

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：C₆H₁₂O / CH₃COCH₂CH(CH₃)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

比重 (水 = 1) : 0.80

沸 点 : 117 ~ 118

蒸気圧 : 2.1 kPa (20)

蒸気密度 (空気 = 1) : 3.45

融 点 : -84.7

引火点 (C.C.) : 14

発火点 : 460

爆発限界 (空気中) : 1.4 ~ 7.5 vol%

溶解性 (水) : 1.91 g / 100 ml (20)

オクタノール/水分配係数 log Pow : 1.38

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

30 製造業者：三菱化学、KH ネオケム、三井化学

31

32 4. 健康影響

33 【体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）】

34 「実験動物」

35 ・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
36 類の代謝物、すなわち、4-hydroxy-4-methyl-2-pentanone 及び 4-methyl-2-pentanol が生
37 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
38 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
39 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
40 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
41 チルケトンの酸化は、 α -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、
42 4-hydroxy-4-methyl-2-pentanone が生じる。還元はカルボニル基で生じ、
43 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
44 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、
45 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
46 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)。

47 ・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、
48 4-hydroxy-methylisobutylketone 及び 4-methyl-2-pentanol が現れ、メチルイソブチルケ
49 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
50 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
51 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
52 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
53 省 2008）。

54 ・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
55 ソブチルケトンの血漿中濃度は 5.3、8.4、16.1 $\mu\text{g/ml}$ で、これはラットに 200、400、600
56 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
57 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
58 れ、4-hydroxy-methylisobutylketone についても用量依存性がみられたが、
59 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
60 されなかった（環境省 2008）。

61 ・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
62 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
63 $\mu\text{g/min/cm}^2$ であった（環境省 2008、SIDS 2009）。

64

65 「ヒト」

66 ・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、
67 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 $\mu\text{g/ml}$ 、39 ~ 48

68 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、
69 0.8 mg/m³ にまで減少した (環境省 2008)。

70 ・ 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
71 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
72 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
73 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
74 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
75 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
76 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
77 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
78 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
79 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
80 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。
81 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
82 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
83 ばく露濃度には直線関係が見られたが、尿中への排泄は総吸収量の 0.04 % しかなく、
84 4-hydroxymethyl-isobutyl ketone 及び 4-methyl-2-pentanol は検出限界値 (0.5 μg/L)
85 未満であった (ACGIH 2010、環境省 2008、IARC 2012)。

86 ・ 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
87 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
88 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、
89 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
90 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)。

91 ・ 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
92 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
93 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、
94 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)。

95 ・ 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
96 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
97 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
98 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
99 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
100 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
101 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
102 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
103 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)。

104

105 (1) 実験動物に対する毒性

106 ア 急性毒性

107 致死性

108 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。

109

110

111 健康影響

112 ・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%
113 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、
114 SIDS 2009)。

115 ・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
116 (13,100 mg/m³)であった(ACGIH 2010、SIDS 2009)。

117

118 イ 刺激性及び腐食性

119 ・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
120 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)。

121 ・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

122 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
123 時間までに消失した (SIDS 2009)、

124

125 ウ 感作性

126 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

127

128 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)

129

吸入ばく露

130 ・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
131 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
132 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、
133 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
134 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
135 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。
136 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
137 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
138 た (SIDS 2009)、

139 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
140 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
141 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
142 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
143 250 ppm とし、NOAEL については言及していない (ACGIH 2010)、

144

経口投与

145 ・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/
146 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
147 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/
148 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、
149 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
150 (SIDS 2009)、

151

152 オ 生殖毒性

吸入ばく露

155 ・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 ~
156 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)
157 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
158 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
159 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

160 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
161 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、
162 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
163 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
164 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、認められなかつ
165 た (ACGIH 2010)。

166
167 ・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、
168 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
169 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
170 娠期間を通してばく露し、F₀ 及び F₁ の母動物ばく露は、栄養と哺育行動及び新生児の
171 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
172 及び哺育児は、生後 21 日の離乳まで、一緒に飼育した。

173 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
174 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
175 ppm)。

176 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。
177 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
178 ベルとともに増加した。

179 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
180 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
181 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
182 管上皮での好酸性小体がみられた。

183 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
184 度でのばく露によって影響されなかった。

185 著者らは、⁻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
186 ると、述べている。

187 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
188 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
189 の NOAEL を意味すると著者らは解釈した (ACGIH 2010、環境省 2008)。

190

191 経口投与/経皮投与/その他の経路等

192 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

193

194 カ 遺伝毒性

195 ・*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、
196 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
197 ンバ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

198 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つた。
 199 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
 200 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
 201 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、
 202 環境省 2008)、
 203

