

有害性評価書

物質名：4-ビニル-1-シクロヘキセン

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名称：4-ビニル-1-シクロヘキセン

別名：4-エチル-1-シクロヘキセン、シクロヘキセニルエチレン

化学式：C₆H₉CH=CH₂/C₈H₁₂

分子量：108.2

CAS 番号：100-40-3

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 462 号

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観：無色の液体	引火点 (C.C.)：16 °C
比重 (水=1)：0.829	発火点：269 °C
沸点：130 °C	溶解性 (水)：溶けない
蒸気圧：3.43 kPa (38°C)	オクタノール/水分配係数 (log Pow)：3.93
蒸気密度 (空気=1)：3.7	換算係数：1ppm = 4.43 mg/m ³ (25°C) 1mg/m ³ = 0.23 ppm (25°C)
融点：-109 °C	

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性：引火性が高い。

イ 爆発危険性：蒸気/空気の混合気体は爆発性である。

ウ 物理的危険性：この物質の蒸気は空気とよく混合し、爆発性混合物を生成しやすい。

エ 化学的危険性：爆発性過酸化物を生成することがある。酸化剤と反応し、火災および爆発の危険をもたらす。

3. 生産・輸入量/使用量/用途

製造・輸入量：566 トン, 平成 19 年化審法監視化学物質届出結果

用途：難燃剤・塗料用樹脂・透明プラスチックポリマー原料

製造業者：報告なし

4. 健康影響

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対する 4-ビニル-1-シクロヘキセンの急性毒性試験結果を以下にまとめる。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC50	10340 ppm ¹⁸⁾ 6095 ppm ¹⁹⁾ 10610 ppm ^{13,14,17)} ばく露時間不明	5940 ppm ¹⁸⁾ 6095 ppm ^{13,14,17)} ばく露時間不明	データなし
経口、LD50	データなし	2600 mg/kg bw 13,14,17,18,19)	データなし
経皮、LD50	データなし	データなし	17000 mg/kg bw 13,17,18)
腹腔内 LD50	データなし	データなし	データなし

- ・吸入ばく露については 8000 ppm、4 時間のばく露で 6 匹中 4 匹のラットが死亡したとの記載がある¹³⁾。

健康影響

- ・4-ビニル-1-シクロヘキセンの急性毒性の健康影響に関する詳細な所見の記載は認められなかった。

イ 刺激性及び腐食性

- ・ウサギの皮膚に 4-ビニル-1-シクロヘキセン原液を適応した試験において、中等度の刺激性が認められた^{13,14,17)}。
- ・ウサギの眼に 4-ビニル-1-シクロヘキセン原液を点眼した試験において、角膜の狭い領域に壊死が認められた^{13,14,17)}。
- ・4-ビニル-1-シクロヘキセンの蒸気又はミストをばく露した試験において、眼、粘膜（部位不明）、上部気道に刺激性（動物不明）が認められた¹⁴⁾。

ウ 感作性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

エ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

- ・SD ラット（雌雄各 10 匹）に 4-ビニル-1-シクロヘキセン 0、250、1000 及び 1500ppm（0、1125、4500、6750mg/m³）を 13 週間（6 時間×5 日/週）吸入ばく露した試験において、1500ppm では雌雄で嗜眠、体重増加の抑制及び雄で低体重が認められた。さらに雌雄で肝臓重量の増加及び雄で腎臓重量の増加が認められた。NOAEL は 1000ppm（ばく露状況での補正：178.6ppm）とした^{13,14,19)}。
- ・B6C3F1 マウス（雌雄各 10 匹）に 4-ビニル-1-シクロヘキセン 0、50、250 及び 1000ppm（0、225、1125、4500mg/m³）を 13 週間（6 時間×5 日/週）吸入ばく露した試験において、1000ppm では雄 10 匹、嗜眠、死亡（内 3 匹が死亡）及び雌 5 匹で卵巣の萎縮が認

