

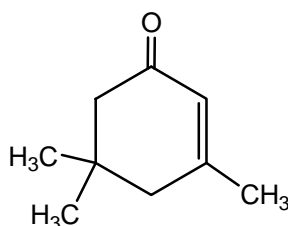
[2] イソホロン

本物質は、第6次とりまとめにおいて、環境リスク初期評価結果を公表しているが、環境実測データについて新たな知見が得られ、評価の判定が変更となる可能性があったため、再度評価を行った。

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： イソホロン
(別の呼称：3,5,5-トリメチル-2-シクロヘキセン-1-オン)
CAS 番号：78-59-1
化審法官報公示整理番号：3-2381 及び 3-2389
化管法政令番号：
RTECS 番号：GW7700000
分子式：C₉H₁₄O
分子量：138.21
換算係数：1 ppm = 5.65 mg/m³ (気体、25°C)
構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は無色液体である¹⁾。

融点	-8.1°C ^{2),3)} 、-8.1°C(凝固点) ⁴⁾ 、-8°C ⁵⁾
沸点	215.2°C(760 mmHg) ²⁾ 、215.3°C ⁴⁾ 、 215.3°C(760 mmHg) ³⁾ 、215°C ⁵⁾
密度	0.9255 g/cm ³ (20°C) ²⁾
蒸気圧	0.3 mmHg (=40 Pa) (20°C) ⁴⁾ 、 0.400 mmHg (=53.3 Pa) (外挿値、25°C) ³⁾ 、 0.38 mmHg (=51 Pa) (20°C) ⁵⁾
分配係数(1-オクタノール/水) (log Kow)	1.67 ^{5),6)}
解離定数(pKa)	
水溶性(水溶解度)	1.45 × 10 ⁴ mg/L (25°C) ^{4),6)} 、 1.2 × 10 ⁴ mg/1000g (25°C) ⁷⁾ 、1.2 × 10 ⁴ mg/L (20°C) ⁴⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
好氣的分解 (分解性が良好でないと判断される物質⁸⁾)

分解率：BOD 1.5%、TOC 2.6%、GC 1.0%（試験期間：2 週間、被験物質濃度：100 mg/L、
活性汚泥濃度：30 mg/L）⁹⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $24 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （測定値）¹⁰⁾

半減期：2.7～27 時間（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹¹⁾と仮定して
計算）

オゾンとの反応性（大気中）

反応速度定数： $7.4 \times 10^{-17} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （AOPWIN¹²⁾により計算）

半減期：0.87～5.2 時間（オゾン濃度を $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11} \text{ 分子/cm}^3$ ¹¹⁾と仮定し計算）

加水分解性

加水分解性の基を持たない¹³⁾

生物濃縮性（濃縮性が無い又は低いと判断される物質⁸⁾）

生物濃縮係数(BCF)：

1.1～1.8（試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：0.5 mg/L）⁹⁾

*（試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：0.05 mg/L）⁹⁾

（備考：*測定値がトレースのため濃縮倍率の値は求められなかった）⁹⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：65（KOCWIN¹⁴⁾により計算）

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

「化学物質の製造・輸入数量に関する実態調査」によると、本物質の平成 19 年度における製造（出荷）及び輸入量は 1,000～10,000t/年未満である¹⁵⁾。本物質の国内生産量は、平成 6 年～17 年では 4,500t/年（推定）¹⁶⁾とされているが、国内メーカーによる生産は平成 19 年秋になくなったとされ、その後は輸入販売に切り替えたとされている¹⁷⁾。平成 19 年における国内需要量は、約 2,000t/年と推定されている¹⁷⁾。OECD に報告している本物質の生産量は 1,000～10,000t/年未満である。

② 用途

本物質の主な用途は、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¹⁰⁾。また、本物質の最大の用途は、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¹⁷⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は水質環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

2. ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大 気	39.0	0.0	0.0	0.1
水 域	15.7	99.5	7.5	28.3
土 壌	45.2	0.0	92.4	71.4
底 質	0.1	0.5	0.0	0.1

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒 体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文 献
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	<0.031	<0.031	<0.031	0.031	0/21	全国	2008	2)
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$								
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$								
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$								
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$								
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$								

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文献
公共用水域・淡水 μg/L	<0.02	<0.02	<0.02	0.035	0.02	2/7	神奈川	1997	3)
	<0.0235	<0.0235	<0.0235	0.032	0.0235	1/25	全国	1995	4)
公共用水域・海水 μg/L	<0.0235	<0.0235	<0.0235	0.028	0.0235	1/30	全国	1995	4)
	-	0.016	-	0.031	0.010	-/18	福岡県	1995	5)
底質(公共用水域・淡水) μg/g	0.015	0.010	0.0027	0.023	0.0002	3/3	神奈川	1997	3)
	0.00032	0.0010	<0.00014	0.0073	0.00014	13/24	全国	1995	4)
底質(公共用水域・海水) μg/g	0.00046	0.016	<0.00014	0.43	0.00014	21/28	全国	1995	4)
魚類(公共用水域・淡水) μg/g	<0.00021	<0.00021	<0.00021	0.00077	0.00021	3/18	全国	1995	4)
魚類(公共用水域・海水) μg/g	<0.00021	0.0013	<0.00021	0.013	0.00021	6/27	全国	1995	4)

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、ばく露の推定に用いた値を示す

b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す

(4) 人に対するばく露量の推定（一日ばく露量の予測最大量）

一般環境大気及び公共用水域淡水の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った（表2.3）。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃度	一日ばく露量
平均	大気 一般環境大気	0.031 μg/m ³ 未満程度 (2008)	0.0093 μg/kg/day 未満程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	過去のデータではあるが 0.0235 μg/L 未満程度 (1995)	過去のデータではあるが 0.00094 μg/kg/day 未満程度
最大値	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった
	大気 一般環境大気	0.031 μg/m ³ 未満程度 (2008)	0.0093 μg/kg/day 未満程度
最大値	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
地下水	データは得られなかった	データは得られなかった	

