

有害性評価書

Ver. 1.0

No.118

4-ビニル-1-シクロヘキセン

4-Vinyl-1-cyclohexene

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-255

CAS 登録番号：100-40-3

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

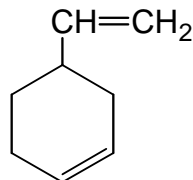
目 次

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 環境媒体別排出量の推定	3
4.5 排出シナリオ.....	3
5. 環境中運命	3
5.1 大気中での安定性.....	3
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
5.2.3 下水処理による除去.....	4
5.3 環境水中での動態.....	4
5.4 生物濃縮性	5

6. 環境中の生物への影響.....	5
6.1 水生生物に対する影響.....	5
6.1.1 微生物に対する毒性.....	5
6.1.2 藻類に対する毒性.....	5
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	6
6.1.4 魚類に対する毒性.....	6
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	7
6.2 陸生生物に対する影響.....	7
6.2.1 微生物に対する毒性.....	7
6.2.2 植物に対する毒性.....	7
6.2.3 動物に対する毒性.....	7
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	7
7. ヒト健康への影響.....	8
7.1 生体内運命.....	8
7.2 疫学調査及び事例.....	12
7.3 実験動物に対する毒性.....	12
7.3.1 急性毒性.....	12
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	12
7.3.3 感作性.....	13
7.3.4 反復投与毒性.....	13
7.3.5 生殖・発生毒性.....	17
7.3.6 遺伝毒性.....	18
7.3.7 発がん性.....	19
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	22
文 献.....	24
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧.....	29
有害性評価書外部レビュー一覧.....	29

1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : 4-ビニル-1-シクロヘキセン
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-2229
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-255
1.4 CAS登録番号 : 100-40-3
1.5 構造式



- 1.6 分子式 : C₈H₁₂
1.7 分子量 : 108.18

2. 一般情報

2.1 別名

シクロヘキセニルエチレン

2.2 純度

99%以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2004)

2.3 不純物

1,5-シクロオクタジエン (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2004)

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, 2004)

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：危険物第四類第一石油類

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

船舶安全法：引火性液体類

航空法：引火性液体

港則法：引火性液体類

3. 物理化学的性状

- 外 観：無色液体 (IPCS, 2004)
融 点：-109°C (IPCS, 2004)
沸 点：130°C (IPCS, 2004 ; NFPA, 2002)

れ、廃棄物として 21 トン移動している。土壌への排出及び下水道への移動はない。また対象業種の届出外事業者、非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2003 年度 PRTR データに基づく 4-ビニル-1-シクロヘキセンの排出量及び移動量は、主に化学工業によるものである (経済産業省, 環境省, 2005)。また、全体的に環境への排出量より、むしろ廃棄物としての移動量のほうが多い。

4.3.2 その他の排出源

2003 年度 PRTR データで推計対象としている以外の 4-ビニル-1-シクロヘキセンの排出源に関する情報については、調査した範囲内では得られていない。

4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源における 4-ビニル-1-シクロヘキセンの環境媒体別排出量については、届出対象業種の届出外事業者、非対象業種、家庭、移動体のいずれからも排出が推計されていないことから、届出排出量を環境媒体別の排出量とする。

以上のことから 4-ビニル-1-シクロヘキセンは大気へ 8 トン、公共用水域へ 38 kg 排出される。土壌への排出はない (経済産業省, 環境省, 2005)。ただし、廃棄物として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。

また、公共用水域へ排出される届出排出量 38 kg のうち、排水の放流先が河川と届け出られている排出は 3 kg であり、ほとんどは海域へ排出されている (経済産業省, 2005b)。

4.5 排出シナリオ

2003 年度の 4-ビニル-1-シクロヘキセンの製造段階における排出原単位 (日本化学工業協会, 2001) から、4-ビニル-1-シクロヘキセンの製造段階での排出はないものと推定される (製品評価技術基盤機構, 2005)。

また、難燃剤や塗料等の合成原料として使用されているという用途情報及び 2003 年度 PRTR データ等から判断して、4-ビニル-1-シクロヘキセンの使用段階での大気への排出が主たる排出経路と考えられる。

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、4-ビニル-1-シクロヘキセンと OH ラジカルとの反応速度定数は 8.93×10^{-11} $\text{cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (25°C、推定値) である (SRC:AopWin, 2004)。OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/ cm^3 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、4-ビニル-1-シクロヘキセンとオゾンとの反応速度定数は $2.12 \times 10^{-16} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (25°C、推定値) である (SRC:AopWin, 2003)。オゾン濃度を $7 \times 10^{11} \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期は1時間と計算される。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、4-ビニル-1-シクロヘキセンと硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

d. 直接光分解性

4-ビニル-1-シクロヘキセンは295 nm以上の光を吸収しないので、大気環境中では直接光分解されない (U.S. NLM:HSDB, 2004)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

4-ビニル-1-シクロヘキセンは、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。また、4-ビニル-1-シクロヘキセンは、紫外線 (波長 295 nm 以上) を吸収しない (U.S. NLM:HSDB, 2004) ので、表層水中では光増感作用のある物質が共存しないと太陽光による光分解反応は起こらないと考えられる。

5.2.2 生分解性

4-ビニル-1-シクロヘキセンは、化学物質審査規制法に基づく揮発性物質用改良型培養瓶を用いた好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 0% であり、難分解性と判定されている。なお、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率も 0% であった (通商産業省, 1985)。4-ビニル-1-シクロヘキセンの好氣的生分解性に関する報告は、この他には得られていない。

一例の結果からではあるが、ヘキサメチレンジアミンは好氣的条件下で生分解され難いと推定される。

調査した範囲内では、4-ビニル-1-シクロヘキセンの嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、4-ビニル-1-シクロヘキセンの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

5.3 環境水中での動態

4-ビニル-1-シクロヘキセンは、蒸気圧が 2.09 kPa (25°C)、水に対する溶解度が 50 mg/L (25°C) であり、ヘンリー定数が $4.54 \text{ kPa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C) である (3 章参照)。ヘンリー定数を基にした水中から大気中への4-ビニル-1-シクロヘキセ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 1.1 時間で、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は 4.1 日と推算されるとの報告がある (Lyman et al., 1990)。しかし、4-ビニル-1-シクロヘキセンの水中の懸濁物質及び底質への吸着を考慮すると、水面からの揮散は遅くなり、モデル湖水からの揮散による半減期の推算値は 19 日となる (U.S. EPA, 1987)。

4-ビニル-1-シクロヘキセンは、土壌吸着係数 (Koc) の値 520 (3 章参照) から、水中の懸濁物質及び底質には吸着されると推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中に 4-ビニル-1-シクロヘキセンが排出された場合は、揮散による除去及び懸濁物質及び底質への吸着が考えられ、生分解による除去は小さいと推定される。

5.4 生物濃縮性

4-ビニル-1-シクロヘキセンは、化学物質審査規制法に基づきコイを用い、揮発性を考慮した装置を用いた 8 週間の濃縮性試験で、水中濃度が 0.1 mg/L 及び 0.01 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 83~211 及び 110~208 であり、濃縮性がない、または低いと判定されている (通商産業省, 1985)。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、4-ビニル-1-シクロヘキセンの微生物に関する試験報告は得られていない。

6.1.2 藻類に対する毒性

4-ビニル-1-シクロヘキセンの藻類に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

セテナストラムの生長阻害試験が報告されている。バイオマス及び生長速度によって算出した 72 時間 EC₅₀ はともに 13.9 mg/L 超、72 時間 NOEC はそれぞれ 7.68 mg/L、13.9 mg/L 以上であった (環境省, 2001a)。この試験では助剤として界面活性剤 (HCO-40) が使われている。

4-ビニル-1-シクロヘキセン海産種についての試験報告は得られていない。

表 6-1 4-ビニル-1-シクロヘキセンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 GLP 止水 閉鎖系 助剤 ²⁾	23±2	72 時間 EC ₅₀ 24-48 時間 EC ₅₀ 24-72 時間 EC ₅₀ 0-72 時間 EC ₅₀ ³⁾ 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC 0-72 時間 NOEC ³⁾	生長阻害 バイオマス 生長速度 生長速度 生長速度 バイオマス 生長速度 生長速度 生長速度	>13.9 >13.9 >13.9 >13.9 7.68 ≧13.9 ≧13.9 ≧13.9 (m) ⁴⁾	環境省, 2001a

(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*, 2) ジメチルホルムアミド (25 mg/L)+HCO-40 (75 mg/L), 3) 文献をもとに再計算した値、4) 暴露開始時の測定濃度により表示

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

4-ビニル-1-シクロヘキセンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

甲殻類のオオミジンコを用いた試験報告がある。急性毒性としては、遊泳阻害を指標とした48時間EC₅₀が1.87 mg/Lであった (環境省, 2001b)。長期毒性としては、21日間繁殖試験での繁殖を指標としたEC₅₀が0.915 mg/L、NOECが0.227 mg/Lであった (環境省, 2001c)。以上の試験では助剤として界面活性剤 (HCO-40、HCO-60) が使われている。

4-ビニル-1-シクロヘキセン海産種についての試験報告は得られていない。

表 6-2 4-ビニル-1-シクロヘキセ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 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24時間 以内	OECD 202 GLP 半止水 密閉 助剤 ¹⁾	19.9- 20.0	人工調製水	8.0- 8.3	24時間 EC ₅₀ 24時間 NOEC 48時間 EC ₅₀ 48時間 NOEC 遊泳阻害	>2.88 1.41 1.87 0.598 (m)	環境省, 2001b
		OECD 211 GLP 半止水 密閉 助剤 ²⁾	19.7- 20.2	225-255	7.6- 8.1	21日間 LC ₅₀ 21日間 EC ₅₀ 21日間 NOEC 21日間 LOEC 繁殖	>1.45 0.915 0.227 0.513 (m)	

(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) ジメチルホルムアミド (10 mg/L)+HCO-40 (15 mg/L), 2) ジメチルホルムアミド (38.4 mg/L)+HCO-60 (12.8 mg/L)

6.1.4 魚類に対する毒性

4-ビニル-1-シクロヘキセンの魚類に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

急性毒性として、メダカを用いた試験報告がある。測定濃度で算出された96時間LC₅₀は4.60 mg/Lであった (環境省, 2001d)。また、48時間LC₅₀は17 mg/Lであった (通商産業省, 1992)。これらの試験では助剤として界面活性剤 (HCO-40) が使われている。

4-ビニル-1-シクロヘキセン海水魚及び長期毒性についての試験報告は得られていない。

表 6-3 4-ビニル-1-シクロヘキセ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 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
急性毒性 淡水								
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	1.64 cm 0.064 g	OECD 203 GLP 半止水 密閉 助剤 ¹⁾	23.5- 23.7	63	7.0- 7.5	96 時間 LC ₅₀	4.60 (m)	環境省, 2001d
	約 0.2 g	JIS 半止水 助剤 ²⁾	25	100-150	ND	48 時間 LC ₅₀	17 (n)	通商産業省, 1992