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)	-

204 - : 陰性 + : 陽性 ? : どちらとも言えない

205
 206 キ 発がん性
 207 吸入ばく露
 208 「ラット」

209 ・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
 210 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
 211 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
 212 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
 213 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
 214 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、
 215 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
 216 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
 217 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
 218 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
 219 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
 220 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
 221 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

222 evidence of carcinogenic activity) があった。1,800 ppm の雄ラットの単核細胞性白血
 223 病の発生率の増加は、メチルイソブチルケトンのばく露と関係しているかもしれない。
 224 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
 225 の発がん性の不確かな証拠 (equivocal evidence of carcinogenic activity) があった。
 226 (NTP 2007)。

227
 228 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%)

229
 230 ・ 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。
 231 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
 232 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
 233 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
 234 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
 235 と注釈した。腎臓の腫瘍形成メカニズの基礎をなす -2 マイクログロブリン腎症はメ
 236 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
 237 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
 238 ていない。よって、雄ラットの腎臓腫瘍が -2 マイクログロブリン腎症関連のメカニ
 239 ズ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
 240 排除することができない (IARC 2012)。

241 ・ 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。
 242 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
 243 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、
 244 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
 245 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
 246 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
 247 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

248 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
 249 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
 250 (cast) たんぱ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
 251 られた。雄の腎臓への影響は、⁻² マイクログロブリン腎症に起因した結果である。
 252 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
 253 は考えられない (ACGIH 2010)。

254 「マウス」

255 ・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、
 256 900、1,800 ppm のメチルイソブチルケトン(2-MIBK)を全身吸入ばく露した。雌雄の生存率に影響
 257 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
 258 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。
 259 好酸性変異肝細胞巢の発生率が、450と1,800 ppm の雌で有意に増加した。
 260 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
 261 発がん性の多少の証拠(some evidence of carcinogenic activity)があった(NTP 2007)。
 262
 263

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%)

264 ^a背景値 30 ~ 46%

265 ^b背景値: 50 ~ 68%

266 ^c背景値: 12 ~ 35%

267 ^d背景値: 22 ~ 39%

268
 269 ・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。
 270 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)
 271 の発生率増加が、肝臓の好酸性変異肝細胞巢の増加と共に、雌雄に観察された。明白な肝
 272 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
 273 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
 274 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、栄養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、

313 SIDS 2009)
314 ・ヒヒにおいて 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
315 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)
316
317 ケ その他の試験
318 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
319 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
320 の再試験で陰性であった。
321
322 (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)
323 ア 急性毒性
324 ・ヒトで眼や呼吸器系の刺激、麻酔作用が 12 ~ 4,100 mg/m³ (TCl₀) で報告されてい
325 る (RTECS、環境省 2008)
326 ・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
327 (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
328 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
329 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
330 10 ppm であった (ACGIH 2010)
331
332 イ 刺激性及び腐食性
333 ・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
334 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
335 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
336 る最高濃度は 100 ppm であると、報告した (ACGIH 2010)
337 ・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
338 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
339 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
340 (ACGIH 2010)
341
342 ウ 感作性
343 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。
344
345 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)
346 ・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
347 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
348 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
349 者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、
350 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、

351 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
352 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、
353 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
354 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、
355 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
356 たが、他の初期症状は消失するまでに戻っていた (ACGIH 2010)。

357

358 オ 生殖毒性

359 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

360

361 カ 遺伝毒性

362 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

363

364 キ 発がん性

365 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

366

367 発がんの定量的リスク評価

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

369

370 発がん性分類

371 IARC : 2B (IARC 2012)

372 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、
373 -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、
374 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
375 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
376 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
377 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、
378 「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
379 して実験動物では十分な証拠 (sufficient evidence) がある。メチルイソブ
380 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
381 carcinogenic to human) (グループ 2B)」と評価した (IARC 2012)。

382

383 ACGIH : A3 (ACGIH 2010)

384 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
385 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
386 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
387 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
388 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

389 (ACGIH 2010)

390

391 産衛学会：情報なし（産衛 2013）

392 DFG：情報なし（MAK 2013）

393 EU CLP：情報なし（EU CLP）

394 NTP RoC12th：情報なし（NTP 2011）

395

396 ク 神経毒性

397 ・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軽い運
398 動中に 2 時間、ばく露した結果、頭痛、吐き気、めまいの中枢神経系の症状は 10 mg/m³
399 よりも 100 又は 200 mg/m³ で有意に高かったが、3 つの中枢神経系の症状をまとめ
400 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
401 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
402 持つ 0 mg/m³ よりも 10 mg/m³ を比較グループとした（ACGIH 2010）。

403 ・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）
404 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
405 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
406 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
407 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
408 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
409 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
410 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
411 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）。

412 ・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
413 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
414 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
415 （ACGIH 2010）。

