

リスク評価書（案）

No. __（初期）

イソホロン
(Isophorone)

目次

本文	1
別添1 有害性総合評価表	11
別添2 有害性評価書	17
別添3 ばく露作業報告集計表	(別紙)
別添4 標準測定分析法	32

1 1 物理化学的性質 (別添2 参照)

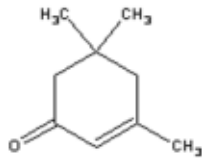
2 (1) 化学物質の基本情報

3 名 称 : イソホロン

4 別 名 : ISOPHORONE、1,1,3-Trimethyl-3-cyclohexene-5-one、3,5,5-Trimethylcyclohex-2-enone、
5 Isoacetophorone

6 化 学 式 : C₉H₁₄O

7 構 造 式 :



9 分 子 量 : 138.2

10 CAS番号 : 78-59-1

11 労働安全衛生法施行令別表9(名称等を通知すべき有害物)第49号

12

13 (2) 物理的・化学的性状

外観 : 特徴的な臭気のある無色の液体	引火点 (C.C.) : 84°C
比重 (水=1) : 0.92	発火点 : 460°C
沸点 : 215°C	爆発限界 (空気中) : 0.8~3.8 vol%
蒸気圧 : 40 Pa (20°C)	溶解性 (水) : 1.2 g/100 mL (25°C)
蒸気密度 (空気=1) : 4.8	オクタノール/水分配係数 log Pow : 1.67
融点 : -8°C	換算係数 :
	1 ppm = 5.65 mg/m ³ (25°C)
	1 mg/m ³ = 0.177 ppm (25°C)

14

15 (3) 生産・輸入量、使用量、用途

16 製造・輸入量 : 1,653 t (2017 年度)

17 用 途 : 特殊な塗料や印刷インク、樹脂やポリマーの溶剤、化学物質の中間体や特定の除
18 草剤中の重要な溶剤である。また、最大の用途は、イソホロンジアミン及びイソ
19 ホロンジイソシアネートの原料とされている

20 製造業者 : 情報なし

21

22 2 有害性評価の結果 (別添1 及び別添2 参照)

23 (1) 発がん性

24 ○ ヒトに対する発がん性が疑われる

25 根拠 : ヒトへのばく露では報告がないが、動物実験で発がん性が報告されている。ACGI
26 HはA3、EU CLIPは2、DFGは3B、EPAはCに分類している。

27

28 (各評価区分)

29 IARC : 情報なし

30 産衛学会 : 情報なし

31 EU CLP : 2
32 NTP 14th : 情報なし
33 ACGIH : A3 (確認された動物発がん性因子であるが、ヒトとの関連は不明)
34 (設定年:1995)
35 DFG : 3B (*in vitro* 又は動物で発がん性の証拠はあるが、他の区分に分類するには
36 不十分) (設定年:1995)
37 EPA : C (ヒトでのデータがなく、動物実験で現(理)的な証拠)

38

39 閾値の有無 : あり

40 根拠 : 「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

41 LOAEL = 250 mg/kg体重/日

42 根拠 : F344/Nラット雌雄各50匹を1群とし、0、250、500 mg/kg体重/日を103週間 (5日/週)

43 強制経口投与した結果、雄では250 mg/kg以上の群で尿細管 (腺腫または腺癌)

44 (3/50)、500 mg/kg群で包皮腺 (がん) (5/50)、睪臓 (腺房細胞腺腫) (6/50)でそれぞれ腫

45 瘍の発生率に有意な増加を認めた。雌では発生率の有意な増加を示した腫瘍はなか

46 った。これらの結果から、NTPは雄で発がん性を示す幾つかの証拠 (some evidence)

47 があり、雌では発がん性の証拠はなかったと結論している。

48 不確実係数 UF = 1,000

49 根拠 : LOAEL → NOAELの変換(10)、種差(10)、がんの重大性(10)

50 評価レベル = 0.27 ppm (1.5 mg/m³)

51 計算式 : $250 \times 60 / 10 \times 1 / 1,000 = 1.5 \text{ mg} / \text{m}^3$

52

53 発がんの定量的リスク評価 : 調査した範囲内では報告は得られていない。

54

55 (2) 発がん性以外の有害性

56 ○急性毒性

57 致死性

58 ラット

59 吸入毒性 : LC₅₀ = 7,000 mg/m³ (1,239 ppm) / 4h

60 経口毒性 : LD₅₀ = 1,870 mg/kg体重

61 経皮毒性 : LD₅₀ = 1390 mg/kg体重

62 マウス

63 吸入毒性 : LCLo = > 3,500 mg/m³ (619 ppm) / 6h

64 経口毒性 : LD₅₀ = 2,200 mg/kg体重

65 ウサギ

66 経口毒性 : LD₅₀ = 1,420 mg/kg体重

67 経皮毒性 : LD₅₀ = 1,500 μL (1,380 mg) / kg体重

68

69 健康影響

70 ・ ボランティア 11~12 人に 40、85、200、400 ppm のイソホロンを数分間ばく露さ

71 せた結果、200 ppm 以上では数人に吐き気や頭痛、眩暈、脱力感、酩酊感、窒息感
72 の訴えもみられた。40 および 85 ppm ではこれらの症状が減少した。
73 ・イソホロンは動物に粘膜刺激、肺の炎症、中枢神経系の抑制を起こす。高濃度のイソ
74 ホロンのばく露では麻酔作用によって動物は死亡する。
75 ・ラットに 885 ppm のイソホロンを 6 時間吸入ばく露した結果、死亡したラットで著
76 しい肺のうっ血がみられた。
77 ・ラット、モルモットおよびマウスに 619 ppm のイソホロンを 6 時間吸入ばく露した結
78 果、死亡はみられなかったが、ばく露中に僅かな流涙がみられた。
79 ・経口 LD₅₀ が 2,100、2,700 mg/kg であった試験の死亡ラットの剖検で、胃腸に炎症、
80 肺、腎臓、副腎およびすい臓にうっ血がみられた。

81

82 ○皮膚刺激性／腐食性：あり

83 根拠：

84 ・ボランティア 11～12 人に 40、85、200、400 ppm のイソホロンを数分間ばく露させ
85 た結果、鼻、喉の刺激症状がみられた。40 および 85 ppm では刺激作用は減少し
86 た。
87 ・男女のボランティア 12 人に 10、25 ppm (57、141 mg/m³)のイソホロンを 15 分間吸
88 入させた結果、25ppm では鼻、喉への刺激がみられた。
89 ・印刷工場の調査では、労働者 35 人中 27 人から呼吸器、皮膚の刺激に関する訴えが
90 あった。2 人の労働者で行った呼吸域の濃度調査ではイソホロンの 8 時間加重平均値
91 は 0.7～14 ppm (4～79 mg/m³)であったが、労働者はイソホロンのほかにもキシレ
92 ン、ジクロロメタン、トルエンにもばく露されており、イソホロンを含むこれらの溶
93 剤が有害な濃度であったためと結論された。
94 ・6 匹のウサギの剃毛あるいは有傷皮膚に 0.5 mL のイソホロンを閉塞パッチで 24 時
95 間適用した結果、淡い紅斑がみられたが、ばく露終了後速やかに消失した。病理組織
96 学的変化はみられなかった。
97 ・ウサギの皮膚に 0.5 mL のイソホロン原液を閉塞あるいは半閉塞で 1 あるいは 4 時間
98 適用した結果、刺激性はみられなかった。

99

100 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり

101 根拠：

102 ・ボランティア 11～12 人に 40、85、200、400 ppm のイソホロンを数分間ばく露さ
103 せた結果、眼の刺激症状がみられた。40 および 85 ppm では刺激作用は減少した。
104 ・男女のボランティア 12 人に 10、25 ppm (57、141 mg/m³)のイソホロンを 15 分間
105 吸入させた結果、25ppm では眼への刺激がみられた。
106 ・印刷工場の調査では、労働者 35 人中 27 人から眼の刺激に関する訴えがあった。
107 2 人の労働者で行った呼吸域の濃度調査ではイソホロンの 8 時間加重平均値は 0.7～
108 14 ppm(4～79 mg/m³) であったが、労働者はイソホロンのほかにもキシレン、ジク
109 ロロメタン、トルエンにもばく露されており、イソホロンを含むこれらの溶剤が有害
110 な濃度であったためと結論された。

111 ・6匹のウサギの眼に0.1 mLのイソホロンを1回点眼した結果、4匹に混濁がみら
112 れ、若干例では混濁は角膜全体に及び、結膜の炎症および化膿性分泌物がみられた。
113 また、0.1 mLのイソホロン点眼後、ウサギの眼を20 mLの温水で2~4回洗浄した
114 場合、7日間でかなりの回復がみられた。
115 ・ウサギの角膜にイソホロンを1滴適用した結果、軽い一過性の損傷がみられ、24時間
116 後では1~10のスケールのグレード4であった。

117

118 ○皮膚感作性：なし

119 根拠：

120 ・ユニオンカーバイドの10人のボランティアにおいて感作性はみられなかった。
121 ・イソホロンの感作性をモルモットマキシマイゼーション法で検討した結果、皮膚感作性
122 はみられなかった。

123

124 ○呼吸器感作性：情報なし

125

126 ○反復投与毒性（生殖毒性／遺伝毒性／発がん性／神経毒性は別途記載）

127 NOAEL = 4 ppm (22.6mg/m³)

128 根拠：5~8 ppmのイソホロンに1ヵ月間ばく露された労働者で疲労感や倦怠感の訴えが
129 あったが、換気の改善で1~4 ppmに低下すると訴えはなくなったとの情報が企業
130 からACGIHに寄せられた。

131

132 不確実係数 UF = 1

133 評価レベル = 4 ppm (22.6mg/m³)

134

135 (参考)

136 NOAEL=150 mg/kg

137 根拠：ビーグル犬雌雄各4匹を1群とし、0、35、75、150mg/kg 体重/日のイソホロンを
138 90日間強制経口投与した結果、一般状態や体重、摂餌量、臓器の重量や組織に影響
139 はみられなかった。

140

141 不確実係数 UF=10

142 根拠：種差(10)

143

144 評価レベル=90 mg/m³ (15.9 ppm)

145 計算式：150×60/10×1/10=90 mg/m³ (15.9 ppm)

146

147 ○生殖毒性：判断できない

148 根拠：ラットにおいて、統計学的な処理の扱いによって胎児の頭殿長の短縮がみられたと
149 の報告がある。しかしながら、情報量が少なく生殖毒性ありとは判断できない。

150

151 (参考)