	媒 体	濃 度	一 日 ば く 露 量
	公共用水域・淡水	過去のデータではあるが 0.032 µg/L 程度 (1995)	過去のデータではあるが 0.0013 µg/kg/day 程度
	食 物 土 壤	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度は、一般環境大気からのデータから 0.031 µg/m³ 未満程度となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量を算出できるデータは、得られなかった。なお、公共用水域淡水のデータから算定すると過去のデータではあるが 0.0013 µg/kg/day 程度であった。また、2002～2003 年に購入した食品（穀類、豆類、野菜類及びそれらの加工品など）中のイソホロン濃度の報告⁶⁾と 2003 年度の食品群別摂取量（20 歳以上の平均値）⁷⁾を用いた経口ばく露量は、0.028 µg/kg/day となり、この経口ばく露量に公共用水域のデータから算定したばく露量を加えると 0.029 µg/kg/day となった。なお、この購入した食品中から検出された本物質は、原料植物の天然成分として存在していた可能性が否定できない⁶⁾としている。

公共用水域淡水の測定結果は、10 年以上前のデータではあるが、生産量や輸入量の推移から濃度は大幅に増加している可能性は低いと考えられる。魚類中濃度の測定値を用いて経口ばく露量を推定した結果、本物質は環境媒体から食物経由で摂取されるばく露量は少ないと考えられる。

表 2.4 人の一日ばく露量

媒 体		平均ばく露量 (µg/kg/day)	予測最大ばく露量 (µg/kg/day)
大 気	一般環境大気	<u>0.0093</u>	<u>0.0093</u>
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	(過去のデータではあるが <u>0.00094</u>)	(過去のデータではあるが 0.0013)
食 物			
土 壤			
経口ばく露量合計			
	参考値 1	<u>0.00094</u>	0.0013
総ばく露量		<u>0.0093</u>	<u>0.0093</u>
	参考値 1	<u>0.01024</u>	0.0013+ <u>0.0093</u>

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す

2) 総ばく露量は、吸入ばく露として一般環境大気を用いて算定したものである

3) () 内の数字は、ばく露量合計の算出に用いていない

4) 参考値 1 は、公共用水域・淡水に過去のデータを用いた場合を示す

(5) 水生生物に対するばく露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定できるデータは、得られな

かった。なお、過去のデータではあるが公共用水域の淡水域で 0.032 µg/L 程度、海水域では 0.028 µg/L 程度となった。公共用水域淡水の測定結果は、10 年以上前のデータではあるが、大幅に増加している可能性は低いと考えられる (2.(4)参照)。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.0235 µg/L 未満程度 (1995)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.032 µg/L 程度 (1995)]
海 水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.0235 µg/L 未満程度 (1995)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.028 µg/L 程度 (1995)]

注：1) () 内の数値は測定年度を示す

2) 淡水は河川河口域を含む

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

本物質は消化管や肺から速やかに吸収されて体内に広く分布する。

ウサギ (2 匹) に 1,000 mg/kg を経口投与して血中の本物質濃度を調べたところ、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 以下にまで低下した¹⁾。

¹⁴C でラベルした本物質 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、肝臓 (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みられた²⁾。

ラット、ウサギに 4,000 mg/kg を経口投与した結果、ラットは 1~5 時間以内に、ウサギは 1 時間以内に死亡したが、ラットでは本物質の臓器中濃度は胃 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 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 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 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 時間後に胃から痕跡程度の本物質が検出されたが、他の臓器からは検出されなかった¹⁾。

ラットに 400 ppm (2,260 mg/m³) を 4 時間吸入させた結果、呼気中へ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。経口投与と同様に体内に広く分布し、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したのに対し、雌での減少は緩やかであった¹⁾。また、本物質の血液/空気の分配係数は 2,349 (37°C) であったことから、肺から容易に吸収されると考えられた³⁾。

ラットやウサギの経口投与では、ある程度が未変化体として呼気や尿中に排出されるが、残りは代謝されて主に尿中に排泄される。本物質の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多かった⁴⁾。また、ラットに 500 mg/kg 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いるが⁵⁾、これはグルタチオンが本物質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。

なお、上記のように経口投与した雄ラットの包皮腺で本物質由来の比較的高い放射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_{2u}-グロブリンが約 300 倍、その mRNA が約 3 倍多く存在すること⁶⁾、本物質や代謝物のイソホロール、ジヒドロイソホロ

ンは α_{2u} -グロブリンと結合して硝子滴を生成すること^{2,7)}から、 α_{2u} -グロブリンが本物質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⁸⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性⁹⁾

表 3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等		
ラット	経口	LD ₅₀	1,870	mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	2,690	mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	700	mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	1,420	mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	7,000	mg/m ³
ラット	吸入	LCLo	10,000	mg/m ³ (4hr)
マウス	吸入	LC	>3,500	mg/m ³ (6hr)
モルモット	吸入	LC ₅₀	4,600	ppm [25,990 mg/m ³] (8hr)
ラット	経皮	LD ₅₀	1,390	mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	1,500	μ L/kg
ラット	経口	LD ₅₀	2,950	mg/kg β -イソホロン

注：（ ）内の時間はばく露時間を示す。

本物質は眼、気道を刺激し、中枢神経系に影響を与えることがある。眼に付くと発赤や痛み、かすみ眼を生じ、吸入すると灼熱感や咽頭痛、咳、眩暈、頭痛、吐き気、息切れ、経口摂取ではさらに腹痛を起こす¹⁰⁾。

