

## [ 20 ] メチルイソブチルケトン

### 1 . 物質に関する基本的事項

#### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名：メチルイソブチルケトン (別の呼称：2-メチル-4-ペンタノン)
CAS 番号：108-10-1
化審法官報公示整理番号：2-542(アルキル(C = 1 ~ 16)メチルケトン)
化管法政令番号：
RTECS 番号 SA9275000
分子式：C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O
分子量：100.16
換算係数：1 ppm = 4.10 mg/m <sup>3</sup> (気体、25 )
構造式： $(H_3C)_2-CH-CH_2-\overset{O}{\parallel}{C}-CH_3$

#### (2) 物理化学的性状

本物質はショウノウの匂いを持つ無色液体である<sup>1)</sup>。

融点	-84 <sup>2),3)</sup> 、-84.7 <sup>4)</sup> 、85 <sup>5)</sup> 、-80 <sup>5)</sup>
沸点	116.5 (760 mmHg) <sup>2)</sup> 、117 ~ 118 <sup>4)</sup> 、 117.4 (760 mmHg) <sup>3)</sup> 、116 <sup>5)</sup> 、119 <sup>5)</sup>
密度	0.7965g/cm <sup>3</sup> (25 ) <sup>2)</sup>
蒸気圧	19.9 mmHg (=2.65 × 10 <sup>3</sup> Pa) (25 ) <sup>3)</sup> 、 6 mmHg (=800 Pa) (20 ) <sup>5)</sup> 、 16.1 mmHg (=2.15 × 10 <sup>3</sup> Pa) (20 ) <sup>5)</sup>
分配係数(1-オクタノール/水) (log Kow)	1.31 <sup>2),5),6)</sup> 、1.39 <sup>5)</sup>
解離定数(pKa)	
水溶性(水溶解度)	1.90 × 10 <sup>4</sup> mg/L (25 ) <sup>3)</sup> 、 1.7 × 10 <sup>4</sup> ~ 2.0 × 10 <sup>4</sup> mg/L (20 ) <sup>5)</sup>

#### (3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

<p>生物分解性</p> <p><u>好氣的分解</u> (分解性の良好な物質<sup>7)</sup>)</p> <p>分解率：BOD 84.0%、TOC 97.1%、GC 100% (試験期間：2週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)<sup>8)</sup></p> <p>化学分解性</p> <p><u>OH ラジカルとの反応性</u> (大気中)</p> <p>反応速度定数：14.1 × 10<sup>-12</sup> cm<sup>3</sup>/(分子・sec) (25 、測定値)<sup>3)</sup></p> <p>半減期：4.6 ~ 46 時間(OH ラジカル濃度を 3 × 10<sup>6</sup> ~ 3 × 10<sup>5</sup> 分子/cm<sup>3</sup><sup>9)</sup>と仮定し計算)</p> <p><u>加水分解性</u></p> <p>加水分解性の基を持たない<sup>10)</sup>。</p>
---

## 生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：2.0 (BCFWIN<sup>11</sup>)により計算)

## 土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：11 (PCKOCWIN<sup>12</sup>)により計算)

## (4) 製造輸入量及び用途

## 生産量・輸入量等

本物質の生産量<sup>13</sup>、輸出量<sup>14</sup>・輸入量<sup>14</sup>の推移を表 1.1 に示す。

「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」によると、平成 13 年度における製造(出荷)及び輸入量は 10,000～100,000t/年未満である<sup>15</sup>。アルキル(C=1～16)メチルケトンとして平成 16 年度は 100,000～1,000,000t/年未満である<sup>16</sup>。OECD に報告している本物質の生産量は 10,000～100,000t/年未満、輸入量は 1,000t/年未満である。

表 1.1 生産量・輸出量・輸入量の推移

平成(年)	8	9	10	11	12
生産量(t)	55,820	58,153	51,025	56,254	60,995
輸出量(t) <sup>a)</sup>	20,170	17,263	17,303	18,680	22,428
輸入量(t) <sup>a)</sup>	1,837	2,753	2,930	2,067	1,829
平成(年)	13	14	15	16	17
生産量(t)	59,561	61,434	63,077	65,339	61,773
輸出量(t) <sup>a)</sup>	22,080	26,383	27,156	26,351	21,427
輸入量(t) <sup>a)</sup>	1,386	2,845	2,610	371	130

注：a) 普通貿易統計[少額貨物(1品目が20万円以下)、見本品等を除く]品別国別表より集計

## 用途

本物質の主な用途は、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、ペニシリン抽出剤とされている<sup>17</sup>。

## (5) 環境施策上の位置付け

本物質は有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

## 2. ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model<sup>1)</sup>により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合（％）

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度（kg/時間）	1,000	1,000	1,000	1,000（各々）
大気	90.9	1.5	1.7	3.8
水域	7.8	98.3	10.3	41.9
土壌	1.3	0.0	87.9	54.2
底質	0.0	0.2	0.0	0.1

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの

### (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献	
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>	<1.1	<1.1	<1.1	2.6	1.1	5/17	全国	1995	2)
室内空気	μg/m <sup>3</sup>	1.822	2.863	不検出	44.358	- <sup>a)</sup>	122/148	全国	2002	3)
		1.387	2.553	不検出	40.657	- <sup>a)</sup>	- <sup>a)/148</sup>	全国	2002	4)
		1.271	2.026	不検出	44.358	- <sup>a)</sup>	83/122	全国	2002	5) <sup>b)</sup>
		0.483	3.606	0.015	150.149	- <sup>a)</sup>	122/122	全国	2002	5) <sup>c)</sup>
		1.407	3.111	不検出	119.148	- <sup>a)</sup>	- <sup>a)/178</sup>	全国	2001	4)
		- <sup>a)</sup>	7.36	ND <sup>d)</sup>	150.15	- <sup>a)</sup>	- <sup>a)/66</sup>	全国	2001~2002	6) <sup>e)</sup>
		- <sup>a)</sup>	1.41	ND <sup>d)</sup>	18.70	- <sup>a)</sup>	- <sup>a)/116</sup>	全国	2001~2002	6) <sup>f)</sup>
		1.7	3.5	0.28	27	0.2	72/72	東京都	2006	7)
2.1	4.4	0.48	34	0.2	80/80	東京都	2005	8)		

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献	
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<1.7	<1.7	<1.7	<1.7	1.7	0/6	全国	1995	2)
公共用水域・海水	μg/L	<1.7	<1.7	<1.7	<1.7	1.7	0/5	全国	1995	2)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.17	<0.17	<0.17	<0.17	0.17	0/6	全国	1995	2)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.17	<0.17	<0.17	<0.17	0.17	0/5	全国	1995	2)

注：a) 報告されていない。

b) 溶媒抽出法による測定結果(原著のデータを転記)

c) 加熱脱離法による測定結果(原著のデータを転記)

d) ND: 定量下限値未満

e) 新築(竣工もしくは引渡し後3ヶ月まで)(原著のデータを転記)

f) 居住(竣工もしくは引渡し後3ヶ月以降)(原著のデータを転記)

