

有害性評価書

物質名：メチルイソブチルケトン

1. 化学物質の同定情報 (ICSC 1997) (NITE CHRIP)

名 称：メチルイソブチルケトン

別 名：Methyl isobutyl ketone、4-Methyl-2-pentanone、Isopropylacetone、
Hexone

化 学 式： $C_6H_{12}O$ / $CH_3COCH_2CH(CH_3)_2$

分 子 量：100.2

CAS 番号：108-10-1

労働安全衛生法施行令第 18 条(名称等を表示すべき有害物)第 36 号の 2

労働安全衛生法施行令第 18 条の 2 別表 9(名称等を通知すべき有害物)第 569 号

2. 物理化学的情報

(1) 物理的・化学的性状 (ICSC 1997)

外観：特徴的な臭気のある、無色の液体

引火点 (C.C.)：14℃

比重 (水=1)：0.80

発火点：460 °C

沸 点：117～118℃ °C

爆発限界 (空気中)：1.4 ～ 7.5 vol%、

蒸気圧：2.1 kPa (20℃)

溶解性 (水)：1.91 g/100 ml (20℃)

蒸気密度 (空気=1)：3.45

オクタノール/水分配係数 log Pow : 1.38

融 点：-84.7℃ °C

換算係数：

1ppm = 4.10 mg/m³ (25℃)

1mg/m³ = 0.244 ppm (25℃)

(2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 1997)

ア 火災危険性 : 引火性が高い。

イ 爆発危険性 : 蒸気/空気の混合気体は爆発性である。

ウ 物理的危険性: この蒸気は空気とよく混合し、爆発性混合物を生成しやすい。

エ 化学的危険性: 空気に暴露すると爆発性過酸化物を生成することがある。強酸化剤、
強還元剤と激しく反応する。

3. 生産・輸入量/使用量/用途 (化工日 2013)

生産量：57,442 t (2011 年)

輸入量：792 t (2011 年)

用 途：硝酸セルロース及び合成樹脂、磁気テープ、ラッカー溶剤、石油製品の脱ロウ溶剤、
脱油剤、製薬工業、電気メッキ工業、ピレトリン、ペニシリン抽出剤

製造業者： 三菱化学、KH ネオケム、三井化学

4. 健康影響

【体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）】

「実験動物」

- ・雄モルモットへのメチルイソブチルケトン 450 mg/kg の単回腹腔内投与で、血清中に 2 種類の代謝物、すなわち、4-hydroxy-4-methyl-2-pentanone 及び 4-methyl-2-pentanol が生じた。メチルイソブチルケトンのモルモットの血清からの生物学的消失半減期は 66 分であり、メチルイソブチルケトン及び 4-hydroxy-4-methyl-2-pentanone のモルモットからの消失時間は、それぞれ 6 時間及び 16 時間であった。4-methyl-2-pentanol は、微量で定量できなかった。メチルイソブチルケトンは、酸化的及び還元的に代謝される。メチルイソブチルケトンの酸化は、 ω -1 の炭素の水酸化、すなわち、ケトンの水酸化によって生じ、4-hydroxy-4-methyl-2-pentanone が生じる。還元はカルボニル基で生じ、4-methyl-2-pentanol が生成する。これらの反応は、それぞれチトクローム P-450 依存性モノオキシゲナーゼとアルコール脱水素酵素の関与で進行し、4-hydroxy-4-methyl-2-pentanone は硫酸又はグルクロン酸と抱合して尿中に排出されるか、炭酸ガスにまで代謝されると考えられた(ACGIH 2010、環境省 2008)。
- ・マウスに 500 mg/kg を腹腔内投与した 15 分後には血中及び脳にメチルイソブチルケトン、4-hydroxy-methylisobutylketone 及び 4-methyl-2-pentanol が現れ、メチルイソブチルケトンは血中では 15 分後までに、脳では 30 分後にピークを示して 90 分後にはほとんど消失し、4-methyl-2-pentanol も 30 分後にピークを示して 90 分後にはほとんど消失し、脳でもゆっくりと減少した。これらに対して、4-hydroxy-methylisobutylketone は血中では 90 分後にピークを示して減少に転じたが、脳では 90 分後も増加したままであった（環境省 2008）。
- ・ラットに 150、300、600 mg/kg/day を 3 日間強制経口投与した 1 時間後におけるメチルイソブチルケトンの血漿中濃度は 5.3、8.4、16.1 μ g/ml で、これはラットに 200、400、600 ppm を 3 日間（4 時間/日）吸入させた直後の血漿中濃度とほぼ同じであった。血漿及び肝臓、肺のメチルイソブチルケトン濃度と投与量又はばく露濃度には有意な相関関係がみられ、4-hydroxy-methylisobutylketone についても用量依存性がみられたが、4-methyl-2-pentanol は吸入ばく露でのみ検出され、経口投与では血漿、肝臓、肺から検出されなかった（環境省 2008）。
- ・モルモットの背部皮膚（3.14 cm^2 ）に 150 分間ばく露をした結果、メチルイソブチルケトンの血中濃度のピークは 10 ～ 45 分（平均 23 分）後にみられ、最大吸収速度は平均で 110 μ g/min/ cm^2 であった（環境省 2008、SIDS 2009）。

「ヒト」

- ・ヒトではボランティア 25 人に 410 mg/m^3 を 4 時間吸入させた結果、2、4 時間後の血中、呼気中のメチルイソブチルケトン濃度は、それぞれ平均 0.5 ～ 0.7 μ g/ml、39 ～ 48

