

有害性総合評価表

1
2
3

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	<p>致死性</p> <p>ラット 吸入毒性：LC₅₀ = >4,227 ppm/6 時間 経口毒性：LD₅₀ = 4,600 mg/kg 体重</p> <p>マウス 吸入毒性：LC₅₀ = 21,000 mg/m³/2 時間 経口毒性：LD₅₀ = 1,900 mg/kg 体重</p> <p>ウサギ 経皮毒性：LD₅₀ = 20 mL/kg 体重</p> <p>健康影響</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 662 ppm、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	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <p>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。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり</p> <p>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。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：報告なし</p> <p>調査した範囲内では情報はなく、評価できない。</p> <p>呼吸器感作性：報告なし</p> <p>調査した範囲内では情報はなく、評価できない。</p>
エ 反復投与毒性 (生殖毒性/ 遺伝毒性/発がん性/神経毒性 は別途記載)	<p>NOAEL = 1,000 ppm</p> <p>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。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)、試験期間 (1)</p> <p>評価レベル = 75 ppm</p> <p>計算式：1,000 ppm (NOAEL) × 1/10 (種差) × 6/8 (労働時間) × 1 (試験期間) = 75 ppm</p>

<p>オ 生殖毒性</p>	<p>生殖毒性：判断できない</p> <p>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。</p> <p>(参考)</p> <p>NOAEL = 1,000 ppm</p> <p>根拠：ラット（Fischer-344）又はマウス（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。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差（10）</p> <p>評価レベル = 75 ppm</p> <p>計算式：1,000 ppm × 1/10（種差） × 6/8（労働時間） = 75 ppm</p>
<p>カ 遺伝毒性</p>	<p>遺伝毒性：なし</p> <p>根拠：<i>In vitro</i> 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。</p>

<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(各評価区分)</p> <p>IARC：2B（ヒトに対する発がんの可能性はある）（2013 年設定）</p> <p>日本産業衛生学会：2B（ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる（証拠が比較的十分でない））（2017 年設定）</p> <p>ACGIH：A3（確認された動物発がん性因子があるが、ヒトとの関連は不明）（2010 年設定）</p> <p>EU CLP：情報なし</p> <p>DFG：情報なし</p> <p>NTP 14th：情報なし</p> <p>閾値の有無：あり</p> <p>根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする</p> <p><u>閾値ありの場合</u></p> <p>NOAEL = 900 ppm</p> <p>根拠：発がん性の根拠に記載のとおり</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差 (10) がんの重大性 (10)</p> <p>評価レベル = 6.75 ppm</p> <p>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</p>
<p>ク 神経毒性</p>	<p>神経毒性：あり</p> <p>NOAEL = 2.4 ppm</p> <p>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をばく露した。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。</p> <p>不確実性係数 UF = 1</p>

	<p>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</p> <p>(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。</p> <p>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。</p>
ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH： TLV-TWA 20 ppm (82 mg/m³) STEL 75 ppm (307 mg/m³) (2010 年設定)</p> <p>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。</p> <p>TLV-STEL 75 ppm (307 mg/m³) (2010 年設定)</p> <p>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。</p> <p>BEI 尿中メチルイソブチルケトン 1 mg/L (2010 年設定)</p> <p>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 (Cu[μg/L]=47.3 Cexp [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 (Cu[μg/L]=35.2 Cexp [ppm], n=36, r=0.91) が導き出された。これらの式で、Cu は尿中濃度 (μg/L) を、Cexp 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 (Cu[μg/L]=12.2 +29.2 Cexp [ppm]) を得た。他の溶媒の影響の証拠は検出されなかった。</p> <p>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。</p> <p>C：設定なし</p>

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

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増加、200 ppm で肝臓と腎臓の絶対的及び相対的増加、90 日ばく露でも肝臓及び腎臓の相対的増加が認められた。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 1,300 ppm、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。

日本産業衛生学会 生物学的許容値：尿中メチルイソブチルケトン濃度 1.7 mg/L

試料採集時期 作業終了時 (2007 年設定)