#### (4) 人に対するばく露量の推定(一日ばく露量の予測最大量)

一般環境大気及び公共用水域淡水の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った(表2.3)。ここで公共用水域淡水のデータを用いたのは、飲料水等の分析値が得られなかったためである。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m<sup>3</sup>、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃度	一日ばく露量
平均	大気		
	一般環境大気	1.1 μg/m <sup>3</sup> 未満程度 (1995)	0.33 μg/kg/day 未満程度
	室内空気	1.822 μg/m <sup>3</sup> (2002)	0.55 μg/kg/day
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
最大値	公共用水域・淡水	1.7 μg/L 未満程度 (1995)	0.068 μg/kg/day 未満程度
	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった
	大気		
最大値	一般環境大気	2.6 μg/m <sup>3</sup> 程度 (1995)	0.78 μg/kg/day 程度
	室内空気	150.149 μg/m <sup>3</sup> (2002)	45 μg/kg/day
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	1.7 μg/L 未満程度 (1995)	0.068 μg/kg/day 未満程度

	媒体	濃度	一日ばく露量
	食物 土壌	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度は、一般環境大気から過去のデータではあるが  $2.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$  程度となった。また、室内空気の予測最大値は  $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$  となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、公共用水域淡水のデータから算定すると過去のデータではあるが  $0.068 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  未満程度であった。本物質は、環境媒体から食物経路で摂取されるばく露によるリスクは小さいと考えられる。

表 2.4 人の一日ばく露量

媒体		平均ばく露量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )	予測最大ばく露量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )
大気	一般環境大気	<u>0.33</u>	0.78
	室内空気	0.55	45
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<u>0.068</u>	<u>0.068</u>
食物			
土壌			
経口ばく露量合計		<u>0.068</u>	<u>0.068</u>
総ばく露量		<u>0.398</u>	0.78+0.068

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

2) 総ばく露量は、吸入ばく露として一般環境大気を用いて算定したものである。

3) ( ) 内の数字は、経口ばく露量合計の算出に用いていない。

#### (5) 水生生物に対するばく露の推定 (水質に係る予測環境中濃度：PEC)

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度 (PEC) を設定すると、過去のデータではあるが公共用水域の淡水域では  $1.7 \mu\text{g}/\text{L}$  未満程度、海水域では概ね  $1.7 \mu\text{g}/\text{L}$  未満となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水域	平均	最大値
淡水	$1.7 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (1995)	$1.7 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (1995)
海水	概ね $1.7 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満 (1995)	概ね $1.7 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満 (1995)

注：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む

### 3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

#### (1) 体内動態、代謝

本物質は肺から速やかに吸収され、消化管や皮膚からも吸収される。

モルモットに 450 mg/kg を腹腔内投与した結果、血清中で本物質のほか、4-ヒドロキシメチルイソブチルケトン (4-OHMiBK)、4-メチル-2-ペンタノール (4-MPOL) が検出され、本物質の半減期は 66 分、クリアランス時間は 6 時間であったが、主要な代謝物の 4-OHMiBK は 16 時間後に消失し、4-MPOL は定量化するには少な過ぎた<sup>1)</sup>。4-OHMiBK は本物質の -1 位炭素の水酸化により、4-MPOL は本物質の還元により生成され<sup>1)</sup>、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<sup>2)</sup>、4-OHMiBK は、硫酸又はグルクロン酸と抱合して尿中に排泄されるか、CO<sub>2</sub> にまで代謝されると考えられた<sup>1)</sup>。また、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本物質、4-OHMiBK、4-MPOL が現れ、本物質は血中では 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-MPOL も 30 分後にピークを示して血中からは 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-OHMiBK 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 分後も直線的に増加したままであった<sup>3)</sup>。

ラットに 150、300、600 mg/kg/day を 3 日間強制経口投与した 1 時間後における本物質の血漿中濃度は 5.3、8.4、16.1 µg/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、肺の本物質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-OHMiBK についても用量依存性がみられたが、4-MPOL 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<sup>4)</sup>。

モルモットの背部皮膚 (3.14 cm<sup>2</sup>) に 150 分間ばく露した結果、本物質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 µg/min/cm<sup>2</sup> であった<sup>5)</sup>。

ヒトではボランティア 25 人に 410 mg/m<sup>3</sup> を 4 時間吸入させた結果、2、4 時間後の血中、呼気中の本物質濃度はそれぞれ平均 0.5~0.7 µg/mL、39~48 mg/m<sup>3</sup> (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/m<sup>3</sup> にまで減少した<sup>6)</sup>。

また、ボランティア 8 人に 10、100、200 mg/m<sup>3</sup> を軽運動をさせながら 2 時間吸入させた結果、肺からの吸収はばく露濃度や時間とは無関係に約 60% で一定であり、総吸収量はばく露濃度に比例して増加した。本物質はばく露開始とともに素早く血中に現れて急速に増加し、ばく露の後半には幾分横ばいになったものの平衡状態にはならず、このばく露条件下では動態の飽和はみられなかった。血中での平均クリアランスは 1.56~1.62 L/hr/kg で、ばく露濃度による差はなかった。血中からの消失は 2 相性で、半減期は第 1 相が 11~13 分、第 2 相が 59~81 分であった。ばく露終了から 30 分、3 時間後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関係がみられたが、尿中への排泄は総吸収量の 0.04% (0.022~0.048%) しかなく、4-OHMiBK や 4-MPOL は検出限界値 (0.5 µg/L) 未満であった<sup>7)</sup>。

本物質の直鎖型異性体のメチルブチルケトン 450 mg/kg をモルモットに腹腔内投与した場合、血清中には代謝物として 2,5-ヘキサジオンがみられ<sup>1)</sup>、これがメチルブチルケトンによる末梢神経毒性の原因と考えられているが、本物質でその毒性がみられないのは生成される代謝物が異なるためと考えられている<sup>8)</sup>。

## (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

### 急性毒性<sup>9)</sup>

表 3.1 急性毒性

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	2,080 mg/kg
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	4,600 mg/kg
ラット	経口	TDL <sub>0</sub>	500 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	1,900 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	2,850 mg/kg
モルモット	経口	LD <sub>50</sub>	1,600 mg/kg
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	100,000 mg/m <sup>3</sup>
ラット	吸入	LCL <sub>0</sub>	100,000 mg/m <sup>3</sup> (40 min)
ラット	吸入	LCL <sub>0</sub>	40,000 mg/m <sup>3</sup> (4 hr)
マウス	吸入	LC <sub>50</sub>	23,300 mg/m <sup>3</sup>
マウス	吸入	LCL <sub>0</sub>	100,000 mg/m <sup>3</sup> (40 min)
マウス	吸入	LCL <sub>0</sub>	40,000 mg/m <sup>3</sup> (4 hr)
マウス	吸入	TCL <sub>0</sub>	2,000 ppm [8,200 mg/m <sup>3</sup> ] (6 min)
モルモット	吸入	LCL <sub>0</sub>	68,900 mg/m <sup>3</sup> (3 hr)
ウサギ	経皮	LD	>3,000 mg/kg

