.
- Stemmler K, Mengen DJ, Kinnison DJ, Kerr JA (1997) OH radical-initiated oxidation of 2-butoxyethanol under laboratory conditions related to the troposphere: product studies and proposed mechanism. *Environmental Science and Technology*, 31:1496–1504.
- Truhaut R, Dutertre-Catella H, Phu-Lich N, Huyen VN (1979) Comparative toxicological study of ethylglycol acetate and butylglycol acetate. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 51:117–127.
- Tuazon EC, Aschmann SM, Atkinson R (1998) Products of the gas-phase reactions of the OH radical with 1-methoxy-2-propanol and 2-butoxyethanol. *Environmental Science and Technology*, 32:3336–3345.
- Tyl RW, Millicovsky G, Dodd DE, Pritts IM, France KA, Fisher LC (1984) Teratologic evaluation of ethylene glycol monobutyl ether in Fischer 344 rats and New Zealand white rabbits following inhalation exposure. *Environmental Health Perspectives*, 57:47–68.
- Tyler TR (1984) Acute and subchronic toxicity of ethylene glycol monobutyl ether. *Environmental Health Perspectives*, 57:185–191.
- Udden MM (1994) Hemolysis and deformability of erythrocytes exposed to butoxyacetic acid, a metabolite of 2-butoxyethanol: II. Resistance in red blood cells from humans with potential susceptibility. *Journal of Applied Toxicology*, 14(2):97–102.
- Udden MM (1996) Effects of butoxyacetic acid on human red cells. *Occupational Hygiene*, 2:283–290.
- Udden MM (2000) Rat erythrocyte morphological changes after gavage dosing with 2-butoxyethanol: a comparison with the *in vitro* effects of butoxyacetic acid on rat and human erythrocytes. *Journal of Applied Toxicology*, 20:381–387.
- Udden MM (2002) In vitro sub-hemolytic effects of butoxyacetic acid on human and rat erythrocytes. *Toxicological Sciences*, 69:258–264.
- Udden MM, Patton CS (1994) Hemolysis and deformability of erythrocytes exposed to butoxyacetic acid, a metabolite of 2-butoxyethanol: I. Sensitivity in rats and resistance in normal humans. *Journal of Applied Toxicology*, 14(2):91–96.
- Unilever (1989) *2-Butoxyethanol: Skin sensitisation study in guinea-pigs*. United Kingdom, Unilever Research [cited in ECETOC, 1994].
- Union Carbide (1980) *Butyl cellosolve: 9-day repeated dermal application to rabbits*. South Charleston, WV, Union Carbide Corporation, Corporate Applied Toxicology (Bushy Run Research Center Project Report 43-76) [cited in Tyler, 1984].

CICAD No. 67 Selected 2-Alkoxyethanols
PART D. 2-Butoxyethanol (Update)

- Union Carbide (1989) *Ecological fate and effects data on four selected glycol ether products*. Unpublished report. South Charleston, WV, Union Carbide Chemicals and Plastic Co. Inc.
- USEPA (1979) *Ice fog suppression using thin chemical films*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, January. Available from National Technical Information Service, United States Department of Commerce, Springfield, VA (NTIS Report PB-294 275).
- USEPA (1984) *Acute toxicity studies on Wellaid 31*. Study submitted to the United States Environmental Protection Agency by Amoco Corporation [cited in OECD, 1997].
- USEPA (1992) *Dermal exposure assessment: principles and applications. Interim report*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Exposure Assessment Group, January (EPA/600/8-91/011B) [cited in Environment Canada & Health Canada, 2002].
- USEPA (1997) *Exposure factors handbook. Vol. III. Activity factors*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment, August (EPA/600/P-95/002Fc) [cited in Environment Canada & Health Canada, 2002].
- USEPA (2005) *An evaluation of the human carcinogenic potential of ethylene glycol butyl ether*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment.
- USITC (1996) *Preliminary report on U.S. production of selected synthetic organic chemicals (including synthetic plastics and resin materials)*. Washington, DC, United States International Trade Commission, pp. 2–12 (Series C/P-96-2; No. 26, Totals, 1995).
- USNLM (2002) *Hazardous substances data bank*. Bethesda, MD, United States National Library of Medicine, National Toxicology Information Program (last revision on 11 August 2002).
- Verschueren K (1983) *Handbook of environmental data on organic chemicals*, 2nd ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold Company, 1310 pp.
- Veulemans H, Groeseneken D, Masschelein R, Van Vliem E (1987) Survey of ethylene glycol ether exposures in Belgian industries and workshops. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 48(8):671–676.
- Vincent R, Cicoletta A, Subra I, Rieger B, Parrot P, Pierre F (1993) Occupational exposure to 2-butoxyethanol for workers using window cleaning agents. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 8(6):580–586.
- von Oettingen WF, Jirouche EA (1931) The pharmacology of ethylene glycol and some of its derivatives in relation to their chemical constitution and physical chemical properties. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 42(3):355–372.
- Werner HW, Mitchell JL, Miller JW, von Oettingen WF (1943a) The acute toxicity of vapors of several monoalkyl ethers of ethylene glycol. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 25: 157–163.
- Werner HW, Nawrocki CZ, Mitchell JL, Miller JW, von Oettingen WF (1943b) Effects of repeated exposure of rats to monoalkyl ethylene glycol ether vapors. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 25:374–379.
- Werner HW, Mitchell JL, Miller JW, von Oettingen WF (1943c) Effects of repeated exposure of dogs to monoalkyl ethylene glycol ether vapors. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 25:409–414.
- Wier PJ, Lewis SC, Traul KA (1987) A comparison of developmental toxicity evident at term to postnatal growth and survival using ethylene glycol monoethyl ether, ethylene glycol monobutyl ether and ethanol. *Teratogenicity, Carcinogenicity and Mutagenicity*, 7:55–64.
- Wilkinson SC, Williams FM (2002) Effects of experimental conditions on absorption of glycol ethers through human skin in vitro. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 75:519–527.
- Yasuhara A, Shiraisi H, Tsuji M, Okuno T (1981) Analysis of organic substances in highly polluted river water by mass spectrometry. *Environmental Science and Technology*, 15:570–573.
- Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K (1992) *Salmonella mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. Environmental and Molecular Mutagenesis*, 19(Suppl. 21):2–141.
- Zhu J, Cao X-L, Beauchamp R (2001) Determination of 2-butoxyethanol emissions from selected consumer products and its application in assessment of inhalation exposure associated with cleaning tasks. *Environment International*, 26:589–597.
- Zissu D (1995) Experimental study of cutaneous tolerance to glycol ethers. *Contact Dermatitis*, 32(2):74–77.

**APPENDIX 1—ACRONYMS AND
ABBREVIATIONS**

ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry (USA)	NTP	National Toxicology Program (USA)
BAA	2-butoxyacetic acid	OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
BALD	2-butoxyacetaldehyde	PBPK	physiologically based pharmacokinetic
BMC	benchmark concentration	PEC	predicted environmental concentration
BMC ₀₅	concentration associated with a 5% increase in the absolute risk of seeing an "adverse" response	PEC _{local}	predicted local environmental concentration
BOD	biological oxygen demand	PNEC	predicted no-effect concentration
CAS	Chemical Abstracts Service	ppm	part per million
CCRIS	Chemical Carcinogenesis Research Information System	RTECS	Registry of Toxic Effects of Chemical Substances
CEPA	<i>Canadian Environmental Protection Act</i>	SI	International System of Units (Système international d'unités)
CICAD	Concise International Chemical Assessment Document	SIDS	screening information data set
CIS	Chemical Information System	TC	tolerable concentration
DART	Developmental & Reproductive Toxicology	TSCA	<i>Toxic Substances Control Act</i> (USA)
DNA	deoxyribonucleic acid	USA	United States of America
EC ₅₀	median effective concentration	VOC	volatile organic compound
ECD	electron capture detection	v/v	volume to volume
EHC	Environmental Health Criteria	WHO	World Health Organization
EMIC	Environmental Mutagen Information Center		
EQC	Equilibrium Criterion		
ETIC	Environmental Teratology Information Center		
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations		
FID	flame ionization detection		
GC	gas chromatography		
GENE-TOX	Genetic Toxicology		
HPLC	high-performance liquid chromatography		
HSDB	Hazardous Substances Data Bank		
IARC	International Agency for Research on Cancer		
IC ₅₀	median inhibitory concentration		
ICSC	International Chemical Safety Card		
IOMC	Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals		
IPCS	International Programme on Chemical Safety		
IRIS	Integrated Risk Information System		
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives		
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues		
K _{oc}	organic carbon sorption coefficient		
K _{ow}	octanol-water partition coefficient		
K _p	permeability coefficient		
LC ₅₀	median lethal concentration		
LCL	lower confidence limit		
LD ₅₀	median lethal dose		
LOAEC	lowest-observed-adverse-effect concentration		
LOAEL	lowest-observed-adverse-effect level		
LOEC	lowest-observed-effect concentration		
LOEL	lowest-observed-effect level		
MS	mass spectrometry		
NOAEC	no-observed-adverse-effect concentration		
NOAEL	no-observed-adverse-effect level		
NOEC	no-observed-effect concentration		
NOEL	no-observed-effect level		
NTIS	National Technical Information Service (USA)		

APPENDIX 2—SOURCE DOCUMENT

The original CICAD (IPCS, 1998) was based on reviews prepared by NIOSH (1990) and ATSDR (1996) of the USA. This update is based principally on additional information identified in the following source document:

Environment Canada & Health Canada (2002)

Copies of the *Canadian Environmental Protection Act* Priority Substances List assessment report on 2-butoxyethanol are available from:

Inquiry Centre
Environment Canada
Main Floor, Place Vincent Massey
351 St. Joseph Blvd.
Gatineau, Quebec
Canada K1A 0H3

or on the Internet at:

<http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/psap/final/main.cfm>

Unpublished supporting documentation, which presents additional information, is available upon request from:

Existing Substances Branch
Environment Canada
14th Floor, Place Vincent Massey
351 St. Joseph Blvd.
Gatineau, Quebec
Canada K1A 0H3

or

Existing Substances Division
Environmental Health Centre
Health Canada
Tunney's Pasture
Address Locator 0801C2
Ottawa, Ontario
Canada K1A 0L2

Sections of the assessment report related to the environmental assessment of 2-butoxyethanol and the environmental supporting document (Environment Canada, 1999) were prepared or reviewed by the members of the Environmental Resource Group, established by Environment Canada to support the environmental assessment: D. Boersma, Environment Canada; R. Breton, Environment Canada; P. Cureton, Environment Canada; N. Davidson, Environment Canada; R. Desjardins, Environment Canada; L. Hamel, Union Carbide Canada Inc.; B. Lee, Environment Canada; S. Lewis, Chemical Manufacturers' Association; B. Sebastien, Environment Canada; and K. Taylor, Environment Canada (lead for the environmental assessment)

Sections of the assessment report relevant to the environmental assessment and the environmental supporting document (Environment Canada, 1999) were also reviewed by C. Staples, Assessment Technologies Inc.

