

[21] メチルエチルケトン

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：メチルエチルケトン (別の呼称：2-ブタノン、MEK) CAS 番号：78-93-3 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 EL6475000 分子式：C ₄ H ₈ O 分子量：72.11 換算係数：1 ppm = 2.95 mg/m ³ (気体、25) 構造式： $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$

(2) 物理化学的性状

本物質はアセトン臭を持つ無色の液体である¹⁾。

融点	-86.64 ²⁾ 、-86 ^{3),4)} 、-86.4 ⁵⁾
沸点	79.59 (760 mmHg) ²⁾ 、79.6 ^{3),5)} 、 79.6 (760 mmHg) ⁴⁾
密度	0.7999 g/cm ³ (25) ²⁾
蒸気圧	95.3 mmHg (=1.27 × 10 ⁴ Pa) (25) ⁴⁾ 、 77.5 mmHg (=1.03 × 10 ⁴ Pa) (20) ⁵⁾ 、 75.8 mmHg (=1.01 × 10 ⁴ Pa) (20) ⁵⁾
分配係数(1-オクタノール/水) (log Kow)	0.29 ^{2),6)} 、0.26 ⁵⁾
解離定数(pKa)	14.70 (25) ⁴⁾
水溶性(水溶解度)	2.23 × 10 ⁵ mg/L (25) ⁷⁾

(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。

生物分解性 <u>好氣的分解</u> 分解率：BOD 83% (標準希釈法、試験期間：5日間、試験温度：20) ⁸⁾
化学分解性 <u>OH ラジカルとの反応性(大気中)</u> 反応速度定数：1.15 × 10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec) (25 、測定値) ⁴⁾ 半減期：4.7～47日(OH ラジカル濃度を 3 × 10 ⁶ ～3 × 10 ⁵ 分子/cm ³) ⁹⁾ と仮定し、 1日は12時間として計算)

加水分解性加水分解性の基を持たない。¹⁰⁾**生物濃縮性**生物濃縮係数(BCF)：3.2 (BCFWIN¹¹⁾により計算)**土壌吸着性**土壌吸着定数(Koc)：29.5¹²⁾ ~ 33.9¹²⁾ (幾何平均値¹²⁾より集計：31.6)

(4) 製造輸入量及び用途

生産量・輸入量等

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

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)	201,590	229,860	204,450	248,771	233,779
輸出量(t) ^{a)}	84,333	100,482	85,042	118,494	93,995
輸入量(t) ^{a)}	7,424	4,721	5,293	4,182	4,996
平成(年)	13	14	15	16	17
生産量(t)	249,242	233,584	286,636	265,232	280,607
輸出量(t) ^{a)}	116,150	109,323	153,370	123,147	132,699
輸入量(t) ^{a)}	4,003	4,464	2	2	1,495

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

「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100,000~1,000,000t/年未満¹⁵⁾、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¹⁶⁾。OECDに報告している本物質の生産量は100,000~1,000,000t未未満、輸入量は1,000t未未満である。

用途

本物質の主な用途は、硝酸セルロース及び各種合成樹脂、ラッカー用溶剤、接着剤、印刷インキ用、合成皮革、潤滑油精製用溶剤、加硫促進剤、合成原料、洗浄剤とされている¹⁷⁾。

本物質はジェットや内燃機関、石炭のガス化のような産業活動から排出されるほか、タバコの煙にも含まれる¹⁸⁾。本物質や他のカルボニル化合物はフリーラジカルから光化学的に生成し、直接的な人為排出よりもはるかに多いことがある¹⁸⁾。本物質は生物学的に生成され、微生物の代謝生成物として確認されており、高等植物、昆虫フェロモン、動物組織、ヒトの血液、尿、呼気など広範囲で検出されている¹⁸⁾。

(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及び水質環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

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 Model¹⁾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	83.9	2.4	1.4	7.4
水域	11.4	97.2	6.8	31.3
土壌	4.6	0.1	91.7	61.1
底質	0.0	0.3	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 ³	1.3	2.9	<0.5	14	0.5	13/18	全国	1995	2)
室内空気	μg/m ³	- ^{a)}	12 ^{b)}	1.0 ^{b)}	140 ^{b)}	- ^{a)}	- ^{a)/161}	全国	2002	3)
		- ^{a)}	12 ^{c)}	0.9 ^{c)}	190 ^{c)}	- ^{a)}	- ^{a)/161}	全国	2002	3)
		- ^{a)}	12 ^{d)}	0.3 ^{d)}	160 ^{d)}	- ^{a)}	- ^{a)/161}	全国	2002	3)
		- ^{a)}	11 ^{e)}	0.0 ^{e)}	140 ^{e)}	- ^{a)}	- ^{a)/161}	全国	2002	3)
		2.648	5.381	不検出	77.506	- ^{a)}	114/148	全国	2002	4)
		2.519	5.900	不検出	113.601	- ^{a)}	- ^{a)/148}	全国	2002	5)
		1.977	4.081	不検出	77.506	- ^{a)}	84/122	全国	2002	6) ^{f)}
0.288	2.223	0.015	34.271	- ^{a)}	122/122	全国	2002	6) ^{g)}		

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	2.567	6.229	不検出	198.585	- ^{a)}	- ^{a)/176}	全国	2001	5)	
	- ^{a)}	7.09	ND ^{h)}	74.83	- ^{a)}	- ^{a)/66}	全国	2001~2002	7) ⁱ⁾	
	- ^{a)}	1.43	ND ^{h)}	8.84	- ^{a)}	- ^{a)/116}	全国	2001~2002	7) ^{j)}	
	7.7	9.2	2.0	32	0.3	72/72	東京都	2006	8)	
	10	13	2.8	57	0.3	80/80	東京都	2005	9)	
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<1	<1	1.6	1	2/26	全国	1995	2)	
公共用水域・海水	μg/L	<1	<1	1.5	1	2/29	全国	1995	2)	
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	0.038	0.083	<0.028	0.74	0.028	13/25	全国	1995	2)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.028	0.040	<0.028	0.16	0.028	11/28	全国	1995	2)

