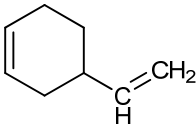


[15] 4-ビニル-1-シクロヘキセン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： 4-ビニル-1-シクロヘキセン (別の呼称：4-ビニルシクロヘキセン、VCH) CAS 番号： 100-40-3 化審法官報公示整理番号： 3-2229 化管法政令番号：1-337 RTECS 番号：GW6650000 分子式：C ₈ H ₁₂ 分子量： 108.18 換算係数：1 ppm = 4.42 mg/m ³ (気体、25°C) 構造式：


(2) 物理化学的性状

本物質は常温で無色透明の液体である¹⁾。

融点	-108.9°C ^{2),3)} 、-94.97°C ⁴⁾
沸点	130°C ²⁾ 、128°C ³⁾ 、136.2°C ⁴⁾
密度	0.8299 g/cm ³ (20°C) ²⁾
蒸気圧	14 mmHg (=1.87×10 ³ Pa) (25°C) ²⁾ 、 15.7 mmHg (=2.09×10 ³ Pa) (25°C) ³⁾ 、 7 mmHg (=900Pa) (20°C) ⁴⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	3.93 ³⁾ 、3.15 ⁴⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	50 mg/1,000g (25°C) ²⁾ 、50 mg/L (25°C) ³⁾ 、 152 mg/L (20°C) ⁴⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性 <u>好氣的分解</u> 分解率：BOD 0%、GC 0% (試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L) ⁵⁾ 化学分解性 <u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u> 反応速度定数：89×10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec) (AOPWIN ⁶⁾ により計算) 半減期：0.72~7.2 時間 (OH ラジカル濃度を 3×10 ⁶ ~3×10 ⁵ 分子/cm ³ ⁷⁾ と仮定し計算)

オゾンとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $21 \times 10^{-17} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁸⁾により計算)

半減期： 0.31～1.8 時間 (オゾン濃度を $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11} \text{ 分子/cm}^3$ ⁷⁾と仮定し計算)

加水分解性

加水分解性の基を持たない⁹⁾

生物濃縮性 (濃縮性がない又は低いと判断される化学物質¹⁰⁾)

生物濃縮係数(BCF)：

83～211 (試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：100 $\mu\text{g/L}$)⁵⁾

110～208 (試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：10 $\mu\text{g/L}$)⁵⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：450 (KOCWIN¹¹⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途**① 生産量・輸入量等**

本物質の化審法に基づき公表された製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す^{12),13)}。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成(年度)	12	13	14	15	16
製造・輸入数量(t)	424	242	460	424	421
平成(年度)	17	18	19	20	21
製造・輸入数量(t)	504	422	566	561	246

注 a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す

平成 22 年度の製造・輸入数量は、事業者から本物質の製造・輸入数量の届出はなされているが、届出業者が 2 社以下のため公表されていない¹⁴⁾。ただし、平成 22 年度製造・輸入数量の届出要領は、平成 21 年度までとは異なっている。

化学物質排出把握管理促進法 (化管法) における製造・輸入量区分は 100 t 以上である¹⁵⁾。

② 用途

本物質は難燃剤や塗料の原料に使われているほか、塗料溶剤や洗浄剤に利用される物質の原料としても使われている¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質 (政令番号：337) に指定されている。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

また、本物質は、旧化学物質審査規制法（平成 15 年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号:425）及び第三種監視化学物質（通し番号:126）に指定されていた。

2. ばく露評価

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

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成 22 年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体²⁾ から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成 22 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	7,140	68	0	0	0	181,000	-	-	-	-	7,208	-	7,208
業種等別排出量(割合)											総排出量の構成比(%)		
化学工業	7,140 (100%)	68 (100%)	0	0	0	181,000 (100%)					届出	届出外	
											100%	-	

本物質の平成 22 年度における環境中への総排出量は 7.2 t となり、すべて届出排出量であった。届出排出量のうち約 7.1 t が大気へ、0.068 t が公共用水域へ排出されるとしており、大気への排出量が多い。この他に廃棄物への移動量が約 180 t であった。届出排出量の主な排出源は、大気及び公共用水域ともに化学工業であった。

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合を、表 2.1 に示した環境中への排出量を基に USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル³⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成 22 年度に環境中及び大気への排出量が最大であった福島県（大気への排出量 4.2 t、公共用水域への排出量 0.002 t）及び公共用水域への排出量が最大であった広島県（公共用水域への排出量 0.05 t）とした。予測結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 媒体別分配割合の予測結果

媒体	分配割合(%)		
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域		
	環境中	大気	公共用水域
	福島県	福島県	広島県
大気	99.8	99.8	60.0
水域	0.1	0.1	39.3
土壌	0.1	0.1	0.1
底質	0.0	0.0	0.7