152 NOAEL=50 ppm

153 根拠：F344 ラット雌 22 匹を 1 群とし、0、25、50、115 ppm(0、141、283、650
154 mg/m³)のイソホロンを、妊娠 6 日から 15 日まで(6 時間/日) 吸入させた結果、115
155 ppm 群で濃度に対応して脱毛、頸部や肛門生殖器部の着色が増加し、115 ppm 群で
156 は摂取量の減少がみられ、妊娠 12、15 日の体重がそれぞれ 6.1%、6.8%低かった
157 が、着床や吸収胚、黄体などの数、同腹児数、胎児の体重や性比などに影響はな
158 く、奇形の発生増加もなかったとされている。しかし、この実験では統計検定の前
159 に頭殿長の最も短い 2 匹の胎児 (雌)が 115 ppm 群から除かれており、これらを加
160 えると、115 ppm 群で雌胎児の頭殿長は有意に短かったことになる。また、予備実
161 験では 150 ppm(848 mg/m³)群で胎児 1 匹に脳ヘルニアもみられた。

162

163 不確実係数 UF=10

164 根拠：種差(10)

165

166 評価レベル=3.75 ppm (21.2 mg/m³)

167 計算式：50×6/8×1/10=3.75 ppm

168

169 ○遺伝毒性：なし

170 根拠： *In vitro*、*in vivo*の試験においてほとんどが陰性であり、遺伝毒性はないと判断
171 する。ヒトでの報告はない。他機関 (MAK、ACGIH、SIDS、IPCS EHC)もイソ
172 ホロンの遺伝毒性はないとしている。

173

174 ○神経毒性：あり

175 NOAEL=4 ppm (22.6mg/m³)

176 根拠： 5~8 ppmのイソホロンに1ヵ月間ばく露された労働者で疲労感や倦怠感の訴えが
177 あったが、換気の改善で1~4 ppmに低下すると訴えはなくなったとの情報が企業
178 からACGIHに寄せられた。

179

180 不確実係数 UF=1

181 評価レベル=4 ppm (22.6mg/m³)

182

183 (3) 許容濃度等

184 ACGIH TLV-TWA : TLV-Ceiling 5 ppm (28 mg/m³) (1976 年設定)(ACGIH 2015)

185 根拠：Silverman らの報告とイソホロンの職場の気中 TWA 濃度が 5~8 ppm では疲労感
186 や倦怠感がみられ、1~4 ppm に減少すると刺激の訴えもみられなくなるという報告
187 に基づき、イソホロンの TLV 天井値として 5 ppm が勧告された。NTP の報告
188 は、"some"あるいは"equivocal"の発がん性の証拠と結論しているが、雄ラットの腎臓
189 腫瘍は α-2 マイクログロブリン誘発腎障害によるとみられるため、ACGIH は職場の
190 危険を評価するデータとして重要ではないと考えている。雄 F344 ラットに腎障害を

191 起こす物質は、肝臓型の低分子量蛋白を合成できない系統のラット (NCI- Black-
192 Reiter)においては腎障害を起こさない。著者は、 α -2 マイクログロブリンがイソホロ
193 ンにばく露されたラットにみられた腎疾患の発生原因であり、雄ラットに特異的であ
194 ると結論している。マウスにみられた腫瘍のわずかな増加は重要ではない。これらの
195 腫瘍発生は、NTP のヒストリカルデータベースでは、これらの腫瘍は、高頻度で発
196 生し、バラツキもあること、これらの腫瘍発生は、雌マウスおよび雌雄ラットではみ
197 られないことから、これらの腫瘍発生は、イソホロン投与と無関係であることが示唆
198 される。この結論は同じデータをレビューした EU の専門家グループが公表した結論
199 と同じである。遺伝毒性のほとんど完全な陰性結果から、イソホロンは直接的な発が
200 ん物質ではなさそうであり、発がんポテンシャルは、プロモーション、細胞分裂促進
201 あるいは他のおそらく閾値のある機序を介しているであろう。したがって、A3 (確認
202 された動物発がん性因子であるが、ヒトとの関連は不明)の表記が勧告された。Skin
203 あるいは SEN 表記、あるいは TLV-STEL を勧告する十分なデータはない。

204
205 日本産業衛生学会：設定なし

206
207 DFG MAK : 2ppm (11 mg/m³) (1995 年設定)(MAK 2015)

208 根拠：ヒトにおける強い刺激性と動物試験における腎臓障害(NOEL 25 ppm)のため、イソ
209 ホロンの許容値として 5 ppm が 1976 年に設定された。暫定的に実施された発がん
210 性試験において、雄ラットに腎尿細管細胞の腺腫およびがんの発生率増加がみられ
211 たが、ヒストリカルコントロールの範囲内であった。これらの腫瘍は α -2 マイクロ
212 グロブリン (図 2 参照)が関与した雄ラット特有の機序によると考えられ、ヒトには
213 関連しない。同様にラットの包皮腺がんの発生も α -2 マイクログロブリンが関与し
214 ている。腺外分泌部の腺腫の発生は α -2 マイクログロブリンでは説明できない。こ
215 れらの腫瘍は Life Table Test で有意であったが、発生率はヒストリカルコントロー
216 ルの範囲内であった。しかし、試験終了時の発生率は用量依存的に増加した。雄マ
217 ウスの高用量群では肝臓腫瘍の発生率が有意に増加し、ヒストリカルコントロール
218 を超えていた。雄マウスの肝臓において非腫瘍性の病変がみられることから、この
219 毒性作用が、がん発生に関与しているかもしれない。雌マウスでは試験終了時に肝
220 臓腫瘍の発生率の用量依存的な増加がみられたが、非腫瘍性病変はコントロールと
221 比較して減少していた。雄マウスにおいて間葉腫がみられ、腫瘍発生率はヒストリ
222 カルコントロールの範囲を超えて高かった。低用量でしばしばみられたリンパ腫お
223 よび白血病の原因は明らかではない。この研究ではイソホロンに遺伝毒性は認めら
224 れなかった。発がん性試験において、動物の生存率は低く、二種の動物の複数の部
225 位で腫瘍発生率はヒストリカルコントロールを上回る程度であった。それゆえ、イ
226 ソホロンは MAK および BAT 値リストの IIIB に分類された。ヒトにおける強い刺
227 激性から、イソホロンの MAK 値は 2 ppm、ピークばく露限度カテゴリーは I が導
228 き出された。ヒトにおいて催奇形性作用の報告はなく、ラットおよびマウスにおい
229 て 115 ppm でも胎児毒性および催奇形性作用はみられず、僅かに母体毒性がみられ
230 たことから、イソホロンは妊娠リスクグループ C に分類された (MAK 1995)。

231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249

250
251
252
253
254
255
256
257

NIOSH REL : 4 ppm (23 mg/m³)
OSHA PEL : TWA 25 ppm (140 mg/m³)
UK : ST 5 ppm (29 mg/m³)

(4) 評価値

○一次評価値 : なし

動物試験から導き出された無毒性量 (NOAEL) から不確実係数を考慮して算定した評価レベルが二次評価値の十分の一以上であるため。

※一次評価値 : 労働者が勤労生涯を通じて週 40 時間、当該物質にばく露した場合に、それ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。

○二次評価値 : 5 ppm (28 mg/m³)

米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) が勧告している TLV-Ceiling を二次評価値とした。

※二次評価値 : 労働者が勤労生涯を通じて週 40 時間、当該物質にばく露した場合にも、当該ばく露に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推測される濃度で、これを超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」に基づき、原則として日本産業衛生学会の許容濃度又は ACGIH のばく露限界値を採用している。

3 ばく露実態評価

(1) 有害物ばく露作業報告の提出状況

イソホロンの有害物ばく露作業報告については、概要下表のとおり提出があった (詳細は別添 3)。なお、主な用途は「顔料、染料、塗料又は印刷インキとして使用」、「他の製剤等の原料として使用」及び「溶剤、希釈又は溶媒として使用」等であった。また、主な作業の種類は「計量、配合、注入、投入又は小分けの作業」、「ろ過、混合、攪拌、混練又は加熱の作業」、「吹付け塗装以外の塗装又は塗布の作業」及び「充填又は袋詰め作業」等であった。

報告数

109事業場 計263件

年間製造・取扱量	～500kg未満	24%
	500kg～1t未満	19%
	1t～10t未満	36%
	10t～100t未満	18%
	100t～1000t未満	2%
	1000t～	0%
作業1回当たり製造・取扱量 (単位kg又はL)	～1未満	19%
	1～1000未満	74%
	1000～	6%
1日当たり 作業時間	～15分未満	24%
	15分～30分未満	20%
	30分～1時間未満	16%
	1時間～3時間未満	22%
	3時間～5時間未満	9%
	5時間～	9%
発散抑制措置	密閉化設備	6%
	局所排気装置	69%
	プッシュプル	2%
	全体換気装置	23%

258

259 (2) ばく露実態調査結果

260 有害物ばく露作業報告のあった109事業場のうち6事業場（平成28年度4事業場、平成
261 29年度1事業場及び平成30年度1事業場）を選定してばく露実態調査を実施した。

262 対象事業場においては、製造・取扱作業に従事する15人について個人ばく露測定を行う
263 とともに、26地点についてスポット測定を実施した。個人ばく露測定結果については、ガイ
264 ドラインに基づき、8時間加重平均濃度（8時間TWA）を算定した。

265 ○測定分析法（詳細な測定分析法は別添4に添付）

266 ・サンプリング：球状活性炭を用いて捕集

267 ・分析法：ガスクロマトグラフ質量分析法（GC/MS）

268 ○対象事業場における作業の概要

269 対象事業場におけるイソホロンの用途は、「他製剤の原料」、「触媒、添加剤」、「溶
270 剤、溶媒」、「洗浄」及び「顔料、染料、塗料、インキ」であった。

271 イソホロンのばく露の可能性のある主な作業（その1回当たり作業時間）は、「印刷、
272 インキ補充」（90～184分）、「塗装の監視と塗装機への塗料補充」（90分前後）、「粘
273 度調整」（90分）、「洗浄」（5～60分）等であった。

274 また、作業環境は、調査した作業は全て屋内で行われていた。ばく露防止対策としては、
275 32作業中18作業では局所排気装置が設置され、20作業では呼吸用保護具が使用されて
276 いた。

