

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No.45

イソプレン

Isoprene

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-28

CAS 登録番号：78-79-5

2005年7月

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律」（化学物質排出把握管理促進法）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

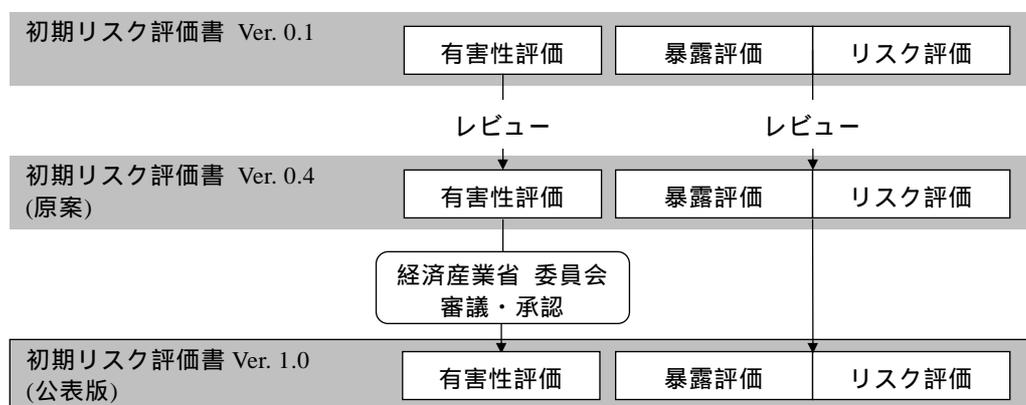
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 1.0」及び「作成マニュアル Ver. 1.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

イソプレンには、ポリイソプレンゴムの原料、ブチルゴムの原料の用途がある。化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」によると、イソプレンの届出排出・移動量は、2001 年度 1 年間に全国で、大気に 122 トン排出され、廃棄物として 55 トン、下水道へ 17 トン移動したと報告されている。公共用水域、土壌への排出はない。届出外排出量として対象業種の届出外事業者から 1 kg 推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

環境中の生物に対する暴露マージンと初期リスク評価: イソプレンの河川水中濃度は、環境庁による 2000 年度の水環境関係要調査項目測定結果があり、河川の利水目的類型 AA～C 水質基準点における 95 パーセンタイルは $0.005 \mu\text{g/L}$ であった。そこで、環境中の水生生物に対するリスクを評価する推定環境濃度 (EEC) として、 $0.005 \mu\text{g/L}$ を採用した。水生生物に対して最も強い有害性を示すデータとして、甲殻類であるオオミジンコの繁殖に対する 21 日間 NOEC の 0.402 mg/L を採用した。暴露マージン (MOE) 80,000 は、本評価における不確実係数積 50 より大きく、現時点ではイソプレンが環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

ヒト健康に対する暴露マージンと初期リスク評価: 大気 ($0.62 \mu\text{g/m}^3$ (推定値))、飲料水 (地下水: $0.016 \mu\text{g/L}$)、食物 (魚類: $0.1 \mu\text{g/kg}$ (推定値)) を経由したヒトの体重 1 kg あたりの 1 日摂取量を吸入及び経口経路それぞれで 0.25、 $0.00088 \mu\text{g/kg/日}$ と推定した。イソプレンのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康への影響のリスク評価には長期の動物試験データを用いた。吸入経路ではマウスに 26 週間吸入暴露し、さらに 26 週間の非暴露飼育を行った実験の脊髄の変性を指標とした LOAEL 70 ppm (換算値: 59 mg/kg/日) を採用した。経口経路における、ヒト健康への影響に対するリスク評価に必要な動物試験の報告は得られなかった。吸入経路の暴露マージン (MOE) 240,000 はヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 2,000 より大きく、現時点ではイソプレンがヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

ただし、イソプレンはこれまで発がん性についてヒトに対する影響と実験動物に対する影響を定量的に比較評価しうるデータは得られていないが、遺伝毒性に関して陽性を示した実験データがあり、また、吸入暴露による発がん性試験において発がん性がラット、マウスに認められている。したがって、ヒトに対して明確な根拠は得られていないが、イソプレンは遺伝毒性を有する発がん物質の可能性があることから、詳細なリスク評価が必要な候補物質である。

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 発生源情報	2
4.1 製造・輸入量等.....	2
4.2 用途情報	2
4.3 排出源情報	2
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	2
4.3.2 その他の排出源.....	3
4.4 排出経路の推定.....	4
5. 環境中運命	4
5.1 大気中での安定性.....	4
5.2 水中での安定性.....	4
5.2.1 非生物的分解性.....	4
5.2.2 生分解性.....	4
5.3 環境水中での動態.....	5
5.4 生物濃縮性	5
6. 暴露評価	5
6.1 環境中分布予測.....	5
6.2 環境中濃度	6

6.2.1	環境中濃度の測定結果	6
6.2.2	環境中濃度の推定	7
6.3	水生生物生息環境における推定環境濃度	8
6.4	ヒトへの暴露シナリオ	8
6.4.1	環境経由の暴露	8
6.4.2	消費者製品経由の暴露	9
6.5	推定摂取量	9
7.	環境中の生物への影響	10
7.1	水生生物に対する影響	10
7.1.1	微生物に対する毒性	10
7.1.2	藻類に対する毒性	10
7.1.3	無脊椎動物に対する毒性	10
7.1.4	魚類に対する毒性	11
7.1.5	その他の水生生物に対する毒性	12
7.2	陸生生物に対する影響	12
7.2.1	微生物に対する毒性	12
7.2.2	植物に対する毒性	12
7.2.3	動物に対する毒性	12
7.3	環境中の生物への影響 (まとめ)	12
8.	ヒト健康への影響	13
8.1	生体内運命	13
8.2	疫学調査及び事例	16
8.3	実験動物に対する毒性	16
8.3.1	急性毒性	16
8.3.2	刺激性及び腐食性	16
8.3.3	感作性	17
8.3.4	反復投与毒性	17
8.3.5	生殖・発生毒性	19
8.3.6	遺伝毒性	20
8.3.7	発がん性	22
8.4	ヒト健康への影響 (まとめ)	24
9.	リスク評価	25
9.1	環境中の生物に対するリスク評価	25
9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度	26
9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	26
9.1.3	暴露マージンの算出	26

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果.....	26
9.2 ヒト健康に対するリスク評価	27
9.2.1 ヒトの推定摂取量.....	27
9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量.....	27
9.2.3 暴露マージンの算出.....	28
9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果	29
文 献	30

1. 化学物質の同定情報

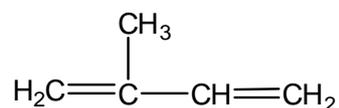
1.1 物質名 : イソプレン

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-20

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-28

1.4 CAS登録番号 : 78-79-5

1.5 構造式



1.6 分子式 : C₅H₈

1.7 分子量 : 68.12

2. 一般情報

2.1 別名

2-メチル-1,3-ブタジエン、2-メチルブタジエン、1-メチルブタジエン、2-メチルジビニル

2.2 純度

99 %以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

シクロペンタジエン (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.4 添加剤又は安定剤

tert-ブチルカテコール (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

化学物質審査規制法：指定化学物質 (第二種監視化学物質)

消防法：危険物第四類特殊引火物

労働安全衛生法：危険物引火性の物、名称等を通知すべき有害物

海洋汚染防止法：有害液体物質 C 類

船舶安全法：引火性液体類 (安定剤入りのもの)

航空法：引火性液体 (安定剤入りのもの)

港則法：引火性液体類 (安定剤入りのもの)

3. 物理化学的性状

外 観: 無色液体 (Merck, 2001)

融点:	-145.95	(Merck, 2001)
沸点:	34.067	(Merck, 2001)
引火点:	-54 (密閉式)	(IPCS,1999 ; NFPA, 2002)
発火点:	220	(IPCS,1999 ; NFPA, 2002)
爆発限界:	1.5 ~ 8.9 vol% (空気中)	(IPCS,1999 ; NFPA, 2002)
比重:	0.681 (20 /4)	(Merck, 2001)
蒸気密度:	2.35 (空気 = 1)	
蒸気圧:	65.7 kPa (20)、93.3 kPa (30)	(Verschuieren, 2001)
分配係数:	オクタノール/水分配係数 log Kow = 2.42 (測定値)、2.58 (推定値)	(SRC:KowWin, 2003)
解離定数:	解離基なし	
スペクトル:	主要マススペクトルフラグメント m/z 67 (基準ピーク= 1.0)、53 (0.61)、40 (0.27)	(NIST, 1998)
吸脱着性:	土壌吸着係数 Koc = 68 (推定値)	(SRC:PcKocWin, 2003)
溶解性:	水: 300 mg/L (20)	(Verschuieren, 2001)
	アルコール、エーテルなどの有機溶媒: 混和	(Merck, 2001)
ヘンリー定数:	7.77 kPa・m ³ /mol (7.67 × 10 ⁻² atm・m ³ /mol) (25)、測定値	(SRC:HenryWin, 2003)
換算係数:	(気相、20) 1 ppm = 2.83 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.353 ppm	
その他:	極めて引火性が高く、重合しやすい	(化学物質評価研究機構, 2002)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

イソプレンの2001年度の製造・輸入量は61,240トンと報告されている(経済産業省, 2003)。また別途、ポリイソプレンゴムとブチルゴムの原料のうち、イソプレンの占める割合をそれぞれ100%、5%と仮定して、イソプレンの製造・輸入量を推計すると、1998年度は58,000トン、1999年度は70,000トン、2000年度は68,000トン、2001年度は62,000トンとなる(製品評価技術基盤機構, 2004)。

4.2 用途情報

イソプレンの用途は、ポリイソプレンゴム原料が93%、ブチルゴム原料が7%である(製品評価技術基盤機構, 2004)。ポリイソプレンゴムはタイヤ、ブチルゴムはタイヤ用のインナーライナーやチューブが主な需要分野である(化学工業日報社, 2002)。

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成13年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a)(以下、2001年度PRTRデータ)によると、イソブレンは1年間に全国で、大気に122トン排出され、廃棄物として55トン、下水道へ17トン移動している。公共用水域、土壌への排出はない。届出外排出量として対象業種の届出外事業

者からの排出 1 kg が推計されている。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2001 年度 PRTR データに基づき、イソプレンの対象業種別の環境媒体への排出量と移動量を表 4-1 に整理した。その際、経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、水域、土壌への配分は届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推定した（製品評価技術基盤機構, 2004）。

表 4-1 イソプレンの届出対象業種別の環境媒体への排出量等（トン/年）

業種名	届出					届出外			届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		排出量(推計) ¹⁾			排出計	割合 (%)
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	水域	土壌		
化学工業	121	0	0	16	21	<0.5	0	0	121	99
石油製品・石炭製品製造業	1	0	0	0	0	-	-	-	1	1
食料品製造業	<0.5	0	0	1	34	-	-	-	0	0
合計	122	0	0	17	55	<0.5	0	0	122	100

（製品評価技術基盤機構, 2004）

1) 大気、水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。

0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

- :推計されていない

なお、2001 年のイソプレンの製造量及びその製造段階での排出原単位（日本化学工業協会, 2002）からイソプレンの製造段階における排出量は、大気へ 34 トンと推定される（製品評価技術基盤機構, 2004）。したがって、2001 年度 PRTR データに基づく届出対象業種からのイソプレンの排出量の大部分は、製造段階ではなく、使用する段階（ゴム製造段階）での排出と考えられる。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