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気	μg/m ³ <0.029	<0.029	<0.029	<0.029	0.029	0/9	全国	2011	4)
室内空気	μg/m ³								
食物	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								
公共用水域・淡水	μg/L								
公共用水域・海水	μg/L								
底質(公共用水域・淡水)	μg/g								
底質(公共用水域・海水)	μg/g								
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g								
魚類(公共用水域・海水)	μg/g								

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

(4) 人に対するばく露量の推定（一日ばく露量の予測最大量）

一般環境大気の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った（表 2.4）。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.4 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃度	一日ばく露量
平	大気		
	一般環境大気	0.029 μg/m ³ 未満程度 (2011)	0.0087 μg/kg/day 未満程度
均	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
均	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった

	媒 体	濃 度	一 日 ば く 露 量
	食 物 土 壤	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
最 大 値	大 気 一般環境大気	0.029 µg/m ³ 未満程度 (2011)	0.0087µg/kg/day 未満程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった
	食 物 土 壤	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.5 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度は、一般環境大気から 0.029 µg/m³ 未満程度となった。一方、化管法に基づく平成 22 年度の大気への届出排出量をもとにプルーム・パフモデル⁵⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.93 µg/m³ となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量を算出できるデータは得られなかった。一方、化管法に基づく平成 22 年度の公共用水域淡水への届出排出量を全国河道構造データベース⁶⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.12 µg/L となった。推定した河川中濃度を用いて経口ばく露量を算出すると 0.0048 µg/kg/day となった。

魚類中濃度の推定値を用いて経口ばく露量を推定した結果から、本物質は環境媒体から食物経路で摂取されるばく露量は少ないと考えられる。

表 2.5 人の一日ばく露量

媒 体		平均ばく露量 (µg/kg/day)	予測最大ばく露量 (µg/kg/day)
大 気	一般環境大気	<u>0.0087</u>	<u>0.0087</u>
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水		
食 物			
土 壤			
経口ばく露量合計		<u>0.0087</u>	<u>0.0087</u>
総ばく露量		<u>0.0087</u>	<u>0.0087</u>

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す
2) 総ばく露量は、吸入ばく露として一般環境大気を用いて算定したものである

(5) 水生生物に対するばく露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.6 のように整理した。

水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定できるデータは得られなかった。

化管法に基づく平成 22 年度の公共用水域淡水への届出排出量を全国河道構造データベース⁶⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.12 µg/L となった。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	データは得られなかった	データは得られなかった
海 水	データは得られなかった	データは得られなかった

注：淡水は河川河口域を含む

3. 健康リスクの初期評価

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

(1) 体内動態、代謝

ラット及びマウスに¹⁴Cでラベルした本物質(VCH)400 mg/kgを単回強制経口投与した結果、ラットは24時間で88%、48時間で100%の放射活性を排泄し、マウスは24時間で投与した放射活性の97%を排泄した。両種とも主要な排泄経路は尿中、呼気中であり、尿中には投与量の52~58%、呼気中には31~36%が排泄され、呼気中のほぼすべてが未変化の本物質であり、¹⁴CO₂はごくわずかであった。また、尿中のほとんどが24時間、呼気中のほとんどが8時間以内に排泄された。糞中には投与量の3.1~9.6%が排泄された。24時間後の体内放射活性の分布をみると、ラットでは脂肪組織、筋肉、皮膚に3.4%、1.1%、1.1%の残留がみられたが、マウスでは投与量の1%以上が分布した組織はなかった。卵巣での残留はラットで投与量の0.003%、マウスで0.001%であり、両種で大きな差はなかった¹⁾。

ラット及びマウスに800 mg/kgを単回腹腔内投与した結果、マウスの血液中では2時間後に本物質(VCH)の代謝物であるVCH-1,2-エポキシドのピーク濃度(40.7 nmol/mL)がみられたが、VCH-7,8-エポキシドは検出限界(2.5 nmol/mL)未満の濃度であり、ラットではどちらの代謝物も検出されなかった。このため、肝ミクロソームを用いた代謝実験を行ったところ、VCH-1,2-エポキシドの生成速度はミクロソームタンパク質当たりで6.5倍、シトクロームP-450(CYP)当たりで4倍、マウスの方がラットよりも速かった¹⁾。

本物質はシトクロームP-450(CYP)を介してVCH-1,2-エポキシド又はVCH-7,8-エポキシドに代謝され、さらにエポキシド加水分解酵素によってVCH-1,2-ジオール又はVCH-7,8-ジオール、あるいはCYPによってVCH-ジエポキシドへと代謝される。その後、VCH-1,2-ジオール又はVCH-7,8-ジオールはCYPによって、VCH-ジエポキシドはエポキシド加水分解酵素によってVCH-7,8-エポキシド-1,2-ジオール又はVCH-1,2-エポキシド-7,8-ジオールへと代謝され、さらにエポキシド加水分解酵素によってテトラール体(4-ジヒドロキシエチルシクロヘキサン-1,2-ジオール)に代謝される経路が推定されている^{2,3)}。

