

# リスク評価書

No. 109 (初期)

## イソホロン (Isophorone)

### 目次

本文	2
別添1 有害性総合評価表	13
別添2 有害性評価書	19
別添3 ばく露作業報告集計表	33
別添4 標準測定分析法	34

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

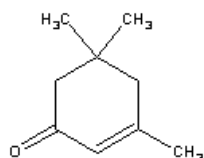
3 名称：イソホロン

4 別名：ISOPHORONE、1,1,3-Trimethyl-3-cyclohexene-5-one、3,5,5-Trimethylcyclohex-2-enone、

5 Isoacetophorone

6 化学式：C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O

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（名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物）第49号

12 (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

比重（水=1）：0.92

沸点：215℃

蒸気圧：40 Pa (20℃)

蒸気密度（空気=1）：4.8

融点：-8℃

引火点（C.C.）：84℃

発火点：460℃

爆発限界（空气中）：0.8～3.8 vol%

溶解性（水）：1.2 g/100 mL (25℃)

オクタン/水分配係数 log Pow：1.67

換算係数：

1 ppm=5.65 mg/m<sup>3</sup> (25℃)

1 mg/m<sup>3</sup>=0.177 ppm (25℃)

13 (3) 物理的・化学的危険性

14 ア 火災危険性：可燃性。

15 イ 爆発危険性：84℃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。

16 ウ 物理的危険性：-

17 エ 化学的危険性：強力な酸化剤、強塩基、アミンと反応する。

18 (4) 製造・輸入量、用途等

19 製造・輸入量：1,653 t (2017年/化審法)

20 用途：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、特殊塗料・印刷インク、

21 樹脂・ポリマーの溶剤、化学物質の中間体、除草剤中の溶剤

22 製造業者：情報なし

23 2 有害性評価の結果（別添1及び別添2参照）

24 (1) 発がん性

25 ○ ヒトに対する発がん性が疑われる

26 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  
27 はA3、EU CLIPは2、DFGは3B、EPAはCに分類している。

28

29 (各評価区分)

30 IARC：設定なし

31 産衛学会：設定なし

32 EU CLP：2

33 NTP 14<sup>th</sup>：設定なし

34 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）（設定  
35 年:1995）

36 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不十  
37 分）（設定年:1995）

38 EPA：C（ヒトでのデータがなく、動物実験で限定的な証拠）

39

40 閾値の有無：あり

41 根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

42 LOAEL=250 mg/kg体重/日

43 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）  
44 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）  
45（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  
46 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  
47 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  
48 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。

49

50 不確実係数 UF=1,000

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

52 評価レベル=0.27 ppm (1.5 mg/ m<sup>3</sup>)

53 計算式：250×60/10×1/1,000=1.5 mg/ m<sup>3</sup>

54

55 発がんの定量的リスク評価：調査した範囲で報告なし

56 (2) 発がん性以外の有害性

57 ○急性毒性

58 致死性

59 ラット

60 吸入毒性：LC<sub>50</sub>=7,000 mg/m<sup>3</sup>(1,239 ppm)/4h

61 経口毒性：LD<sub>50</sub>=1,870 mg/kg体重

62 経皮毒性：LD<sub>50</sub>=1390 mg/kg体重

63 マウス

64 吸入毒性：LCLo=>3,500 mg/m<sup>3</sup> (619 ppm)/6h

65 経口毒性：LD<sub>50</sub>=2,200 mg/kg体重

66 ウサギ

67 経口毒性：LD<sub>50</sub>=1,420 mg/kg体重

68 経皮毒性：LD<sub>50</sub>=1,500 μL(1,380 mg)/kg体重

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た  
72 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  
73 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い  
77 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 LD<sub>50</sub> 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た  
86 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/m<sup>3</sup>)のイソホロンを 15 分間吸入  
88 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っ  
90 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～  
91 14 ppm (4～79 mg/m<sup>3</sup>)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  
92 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  
93 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 時間適  
95 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  
96 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 時間適  
98 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た  
103 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/m<sup>3</sup>)のイソホロンを 15 分間吸入

- 105           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。2 人の
- 107           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
- 108           ~79 mg/m<sup>3</sup>) 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、
- 109           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にあった
- 110           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、若
- 112           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
- 113           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
- 114           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 時間後
- 116           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：調査した範囲で報告なし

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/m<sup>3</sup>)

128       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

129           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

130           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/m<sup>3</sup>)

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ら

139           れなかった。

140

141       不確実係数 UF = 10

142       根拠：種差(10)

143       評価レベル = 90 mg/m<sup>3</sup> (15.9 ppm)

144       計算式：150×60/10×1/10 = 90 mg/m<sup>3</sup> (15.9 ppm)

145  
146  
147  
148  
149  
150  
151  
152  
153  
154  
155  
156  
157  
158  
159  
160  
161  
162  
163  
164  
165  
166  
167  
168  
169  
170  
171  
172  
173  
174  
175  
176  
177  
178  
179  
180  
181  
182  
183

○生殖毒性：判断できない

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。

(参考)

NOAEL=50 ppm

根拠：F344 ラット雌 22 匹を 1 群とし、0、25、50、115 ppm(0、141、283、650 mg/m<sup>3</sup>)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/m<sup>3</sup>)群で胎児 1 匹に脳ヘルニアもみられた。