注：a) 報告されていない。

b) 居間（原著のデータを転記）

c) 寝室（原著のデータを転記）

d) 台所（原著のデータを転記）

e) トイレ（原著のデータを転記）

f) 溶媒抽出法による測定結果（原著のデータを転記）

g) 加熱脱離法による測定結果（原著のデータを転記）

h) ND：定量下限値未満

i) 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）

j) 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、飲水量及び食事をそれぞれ 15 m³、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	大気 一般環境大気	1.3 μg/m ³ 程度 (1995)	0.39 μg/kg/day 程度
	室内空気	2.648 μg/m ³ (2002)	0.79 μg/kg/day
均	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 μg/L 未満程度 (1995)	0.04 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
最大値	大気 一般環境大気	14 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度 (1995)	4.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	室内空気	198.585 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (2001)	60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$
	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 公共用水域・淡水	1.6 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (1995)	0.064 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	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 14 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度となった。また、室内空気の予測最大値は 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 0.064 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度であった。本物質は、環境媒体から食物経由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	0.39
	室内空気	0.79
水質	飲料水	
	地下水	
	公共用水域・淡水	<u>0.04</u>
食物		
土壌		
経口ばく露量合計	<u>0.04</u>	0.064
総ばく露量	0.39+ <u>0.04</u>	4.264

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。

(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 1.6 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度、海水域では 1.5 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	1 µg/L 未満程度 (1995)	1.6 µg/L 程度 (1995)
海 水	1 µg/L 未満程度 (1995)	1.5 µg/L 程度 (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

本物質は消化管や肺、皮膚から速やかに吸収される。

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に 3-ヒドロキシ-2-ブタノン (3H-2B)、2,3-ブタンジール (2,3-BD)、2-ブタノール (2-OL) が検出され、本物質の半減期は 270 分、クリアランス時間は 12 時間であったが、これらの代謝物は 16 時間後に消失した¹⁾。本物質の -1 位炭素が水酸化を受けて 3H-2B となり、続いて還元されて 2,3-BD となり、2-OL は本物質の還元により生成される¹⁾。これらの反応はそれぞれチトクローム P-450 とアルコール脱水素酵素の関与で進行し^{2,3)}、これら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、2,3-BD を経て CO₂ にまで代謝されると考えられた¹⁾。

ラットに 1,690 mg/kg を強制経口投与した結果、本物質は直ぐに血中に現れて 4 時間後にはピーク (0.95 mg/mL) となり、18 時間後には 0.07 mg/mL 未満にまで減少したが、2,3-BD は 18 時間後まで増加を続けて 0.26 mg/mL のピークに達した後に減少した。また、2-OL、3H-2B のピークはそれぞれ 6、8 時間後にみられ、0.033 mg/mL、0.027 mg/mL であった^{4,5)}。また、ラットに 50 mg/kg を強制経口投与した結果、本物質は素早く完全に吸収され、呼気中未変化体は 25 分後にピークを示してその後は 4 時間にわたってゆっくりと減少し、動態モデルによる検討結果から、5 時間で吸収量の約 20% が未変化体として呼気中に排泄されたと考えられた³⁾。

ヒトでは 100 ppm 以下の本物質にばく露された労働者の調査で、労働者 (82 人) の肺胞気中の本物質濃度は気中濃度と有意な相関関係にあり、平均で気中濃度の 30% であったことから、70% が吸収されたと考えられた。本物質の血中濃度 (23 人) は肺胞気中濃度、気中濃度と有意な相関関係にあり、血中濃度は肺胞気中濃度の 104 ~ 116 倍、気中濃度の 31 ~ 35 倍で、尿中濃度 (27 人) と気中濃度にも有意な相関関係があり、平均で気中濃度の 4.8 倍であった。また、塩酸処理尿から 3H-2D が検出され、本物質の気中濃度や尿中濃度と有意な相関関係にあったが、尿中への本物質及び 3H-2D の排泄は吸収量の約 0.1% と少なかった⁶⁾。また、労働者 62 人の調査でも気中濃度と尿中濃度は良い相関関係にあり、尿中排泄は吸収量の 0.1% であった⁷⁾。

ボランティア 9 人に 200 ppm を 4 時間ばく露させた結果、軽運動 (10 分 × 3 回) の有無にかかわらず呼気中の本物質濃度は比較的安定しており、平均で 53% が肺から吸収された。血中の本物質濃度は 1 時間内に急速に増加し、その後ゆっくり直線的に増加したが、軽運動時には著名な濃度増加がみられた。24 時間で吸収量の 2 ~ 3% が呼気中に未変化体として、約 3% が尿中に 2,3-BD として排泄されたが、2,3-BD の尿中排泄量には個体差が大きく、酸や塩基による加水分解や -グルクロナダーゼ処理で尿中 2,3-BD 量の増加はみられなかった。血中の本物質は 2 相性の消失を示し、半減期は第 1 相が 30 分、第 2 相が 81 分であった⁸⁾。また、2 人に 25、200、400 ppm を 4 時間ばく露させた結果、本物質の血中濃度は時間とともに増加して終了時には 5、93 ~ 100、229 ~ 309 μM となり、動態モデルによる検討結果から、運動量に

もよるが8時間ばく露では、50～100 ppmで飽和状態に達すると考えられた⁹⁾。このほか、15人に4～125 ppmを2～4時間ばく露させたところ、本物質の吸収率は54%で安静時と軽運動時の差はなかったとした報告¹⁰⁾がある一方、10～26人に200 ppmを4時間ばく露させた一連の実験で、呼気中の本物質濃度は20 ppm以下（吸収率90%以上）であったとした報告もある^{11, 12, 13)}。

ボランティア5人の前腕部に8時間塗布した結果、2.3～3分後には呼気中に本物質が現れ、呼気中濃度は2～3時間後に平衡状態となったが、乾燥させた皮膚の場合には平衡時の呼気中濃度は同程度であったものの吸収は遅く、4～5時間後まで平衡状態にならなかった。これに対して加湿した皮膚では吸収が早く、30秒後には呼気中に現れ、10～15分後までにピークを示して減少し、平衡状態となった¹⁴⁾。ヒトの皮膚（0.64 cm²）を用いた透過実験では、本物質の皮膚透過速度は53 g/m²/hr（88.3 μg/cm²/min）であった¹⁵⁾。また、Tシャツ、短パンのボランティア4人に200 ppmを4時間ばく露（全身ばく露）し、マスク装着時（皮膚ばく露）の結果と比較したところ、皮膚吸収の寄与は全身ばく露時の3～3.5%で、本物質の尿中半減期は平均で全身ばく露時に1.5時間、皮膚ばく露時に2.7時間であった¹⁶⁾。

ヒトの腎臓や肝臓、筋肉、肺、心臓、脂肪組織、脳に対する本物質の溶解度は同程度であったことから、特定の組織に蓄積することはないと考えられている⁶⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

