

詳細リスク評価書

No. (詳細)

4-ビニル-1-シクロヘキセン
(4-Vinyl-1-cyclohexene)

目次

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

2012 年 月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

1 物理的性状等

(1) 化学物質の基本情報

名称: 4-ビニル-1-シクロヘキセン

別名: 4-エテニル-1-シクロヘキセン、シクロヘキセニルエチレン

化学式: $C_6H_9CH=CH_2/C_8H_{12}$

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) 物理的・化学的性状

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

蒸気密度(空気=1): 3.7

(log Pow): 3.93

融点: -109 °C

換算係数: 1 ppm = 4.43 mg/m³(25 °C)

1 mg/m³ = 0.23 ppm(25 °C)

(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: サン・ペトロケミカル 他

2 有害性評価の結果

(1) 重視すべき物質性状とばく露ルート(吸入、経口、経皮)

- 4-ビニル-1-シクロヘキセンは常温で液体であり、一定の蒸気圧があることから、蒸気の吸入ばく露が問題となる。また、皮膚腐食性・刺激性、眼に対する重篤な損傷性・刺激性があるので、注意が必要である。

きわめて燃えやすい物質であるので、火気等の扱いにも留意が必要である。

(2) 重視すべき有害性

① 発がん性: 人に対する発がん性が疑われる

IARC(国際がん研究機関)では、マウスを用いた試験の雌では卵巣の良性混合腫瘍、顆粒膜細胞腫及び顆粒膜細胞がんが認められたことから、実験動物に対する発がん性については十分な証拠があるとして、2B(人に対する発がん性が疑われる)に分類されている。

また、ACGIH(米国産業衛生専門家会議)では、A3(動物実験では発がん性が確認されたがヒトの発がんとの関連が未知の物質)に区分されている。

- 閾値の有無:判断できない。

実施された遺伝毒性試験はいずれも陰性であるが、報告の種類、数も少なく判断できない。

② 発がん性以外の有害性

- 急性毒性 吸入毒性:LC₅₀ = 5940 ppm(ラット)、6095 ppm(マウス)

経口毒性:LD₅₀ = 2600 mg/kg bw(ラット)

経皮毒性:LD₅₀ = 17000 mg/kg bw(ウサギ)

ヒトへの影響: 角膜炎、鼻炎、頭痛、低血圧等

- 皮膚刺激性/腐食性:あり(中等度)
- 眼に対する重篤な損傷性/刺激性:あり(腐食性を疑う)
- 皮膚感作性: 報告なし
- 呼吸器感作性: 報告なし
- 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)

ラットに強制経口投与した試験において、死亡率の増加、低体重、雄の前胃の扁平上皮過形成

マウスに強制経口投与した試験において、死亡率の増加、低体重、雌雄の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、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

(3) 許容濃度等

ACGIH TLV-TWA:0.1 ppm(1994)

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。

- 日本産業衛生学会:設定なし
- DFG MAK:設定なし

(4) 評価値

- 一次評価値: 評価値なし
閾値の有無が不明のため、一次評価値なし。

- 二次評価値: 0.1 ppm (ACGIH)

初期リスク評価において、米国産業衛生専門家会議(ACGIH)が提言しているばく露限界値(TLV-TWA)を採用しており、この間新たな許容濃度等の設定等もないことが

ら、詳細リスク評価においても、これを二次評価値とした。

3 ばく露評価の結果

(1) 主なばく露作業

平成21年における、4-ビニル-1-シクロヘキセンの有害物ばく露作業報告は、合計8事業場から13作業についてなされ、作業従事労働者数の合計は227人(延べ)であった。

また、対象物質の取扱量の合計は約3,200トン(延べ)であった。

用途は、「対象物質の製造」、「対象物質を含有する製剤その他の物の製造を目的とした使用」、「洗浄を目的とした使用」、「その他(他の物資を製造中に生成される不純物としての本物質の廃棄)」であり、主な作業は、「サンプリング等」、「充填又は袋詰め作業」、「保守、点検、分解、組立又は、修理の作業」等であった。

(2) ばく露実態調査結果の概要

平成22年度のばく露実態調査においては、有害物ばく露作業報告をもとに、ばく露予測モデル(コントロールバンディング)によってばく露レベルが高いと推定される事業場を選定し、「他の物質を製造中に生成される不純物としての4-ビニル-1-シクロヘキセンを廃棄」している3事業場に対し、特定の作業に従事する8人の労働者に対する個人ばく露測定(※1)を行うとともに、17地点についてスポット測定を実施した。