mg/m³（吸収率は約 90 %）で平衡状態にあり、ばく露終了から 90 分後には 0.1 μg/ml、0.8 mg/m³ にまで減少した（環境省 2008）。

- 8 人の男性ボランティアにメチルイソブチルケトン 10、100 又は 200 mg/m³ を 2 時間吸入ばく露した試験で、メチルイソブチルケトンの肺内貯留は、2 時間ばく露の間、かなり一定で、ばく露濃度に関係なく、約 60 % であった。推定総吸収量は、ばく露濃度の増加と共に直線的に増加した（上記濃度で、それぞれ 0.2、1.7、3.2 mmol）。メチルイソブチルケトンの血中濃度は、ばく露開始後、急激に上昇し、2 時間の間、横ばいであったが、プラトーに達せず、ばく露終了時のメチルイソブチルケトンの血中濃度は、ばく露濃度の増加と共に直線的に増加し、飽和傾向は観察されなかった。見かけ上の平均血中クリアランスは、全てのばく露濃度で 1.6 L/hr/kg であった。ばく露終了後の最初の 30 分間の推定消失半減期は、それぞれのばく露濃度で、11、13、12 分であった。ばく露終了後 1 ～ 3 時間の半減期は、100 及び 200 mg/m³ でそれぞれ 59 及び 74 分であった。10 mg/m³ のばく露終了後 1 時間のメチルイソブチルケトンの血中濃度は、半減期を計算するには低すぎた。メチルイソブチルケトンの尿中濃度は、ばく露終了後 0.5 及び 3 時間で、動脈血中濃度よりも幾分高かった。ばく露終了後から 0.5、3 時間の尿で未変化体が検出され、尿中濃度とばく露濃度には直線的関係が見られたが、尿中への排泄は総吸収量の 0.04 % しかなく、4-hydroxymethyl-isobutyl ketone 及び 4-methyl-2-pentanol は検出限界値（0.5 μg/L）未満であった（ACGIH 2010、環境省 2008、IARC 2012）。
- 噴霧塗装中に数種類の有機溶媒にばく露されて死亡した 2 名の作業員において、メチルイソブチルケトンが脳、肝臓、肺、硝子体液、腎臓、血中で検出された。一人は落下して死亡し、もう一人は 9 時間後に脳水腫で死亡した。組織濃度（mg/100 g）は、症例 1 で脳 0.25、肝臓 0.49、肺 0.43、硝子体液 0.52、腎臓 0.24、大腿の血液 0.14、症例 2 で脳 0.06、肝臓 0.22、肺 0.11、硝子体液 0.02、腎臓 0.08、心臓の血液 0.04 であった（IARC 2012）。
- 出産後直ぐに採集した母親の血液試料と臍帯血中のメチルイソブチルケトンについて報告され、メチルイソブチルケトンは臍帯に入り、胎盤を通過する可能性が示された。メチルイソブチルケトンは血液中に容易に溶解し、脂肪と高い親和性がある。*in vitro* 分配係数は、血液と空気の間で 70～90、水と油の間で 926 と報告された（IARC 2012）。
- 生理学的薬物動態モデルを用いて、様々なばく露条件（8、12、24 時間/日、7 日間）におけるメチルイソブチルケトン 50 ppm（ACGIH の TWA に相当）のヒト反復ばく露の動態及び蓄積についてシミュレートした。生理学的薬物動態モデルのパラメータには、ヒトの単回吸入ばく露のデータ（上記の 8 人の男性ボランティアのデータ）を用いた。シミュレートの結果、血中濃度は 1 時間以内のばく露で 1.06 μg/ml と急速に上昇し、4 時間のばく露で 1.37 μg/ml と定常状態に近づき、ばく露の最後で 1.47 μg/ml であった。メチルイソブチルケトンは、ばく露停止後に血中から急速に消失し、0.5 時間及び 2 時間後にそれぞれ 0.53 μg/ml 及び 0.13 μg/ml に達した。結論として、50 ppm にばく露された作業員においてメチルイソブチルケトンは蓄積されそうにない（IARC 2012）。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するメチルイソブチルケトンの急性毒性試験結果を以下にまとめる。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、 LC ₅₀	23,300 mg/m ³ * (RTECS 2009) 18,150 ppm/45 min. (ACGIH 2010) 21,000 mg/m ³ /2 hr (NTP 2007)	100,000 mg/m ³ * (RTECS 2009) 3,000 ppm/4 hr、 > 4, 227 ppm/6 hr (SIDS 2009) 8,000 – 16,000 mg/m ³ /4 hr (NTP 2007)	情報なし
経口、 LD ₅₀	1,900 mg/kg 体重、 2,850 mg/kg 体重 (RTECS 2009、 SIDS 2009)	2,080 mg/kg 体重 (RTECS 2009)、 4,600 mg/kg 体重 (RTECS 2009、 SIDS 2009)	情報なし
経皮、 LD ₅₀	情報なし	情報なし	20 ml/kg 体重 (SIDS 2009)
腹腔内 LD ₅₀	268 mg/kg 体重 (RTECS 2009) 590 mg/kg 体重 (ACGIH 2010)	400 mg/kg 体重 (RTECS 2009)	情報なし

*ばく露時間の情報なし。

健康影響

- ・マウスの 4 時間全身吸入ばく露で、活動性に対する NOAEL、LOAEL 及び ID₅₀ (50 % 抑制する濃度)は、それぞれ 662 ppm、757 ppm 及び 803 ppm であった(ACGIH 2010、SIDS 2009)。
- ・マウス 5 分間吸入ばく露で、刺激性により呼吸速度を 50 %抑制する濃度は、3,195 ppm (13,100 mg/m³) であった (ACGIH 2010、SIDS 2009)。

イ 刺激性及び腐食性

- ・ウサギ皮膚刺激性試験で、軽度の刺激性を示した。また、ウサギ皮膚刺激性試験（剃毛、一回塗布、閉塞 10 時間）で、最長 24 時間まで紅斑を生じた (SIDS 2009)。
- ・ウサギ眼刺激性試験 (0.1 ml 点眼) で中程度の刺激性を示した。すなわち、10 分以内

に刺激、8 時間以内に炎症と結膜腫脹、24 時間で炎症、腫脹、分泌物を生じたが、60 時間までに消失した (SIDS 2009)。

ウ 感作性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

エ 反復投与毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性評価は別に記載)

吸入ばく露

- ・雌雄のラット (Fischer 344) 及びマウス (B6C3F1) (14 匹/群) に、メチルイソブチルケトン蒸気濃度 0、50、250、1,000 ppm、6 時間/日、5 日/週で 14 週間吸入ばく露した。影響は、1,000 ppm では、雄のマウスとラットで肝臓の相対及び絶対重量の増加、雄ラットの腎臓の硝子滴、雄ラットの血小板、血清コレステロールの増加、雌ラットの好酸球の減少、250 ppm では、雄マウスの肝臓の絶対重量の増加、雌ラットの肝臓の絶対重量の増加、雄ラットの血清コレステロールの増加、腎臓の硝子滴であった。SIDS では、この結果から、著者は雄ラットの腎臓の硝子滴は雄ラット特有のものであり、1,000 ppm まで有意な毒性影響はなく、この試験の NOAEL は、1,000 ppm とした (SIDS 2009)。ACGIH では、1,000 ppm と 250 ppm での雄ラットの腎臓の硝子滴の発生率と程度の増大に対して NOEL を 50 ppm、雄ラットの 1,000 ppm、250 ppm、雌ラットの 1,000 ppm での血清中コレステロールの有意な増加に対して NOEL を 50 ppm、そして 1,000 ppm での雄ラットの血小板の有意な増加と雌の好酸球の有意な減少に対して NOEL を 250 ppm とし、NOAEL については言及していない (ACGIH 2010)。

経口投与

- ・雌雄の SD 系ラット (30 匹/群) にメチルイソブチルケトンを 0、50、250、1,000 mg/kg/日 で 14 週間強制経口投与すると、1,000 mg/kg/日 で可逆性の中枢神経抑制、体重増加抑制及び臓器重量と臨床化学的パラメータに統計的有意差が認められた。250 mg/kg/日では、影響は肝臓と腎臓の軽度の重量増加のみであり、それらの機能に異常はなく、肝臓と腎臓の組織変化もなかった。この試験の NOAEL は、250 mg/kg 体重であった (SIDS 2009)。