急性毒性¹⁷⁾

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 ₅₀	2,737 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	3,000 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	23,500 mg/m ³ (8 hr)
マウス	吸入	TCLo	4,000 ppm [11,800 mg/m ³] (6 min)
マウス	吸入	TCLo	25,000 mg/m ³ (2 hr)
マウス	吸入	LCLo	40,000 mg/m ³
マウス	吸入	LC ₅₀	32,000 mg/m ³ (4 hr)
モルモット	吸入	TCLo	30,000 mg/m ³ (2 min)
モルモット	吸入	TCLo	97,300 mg/m ³ (30 min)
モルモット	吸入	TCLo	30,000 mg/m ³ (4 hr)
モルモット	吸入	LCLo	97,300 mg/m ³ (1 hr)
ウサギ	吸入	TCLo	1,250 mg/m ³
ネコ	吸入	TCLo	25,000 mg/m ³
ネコ	吸入	TCLo	50,000 mg/m ³
ウサギ	経皮	LD ₅₀	6,480 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、中枢神経系に影響を及ぼすことがある。眼に付くと発

赤や痛み、吸入すると咳、眩暈、嗜眠、頭痛、吐き気、嘔吐を生じ、経口摂取では意識喪失を生じることもある¹⁸⁾。ヒトの経口 LDLoとして714.3 mg/kgとした報告がある¹⁷⁾。

中・長期毒性

- ア) Sprague-Dawley ラット雄4匹を1群とし、0、800 ppm (2,345 mg/m³) を4週間(6時間/日、5日/週)吸入させた結果、800 ppm 群で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加がみられ、*in vitro*での肝ミクロソームの代謝能の軽度の抑制がみられたが、チトクローム P-450の濃度に変化はなかった¹⁹⁾。この結果から、LOAELは800 ppmとも考えられるが、1群4匹と少ないことが問題と考えられた。
- イ) Fischer 344 ラット雌雄各15匹を1群とし、0、1,254、2,518、5,041 ppmを90日間(6時間/日、5日/週)吸入させた結果、一般状態への影響はみられなかったが、5,041 ppm 群の雄では投与期間のほぼ半分、雌でも1~2週に体重増加の有意な抑制がみられた。また、5,041 ppm 群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量、腎臓相対重量の増加、雌で脳、脾臓重量の減少、血糖値やALP、Kの増加とGPTの低下、雌雄で平均赤血球ヘモグロビン量の増加に有意差を認め、赤血球数の減少も雌雄でみられた。しかし、神経機能検査や神経組織を含む主要臓器の組織に異常はなかった²⁰⁾。この結果から、NOAELは2,518 ppm(ばく露状況で補正:450 ppm)であった。
- ウ) Wistar ラット雄5匹を1群とし、0、10,000 ppmを15週間(8時間/日)吸入させた結果、10,000 ppm 群で激しい上気道の刺激症状がみられたことから、数日後から6,000 ppmに下げて継続したところ、6,000 ppm 群で体重増加の抑制がみられ、7週目に全数が死亡し、剖検では重度の気管支肺炎が全数にみられた。この間、6,000 ppm 群では吸入時に興奮や傾眠、吸入後に運動失調や歩行障害が短時間みられたが、いずれも軽度のもので、運動機能障害や末梢神経系組織への影響はみられなかった²¹⁾。なお、気管支肺炎と本物質のばく露との関係については報告されていない。
- エ) Wistar ラット雄8匹を1群とし、0、200 ppmを24週間(12時間/日)吸入させ、0、4、12、16、20、24週目に体重、運動神経伝導速度(MCV)、遠位運動潜時(DL)、混合神経伝導速度(MNCVs)を測定した結果、4週目にMCV、MNCVsの有意な増加とDLの有意な減少を認めたが、その後は一貫して有意な変化はみられず、尾部神経の組織にも異常はなかった²²⁾。また、1群12匹のSprague-Dawley ラットに0、1,125 ppmを55日間連続吸入させても神経組織に異常はなく、さらに5ヵ月間の実験でも影響はみられなかった²³⁾。

生殖・発生毒性

- ア) Sprague-Dawley ラット雌21~23匹を1群とし、0、1,126、2,618 ppmを妊娠6日目から15日目まで吸入(7時間/日)させた結果、2,618 ppm 群で軽度の摂餌量減少がみられただけで、体重増加、肝臓の重量や概観、GPT活性、受胎率、着床数や同腹仔数などに影響はなかった。胎仔では1,126 ppm 群で体重、頭臀長の有意な低値がみられたが、2,618 ppm 群の胎仔でこれらの影響はなかった。しかし、2,618 ppm 群の胎仔で胸骨分節の骨化遅延、肉眼的異常(無尾、無孔肛門、下顎短小)の総数、内臓系異常(皮下浮腫、尿管の拡張)の総数の発生率に有意な増加を認め、奇形(無尾、無孔肛門、下顎短小)の発生率は低かつ

たものの、過去に同系等のラットの対照群では観察されなかった奇形で、発生率にも有意差があったことから、本物質は胚毒性と胎仔毒性があり、催奇形性を有する可能性も考えられた²⁴⁾。

このため、追試として Sprague-Dawley ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、412、1,002、3,005 ppm を妊娠 6 日目から 15 日目まで吸入（7 時間/日）させた結果、3,005 ppm 群で体重増加の抑制と飲水量の増加で示される毒性を認めたが、肝臓重量や摂餌量に影響はなかった。また、妊娠率や着床数、生存胎仔数、胎仔の体重や頭臀長、外表系及び内臓系の奇形や変異の発生率にも影響はなかったが、3,005 ppm 群の胎仔で頭蓋骨の骨化遅延の発生率に有意な減少、頸椎の骨化遅延と過剰腰肋の発生率に有意な増加を認めたことから、このばく露濃度範囲内では軽度の骨格変異は生じたものの、胚毒性や催奇形性を示すことはなかった²⁵⁾。この結果から、NOAEL は 1,002 ppm（ばく露状況で補正：292 ppm）であった。

イ) CD-1 マウス雌 33 匹を 1 群とし、0、398、1,010、3,020 ppm を妊娠 6 日目から 15 日目まで吸入（7 時間/日）させた結果、3,020 ppm 群で肝臓相対重量、腎臓相対重量の有意な増加を認めたが、腎臓相対重量については 398 ppm 群と同値（標準偏差が大きかったために有意差がなかった）であったため、この変化については生物学的には重要でないと思われた。着床数や胎仔の生存率、吸収胚などの発生率に有意差はなかったが、3,020 ppm 群で雄の胎仔の体重は有意に低く、雌の胎仔に有意差はみられなかったが、相対的な体重の差は雌雄ともに同程度であった。また、胎仔の骨格変異（胸骨分節の異常配列）の発生に有意な増加傾向がみられ、3,020 ppm 群の発生率は有意に高かった。有意な発生率の増加を示した奇形はなく、有意な増加傾向もなかったが、最近の対照群では観察されなかった口蓋裂が 398 ppm 群の 2 匹、1,010 ppm 群の 1 匹、融合肋骨が 1,010 ppm 群と 3,020 ppm 群の各 1 匹、椎骨欠損が 1,010 ppm 群の 1 匹、合趾症が 3,020 ppm 群の 5 匹の胎仔にみられ、奇形の総数は他群に比べて 3,020 ppm 群で多かった。なお、親への影響は未経産の雌を同時吸入させた場合にも同様にみられた^{26,27)}。この結果から、NOAEL は親及び胎仔で 1,010 ppm（ばく露状況で補正：295 ppm）であった。