初期評価の結果、1事業場、2名について、「他の物質を製造中に不純物として産生される、4-ビニル-1-シクロヘキセンの廃液のためのサンプリング、同廃液のローリーへ充填」等の作業を行っている労働者で、二次評価値を上回るばく露が確認された。

※1:個人ばく露測定については、呼吸域でのばく露条件下でのサンプリングである。

初期評価において、2名のローリー運転手(調査該当事業場外の企業に所属)については、ローリーへの充填作業時のみ当該事業場で作業し、その後ローリーの運転業務に従事することから、8時間TWAの計上をしていないが、詳細評価においては、これも含めて評価した。

平成23年度においては、これが事業場特有の問題か、4-ビニル-1-シクロヘキセンに共通した問題かを分析するため、同種業務についての詳細ばく露実態調査のため、2事業場を調査対象に追加し、作業に従事する4人の労働者に対する個人ばく露測定を行うとともに、8地点についてスポット測定を実施した。

個人ばく露測定結果は、「労働者の有害物によるばく露評価ガイドライン」に基づき、8時間加重平均濃度(8時間TWA)を算定するとともに、統計的手法を用い最大値の推定を行い、実測値の最大値と当該推定値のいずれか大きい方を最大値とした。その概要は以下のとおり。

① 測定分析法(詳細な測定分析法は別添4に添付)

- ・ 個人ばく露測定：パッシブサンプラーにより捕集
 ※個人ばく露測定は、呼吸域でのばく露条件下でのサンプリングである。
- ・ スポット測定：活性炭管に携帯型ポンプを接続して捕集同上
- ・ 分析法：ガスクロマトグラフ質量分析法

② 測定結果

2年間の調査において、ばく露作業報告のあった、8事業場中の63%にあたる5事業場について、12人の労働者に対する個人ばく露測定を行った。

この結果、8時間TWAの最大値は1.516 ppmであった。また、対数変換データを用い信頼率90%で区間測定した上側限界値(上側5%)は、0.879 ppmとなった。

○ 測定データの最大値：1.516 ppm

○ 全データの区間推定上側限界値：0.879 ppm

(参考)上位10データの区間推定上側限界値：1.254 ppm

(3)ばく露の高い作業の詳細

2年間のばく露実態調査の結果、2次評価値を超えたのは、22年度の1事業場、2名で、該当作業は、「他の物質を製造中に不純物として産生される、4-ビニル-1-シクロヘキセンの廃液のためのサンプリング、同廃液のローリーへ充填」等で、ローリーの運転手が、1.516 ppm、当該事業場の労働者が0.509 ppmであった。

当該事業場の他の2名は、密度試験等を行う者が、0.006 ppm、ローリー充填等(残留ブタジエンダイマー排出、フレキシブルホースの接続、取り外し)を行う者が、0.048 ppmであった。

また、当該事業場における、ローリーへの充填作業については、ローリー内の脱圧のため、運転手が、ローリーのハッチを開放して外気に排出しているものであった。

当該作業は、屋外で行われ、ローリーの運転手は有機溶剤用防毒マスクを着用していた。

23年度に追加で調査を行った2事業場については、同種作業も含め全員8時間TWAは、二次評価値の10分の1程度であった。

二次評価値を超えた事業場における、廃液中の4-ビニル-1-シクロヘキセンの含有率は、約50%で、22年度調査の2社は、それぞれ、3.5%と6%であったが、23年度調査の1社の廃液中の含有率は80%で、作業は、回収槽からポンプでタンクに移送、もう1社は、4-ビニル-1-シクロヘキセンを製品(含有率99.7%)として、ローリーで出荷していた。