オ 生殖毒性

吸入ばく露

- ・ラット (Fischer-344) またはマウス (CD-1) において、雌雄 1:1 で交配し、妊娠 6～15 日にメチルイソブチルケトン 0、300、1,000、3,000 ppm を吸入ばく露 (6 時間/日) した。ラットとマウスともに、濃度依存性の母体毒性を示した。ラットで、3,000 ppm のばく露は、協調運動能の喪失、尾及び/又は足指をつまむ感覚試験で無反応、後肢の麻痺と脱力、立毛、流涙、口周囲の赤色痂皮 (red perioral encrustation)、腎臓の相対

重量の増加、体重減少、摂餌量の減少などの母体毒性が認められ、胎児では骨化遅延及び体重減少が観察された。マウスの 3,000 ppm ばく露では、死亡、歩行異常、麻痺、活動低下、運動失調、足指をつまむ感覚試験で無反応、粗毛、流涙、肝臓の絶対及び相対重量の増加などの母体毒性が観察され、胎児では死亡率の増加、胎児の骨化遅延及び体重減少が認められた。ばく露に関連した催奇形性は、両種において、認められなかった（ACGIH 2010）。

- ・雌雄ラット（Sprague-Dawley、1 群 30 匹）にメチルイソブチルケトン 0、500、1,000、2,000 ppm を吸入ばく露（6 時間/日、7 日/週）した。F₀及び F₁の雄には、交配前 10 週間及び交配を通してばく露した。F₀及び F₁の雌には、交配前 10 週間及び交配、妊娠期間を通してばく露し、F₀及び F₁の母動物ばく露は、営巣と哺育行動及び新生児の生存性への影響を避けるために、出産後 5 日間中止し、出産後 5 日に再開した。母動物及び哺育児は、生後 21 日の離乳まで、一緒に飼育した。

この二世世代試験の結果、親動物（F₀及び F₁）は、1,000 及び 2,000 ppm でばく露時に音刺激への反応の欠如及び低下を示し、ばく露 1 時間後に正常に戻った（NOAEL 500 ppm）。

雌雄（F₀及び F₁）の 2,000 ppm で、肝重量の増加（相対、絶対重量）が観察された。雄（F₀及び F₁）の 1,000 ppm 以上で、小葉中心性の肝細胞肥大の発生率が、ばく露レベルとともに増加した。

雄（F₀及び F₁）で絶対及び相対腎臓重量の増加が、全てのばく露レベルで生じ、1,000 ppm 及び 2,000 ppm での炎症を伴った好塩基性の腎尿細管及び腎尿細管の基底膜の肥厚を特徴とする腎症の発生率の増加と関連していた。これらの動物は、腎皮質の腎尿細管上皮での好酸性小体がみられた。

一方、雌（F₀及び F₁）の腎臓重量は、2,000 ppm の F₁ 雌の増加を除いて、全ての濃度でのばく露によって影響されなかった。

著者らは、α-2 マイクログロブリン腎症と同じこれらの所見は雄ラットに特異的であると、述べている。

F₁ 及び F₂ 世代では、出生児の数、生存同腹児数、出生時の性比、生存児及び児動物の体重は、影響を受けなかった。これらの結果は 2,000 ppm がラットにおける生殖毒性の NOAEL を意味すると著者らは解釈した（ACGIH 2010、環境省 2008）。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

カ 遺伝毒性

- ・ *In vitro* 試験系において、細菌を用いた復帰突然変異試験（5 種類のネズミチフス菌、大腸菌）で代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性であった。L5178Y/TK+/-マウスリンパ腫細胞を用いる遺伝子突然変異試験では、代謝活性化系添加で陰性であったが、無

添加では高用量で遺伝子突然変異の発生頻度が有意に増加したものの用量相関はなかった。さらに、ラット初代培養肝臓細胞を用いる不定期 DNA 合成試験及びラット肝臓細胞 RL₄ を用いる染色体異常試験でも陰性であった。一方、*in vivo* 試験系では、マウスを用いた小核試験で、骨髄細胞に小核を誘発しなかった (ACGIH 2010、SIDS 2009、環境省 2008)。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌; TA98, TA100, TA1535, TA1537 及び TA1538 (ACGIH 2010、SIDS 2009、環境省2008)	—(+S9/-S9)
		大腸菌 (環境省2008)	—(+S9/-S9)
	遺伝子突然変異試験	L5178Y/TK+/-マウスリンパ腫細胞 (ACGIH 2010、SIDS 2009、環境省2008)	—(+S9) ? or —(-S9)
	不定期DNA合成試験	ラット初代培養肝臓細胞 (ACGIH 2010、SIDS 2009、環境省2008)	—
	染色体異常試験	ラット肝臓細胞RL ₄ (環境省2008)	—
<i>In vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞 (ACGIH 2010、SIDS 2009、環境省2008)	—

—：陰性 +：陽性 ?：どちらとも言えない

キ 発がん性

吸入ばく露

「ラット」

・1 群 50 匹の雌雄 F334/N ラットに、0、450、900、1,800 ppm のメチルイソブチルケトン を、1 日 6 時間、週 5 日、104 週間、全身吸入ばく露した。1800 ppm で雄の生存率が減少した。900 ppm の雄は 97 週から、1800 ppm の雄は 89 週から体重減少が認められた。慢性腎症が 1,800 ppm の全ての雄、70 %～80 %の雌で発生し、重篤度は雄で増大した。腎盂の移行上皮過形成の発生率が 900ppm 及び 1,800 ppm の雄で、腎乳頭の石灰沈着は雄の全群で、有意に増加した。さらに、1,800 ppm の 2 匹の雌には、悪性の腎間葉性腫瘍が認められた。腎尿細管腺腫及び腎尿細管上皮過形成が、雄の全群にみられた。腎尿細管腺腫及び、腎尿細管腺腫又は腎尿細管腺がん(その合計)が、1,800 ppm の雄で有意に増加した。腎尿細管過形成も、雄の全群で有意に増加した。雄には単核細胞性白血病 (mononuclear cell leukemia) の発生率に増加傾向がみられ、1,800 ppm 群の発生率は有意に増加した。副腎髄質過形成の発生率が、1,800 ppm の雄で有意に増加した。結論として、これらの 2 年間の試験条件下で、雄ラットは腎尿細管腫瘍の発生率増加に基づき、メチルイソブチルケトンの発がん性の多少の証拠 (some

evidence of carcinogenic activity) があった。1,800 ppm の雄ラットの単核細胞性白血病の発生率の増加は、メチルイソブチルケトンへのばく露と関係しているかもしれない。雌では 1,800 ppm 群の悪性の腎間葉性腫瘍の発生に基づき、メチルイソブチルケトンの発がん性の不確かな証拠 (equivocal evidence of carcinogenic activity) があった。(NTP 2007)。

腎臓の腫瘍発生率

	対照群	450 ppm	900 ppm	1,800 ppm
雄ラット				
腎尿細管腺腫	2/50 (4 %)	3/50 (6 %)	3/50 (6 %)	10/50 (20%)
腎尿細管腺がん	0/50 (0 %)	1/50 (2 %)	0/50 (0 %)	2/50 (4 %)
腎尿細管腺腫又は 腎尿細管腺がん	2/50 (4 %)	4/50 (8 %)	3/50 (6 %)	11/50 (22 %)
雌ラット				
悪性腎間葉性腫瘍	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	2/50 (4 %)