A summary of data relevant to assessment of the potential risk to human health associated with exposure to 2-butoxyethanol was prepared in 1996 by BIBRA Toxicology International. Additional recent reviews were also used for the identification of relevant data, including those prepared for IPCS (1998) and ATSDR (1998). Additional and more recent data

were identified through literature searches, the strategies for which are described below.

The health-related sections of the assessment report and the background supporting documentation were prepared by the following staff of Health Canada: K. Hughes, M.E. Meek, D. Moir, L. Turner, and M. Walker.

H. Atkins (Ottawa Hospital, General Campus) provided advice on the biological significance of haematological effects. A. Renwick (University of Southampton) provided advice on the adequacy of the data as a basis for replacement of default components of uncertainty factors. Input on this aspect was also received at an IPCS workshop on uncertainty and variability in risk assessment, held in Berlin, Germany, on 9–11 May 2000.

Comments primarily on the adequacy of data coverage in the sections of the supporting documentation related to health effects were provided in a written review by members of the American Chemistry Council Ethylene Glycol Ethers Panel, including R. Boatman, Eastman Kodak (for Eastman Chemical); R. Gingell, Shell Chemical; S. Lewis, American Chemistry Council; A. Schumann, Dow Chemical; and T. Tyler, Union Carbide Corporation.

Comments on accuracy of reporting, adequacy of coverage, and defensibility of conclusions with respect to hazard identification were provided in written review by BIBRA Toxicology International and H. Atkins (Ottawa Hospital, General Campus).

Accuracy of reporting, adequacy of coverage, and defensibility of conclusions with respect to hazard characterization and exposure–response analyses were considered in written review of the completed assessment report by H. Clewell, K. S. Crump Group, Inc., ICF Kaiser International, Inc.; J. Delic, United Kingdom Health and Safety Executive; J. Gift, National Center for Environmental Assessment, United States Environmental Protection Agency; and J. Roycroft, National Institute for Environmental Health Sciences, United States Department of Health and Human Services.

The health-related sections of the assessment report were reviewed and approved by the Healthy Environments and Consumer Safety Branch Risk Management meeting of Health Canada.

The entire assessment report was reviewed and approved by the Environment Canada/Health Canada CEPA Management Committee.

Search strategies employed for identification of relevant data

In addition to studies included in the review prepared by BIBRA Toxicology International and relevant studies included in reports published by IPCS (1998) and ATSDR (1998), recent data were identified through searching the following databases beginning in August 1996 using the chemical name or the CAS number for both 2-butoxyethanol and 2-butoxyethyl acetate: Canadian Research Index, DIALOG (CancerLit, Environmental Bibliography, Waternet, Water Resources Abstracts, Enviroline, CAB Abstracts, Food Science and Technology Abstracts, Pollution Abstracts, and NTIS), Medline, Toxline Plus and TOXNET (CCRIS, United States National Cancer Institute), GENE-TOX (United States Environmental Protection Agency), and EMIC (Oak Ridge National Laboratory). Data acquired as of October 1999 were considered for inclusion in this report.

As well as these databases, officials at the Product Safety Bureau and Drugs Directorate of Health Canada, along with the

Pest Management Regulatory Agency, were contacted to obtain information relevant to this assessment.

A comprehensive literature search was conducted in February 2003 by Toxicology Advice & Consulting Ltd, United Kingdom, in order to identify critical data published since publication of the source document. Databases searched included:

- ChemIDplus (The ChemIDplus 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 Chemical Inventory);
- INCHEM (the INCHEM database consolidates information from a number of intergovernmental organizations, including JECFA [evaluations and monographs], JMPR, IARC, CIS, IPCS [EHC documents], and SIDS); and
- RTECS.

APPENDIX 3—CICAD PEER REVIEW

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

- M. Baril, Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec, Montreal, Quebec, Canada
- B. Benson, Drinking Water Program, United States Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA
- R. Chhabra, National Institute for Environmental Health Sciences, United States Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC, USA
- E. Frantik, National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic
- P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, United Kingdom
- I. Indans, Health and Safety Executive, Bootle, United Kingdom
- G. Johanson, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden
- S.A. Lewis, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA
- P.A. Schulte, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA
- G. Ungvary, József Fodor National Centre for Public Health, Budapest, Hungary
- R. Wiger, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway
- K. Ziegler-Skylakakis, Commission of the European Communities, 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 National Centre of Public Health, Budapest, Hungary

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

Dr L. Fishbein, Fairfax, VA, USA

Dr L. Fruchtingarten, Poison Control Center of São Paulo, São 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 of Toxicology and Experimental Medicine, Hanover, Germany

Dr S. Kunaratnanapruek, 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 M.E. 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 Quality Control Laboratories, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Islamic Republic of Iran

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

Dr M.H. Sweeney, United States 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

APPENDIX 5—DERIVATION OF TOLERABLE INTAKES AND CONCENTRATIONS FOR BUTOXYETHANOL¹

In view of the sufficient weight of evidence for the haematotoxicity of 2-butoxyethanol in short- and long-term studies in experimental animals (with the lowest LOEC being 31.2 ppm), BMCs for a variety of haematological end-points were derived on the basis of the long-term studies in animals in which adequate exposure–response data were presented.

Although haemosiderin pigmentation was considered to be secondary to haemolytic anaemia, BMCs were also derived on the basis of the incidence of haemosiderin pigmentation of chronically exposed rodents, since this effect was also observed in rats and mice at concentrations as low as 31.2 ppm; these BMCs are derived as a discrete measure of 2-butoxyethanol-induced effects, primarily for comparison with those based on the continuous data for haematological parameters.

Although less consistently observed, the forestomach was also a sensitive target organ in rodents exposed to 2-butoxyethanol via inhalation, with non-neoplastic effects being induced in a chronic study in mice at the lowest concentration investigated (62.5 ppm) and at higher concentrations in a subchronic study in rats (>250 ppm).

Based on the available data from short- and long-term studies in various laboratory species and *in vitro* investigations in blood cells from animals and humans, as well as information on toxicokinetics and metabolism of 2-butoxyethanol, rats appear to be more sensitive than other species to the haematotoxic effects induced by the substance. Variations in sensitivity are well correlated with production and clearance rates of BAA. Available data indicate that BAA is principally responsible for the haematological effects associated with 2-butoxyethanol. The major pathways of metabolism and disposition of 2-butoxyethanol are qualitatively similar in rats, mice, and humans, with BAA being a major circulating metabolite in all species and being eliminated primarily by renal excretion. However, while there is considerable evidence that BAA is the putatively toxic entity, and hence an appropriate surrogate for interspecies and intraspecies (interindividual) adjustment for the toxicokinetic component of the uncertainty factor for a TC for critical haematological effects (i.e. haemolysis), the relevance of the systemic disposition of BAA to lesions of the forestomach in mice is not fully known. Therefore, values for these two effects have been developed separately here, with inclusion of compound-related adjustment factors for which data are sufficient for one (haemolysis in rats) but not the other (forestomach lesions in female mice).

Haematological effects

The studies considered most appropriate for derivation of BMCs for use in characterizing the risk of haematological effects in human health associated with exposure to 2-butoxyethanol in the environment are those conducted by the NTP (2000), in which rats and mice were exposed to the substance for up to

¹ The studies upon which this appendix is based and the calculations of BMC₀₅ in the source document expressed the concentrations of 2-butoxyethanol in the air in ppm, and therefore this metric is also used in this appendix. The tolerable concentrations derived are given in SI units, in line with WHO policy. These figures are identical, independent of which temperature convention (20 °C or 25 °C) is used.

2 years. In addition, the lowest effect levels for these end-points were derived from these studies. In these investigations, groups of up to 50 male or female F344/N rats were exposed to concentrations of 0, 31.2, 62.5, or 125 ppm for 6 h/day, while similar groups of B6C3F1 mice were exposed to concentrations of 0, 62.5, 125, or 250 ppm. Various haematological parameters in 10 animals per exposure group were measured at several time points throughout the first 12 months of exposure. Statistically significant changes in several parameters were noted at these intervals in both species; therefore, BMC₀₅s were calculated for these effects using data at the 12-month time point.

The BMC₀₅ is defined as the concentration associated with a 5% increase in the absolute risk of seeing an "adverse" response.

The Weibull model was fit to each of the end-points using BENCH_C (Crump & Van Landingham, 1996):

$$P(d) = p_0 + (1 - p_0) \cdot [1 - e^{-\beta d^k}]$$

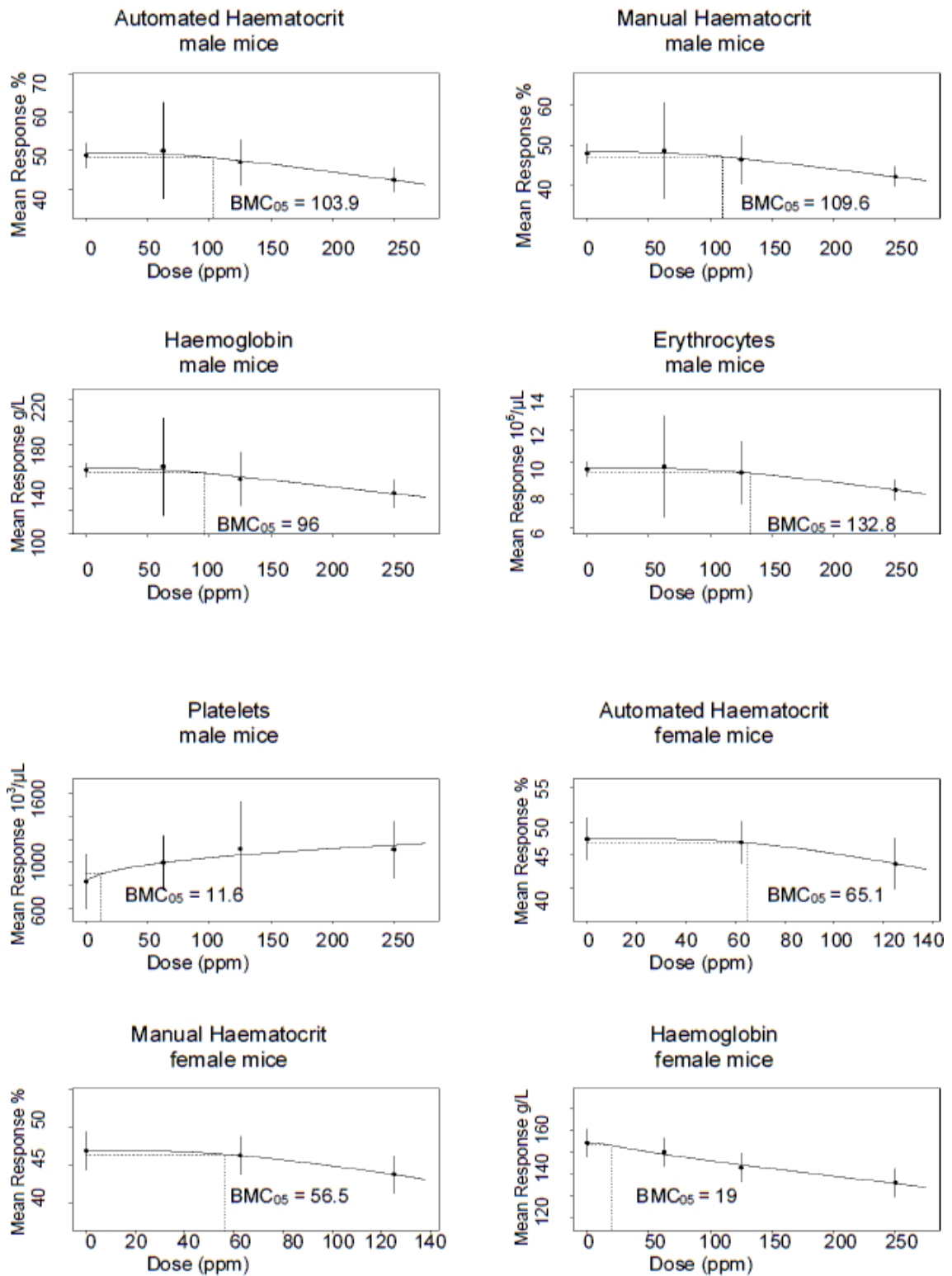
where d is dose, $P(d)$ is the probability of an adverse response at dose d , and k , β , and p_0 are parameters to be estimated. The BMC₀₅ was then calculated as the concentration C such that