められた。NOAELは250ppm（ばく露状況での補正：44.6ppm）とした^{13,14,17,19}。

・マウス及びラット（詳細は不明）に4-ビニル-1-シクロヘキセン0及び226ppmを4ヶ月（6時間/日）吸入ばく露した試験において、体重増加の抑制、白血球の変動及び血行障害が認められた^{13,14,17,18,19}。

経口投与/その他の経路

・F344ラット（雌雄各5匹）に4-ビニル-1-シクロヘキセン0、300、600、1250、2500及び5000mg/kg/日を14日間強制経口投与（媒体：コーン油）した試験において、1250mg/kg/日以上では全動物で死亡が認められた。これら動物では死亡前に活動性低下、振戦及び歩行異常などが認められた^{13,14,16,17}。

・F344ラット（雌雄各10匹）に4-ビニル-1-シクロヘキセン0、50、100、200、400、及び800mg/kg/日を13週間強制経口投与（媒体：コーン油）した試験において、400mg/kg/日では雄1匹、800mg/kg/日では雌1匹で死亡が認められた。800mg/kg/日では雄で低体重が認められた。病理組織学的検査において、50mg/kg/日以上では雄で腎曲尿細管の硝子滴変性（800mg/kg/日以外は軽度）、800mg/kg/日では雌雄で前胃粘膜下織の限局性好中球浸潤及び慢性浮腫が散見された^{13,14,15,16,17,18,19}。LOAELを50mg/kg/日（ばく露状況での補正：35.7mg/kg/日）とする有害性評価書¹⁹もあるが、その根拠となる腎曲尿細管の硝子滴変性は800mg/kg/日以外は軽度であったことから¹⁴、NOAELは200mg/kg/日（ばく露状況での補正：142.9mg/kg/日）と判断した。

・F344ラット（雌雄各50匹）に4-ビニル-1-シクロヘキセン0、200及び400mg/kg/日を週5日2年間強制経口投与（媒体：コーン油）した試験において、200mg/kg/日では雄で、400mg/kg/日では雌雄で死亡率の増加が認められた。400mg/kg/日では雄で低体重が認められた。病理組織学的検査において、200mg/kg/日以上では雄で前胃の扁平上皮過形成が認められた^{13,14,17,18}。LOAELは200mg/kg/日であった^{16,19}。

・B6C3F1マウス（雌雄各5匹）に4-ビニル-1-シクロヘキセン0、300、600、1250、2500及び5000mg/kg/日を14日間強制経口投与（媒体：コーン油）した試験において、1250mg/kg/日では雄3匹、2500mg/kg/日以上では全動物で死亡が認められた。1250mg/kg/日以上で振戦が認められた^{13,14,16,17}。

・B6C3F1マウス（雌雄各10匹）に4-ビニル-1-シクロヘキセン0、75、150、300、600及び1200mg/kg/日を13週間強制経口投与（媒体：コーン油）した試験において、150mg/kg/日では雌1匹、300及び600mg/kg/日では雌2匹、1200mg/kg/日では雄9匹、雌5匹で死亡が認められた。1200mg/kg/日では生存した雄1匹で体重増加の抑制が認められた。病理組織学的検査は0及び1200mg/kg/日においてのみ実施し、1200mg/kg/日では雌雄で急性胃炎が散見され、雌で一次卵母細胞数及び胞状卵母細胞数の減少が認められた^{13,14,15,16,17,18,19}。

・B6C3F1マウス（雌雄各50匹）に4-ビニル-1-シクロヘキセン0、200及び400mg/kg/日を週5日2年間強制経口投与（媒体：コーン油）した試験において、400mg/kg/日では雄で29週以降、雌で32週以降、死亡率の増加が認められた。200mg/kg/日では雄で28-60週、400mg/kg/日では雄で8-76週、雌で20週以降、低体重が認められた。病理組織学的検査において、200mg/kg/日以上では雌雄で前胃の過形成及び炎症、雄で前胃の潰瘍、雌で

