

ノルマル-ブチル-2,3-エポキシプロピルエーテル
 $C_7H_{14}O_2$

[CAS No. 2426-08-6]

許容濃度 0.25 ppm (1.33 mg/m³) (皮)

発がん性分類 第2群B

感作性分類 皮膚2群

生殖毒性分類 第3群

別名 *n*-ブチルグリシジルエーテル (*n*-Butyl glycidyl ether, BGE)

1-ブトキシ-2,3-エポキシプロパン

1. 物理化学的性質ならびに用途^{1~3)}

常温では臭気のある無色の液体で、分子量130.2、比重0.91、融点-31℃、沸点164℃、飽和蒸気圧0.43 kPa (25℃)、水への溶解性2 g/100 ml (20℃)、引火性があり (引火点54℃)、空気と接触すると爆発性過酸化物を生成することがある。

エポキシ樹脂やアルキド樹脂の反応性希釈剤、塩素系溶剤の安定剤 (樹脂農薬など)、分散染料、木綿・羊毛などの改質剤、反応性染料の染色性改良剤などに用いられる。

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄^{4~6)}

ヒトでの体内動態に関する報告は見当たらないが、動物での経口投与実験では速やかに吸収・代謝・排泄されることが知られている。¹⁴Cでラベルしたノルマル-ブチル-2,3-エポキシプロピルエーテル (以下BGE) を単回経口投与した実験では、マウスで64~73%、ラットで84~92%、ウサギで78%のBGEが24時間以内に尿中排泄された。ラット経口投与実験での主な尿中代謝産物は、3-ブトキシル-2-アセチルアミノプロプリオン酸 (23%)、ブトキシ酢酸 (10%)、3-ブトキシル-2-ヒドロキシプロピオン酸 (9%) であった。ウサギでは3-ブトキシル-2-ヒドロキシプロピオン酸 (35%)、ブトキシ酢酸 (5%) として尿中排泄されたが、3-ブトキシル-2-アセチルアミノプロプリオン酸は排泄されなかった。生物体内では、ブチル2,3-エポキシプロピルエーテルが加水分解されることで始まる反応系と生体内アンモニウムやアミンによりアミノ化されて始まる反応系の、2種の代謝経路があると推測されている。

3. ヒトに対する影響

ヒトでは事故症例、および皮膚感作性・刺激性を調べた報告のみがあり、疫学調査は行われていない。

誤って床に撒き散らしたBGE含有注入剤 (濃度不明; 缶3/4量) を清掃した21歳の男性が、1~15時間後に眼・鼻の刺激症状、咳、頭痛、吐き気を訴えた。入院後

も嘔吐が18時間止まず、頭痛は6~7日間、食欲不振は10日間続き、9週間後まで嘔吐と吐血が繰り返され、その後激しい下腹部痛と盲腸炎を発症した。一緒に清掃を行ったもう一人の42歳の男性作業者は1時間半後にめまい・立ちくらみを自覚したため、休憩して2時間の睡眠をとったが悪心と吐き気で目覚めた。その後病院を受診した時点で嘔吐、咳、ふらつき、激しい頭痛、充血眼、複視などの症状があった。眼の症状は翌日緩和したが、頭痛と集中力低下はその後1週間続き、4週間後には労働中に吐血と下血により昏倒した。潰瘍や炎症症状は見られなかったが、ヘモグロビン値の低下と断続的な頭痛、無気力、食欲不振、嘔吐が約3ヶ月間続いた⁷⁾。

23~35歳の白人男女5名を対象に、BGEをワセリンに含ませた脱脂綿を背中に48時間塗布(閉塞)し、皮膚への刺激性を調べたところ、100%原液を適用した全員の皮膚に潰瘍、水疱丘疹、水腫、紅斑などの強い皮膚刺激反応がみられた。BGE濃度10%の場合は68%(17/25人)、濃度5%では32%(8/25人)、濃度2.5%では4%(1/25人)に皮膚刺激症状が確認されたが、濃度1.25%では一人も症状はみられなかった⁸⁾。