$$P(C) - P(0) = 0.05$$

Plots of the data and fitted curves are shown in Figure A-1. Although the BMC₀₅s were derived on the basis of studies in which animals were exposed for a duration of less than lifetime, it was not considered appropriate to amortize exposure over a 2-year period (as is done for many chronic effects), in view of the shorter time course for formation, ageing, and elimination of blood cells. Values were adjusted, however, to account for non-continuous exposure of only 6 h/day and 5 days/week by multiplying by $6/24 \times 5/7$. In general, the BMC₀₅s for each parameter are lower for rats than for mice (although there are some exceptions in females) and generally lower in female rats than in male rats. The BMC₀₅s for haematological effects, adjusted for non-continuous exposure, range from 1.1 to 13.2 ppm in rats and from 2.1 to 23.7 ppm in mice.

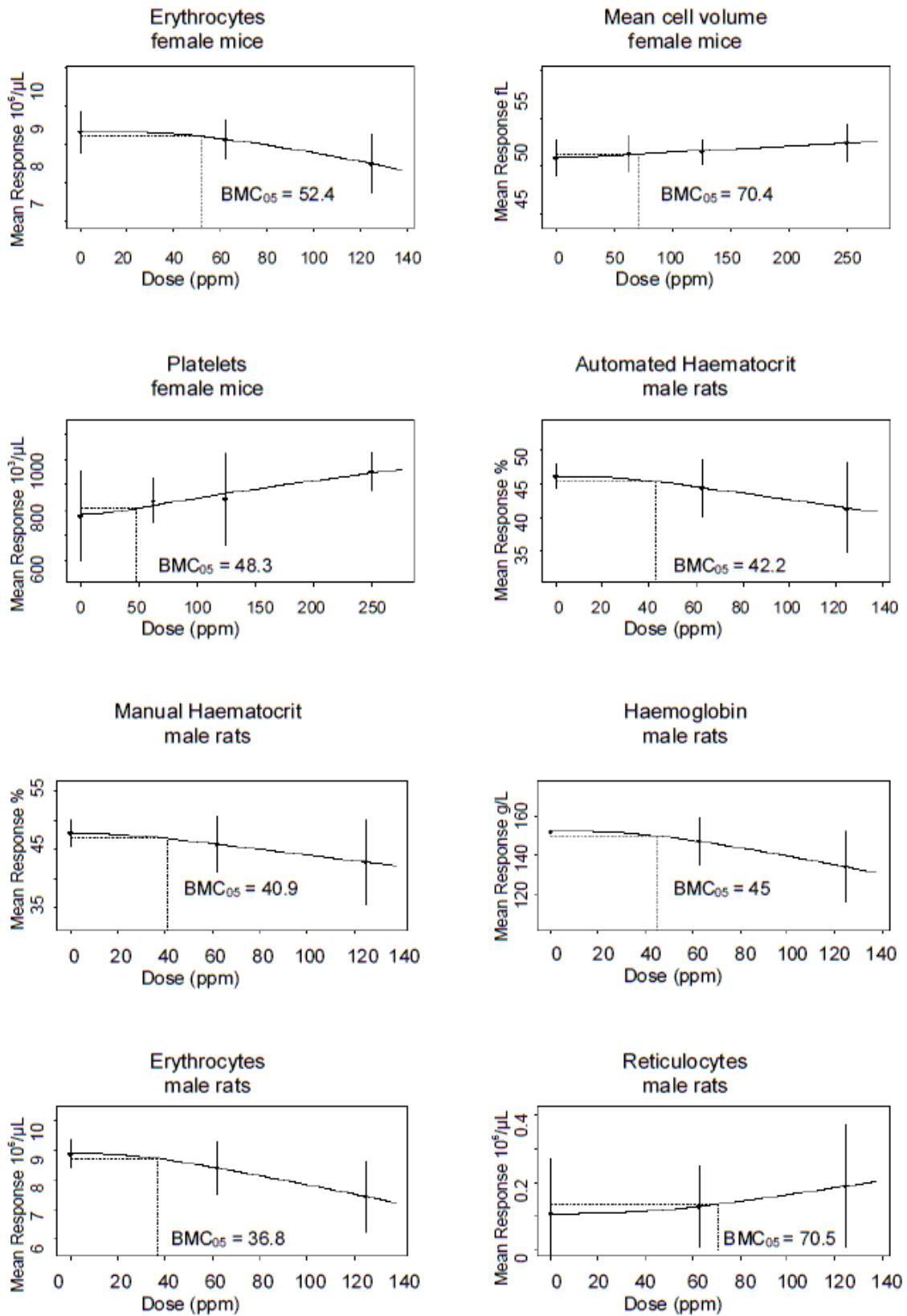
A TC was developed on the basis of the BMC₀₅s for haematological effects in rats, quantitatively taking into account interspecies variations in kinetics and dynamics. The lower end of the range of BMC₀₅s for haematological effects in the long-term rat study was 1.1 ppm.

Information relevant to consideration of both the interspecies and intraspecies (interindividual) dynamic components of uncertainty or adjustment factors is available from several studies in which the direct effects of BAA on several measures of haemolysis in rat and human erythrocytes have been examined *in vitro* (i.e. Bartnik et al., 1987; Ghanayem, 1989; Udden, 1994; Udden & Patton, 1994). Based on these investigations, there is consistent evidence that human erythrocytes are at least 10-fold less sensitive than rat erythrocytes; therefore, the default factor for the interspecies component for dynamics (2.5) can be replaced with a value of 0.1 (and this would still be conservative). It is noteworthy that the end-points in these studies on which this adjustment is based (haematocrit and haemoglobin concentration) are consistent with some of the end-points in *in vivo* studies for which TCs were lowest. However, available data on intraspecies (interindividual) variation in dynamics are limited primarily to one study *in vitro* in blood from various potentially sensitive subgroups of the population (i.e. seniors and patients with sickle cell disease and spherocytosis) in which no response was observed at the administered concentration ($n = 9, 9, 7, \text{ and } 3$) (Udden, 1994). In several other studies, haemolysis was examined in generally pooled blood samples from unspecified or very small numbers of



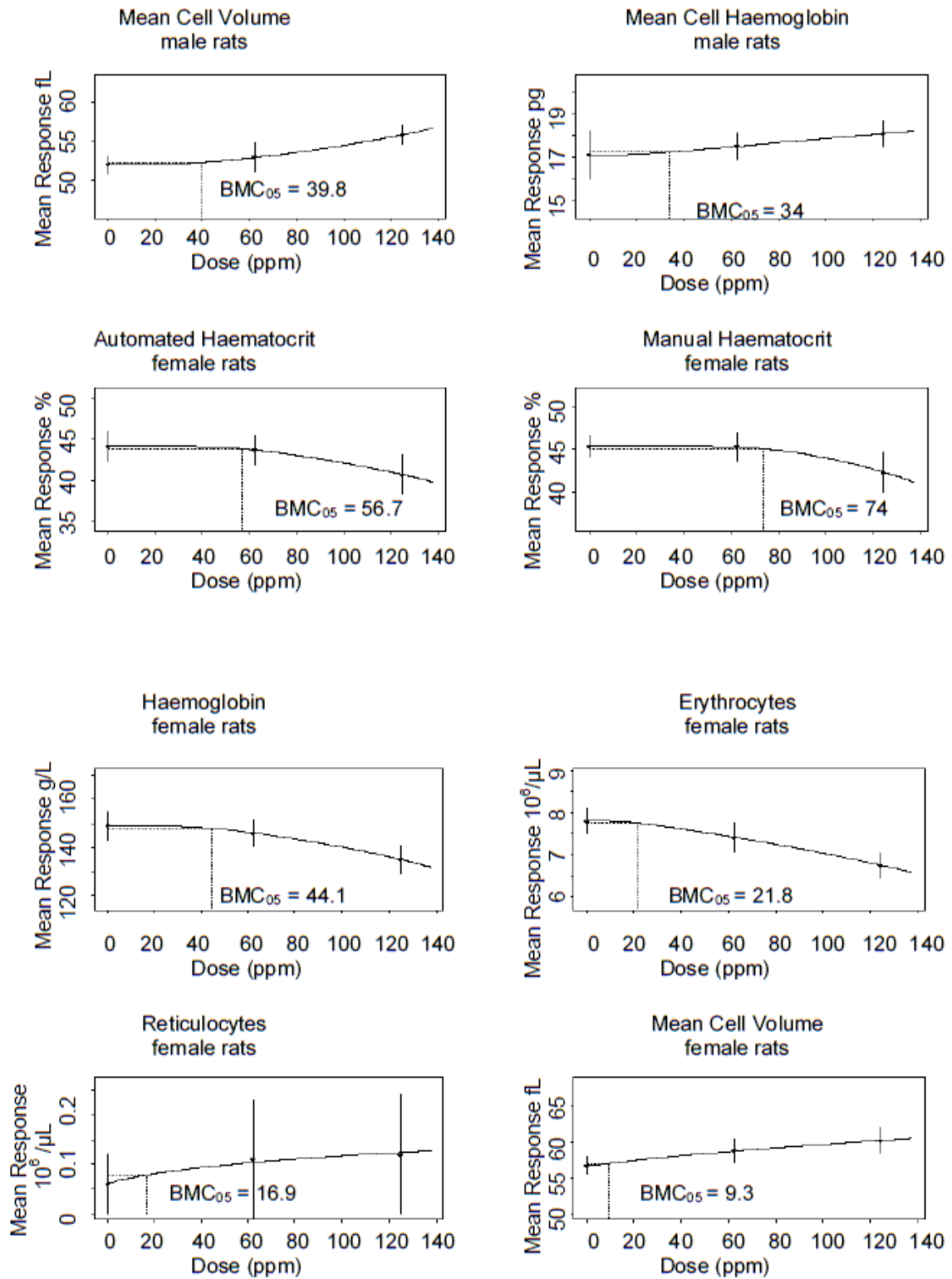
BMC_{05} unadjusted for non-constant dosing

Fig. A-1. Exposure-response curves for haematological effects in mice and rats.