イソプレンの非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は推計対象となっていない（経済産業省, 環境省, 2003b）。

4.3.2 その他の排出源

2001 年度 PRTR データで推計対象としている以外のイソプレンの排出源として、植物、たばこの煙、ゴムの摩耗等があると報告されている（IARC, 1999）。2001 年度 PRTR データでは、植物からの排出は排出係数が不明等の理由、自動車タイヤの摩耗による排出は環境への排出率が不明等の理由により推計対象になっていない（経済産業省, 環境省, 2003b）。

4.4 排出経路の推定

イソプレンは、大部分が合成ゴム原料モノマーとして製造されていること、同時にイソプレンゴム等に使用されているという用途情報及び2001年度PRTRデータ等から判断して、主たる排出経路は、合成ゴムを製造する段階からの排出と考えられる。植物、たばこの煙、ゴムの摩耗等からの排出については、定量的データが得られていないため、排出量としては考慮しない。

イソプレンの放出シナリオとして、1年間に全国で、大気へ122トン、水域及び土壌への排出はないと推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

a. OHラジカルとの反応性

対流圏大気中では、イソプレンとOHラジカルとの反応速度定数は 1.0×10^{-10} cm³/分子/秒 (25、測定値)である (SRC:AopWin, 2003)。OHラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³とした時の半減期は2~4時間と計算される。

b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、イソプレンとオゾンとの反応速度定数は 1.4×10^{-17} cm³/分子/秒 (25、測定値)である (SRC:AopWin, 2003)。オゾン濃度を 7×10^{11} 分子/cm³とした時の半減期は20時間と計算される。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、イソプレンと硝酸ラジカルとの反応速度定数は 6.8×10^{-13} cm³/分子/秒 (25、測定値)である (SRC:AopWin, 2003)。硝酸ラジカル濃度を $2.4 \times 10^8 \sim 2.4 \times 10^9$ 分子/cm³ (10~100 ppt)とした時の半減期は7~70分と計算される。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

イソプレンには、加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。

5.2.2 生分解性

イソプレンは、化学物質審査規制法に基づくクローズドボトルを用いた好氣的生分解性試験では、試験期間4週間の条件において、被験物質濃度が2 mg/L及び10 mg/Lのいずれの場合でも生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は2%であり、難分解性と判定されている (通商産業省, 1988)。

森林の土壌を用いたチャンバーでの試験において、気相中の初期濃度500 ppb、5~40 ではイソプレンの半減期が6時間であり、表層 (0~3 cm)より下層 (15~18 cm) の土壌では分解が

遅くなることが報告されている (Cleveland and Yavitt, 1998)。なお、分解生成物は明らかでない。

5.2.3 下水処理による除去

イソプレンの下水処理による除去については、調査した範囲内では報告されていない。

5.3 環境水中での動態

ヘンリー定数を基にした水中から大気中へのイソプレンの揮散については、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 1 時間と見積もられている (Lyman et al., 1990)。

イソブレンは、土壌吸着係数 K_{oc} の値 68 (3 章参照) から、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。イソブレンの水への溶解度は 300 mg/L (20) であり、沸点が約 34 であり蒸気圧は 65.7 kPa (20) と大きく、ヘンリー定数も $7.77 \text{ kPa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25) と大きい (3 章参照)。したがって、イソブレンは水環境から大気へ揮散され易いと推定される。

以上及び 5.2 より、環境水中にイソブレンが排出された場合は、主に揮散により除去されると推定される。

5.4 生物濃縮性

イソブレンは、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた揮発性を考慮した装置による 6 週間の濃縮性試験で、水中濃度が $50 \mu\text{g/L}$ 及び $5 \mu\text{g/L}$ における生物濃縮係数 (BCF) はそれぞれ 5.0 ~ 14 及び 5.6 未満 ~ 20 であり、濃縮性がない又は低いと判定されている (経済産業省, 1988)。

6. 暴露評価

6.1 環境中分布予測

イソブレンが、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に放出されて定常状態に到達した状態での環境中での分布をフガシティモデル・レベル III (Mackay, 1992) によって予測した (表 6-1)。変動要因として、物理化学的性質及び環境中での移動、分解速度を考慮し、環境因子は関東地域 $100\text{km} \times 100\text{km}$ を想定して大気の高さ 1,000m、土壌表面積比率 80%、土壌中平均分布の深さ 20cm、水圏表面積 20%、平均水深 10m、底質層平均深さ 5cm とした。環境への放出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に放出される 3 つのシナリオを想定した (化学物質評価研究機構, 2001)。

イソブレンは、大気に放出された場合には、主として大気に分布、水域に放出された場合には、主として水域に分布、また、土壌に放出された場合は、主として土壌に分布するものと予想される。

表 6-1 イソプレンのフガシティモデル・レベル III による環境分布予測結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100% 放出)	99.9	0.1	0.0	0.0
シナリオ 2 (水域中に 100% 放出)	0.8	97.3	0.0	1.8
シナリオ 3 (土壌中に 100% 放出)	8.0	0.6	91.4	0.0

(化学物質評価研究機構, 2001)

6.2 環境中濃度

6.2.1 環境中濃度の測定結果

a. 大気中の濃度

イソプレンの大気中濃度として、環境庁による 1995 年度の調査が一般環境 3 地点 (東京、埼玉、群馬) で行われている (環境庁, 1996)。そのうち、2 地点で検出されており、最大値は $0.23 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった (検出限界: $0.17 \mu\text{g}/\text{m}^3$)。

b. 公共用水域中の濃度

イソプレンの河川水中濃度として、環境庁による 2000 年度の測定結果を表 6-2 に整理する (環境省, 2001e)。

表 6-2 イソプレンの公共用水域中濃度

水域	検出地点数/ 調査地点数	検出濃度範囲 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	95 パーセントイル ($\mu\text{g}/\text{L}$)
河川及び湖沼	2/65	nd - 0.02	0.005
河川	AA-C	1/44	nd - 0.02
	D, E, 無指定	1/15	nd - 0.01
海域	0/11	nd	
地下水	2/15	nd - 0.03	0.016

(環境省, 2001e)

nd: 不検出

検出限界: $0.01 \mu\text{g}/\text{L}$

不検出地点は検出限界の 1/2 の値として 95 パーセントイルを算出した。

また、1978 年度の環境庁による水質調査では、測定した 12 検体いずれにおいても不検出 (検出限界: $1 \mu\text{g}/\text{L}$) であり、底質調査でも 12 検体いずれにおいても不検出 (検出限界: $0.001 \mu\text{g}/\text{g}$) であった (環境庁, 1979)。

c. 水道水中の濃度

調査した範囲において、イソプレンの水道水中の濃度に関する測定結果は入手できなかった。

d. 食物中の濃度

日本食品分析センターの1999年の調査によると、イソプレンの食事中的濃度は、45検体いずれにおいても不検出（検出限界: 0.005 $\mu\text{g/g}$ ）であった（日本食品分析センター, 2000）。

6.2.2 環境中濃度の推定

a. メッシュ毎の排出量の推計

濃度推定に必要な大気、公共用水域及び土壌の各環境媒体のメッシュ毎の排出量を、化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成13年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」（経済産業省, 環境省, 2003a）（以下、「2001年度PRTRデータ」という。）をもとに、推定する。

届出排出量については、事業所毎の排出量、事業所の所在地の情報をもとに、メッシュ毎に割り振った。

届出外排出量については、対象業種届出外事業者（裾切り）からの排出量が推計されており、その排出量を対象業種の全事業所数から届出事業所数を引いた事業所数をもとにメッシュ毎に割り振るとともに、環境媒体別の排出量を届出排出量の環境媒体別排出割合を用いて推定した（製品評価技術基盤機構, 2004）。

イソプレンの全国における環境媒体別排出量を表6-3に整理した（製品評価技術基盤機構, 2004）。

表6-3 イソプレンの全国における環境媒体別排出量（トン/年）

排出区分	大気	水域	土壌
届出	122	0	0
対象業種届出外 ¹⁾	0.001	0	0
合計	122	0	0

（製品評価技術基盤機構, 2004）

1) 大気、水域、土壌の排出量は、届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。

b. 大気中濃度の推定

6.2.2 aの方法で推定したメッシュ毎の大気への排出量、物理化学的性状及び2001年の気象データをもとに、AIST-ADMER ver. 1.0（産業技術総合研究所, 2003; 東野ら, 2003）を用いて、5 kmメッシュ毎の年間平均の大気中濃度を推定する。推定する大気中濃度は、全国各地域（北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄）のうち、大気への排出密度（2001年度PRTRデータから求めた地域別の大気への排出量 / 当該地域面積）が最も高い地域の濃度とする。

イソプレンの地域別の大気への排出量及びその排出密度を表6-4に示した。イソブレンは、関東地域における大気への排出密度が最も大きいため、この地域における大気中濃度を推定した。

推定の結果、関東地域における大気中濃度の年間平均の最大値は、0.62 $\mu\text{g/m}^3$ であった（製品評価技術基盤機構, 2004）。

表6-4 イソプレンの地域別大気への排出量及び排出密度

地域名	大気への排出量 合計(トン/年)	地域面積 (km ²)	大気への排出密度 (トン/km ² /年)	排出密度 順位
北海道	0	83,500	0	-
東北	0	64,000	0	-
北陸	13	17,900	0.000726	2
関東	99.9	32,100	0.00311	1
中部	0	31,200	0	-
東海	0.19	18,200	0.0000104	6
近畿	4.39	27,200	0.000161	3
中国	3.95	31,800	0.000124	4
四国	0	18,800	0	-
九州	0.72	39,900	0.000018	5
沖縄	0	2,270	0	-
全国	122	378,000 ¹⁾	0.000323	

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 全国の面積には都県にまたがる境界未定地域を含む。

太字は大気中濃度を推定した地域を示す。

c. 河川水中濃度の推定

イソブレンは2001年度PRTRデータによると、河川への排出がないため、河川水中濃度をゼロとした (製品評価技術基盤機構, 2004)。なお、媒体間の移動は考慮していない。

6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境の推定環境濃度 (EEC) を、6.2.1 b 及び 6.2.2 c の公共用水域中の濃度から求める。

イソブレンの公共用水域中の濃度としては、環境庁による 2000 年度の調査結果 (環境庁, 2001) があり、AA~C 類型河川水中濃度の 95 パーセンタイルは、0.005 µg/L であった。また、2001 年度 PRTR データによると、河川への排出がないため、河川水中濃度をゼロと推定した。

そこで、本評価書では EEC として、河川水中濃度の測定結果が調査地点数も多く、年度も新しいことから評価に適切であると判断し、環境庁の 2000 年度の測定結果の 0.005 µg/L を採用する。

6.4 ヒトへの暴露シナリオ

6.4.1 環境経由の暴露

イソブレンの環境経由のヒトへの暴露経路は、主として呼吸からの吸入暴露とわずかに飲料水及び食物からの経口暴露が考えられる。なお、食物中の濃度として日本食品分析センターによる調査データがあるが、いずれの検体においても不検出で検出限界が高いことから、ここでは、食物として魚類のみを考慮する。