416 ・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
417 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
418 よって容易に回復した（SIDS 2009）。

419

420 (3) 許容濃度の設定

421 ACGIH：TLV-TWA 20 ppm（82 mg/m³）

422 STEL 75 ppm（307 mg/m³）（2010：設定年）

423 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、
424 200 mg/m³（49 ppm）の 90 ~ 120 分のばく露後、中枢神経系と刺激性の
425 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
426 られたので、それを防ぐために、勧告された（ACGIH 2010）。

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

428 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
429 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
430 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
431 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
432 (ACGIH 2010)。

433 ACGIH : BEI 1 mg/L (2010 : 設定年)

434 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、
435 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 ($C_u[\mu\text{g/L}] = 47.3$
436 $C_{\text{exp}}[\text{ppm}]$, $n=2$) を求めた。また、現場での試験において、メチルイソブチ
437 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 ($C_u[\mu$
438 $\text{g/L}] = 35.2 C_{\text{exp}}[\text{ppm}]$, $n=36$, $r=0.91$) が導き出された。これらの式で、 C_u
439 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
440 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
441 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
442 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
443 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 ($C_u[\mu$
444 $\text{g/L}] = 12.2 + 29.2 C_{\text{exp}}[\text{ppm}]$) を得た。他の溶媒の影響の証拠は検出されな
445 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
446 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
447 2010)。

448

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

450 提案理由 : 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。 200
451 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
452 で、15 ppm で明らかな臭いがする。 1 日 8 時間のうち 20 ~ 30 分間の遠
453 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
454 熱感、胃痛、悪心嘔吐、咽頭痛を訴えた。 5 年後の再調査で、気中濃度は
455 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
456 軽度の肝臓腫大が認められた。ラットにメチルイソブチルケトンを 24 時間
457 /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
458 増加、200 ppm で肝臓と腎臓の絶対的及び相対的の重量増加、90 日ばく露でも
459 肝臓及び腎臓の相対的の重量増加が認められた。メチルイソブチルケトンは
460 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、
461 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
462 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
463 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、
464 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

465 る(産業医学 1984)。

466

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

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

469

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

471

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

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

475

476

477 引用文献

- ・ (ACGIH 2010) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH) : 2010 TLVs and BELs 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

有害性総合評価表

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><u>致死性</u></p> <p><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</p> <p><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</p> <p><u>ウサギ</u> 経皮毒性：LD₅₀ = 20 ml/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></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 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	<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>調査した範囲で情報なく、評価できない。</p> <p>呼吸器感作性：報告なし</p> <p>調査した範囲で情報なく、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)	<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。(有害性評価書 P5 SIDS</p>

<p>評価は別に記載)</p>	<p>2009)</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) 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、兩種において、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)</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：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</p>

	<p>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>
キ 発がん性	<p>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</p> <p>閾値の有無：あり 根拠：遺伝毒性なし</p> <p><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（MIBK）を、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）</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（MIBK）を、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）</p> <p>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</p>
ク 神経毒性	<p>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（MIBK）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。（有害性評価書 P13 Iregren et al. 1993）</p> <p>不確実性係数 UF = 1 根拠：種差（1）</p>

	<p>評価レベル = 0.6 ppm 計算式 : $2.4 \text{ ppm} \times 2/8 \text{ (労働時間)} = 0.6 \text{ ppm}$</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。(有害性評価書 P10 ~ 11 ACGIH 2010 SIDS 2009)</p>
<p>ケ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH :</p> <p>TLV-TWA 20 ppm (82 mg/m³) STEL 75 ppm (307 mg/m³) (2010 : 設定年)</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 : 設定年)</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 1 mg/L (2010 : 設定年)</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 ($Cu[\mu\text{g/L}] = 47.3 C_{exp} [\text{ppm}], n=2$) 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 $16.7 \pm 13.4 \text{ ppm}$ のばく露を受けた作業員で同様の式 ($Cu[\mu\text{g/L}] = 35.2 C_{exp} [\text{ppm}], n=36, r=0.91$) が導き出された。これらの式で、Cu は尿中濃度 ($\mu\text{g/L}$) 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 ($Cu[\mu\text{g/L}] = 12.2 + 29.2 C_{exp} [\text{ppm}]$) 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</p>

	<p>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> <p>日本産業衛生学会： 許容濃度 50 ppm (200 mg/m³)(1984：提案年)</p> <p>根拠： 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。200 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。 1 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。</p> <p>5 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。</p> <p>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。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。</p> <p>DFG MAK : MAK Value 20 ppm (82 mg/m³)(1996: 設定年) BAT Value 1 mg/L (2014: 設定年)</p> <p>NIOSH : REL 50 ppm (205 mg/m³)</p> <p>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)</p>
--	---

482

483