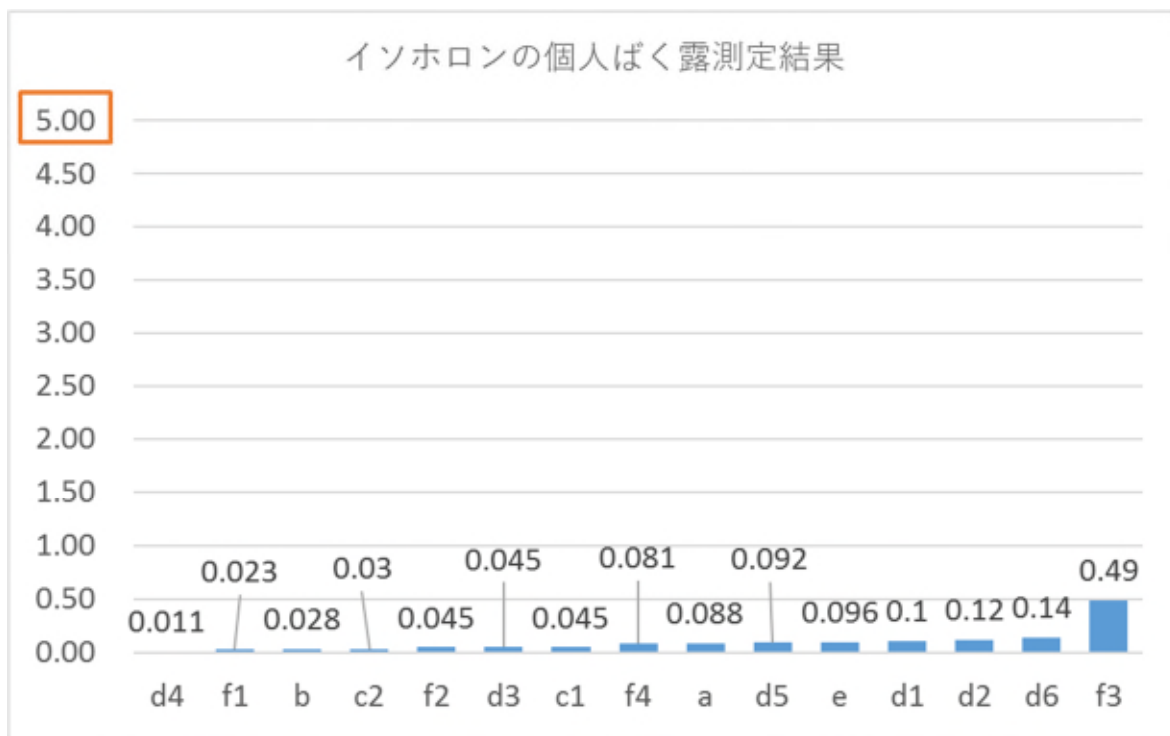
277 ○測定結果

278 測定は、15 人の労働者に対し実施し、いずれも定量下限値を超えたため、15 データ全
279 てを評価データとして採用した。

280 個人ばく露測定の結果から、8 時間 TWA の最大値は、塗料調合、塗装ブースの洗浄、
281 塗装の監視と塗装機への塗料補充作業等に係る作業で測定された 0.49 ppm であった。ま
282 た、ガイドラインに従い、区間推定上側限界値（信頼率 90%、上側 5%）は 0.33 ppm と
283 なった。

284 以上より、ばく露最大値は、ばく露評価ガイドラインの規定（区間推定上側限界値又は
285 ばく露最大値の高い方を最大値とする。）に準拠し、8 時間 TWA の最大値の 0.49 ppm と
286 なるが、二次評価値に比べると低い TWA 値を示した。

287 また、スポット測定の実測データの最大値は、稼働している塗装機のノズル払拭作業に
288 おける 1.452 ppm であり、1 回の作業時間は各約 10 秒間、75 回/月の作業であった。



289

290

表：ばく露の可能性のある作業

被測定者	ばく露の可能性のある作業（測定中の実施時間）
f3	塗料調合(3分間)、塗装ブースの洗浄(12分間)、塗装の監視と塗装機への塗料補充作業（1.5時間）
d6	インキ調合・インキ補充・印刷/184分、インキ調合・インキ補充・印刷/150分
d2	印刷・インキ補充/165分、印刷・インキ補充/165分
d1	印刷・インキ補充/(他成分製品使用)、印刷・インキ補充/90分
e	秤量作業（約20分間）、混合作業（約15分の作業を3回）、分散作業（約15分の作業を3回） 粘度調整作業（約90分）、洗浄作業（約30分）、ろ過作業（約30分）、容器充填作業（約15分）
d5	インキ調合/90分、インキ調合/150分

a	スクリーン版の洗浄：60分 治具，スキージ等の洗浄：10分 スクリーン版の洗浄：40分 治具，スキージ等の洗浄：10分 ステンシルクリーナーへの洗浄液の補充：3分
f4	胴内面塗装の監視作業（15分間）、乾燥後のドラム缶内面の 目視検査(1.5時間)
c1	溶剤小分け 約5分間 投入・攪拌・洗浄作業 約60分間
d3	印刷・インキ補充/107分、印刷・インキ補充/60分
f2	塗装ブースの洗浄(10分間)、稼働中の自動静電塗装機周辺で の監視、被塗装物搬入作業（1時間）
c2	分散作業（約80分）、洗浄作業（約5分）
b	分散（150分）、分散（30分）、押し出し・洗浄（30分）、 投入・混合（40分）、充填（60分）
f1	塗料調合(3分間)、塗装機周辺での監視、被塗装物搬入作業 等（1時間）
d4	(印刷・インキ補充/他成分製品使用)

291

表：最大ばく露濃度の推定

有効測定データ数	N = 15
コルモゴロフ・スミルノフ検定	P 値 >=0.10
測定データの最大値 (TWA 値)	0.49 ppm
対数変換データで区間推定上側限界値 (信頼率 90%、上側 5%)	0.33 ppm
対数正規分布に適合するので、上位 10 データの区 間推定上側限界値の計算を行わない	
二次評価値	5 ppm

292

293 4 リスクの判定及び今後の対応

294 以上のとおり、イソホロンの製造・取扱事業場においては、最大ばく露量（8時間 TWA の最
295 大値）0.49 ppm は二次評価値 5 ppm を下回っており、経気道からのばく露のリスクは低いと思
296 われる。また、本物質について、日本産業衛生学会又は ACGIH において経皮吸収の勧告はな
297 れていない。

298 本物質は、労働安全衛生法に基づくラベル表示及び SDS 交付、並びにリスクアセスメントの
299 義務対象物質となっている。本物質の製造・取扱作業に労働者等を従事させる事業者は、本物
300 質がヒトに対する発がん性が疑われる物質であり、かつ、皮膚刺激性／腐食性、眼に対する重
301 篤な損傷性／刺激性、神経毒性がある物質であることを踏まえてリスクアセスメントを実施し、
302 自主的なリスク管理を行うことが必要である。

303

304

別添 1 : 有害性総合評価表

305 物質名 : イソホロン

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p>ラット 吸入 : LC₅₀=7,000 mg/m³(1,239 ppm)/4h 経口 : LD₅₀=1,870 mg/kg 体重 経皮 : LD₅₀=1390 mg/kg 体重</p> <p>マウス 吸入 : LCLo=>3,500 mg/m³ (619 ppm)/6h 経口 : LD₅₀=2,200 mg/kg 体重</p> <p>ウサギ 経口 : LD₅₀=1,420 mg/kg 体重 経皮 : LD₅₀=1,500 μL(1,380 mg)/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ボランティア 11~12 人に 40、85、200、400 ppm のイソホロンを数分間ばく露させた結果、200 ppm 以上では数人に吐き気や頭痛、眩暈、脱力感、酩酊感、窒息感の訴えもみられた。40 および 85 ppm ではこれらの症状が減少した。 ・イソホロンは動物に粘膜刺激、肺の炎症、中枢神経系の抑制を起こす。高濃度のイソホロンのばく露では麻酔作用によって動物は死亡する。 ・ラットに 885 ppm のイソホロンを 6 時間吸入ばく露した結果、死亡したラットで著しい肺のうっ血がみられた。 ・ラット、モルモットおよびマウスに 619 ppm のイソホロンを 6 時間吸入ばく露した結果、死亡はみられなかったが、ばく露中に僅かな流涙がみられた。 ・経口 LD₅₀ が 2,100、2,700 mg/kg であった試験の死亡ラットの剖検で、胃腸に炎症、肺、腎臓、副腎およびすい臓にうっ血がみられた。
イ 刺激性/ 腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性 : あり</p> <p>根拠 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ボランティア 11~12 人に 40、85、200、400 ppm のイソホロンを数分間ばく露させた結果、鼻、喉の刺激症状がみられた。40 および 85 ppm では刺激作用は減少した。 ・男女のボランティア 12 人に 10、25 ppm (57、141 mg/m³) のイソホロンを 15 分間吸入させた結果、25 ppm では鼻、喉への刺激がみられた。 ・印刷工場の調査では、労働者 35 人中 27 人から呼吸器、皮膚の刺激に関

有害性の種類	評価結果
	<p>する訴えがあった。2人の労働者で行った呼吸域の濃度調査ではイソホロンの8時間加重平均値は0.7～14 ppm (4～79 mg/m³)であったが、労働者はイソホロンのほかにもキシレン、ジクロロメタン、トルエンにもばく露されており、イソホロンを含むこれらの溶剤が有害な濃度であったためと結論された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・6匹のウサギの剃毛あるいは有傷皮膚に0.5 mLのイソホロンを閉塞パッチで24時間適用した結果、淡い紅斑がみられたが、ばく露終了後速やかに消失した。病理組織学的変化はみられなかった。 ・ウサギの皮膚に0.5 mLのイソホロン原液を閉塞あるいは半閉塞で1あるいは4時間適用した結果、刺激性はみられなかった。 <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり 根拠：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ボランティア11～12人に40、85、200、400 ppmのイソホロンを数分間ばく露させた結果、眼の刺激症状がみられた。40および85 ppmでは刺激作用は減少した。 ・男女のボランティア12人に10、25 ppm (57、141 mg/m³)のイソホロンを15分間吸入させた結果、25 ppmでは眼への刺激がみられた。 ・印刷工場の調査では、労働者35人中27人から眼の刺激に関する訴えがあった。 <p>2人の労働者で行った呼吸域の濃度調査ではイソホロンの8時間加重平均値は0.7～14 ppm(4～79 mg/m³)であったが、労働者はイソホロンのほかにもキシレン、ジクロロメタン、トルエンにもばく露されており、イソホロンを含むこれらの溶剤が有害な濃度であったためと結論された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・6匹のウサギの眼に0.1 mLのイソホロンを1回点眼した結果、4匹に混濁がみられ、若干例では混濁は角膜全体に及び、結膜の炎症および化膿性分泌物がみられた。また、0.1 mLのイソホロン点眼後、ウサギの眼を20 mLの温水で2～4回洗浄した場合、7日間でもかなりの回復がみられた。 ・ウサギの角膜にイソホロンを1滴適用した結果、軽い一過性の損傷がみられ、24時間後では1～10のスケールのグレード4であった。
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：なし</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ユニオンカーバイドの10人のボランティアにおいて感作性はみられなかった。 ・イソホロンの感作性をモルモットマキシマイゼーション法で検討した結果、皮膚感作性はみられなかった。 <p>呼吸器感作性：報告なし</p>