注：( )内の時間はばく露時間を示す。

本物質は眼、皮膚、気道を刺激し、液体を飲み込むと肺に吸い込んで化学性肺炎を起こすことがある。眼や皮膚に付くと発赤、痛みを生じ、吸入すると咳、下痢、眩暈、頭痛、吐き気、咽頭痛、意識喪失、嘔吐、脱力感、食欲不振、経口摂取ではさらに腹痛を生じる<sup>10)</sup>。ヒトの TCL<sub>0</sub>として 12~4,100 mg/m<sup>3</sup>(鼻や眼の刺激~麻酔作用)とした値が報告されている<sup>9)</sup>。

### 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、50、250、1,000 mg/kg/day を 13 週間強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群の雌雄で嗜眠が投与後から数時間みられたが、その程度や頻度は徐々に軽減していった。1,000 mg/kg/day 群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、雌では試験期間後半の体重増加は有意に多く、摂餌量も雌雄で有意に多かった。1,000 mg/kg/day 群の雌でヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の有意な増加、雄でリンパ球数の有意な減少を認め、肝臓への影響として、250 mg/kg/day 以上の群の雌で GPT の上昇、1,000 mg/kg/day 群の雌で ALP の上昇、雌雄でコレステロールの増加、肝臓の絶対及び相対重量の増加、雄でアルブミン/グロブリン比の減少を認め、雌で血清総蛋白の軽度な増加もみられた。また、腎臓への影響として、250mg/kg/day 以上の群の雌雄で絶対及び相対重量の増加、1,000 mg/kg/day 群の雄で血液尿素窒素、カリウムの増加、血糖値の減少、雌雄で尿中の蛋白及びケトンの増加を認め、1,000 mg/kg/day 群の雄で多発性の尿細管変性

を主とした軽度の腎症の発生率に増加がみられた。このほか、1,000 mg/kg/day 群の雌で副腎相対重量の有意な増加を認め、雄では精巢重量の軽度の増加もみられた<sup>11)</sup>。この結果から、NOAEL は 50 mg/kg/day であった。

イ) HLA Wistar ラット雌 5 匹を 1 群とし、0、1.3% (0、1,040 mg/kg/day) の濃度で 120 日間飲水投与した結果、1.3%群で腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認め、尿細管上皮の過形成が 1 匹にみられた<sup>12,13)</sup>。なお、雌 5 匹を 1 群とし、0、0.5、1%(0、300、900 mg/kg/day) の濃度で 7 日間飲水投与して実施した予備実験では、1%群で体重増加の有意な抑制を認め、0.5%群の 3/3 匹、1%群の 2/3 匹の腎臓で蒼白化/斑紋化がみられた<sup>12)</sup>。

ウ) Fischer 344 ラット及び B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 6 匹を 1 群とし、0、101、501、1,996 ppm を 2 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、1,996 ppm 群のラット及びマウスで嗜眠及び流涎の発生率に有意な増加を認めた。ラットでは 501 ppm 以上の群の雄及び 1,996 ppm 群の雌で肝臓相対重量、1,996 ppm 群の雄で腎臓相対重量の有意な増加を、マウスでは 1,996 ppm 群の雌で肝臓相対重量及び腎臓絶対重量の有意な増加、雄で腎臓相対重量の有意な減少を認め、雄ラットの尿細管では 501 ppm 以上の群で硝子滴、1,996 ppm 群で上皮変性の発生率に増加がみられた。また、1,996 ppm 群のラットの雄 2 匹、雌 1 匹、マウスの雌 1 匹の肝臓で糸分裂像の増加、雌マウス 4 匹の肝臓でグリコ - ゲンの枯渇がみられた。

次に、雌雄各 14 匹を 1 群とし、0、50、252、1,002 ppm を 14 週間同様に吸入させた結果、両種ともに体重増加は対照群と同等か、それ以上で、252 ppm 群の雌ラットの体重は有意に増加した。ラットでは 252 ppm 以上の群の雄で血清コレステロールの増加、1,002 ppm 群の雄で肝臓の絶対及び相対重量、血小板の増加、雌で好酸球の減少に有意差を認め、252 ppm 以上の群の雄及び 1,002 ppm 群の雌で尿糖、1,002 ppm 群の雄で尿蛋白の有意な増加がみられ、雄の全群にみられた尿細管の硝子滴はばく露濃度に依存して増加し、雄ラットに特有の腎症との関連が示唆された。マウスでは 1,002 ppm 群の雄で肝臓で絶対及び相対重量の有意な増加を認め、肝臓絶対重量の有意な増加は 252 ppm 群の雄でもみられたが、相対重量に有意差はなかった<sup>14)</sup>。この結果から、NOAEL はラット及びマウスで 252 ppm (ばく露状況で補正: 45 ppm) であった。

エ) Sprague-Dawley ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、250、750、1,500 ppm を 13 週間吸入 (6 時間/日、5 日/週) させた結果、ばく露時の活動低下が 1,500 ppm 群では 10 週まで、750 ppm 群でも 8 週までみられ、終了時の体重は 250 ppm 以上の群で 5~7% 重く (有意差なし)、750 ppm 以上の群で肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量に有意な増加を認めた。また、神経系への影響を評価するために実施したスケジュール制御オペラント行動試験ではいずれの群にも影響はなかった<sup>15)</sup>。この結果から、NOAEL は 250 ppm (ばく露状況で補正: 45 ppm) であった。

オ) Fischer 344/N ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、450、900、1,800 ppm を 104 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、雄ラットで生存率の有意な低下傾向を示して 1,800 ppm 群で生存率は有意に低く、900 ppm 群では 97 週、1,800 ppm 群では 89 週後から体重増加の抑制がみられ、平均して 900 ppm 以上の群の雄ラットの多くが痩せて、嗜眠性であるようにみえた。450 ppm 以上の群の雌及び 1,800 ppm 群の雄で尿細管の拡張や尿細管上皮の多発性変性、再生及び肥厚などから成る腎症の発生率に有意な増加を認め、さらに雄では 450 ppm 以上の群で腎乳頭の石灰化、尿細管上皮の過形成、900 ppm 以上の群で腎盂移行上皮



の過形成、1,800 ppm 群で副腎髄質の過形成の発生率に有意な増加がみられた<sup>16)</sup>。この結果から、LOAEL は 450 ppm (ばく露状況で補正：80 ppm) であった。なお、雄ラットの腎症については<sub>2u</sub>-グロブリンとの関連を示唆した報告があるが、いずれも<sub>2u</sub>-グロブリン濃度を測定していないため、今後の課題とされている<sup>16)</sup>。

カ) B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、450、900、1,800 ppm を 105 週間(6 時間/日、5 日/週)吸入させた結果、1,800 ppm 群の雌で 17 週後から体重増加の抑制を認めた。また、雌では各群の 4/50、11/50、10/50、14/50 匹の肝臓に好酸性巣がみられ、その発生率は 450 ppm 及び 1,800 ppm で有意であった<sup>16)</sup>。雌の肝臓の好酸性巣は 900 ppm 群では有意差がなかったものの、有意差のあった 450 ppm とはわずかに 1/50 匹の差であったこと、後述するように 1,800 ppm 群の雌雄で肝腫瘍の発生率に有意な増加がみられたことから、安全側の評価となるように LOAEL を 450 ppm (ばく露状況で補正：80 ppm) と判断した。