ウ) 本物質の代謝物の 1 つに 2-ブタノール(2-OL)があるが、この代謝反応は可逆的であり、2-OL が代謝されて本物質が生じる。ラットに本物質 1,690 mg/kg 又は 2-OL 1,776 mg/kg を強制経口投与した実験では、本物質は 2-OL 投与後直ぐに血中に現れ、本物質投与と 2-OL 投与では本物質及び代謝物(3H-2B、2,3-BD)の薬物血中濃度時間曲線下面積(AUC)は同等で、これらの血中濃度のピークにも大差がなく、2-OL では限られた量ではあるがグルクロン酸抱合によって尿中排泄されることを除けば、代謝経路も同じと考えられており⁵⁾、本物質の吸入ばく露と 2-OL の経口投与では毒性症状も類似していることから、U.S.EPA (2003) は毒性情報の乏しい経口経路については 2-OL で代用できるとし、2-OL を経口投与した二世世代試験の結果から、RfD を設定している^{28,29)}。このため、参考として以下に結果の概要を紹介することとした。

FDRL Wistar ラット雌雄各 30 匹を 1 群とし、2-ブタノールを 0、0.3、1、3%の濃度で飲水に添加して交尾前 8 週から雄には交尾期間、雌には授乳期間を通して投与した二世世代試験では、3%群で仔(F₁)の生存率低下と体重増加の抑制がみられたため、授乳 10~21 日の投与を中止し、その後 2%に変更して継続した結果、親世代では 3%群の F₀、2%群の F₁、仔世代では 3%群の F₁ で生存率の低下、1%以上の群の F₁、2%群の F₂ で体重増加の抑制を

認められた。また、 F_1 の離乳後、再度 F_0 を交尾、妊娠させたところ、2%群の雌で体重増加の抑制と胎子の低体重がみられ、投与量の増加に伴って胎子の体重は有意に低下する傾向にあった。このほか、交尾率の低下が3%群の F_0 雄でみられたが、繁殖成績に影響はなく、骨格変異などの発生増加もなかった。組織への影響としては、2%群の F_1 雄の腎臓で雄ラットに特有な $_{2u}$ -グロブリン腎症の初期症状に一致する病変がみられただけで、臓器重量への影響もなかった^{30,31)}。なお、 $_{2u}$ -グロブリンの確認が未実施であったことから、ヒトに対するこの所見の生物学的な意義については不明とされている^{28,29)}。各群の投与量は F_0 の雄で0、538、1,644、5,089 mg/kg/day、雌で0、594、1,771、4,571 mg/kg/day、2%群の雄で3,384 mg/kg/day、雌で3,122 mg/kg/dayであり、1%群の F_0 では1回目の産仔で体重への影響がみられたものの、2回目の産仔には影響がなかったことから、NOAELは親及び仔で1% (1,771 mg/kg/day)とした上で²⁹⁾、1回目の産仔 (F_1)の体重への影響をもとにベンチマーク法を用いて LED_{05} を657 mg/kg/day(本物質換算639 mg/kg/day)としている^{28,29)}。

ヒトへの影響

- ア) 本物質の臭気閾値は気中濃度で5.4 ppm、水溶液濃度で8.4 ppmとした報告³²⁾、臭気閾値の範囲は0.25～50 ppm、刺激閾値は200 ppmとした報告³³⁾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0.44 ppmであったと報告されている³⁴⁾。
- イ) 多くのボランティアに200 ppmを4時間ばく露させた実験を含む一連の吸入ばく露実験では、喉の刺激症状の訴えに有意な増加はなく、精神運動や感覚運動、精神状態に関する一連の検査結果にも有意な変化はみられなかった^{11,13,35)}。200 ppmの4時間ばく露でさえ、喉の刺激や吐き気という訴えはあったものの、有意差を示した訴えは、強い臭気に限られた¹³⁾。
- ウ) 本物質を誤飲した47才の女性では、入院時に意識不明、換気亢進、重度の代謝性アシドーシスがみられ、血漿中の本物質は950 mg/L、乳酸塩は1,290 mg/Lであったが、重炭酸ナトリウムの点滴で明らかな改善がみられて12時間後には意識も回復し、1週間後には退院した。なお、肝機能及び腎機能への影響はみられなかった³⁶⁾。
- エ) 1972年から1984年まで、ミサイルのメンテナンスに従事していた労働者では、1日2～3時間の間、本物質を含ませた布切れで部品の清掃を行っており、ほとんど毎日頭痛を伴って帰宅していた。1982年になると、特に集中的な作業の後には書くことが難しくなり、1年以内にサインの代わりにスタンプが必要となった。また、平衡障害や腕の痙攣、不明瞭な発音がみられるようになり、食べ物で喉が詰まることも時折あり、指先が痛みや温度を感じなくなった。1984年に受診すると、構音障害、小脳性運動失調、腕及び左顔面の感覚喪失がみられ、眼振はなかったが、CT検査で小脳及び脳幹の萎縮が認められた。1985年に退職したが、その後症状の悪化はなく、1988年になると感覚症状は消失し、1989年の検査では神経伝導は正常であったが、1990年のNMR検査では大脳に異常はなかったものの、小脳で重度の萎縮、脳幹で中程度の萎縮がみられた。なお、1985年に実施されたばく露調査では、本物質のピーク濃度は1,695 ppm (5,000 mg/m³)以上、10分間の濃度で約305 ppm (900 mg/m³)であった³⁷⁾。
- オ) ナイジェリアの製靴工場の調査では、神経系への影響が皮革部門の労働者(43人)に多

くみられ、頭痛、睡眠障害、眩暈、眠気のオッズ比は有意に高かった。同部門では主に本物質と皮革ダストにばく露されており、本物質の取り扱いとは同部門に限られたことから本物質の関与が示唆されたが、ばく露濃度は不明で、他の溶媒の使用もあった³⁸⁾。