6.4.2 消費者製品経由の暴露

入手した用途情報から、ゴムの摩耗による暴露が考えられるが、データが入手できなかったため、本評価書においては考慮しない。

また、たばこの主流煙中に 71.7 ~ 720 $\mu\text{g}/\text{本}$ 、副流煙中に 2,328 ~ 3,203 $\mu\text{g}/\text{本}$ のイソプレンが含まれていたとの分析結果が報告されている（厚生労働省, 2002）が、喫煙によるイソプレンへの暴露は個人の嗜好に大きく左右されるなど多くの不確定要因を含むことから、別途評価するのが適切と考え、本評価書においては考慮しない。

6.5 推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を 20 $\text{m}^3/\text{人}/\text{日}$ 、飲料水摂取量を 2 $\text{L}/\text{人}/\text{日}$ 、魚類摂食量を 0.12 $\text{kg}/\text{人}/\text{日}$ とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

イソプレンの大気中濃度として、環境庁による 1995 年度調査結果があり、最大値は 0.23 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。一方、AIST-ADMER モデルを用いた関東地域大気中濃度の最大推定値は 0.62 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。ここでは、環境庁の調査は検体数が少ないことから、測定結果とモデル推定値を比較して高い値の 0.62 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を用いた。

飲料水については、イソプレンの水道水（浄水）中濃度の測定結果を入手できなかったが、水道水中の濃度は、地下水中濃度を超えることはなく、水道水中濃度を地下水中濃度と同等と考える。

イソプレンの地下水中の測定濃度は、環境庁による 2000 年度の調査結果があり、95 パーセントイルは 0.016 $\mu\text{g}/\text{L}$ であった。ここでは、調査地点数が 15 地点あり、年度も新しいことから、評価に適切な調査結果と判断し、飲料水中の濃度として、地下水中濃度の 0.016 $\mu\text{g}/\text{L}$ を用いた。

魚体内濃度は、測定結果を入手できなかったため、海域（内湾）に生息する魚類の体内に濃縮されると考える。イソプレンの内湾での測定濃度は、環境庁による 2000 年度の調査結果があり、いずれの検体においても不検出（検出限界 0.01 $\mu\text{g}/\text{L}$ ）であった。そこで、検出限界の 1/2 である 0.005 $\mu\text{g}/\text{L}$ に、生物濃縮係数（BCF）として 20（5.4 参照）を乗じた値を魚体内濃度とした。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

$$\text{大気からの摂取量} : 0.62 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 12.4 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

$$\text{飲料水からの摂取量} : 0.016 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人}/\text{日}) = 0.032 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

$$\text{魚類からの摂取量} : 0.005 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 20 (\text{L}/\text{kg}) \times 0.12 (\text{kg}/\text{人}/\text{日}) = 0.012 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$$

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1 kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

$$\text{吸入摂取量} : 12.4 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.25 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

$$\text{経口摂取量} : (0.032 + 0.012) (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.00088 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

$$\text{合計摂取量} : 0.25 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) + 0.00088 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) = 0.25 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$$

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、イソプレンの微生物に関する試験報告は得られていない。

7.1.2 藻類に対する毒性

イソプレンの藻類に対する毒性試験結果を表 7-1 に示す。

淡水緑藻のセテナストラムの生長阻害を指標とした 72 時間 EC₅₀ (バイオマス) は 239 mg/L、24~48 時間 EC₅₀ (生長速度) は 339 mg/L であった。また、72 時間 NOEC は 82.7 mg/L (バイオマス)、24~48 時間及び 24~72 時間 NOEC (生長速度) は 168 mg/L であった (環境省, 2001a)。

表 7-1 イソプレンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 ()	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セテナストム)	ND	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	> 1,000	Shell Research Group, (未発表 a)
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストム)	OECD TG201 GLP 止水 閉鎖系	23±2	72 時間 EC ₅₀ 72 時間 NOEC 24-48 時間 EC ₅₀ 24-72 時間 EC ₅₀ 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC	生長阻害 バイオマス バイオマス 生長速度 生長速度 生長速度 生長速度	239 82.7 339 >383 168 168 (m)	環境省, 2001a

ND: データなし、(m): 測定濃度

閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

太字はリスク評価に用いたデータを示す

7.1.3 無脊椎動物に対する毒性

イソプレンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-2 に示す。

淡水甲殻類のオオミジンコの遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC₅₀ は 3.22 mg/L であった (環境省, 2001b)。長期毒性の試験データとしてオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 EC₅₀ は 3.09 mg/L 超、NOEC は 0.402 mg/L であった (環境省, 2001c)。

表 7-2 イソプレンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水 急性毒性								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オオミジンコ)	ND	ND	ND	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀	260 140	Shell Research Group, (未発表 b)

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
ソコ	生後 24時間 以内	OECD TG202 GLP 半止水 密閉	20±1	ND	8.0- 8.5	48時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	3.22 (m)	環境省, 2001b
淡水 長期毒性								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オシロイソウ)	生後 24時間 以内	OECD TG211 GLP 半止水 密閉	20±1	225-265	7.3- 8.3	21日間 EC ₅₀ 21日間 NOEC 繁殖	>3.09 0.402 (m)	環境省, 2001c

ND: データなし、(m): 測定濃度

密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

太字はリスク評価に用いたデータを示す

7.1.4 魚類に対する毒性

イソプレンの魚類に対する毒性試験結果を表 7-3 に示す。

ファットヘッドミノ、ブルーギル、キンギョ、グッピーおよびメダカの淡水魚に対する毒性データが報告されている。その中で最小の96時間LC₅₀は、メダカの14.8 mg/Lであった(環境省, 2001d)。海水魚に対する急性毒性及び長期試験のデータは得られていない。

表 7-3 イソプレンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 ¹⁾ (mg/L)	文献
淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノ)	生後 1日齢	APHA ²⁾ 止水	25	184	8.1	24-96時間 LC ₅₀	75	Pickering & Henderson, 1966
				168	8.6		77	
				158	8.1		85	
				156	8.3		24時間 LC ₅₀ 48, 96時間 LC ₅₀	
	生後 2日齢	APHA 止水	25	168	8.6	24-96時間 LC ₅₀	75	
				158	8.1	24時間 LC ₅₀ 48, 96時間 LC ₅₀	85 80	
	生後 10日齢	APHA 止水	25	156	8.1	24時間 LC ₅₀ 48, 96時間 LC ₅₀	82 78	
					8.3	24時間 LC ₅₀ 48, 96時間 LC ₅₀	76 75	
	成魚	APHA 止水	25	20	7.5	24-96時間 LC ₅₀	75	
				352	8.2	24-96時間 LC ₅₀	75	
3.8-6.4 cm 1.2 g	APHA 止水	25	20	7.5	24-96時間 LC ₅₀	87		
			360	8.2	24-96時間 LC ₅₀	75		
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	3.8-6.4 cm 1.2 g	APHA 止水	25	20	7.5	24-96時間 LC ₅₀	43	
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	3.8-6.4 cm 1.2 g	APHA 止水	25	20	7.5	24-96時間 LC ₅₀	180	

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ()	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 ¹⁾ (mg/L)	文献
<i>Pecilia reticulata</i> (ケツピロ)	1.9-2.5 cm 0.1-0.2 g	APHA 止水	25	20	7.5	24-96 時間 LC ₅₀	240	
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	1.71 cm 0.083 g	OECD TG203 GLP 半止水 密閉	24±1	63	7.0- 7.4	96 時間 LC ₅₀	14.8 (m)	環境省, 2001d

(m): 測定濃度

密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

1): 濃度の数値は指定のない限り設定濃度を示す、2): 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) ガイドライン

太字はリスク評価に用いたデータを示す

7.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、イソプレンのその他の水生生物 (両生類等) に関する試験報告は得られていない。

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、イソプレンの微生物 (土壤中の細菌や菌類等) に関する試験報告は得られていない。

7.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、イソプレンの植物に関する試験報告は得られていない。

7.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、イソプレンの動物に関する試験報告は得られていない。

7.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

環境中の生物への影響に関する試験報告は、水生生物の藻類、無脊椎動物及び魚類について得られている。また、水系微生物、陸生生物への影響に関する試験報告は得られていない。

藻類に対する生長阻害試験では、セテナストラムを用いた 24 ~ 72 時間の EC₅₀ (生長阻害) は、239 ~ 339 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。また、それらの NOEC は 82.7 ~ 168 mg/L であった

無脊椎動物に対する急性毒性としては甲殻類のオオミジンコを用いた 48 時間 EC₅₀ が 3.22 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性の試験として、オオミジンコの繁殖に対する 21 日間 EC₅₀ は 3.09 mg/L 超、NOEC は 0.402 mg/L であった。

魚類に対する急性毒性はメダカを用いた 96 時間 LC₅₀ が 14.8 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。魚類では長期試験の報告は得られていない。

以上から、イソプレンの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類に対して GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性の NOEC は、藻類では 82.7 ~ 168 mg/L、甲殻類では 0.402 mg/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.402 mg/L である。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

a. 吸収

雄 B6C3F₁ マウスに[4-¹⁴C]-イソプレン 20、200、2,000 ppm を鼻部暴露 (最大 6 時間) した実験で、血中濃度は暴露開始後 15 ~ 30 分で定常状態に達し、定常状態濃度はそれぞれ 24.8、830、6,800 ng/mL となった。なお、イソプレン暴露濃度に対してイソプレン代謝物の生成量が定常状態に達することを反映し、ヘモグロビン付加体の生成量も最大に達することが示唆された (Bond et al., 1991)。

雄 F344 ラットに 8、266、1,480、8,200 ppm の [4-¹⁴C]-イソプレンを 6 時間鼻部暴露した実験で、それぞれの濃度で吸入量の 19、9、6、5% が体内に取り込まれた (Dahl et al., 1987)

b. 分布

雄 F344 ラットに 8、266、1,480、8,200 ppm の [4-¹⁴C]-イソプレンを 6 時間鼻部暴露した実験で、イソプレン及び代謝物 (特定されていない) は主に肝臓や血液中に認められ、特に皮下脂肪組織への分布が顕著であった (Dahl et al., 1987)。

雄 SD ラット及び雄 B6C3F₁ マウスに[¹⁴C]イソプレン (0.02 ~ 204 mg/kg) を単回腹腔内投与した実験で、24 時間後に調べた血中ヘモグロビンの放射能は、いずれの種でも 34 mg/kg までは投与量に依存して増加した (Sun et al., 1989)。

c. 代謝

ミクロソームによるイソプレンの代謝経路を図 8-1 に示す。

イソプレンは主に肝シトクロム P450 の CYP2E1 により代謝され、主な代謝物は 3, 4-エポキシ-3-メチル-1-ブテン (Epoxy-I) である。3, 4-エポキシ-2-メチル-1-ブテン (Epoxy-II) も認められ、いずれも一部はさらに酸化されジエポキシ体 (1, 2: 3, 4-ジエポキシ-2-メチルブタン) となる。この経路には種差が認められ、ジエポキシ体への代謝速度は、ラット及びウサギに比べ、マウス及びシリアンハムスターでは約 6 倍であることが示された。またフェノバルビタールの前処置により代謝が亢進する (Del Monte et al., 1985; Longo et al., 1985)。