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、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) ジメチルホルムアミド (40 mg/L)+HCO-40 (60 mg/L)、2) HCO-40

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、4-ビニル-1-シクロヘキセ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。

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、4-ビニル-1-シクロヘキセンの微生物 (土壌中の細菌や菌類等) に関する試験報告は得られていない。

6.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、4-ビニル-1-シクロヘキセンの植物に関する試験報告は得られていない。

6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、4-ビニル-1-シクロヘキセンの動物に関する試験報告は得られていない。

6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

4-ビニル-1-シクロヘキセンの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害、繁殖などを指標に検討が行われている。海産生物や陸生生物に対する試験報告は得られていない。また、現時点で得られている4-ビニル-1-シクロヘキセンの毒性データは、いずれも助剤として界面活性剤が用いられているが、各試験とも公定法に従って実施され、算出された LC₅₀ や NOEC 等はいずれも水への溶解度 (50 mg/L) 以下である、またほとんどの試験報告では4-ビニル-1-シクロヘキセンの揮発性も考慮されていることから有害性の評価に用いることとした。

淡水緑藻のセレナストラムを用いた生長阻害試験での72時間 EC₅₀は13.9 mg/L 超 (バイオマス及び生長速度)であった。また、NOECは7.68 mg/L (バイオマス) 及び13.9 mg/L 以上 (生長速度)であった。

甲殻類の急性毒性については、オオミジンコに対する48時間 EC₅₀ (遊泳阻害) が1.87 mg/Lで

あり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。

長期毒性については、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC は 0.227 mg/L であった。

魚類に対する急性毒性については、メダカに対する 96 時間 LC₅₀ が 4.60 mg/L あり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。4-ビニル-1-シクロヘキセン長期毒性に関する試験報告は得られていない。

以上から、4-ビニル-1-シクロヘキセンの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 II に相当し、強い有害性を示す。長期毒性についての NOEC は、藻類では 13.9 mg/L 以上、甲殻類では 0.227 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 0.227 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

4-ビニル-1-シクロヘキセンの生体内運命の試験結果を表 7-1、動物における代謝経路を図 7-1 に示す (以下の括弧内数字は図 7-1 の代謝物に対応する)。

a. 吸収・分布

[エチレン-¹⁴C]4-ビニル-1-シクロヘキセン (放射化学的純度: 99%; 比放射能: 429.2 MBq /mmol, *tert*-ブチルカテコール (酸化防止剤) 添加) 400 mg/kg を B6C3F₁ 雌マウス又は F344 雌ラットに単回経口投与し、脂肪組織、皮膚、卵巣、血液、骨格筋での放射能分布量を、投与 24 時間後に測定した。投与量の 1%以上が分布した組織は、マウスには認められず、ラットでは脂肪組織に投与放射能の 3.4%、骨格筋と皮膚にそれぞれ 1.1%が残留した。ラットには代謝物 (詳細不明) の残留も確認された (マウスでは代謝物としての残留の有無は不明)。両動物種とも卵巣への残留は微量 (ラット: 0.003%、マウス: 0.001%) であった (Smith et al., 1990a)。

b. 代謝・排泄

in vitro の実験 (Gervasi et al., 1980; Watabe et al., 1980,1981) で 4-ビニル-1-シクロヘキセン (①) はラットの肝ミクロソームの酵素類より代謝される。混合機能酸化酵素 (MFO) により主要な代謝経路として 4-ビニル-1,2-エポキシシクロヘキサン (②)が、一部は 4-エポキシエチルシクロヘキセン (③) が生成し、②及び③からは微量の 4-ビニルシクロヘキセンジエポキシド (④) が生成する。これらのエポキシドはエポキシド加水分解酵素 (EH) により、対応するジオールとして②からは 4-ビニルシクロヘキサン-1,2-ジオール (⑤)、③からは 4-ジヒドロキシエチルシクロヘキセン (⑥)が生成する。その後、⑤は MFO により 4-エポキシエチルシクロヘキサン-1,2-ジオール (⑦)、エポキシド加水分解酵素 (EH) により、4-ジヒドロキシエチルシクロヘキサン-1,2-ジオール (⑧) に代謝される経路がある。また、⑥は MFO により 4-ジヒドロキシエチル-1,2-エポキシシクロヘキサン (⑧) を経て EH により、4-ジヒドロキシエチルシクロヘキサン-1,2-ジオール (⑨) に代謝される経路が確認されている。微量に生成するジエポキシドである④も EH によりテトラールの⑨に

代謝される。

[エチレン-¹⁴C]4-ビニル-1-シクロヘキセン (放射化学的純度: 99%; 比放射能: 429.2MBq /mmol, *tert*-ブチルカテコール (酸化防止剤) 添加) 400 mg/kg を B6C3F₁ 雌マウス又は F344 雌ラットに単回経口投与した実験で、投与後 24 時間以内にマウスでは投与放射能の 95%以上が体内から消失したが、ラットでは 48 時間を要した。両動物種とも投与 48 時間後までに、尿中に投与量の 50~60%、呼気に 30~40%、糞中に 3~9%排泄された。呼気中への排泄は投与後 8 時間以内であり、¹⁴C-二酸化炭素としての排泄はごく微量であることから、4-ビニル-1-シクロヘキセンは二酸化炭素に代謝されないと考えられる。なお、その他の呼気中に排泄された代謝物の同定は行われていない (Smith et al., 1990a)。

B6C3F₁ 雌マウスに 4-ビニル-1-シクロヘキセンを 0, 7.5 mmol/kg/日 (0, 811 mg/kg/日) の用量で 10 日間腹腔内投与した実験で、全シトクロム P450 活性は 投与期間終了 5, 10, 15 日後いずれでも対照群に比べ上昇 (35~83%)し、10 日後に P450 2A, 2B, 2E₁ の生成 (Western blot 分析) 及び肝ミクロソームにおける 4-ビニル-1-シクロヘキセンのエポキシドへの代謝が促進された (Doerr-Stevens et al., 1999)。

マウスの肝臓ミクロソームが 4-ビニル-1,2-エポキシシクロヘキサンを形成する速度は、ラットに比べ、ミクロソームタンパク質あたりで 6.5 倍、P450 あたりでは 4 倍である (Smith et al., 1990a)。

Swiss 雄マウスに 4-ビニル-1-シクロヘキセン又は 4-ビニル-1,2-エポキシシクロヘキサン 500 mg/kg を腹腔内投与した実験で、肝臓にシトクロム P450、シトクロム b5、NADPH 依存シトクロム c 還元酵素、アミノピリン-*N*-脱メチル酵素、EH の誘導が認められた。この際、4-ビニル-1-シクロヘキセン投与では、4-ビニル-1,2-エポキシシクロヘキサンの投与に比べ肝臓のグルタチオン濃度の減少がみられたことから、グルタチオンが 4-ビニル-1-シクロヘキセンの代謝に関連している可能性があるとして推定された (Giannarini et al., 1981; U.S. NTP, 1986)。

4-ビニル-1-シクロヘキセン 800 mg/kg を B6C3F₁ 雌マウス又は F344 雌ラットに単回腹腔内投与した実験で、マウスでは投与 2 時間後に血中の 4-ビニル-1-シクロヘキセン-1,2-エポキシドの濃度は最高 (4.4 µg/mL) になり、4-ビニル-1-シクロヘキセン-7,8-エポキシドは検出限界 (0.3 µg/mL) 以下であった。しかし、ラットの血中にはこれらの代謝物は認められなかった (Smith et al., 1990a)。

以下に、Hoyer et al. (2001) による 4-ビニル-1-シクロヘキセンの卵巣毒性発現機序に関する知見のまとめを示す。

4-ビニル-1-シクロヘキセンの類縁体のうち、代謝されてモノエポキシドのみ生成するビニルシクロヘキサン、エチルシクロヘキセン、シクロヘキセンをマウスに 30 日間投与 (用量不明) しても卵母細胞や卵胞の消失はみられなかったが、ジエポキシドを生じるブタジエンモノオキシド、ブタジエンジオキシド、イソプレンの投与ではマウスの卵母細胞、一次卵胞の消失を生じたことから、4-ビニル-1-シクロヘキセンが代謝されて生成する 4-ビニルシクロヘキセンジエポキシド (VCD) が卵巣を損傷することが示唆された (Doerr et al., 1995)。マウスに 4-ビニル-1-シクロヘキセンを反復投与すると、4-ビニル-1-シクロヘキセンは肝臓の P450 2a 及び 2b により特異的にエポキシ化される (Smith et al., 1990b) が、卵巣にもこれらの代謝酵素が存在している (Hoyer et al., 2001) ので、卵巣でもエポキシ化が行われるものと考えられる (Bengtsson et al., 1983; Heinrichs and Juchau, 1980; Mukhtar et al., 1978a,b)。また、マウス及びラットの卵巣には EH、グルタチオン-S-転移酵素、MFO が存在し、VCD などのエポキシド類はこれらにより卵巣毒性を示さない物質に代謝

される。4-ビニル-1-シクロヘキセンの卵巣毒性がマウスのみで発現するのは、マウスではラットに比べ卵巣毒性を示すエポキシド類への代謝機能が低い一方、マウスではエポキシドを加水分解する酵素 (EH)の代謝機能やグルタチオン-S-転移酵素による代謝機能 (抱合作用) が低いことによると考えられる (Bengtsson et al., 1983; Heinrichs and Juchau, 1980; Hoyer et al., 2001; Mukhtar et al., 1978a,b)。

4-ビニル-1-シクロヘキセンをマウス又はラットに単回経口投与し、マウスでは、24時間後に1%以上が残留した組織はなかったが、ラットでは親化合物として脂肪組織に3.4%、骨格筋と皮膚にそれぞれ1.1%が残留し、代謝物としての残留も確認された。*in vitro*の代謝実験で、4-ビニル-1-シクロヘキセンは肝ミクロソームにより、4-ビニル-1,2-エポキシシクロヘキサン及び4-エポキシエチルシクロヘキセンに代謝され、いくつかの中間の代謝物を経て4-ジヒドロキシエチルシクロヘキサン-1,2-ジオールに代謝される。4-ビニル-1-シクロヘキセンの代謝物4-ビニルシクロヘキセンジエポキシドは卵巣への毒性作用を有するものと考えられる。