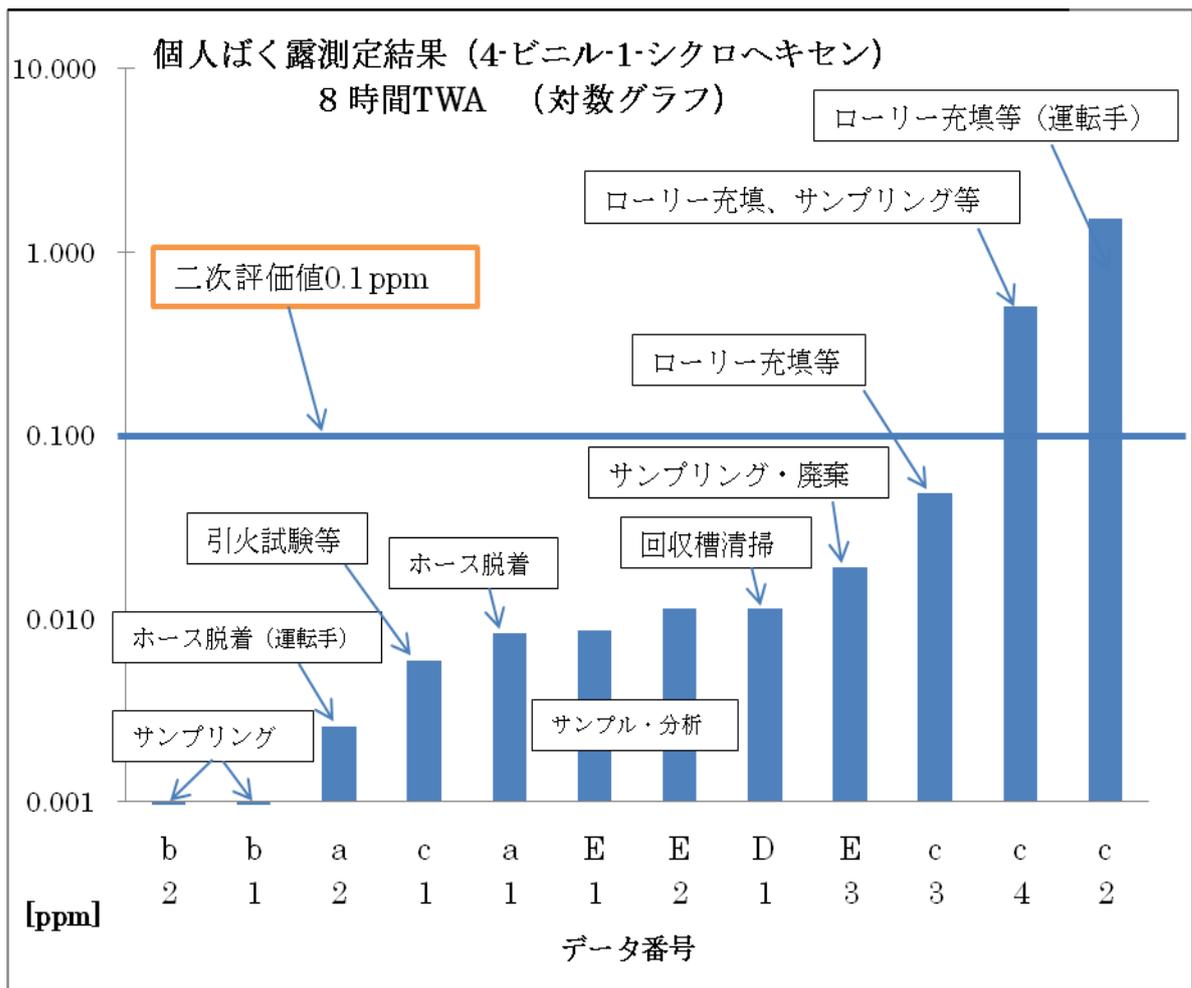
以上から、ローリーへの充填等の作業で二次評価値を超えた事業場については、ローリーへの充填の際の脱圧による、ローリーからの4-ビニル-1-シクロヘキセンの発散に問題があると考えられる。

4 リスク評価の結果

(1) 暴露限界値との関係(TWA8h の分布、TWA8h の最大値)

4-ビニル-1-シクロヘキセンを取り扱う労働者の個人ばく露測定(8時間加重平均濃度(8時間TWA))の結果、測定を実施した12人中、1事業場、2人(16.7%)が二次評価値(0.1ppm)を超えており、当該事業場においてはリスクが高いと考えられる。

個人ばく露測定値が二次評価値を超えた事業場2名について、他の事業場で、同種の作業を行っている労働者については、高いばく露は見られず、作業工程に共通して、労働者の健康障害が懸念されるような高いばく露が発生するリスクは低いと考える。



(2) 判定結果(措置の要否)

区分	評価値との比較結果 (測定点、%)				区間推定上限値 (上側 5 %)		判定結果
	2次評価 値超	2次評価 値以下	全体	TWAの最大 値(ppm)	全体 (ppm)	上位10デ ータ(ppm)	
合計	2 (16.7)	10 (58.3)	12 (100)	1.52	0.879	1.25	不要
当該物質の製造	0 (0)	3 (100)	3 (100)	0.011			不要
その他(不純物として 生成された当該物質の 廃棄、再利用)	2 (22.2)	7 (77.8)	9 (100)	1.52			不要