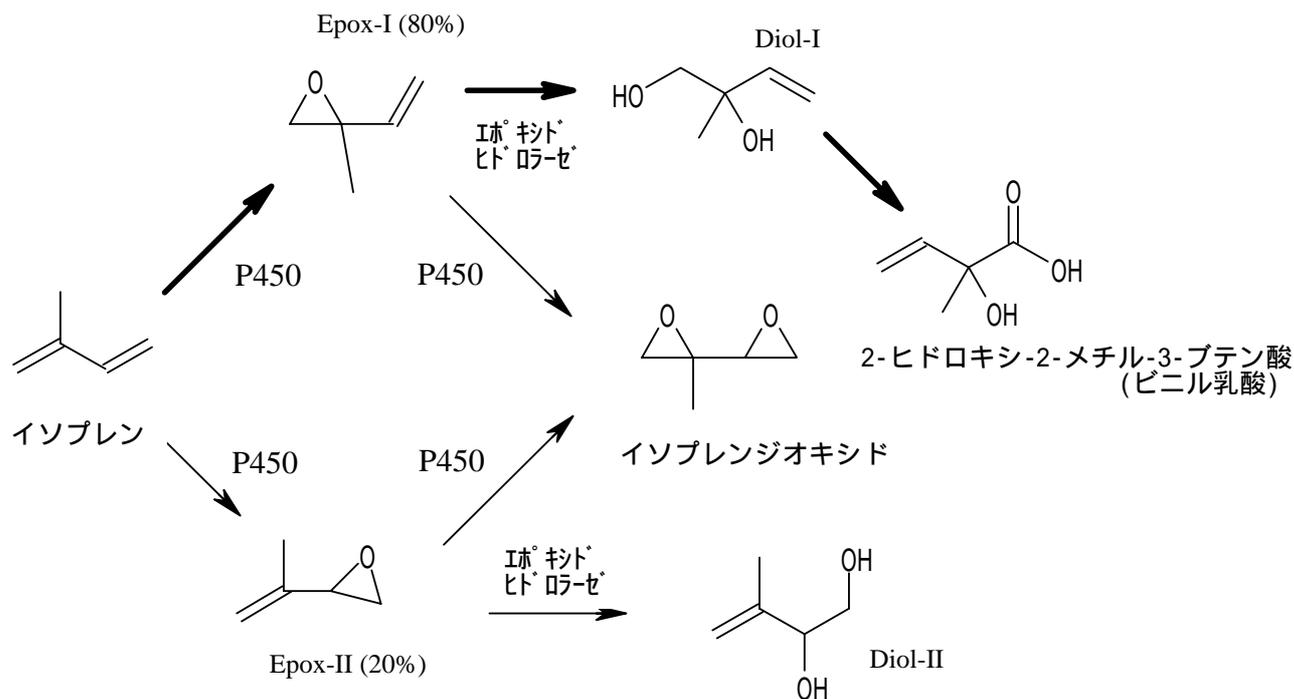
ラット及びマウスの肝代謝酵素系を用いた *in vitro* の実験で、モノエポキシ体 (Epoxy-I, II) は、いずれも一部はグルタチオン抱合体を生成したが、多くはエポキシドヒドロラーゼによってそれぞれジオール体 (Diol-I, II) となった (Wistuba et al., 1994)。

ヒト、ラット、マウスの肝臓ミクロソームによる *in vitro* での代謝実験で、エポキシドヒドロ

ラーゼ活性の阻害剤存在下でのモノエポキシ体の生成量はいずれの種でもほぼ同じであったが、非存在下での Epox-I 及び Epox-II のモノエポキシ体生成比は、ヒト、ラット、マウスのそれぞれで、2 : 15 : 30 であった。エポキシドヒドロラーゼ活性の差がモノエポキシ体の残存量に関与し、したがって、毒性発現の種差に関連すると考えられている (Bogaards et al., 1996)。同様に、イソプレンの吸入暴露による生理学的トキシコキネティクスモデルでも 50 ppm までの暴露濃度におけるイソプレンの代謝速度比はヒト、ラット、マウスで 1 : 8 : 14 であった (Filser et al., 1996)。

F344 ラットに ^{14}C -イソプレン 64 mg/kg を腹腔内投与し、24 時間の呼気、糞、尿を採取した代謝実験で、呼気中には投与量の 50% の未変化体が、尿中、糞中及び屠体にはそれぞれ 32、0.2 及び 3.1% の代謝体が認められた。尿中の主な代謝物として Diol-I (尿中代謝物の 23%)、さらにその代謝体である乳酸ビニル (同 53%)、Diol-I のグルクロン酸抱合体 (同 13%) が確認された。一方、マウスではこの 3 つの代謝物及びそれら以外の同定されていない代謝物 (おそらくは Epox-II の経路、尿中代謝物の 25%) が確認されている。ラットでは選択的に Epox-I が生成し、Epox-II が体内生成しにくいことが発がん性の種差 (7.3.7 節の Melnick et al., 1994 を参照) に関係すると推定された。なお、グルタチオン抱合はいずれの種でも主要な経路ではなかった (Buckley et al., 1999)。

雄 Wistar ラット及び雄 B6C3F₁ マウスに密閉系でイソプレンを暴露した実験で、それぞれ 250 ppm 及び 300 ppm までの暴露濃度では体内に取り込まれたイソプレンは速やかに代謝され、半減期はそれぞれ 6.8 分及び 4.4 分であった。300 ppm 以上の暴露濃度では代謝速度はほとんど増加せず、次第に飽和し、最大代謝速度は、ラットでは 1,500 ppm で 130 $\mu\text{mol/kg/時}$ (8.9 mg/kg/時)、及びマウスでは 2,000 ppm で 400 $\mu\text{mol/kg/時}$ (27 mg/kg/時) であった (Peter et al., 1987)。



Epox-I: 3,4-エポキシ-3-メチル-1-ブテン
 Epox-II: 3,4-エポキシ-2-メチル-1-ブテン

Diol-I: 2-メチル-3-ブテン-1,2-ジオール
 Diol-II: 3-メチル-3-ブテン-1,2-ジオール

図 8-1 ミクロソームによるイソプレンの代謝経路 (U.S. NTP, 1999)

d. 排泄

雄 B6C3F₁ マウスに[4-¹⁴C]-イソプレン 20、200、2,000 ppm を鼻部暴露 (最大 6 時間) した実験で、暴露終了後 64 時間以内に投与放射能の 52 ~ 73% が尿中に排泄された (Bond et al., 1991)。

雄 F344 ラットに 8、266、1,480、8,200 ppm の [4-¹⁴C]-イソプレンを 6 時間鼻部暴露した実験で、暴露終了 2 分後に体内に残存した不揮発性 ¹⁴C (¹⁴C-代謝物に相当) の約 75% は尿中に排泄された。暴露濃度が高くなるにつれて、イソプレンの呼吸による ¹⁴C の吸入量に対する暴露終了直後の代謝物として体内残留した ¹⁴C 量の割合は低下し、低濃度暴露ほどイソプレンの代謝率が高いことを示した (Dahl et al., 1987)。

e. 体内生成

イソプレンはヒトの体内においてコレステロールの前駆体であるメバロン酸から生成し、体内生成速度は 10 μg/kg/時間 (70 kg のヒトで約 17 mg/日) (Hartmann and Kessler, 1990)、血中濃度は 1.0 ~ 4.8 μg/L である (Cailleux et al., 1992)。また、呼気中への推定排泄量は 2 ~ 4 mg/日であり (Gelmont et al., 1981)、呼気中の炭化水素量の最大約 70% (呼気中濃度 0.68 ~ 2.0 μg/L) を占める (Cailleux and Allain, 1989; De Master and Nagasawa, 1978; Jansson and Larsson, 1969)。なお、ラット及びマウスでのイソプレンの体内生成速度はそれぞれ 129 及び 27 μg/kg/時間、呼気中へ

の推定排泄量はそれぞれ、0.1 及び 0.005 mg/日であった (Deneris et al., 1984; Peter et al., 1987)。

大気中のイソプレン濃度は一般に 10 ppb (0.03 mg/m³) 未満であるので、ヒトの呼吸量を 15 ~ 20 m³/日とすれば、大気からの摂取量は 0.45 ~ 0.6 mg/日となる。すなわち、体内生成量は大気からの摂取量の 30 ~ 40 倍に相当する (U.S. NTP, 2002)。

8.2 疫学調査及び事例

a. 急性影響

ボランティアでの官能検査において、10 mg/m³ (3.6 ppm)から臭気が知覚され、160 mg/m³ (58 ppm) では眼、上気道粘膜、喉頭、咽頭への軽度の刺激性が認められた (Sandmeyer, 1981; 後藤ら, 1994)。

b. 慢性影響

イソプレンゴムの製造作業者に眼粘膜炎症、上気道の萎縮性変化、嗅覚の低下がみられ、これらは作業の従事期間の延長に伴い重症となった (Mitin, 1969; Sandmeyer, 1981)。

また、イソプレンゴム製造工場でイソプレン、トルエン、メタノール、イソペンタンなどに暴露されている年齢 20 ~ 30 歳、暴露歴 2 ~ 3 年の若年作業員 300 名の健康調査で、反射の潜時の延長や、血圧の低下が認められた (後藤ら, 1994)。

発がん性に関する疫学データは得られていない (IARC, 1999)。

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

イソプレンの実験動物における急性毒性試験結果を表 8-1 に示す (U.S. NIOSH, 2002; EC, 2000)。

イソプレンの経口投与による LD₅₀ は、ラットでは 2,043 ~ 2,210 mg/kg であり、吸入暴露による 4 時間 LC₅₀ は、マウスでは 75,000 ppm (212,000 mg/m³)、ラットでは 63,600 ppm (180,000 mg/m³) であった。高濃度では呼吸麻痺による死亡がみられた (後藤ら, 1994)。

表 8-1 イソプレンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	2,043-2,210
吸入 LC ₅₀ (ppm)	75,000 (4 時間)	63,600 (4 時間)
経皮 LD ₅₀	ND	ND

ND: データなし

8.3.2 刺激性及び腐食性

調査した範囲内では、実験動物に対する刺激性に関するデータは得られていない。

8.3.3 感作性

調査した範囲内では、実験動物に対する感作性に関するデータは得られていない。

8.3.4 反復投与毒性

実験動物におけるイソプレンの反復投与毒性試験の結果を表 8-2 に示す。

a. 吸入暴露

雌雄のB6C3F₁マウスに0、438、875、1,750、3,500、7,000 ppmを6時間/日、5日/週の頻度で2週間吸入暴露した試験で、438 ppm以上の雄に肝細胞の空胞変性、雌雄に前胃の扁平上皮の過形成、赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度の低値、1,750 ppm以上の雄に嗅上皮の変性、7,000 ppm群の雄に体重増加の抑制と胸腺、精巣の萎縮がみられた (Melnick et al., 1990)。

雌雄の B6C3F₁ マウスに 0、70、220、700、2,200、7,000 ppm を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 13 週間吸入暴露した試験で、220 ppm 以上で雌雄に大球性貧血、700 ppm 以上で雌雄に前胃扁平上皮の過形成、雄に精巣上体重量低値、精子数低下、精子運動性低下、7,000ppm 群では、雄に肝細胞空胞化、嗅上皮の変性、精細管の萎縮、精巣重量低値、雌に性周期の延長が認められた (Melnick et al., 1994)。