- ・ IARC では、上記の NTP のラットの試験を以下のように記載している。
メチルイソブチルケトンばく露に関連した腎臓腫瘍の発生率増加が、雌雄に観察された（雄で腎尿細管腺腫及び腎尿細管腺がんの合計、及び高用量の雌の 2 例に悪性の腎間葉性腫瘍）。雄では同時に腎尿細管上皮過形成及び腎乳頭の石灰沈着の増加がみられた。ワーキンググループは、腎臓腫瘍は実験動物において稀な自然発生の腫瘍であると注釈した。腎臓の腫瘍形成メカニズムの基礎をなす α -2 マイクログロブリン腎症はメチルイソブチルケトンへの亜慢性及び慢性ばく露の限られた数の試験に基づいているので、もっともらしさ (plausibility) についての IARC の科学的基準を完全に満たしていない。よって、雄ラットの腎臓腫瘍が α -2 マイクログロブリン腎症関連のメカニズムを経由して生じるという証拠の能力は弱く、ラットの腫瘍発生とヒトとの関係を排除することができない (IARC 2012)。
- ・ ACGIH では、上記の NTP のラットの試験を以下のように記載している。
雄の単核細胞性白血病の発生率に増加傾向があり、1,800 ppm 群での発生率は有意に増加した。NTP は、この動物の単核細胞性白血病の高い発生率を理由の一つとして、Fischer-344 ラットの使用を中断している。腎尿細管腺腫及び、腎尿細管腺腫又は腎尿細管腺がん（その合計）の発生率が、1,800 ppm の雄で有意に増加した。腎尿細管過形成の発生率も、雄の 450 及び 1,800 ppm 群で有意に増加し、その重篤度は対照群より大きかった。腎盂の移行上皮過形成の発生率が 900 又は 1,800 ppm の雄で、腎乳頭の

石灰化が雄の全群で、有意に増加した。腎尿細管上皮過形成も、雄の全群で有意に増加した。全ばく露レベルにおける雄の腎臓への影響として、尿中の上皮細胞と円柱状物質（cast）、たんばくの蓄積及び腎尿細管上皮細胞の過形成、そして腎臓重量の増加がみられた。雄の腎臓への影響は、 α -2 マイクログロブリン腎症に起因した結果である。これらの影響は雄ラットに特異的な病変であることから、ヒトの健康影響に関連するとは考えられない（ACGIH 2010）。

「マウス」

- ・ 1 群 50 匹の雌雄 B6C3F₁ マウスに、1 日 6 時間、週 5 日、105 週間の条件で、0、450、900、1,800 ppm のメチルイソブチルケトンに全身吸入ばく露した。雌雄の生存率に影響なく、1,800 ppm の雌の体重は、17 週以後、対照群よりも低値で推移した。肝細胞腺腫及び、肝細胞腺腫又は肝細胞がん（その合計）は、1,800 ppm の雌雄で有意に増加した。好酸性変異肝細胞巣の発生率が、450 と 1,800 ppm の雌で有意に増加した。結論として、肝臓腫瘍の発生率の増加に基づき、雌雄マウスにメチルイソブチルケトンの発がん性の多少の証拠（some evidence of carcinogenic activity）があった（NTP 2007）。

肝臓の腫瘍発生率

	対照群	450 ppm	900 ppm	1,800 ppm
雄マウス				
肝細胞腺腫 ^a	17/50 (34 %)	25/50 (50 %)	23/50 (46 %)	34/50 (68 %)
肝細胞腺腫又は肝細胞がん ^b	27/50 (54 %)	34/50 (68 %)	28/50 (56 %)	37/50 (74 %)
雌マウス				
肝細胞腺腫 ^c	13/50 (26 %)	15/50 (30 %)	20/50 (40 %)	23/50 (46 %)
肝細胞腺腫又は肝細胞がん ^d	17/50 (34 %)	17/50 (34 %)	22/50 (44 %)	27/50 (54 %)

^a 背景値 30 ～ 46 %

^b 背景値: 50 ～ 68 %

^c 背景値: 12 ～ 35 %

^d 背景値: 22 ～ 39 %

- ・ IARC では、上記の NTP のマウスの試験を以下のように記載している。
投与（メチルイソブチルケトンばく露）に関連した肝臓腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞がん）の発生率増加が、肝臓の好酸性変異肝細胞巣の増加と共に、雌雄に観察された。明白な肝臓毒性は証明されていないので、肝臓腫瘍は細胞毒性-再生細胞増殖メカニズムから生じる証拠はない。その腫瘍はレセプターを仲介したメカニズムを経由して生じる弱い証拠のみがある。マウスの腫瘍発生とヒトとの関係は、排除できない（IARC 2012）。

- 275 • ACGIH では、上記の NTP のマウスの試験を以下のように記載している。
276 肝細胞腺腫及び肝細胞腺腫あるいは肝細胞がん（その合計）の発生率が、1,800 ppm の雌
277 雄で、有意に増加した。これらの腫瘍のヒトへの関連性は、疑問である（ACGIH 2010）。

278
279 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 280 • 調査した範囲内では、報告は得られていない。

281
282 ク 神経毒性

- 283 • ラット又はマウスにおいて、メチルイソブチルケトン 1,000 ppm を 5 日/週、14 週間
284 ばく露で、神経毒性の証拠は、観察されなかった（SIDS 2009）。
- 285 • ラット(6 匹)にメチルイソブチルケトン 1,500 ppm を 5 か月間吸入ばく露した試験にお
286 いて、ばく露中に軽度の麻酔作用があったが、累積的な神経毒性影響もなく、神経系に
287 組織変化はなかった（SIDS 2009）。
- 288 • スケジュール制御オペラント行動（SCOB: Schedule Controlled Operant Behavior）へ
289 の影響を評価するために、ラットにメチルイソブチルケトン 250、750、1500 ppm を 6 時
290 間/日、5 日/週、13 週間の条件で、ばく露した。その結果、定率強化（FR: fixed ratio）
291 スケジュールでの反応遂行率（run rate）、定率強化スケジュールでの休止期間、累積記
292 録の曲率指数（IOC: index of curvature values）、定間隔強化（FI: fixed interval）スケ
293 ジュールでの反応率に有意な差はなかった。NOAEL は 1,500 ppm と報告されている
294 （SIDS 2009、ACGIH 2010）。
- 295 • ラット（Fischer-344）またはマウス（CD-1）において、妊娠 6～15 日にメチルイソブ
296 チルケトン 0、300、1,000、3,000 ppm を吸入ばく露（6 時間/日）した。ラットの 3,000
297 ppm ばく露では、母動物に協調運動能の喪失、尾及び/又は足指をつまむ感覚試験で無反
298 応、後肢の麻痺と脱力がみられた。マウスの 3,000 ppm ばく露では、母動物に歩行異常、
299 麻痺、活動低下、運動失調、足指をつまむ感覚試験で無反応がみられた ACGIH 2010）。
- 300 • 雌雄ラット（SD、1 群 30 匹）にメチルイソブチルケトン 0、500、1,000、2,000 ppm を
301 吸入ばく露（6 時間/日、7 日/週）した。F₀及び F₁の雄は、交配前 10 週間及び交配を
302 通してばく露した。F₀及び F₁の雌は、交配前 10 週間及び交配、妊娠期間を通してば
303 く露し、F₀及び F₁の母動物ばく露は、営巣と哺育行動及び新生児の生存性への影響を
304 避けるために、出産後 5 日間中止し、出産後 5 日に再開した。この二世世代試験の結果、
305 親動物（F₀及び F₁）は、1,000 及び 2,000 ppm でばく露時に音刺激への反応の欠如及
306 び低下を示し、ばく露 1 時間後に正常に戻った（NOAEL 500 ppm）。
- 307 • ラットにメチルイソブチルケトン 25 ppm を 3 時間吸入ばく露した結果、pressor lever
308 response が 58%増加し、ばく露終了後 7 日でも対照のレベルに戻らなかった。尾神経の
309 運動神経線維伝達への影響はなかった（SIDS 2009）。
- 310 • 若い雄のヒヒ(4 匹)において、50 ppm、7 日間の吸入ばく露で、遅延見本合わせ試験(delayed
311 matching to sample discrimination test)において、行動の正確性への影響を生じた。著
312 者は、この影響は協調運動障害及び麻酔の初期症状であることを示唆した（ACGIH 2010、

