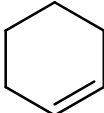


[3] シクロヘキセン

本物質は、第8次とりまとめにおいて、生態リスク初期評価結果を公表しているが、環境中での存在状況を踏まえ、健康リスクの評価を行った。なお、生態リスクについても、新たな知見を加えて再度評価を行った。

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： シクロヘキセン (別の呼称： 1,2,3,4-テトラヒドロベンゼン) CAS 番号： 110-83-8 化審法官報公示整理番号： 3-2234 化管法政令番号： RTECS 番号： GW2500000 分子式： C ₆ H ₁₀ 分子量： 82.14 換算係数： 1 ppm = 3.36 mg/m ³ (気体、25°C) 構造式： 

(2) 物理化学的性状

本物質は特異な臭気を有する無色の液体である¹⁾。

融点	-103.5°C ^{2), 3), 4), 5)} 、-104°C ⁶⁾
沸点	82.98°C ²⁾ 、83°C(760 mmHg) ^{3), 5)} 、83°C ^{4), 6)}
密度	0.8110 g/cm ³ (20°C) ²⁾
蒸気圧	88.5 mmHg (=1.18×10 ⁴ Pa) (25°C) ²⁾ 、 89.0 mmHg (=1.19×10 ⁴ Pa) (25°C) ^{4), 5)}
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	2.86 ^{2), 4), 7)} 、2.99 ⁵⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	160 mg/1,000g (25°C) ²⁾ 、250 mg/L (25°C) ⁵⁾ 、 213 mg/L (25°C) ⁴⁾ 、213 mg/L (20°C) ⁶⁾

(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> (難分解性であると判断される物質 ⁸⁾) 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) ⁹⁾
化学分解性 <u>OH ラジカルとの反応性</u> (大気中)

反応速度定数： $67.7 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値)¹⁰⁾

半減期：0.95～9.5 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹¹⁾と仮定して計算)

オゾンとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $1.04 \times 10^{-16} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値)¹⁰⁾

半減期：0.62～3.7 時間 (オゾン濃度を $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11} \text{ 分子/cm}^3$ ¹¹⁾と仮定して計算)

硝酸ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $5.26 \times 10^{-13} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値)¹⁰⁾

半減期：1.5 時間 (硝酸ラジカル濃度を $2.4 \times 10^8 \text{ 分子/cm}^3$ ¹²⁾と仮定して計算)

加水分解性

安定 (pH=4,7,9、50°C、5 日間)⁵⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：(高濃縮性ではないと判断される物質⁸⁾)

12～38 (試験生物：コイ、試験期間：4 週間、試験濃度：100 $\mu\text{g/L}$)⁹⁾

23～45 (試験生物：コイ、試験期間：4 週間、試験濃度：10 $\mu\text{g/L}$)⁹⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：150 (KOCWIN¹³⁾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¹⁴⁾を表 1.1 に示す。OECD に報告している本物質の生産量は 1,000～10,000 t/年未満である。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成 (年度)	18	19	20	21
製造・輸入数量(t) ^{a)}	141,600	142,645	134,601	874

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

② 用途

本物質の主な用途は、シクロヘキサノール、L-リジンの中間原料、特殊溶剤、シクロヘキセンオキサイドほか各種有機合成原料とされている¹⁵⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は旧化学物質審査規制法(平成 15 年改正法)において第三種監視化学物質(通し番号:8)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

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大 気	水 域	土 壤	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大 気	99.9	1.0	18.3	3.4
水 域	0.1	98.0	1.4	90.1
土 壤	0.0	0.0	80.3	5.5
底 質	0.0	1.0	0.0	0.9

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

(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 2.2 に示す。

表 2.2 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 ^{b)}	μg/m ³									
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	0.0014	0.0034	0.00046	0.013	0.00028	5/5	全国	2007	2)

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
公共用水域・海水 μg/L	<0.00028	<0.00028	<0.00028	0.00034	0.00028	1/6	全国	2007	2)
底質(公共用水域・淡水) μg/g	<0.00055	<0.00055	<0.00055	0.0012	0.00055	1/4	全国	2007	2)
底質(公共用水域・海水) μg/g	<0.00055	<0.00055	<0.00055	<0.00055	0.00055	0/7	全国	2007	2)
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
b) 大気中のシクロヘキセンは、最大でも400 pptを超えない濃度で検出された報告がある³⁾