マウスに本物質500 mg/kgを腹腔内投与した結果、肝臓でアミノピリン-N-脱メチル酵素及びエポキシド加水分解酵素活性の有意な上昇を認め、VCH-1,2-エポキシドの投与ではその他にCYP及びエポキシド加水分解酵素活性の有意な上昇もみられた。また、肝臓ではグルタチオンの急激な減少がみられたことから、本物質の代謝にグルタチオンが関与している可能性が考えられたが⁴⁾、グルタチオン抱合体は確認されていない³⁾。

ラット及びマウスの肝臓、肺、卵巣のミクロソームを用いた*in vitro*の代謝実験では、どちらの種も卵巣で代謝活性を示さなかったが、本物質のエポキシ化はマウスのミクロソーム、エポキシ体の加水分解はラットのミクロソームでより効率的に進行したことから、本物質の代謝により生成したエポキシ体の濃度はラットに比べてマウスで高くなる傾向にあると考えられた²⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性⁵⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	2,560 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	3,080 µL/kg
ラット	吸入	LCLo	8,000 ppm[35,000 mg/m ³] (4hr)
マウス	吸入	LC ₅₀	27,000 mg/m ³
ウサギ	経皮	LD ₅₀	20,000 µL/kg

注：() 内の時間はばく露時間を示す。

本物質は眼、皮膚を刺激し、皮膚に付いたり、眼に入ると発赤を生じる⁶⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、300、600、1,250、2,500、5,000 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与した結果、1,250 mg/kg/day 以上の群の雌雄全数が試験終了時まで死亡し、死亡前には活動低下、肛門周囲の濡れ、振戦、軟便、不安定歩行がみられた以外には、体重や一般状態に影響はなかった。また、剖検で異常はみられず、胃のみで実施した組織検査にも影響はなかった⁷⁾。

次に Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、50、100、200、400、800 mg/kg/day を 13 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、400 mg/kg/day 群の雄 1 匹、800 mg/kg/day 群の雌 1 匹が死亡し、400 mg/kg/day 以上の群の雄及び 800 mg/kg/day 群の雌で試験終了時の体重は 6% 以上低かった。雄の尿細管では 50 mg/kg/day 群の 3 匹、100 mg/kg/day 以上の群の全数で硝子滴変性がみられ、800 mg/kg/day 群の雄 1 匹、雌 3 匹にみられた前胃の炎症は好中球の浸潤とび慢性の浮腫を伴うものであった。なお、800 mg/kg/day 群以外の硝子滴変性はごく軽微のものであり、この結果をもとに 0、200、400 mg/kg/day の投与群を設定して実施した 103 週間の経口投与試験 (ウを参照) ではいずれの群にも硝子滴変性はみられず、腎臓への影響もなかった⁷⁾。この結果から、NOAEL を 200 mg/kg/day (ばく露状況で補正 : 143 mg/kg/day) とする。

イ) B6C3F₁ マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、300、600、1,250、2,500、5,000 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与した結果、1,250 mg/kg/day 群の雄 3 匹、2,500 mg/kg/day 以上の群の雌雄全数が試験終了時まで死亡し、死亡したマウスでは振戦と活動低下がみられた。剖検で異常はみられず、胃のみで実施した組織検査にも影響はなかった。なお、試験終了時の体重は対照群を含めた全群 (300 mg/kg/day 群の雌を除く) で試験開始時よりも減少していた⁷⁾。

次に B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、75、150、300、600、1,200 mg/kg/day を 13 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、150 mg/kg/day 群の雌 1 匹、300、600 mg/kg/day 群の雌 2 匹、1,200 mg/kg/day 群の雄 9 匹、雌 5 匹が死亡したが、150 mg/kg/day 群の雌 1 匹及び 600 mg/kg/day 群の雌 2 匹、1,200 mg/kg/day 群の雌 1 匹は投与ミスが原因と考えられた。試験終了時の体重は 1,200 mg/kg/day 群の雄で約 6%、600 mg/kg/day 群の雌で約 5% 低かった。1,200 mg/kg/day 群では雄 3 匹、雌 1 匹の前胃で軽度の炎症がみられ、雌の全数の卵巣で一次濾胞数及び成熟グラーフ卵胞数の減少を認めた⁷⁾。