雄B6C3F₁マウス (10匹/群) に0、70、220、700、2,200、7,000 ppmを6時間/日、5日/週の頻度で26週間吸入暴露した試験で、220 ppm以上に後肢握力低下、7,000 ppm群に嗅上皮の変性、精巣の萎縮、脊髄の変性、姿勢異常または後肢機能損傷が認められた。さらに、同じ処理を行った動物 (30匹/群) をその後26週間非暴露条件下で飼育を継続した結果、70 ppm 以上に脊髄の変性、220 ppm以上に嗅上皮の変性、700 ppm 以上に前胃扁平上皮の過形成、各種器官の腫瘍発現率の増加または増加傾向が認められた (Melnick et al., 1994)。これらの結果から、本評価書では、脊髄の変性を指標としたLOAELは70 ppmであると判断する。

雌雄の F344 ラットに 0、70、220、700、2,200、7,000 ppm を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 13 週間吸入暴露した試験で、雌雄ともに症状、体重、臨床検査値、病理組織学的検査に異常はみられなかった (Melnick et al., 1994)。

F344雄ラット (40匹/群) に0、70、220、700、2,200、7,000 ppmを6時間/日、5日/週の頻度で26週間吸入暴露し、その後26週間非暴露条件下で飼育継続した試験で、暴露後7,000 ppm群では剖検した10匹全例に精巣間細胞増生が認められた。非暴露期間後では220 ppm以上で精巣間細胞腺腫の発生率の用量に相関した増加傾向が認められた (Melnick et al., 1994)。

b. 腹腔内投与

幼若雌 B6C3F₁ マウスにイソペン 0、500 mg/kg/日を 30 日間腹腔内投与し、卵巣組織を調べた試験で、卵胞成熟不全が認められた (Doerr et al., 1995)。

以上のように、長期の動物試験データで非腫瘍性の影響として、B6C3F₁マウスの26週間吸入暴露に引き続き26週間非暴露飼育を行った試験で最低用量の70 ppm以上の群に脊髄の変性が見られているため、NOAELを得ることはできなかった。本評価書では、LOAELを70 ppmであると判断する (Melnick et al., 1994)。

表 8-2 イソプレンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F ₁ 5-6 週齢 雌雄各 10 匹/群	吸入暴露	2 週間 6 時間/日 5 日/週	0, 438, 875, 1,750, 3,500, 7,000 ppm	<u>438 ppm 以上:</u> (雄) 肝細胞の空胞変性 (雌雄) 前胃扁平上皮の過形成、赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度の低値、 <u>1,750 ppm 以上:</u> (雄) 嗅上皮の変性 <u>7,000 ppm:</u> (雄) 体重増加の抑制、胸腺、精巣の萎縮	Melnick et al., 1990
マウス B6C3F ₁ 6-8 週齢 雌雄 10 匹/群	吸入暴露	13 週間 6 時間/日 5 日/週	0, 70, 220, 700, 2,200, 7,000 ppm (0, 200, 620, 1,980 6,200, 19,800 mg/m ³)	<u>220 ppm 以上</u> 雌雄: 大球性貧血 <u>700 ppm 以上</u> 雌雄: 前胃扁平上皮の過形成 雄: 精巣上体重量低値、精子濃度低下、精子運動性低下 <u>7,000ppm</u> 雌雄: 肝細胞質空胞化 嗅上皮の変性 (全例) 雄: 精細管の萎縮 (2 匹) 精巣重量低値 (-35%) 雌: 性周期の延長	Melnick et al., 1994
マウス B6C3F ₁ 6-8 週齢 雄 10 匹/群	吸入暴露	26 週間 6 時間/日 5 日/週	0, 70, 220, 700, 2,200, 7,000 ppm	<u>220 ppm 以上</u> 後肢握力低下 <u>700 ppm 以上</u> 前胃扁平上皮の過形成 <u>7,000ppm</u> 嗅上皮の変性 (全例) 精巣の萎縮 脊髄の変性 (全例) 姿勢異常または後肢機能損傷	Melnick et al., 1994
マウス B6C3F ₁ 6-8 週齢 雄 30 匹/群	吸入暴露	26 週間暴露 に続き 26 週間非暴露	0, 70, 220, 700, 2,200, 7,000 ppm	<u>70 ppm 以上</u> 脊髄の変性 <u>220 ppm 以上</u> 嗅上皮の変性 <u>700 ppm 以上</u> 前胃扁平上皮の過形成 肝臓、肺、前胃、ハダ腺腫瘍発現率の増加または増加傾向 ^{a)} LOAEL: 70 ppm (60 mg/kg/日相当) 本評価書の判断	Melnick et al., 1994
ラット F344 5-6 週齢 雌雄 各 10 匹/群	吸入暴露	2 週間 6 時間/日 5 日/週	0, 438, 875, 1,750, 3,500, 7,000 ppm	異常なし	Melnick et al., 1990
ラット F344 6-8 週齢 雌雄 10 匹/群	吸入暴露	13 週間 6 時間/日 5 日/週	0, 70, 220, 700, 2,200, 7,000 ppm (0, 200, 620, 1,980, 6,200, 19,800	雌雄: 症状、体重、臨床検査値、病理組織学的検査で異常なし	Melnick et al., 1994

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
			mg/m ³)		
ラット F344 6-8 週齢 雄 10 匹/群	吸入暴露	26 週間 6 時間/日 5 日/週	0、70、220、700、 2,200、7,000 ppm	<u>7,000 ppm</u> 精巣間細胞増生 (全例)	Melnick et al., 1994
ラット F344 6-8 週齢 雄 30 匹/群	吸入暴露	26 週間暴露 に続き 26 週 間非暴露	0、70、220、700、 2,200、7,000 ppm	<u>220 ppm 以上</u> 精巣間細胞腺腫の発生率の 用量に相関した増加傾向 ^{a)}	Melnick et al., 1994
マウス B6C3F ₁ 4 週齢雌 10 匹	腹腔内投 与	30 日間	0、500 mg/kg/日 溶媒: ごま油	<u>500 mg/kg/日</u> 卵胞成熟不全	Doerr et al., 1995

a) 詳細は「発がん性」参照

太字はリスク評価に用いたデータを示す

8.3.5 生殖・発生毒性

実験動物におけるイソプレンの生殖・発生毒性試験結果を表 8-3に示す。

Swiss マウス (30 匹/群) の妊娠 6~17 日目に 280、1,400、7,000 ppm を 6 時間/日で吸入暴露した発生毒性試験で、280 ppm 以上で胎児に体重の低値、7,000 ppm 群の母動物に体重増加抑制、胎児に過剰肋骨がみられたが、催奇形性は認められなかった (Mast et al., 1989)。これらの結果は、母動物毒性と胎児毒性を示しており、本評価書では、母動物毒性の NOAEL は 1,400 ppm、発生毒性の LOAEL は 280 ppm であると判断する。

SD ラット (30 匹/群) の妊娠 6~19 日目に 280、1,400、7,000 ppm を 6 時間/日で吸入暴露した発生毒性試験で、母動物に対する毒性はみられなかったが、7,000 ppm の胎児に椎体の骨化遅延がみられた。著者らは、この異常を唯一観察された異常であると考察している (Mast et al., 1989)。

なお、生殖系への影響として、B6C3F₁ マウスに 6 時間/日、5 日/週の頻度で 2 週間吸入暴露した試験で、7,000 ppm 群の雄に精巣の萎縮が認められた (Melnick et al., 1990)。13 週間吸入させた実験では、700 ppm 以上に精巣上体重量低値、精子濃度低下、精子運動性低下、7,000ppm 群に精細管の萎縮、精巣重量低値、雌の性周期の延長が認められている (前項反復投与毒性参照)。

以上の結果から、イソプレンは、吸入暴露で、マウスに対して母動物に体重増加抑制、胎児に体重の低値、過剰肋骨の変異を生じ、ラットに対して母動物毒性を示していないが、胎児に椎体の骨化遅延の骨格異常を生ずるなど、母動物毒性及び胎児毒性を示す。本評価書では、マウスとラットにおける母動物毒性の NOAEL は 1,400 ppm、発生毒性の LOAEL は 280 ppm である (Mast et al., 1989) と判断する。

また、反復吸入暴露でマウス雄の精巣萎縮、精子濃度低下、マウス雌の性周期の延長等がみられているが、生殖能への影響は検討されていない。

表 8-3 イソプレンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス Swiss 30匹/群	吸入暴露	妊娠6-17日目 6時間/日	0、280、1,400、 7,000 ppm (0、790、3,960、 19,800 mg/m ³)	F ₀ : 7,000 ppm 体重増加抑制 F ₁ : 280 ppm 以上 体重低値 7,000 ppm 過剰肋骨の発生頻度増加 NOAEL(母動物毒性): 1,400 ppm (本評価書の判断) LOAEL(発生毒性): 280 ppm (本評価書の判断)	Mast et al., 1989
ラット SD 30匹/群	吸入暴露	妊娠 6-19 日目 6 時間/日	0、280、1,400、 7,000 ppm (0、790、3,960、 19,800 mg/m ³)	F ₀ : 影響なし F ₁ : 7,000 ppm 化骨遅延	

8.3.6 遺伝毒性

イソプレンの遺伝毒性試験結果を表 8-4 に、まとめを表 8-5 に示す。

a. 突然変異

a-1. *in vitro*

ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) を用いた復帰突然変異試験で、S9 添加の有無に関わらず 100 ~ 10,000 µg/plate で陰性であった (U.S. NTP, 1999)。その他にも同様の結果が報告されている (de Meester et al., 1981; Kushi et al., 1985)。

一方、肝ミクロソームによる代謝物である 3,4-エポキシ-3-メチル-1-ブテン、3,4-エポキシ-2-メチル-1-ブテンのいずれも TA98 及び TA100 に復帰突然変異誘発性を示さなかったが、さらに代謝されたジエポキシ体 (1,2:3,4-ジエポキシ-2-メチルブタン) はいずれの菌株に対しても陽性を示した (Conner et al., 1983; Walk et al., 1987; Gervasi et al., 1985)。これらの結果から、U.S. NTP (1999) が考察しているように、通常のプレインキュベーション法を用いた復帰突然変異試験の陰性の結果は、S9 存在下で変異原性を示すエポキシ代謝物が生成する以前に、イソプレンが培地中から揮発、濃度低下したためであり、実験として不適切であったと考える。

b. 染色体異常

b-1. *in vitro*

CHO 培養細胞を用いた染色体異常試験で、S9 添加の有無にかかわらず、10 時間処理による染色体異常発現頻度の増加を認めなかった (U.S. NTP, 1999)。

b-2. *in vivo*

雄 B6C3F₁ マウス (15 匹/群) にイソプレン 0、438、1,750、7,000 ppm を 12 日間 (6 時間/日) 吸入暴露した試験で、骨髓細胞の染色体異常の増加はみられなかったが、438 ppm 以上に末梢赤血球中の小核発現頻度の増加が認められた (Tice et al., 1988)。