不確実係数 UF=10

根拠：種差(10)

評価レベル=3.75 ppm (21.2 mg/m<sup>3</sup>)

計算式： $50 \times 6/8 \times 1/10 = 3.75$  ppm

○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。

生殖細胞変異原性：判断できない

根拠：生殖細胞変異原性を判断する十分な情報がない。

○神経毒性：あり

NOAEL=4 ppm (22.6mg/m<sup>3</sup>)

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。

不確実係数 UF=1

評価レベル=4 ppm (22.6mg/m<sup>3</sup>)

(3) 許容濃度等

184 ACGIH : TLV-Ceiling 5 ppm (28 mg/m<sup>3</sup>) (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  
187 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  
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  
189 腎臓腫瘍は $\alpha$ -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  
190 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  
191 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  
192 (NCI- Black-Reiter)においては腎障害を起こさない。著者は、 $\alpha$ -2 マイクログロ  
193 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  
194 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  
195 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  
196 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  
197 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  
198 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  
199 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  
200 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  
201 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  
202 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  
203 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-  
204 STEL を勧告する十分なデータはない。

205  
206 日本産業衛生学会 : 設定なし

207  
208 DFG MAK : 2ppm (11 mg/m<sup>3</sup>) (1995 年設定)(MAK 2015)

209 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  
210 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  
211 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  
212 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 $\alpha$ -2 マ  
213 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、  
214 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 $\alpha$ -2 マイクログロブリン  
215 が関与している。腺外分泌部の腺腫の発生は $\alpha$ -2 マイクログロブリンでは説明  
216 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  
217 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  
218 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  
219 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  
220 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  
221 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  
222 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  
223 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

224 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  
225 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  
226 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つ  
227 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  
228 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  
229 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  
230 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  
231 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  
232 れた (MAK 1995)。

233

234 NIOSH REL : 4 ppm (23 mg/m<sup>3</sup>)

235 OSHA PEL : TWA 25 ppm (140 mg/m<sup>3</sup>)

236 UK : ST 5 ppm (29 mg/m<sup>3</sup>)

#### 237 (4) 評価値

238 ○一次評価値 : なし

239 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  
240 ベルが二次評価値の十分の一以上であるため。

241 ※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、  
242 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。

243

244 ○二次評価値 : 5 ppm (28 mg/m<sup>3</sup>)

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

246 ※二次評価値 : 労働者が勤労生涯を通じて当該物質にばく露した場合にも、当該ばく露  
247 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、  
248 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  
249 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。

### 250 3 ばく露実態評価

#### 251 (1) 有害物ばく露作業報告の提出状況

252 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つた (詳細は別  
253 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  
254 原料として使用」及び「溶剤、希釈又は溶媒として使用」等であつた。また、主な作業の種類  
255 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」、  
256 「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」等であつた。



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%

257

258 (2) ばく露実態調査結果

259 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29  
260 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。

261 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と  
262 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、ガイドラ  
263 インに基づき、8時間加重平均濃度(8時間TWA)を算定した。

264 ○測定分析法(詳細な測定分析法は別添4に添付)

- 265 ・サンプリング:球状活性炭を用いて捕集
- 266 ・分析法:ガスクロマトグラフ質量分析法(GCMS)

267 ○対象事業場における作業の概要

268 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」、「溶剤、  
269 溶媒」、「洗浄」及び「顔料、染料、塗料、インキ」であった。

270 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、イ  
271 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)、「粘度調  
272 整」(90分)、「洗浄」(5～60分)等であった。

273 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、  
274 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い  
275 た。