② 中・長期毒性

ア) CFE ラット雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、0.075、0.15、0.3%の濃度で 13 週間混餌投与（雄で 0、57、103、234 mg/kg/day、雌で 0、79、164、312 mg/kg/day）した結果、0.3%群の雄で 6 週目か 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¹¹⁾。この結果から、NOAEL は 0.15%（103 mg/kg/day）となるが、週毎に作り置きした混餌試料中の本物質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¹²⁾。

イ) Fischer 344 ラット、B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、62.5、125、250、500、1,000 mg/kg/day を 13 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、ラットでは 1,000 mg/kg/day 群で投与後に活動低下や嗜眠がみられ、1,000 mg/kg/day 群の雌 1 匹が死亡し、雄で 5%の体重増加の抑制がみられた。マウスでは 1,000 mg/kg/day 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。しかし、両種とも主要臓器の組織に影響はなかった¹³⁾。この結果から、NOAEL は両種ともに 500 mg/kg/day（ばく露状況で補正：357 mg/kg/day）であった。

ウ) Fischer 344 ラット、B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、250、500 mg/kg/day を 103 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、500 mg/kg/day 群では試験期間を通して雄ラットで 5%、雌のラット、マウスでは 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。また、雄ラットでは 250 mg/kg/day 以上の群で尿細管の石灰化、尿

細管及び腎盂の上皮の過形成、副腎皮質の脂肪変性、雄マウスでは 250 mg/kg/day 以上の群で肝臓の凝固壊死及び巨細胞化を認め、腫瘍の発生もあったが、メスではラットの 250 mg/kg/day 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した病変の発生はなかった¹³⁾。この結果から、ラット、マウスで LOAEL は 250 mg/kg/day (ばく露状況で補正：179 mg/kg/day) であった。

エ) ビーグル犬雌雄各 4 匹を 1 群とし、0、35、75、150 mg/kg/day 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¹⁴⁾。この結果から、NOAEL は 150 mg/kg/day であった。

オ) Charles River ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、209 mg/m³ を 4 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、209 mg/m³ 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。この結果から、LOAEL は 209 mg/m³ (ばく露状況で補正：37 mg/m³) であった¹⁵⁾。

カ) Wistar ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、141、283、565、1,130、2,825 mg/m³ を 6 週間 (8 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、283 mg/m³ 以上の群の腎臓でうっ血、ボーマン囊の拡張、尿管細管上皮の混濁腫脹、565 mg/m³ 以上の群で死亡率の増加、体重増加の抑制、肺のうっ血や上皮剥離など、2,825 mg/m³ 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¹⁶⁾。この結果から、NOAEL は 141 mg/m³ (ばく露状況で補正：34 mg/m³) となるが、試験に用いた本物質の純度が低く、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されている^{13,17)}。

キ) Wistar ラット雌雄各 10 匹、ニュージーランド白ウサギ雌雄各 2 匹を 1 群とし、0、1,413 mg/m³ を 18 ヶ月間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、ラット、ウサギの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¹⁾。この結果から、LOAEL は 1,413 mg/m³ (ばく露状況で補正：252 mg/m³) であった。

ク) Swiss マウス雄 10 匹を 1 群とし、0、163、508 mg/m³ 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¹⁸⁾。この結果から、NOAEL は 508 mg/m³ (ばく露状況で補正：127 mg/m³) であった。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット、B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、250、500 mg/kg/day を 103 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、ラット、マウスの雌雄で投与に関連した生殖器官への影響はみられなかった¹³⁾。

イ) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、2,825 mg/m³ 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、妊娠率や同腹仔数に影響はなく、仔に異常もみられなかった¹⁾。この結果から、NOAEL は 2,825 mg/m³ (ばく露状況で補正：504 mg/m³) であった。

ウ) Fischer 344 ラット雌、CD-1 マウス雌 22 匹を 1 群とし、0、141、283、650 mg/m³を、妊娠 6 日から 15 日まで (6 時間/日) 吸入させた結果、650 mg/m³群のラット、マウスで脱毛、頸部や肛門性器部の着色がみられ、ラットで妊娠 12、15 日、マウスで 18 日に体重が 6% 前後低かったが、着床や吸収胚、黄体などの数、同腹仔数、胎仔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¹⁹⁾。しかし、ラットの実験では統計検定の前に頭臀長の最も短い 2 匹の胎仔 (雌) が 650 mg/m³群から除かれており、これらを加えると、650 mg/m³群のラットで雌胎仔の頭臀長は有意に短かったことになる。また、予備実験では 848 mg/m³群でラットの胎仔 1 匹、マウスの胎仔 3 匹に脳ヘルニアもみられた^{19,20)}。これらの結果から、NOAEL はラット及びマウスの母親、ラットの胎仔で 283 mg/m³ (ばく露状況で補正 : 71 mg/m³)、マウスの胎仔で 650 mg/m³ (ばく露状況で補正 : 163 mg/m³) であった。

④ ヒトへの影響

- ア) 本物質の臭気閾値は大気中で 0.20 ppm (1.1 mg/m³)、水溶液で 5.4 mg/L と報告されている²¹⁾。
- イ) ボランティア 11~12 人に 40、85、200、400 ppm を数分間ばく露させた結果、眼、鼻、喉の刺激症状がみられ、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。しかし、85 ppm 以下ではばく露中にこれらの症状が減退する傾向にあった²²⁾。
- ウ) 男女のボランティア 12 人に 10、25 ppm (57、141 mg/m³) を 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%の人が臭気を感じたが、10 ppm では大多数に不快感がなく、40%が臭気を感じた²³⁾。
- エ) 本物質に対する職業ばく露の経験では、40 ppm (228 mg/m³) に 60 分間ばく露されると重度の中毒症状を引き起こし、20 ppm (114 mg/m³) でもばく露が長引けば疾病症状の原因となる。10 ppm (57 mg/m³) 以上の濃度は労働環境として十分な条件ではない²⁴⁾。
- オ) 5~8 ppm 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²⁵⁾ との情報が企業から ACGIH に寄せられ、上記ウ) のボランティアの知見とあわせて考慮して現在の天井値 (TLV-Ceiling) 5 ppm (28 mg/m³) が設定された^{8,26)}。
- カ) 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本物質の 8 時間加重平均値は 0.7~14 ppm (4~79 mg/m³) であったが、労働者は本物質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、本物質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²⁷⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—
EU	EU (1998 年)	3 ヒトに対して発がん性が懸念されるが、証拠が不十分な物質
USA	EPA (1992 年)	C ヒト発がん性があるかもしれない物質
	ACGIH (1995 年)	A3 動物に対して発がん性が確認されたが、ヒトへの関連性は不明な物質
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG (2001 年)	3B ヒトの発がん性物質として証拠は不十分であり、現行の許容濃度との関係も不明な物質

