

リスク評価書（案）
（有害性評価部分）
イソホロン
（Isophorone）

目 次

本文	1
別添1 有害性総合評価表	8
別添2 有害性評価書	14

1 1 物理化学的性質

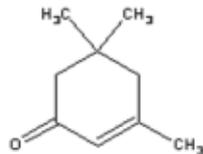
2 (1) 化学物質の基本情報

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: 250×60/10×1/1,000=1.5 mg/ m³

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

70 健康影響

- 71 ・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
72 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
73 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。
- 74 ・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
75 ロンのばく露では麻酔作用によって動物は死亡する。
- 76 ・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
77 い肺のうっ血がみられた。
- 78 ・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
79 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。
- 80 ・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、
81 肺、腎臓、副腎およびすい臓にうっ血がみられた。

82

83 ○皮膚刺激性／腐食性：あり

84 根拠：

- 85 ・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
86 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。
- 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あ
90 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
91 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、
92 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
93 有害な濃度に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 時間
95 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
96 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せ
103 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 分間吸
105 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、ジクロ
109 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
110 濃度に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匹に混濁がみられ、
112 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
113 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
114 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か
130 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90
138 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
139 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 mg/m³)
154 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
155 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
156 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
157 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
158 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
159 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
160 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
161 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す
171 る。ヒトでの報告はない。他機関 (MAK、ACGIH、SIDS、IPCS EHC)もイソホ
172 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あ
177 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
178 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に
187 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、高頻度で発生
196 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
197 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
198 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
199 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
200 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
201 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
202 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
203 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た
211 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
212 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
213 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
214 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。これ
215 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
216 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
217 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
218 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
219 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
220 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
221 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
222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
223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
224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
225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
226 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
227 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
228 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
229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
230娠リスクグループ C に分類された (MAK 1995)。

231
232 NIOSH REL : 4 ppm (23 mg/m³)
233 OSHA PEL : TWA 25 ppm (140 mg/m³)
234 UK : ST 5 ppm (29 mg/m³)

235
236 (4) 評価値

237 ○一次評価値 : なし

238 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
239 ベルが二次評価値の十分の一以上であるため。

240 ※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、
241 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。

242

243 ○二次評価値 : 5 ppm (28 mg/m³)

244 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。

245 ※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
246 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
247 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」
248 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
249 採用している。

有害性総合評価表

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、25ppm 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

有害性の種類	評価結果
	<p>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</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、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、25ppm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。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。 ・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>
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>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>

有害性の種類	評価結果
	<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>
オ 生殖毒性	<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> <p>不確実係数 UF=10</p> <p>根拠：種差(10)</p> <p>評価レベル=3.75 ppm (21.2 mg/m³)</p> <p>計算式：50×6/8×1/10=3.75 ppm</p>
カ 遺伝毒性	遺伝毒性：なし

有害性の種類	評 価 結 果
	<p>根拠： <i>In vitro</i>、<i>in vivo</i> 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</p> <p>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</p> <p>根拠： 遺伝毒性なしの為</p> <p>閾値ありの場合</p> <p>LOAEL=250 mg/kg 体重/日</p> <p>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</p> <p>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)</p> <p>計算式： 250×60/10×1/1,000=1.5 mg/ m³</p> <p>閾値なしの場合</p> <p>吸入によるユニットリスクの報告なし。</p>
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 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>

有害性の種類	評価結果
	評価レベル＝4 ppm (22.6mg/m ³)
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> <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。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</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>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) OSHA PEL : TWA 25 ppm (140 mg/m³) UK : ST 5 ppm (29 mg/m³)</p>

251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282

有害性評価書

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：C₉H₁₄O

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	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)

(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

4. 健康影響

283 【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

284 吸収

- 285 ・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を調べたと
286 ころ、10 分後に 0~102 µg/mL、30 分後に 75~141 µg/mL、1 時間後に 88~94 µg/mL、2
287 時間後に 70~77 µg/mL となり、21 時間後には 0.5 µg/mL 以下にまで低下した (環境省
288 2011)。