カ) 本物質のみを含むケーブル被覆用ラッカーの準備作業に長年従事していたケーブル工場の労働者 41 人 (対照群 63 人) の調査では、職場の本物質濃度は 149 ~ 342 mg/m³ の範囲にあり、気分障害や易刺激性、記憶力障害、睡眠障害、頭痛、眼や上気道、皮膚の刺激、リュウマチ様の痛み、食欲減退などの自覚症状が高率にみられ、心理検査では多様な神経症的症状が主要な所見であった。また、正中神経、尺骨神経、腓骨神経で運動神経伝導速度の低下と近位潜時の増加などに有意差がみられたが、臨床化学検査に異常はなかった。著者らは神経伝導速度については更なる検討が必要とした上で、許容濃度を 200 mg/m³ 未満に下げることが提案したが^{39, 40)}、報告や検討の内容に対する不備が指摘されている⁴¹⁾。

(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⁴²⁻⁴⁶⁾、大腸菌^{42, 44)} で遺伝子突然変異、酵母⁴⁴⁾、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)⁴³⁾ で遺伝子突然変異を誘発しなかった。また、ラットの肝細胞で不定期 DNA 合成 (初代培養細胞)⁴⁴⁾、染色体異常 (RL₄ 細胞)⁴⁴⁾、マウス胚細胞 (BALB/3T3)⁴³⁾ で細胞形質転換、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞⁴⁶⁾ で姉妹染色分体交換及び染色体異常を誘発しなかった。

酵母では遺伝子突然変異や体細胞組換えを誘発しなかったが、異数性のごく弱い誘発がみられ、酵母を 1 晩氷温処理すると明らかな異数性の誘発がみられるようになった⁴⁷⁾。また、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79) で細胞間コミュニケーションのわずかな阻害がみられた⁴⁸⁾。

in vivo 試験系では、腹腔内投与したマウス⁴³⁾、チャイニーズハムスター⁴⁹⁾ で小核を誘発しなかった。

実験動物に関する発がん性の知見

実験動物での発がん性に関する知見は得られなかった。

ヒトに関する発がん性の知見

本物質の脱蠟プラント 2 ヶ所で働いていた男性労働者 446 人を対象としたイギリスの前向き調査(平均追跡期間は 13.9 年)では、全死因による死亡は 46 人、イギリスでの死亡率をもとに求めた期待値は 55.51 人、腫瘍による死亡は 13 人、期待値は 14.26 人でともに労働者の死亡数は期待値よりも少なかった。このうち、口腔及び咽頭のがんによる死亡は 2 人(期待値 0.13 人)で有意に多かったが、肺がんによる死亡は 1 人(期待値 6.02 人)で有意に少なかった。口腔及び咽頭のがんについては有意な増加がみられたが、喫煙を考慮できなかったことや症例が少なかったことなどから偶発的なものと考えられ、発がん性を示す明らかな証拠はなかったと結論された⁵⁰⁾。

アメリカの製油所の潤滑 - 脱蠟工程で働いていた男性労働者 1,008 人を対象とした後向きコホート調査(調査期間 43 年)では、労働者は主に本物質とトルエンにばく露されていたが、ばく露濃度は許容濃度をはるかに下回っていた。全米での死亡率をもとにした全死因の標準化死亡比(SMR)は 0.70、がんの SMR は 0.86 でともに増加はみられなかった。このうち、骨肉腫による死亡は 3 人で、SMR は 10.34 (95%CI: 2.1 ~ 30.2) と有意に高かったが、3 人中 2 人が原発性がんではなかったことから、誤分類による影響と考えられた。また、前立腺がんによる死亡は 8 人(期待値 4.4 人)、SMR は 1.82 (有意差なし) と増加がみられたが、このうち 1 人は本物質の製造ユニットを主な作業場としていたものの、他の 7 人は専ら潤滑油部門で保守作業を行っていた労働者であった⁵¹⁾。

ユタ州の空軍基地で 1952 ~ 1956 年の間に 1 ヶ月以上雇用された民間労働者 14,457 人(男性 10,730 人)からなるコホートを対象に、トリクロロエチレンを中心とした有機溶剤の影響を検討した調査では、1982 年末までに 3,832 人が死亡していた。このうち、本物質に関しては、女性 2 人にみられた多発性骨髄腫の SMR は 9.04 (95%CI: 1.09 ~ 32.67) と有意に高かった(ユタ州の死亡率をもとに算出)。しかし、男性 1 人にみられた多発性骨髄腫の SMR は 0.96 (95%CI: 0.02 ~ 5.36) で有意差はなく、女性についてもコホート内に設けた対照群との比較では有意差はみられなかった⁵²⁾。10 年後の再調査では、この間に本物質ばく露群の女性 1 人が多発性骨髄腫で死亡しており、多発性骨髄腫 3 人の相対リスク(RR)は 4.6 (95%CI: 0.9 ~ 23.2) と増加したものの、有意差はみられなかった。また、非ホジキンリンパ腫及び乳がんについても RR の有意な増加はみられなかった⁵³⁾。

(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、無毒性量等の設定ができなかった。

吸入ばく露については、生殖・発生毒性イ)のマウスの試験から得られた NOAEL 1,010 ppm (胎子の低体重、骨格変異)をばく露状態で補正した 295 ppm (870 mg/m³) 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	-	-	-	-	-
	公共用水域・淡水	0.04 µg/kg/day 未満程度	0.064 µg/kg/day 程度			-

経口ばく露については、無毒性量等が設定できず、リスクの判定はできなかった。

なお、参考として生殖・発生毒性ウ)に示した本物質の代謝物の一つである 2-ブタノール (2-OL) の NOAEL 1,771 mg/kg/day (親世代の体重増加の抑制) をもとに、試験期間が短いことから 10 で除し、さらに他物質の知見であることから 10 で除して本物質に換算した 17 mg/kg/day と予測最大ばく露量 0.064 µg/kg/day 程度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE (Margin of Exposure) は 26,000 となる。また、吸入無毒性量等を経口換算して 261 mg/kg/day とし、これと予測最大ばく露量から算出した MOE は 410,000 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。

参考として求めたこれらの値は十分に大きく、本物質と 2-OL の毒性にさらに 100 倍の差があったと仮定しても 100 を下回ることはない。これらのことから、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。

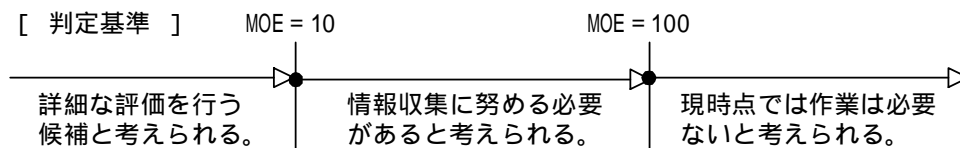
表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

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	1.3 µg/m ³ 程度	14 µg/m ³ 程度	870 mg/m ³	マウス	6,200
	室内空気	2.6 µg/m ³	200 µg/m ³			440

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 1.3 µg/m³程度、予測最大ばく露濃度は 14 µg/m³程度であった。無毒性量等 870 mg/m³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 6,200