18~50歳の男性24人(うち白人2名)における皮膚感作試験で、10% BGE溶液1mlを48時間、隔日で5回、額に貼付したところ、19人に皮膚感作性(5段階評価で4の強度)が認められた⁹⁾。

皮膚症状があり接着剤や樹脂類への職業性曝露が疑われた310人の患者に対し、白色ワセリン基剤0.25% BGEの48時間閉塞貼布によるパッチテストを行ったところ、2名にBGEへの陽性反応が認められた¹⁰⁾。

4. 動物に対する影響

1) 急性毒性

LD₅₀(経口)はマウスで1,530 mg/kg体重、ラットで1,660 mg/kg体重であり、7時間経皮LD₅₀はウサギで4,930 mg/kg体重、また、8時間吸入LC₅₀はラットで1,030 ppmと報告されている¹¹⁾。

ラットに4000 ppmのBGE蒸気を単回曝露させた場合では、中枢神経抑制による呼吸困難症状がみられ、4週間後に6匹中1匹が死亡しており¹²⁾、また1030 ppmのBGE蒸気に8時間曝露されたラット、および3500 ppmに4時間曝露されたマウスでは、肝臓に炎症細胞が観察された¹³⁾。

2) 慢性毒性

雌雄ラットにBGE蒸気18.5, 92.5, 185 ppm(各群200~450匹)を6時間/日・5日/週で計28日間曝露させたところ、すべての群でリンパ球が有意に増加したほか、92.5 ppm以上の群では鼻腔粘膜の変性および気道線毛上皮に過形成・化生性の病変がみられ、それらは特に雄ラットで顕著であった。18.5 ppm以上の群の雄では曝露

2週間後に体重低下と肝臓・脳重量の低下が認められた¹⁴⁾。

雌雄ラットにBGE蒸気12.5, 25, 50, 100, 200 ppm(各群10匹)を6時間/日・5日/週で計13週間吸入曝露させたところ、100 ppm以上の群で体重増加抑制がみられ、剖検観察では200 ppm群で胸線の萎縮が、また100 ppm以上の群の雄と200 ppm群の雌で胸線重量の低下、および100 ppm以上の群の雌で副腎重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、200 ppm群で鼻腔、眼球、胸腺、精巣、腎臓に変化がみられ、鼻腔の病変(上皮傷害、炎症、修復・増殖性変化など)は50 ppm群までみられたが、25 ppm以下の群ではみられなかった¹⁵⁾。

雌雄マウスにBGE蒸気12.5, 25, 50, 100, 200 ppm(各群10匹)を6時間/日・5日/週で計13週間吸入曝露させたところ、50 ppm以上の群の雄と100 ppm以上の群の雌では体重増加抑制がみられ、剖検では胸腺と脾臓重量の低下が認められた。病理組織学的検査では、100 ppm以上の群で鼻腔の変化と前胃過形成がみられ、鼻腔の変化は主に呼吸上皮の壊死、嗅上皮の萎縮、呼吸上皮化生および壊死であり25 ppm群までみられたが、12.5 ppm群では認められなかった¹⁶⁾。

3) 遺伝毒性(変異原性)

微生物を用いた変異原性試験(エームス試験)における最大比活性値は 2.2×10^3 revertants/mg [TA100, S9(-)], ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験のD₂₀値は0.075 mg/mL [CHL, S9(+)]であった¹⁷⁾。またヒト白血球細胞の*in vitro*実験では、BGEは不定期DNA合成を有意に増加させた¹⁸⁾。その他複数の復帰突然変異試験、不定期DNA合成試験および染色体異常試験において、BGEは*in vitro*試験系で明らかな変異原性を示している^{17)~19)}。