根拠：下記 3 報に基づいて MIBK 50 ppm 曝露に伴う作業終了時尿中 MIBK 濃度を求めると (著者、例数および尿中 MIBK の順)

Ogata et al. (1990) 8) 36 名、1,867 (または 1,760) µg/L

Ogata et al. (1995) 7) 36 名、1,750 µg/L

Kawai et al. (2000) 9) 27 名、1,472 µg/L

となり、平均値として 1,696 (または 1,660) µg/L を得る。いずれの調査例も MIBK 単独曝露例ではなく、MIBK 平均曝露濃度も調査例間で大差があり、かつ作業者の性別も異なるにもかかわらず、3 報とも尿中濃度の気中濃度に対する相関は 0.81、0.91 (または 0.90)、0.98 と極めて高く、気中 MIBK 50 ppm に対応する尿中 MIBK 濃度が極めて近似している点は注目に値する。

以前の所見に基づき、かつ数値を単純化して MIBK の許容濃度 50 ppm に対する生物学的許容値として 1,700 µg/L (非補正值) を提案する。

DFG MAK : MAK Value 20 ppm (82 mg/m³) H, (danger of percutaneous absorption), Pregnancy Risk Group C (1996 年設定)

根拠：職場では、メチルイソブチルケトンの粘膜への刺激影響や中枢神経影響が重大とみなされる。このような影響は 100 ppm 以上の濃度への曝露後に記録されている。より最近の本物質濃度 2.4、25、50、100 ppm の研究から、主観的症状の一貫した像が得られた。非常に短時間投与した場合、濃度差による症状の重要な違いは見いだされなかった。いずれの場合も、ばく露に関連する症状が起こるが、対照との比較において、ばく露濃度が高い場合が、低曝露の場合の状況よりも明らかに大きくはない。曝露終了後の刺激影響の経過および嗅覚の再適応から、刺激については長期的後遺症がないことを示している。本物質の低い臭気閾値 0.4 ppm から、ヒトは臭気を検出した結果と

して、症状を報告すると結論付けられる。機能低下という意味での神経毒性影響は観察されなかった。90日間暴露後のラットおよびマウスの全身毒性についてのNOEL、50ppmが得られ、またヒヒを7日間、50ppmでの連続的ばく露後、反応時間に対する最初の影響が検出された。これらの知見を考慮し、メチルイソブチルケトンのMAK値は20ppmに引き下げられた。毒性動態学的データから、MAK値レベルでの暴露から生じる内部暴露は、皮膚吸収によってかなり増加することが推測され得る。したがって、本物質は「H」で示されている。

BAT Value 尿中メチルイソブチルケトン 0.7 mg/L

Sampling time : end of exposure or end of shift (2014年設定)

根拠：職場における化学物質の健康リスク調査委員会は、内部暴露を同定するために尿中のメチルイソブチルケトンを考慮して、メチルイソブチルケトン(MIBK)のBAT値(生物学的許容値)を再評価した。トルエン、キシレンおよびMIBKの混合物にばく露された36人のフィールド調査で、空気中のMIBKと尿中のMIBKとの間に直線関係が得られた。現在のMAK値、空気中MIBK濃度20ppmに対して、尿中のMIBK平均濃度0.7mg/Lが対応することが導き出せる。家具業界の27人の労働者が溶剤の混合物にばく露された別のフィールド調査で、空気中および尿中での値間の良好な線形相関が得られ、20ppmへ外挿すると、対応する尿中MIBK濃度0.60mg/Lを得る。これらの研究に基づき、0.7mg MIBK/L尿のBAT値を評価値とした。サンプリングは、ばく露終了またはシフト終了時に実施される。

NIOSH REL : TWA 50 ppm (205 mg/m³)、STEL 75 ppm (300 mg/m³)

OSHA PEL : TWA 100 ppm (410 mg/m³)

UK WEL : 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)

OARS : 設定なし