SIDS 2009)。

- ・ヒトにおいて 20 – 40 ppm のメチルイソブチルケトンの 3 時間ばく露は、弁別行動及び記憶への影響又は尾神経の運動神経線維伝達への影響はなかった。(SIDS 2009)。

ケ その他の試験

BALB/3T3 マウス胚細胞を用いる形質転換試験では、代謝活性化系添加で陰性であったが、無添加では高用量で形質転換の発生頻度がわずかに有意に増加したものの高用量での再試験で陰性であった。

(2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

ア 急性毒性

- ・ヒトで眼や呼吸器系の刺激、麻酔作用が 12 ～ 4,100 mg/m³ (TCLo) で報告されている (RTECS、環境省 2008)。
- ・臭いと側方定位 (rateralization) の閾値を調べた。側方定位閾値は、鼻が刺激される (すなわち、三叉神経が刺激される) 側を判断できる濃度である。ボランティア 40 人での試験の結果、側方定位閾値は、幾何平均で 8,874 ppm、5 パーセンタイルで 1,802 ppm であった。臭い閾値 (側方定位でなく、臭いが検出できる濃度) は、幾何平均で 10 ppm であった (ACGIH 2010)。

イ 刺激性及び腐食性

- ・被験者 12 人に様々な濃度のメチルイソブチルケトンを 15 分間ばく露した。大多数の被験者は、200 ppm では目に対して刺激性があったが、鼻と喉に対しては 200 ppm を超えるまでは刺激性がなかったと報告した。また、大多数は、8 時間耐えることのできる最高濃度は 100 ppm であると、報告した (ACGIH 2010)。
- ・男性のボランティア 8 人に 10、100、200 mg/m³ のメチルイソブチルケトンを 2 時間連続してばく露した結果、眼、鼻、喉の刺激性は 10 mg/m³ よりも 100 又は 200 mg/m³ で有意に高かったが、3 つの刺激症状をまとめると統計学的有意は得られなかった (ACGIH 2010)。

ウ 感作性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性評価は別に記載）

- ・遠心機の操作中、毎日 20 ～ 30 分メチルイソブチルケトンへのばく露を受けた全作業員 19 人の 2/3 以上の人で、眼、鼻、喉の刺激が報告された。遠心機近くの作業員は 500 ppm ばく露した。部屋の他の場所での作業場の気中濃度は、80 ppm であった。作業員全員の臨床化学の結果は、正常範囲内であった。作業員 19 人の半数を超える人が、脱力感、食欲不振、頭痛、眼の灼熱感、胃痛、悪心、吐気を訴えた。少数の作業員は、

咽頭炎、不眠症、傾眠、胸焼け、腸の痛みがあった。4人は軽度の肝臓肥大、6人は非特異的大腸炎、3人に手と前腕に皮膚炎があった。5年後の追跡調査で、遠心機操作中、遠心機近くで 100 ～ 105 ppm、部屋の他の場所で 50 ppm のイソブチルケトンの濃度を確認した。当初の 14 人のうちの 1 人だけが眼の刺激を報告した。少数の作業者が、依然として、胃腸及び中枢神経系の障害を訴えた。2人で軽度の肝臓肥大が継続していたが、他の初期症状は消失するまでに戻っていた（ACGIH 2010）。

オ 生殖毒性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

カ 遺伝毒性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

キ 発がん性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

発がんの定量的リスク評価

- ・US EPA IRIS、WHO、Cal. EPA Hot Spot に情報なし。

発がん性分類

IARC： 2B（IARC 2012）

分類根拠：メチルイソブチルケトンにより雄ラットにみられた腎臓腫瘍の発生は、 α -2 マイクログロブリン腎症に関連したという明らかな証拠はない。一方、雌雄マウスで発生がみられた肝臓腫瘍は明白な肝臓毒性は証明されていないので、細胞毒性-再生細胞増殖メカニズムから生じる証拠はない。その腫瘍はレセプターを仲介したメカニズムを経由して生じる弱い証拠のみがある。ラットとマウスの腫瘍発生とヒトとの関係は、排除できない。そして、「メチルイソブチルケトンの発がん性について、ヒトのデータはなく、そして実験動物では十分な証拠（sufficient evidence）がある。メチルイソブチルケトンはヒトに対して発がん性を示す可能性がある（possibly carcinogenic to human）（グループ 2B）」と評価した（IARC 2012）。

ACGIH： A3（ACGIH 2010）

分類根拠：上記の NTP の発がん性試験データから、腎尿細管腺腫及び単核細胞性白血病の発症率の増加が雄ラットのメチルイソブチルケトン 1,800 ppm ばく露で検出され、そして肝細胞腺腫の発生率の増加が、雌雄マウスの 1,800 ppm ばく露で、有意に増加したので、メチルイソブチルケトンは A3、（確認された動物発がん性因子であるがヒトとの関連は不明）に分類された

(ACGIH 2010)。
産衛学会：情報なし（産衛 2013）
DFG：情報なし（MAK 2013）
EU CLP：情報なし（EU CLP）
NTP RoC12th：情報なし（NTP 2011）