有害性の種類	評価結果
<p>エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載)</p>	<p>NOAEL=4 ppm (22.6mg/m³)</p> <p>根拠：5～8 ppm のイソホロンに 1 ヶ月間ばく露された労働者で疲労感や倦怠感の訴えがあったが、換気の改善で 1～4 ppm に低下すると訴えはなくなったとの情報が企業から ACGIH に寄せられた。</p> <p>不確実係数 UF=1</p> <p>評価レベル= 4 ppm (22.6mg/m³)</p> <p>(参考)</p> <p>NOAEL=150 mg/kg</p> <p>根拠：ビーグル犬雌雄各 4 匹を 1 群とし、0、35、75、150mg/kg 体重/日のイソホロンを 90 日間強制経口投与した結果、一般状態や体重、摂餌量、臓器の重量や組織に影響はみられなかった。</p> <p>不確実係数 UF=10</p> <p>根拠：種差(10)</p> <p>評価レベル=90 mg/m³ (15.9 ppm)</p> <p>計算式：150×60/10×1/10=90 mg/m³ (15.9 ppm)</p>
<p>オ 生殖毒性</p>	<p>生殖毒性：判断できない</p> <p>根拠：ラットにおいて、統計学的な処理の扱いによって胎児の頭殿長の短縮がみられたとの報告がある。しかしながら、情報量が少なく生殖毒性ありとは判断できない。</p> <p>(参照)</p> <p>NOAEL=50 ppm</p> <p>根拠：F344 ラット雌 22 匹を 1 群とし、0、25、50、115 ppm(0、141、283、650 mg/m³)のイソホロンを、妊娠 6 日から 15 日まで(6 時間/日)吸入させた結果、115 ppm 群で濃度に対応して脱毛、頸部や肛門生殖器部の着色が増加し、115 ppm 群では摂取量の減少がみられ、妊娠 12、15 日の体重がそれぞれ 6.1%、6.8%低かったが、着床や吸収胚、黄体などの数、同腹児数、胎児の体重や性比などに影響はなく、奇形の発生増加もなかったとされている。しかし、この実験では統計検定の前に頭殿長の最も短い 2 匹の胎児 (雌)が 115 ppm 群から除かれており、これらを加えると、115 ppm 群で雌胎児の頭殿長は有意に短かったことになる。また、予備実験では 150 ppm(848 mg/m³)群で胎児 1 匹に脳ヘルニアもみられた。</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>不確実係数 UF=10 根拠：種差(10)</p> <p>評価レベル=3.75 ppm (21.2 mg/m³) 計算式：50×6/8×1/10=3.75 ppm</p>
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性：なし 根拠：In vitro、in vivo の試験においてほとんどが陰性であり、遺伝毒性はないと判断する。ヒトでの報告はない。他機関 (MAK、ACGIH、SIDS、IPCS EHC) もイソホロンの遺伝毒性はないとしている。</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：ヒトへのばく露では報告がないが、動物実験で発がん性が報告されている。ACGIH は A3、EU CLIP は 2、DFG は 3B、EPA は C に分類している。</p> <p>閾値の有無：あり 根拠：遺伝毒性なしの為</p> <p>閾値ありの場合 LOAEL=250 mg/kg 体重/日 根拠：F344/N ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、250、500 mg/kg 体重/日を 103 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、雄では 250 mg/kg 以上の群で尿細管 (腺腫または腺癌) (3/50)、500 mg/kg 群で包皮腺 (がん) (5/50)、睪臓 (腺房細胞腺腫) (6/50) でそれぞれ腫瘍の発生率に有意な増加を認めた。雌では発生率の有意な増加を示した腫瘍はなかった。これらの結果から、NTP は雄で発がん性を示す幾つかの証拠 (some evidence) があり、雌では発がん性の証拠はなかったと結論している。</p> <p>不確実係数 UF=1,000 根拠：LOAEL→NOAEL の変換(10)、種差(10)、がんの重大性(10)</p> <p>評価レベル=0.27 ppm (1.5 mg/ m³) 計算式：250×60/10×1/1,000=1.5 mg/ m³</p> <p>閾値なしの場合 吸入によるユニットリスクの報告なし。</p>

有害性の種類	評価結果
ク 神経毒性	<p>神経毒性：あり</p> <p>NOAEL=4 ppm (22.6mg/m³)</p> <p>根拠：5～8 ppm のイソホロンに1ヵ月間ばく露された労働者で疲労感や倦怠感の訴えがあったが、換気の改善で1～4 ppm に低下すると訴えはなくなったとの情報が企業から ACGIH に寄せられた。</p> <p>不確実係数 UF=1</p> <p>評価レベル=4 ppm (22.6mg/m³)</p>
ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH TLV-TWA : TLV-Ceiling 5 ppm (28 mg/m³) (1976 年設定)(ACGIH 2015)</p> <p>根拠：Silverman らの報告とイソホロンの職場の気中 TWA 濃度が 5～8 ppm では疲労感や倦怠感がみられ、1～4 ppm に減少すると刺激の訴えもみられなくなるという報告に基づき、イソホロンの TLV 天井値として 5 ppm が勧告された。NTP の報告は、“some”あるいは“equivocal”の発がん性の証拠と結論しているが、雄ラットの腎臓腫瘍はα-2 マイクログロブリン誘発腎障害によるとみられるため、ACGIH は職場の危険を評価するデータとして重要ではないと考えている。雄 F344 ラットに腎障害を起こす物質は、肝臓型の低分子量蛋白を合成できない系統のラット (NCI-Black-Reiter) においては腎障害を起こさない。著者は、α-2 マイクログロブリンがイソホロンにばく露されたラットにみられた腎疾患の発生原因であり、雄ラットに特異的であると結論している。マウスにみられた腫瘍のわずかな増加は重要ではない。これらの腫瘍発生は、NTP のヒストリカルデータベースでは、これらの腫瘍は、高頻度で発生し、バラツキもあること、これらの腫瘍発生は、雌マウスおよび雌雄ラットではみられないことから、これらの腫瘍発生は、イソホロン投与と無関係であることが示唆される。この結論は同じデータをレビューした EU の専門家グループが公表した結論と同じである。遺伝毒性のほとんど完全な陰性結果から、イソホロンは直接的な発がん物質ではなさそうであり、発がんポテンシャルは、プロモーション、細胞分裂促進あるいは他のおそらく閾値のある機序を介しているであろう。したがって、A3 (確認された動物発がん性因子であるが、ヒトとの関連は不明) の表記が勧告された。Skin あるいは SEN 表記、あるいは TLV-STEL を勧告する十分なデータはない。</p> <p>日本産業衛生学会：設定なし</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>DFG MAK : 2ppm (11 mg/m³) (1995 年設定)(MAK 2015)</p> <p>根拠：ヒトにおける強い刺激性と動物試験における腎臓障害(NOEL 25 ppm)のため、イソホロンの許容値として 5 ppm が 1976 年に設定された。暫定的に実施された発がん性試験において、雄ラットに腎尿細管細胞の腺腫およびがんの発生率増加がみられたが、ヒストリカルコントロールの範囲内であった。これらの腫瘍はα-2 マイクログロブリン (図 2 参照)が関与した雄ラット特有の機序によると考えられ、ヒトには関連しない。同様にラットの包皮腺がんの発生もα-2 マイクログロブリンが関与している。膵外分泌部の腺腫の発生はα-2 マイクログロブリンでは説明できない。これらの腫瘍は Life Table Test で有意であったが、発生率はヒストリカルコントロールの範囲内であった。しかし、試験終了時の発生率は用量依存的に増加した。雄マウスの高用量群では肝臓腫瘍の発生率が有意に増加し、ヒストリカルコントロールを超えていた。雄マウスの肝臓において非腫瘍性の病変がみられることから、この毒性作用が、がん発生に関与しているかもしれない。雌マウスでは試験終了時に肝臓腫瘍の発生率の用量依存的な増加がみられたが、非腫瘍性病変はコントロールと比較して減少していた。雄マウスにおいて間葉腫がみられ、腫瘍発生率はヒストリカルコントロールの範囲を超えて高かった。低用量でしばしばみられたリンパ腫および白血病の原因は明らかではない。この研究ではイソホロンに遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、動物の生存率は低く、二種の動物の複数の部位で腫瘍発生率はヒストリカルコントロールを上回る程度であった。それゆえ、イソホロンは MAK および BAT 値リストの IIIB に分類された。ヒトにおける強い刺激性から、イソホロンの MAK 値は 2 ppm、ピークばく露限度カテゴリーは I が導き出された。ヒトにおいて催奇形性作用の報告はなく、ラットおよびマウスにおいて 115 ppm でも胎児毒性および催奇形性作用はみられず、僅かに母体毒性がみられたことから、イソホロンは妊娠リスクグループ C に分類された (MAK 1995)。</p> <p>NIOSH REL : 4 ppm (23 mg/m³)</p> <p>OSHA PEL : TWA 25 ppm (140 mg/m³)</p> <p>UK : ST 5 ppm (29 mg/m³)</p>

別添 2 : 有害性評価書

307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337

物質名 : イソホロン

1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2000)

名 称 : イソホロン

別 名 : ISOPHORONE、1,1,3-Trimethyl-3-cyclohexene-5-one、3,5,5-Trimethylcyclohex-2-enone、Isoacetophorone

化 学 式 : $C_9H_{14}O$

分 子 量 : 138.2

CAS 番号 : 78-59-1

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称等を通知すべき有害物) 第 49 号

2. 物理化学的情報

(1) 物理化学的性状 (ICSC 2000)

外観 : 特徴的な臭気のある無色の液体 引火点 (C.C.) : 84°C

比重 (水=1) : 0.92

沸点 : 215°C

蒸気圧 : 40 Pa (20°C)

蒸気密度 (空気=1) : 4.8

融点 : -8°C

発火点 : 460°C

爆発限界 (空気中) : 0.8~3.8 vol%

溶解性 (水) : 1.2 g/100 mL (25°C)

オクターブ/水分配係数 $\log P_{ow}$: 1.67

換算係数 :

1 ppm = 5.65 mg/m³ (25°C)

1 mg/m³ = 0.177 ppm (25°C)

(2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2000)

ア 火災危険性 : 可燃性。

イ 爆発危険性 : 84°C以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。

ウ 物理的危険性 : ー

エ 化学的危険性 : 強力な酸化剤、強塩基、アミンと反応する。

3. 生産・輸入量/使用量/用途 (経産省 2016) (環境省 2011)

製造・輸入量 : 1,768 t

用途 : 特殊な塗料や印刷インク、樹脂やポリマーの溶剤、化学物質の中間体や特定の除草剤中の重要な溶剤である。また、最大の用途は、イソホロンジアミン及びイソホロンジイソシアネートの原料とされている。