副腎の被膜下 B 細胞過形成、400mg/kg/日では雌雄で肺のうっ血、雄で脾臓の赤脾髄萎縮、雌で前胃の潰瘍、副腎のうっ血が認められた^{13,14,17,18}。LOAEL は 200mg/kg/日であった^{16,19}。

・ B6C3F1 マウス（雌各 15 匹）に 4-ビニル-1-シクロヘキセン 0 及び 650mg/kg/日を 30 日間腹腔内投与（媒体：ゴマ油）した試験において、投与群で FSH の変化は認められなかったものの、小卵胞数及び成長期卵胞数の減少が認められた¹⁴。

・ B6C3F1 マウス（雄各 8 匹）に 4-ビニル-1-シクロヘキセン 0 及び 800mg/kg/日を 30 日間腹腔内投与した試験において、投与群で精巣重量、精巣の病理組織検査及び FSH には異常は認められなかった^{14,17}。

・ B6C3F1 マウス（雌雄各 10 匹）に 4-ビニル-1-シクロヘキセン 0、100、400 及び 800mg/kg/日を 30 日間腹腔内投与（媒体：コーン油）した試験において、100mg/kg/日以上では雌で一次卵胞数の減少、400mg/kg/日以上では雌で胞状卵胞数及び成長期卵胞数の減少が認められた^{14,18}。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

- ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

・ CD-1 (ICR) マウス（対照群：40 匹/性、投与群：20 匹/性）に 4-ビニル-1-シクロヘキセン 0、100、250 及び 500mg/kg/日を強制経口投与（媒体：コーン油）した繁殖試験において、500mg/kg/日では F0 雌、F1 児及び F1 親雌雄で低体重が認められた。F0 及び F1 での生殖能（受胎率、産児数、生存産児数、産児生存率）への影響は認められなかった。F1 親雌雄では肝臓相対重量増加、精巣内精子数減少、一次卵母細胞数減少、成長期卵母細胞数減少、胞状卵母細胞数の減少が認められた。卵巣重量及び性周期には異常は認められず、精子運動性低下は認められたものの、生物学的意義はないと考えられている。生殖能に対する影響はいずれの用量においても認められなかった^{13,14,15,17}。NOAEL は 250 mg/kg/日であった¹⁹。

・ B6C3F1 マウスに 4-ビニル-1-シクロヘキセン 0 及び 800 mg/kg/日を 30 日間腹腔内投与（媒体：ゴマ油）した試験において、投与群では一次卵胞及び二次卵胞の減少、性周期において、発情期の減少が認められた^{13,17}。

カ 遺伝毒性（変異原性）

・ 4-ビニル-1-シクロヘキセンの遺伝毒性試験については *in vitro* 試験ではネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験の2報は陰性であり、染色体異常試験などの報告はない。ラット及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験においては陰性であった¹³。但し、実施された試験の種類と数が少なく、4-ビニル-1-シクロヘキセンの遺伝毒性が陰性であるか否かについては、現在のところ判断できないと記載されている有害性評価書もある¹⁴。

・4-ビニル-1-シクロヘキセン

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 ^{13, 14, 15, 17, 18)}	
		TA98, TA100, TA1535, TA1537 (S9+)	—
		TA98, TA100, TA1535, TA1537 (S9-)	—
	不定期DNA合成試験	実験研究は存在しない	
染色体異常試験 姉妹染色分体交換試験	実験研究は存在しない		
	不定期DNA合成試験 DNAとの共有結合	実験研究は存在しない	
In vivo	小核試験	マウス (吸入/2日間・13週間) ^{14, 15)}	—
		ラット (吸入/2日間・13週間) ^{14, 15)}	—

— : 陰性 + : 陽性 ? : どちらとも言えない.