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 $2.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、予測最大ばく露濃度は $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、予測最大ばく露濃度から求めた MOE は 440 となる。

従って、本物質の一般環境大気及び室内空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			92,900	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3) ^{*2}
			98,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (AUG)	3	A	B ^{*1}	2)
			120,000	<i>Microcystis aeruginosa</i>	藍藻類	TT POP	8	C	C	1)-15134
			>500,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ POP	4	D	C	4)-2006092
			>500,000	<i>Skeletonema costatum</i>	珪藻類	EC ₅₀ POP	4	D	C	4)-2006092
			570,000 ^{*1}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	3	A	B ^{*1}	2)
			>1,196,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	3) ^{*2}
			4,300,000	<i>Scenedesmus quadricauda</i>	緑藻類	TT POP	8	C	C	1)-15134
甲殻類			>100,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2) ^{*3}
			>402,000	<i>Americamysis bahia</i>	アミ科	LC ₅₀ MOR	4	D	C	4)-2006092
			>520,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	C	1)-5184
			>1,000,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2) ^{*3}
			1,950,000	<i>Artemia salina</i>	アルテミア属	TLm MOR	1	C	C	1)-2408
			7,060,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	C	C	1)-707
			8,890,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	1	B	B	1)-5718
魚類			>100,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	B	2) ^{*3}
			>400,000	<i>Cyprinodon variegatus</i>	キブリノドン科	LC ₅₀ MOR	2	B	C	1)-10366
			2,400,000	<i>Carassius auratus</i>	キンギョ	LC ₅₀ MOR	1	D	C	1)-5773
			3,200,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-10183
その他			865	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	IGC ₅₀ GRO	2	D	C	1)-16584

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.
			190,000	<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: 試験は条件付きで信頼できる、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: 毒性値は条件付きで採用できる、C: 毒性値は採用できない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration): 半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration): 半数致死濃度、
NOEC (No Observed Effect Concentration): 無影響濃度、TLm (Median Tolerance Limit): 半数生存限界濃度、
TT (Toxicity Threshold): 増殖阻害閾値、IGC₅₀ (Median Inhibitory Growth Concentration): 半数増殖影響濃度

影響内容

GRO (Growth): 生長 (植物)、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

*2 文献 2) をもとに、試験時の実測濃度 (幾何平均) を用いて速度法により 0-48 時間の毒性値を再計算したものを掲載

*3 限度試験 (毒性値を求めるのではなく、定められた濃度における毒性の有無を調べる試験)

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

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は密閉系で行われ、設定試験濃度は 0、100、180、320、560、1,000 mg/L (公比 1.8) であった。被験物質の実測濃度はばく露開始時、終了時にそれぞれ設定濃度の 98~130%、47~110% であった。毒性値の算出には実測濃度 (試験開始時と終了時の幾何平均値) を用い、速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 1,196,000 μg/L 超、無影響濃度 (NOEC) は 92,900 μg/L であった³⁾。なお面積法による EC₅₀ 値はこれよりも小さかったが、本初期評価では原則として生長速度から求めた値を採用している。

2) 甲殻類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.20X (1984) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は密閉系・止水式で行われ、限度試験 (設定試験濃度 1,000 mg/L) であった。試験用水には脱塩素水 (硬度約 69 mg/L as CaCO₃) が用いられた。被験物質ばく露によるオオミジンコの遊泳阻害率は、対照区と同様に 0% であった。被験物質の実測濃度は試験期間を通して設定濃度の 99~100% であった。設定濃度に基づく

48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 1,000,000 µg/L 超とされた。

また、環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No. 202(1984)に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験は密閉系・半止水式(14 日目までは 2 日毎換水、15 日目以降は毎日換水)で行われ、限度試験(設定試験濃度 100 mg/L)であった。試験用水には脱塩素水(硬度約 63 mg/L as CaCO₃)が用いられた。被験物質ばく露によるオオミジンコの繁殖阻害は起こらなかった。被験物質の実測濃度は常に設定濃度の 94~97%であり、設定濃度に基づく 21 日間最大無作用濃度 (NOEC) は 100,000 µg/L 超とされた。

3) 魚類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.203(1992)に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を GLP 試験として実施した。試験は流水式(10 回換水/日)で行われ、限度試験(設定試験濃度 100 mg/L)であった。試験用水として脱塩素水(硬度 63.1 mg/L as CaCO₃)が用いられた。被験物質暴露によるメダカの死亡率は対照区と同様に 0%であった。被験物質の実測濃度は試験終了時においても 97%を維持していた。設定濃度に基づき 96 時間の半数致死濃度 (LC₅₀) は 100,000 µg/L 超とされた。

(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>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害; 72 時間 EC ₅₀	1,196,000 µg/L 超
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	遊泳阻害; 48 時間 EC ₅₀	1,000,000 µg/L 超
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	100,000 µg/L 超

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 100,000 µg/L 超) 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 1,000 µg/L 超が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害; 72 時間 NOEC	92,900 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	繁殖阻害; 21 日間 NOEC	100,000 µg/L 超

アセスメント係数: 100 [2 生物群 (藻類及び甲殻類) の信頼できる知見が得られたため]

2 つの毒性値の小さい方の値 (藻類の 92,900 µg/L) 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 930 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては藻類の慢性毒性値から得られた 930 µg/L を採用する。

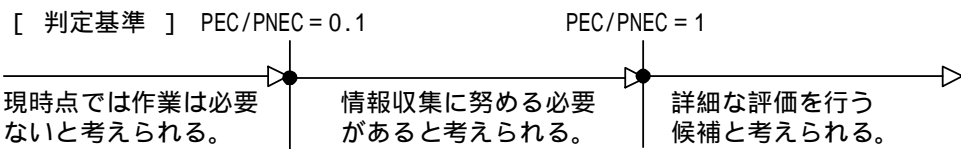
(3) 生態リスクの初期評価結果

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 μg/L未満程度 (1995)	1.6 μg/L程度 (1995)	930 μg/L	0.002
公共用水域・海水	1 μg/L未満程度 (1995)	1.5 μg/L程度 (1995)		0.002

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、海水域ともに 1 μg/L 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、過去のデータではあるが淡水域では 1.6 μg/L 程度、海水域では 1.5 μg/L 程度であった。

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 0.002 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) 越後谷悦郎ら 監訳 (1986) : 実用化学辞典 朝倉書店 : 704.
- 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) 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).
- 4) 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: 73.
- 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) Hansch, C. and Anderson, S.M. (1967): The Effect of Intramolecular Hydrophobic Bonding on Partition Coefficients, *The Journal of Organic Chemistry*, 32 : 2583-2586
- 7) Taft, R.W. et al. (1985): The Molecular Properties Governing Solubilities of Organic Nonelectrolytes in Water, *Nature*, 313 : 384-386.
- 8) Bride, A.L. et al. (1979): BOD and COD of Some Petrochemicals, *Water Research*, 13(7), 627-630.
- 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) SRC [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2005.5.12 現在)].
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, BCFWIN™ v.2.15.
- 12) Mackay, D., Shiu, W.Y., and MA, K.C. ed. (1995): Illustrated Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals, Vol. IV, Oxygen, Nitrogen, and Sulfur Containing Compounds, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Press: 205-208.
- 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, 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, 2007.4.6 現在).
- 17) 化学工業日報社 (2007) : 15107 の化学商品.
- 18) IPCS (1992): Environmental Health Criteria. 143. Methyl ethyl ketone, WHO, (<http://www.inchem.org/pages/ehc.html>, 2006.6.5 現在).

