急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

Methyl ethyl ketone (78-93-3)
メチルエチルケトン

Table　AEGL 設定値

Methyl ethyl ketone　78-93-3　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	200	200	200	200	200*
AEGL 2	4,900*	3,400*	2,700*	1,700	1,700
AEGL 3	**	**	4,000*	2,500*	2,500*

爆発下限界濃度 (LEL) = 18,000 ppm
* = ≥10% LEL; ** = ≥50% LEL
AEGL 3 – 10 min/30 min = ** 10,000 ppm
*　を付した値については、爆発災害を考慮して安全性を検討する必要がある。
** を付した値については、爆発災害を考慮して厳しく安全性を検討する必要がある。

設定根拠(要約):

メチルエチルケトン(MEK)は、アセトンに似た甘い刺激臭のある揮発性溶媒である。溶媒として、一般的な家庭用品(インク、塗料、洗浄液、ワニス、接着剤など)に、幅広く使用されている。工業用途では、混合有機溶剤の成分として使用される場合がほとんどである。MEK は、多種多様な天然物からも検出されており、哺乳類の正常な代謝過程でも少量生成される可能性がある。1999 年における米国の生産量は、6 億 7,500 万ポンドであった。

MEK の吸入毒性は低い。臨床試験によって、200 ppm での一定濃度曝露や 380 ppm での短期曝露では、刺激性を示さないと判定されている。数千 ppm という高い濃度では、動物に、可逆的な中枢神経系(CNS)抑制を引き起こし、神経行動学的影響が現れる。ヒトにおける曝露について、臨床試験や職場モニタリングによるデータが得られている。また、様々な動物種(ヒヒ、ラット、マウス、モルモット)を用いた試験において、刺激作用、神経毒性、発生毒性、および致死性が検討されている。急性から慢性にわたる曝露期間について調べられている。MEK に催奇性はないが、高濃度では、ラットおよびマウスに対し軽度の胎仔毒性を示す。遺伝毒性について調べたデータも得られている。濃度−曝露時間関係の情報は、AEGL の定義に見合う評価項目に関しては、得られなかった。4 時間曝露を行った臨床試験において、200 ppm の曝露濃度では、最初の 1 時間に急速な取り込みがみられ、血中濃度は、曝露終了時にはほぼ定常状態に達していた(Liira et al. 1988a,b)。

適切に実施された 4 件の臨床試験によって、MEK は、感覚刺激物質ではないことが示されている。それらの試験はまた、神経行動学的変化について、200 ppm 以下の濃度での 2 時間ま

たは4時間の曝露（Dick et al 1992; Muttray et al 2002; Shibata et al. 2002）や、10 ppmから380 ppmまでの変動濃度での4時間にわたる曝露（8分間の380 ppmピークが5回）（Seeber et al. 2002）では、引き起こされないことも示している。Seeber et al.（2002）の試験は、健康な人と、多種化学物質過敏症であると自己申告していた人（sMCS）を被験者として行われた。380 ppmでの8分間の曝露中、sMCSの被験者からは、有害徴候は報告されなかった。さらに、何件かの代謝試験が、25～400 ppmの濃度において4時間曝露で実施されているが、それらの試験では、感覚刺激や神経毒性作用は調べられていない。24名の男女を被験者として臨床試験が行われているが、200 ppmの濃度では、8時間曝露でも、不快感は生じないと判断された（Dick et al. 1992）。したがって、200 ppmを感覚刺激に関する閾値として選択し、この値を用いてAEGL-1値を導出した。この値を選択したことの妥当性は、多数の臨床試験での、ボランティアを日常的に200～400 ppmのMEKに最長4時間曝露した際の結果や、sMCSの被験者を380 ppmのMEKに短時間曝露した際の結果によって支持される。それより高い380 ppmでも感受性の高い人における影響の差が認められなかったことから、種内不確実係数には1を適用した。MEKは、200 ppmの濃度では4時間以内に定常状態に近づき（Liira et al. 1988a, b）、また、代謝が速いことから、AEGL-1値は、すべての曝露時間について、200 ppmとした。