BMC₀₅ unadjusted for non-constant dosing

Fig. A-1. Exposure–response curves for haematological effects in mice and rats (contd).



BMC₀₅ unadjusted for non-constant dosing

Fig. A-1. Exposure–response curves for haematological effects in mice and rats (contd).

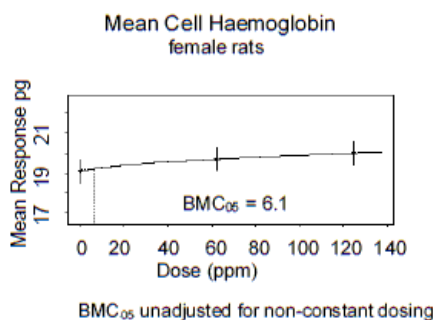


Fig. A-1. Exposure–response curves for haematological effects in mice and rats (contd).

individuals ($n = 3$) as a basis solely for estimation of the central tendency for interspecies comparison (Bartnik et al., 1987; Ghanayem, 1989; Udden & Patton, 1994). These data are inadequate to meaningfully quantitatively inform the replacement of default with a data-derived adjustment factor; hence, the default value of 3.2 is maintained.

The total compound-specific adjustment factor is, therefore, 0.5 (interspecies, toxicokinetics) $\times 0.1$ (interspecies, toxicodynamics) $\times 3.2$ (intraspecies, toxicokinetics) $\times 3.2$ (intraspecies, toxicodynamics) = 0.5 .

Based on the above considerations regarding relative sensitivity to 2-butoxyethanol-induced haematotoxicity, the TC has been derived as follows:

$$\begin{aligned} \text{TC} &= [6.1 \text{ ppm} \times 5/7 \times 6/24] / 0.5 \\ &= 1.1 \text{ ppm} / 0.5 \\ &= 5.3 \text{ mg/m}^3 / 0.5 \\ &= 11 \text{ mg/m}^3 \end{aligned}$$

where:

- 6.1 ppm is the BMC_{05} for mean cell haemoglobin in female rats (see Figure A-1),
- 5/7 and 6/24 are adjustment factors for continuous exposure, and
- 0.5 is the compound-specific adjustment factor (see above).

While limitations of the monitoring data in the single identified relevant cross-sectional study of workers preclude its utility in bounding the TC developed on the basis of studies in animals, the value developed above is protective, based on the early, shorter-term clinical study (Carpenter et al., 1956).

Other (non-haematological) effects

BMC_{05} s were derived for other non-cancer effects, including Kupffer cell pigmentation of the liver (although considered secondary to haemolysis), as well as ulceration and hyperplasia of the forestomach (all severities combined), based on the observations in rats and mice exposed to 2-butoxyethanol for up to 2 years (NTP, 2000). For such discrete end-points, the BMC_{05} is defined as the concentration of the substance associated with a 5% increase in incidence over background response rate. It is calculated by first fitting the following model to the exposure–response data (Howe, 1995):

$$P(d) = q_0 + (1 - q_0) \cdot [1 - e^{-a \cdot d^b - c \cdot d^k}]$$

where d is dose, k is the number of dose groups in the study, $P(d)$ is the probability of the animal developing the effect at dose d , and $q_i > 0$, $i = 0, \dots, k$ are parameters to be estimated.

The models were fit to the incidence data using THRESH (Howe, 1995), and the BMC_{05} s were calculated as the concentration C that satisfies:

$$[P(C) - P(0)] / [1 - P(0)] = 0.05$$

Resulting BMC_{05} s were adjusted for the non-constant exposure pattern by multiplying by $6/24 \times 5/7$. BMC_{05} s for these non-cancer end-points, adjusted for non-continuous exposure, range from 0.89 ppm (95% LCL = 0.73 ppm) for hyperplasia of the forestomach epithelium in female mice to 16.5 ppm (95% LCL = 10.9 ppm) for Kupffer cell pigmentation in male mice. In concordance with the greater sensitivity of rats compared with mice to 2-butoxyethanol-induced haemolysis, lower BMC_{05} values (1.1 ppm and 2.2 ppm for males and females, respectively) were determined for Kupffer cell pigmentation in rats.

A TC was developed on the basis of the lower end of the range of the BMC_{05} s for these effects (i.e. that for hyperplasia of the forestomach epithelium in female mice), although the range of these values is relatively small. In addition, haemosiderin pigmentation is considered to be secondary to haemolysis, rather than an adverse effect directly associated with exposure to 2-butoxyethanol. The TC was developed as follows:

$$\begin{aligned} \text{TC} &= [5 \text{ ppm} \times 5/7 \times 6/24] / 100 \\ &= 0.89 \text{ ppm} / 100 \\ &= 4.3 \text{ mg/m}^3 / 100 \\ &= 0.04 \text{ mg/m}^3 \end{aligned}$$

where:

- 5 ppm is the BMC associated with a 5% increase in the incidence of hyperplasia of the forestomach epithelium in female B6C3F1 mice exposed to 2-butoxyethanol for 2 years (NTP, 2000),
- 5/7 and 6/24 are adjustment factors for continuous exposure, and
- 100 is the default uncertainty factor ($\times 10$ for intraspecies variation and $\times 10$ for interspecies variation). Available data are insufficient as a basis to replace default values for intra- and interspecies variations in toxicokinetics and toxicodynamics by compound-specific adjustments — i.e. the putatively toxic metabolite in the induction of local irritant effects is unknown, and relative sensitivity has not been investigated.

APPENDIX 6—EFFECTS ON THE ENVIRONMENT¹

restricted to microorganisms and unicellular algae, for which 72 h is the cut-off point for the designation of acute/long-term studies.

Aquatic environment

Results of acute and long-term studies on toxicity to aquatic organisms are summarized in Table A-1. Long-term studies are







Terrestrial environment

Information on the toxicological effects of 2-butoxyethanol on terrestrial organisms was not identified.







¹ Reproduced from CICAD 10, as no relevant new information was revealed in the literature searches in 2004.

Table A-1: Acute and long-term studies on toxicity to aquatic organisms.

Species	End-point ^a	Concentration (mg/l)	Reference
Freshwater			
Bacterium (<i>Pseudomonas putida</i>)	16-h LOEC (growth)	700	Bringmann & Kuhn, 1980a
Sewage sludge bacteria	16-h IC ₅₀	>1000	Union Carbide, 1989
Protozoan (<i>Entosiphon sulcatum</i>)	72-h LOEC (growth)	91	Bringmann & Kuhn, 1980a
Protozoan (<i>Chilomonas paramecium</i>)	48-h EC ₅ (growth)	911	Bringmann & Kuhn, 1980b
Protozoan (<i>Uronema parduczi</i>)	48-h EC ₅ (growth)	463	Bringmann & Kuhn, 1980b
Cyanobacterium (<i>Microcystis aeruginosa</i>)	8-day LOEC (growth)	35	Bringmann & Kuhn, 1980a
Green alga (<i>Scenedesmus quadricaudata</i>)	7-day LOEC (growth)	900	Bringmann & Kuhn, 1980a
Green alga (<i>Selenastrum capricornutum</i>)	7-day NOEC	125	Dow, 1988
	7-day EC ₅₀	>1000	
Water flea (<i>Daphnia magna</i>)	24-h LC ₅₀	1720	Bringmann & Kuhn, 1977
	24-h LC ₅₀	1698–1940	Bringmann & Kuhn, 1982
	24-h LC ₅₀	5000	CMA, 1994
	48-h LC ₅₀	835	Dow, 1979
Guppy (<i>Poecilia reticulata</i>)	7-day LC ₅₀	982	Koenemann, 1981
Golden ide (<i>Leuciscus idus melanotus</i>)	48-h LC ₅₀	165–186	Junke & Ludemann, 1978
	48-h LC ₅₀	1880	CMA, 1994
Bluegill (<i>Lepomis macrochirus</i>)	96-h LC ₅₀	1490	Dawson et al., 1977
Goldfish (<i>Carassius auratus</i>)	24-h LC ₅₀	1700	Bridle, 1979
	24-h LC ₅₀	1650	Verschueren, 1983
Fathead minnow (<i>Pimephales promelas</i>)	96-h LC ₅₀	2137	Dow, 1979
Emerald shiner (<i>Notropus atherinoides</i>)	72-h LC ₅₀	>500	Dill, 1995
Rainbow trout (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	96-h LC ₅₀	>1000	Environment Canada, 1997c
Estuarine/marine			
Oyster (<i>Crassostrea virginica</i>)	96-h LC ₅₀	89	USEPA, 1984
White shrimp (<i>Penaeus setiferus</i>)	96-h LC ₅₀	130	OECD, 1997
Grass shrimp (<i>Palaemonetes pugio</i>)	96-h LC ₅₀	5.4	Environment Canada, 1997
Brown shrimp (<i>Crangon crangon</i>)	48-h LC ₅₀	600–1000	Verschueren, 1983
	96-h LC ₅₀	550–950	
Brine shrimp (<i>Artemia salina</i>)	24-h LC ₅₀	1000	Price et al., 1974
Inland silverside (<i>Menidia beryllina</i>)	96-h LC ₅₀	1250	Dawson et al., 1977
Sheepshead minnow (<i>Cyprinodon variegatus</i>)	96-h LC ₅₀	116	OECD, 1997