これらの結果から、NOAEL を 150 mg/kg/day (ばく露状況で補正 : 107 mg/kg/day) とする。

- ウ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、200、400 mg/kg/day を 103 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、200 mg/kg/day 以上の群で生存率の有意な低下を認め、72 週以降の 400 mg/kg/day 群の雄の体重は 5～14% 低かった。前胃の上皮過形成は雄の 1/50、3/50、5/47 匹、雌の 0/49、2/50、2/48 匹にみられたが、93 週以降に生存していたラットに限ってみると雄での発生率は 3%（1/35 匹）、14%（3/22 匹）、36%（4/11 匹）であり、400 mg/kg/day 群の発生率は有意に高かった⁷⁾。この結果から、LOAEL を 200 mg/kg/day（ばく露状況で補正：143 mg/kg/day）とする。
- エ) B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、200、400 mg/kg/day を 103 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、400 mg/kg/day 群の雌雄で生存率の有意な低下を認め、体重は雄の 200 mg/kg/day 群で 28～60 週、400 mg/kg/day 群で 8～76 週に低く、雌の 400 mg/kg/day 群も 20 週以降はやや低かった。前胃では潰瘍が雄の 0/47、3/50、7/46 匹、雌の 0/49、0/49、4/45 匹、炎症が雄の 0/47、7/50、16/46 匹、雌の 1/49、2/49、10/45 匹、上皮過形成が雄の 0/47、7/50、7/46、雌の 1/49、3/49、4/45 匹にみられ、400 mg/kg/day 群の雄のみに肝臓で小葉中心性のうっ血（7/50 匹）、脾臓で赤脾髄の萎縮（10/46 匹）がみられた。肺のうっ血は雄の 2/49、2/50、36/50 匹、雌の 0/50、1/49、19/48 匹にみられた。この他、雌の副腎で皮質被膜下 B 細胞の過形成が 0/50、24/49、14/48 匹、うっ血が 0/50、0/49、8/48 匹にみられた⁷⁾。この結果から、LOAEL を 200 mg/kg/day（ばく露状況で補正：143 mg/kg/day）とする。
- オ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、250、1,000、1,500 ppm を 13 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、250 ppm 群の雄及び 1,500 ppm 群の雌雄で嗜眠の発生率に有意な増加がみられ、1,500 ppm 群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた。1,000 ppm 以上の群の雌雄で肝臓相対重量、1,000 ppm 以上の群の雄及び 1,500 ppm 群の雌で腎臓相対重量、1,500 ppm 群の雄で精巣相対重量に有意な増加を認めた。雄の腎臓では 250 ppm 群の 7 匹、1,000 ppm 以上の群の全数で尿細管に硝子滴蓄積の増加がみられたが、上皮の変性や過形成、蛋白様の円柱を伴うものではなかった。雌では 1,500 ppm 群の 2 匹で卵巣の萎縮がみられたが、マウスでみられた卵巣萎縮とは形態学的に異なり、黄体数の減少に起因したもので、ラットでの報告例もないことから、卵巣萎縮については本物質による影響ではないと考えられた⁸⁾。この結果から、NOAEL を 250 ppm（ばく露状況で補正：45 ppm (200 mg/m³)) とする。
- カ) B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、50、250、1,000 ppm を 13 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、1,000 ppm 群では雄 10 匹、雌 5 匹が 11～12 日に死亡し、その後も雌 3 匹が死亡したが、死亡前には振戦がみられた。1,000 ppm 群の雌で嗜眠の発生率に増加がみられた。体重や血液に影響はなく、対照群で胸腺や卵巣への影響はなかったが、1,000 ppm 群の雄 3 匹で胸腺の萎縮、雌 5 匹で卵巣の萎縮がみられ、卵巣の萎縮は全発育段階の卵胞が重度に減少したことによるものであった⁸⁾。この結果から、NOAEL を 250 ppm（ばく露状況で補正：45 ppm (200 mg/m³)) とする。

③ 生殖・発生毒性

- ア) Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、ラットに 0、50、100、200、400、800 mg/kg/day、マウスに 0、75、150、300、600、1,200 mg/kg/day を 13 週間（5 日/週）

強制経口投与した結果、1,200 mg/kg/day 群の雌マウスの全数で卵巣の一次濾胞数及び成熟グラーフ卵胞数の減少を認めた⁷⁾。また、Sprague-Dawley ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、ラットに 0、250、1,000、1,500 ppm、マウスに 0、50、250、1,000 ppm を 13 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、1,000 ppm 群の雌マウス 5 匹で全発育段階の卵胞が重度に減少したことによる卵巣の萎縮を認めた⁸⁾。しかし、雌雄のラット及び雄マウスの生殖器には影響はなかった^{7,8)}。

なお、マウスにみられた卵巣毒性は本物質の代謝物である VCH-ジエポキシドによるものと考えられており^{9, 10)}、本物質のエポキシ化能はマウスの方がラットに比べて高いため、マウスのみで発現したと考えられている²⁾。