AEGL-2値は、Cavendar et al.（1983）による亜慢性試験において、初日に神経行動学的影響が生じなかった曝露濃度に基づいた。この試験では、ラットを5,000 ppmのMEKに1日6時間、週5日、90日間にわたって曝露したが、病変は認められず（有髄神経や末梢神経について、神経病理学的検討が詳細に行われている）、神経機能欠損も認められなかった。ナルコーシスは、曝露の初日にも2日目以降にも認められていない。5,000 ppmは、ナルコーシスに関する閾値に近い濃度である可能性があり、このことは、Altenkirch et al.（1978）の反復曝露試験において、6,000 ppmで数週間曝露されたラットに軽度の傾眠が認められていることから裏付けられる。取り込み量が換気率と心拍出量に依存し、換気率と心拍出量は、げっ歯類の方がヒトよりも高いため、種間不確実係数には1を適用した〔曝露濃度が同等の場合、MEKの血中濃度は、ラットの方がヒトより高い（Liira et al. 1990a）〕。ナルコーシスに関する閾値は、一般集団では2倍から3倍の差しかない（セクション4.4.2を参照）ことから、種内不確実係数には3を適用して感受性の高い人を保護することとした。5,000 ppmの曝露濃度では、血中濃度は4時間以降に定常状態に達することが予想される。したがって、AEGL-2の4時間値と8時間値は、どちらも1,700 ppmとした。一般的な評価項目については、濃度が高いほど、耐容曝露時間は短くなることが、データによって示されている。したがって、より短い曝露時間の値については、4時間値から、指数nの値をデフォルト値の3とした時間スケーリングを行って求めた。

AEGL-3値は、時間に応じて別々の試験のデータに基づいて導出した。10および30分間の値は、Klimisch（1988）とZakhari et al.（1977）の試験データから導出し、Hansen et al.（1992）の試験データを裏付けとした。1、4、8時間の値は、La Belle and Brieger（1955）の試験データを用いてFowles et al.（1999）の検討結果から導出した。MEKに92,239 ppmの濃度で30分間曝露されたラットに死亡は認められず（Klimisch 1988）、50,000 ppmで45分間曝露されたマウスにも死

亡は認められていない（Zakhari et al. 1977）。見込み濃度 32 ppm または 145 ppm での 30 分間曝露により、マウスの呼吸数は 50%減少すると考えられた（Hansen et al. 1992）。Hansen et al.（1992）の試験における最も高い曝露濃度は、26,000 ppm である。これらのデータに基づくと、10,000 ppm で 30 分間までの曝露では、生命を脅かす影響は、ほぼすべての人に生じないと考えられる。種間不確実係数として 1、種内不確実係数として 3 を適用した。この 10,000 ppm という値が非致死濃度であることは、別の試験によって支持される。具体的には、10,000 ppm の濃度では、10 分間または 30 分間曝露されたマウスについて、昏睡症状が認められた試験例（Glowa and Dews 1987）と、認められなかった試験例（Hansen et al. 1992）が報告されており、1 日 8 時間、数日間の曝露されたラットでは耐容性が示されており（Altenkirch et al. 1978）、また、13.5 時間吸入曝露されたモルモットでは死亡は認められていない（Patty et al. 1935）。

長い曝露時間の AEGL-3 値は、1%反応が得られる濃度についての最尤推定値（MLE_{01}）である、7,500 ppm（Fowles et al. 1999）に基づいた。Fowles et al.は、この値を、ラットを数通りの濃度で 4 時間曝露した試験（La Belle and Brieger 1955）のデータから算出した。この試験では、4 時間の半数致死濃度（LC_{50}）が 11,700 ppm、4 時間の曝露で死亡が認められなかった最高濃度が 7,850 ppm であった。AEGL-2（訳注：原文 AEGL-1）の場合と同じ理由により、種間不確実係数 1 と種内不確実係数 3 で、MLE_{01} 値の 7,500 ppm を割った。得られた値の 2,500 ppm を、AEGL-3 の 4 時間値と 8 時間値に採用した。MEK の血中濃度は、8 時間が経過するまでに定常状態にほぼ達すると思われる。4 時間値とした 2,500 ppm を、時間スケーリングして、1 時間値を求めた。この際、指数 n の値は、短い時間にスケーリングする場合のデフォルト値の 3 とした。8 時間 AEGL-3 値とした 2,500 ppm は、上述の動物試験において、8 時間曝露して死亡しなかった濃度よりも低い。

導出した AEGL 値を、Table にまとめて示す。

注：本物質の特性理解のため、参考として国際化学物質安全性カード（ICSC）および急性曝露ガイドライン濃度（AEGL）の原文のURLを記載する。

日本語ICSC
https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0179&p_version=2
AEGL（原文）
https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-09/documents/methyl_ethyl_ketone_final_volume10_2011.pdf