#### 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、500、1,000、2,000 ppm を交尾前 70 日から雄には交尾期間を通して、雌には授乳期間を通して吸入(6 時間/日)させた二世世代試験の結果、親世代の F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> の 1,000 ppm 以上の群でばく露時に音刺激に対する反応の欠如や減少がみられたが、ばく露の 1 時間後には正常に戻った。F<sub>1</sub> の体重は 2,000 ppm 群の雄で 20 週のばく露期間を通して、雌では妊娠前までの期間で有意に低く、1,000 ppm 群の雄の体重も週毎の測定値の 2/3 が有意に低かったが、F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> の雌の発情周期や妊娠期間、繁殖成績、雄の精子数や精子形成能、精子の運動能や形態に影響はなかった。F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> 雌雄の肝臓では、2,000 ppm 群で絶対及び相対重量の有意な増加、雄の 1,000 ppm 以上の群で小葉中心域に索状構造配列の乱れを伴う肝細胞肥大の発生率に有意な増加を認めた。雄の 500 ppm 以上の群では腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加があり、1,000 ppm 以上の群で認められた基底膜の肥厚と炎症を伴った尿細管の好塩基性変性を特徴とした腎症の発生率増加と対応した。F<sub>2</sub> 雌の 2,000 ppm 群では腎臓相対重量の有意な増加を認めたものの、腎組織の変性はみられず、<sub>2u</sub>-グロブリンの関与が示唆された。このほか、2,000 ppm 群の F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> 雄で精囊/凝固腺、F<sub>0</sub> 雌で卵巣、副腎、F<sub>1</sub> 雌で脾臓の絶対及び相対重量の有意な増加がみられた。仔世代では、500 ppm 以上の群の F<sub>1</sub>、2,000 ppm 群の F<sub>2</sub> で生後 14 日の体重が有意に低いものの、用量依存性はなく、生後 7、21 日の体重にも有意差はなかった。また、剖検した仔の内臓所見、包皮分離や膣開口への影響もなかった。しかし、生後 22 日から F<sub>1</sub> へのばく露を開始したところ、2,000 ppm 群の雄 1 匹が死亡し、ばく露の約 1 時間後に雄 7 匹、雌 11 匹で中枢神経系の抑制がみられた。このため、ばく露を中断して生後 28 日から再開すると、2,000 ppm 群の雄 6 匹で同様の症状を認めたが、翌日からはみられなくなった<sup>17)</sup>。この結果から、NOAEL は生殖毒性で 2,000 ppm (ばく露状況で補正：500 ppm)、親で 500 ppm (ばく露状況で補正：125 ppm)、仔で 1,000 ppm (ばく露状況で補正：250 ppm) であった。

イ) Fischer 344 ラット雌 23~26 匹を 1 群とし、0、305、1,012、2,997 ppm を妊娠 6 日目から 15 日目まで吸入(6 時間/日)させた結果、2,997 ppm 群でばく露時に後肢の部分麻痺や脱力、運動協調性の喪失、立毛、流涙、口周囲の痂皮などがみられ、2,997 ppm 群で体重増加

の有意な抑制と、わずかだが有意な腎臓相対重量の増加もみられた。黄体数や着床胚の損失率、生存胎仔率や性比などに影響はなかったが、胎仔の体重は 2,997 ppm 群で有意に低く（対照群の 93～94%）、305 ppm 群でも有意に低く（対照群の約 97%）、1,012 ppm 群の体重には有意差がなかった。外表系や内臓系、骨格系の奇形に発生増加はみられなかったが、2,997 ppm 群の胎仔で痕跡状肋骨や前肢の骨化遅延などの変異の発生率に有意な増加がみられた<sup>18)</sup>。この結果から、NOAEL は 1,012 ppm（253 ppm）であった。

ウ) CD-1 マウス雌 22～25 匹を 1 群とし、0、305、1,012、2,997 ppm を妊娠 6 日目から 15 日目まで吸入（6 時間/日）させた結果、2,997 ppm 群の 3/25 匹が 1 日目のばく露後に死亡し、305 ppm 群の 2 匹、1,012 ppm 群の 3 匹で早産がみられた。ばく露時には 2,997 ppm 群で歩行異常、後肢の部分麻痺、活動低下、運動失調、流涙などがみられ、2,997 ppm 群で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認めた。黄体数や着床前損失率、生存胎仔率や性比などに影響はなかったが、2,997 ppm 群で死亡胎仔数の有意な増加を認め、胎仔の体重は有意に低かった。外表系や内臓系、骨格系の奇形に発生増加はなく、2,997 ppm 群で内臓系変異（側脳室の拡張と腎臓血管の拡張）、骨格系変異（脊柱、胸骨分節、四肢、頭骨板）の発生率にわずかな増加がみられただけであった<sup>18)</sup>。この結果から、NOAEL は 1,012 ppm（253 ppm）であった。

#### ヒトへの影響

ア) 男女 12 人のボランティアに種々の濃度の本物質を 15 分間ばく露させた結果、過半数の被検者が刺激を感じるのは眼で 200 ppm、鼻や喉で 200 ppm 以上であり、刺激による感覚閾値は 100 ppm、過半数の被検者が臭気に気付くのは 200 ppm であった<sup>19)</sup>。また、臭気閾値は気中濃度で 0.68 ppm、水溶液濃度で 1.3 ppm とした報告<sup>20)</sup>、臭気閾値の範囲は 0.1～47 ppm、刺激閾値は 100 ppm とした報告<sup>21)</sup>があり、我が国で三点比較式臭袋法によって測定された臭気閾値は 0.17 ppm であったと報告されている<sup>22)</sup>。

イ) ボランティアの男性 8 人に軽運動をさせながら 10、100、200 mg/m<sup>3</sup> を 2 時間吸入させた結果、眼や鼻、喉の刺激、頭痛、吐き気、眩暈の訴えがあり、10 mg/m<sup>3</sup> でも 1 人に刺激や眩暈の訴えがあった。種々の中枢神経症状や局所刺激症状の有無とその程度に関する回答にはばく露濃度による有意差がわずかにみられ、ばく露濃度が高いほど、ばく露時間が長いほど頻度が増加する傾向にあったが、ばく露終了後は急速に減少した。なお、気分尺度検査、神経行動学検査（単純反応時間、簡単な加算）に影響はみられなかった<sup>7)</sup>。

さらに男女各 8 人のボランティアに 10、200 mg/m<sup>3</sup> を 2 時間（90 分間軽運動、30 分間休憩）ばく露させ、同様の試験を行った結果、各検査の成績や心拍数、刺激症状に有意差はみられなかったが、中枢神経症状の有無と程度についてはばく露時間の経過とともに有意に増加し、10 mg/m<sup>3</sup> のばく露時と比べて 200 mg/m<sup>3</sup> ばく露時に有意に高かった。これらの結果から、現在の ACGIH の TLV-TWA（205 mg/m<sup>3</sup>）の見直しが必要と考えられた<sup>23)</sup>。