2-BUTOXYETHYL ACETATE		ICSC: 0839 November 2003		
CAS # 112-07-2 RTECS # KJ8925000 EC Annex 1 Index # 607-038-00-2 EC/EINECS # 203-933-3		Butyl glycol acetate Ethylene glycol monobutyl ether acetate 2- Butoxyethanol acetate Butyl cellosolve acetate $C_8H_{16}O_3$ / $C_4H_9OCH_2CH_2OOCCH_3$ Molecular mass: 160.2		
TYPES OF HAZARD / EXPOSURE	ACUTE HAZARDS / SYMPTOMS	PREVENTION	FIRST AID / FIRE FIGHTING	
FIRE	Combustible.	NO open flames.	Powder, alcohol-resistant foam, water spray, carbon dioxide.	
EXPLOSION	Above 71°C explosive vapour/air mixtures may be formed.	Above 71°C use a closed system, ventilation.		
EXPOSURE		PREVENT GENERATION OF MISTS!		
Inhalation	Cough. Headache. Dizziness. Drowsiness. Nausea.	Ventilation, local exhaust, or breathing protection.	Fresh air, rest. Refer for medical attention.	
Skin	MAY BE ABSORBED! Redness. Dry skin.	Protective gloves. Protective clothing.	Remove contaminated clothes. Rinse and then wash skin with water and soap.	
Eyes	Redness.	Safety goggles.	First rinse with plenty of water for several minutes (remove contact lenses if easily possible), then take to a doctor.	
Ingestion	Burning sensation in the throat and chest. Vomiting. (Further see Inhalation).	Do not eat, drink, or smoke during work.	Rinse mouth. Give one or two glasses of water to drink. Do NOT induce vomiting. Refer for medical attention.	
SPILLAGE DISPOSAL		PACKAGING & LABELLING		
Personal protection: filter respirator for organic gases and vapours adapted to the airborne concentration of the substance. Ventilation. Collect leaking liquid in sealable containers. Absorb remaining liquid in sand or inert absorbent and remove to safe place.		EU Classification Symbol: Xn R: 20/21 S: (2-)24		
EMERGENCY RESPONSE		STORAGE		
NFPA Code: H 1; F 2; R 0;		Separated from strong oxidants, and strong bases. Cool. Keep in the dark.		
    		Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety and the Commission of the European Communities © IPCS, CEC 2005 SEE IMPORTANT INFORMATION ON BACK		

2-BUTOXYETHYL ACETATE		ICSC: 0839
IMPORTANT DATA		
<p>PHYSICAL STATE; APPEARANCE COLOURLESS LIQUID , WITH CHARACTERISTIC ODOUR.</p> <p>CHEMICAL DANGERS The substance can presumably form explosive peroxides. Reacts with strong oxidants and strong bases, causing fire and explosion hazard.</p> <p>OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS TLV: 20 ppm as TWA; A3; (ACGIH 2003). MAK: (sum of concentrations in air of 2-butoxyethanol and 2-butoxyethyl acetate) 10 ppm, 66 mg/m³; Peak limitation category: I(2); skin absorption (H); Carcinogen category: 4; Pregnancy risk group: C; (DFG 2009).</p>	<p>ROUTES OF EXPOSURE The substance can be absorbed into the body by inhalation of its vapour, through the skin and by ingestion.</p> <p>EFFECTS OF SHORT-TERM EXPOSURE The vapour is irritating to the eyes, the skin and the respiratory tract. The substance may cause effects on the central nervous system. Exposure far above the OEL may result in unconsciousness. The substance may cause effects on the blood , resulting in lesions of blood cells and kidney impairment.</p> <p>EFFECTS OF LONG-TERM OR REPEATED EXPOSURE The liquid defats the skin. The substance may have effects on the blood , resulting in anaemia and kidney impairment.</p>	
PHYSICAL PROPERTIES		
<p>Boiling point: 192°C Melting point: -64°C Relative density (water = 1): 0.94 Solubility in water: moderate (1.7 g/100 ml at 20°C) Vapour pressure, Pa at 20°C: 31 Relative vapour density (air = 1): 5.5</p>	<p>Relative density of the vapour/air-mixture at 20°C (air = 1): 1.00 Flash point: 71°C c.c. Auto-ignition temperature: 340°C Explosive limits, vol% in air: 0.9 (93°C) - 8.5 (135°C) Octanol/water partition coefficient as log Pow: 1.51</p>	
ENVIRONMENTAL DATA		
The substance is harmful to aquatic organisms.		
NOTES		
Check for peroxides prior to distillation; eliminate if found. Card has been partially updated in April 2010: see Occupational Exposure Limits, Ingestion First Aid, Spillage Disposal.		
ADDITIONAL INFORMATION		
LEGAL NOTICE	Neither the CEC nor the IPCS nor any person acting on behalf of the CEC or the IPCS is responsible for the use which might be made of this information	
© IPCS, CEC 2005		

ETHYLENE GLYCOL MONOBUTYL ETHER			ICSC: 0059 May 2003
CAS #	111-76-2	2-Butoxyethanol	
RTECS #	KJ8575000	Monobutyl glycol ether	
UN #	2810	Butyl oxitol	
EC Annex 1 Index #	603-014-00-0	EGBE	
EC/EINECS #	203-905-0	Butyl cellosolve C ₆ H ₁₄ O ₂ / CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH Molecular mass: 118.2	
TYPES OF HAZARD / EXPOSURE	ACUTE HAZARDS / SYMPTOMS	PREVENTION	FIRST AID / FIRE FIGHTING
FIRE	Combustible.	NO open flames.	Powder, alcohol-resistant foam, water spray, carbon dioxide.
EXPLOSION	Above 60°C explosive vapour/air mixtures may be formed.	Above 60°C closed system, ventilation.	In case of fire: keep drums, etc., cool by spraying with water.
EXPOSURE		PREVENT GENERATION OF MISTS!	
Inhalation	Cough. Dizziness. Drowsiness. Headache. Nausea. Weakness.	Ventilation, local exhaust, or breathing protection.	Fresh air, rest. Refer for medical attention.
Skin	MAY BE ABSORBED! Dry skin. (Further see Inhalation).	Protective gloves. Protective clothing.	Remove contaminated clothes. Rinse skin with plenty of water or shower. Refer for medical attention.
Eyes	Redness. Pain. Blurred vision.	Safety goggles or eye protection in combination with breathing protection.	First rinse with plenty of water for several minutes (remove contact lenses if easily possible), then take to a doctor.
Ingestion	Abdominal pain. Diarrhoea. Nausea. Vomiting. (Further see Inhalation).	Do not eat, drink, or smoke during work.	Rinse mouth. Give one or two glasses of water to drink. Refer for medical attention.
SPILLAGE DISPOSAL		PACKAGING & LABELLING	
Personal protection: filter respirator for organic gases and vapours adapted to the airborne concentration of the substance. Collect leaking and spilled liquid in sealable containers as far as possible. Wash away remainder with plenty of water. Remove all ignition sources.		Airtight. Do not transport with food and feedstuffs. EU Classification Symbol: Xn R: 20/21/22-36/38 S: (2-)36/37-46 UN Classification UN Hazard Class: 6.1 UN Pack Group: III	
EMERGENCY RESPONSE		STORAGE	
Transport Emergency Card: TEC (R)-61GT1-III NFPA Code: H2; F2; R0		Separated from strong oxidants, food and feedstuffs. Cool. Keep in the dark.	
    	Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety and the Commission of the European Communities © IPCS, CEC 2005 SEE IMPORTANT INFORMATION ON BACK		

ETHYLENE GLYCOL MONOBUTYL ETHER		ICSC: 0059
IMPORTANT DATA		
<p>PHYSICAL STATE; APPEARANCE COLOURLESS LIQUID , WITH CHARACTERISTIC ODOUR.</p> <p>CHEMICAL DANGERS The substance can form explosive peroxides. Reacts with strong oxidants causing fire and explosion hazard.</p> <p>OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS TLV: (as TWA) 20 ppm; A3 (confirmed animal carcinogen with unknown relevance to humans); (ACGIH 2004). MAK: (sum of concentrations in air of 2-butoxyethanol and 2-butoxyethyl acetate) 10 ppm, 49 mg/m³; Peak limitation category: I(2); skin absorption (H); Carcinogen category: 4; Pregnancy risk group: C; (DFG 2009).</p>	<p>ROUTES OF EXPOSURE The substance can be absorbed into the body by inhalation and through the skin, and by ingestion.</p> <p>INHALATION RISK A harmful contamination of the air will be reached rather slowly on evaporation of this substance at 20°C.</p> <p>EFFECTS OF SHORT-TERM EXPOSURE The substance is irritating to the eyes, the skin and the respiratory tract. The substance may cause effects on the central nervous system, blood, kidneys and liver.</p> <p>EFFECTS OF LONG-TERM OR REPEATED EXPOSURE The liquid defats the skin.</p>	
PHYSICAL PROPERTIES		
<p>Boiling point: 171°C Melting point: -75°C Relative density (water = 1): 0.90 Solubility in water: miscible Vapour pressure, kPa at 20°C: 0.10 Relative vapour density (air = 1): 4.1</p>	<p>Relative density of the vapour/air-mixture at 20°C (air = 1): 1.03 Flash point: 60°C c.c. Auto-ignition temperature: 238°C Explosive limits, vol% in air: 1.1 at 93°C-12.7 at 135°C Octanol/water partition coefficient as log Pow: 0.830</p>	
ENVIRONMENTAL DATA		
NOTES		
<p>Check for peroxides prior to distillation; eliminate if found. Card has been partly updated in October 2006: see sections Occupational Exposure Limits, Ingestion first aid. Card has been partially updated in April 2010: see Occupational Exposure Limits.</p>		
ADDITIONAL INFORMATION		
LEGAL NOTICE	<p>Neither the CEC nor the IPCS nor any person acting on behalf of the CEC or the IPCS is responsible for the use which might be made of this information</p>	
© IPCS, CEC 2005		

APPENDIX A

STRUCTURE–ACTIVITY RELATIONSHIP (SAR) ANALYSIS OF 2-ALKOXYETHANOLS

First draft prepared by
Patricia Ruiz, Hana Pohl, Moiz Mumtaz, Jewell Wilson,
Mike Fay, Dennis Jones, Eugene Demchuk,
Sam Keith, Hugh Hansen and Christopher De Rosa,
Agency for Toxic Substances and Disease Registry

A1. COMPUTATIONAL TOXICOLOGY

In recent years, computational toxicology (CT) has been used as a predictive tool to fill information gaps in toxicological databases used for the hazard and risk characterization of chemicals (El-Masri et al., 2002). This information has been especially used in priority setting for toxicity testing.

One such CT tool is computer-assisted structure–activity relationship (SAR)-based toxicity assessment (Richard, 1998). Two general approaches are used for SAR analysis. The first is a “top-down” empirical approach that relies on statistically derived algorithms for extracting useful generalizations from existing data, usually a large (training) data set. Examples of this approach include TOPKAT, CASE and MULTICASE (Klopman, 1984; Gombar et al., 1995; Enslein et al., 1997; Enslein, 1998; Cronin et al., 2003; Klopman et al., 2004; Patlewicz et al., 2007). The second approach is an expert system– or knowledge-based approach that attempts to extend generalizations from individual chemicals to entire chemical classes based on prior knowledge, heuristics, expert judgement and chemical and biological mechanism considerations. Examples include DEREK and OncoLogic (Sanderson & Earnshaw, 1991).