さらに、*in vitro*代謝試験において、4-ビニル-1-シクロヘキセンは、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た後、4-エポキシエチル-1,2-エポキシシクロヘキサンなどのいくつかの中間代謝物を経て、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^{14,15,16)}。これら代謝物の一部は遺伝毒性を有していると考えられる^{14, 16, 18)}。

キ 発がん性

吸入ばく露

・調査した範囲内では、報告は得られていない。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

・B6C3F1 マウス (雌雄各 50 匹) に 4-ビニル-1-シクロヘキセン 0、200 及び 400 mg/kg/日を週 5 日 2 年間強制経口投与 (媒体 : コーン油) した試験において、雄では死亡率が高かったことから (0、200、400 mg/kg/日の死亡頻度 : 9/46、11/50、41/48)、発がん性の有無について判断できなかった。雌では 200 mg/kg/日以上では卵巣の良性混合腫瘍 (0、200、400mg/kg/日の発生頻度 : 0/49、25/48、11/47)、顆粒膜細胞腫及び顆粒膜細胞腫/顆粒膜細胞がん (0、200、400 mg/kg/日の発生頻度 : 1/49、10/48、13/47)、副腎の被膜下腺腫 (0、200、400 mg/kg/日の発生頻度 : 0/50、3/49、4/48) の有意な増加が認められた。副腎の被膜下腺腫は卵巣の顆粒膜細胞腫/顆粒膜細胞がんの発生に伴う卵巣機能低下に起因した 2 次的変化と推察されている。^{13,14,15,16,17,18)}。

・F344 ラット (雌雄各 50 匹) に 4-ビニル-1-シクロヘキセン 0、200 及び 400 mg/kg/日を週 5 日 2 年間強制経口投与 (媒体 : コーン油) した試験において、400 mg/kg/日では雄で皮膚の扁平上皮乳頭腫/扁平上皮癌 (0、200、400 mg/kg/日の発生頻度 : 0/50、1/50、4/50) が増加したものの、死亡率が高かったことから (0、200、400 mg/kg/日の死亡頻

度：雄 16/49、37/50、42/47、雌 10/50、21/49、35/48)、発がん性の有無について判断できなかつた^{13,14,15,16,17,18)}。

・Swiss/Millerton マウス (雄、対照群：150 匹、投与群：30 匹) に 4-ビニル-1-シクロヘキセン 45 mg/匹/日を 54 週間経皮投与 (媒体：50%ベンゼン溶液、3 回/週) した試験において、投与群では皮膚腫瘍 (扁平上皮癌、扁平上皮乳頭腫) の増加が認められた。なお、本試験では過酸化水素混入による刺激影響、エクトメリアウイルス感染に対するワクチン投与による治療報告があり、試験結果の信頼性は低い^{13,14,15,17,18)}。

・Swiss/Millerton マウス (雄、対照群：150 匹、投与群：30 匹) に 4-ビニル-1-シクロヘキセン 9 mg/匹/日を生涯経皮投与 (媒体：10%ベンゼン溶液、3 回/週) した試験において、腫瘍の発生は認められなかつた^{14,15,17,18)}。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

吸入ばく露

・4-ビニル-1-シクロヘキセンを 271 から 542ppm (ピークでは 677ppm) のばく露を受けたゴム工場労働者において、角膜炎、鼻炎、頭痛、低血圧、白血球減少症、好中球増多症、リンパ球増多症などが認められた^{13,18,19)}。

イ 刺激性及び腐食性

・調査した範囲内では、報告は得られていない。

ウ 感作性

・調査した範囲内では、報告は得られていない。

エ 反復ばく露毒性 (生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く)