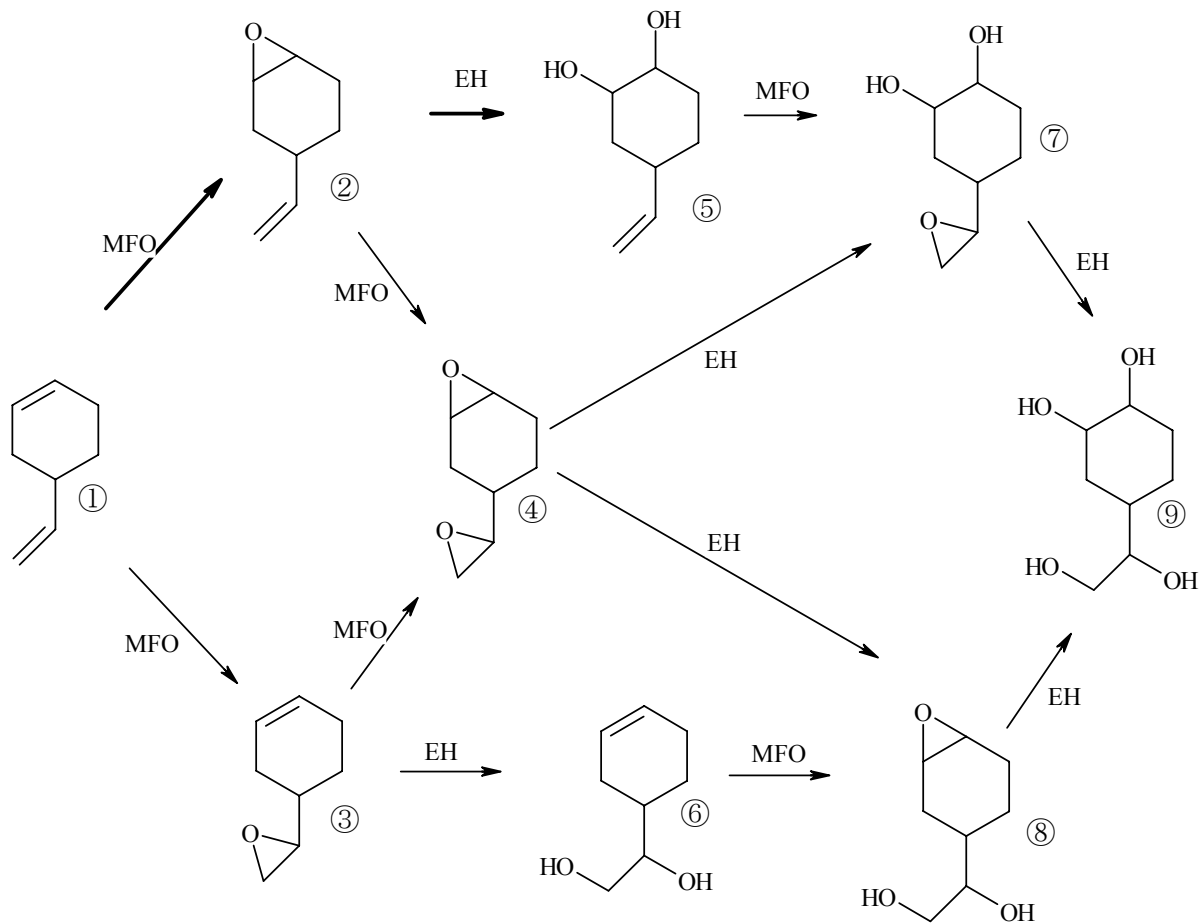


図 7-1 4-ビニル-1-シクロヘキセンの代謝経路

(Gervasi et al., 1980; IARC, 1986; Watabe et al., 1981 より作成)

- | | | | |
|----|-----------------------------|----|-----------------------------|
| ①: | 4-ビニル-1-シクロヘキセン | ②: | 4-ビニル-1,2-エポキシシクロヘキサン |
| ③: | 4-エポキシエチルシクロヘキセン | ④: | 4-ビニルシクロヘキセンジエポキシド |
| ⑤: | 4-エポキシシクロヘキサン-1,2-ジオール | ⑥: | 4-ジヒドロキシエチルシクロヘキセン |
| ⑦: | 4-エポキシエチルシクロヘキサン-1,2-ジオール | ⑧: | 4-ジヒドロキシエチル-1,2-エポキシシクロヘキサン |
| ⑨: | 4-ジヒドロキシエチルシクロヘキサン-1,2-ジオール | | |

表 7-1 4-ビニル-1-シクロヘキサンの生体内運命

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献									
マウス B6C3F ₁ 雌 ラット F 344 雌	経口投与 単回 [エチレン- ¹⁴ C]4-ビ ニル-1-シクロヘキ セン (放射化学的純度: 99% 比放射能: 429.2MBq /mmol、 <i>tert</i> -ブチルカテコー ル(酸化防止剤)添加	400 mg/kg	24 時間後: 1%(投与放射能に対する割合、 以下同)以上の残留 (分布) 組織: マウス: なし ラット: 親化合物として脂肪組織に 3.4%、骨格筋と皮膚にそれぞれ 1.1%、 その他に代謝物。 卵巣への残留はマウス、ラットいずれ も微量 (ラット: 0.003%、マウス: 0.001%)	Smith et al., 1990a									
ラット マウス等	肝ミクロソーム抽 出物を用いた <i>in vitro</i> 代謝実験	ND	4-ビニル-1-シクロヘキセンは肝ミクロ ソーム等により代謝され、最終的に 4- ジヒドロキシエチルシクロヘキサン -1,2-ジオールを生成する。中間代謝生 成物は図 7-1 に示す。	Gervasi. et al., 1980; IARC, 1986; Watabe et al., 1981									
マウス B6C3F ₁ 雌 ラット F 344 雌	経口投与 単回 [エチレン- ¹⁴ C]4-ビ ニル-1-シクロヘキ セン (放射化学的純度: 99% 比放射能: 429.2MBq /mmol、 <i>tert</i> -ブチルカテコー ル(酸化防止用)添加	400 mg/kg	投与 24 時間以内の体内からの消失率:マ ウス: 投与量の 97% ラット: 投与量の 88%体内 (100%消 失は 48 時間) 主要排泄経路 (両種とも): 尿中 (投与量 の 50-60%)、呼気中: 30-40%、糞中:3-9% 呼気中からの放射能検出は 8 時間以内 ¹⁴ C-二酸化炭素の排泄量は微量 (4-ビ ニル-1-シクロヘキセンは二酸化炭素 には代謝されないと推定)	Smith et al., 1990a									
マウス B6C3F ₁ 雌 44-47 日齢	腹腔内投与 連続 10 日間 溶媒: ゴマ油、対照群 2.5 mL/kg	0、7.5 mmol/kg/日 (0、811 mg/kg/日)	P450 全活性: 投与期間終了 5、10、15 日 後に対照群に比べ上昇 (35-83%) P450 生合成の確認 (10 日後、Western blot 分析): 2A、2B、2E ₁ の上昇 肝ミクロソームによる 4-ビニル-1-シク ロヘキセンのエポキシド(4-ビニル -1,2-エポキシシクロヘキサン)への代 謝の促進	Doerr-Stevens et al., 1999									
マウス、ラッ トの肝臓ミク ロソーム (n=4-5)	<i>in vitro</i> 試験 肝臓ミクロソーム の 4-ビニル-1,2-エ ポキシシクロヘキ サン生成速度比較	肝臓ミク ロソームに 4 -ビニル-1- シクロヘキ セン 108 mg/L を添 加培養	4-ビニル-1,2-エポキシシクロヘキサンの 生成速度 <table border="1"> <thead> <tr> <th>種</th> <th>nmol/分/mg ミク ロソームタンパ ク質</th> <th>nmol/分/ nmol P450</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>9.1±0.70**</td> <td>6.6±0.25**</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>1.4±0.04</td> <td>1.6±0.07</td> </tr> </tbody> </table> <p>** : ラットに比べ p<0.002 で有意 マウス肝臓ミクロソームの 4-ビニル-1,2- エポキシシクロヘキサン生成速度:ラッ トに比べ、ミクロソームタンパクあたり で 6.5 倍、P450 あたりで 4 倍。</p>	種	nmol/分/mg ミク ロソームタンパ ク質	nmol/分/ nmol P450	マウス	9.1±0.70**	6.6±0.25**	ラット	1.4±0.04	1.6±0.07	Smith et al., 1990a
種	nmol/分/mg ミク ロソームタンパ ク質	nmol/分/ nmol P450											
マウス	9.1±0.70**	6.6±0.25**											
ラット	1.4±0.04	1.6±0.07											

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献
マウス Swiss、雄	腹腔内投与 4-ビニル-1-シクロ ヘキセン及び 4-ビニル-1,2-エポキシ シクロヘキサン	500 mg/kg	肝臓:シトクロム P-450、シトクロム b5、NADPH-シトクロム c 還元酵素、 アミノピリン-N-脱メチル酵素、エポ キシド加水分解酵素の誘導確認 4-ビニル-1-シクロヘキセン投与では4- ビニル-1,2-エポキシシクロヘキサン 投与に比べ、肝臓のグルタチオン濃度 の減少がみられ、グルタチオンが4- ビニル-1-シクロヘキセンの代謝に関 連している可能性が推定された。	Giannarini et al., 1981; U.S. NTP, 1986
マウス B6C3F ₁ 雌 ラット F 344 雌	腹腔内投与 単回 <i>tert</i> -ブチルカタコール (酸化防止剤)添加	800 mg/kg	マウス:投与 2 時間後に血中の 4-ビニル -1-シクロヘキセン-1,2-エポキシドの 濃度最高値 (4.4 µg/mL)、4-ビニル-1- シクロヘキセン-7,8-エポキシドは検 出限界 (0.3 µg/mL) 以下。 ラット:血中にこれらの代謝物は認めら れず	Smith et al., 1990a

ND: データなし

7.2 疫学調査及び事例

調査した範囲内では、4-ビニル-1-シクロヘキセンの疫学調査及び事例に関する報告は得られていない。

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

4-ビニル-1-シクロヘキセンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-2 に示す。

経口投与の LD₅₀ は、ラットで 2,600~3,080 mg/kg (Smyth et al., 1969; Van Duuren et al., 1963) である。吸入暴露の LC₅₀ は、マウスで 10,610 ppm (47,000 mg/m³) (Bykov, 1968; IARC, 1976,1986)、ラットで 6,100 ppm (27,000 mg/m³) (IARC, 1976) であり、この他に、ラットに飽和蒸気を吸入させると 15 分で死亡 (Clayton and Clayton, 1994; Smyth et al., 1969)、また、ラットを 8,000 ppm (36,000 mg/m³) の濃度に 4 時間暴露すると 4/6 匹が死亡したとの報告 (ACGIH, 2004; Smyth et al., 1969) がある。経皮投与の LD₅₀ は、ウサギで 17,000 mg/kg (Smyth et al., 1969) である。

表 7-2 4-ビニル-1-シクロヘキセンの急性毒性試験結果

動物種 投与経路	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	2,600-3,080	ND
吸入 LC ₅₀ (ppm) 暴露条件不明	10,610 (47,000 mg/m ³)	6,100 (27,000 mg/m ³)	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	17,000