A2. STRUCTURE–ACTIVITY RELATIONSHIP (SAR) MODELLING

The building of any computer-assisted toxicity assessment model or method begins with collecting results from previously completed experimental studies and bioassays. In order to obtain a meaningful SAR assessment, bioassay data generated under uniform conditions must be used to develop the model. This is achieved through careful review and organization of the data, identifying differences in chemicals used, bioassays, test animal species, and exposure routes and durations. A model thus developed is limited in its ability to assess only those types of bioassay results that were used in the development of the model. Another important limitation is the availability of consistent and unequivocal study results on different end-points for chemicals representing different chemical structures.

TOPKAT 6.2 software (Accelrys, 2004) is one such computer-assisted SAR tool. This allows the prediction of a range of inherent properties of a chemical, including its physical/chemical properties, its disposition within a biological system and a range of toxicological end-points based solely on the chemical structure. This software has

modules designed to predict carcinogenicity (both sex and species specific), mutagenicity, developmental toxicity, chronic adverse effect levels, and median lethal dose (LD_{50}), median lethal concentration (LC_{50}) and median effective concentration (EC_{50}) values.

A2.1 Structure descriptors

Models for assessing toxicity solely from molecular structure are based on information-rich structure descriptors that quantify transport, bulk and electronic attributes of a chemical structure. These descriptors have been reported to capture processes leading to the toxic responses of chemicals (Kier, 1986; Gombar & Jain, 1987; Gombar & Enslein, 1990; Hall et al., 1991). A number of theoretically calculated and experimentally measured property values (Hansch & Leo, 1995) have been employed to numerically encode these structural features, including the theoretically calculated descriptors for three-dimensional molecular geometry or two-dimensional molecular topology (Gombar & Enslein, 1990), as described below.

Electro-topological state values (E-values) encode information about the electron content (valence, sigma, pi and lone-pair), topology and environment of an atom, or a group of atoms, in a molecule. An E-value accounts for the effects of both intrinsic and environmental features, and it changes even with subtle variations in the structure (Hall et al., 1991). The size-corrected E-values computed from a rescaled count of valence electrons are used for quantification of molecular bulk (Hall et al., 1991).

Molecular shape and symmetry also influence molecular transport. Therefore, topological shape descriptors (Kier, 1986; Gombar & Jain, 1987) as well as indices of molecular symmetry (Gombar, 1991) have also been included for effective quantification of molecular shape.

These descriptors, based on the principles of linear free energy relationships and cross-validated quantitative structure–activity relationships (QSARs), contribute to the development of robust models and associated databases (Gombar & Enslein, 1990). Unique to the TOPKAT system are algorithms to evaluate whether a given chemical is within the optimum prediction space (OPS) of the model as well as methods to assign confidence to the calculated toxicity (Enslein et al., 1994, 1997; Enslein, 1998).

A2.2 Model development

A model is statistically tested for robustness and validated before it is used for predictive purposes (see Figure A1; Enslein et al., 1994). The development of the discriminant function starts with a frequency check of all the structural descriptors (shape indices, symmetry

indices, counts, E-values and size-corrected E-values). Any variables having values for fewer than three chemicals are excluded as predictor variables. In order to reduce problems due to possible co-linearity of variables, pairwise correlations of these variables are examined. If two variables have a correlation coefficient of 0.9 or higher, only one variable is retained in the descriptor set. To select the variables that have the greatest power to distinguish between the two outcome groups, linear discriminant analysis is employed. The ensuing preliminary discriminant function is then analysed by multiple linear regression analysis. First, influential cases are identified—i.e. cases whose elimination would significantly affect the discriminant function coefficients. For influential cases, the compound is dropped from the model if the variable is significant; if the variable is not significant, the variable is dropped. Every time a compound is dropped, the variables are rechecked for frequency (≥ 3). Then, the surviving set of compounds is checked for outliers (≥ 2.5 standard deviations [SD]). The process is iterated until no further influential cases or outliers are identified; a tentative discriminant function (QSAR model) is reached; this is then validated (Enslin et al., 1994).

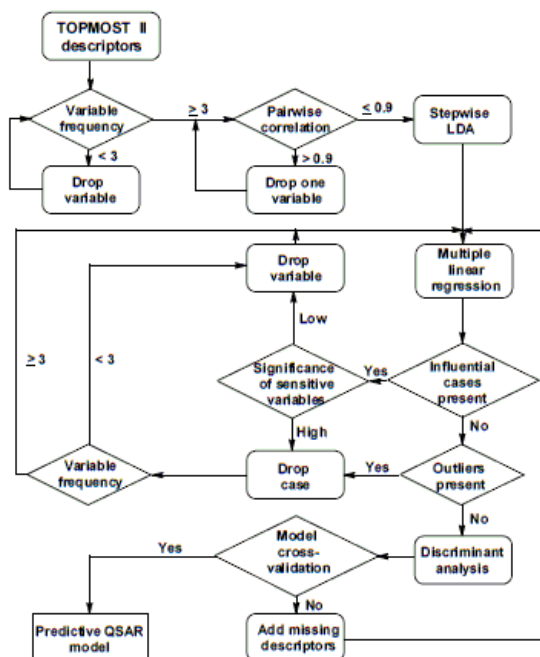


Figure A1. Steps involved in developing TOPKAT QSAR models (Enslin et al., 1994)

The validation is performed using the original database by 1) “resubstitution” or 2) “cross-validation”, also called “jack-knife classification”. In resubstitution, the compounds originally in the learning data set are analysed using the developed model, and the proportion

of correct and incorrect predictions is calculated. The process is essentially a circular argument, but it has been reported that the error from this procedure is not significantly different from that obtained from an independent validation, provided that 1) a no-decision zone is defined, 2) the two outcome groups are sufficiently separated and 3) the group sizes are large. In the cross-validation, each compound in turn is evaluated using a discriminant function, from the development of which this compound was withheld. The developers of the model consider the cross-validation to be satisfactory if 1) not many compounds are classified as indeterminate, 2) the difference in the number of misclassifications in resubstitution and cross-validation is not large and 3) the misclassified compounds do not have common structural features (Enslin et al., 1994).

A2.3 Defining optimum prediction space (OPS)

Any model, TOPKAT included, is limited by the chemical compounds available for use in the training data set. In addition to predicting the specific outcome queried, TOPKAT also analyses whether the chemical studied can be reliably analysed—in other words, are there enough similar compounds in the training data set, i.e. is the query model within the multivariate space called the OPS (Enslin et al., 1997)? Toxicity of chemicals within and near the periphery of this space can be assessed using the model. It is important to note that just because a chemical is inside the OPS does not mean that the calculated value of the dependent variable for that chemical will have concordance with the experimental value. All it implies is that the model is applicable to this chemical, and the probability of concordance between the calculated and the actual values is as high as it is for the training set of chemicals on which the model is based.

A2.4 Application of the model

In the application of the model for a specific chemical compound, the input datum is the chemical formula in the simplified molecular input linear entry system (SMILES) (Weininger, 1988). The model first checks if the compound is in the training set, and, if so, gives the input data as results. It then determines if the compound is within the OPS or in its vicinity. If this is the case, for categorical end-points (mutagenicity, carcinogenicity, developmental toxicity, dermal sensitization), the model produces the probability of the query end-point, between 0 and 1. The results are interpreted as negative if the probability is less than 0.3 and positive if the probability is greater than or equal to 0.7. Values in the range 0.3–0.7 are indeterminate.

A2.5 TOPKAT module protocols

A2.5.1 Mutagenicity module

The Ames mutagenicity module was developed from compounds assayed according to the United States Environmental Protection Agency (USEPA) GeneTox protocol (Enslein et al., 1994). In this protocol, a chemical is tested against five strains of *Salmonella typhimurium*—namely, TA98, TA100, TA1535, TA1537 and TA1538—using the histidine reversion assay. Tests are performed both with and without S9 activation. A chemical is labelled a mutagen if a positive response is observed in one or more strains, with or without S9 activation; this positive response is defined as a significant increase in the number of reversions compared with background reversions. A chemical is a non-mutagen if there is no significant increase in the number of reversions compared with background reversions in any of the five bacterial strains, with or without S9 activation (Zeiger et al., 1996).

In a validation study of 1265 chemicals from different mutagenicity databases, 1213 were suitable for modelling (Enslein et al., 1994). Of these, 35 were excluded because of equivocal results in the mutagenicity assays, 17 because descriptors could not be generated (organometallics, polymers, cuboids, etc.) and 130 as influentials/outliers. The cross-validation of the results is presented in Table A1.

In a study that aimed at independent and anonymous modelling, the chemical structures of 100 chemicals were sent to the TOPKAT operators for a mutagenicity prediction (Zeiger et al., 1996). TOPKAT could not be applied to 26 chemicals, and for 13, the result was indeterminate. Of the remaining 61, mutagens were correctly identified in 71%, and non-mutagens in 76%.

In a study on the predictive power of TOPKAT and DEREK (Cariello et al., 2002), the concordance of the predicted mutagenicity was compared with actual Ames test data for 414 chemicals studied over 15 years in a pharmaceutical company. Of these, 332 were non-mutagenic and 82 mutagenic. Of the 414 chemicals, 5 could not be processed by the model, 96 were outside the OPS, and 10 compounds gave an indeterminate result (probability between 0.3 and 0.7); all these were excluded from the analysis. This left 303 compounds in the analysis, out of which 250 were non-mutagenic and 53 mutagenic. The performance of TOPKAT in this database is depicted in Table A2.

A2.5.2 Carcinogenicity module

The carcinogenicity module is composed of four species/sex combinations—namely, male or female, F344 rats or B6C3F1 mice (Enslein et al., 1997). These

models are derived from studies selected after critical review of technical reports on 366 rodent carcinogenicity studies conducted by the United States National Cancer Institute (NCI) and the United States National Toxicology Program (NTP) using oral (diet) administration. The training set compounds are classified as carcinogens (NTP “clear evidence” or “some evidence”) or non-carcinogens (“no evidence”). The cross-validation data by the model developer are reproduced in Table A3.

Prival (2001) assessed the performance of TOPKAT as a predictor of carcinogenicity using NTP studies not included in the TOPKAT training data set (mostly studies performed after the model had been developed). Chemicals that gave equivocal results in the bioassay as well as those that fell outside the OPS were excluded; for comparative reasons, studies using inhalation and dermal exposure routes were also included. The results of this independent validation are given in Table A4; the results for male and female rats and male and female mice are pooled.