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発しなかった^{13,28,29)}。マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) では、S9 添加の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発しなかったとした報告があるが³⁰⁾、S9 添加で陽性³¹⁾、S9 無添加で陽性^{13, 32)}、陰性³¹⁾の結果も得られている。S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞で染色体異常を誘発しなかったが¹³⁾、チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL/IU) では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³³⁾。S9 添加の CHO 細胞で姉妹染色分体交換を誘発しなかったが¹³⁾、S9 無添加では誘発がみられた¹³⁾。S9 無添加のラット肝細胞で不定期 DNA 合成を誘発しなかったが³⁰⁾、マウス胚細胞 (BALB/3T3) では細胞形質転換を誘発した³⁴⁾。

in vivo 試験系では、ショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異³⁵⁾、経口投与または腹腔内投与したマウスの骨髄細胞で小核^{30,36)}の誘発はなく、経口投与したラット、マウスの発がん試験でがんの発生があった肝臓、腎臓で DNA 付加体は検出されなかった^{37,38)}。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Wistar ラット雌雄各 10 匹、ニュージーランド白ウサギ雌雄各 2 匹を 1 群とし、0、1,413 mg/m³ を 18 ヶ月間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、腫瘍の発生増加はなかった¹⁾。

Fischer 344 ラット、B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、250、500 mg/kg/day を 103 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、雄ラットでは 250 mg/kg/day 以上の群で尿細管 (腺腫

又は腺癌)、500 mg/kg/day 群で包皮腺 (癌)、膵臓 (腺房細胞腺腫) でそれぞれ腫瘍の発生率に有意な増加を認めた。また、雄マウスでは 500 mg/kg/day 群で肝臓腫瘍 (腺腫又は癌)、非上皮系腫瘍の合計 (線維腫、肉腫、線維肉腫、神経線維肉腫) のそれぞれの発生率に有意な増加を認め、250 mg/kg/day 群ではリンパ腫、リンパ腫又は白血病の発生率に有意な増加もみられた。しかし、雌のラット、マウスで発生率の有意な増加を示した腫瘍はなかった¹³⁾。これらの結果から、雄ラットで発がん性を示す幾つかの証拠があり、雄マウスでは証拠が不十分であったが、雌ではラット及びマウスともに発がん性の証拠はなかったと NTP (1986) は結論している¹³⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、中・長期毒性エ) のイヌの試験から得られた NOAEL 150 mg/kg/day (最高用量でも影響なし) を試験期間が短いことから 10 で除した 15 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、中・長期毒性オ) のラットの試験から得られた LOAEL 209 mg/m³ (体重増加の抑制、肝臓重量の減少など) をばく露状況で補正して 37 mg/m³ とし、LOAEL であるために 10 で除し、さらに試験期間が短いことから 10 で除した 0.37 mg/m³ が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	15 mg/kg/day	イヌ	—
	地下水	—	—			—

経口ばく露については、ばく露量が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

なお、参考として公共用水域・淡水の最大値として過去に報告 (1995 年) のあった河川中濃度から算出した経口ばく露量は 0.0013 µg/kg/day 程度であったが、参考としてこれと無毒性量等 15 mg/kg/day から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE (Margin of Exposure) は 1,200,000 となる。生産量の推移からみると、環境中濃度が大

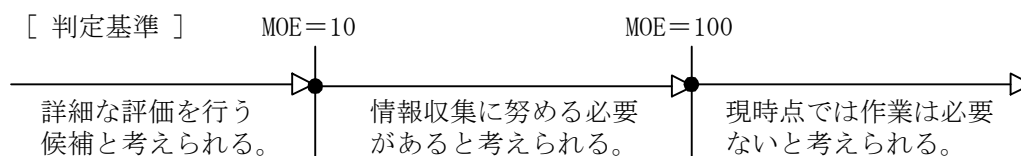
幅に増加している可能性は低いと考えられることから、MOE が大きく変化することもない。また、食品中濃度から算定したばく露量は $0.028 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であり、これと淡水からの摂取量を合わせると $0.029 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となるが、これから算出した MOE は 52,000 となる。魚類中濃度の測定値を用いた検討では、環境媒体から食物経由で摂取されるばく露量は少ないと推定されることから、そのばく露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。このため、本物質の経口ばく露による健康リスクの評価に向けて経口ばく露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	$0.031 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	$0.031 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	$0.37 \text{ mg}/\text{m}^3$	ラット	1,200 超
	室内空気	—	—			—

吸入ばく露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均ばく露濃度、予測最大ばく露濃度はともに $0.031 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度であった。無毒性量等 $0.37 \text{ mg}/\text{m}^3$ と予測最大ばく露濃度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 1,200 超となる。