ウ) ボランティア 25 人（女性 12 人）に 100 ppm を 4 時間ばく露させ、5 種類の神経行動学検査（選択反応時間、単純反応時間、ヴィジランス課題、二重課題、短期記憶走査）、感覚運動検査（姿勢動揺）、気分尺度検査を実施した結果、いずれの検査にも影響はみられ

なかった。また、被験者の 20～30%に頭痛や吐き気、喉の痛みの訴えがあったが、プラセボを用いた対照群との間に有意差があったのは強い臭気という訴えだけであった<sup>6)</sup>。

エ) アメリカの造船所(3カ所)で本物質を含む塗料を使用していた労働者の調査で神経行動学検査成績(積み木課題、数字符号課題、埋没図形課題)の低下と急性神経症状の発生率の増加<sup>24)</sup>、台湾の塗料製造工場(6カ所)の調査で持続的注意集中度、パターンの比較や記憶の検査成績の低下<sup>25)</sup>、狭い室内で本物質及びメチルエチルケトンを含むスプレー塗料を使用した約8週間後に現れた灼熱感を主とした四肢の感覚異常とシュワン細胞過形成を伴った腓腹神経の節性脱髄を特徴とした多発性神経炎の症例<sup>26)</sup>などが報告されているが、いずれも本物質の単独ばく露でないことから、本物質との関係は不明である。

オ)1日の作業のうち、遠心分離器を稼働させる20～30分間に本物質のばく露(傍で500 ppm、室内の離れた場所で80 ppm)を受けていた労働者19人で、脱力感、食欲不振、頭痛、眼の灼熱感、胃痛、悪心、嘔吐を訴えるものが過半数を占め、咽頭痛や不眠、胸焼けなども少数にあり、4人で軽度の肝腫脹、6人で大腸炎がみられた<sup>27)</sup>。5年後の調査では遠心分離器の傍で100～105 ppm、離れた場所で50 ppmにまで低下していたが、調査した14人の中で胃腸や中枢神経系の障害の訴えが数人にみられ、2人で軽度の肝腫脹が続いていた<sup>28)</sup>。

### (3) 発がん性

主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 ( 年 )		分 類
WHO	IARC	-
EU	EU	-
USA	EPA	-
	ACGIH	-
	NTP	-
日本	日本産業衛生学会	-
ドイツ	DFG	-

発がん性の知見

遺伝子傷害性に関する知見

*in vitro* 試験系では、代謝活性化系(S9)添加の有無にかかわらずネズミチフス菌<sup>29,30,31)</sup>、大腸菌<sup>30)</sup>で遺伝子突然変異、酵母<sup>30)</sup>で遺伝子変換を誘発しなかった。S9添加のマウスリンパ腫細胞(L5178Y)で遺伝子突然変異の誘発はなく、S9無添加では高用量で遺伝子突然変異の発生頻度に有意な増加がみられたものの用量依存性はなかった<sup>29)</sup>。また、ラットの肝細胞で不定期DNA合成(初代培養細胞)、染色体異常(RL<sub>4</sub>細胞)を誘発しなかった<sup>30)</sup>。マウス胚細胞(BALB/3T3)ではS9無添加の高用量で細胞形質転換の発生頻度にわずかだが有意な

増加がみられたが、より高用量で実施した再試験ではS9添加の有無にかかわらず細胞形質転換を誘発しなかった<sup>29)</sup>。

*in vivo* 試験系では、腹腔内投与したマウスで小核を誘発しなかった<sup>29)</sup>。

#### 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344/N ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、450、900、1,800 ppm を 104 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、雄の尿細管で腺腫が各群の 0/50、0/50、2/50、3/50 匹、癌が 0/50、1/50、0/50、2/50 匹、腺腫又は癌が 0/50、1/50、2/50、4/50 匹にみられ、いずれも発生率に有意な増加はなかったが、腺腫、腺腫又は癌は 900 ppm 以上の群で、癌は 1,800 ppm 群で過去に同系統のラットの対照群でみられた発生率（自然発生率）の範囲を超えていた。このため、雄ラットの腎組織を再精査した結果、各群で新たに癌はみられなかったが、2/50、3/50、1/50、7/50 匹に腺腫を認めたことから、腺腫、腺腫又は癌の発生率には有意な増加傾向がみられるようになり、1,800 ppm 群で腺腫、腺腫又は癌の発生率は有意に高くなった。また、1,800 ppm 群の雌 2/50 匹の腎臓で間葉系腫瘍がみられ、有意な発生率ではなかったものの、自然発生率（0/396）を大きく超えていた。このほか、雄では単核細胞白血病の発生率に有意な増加傾向がみられ、1,800 ppm 群の発生率は有意で、自然発生率の範囲も超えており、副腎の褐色細胞腫は有意な増加ではなかったものの、1,800 ppm 群の発生率は自然発生率の上限にあった<sup>16)</sup>。

B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、450、900、1,800 ppm を 105 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、雄では各群の 17/50、25/50、23/50、34/50 匹に肝細胞腺腫、27/50、34/50、28/50、37/50 匹に肝細胞腺腫又は癌、雌では 13/50、15/50、20/50、23/50 匹に肝細胞腺腫、17/50、17/50、22/50、27/50 匹に肝細胞腺腫又は癌を認め、これらは雌雄ともに有意な増加傾向にあり、1,800 ppm 群の発生率は有意に高かった。また、肝細胞腺腫は雄の 450 ppm 以上の群、雌の 900 ppm 以上の群、肝細胞腺腫又は癌は雄の 1,800 ppm 群、雌の 900 ppm 以上の群で自然発生率の上限か、それを超えており、雌の肝細胞癌も有意な発生率ではなかったものの、自然発生率の範囲を超えていた<sup>16)</sup>。

これらの結果から、NTP（2007）は雄ラット及び雌雄のマウスでは発がん性を示す幾つかの証拠が得られたが、雌ラットでは証拠不十分と結論している<sup>16)</sup>。

#### ヒトに関する発がん性の知見

ヒトの発がん性に関する情報は得られなかった。

### （4）健康リスクの評価

#### 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に

基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、中・長期毒性ア)のラットの試験から得られた NOAEL 50 mg/kg/day (GPTの上昇、腎臓相対重量の増加)を試験期間が短いことから10で除した5 mg/kg/dayが信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

吸入ばく露については、中・長期毒性オ)及びカ)のラット及びマウスの試験から得られた LOAEL 450 ppm (雌ラットの腎症の増悪、マウスの肝組織の変性)をばく露状況で補正して80 ppmとし、さらに LOAEL であるために10で除した8 ppm (33 mg/m<sup>3</sup>)が信頼性のある最も低濃度の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

### 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	-	-	5 mg/kg/day	ラット	-
	公共用水域・淡水	0.068 µg/kg/day 未満程度	0.068 µg/kg/day 未満程度			7,400 超