A2.5.3 Developmental toxicity potential module

The developmental toxicity potential module (Gombar et al., 1995) is composed of three models for three different groups of organic chemicals: “hetero-aromatics” (any compound containing one or more heteroaromatic rings), “carboaromatics” (any compound containing one or more aromatic rings but no heteroaromatic rings) and “aliphatics” (all other organic chemicals). For the development of these models, 5559 open literature citations were analysed. Out of 1238 oral studies in rats, 374 studies were retained for the model development. Two types of studies were removed from the database prior to further evaluation: single-dose studies in which developmental toxicity as well as maternal toxicity were observed at that dose, and studies in which neither developmental nor maternal toxicity was observed at the highest dose; exclusion of these studies left 273 studies that were used finally for the model development.

Developmental toxicity included reduced fetal growth, fetal death, resorptions, abnormal brain, cleft palate, skeletal abnormalities, limb defects, external malformations, haemorrhage, runting and visceral defects.

Studies in which no developmental toxicity was observed even at maternally toxic levels were scored as negative for developmental toxicity. Studies in which 1) strict concordance between developmental toxicity and maternal toxicity (i.e. no developmental toxicity or maternal toxicity at one dose, and both developmental toxicity and maternal toxicity at a higher dose) was observed, 2) developmental toxicity was observed at the dose lower than that at which maternal toxicity was

Table A1: Cross-validation of mutagenicity analysis of 1265 chemicals.^a

	Total number of chemicals	Predicted class in cross-validation test		
		Mutagen	Indeterminate	Non-mutagen
Mutagen	669	648	7	14
Non-mutagen	414	5	1	408

(b) Distribution of chemicals

	N	%
Number of compounds in database	1265	
Number suitable for modelling	1213	
Number included in training set	1083	
Mutagens correctly identified	648	96.9
Non-mutagens correctly identified	408	99.3

^a From Ensein et al. (1994).

Table A2: Performance of TOPKAT mutagenicity model.^a

	TOPKAT mutagenic	TOPKAT non-mutagenic
Number Ames positive	21	32
Number Ames negative	49	201
Sensitivity (%)		40
Specificity (%)		80
Positive predictivity (%)		30
Negative predictivity (%)		86
Concordance (%)		73

^a From Cariello et al. (2002). For definitions of sensitivity, specificity, positive predictivity, negative predictivity and concordance, see Table A4.

Table A3: The cross-validation of TOPKAT carcinogenicity prediction.^a

Species, sex	Number of compounds	Carcinogens correctly identified (%)	Non-carcinogens correctly identified (%)	Indeterminate, n
Rat, male	202	82	82	11
Rat, female	165	91	93	1
Mouse, male	210	90	94	1
Mouse, female	238	88	87	5

^a From Accelrys (2004).

Table A4: Independent validation of the TOPKAT carcinogenicity model.^{a,b,c}

	Oral	Oral + inhalation	Oral + inhalation + skin
Sensitivity	0.18	0.33	0.31
Specificity	0.80	0.78	0.80
Positive predictivity	0.45	0.64	0.63
Negative predictivity	0.51	0.49	0.51
Concordance	0.50	0.53	0.54

^a From Prival (2001).

^b The sensitivity of TOPKAT was calculated as the proportion of NTP positive findings of carcinogenicity that were correctly predicted by TOPKAT (true positives / (true positives + false negatives)). Specificity is the proportion of NTP non-carcinogen results predicted by TOPKAT to be negative (true negatives / (true negatives + false positives)). Positive predictivity is the proportion of results predicted by TOPKAT to be positive for carcinogenicity that were reported by NTP to be positive (true positives / (true positives + false positives)). The proportion of negative TOPKAT predictions that were reported by the NTP as negative results (true negatives / (true negatives + false negatives)) is the negative predictivity. The overall fraction of NTP results that were correctly predicted by TOPKAT is the concordance.

^c For classification as a non-carcinogen, the probability <30% was used, and for carcinogenicity, ≥70%. Excludes data found outside OPS by TOPKAT.

observed and 3) studies in which developmental toxicity was observed at least two dose levels below that which produced maternal toxicity were considered as indicating developmental toxicity.

The results of the cross-validation of the model are given in Table A5.

A2.5.4 Skin sensitization module

The skin sensitization module (Enslein et al., 1997) is composed of two models. The first separates non-sensitizers from sensitizers. Sensitizers are subsequently analysed in the second model in order to separate weak or moderate sensitizers from strong sensitizers. Each model comprises two submodels that are applicable to a specific class of chemicals: “aromatics” (organic chemicals containing more than one aromatic ring) and “aliphatics and single benzenes” (organic chemicals containing fewer than two aromatic rings). Guinea-pig maximization test assay data from 335 studies identified from published literature were used to develop these models.

When data on the per cent positive results were available, they were used to assign data to four classes as defined by Barratt et al. (1994) (Table A6). For those chemicals for which only the Magnusson & Kligman (1969) classes were available, Classes I and II were assigned to weak, Class III to moderate and Classes IV and V to strong. Owing to the fact that there were insufficient data for model development purposes in the weak and moderate groups, these two were combined into a single class.

Data were also screened for consistency and, in some cases, harmonized when conflicting information existed for a given compound in different sources.

The identification of sensitizers and non-sensitizers is performed in the TOPKAT standard fashion—that is, compounds with a probability greater than or equal to 0.7 are considered sensitizers, and compounds with a probability below 0.3, non-sensitizers. Also, in the separation of the weak/moderate and strong sensitizers model, a probability of 0.7 or more indicates a strong sensitizer, and a probability below 0.3 indicates a weak or moderate sensitizer. Probability values between 0.3 and 0.7 refer to an indeterminate region.

The results of the cross-validation accuracy of the two pairs of classes for three groups of chemicals are given in Table A7 (Enslein et al., 1997; Accelrys, 2004).

In a subset of 25 compounds not included in the training set, Enslein et al. (1997) noted that the specificity of the model was 92%, and the sensitivity, 83% (excluding indeterminates).

The accuracy of the TOPKAT (version 6.2) sensitization prediction has been analysed in a database of 211 chemicals that had been assessed for dermal sensitization using the local lymph node assay (LLNA) (Patlewicz et al., 2007). Of the 211 chemicals, 105 could be analysed, and 106 were excluded because they could not be analysed by the model, were outside the OPS or gave indeterminate results. The results for the compounds that could be analysed are presented in Table A8.

A3. RESULTS OF SAR ANALYSIS OF 2-ALKOXYETHANOLS

SAR analysis was used to assess the following toxicity end-points for the 2-alkoxyethanols: mutagenicity, carcinogenicity, developmental toxicity and dermal sensitization. This was performed for both the parent 2-alkoxyethanol compounds as well as their metabolites.

For ease of interpretation of results, the structure of these 2-alkoxyethanols can be represented by two distinct toxicophore areas (Figure A2):

- R₁ representing the alkyl ether group (the methoxy-, ethoxy-, propoxy- or butoxy- group); and
- R₂ representing the ethyl acetate and alcohol groups and their metabolites (acetaldehyde, acetic acid).

Model assessments for the above four end-points are shown in Tables A9 through A11.

A3.1 Mutagenicity

The model predicted that the 2-alkoxyethyl acetates, 2-alkoxyethanols and their metabolites are negative for mutagenicity (Tables A9 and A10).

A3.2 Carcinogenicity

The model predicted that 2-methoxyethyl acetate, 2-methoxyethanol and their oxidized metabolites are carcinogenic in male and female rats; for female mice, the prediction is carcinogenic or indeterminate. The other 2-alkoxyethyl acetates were predicted to be carcinogenic in male rats, whereas carcinogenicity was predicted for all 2-alkoxyacetic acids in female rats. 2-Propoxyacetaldehyde and 2-butoxyacetaldehyde were predicted to be carcinogenic in male rats (Tables A10 and A11).

Table A5: Cross-validation of the TOPKAT model for developmental toxicity.^a

	Aliphatics	Carboaromatics	Heteroaromatics
Number toxic to development	44	53	41
Number not toxic to development	35	39	49
Sensitivity (%)	88.6	87.0	86.1
Specificity (%)	88.6	97.4	86.0
Concordance (%)	88.6	91.4	86.0
Indeterminate (%)	2.5	2.2	5.5

^a From Gombar et al. (1995). For definitions of sensitivity, specificity, positive predictivity, negative predictivity and concordance, see Table A4.

Table A6: TOPKAT grouping of guinea-pig maximization test data into sensitization classes.

Magnusson & Kligman (1969)		Barratt et al. (1994)	
Category	% animals positive	Category	% animals positive
Non	0	Non	
I	1–8	Weak	1–30
II	9–28	Moderate	30–70
III	29–64	Strong	70–100
IV	65–80		
V	81–100		

Table A7: Cross-validation of the TOPKAT dermal sensitization model.^a

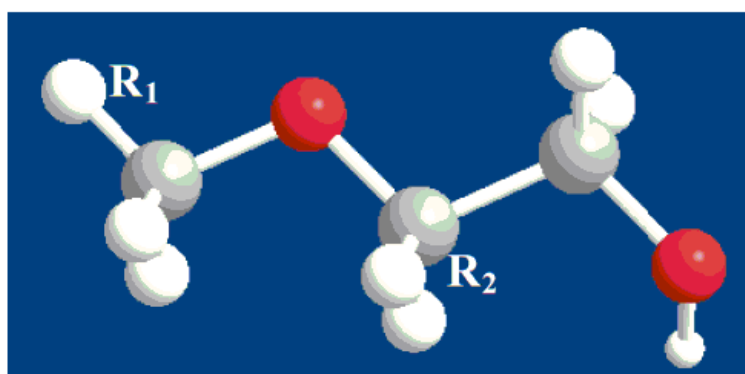
	Number of compounds	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Indeterminate (%)
Non-sensitizers versus sensitizers				
Aliphatics and single benzenes	252	91	93	3
Aromatics (excluding single benzenes)	75	81	95	1
Weak/moderate sensitizers versus strong sensitizers				
Aliphatics and single benzenes	158	89	85	6
Aromatics (excluding single benzenes)	59	90	92	3

^a From Accelrys (2004).

Table A8: Performance of the TOPKAT dermal sensitization module in a database of chemicals tested for dermal sensitization by the local lymph node assay.^a

	TOPKAT sensitizer	TOPKAT non-sensitizer
Number LLNA positive	65	18
Number LLNA negative	12	10
Sensitivity (%)		78
Specificity (%)		46
Positive predictivity (%)		84
Negative predictivity (%)		36
Concordance (%)		71

^a From Patlewicz et al. (2007). For definitions of sensitivity, specificity, positive predictivity, negative predictivity and concordance, see Table A4.



R ₁ (alkoxy) moieties		R ₂ (ethanol) moieties	
-OCH ₃	2-Methoxy-	-CH ₂ CH ₂ OCOCH ₃	Ethyl acetate group
-OCH ₂ CH ₃	2-Ethoxy-	-CH ₂ CH ₂ OH	Ethanol group
-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	2-Propoxy-	-CH ₂ COH	Acetaldehyde group
-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	2-Butoxy-	-CH ₂ COOH	Acetic acid group

Figure A2. Toxicophore elements for the 2-alkoxyethyl acetates, 2-alkoxyethanols and their metabolites for QSAR analysis.