(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）

公共用水域淡水の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った（表 2.3）。ここで公共用水域のデータを用いたのは、飲料水等の分析値が得られなかったためである。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 2.3 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 均	大 気 一般環境大気 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	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 地下水 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 概ね 0.0014 μg/L (2007)	データは得られなかった データは得られなかった 概ね 0.000056 μg/kg/day
	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
	大 気 一般環境大気 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	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	水 質 飲料水 地下水 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 概ね 0.013 μg/L (2007)	データは得られなかった データは得られなかった 概ね 0.00052 μg/kg/day
	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 2.4 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度を設定できるデータは得られなかった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、公共用水域淡水のデータから算定すると、概ね 0.00052 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由で摂取されるばく露量は少ないと考えられる。

表 2.4 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		
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	0.000056	0.00052
食 物			
土 壤			
経口ばく露量合計		0.000056	0.00052
総ばく露量		0.000056	0.00052

(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 2.5 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）を設定すると、公共用水域の淡水域では概ね 0.013 μg/L、海水域では 0.00034 μg/L 程度となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	概ね 0.0014 μg/L (2007)	概ね 0.013 μg/L (2007)
海 水	0.00028 μg/L 未満程度 (2007)	0.00034 μg/L 程度 (2007)

注：1) () 内の数値は測定年度を示す
2) 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

ラットに本物質 0.7 mmol を強制経口投与した結果、24 時間までの尿中に投与量の 0.1% に相当する 2-シクロヘキセン-1-オンが排泄されたが、尿を β -グルクロニダーゼによって加水分解しても 2-シクロヘキセン-1-オールは検出されなかった¹⁾。

ラットに 600 ppm を 60 分吸入させた結果、血液中の本物質濃度はおよそ 3 分後に 0.25 $\mu\text{g/g}$ となり、25 分後に 1.6 $\mu\text{g/g}$ 、53 分後に 2.0 $\mu\text{g/g}$ となったが、血液中からシクロヘキセンオキシドは検出されなかった²⁾。

ラットやウサギの肝ミクロソームや肝抽出物の上清分画を用いた *in vitro* の試験では、本物質のアリル位が酸化を受けることが示されており^{1,3)}、ラットの上清分画では 10 分後に 2-シクロヘキセン-1-オール、*trans*-シクロヘキサンジオール、シクロヘキセンオキシドが検出されたが、シクロヘキセンオキシドは前 2 物質の 1/10 にも満たなかった。一方、フェノバルビタールで前処理したラットから得た上清分画ではこれらの代謝物は 3.5 倍以上増加し、わずかだが、2-シクロヘキセン-1-オンも検出された¹⁾。

(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⁴⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₁₆	920 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	2.4 mL/kg
ラット	経口	LD ₅₀	1,300 mg/kg
ラット	経口	LD ₈₄	3,800 mg/kg
ラット	経口	LDLo	2,000 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	>3.2 mL/kg
マウス	経口	LD ₅₀	2,300 mg/kg
ラット	吸入	LC	>6,370 ppm(4hr)[21,400 mg/m ³ (4hr)]
マウス	吸入	LC ₅₀	50,000 mg/m ³
モルモット	経皮	LD ₅₀	>20 mL/kg

注：() 内の時間はばく露時間を示す。

本物質は眼、皮膚、気道を刺激し、液体を飲み込むと誤嚥により化学性肺炎を起こすことがある。中枢神経系に影響を生じることがある。本物質を吸入すると咳や嗜眠、経口摂取すると嗜眠や息苦しさ、吐き気を生じ、皮膚に付くと発赤や皮膚の乾燥、眼に入ると発赤を生じる⁵⁾。

② 中・長期毒性

ア) ラット（系統等不明）に 0、30、100、300、1,000 mg/kg/day を 2 週間強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群の雌雄で死亡例がみられ、投与後の症状として流涎、流涙、さらに体重増加の抑制や摂餌量の減少など明らかな毒性影響を認めた。300 mg/kg/day 群でも投