イ) CD-1 マウス雌雄 20 匹を 1 群とし、0、100、250、500 mg/kg/day を強制経口投与しながら交尾前 1 週間、さらに自由に交尾・出産させながら 14 週間、最後の妊娠から仔 (F₁) の離乳まで 6 週間投与し、さらに 0、500 mg/kg/day 群の F₁ に 11 週間投与しながら交尾させて F₂ を得た二世世代試験の結果、500 mg/kg/day 群の F₀ 雌及び出生仔で体重が有意に低かったものの、F₀ の繁殖能に影響はなかった。離乳時までの F₁ の体重に有意差はなかったが、その後、500 mg/kg/day 群で生後 77、117 日の雌雄、産後の雌の体重は有意に低かった。しかし、F₁ の繁殖能に有意な差はなく、F₂ の出生仔数や体重等に影響はなかった。500 mg/kg/day 群の F₁ では雌雄で肝臓相対重量の有意な増加がみられ、雄の精巣上体で精子運動性の増加、精巣で精子数の減少、雌の卵巣で一次卵母細胞や原始卵胞、発育卵胞、胞状卵胞の減少に有意差を認めたが、これらの変化は繁殖能に変化を及ぼすものではなかった^{11, 12)}。この結果から、少なくとも繁殖能に関しては NOAEL は 500 mg/kg/day 以上と考えられた。

ウ) B6C3F₁ マウス雌 10 匹を 1 群とし、0、100、400、800 mg/kg/day を 30 日間腹腔内投与した結果、100 mg/kg/day 以上の群で一次卵胞、400 mg/kg/day 以上の群で発育卵胞、胞状卵胞の有意な減少を認めた¹³⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 271～542 ppm（ピーク濃度 677 ppm）の本物質をばく露したロシアのゴム製造工場の労働者では、角膜炎や鼻炎、頭痛、低血圧、白血球減少症、好中球增多症、リンパ球増加症、色素及び糖質の代謝障害の訴えがあったとした報告¹⁴⁾があるが、詳細は不明であった。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (1994)	2B ヒトに対して発がん性があるかもしれない。
EU	EU	—

機 関 (年)		分 類
USA	EPA	—
	ACGIH (1995)	A3 動物に対して発がん性が確認されたが、ヒトへの関連性は不明な物質。
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会 (1995)	第2群B ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質のうち、証拠が比較的十分でない物質。
ドイツ	DFG (2005)	2 動物の発がん性物質であり、ヒトの発がん性物質でもありとえられる。

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発しなかった^{7,15)}。

in vivo 試験系では、吸入ばく露したラット及びマウスの骨髓細胞で小核を誘発しなかった^{16,17)}。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、200、400 mg/kg/day を 103 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、200 mg/kg/day 以上の群で生存率は有意に低かったが、雄の皮膚にみられた扁平上皮乳頭腫、扁平上皮乳頭腫又は癌の発生率は有意な増加傾向にあり、発生率は 400 mg/kg/day 群で有意に高かった。その他には、200 mg/kg/day 群の雌で脳下垂体の腺腫、腺腫又は癌の発生率は有意に高かったが、400 mg/kg/day 群の発生率には有意差はなかった。また、200 mg/kg/day 群の雌では陰核腺の腺腫又は扁平上皮癌の発生率も有意に高かったが、400 mg/kg/day 群の雌でそれらの発生はなかった⁷⁾。

B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、200、400 mg/kg/day を 103 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、400 mg/kg/day 群の雌雄で生存率の有意な低下を認めた。雌の卵巢で混合型の良性腫瘍、顆粒膜細胞腫、顆粒膜細胞腫又は癌の発生率に有意な増加傾向を認め、いずれも発生率は 200 mg/kg/day 以上の群で有意に高かった。雌の副腎では被膜下腺腫の発生率も有意な増加傾向にあり、その発生率は 400 mg/kg/day 群で有意に高かったが、良性の副腎腫瘍の診断基準には議論の余地があったことから、投与との関連は明らかでなかった。雄ではリンパ腫の発生率に有意差はなかったが、試験終了時まで生存していた雄マウスに限ってみると、リンパ腫の発生率には有意な増加傾向があり、その発生率は 400 mg/kg/day 群で有意に高かった⁷⁾。

これらの結果から、雌雄のラット及び雄マウスでは早期死亡と発がん作用の確証的な証拠が得られなかったことから、発がん性を評価する研究としては不適切と考えられたが、雌のマウスでは珍しい卵巢腫瘍の発生率に著明な増加がみられたことから、雌マウスでは本物質の発がん性を示す明瞭な証拠があったと NTP (1986) は結論し、雌マウスの 400 mg/kg/day 群にみられた副腎腺腫についても本物質投与による可能性が考えられるとしている⁷⁾。

Swiss ICR/Ha マウス雄 30 匹を 1 群とし、ベンゼンに溶解した本物質 0、45 mg を生涯にわたり背部皮膚に塗布（3 回/週）した結果、生存日数の中央値は 375 日であり、45 mg 群の 6 匹で皮膚腫瘍（1 匹に扁平上皮癌、5 匹に扁平上皮乳頭腫）がみられ、その発生率は有意であった¹⁸⁾。しかし、本物質の自己酸化によって生じた少量の過酸化水素による汚染が考えられたことから、酸素フリーの本物質を使用し、塗布量を 9 mg に減らして雄の Swiss ICR/Ha マウス（30 匹/群）の背部に塗布（3 回/週）した結果、生存日数の中央値は 565 日であり、発がん作用はみられなかった¹⁹⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られている。発がん性については動物実験で発がん性を示唆する結果が得られているものの、ヒトでの知見は十分でなく、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、中・長期毒性イ)のマウスの試験から得られた NOAEL 150 mg/kg/day（生存率の低下）をばく露状況で補正して 107 mg/kg/day とし、試験期間が短いことから 10 で除した 11 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、中・長期毒性オ)のラットの試験から得られた NOAEL 250 ppm（肝臓相対重量の増加）、カ)のマウスの試験から得られた NOAEL 250 ppm（生存率の低下）をばく露状況で補正して 45 ppm（200 mg/m³）とし、試験期間が短いことから 10 で除した 20 mg/m³ が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク（MOE の算定）