経口ばく露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量、予測最大ばく露量はともに0.068 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等5 mg/kg/dayと予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために10で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は7,400 超となる。環境媒体から食物経路で摂取される本物質のリスクは小さいと推定されることから、そのばく露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

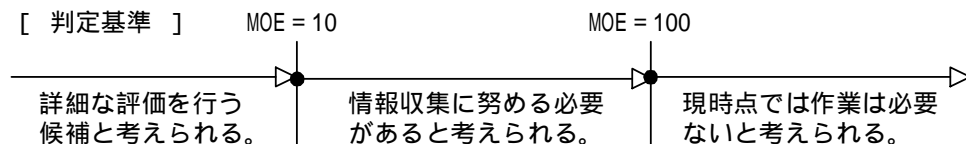
従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	1.1 µg/m <sup>3</sup> 未満程度	2.6 µg/m <sup>3</sup> 程度	33 mg/m <sup>3</sup>	ラット マウス	1,300
	室内空気	1.8 µg/m <sup>3</sup>	150 µg/m <sup>3</sup>			22

吸入ばく露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均ばく露濃度は1.1 µg/m<sup>3</sup> 未満程度、予測最大ばく露濃度は2.6 µg/m<sup>3</sup> 程度であった。無毒性量等33 mg/m<sup>3</sup>と予測最大ばく露濃度から、動物実験結果より設定された知見であるために10で除して求めた MOE は1,300 となる。また、室内空気中の濃度についてみると、平均ばく露濃度は1.8 µg/m<sup>3</sup>、予測最大ばく露濃度は150 µg/m<sup>3</sup> であり、予測最大ばく露濃度から求めた MOE は22 となる。

従って、本物質の一般環境大気の吸入ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないが、室内空気については情報収集に努める必要があると考えられる。



## 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

## (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント / 影響内容	ばく露 期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類			310,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC <sub>10</sub> GRO (AUG)	2	B	C	1)-2997
			580,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC <sub>10</sub> GRO (RATE)	2	B	C	1)-2997
			725,000	<i>Scenedesmus quadricauda</i>	緑藻類	TT POP	7	D	C	1)-5303
			980,000*	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (AUG)	2	B	B*	1)-2997
			<b>2,000,000</b>	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	2	B	B	1)-2997
甲殻類			7,800 - 39,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	D	C	1)-847
			1,230,000	<i>Artemia salina</i>	アルテミア属	TLm MOR	1	C	C	1)-2408
			1,550,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	1	C	C	1)-707
			3,682,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	1	C	C	1)-847
			<b>4,280,000</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	1	B	B	1)-5718
魚類			<b>57,000</b>	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッドミ ノー（胚）	NOEC GRO	35-38	A	A	1)-10807
			<b>537,000</b>	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッドミ ノー	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	1)-14128
その他			4,000	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	IGC <sub>50</sub> GRO	2	D	C	1)-16584
			447,000	<i>Entosiphon sulcatum</i>	エントシフォン属	TT POP	3	D	C	1)-5303

毒性値（太字）：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値（太字下線）：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験はある程度信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可、

E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値はある程度採用できる、C：毒性値は採用できない

エンドポイント

EC<sub>10</sub>（10% Effective Concentration）：10%影響濃度、EC<sub>50</sub>（Median Effective Concentration）：半数影響濃度、

LC<sub>50</sub>（Median Lethal Concentration）：半数致死濃度、NOEC（No Observed Effect Concentration）：無影響濃度、

TT（Toxicity Threshold）：増殖阻害閾値、TLm（Median Tolerance Limit）：半数生存限界濃度、

IGC<sub>50</sub>（Median Inhibitory Growth Concentration）：半数増殖影響濃度

影響内容

GRO（Growth）：生長（植物）成長（動物）、IMM（Immobilization）：遊泳阻害、MOR（Mortality）：死亡、

REP（Reproduction）：繁殖、再生産、POP（Population Changes）：個体群の変化

( )内：試験結果の算出法

AUG ( Area Under Growth Curve) : 生長曲線下の面積により求める方法 (面積法)

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

\*1 原則として速度法から求めた値を採用しているため採用の可能性は「B」とし、PNEC 導出の根拠としては用いない

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

### 1) 藻類

Kühn と Pattard<sup>1)-2997</sup> はドイツ工業規格 (DIN 38 412, Part 1, 1982) に準拠し、緑藻類 *Desmodesmus subspicatus* (旧 *Scenedesmus subspicatus*) の生長阻害試験を実施した。試験は密閉系で行われ、設定試験濃度の範囲は 55 ~ 7,000 mg/L (公比 2) であった。速度法による 48 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は設定濃度に基づき 2,000,000 µg/L であった。

### 2) 甲殻類

Bringmann と Kühn<sup>1)-5718</sup> はオオミジンコ *Daphnia magna* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度の公比は 1.3 または 1.1 であった。試験用水には脱塩素水道水 (硬度約 286 mg/L、16 ° dH) が用いられた。設定濃度に基づく 24 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は 4,280,000 µg/L であった。

### 3) 魚類

Broderius と Kahl<sup>1)-14128</sup> は米国 ASTM の標準法 (E729-80, 1980) に準拠し、ファットヘッドミノ *Pimephales promelas* の急性毒性試験を実施した。試験は流水式 (40 または 25 mL/分) で行われ、設定試験濃度区は対照区 + 5 濃度区 (公比 1.25) であった。試験用水としてろ過スペリオル湖水 (硬度約 44.6 mg/L as CaCO<sub>3</sub>) が用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は 537,000 µg/L であった。

また、Call<sup>1)-10807</sup> はファットヘッドミノ *Pimephales promelas* の受精卵を用いて魚類初期生活段階毒性試験を実施した。試験は流水式 (6.5L/17.4 ~ 26.6 分) で行われ、設定試験濃度区は対照区 + 5 濃度区 (公比 1.67 または 1.43) であった。試験用水にはスペリオル湖水 (硬度約 45.2 mg/L as CaCO<sub>3</sub>) が用いられた。成長阻害に関する 35 ~ 38 日間無影響濃度 (NOEC) は実測濃度に基づき 57,000 µg/L であった。

## (2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

### 急性毒性値

藻類	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	生長阻害 ; 48 時間 EC <sub>50</sub>	2,000,000 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	24 時間 LC <sub>50</sub>	4,280,000 µg/L
魚類	<i>Pimephales promelas</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	537,000 µg/L

アセスメント係数： 100 [ 3 生物群 ( 藻類、甲殻類及び魚類 ) について信頼できる知見が得られたため ]

これらの毒性値のうち最も小さい値 ( 魚類の 537,000  $\mu\text{g/L}$  ) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 5,400  $\mu\text{g/L}$  が得られた。

#### 慢性毒性値

魚類 *Pimephales promelas* 成長阻害 ; 35-38 日間 NOEC 57,000  $\mu\text{g/L}$

アセスメント係数： 100 [ 1 生物群 ( 魚類 ) の信頼できる知見が得られたため ]