与後に流涎を認めたものの十分な毒性発現量ではなかった⁶⁾。

- イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を群とし、0、50、150、500 mg/kg/day を交尾前 14 日間及び交尾期間 14 日間を通じて強制経口投与し、さらに雄では交尾期間終了後 20 日間、雌では妊娠期間を通じて分娩後の哺育 4 日まで投与した結果、投与に関連した死亡はなく、体重への影響はなかったが、150 mg/kg/day 以上の群の雌雄で流涎、150 mg/kg/day 群の雌及び 500 mg/kg/day 群の雌雄で流涙がみられた。尿や主要臓器の組織に影響はなかったが、500 mg/kg/day 群の雄で網赤血球数の有意な増加、活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な短縮、腎臓相対重量の有意な増加を認めた⁶⁾。この結果から、NOAEL を 50 mg/kg/day とする。
- ウ) Fischer 344 ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、600、1,200、2,400、4,800、9,600 ppm を 2 週間吸入（6 時間/日、5 日/週）させた結果、1 日目の 30 分後から 2,400 ppm 以上の群の雌雄で流涙、4,800 ppm 以上の群で失調性歩行及び頻呼吸がみられ、1 日目のばく露時間内に 9,600 ppm 群の雌雄の全数、12 日目に 4,800 ppm 群の雄 1 匹が死亡し、死亡したラットでは肺の退縮不全及び血管周囲の浮腫がみられた。2,400 ppm 以上の群で体重増加の抑制がみられ、血液及び臨床生化学検査でも変化を認めたが、主要臓器の組織に著変はなかった⁷⁾。この結果から、NOAEL を 1,200 ppm（ばく露状況で補正：214 ppm (719 mg/m³)) とする。
- エ) BDF₁ マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、600、1,200、2,400、4,800、9,600 ppm を 2 週間吸入（6 時間/日、5 日/週）させた結果、1 日目の 30 分後から 9,600 ppm 群の雌雄で自発運動量の減少、失調歩行及び頻呼吸がみられ、1 日目のばく露時間内に全てが死亡した。4,800 ppm 群では 1 日目の 3.5 時間後から雌雄ともに失調歩行及び痙攣がみられ、ばく露終了後に全てが死亡した。1,200 ppm 群及び 2,400 ppm 群では 3 日目までに全てが死亡し、600 ppm 群でも 11 日目までに雄が 3 匹死亡した。死亡したマウスでは肺の出血、うっ血、血管周囲の浮腫がみられた。600 ppm 群で体重増加の抑制がみられ、血液及び臨床生化学検査でも変化を認めたが、主要臓器の組織に著変はなかった⁷⁾。この結果から、LOAEL を 600 ppm（ばく露状況で補正：107 ppm (360 mg/m³)) とする。
- オ) 系統不明の雄のラット（20 匹/群）、モルモット（10 匹/群）、ウサギ（6 匹/群）に 0、75、150、300、600 ppm を 6 ヶ月間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、ラットの 600 ppm 群で体重増加の有意な抑制を認め、ラットの 75 ppm 以上の群で ALP 活性の有意な上昇がみられたが、他の臨床生化学成分は全ばく露群で正常範囲内にあった。モルモット及びウサギには影響はなかった⁸⁾。この結果から、NOAEL をラットで 300 ppm（ばく露状況で補正：54 ppm (181 mg/m³))、モルモット及びウサギで 600 ppm（ばく露状況で補正：107 ppm (360 mg/m³)) 以上とする。
- カ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、600、1,200、2,400 ppm を 104 週間吸入（6 時間/日、5 日/週）させた結果、生存率や一般状態、摂餌量に影響はなかったが、2,400 ppm 群の雌雄で体重増加の有意な抑制、1,200 ppm 以上の群の雄で肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量、2,400 ppm 群の雌で肝臓及び脾臓の相対重量に有意な増加を認めた。また、1,200 ppm 以上の群の雄の肝臓で海綿状変性、2,400 ppm 群の雄の肝臓で好酸性小増殖巣、甲状腺で限局性の濾胞細胞増生、雌の小脳で顆粒細胞の変性の発生率に有意な増加を認め、雄では 1,200 ppm 以上の群で進行性腎症の悪化、2,400 ppm 群で小脳顆粒細胞の変性の発生率に増加がみられた^{9, 10, 11)}。この結果から、NOAEL を 600 ppm（ばく露状況で補正：107 ppm (360