製造業者 : ー

338 4. 健康影響

339 【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

340 吸収

- 341 ・ウサギ(2匹)に 1,000 mg/kg のイソホロンを経口投与して血中のイソホロン濃度
342 を調べたところ、10 分後に 0~102 µg/mL、30 分後に 75~141 µg/mL、1 時間
343 後に 88~94 µg/mL、2 時間後に 70~77 µg/mL となり、21 時間後には 0.5 µg/mL
344 以下にまで低下した (環境省 2011)。

345

346 分布

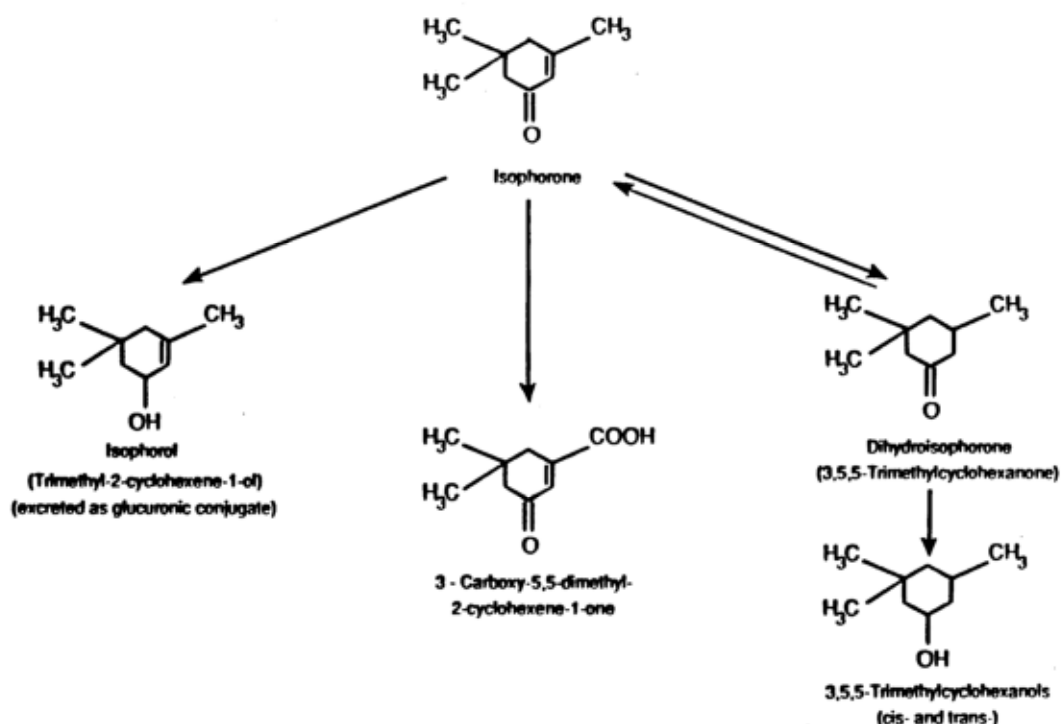
- 347 ・ラットに 400 ppm (2,260 mg/m³)のイソホロンを 4 時間吸入させた結果、体内に
348 広く分布し、主要な臓器中濃度は 1.5~74 µg/g の範囲にあり、いずれもばく露直
349 後の濃度が 1.5、3 時間後よりも高かったが、雄では時間経過とともに急速に減少
350 したのに対し、雌での減少は緩やかであった。イソホロンの血液/空気の分配係数
351 は 2,349 (37°C)であったことから、肺から容易に吸収されると考えられた
352 (ATSDR 1989) (環境省 2011)。
- 353 ・¹⁴C でラベルしたイソホロン 3.6 mmol/kg をラットに強制経口投与した結果、肝
354 臓 (3.7%)、腎臓 (1.1%)、包皮腺 (0.7%)、精巣、脳、肺の順で放射活性の分布が
355 みられた (環境省 2011)。
- 356 ・ラット、ウサギに 4,000 mg/kg のイソホロンを経口投与した結果、ラットは 1~5
357 時間以内に、ウサギでは 1 時間以内に死亡したが、ラットではイソホロンの臓器
358 中濃度は胃 6,213 µg/g、膵臓 2,388 µg/g、副腎 1,513 µg/g、脾臓 1,038 µg/g、肝
359 臓 613 µg/g、脳 378 µg/g、肺 383 µg/g、心臓 387 µg/g、腎臓 465 µg/g、精巣 275
360 µg/g、卵巣 471 µg/g であった。ウサギでは胃 5,395 µg/g、副腎 1,145 µg/g、卵巣
361 3,000 µg/g、脾臓 545 µg/g、肝臓 515 µg/g、腎臓 295 µg/g、心臓 260 µg/g、肺 50
362 µg/g であった。また、ラットに 1,000 mg/kg を経口投与した実験では、48 時間
363 後に胃で痕跡程度のイソホロンが検出されたが、他の臓器からは検出されなかつ
364 た (環境省 2011)。

365

366 代謝

- 367 ・ラットやウサギへのイソホロンの経口投与では、ある程度が未変化体として呼気
368 や尿中に排出されるが、残りは代謝されて主に尿中に排泄される。イソホロンの
369 主要な代謝経路として、a) メチル基の酸化による 5,5-ジメチルシクロヘキセ-1-エ
370 ン-3-オン-1-カルボン酸の生成、b) 第 2 級アルコールへのケトン基の還元による
371 イソホロール (3,5,5-トリメチルシクロヘキセ-2-エン-1-オール)の生成とそのグル
372 クロン酸抱合、c) シクロヘキセン環の水素化によるジヒドロイソホロン (3,5,5-ト
373 リメチルシクロヘキサノン)の生成が考えられており、ジヒドロイソホロンはさら
374 に還元されて少量の 3,5,5-トリメチルシクロヘキサノール-1 の trans 体や cis 体
375 も生成する。このうち、ラットの尿ではジヒドロイソホロンが多く、ウサギでは
376 イソホロールが多かった (ATSDR 1989) (環境省 2011)。
- 377 ・ラットに 500 mg/kg のイソホロンを腹腔内投与した実験では、グルタチオン濃度

378 は4時間後に肝臓で40%、精巣で82%、8時間後に精巣上体で72%まで減少し、
 379 精巣上体の精子でエチルメタンサルホネートが誘発するアルキル化の増強作用が
 380 みられたことから、グルタチオンの減少は生殖細胞の突然変異を増強するメカニ
 381 ズムである可能性が示されたと報告されているが、これはグルタチオンがイソホ
 382 ロンの代謝に重要な役割を果たしていることも示唆している（環境省 2011）。
 383 ・上記のように経口投与した雄ラットの包皮腺でイソホロン由来の比較的高い放射
 384 活性の分布がみられたが、これはラットの包皮腺では肝臓に比べて α -2マイクログ
 385 グロブリンが約300倍、そのmRNAが約3倍多く存在すること、イソホロンや
 386 代謝物のイソホロール、ジヒドロイソホロンは α -2マイクログロブリンと結合し
 387 て硝子滴を生成することから、 α -2マイクログロブリンがイソホロンや代謝物と
 388 結合して存在していたことを示すものと考えられた（環境省 2011）。



389
 390 図 イソホロンの代謝の概要 (ATSDR(1989)より引用)

391
 392
 393 排泄

- 394 ・ラットに 400 ppm (2,260 mg/m³)イソホロンを4時間吸入させた結果、呼気中へ
 395 の未変化体の排泄は少なく(110 μg)、2.5~3時間後には30 μgにまで減少した
 396 (環境省 2011)。
- 397 ・¹⁴Cでラベルしたイソホロン 3.6 mmol/kgをラットに強制経口投与した結果、24
 398 時間後までに投与した放射活性の93% (尿、糞、呼気で約1,200 : 1 : 67の割合)
 399 が排泄された (環境省 2011)。

400
 401 (1) 実験動物に対する毒性

402 ア 急性毒性

403 致死性

404 実験動物に対するイソホロンの急性毒性試験結果を以下にまとめる
405 (RTECS 2009) (ACGIH 2001)。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、 LC ₅₀	LCLo: >3,500 mg/m ³ (619 ppm)/ 6h	7,000 mg/m ³ (1,239 ppm)/ 4h	情報なし
経口、 LD ₅₀	2,690 mg/kg 体重 2,200 mg/kg 体重	1,870 mg/kg 体重 2,700 mg/kg 体重 (雄) 2,100 mg/kg 体重 (雌)	1,420 mg/kg 体重
経皮、 LD ₅₀	情報なし	1,390 mg/kg 体重	1,500 µL (1,380 mg)/ kg 体重/ 24h

406

407 健康影響

408 ・イソホロンは動物に粘膜刺激、肺の炎症、中枢神経系の抑制を起こす。高濃度
409 のイソホロンのばく露では麻酔作用によって動物は死亡する (ACGIH
410 2001)。

411 ・ラットに 885 ppm のイソホロンを 6 時間吸入ばく露した結果、死亡したラッ
412 トで著しい肺のうっ血がみられた (ACGIH 2001)。

413 ・ラット、モルモットおよびマウスに 619 ppm のイソホロンを 6 時間吸入ばく
414 露した結果、死亡はみられなかったが、ばく露中に僅かな流涙がみられた
415 (ACGIH 2001)。

416 ・経口 LD₅₀ が 2,100、2,700 mg/kg であった試験の死亡ラットの剖検で、胃腸
417 に炎症、肺、腎臓、副腎およびすい臓にうっ血がみられた (ACGIH 2001)。

418

419 イ 刺激性および腐食性

420 ・6 匹のウサギの剃毛あるいは有傷皮膚に 0.5 mL のイソホロンを閉塞パッチで
421 24 時間適用した結果、淡い紅斑がみられたが、ばく露終了後速やかに消失し
422 た。病理組織学的変化はみられなかった (EHC 1995)。

423 ・ウサギの皮膚に 0.5 mL のイソホロン原液を閉塞あるいは半閉塞で 1 あるい
424 は 4 時間適用した結果、刺激性はみられなかった (EHC 1995)。

425 ・6 匹のウサギの眼に 0.1 mL のイソホロンを 1 回点眼した結果、4 匹に混濁が
426 みられ、若干例では混濁は角膜全体に及び、結膜の炎症および化膿性分泌物
427 がみられた。また、0.1 mL のイソホロン点眼後、ウサギの眼を 20 mL の温
428 水で 2~4 回洗浄した場合、7 日間でかなりの回復がみられた (EHC 1995)。

429 ・ウサギの角膜にイソホロンを 1 滴適用した結果、軽い一過性の損傷がみられ、
430 24 時間後では 1~10 のスケールのグレード 4 であった (EHC 1995)。

431 ・マウスに対するイソホロンの 5 分間ばく露における RD₅₀ (50%呼吸数抑制濃
432 度)は、158.7 mg/m³ (27.8 ppm)であった (EHC 1995)。