7.3.2 刺激性及び腐食性

剃毛したウサギの皮膚に 4-ビニル-1-シクロヘキセン原液を適用した試験で、中等度の刺激性を認めたとする報告、ウサギの眼に 4-ビニル-1-シクロヘキセンの原液 0.5 mL を点眼し、角膜の狭い領域に壊死がみられたという報告 (ACGIH, 1991; Smyth et al., 1969) があるが、詳細は不明である。

4-ビニル-1-シクロヘキセンの蒸気又はミストは眼、粘膜 (部位不明)、上部気道に刺激性 (使用動物種不明) を示す (Lenga, 1988)。

7.3.3 感作性

調査した範囲内では、4-ビニル-1-シクロヘキセンの実験動物に対する感作性に関する試験報告は得られていない。

7.3.4 反復投与毒性

4-ビニル-1-シクロヘキセンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-3 に示す。

a. 経口投与

1 群 5 匹の B6C3F₁ 雌雄マウスに 4-ビニル-1-シクロヘキセン 0、300、600、1,250、2,500、5,000 mg/kg/日 (媒体: コーン油) を、14 日間強制経口投与した試験で、いずれの投与群でも剖検で異常はみられず、病理組織学的検査 (胃のみ検査) で胃には異常はみられなかった。1,250 mg/kg/日では死亡が雄に 3/5 匹みられ、2,500 mg/kg/日以上では雌雄全例が死亡した。1,250 mg/kg/日以上の死亡例では、死亡に至る一般状態観察で振戦がみられた (U.S. NTP, 1986)。

1 群 10 匹の B6C3F₁ 雌雄マウスに 4-ビニル-1-シクロヘキセン 0、75、150、300、600、1,200 mg/kg/日 (媒体: コーン油) を、5 日/週、13 週間強制経口投与した試験で、1,200 mg/kg/日で死亡が雄に 9/10 匹、雌に 5/10 匹みられ、1,200 mg/kg/日で生存した雄 1 匹には体重増加抑制がみられた。病理組織学的検査 (途中死亡例を含む) では、1,200 mg/kg/日で一次卵母細胞数及び胞状卵母細胞数の減少がみられ、雄 3 匹 (いずれも途中死亡例)、雌 1 匹 (剖検時) に急性胃炎がみられた (U.S. NTP, 1986)。卵巣に対する毒性は、代謝物である 4-ビニルシクロヘキセンジエポキシドによると考えられる (Doerr et al., 1995; Hoyer et al., 200)。

1 群 50 匹の B6C3F₁ 雌雄マウスに 4-ビニル-1-シクロヘキセン (純度、99%以上) 0、200、400 mg/kg/日 (媒体: コーン油) を、5 日/週、2 年間強制経口投与した試験で、死亡率の上昇が 400 mg/kg/日で雄は 29 週以後、雌は 32 週以後にみられ、試験終了時の死亡率は、雄では対照群で 9/46 匹、200 mg/kg/日で 11/50 匹、400 mg/kg/日で 41/48 匹、雌は対照群で 10/50 匹、200 mg/kg/日で 11/50 匹、400 mg/kg/日で 31/49 匹であった。また、対照群に比べて体重の低値が、200 mg/kg/日の雄では 28~60 週、400 mg/kg/日の雄では 8~76 週にみられたが、試験終了時には雄の両投与群とも対照群と同等になり、雌では 400 mg/kg/日で 20 週以後にやや低値を示した。この試験は発がん性試験として実施されたが、病理組織学的検査のうち非腫瘍性病変所見として、200 mg/kg/日以上の雌雄にで前胃に炎症、潰瘍、上皮過形成がみられ、雌雄の肺のうっ血、雌の副腎のうっ血及び副腎皮質の被膜下 B 細胞の過形成がみられ、400 mg/kg/日の雄で赤脾髄の萎縮がみられた (U.S. NTP, 1986)。

1 群 5 匹の F344 雌雄ラットに 4-ビニル-1-シクロヘキセン 0、300、600、1,250、2,500、5,000 mg/kg/日 (媒体: コーン油) を、14 日間強制経口投与した試験で、1,250 mg/kg 以上の用量で活動性低下、肛門周囲の濡れ、振戦、軟便、歩行異常がみられ、雌雄の全例が死亡した。その他の用量には被験物質投与の影響はみられず、胃の病理組織学的検査 (胃のみ検査) で異常はみられなかった (U.S. NTP, 1986)。

1 群 10 匹の F344 雌雄ラットに 4-ビニル-1-シクロヘキセン 0、50、100、200、400、800 mg/kg/

日 (媒体: コーン油) を、5 日/週、13 週間強制経口投与した試験で、死亡が 800 mg/kg/日で雌に 1/10 匹、400 mg/kg/日で雄に 1/10 匹みられ、50 mg/kg/日以上雄のみに腎臓尿細管の硝子滴変性 (800 mg/kg/日以外は軽微の変性)、800 mg/kg/日で雄 1 匹、雌 3 匹に前胃粘膜下織の限局性好中球浸潤及び慢性浮腫がみられた。なお、本試験の病理組織学的検査は胃と腎臓のみで実施された (U.S. NTP, 1986)。著者は腎臓の尿細管硝子滴変性は 800 mg/kg/日以外は軽微であるとしているため、本評価書はこの試験の NOAEL を、死亡を指標として 200 mg/kg/日であると考えた。

1 群 50 匹の F344 雌雄ラットに 4-ビニル-1-シクロヘキセン (純度: 99%以上) 0、200、400 mg/kg/日 (媒体: コーン油) を、5 日/週、2 年間強制経口投与した試験で、雄の死亡率の上昇が、200 mg/kg/日は 88 週以後、400 mg/kg/日は 5 週以後にみられた。試験終了時の死亡率は雄では対照群で 16/49 匹、200 mg/kg/日で 37/50 匹、400 mg/kg/日で 42/47 匹、雌では対照群で 10/50 匹、200 mg/kg/日で 21/49 匹、400 mg/kg/日で 35/48 匹であったが、13 週間投与試験に比べての雄 400 mg/kg/日でみられた高死亡率の原因は不明である。400 mg/kg/日の雄では、72 週以後には体重の低値 (5~14%) がみられた。病理組織学的検査のうち非腫瘍性所見として、前胃に上皮細胞の過形成が 200 mg/kg/日以上でみられた (U.S. NTP, 1986)。

b. 吸入暴露

B6C3F₁ マウス (1 群雌雄各 10 匹) に 4-ビニル-1-シクロヘキセン 0、50、250、1,000 ppm (0、225、1,125、4,500 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入暴露し、1,000 ppm 群では暴露開始 11~12 日目に雄 10/10 匹、雌 5/10 匹、その後、雌 3 匹が死亡した。死亡に至る一般状態として嗜眠が、病理組織学的検査で卵巣の萎縮 (5/10 匹) がみられた。著者はこの試験の NOAEL を 250 ppm としている (Bevan et al., 1996)。

SD ラット (1 群雌雄各 10 匹) に 4-ビニル-1-シクロヘキセン 0、250、1,000、1,500 ppm (0、1,125、4,500、6,750 mg/m³) を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入暴露した試験で、1,500 ppm 群では雌雄に嗜眠の有意な増加 (250 ppm の一部の雄にも観察されたが、1,000 ppm ではみられていない)、体重増加の有意な抑制及び雄で有意な低体重がみられた。血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査では暴露の影響はみられなかったが、1,500 ppm 群で雌雄の肝臓の絶対及び相対重量増加、雄の腎臓の相対重量増加がみられ、雄の 250 ppm 以上で腎臓尿細管の硝子滴蓄積がみられた。しかし著者は、250 ppm の一部の雄でみられた嗜眠、250 ppm 以上の雄でみられた腎臓尿細管の硝子滴蓄積及び雌の 1,500 ppm でみられた卵巣萎縮 (2/10) は 4-ビニル-1-シクロヘキセン暴露の影響ではないと判断し、NOAEL を 1,000 ppm とした (Bevan et al., 1996)。

以上、経口投与では、一般毒性学的な試験設計による報告はなく、発がん性試験またはその予備試験のみである。4-ビニル-1-シクロヘキセンのラットを用いた 13 週間強制経口投与試験 (発がん性試験予備試験) (U.S. NTP, 1986) で、400 mg/kg/日以上用量で死亡がみられ、この試験の NOAEL は 200 mg/kg/日と考えられた。また、発がん性試験として実施されたマウスの 2 年間経口投与発がん性試験は、死亡例が多発した条件ではあるが、200 mg/kg/日 (最低用量) 以上で、前胃に炎症、潰瘍、上皮過形成、肺のうっ血、副腎のうっ血、副腎皮質の過形成がみられたことから、LOAEL を 200 mg/kg/日と判断した。吸入暴露では、マウスを用いた 13 週間試験 (Bevan et al., 1996)