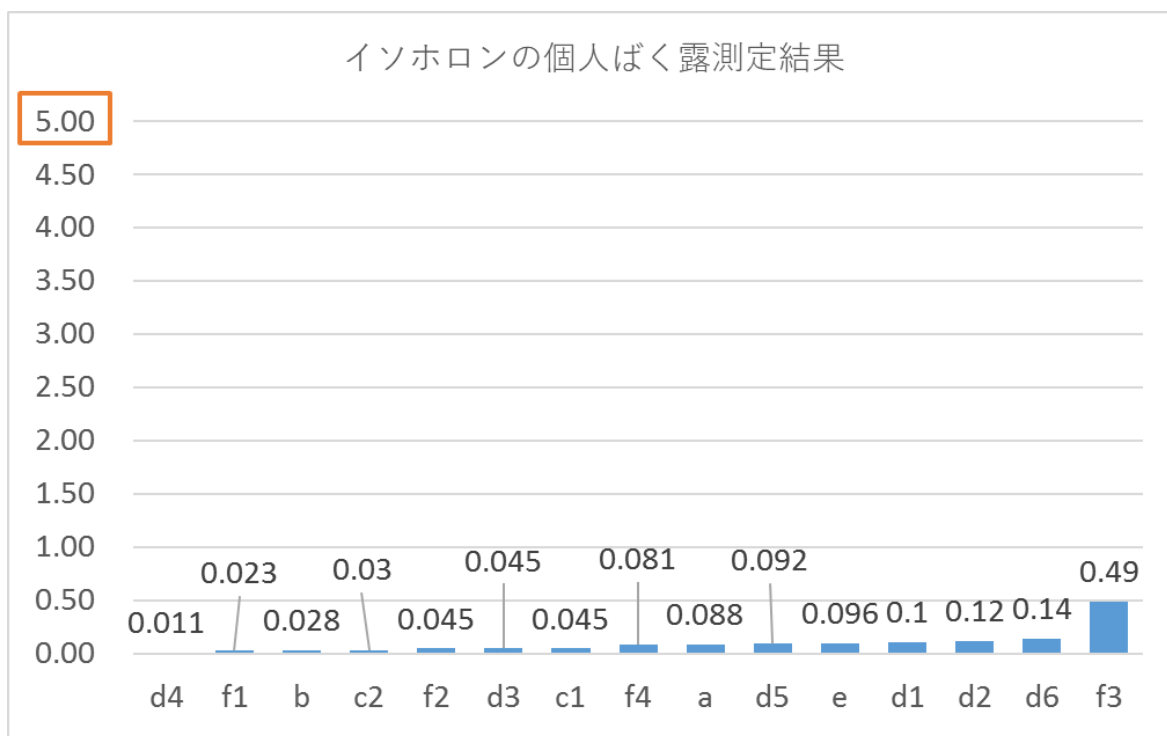
276 ○測定結果

277 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データ全て  
 278 を評価データとして採用した。

279 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、塗  
 280 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0.49ppmであった。また、  
 281 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0.33ppmとなった。

282 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ば  
 283 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0.49ppmとな  
 284 るが、二次評価値に比べると低いTWA値を示した。

285 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お  
 286 ける1.452ppm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。



287

288

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)

289

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

290 4 リスクの判定及び今後の対応

291 以上のとおり、イソホロンについては、許容濃度や TLV-TWA の設定がないため二次評価値と  
292 して TLV-Ceiling の 5 ppm を採用しているところ、イソホロンの製造・取扱事業場においては、  
293 最大ばく露量（8時間 TWA の最大値）0.49 ppm 及びスポット測定の最大値 1.452 ppm はともに当  
294 該二次評価値 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われる。また、本  
295 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されていない。

296 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  
297 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、本物質  
298 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、眼に対する重篤な  
299 損傷性／刺激性、反復投与毒性及び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  
300 トを実施し、自主的なリスク管理を行うことが必要である。

表：ばく露実態調査集計表

	対象事業場数 (※1)	個人ばく露測定結果 [ppm]				スポット測定結果 [ppm]			作業環境測定結果 (A測定準拠) [ppm]		
		測定数	平均(※1)	8時間TWA 平均(※2)	最大(※3)	単位 作業場所数	平均(※4)	最大(※3)	単位 作業場所数	平均(※5)	最大(※3)
2 ばく露作業報告対象物を含有する製剤その他の物の製造を目的とした原料としての使用	1	1	0.029	0.028	0.028	4	0.054	0.054	1	0.054	0.054
3 触媒又は添加剤としての使用	1	1	0.031	0.030	0.030	1	0.065	0.076	1	1.000	0.081
4 溶剤、希釈又は溶媒としての使用	2	2	0.080	0.071	0.096	8	0.055	0.066	2	0.081	0.081
5 洗浄を目的とした使用	2	2	0.061	0.059	0.088	3	0.130	0.333	2	0.079	0.170
7 顔料、染料、塗料又は印刷インキとしての使用	2	10	0.122	0.115	0.490	10	0.232	1.452	8	0.096	0.333
計	6	15	0.097	0.092	0.490	26	0.132	1.452	14	0.153	0.333

集計上の注：定量下限未満の値及び個々の測定値は測定時の採気量（測定時間×流速）により有効桁数が異なるが、集計にはこの値を用いて小数点以下3桁で処理した（1以上は有効数字3桁）

※1：測定値の幾何平均値

※2：8時間TWAの幾何平均値

※3：個人ばく露測定結果においては8時間TWAの、それ以外については測定値の、最大値を表す

※4：短時間作業を作業時間を通じて測定した値の単位作業場所ごとの算術平均を代表値とし、その幾何平均

※5：単位作業ごとの幾何平均を代表値とし、その幾何平均

※6：同一事業場で複数の作業を行っている場合があるので、対象事業場数とばく露実態調査を行った事業場数は一致しない。

別添 1 : 有害性総合評価表

303 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 : LC<sub>50</sub>=7,000 mg/m<sup>3</sup>(1,239 ppm)/4h  経口 : LD<sub>50</sub>=1,870 mg/kg 体重  経皮 : LD<sub>50</sub>=1390 mg/kg 体重</p> <p>マウス  吸入 : LCLo=&gt;3,500 mg/m<sup>3</sup> (619 ppm)/6h  経口 : LD<sub>50</sub>=2,200 mg/kg 体重</p> <p>ウサギ  経口 : LD<sub>50</sub>=1,420 mg/kg 体重  経皮 : LD<sub>50</sub>=1,500 μL(1,380 mg)/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・経口 LD<sub>50</sub> 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。</li> </ul>
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"> <li>・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。</li> <li>・男女のボランティア 12 人に 10、25 ppm (57、141 mg/m<sup>3</sup>) 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。</li> <li>・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</li> </ul>