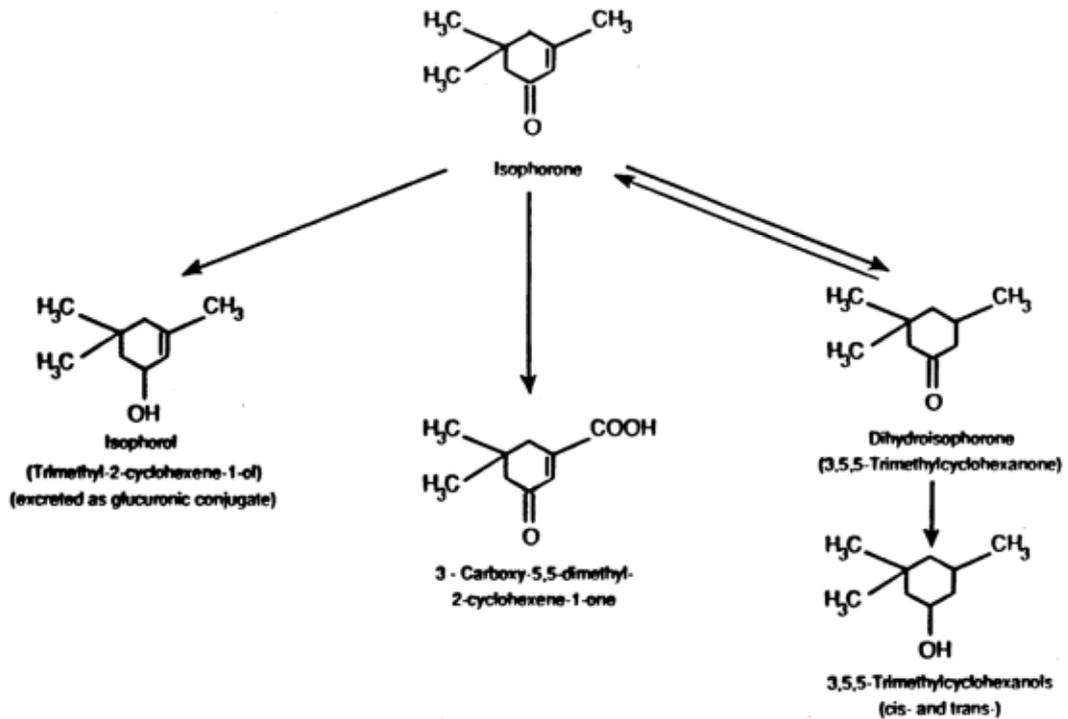
289 分布

- 291 ・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、体内に広く分布し、
292 主要な臓器中濃度は 1.5~74 µg/g の範囲にあり、いずれもばく露直後の濃度が 1.5、3 時間
293 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したのに対し、雌での減少は緩や
294 かであった。イソホロンの血液/空気の分配係数は 2,349 (37°C)であったことから、肺から容
295 易に吸収されると考えられた (ATSDR 1989) (環境省 2011)。
- 296 ・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、肝臓 (3.7%)、
297 腎臓 (1.1%)、包皮腺 (0.7%)、精巣、脳、肺の順で放射活性の分布がみられた (環境省 2011)。
- 298 ・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 時間以内
299 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中濃度は胃 6,213 µg/g、
300 膵臓 2,388 µg/g、副腎 1,513 µg/g、脾臓 1,038 µg/g、肝臓 613 µg/g、脳 378 µg/g、肺 383 µg/g、
301 心臓 387 µg/g、腎臓 465 µg/g、精巣 275 µg/g、卵巣 471 µg/g であった。ウサギでは胃 5,395
302 µg/g、副腎 1,145 µg/g、卵巣 3,000 µg/g、脾臓 545 µg/g、肝臓 515 µg/g、腎臓 295 µg/g、心
303 臓 260 µg/g、肺 50 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、
304 48 時間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った
305 (環境省 2011)。

306 代謝

- 308 ・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や尿中に排
309 出されるが、残りは代謝されて主に尿中に排泄される。イソホロンの主要な代謝経路として、
310 a) メチル基の酸化による 5,5-ジメチルシクロヘキセ-1-エン-3-オン-1-カルボン酸の生成、b)
311 第 2 級アルコールへのケトン基の還元によるイソホロール (3,5,5-トリメチルシクロヘキセ-
312 2-エン-1-オール)の生成とそのグルクロン酸抱合、c) シクロヘキセン環の水素化によるジヒ
313 ドロイソホロン (3,5,5-ト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
314 ソホロンはさら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
315 体も生成する。このうち、ラットの尿ではジヒドロイソホロンが多く、ウサギではイソホ
316 ロールが多かった (ATSDR 1989) (環境省 2011)。
- 317 ・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、グルタチオン濃度は 4 時間
318 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、精巣上体の精子で
319 エチルメタンスルホネートが誘発するアルキル化の増強作用がみられたことから、グルタチ
320 オンの減少は生殖細胞の突然変異を増強するメカニズムである可能性が示されたと報告され
321 ているが、これはグルタチオンがイソホロンの代謝に重要な役割を果たしていることも示唆
322 している (環境省 2011)。