従って、本物質の一般環境大気の吸入ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）ごとに整理すると表4.1のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント ／影響内容	ばく露 期間[日]	試験の 信頼性/ Reliability*1	採用の 可能性	文献 No.
藻類			38,300	<i>Champia parvula</i>	ワツナギソウ (配偶体)	EC ₅₀ REP (嚢果数)	2 (7~9*2)	B	C*7	1)-12976
		○	38,600	<i>Champia parvula</i>	ワツナギソウ (四分孢子体)	MATC GRO/REP	14	D	C	1)-11452
		○	43,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)*3
			64,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO	3	2	—	5)-1
		○	234,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	3)*3
		○	475,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	3	2	—	5)-1
甲殻類	○		12,900	<i>Americamysis bahia</i>	アミ科	LC ₅₀ MOR	4	D	C	1)-9607
		○	> 100,000 *4	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
		○	120,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	C	1)-5184
		○	224,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
		○	254,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	2	—	5)-2
		○	430,000	<i>Artemia salina</i>	アルテミア属	TLm MOR	1	B	B	1)-2408
魚類		○	650*5	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (胚)	NOEC GRO	30	C	C	1)-11814
		○	9,880 *5	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (胚)	NOEC GRO	32	A	A	1)-11816
		○	11,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (胚)	NOEC GRO	32~35	A	A	1)-15152
		○	80,000	<i>Cyprinodon variegatus</i>	キプリノドン科 (胚)	NOEC GRO	孵化後 28日まで	A	A	1)-9953
			>100,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	14	B	C	2)
		○	>100,000*4,6	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
		○	140,000 *6	<i>Cyprinodon variegatus</i>	キプリノドン科	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-9953
		○	145,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (3週間齢)	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-15152
		○	170,000~ 3000,000	<i>Cyprinodon variegatus</i>	キプリノドン科	LC ₅₀ MOR	2 (止水式)	C	C	1)-10366

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント ／影響内容	ばく露 期間[日]	試験の 信頼性/ Reliability*1	採用の 可能性	文献 No.
	○		209,000	<i>Leuciscus idus melanotus</i>	コイ科	LC ₅₀ MOR	2 (止水式)	2	—	5)-3
	○		220,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-5590
	○		228,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-3217
	○		255,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッドミ ノー(6-8 週間齢)	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-15152
その他	○		420,000	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	EC ₅₀ GRO	1	C	C	1)-11258

毒性値 (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

A : 試験は信頼できる、B : 試験は条件付きで信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可、
E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

A : 毒性値は採用できる、B : 毒性値は条件付きで採用できる、C : 毒性値は採用できない

エンドポイント

EC₁₀ (10% Effective Concentration) : 10% 影響濃度、EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、
LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、MATC (Maximum Acceptable Toxicant Concentration) : 最大許容濃度、
NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度、TLm (Median Tolerance Limit) : 半数生存限界濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、
REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

() 内 : 毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 数値はイソホロンの SIDS (Screening Information Data Sets) (OECD, 2005) に記載されている Klimisch code を示す

*2 2 日間のばく露終了後に試験用水のみで 5~7 日間飼育し、影響内容の判定 (囊果数の調査) は 7~9 日目に行った

*3 文献 2) をもとに、試験時の設定濃度を用いて速度法により 0-72 時間の毒性値を再計算したものを掲載

*4 限度試験 (毒性値を求めるのではなく、定められた濃度において毒性の有無を調べる試験) より得られた値

*5 2 試験結果の算術平均

*6 限度試験より得られた 100,000μg/L 超ではなく、確定値である 140,000μg/L を PNEC 導出の際に参照した

*7 毒性値が本初期評価に適切かどうかの確認が得られないため、PNEC 導出の根拠としては用いない

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度(PNEC)導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No. 201(1984)に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。設定試験濃度は 0 (対照区)、24、43、78、140、252、454 mg/L (公比 1.8) であった。被験物質の実測濃度は、試験終了時においても設定濃度の 88.6~93.0%を維持しており、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。速度法による 72 時間半数影響濃度(EC₅₀)は 234,000 μg/L、72 時間無影響濃度(NOEC)は 43,000 μg/L であった³⁾。

2) 甲殻類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No. 202(1984)に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna*

の急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、41、75、134、241、435、782 mg/L (公比 1.8) であった。試験用水には Elendt M4 飼育水が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験終了時においても設定濃度の 96.3~98.6%を維持しており、設定濃度に基づく 48 時間半数影響濃度(EC₅₀)は 224,000 µg/L であった。

また、環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No. 202(1984)に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (週 3 回換水) で行われ、限度試験 (設定試験濃度 100mg/L) であった。試験用水には Elendt M4 飼育水が用いられた。被験物質ばく露によるオオミジンコの繁殖阻害率は、対照区と同様に 0%であった。被験物質の実測濃度は、試験期間を通じて設定濃度の 93.6~96.6%を維持していた。21 日間無影響濃度(NOEC)は、設定濃度に基づき 100,000 µg/L 超とされた。

3) 魚類

Ward ら¹⁾⁻⁹⁹⁵³は米国 EPA の試験方法(EPA-600/3-75-009, 1975)に準拠し、キプリノドン科 *Cyprinodon variegatus* の急性毒性試験を実施した。試験は断続的・流水式(15~24 時間で約 90% 換水)で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 5 濃度区(47~608mg/L)であった。試験用水にはろ過天然海水が用いられた。被験物質の平均実測濃度は、設定濃度の 149~187%であった。実測濃度に基づく 96 時間半数致死濃度(LC₅₀)は 140,000µg/L であった。なお、メダカを用いた限度試験により、100,000µg/L 超という 96 時間 LC₅₀ 値²⁾も得られているが、PNEC 導出には採用しなかった。