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	11 mg/kg/day	マウス	—
	公共用水域・淡水	—	—			—

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

なお、化管法に基づく平成 22 年度の公共用水域・淡水への届出排出量をもとに推定した高排出事業所の排出先河川中濃度から算出した最大ばく露量は 0.0048 µg/kg/day であったが、参考としてこれと無毒性量等 11 mg/kg/day から、動物実験結果より設定された知見であるため

に 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 5 で除して算出した MOE (Margin of Exposure) は 46,000 となる。環境媒体から食物経路で摂取されるばく露量は少ないと推定されることから、そのばく露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。このため、本物質の経口ばく露による健康リスクの評価に向けて経口ばく露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	0.029 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	0.029 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	20 mg/m^3	ラット	14,000 超
	室内空気	—	—		マウス	—

吸入ばく露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均ばく露濃度、予測最大ばく露濃度はともに 0.029 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度であった。無毒性量等 20 mg/m^3 と予測最大ばく露濃度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 5 で除して求めた MOE は 14,000 超となる。また、化管法に基づく平成 22 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度 (年平均値) の最大値は 0.93 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、参考としてこれから算出した MOE は 430 となる。

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

4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

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

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	ばく露 期間[日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	2,230	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	B ^{*1}	B ^{*1}	3) ^{*2}
	○		>4,050	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	B ^{*1}	B ^{*1}	3) ^{*2}
甲殻類		○	<u>227</u>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B ^{*1}	B ^{*1}	2)
	○		1,870	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B ^{*1}	B ^{*1}	2)
魚類	○		4,600	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B ^{*1}	B ^{*1}	2)
	○		17,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	2	B	C	4)-2011188
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

毒性値 (太字)：採用可能な知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線)：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可

E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration)：半数致死濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration)：無影響濃度

影響内容

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

エンドポイント/影響内容の欄の ()：毒性値の算出方法

RATE：生長速度より求める方法（速度法）

*1 界面活性作用のある助剤を用いているため、試験の信頼性、採用の可能性を「B」とした

*2 文献 2)をもとに、試験時の実測濃度（幾何平均値）を用いて、速度法により 0-48 時間の毒性値を再計算したものを掲載

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

1) 藻類

環境省²⁾は、OECD テストガイドライン No. 201 (1984)に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella*

subcapitata (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。設定試験濃度区は 0 (対照区、助剤対照区)、2.50、4.45、7.91、14.1、25.0 mg/L (公比約 1.8) であった。試験溶液の調製には、助剤としてジメチルホルムアミド(DMF) 25 mg/L、及び硬化ひまし油(HCO-40) 75 mg/L が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験終了時に設定濃度の 4~5%まで減少しており、毒性値の算出には実測濃度 (試験開始時と終了時の幾何平均値) が用いられた³⁾。最高濃度区においても 50%以上の阻害は観察されず、0~48 時間の結果に基づき、速度法による 72 時間半数影響濃度(EC₅₀)は 4,050 µg/L 超とされた³⁾。72 時間無影響濃度(NOEC)は 2,230 µg/L であった³⁾。なお、界面活性作用のある助剤を用いているため、試験の信頼性及び採用の可能性は「B」とした。

2) 甲殻類

環境省²⁾は、OECD テストガイドライン No. 202(1984)に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式(24 時間後換水)で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、0.250、0.530、1.10、2.40、5.00 mg/L (公比約 2.1) であった。試験溶液の調製には、試験用水として Elendt M4 培地 (硬度 250 mg/L、CaCO₃ 換算) が、助剤としてジメチルホルムアミド(DMF) 10mg/L、及び硬化ひまし油(HCO-40) 15 mg/L が使用された。被験物質の実測濃度は、換水前において設定濃度の 47~53%にまで減少したため、毒性値の算出には実測濃度 (試験開始時と 24 時間後の幾何平均値) が用いられた。48 時間半数影響濃度(EC₅₀)は 1,870 µg/L であった。なお、界面活性作用のある助剤を用いているため、試験の信頼性及び採用の可能性は「B」とした。