323 ・ 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活性の分布
 324 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 マイクログロブリンが約 300 倍、
 325 その mRNA が約 3 倍多く存在すること、イソホロンや代謝物のイソホロール、ジヒドロイ
 326 ソホロンは α -2 マイクログロブリンと結合して硝子滴を生成することから、 α -2 マイクログ
 327 ロブリンがイソホロンや代謝物と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
 328 省 2011）。



329

330

図 イソホロンの代謝の概要 (ATSDR(1989)より引用)

331

332

333 排泄

334 ・ 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、呼気中への未変化体
 335 の排泄は少なく(110 μ g)、2.5~3 時間後には 30 μ g にまで減少した（環境省 2011）。

336 ・ 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 時間後ま
 337 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)が排泄された（環境
 338 省 2011）。

339

340 (1) 実験動物に対する毒性

341 ア 急性毒性

342 致死性

343 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 (RTECS 2009)
 344 (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

	マウス	ラット	ウサギ
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

345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378

健康影響

- ・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 (ACGIH 2001)。
- ・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 (ACGIH 2001)。
- ・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 (ACGIH 2001)。
- ・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 (ACGIH 2001)。

イ 刺激性および腐食性

- ・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 (EHC 1995)。
- ・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 (EHC 1995)。
- ・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 日間でかなりの回復がみられた (EHC 1995)。
- ・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 (EHC 1995)。
- ・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%呼吸数抑制濃度)は、158.7 mg/m³ (27.8 ppm)であった (EHC 1995)。
- ・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)。

ウ 感作性

- ・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 (EHC 1995)。呼吸感作性に関する知見はなかった。

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)

379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418

吸入ばく露

- 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/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）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。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 1995）。
- Wistar ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、25、50、100、200、500 ppm（0、141、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/週）させた結果、50 ppm 以上の群の腎うっ血、ボーマン嚢拡張、曲尿細管上皮の混濁腫脹、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。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（NTP 1986）（ACGIH 2001）。ATSDR は不適切なデータとしてばく露レベル評価には採用していない（ATSDR 1989）。
- Wistar ラット雌雄各 10 匹、を 1 群とし、0、250 ppm（0、1,413 mg/m³）のイソホロンを 18 ヶ月間（8 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、眼や鼻粘膜で刺激症状がみられ、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）（環境省 2011）。EHC はこの試験には制約があるとしている。SIDS は病理組織の記載が不十分としている（EHC 1995）（SIDS 2003）。
- Swiss マウス雄 10 匹を 1 群とし、0、30、90 ppm（0、163、508 mg/m³）のイソホロンを 4、9、14 日間（6 時間/日）吸入させて気管、肺、鼻腔を調べた結果、組織に影響はみられなかった（環境省 2011）。
- 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 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ている（EHC 1995）（SIDS 2003）。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 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、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、実際の投与量について疑問視されている（環境省 2011）（IRIS 2003）。

- 419 • 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、500、1,000mg/kg
420 体重/日 を 13 週間(5 日/週) 強制経口投与した結果、1,000 mg/kg 群で投与後に活動低
421 下や嗜眠がみられ、1,000 mg/kg 群の雌 1 匹が死亡し、雄で 5%の体重増加の抑制がみ
422 られた。しかし、主要臓器の組織に影響はなかった(NTP 1986) (環境省 2011)。
- 423 • F344/N ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、250、500 mg/kg 体重/日のイソホロンを 103
424 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、500 mg/kg 群では雄で試験期間を通して 5%、雌
425 では 2 年目に 5~8%の体重増加の抑制がみられ、雄ラットの生存率は有意に低かった。
426 また、雄では 250 mg/kg 以上の群で尿細管の石灰化、尿細管および腎盂の上皮の過形成、
427 副腎皮質の脂肪変性、雌では 250 mg/kg 以上の群で腎症の発生増加がみられた以外には
428 投与に関連した病変の発生はなかった (NTP 1986) (ACGIH 2001) (環境省 2011)。
- 429 • 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、1,000
430 mg/kg 体重/日を 13 週間(5 日/週) 強制経口投与した結果、1,000 mg/kg 群で雌 3 匹が死
431 亡し、雄で 10%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はなかつ
432 た (NTP 1986) (環境省 2011)。
- 433 • B6C3F1 マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、250、500 mg/kg 体重/日のイソホロンを 103
434 週間(5 日/週) 強制経口投与した結果、雌雄で 2 年目に 5~8%の体重増加の抑制がみら
435 れ、雄では 250 mg/kg 以上の群で肝臓の凝固壊死および巨細胞化を認め、腫瘍の発生も
436 あったが、雌では投与に関連した病変の発生はなかった (NTP 1986) (環境省 2011)。
- 437 • ビーグル犬雌雄各 4 匹を 1 群とし、0、35、75、150 mg/kg 体重/日のイソホロンを 90
438 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みられた以外に、一
439 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かった。剖検では臓器の相対重
440 量に変化はみられず、組織学的所見にも影響はみられなかった (EHC 1995)。