また、Lemke ら¹⁾⁻¹¹⁸¹⁶はファットヘッドミノー *Pimephales promelas* の胚を用いて、魚類初期生活段階毒性試験を実施した。試験は流水式(25 倍容量換水/24 時間)で行われ、設定試験濃度区は、対照区及び 5 濃度区であった。試験用水には、ろ過スペリオール湖水 (硬度 45~47mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の平均実測濃度は、0 (対照区)、2.14、4.18、8.29、15.61、22.66mg/L (試験 1)、0 (対照区)、2.18、4.15、8.78、14.51、27.63mg/L (試験 2) であった。成長阻害 (体重) に関する 32 日間無影響濃度(NOEC)は、実測濃度に基づき 9,880µg/L(2 試験結果の算術平均)であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度(PNEC)を求めた。

急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害 ; 72 時間 EC ₅₀	234,000 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	遊泳阻害 ; 48 時間 EC ₅₀	224,000 µg/L
魚類	<i>Cyprinodon variegatus</i>	96 時間 LC ₅₀	140,000 µg/L
アセスメント係数 : 100 [3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) について信頼できる知見が得られたため]			

これらの毒性値のうち最も小さい値 (魚類の 140,000 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 1,400 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害；72 時間 NOEC	43,000 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	繁殖阻害；21 日間 NOEC	100,000 µg/L 超
魚類	<i>Pimephales promelas</i>	成長阻害；32 日間 NOEC	9,880 µg/L

アセスメント係数：10 [3 生物群（藻類、甲殻類及び魚類）について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち最も小さい値（魚類の 9,880 µg/L）をアセスメント係数 10 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 990 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、魚類の慢性毒性値より得られた 990 µg/L を採用する。

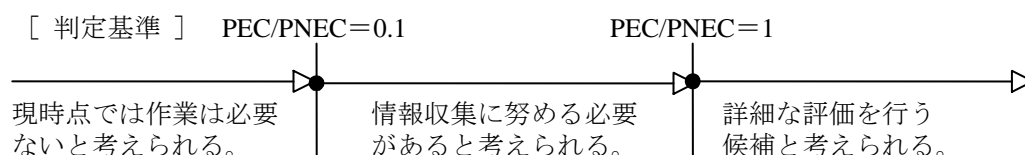
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度(PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.0235 µg/L未満程度 (1995)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.032 µg/L程度 (1995)]	990 µg/L	—
公共用水域・海水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.0235 µg/L未満程度 (1995)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.028 µg/L程度 (1995)]		—

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の予測環境中濃度(PEC)を設定できるデータが得られなかったため、リスクの判定はできない。

しかし、過去のデータではあるが公共用水域の淡水域で 0.032µg/L 程度、海水域では 0.028µg/L 程度であり、この公共用水域濃度と PNEC との比を求めると、淡水域、海水域ともに 0.00003 となる。

本物質の近年における公共用水域濃度は得られていないが、生産量や輸入量の推移から濃度が大幅に増加している可能性は低いと考えられる。

したがって、本物質について新たな情報を収集する必要性は低いと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 有機合成化学協会 (1985) : 有機化合物辞典 講談社サイエンティフィク : 113.
- 2) Lide, D.R. ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86th Edition (CD-ROM Version 2006), Boca Raton, Taylor and Francis. (CD-ROM).
- 3) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 71.
- 4) O'Neil, M.J. ed. (2006): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 14th Edition, Whitehouse Station, Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 5) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) Veith, G.D. et al. (1980): An Evaluation of Using Partition Coefficients and Solubility to Estimate Bioconcentration Factors for Organic Chemicals in Fish. In: ASTM STP 707. Aquatic Toxicology. Easton, J.G. et al. eds. : 116-129.
- 7) Parrish, C.F. (1983): Solvents, Industrial, Kirk-Othmer Encycl Chem Tech 3rd, NY:Wiley-Intersci, 21:377-401.
- 8) 通産省公報 (1977.11.30).
- 9) 厚生労働省, 経済産業省, 環境省 : 化審法データベース (J-CHECK). , (<http://www.safe.nite.go.jp/jcheck>, 2010.10.23 現在).
- 10) OECD High Production Volume Chemicals Program (2005): SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report.
- 11) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 13) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: 174-175.
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 15) 経済産業省(2009) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 19 年度実績) の確報, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html, 2009.12.28 現在).
- 16) 化学工業日報社(2001) : 13901 の化学商品; 化学工業日報社(2002) : 14102 の化学商品; 化学工業日報社(2003) : 14303 の化学商品; 化学工業日報社(2004) : 14504 の化学商品; 化学工業日報社(2005) : 14705 の化学商品; 化学工業日報社(2006) : 14906 の化学商品; 化学工業日報社(2007) : 15107 の化学商品.
- 17) シーエムシー出版(2008) : 2009 年版ファインケミカル年鑑 : 372-373.