・調査した範囲内では、報告は得られていない。

オ 生殖・発生毒性

・調査した範囲内では、報告は得られていない。

カ 遺伝毒性

・調査した範囲内では、報告は得られていない。

キ 発がん性

・4-ビニル-1-シクロヘキセンばく露とゴム産業における発がんリスク増加との関連は不明である¹³⁾。

発がんの定量的リスク評価

4-ビニル-1-シクロヘキセンについてのユニットリスクに関する報告はない。^{3,4,5,6)}
(7/13/09 確認した。)

発がん性分類

IARC : 2B (人に対する発がん性が疑われる物質) ⁷⁾

産衛学会 : 2B (4-ビニルシクロヘキセン) ⁸⁾

EU Annex I : 分類されていない ¹⁰⁾。

NTP 11th: 発がん物質として分類されていない ¹¹⁾。

ACGIH : A3 (4-Vinylcyclohexene) ¹²⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV ¹²⁾

TWA : 0.1 ppm (1994)

勧告根拠 ¹³⁾(要約) :

ゴム製造の加硫工程において、4-ビニル-1-シクロヘキセンのばく露濃度は 61-118ppb と低値であり、急性毒性が発現することは考えづらい。4-ビニル-1-シクロヘキセンの職業ばく露による慢性毒性も疑わしい。4-ビニル-1-シクロヘキセンの標準の短期毒性試験において、遺伝毒性が無かったが、マウスにおいて、4-ビニル-1-シクロヘキセン誘発性の腫瘍が認められたこと、ビニル-1-シクロヘキセン-1,2-エポキシサイドではラット及びマウスで明確な発がん性が認められたことから、上記の濃度が勧告された。経皮吸収性「Skin」及び感作性「SEN」表記、並びに TLV-STEL を勧告するための十分な情報は入手できなかった。

日本産業衛生学会 : 設定なし ⁸⁾

DFG MAK : 設定なし ⁹⁾

引用文献

- 1) IPCS:国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 : 4-ビニル-1-シクロヘキセン ICSC 番号 1177 (1995 更新)
- 2) NIOSH: RTECS (CD 版(2009))
- 3) IRIS Cancer Unit Risk Values、US EPA
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 4) WHO air quality guidelines for Europe, 2nd edition (2000)
(http://www.euro.who.int/air/activities/20050223_4)
- 5) WHO "Air Quality Guidelines – global update 2005
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- 6) California EPA (OEHHA)、Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDlookup2002.pdf)
- 7) IARC Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans. List of all agents evaluated to

- date (2009) (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 8) (社)日本産業衛生学会：許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 50 巻 5 号 (2008)
 - 9) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2008)
 - 10) European chemical Substances Information System、Annex I of Directive 67/548/EEC、
当物質の分類情報なし (8/17/09 確認)
 - 11) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report
(<http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=035E5806-F735-FE81-FF769DFE5509AF0A>)
 - 12) ACGIH : TLVs and BELs Booklet (2009)
 - 13) ACGIH : Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices
for 4-Vinylcyclohexene. (2001)
 - 14) 化学物質評価研究機構：CERI 有害性評価書_4-ビニルシクロヘキセン (2007)
(http://www.cerij.or.jp/db/sheet/yugai/100_40_3.pdf)
 - 15) IARC: IARC Monograph Vol.65. (1994)
 - 16) National Toxicology Program, TR-303. Toxicology and Carcinogenesis Studies of
4-Vinylcyclohexene (CAS No. 100-40-3) in F344 Rats and B6C3F₁ Mice (Gavage Studies).
(1986)
 - 17) Deutsche Forschungsgemeinschaft、Occupational Toxicants. Critical Data Evaluation
for MAK Values and Classification of Carcinogens. Vol.14 (2000) p185-202.
 - 18) 化学物質評価研究機構: CERI ハザードデータ集 (4-ビニル-1-シクロヘキセン(2002))
 - 19) 環境省、化学物質の環境リスク初期評価 第3巻_4-ビニル-1-シクロヘキセン (2004)
(<http://www.env.go.jp/chemi/risk/index.html>)