441

442 オ 生殖毒性

443 吸入ばく露

- 444 • 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
445 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
446 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
447 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
448 2011)。
- 449 • F344 ラット雌 22 匹を 1 群とし、0、25、50、115 ppm (0、141、283、650 mg/m³) の
450 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
451 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
452 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
453 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
454 (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)
455 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
456 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
457 ヘルニアもみられた (環境省 2011)。
- 458 • 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

459 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
 460 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
 461 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
 462 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
 463 に脳ヘルニアもみられた (SIDS 2003)。

464

465 カ 遺伝毒性

- 466 • *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
 467 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
 468 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
 469 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
 470 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
 471 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
 472 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
 473 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
 474 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)
 475 (環境省 2011)。
- 476 • *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
 477 (いずれも発がん標的臓器)で DNA 付加体形成はみられず、経口投与または腹腔内投与し
 478 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
 479 であった (MAK 1995) (環境省 2011)。

480

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)	+	
		-	

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
	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	- -
		マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>Tk</i> ^{+/+}) 62.5~1,600 µg/mL (-S9)	+
	染色体異常試験	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	-
	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

481

482

483 キ 発がん性

484 吸入ばく露

485 ・ 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 ppm(0、1,413
486 mg/m³) のイソホロンを 18 ヶ月間(8 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、腫瘍の発生増
487 加はなかった (ACGIH 2001)。

488

489 経口投与/経皮投与/その他の経路等

490 ・ F344/N ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、250、500 mg/kg 体重/日 のイソホロンを
491 103 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
492 たは腺がん)(対照群 0/50、低用量群 3/50、高用量群 3/50)、500 mg/kg 群で包皮腺(が
493 ん)(対照群 0/50、低用量群 0/50、高用量群 5/50)、膵臓(腺房細胞腺腫)(対照群 4/50、
494 低用量群 9/50、高用量群 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

495 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
496 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
497 している (NTP 1986)。

498 ・ B6C3F1 マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、250、500 mg/kg 体重/日 のイソホロンを
499 103 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、雄では 500 mg/kg 群で肝臓腫瘍 (腺腫また
500 はがん) (対照群 18/48、低用量群 18/50、高用量群 29/50)、非上皮系腫瘍の合計 (線維腫、
501 肉腫、線維肉腫、神経線維肉腫) (対照群 6/48、低用量群 8/50、高用量群 14/50)のそれぞ
502 れの発生率に有意な増加を認め、250 mg/kg 群ではリンパ腫 (対照群 7/48、低用量群
503 18/50、高用量群 5/50)、リンパ腫または白血病の発生率 (対照群 8/48、低用量群 18/50、
504 高用量群 5/50)に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
505 った。これらの結果から、NTPは雄では証拠が不確実 (equivocal evidence)であったが、
506 雌では発がん性の証拠はなかったと結論している (NTP 1986)。

507

508 ク 神経毒性

509 吸入ばく露

510 ・ 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、昏睡状態とな
511 り死亡した (ATSDR 1989)。

512 ・ 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、ラットは失調性
513 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した (ATSDR 1989)。

514

515 経口投与/経皮投与/その他の経路等

516 ・ 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、立ち直り反
517 射の欠如および衰弱がみられた。4/5 匹は投与後 2 日以内に死亡した。1,450 mg/kg で行
518 動抑制が認められたが、2 日以内に回復した (ATSDR 1989)。

519 ・ 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 マウス雌雄
520 で、投与後によるめき歩行がみられた (NTP 1986)。

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

523 ・ 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果、1 匹で、
524 顕著な行動抑制、努力呼吸、腹這い (sprawling)および反射低下がみられた。