また、環境省²⁾は、OECD テストガイドライン No. 211(1998)に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式(24 時間毎換水)で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、0.060、0.160、0.440、1.20、3.20 mg/L (公比約 2.7) であった。試験溶液の調製には、試験用水として Elendt M4 培地 (硬度 250 mg/L、CaCO₃ 換算) が、助剤としてジメチルホルムアミド(DMF) 38.4mg/L、及び硬化ひまし油(HCO-60) 12.8 mg/L が用いられた。試験溶液の硬度は 225~255 mg/L(CaCO₃ 換算) であった。被験物質の実測濃度は、試験溶液調製時及び換水前に、それぞれ設定濃度の 37~73%、及び 23~53%に減少したため、毒性値の算出には実測濃度 (時間加重平均値) が用いられた。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度(NOEC)は 227 µg/L であった。なお、界面活性作用のある助剤を用いているため、試験の信頼性及び採用の可能性は「B」とした。

3) 魚類

環境省²⁾は、OECD テストガイドライン No. 203(1992)に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式(24 時間毎換水)で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、1.00、1.80、3.30、6.00、11.0、20.0 mg/L(公比約 1.8)であった。試験溶液の調製には、試験用水として脱塩素水道水 (硬度 63 mg/L、CaCO₃ 換算) が、助剤としてジメチルホルムアミド (DMF)が 40mg/L 以下、及び硬化ひまし油(HCO-40)が 60 mg/L 以下の濃度で用いられた。被験物質の実測濃度は、48 時間後の試験溶液調製時及び 72 時間後の換水前に、それぞれ設定濃度の 55~65%、及び 48~59%に減少したため、毒性値の算出には実測濃度 (48 時間後と 72 時間後の幾何平均値) が用いられた。96 時間半数致死濃度(LC₅₀)は 4,600µg/L

であった。なお、界面活性作用のある助剤を用いているため、試験の信頼性及び採用の可能性は「B」とした。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

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

急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	4,050 µg/L 超
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	1,870 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	4,600 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち最も小さい値 (甲殻類の 1,870 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 19 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	2,230 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	227 µg/L

アセスメント係数：100 [2 生物群 (藻類及び甲殻類) の信頼できる知見が得られたため]

2つの毒性値の小さい方 (甲殻類の 227 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 2.3 µg/L が得られた。

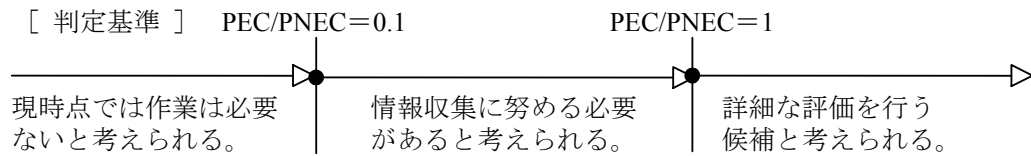
本物質の PNEC としては甲殻類の慢性毒性値から得られた 2.3 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度(PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった	2.3 µg/L	—
公共用水域・海水	データは得られなかった	データは得られなかった		—

注：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



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

しかし、化管法に基づく届出排出量を用いて推定した河川中濃度は最大で $0.12 \mu\text{g/L}$ であり、PNEC との比は 0.1 よりも小さい値となる。

したがって、本物質については、現時点では作業の必要はないと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省(2011)：化学物質ファクトシート -2011年版-,
(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2012): CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2012), CRC Press.
- 3) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 148.
- 4) Verschueren, K. ed. (2009): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 5) 厚生労働省, 経済産業省, 環境省：化審法データベース (J-CHECK).,
(<http://www.safe.nite.go.jp/jcheck>, 2011.04.01 現在).
- 6) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 7) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.91.
- 9) Meylan WM, Howard PH (1993); Chemosphere 26: 2293-99 [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2011.4.8 現在)].
- 10) 通産省公報(1985.12.28).
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 12) 経済産業省(通商産業省) 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)第二十三条第二項の規定に基づき、同条第一項の届出に係る製造数量及び輸入数量を合計した数量として公表された値.
- 13) 経済産業省(通商産業省) 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)第二十五条の二第二項の規定に基づき、同条第一項の届出に係る製造数量及び輸入数量を合計した数量として公表された値.
- 14) 経済産業省(2012)：一般化学物質等の製造・輸入数量(22年度実績)について,
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H22jisseki-matome-ver2.html, 2012.3.30 現在).
- 15) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合(第4回)(2008)：参考資料1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報,
(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).