ク 神経毒性

- ・男性のボランティア 8 人に 10、100、200 mg/m³ のメチルイソブチルケトンを経験運動中に 2 時間、ばく露した結果、頭痛、吐き気、めまいの中樞神経系の症状は 10 mg/m³ よりも 100 又は 200 mg/m³ で有意に高かったが、3 つの中樞神経系の症状をまとめると統計的有意は得られなかった。なお、この試験は、サンプルサイズが小さく検出力が低いので解釈が困難であったので、影響がないことの帰無仮説に対するバイアスを持つ 0 mg/m³ よりも 10 mg/m³ を比較グループとした（ACGIH 2010）。
- ・以前に著者らが実施した上記の男性のボランティア 8 人の試験で、単純反応テスト（SRT）での疲れによる変化が示唆されたので、試験設計を変更して再試験を行った。スウェーデンの国立職業安全衛生研究所の男女職員各 6 人（19 歳から 47 歳）に、2 時間 10 mg/m³（2.4 ppm）及び 200 mg/m³（49 ppm）のメチルイソブチルケトンを経験ばく露した。ばく露前後で及び両ばく露レベルでの差を調べた。その結果、10 mg/m³ を比較対照として、心拍数、SRT、単純計算テスト（RTadds）に統計的有意差はなかった。しかし、ばく露による中樞神経症状（例えば、疲労感）の発症と強さが 200 mg/m³ でより増加した。一方、刺激性は 10 mg/m³ でも刺激性レベルが高いので両濃度に統計的有意差はなかったが、気道刺激性の割合の増加を示した（Iregren et al. 1993）。
- ・男女のボランティアグループに、100 ppm のメチルイソブチルケトンを含む空気を 2 時間ばく露し、同時に神経行動テスト（2 つの連続した 2 時間のセッション）を実施した。その結果、強い臭気の報告以外に、メチルイソブチルケトンの影響はなかった（ACGIH 2010）。
- ・初期あるいは最近の多数の試験において、ヒト被験者に高濃度のメチルイソブチルケトン蒸気をばく露した場合、一時的な麻酔作用が観察されたが、影響はばく露中止によって容易に回復した（SIDS 2009）。

(3) 許容濃度の設定

ACGIH：TLV-TWA 20 ppm（82 mg/m³）

STEL 75 ppm（307 mg/m³）（2010：設定年）

勧告根拠：ボランティアにおける軽い運動中のメチルイソブチルケトンばく露試験で、200 mg/m³（49 ppm）の 90 ～ 120 分のばく露後、中樞神経系と刺激性の症状に関する 17 の質問の中で中樞神経系症状の発生とその強さの増加がみられたので、それを防ぐために、勧告された（ACGIH 2010）。

ACGIH： TLV-STEL 75 ppm (307 mg/m³) (2010：設定年)

勧告根拠：被験者 12 人へのメチルイソブチルケトンの 15 分間ばく露実験で、200 ppm では目に対して刺激性であり、200 ppm を超えると、鼻と喉に対しても刺激性であり、8 時間耐えることのできる最高濃度は 100 ppm であるとの報告に基づき、短期ばく露に関連した粘膜の刺激を防ぐために、勧告された (ACGIH 2010)。

ACGIH： BEI 1 mg/L (2010：設定年)

勧告根拠：ヒト試験で、50 ppm 未満のばく露で尿試料を 6 時間ばく露前後に採集し、メチルイソブチルケトンの気中と尿中の濃度との関係式 ($C_u[\mu\text{g/L}]=47.3 C_{\text{exp}}[\text{ppm}], n=2$) を求めた。また、現場での試験において、メチルイソブチルケトンの 16.7 ± 13.4 ppm のばく露を受けた作業者で同様の式 ($C_u[\mu\text{g/L}]=35.2 C_{\text{exp}}[\text{ppm}], n=36, r=0.91$) が導き出された。これらの式で、 C_u は尿中濃度 ($\mu\text{g/L}$) を、 C_{exp} は気中の TWA 濃度 (ppm) を意味する。現在の TLV-TWA20 ppm の職業ばく露に関して、これらの式で計算される尿中濃度は、それぞれ 0.95 mg/L 及び 0.7 mg/L と同様である。メチルイソブチルケトンを含む混合溶媒に 0.1 ～ 15 ppm の範囲でばく露を受けた 27 人の作業者についての二番目の現場試験では、結果として同様の関連式 ($C_u[\mu\text{g/L}]=12.2 + 29.2 C_{\text{exp}}[\text{ppm}]$) を得た。他の溶媒の影響の証拠は検出されなかった。この式は、現 TLV-TWA で 0.6 mg/L の尿中濃度を予測する。データの量は限られているが、これらの試験結果はよく一致している (ACGIH 2010)。

日本産業衛生学会： 許容濃度 50 ppm (200 mg/m³) (産衛 2013) (1984：提案年)

提案理由：①常温で無色の液体で、塗料及びシンナーに高頻度に含有されている。②200 ppm、15 分間ばく露で不快を感じる人が多数である。臭いの閾値は 8 ppm で、15 ppm で明らかな臭いがする。③1 日 8 時間のうち 20 ～ 30 分間の遠心分離作業でばく露を受けていた労働者の過半数が、脱力感、頭痛、眼の灼熱感、胃痛、悪心嘔吐、咽頭痛を訴えた。④5 年後の再調査で、気中濃度は減少していたが、一部の労働者になお同様の症状が残り、かつ 14 名中 2 名に軽度の肝臓腫大が認められた。⑤ラットにメチルイソブチルケトンを 24 時間/日で 2 週間ばく露した実験では、100 ppm 群で腎臓重量の絶対的及び相対的增加、200 ppm で肝臓と腎臓の絶対的及び相対的重量増加、90 日ばく露でも肝臓及び腎臓の相対的重量増加が認められた。⑥メチルイソブチルケトンはメチルブチルケトンと異なり体内で神経毒性である 2,5-ヘキサジオンを、生成しない。ラットをメチルイソブチルケトンに 1,500 ppm、6 時間/日、5 日/週で 5 か月間ばく露した実験では、末梢神経障害を生じなかった。ちなみに平行して行われたラットをメチル n-ブチルケトンに 1,300ppm、6 時間/日、5 日/週で 4 か月 ばく露した実験では明らかな末梢神経障害が観察されてい

る(産業医学 1984)。

DFG MAK : MAK Value 20 ppm (82 mg/m³) (1996 : 設定年) (MAK 2000)

BAT Value 1 mg/L (2014 : 設定年) (MAK 2013)

NIOSH : REL 50 ppm (205 mg/m³) (NIOSH 2014)

UK : Long-term exposure limit (8-hr TWA reference period) 50 ppm (208 mg/m³)

Short-term exposure limit (15 minute TWA reference period) 100 ppm (416 mg/m³) (UK/HSE 2011)