433 ・ラットに 383~514 mg/m³ (67 or 90 ppm)のイソホロンを 4 時間ばく露した
434 結果、循環白血球の有意な減少がみられた。これは、感覚刺激による副腎皮
435 質ステロイドのストレス誘導性放出によると考えられている (EHC 1995)。

436

437 ウ 感作性

438 ・イソホロンの感作性をモルモットマキシマイゼーション法で検討した結果、
439 皮膚感作性はみられなかった (EHC 1995)。呼吸感作性に関する知見はなか
440 った。

441

442 エ 反復投与毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

443 吸入ばく露

444 ・SD ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、250 mg/m³を 4 週間 (6 時間/日、5 日
445 /週) 吸入させた。分光測定法によるばく露濃度は、一日平均 208 mg/m³ (37 ppm)
446 であった。体重測定と血液学的検査を投与前と 4 週間の投与終了後に行った。
447 投与終了後剖検し肺、肝、腎、副腎および脾臓の重量を測定した。これらの臓
448 器の組織学的検査を雌雄各 3 匹/群で行った。37 ppm 群の雄で体重増加の有
449 意な抑制と肝臓重量の有意な減少を認め、雌でリンパ球、ヘモグロビン濃度の
450 増加と好中球の減少もみられたが、1/3 のラットで実施した組織の検査に異常
451 はなかった。EHC は、この試験デザインには制約があるとしている (EHC
452 1995)。

453 ・Wistar ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、25、50、100、200、500 ppm (0、141、
454 283、565、1,130、2,825 mg/m³)のイソホロンを 6 週間吸入 (8 時間/日、5 日
455 /週)させた結果、50 ppm 以上の群の腎うっ血、ボーマン嚢拡張、尿管細管上
456 皮の混濁腫脹、100 ppm 以上の群で死亡率の増加、体重増加の抑制、肺うっ
457 血や剥離など、500 ppm 群で慢性の結膜炎や鼻の炎症、肺の炎症、血球数の
458 変化、尿中アルブミンの増加を認めた。25 ppm では影響が見られなかった。
459 NTP と ACGIH は試験に用いたイソホロンの純度が低く、これらの影響を生
460 じさせる他の揮発性物質も含まれていたことが問題として指摘している
461 (NTP 1986) (ACGIH 2001)。ATSDR は不適切なデータとしてばく露レベル
462 評価には採用していない (ATSDR 1989)。

463 ・Wistar ラット雌雄各 10 匹、を 1 群とし、0、250 ppm(0、1,413 mg/m³)のイ
464 ソホロンを 18 ヶ月間 (8 時間/日、5 日/週)吸入させた結果、眼や鼻粘膜で刺
465 激症状がみられ、肝細胞の空胞化が対照群よりも高い頻度でみられた以外に
466 は、生存率や体重、血液、尿、主要臓器の組織に影響はなかった (ACGIH 2001)
467 (環境省 2011)。EHC はこの試験には制約があるとしている。SIDS は病理組
468 織の記載が不十分としている (EHC 1995) (SIDS 2003)。

469 ・Swiss マウス雄 10 匹を 1 群とし、0、30、90 ppm (0、163、508 mg/m³)のイ
470 ソホロンを 4、9、14 日間 (6 時間/日) 吸入させて気管、肺、鼻腔を調べた結
471 果、組織に影響はみられなかった (環境省 2011)。

472 ・NZW ウサギ雌雄各 2 匹を 1 群とし、0、250 ppm(0、1,413 mg/m³)のイソホ

473 ロンを 18 ヶ月間 (8 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、眼や鼻粘膜で刺激症
474 状がみられ、肝細胞の空胞化が対照群よりも高い頻度でみられた以外には、生
475 存率や体重、血液、尿、主要臓器の組織に影響はなかった (環境省 2011)。EHC
476 はこの試験には制約があるとしている。SIDS は病理組織の記載が不十分とし
477 ている (EHC 1995) (SIDS 2003)。

478

479 経口投与/経皮投与/その他の経路等

480 • CFE ラット雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、0.075、0.15、0.3%のイソホロンを
481 含む飼料を 13 週間混餌投与 (雄で 0、57、103、234 mg/kg 体重/日、雌で 0、
482 79、164、312 mg/kg 体重/日)した結果、0.3%群の雄で 6 週目から 11 週目
483 にかけて体重増加の有意な抑制を認めたが、最終的な体重増加や一般状態、主要
484 臓器の重量や組織、血液、尿の検査に影響はなかった。週毎に作り置きした混
485 餌試料中のイソホロン濃度についての測定が未実施であったことから、実際
486 の投与量について疑問視されている(環境省 2011) (IRIS 2003)。

487 • F344/N ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、イソホロン 0、62.5、125、250、
488 500、1,000mg/kg 体重/日 を 13 週間(5 日/週) 強制経口投与した結果、1,000
489 mg/kg 群で投与後に活動低下や嗜眠がみられ、1,000 mg/kg 群の雌 1 匹が死
490 亡し、雄で 5%の体重増加の抑制がみられた。しかし、主要臓器の組織に影響
491 はなかった(NTP 1986) (環境省 2011)。

492 • F344/N ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、250、500 mg/kg 体重/日のイソ
493 ホロンを 103 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、500 mg/kg 群では雄で
494 試験期間を通して 5%、雌では 2 年目に 5~8%の体重増加の抑制がみられ、
495 雄ラットの生存率は有意に低かった。また、雄では 250 mg/kg 以上の群で尿
496 細管の石灰化、尿細管および腎盂の上皮の過形成、副腎皮質の脂肪変性、雌
497 では 250 mg/kg 以上の群で腎症の発生増加がみられた以外には投与に関連
498 した病変の発生はなかった (NTP 1986) (ACGIH 2001) (環境省 2011)。

499 • B6C3F1 マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、イソホロン 0、62.5、125、250、
500 500、1,000 mg/kg 体重/日を 13 週間(5 日/週) 強制経口投与した結果、1,000
501 mg/kg 群で雌 3 匹が死亡し、雄で 10%の体重増加の抑制がみられた。しか
502 かし、主要臓器の組織に影響はなかった (NTP 1986) (環境省 2011)。

503 • B6C3F1 マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、250、500 mg/kg 体重/日のイソ
504 ホロンを 103 週間(5 日/週) 強制経口投与した結果、雌雄で 2 年目に 5~8%
505 の体重増加の抑制がみられ、雄では 250 mg/kg 以上の群で肝臓の凝固壊死
506 および巨細胞化を認め、腫瘍の発生もあったが、雌では投与に関連した病変
507 の発生はなかった (NTP 1986) (環境省 2011)。

508 • ビーグル犬雌雄各 4 匹を 1 群とし、0、35、75、150 mg/kg 体重/日のイソホ
509 ロンを 90 日間強制経口投与した結果、150 mg/kg 群で軽度の断続的な軟便が
510 みられた以外に、一般状態や血液学的または生化学的検査に影響はみられな
511 かった。剖検では臓器の相対重量に変化はみられず、組織学的所見にも影響は
512 みられなかった (EHC 1995)。

513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552

オ 生殖毒性
吸入ばく露

- Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、500ppm (0、2,825 mg/m³) のイソホロンを 3 ヶ月間(6 時間/日、5 日/週) 吸入させた後、ばく露群の雌雄、ばく露群と対照群の雌雄の間でそれぞれ交尾させ、ばく露群の雌には妊娠中も吸入させた結果、眼や鼻の刺激症状はみられたが、妊娠率や同腹児数に影響はなく、児に異常もみられなかった (環境省 2011)。
- F344 ラット雌 22 匹を 1 群とし、0、25、50、115 ppm (0、141、283、650 mg/m³) のイソホロンを、妊娠 6 日から 15 日まで (6 時間/日)吸入させた結果、濃度に対応して脱毛、頸部や肛門生殖器部の着色が増加し、115 ppm 群では摂取量の減少がみられ、妊娠 12、15 日の体重がそれぞれ 6.1%、6.8%低かったが、着床や吸収胚、黄体などの数、同腹児数、胎児の体重や性比などに影響はなく、奇形の発生増加もなかったとされている (SIDS 2003)。しかし、この実験では統計検定の前に頭殿長の最も短い 2 匹の胎児 (雌)が 115 ppm 群から除かれており、これらを加えると、115 ppm 群で雌胎児の頭殿長は有意に短かったことになる。また、予備実験では 150 ppm (848 mg/m³)群で胎児 1 匹に脳ヘルニアもみられた (環境省 2011)。
- CD-1 マウス雌 22 匹を 1 群とし、0、25、50、115 ppm (0、141、283、650 mg/m³)のイソホロンを、妊娠 6 日から 15 日まで (6 時間/日)吸入させた結果、115 ppm 群の 1 匹に脱毛、頸部や肛門生殖器部の着色がみられ、妊娠 18 日の体重が 5.6%低かったが、着床や吸収胚、黄体などの数、同腹児数、胎児の体重や性比などに影響はなく、奇形の発生増加もなかったとされている。また、予備実験では 150 ppm (848 mg/m³)群で胎児 3 匹に脳ヘルニアもみられた (SIDS 2003)。

カ 遺伝毒性

- *In vitro* 試験系で、イソホロンは S9mix 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発せず、umu 試験も陰性であったが、Rec アッセイは S9mix 非添加で陽性であった。ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験は陰性であったが、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO)細胞を用いた姉妹染色分体交換試験は S9mix 非添加で陽性であった。マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)を用いた TK 試験は、S9mix 添加の有無にかかわらず陰性の結果 (短時間処理)と長時間処理 (S9 非添加)で陽性の結果が得られている。CHO 細胞を用いた染色体異常試験は S9mix 添加の有無にかかわらず陰性であったが、チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL/IU)では短時間処理で代謝活性化の有無にかかわらず、細胞毒性のみられない最高用量でのみ染色体異常を誘発した (MAK 1995) (環境省 2011)。
- *In vivo* 試験系では、イソホロンを経口投与したラットおよびマウスの肝臓および腎臓 (いずれも発がん標的臓器)で DNA 付加体形成はみられず、経口投