有害性の種類	評価結果
	<p>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/m<sup>3</sup>)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"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul> <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"> <li>・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。</li> <li>・男女のボランティア12人に10、25 ppm (57、141 mg/m<sup>3</sup>)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。</li> <li>・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。</li> </ul> <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/m<sup>3</sup>)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"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：なし</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul> <p>呼吸器感作性：報告なし</p>
エ 反復投与	NOAEL=4 ppm (22.6mg/m <sup>3</sup> )

有害性の種類	評価結果
毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載)	<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 評価レベル= 4 ppm (22.6mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>(参考) NOAEL=150 mg/kg 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 根拠：種差(10)</p> <p>評価レベル=90 mg/m<sup>3</sup> (15.9 ppm) 計算式：150×60/10×1/10=90 mg/m<sup>3</sup> (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) NOAEL=50 ppm 根拠：F344 ラット雌 22 匹を1群とし、0、25、50、115 ppm(0、141、283、650 mg/m<sup>3</sup>)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/m<sup>3</sup>)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 根拠：種差(10)</p>

有害性の種類	評 価 結 果
	評価レベル=3.75 ppm (21.2 mg/m <sup>3</sup> ) 計算式：50×6/8×1/10=3.75 ppm
カ 遺伝毒性	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。  生殖細胞変異原性：判断できない 根拠：生殖細胞変異原性を判断する十分な情報がない。
キ 発がん性	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。  閾値の有無：あり 根拠：遺伝毒性なしの為  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)、膵臓 (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られた。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。  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)  評価レベル=0.27 ppm (1.5 mg/ m <sup>3</sup> ) 計算式：250×60/10×1/1,000=1.5 mg/ m <sup>3</sup>  閾値なしの場合 吸入によるユニットリスクの報告なし。
ク 神経毒性	神経毒性：あり NOAEL=4 ppm (22.6mg/m <sup>3</sup> )



有害性の種類	評 価 結 果
	<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/m<sup>3</sup>)</p>
<p>ケ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH TLV-TWA : TLV-Ceiling 5 ppm (28 mg/m<sup>3</sup>) (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 <math>\alpha</math>-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、<math>\alpha</math>-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/m<sup>3</sup>) (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 <math>\alpha</math>-2 マイクログロブリン (図 2 参照) が関与し</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>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<math>\alpha</math>-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<math>\alpha</math>-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/m<sup>3</sup>)  OSHA PEL : TWA 25 ppm (140 mg/m<sup>3</sup>)  UK : ST 5 ppm (29 mg/m<sup>3</sup>)</p>

## 別添 2 : 有害性評価書

305  
306  
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

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	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 <sup>3</sup> (25°C)
	1 mg/m <sup>3</sup> = 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 : 一
- 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 : 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、特殊塗料・印刷インク、樹脂・ポリマーの溶剤、化学物質の中間体、除草剤中の溶剤

製造業者 : 一

### 4. 健康影響

【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

吸収

337 ・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  
338 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  
339 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  
340 2011)。

341

#### 342 分布

343 ・ラットに 400 ppm (2,260 mg/m<sup>3</sup>)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、  
344 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 時間後  
345 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、雌での減少は緩やかで  
346 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、肺から容易に  
347 吸収されると考えられた(ATSDR 1989)(環境省 2011)。

348 ・<sup>14</sup>C 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%)、  
349 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)。

350 ・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  
351 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、  
352 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、  
353 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  
354 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  
355 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、  
356 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  
357 (環境省 2011)。