引用文献

- ・ (ACGIH 2010) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH) : 2010 TLVs and BEIs with 7'th Edition Documentation CD-ROM
- ・ (EU CLP) European Chemical Substances Information System (ESIS) : List of harmonised classification and Labeling for certain substances or groups of substances which are legally binding within the European Union Regulation(EC) No 1272/2008 (Annex VI)
- ・ (IARC 2012) International Agency for Research on Cancer (IARC) : IARC Monographs Vol. 101 Methyl isobutyl ketone (2012)
- ・ (ICSC 1997) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS) : ICSC カード (International Chemical Safety Cards) ICSC:0511 Methyl isobutyl ketone (更新日 1997.10)
- ・ (MAK 2000) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG:ドイツ学術振興会) : The MAK Collection for Occupational Health and Safety, MAK Value Documentation for 4-Methylpenta-2-on, 2000
- ・ (MAK 2014) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG:ドイツ学術振興会) : List of MAK and BAT Values 2013
- ・ (NIOSH 2014) National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH:米国国立労働安全衛生研究所) : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards, Acetonitrile, last reviewed April 11, 2014
- ・ (NITE CHRIP) 製品評価技術基盤機構(NITE)化学物質総合情報検索システム(CHRIP) http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougou/view/ComprehensiveInfoDisplay_jp.faces#3

- ・ (NTP 2007) National Toxicology Program (NTP:米国国家毒性プログラム) : NTP TR35 Toxicology and carcinogenesis studies of methylisobutyl ketone in F334/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation studies) (2007)
- ・ (NTP 2011) Report on Carcinogens, Twelfth Edition, 2011, NTP, <http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/roc12/index.html>, last reviewed September 6, 2014
- ・ (RTECS) National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH:米国国立労働安全衛生研究所) : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版:最新版) RTECS® Search
- ・ (SIDS 2009) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) : SIDS Initial Assessment Report For SIAM 5, Methyl Isobutyl Ketone, 1996 (revised November 2009)
- ・ (UK/HSE 2011) U.K. Health and Safety Executive : EH40/2005 Workplace exposure limits (Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended)) (2011)
- ・ (環境省 2008) 環境省環境リスク評価室:化学物質の環境リスク評価 第6巻・平成20年5月 メチルイソブチルケトン
- ・ (産衛 2013) 日本産業衛生学会 (JSOH) : Recommendation of Occupational Exposure Limit (2013 - 2014) , J Occup Health, 2013; 55: 422-441, <http://joh.sanei.or.jp/oel/index.html>, last reviewed September 6, 2014
- ・ (産業医学 1984) 産業医学、メチルイソブチルケトンの許容濃度提案理由書 Vol. 26, p. 361, 1984
- ・ (化工日 2013) 化学工業日報社:16313の化学商品 (2013)
- (Iregren et al. 1993) Iregren A; Terarz M; Wiegaeus-Hjelm E; Human experimental MIBK exposure: effect on heart rate, performance and symptoms. Environ Res 63: 101 – 108 (1993)

478

479

480

有害性総合評価表

481

物質名：メチルイソブチルケトン

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<u>致死性</u> <u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = > 4, 227 ppm/6 時間 経口毒性：LD₅₀ = 4,600 mg/kg 体重 <u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 21,000 mg/m³/2 時間 経口毒性：LD₅₀ = 1,900 mg/kg 体重 <u>ウサギ</u> 経皮毒性：LD₅₀ = 20 ml/kg 体重 <u>健康影響</u> ・ヒトで眼や呼吸器系の刺激、麻酔作用が 12 ～ 4,100 mg/m³ (TCLo) で報告された。 ・ヒトのばく露で、眼、鼻、喉の刺激性が報告された。 ・マウスの 4 時間吸入ばく露では、活動性に対する NOAEL は 662ppm、50% 活動抑制濃度(ID50)は 803 ppm であった。また、マウスの 5 分間吸入ばく露では、50 %呼吸抑制濃度は 3,195 ppm であった。
イ 刺激性/ 腐食性	皮膚刺激性/腐食性：あり 根拠：ウサギ皮膚刺激性試験で、軽度の刺激性を示し、最長 24 時間まで紅斑を生じた。 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり 根拠：・ウサギ眼刺激性試験で中程度の刺激性を示し、60 時間までに消失した。 ・ヒトのばく露（15 分間、200 ppm 以上）で、眼の刺激性が、200 ppm を超える濃度で呼吸器系の刺激性が報告された。
ウ 感作性	皮膚感作性：報告なし 調査した範囲で情報なく、評価できない。 呼吸器感作性：報告なし 調査した範囲で情報なく、評価できない。
エ 反復投与毒性(生殖毒性/ 遺伝毒性/発がん性/神経毒性	NOAEL = 1,000 ppm 根拠：雌雄のラット及びマウスに、メチルイソブチルケトン蒸気濃度 0、50、250、1,000 ppm で、6 時間/日、5 日/週で 14 週間、吸入ばく露した結果、1,000 ppm まで有意な毒性影響はなかった。(有害性評価書 P5 SIDS

評価は別に記載)	2009) 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10)、試験期間 (1) 評価レベル = 75 ppm 計算式： 1,000 ppm (NOAEL) × 1/10 (種差) × 6/8 (労働時間) × 1 (試験期間) = 75 ppm
オ 生殖毒性	生殖毒性： 判断できない 根拠：ラット及びマウスによる催奇形性試験の報告では、重度の母体毒性が認められた濃度 (3,000 ppm) で、胎児毒性がみられたが、催奇形性はみられなかった。一方、ラットでの二世世代試験の報告では、母動物に影響がみられた濃度 (2,000 ppm) で、F1 及び F2 世代に影響はみられなかった。以上のことからメチルイソブチルケトンの生殖毒性は判断できない。 (参考) NOAEL = 1,000 ppm 根拠：ラット (Fischer-344) またはマウス (CD-1) に、妊娠 6 日目から 15 日目までメチルイソブチルケトン 0、300、1,000、3,000 ppm を 1 日当たり 6 時間吸入させた。ラットへの 3,000 ppm のばく露により、母動物には協調運動能の喪失、後肢の麻痺と脱力、腎臓の相対的重量の増加、体重減少などの影響がみられ、胎児には骨化遅延及び体重減少が認められた。マウスへの 3,000 ppm のばく露により、母動物には死亡、歩行異常、麻痺、活動低下、運動失調、肝臓の絶対及び相対重量の増加などの影響がみられ、胎児には死亡率の増加、骨化遅延及び体重減少が認められた。メチルイソブチルケトンへのばく露に関連した先天性奇形は、両種において、試験した全濃度でみられなかった。(有害性評価書 P5～6 ACGIH 2010) 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 75 ppm 計算式： 1,000 ppm × 1/10 (種差) × 6/8 (労働時間) = 75 ppm
カ 遺伝毒性	遺伝毒性：なし 根拠：In vitro 試験系において、細菌を用いた復帰突然変異試験 (5 種類のネズミチフス菌、大腸菌) で代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性であった。L5178Y/TK+/-マウスリンパ腫細胞を用いる遺伝子突然変異試験では、代謝活性化系添加で陰性であったが、無添加では高用量で遺伝子突然変異の発生頻度が有意に増加したものの用量相関はなかった。ラット