(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、内山茂久 (2003): 居住環境におけるカルボニル化合物の実態と特性. 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. 313-317.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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. 271-298.
- 7) 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.
- 8) (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).
- 9) (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) Raunio, H., J. Liira, E. Elovaara, V. Riihimaki and O. Pelkonen (1990): Cytochrome P450 isozyme induction by methyl ethyl ketone and *m*-xylene in rat liver. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 103: 175-179.
- 3) Thrall, K.D., J.J. Soelberg, K.K. Weitz and A.D. Woodstock (2002): Development of a physiologically based pharmacokinetic model for methyl ethyl ketone in F344 rats. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 65: 881-896.
- 4) Dietz, F.K. and G.J. Traiger (1979): Potentiation of CCl₄ hepatotoxicity in rats by a metabolite of 2-butanone: 2,3-butanediol. *Toxicology.* 14: 209-215.

- 5) Dietz, F.K., M. Rodriguez-Giaxola, G.J. Traiger, V.J. Stella and K.J. Himmelstein (1981): Pharmacokinetics of 2-butanol and its metabolites in the rat. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 9: 553-576.
- 6) Perbellini, L., F. Brugnone, P. Mozzo, V. Cocheo and D. Caretta (1984): Methyl ethyl ketone exposure in industrial workers. Uptake and kinetics. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 54: 73-81.
- 7) Miyasaka, M., M. Kumai, A. Koizumi, T. Watanabe, K. Kurasako, K. Sato and M. Ikeda (1982): Biological monitoring of occupational exposure to methyl ethyl ketone by means of urinalysis for methyl ethyl ketone itself. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 50: 131-137.
- 8) Liira, J., V. Riihimaki and P. Pfaffli (1988): Kinetics of methyl ethyl ketone in man: Absorption, distribution and elimination in inhalation exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 60: 195-200.
- 9) Liira, J., G. Johanson and V. Riihimaki (1990): Dose-dependent kinetics of inhaled methylethylketone in man. *Toxicol. Lett.* 50: 195-201.
- 10) Imbriani, M., S. Ghittori, G. Pezzagno and E. Capodaglio (1989): Methyl ethyl ketone (MEK) in urine as biological index of exposure. *G. Ital. Med. Lav.* 11: 255-261.
- 11) Dick, R.B., J.V. Setzer, R. Wait, M.B. Hayden, B.J. Taylor, B. Tolos and V. Putz-Anderson (1984): Effects of acute exposure of toluene and methyl ethyl ketone on psychomotor performance. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 54: 91-109.
- 12) Dick, R.B., W.D. Brown, J.V. Setzer, B.J. Taylor and R. Shukla (1988): Effects of short duration exposures to acetone and methyl ethyl ketone. *Toxicol. Lett.* 43: 31-49.
- 13) 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.
- 14) Munies, R. and D.E. Wurster (1965): Investigation of some factors influencing percutaneous absorption. . Absorption of methyl ethyl ketone. *J. Pharm. Sci.* 54: 1281-1284.
- 15) Ursin, C., C.M. Hansen, J.W. Van Dyk, P.O. Jensen, I.J. Christensen and J. Ebbehøj (1995): Permeability of commercial solvents through living human skin. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 56: 651-660.
- 16) Brooke, I., J. Cocker, J.I. Delic, M. Payne, K. Jones, N.C. Gregg and D. Dyne (1998): Dermal uptake of solvents from the vapour phase: an experimental study in humans. *Ann. Occup. Hyg.* 42: 531-540.
- 17) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 18) IPCS (1998): International Chemical Safety Cards. 0179. Methyl ethyl ketone.
- 19) Toftgard, R., O.G. Nilsen and J.A. Gustafsson (1981): Changes in rat liver microsomal cytochrome P-450 and enzymatic activities after the inhalation of *n*-hexane, xylene, methyl ethyl ketone and methylchloroform for four weeks. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 7: 31-37.
- 20) Cavender, F.L., H.W. Casey, H. Salem, J.A. Swenberg and E.J. Gralla (1983): A 90-day vapor inhalation toxicity study of methyl ethyl ketone. *Fundam. Appl. Toxicol.* 3: 264-270.

- 21) Altenkirch, H., G. Stoltenburg and H.M. Wagner (1978): Experimental studies on hydrocarbon neuropathies induced by methyl-ethyl-ketone (MEK). *J. Neurol.* 219: 159-170.
- 22) Takeuchi, Y., Y. Ono, N. Hisanaga, M. Iwata, M. Aoyama, J. Kitoh and Y. Sugiura (1983): An experimental study of the combined effects of *n*-hexane and methyl ethyl ketone. *Br. J. Ind. Med.* 40: 199-203.
- 23) Saida, K., J.R. Mendell and H.S. Weiss (1976): Peripheral nerve changes induced by methyl *n*-butyl ketone and potentiation by methyl ethyl ketone. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 35: 207-225.
- 24) Schwetz, B.A., B.K. Leong and P.J. Gehring (1974): Embryo- and fetotoxicity of inhaled carbon tetrachloride, 1,1-dichloroethane and methyl ethyl ketone in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 28: 452-464.
- 25) Deacon, M.M., M.D. Pilny, J.A. John, B.A. Schwetz, F.J. Murray, H.O. Yakel and R.A. Kuna (1981): Embryo- and fetotoxicity of inhaled methyl ethyl ketone in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 59: 620-622.
- 26) NTP (1990): Inhalation developmental toxicology studies: teratology study of methyl ethyl ketone (CAS No. 78-93-3) in mice. TER88046. NTIS/DE 89009563.
- 27) Schwetz, B.A., T.J. Mast, R.J. Weigel, J.A. Dill and R.E. Morrissey (1991): Developmental toxicity of inhaled methyl ethyl ketone in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 16: 742-748.
- 28) U.S.EPA (2003): Integrated Risk Information System (IRIS). Methyl ethyl ketone (MEK); CASRN 78-93-3.
- 29) U.S.EPA (2003): Toxicological review of methyl ethyl ketone (CAS No. 78-93-3). In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS).
- 30) Cox, G.E., D.E. Bailey and K. Morgareidge (1975): Toxicity studies in rats with 2-butanol including growth, reproduction and teratologic observations. Food and Drug Research Laboratories, Inc. Report No. 91MR R 1673. Cited in: U.S.EPA (2003): Toxicological review of methyl ethyl ketone (CAS No. 78-93-3). In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS).
- 31) Gallo, M.A., B.L. Oser, G.E. Cox and D.E. Bailey (1977): Studies on the long-term toxicity of 2-butanol. *Fundam. Appl. Toxicol.* 41: 135.
- 32) Amore, 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.
- 33) Ruth, J.H. (1986): Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 47: A142-A151.
- 34) 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.
- 35) Dick, R.B., J.V. Setzer, B.J. Taylor and R. Shukla (1989): Neurobehavioural effects of short duration exposures to acetone and methyl ethyl ketone. *Br. J. Ind. Med.* 46: 111-121.
- 36) Kopelman, P.G. and P.Y. Kalfayan (1983): Severe metabolic acidosis after ingestion of butanone. *Br. Med. J.* 286: 21-22.