358

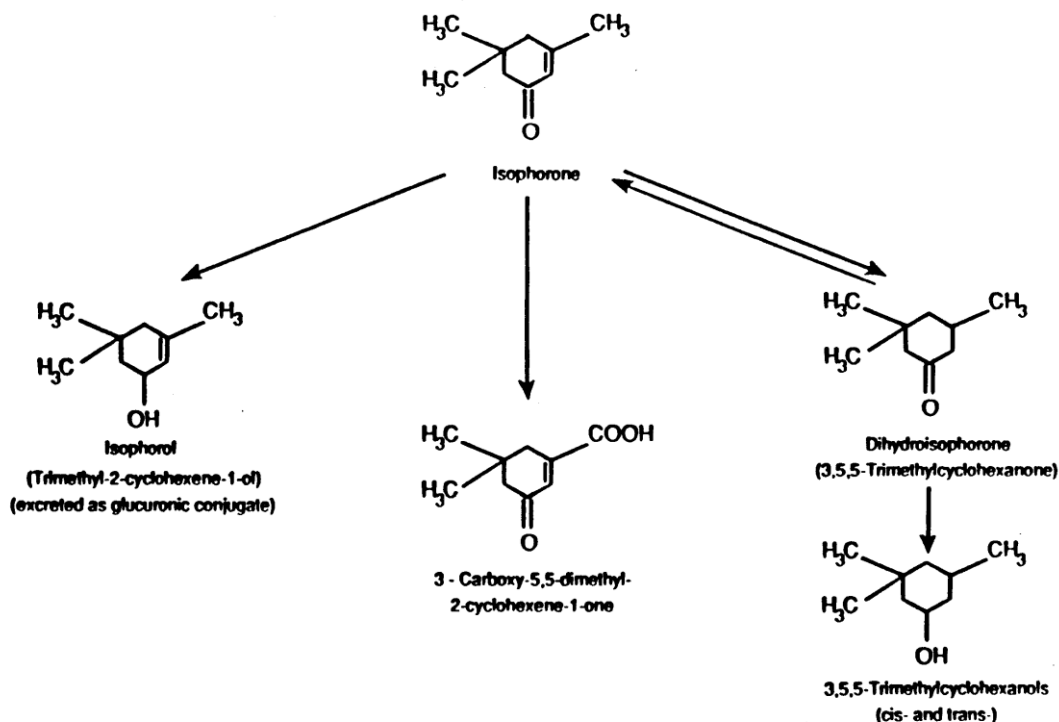
#### 359 代謝

360 ・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  
361 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、  
362 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)  
363 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-  
364 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ド  
365 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、ジヒドロイソホ  
366 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 体も  
367 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、ウサギではイソホロールが  
368 多かった(ATSDR 1989)(環境省 2011)。

369 ・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 時間後  
370 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、精巣上体の精子でエ  
371 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、グルタチオ  
372 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て  
373 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し  
374 ている(環境省 2011)。

375 ・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  
376 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、

377 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  
 378 ソホロンは  $\alpha$ -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、 $\alpha$ -2 マイクログ  
 379 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  
 380 省 2011）。



381 図 イソホロンの代謝の概要（ATSDR(1989)より引用）

382  
383  
384  
385 排泄

- 386 ・ ラットに 400 ppm (2,260 mg/m<sup>3</sup>)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  
 387 の排泄は少なく(110  $\mu$ g)、2.5~3 時間後には 30  $\mu$ g にまで減少した（環境省 2011）。
- 388 ・ <sup>14</sup>C 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 時間後まで  
 389 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（環境省  
 390 2011）。

391  
392 (1) 実験動物に対する毒性

393 ア 急性毒性

394 致死性

395 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）  
 396 (ACGIH 2001)。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、 LC <sub>50</sub>	LCLo: >3,500 mg/m <sup>3</sup> (619 ppm)/ 6h	7,000 mg/m <sup>3</sup> (1,239 ppm)/ 4h	情報なし
経口、	2,690 mg/kg 体重	1,870 mg/kg 体重	1,420 mg/kg 体

	マウス	ラット	ウサギ
LD <sub>50</sub>	2,200 mg/kg 体重	2,700 mg/kg 体重 (雄) 2,100 mg/kg 体重 (雌)	重
経皮、 LD <sub>50</sub>	情報なし	1,390 mg/kg 体重	1,500 µL (1,380 mg)/ kg 体重/ 24h

397

398

### 健康影響

399 • 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  
400 ンのばく露では麻酔作用によって動物は死亡する (ACGIH 2001)。

401 • 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  
402 肺のうっ血がみられた (ACGIH 2001)。

403 • 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、  
404 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)。

405 • 経口 LD<sub>50</sub> 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、  
406 腎臓、副腎およびすい臓にうっ血がみられた (ACGIH 2001)。

407

408 イ 刺激性および腐食性

409 • 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  
410 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  
411 はみられなかった (EHC 1995)。

412 • 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  
413 した結果、刺激性はみられなかった (EHC 1995)。

414 • 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  
415 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  
416 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  
417 かなりの回復がみられた (EHC 1995)。

418 • 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  
419 では 1~10 のスケールのグレード 4 であった (EHC 1995)。

420 • マウスに対するイソホロンの 5 分間ばく露における RD<sub>50</sub> (50%呼吸数抑制濃度)は、158.7  
421 mg/m<sup>3</sup> (27.8 ppm)であった (EHC 1995)。

422 • ラットに 383~514 mg/m<sup>3</sup> (67 or 90 ppm)のイソホロンを 4 時間ばく露した結果、循環白  
423 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  
424 導性放出によると考えられている (EHC 1995)。

425

426 ウ 感作性

427 • 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  
428 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。

429

430 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)

431 吸入ばく露

- 432 • SD ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、250 mg/m<sup>3</sup> を 4 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入さ  
433 せた。分光測定法によるばく露濃度は、一日平均 208 mg/m<sup>3</sup> (37 ppm)であった。体重測定  
434 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、  
435 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  
436 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  
437 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  
438 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  
439 1995）。
- 440 • Wistar ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、25、50、100、200、500 ppm (0、141、283、565、  
441 1,130、2,825 mg/m<sup>3</sup>)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  
442 ppm 以上の群の腎うっ血、ボーマン嚢拡張、尿管細管上皮の混濁腫脹、100 ppm 以上の  
443 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  
444 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  
445 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  
446 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  
447 (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  
448 用していない (ATSDR 1989)。
- 449 • Wistar ラット雌雄各 10 匹、を 1 群とし、0、250 ppm(0、1,413 mg/m<sup>3</sup>)のイソホロンを  
450 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  
451 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  
452 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  
453 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  
454 2003)。
- 455 • Swiss マウス雄 10 匹を 1 群とし、0、30、90 ppm (0、163、508 mg/m<sup>3</sup>)のイソホロンを  
456 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  
457 れなかった (環境省 2011)。
- 458 • NZW ウサギ雌雄各 2 匹を 1 群とし、0、250 ppm(0、1,413 mg/m<sup>3</sup>)のイソホロンを 18  
459 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  
460 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  
461 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。  
462 SIDS は病理組織の記載が不十分としている (EHC 1995) (SIDS 2003)。