雄マウスを用いた*in vivo*優性致死試験では、BGE1.5および3.0 g/kgをバリカンで剃毛した背部に週3度、計16週間(計48回)貼付して吸収させ、処置完了後に生殖能力のある雌マウスと1:3の割合で毎週(計3週間)交配させたところ、両処置群ともに着床率と妊娠率の低下がみられ(2週間後の妊娠率はトリエチレンメラミン処置対照群で83.5%, BGE処置群75.8%; p=0.05)、3.0 g/kg処置群では胚・胎児死亡率が対照群より有意に高かった¹⁸⁾¹⁹⁾。

雄マウスを用いた*in vivo*優性致死試験では、BGE0.375, 0.75, 1.5 g/kgを週3度(月・水・金曜)、計8週間皮膚に貼付・吸収させ、毎週生殖能力のある雌マウスと1:3の割合で計3週間(1週間ごとに、計3回)交配させた。妊娠率や着床率はいずれの群も対照群と差はみられなかったが、1.5 g/kg投与群(処置雄計39匹)では1週間後、処理群の初回交配時の胚・胎児死亡率が対照群(36匹)の5.2%(41/794)に対し7.8%(68/874)と

有意に高かった。処置2週および3週間後交配時での胚・胎児死亡率はBGE処置群・対照群ともに4%となり、有意差はみられなかった²⁰⁾。

雌マウスを用いた *in vivo* 小核試験では、BGE 225, 450, 675, 900 mg/kg を2日間(計2回)腹腔内投与したところ、初回および2回目投与時ともに675 mg/kg 以上の群で骨髄細胞の小核形成の有意な増加を示した。BGE 200 mg/kg を雌マウスに5日間経口投与した実験では、小核試験結果は陰性であった¹⁹⁾。

4) 発がん性

安衛法および OECD GLP (優良試験所規範) に準拠して実施された日本バイオアッセイ研究センターのがん原性試験²¹⁾において、雌雄ラットに0, 10, 30, 90 ppm の BGE 蒸気を6時間/日・5日/週で2年間(104週間、各群50匹)全身吸入曝露したところ、雌雄とも鼻腔に腫瘍の発生増加が認められた。90 ppm 群では雌雄に扁平上皮癌の有意な発生増加がみられ(雄35/50, 雌28/50匹)、さらに雄に扁平上皮乳頭腫、鼻腔神経上皮腫が、また雌に腺扁平上皮癌、鼻腔神経上皮腫及び肉腫の発生がみられた(雌の鼻腔神経上皮腫は2例、他は各1例)。30 ppm 群では雌雄とも鼻腔の腺腫の発生増加がみられた(雄5/50, 雌2/50匹)。また鼻腔の呼吸上皮(扁平上皮化生、異型を伴う扁平上皮過形成、炎症、呼吸部の移行上皮の過形成)、嗅上皮(萎縮、呼吸上皮化生、扁平上皮化生)および粘膜下腺(過形成)に病変がみられたほか、角膜炎の発生も認められた。

同様の GLP 対応の試験²²⁾で、雌雄マウスに0, 5, 15, 45 ppm の BGE 蒸気を6時間/日・5日/週で2年間(104週間、各群50匹)全身吸入曝露したところ、雄は5 ppm 以上、雌は15 ppm 以上の群で鼻腔に血管腫の発生が有意に増加し(雄5 ppm 群: 2/49匹, 15 ppm: 14/50, 45 ppm: 8/49, 雌5 ppm: 0/50, 15 ppm: 2/50, 45 ppm: 7/50)、雄2例、雌1例に鼻腔に扁平上皮癌の発生が認められた。そのほか鼻腔の呼吸上皮(立方化、呼吸部の移行上皮の結節状過形成、エオジン好性変化の増強)、呼吸上皮下の血管(血管拡張)、嗅上皮(呼吸上皮化生)および粘膜下腺(呼吸上皮化生)に病変の発生がみられた。