(2) ばく露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.4.00.
- 2) 環境省環境安全課 (2010): 平成 20 年度化学物質環境実態調査.
- 3) 小倉光夫, 飯田勝彦, 三村春雄, 浜村哲雄, 安部明美, 伏脇裕一, 斉藤和久 (1998): 神奈川県内の公共用水域における化学物質環境モニタリング (VI). 神奈川県環境科学センター研究報告. 21:42-46.
- 4) 環境庁環境保健部環境安全課 (1996): 平成 7 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 5) 門上希和夫, 陣矢大助, 岩村幸美, 谷崎定二 (1998): 北九州市沿岸海域の化学物質汚染とその由来. 環境化学. 8(3):435-453.
- 6) 佐々木久美子, 根本了, 米谷民雄, 田形肇, 川上宏之, 長崎俊夫 (2005): 食品中のイソホロンの分析. 食品衛生学雑誌. 46(1):28-32.
- 7) 厚生労働省 (2005): 平成 15 年度国民健康・栄養調査報告.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Dutertre-Catella, H. (1976): Contribution to the analytical toxicological and bio-chemical study of isophorone. Thesis for doctorate in pharmacology, Universite Rene Descartes, Paris. (in French). Cited in: IPCS (1995): Environmental health criteria 174. Isophorone.
- 2) Strasser, J. Jr., M. Charbonneau, S.J. Borghoff, M.J. Turner and J.A. Swenberg (1988): Renal protein droplet formation in male F344 rats after isophorone (IPH) treatment. Toxicologist. 8: 136. Cited in: IPCS (1995): Environmental health criteria 174. Isophorone.
- 3) Imbriani, M., S. Ghittori, G. Pezzagno and E. Capodaglio (1985): Urine/air partition coefficients for some industrially important substances. G. Ital. Med. Lav. 7: 133-140.
- 4) Dutertre-Catella, H., N. Phu Lich, D. Quoc Quan and R. Truhaut (1978): Metabolic transformations of the 3,5,5-2-cyclohexene-1-one trimethyl (isophorone). Toxicol. Eur. Res. 1: 209-216. (in French).
- 5) Gandy, J., G.C. Millner, H.K. Bates, D.A. Casciano and R.D. Harbison (1990): Effects of selected chemicals on the glutathione status in the male reproductive system of rats. J. Toxicol. Environ. Health. 29: 45-57.
- 6) Murty, C.V., F.H. Sarkar, M.A. Mancini and A.K. Roy (1987): Sex-independent synthesis of alpha 2u-globulin and its messenger ribonucleic acid in the rat preputial gland: biochemical and immunocytochemical analyses. Endocrinology. 121: 1000-1005.
- 7) Charbonneau, M. and J.A. Swenberg (1988): Studies on the biochemical mechanism of alpha_{2u}-globulin nephropathy in rats. CIIT Act. 8: 1-5.
- 8) IPCS (1995): Environmental health criteria 174. Isophorone.
- 9) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 10) IPCS (2000): International Chemical Safety Cards. 0169. Isophorone.

- 11) Affiliated Medical Enterprises (1972): 90-day subchronic toxicity of isophorone in the rat. NTIS/OTS 0205975.
- 12) U.S.EPA (1991): Integrated Risk Information System(IRIS). Isophorone ;CASRN 78-59-1.
- 13) NTP (1986): Toxicology and carcinogenesis studies of Isophorone (CAS No. 78-59-1) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Gavage studies). TR-291.
- 14) Affiliated Medical Enterprises (1972). 90-day subchronic toxicity of isophorone in the dog. NTIS/OTS 0205975.
- 15) Hazelton Labs. Inc. (1968): Assessment and comparison of subacute inhalation toxicities of three ketones. NTIS/OTS 0206267.
- 16) Smyth, H., Jr, J. Seaton and L. Fischer (1942): Response of guinea pigs and rats to repeated inhalation of vapor of mesityl oxide and isophorone. J. Ind. Hyg. Toxicol. 24: 46-50.
- 17) Patty, F.A., ed. (1963): Industrial Hygiene and Toxicology, 2nd ed. Vol. 2. Interscience Publishers. New York. pp. 1722-1724, 1763-1765.
- 18) Zissu, D. (1995): Histopathological changes in the respiratory tract of mice exposed to ten families of airborne chemicals. J. Appl. Toxicol. 15: 207-213.
- 19) Bio/dynamics Inc. (1984): Inhalation teratology study in rats and mice, Final report. NTIS/OTS 0507224.
- 20) Bio/dynamics Inc. (1984): Inhalation teratology probe study in rats and mice. NTIS/OTS 0507219.
- 21) Amooore, J.E. and E. Hautala (1983): Odor as an aid for chemical safety: Odor threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. J. Appl. Toxicol. 3: 272-290.
- 22) Smyth, H.F., Jr. and J. Seaton (1940): Acute response of guinea-pigs and rats to inhalation of the vapours of isophorone. J. Ind. Hyg. Toxicol. 22: 477-483.
- 23) Silverman, L., H.F. Schulte and M.W. First (1946): Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors. J. Ind. Hyg. Toxicol. 28: 262-266.
- 24) Goldblatt, M.W. (1955): Research in industrial health in the chemical industry. Br. J. Ind. Med. 12: 1-20.
- 25) Ware, G.D. (1973): Communication to Chairman, TLV Committee. Western Electric Co., Kearny, PA. Cited in ACGIH (2001): Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices.
- 26) ACGIH (2001): Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices.
- 27) Lee, S.A. and L. Frederick (1982): NIOSH health hazard evaluation report no. HHE80-103-827. NTIS/PB 82-189226.
- 28) Hüls (1988): Mutagenicity of isophorone by means of the Ames *Salmonella typhimurium*/microsomes mutagenicity test. (Internal report No. 88/300). Cited in IPCS (1995): Environmental health criteria 174. Isophorone.
- 29) Atochem (1978): Ames metabolic activation test to assess the potential mutagenic effect of isophorone. (Report No. UKM 52/78204). Cited in: IPCS (1995): Environmental health criteria 174. Isophorone.