で、1,000 ppm の暴露濃度で、嗜眠、死亡、卵巣の萎縮がみられ、吸入暴露の NOAEL を 250 ppm (1,125 mg/m³)と判断した。

表 7-3 4-ビニル-1-シクロヘキセ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 8週齢 雌雄各5 匹/群	経口投 与(強 制) 7日/週 媒体: コーン 油	14日間	0、300、600、 1,250、2,500、 5,000 mg/kg/日 純度:99%以上	300 mg/kg/日以上: 剖検で異常なし。胃の組織学検査 で異常なし(胃のみの検査) 1,250 mg/kg/日以上: 振戦 死亡 1,250 mg/kg/日:雄 3/5、雌 0/5 2,500及び5,000 mg/kg/日: 雌雄5/5	U.S. NTP, 1986																																																								
マウス B6C3F ₁ 8週齢 雌雄各10 匹/群	経口投 与(強 制) 5日/週 媒体: コーン 油	13週間	0、75、150、300、 600、1,200 mg/kg/日 純度:99%以上	死亡(試験終了時までの累積数): 0、75、150、300、600、1,200 mg/kg/日: それぞれ 雄: 0、0、0、0、0、9匹、雌: 0、0、1、2、2、5 匹(いずれも10匹中) 1,200 mg/kg/日の雄1匹(生存例)は体重増加抑制 1,200 mg/kg/日の雄3匹(いずれも途中死亡例)、雌1 匹(生存例): 急性胃炎 雌(試験終了時生存例及び途中死亡例を含む、例 数不明): 一次卵母細胞数及び胞状卵母細胞数の 減少 病理組織学的検査は雌雄の対照群と1,200 mg/kg/日 群及び死亡動物で実施	U.S. NTP, 1986																																																								
マウス B6C3F ₁ 8週齢 雌雄各50 匹/群	経口投 与(強 制) 5日/週 媒体: コーン 油	2年間	0、200、400 mg/kg/日純度: 99%以上	死亡率: 400 mg/kg/日: 雄 29週以後、雌 32週以後上昇 全期間通算: 雄: 対照群+: 9/46、200 mg/kg/日: 11/50、 400 mg/kg/日: 41/48、 雌: 対照群: 10/50、200 mg/kg/日: 11/50、 400 mg/kg/日: 31/49 体重: 低値(対照群との比較) 雄: 200 mg/kg/日: 28-60週 400 mg/kg/日: 8-76週 試験終了時体重 雄: 各投与群: 対照群と同等 雌: 400 mg/kg/日 20週以後、やや低値(対照群 との比較) 病理組織学的所見(非腫瘍性): <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>用量(mg/kg)</th> <th>0</th> <th>200</th> <th>400</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">雄</td> </tr> <tr> <td>前胃 潰瘍</td> <td>0/47</td> <td>3/50</td> <td>7/46</td> </tr> <tr> <td>炎症</td> <td>0/47</td> <td>7/50</td> <td>16/46</td> </tr> <tr> <td>上皮過形成</td> <td>0/47</td> <td>7/50</td> <td>7/46</td> </tr> <tr> <td>肺 うっ血</td> <td>2/49</td> <td>2/50</td> <td>36/50</td> </tr> <tr> <td>脾臓 赤脾髄萎縮</td> <td>0/49</td> <td>0/49</td> <td>10/46</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">雌</td> </tr> <tr> <td>前胃 潰瘍</td> <td>0/49</td> <td>0/49</td> <td>4/45</td> </tr> <tr> <td>炎症</td> <td>1/49</td> <td>2/49</td> <td>10/45</td> </tr> <tr> <td>上皮過形成</td> <td>1/49</td> <td>3/49</td> <td>4/45</td> </tr> <tr> <td>肺 うっ血</td> <td>0/50</td> <td>1/49</td> <td>19/48</td> </tr> <tr> <td>副腎 うっ血</td> <td>0/50</td> <td>0/49</td> <td>8/48</td> </tr> <tr> <td>皮質被膜下 B 細胞過形 成</td> <td>0/50</td> <td>24/50</td> <td>14/48</td> </tr> </tbody> </table>	用量(mg/kg)	0	200	400	雄				前胃 潰瘍	0/47	3/50	7/46	炎症	0/47	7/50	16/46	上皮過形成	0/47	7/50	7/46	肺 うっ血	2/49	2/50	36/50	脾臓 赤脾髄萎縮	0/49	0/49	10/46	雌				前胃 潰瘍	0/49	0/49	4/45	炎症	1/49	2/49	10/45	上皮過形成	1/49	3/49	4/45	肺 うっ血	0/50	1/49	19/48	副腎 うっ血	0/50	0/49	8/48	皮質被膜下 B 細胞過形 成	0/50	24/50	14/48	U.S. NTP, 1986
用量(mg/kg)	0	200	400																																																										
雄																																																													
前胃 潰瘍	0/47	3/50	7/46																																																										
炎症	0/47	7/50	16/46																																																										
上皮過形成	0/47	7/50	7/46																																																										
肺 うっ血	2/49	2/50	36/50																																																										
脾臓 赤脾髄萎縮	0/49	0/49	10/46																																																										
雌																																																													
前胃 潰瘍	0/49	0/49	4/45																																																										
炎症	1/49	2/49	10/45																																																										
上皮過形成	1/49	3/49	4/45																																																										
肺 うっ血	0/50	1/49	19/48																																																										
副腎 うっ血	0/50	0/49	8/48																																																										
皮質被膜下 B 細胞過形 成	0/50	24/50	14/48																																																										

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献												
ラット F344 7週齢 雌雄各5匹/群	経口投与(強制) 7日/週 媒体: コーン油	14日間	0、300、600、 1,250、2,500、 5,000 mg/kg/日 純度: 99%以上	1,250 mg/kg/日以上: 雌雄全例死亡 死亡前一般状態: 活動性低下、肛門周囲の濡れ、振戦、軟便、歩行異常 その他の投与群には被験物質投与の影響はみられず、胃の組織学検査で異常なし(胃のみの検査)	U.S. NTP, 1986												
ラット F344 7週齢 雌雄各10匹/群	経口投与(強制) 5日/週 媒体: コーン油	13週間	0、50、100、200、 400、800 mg/kg/ 日 純度: 99%以上	死亡: 400 mg/kg/日 雄 1/10、800 mg/kg/日 雌 1/10 匹 体重: 雄: 用量依存的増加抑制、最終体重: 800 mg/kg/日 雄: 対照群の 87%、雌: 対照群の 94% 50 mg/kg/日以上: 雄のみ腎曲尿細管の硝子滴変性(800 mg/kg/日以外はごく軽度) 800 mg/kg/日: 雄1、雌3匹、前胃粘膜下織の限局性好中球浸潤及び慢性浮腫 病理組織学検査は雄の腎臓と雌雄の胃は雌雄全群の全動物で実施、これ以外の組織は対照群と800 mg/kg/日で実施、血液検査、血液性化学検査はすべての用量で実施されていない。 NOAEL: 200 mg/kg/日 (本評価書の判断)	U.S. NTP, 1986												
ラット F344 7週齢 1群雌雄各50匹	強制経口投与 5日/週 媒体: コーン油	2年間	0、200、400 mg/kg/日 純度: 99%以上	死亡率: 雄: 200 mg/kg/日: 88週以後(102週のみ有意)上昇、400 mg/kg/日: 5週以後上昇 全期間通算: 雄: 対照群: 16/49、200 mg/kg/日: 37/50、400 mg/kg/日: 42/47 雌: 対照群: 10/50、200 mg/kg/日: 21/49、400 mg/kg/日: 35/48 13週間投与試験(U.S. NTP, 1986)に比べ雄の死亡率は高(原因不明) 体重: 400 mg/kg/日: 雄 ほぼ72週以後対照群に比べ5-14%低値 病理組織学的所見(非腫瘍性): <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>用量(mg/kg)</td> <td>0</td> <td>200</td> <td>400</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">雄</td> </tr> <tr> <td>前胃上皮細胞過形成</td> <td>1/50</td> <td>3/50</td> <td>5/47</td> </tr> </table>	用量(mg/kg)	0	200	400	雄				前胃上皮細胞過形成	1/50	3/50	5/47	U.S. NTP, 1986
用量(mg/kg)	0	200	400														
雄																	
前胃上皮細胞過形成	1/50	3/50	5/47														
マウス B6C3F ₁ 1群雌雄各10匹 22日齢	吸入暴露	13週間 6時間/日、5日/週	0、50、250、1,000 ppm (0、225、1,125、4,500 mg/m ³)	1,000 ppm: 嗜眠、死亡(暴露開始11-12日目 雄10/10匹、雌5/10匹、その後雌3匹死亡)、卵巣の萎縮(5/10匹) NOAEL: 250 ppm	Bevan et al., 1996												
ラット SD 1群雌雄各10匹 22日齢	吸入暴露	13週間 6時間/日、5日/週	0、250、1,000、1,500 ppm (0、1,125、4,500、6,750 mg/m ³)	一般状態: 250 ppm 雄及び1,500 ppm雌雄、嗜眠増加 体重: 1,500 ppm 低体重(雄)、体重増加の抑制(雌雄) 血液/血液生化学/尿検査: 影響なし 臓器重量: 1,500 ppm 肝臓絶対・相対重量増加(雌雄)、腎臓相対重量増加(雄のみ) 病理組織学的検査: 雄: 250 ppm 以上 腎臓近位尿細管硝子滴蓄積(著者は被験物質暴露の影響ではないとしている)、雌: 1,500 ppm: 卵巣の萎縮(2/10匹、著者は被験物質暴露の影響ではないとしている。) NOAEL: 1,000 ppm													
マウス ラット	吸入暴露	4か月 6時間/日	226 ppm	体重増加の抑制 白血球増多症、白血球減少症、血行障害	Bykov, 1968												

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス B6C3F ₁ 4週齢雌 15匹/群	腹腔内 投与 媒体: ゴマ油	30日間連 続	0、650 mg/kg	投与群:小卵胞数及び成長期卵胞 (growing follicle) 数の減少を確認、血漿中卵胞刺激ホルモン(FSH) 濃度には対照群との差なし	Hooser et al., 1993
マウス B6C3F ₁ 雄 8 匹/ 群	腹腔内 投与	30日間連 続	0、800 mg/kg	投与群: 精巣の重量、精巣の病理組織学的検査、血漿中卵胞刺激ホルモン (FSH) 濃度に対照群との差なし	DeMerell et al., 1992 ; IARC, 1994
マウス B6C3F ₁ 4-6 週齢 雌雄各10 匹/群	腹腔内 投与 媒体:コ ーン油	30日間 連続	0、100、400、800 mg/kg/日	卵巣組織の観察のみ実施 100 mg/kg/日以上:一次卵胞 (primordial follicle) 数の減少 400 mg/kg/日以上: 胞状卵胞 (antral follicle)、成長期卵胞 (growing follicle) の減少	Smith et al., 1991

7.3.5 生殖・発生毒性

4-ビニル-1-シクロヘキセンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表7-4に示す。

雌雄の Swiss ICR マウス (親: 対照群 40 匹/性、投与群 20 匹/性、児:使用動物数不明) に、連続交配の試験計画 (U.S. NTP, 1989) に基づき、4-ビニル-1-シクロヘキセン (純度不明) 0、100、250、500 mg/kg/日を強制経口投与した試験で、いずれの用量でも F₀ 及び F₁ の生殖能 (受胎率、産児数、生存産児数、産児生存率) への影響はなかった。500 mg/kg では、F₀ 雌親及び F₁ 雌雄親の体重減少 (対照群のいずれも 92%)、F₁ 児の体重減少 (対照群の 96%) がみられた。さらに F₁ 雌雄親では、肝臓相対重量増加 (対照群との比: 雄 109%、雌 108%)、精巣内精子数減少 (対照群との比: 83%、精巣上体精子数は正常、精巣、精巣上体重量正常)、一次卵母細胞数減少 (対照群との比: 67%)、成長期卵母細胞数減少 (対照群との比: 45%)、胞状卵母細胞数減少 (対照群との比: 67%) がみられ、このほかに精子の運動性低下がみられたが、著者は生物学的意義はないと述べている。なお、卵巣重量、性周期に対する影響はなかった (Grizzle et al., 1994; U.S. NTP, 1989)

以上、Swiss ICR マウスを用いた連続交配の試験においていずれの用量でも F₀ 及び F₁ の生殖能への影響はみられなかった。したがってこの試験のみでは4-ビニル-1-シクロヘキセンの生殖・発生毒性の NOAEL は判断できない。

表 7-4 4-ビニル-1-シクロヘキセンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与/試験方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス Swiss ICR 雌雄 対照群: 40匹/性 投与群: 20匹/性	経口投与(強制) 溶媒:コーン油 連続交配試験法(US NTP, 1989) 15 週間 (F ₀) E ₀ 1 週間投与後、14 週間同一ペアで交配 (交配期間中投与継続、自然分娩) 交配期間終了後屠殺 (剖検等実施せず) 検査測定項目:		0、100、250、500 mg/kg/日	F ₀ 及び F ₁ :生殖能 (受胎率、親ごとの産児数、生存産児数、産児生存率) に影響なし 500 mg/kg/日: F ₀ 雌: 体重減少 (対照群の 92%) F ₁ (児): 体重減少 (対照群の96%) F ₁ (親雌雄): 体重減少 (対照群の92%)、肝相対重量増加 (対照群の 雄109%、雌108%)、精子運動性低下 (生物学的意義なし、著者)、精巣内精子数減少	Grizzle, et al., 1994 U.S. NTP, 1989