553
554
555

与または腹腔内投与したマウスの骨髄細胞で小核の誘発はなく、ショウジョウバエの伴性劣性致死試験も陰性であった (MAK 1995) (環境省 2011)。

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 35~10,000 µg/plate (±puramais9)	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA1538 10~5,000 µg/plate (±S9)	-
	umu試験	ネズミチフス菌 TA1535 100 µg/mL (±S9)	-
	Recアッセイ	枯草菌 H17、M45 100 µg/mL (-S9)	+
		100 µg/mL (+S9)	-
	不定期DNA合成試験	ラット肝細胞 4.6~368 µg/mL	-
	姉妹染色体分体交換試験	CHO細胞 5~1,000 µg/mL (-S9)	+
		50~1,600 µg/mL (+S9)	-
	TK試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>Tk</i> ^{+/+}) 400-1,200 µg/mL (-S9) 長時間処理	+
		マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>Tk</i> ^{+/+}) 120~1,200 µg/mL (-S9) 短時間処理	-
		82~820 µg/mL (+S9) 短時間処理	-
	染色体異常試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>Tk</i> ^{+/+}) 62.5~1,600 µg/mL (-S9)	+
		CHO細胞 250~1,600 µg/mL (-S9)	-
		750~1,500 µg/mL (+S9)	-
チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL/IU) 1,000~1,500 µg/mL (+S9)		+	
	1,000~1,250 µg/mL (-S9)	+	
	500~1,000 µg/mL (-S9) 24時間処理	-	
	500~750 µg/mL (-S9) 48時間処理	-	
<i>In vivo</i>	DNA付加体形成	F344ラットおよびB6C3F1マウス雌雄 肝臓、腎臓、[1,3,5- ¹⁴ C]-イソホロン 500 mg、経口投与	-

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
	小核試験	CFLPマウス、骨髄細胞、 450~1,800 mg/kg、2日間経口投与	-
		CD-1マウス雌雄各5匹、骨髄細胞 498 mg/kg、1回腹腔内投与	-
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ 2,000 ppm、混餌 12,500 ppm、注入	- -

- : 陰性 + : 陽性

556

557

558 キ 発がん性

559 吸入ばく露

560 • Wistar ラット雌雄各 10 匹、NZW ウサギ雌雄各 2 匹を 1 群とし、0、250
561 ppm(0、1,413 mg/m³) のイソホロンを 18 ヶ月間(8 時間/日、5 日/週) 吸入さ
562 せた結果、腫瘍の発生増加はなかった (ACGIH 2001)。

563

564 経口投与/経皮投与/その他の経路等

565 • F344/N ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、250、500 mg/kg 体重/日 のイソ
566 ホロンを 103 週間(5 日/週) 強制経口投与した結果、雄では 250 mg/kg 以上
567 の群で尿細管(腺腫または腺がん)(対照群 0/50、低用量群 3/50、高用量群 3/50)、
568 500 mg/kg 群で包皮腺 (がん)(対照群 0/50、低用量群 0/50、高用量群 5/50)、
569 膵臓 (腺房細胞腺腫)(対照群 4/50、低用量群 9/50、高用量群 6/50)でそれぞれ
570 腫瘍の発生率に有意な増加を認めた。雌では発生率の有意な増加を示した腫
571 瘍はなかった。これらの結果から、NTP は雄で発がん性を示す幾つかの証拠
572 (some evidence)があり、雌では発がん性の証拠はなかったと結論している
573 (NTP 1986)。

574 • B6C3F1 マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、250、500 mg/kg 体重/日 のイソ
575 ホロンを 103 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、雄では 500 mg/kg 群で
576 肝臓腫瘍 (腺腫またはがん)(対照群 18/48、低用量群 18/50、高用量群 29/50)、
577 非上皮系腫瘍の合計 (線維腫、肉腫、線維肉腫、神経線維肉腫)(対照群 6/48、
578 低用量群 8/50、高用量群 14/50)のそれぞれの発生率に有意な増加を認め、250
579 mg/kg 群ではリンパ腫 (対照群 7/48、低用量群 18/50、高用量群 5/50)、リン
580 パ腫または白血病の発生率 (対照群 8/48、低用量群 18/50、高用量群 5/50)に
581 有意な増加もみられた。雌では発生率に有意な増加を示した腫瘍はなかった。
582 これらの結果から、NTP は雄では証拠が不確実 (equivocal evidence)であっ
583 たが、雌では発がん性の証拠はなかったと結論している (NTP 1986)。

584

585 ク 神経毒性

586 吸入ばく露

587 • ラットおよびウサギに 7,000 ppm のイソホロンを 5 時間吸入させた結果、

588 昏睡状態となり死亡した (ATSDR 1989)。

589 ・ ラットの LC₅₀(4 時間ばく露)が 1,238 ppm であった試験で、ばく露中、ラッ
590 トは失調性および昏睡状態となり、ばく露後は行動抑制および不活発性を示
591 した (ATSDR 1989)。

592

593 経口投与/経皮投与/その他の経路等

594 ・ 5,000 mg/kg のイソホロンを経口投与したラットで、行動抑制、眼瞼下垂、
595 立ち直り反射の欠如および衰弱がみられた。4/5 匹は投与後 2 日以内に死亡
596 した。1,450 mg/kg で行動抑制が認められたが、2 日以内に回復した (ATSDR
597 1989)。

598 ・ NTP の 16 日間投与試験において、1,000 mg/kg/日を経口投与した B6C3F1
599 マウス雌雄で、投与後によるめき歩行がみられた (NTP 1986)。

600 ・ NTP の 13 週間投与試験で、1,000 mg/kg/日を経口投与した B6C3F1 マウス
601 で、投与後に行動緩慢と嗜眠性がみられた (ATSDR 1989)。

602 ・ ウサギ (4 匹)の皮膚に 3,160 mg/kg のイソホロンを 24 時間閉塞適用した結
603 果、1 匹で、顕著な行動抑制、努力呼吸、腹這い (sprawling)および反射低下
604 がみられた。

605

606 ケ その他の試験

607 ・ マウス胚細胞 (BALB/3T3)に 1.34~5.34mM のイソホロンを処置した結果、
608 2.67mM 以上で細胞形質転換を誘発した (MAK 1995)。

609

610 (2) ヒトへの影響 (疫学調査および事例)

611 ア 急性毒性

612 ・ イソホロンの臭気閾値は大気中で 0.20 ppm (1.1 mg/m³)である (ACGIH
613 2001)。

614 ・ ボランティア 11~12 人に 40、85、200、400 ppm のイソホロンを数分間ば
615 く露させた結果、200 ppm 以上では数人に吐き気や頭痛、眩暈、脱力感、酩
616 酊感、窒息感の訴えもみられた。40 および 85 ppm では麻酔作用は減少した
617 (ACGIH 2001)。

618

619 イ 刺激性および腐食性

620 ・ ボランティア 11~12 人に 40、85、200、400 ppm のイソホロンを数分間ば
621 く露させた結果、眼、鼻、喉の刺激症状がみられた。40 および 85 ppm では
622 刺激作用は減少した (ACGIH 2001)。

623 ・ 男女のボランティア 12 人に 10、25 ppm (57、141 mg/m³) のイソホロンを
624 15 分間吸入させた結果、25 ppm では眼、鼻、喉への刺激がみられ、70%の
625 人が臭気を感じしたが、10 ppm では大多数に不快感がなく、40%が臭気を感じ
626 した (Silverman et al. 1946) (環境省 2011)。

627 ・ 印刷工場の調査では、労働者 35 人中 27 人から眼や呼吸器、皮膚の刺激に関

628 する訴えがあり、眩暈の訴えもあった。2人の労働者で行った呼吸域の濃度調
629 査ではイソホロンの8時間加重平均値は0.7~14 ppm (4~79 mg/m³)であっ
630 したが、労働者はイソホロンのほかにもキシレン、ジクロロメタン、トルエンに
631 もばく露されており、イソホロンを含むこれらの溶剤が有害な濃度にあった
632 ためと結論された(環境省 2011)(Lee & Frederick 1982)。

633

634 ウ 感作性

635 ・ユニオンカーバイドの10人のボランティアにおいて感作性はみられなかった
636 (NTP 1986)。

637

638 エ 反復ばく露毒性(生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)
639 ・5~8ppmのイソホロンに1ヵ月間ばく露された労働者で疲労感や倦怠感の訴
640 えがあったが、換気の改善で1~4 ppmに低下すると訴えはなくなったとの
641 情報が企業からACGIHに寄せられた(ACGIH 2001)。

642 ・印刷工場の調査では、労働者35人中27人から眼や呼吸器、皮膚の刺激に関
643 する訴えがあり、眩暈の訴えもあった。2人の労働者で行った呼吸域の濃度調
644 査ではイソホロンの8時間加重平均値は0.7~14 ppm (4~79 mg/m³)であっ
645 したが、労働者はイソホロンのほかにもキシレン、ジクロロメタン、トルエンに
646 もばく露されており、イソホロンを含むこれらの溶剤が有害な濃度にあった
647 ためと結論された(環境省 2011)(NIOSH 1981)。

648

649 オ 生殖毒性

650 ・調査した範囲内では、報告はない。

651

652 カ 遺伝毒性

653 ・調査した範囲内では、報告はない。

654

655 キ 発がん性

656 ・調査した範囲内では、報告はない。

657

658 発がんの定量的リスク評価

659 US EPAは、F344/Nラットを用いたイソホロンの103週間経口投与による発
660 がん性試験で、雄にみられた包皮腺の腫瘍の発生増加の結果から、スロー
661 プファクターを 9.5×10^{-4} (mg/kg・日)⁻¹、飲水ユニットリスクを 2.7×10^{-8}
662 (ug/L)⁻¹としている(週5日投与を7日投与に、ヒトおよび雄ラットの平均体
663 重を各々70 kg、0.4 kg、種間換算係数を $(70/0.4)^{1/3}$ として換算)(IRIS
664 2003)。吸入によるユニットリスクに関する情報は、調査した範囲内ではな
665 い。

666

667 発がん性分類

668 IARC : 情報なし (IARC) (2016 年 7 月 11 日検索)
669 産衛学会 : 情報なし(産衛 2015)
670 EU CLP : 2 (EU CLP) (2016 年 7 月 11 日検索)
671 NTP 13th : 情報なし(NTP 2014) (2016 年 7 月 11 日検索)
672 ACGIH : A3 (1995 年)(ACGIH 2015)
673 DFG : 3B (1995 年)(MAK2015)
674 EPA : C (IRIS 2003)

675
676

ク 神経毒性

- 677 ・ ボランティア 11~12 人に 40、85、200、400 ppm のイソホロンを数分間ば
678 く露させた結果、200 ppm 以上では数人に吐き気や頭痛、眩暈、脱力感、酩
679 酊感、窒息感の訴えもみられた。40 および 85 ppm では刺激症状や麻酔作用
680 は減少した。この結果より、著者らは、200 ppm および 400 ppm でのみ警告
681 に有用であるとしている (ACGIH2001)。
- 682 ・ 5~8 ppm のイソホロンに 1 ヶ月間ばく露された労働者で疲労感や倦怠感の
683 訴えがあったが、換気の改善で 1~4 ppm に低下すると訴えはなくなったと
684 の情報が企業から ACGIH に寄せられた (ACGIH 2001)。
- 685 ・ 印刷工場の調査では、労働者 35 人中 27 人から眩暈の訴えがあった。2 人の
686 労働者で行った呼吸域の濃度調査ではイソホロンの 8 時間加重平均値は 0.7
687 ~14 ppm (4~79 mg/m³)であったが、労働者はイソホロンのほかにもキシレ
688 ン、ジクロロメタン、トルエンにもばく露されており、イソホロンを含むこれ
689 らの溶剤が有害な濃度にあったためと結論された (環境省 2011) (Lee &
690 Frederick 1982)。