B6C3F₁ マウスにイソプレン 0、70、220、700、2,200、7,000 ppm を 6 時間/日、5 日/週の頻度

で 13 週間吸入暴露した試験で、雌で 220 ppm 以上に、雄で 700 ppm 以上に末梢赤血球中の小核発現頻度の増加が認められた (U.S. NTP, 1999)。

雄 B6C3F₁ マウス (10 匹/群) にイソブレン 0、70、140、2,200 ppm を 8 時間/日、5 日/週の頻度で 40 週間吸入暴露した試験で、2,200 ppm 群に、また、0、10、70、280、700、2,200 ppm を 8 時間/日、5 日/週の頻度で 80 週間吸入暴露した試験で、700 ppm 以上の群に末梢赤血球中の小核発現頻度の増加が認められた。なお、2,200 ppm を 4 時間/日、5 日/週の頻度で 80 週間吸入させた群にも同程度の頻度増加が認められた (Placke et al., 1996)。

イソブレン 0、220、700、7,000 ppm を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 4 週間吸入暴露した B6C3F₁ マウスから得た肺の線維芽細胞には小核発現頻度の増加は認められなかった (U.S. NTP, 1999)。

c. DNA 損傷

c-1. *in vitro*

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 培養細胞を用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験で、S9 添加の有無にかかわらず、26 時間処理による SCE 発現頻度の増加をおこさなかった (U.S. NTP, 1999)。

c-2. *in vivo*

雄 B6C3F₁ マウス (15 匹/群) にイソブレン 0、438、1,750、7,000 ppm を 12 日間 (6 時間/日) 吸入暴露した試験で、438 ppm 以上に骨髓細胞の SCE 発現頻度の増加が認められた (Tice et al., 1988)。

以上の結果から、イソブレンは、*in vitro* では、復帰突然変異、染色体異常試験、姉妹染色分体交換で陰性を示し、*in vivo* では、マウス骨髓細胞の染色体異常試験では陰性であったが、姉妹染色分体交換で陽性、末梢赤血球の小核試験で陽性を示した。*in vitro* の復帰突然変異、染色体異常試験、姉妹染色分体交換の 3 試験とも、試験方法としてイソブレンの揮発性を考慮していなかった可能性があり、そのため試験結果は陰性であると結論できない。一方、*in vivo* の試験では数百 ppm の暴露で陽性結果が得られているので、イソブレンは遺伝毒性を有すると判断する。

表 8-4 イソブレンの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					- S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537	プレート法	100-10,000 μ g/plate	-	-	U.S. NTP, 1999
		ネズミチフス菌	ND	ND	-	-	de Meester et al., 1981; Kushi et al., 1985
	染色体異常試験	CHO 細胞	処理時間 10 時間	ND	-	-	U.S. NTP, 1999

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 - S9 +S9	文献
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞	26時間処理	ND	- -	U.S. NTP, 1999
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	雄マウス B6C3F ₁ (15匹/群) 骨髓細胞	吸入暴露 12日間 6時間/日	0, 438, 1,750, 7,000 ppm	-	Tice et al., 1988
	小核試験	雄マウス B6C3F ₁ (15匹/群) 末梢赤血球	吸入暴露 12日間 6時間/日	0, 438, 1,750, 7,000 ppm	+ 438 ppm	Tice et al., 1988
		マウス B6C3F ₁ (15匹/群) 末梢赤血球	吸入暴露 13週間 6時間/日、5日/週	0, 70, 220, 700, 2,200, 7,000 ppm	+ 雌: 220 ppm 雄: 700 ppm	U.S. NTP, 1999
		雄マウス B6C3F ₁ (10匹/群) 末梢赤血球	吸入暴露 40週間 8時間/日、5日/週	0, 70, 140, 2,200 ppm	+ 2,200 ppm	Placke et al., 1996
		雄マウス B6C3F ₁ (10匹/群) 末梢赤血球	吸入暴露 80週間 4時間/日、5日/週	0, 10, 70, 280, 700, 2,200 ppm	+ 700 ppm	
		マウス B6C3F ₁ 肺線維芽細胞	吸入暴露 4週間 6時間/日、5日/週	0, 220, 700, 7,000 ppm	-	U.S. NTP, 1999
	姉妹染色分体交換試験	雄マウス B6C3F ₁ (15匹/群) 骨髓細胞	吸入暴露 12日間 6時間/日	0, 438, 1,750, 7,000 ppm	+ 438 ppm	Tice et al., 1988

+: 陽性; -: 陰性; ND: データなし

表 8-5 イソプレンの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

	突然変異誘発性	染色体異常誘発性	DNA 損傷性
バクテリア	-	ND	ND
カビ/酵母/植物	ND	ND	ND
昆虫	ND	ND	ND
培養細胞	ND	-	-
哺乳動物 (<i>in vivo</i>)	ND	+	+

8.3.7 発がん性

実験動物におけるイソプレンの発がん性試験結果を表 8-6 に示す。

雄B6C3F₁マウス (30匹/群) に0, 70, 220, 700, 2,200, 7,000 ppmを6時間/日、5日/週の頻度で26週間吸入暴露し、その後26週間非暴露条件下で飼育を継続した試験で、700 ppm以上に肝細胞腺腫または腺がん、ハーダー腺の腺腫、2,200 ppm以上に肺の細気管支/肺胞上皮腺腫又は腺がん、7,000 ppm群に前胃の扁平上皮乳頭腫又はがんの発生率の有意な増加がみられた

(Melnick et al., 1994)。

雄F344ラット (30匹/群) に0、70、220、700、2,200、7,000 ppmを6時間/日、5日/週の頻度で26週間吸入暴露し、その後26週間非暴露条件下で飼育を継続した試験で、220 ppm以上に精巢間細胞腺腫の発生率に増加傾向が認められた (Melnick et al., 1994; U.S. NTP, 1995)。

雌雄 F344 ラット (6 週齢、雌雄各 50 匹/群) にイソプレン (純度 99%以上) 0、220、700 及び 7,000 ppm を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 105 週間吸入暴露した試験で、雌雄とも体重変化及び生存率に対照群との間に差はなかったが、700 ppm 以上に乳腺の線維腺腫発生率の増加、雄に腎臓尿細管腺腫発生率の増加がみられた。また、精巢の間細胞腺腫の発生率にも増加がみられた (U.S. NTP, 1999)。

さらにイソプレン暴露に関する用量 - 反応関係を明らかにするために、B6C3F₁ マウスを使って暴露濃度 (10 ~ 2,200 ppm)、暴露時間 (4, 8 時間/日)、暴露期間 (20 ~ 80 週間) をそれぞれ変えた試験が実施されたが (表省略、Placke et al., 1996)、この試験データ解析の結果、イソプレンの累積暴露量が同じでも、同じ腫瘍発生率を示さない結果が得られたが、腫瘍発生に関して、暴露期間より暴露濃度がより大きな影響を及ぼすことを示唆する結果を得た。また、10 ppm 以下の低濃度では発がんを示す証拠はなかった (Cox et al., 1996)。

以上の結果から、イソプレンは、マウスの雄に肝細胞腺腫または腺がん、ハーダー腺の腺腫、肺の細気管支/肺胞上皮腺腫又は腺がん、前胃の扁平上皮乳頭腫又はがんを、ラットの雌に乳腺の線維腺腫、雄に腎臓尿細管腺腫、精巢の間細胞腺腫を生じている。マウス、ラットともに腫瘍発生率の有意な増加が 700 ppm 以上で認められている。したがって、イソプレンはマウス、ラットに対して発がん性を有すると判断する。

なお、国際機関等での発がん性評価を表 8-7に示す。IARCはイソプレンをグループ2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある)、日本産業衛生学会は第2群B (人間に対しおそらく発がん性があると考えられる物質であるが、証拠が比較的十分でない物質)、U.S. NTPはR (合理的にヒトに対して発がん性があることが予想される物質) に分類している。

表 8-6 イソプレンの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果							文 献
				群	0	70	220	700	2,200	7,000	
マウス B6C3F ₁ 6-8 週齢雄 1 群 10 匹	吸入暴露	26 週間 6 時間/日 5 日/週 に続き 26 週間 非暴露	0、70、 220、 700、 2,200、 7,000 ppm (0、 200、 620、 1,980、 6,200、 19,800 mg/m ³)	群	0	70	220	700	2,200	7,000	Melnick et al., 1994
				検査数	30	30	29	30	30	28	
				肺 細気管支/肺胞上皮 腺腫/腺がん							
					2	2	1	5	10*	9**	
				ハーダー腺 腺腫							
					2	6	4	14**	13**	12**	
				肝細胞 腺腫/腺がん							
					7	3	7	15*	18**	17**	
				前胃 扁平上皮乳頭腫/がん							
					0	0	0	1	4	6*	
*: P<0.05, **: P<0.01											
ラット F344 6-8 週齢雄 1 群 30 匹	吸入暴露	26 週間 6 時間/日 5 日/週 に続き 26 週間 非暴露	0、70、 220、 700、 2,200、 7,000 ppm	群	0	70	220	700	2,200	7,000	Melnick et al., 1994; U.S. NTP, 1995
				検査数	30	30	29	30	29	28	
				精巣間細胞腺腫							
					3	3	4	7	8	9	
ラット F344 6 週齢 1 群雌雄 各 50 匹	吸入暴露	105 週間 6 時間/日 5 日/週	0、 220、 700、 7,000 ppm (0、 620、 1,980、 19,800 mg/m ³)	群	0	220	700	7,000	U.S. NTP, 1999		
				検査数	50	50	50	50			
				雄：乳腺の線維腺腫							
					1	1	0	7*			
				雄：腎臓尿管腺腫							
					0	2	6*	8**			
				雄：精巣間細胞腺腫							
					20	29	37**	48**			
				雌：乳腺の線維腺腫							
					7	12	19**	17**			
*: P<0.05, **: P<0.01											

表 8-7 国際機関等でのイソプレンの発がん性評価

機 関/出 典	分 類	分 類 基 準
IARC, 2002	グループ 2B	ヒトに対して発がん性がある可能性がある。
ACGIH, 2002	-	発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会, 2002	第 2 群 B	人間に対しおそらく発がん性があると考えられる物質である。証拠が比較的十分でない物質。
U.S. EPA, 2002	-	発がん性について評価されていない。
U.S. NTP, 2001	R	合理的にヒトに対して発がん性があることが予想される物質。

8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

イソブレンは、ヒトや実験動物の生体内でコレステロールの前駆体であるメバロン酸から生成され、血中、呼気中にも認められる。体内に取り込まれたイソブレンはシトクロム P450 によって代謝され、モノエポキシ体、ジエポキシ体を生成、さらにジオール体に代謝され、グル

クロン酸抱合体、乳酸ビニルとして尿中排泄される。イソプレンの代謝速度に種差があり、ヒトの代謝は遅く、生理学的トキシコキネティクスモデルに基づいてイソプレンの残存推定量の比較から、算出されたヒト、ラット、マウスの代謝速度比はおよそ 1 : 8 : 14 である。

実験動物に対するイソプレンの経口投与による急性毒性試験の LD₅₀ はラットで 2,043 ~ 2,210 mg/kg、吸入暴露による急性毒性試験の LC₅₀ はラット及びマウスで 63,600 ~ 75,000 ppm である。

動物実験データはないが、ヒトにおいて眼及び上気道に対して軽度の刺激性を有するとされる。感作性については知られていない。ヒトの慢性の暴露では上気道の萎縮性変化、嗅覚の低下が報告されている。