	初代培養肝臓細胞を用いる不定期 DNA 合成試験及びラット肝臓細胞 RL4 を用いる染色体異常試験でも陰性であった。一方、<i>in vivo</i> 試験系では、マウスを用いた小核試験で、骨髄細胞に小核を誘発しなかった。
キ 発がん性	発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる 根拠：IARC： 2B ACGIH：A3 閾値の有無：あり 根拠：遺伝毒性なし <u>閾値ありの場合</u> NOAEL = 900 ppm 根拠： 1 群 50 匹の雌雄 F334/N ラットに、0、450、900、1,800 ppm のメチルイソブチルケトン、1 日 6 時間、週 5 日、104 週間、全身吸入ばく露をした。その結果、腎尿細管腺腫及び、腎尿細管腺腫又は腎尿細管腺がん（その合計）が、1,800 ppm の雄で有意に増加した。(有害性評価書 P8 ACGIH 2010) 1 群 50 匹の雌雄 B6C3F1 マウスに、0、450、900、1,800 ppm のメチルイソブチルケトン、1 日 6 時間、週 5 日、105 週間、全身吸入ばく露をした。その結果、肝細胞腺腫及び、肝細胞腺腫又は肝細胞がん（その合計）は、1,800 ppm の雌雄で有意に増加した。(有害性評価書 P9 NTP 2007) 不確実性係数 UF = 100 根拠：種差 (10) がんの重大性 (10) 評価レベル = 6.75 ppm 計算式：900 ppm × 1/100 (種差及びがんの重大性) × 6/8 (労働時間) = 6.75 ppm
ク 神経毒性	神経毒性：あり NOAEL= 2.4 ppm 根拠：男女各 6 人 (19 歳から 47 歳) に、2 時間 10 mg/m³ (2.4 ppm) 及び 200 mg/m³ (49 ppm) のメチルイソブチルケトン、1 日 6 時間、週 5 日、105 週間、全身吸入ばく露をした。ばく露前後で測定して、その差を調べた。その結果、10 mg/m³ を比較対照として、心拍数、SRT、単純計算テスト (RTadds) に影響はなかった。しかし、ばく露による中枢神経症状 (例えば、疲労感) の発症と強さが 200 mg/m³ でより増加した。(有害性評価書 P13 Iregren et al. 1993) 不確実性係数 UF = 1 根拠：種差 (1)

	評価レベル = 0.6 ppm 計算式：2.4 ppm × 2/8（労働時間） = 0.6 ppm （参考） 動物試験において一番低い用量での影響は下記に示す 50 ppm での影響であるが、1 用量でのデータであるので評価レベルの算出には採用しない。 ヒヒ(4 匹)において、50 ppm、7 日間の吸入ばく露で、影響として協調運動障害及び麻酔の初期症状が観察された。また、“delayed matching to sample discrimination test”において、行動の正確性への影響を生じた。（有害性評価書 P10～11 ACGIH 2010 SIDS 2009）
ケ 許容濃度の設定	ACGIH： TLV-TWA 20 ppm (82 mg/m³) STEEL 75 ppm (307 mg/m³) (2010：設定年) 根拠：ボランティアにおける軽い運動中のメチルイソブチルケトンばく露試験で、200 mg/m³ (49 ppm) の 90 ～ 120 分のばく露後、中枢神経系と刺激性の症状に関する 17 の質問の中で、中枢神経系症状の発生とその強さの増加がみられたので、それを防ぐために、勧告された。 TLV-STEEL 75 ppm (307 mg/m³) (2010：設定年) 根拠：被験者 12 人によるメチルイソブチルケトンの 15 分間ばく露実験で、200 ppm では目に対して刺激性であり、200 ppm を超えると、鼻と喉に対しても刺激性であり、8 時間耐えることのできる最高濃度は 100 ppm であるとの報告に基づき、短期ばく露に関連した粘膜の刺激を防ぐために、勧告された。 BEI 1 mg/L (2010：設定年) 根拠：ヒト試験で、50 ppm 未満のばく露で尿試料を 6 時間ばく露前後に採集し、メチルイソブチルケトンの気中と尿中の濃度との関係式 ($C_u[\mu\text{g/L}] = 47.3 C_{\text{exp}}[\text{ppm}], n=2$) を求めた。また、現場での試験において、メチルイソブチルケトンの 16.7 ± 13.4 ppm のばく露を受けた作業員で同様の式 ($C_u[\mu\text{g/L}] = 35.2 C_{\text{exp}}[\text{ppm}], n=36, r=0.91$) が導き出された。これらの式で、$C_u$ は尿中濃度 (μg/L) を、C_{exp} は気中の TWA 濃度 (ppm) を意味する。現在の TLV-TWA20 ppm の職業ばく露に関して、これらの式で計算される尿中濃度は、それぞれ 0.95 mg/L 及び 0.7 mg/L と同様である。メチルイソブチルケトンを含む混合溶媒に 0.1 ～ 15 ppm の範囲でばく露を受けた 27 人の作業員についての二番目の現場試験では、結果として同様の関連式 ($C_u[\mu\text{g/L}] = 12.2 + 29.2 C_{\text{exp}}[\text{ppm}]$) を得た。他の溶媒の影響の証拠は検出されなかった。この式は、現 TLV-TWA で 0.6 mg/L の尿中濃度を予測する。データの

	量は限られているが、これらの試験結果はよく一致している。 C：設定なし 日本産業衛生学会： 許容濃度 50 ppm (200 mg/m³) (1984：提案年) 根拠：①常温で無色の液体で、塗料及びシンナーに高頻度に含有されている。 ②200 ppm、15 分間ばく露で不快を感じる人が多数である。臭いの閾値は 8 ppm で、15 ppm で明らかな臭いがする。③1 日 8 時間のうち 20 ～ 30 分間の遠心分離作業でばく露を受けていた労働者の過半数が、脱力感、頭痛、眼の灼熱感、胃痛、悪心嘔吐、咽頭痛を訴えた。 ④5 年後の再調査で、気中濃度は減少していたが、一部の労働者になお同様の症状が残り、かつ 14 名中 2 名に軽度の肝臓腫大が認められた。 ⑤ラットにメチルイソブチルケトンに 24 時間/日で 2 週間ばく露した実験では、100 ppm 群で腎臓重量の絶対的及び相対的增加、200 ppm で肝臓と腎臓の絶対的及び相対的重量増加、90 日ばく露でも肝臓及び腎臓の相対的重量増加が認められた。⑥メチルイソブチルケトンはメチルブチルケトンと異なり体内で神経毒性である 2,5-ヘキサジオンを、生成しない。ラットをメチルイソブチルケトンに 1,500 ppm、6 時間/日、5 日/週で 5 か月間ばく露した実験では、末梢神経障害を生じなかった。ちなみに平行して行われたラットをメチル n-ブチルケトンに 1,300ppm、6 時間/日、5 日/週で 4 か月 ばく露した実験では明らかな末梢神経障害が観察されている。 DFG MAK：MAK Value 20 ppm (82 mg/m³) (1996: 設定年) BAT Value 1 mg/L (2014: 設定年) NIOSH：REL 50 ppm (205 mg/m³) UK：Long-term exposure limit (8-hr TWA reference period) 50 ppm (208 mg/m³) Short-term exposure limit (15 minute TWA reference period) 100 ppm (416 mg/m³)
--	--

482

483