毒性値をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 570  $\mu\text{g/L}$  が得られた。

本物質の PNEC としては、魚類の慢性毒性値より得られた 570  $\mu\text{g/L}$  を採用する。

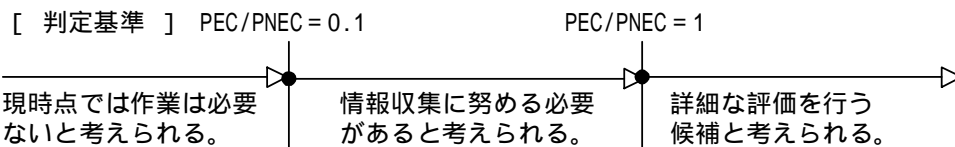
### (3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 ( PEC )	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	1.7 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (1995)	1.7 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (1995)	570 $\mu\text{g/L}$	< 0.003
公共用水域・海水	概ね1.7 $\mu\text{g/L}$ 未満 (1995)	概ね1.7 $\mu\text{g/L}$ 未満 (1995)		< 0.003

注：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると過去のデータではあるが淡水域では 1.7  $\mu\text{g/L}$  未満程度、海水域では概ね 1.7  $\mu\text{g/L}$  未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 ( PEC ) も、過去のデータではあるが淡水域では 1.7  $\mu\text{g/L}$  未満程度、海水域では概ね 1.7  $\mu\text{g/L}$  未満であった。

予測環境中濃度 ( PEC ) と予測無影響濃度 ( PNEC ) の比は淡水域、海水域とも 0.003 未満となるため、現時点では作業は必要ないと考えられる。



## 5 . 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 化学大辞典編集委員 (1963) : 化学大辞典(縮刷版)1 共立出版 : 632.
- 2) Lide, D.R. ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86th Edition (CD-ROM Version 2006), Boca Raton, Taylor and Francis. (CD-ROM).
- 3) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 184.
- 4) O'Neil, M.J. ed. (2001): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 5) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) Tanii, H. et al. (1986) : Structure-Toxicity Relationship of Monoketones, *Toxicology Letters*, 30(1): 13-17.
- 7) 通産省公報 (1975.8.27).
- 8) 独立行政法人製品評価技術基盤機構 : 既存化学物質安全性点検データ, ([http://www.safe.nite.go.jp/japan/Haz\\_start.html](http://www.safe.nite.go.jp/japan/Haz_start.html), 2005.10.24 現在).
- 9) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 10) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: 398-399.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, BCFWIN™ v.2.15.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, PCKOCWIN™ v.1.66.
- 13) 経済産業省経済産業政策局調査統計部(編) (2001) : 平成 12 年化学工業統計、(財)経済産業調査会 ; 経済産業省経済産業政策局調査統計部(編) (2006) : 平成 17 年化学工業統計、(財)経済産業調査会.
- 14) 財務省 : 貿易統計, (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>, 2007.11.20 現在).
- 15) 経済産業省 (2003) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成 13 年度実績)の確報値, ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/new\\_page/10/2.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/2.htm), 2005.10.2 現在).
- 16) 経済産業省 (2007) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成 16 年度実績)の確報値, ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html), 2007.4.6 現在).
- 17) 化学工業日報社 (2007) : 15107 の化学商品.

## (2) ばく露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.3.12.

- 2) 環境庁環境保健部環境安全課 (1996): 平成 7 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 3) 安藤正典ら (2003): 改良型 ORBO91L+ORBO101 連結捕集管を用いた溶媒抽出法による室内・室外空气中化学物質の存在状況に関する研究. 平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金 (生活安全総合研究事業) 分担研究報告書 化学物質過敏症等室内空气中化学物質に係わる疾病と総化学物質の存在量の検討と要因解明に関する研究. 211-228.
- 4) 安藤正典ら (2003): ORBO91L 単独捕集管を用いた溶媒抽出法による室内・室外空气中化学物質の経年変化に関する研究. 平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金 (生活安全総合研究事業) 分担研究報告書 化学物質過敏症等室内空气中化学物質に係わる疾病と総化学物質の存在量の検討と要因解明に関する研究. 229-241.
- 5) 安藤正典ら (2003): ORBO91L+ORBO101 連結捕集管を用いた溶媒抽出法および加熱脱離法による室内空气中化学物質の比較に関する研究. 平成 14 年度厚生科学研究費補助金 (生活安全総合研究事業) 分担研究報告書 化学物質過敏症等室内空气中化学物質に係わる疾病と総化学物質の存在量の検討と要因解明に関する研究. 271-298.
- 6) 安藤正典ら (2003): 室内空气中化学物質の加熱脱離法による実態に関する研究. 平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金 (生活安全総合研究事業) 分担研究報告書 化学物質過敏症等室内空气中化学物質に係わる疾病と総化学物質の存在量の検討と要因解明に関する研究. 257-270.
- 7) (財)化学物質評価研究機構 (2007): 室内空気質調査報告書 (平成 18 年度).
- 8) (財)化学物質評価研究機構 (2006): 室内空気質調査報告書 (平成 17 年度).

### (3) 健康リスクの初期評価

- 1) DiVincenzo, G.D., C.J. Kaplan and J. Dedinas (1976): Characterization of the metabolites of methyl *n*-butyl ketone, methyl iso-butyl ketone, and methyl ethyl ketone in guinea pig serum and their clearance. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 36: 511-522.
- 2) Vezina, M., A.B. Kobusch, P. du Souich, E. Greselin and G.L. Plaa (1990): Potentiation of chloroform-induced hepatotoxicity by methyl isobutyl ketone and two metabolites. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 68: 1055-1061.
- 3) Granvil, C.P., M. Sharkawi and G.L. Plaa (1994): Metabolic fate of methyl *n*-butyl ketone, methyl isobutyl ketone and their metabolites in mice. *Toxicol. Lett.* 70: 263-267.
- 4) Duguay, A.B. and G.L. Plaa (1995): Tissue concentrations of methyl isobutyl ketone, methyl *n*-butyl ketone and their metabolites after oral or inhalation exposure. *Toxicol. Lett.* 75: 51-58.
- 5) Hjelm, E.W., A. Boman, P. Fernstrom, M. Hagberg and G. Johanson (1991): Percutaneous uptake and kinetics of methyl isobutyl ketone (MIBK) in the guinea-pig. *Toxicol. Lett.* 56: 79-86.
- 6) Dick, R.B., E.F. Krieg, J. Setzer and B. Taylor (1992): Neurobehavioral effects from acute exposures to methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone. *Fund. Appl. Toxicol.* 19: 453-473.
- 7) Hjelm, E.W., M. Hagberg, A. Iregren and A. Lof (1990): Exposure to methyl isobutyl ketone: toxicokinetics and occurrence of irritative and CNS symptoms in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 62: 19-26.
- 8) 後藤稠, 池田正之, 原一郎編 (1994): 産業中毒便覧 (増補版), 医歯薬出版.