実験動物の反復暴露では非腫瘍性の影響として、B6C3F₁ マウスの 26 週間吸入暴露に引き続き 26 週間非暴露条件下で飼育を継続した試験で、最低用量の 70 ppm 以上の群に脊髄の変性がみられ、高濃度ではより短期の暴露でも大球性貧血、肝細胞の空胞変性、前胃扁平上皮の過形成、精巢の萎縮、嗅上皮の変性、脊髄の変性ならびに後肢の麻痺がみられている。ラットでは 7,000 ppm の 26 週間暴露で精巢間細胞増生、引き続き 26 週間非暴露条件下の飼育継続で、腺腫発生の増加傾向がみられている。したがって、吸入暴露による LOAEL は 70 ppm である。

生殖・発生毒性に関しては、イソブレンは、吸入暴露で、マウスに対して母動物に体重増加抑制、胎児に体重の低値、過剰肋骨の変異を生じ、ラットに対して母動物毒性を示していないが、胎児に椎体の骨化遅延の骨格異常を生ずるなど、母動物毒性及び胎児毒性を示す。マウスとラットにおける母動物毒性の NOAEL は 1,400 ppm、発生毒性の LOAEL は 280 ppm である。また、反復吸入暴露でマウス雄の精巢萎縮、精子濃度低下、マウス雌の性周期の延長等がみられているが、生殖能への影響は検討されていない。

遺伝毒性に関して、イソブレンは、*in vitro* では、姉妹染色分体交換、復帰突然変異、染色体異常試験で陰性を示し、*in vivo* では、マウス骨髓細胞の染色体異常試験では陰性を示したが、姉妹染色分体交換で陽性、末梢赤血球の小核試験で陽性を示した。*in vitro* の試験では、試験方法としてイソブレンの揮発性を考慮していなかった可能性があり、そのため試験結果は陰性であると結論できない。一方、*in vivo* の試験では数百 ppm の暴露で陽性結果が得られているので、イソブレンは遺伝毒性を有すると判断する。

発がん性に関して、イソブレンは、マウスの雄に肝細胞腺腫または腺がん、ハーダー腺の腺腫、肺の細気管支/肺胞上皮腺腫又は腺がん、前胃の扁平上皮乳頭腫又はがんを、ラットの雌に乳腺の線維腺腫、雄に腎臓尿管腺腫、精巢の間細胞腺腫を生じている。マウス、ラットともに腫瘍発生率の有意な増加が 700 ppm 以上で認められている。したがって、イソブレンはマウス、ラットに対して発がん性を有すると判断する。なお、IARC はイソブレンをグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある) に分類している。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を 3 つの栄養段階 (藻類・甲殻類・魚類) で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等 (NOEC、LC、EC) を推定環境濃度 (EEC) で除した値である暴露マージン (MOE) と、無影響濃度等として採用した試験結

果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、イソプレンの EEC として、調査年度が新しく測定値点数も多いため、環境庁による 2000 年度の測定結果の河川の利水目的類型 AA～C 水質基準点における 95 パーセントイルである 0.005 μg/L を採用した (6.3 参照)。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いるイソプレンの水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1 に示した。3 つの栄養段階を代表する生物種 (藻類、甲殻類、魚類) のうち、藻類及び甲殻類については長期毒性試験結果 (環境省, 2001a,c)、及び魚類については急性毒性試験結果 (環境省, 2001d) を用いた (7.参照)。

これらの試験結果から、イソプレンの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた甲殻類であるオオミジンコの繁殖阻害を指標とした 21 日間 NOEC の 0.402mg/L を採用した。

表 9-1 イソプレンの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セレストラム)	72 時間 NOEC 生長阻害 バイオマス	82.7	環境省, 2001a
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オオミジンコ)	21 日間 NOEC 繁殖	0.402	環境省, 2001c
魚類	<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	96 時間 LC ₅₀	14.8	環境省, 2001d

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンの算出

イソプレンの環境中の水生生物に対する MOE を、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 0.402 mg/L を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOEC} / \text{EEC} \\ &= 402 (\mu\text{g/L}) / 0.005 (\mu\text{g/L}) \\ &= 80,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を推定するための不確実係数 (10)

2 つの栄養段階から 3 つの栄養段階を推定するための不確実係数 (5)

不確実係数積: 50

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

算出された MOE は 80,000 であり、不確実係数積 50 より大きく、イソプレンの EEC においては、現時点では環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ヒト健康に対するリスク評価は、我が国の住民を対象とする。

イソプレンのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする(8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 ヒトの推定摂取量

イソブレンは、主に大気から、またわずかに飲料水及び食物(魚類)を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路からの1日推定摂取量を表9-2に示す(6.5参照)。

吸入、経口及び全経路からのヒトの体重1kgあたりの1日推定摂取量0.25、0.00088、0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ をヒト健康に対するリスク評価に用いる。一方、イソブレンはヒトの体内で生成することが知られており、その量は10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ である(8.参照)。これより、ヒトの体内で生成するイソブレンの量は推定摂取量の約1,000倍あるが、生体内で生成する化学物質はリスク評価に考慮しないこととする。

表9-2 イソブレンの1日推定摂取量

摂取経路		1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重1kgあたりの 1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
吸入	大気(呼吸)	12.4	0.25
経口	飲料水	0.032	0.00088
	食物(魚類)	0.012	
	経口 小計	0.044	
全経路	合計	12.4	0.25

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

イソブレンの反復投与毒性に関しては、吸入経路において脊髄の変性がみられ、高濃度ではより短期の暴露でも大球性貧血、肝細胞の空胞変性、前胃扁平上皮の過形成、精巢の萎縮、嗅上皮の変性、脊髄の変性ならびに後肢の麻痺がみられている。吸入経路ではマウスの26週間吸入暴露に引き続き26週間非暴露飼育を行った実験で脊髄の変性を指標とした70 ppm (LOAEL)を用いた(Melnick et al.,1994)。この値は、6時間/日、5日/週の投与頻度で得られた値であるので、1日推定吸入摂取量に換算すると、59 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ¹⁾となる。

経口経路については、ヒト健康への影響に対するリスク評価に必要な動物試験の報告は得られなかった。

¹⁾ LOAELの換算値 = 70 (ppm) \times 2.83 ($\text{mg}/\text{m}^3/\text{ppm}$) \times 0.05 ($\text{m}^3/\text{日}$) \times 6 (時間) / 24 (時間) \times 5 (日) / 7 (日)
 \times 1/0.03 (kg)
= 59.0 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$)

発生毒性に関して、実験動物でマウスに変異である過剰肋骨及びラットに骨化遅延がみられたが、最高用量の 7,000 ppm まで催奇形性はみられていない。

遺伝毒性については、*in vitro* では、姉妹染色分体交換、復帰突然変異、染色体異常試験で陰性を示し、*in vivo* では、マウス骨髄細胞の染色体異常試験では陰性を示したが、姉妹染色分体交換で陽性、末梢赤血球の小核試験で陽性を示した。*in vitro* の試験では、試験方法としてイソプレンの揮発性を考慮していなかった可能性があり、そのため試験結果は陰性であると結論できない。一方、*in vivo* の試験では数百 ppm の暴露で陽性結果が得られているので、イソpren は遺伝毒性を有すると判断する。

発がん性については、吸入暴露による発がん性試験において 700 ppm 以上の群にマウスの肺、肝臓及び前胃の腫瘍、ハーダー腺の腺腫、並びに、ラットの乳腺、腎臓及び精巣に腫瘍発生率の有意な増加が認められている。また、IARC はイソpren をグループ 2B（ヒトに対して発がん性がある可能性がある）に分類している。

なお、WHO/IPCS/EHC、EU、米国 EPA、カナダ、オーストラリア NICNAS、我が国の環境省はイソpren のリスク評価を実施していない。

9.2.3 暴露マージンの算出

イソpren は、ヒトに対して主に吸入経路から、またわずかに経口の暴露経路からの摂取が推定される。本評価書では、摂取量の大部分が吸入経路であり、また経口経路で評価できる試験データがないため、経口経路からの摂取量に対する暴露マージンを算出しない。

a. 反復投与毒性に対する吸入経路での暴露マージン

マウスの 6 か月間 (26 週間) 吸入暴露試験から得られた LOAEL 70 ppm (59 mg/kg/日相当) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定吸入摂取量} \\ &= 59,000 (\mu\text{g/kg/日}) / 0.25 (\mu\text{g/kg/日}) \\ &= 240,000 \end{aligned}$$

不确实係数：動物とヒトの種差についての不确实係数 (10)

個人差についての不确实係数 (10)

LOAEL を用いたことによる不确实係数 (10)

試験期間についての不确实係数 (2)

不确实係数積：2,000

表 9-3 イソプレンの暴露マージンと不確実係数積

摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	NOAEL ($\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$)	MOE	不確実係数積
吸入	0.25	59.0 ¹⁾	240,000	2,000 ²⁾
経口	0.00088	- ³⁾	- ⁴⁾	- ⁴⁾

- 1) 吸入暴露の LOAEL (70ppm) の体重あたりの 1 日摂取量 (換算値) は、マウスの呼吸量 $0.05\text{m}^3/\text{日}$ (体重 0.03kg) として算出した。
- 2) 種差 (10) \times 個人差 (10) \times LOAEL の使用 (10) \times 試験期間 (2)
- 3) 影響を適切に評価できる試験結果は得られていない。
- 4) 算出せず。

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-3 に示したようにイソプレンの吸入経路の MOE 240,000 は、ヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 2,000 よりも大きく、現時点ではイソプレンはヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

ただし、イソプレンは、遺伝毒性に関して陽性を示した実験データがあり、また、吸入暴露による発がん性試験において発がんが実験動物において認められている。したがって、ヒトに対して明確な根拠は得られていないが、イソプレンは遺伝毒性を有する発がん物質の可能性があることから、詳細なリスク評価が必要な候補物質である。