- 37) Seaton, A., E.H. Jellinek and P. Kennedy (1992): Major neurological disease and occupational exposure to organic solvents. *Q. J. Med.* 84: 707-712.
- 38) Oleru, U.G. and C. Onyekwere (1992): Exposures to polyvinyl chloride, methyl ketone and other chemicals. The pulmonary and non-pulmonary effect. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 63: 503-507.
- 39) Mitran, E., T. Callender, B. Orha, P. Dragnea and G. Botezatu (1997): Neurotoxicity associated with occupational exposure to acetone, methyl ethyl ketone, and cyclohexanone. *Environ. Res.* 73: 181-188.
- 40) Mitran, E. (2000): Reply. *Environ. Res.* 82: 184-185.
- 41) Graham, D.G. (2000): Critical analysis of Mitran et al. (1997). Neurotoxicity associated with occupational exposure to acetone, methyl ethyl ketone, and cyclohexanone. *Environ. Res.* 73, 181-188. (Letter to the editor). *Environ. Res.* 82: 181-183.
- 42) 清水英佑, 鈴木勇司, 竹村望, 後藤純雄, 松下鶴秀(1985): 工業化学物質 43 種類の突然変異原性について. *産業医学.* 27: 400-419.
- 43) 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.
- 44) Brooks, T.M., A.L. Meyer and D.H. Hutson (1988): The genetic toxicology of some hydrocarbon and oxygenated solvents. *Mutagenesis.* 3: 227-232.
- 45) Zeiger, E., B. Anderson, S. Haworth, T. Lawlor and K. Mortelmans (1992): *Salmonella* mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 19 (Suppl. 21): 2-141.
- 46) NTP: NTP Database Search Home Page. http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm.
- 47) Zimmermann, F.K., V.W. Mayer, I. Scheel and M.A. Resnick (1985): Acetone, methyl ethyl ketone, ethyl acetate, acetonitrile and other polar aprotic solvents are strong inducers of aneuploidy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.* 149: 339-351.
- 48) Chen, T.H., T.J. Kavanagh, C.C. Chang and J.E. Trosko (1984): Inhibition of metabolic cooperation in Chinese hamster V79 cells by various organic solvents and simple compounds. *Cell Biol. Toxicol.* 1: 155-171.
- 49) Basler, A. (1986): Aneuploidy-inducing chemicals in yeast evaluated by the micronucleus test. *Mutat. Res.* 174: 11-13.
- 50) Alderson, M.R. and N.S. Rattan (1980): Mortality of workers on an isopropyl alcohol plant and two MEK dewaxing plants. *Br. J. Ind. Med.* 37: 85-89.
- 51) Wen, C.P., S.P. Tsai, N.S. Weiss, R.L. Gibson, O. Wong and W.A. McClellan (1985): Long-term mortality study of oil refinery workers. IV. Exposure to the lubricating-dewaxing process. *J. Natl. Cancer Inst.* 74: 11-18.
- 52) Spirtas, R., P.A. Stewart, J.S. Lee, D.E. Marano, C.D. Forbes, D.J. Grauman, H.M. Pettigrew, A. Blair, R.N. Hoover and J.L. Cohen (1991): Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility. I. Epidemiological results. *Br. J. Ind. Med.* 48: 515-530.

- 53) Blair, A., P. Hartge, P.A. Stewart, M. McAdams and J. Lubin (1998): Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up. *Occup. Environ. Med.* 55: 161-171.

(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.

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.

5184 : LeBlanc, G.A.(1980) : Acute Toxicity of Priority Pollutants to Water Flea (*Daphnia magna*). *Bull.Environ.Contam.Toxicol.* 24(5):684-691.

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 Schadwirkung Wassergefährdender Stoffe Gegen *Daphnia magna*). *Z.Wasser-Abwasser-Forsch.* 10(5):161-166.

5773 : Jensen, R.A. (1978): A Simplified Bioassay Using Finfish for Estimating Potential Spill Damage. In: *Proc.Control of Hazardous Material Spills*, Rockville, MD :104-108.

10183 : Veith, G.D., D.J. Call, and L.T. Brooke (1983): Estimating the Acute Toxicity of Narcotic Industrial Chemicals to Fathead Minnows. In: W.E.Bishop, R.D.Cardwell, and B.B.Heidolph (Eds.), *Aquatic Toxicology and Hazard Assessment*, 6th Symposium, ASTM STP 802, Philadelphia, PA :90-97.

10366 : Heitmuller, P.T., T.A. Hollister, and P.R. Parrish(1981) : Acute Toxicity of 54 Industrial Chemicals to Sheepshead Minnows (*Cyprinodon variegatus*). *Bull.Environ.Contam.Toxicol.* 27(5):596-604.

15134 : Bringmann, G., and R. Kühn (1978): Testing of Substances for Their Toxicity Threshold: Model Organisms *Microcystis (Diplocystis) aeruginosa* and *Scenedesmus quadricauda*. *Mitt.Int.Ver.Theor.Angew.Limnol.* 21:275-284.

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.

2) : 環境庁(1997) : 平成 8 年度 生態影響試験

3) : (独)国立環境研究所 (2006) : 平成 17 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書

4)- : その他 ;

2006092 : LeBlanc,G.A. (1984): Interspecies Relationships in Acute Toxicity of Chemicals to Aquatic Organisms. *Environ.Toxicol.Chem.*3:47-60.