(2) ばく露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2012) : 平成 22 年度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)第 11 条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2012) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国,
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h22kohyo/shukeikekka_csv.htm, 2012.10.05 現在).
- 3) (独)国立環境研究所 (2013) : 平成 24 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 4) 環境省環境保健部環境安全課 (2012) : 平成 23 年度化学物質環境実態調査.
- 5) 経済産業省(2012) : 経済産業省一低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy , Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.02.
- 6) 鈴木規之ら (2003) : 環境動態モデル用河道構造データベース. 国立環境研究所研究報告第 179 号 R-179 (CD)-2003.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Smith, B.J., D.E. Carter and I.G. Sipes (1990): Comparison of the disposition and *in vitro* metabolism of 4-vinylcyclohexene in the female mouse and rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 105: 364-371.
- 2) Keller, D.A., S.C. Carpenter, S.Z. Cagen and F.A. Reitman (1997): *In vitro* metabolism of 4-vinylcyclohexene in rat and mouse liver, lung, and ovary. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 144: 36-44.
- 3) Doerr-Stevens, J.K., J. Liu, G.J. Stevens, J.C. Kraner, S.M. Fontaine, J.R. Halpert and I.G. Sipes (1999): Induction of cytochrome P-450 enzymes after repeated exposure to 4-vinylcyclohexene in B6C3F₁ mice. *Drug Metab. Dispos.* 27: 281-287.
- 4) Giannarini, C., L. Citti, P.G. Gervasi and G. Turchi (1981): Effects of 4-vinylcyclohexene and its main oxirane metabolite on mouse hepatic microsomal enzymes and glutathione levels. *Toxicol. Lett.* 8: 115-121.
- 5) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database. (2012.12.17 現在).
- 6) IPCS (1993): International Chemical Safety Cards. 1177. 4-vinylcyclohexene.
- 7) National Toxicology Program (1986): Toxicology and carcinogenesis studies of 4-vinylcyclohexene (CAS No. 100-40-3) in F344/N rats and B6C3F₁ mice. (Gavage studies). NTP TR 303.
- 8) Bevan, C., J.C. Stadler, G.S. Elliott, S.R. Frame, J.K. Baldwin, H.W. Leung, E. Moran and A.S. Panepinto (1996): Subchronic toxicity of 4-vinylcyclohexene in rats and mice by inhalation exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.* 32: 1-10.

- 9) Doerr, J.K., S.B. Hooser, B.J. Smith and I.G. Sipes (1995): Ovarian toxicity of 4-vinylcyclohexene and related olefins in B6C3F₁ mice: role of diepoxides. *Chem. Res. Toxicol.* 8: 963-969.
- 10) Hoyer, P.B., P.J. Devine, X. Hu, K.E. Thompson and I.G. Sipes (2001): Ovarian toxicity of 4-vinylcyclohexene diepoxide: a mechanistic model. *Toxicol. Pathol.* 29: 91-99.
- 11) National Toxicology Program (1991): 4-vinylcyclohexene: Reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered by gavage in corn oil. NTIS/PB 91211250.
- 12) Grizzle, T.B., J.D. George, P.A. Fail, J.C. Seely and J.J. Heindel (1994): Reproductive effects of 4-vinylcyclohexene in Swiss mice assessed by a continuous breeding protocol. *Fundam. Appl. Toxicol.* 22: 122-129.
- 13) Smith, B.J., D.R. Plowchalk, I.G. Sipes and D.R. Mattison (1991): Comparison of random and serial sections in assessment of ovarian toxicity. *Reprod. Toxicol.* 5: 379-383.
- 14) Bykov, L. (1968): Maximum permissible concentration of vinylcyclohexene in the air of industrial buildings. In: Proceedings of the conference on toxicology hygiene petrochemical industrial products. pp. 32-34. Moscow. Cited in: ACGIH (2001): Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 4-vinylcyclohexene.
- 15) Zeiger, E., B. Anderson, S. Haworth, T. Lawlor, K. Mortelmans and W. Speck (1987): *Salmonella* mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ. Mutagen.* 9(Suppl. 9): 1-110. (Erratum in: *Environ. Mutagen.* 1988; 11(Suppl. 12):158.)
- 16) Bentley, K.S. (1992): Testing of 4-vinylcyclohexene in the Mouse and rat bone marrow micronucleus assay by inhalation. Haskell Laboratory Report No. 433-92. NTIS/OTS0558683.
- 17) Bevan, C., D.A. Keller, A.S. Panepinto and K.S. Bentley (2001): Effect of 4-vinylcyclohexene on micronucleus formation in the bone marrow of rats and mice. *Drug Chem. Toxicol.* 24: 273-285.
- 18) Van Duuren, B.L., N. Nelson, L. Orris, E.D. Palmes and F.L. Schmitt (1963): Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. *J. Natl. Cancer Inst.* 31: 41-55.
- 19) Van Duuren, B.L. (1965): Carcinogenic epoxides, lactones and hydroperoxides. In: Wogan, G.N., ed., *Mycotoxins in foodstuffs*. Cambridge, Massachusetts Institute of Technology Press. pp. 275-285. Cited in: IARC (1986): IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 39.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) U.S.EPA 「AQUIRE」 ; 該当なし
- 2) 環境省(2001): 平成 12 年度 生態影響試験
- 3) (独)国立環境研究所(2012) : 平成 23 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書
- 4) その他
2011188 : 通商産業省(1985) : 4-ビニル-1-シクロヘキセンのコイにおける濃縮度試験.