- 30) O'Donoghue, J.L., S.R. Haworth, R.D. Curren, P.E. Kirby, T. Lawlor, E.J. Moran, R.D. Phillips, D.L. Putman, A.M. Rogers-Back, R.S. Slesinski and A. Thilagar (1988): Mutagenicity studies on ketone solvents: methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone, and isophorone. *Mutat. Res.* 206: 149-161.
- 31) Honma, M., M. Hayashi, H. Shimada, N. Tanaka, S. Wakuri, T. Awogi, K.I. Yamamoto, N-U. Kodani, Y. Nishi, M. Nakadate and T. Sofuni (1999): Evaluation of the mouse lymphoma tk assay (microwell method) as an alternative to the *in vitro* chromosomal aberration test. *Mutagenesis.* 14: 5-22.
- 32) Honma, M., L.Z. Zhang, H. Sakamoto, M. Ozaki, K. Takeshita, M. Momose, M. Hayashi, T. Sofuni (1999): The need for long-term treatment in the mouse lymphoma assay. *Mutagenesis.* 14: 23-29.
- 33) Matsuoka, A., K. Yamakage, H. Kusakabe, S. Wakuri, M. Asakura, T. Noguchi, T. Sugiyama, H. Shimada, S. Nakayama, Y. Kasahara, Y. Takahashi, K.F. Miura, M. Hatanaka, M. Ishidate, T. Morita, K. Watanabe, M. Hara, K. Odawara, N. Tanaka, M. Hayashi and T. Sofuni (1996): Re-evaluation of chromosomal aberration induction of nine mouse lymphoma assay 'unique positive' NTP carcinogens. *Mutat. Res.* 369: 243-252.
- 34) Matthews, E.J., J.W. Spalding and R.W. Tennant (1993): Transformation of BALB/C-3T3 cells: V. Transformation responses of 168 chemicals compared with mutagenicity in *Salmonella* and carcinogenicity in rodent bioassays. *Environ. Health Perspect.* 101: 347-482.
- 35) Foureman, P., J.M. Mason, R. Valencia and S. Zimmering (1994): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*: X. Results of 70 coded chemicals tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mol. Mutagen.* 23: 208-227.
- 36) Atochem (1978): Micronucleus test on isophorone. Paris, Atochem (Report No. UKM 52/78457). Cited in: IPCS (1995): Environmental health criteria 174. Isophorone.
- 37) Thier, R., H.P. Peter, H.J. Wiegand and H.M. Bolt (1990): DNA binding study of isophorone in rats and mice. *Arch. Toxicol.* 64: 684-685.
- 38) Thier, R. and D.G. Xu (1990): Urinary excretion of isophorone metabolites by male rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 341: R11 (Abstract No. 41).

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「AQUIRE」

2408 : Price, K.S., G.T. Waggy, and R.A. Conway (1974): Brine Shrimp Bioassay and Seawater BOD of Petrochemicals. *J. Water Pollut. Control Fed.* 46(1):63-77.

3217 : Geiger, D.L., L.T. Brooke, and D.J. Call (1990): Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*). *Ctr. for Lake Superior Environ. Stud., Univ. of Wisconsin-Superior, Superior, WI* 5:332 p.

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

- 5590 : Buccafusco, R.J., S.J. Ells, and G.A. LeBlanc (1981): Acute Toxicity of Priority Pollutants to Bluegill (*Lepomis macrochirus*). Bull.Environ.Contam.Toxicol. 26(4):446-452.
- 9607 : U.S.Environmental Protection Agency (1978): In-Depth Studies on Health and Environmental Impacts of Selected Water Pollutants. U.S.EPA Contract No.68-01-4646, Duluth, MN :9 p.
- 9953 : Ward, G.S., P.R. Parrish, and R.A. Rigby (1981): Early Life Stage Toxicity Tests with a Saltwater Fish: Effects of Eight Chemicals on Survival, Growth, and Development of Sheepshead Minnows. J.Toxicol.Environ.Health 8(1-2):225-240.
- 10366 : Heitmuller, P.T., T.A. Hollister, and P.R. Parrish (1981): Acute Toxicity of 54 Industrial Chemicals to Sheepshead Minnows (*Cyprinodon variegatus*). Bull.Environ.Contam.Toxicol. 27(5):596-604.
- 11258 : Yoshioka, Y., Y. Ose, and T. Sato (1985): Testing for the Toxicity of Chemicals with *Tetrahymena pyriformis*. Sci.Total Environ. 43(1/2):149-157.
- 11452 : Thursby, G.B., R.L. Steele, and M.E. Kane (1985): Effect of Organic Chemicals on Growth and Reproduction in the Marine Red Alga *Champia parvula*. Environ.Toxicol.Chem. 4(6):797-805.
- 11814 : Lemke, A.E. (1983): Interlaboratory Comparison of Continuous Flow, Early Life Stage Testing with Fathead Minnows. EPA-600/3-84-005, U.S.EPA, Duluth, MN :26 p. (NTIS/PB84-129493).
- 11816 : Lemke, A.E., E. Durhan, and T. Felhaber (1983): Evaluation of a Fathead Minnow *Pimephales promelas* Embryo-Larval Test Guideline Using Acenaphthene and Isophorone. EPA-600/3-83-062, U.S.EPA, Duluth, MN :26 p. (NTIS/PB83-243436).
- 12976 : Thursby, G.B., and R.L. Steele (1986): Comparison of Short- and Long-Term Sexual Reproduction Tests with the Marine Red Alga *Champia parvula*. Environ.Toxicol.Chem. 5(11):1013-1018.
- 15152 : Cairns, M.A., and A.V. Nebeker (1982): Toxicity of Acenaphthene and Isophorone to Early Stages of Fathead Minnows. Arch.Environ.Contam.Toxicol. 11(6):703-707.
- 2) 環境庁 (1997) : 平成 8 年度 生態影響試験
- 3) (独)国立環境研究所 (2006) : 平成 17 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書
- 4) その他 ; 該当なし
- 5) OECD High Production Volume Chemicals Program (2005) : SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report, 3,5,5-Trimethylcyclohex-2-enone (Isophorone)
- 1 : Huels AG (1996) : Bestimmung der Auswirkungen von Isophoron auf das Wachstum von *Scenedesmus subspicatus*, Report No. AW-146 (unpublished).
- 2 : Huels AG (1996c) : Bestimmung der Auswirkungen von Isophoron auf das Schwimmverhalten von *Daphnia magna*, Report No. DK-318 (unpublished).
- 3 : Huels AG (1996d) : Bestimmung der akuten Wirkungen von Isophoron gegenüber Fischen. Report No. F 120 (unpublished).