5) 感作性

モルモットに10% BGE 0.1 mL を隔日3回/週で8回反復皮下注射したところ、17匹中16匹に皮膚感作性が認められた¹²⁾。また、皮膚感作能の評価のためのマキシマイゼーション法を用いて、10%のBGE 0.1mL をモルモットに皮下注射し、1週間後に0.1%BGE 惹起用パッチを48時間閉塞適用したところ、12匹中6匹に陽性反応がみられた²³⁾。一方、モルモット10匹の剃毛腹部にBGE 0.1 mL を10日間で4回皮膚適用し、3回目以降に0.2 mL のフロインドアジュバントを同部位に皮下投与した実験では、2週間の観察期間中に陽性反応はみられなかつ

た²⁴⁾⁵⁾。

6) 生殖毒性

雄ラットにBGE蒸気38, 75, 150, 300 ppm (各群10匹)を7時間/日・5日/週で計10週間吸入曝露させたところ、300 ppm 群では曝露50日までに5匹が死亡し、生存した5匹のうち4匹のラット精巣に萎縮が観察された。精巣萎縮がみられた300 ppm 群のラットでは1匹を除くすべてに肺炎と限局性肝病変も認められた。75 ppm 群では1匹の精巣に軽度の限局性萎縮病変が認められ、150 ppm 群では9匹中1匹に精巣萎縮と体重増加抑制がみられた²⁶⁾²⁷⁾。

雌マウスの背部を剃毛し、BGE 0.375, 0.75, 1.5 g/kg 体重を1週間に3回計8週間皮膚に貼付・吸収させ、毎週生殖能力のある雌マウスと計3週間(1週間ごとに、計3回)交配させた。妊娠率や着床率はいずれの群も対照群と差はみられなかったが、1.5 g/kg 投与群(処置雄計39匹)では1週間後処理群の初回交配時の胚・胎児死亡率が対照群(36匹)の5.2%に対し7.8%へと有意に上昇した。処置2週および3週間後交配時での胚・胎児死亡率はBGE処置群・対照群ともに4%となり、有意差はみられなかった²⁰⁾。

雌ラットの妊娠0~19日に0, 40, 100, 250 mg/kg 体重/日(各群25匹)のBGEを強制経口投与した実験で、母動物の体重増加量や摂餌量にはどの投与群とも差異はなかったが、250 mg/kg 投与群では胎児発育不全と胎児数および着床率の有意な減少がみられた²⁸⁾。

5. 許容濃度の提案

BGEの職業性曝露に関する疫学研究がないため、動物実験のNOAELを外挿して許容濃度の提案を行う。雌雄マウスに12.5~200 ppm のBGEを6時間/日・5日/週で計13週間吸入曝露させたところ、25 ppm 群まで鼻腔の病変(呼吸上皮の壊死、嗅上皮の萎縮、呼吸上皮化生など)がみられたが、12.5 ppm 群では認められなかった¹⁶⁾。また、雌雄マウスに5, 15, 45 ppm のBGEを6時間/日・5日/週で2年間全身吸入曝露させた実験では、15 ppm 以上の群で鼻腔血管腫の発生が有意に増加した²²⁾。よって後者の動物実験における最小曝露濃度5 ppm をNOAELとみなし、種差の不確実性係数はdynamicsを考慮して2、さらに動物での発がん影響の重大性を考慮した不確実係数10を加味し、許容濃度として0.25 ppm を提案する。

GLP準拠のがん原性試験で、ラット鼻腔での扁平上皮癌の発生増加、およびマウスの鼻腔血管腫と扁平上皮癌の発生を認めたが、疫学研究からの証拠が報告されていないため、発がん性分類を第2群Bとする。生殖毒性については、動物実験において限定的な証拠があることから、生殖毒性物質の第3群に分類する。感作性について