動物種等	投与/試験方法	投与期間	投与量	結 果	文献
	体重、摂餌/摂水量測定、 受胎率（交配期間の通算合計受胎率）算出 <u>E₁</u> 1. F ₀ 交配期間中の産児 各分娩毎の産児数、生存児数、生存児体重（生後 0 日）測定後、屠殺（剖検等せず） 2. F ₀ 交配期間終了後の産児 <u>飼育</u> : 生後 21 日間（全群）、生後 21 日目に低、中用量全例屠殺（剖検等せず） <u>体重測定</u> : 生後 0、7、21、77±10、117±10 日 <u>投与</u> : 生後 22 日以後（終了日不明） <u>交配</u> : 生後 74±10 日目、各群 20 ペア一、1 週間の交配期間、検査: 雌性周期検査 F ₂ 分娩後 12 日間、その後剖検、精子検査、器官重量測定、組織学的検査（交配用以外の動物の処遇等不明）			(対照群の 83%、精巢上体精子数正常、精巢・精巢上体重量正常)、一次卵母細胞 (primordial oocytes) 数減少 (対照群の 67%)、成長期卵母細胞 (growing oocytes) 数減少 (対照群の 45%)、胞状卵母細胞 (antral oocytes) 数減少 (対照群の 67%)、卵巣重量、性周期には異常なし	

7.3.6 遺伝毒性

4-ビニル-1-シクロヘキセンの遺伝毒性試験結果を表 7-5 に示す。

in vitro

4-ビニル-1-シクロヘキセン (500 μg/mL) をネズミチフス菌にプレインキュベーション法を用いて暴露した試験で、S9 添加の有無に関わらず復帰変異性は陰性であった (IARC, 1994; Zeiger et al., 1987)。

4-ビニル-1-シクロヘキセン 3.3~1,000 μg/plate をネズミチフス菌にプレインキュベーション法を用いて暴露した試験で、S9 添加の有無にかかわらず復帰変異性は陰性であった (U.S. NTP, 1986)。

in vivo

B6C3F₁ マウス及び SD ラットに 6 時間/日、2 日間又は 13 週間吸入暴露し、骨髓細胞を検査する小核試験ではいずれも陰性であった (Bevan et al., 2001)。

以上のように、4-ビニル-1-シクロヘキセンの遺伝毒性試験のうちネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験の 2 報はいずれも陰性であり、マウス、ラットを用いた *in vivo* 小核試験でも陰性であった。しかし、実施された試験の種類と数は少なく、4-ビニル-1-シクロヘキセンの遺伝毒性が陰性であるとは、現在のところ判断できない。

表 7-5 4-ビニル-1-シクロヘキセンの遺伝毒性試験結果

	試験名	試験材料	処理条件	用 量	結果 ^{a)}		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	ブレインキューベ ーション法	500 ^(b) (µg/mL)	—	—	IARC, 1994; Zeiger et al., 1987;
		ネズミチフス菌 TA 98、TA100、TA1535、 TA1537	ブレインキューベ ーション法	3.3-1,000 (µg/plate)	—	—	U.S. NTP, 1986
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス (B6C3F ₁) 7-8 週齢、雌雄 5 匹/群	吸入暴露 6 時間/日 2 日間	0、250、500、1,000 ppm (0、1,105、2,210、 4,420 mg/m ³)	—	Bevan et al., 2001	
			吸入暴露 6 時間/日 13 週間	0、50、250、1,000 ppm (0、221、1,105、 4,420 mg/m ³)	—		
		ラット (SD) 5-6 週齢、雌雄 5 匹/群	吸入暴露 6 時間/日 2 日間	0、500、1,000、 2,000 ppm (0、2,210、4,420、 8,840 mg/m ³)	—		
			吸入暴露 6 時間/日 13 週間	0、250、1,000、 1,500 ppm (0、1,105、2,210、 6,630 mg/m ³)	—		

a) — : 陰性 (b): 最大用量

7.3.7 発がん性

4-ビニル-1-シクロヘキセンの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-6 に示す。

B6C3F₁ マウスの雌雄 (8 週齢、50 匹/群) に 4-ビニル-1-シクロヘキセン (純度: 99%以上) 0、200、400 mg/kg/日をコーン油に溶解し、2 年間経口投与した試験で、死亡率の上昇が 400 mg/kg/日の雄では投与開始 29 週以後、雌では 32 週以後みられ、試験終了時死亡率は、雄では対照群は 9/46 匹、200 mg/kg/日は 11/50 匹、400 mg/kg/日では 41/48 匹、雌では 対照群は 10/50 匹、200 mg/kg/日は 11/50 匹、400 mg/kg/日は 31/49 匹であった。なお、死因は特定できていない。病理組織学的所見としては、雌にのみ変化が認められ、卵巣の良性混合腫瘍 (対照群: 0/49 匹、200 mg/kg/日: 25/48 匹、400 mg/kg/日: 11/47 匹)及び顆粒膜細胞腫 (対照群: 1/49 匹、200 mg/kg/日: 9/48 匹、400 mg/kg/日: 11/47 匹)、顆粒膜細胞腫/顆粒膜細胞がん (混合) (対照群: 1/49 匹、200 mg/kg/日: 10/48 匹、400 mg/kg/日: 13/47 匹)、雌の副腎の被膜下腺腫 (対照群: 0/50 匹、200 mg/kg/日: 3/49 匹、400 mg/kg/日: 4/48 匹) がみられた。著者は、4-ビニル-1-シクロヘキセンは卵巣に対して発がん性を示すが、副腎の被膜下腺腫は卵巣の発がんによる卵巣機能の低下により生じた二次的な影響であると考えられた。卵巣及び卵巣発がんの二次的な影響としての副腎以外には、4-ビニル-1-シクロヘキセン投与によると考えられる発がんはみられなかった (U.S. NTP, 1986)。

F344 ラットの雌雄 (7 週齢、50 匹/群) に 4-ビニル-1-シクロヘキセン (純度: 99%以上) 0、200、400 mg/kg/日をコーン油に溶解し、2 年間経口投与した試験で、死亡率の上昇が雄の 200 mg/kg/日では投与開始 88 週以後、400 mg/kg/日の投与開始 5 週以後みられた。なお、死因は特定されていない。病理組織学的所見として、雄には皮膚に扁平上皮乳頭腫/扁平上皮がん (対照群: 0/50 匹、200 mg/kg/日: 1/50 匹、400 mg/kg/日: 4/50 匹)、雌では陰核腺に腺腫/扁平上皮がん (対照群: 1/50 匹、200

mg/kg/日: 5/50 匹、400 mg/kg/日:0/49 匹)、膀胱に移行上皮乳頭腫/がん (対照群: 1/50 匹、200 mg/kg/日: 1/49 匹、400 mg/kg/日: 1/47 匹) 等がみられた。死因は不明であるが、両投与群で投与開始初期 (雄のみ) 及び全期間を通し (雌雄)、死亡率の増加がみられたこと及び発がんを確認できる事実 (evidence) はないことから、著者は本試験を「発がん性試験として不適切」に分類した (U.S. NTP, 1986)。

Swiss / Millerton マウスの雄 (8 週齢、30 匹/群) に 4-ビニル-1-シクロヘキセン (純度不明) 0、45 mg/kg/日を 50%ベンゼン溶液に溶解し、0.1mL を 3 回/週の頻度で、生涯にわたり経皮 (剪毛背部皮膚) 投与した試験で、生存日数中央値 (median survival time) は 375 日であり、皮膚腫瘍は 6/30 匹に発生した (p=0.04) (内訳: 扁平上皮がん: 1/30 匹、扁平上皮乳頭腫: 5/30 匹)。対照群には皮膚腫瘍は 11/150 匹 (内訳: 皮膚の扁平上皮がん: 1/150 匹、皮膚の扁平上皮乳頭腫: 10/150 匹) 発生した (IARC, 1986; Van Duuren et al., 1963)。なお本試験は試験期間中に、マウスの皮膚の壊死、四肢末端の脱落などをおこすエクトロメリアウイルスに感染し、ワクチン投与で治療したとの記載がある (岩井, 1990) ことから、本評価書は本試験報告の信頼性は低いと判断した。

Swiss / Millerton マウスの雄 (30 匹) に 4-ビニル-1-シクロヘキセン (純度不明) 9 mg/kg/日 (10%ベンゼン溶液 0.1mL、投与被験物質に酸素を含まないように調製、詳細不明) を 3 回/週で、生涯にわたり経皮 (剪毛背部皮膚) 投与した試験で、投与部位の皮膚を含むいずれの器官、組織にも、発がんはみられなかった (IARC, 1986; Van Duuren, 1965)。

以上から 4-ビニル-1-シクロヘキセンはマウスへの経口投与で雌に卵巣の発がん及び卵巣の病変に伴う副腎への発がんがみられたこと (U.S. NTP, 1986) から、本評価書は 4-ビニル-1-シクロヘキセンは発がん性を示すと判断する。ラットの卵巣に対する発がんは、得られた報告の範囲からはみられず、マウスはラットに比べ、4-ビニル-1-シクロヘキセンをジエポキシドに代謝する機能は高いが、ジエポキシドをさらに代謝する機能は低い (生体内運命の章 7.1.b 参照) ことによると考えられる。

4-ビニル-1-シクロヘキセンの国際機関等での発がん性評価を表 7-7 に示す。

IARC (2004) は、4-ビニル-1-シクロヘキセンをグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) とし、また ACGIH (2004) は「ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質 (A3)」に、日本産業衛生学会 (2004) は「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、比較的証拠が十分でない物質 (第 2 群 B)」に分類している。

表 7-6 4-ビニル-1-シクロヘキセ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
マウス B6C3F ₁ 8 週齢 雌雄各 50 匹/群	強 制 経 口 投 与 5 日/週 媒体: コー ン油	2 年間	0、200、 400 mg/kg/ 日純度: 99%以 上	死亡率: 上昇 (死因不明) 400 mg/kg/日: 雄 29 週以後、雌 32 週以後 試験期間通算: 雄: 対照群: 9/46、 200 mg/kg/日: 11/50、 400 mg/kg/日: 41/48 雌: 対照群: 10/50、 200 mg/kg/日: 11/50、 400 mg/kg/日: 31/49 体重: 低値 (対照群との比較)	U.S. NTP, 1986