463

464 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 465 • 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  
466 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  
467 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  
468 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  
469 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  
470 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)。

- 471 ・ 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  
472 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  
473 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  
474 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)。
- 475 ・ 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  
476 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  
477 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。  
478 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、  
479 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  
480 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)。
- 481 ・ 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  
482 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  
483 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  
484 た (NTP 1986) (環境省 2011)。
- 485 ・ 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  
486 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  
487 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  
488 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)。
- 489 ・ 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  
490 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  
491 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  
492 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)。

493

#### オ 生殖毒性

494

##### 吸入ばく露

495

496

497

498

499

500

501

502

503

504

505

506

507

508

509

510

- ・ Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、500ppm (0、2,825 mg/m<sup>3</sup>) 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/m<sup>3</sup>) 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/m<sup>3</sup>)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/m<sup>3</sup>)のイ



511 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  
 512 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  
 513 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  
 514 加もなかったとされている。また、予備実験では 150 ppm (848 mg/m<sup>3</sup>)群で胎児 3 匹に  
 515 脳ヘルニアもみられた (SIDS 2003)。

516

517 カ 遺伝毒性

- 518 ・ *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  
 519 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  
 520 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  
 521 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  
 522 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  
 523 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。  
 524 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、  
 525 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  
 526 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  
 527 2011)。
- 528 ・ *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  
 529 (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  
 530 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  
 531 であった (MAK 1995) (環境省 2011)。

532

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> <sup>+/+</sup> ) 400-1,200 µg/mL (-S9) 長時間処理	+
		マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>Tk</i> <sup>+/+</sup> ) 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> <sup>+/+</sup> ) 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- <sup>14</sup> 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

533

534

535      キ 発がん性

536      吸入ばく露

537      ・ 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  
538      mg/m<sup>3</sup>) 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  
539      加はなかった (ACGIH 2001)。

540

541      経口投与/経皮投与/その他の経路等

542      ・ 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  
543      103 週間(5 日/週) 強制経口投与した結果、雄では 250 mg/kg 以上の群で尿管(腺腫ま  
544      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  
545      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、低

546 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。雌では発生  
547 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  
548 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  
549 る (NTP 1986)。

550 ・ 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  
551 103 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 (腺腫または  
552 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、  
553 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  
554 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 18/50、  
555 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、高用量  
556 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った。  
557 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、雌で  
558 は発がん性の証拠はなかったと結論している (NTP 1986)。

559

560 ク 神経毒性

561 吸入ばく露

562 ・ 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  
563 り死亡した (ATSDR 1989)。

564 ・ ラットの LC<sub>50</sub> (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  
565 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)。

566

567 経口投与/経皮投与/その他の経路等

568 ・ 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、立ち直り反射  
569 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 で行動  
570 抑制が認められたが、2 日以内に回復した (ATSDR 1989)。

571 ・ 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  
572 で、投与後によるめき歩行がみられた (NTP 1986)。

573 ・ 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  
574 に行動緩慢と嗜眠性がみられた (ATSDR 1989)。

575 ・ 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、  
576 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。

577

578 ケ その他の試験

579 ・ 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  
580 上で細胞形質転換を誘発した (MAK 1995)。

581

582 (2) ヒトへの影響 (疫学調査および事例)

583 ア 急性毒性

584 ・ イソホロンの臭気閾値は大気中で 0.20 ppm (1.1 mg/m<sup>3</sup>)である (ACGIH 2001)。

585 ・ 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

586 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  
587 みられた。40 および 85 ppm では麻酔作用は減少した (ACGIH 2001)。

588

589 イ 刺激性および腐食性

590 ・ 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  
591 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  
592 (ACGIH 2001)。

593 ・ 男女のボランティア 12 人に 10、25 ppm (57、141 mg/m<sup>3</sup>) のイソホロンを 15 分間吸入  
594 させた結果、25 ppm では眼、鼻、喉への刺激がみられ、70%の人が臭気を感じしたが、  
595 10 ppm では大多数に不快感がなく、40%が臭気を感じした (Silverman et al. 1946) (環  
596 境省 2011)。

597 ・ 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  
598 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  
599 時間加重平均値は 0.7~14 ppm (4~79 mg/m<sup>3</sup>)であったが、労働者はイソホロンのほか  
600 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  
601 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 & Frederick 1982)。

602

603 ウ 感作性

604 ・ 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  
605 1986)。

606

607 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)

608 ・ 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た  
609 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  
610 に寄せられた (ACGIH 2001)。

611 ・ 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  
612 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  
613 時間加重平均値は 0.7~14 ppm (4~79 mg/m<sup>3</sup>)であったが、労働者はイソホロンのほか  
614 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  
615 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) (NIOSH 1981)。