5 ばく露要因の解析

4-ビニル-1-シクロヘキセンエチルベンゼンは、蒸気の発散する環境下で適切な発散抑制措置が行われないと高いばく露が生じるおそれがあり、ばく露レベルを低減させるための取組が考慮されるべきである。

区分	判定結果	判定の理由・根拠	リスク低減措置の方針
当該物質のローリーへの積み込み等の作業	作業工程 共通のリスクなし	ローリーへの積み込みのための、当該物質の蒸気が発散	発散抑制措置、呼吸用保護具の使用等を考慮

6 まとめ

初期リスク評価におけるばく露実態調査の結果、不純物として生成された当該物質の廃棄、再利用等を用途とする1事業場で、当該物質のローリーへの積み込み等の作業を行う2人に、二次評価値を超えるリスクの高い作業が確認されたが、同種作業を行っている事業場に対する詳細ばく露調査では、二次評価値を上回るTWA値は見られず、作業工程に共通して高いTWA値がみられるわけではなく、当該事業場に限定される、リスクであると判断された。

4-ビニル-1-シクロヘキセンのばく露作業報告のあった、8事業場中の5事業場について調査を行ったことになるが、その結果から作業工程共通のリスクがある可能性は低いと考えられ、法令により対策を講ずる必要性は低いと考えられる。

なお、当該物質のローリーへの積み込みの際にローリー内から、外気に排気すると、その付近で作業している労働者に高いリスクが生ずることが想定され、当該作業については、事業者による、自主的なリスク低減措置が特に必要であり、今回の調査により、高いばく露のあった事業場に対しては、作業方法、発散抑制措置の改善等事業者の自主管理の

指導等が必要と考える。

また、4-ビニル-1-シクロヘキセンは、ヒトに対して発がん性が疑われる物質であり、各種有害性も指摘されていることから、その他の事業場においても、自主的なリスク低減措置が必要である。

有害性総合評価表

物質名：4-ビニル-1-シクロヘキセン

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p>ラット 吸入毒性：LC₅₀ = 5940 ppm 経口毒性：LD₅₀ = 2600 mg/kg bw 経皮毒性：LD₅₀ = データなし</p> <p>マウス 吸入毒性：LC₅₀ = 6095 ppm 経口毒性：LD₅₀ = データなし 経皮毒性：LD₅₀ = データなし</p> <p>ウサギ 経口毒性：LD₅₀ = データなし 経皮毒性：LD₅₀ = 17000 mg/kg bw</p> <p><u>健康影響</u> ・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。</p>
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり（中等度）。</p> <p>根拠：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、中等度の刺激性を認めた。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり（腐食性を疑う）。</p> <p>根拠：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（詳細不明）。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：報告なし。</p> <p>呼吸器感作性：報告なし。</p>
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	<p>LOAEL = 200 mg/kg/日</p> <p>根拠：F344 ラットに0、200及び400 mg/kg/日を週5日2年間強制経口投与した試験において、200 mg/kg/日では雄で、400 mg/kg/日では雌雄で死亡率の増加が認められた。400 mg/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、200 mg/kg/日以上では雄で前胃の扁平上皮過形成が認められた。</p> <p>B6C3F1 マウスに0、200及び400 mg/kg/日を週5日2年間強制経口投与した試験において、400 mg/kg/日では死亡率の増加が認められた。200 mg/kg/日では雄、400 mg/kg/日では雌雄で低体重が認められた。病理組織学的検査において、200 mg/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、400 mg/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。</p> <p>不確実性係数 UF = 10×10</p>