ヒトでの明白な疫学証拠はないが、症例報告と動物実験の結果から、皮膚感作性物質第2群を提案する。

6. 他機関の提案値

ACGIH では、雄マウスにおける吸入曝露実験²⁶⁾²⁷⁾で、生殖毒性(精巣萎縮)を指標とした NOAEL が 38 ppm であり、*in vitro*, *in vivo* での変異原性試験で陽性結果がでていることから、1981~2004 年まで 25 ppm であった許容濃度の設定値を見直し、2005 年に 3 ppm (TLV-TWA) へ変更した。また、ヒトや動物における経皮吸収と皮膚感作性が報告されていることから、“Skin ; SEN” としている²⁹⁾。

DFG MAK では、1987 年まで許容濃度は 50 ml/m³ とされていたが、入手可能なデータからは証明できないとして撤回され、現在設定はない(「経皮吸収および感作性注意」表示のみ)。化学構造と変異原性試験から、BGE はフェニルグリシジルエーテル、ジグリシジルエーテルと同様にがん原性の可能性が示唆されることに基づき、発がん性カテゴリーを 3B、生殖細胞変異原性グループ 2 に分類している(2005)³⁰⁾。

NIOSH では、グリシジルエーテル類の *in vitro* 変異原性試験を基に、動物での精巣萎縮および造血障害の実験結果を考慮して、REL C 値を 5.6 ppm (30 mg/m³; 15 minute) と設定した(1978 年)。また、ラットで 10 週間吸入曝露試験を行った際の生殖毒性(精巣萎縮)に対する NOAEL が 38 ppm であったことより²⁶⁾²⁷⁾、(OSHA 設定の TWA 50 ppm を) 25 ppm に下げることが推奨されたとした³⁾¹¹⁾。

発がん性については MAK で 3B としているほか、EU でヒト発がん性の疑いのある物質としてカテゴリー 3 に分類しているが、IARC, ACGIH では発がん性分類の情報を出していない。

7. 勧告の履歴

2016 年度(新設)

許容濃度 0.25 ppm (1.33 mg/m³) (皮)