616

617 オ 生殖毒性

618 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

619

620 カ 遺伝毒性

621 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

622

623 キ 発がん性

624 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

625

626 発がんの定量的リスク評価

627 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  
628 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 $9.5 \times 10^{-4}$   
629 (mg/kg・日)<sup>-1</sup>、飲水ユニットリスクを $2.7 \times 10^{-8}$  (ug/L)<sup>-1</sup>としている (週5日投与を7日投与  
630 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)<sup>1/3</sup>と  
631 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  
632 ではない。

633

634 発がん性分類

635 IARC : 情報なし (IARC) (2016年7月11日検索)

636 産衛学会 : 情報なし(産衛 2015)

637 EU CLP : 2 (EU CLP) (2016年7月11日検索)

638 NTP 13<sup>th</sup> : 情報なし(NTP 2014) (2016年7月11日検索)

639 ACGIH : A3 (1995年)(ACGIH 2015)

640 DFG : 3B (1995年)(MAK2015)

641 EPA : C (IRIS 2003)

642

643 ク 神経毒性

- 644 ・ 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  
645 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  
646 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  
647 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)。
- 648 ・ 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  
649 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  
650 ACGIH に寄せられた (ACGIH 2001)。
- 651 ・ 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  
652 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  
653 mg/m<sup>3</sup>)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  
654 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  
655 結論された (環境省 2011) (Lee & Frederick 1982)。

656

657 (3) 許容濃度の設定

658 ACGIH TLV-TWA : TLV-Ceiling 5 ppm (28 mg/m<sup>3</sup>) (1976年設定) (ACGIH 2015)

659 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  
660 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  
661 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  
662 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  
663 臓腫瘍は $\alpha$ -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  
664 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  
665 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-

666 Black-Reiter)においては腎障害を起こさない。著者は、 $\alpha$ -2 マイクログロブリンが  
667 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  
668 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  
669 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  
670 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  
671 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  
672 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  
673 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  
674 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  
675 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  
676 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  
677 SEN 表記、あるいは TLV-STEL を勧告する十分なデータはない。

678

679 日本産業衛生学会：設定なし(産衛 2015)

680

681 DFG MAK : 2 ppm (11 mg/m<sup>3</sup>) (1995 年設定) (MAK 2015)

682 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、  
683 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  
684 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  
685 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 $\alpha$ -2 マイ  
686 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  
687 には関連しない。同様にラットの包皮腺がんの発生も $\alpha$ -2 マイクログロブリンが関  
688 与している。腭外分泌部の腺腫の発生は $\alpha$ -2 マイクログロブリンでは説明できない。  
689 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  
690 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  
691 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  
692 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  
693 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  
694 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  
695 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  
696 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  
697 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  
698 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  
699 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  
700 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  
701 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。  
702 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  
703 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  
704 ソホロンは妊娠リスクグループ C に分類された (MAK 1995)。

705

706 NIOSH REL : 4 ppm (23 mg/m<sup>3</sup>) (NIOSH) (2016年7月11日検索)  
707 OSHA PEL : TWA 25 ppm (140 mg/m<sup>3</sup>) (NIOSH) (2016年7月11日検索)  
708 UK : ST 5ppm (29 mg/m<sup>3</sup>) (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://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3 イソホロンのばく露作業報告集計表

作業の種類	用途												事業場数※	作業数	年間製造・取扱量						作業1回当たりの製造・取扱量					対象物等の物理的性状					対象物等の温度						一日当たりの作業時間						ばく露作業従事者数				発散抑制措置の状況(2つまで複数回答可)				
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫			①	②	③	④	⑤	⑥	①	②	③	④	⑤	①	②	③	④	⑤	⑥	①	②	③	④	⑤	⑥	①	②	③	④	①	②	③	④	⑤					
	対象物の製造	他の製剤等の原料として使用	触媒又は添加剤として使用	用剤、希釈又は溶媒として使用	洗浄を目的とした使用	表面処理又は防錆を目的とした使用	顔料、染料、塗料又は印刷インキとして使用	除草、殺菌、剥離等を目的とした使用	試験分析用の試薬として使用	接着を目的とした使用	建材の原料として使用	その他			500kg未満	500kg以上1t未満	1t以上10t未満	10t以上100t未満	100t以上1000t未満	1000t以上	1kg未満	1kg以上1t未満	1t以上又は1kg以上	①ペレット状の固体	②結晶又は粒状の固体	③微細・軽量パウダー状の固体	④液体(練粉、液状混合物を含む)	⑤気体	0℃未満	0℃以上25℃未満	25℃以上50℃未満	50℃以上100℃未満	100℃以上150℃未満	150℃以上	15分未満	15分以上30分未満	30分以上1時間未満	1時間以上3時間未満	3時間以上5時間未満	5時間以上	5人未満	5人以上10人未満	10人以上20人未満	20人以上	①密閉化設備	②局所排気装置	③フットシュovel	④全体換気装置	⑤その他		
30 印刷の作業	30			1		15						10	16	8	6	2			5	11				16			14	2				1	1	5	3	3	3	10	2	2	2		13	15							
31 掻き落とし、剥離又は回収の作業	31																																																		
32 乾燥の作業	32																																																		
33 計量、配合、注入、投入又は小分けの作業	33		35	2	19			19				2	57	77	7	15	27	24	3	1	8	59	10		1	76		64	9	4			23	24	17	10	2	1	52	12	6	7	9	69	14	1					
34 サンプルング、分析、試験又は研究の業務	34		7	2								8	9	6		2	1			7	1	1			9		4	3	2			7	2					8	1			5		3	1						
35 充填又は袋詰め作業	35		16	3			21					19	40	1	7	22	9	1			36	4			40		32	5	3			7		7	22	3	1	14	4	20	2	1	40		1						
36 消毒、滅菌又は燻蒸の作業	36																																																		
37 成型、加工又は発泡の作業	37		3	3								4	6	2	3	1			3	3				6			6				2	2				2	3	1	2		4	3		1	1						
38 清掃又は廃棄物処理の作業	38																																																		
39 接着の作業	39																																																		
40 染色の作業	40																																																		
41 洗浄、払しょく、浸漬又は脱脂の作業	41				1		1					2	2		1	1				2			2			2		1	1			1				1	2				1		2								
42 吹付け塗装以外の塗装又は塗布の作業	42			7			37					20	44	14	4	22	4			6	38			44			34	10			2	8	9	9	9	7	26	10	7	1	1	44	3	17							
43 鑄造、溶融又は湯出しの作業	43																																																		
44 破砕、粉砕又はふるい分けの作業	44																																																		
45 はんだ付けの作業	45																																																		
46 吹付けの作業	46			2		7						8	9	2	2	5			2	7			9			9		7	1	1				1	1	2	5	5	4			2	5	1	1	1					
47 保守、点検、分解、組立又は修理の作業	47																																																		
48 めっき等の表面処理の作業	48																																																		
49 ろ過、混合、攪拌、混練又は加熱の作業	49		14	3	8			35				28	60	24	12	13	10	1		22	37	1		1	59		44	14	1	1		17	14	5	13	5	6	17	28	12	3	2	59	1	36						
50 その他	50																																																		
合計 (%表示は全作業における割合)			75	8	42	1		135			2	109	263	24%	19%	36%	18%	2%	0%	19%	74%	6%			99%		78%	17%	4%	0%		24%	20%	16%	22%	9%	9%	51%	24%	19%	5%	6%	69%	2%	23%	1%					