- 9) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 10) IPCS (1997): International Chemical Safety Cards. 0511. Methyl isobutyl ketone.
- 11) Microbiological Associates, Inc. (1986): Subchronic toxicity of methyl isobutyl ketone in Sprague Dawley rats. Final Report. Study No. 5221.04. Cited in: U.S.EPA (2003): Toxicological Review of Methyl Isobutyl Ketoone (CAS No. 108-10-1). In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS).
- 12) Carnegie-Mellon Institute of Research (1977): Comparative toxicity to rats of methoxyacetone and five other aliphatic ketones in their drinking water. NTIS/OTS 0206068.
- 13) Carnegie-Mellon Institute of Research (1977): Comparative pathology on rats given methoxyacetone and five other aliphatic ketones in their drinking water (ketone neurotoxicity). NTIS/OTS 0206068.
- 14) Phillips, R.D., E.J. Moran, D.E. Dodd, E.H. Fowler, C.D. Kary and J. O'Donoghue (1987): A 14-week inhalation toxicity study of methyl isobutyl ketone. *Fundam. Appl. Toxicol.* 9: 380-388.
- 15) David, R.M., L.G. Bernard, M.I. Banton, T.R. Tyler, D.C. Topping, M.W. Gill and J.L. O'Donoghue (1999): The effect of repeated methyl iso-butyl ketone vapor exposure on schedule-controlled operant behavior in rats. *Neurotoxicology.* 20: 583-593.
- 16) NTP (2007): Toxicology and carcinogenesis studies of methyl isobutyl ketone (CAS No. 108-10-1) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (Inhalation studies). TR-538.
- 17) Nemeč, M.D., J.A. Pitt, D.C. Topping, R. Gingell, K.L. Pavkov, E.J. Rauckman and S.B. Harris (2004): Inhalation two-generation reproductive toxicity study of methyl isobutyl ketone in rats. *Int. J. Toxicol.* 23: 127-143.
- 18) Tyl, R.W., K.A. France, L.C. Fisher, I.M. Pritts, T.R. Tyler, R.D. Phillips, and E.J. Moran (1987): Developmental toxicity evaluation of inhaled methyl isobutyl ketone in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 8: 310-327.
- 19) Silverman, L., H.F. Schulte and M.W. First (1946): Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 28: 262-266.
- 20) Amoores, J.E. and E. Hautala (1983): Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J. Appl. Toxicol.* 3: 272-290.
- 21) Ruth, J.H. (1986): Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 47: A142-A151.
- 22) 永田好男 (2003): 三点比較式臭袋法による閾値測定. In: 環境省(2003): においとかおりの測定法に関する国際ワークショップ. pp.118-127.
- 23) Iregren, A., M. Tesarz and E. Wigaeus-Hjelm (1993): Human experimental MIBK exposure: effects on heart rate, performance, and symptoms. *Environ. Res.* 63: 101-108.
- 24) Valciukas, J.A., R. Lilis, R.M. Singer, L. Glickman and W.J. Nicholson (1985): Neurobehavioral changes among shipyard painters exposed to solvents. *Arch. Environ. Health.* 40: 47-52.

- 25) Tsai, S.Y., J.D. Chen, W.Y. Chao and J.D. Wang (1997): Neurobehavioral effects of occupational exposure to low-level organic solvents among Taiwanese workers in paint factories. *Environ. Res.* 73: 146-155.
- 26) AuBuchon, J., H.I. Robins and C. Viseskul (1979): Peripheral neuropathy after exposure to methyl-isobutyl ketone in spray paint. *Lancet.* 2: 363-364.
- 27) Linari, F., G. Perrelli and D. Varese (1964): Clinical and hematochemical findings in workers exposed to the action of a higher ketone: methyl isobutyl ketone. *Arch. Sci. Med.* 117: 226-237. (in Italian).
- 28) Armeli, G., F. Linari and G. Martorano (1968): Clinical and haematochemical examinations in workers exposed to the action of a higher ketone (MIBK) repeated after 5 years. *Lav. Um.* 20: 418-424. (in Italian).
- 29) O'Donoghue, J.L., S.R. Haworth, R.D. Curren, P.E. Kirby, T. Lawlor, E.J. Moran, R.D. Phillips, D.L. Putnam, A.M. Rogers-Back, R.S. Slesinski and A. Thilagar (1988): Mutagenicity studies on ketone solvents: methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone, and isophorone. *Mutat. Res.* 206: 149-161.
- 30) Brooks, T.M., A.L. Meyer and D.H. Hutson (1988): The genetic toxicology of some hydrocarbon and oxygenated solvents. *Mutagenesis.* 3: 227-232.
- 31) Zeiger, E., J.K. Haseman, M.D. Shelby, B.H. Margolin and R.W. Tennant (1990): Evaluation of four *in vitro* genetic toxicity tests for predicting rodent carcinogenicity: confirmation of earlier results with 41 additional chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 16 (Suppl. 18): 1-14.

#### (4) 生態リスクの初期評価

##### 1)- : U.S.EPA 「AQUIRE」

- 707 : Bringmann, G., and R. Kühn (1982): Results of Toxic Action of Water Pollutants on *Daphnia magna* Straus Tested by an Improved Standardized Procedure. *Z.Wasser-Abwasser-Forsch.* 15(1):1-6.
- 847 : Kühn, R., M. Pattard, K.D. Pernak, and A. Winter (1989) : Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to *Daphnia magna* in the 21 Day Reproduction Test. *Water Res.* 23(4):501-510.
- 2408 : Price, K.S., G.T. Waggy, and R.A. Conway (1974): Brine Shrimp Bioassay and Seawater BOD of Petrochemicals. *J.Water Pollut.Control Fed.* 46(1):63-77.
- 2997 : Kühn, R., and M. Pattard (1990): Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to Green Algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the Cell Multiplication Inhibition Test. *Water Res.* 24(1):31-38.
- 5303 : Bringmann, G., and R. Kühn (1980): Comparison of the Toxicity Thresholds of Water Pollutants to Bacteria, Algae, and Protozoa in the Cell Multiplication Inhibition Test. *Water Res.* 14(3):231-241.
- 5718 : Bringmann, G., and R. Kühn (1977): The Effects of Water Pollutants on *Daphnia magna* (Befunde der Schädwirkung Wassergefährdender Stoffe Gegen *Daphnia magna*). *Z.Wasser-Abwasser-Forsch.* 10(5):161-166.

- 10807 : Call, D.J., L.T. Brooke, M.L. Knuth, S.H. Poirier, and M.D. Hoglund (1985): Fish Subchronic Toxicity Prediction Model for Industrial Organic Chemicals That Produce Narcosis. *Environ.Toxicol.Chem.* 4(3):335-341.
- 14128 : Broderius, S., and M. Kahl (1985) : Acute Toxicity of Organic Chemical Mixtures to the Fathead Minnow. *Aquat.Toxicol.* 6:302-322.
- 16584 : Schultz, T.W., G.D. Sinks, and R.S. Hunter (1995): Structure-Toxicity Relationships for Alkanones and Alkenones. *SAR and QSAR in Environ.Res.* 3:27-36.