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献																																				
				<p>雄: 200 mg/kg/日: 28-60 週 400 mg/kg/日: 8-76 週 試験終了時体重 雄: 各投与群: 対照群と同等 雌: 400 mg/kg/日 20 週以後、やや低値 (対照群との比較)</p> <p>病理組織学的所見 (腫瘍性病変):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="3">用量 (mg/kg)</th> </tr> <tr> <th>0</th> <th>200</th> <th>400</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">所見</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">雌</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">卵巣</td> <td>良性混合腫瘍</td> <td>0/49</td> <td>25/48*</td> <td>11/47*</td> </tr> <tr> <td>顆粒膜細胞腫</td> <td>1/49</td> <td>9/48*</td> <td>11/47*</td> </tr> <tr> <td>顆粒膜細胞腫 /顆粒膜細胞 がん (混合)</td> <td>1/49</td> <td>10/48*</td> <td>13/47*</td> </tr> <tr> <td>副腎</td> <td>被膜下腺腫</td> <td>0/50</td> <td>3/49#</td> <td>4/48#</td> </tr> </tbody> </table> <p>*: Mantel & Haenszel (1959) の検定で対照群と比較し有意に増加 (P<0.01) #: 生命表検定(Life Table Tests)で有意 0 mg/kg P=0.005 200 mg/kg P=0.117 400 mg/kg P=0.011</p> <p>雌の卵巣及び副腎の所見は発がん性を示すが、これ以外は、4-ビニル-1-シクロヘキセン投与による発がんとは確認できず。副腎被膜下腺腫は卵巣顆粒細胞腫/がんの発生に伴う卵巣機能の低下に起因した二次的影響と判断(著者)</p>			用量 (mg/kg)			0	200	400	所見					雌					卵巣	良性混合腫瘍	0/49	25/48*	11/47*	顆粒膜細胞腫	1/49	9/48*	11/47*	顆粒膜細胞腫 /顆粒膜細胞 がん (混合)	1/49	10/48*	13/47*	副腎	被膜下腺腫	0/50	3/49#	4/48#	
		用量 (mg/kg)																																							
		0	200	400																																					
所見																																									
雌																																									
卵巣	良性混合腫瘍	0/49	25/48*	11/47*																																					
	顆粒膜細胞腫	1/49	9/48*	11/47*																																					
	顆粒膜細胞腫 /顆粒膜細胞 がん (混合)	1/49	10/48*	13/47*																																					
副腎	被膜下腺腫	0/50	3/49#	4/48#																																					
ラット F344 7 週齢 1 群雌雄 各 50 匹	強制経口 投与 5 日/週 媒体: コー ン油	2 年間	0、200、 400 mg/kg/ 日 純度: 99%以 上	<p>死亡率: 上昇 (死因不明) 雄: 200 mg/kg/日: 88 週以後 (102 週のみ有意) 400 mg/kg/日: 5 週以後 試験期間通算: 雄: 対照群: 16/49、200 mg/kg/日: 37/50、400 mg/kg/日: 42/47 雌: 対照群: 10/50、200 mg/kg/日: 21/49、400 mg/kg/日: 35/48 13 週間投与試験 (U.S. NTP, 1986) に比べた雄の高死亡率 (死因不明) 体重: 400 mg/kg/日: 雄 ほぼ 72 週以後対照群に比べ 5-14%低値</p> <p>病理組織学的所見 (腫瘍性病変):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="3">用量 (mg/kg)</th> </tr> <tr> <th>0</th> <th>200</th> <th>400</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">雄</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>扁平上皮乳頭腫/扁平上皮がん</td> <td>0/50</td> <td>1/50</td> <td>4/50</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">雌</td> </tr> <tr> <td>陰核腺</td> <td>腺腫/扁平上皮がん</td> <td>1/50</td> <td>5/50</td> <td>0/49</td> </tr> <tr> <td>膀胱</td> <td>移行上皮乳頭腫/がん</td> <td>1/50</td> <td>1/49</td> <td>1/47</td> </tr> </tbody> </table> <p>上記所見その他から、4-ビニル-1-シクロヘキセン投与による発がんとは確定できる事実なく、初期 (雄のみ) 及び全期間通算の死亡率が高く、発がん性</p>			用量 (mg/kg)			0	200	400	雄					皮膚	扁平上皮乳頭腫/扁平上皮がん	0/50	1/50	4/50	雌					陰核腺	腺腫/扁平上皮がん	1/50	5/50	0/49	膀胱	移行上皮乳頭腫/がん	1/50	1/49	1/47	U.S. NTP, 1986			
		用量 (mg/kg)																																							
		0	200	400																																					
雄																																									
皮膚	扁平上皮乳頭腫/扁平上皮がん	0/50	1/50	4/50																																					
雌																																									
陰核腺	腺腫/扁平上皮がん	1/50	5/50	0/49																																					
膀胱	移行上皮乳頭腫/がん	1/50	1/49	1/47																																					

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				の有無を判断できず (著者)	
マウス Swiss /Millerton 雄、8 週齢 30 匹/群 溶媒対照 群 150 匹/群	経皮投与 (背部剪毛 皮膚) 50%ベンゼ ン溶液 エポキシ 化防止の ため硫酸 第一鉄添 加で蒸留 (詳細不明)	生涯 3 回/週	0、45 mg/匹/ 日 投与液 量: 0.1mL	対照群: 皮膚腫瘍: 11/150 (内訳: 扁平上皮がん: 1/150、扁 平上皮乳頭腫: 10/150) 暴露群: 生存日数中央値 (median survival time): 375 日 皮膚腫瘍: 6/30 (p=0.04) (内訳: 扁平上皮がん: 1/30、扁平上皮乳頭腫: 5/30) エクトメリアウイルス感染症の発生とそのワク チン治療実施の記載があるため、本試験報告の信 頼性は低い (本評価書の判断)。	IARC, 1986; Van Duuren et al., 1963
マウス Swiss /Millerton 雄、8 週齢 30 匹/群 溶媒対照 群 150 匹/群	経皮投与 (背部剪毛 皮膚) 10%ベンゼ ン溶液、エ ポキシ化 防止のた め酸素不 含被験物 質 (詳細不 明)	生涯 3 回/週	0、9 mg/ 匹/日 投与液 量: 0.1mL	暴露群: 生存日数中央値 (median survival time): 565 日 発がん無し 対照群の病理所見の記載なし	IARC, 1986; Van Duuren, 1965

表 7-7 国際機関等での 4-ビニル-1-シクロヘキセンの発がん性評価

機関/出典	分 類	分 類 基 準
IARC (2004)	グループ 2B	ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質。
ACGIH (2004)	A3	ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質。
日本産業衛生学会 (2004)	第 2 群 B	人間に対して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 (2004)	—	発がん性について評価されていない。
U.S. NTP (2002)	—	発がん性について評価されていない。

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

4-ビニル-1-シクロヘキセンをマウス又はラットに単回経口投与し、マウスでは、24 時間後に 1% 以上が残留した組織はなかったが、ラットでは親化合物として脂肪組織に 3.4%、骨格筋と皮膚にそれぞれ 1.1%が残留し、代謝物としての残留も確認された。*in vitro* の代謝実験で、4-ビニル-1-シクロヘキセンは肝ミクロソームにより、4-ビニル-1,2-エポキシシクロヘキサン及び 4-エポキシエチルシクロヘキセンに代謝され、いくつかの中間の代謝物を経て 4-ジヒドロキシエチルシクロヘキサン-1,2-ジオールに代謝される。4-ビニル-1-シクロヘキセンの卵巣への毒性 (マウス) 作用は、その代謝物 4-ビニルシクロヘキセンジエポキシドによると考えられる。

ヒトの4-ビニル-1-シクロヘキセンへの暴露に関する疫学調査報告は得られなかった。

急性毒性試験で、経口投与 LD₅₀ は、ラットで 2,600~3,080 mg/kg、吸入暴露 LC₅₀ は、マウスで 10,610 ppm、ラットで 6,100 ppm、経皮投与 LD₅₀ は、ウサギで 17,000 mg/kg である。

刺激性について、ウサギの皮膚に 4-ビニル-1-シクロヘキセンは中等度の刺激性を示し、眼の角

膜に壊死を生じ腐食性を示す。また、蒸気又はミストは眼、粘膜、上部気道に刺激性を示す。調査した範囲内では、感作性に関する試験報告は得られていない。

経口投与では、マウスを用いた2年間経口投与発がん性試験は、200 mg/kg/日 (最低用量) 以上で、前胃に炎症、潰瘍、上皮過形成、肺のうっ血、副腎のうっ血、副腎皮質の過形成がみられたことから、LOAELを200 mg/kg/日と判断した。吸入暴露では、マウスを用いた13週間試験で、1,000 ppm以上の暴露濃度で、嗜眠、死亡、卵巣の萎縮がみられ、吸入暴露のNOAELを250 ppm (1,125 mg/m³)と判断した。

4-ビニル-1-シクロヘキセンの生殖・発生への影響は、マウスを用いた連続交配試験でF₀世代及びF₁世代いずれにもみられなかった。

4-ビニル-1-シクロヘキセンの遺伝毒性試験のうち、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験の2報はいずれも陰性であり、マウス、ラットを用いた*in vivo*小核試験でも陰性であったが、実施された試験の種類と数は少ないため、4-ビニル-1-シクロヘキセンの遺伝毒性が陰性であるとは断定できない。

4-ビニル-1-シクロヘキセンはマウスへの経口投与で卵巣の発がん及び卵巣の病変に伴う副腎の発がんを示した。ラットには卵巣の発がんはみられなかった。IARC (2004) は、4-ビニル-1-シクロヘキセンをグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) とし、また ACGIH (2004) は「ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質 (A3)」に、日本産業衛生学会 (2004) は「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 (第2群 B)」に分類している。