525

526 ケ その他の試験

527 ・ 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、2.67mM 以
528 上で細胞形質転換を誘発した (MAK 1995)。

529

530 (2) ヒトへの影響 (疫学調査および事例)

531 ア 急性毒性

532 ・ 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 2001)。

533 ・ 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
534 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

535 みられた。40 および 85 ppm では麻酔作用は減少した (ACGIH 2001)。

536

537 イ 刺激性および腐食性

538 ・ 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
539 結果、眼、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
540 (ACGIH 2001)。

541 ・ 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
542 させた結果、25 ppm では眼、鼻、喉への刺激がみられ、70%の人が臭気を感知したが、
543 10 ppm では大多数に不快感がなく、40%が臭気を感知した (Silverman et al. 1946) (環
544 境省 2011)。

545 ・ 印刷工場の調査では、労働者 35 人中 27 人から眼や呼吸器、皮膚の刺激に関する訴えが
546 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査ではイソホロンの 8
547 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
548 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
549 れらの溶剤が有害な濃度にあつたためと結論された (環境省 2011) (Lee & Frederick
550 1982)。

551

552 ウ 感作性

553 ・ 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 (NTP
554 1986)。

555

556 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)

557 ・ 5～8ppm 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つ
558 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
559 ACGIH に寄せられた (ACGIH 2001)。

560 ・ 印刷工場の調査では、労働者 35 人中 27 人から眼や呼吸器、皮膚の刺激に関する訴えが
561 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査ではイソホロンの 8
562 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
563 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
564 れらの溶剤が有害な濃度にあつたためと結論された (環境省 2011) (NIOSH 1981)。

565

566 オ 生殖毒性

567 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

568

569 カ 遺伝毒性

570 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

571

572 キ 発がん性

573 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

574

575 発がんの定量的リスク評価

576 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がん性試験
577 で、雄にみられた包皮腺の腫瘍の発生増加の結果から、スロープファクターを 9.5×10^{-4}
578 (mg/kg・日)⁻¹、飲水ユニットリスクを 2.7×10^{-8} (ug/L)⁻¹としている（週5日投与を7日投
579 与に、ヒトおよび雄ラットの平均体重を各々70 kg、0.4 kg、種間換算係数を(70/0.4)^{1/3}
580 として換算）(IRIS 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
581 ではない。

582
583 発がん性分類

584 IARC：情報なし (IARC) (2016年7月11日検索)
585 産衛学会：情報なし(産衛2015)
586 EU CLP：2 (EU CLP) (2016年7月11日検索)
587 NTP 13th：情報なし(NTP 2014) (2016年7月11日検索)
588 ACGIH：A3 (1995年)(ACGIH 2015)
589 DFG：3B (1995年)(MAK2015)
590 EPA：C (IRIS 2003)

591
592 ク 神経毒性

- 593 ・ 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
594 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
595 みられた。40 および 85 ppm では刺激症状や麻酔作用は減少した。この結果より、著者
596 らは、200 ppm および 400 ppm でのみ警告に有用であるとしている (ACGIH2001)。
- 597 ・ 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
598 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
599 ACGIH に寄せられた (ACGIH 2001)。
- 600 ・ 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 人の労働者で行
601 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
602 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
603 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にあったためと
604 結論された (環境省 2011) (Lee & Frederick 1982)。

605
606 (3) 許容濃度の設定

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

608 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
609 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
610 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
611 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
612 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
613 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
614 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-

615 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globulinが
616 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
617 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
618 い。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に発生し、バラ
619 ツキもあること、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
620 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
621 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
622 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
623 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
624 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
625 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
626 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。

627
628 日本産業衛生学会：設定なし(産衛 2015)

629
630 **DFG MAK : 2 ppm (11 mg/m³) (1995 年設定) (MAK 2015)**

631 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、
632 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
633 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
634 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
635 クログlobulin (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
636 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globulinが関
637 与している。腺外分泌部の腺腫の発生は α -2 マイクロglobulinでは説明できない。
638 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
639 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
640 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
641 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
642 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
643 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
644 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
645 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
646 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
647 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
648 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、
649 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
650 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
651 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
652 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
653 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)。

- 655 NIOSH REL : 4 ppm (23 mg/m³) (NIOSH) (2016 年 7 月 11 日検索)
- 656 OSHA PEL : TWA 25 ppm (140 mg/m³) (NIOSH) (2016 年 7 月 11 日検索)
- 657 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/cl-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:// http://www.inchem.org/documents/sids/sids/78591.pdf](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](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)