発がん性分類 第2群 B

感作性分類 皮膚2群

生殖毒性分類 第3群

文 献

- 1) 化学工業日報社. 2015 年版 16315 の化学商品. 東京, 2015.
- 2) IPCS. 国際化学物質安全性カード (ICSC) 日本語版 ICSC 番号 0115, 2005.
- 3) National Institute of Occupational Safety and Health. NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards 2011.
- 4) Eadsforth CV, Hutson DH, Logan CJ, Morrison BJ. The metabolism of n-butyl glycidyl ether in the rat and rabbit. *Xenobiotica* 1985; 15: 579-589.
- 5) Eadsforth CV, Logan CJ, Page JA, Regan PD. n-Butylglycidyl ether: the formation of a novel metabolite of an epoxide. *Drug Metab Dispos* 1985; 13: 263-264.
- 6) Chen LJ, Lebetkin EH, Nwakpuda EI, Burka LT. Metabolism and disposition of n-butyl glycidyl ether in F344 rats and B6C3F1 mice. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 2218-2224.
- 7) Wallace E. Effects of n-butyl glycidyl ether exposure. *J Soc Occup Med* 1979; 29: 142-143.
- 8) Lea WA Jr, Block WD, Cornish HH. The irritating and sensitizing capacity of epoxy resins. *AMA Arch Derm* 1958; 78: 304-308.
- 9) Kligman AM. The identification of contact allergens by human assay. III. The maximization test: a procedure for screening and rating contact sensitizers. *J Invest Dermatol* 1966; 47: 393-409.
- 10) Kanerva L, Jolanki R, Alanko K, Estlander T. Patch-test reactions to plastic and glue allergens. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 296-300.
- 11) NIOSH. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) 2011.
- 12) Weil CS, Condra N, Haun C, Striegel JA. Experimental carcinogenicity and acute toxicity of representative epoxides. *Am Ind Hyg Assoc J* 1963; 24: 305-325.
- 13) Hine CH, Kodama JK, Wellington JS, Anderson HH, Dunlap MK. The toxicology of glycidol and some glycidyl ethers. *AMA Arch Ind Health* 1956; 14: 250-264.
- 14) Gatz RN. 28-day inhalation exposure to glycidyl n-butyl ether (TK-10408) in the rat. Toxic Substances Control Act Test Submission Database (TSCATS). Ciba-Geigy 1985. [submitted to the US EPA. Document No. 86-870001327]
- 15) 中央労働災害防止協会, 日本バイオアッセイ研究センター. ブチル2,3-エポキシプロピルエーテルのラットを用いた吸入による13週間毒性試験報告書 2003: 試験番号0415; URL: http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0415_MAIN.pdf
- 16) 中央労働災害防止協会, 日本バイオアッセイ研究センター. ブチル2,3-エポキシプロピルエーテルのマウスを用いた吸入による13週間毒性試験報告書 2003: 試験番号0416; URL: http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0416_MAIN.pdf
- 17) 厚労省・化学物質の健康障害防止に係わる検討会. ノルマルブチル-2,3-エポキシプロピルエーテルによる健康障害を防止するための指針, 指針予定8物質の物性等の一覧 2010; URL: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0414-6f.pdf>
- 18) Pullin T, Legator MS. Integrated mutagenicity testing program. Report to the Dow Chemical Company. Midland Michigan from the University of Texas Medical Branch, Department of preventive Medicine and Community health, Division of Environmental Toxicology and Epidemiology. 1977. [Submitted to NIOSH by Dow, December, 1977]
- 19) DFG. Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens. N-Butyl glycidyl ether 1992; Vol. 4.
- 20) Whorton EB Jr, Pullin TG, Frost AF, Onofre A, Legator MS, Folse DS. Dominant lethal effects of n-butyl glycidyl ether in mice. *Mutat Res* 1983; 124: 225-233.
- 21) 中央労働災害防止協会, 日本バイオアッセイ研究センター. ブチル2,3-エポキシプロピルエーテルのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書 2005: 試験番号0437; URL: <http://>

- anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0437_MAIN.pdf
- 22) 中央労働災害防止協会, 日本バイオアッセイ研究センター. プチル 2,3 エポキシプロピルエーテルのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書 2005 : 試験番号 0438; URL : http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/gan/0438_MAIN.pdf
 - 23) Thorgeirsson A, Fregert S, Magnusson B. Allergenicity of epoxy-reactive diluents in the guinea pig. *Berufsdermatosen* 1975; 23: 178-183.
 - 24) Magnusson B, Kligman AM. The identification of contact allergens by animal assay. The guinea pig maximization test. *J Invest Dermatol* 1969; 52: 268-276.
 - 25) Rao KS, Betso JE, Olson KJ. A collection of guinea pig sensitization test results-grouped by chemical class. *Drug Chem Toxicol* 1981; 4: 331-351.
 - 26) Anderson HH, Hine CH, Guzman RJ, Wellington JS. Chronic vapor toxicity of n-butyl glycidyl ether. Confidential Report to shell Development Company, Emeryville California from Department of Pharmacology and Experimental therapeutics, University of California School of Medicine, San Francisco, U.C. Report 1957; No.270 [Submitted to NIOSH by Shell, June 1978]
 - 27) Hine H, Rowe VK, White ER, Darmer K, Youngblood GT. Epoxy compounds. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 3ed rev. ed., vol.2A, John Wiley and Sons, New York, Brisbane, Toronto, 1981, 2201.
 - 28) United States Environmental Protection Agency (US EPA). International Uniform Chemical Information Dataset of CAS No. 2426-08-6 (IUCALID 201-16334), 2006.
 - 29) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for n-Butyl glycidyl ether 2005. Cincinnati, USA.
 - 30) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). List of MAK and BAT values 2014. Wiley-VCH, Mannheim, Germany, 2014.