文 献 (文献検索時期 : 2004 年 4 月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (1991) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 6th ed. Volumes I, II, III. Cincinnati, OH.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2004) TLVs and BEIs.
- Bengtsson, M, Montelius, J., Mankowitz, L. and Rydstrom, J. (1983) Metabolism of polycyclic aromatic hydrocarbons in the rat ovary. *Bioch. Pharmacol.* **32**, 129- (Hoyer et al., 2001 から引用)
- Bevan, C., Stadler, J.C., Elliott, G.S., Frame, S.R., Baldwin, J.K., Leung, H.W., Moran, E. and Panepinto, A.S. (1996) Subchronic toxicity of 4-vinylcyclohexene in rats and mice by inhalation exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **32**, 1-10.
- Bevan, C., Keller, D.A., Panepinto, A. S., Bentley, K.S (2001) Effect of 4-vinylcyclohexene on micronucleus formation in the bone marrow of rats and mice. *Drug and Chemical Toxicol.* **24**, 273-285.
- Bykov, L.A. (1968) Maximum permissible concentration of vinylcyclohexene in the air of industrial buildings (Russ). In: Proceedings of a conference on the toxicology and hygiene of petrochemical industrial products, Moscow, pp. 32-34. [Chem. Abstr. 75, 40038y] (U.S. NTP, 1986 から引用)
- Clayton, G.D. and Clayton, F.E. (1994) 20.3. alkenyl cycloalkene, *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 4th Ed., 内藤, 横手 監訳, 化学物質毒性ハンドブック II, pp 147-153. 丸善株式会社, 東京.
- DeMerell, D.G., Hooser, S. B., Douds, D.A. and Sipes, I.G. (1992) Reproductive toxicity of 4-vinylcyclohexane and its epoxides in male mice (Abstract No. 483). *Biol. Reprod.*, 46 (Supple. 1), 171. (IARC, 1994 から引用)
- 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.*, **8**, 963-969.
- Doerr-Stevens, J.K., Liu, J., Stevens, G.J., Kraner, J.C., Fontaine, S.M., Halpert, J.R. and Sipes, I.G. (1999) Induction of cytochrome P-450 enzymes after repeated exposure to 4- vinylcyclohexene in B6C3F₁ mice. *Drug Metab Dispos.*, **27**, 281-287.
- Gervasi, P.G., Abbondandolo, Citti, L. and Turchi, G. (1981) Microsomal 4-vinylcyclohexene monooxygenase and mutagenic activity of metabolic intermediate in Gut, I., Ed.: Proceedings of International Conference on Industrial and Environmental Xenobiotics: Biotransformation and Pharmacokinetics. Berlin, Springer-Verlag, pp. 205-210.
- Giannarini C, Citti L, Gervasi PG and Turchi G. (1981) Effects of 4-vinylcyclohexene and its main oxirane metabolite on mouse hepatic microsomal enzymes and glutathione levels. *Toxicol Lett.*, **8**, 115-121. (NTP, 1986 から引用)
- Grizzle, T.B., George, J.D., Fail, P.A., Seely, J.C. and Heindel J.J. (1994) Reproductive effects of 4-vinyl cyclohexene in Swiss mice assessed by continuous breeding protocol. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **22**,

¹⁾ データベースの検索を 2004 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。

122-129.

- Heinrichs and Juchau (1980) Extrahepatic drug metabolism: The gonads. In: Extrahepatic Metabolism of Drugs and Other Foreign Compounds, Gram, T.E. ed., SP Medical and Scientific Books, New York, pp 319. (Hoyer et al., 2001 から引用)
- Hooser, S. B., Parola, Lisa R., Van Ert, Mark D. and Sipes, I. G. (1993) Differential ovotoxicity of 4-vinylcyclohexene and its analog, 4-phenylcyclohexene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **119**, 302-305.
- Hoyer, P.B., Cannady, E.A., Kroeger, Nicole A. and Sipes, I.G. (2001) Mechanisms of ovotoxicity induced by environmental chemicals: 4-vinylcyclohexene diepoxide as a model chemical, *Adv. Exp. Medic. Biol.*, **500** (Biological Reactive Intermediates VI), Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, pp 73-81.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1976) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Man, Vol. 11: Cadmium, Nickel, Some epoxides, Miscellaneous Industrial Chemical and General Consideration on Volatile Anesthetics, pp. 277-281. IARC, Lyon, France.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1986) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human, Vol. 39, 4-VINYLCYCLOHEXENE, pp. 181-192. IARC, Lyon, France.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1994) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human, Vol. 60, 4-VINYLCYCLOHEXENE, pp. 347-359. IARC, Lyon, France.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2004) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2004) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Lenga, R.E. (1988) Sigma-Aldrich Library of Chemical Safety Data., 2nd ed., 27, 3602. (The Royal Society of Chemistry, 1994 から引用)
- Lide, D.R. (2003) CRC Handbook of Chemistry and Physics, 84th ed., CRC Press, Washington, D.C.
- Lyman, W.J. et al. (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Amer. Chem. Soc., Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2004 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.
- Maronpot, R.R. (1987) Ovarian toxicity and carcinogenicity in eight recent National Toxicity Program studies. *Environ. Health Perspectives*, **73**, 125-130. (IARC, 1994 から引用)
- Mukhtar, H., Philpot, R.M. and Bend, J.B. (1978a) The postnatal development of microsomal epoxide hydrase, cytosolic glutathion S-transferase, and mitochondrial and microsomal cytochrome P-450 in adrenals and ovaries of female rats. *Drug Metab. Disp.*, **6**, 577- (Hoyer et al., 2001 から引用)

- Mukhtar, H., Philpot, R.M. and Bend, J.B. (1978b) Metabolizing enzyme activities and cytochrome P-450 content of rat ovaries during pregnancy. *Bioch. Bioph. Res. Comm.*, **81**, 89-.(Hoyer et al., 2001 から引用)
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) *Fire Protection Guide to Hazardous Materials*, 13th ed., Quincy, MA.
- Smith, B.J., Carter, D.E. and Sipes, I.G. (1990a) Comparison of the disposition and in vitro metabolism of 4-vinylcyclohexene in the female mouse and rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **105**, 364-371.
- Smith, B.J., Sipes, I.G., Stevens, J.C. and Halpert, J.R. (1990b) The biochemical basis for the species difference in hepatic microsomal 4-vinylcyclohexane epoxidation between female mice and rats. *Carcinogenesis*, **11**, 1951-1957.
- Smith, B.J., Plowchalk, D.R., Sipes, I.G. and Mattison, D.R. (1991) Comparison of random and serial sections in assessment of ovarian toxicity. *Reprod. Toxicol.*, **5**, 379-383.
- Smyth, H.F., Jr., Carpenter, C.P., Weil, C.S. Pozzani, U.C. Striegel, J.A. and Nycum, J.S. (1969) Range finding toxicity data: List VII. *Am. Ind Hyg. Assoc. J.*, **30**, 470-476 (IARC, 1986 から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) *AopWin Estimation Software*, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) *BcfWin Estimation Software*, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) *HenryWin Estimation Software*, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) *KowWin Estimation Software*, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) *PcKocWin Estimation Software*, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) *PhysProp Database*, North Syracuse, NY.(<http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm> から引用)
- Stadler, J.C. (1994) Subchronic toxicity study by the inhalation route in rats and mice with 4-vinylcyclohexane. *Chemical Manufacturers Assoc., Study No. BUT-21.0-COT-DHL-03. Medical Research Project No 9523-001. E.I. du Pont de Nemours & Co., Newark, DE. (ACGIH, 2002 から引用)*
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1987) *EXAMS II Computer Simulation*. (U.S.NLM:HSDB; 2004から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2004) *Integrated Risk Information System*, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>から引用)
- U.S. NLM, U.S. National Library of Medicine (2004) *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 (1986) *NTP Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of 4-vinylcyclohexene (CAS No 100-40-3) in F344/N rats and B3C3F1 mice (gavage study)*. (Technical Report series No. 303), U.S. Research Triangle Park, NC.

- U.S. NTP, National Toxicology Program (1989) Reproductive Toxicity of 4-Vinylcyclohexene (CAS No. 100-40-3) in CD-1 Swiss Mice. NTP Report # RACB90035, Report Date: May 6, 1991.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1989) Reproductive toxicity testing by continuous breeding test protocol in Swiss (CD-1) mice. NTIS Accession No. PB 89152425/AS0. PB 89152425.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Van Duuren (1965) Carcinogenic epoxides, lactones and hydroperoxides. In: wogan, G.N., ed., Mycotoxins in Foodstuffs, Cambridge, MA, Massachusetts institute of Technology Press, pp 275-285. (IARC, 1994 から引用)
- Van Duuren, B.L., Nelson, N., Orris, L. Palmes, E.D. and Schmitt, F.L. (1963) Carcinogenicity of Epoxides, Lactones and Peroxy Compounds. IV. J. Natl. Cancer Inst., **31**, 41-55. (IARC, 1994 から引用)
- Watabe, T., Hiratsuka, A., Ozawa, N. and Isobe, M. (1980) Metabolism of *d*-limonene and 4-vinylcyclohex-1-ene by hepatic microsomes. Xenobiotica, **11**, 333-344.(HSDB, 2004; NTP, 1986 から引用)
- Watabe, T., Hiratsuka, A., Ozawa, N. and Isobe, M. (1981) A comparative study on the metabolism of *d*-limonene by hepatic microsomes to non-mutagenic epoxides toward *Salmonella typhimurium*. Biochem. Pharmacol., **29**, 1068-1071.(NTP, 1986 から引用)
- Zeiger, E, Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K. and Speck, W. (1987) *Salmonella* mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. Environ. Mutagen., **9** (Suppl. 9), 1-109.
- 岩井 宏 (1990)げっ歯類とウサギの感染症, 藤原, 堀内 編: 毒性試験に用いられる実験動物 (毒性試験講座 4), 地人書館, 東京
- 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 (2002) 化学物質安全性 (ハザード) 評価シート 4-ビニル-1-シクロヘキセン
- 化学物質評価研究機構 (2004) 調査資料 (未公表).
- 環境省 (2001a) 4-ビニル-1-シクロヘキセンの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する繁殖阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A000470-1G, 2001 年 6 月 29 日).
- 環境省 (2001b) 4-ビニル-1-シクロヘキセンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A000470-2G, 2001 年 6 月 29 日).
- 環境省 (2001c) 4-ビニル-1-シクロヘキセンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A000470-3G, 2001 年 9 月 28 日).
- 環境省 (2001d) 4-ビニル-1-シクロヘキセンのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A000470-1G, 2001 年 9 月 28 日).
- 経済産業省 (2002) 告示第149号 (平成12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, 官報号外, 平成14年3月29日).

経済産業省 (2003a) 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).

経済産業省 (2003b) 告示第386号 (平成14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11月27日).

経済産業省 (2004) 告示第421号 (平成15年度 化学物質審査規制法 第二種監視化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表, 官報号外, 平成16年11月30日).

経済産業省 (2005a) 告示第288号 (平成16年度 化学物質審査規制法 第二種監視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17年11月8日).

経済産業省 (2005b) 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第11条に基づく開示 (排出年度 : 平成15年度、平成13, 14年度 (修正版)).

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, 環境省 (2005) 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15年度) (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/shukeikekka.htmに記載あり).

産業技術総合研究所 (2004) 有機化合物のスペクトルデータベース . (<http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/> (2004.9)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 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

製品評価技術基盤機構 (2005) 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16年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

通商産業省 (1985) 通商産業公報 (1985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)

通商産業省 (1992) 通商産業省基礎産業局化学品安全課 監修, 化審法既存化学物質安全点検データ集; 日本化学物質安全・情報センター. (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 (2001) (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—2000年度化学物質排出量調査結果— (2000年度実績).

日本産業衛生学会 (2004) 許容濃度等の勧告 (2004年度), 産衛誌, **46**, 124-148.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	林 浩次
6. 生態影響評価	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	清水 康資

有害性評価書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響 (6章)

内田 直行 日本大学 生物資源科学部

ヒト健康への影響 (7章)

今井 清 食品農医薬品安全性評価センター

改訂記録

2005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

2006年 3月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加

2007年 3月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会審査部会

第29回安全評価管理小委員会審議了承