文 献 (文献検索時期：2002 年 4 月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) TLVs and BEIs.
- Bogaards, J.J.P., Venekamp, Joke C. and van Bladeren, P.J. (1996) The biotransformation of isoprene and the two isoprene monoepoxides by human cytochrome P450 enzymes, compared to mouse and rat liver microsomes., *Chem.-Biol. Interact.*, **102**, 169-182.
- Bond, J.A., Bechtold, W.E., Birnbaum, L.S., Dahl, A.R., Medinsky, M.A., Sun, J.D. and Henderson, R.F. (1991) Disposition of inhaled Isoprene in B6C3F₁ Mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **107**, 494-503. (IARC, 1994; U.S. NLM, 2002 から引用)
- Buckley, L.A., Coleman, D.P., Burgess, J.P., Thomas, B.F., Burka, L.T. and Jeffcoat, A.R. (1999) Identification of urinary metabolites of isoprene in rats and comparison with mouse urinary metabolites. *Drug Metab. Dispos.*, **27**, 848-854.
- Cailleux, A. and Allain, P. (1989) Isoprene and sleep. *Life Sci.*, **44**, 1877-1880. (IARC, 1994 から引用)
- Cailleux, A., Cogny, M. and Allain, P. (1992) Blood isoprene concentrations in humans and in some animal species. *Biochem. Med. Metab. Biol.*, **47**, 157-160. (IARC, 1994; U.S. NTP, 1999 から引用)
- Cleveland, C.C. and Yavitt, J.B. (1998) Microbial consumption of atmospheric isoprene in a temperate forest soil. *Appl. Environ. Microbiol.*, **64**, 172-177.
- Conner M.K., Luo, J.E. and Gutierrez, O (1983) Induction and rapid repair of sister-chromatid exchange in multiple murine tissues in vivo by diepoxybutane. *Mutat. Res.*, **108**, 251-263. (IARC, 1994 から引用)
- Cox, L.A. Jr., Bird, M.G. and Griffis, L. (1996) Isoprene cancer risk and the time pattern of dose administration. *Toxicology*, **113**, 263-272.
- Dahl, A.R., Birnbaum, L.S., Bond, J.A., Gervasi, P.G. and Henderson, R.F. (1987) The fate of isoprene inhaled by rats: comparison to butadiene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **89**, 237-248.
- de Master, E.G. and Nagasawa, H.T. (1978) Isoprene, an endogenous constituent of human alveolar air with a diurnal pattern of excretion. *Life Sci.*, **22**, 91-97. (IARC, 1994 から引用)
- de Meester, C., Mercier, M. and Poncelet, F. (1981) Mutagenic activity of butadiene, hexachlorobutadiene, and isoprene. *Ind. Environ. Xenobiotics, (Proc. Int. Conf., 1980)*, 195-203. (IARC, 1994 から引用)
- Del Monte, M., Citti, L. and Gervasi, P.G. (1985) Isoprene metabolism by liver microsomal monooxygenases. *Xenobiotica*. **15**, 591-597. (IARC, 1994; U.S. NTP, 1999 から引用)
- Deneris, E.S., Stein, R.A. and Mead, J.F. (1984) In vitro biosynthesis of isoprene from mevalonate utilizing a rat liver cytosolic fraction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **123**, 691-696. (IARC, 1994 から引用)

¹⁾ データベースの検索を 2002 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- Doerr, J.K., Hooser, S.B., Smith, B.J. and Sipes, I.G. (1995) Ovarian toxicity of 4-vinylcyclohexene and related olefins in B6C3F1 mice: role of diepoxides. *Chem. Res. Toxicol.*, **3**, 963-969.
- EC, European Communities (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, Version. 3.1.1.
- Filser, J.G., Csanady, Gy.A., Denk, B., Hartmann, M., Kauffmann, A., Kessler, W., Kreuzer, P. E., Puetz, C., Shen, J. H. and Stei, P. (1996) Toxicokinetics of isoprene in rodents and humans. *Toxicology*, **113**, 278-287. (IARC, 1994 から引用)
- Gelmont, D., Stein, R.A. and Mead, J.F. (1981) Isoprene-the main hydrocarbon in human breath. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **99**, 1456-460. (Peter et al., 1990 から引用)
- Gervasi, P.J., Citti, L., Del Monte, M., Longo, V. and Benetti, D. (1985) Mutagenicity and chemical reactivity of epoxidic intermediates of the isoprene metabolism and other structurally related compounds. *Mutat. Res.*, **156**, 77-82.
- Hartmann, M. and Kessler, W. (1990) Pharmacokinetics and endogenous production of isoprene in humanes (Abstract No.50) *Naunyn-Shimiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **341** (suppl.), R13. (IARC, 1994 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1994) Isoprene. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. 60, 215-232.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999) Isoprene. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. 71, 1015-1025.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用) .
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Jansson, B.O. and Larsson, B.T. (1969) Analysis of organic compounds in human breath by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Lab. Clin. Med.*, **74**, 961-966. (IARC, 1994 から引用)
- Kushi, A., Yoshida, D. and Mizusaki, S. (1985) Mutagenicity of gaseous nitrogen oxides and olefins on Salmonella TA102 and TA104. *Mutat. Res.*, **147**, 263-264. (IARC, 1994 から引用)
- Longo, V., Citti, L. and Gervasi, P.G. (1985) Hepatic microsomal metabolism of isoprene in various rodents. *Toxicol. Lett.*, **29**, 33-37. (IARC, 1994; U.S. NTP, 1999 から引用)
- Lyman, W.J. et al. (1990) *Handbook of Chemical Property Estimation Methods*. Washington, DC: Amer. Chem. Soc. pp. 15-1 to 15-29. (U.S. NLM, 2002 から引用)
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- Mast, T.J., Evanoff, J.J., Stoney, K.H., Westerberg, R.B. and Rommereim, R.L. (1989) Inhalation developmental toxicology studies: Teratology study of isoprene in mice and rats: Final report. Battelle Pacific Northwest Labs., Govt Reports Announcements & Index (GRA&I), Issue 14, NTIS/DE89008095. (IARC, 1994, 1999 から引用)

- Melnick, R.L., Roycroft, J.H., Chou, B.J., Ragan, H.A. and Miller, R.A. (1990) Inhalation toxicology of isoprene in F344 rats and B6C3F1 mice following two-week exposures. *Environ. Health Perspect.*, **86**, 93-98.
- Melnick, R.L., Sills, R.C., Roycroft, J.H., Chou, B.J., Ragan, H.A. and Miller, R.A. (1994) Isoprene, an endogenous hydrocarbon and industrial chemical, induces multiple organ neoplasia in rodents after 26 weeks of inhalation exposure. *Cancer Res.*, **54**, 5333-5339.
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mitin, Y.V. (1969) Changes in upper respiratory tract in isoprene rubber production workers. *Zh. Ushn. Nos. Gorl. Bolezn.*, **29**, 79-83. (IARC, 1994 から引用)
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) *NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library*, Gaithersburg, MD.
- Peter, H., Wiegand, H.J., Bolt, H.M., Greim, H., Walter, G., Berg, M. and Filser, J.G. (1987) Pharmacokinetics of isoprene in mice and rats. *Toxicol. Lett.*, **36**, 9-14.
- Pickering, Q.H. and Henderson, C. (1966) Acute toxicity of some important petrochemicals to fish. *J. Water Pollut. Control Fed.*, **38**, 1419-1429.
- Placke, M.E., Griffis, L., Bird, M., Bus, J., Persing, R.L. and Cox, L.A. Jr. (1996) Chronic inhalation oncogenicity study of isoprene in B6C3F1 mice. *Toxicology*, **110**, 253-262.
- Sandmeyer, E.E. (1981) Aliphatic hydrocarbons. In: Clayton, G.D. & Clayton, F.E., eds., *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 3rd. ed., Vol. 2B, New York, John Wiley & Sons, pp. 3175-3220. (IARC, 1994 から引用)
- Shell Research Group (未発表 a) Report SGBR.84.090. (EC, 2000 から引用)
- Shell Research Group (未発表 b) Report SGBR.84.032. (EC, 2000 から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) *AopWin Estimation Software*, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) *HenryWin Estimation Software*, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) *KowWin Estimation Software*, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2003) *PcKocWin Estimation Software*, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Sun, J.D., Dahl, A.R., Bond, J.A., Birnbaum, L.S. and Henderson, R.F. (1989) Characterization of hemoglobin adduct formation in mice and rats after administration of (¹⁴C) Butadiene or (¹⁴C) Isoprene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **100**, 86-95.
- Tice, R.R., Boucher, R., Luke, C.A., Paquette, D.E., Melnick, R.L. and Shelby, M.D. (1988) Chloroprene and isoprene: Cytogenetic studies in mice. *Mutagenesis*, **3**, 141-146.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002) *Integrated Risk Information System*, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2002) *Registry of Toxic Effects of Chemical Substances*, STN online.

- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2003) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD.(<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1995) NTP technical report on the toxicology studies of isoprene (CAS No. 78-79-5) administered by inhalation to F344/N rats and B6C3F1 mice. National Toxicology Program Toxicity Report Series Number 31, NIH Publication No. 95-3354, PB95226486.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1999) NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis studies of Isoprene (CAS No. 78-79-5) in F344/N rats (Inhalation studies). NTP Technical Report No. 486, NIH Publication No. 99-3976.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2001) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens Revised January 2001.
- Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Walk R.A., Jenderny, J., Rohrborn, G. and Hackent, U. (1987) Chromosomal abnormalities and sister-chromatid exchange in bone marrow cells of mice and chinese hamsters after inhalation and intraperitoneal administration. *Mutat. Res.*, **182**, 333-342. (IARC, 1994 から引用)
- Wistuba, D., Weigand, K. and Peter, H. (1994) Stereoselectivity of in vitro Isoprene metabolism. *Chem. Res. Toxicol.*, **7**, 336-343.
- 化学工業日報社 (2002) 2002 年版 化学工業年鑑.
- 化学物質評価研究機構 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書 - PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響 -, 平成 12 年度通商産業省委託研究.
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 環境省 (2001a) イソプレンの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する繁殖阻害試験 (三菱科学安全科学研究所, 試験番号: A010464-1G, 2001 年 12 月 26 日).
- 環境省 (2001b) イソプレンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (三菱科学安全科学研究所, 試験番号: A010464-2G, 2001 年 12 月 26 日).
- 環境省 (2001c) イソプレンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (三菱科学安全科学研究所, 試験番号: A010464-3G, 2001 年 12 月 26 日).
- 環境省 (2001d) イソプレンのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (三菱科学安全科学研究所, 試験番号: A010464-4G, 2001 年 12 月 26 日).
- 環境省 (2001e) 水環境部 平成 12 年度 水環境関係要調査項目. (<http://www.env.go.jp/water/> から引用)
- 環境庁 (1996) 光化学オキシダントに係る非メタン有機ガス類等調査.
- 環境庁 (1979) 環境保健部 化学物質と環境 (昭和54年度版).

経済産業省，環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について 排出年度：平成 13 年度 .

経済産業省，環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要 . (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm に記載あり)

経済産業省 (2003) 告示第 53 号 (平成 13 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 15 年 3 月 11 日. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf に記載あり)

厚生労働省 (2002) 平成 11 - 12 年度たばこ煙の成分分析について (概要) (<http://www.mhlw.go.jp/topics/tobacco/houkoku/seibun.html> から引用)

後藤稔, 池田正之, 原一郎編 (1994) 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版, 東京.

産業技術総合研究所 (2003) 産総研 - 曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER). (<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/> から引用)

製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成15年度研究報告書.

通商産業省 (1988) 通商産業広報 (1988 年 12 月 28 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)

日本化学工業協会 (2002) (社)日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について - 2002 年度化学物質排出量調査結果 - (2001 年度実績).

日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **44**, 140-164.

日本食品分析センター (2000) 平成 11 年度 食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書.

東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル (ADMER) の開発. 大気環境学会誌, **38**, 100-115.

化学物質の初期リスク評価書

No.45 イソブレン

作成経緯

- 2004年3月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 Ver.1.0 に基づき原案作成
2005年5月 有害性評価部分：経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会第21回安全評価管理部会・審査部会第21回安全性評価管理小委員会審議 了承
2005年7月 Ver.1.0 公表
-

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー

中西準子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

九州大学名誉教授

小林邦男

ヒト健康への影響 (8章)

財団法人残留農薬研究所

朝元誠人

初期リスク評価実施機関，リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構

西村 浩次
林 浩次

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

三浦 千明
飛松 潤

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959