※ 1事業場で複数の作業を行っている場合は重複してカウントしているため、実際の事業場数より多くなっている。ただし、合計欄は実事業場数。

別添4：標準測定分析法

709 物質名：イソホロン

化学式：C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> 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	
<p>サンプラー：球状活性炭No.258 (100 mg/50 mg)、ガステック製</p> <p>サンプリング流量：0.1 L/min</p> <p>サンプリング時間：4 時間 (24 L)</p> <p>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。</p> <p>ブランク：検出せず</p>	<p>分析方法：ガスクロマトグラフ質量分析法 (GC/MS)</p> <p>脱着：ジクロロメタン1 mL 30 min静置 (時々振とう)</p> <p>機器：Agilent 6890N/5973MSD</p> <p>&lt;GC部&gt;</p> <p>カラム：Stabilwax 内径0.5 μm×膜厚0.25 μm×長さ30 m</p> <p>注入口温度 250℃</p> <p>インターフェース温度 260℃</p> <p>昇温：40℃(1 min)→20℃/min→230℃</p> <p>注入法：スプリット (50:1)</p> <p>キャリアガス：He 1.2 mL/min</p>	
精度		
<p>脱着率；添加量 0.534 μgの場合 98.1%</p> <p>5.34 μgの場合 98.4%</p> <p>1161 μgの場合 99.6%</p> <p>回収率；</p> <p>添加量0.534 μg (0.004 ppm) の場合97.1%</p> <p>5.34 μg (0.04 ppm) の場合 91.1%</p> <p>1161 μg (8 ppm) の場合 98.5%</p> <p>カッコ内は空气中濃度 (4時間採気)</p> <p>定量下限 (10SD)</p> <p>0.0884 μg/mL</p> <p>0.00066 ppm(v/v) 1/6060E*(採気量；24 L)</p> <p>0.016 ppm(v/v) 1/250E* (採気量；1 L)</p> <p>※:1E=4ppm(NIOSH REL TWA)とした場合</p> <p>検出下限 (3SD)</p> <p>0.0265 μg/mL</p> <p>0.00020 ppm(v/v) (採気量；24 L)</p> <p>0.0047 ppm(v/v) (採気量；1 L)</p>	<p>&lt;MS部&gt;</p> <p>イオン化法：EI</p> <p>イオン化電圧：70 eV</p> <p>測定モード：SIM</p> <p>測定質量数 (m/z)</p> <p>イソホロン：定量イオン138 (確認用82)</p> <p>イソホロン-d8：定量イオン146 (確認用88)</p> <p>検量線：内部標準法 (範囲：0.446～223 μg/mL)</p> <p>リテンションタイム：8.5 min</p> <p>(イソホロン、イソホロン-d8は分離できない)</p>	
適用：個人ばく露濃度測定、作業環境測定		
妨害：なし		
文献：		
<ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>2. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH):ISOPHORONE: METHOD 2508 (1994)</li> <li>3. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH):ISOPHORONE: METHOD 2556 (2003)</li> <li>4. 平成19年度化学物質分析法開発調査報告書(環境省)</li> </ol>		

710

作成日；平成28年2月16日