A3.3 Developmental toxicity

The model predicted that 2-methoxyethyl acetate, but not the other acetates, are developmental toxicants. Of the 2-alkoxyethanols, all except 2-butoxyethanol, and of the 2-alkoxyacetic acids, all except 2-butoxyacetic acid, were predicted to be developmental toxicants. None of the aldehyde derivatives were predicted to be developmental toxicants (Tables A10 and A11).

A3.4 Skin sensitization

The skin sensitization model predicted that, of the compounds studied, 2-alkoxyacetaldehydes were skin sensitizers (Table A10).

A3.5 The model and observed data

Although the TOPKAT predictions are in general well in line with the experimental data, there are some points to notice.

The models for carcinogenicity and developmental toxicity potential were developed and validated using the oral administration route. This may lead to inaccuracies in the predictions for 2-alkoxyethanols and their acetates, as the routes of exposure are mostly inhalation (or, for humans, dermal).

The models predict in some instances different results for a 2-alkoxyethyl acetate and the corresponding alkoxyethanol. As the former is rapidly and practically quantitatively metabolized to the latter, this is unlikely to

be true, although little experimental evidence is available to prove or disprove this. The most conspicuous such occurrence is the predicted lack of developmental toxicity of 2-propoxyethyl acetate and developmental toxicity of 2-propoxyethanol. There is a similar difference in the predicted carcinogenicity in male rats for 2-ethoxyethanol/acetate, 2-propoxyethanol/acetate and 2-butoxyethanol/acetate (although in the opposite direction).

Further down in the metabolic scheme of 2-alkoxyethanols, the model predicts that the acetic acid metabolites of 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol and 2-propoxyethanol are developmental toxicants, but the short-lived aldehyde metabolite, which is oxidized to the acid, is not.

The model predicts that 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol are developmental toxicants and that 2-butoxyethanol is not; this is all well in line with the experimental data. This is, however, not a strong argument for the general validity of the model, as these data were all in the input data to the model.

One inhalation study with 2-propoxyethyl acetate, another with 2-propoxyethanol in rats and one with 2-propoxyethanol in rabbits as well as one oral study in mice with 2-propoxyethanol did not demonstrate developmental toxicity except skeletal variations at maternally toxic doses, but the model predicted that 2-propoxyethanol is a developmental toxicant. However, the model has been developed and validated using oral

Table A9: Comparison between experimental and calculated mutagenicity in bacteria in vitro.

Alkoxyethanol	Experimental data	Calculated data
2-Methoxyethanol	-	-
2-Methoxyacetaldehyde	+/- ^a	-
2-Methoxyacetic acid	-	-
2-Ethoxyethyl acetate	-	-
2-Ethoxyethanol	-	-
2-Ethoxyacetaldehyde	-	-
2-Ethoxyacetic acid	-	-
2-Propoxyethanol	n/a	-
2-Butoxyethanol	-	-
2-Butoxyacetic acid	-	-

n/a, not available; +, positive; -, negative

^a Positive with *Salmonella typhimurium* strain TA97A, negative with strains TA98, TA100 and TA102.

Table A10: QSAR (TOPKAT) assessment of the mutagenicity, carcinogenicity, developmental toxicity and skin sensitization of 2-alkoxyethanol derivatives.

Alkoxyethanol derivative	Mutagenicity	Carcinogenicity				Developmental toxicity	Skin sensitization
		Rat, male	Rat, female	Mouse, male	Mouse, female		
2-Methoxyethyl acetate	-	+	+	-	+	+	-
2-Methoxyethanol	-	+	+	-	IND	+(DB)	-(DB)
2-Methoxyacetaldehyde	-	+	+	-	+	-	+
2-Methoxyacetic acid	-	+	+	-	IND	+	-
2-Ethoxyethyl acetate	-	+	-	-	-	-	-
2-Ethoxyethanol	-(DB)	-	IND	-	-	+(DB)	-(DB)
2-Ethoxyacetaldehyde	-	IND	-	-	-	-	+
2-Ethoxyacetic acid	-	-	+	-	-	+	-
2-Propoxyethyl acetate	-	+	-	-	-	-	-
2-Propoxyethanol	-	-	-	-	-	+	-
2-Propoxyacetaldehyde	-	+	-	-	IND	-	+
2-Propoxyacetic acid	-	-	+	-	-	+	-
2-Butoxyethyl acetate	-	+	-	-	-	-	-
2-Butoxyethanol	-(DB)	-	-	-	-	-(DB)	-(DB)
2-Butoxyacetaldehyde	-	+	-	-	IND	-	+
2-Butoxyacetic acid	-	-	+	-	-	-	-

+, positive; -, negative; DB, in input data in the training data set; IND, indeterminate

Table A11: Compilation of experimental and calculated data for carcinogenicity and developmental toxicity of 2-alkoxyethanols.

Alkoxyethanol	Carcinogenicity								Developmental toxicity	
	Experimental data				Calculated data				Experimental data	Calculated data
	Rat M	Rat F	Mouse M	Mouse F	Rat M	Rat F	Mouse M	Mouse F		
2-Methoxyethanol	n/a	n/a	n/a	n/a	+	+	-	IND	+	+
2-Ethoxyethanol	n/a	n/a	n/a	n/a	-	IND	-	-	+	+
2-Propoxyethanol	n/a	n/a	n/a	n/a	-	-	-	-	-	+
2-Butoxyethanol	-	IND	IND	IND	-	-	-	-	-	-

+, positive; -, negative; F, female; IND, indeterminate; M, male; n/a, not available

studies in rats, so this is not necessarily a clear-cut discrepancy.

The model predicted that 2-methoxyacetaldehyde is not mutagenic in *Salmonella*. The strains used in the development and validation of the model were TA98, TA100, TA1535, TA1537 and TA1538. Experimental studies were negative with TA98, TA100 and TA102, but positive with strain TA97A, in both the presence and the absence of S9.

Published studies on carcinogenicity are available only for 2-butoxyethanol; equivocal evidence has been found for female and male mice and female rats. TOPKAT predicts non-carcinogenicity for 2-butoxyethanol and carcinogenicity for 2-methoxyethyl acetate and 2-methoxyethanol, especially in rats (Tables A10 and A11).

REFERENCES

- Accelrys (2004) *TOPKAT user guide Version 6.2*. Burlington, MA, Accelrys, Inc.
- Barratt M, Basketter D, Chamberlain M, Admans G, Langowski J (1994) An expert system rulebase for identifying contact allergens. *Toxicology In Vitro*, 8: 1053–1060.
- Cariello NF, Wilson JD, Britt BH, Wedd DJ, Burlinson B, Gombar V (2002) Comparison of the computer programs DEREK and TOPKAT to predict bacterial mutagenicity. *Mutagenesis*, 17:321–329.
- Cronin MT, Jaworska JS, Walker JD, Comber MH, Watts CD, Worth AP (2003) Use of QSARs in international decision-making frameworks to predict health effects of chemical substances. *Environmental Health Perspectives*, 111:1391–1401.
- El-Masri H, Mumtaz M, Choudhary G, Cibulas W, De Rosa C (2002) Applications of computational toxicology methods at the Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 205:63–69.
- Enslin K (1998) QSTR applications in acute, chronic, and developmental toxicity, and carcinogenicity. In: Reiss C, Parvez S, Labbe G, Parvez H, eds. *Advances in molecular toxicology*. Zeist, VSP BV, pp. 141–164.
- Enslin K, Gombar VK, Blake BW (1994) Use of SAR in computer-assisted prediction of carcinogenicity and mutagenicity of chemicals by the TOPKAT program. *Mutation Research*, 305:47–61.
- Enslin K, Gombar VK, Blake BW, Maibach HI, Hostynek JJ, Sigman CC, Bagheri D (1997) A quantitative structure–toxicity relationships model for the dermal sensitization guinea pig maximization assay. *Food and Chemical Toxicology*, 35:1091–1098.
- Gombar V (1991) *Toxicology Newsletter No. 13*. Rochester, NY, Health Designs, Inc.
- Gombar V, Enslin K (1990) Quantitative structure–activity relationship (QSAR) studies using electronic descriptors calculated from topological and molecular orbital (MO) methods. *Quantitative Structure–Activity Relationships*, 9:321–325.
- Gombar V, Jain D (1987) Quantification of molecular shape and its correlation with physico-chemical properties. *Indian Journal of Chemistry*, 26A:554–555.
- Gombar VK, Enslin K, Blake BW (1995) Assessment of developmental toxicity potential of chemicals by quantitative structure–toxicity relationship models. *Chemosphere*, 31:2499–2510.
- Hall L, Mohny B, Kier L (1991) The electrotopological state: structure information at the atomic level for molecular graphs. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 31:76–82.
- Hansch C, Leo A (1995) *Exploring QSAR: fundamentals and applications in chemistry and biology. Vol. 1*. Washington, DC, American Chemical Society.
- Kier L (1986) Shape indices of orders one and three from molecular graphs. *Quantitative Structure–Activity Relationships*, 5:1–7.
- Klopman G (1984) Artificial intelligence approach to structure–activity studies: computer automated structure evaluation of biological activity of organic molecules. *Journal of the American Chemical Society*, 106:7315–7321.
- Klopman G, Zhu H, Fuller MA, Saiakhov RD (2004) Searching for an enhanced predictive tool for mutagenicity. *SAR & QSAR in Environmental Research*, 15:251–263.
- Magnusson B, Kligman AM (1969) The identification of contact allergens by animal assay. The guinea pig maximization test. *Journal of Investigative Dermatology*, 52:268–276.
- Patlewicz G, Aptula A, Uriarte E, Roberts D, Kern P, Gerberick G, Kimber I, Dearman R, Ryan C, Basketter D (2007) An evaluation of selected global (Q)SARs/expert systems for the prediction of skin sensitisation potential. *SAR & QSAR in Environmental Research*, 18:515–541.
- Prival MJ (2001) Evaluation of the TOPKAT system for predicting the carcinogenicity of chemicals. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 37:55–69.
- Richard AM (1998) Commercial toxicology prediction systems: a regulatory perspective. *Toxicology Letters*, 102–103:611–616.
- Sanderson D, Earnshaw C (1991) Computer prediction of possible toxic action from chemical structure; the DEREK system. *Human & Experimental Toxicology*, 10:261–273.
- Weininger D (1988) SMILES, a chemical language and information system. 1. Introduction to methodology and encoding rules. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 28:31–36.
- Zeiger E, Ashby J, Bakale G, Enslin K, Klopman G, Rosenkranz HS (1996) Prediction of *Salmonella* mutagenicity. *Mutagenesis*, 11:471–484.