	<p>根拠：種差 10、LOAEL から NOAEL への変換 10</p> <p>評価レベル= 12 mg/m³ (2.8 ppm)</p> <p>計算式：200 mg/kg bw × 60kg bw / 10 m³ × 1/100 = 12 mg/ m³</p>
オ 生殖・発生毒性	<p>NOAEL = 500 mg/kg bw/日</p> <p>根拠： CD-1(ICR)マウスに 0、100、250 及び 500mg/kg/日を毎日強制経口投与した繁殖試験において、500 mg/kg/日では F0 雌、F1 児及び F1 親雌雄で低体重が認められた。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。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。NOAEL は 250 mg/kg/日であった。</p> <p>以上のように著者は結論しているが、本評価委員会では生殖・発生毒性の認められなかった 500mg/kg/日を NOAEL と判断した。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 10</p> <p>評価レベル = 420 mg/m³ (96 ppm)</p> <p>計算式：500mg/kg bw × 60kg bw / 10 m³ × 7/5 × 1 / 10 = 420 mg/ m³</p>
カ 遺伝毒性 (変異原性を含む)	<p>遺伝毒性：判断できない。</p> <p>根拠： 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⁾。以上の結果より、4-ビニル-1-シクロヘキセンの遺伝毒性は判断できないものと考えられる。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性の有無：人に対する発がん性が疑われる。</p> <p>根拠： IARC で 2B に分類されている。</p> <p>ラット及びマウスを用いた発がん性試験が実施されている。ラットを用いた試験及びマウスを用いた試験の雄では死亡率が高かったことから、発がん性の有無について判断できなかった。しかし、マウスを用いた試験の雌では卵巣の良性混合腫瘍、顆粒膜細胞腫及び顆粒膜細胞腫/顆粒膜細胞がんが認められた。従って、実験動物に対する発がん性については十分な証拠がある。</p> <p>閾値の有無：判断できない。</p> <p>根拠：カ項の「遺伝毒性」の評価結果の通り、実施された遺伝毒性試験はいずれも陰性であるが、報告の種類、数も少なく判断できない。</p> <p>(参考)閾値がないと仮定した場合 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。</p> <p>(参考)閾値があると仮定した場合 LOAEL = 200 mg/kg/日 根拠：B6C3F1 マウスに 0、200 及び 400 mg/kg/日を週 5 日 2 年間強制経口投与した</p>

	<p>試験において、200 mg/kg/日以上では雌で卵巣の良性混合腫瘍（0、200、400 mg/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）が認められた。</p> <p>不確実性係数 UF = 1000 根拠：種差 10、LOAEL から NOAEL への変換 10、発がんの重大性 10 評価レベル = 1.2 mg/m³ (0.27 ppm) 計算式：200 mg/kg bw × 60 kg bw / 10 m³ × 1/1000 = 1.2 mg / m³</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH TWA：0.1 ppm（1994）、STEL：未設定、C：未設定 根拠：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61-118 ppb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。</p> <p>日本産業衛生学会等 設定なし</p>

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った^{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った^{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>)

4-ビニル-1-シクロヘキサンの標準測定法

化学式: C_8H_{12}	分子量: 108.18	CAS No: 100-40-3
許容濃度等: ACGIH TLV : TWA 0.1ppm	物性等 沸点 : 128°C 融点 : 109°C 蒸気圧 : 3.43kPa / 38°C	
別名 4-Vinyl-1-cyclohexene		
サンプリング	分析	
ポンプ法 : 球状活性炭管 (カステック No.258) 100mL / min 拡散法 : 有機ガスモニター (3M No.3500) 保存性 : 球状活性炭管・有機ガスモニターとも サンプラー中で5日間、 脱着液中で7日間、冷蔵(4°C)保存	分析方法 : GC / MS 法 脱着 : 二硫化炭素 1mL (内部標準 <i>p</i> -シメン 0.17µg/mL) 分析機器 : Agilent GC6890 / MSD 5973N 注入量 : 1µL 注入口条件 : 250°C、 パルスド・スプリットレス、60psi (1分) キャリアガス : ヘリウム 1.2mL / 分 カラム : J&W DB-1 (60m×0.25mm×1µm) オープン条件 : 40°C (13分) →7°C/分→ 165°C (1分) →20°C/分→260°C (3分) 炉源温度 : 230°C 定量条件 : VCH (定量 m/z=79, 確認 54,39) <i>p</i> -シメン (定量 m/z=119, 確認 134,91) 検量線 : 0~100µg / mL の範囲で直線性あり 定量法 : 絶対検量線法 (内部標準)	
精度		
活性炭管からの脱着率 0.004µg で 96.4%、0.017µg で 82.8%、 1.658µg で 86.0% 有機ガスモニターからの脱着率 0.004µg で 96.4%、0.017µg で 81.1%、 16.58µg で 84.0% 定量下限 0.003µg / mL (標準液 5 回測定標準偏差の 10 倍) 採気量 1L 0.001ppm ばく露 8 時間 0.0001ppm		
参考文献 : 3M Technical Data Bulletin 1028 Organic Vapor Monitor Sampling and Analysis Guide		