691
692

(3) 許容濃度の設定

693 ACGIH TLV-TWA : TLV-Ceiling 5 ppm (28 mg/m³) (1976 年設定) (ACGIH
694 2015)

695 根拠 : Silverman らの報告とイソホロンの職場の気中 TWA 濃度が 5~8
696 ppm では疲労感や倦怠感がみられ、1~4 ppm に減少すると刺激の訴え
697 もみられなくなるという報告に基づき、イソホロンの TLV 天井値とし
698 て 5 ppm が勧告された。NTP の報告は、"some"あるいは"equivocal"の
699 発がん性の証拠と結論しているが、雄ラットの腎臓腫瘍は α -2 マイクロ
700 グロブリン誘発腎障害によるとみられるため、ACGIH は職場の危険を
701 評価するデータとして重要ではないと考えている。雄 F344 ラットに腎
702 障害を起こす物質は、肝臓型の低分子量蛋白を合成できない系統のラッ
703 ト (NCI-Black-Reiter)においては腎障害を起こさない。著者は、 α -2 マ
704 イクログロブリンがイソホロンにばく露されたラットにみられた腎疾
705 患の発生原因であり、雄ラットに特異的であると結論している。マウス
706 にみられた腫瘍のわずかな増加は重要ではない。NTP のヒストリカルデ
707 ータベースでは、これらの腫瘍は高頻度に発生し、バラツキもあること、

708 雌マウスおよび雌雄ラットではこれらの腫瘍発生はみられないことか
709 ら、これらの腫瘍発生はイソホロン投与と無関係であることが示唆され
710 る。この結論は同じデータをレビューした EU の専門家グループが公表
711 した結論と同じである。遺伝毒性のほとんど完全な陰性結果から、イソ
712 ホロンは直接的な発がん物質ではなさそうであり、発がんポテンシャル
713 は、プロモーション、細胞分裂促進あるいは他のおそらく閾値のある機
714 序を介しているであろう。したがって、A3 (確認された動物発がん性因
715 子であるが、ヒトとの関連は不明)の表記が勧告された。Skin あるいは
716 SEN 表記、あるいは TLV-STEL を勧告する十分なデータはない。

717

718 日本産業衛生学会：設定なし(産衛 2015)

719

720 DFG MAK : 2 ppm (11 mg/m³) (1995 年設定) (MAK 2015)

721 根拠：ヒトにおける強い刺激性と動物試験における腎臓障害 (NOEL 25
722 ppm)のため、イソホロンの許容値として 5 ppm が 1976 年に設定され
723 た。暫定的に実施された発がん性試験において、雄ラットに腎尿細管細
724 胞の腺腫およびがんの発生率増加がみられたが、ヒストリカルコントロ
725 ールの範囲内であった。これらの腫瘍は α -2 マイクログロブリン (図 2
726 参照)が関与した雄ラット特有の機序によると考えられ、ヒトには関連し
727 ない。同様にラットの包皮腺がんの発生も α -2 マイクログロブリンが関
728 与している。睪外分泌部の腺腫の発生は α -2 マイクログロブリンでは説
729 明できない。これらの腫瘍は Life Table Test で有意であったが、発生率
730 はヒストリカルコントロールの範囲内であった。しかし、試験終了時の
731 発生率は用量依存的に増加した。雄マウスの高用量群では肝臓腫瘍の発
732 生率が有意に増加し、ヒストリカルコントロールを超えていた。雄マウ
733 スの肝臓において非腫瘍性の病変がみられることから、この毒性作用が、
734 がん発生に関与しているかもしれない。雌マウスでは試験終了時に肝臓
735 腫瘍の発生率の用量依存的な増加がみられたが、非腫瘍性病変はコント
736 ロールと比較して減少していた。雄マウスにおいて間葉腫がみられ、腫
737 瘍発生率はヒストリカルコントロールの範囲を超えて高かった。低用量
738 でしばしばみられたリンパ腫および白血病の原因は明らかではない。こ
739 の研究ではイソホロンに遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験に
740 において、動物の生存率は低く、二種の動物の複数の部位で腫瘍発生率は
741 ヒストリカルコントロールを上回る程度であった。それゆえ、イソホロ
742 ンは MAK および BAT 値リストの IIIB に分類された。ヒトにおける強
743 い刺激性から、イソホロンの MAK 値は 2 ppm、ピークばく露限度カテ
744 ゴリーは I が導き出された。ヒトにおいて催奇形性作用の報告はなく、
745 ラットおよびマウスにおいて 115 ppm でも胎児毒性および催奇形性作
746 用はみられず、僅かに母体毒性がみられたことから、イソホロンは妊娠
747 リスクグループ C に分類された (MAK 1995)。

748
749
750
751

NIOSH REL : 4 ppm (23 mg/m³) (NIOSH) (2016 年 7 月 11 日検索)
OSHA PEL : TWA 25 ppm (140 mg/m³) (NIOSH) (2016 年 7 月 11 日検索)
UK : ST 5ppm (29 mg/m³) (UK HSE 2011)

引用文献

- (ACGIH 2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs and BELs with 7th Edition Documentation.(CD-ROM 2015)
- (ACGIH 2015) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : TLVs and BELs (Booklet 2015)
- (ATSDR 1989) U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Toxicological Profile for isophorone (1989)
- (EU CLP) Summary of Classification and Labelling
Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation) :isophorone
(<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/clp-inventory-database/-/discli/details/56300>)
- (EHC 1995) WHO/IPCS : Environmental Health Criteria (環境保健クライテリア)
:Isophorone (1995)
(<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc174.htm>)
- (ICSC 2000) International Programme on Chemical Safety
(WHO/IPCS) : International Chemical Safety Cards
ICSC:0169 ISOPHORONE:
国際化学物質安全性カード ICSC 番号:0169 イソホロン
- (IRIS 2003) U. S. Environmental Protection Agency : Integrated Risk Information System(IRIS)、 Isophorone; CASRN 78-59-1
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm>)
- (Lee & Frederick 1982) Lee SA and L. Frederick L. NIOSH health hazard evaluation report no. HHE80-103-827 (1982)
- (MAK 2015) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): List of MAK and BAT Values 2015
- (MAK 1995) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG):Isophoron [MAK Value Documentation in German language, 1995]

(<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb7859d0021/pdf>)

- (NIOSH) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards , Isophorone
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0355.html>)
- (NTP 1986) National Toxicology Program (NTP:米国国家毒性プログラム): NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of Isophorone (CAS NO. 78-59-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies) (TR 291) (1986)
- (NTP 2014) National Toxicology Program (NTP):13th Report on Carcinogens (2014)
(<http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/roc13/index.html>)
- (RTECS 2009) US NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS), 2 - Cyclohexen - 1 - one, 3,5,5 - trimethyl - #: GW7700000 (update2009)
- (SIDS 2003) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) : SIDS Initial Assessment Profile 3,5,5-trimethylcyclohex-2-enone (Isophorone) (2003)
(<http://www.inchem.org/documents/sids/sids/78591.pdf>)
- (Silverman et al. 1946) Silverman L, Schulte HF, First MW. Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. J Ind Hyg Toxicol 28:262-266 (1946).
- (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 2011) 環境省環境リスク評価室 : 化学物質の環境リスク初期評価(第9巻) [2]イソホロン
(<http://www.env.go.jp/chemi/report/h23-01/pdf/chpt1/1-2-2-02.pdf>)
- (経産省 2016) 経済産業省 : 優先化学物質等の製造・輸入数量(H26年度実績)
- (産衛 2015) 日本産業衛生学会 : 許容濃度等の勧告(2015年度)、産業衛生学雑誌 57巻(2015)

別添4：標準測定分析法

753 物質名：イソホロン

化学式：C ₉ H ₁₄ O		分子量：138.21	CASNo: 78-59-1
許容濃度等： ACGIH：STEL Ceiling 5 ppm (1992) NIOSH：REL TWA 4 ppm		物性等 沸 点：213～214℃ 融 点：-8.0℃ 蒸気圧：40 Pa (20℃) 形 状：常温・常圧で無色の液体。	
別名 3,5,5-トリメチル-2-シクロヘキセン-1-オン			
サンプリング		分析	
サンプラー：球状活性炭No.258 (100 mg/50 mg)、ガステック製 サンプリング流量：0.1 L/min サンプリング時間：4 時間 (24 L) 保存性：冷蔵 (4℃) で少なくとも 6 日間保存可能であることを確認。 ブランク：検出せず		分析方法：ガスクロマトグラフ質量分析法 (GC/MS) 脱着：ジクロロメタン1 mL 30 min静置 (時々振とう) 機器：Agilent 6890N/5973MSD <GC部> カラム：Stabilwax 内径0.5 μm×膜厚0.25 μm×長さ30 m 注入口温度 250℃ インターフェース温度 260℃ 昇温：40℃(1 min)→20℃/min→230℃ 注入法：スプリット (50:1) キャリアガス：He 1.2 mL/min	
精度		<MS部>	
脱着率；添加量 0.534 μgの場合 98.1% 5.34 μgの場合 98.4% 1161 μgの場合 99.6%		イオン化法：EI イオン化電圧：70 eV 測定モード：SIM 測定質量数 (m/z) イソホロン：定量イオン138 (確認用82) イソホロン-d8：定量イオン146 (確認用88) 検量線：内部標準法 (範囲：0.446～223 μg/mL)	
回収率； 添加量0.534 μg (0.004 ppm) の場合97.1% 5.34 μg (0.04 ppm) の場合 91.1% 1161 μg (8 ppm) の場合 98.5% カッコ内は空气中濃度 (4時間採気)		リテンションタイム：8.5 min (イソホロン、イソホロン-d8は分離できない)	
定量下限 (10SD) 0.0884 μg/mL 0.00066 ppm(v/v) 1/6060E*(採気量；24 L) 0.016 ppm(v/v) 1/250E* (採気量；1 L) ※:1E=4ppm(NIOSH REL TWA)とした場合 検出下限 (3SD) 0.0265 μg/mL 0.00020 ppm(v/v) (採気量；24 L) 0.0047 ppm(v/v) (採気量；1 L)			

適用：個人ばく露濃度測定、作業環境測定

妨害：なし

文献：

1. 化学物質の環境リスク評価 第6巻、環境省環境保健部環境リスク評価室
2. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH):ISOPHORONE: METHOD 2508 (1994)
3. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH):ISOPHORONE: METHOD 2556 (2003)
4. 平成19年度化学物質分析法開発調査報告書(環境省)