mg/m³)) とする。

キ) BDF₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、75、150、300 ppm を 104 週間吸入（6 時間/日、5 日/週）させた結果、生存率や一般状態、摂餌量に影響はなく、300 ppm 群の体重がやや低い週もみられたが、試験期間終了後の体重に有意差はなかった。また、主要臓器の組織にも影響はなかった^{9, 11, 12)}。この結果から、NOAEL を 300 ppm（ばく露状況で補正：54 ppm（181 mg/m³））以上とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を群とし、0、50、150、500 mg/kg/day を交尾前 14 日間及び交尾期間 14 日間を通じて強制経口投与し、さらに雄では交尾期間終了後 20 日間、雌では妊娠期間を通じて哺育 4 日まで投与した結果、性周期や受胎能、妊娠期間、黄体数、着床数、出産生仔数、仔の体重や生存率などに影響はなく、外表系奇形の発生率に増加もなかった⁶⁾。この結果から、親及び仔で NOAEL を 500 mg/kg/day 以上とする。

イ) Fischer 344 ラット及び BDF₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、600、1,200、2,400 ppm を 104 週間吸入（6 時間/日、5 日/週）させた結果、2,400 ppm 群の雄で精巣の絶対及び相対重量の有意な増加、雌で卵巣相対重量の有意な減少を認めたが、生殖器の組織に影響はなかった⁹⁾。また、BDF₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、75、150、300 ppm を 104 週間吸入（6 時間/日、5 日/週）させた結果、雌雄の生殖器に影響はなかった¹²⁾。

④ ヒトへの影響

ヒトへの影響に関して、知見は得られなかった。

(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	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

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^{13, 14)}、大腸菌¹³⁾ で遺伝子突然変異、チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL)¹⁵⁾ で染色体異常を誘発しなかった。

in vivo 試験系については、情報が得られなかった。

○ 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、600、1,200、2,400 ppm を 104 週間吸入 (6 時間/日、5 日/週) させた結果、雄では肝細胞腺腫又は肝細胞がんの発生増加がみられたが、その増加はわずかであり、肝細胞腺腫、肝細胞がんのそれぞれに発生増加は認められず、他の組織や臓器にも腫瘍の発生増加はなかった。雌でも腫瘍の発生増加は認められず、雌雄に対するがん原性を示す証拠は認められなかった^{9, 10, 11)}。

BDF₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、75、150、300 ppm を 104 週間吸入 (6 時間/日、5 日/週) させた結果、雌雄とも腫瘍の発生増加は認められず、がん原性を示す証拠は認められなかった^{9, 11, 12)}。

○ 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が、発がん性については十分な知見が得られず、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) のラットの試験から得られた NOAEL 50 mg/kg/day (流涎、流涙) を試験期間が短いことから 10 で除した 5 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・長期毒性エ) のマウスの試験では 600 ppm が LOAEL (体重増加の抑制、肺のうっ血など) であったことから、中・長期毒性キ) のマウスの試験から得られた NOAEL 300 ppm (影響のなかった最大濃度) をばく露状況で補正した 54 ppm (181 mg/m³) 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	—	—	5 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	概ね 0.000056 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$	概ね 0.00052 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$			960,000

経口ばく露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量は概ね 0.000056 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、予測最大ばく露量は概ね 0.00052 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であった。無毒性量等 5 mg/kg/day と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 960,000 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、そのばく露量を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

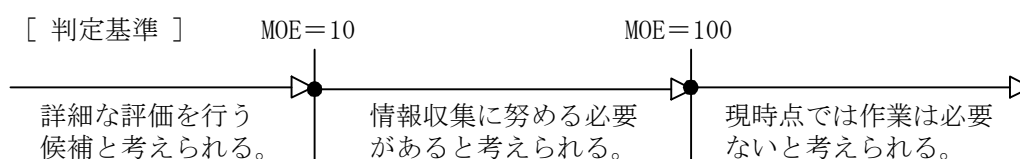
従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

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	—	—	181 mg/m^3	マウス	—
	室内空気	—	—			—

吸入ばく露については、ばく露濃度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、局所地域のデータではあったが、一般環境大気中の本物質濃度は最大でも 400 ppt (1.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) を超えなかったと報告されており、参考としてこれと無毒性量等 181 mg/m^3 から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 14,000 となる。このため、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向けて吸入ばく露の知見収集等を行う必要性は低いと考えられる。



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	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		○	3,570 ^{*1}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B ^{*2}	B ^{*2}	3) ^{*3}
	○		>3,570 ^{*1}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B ^{*2}	B ^{*2}	3) ^{*3}
	○		3,800	<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	2	B	B	1)-15322
甲殻類		○	740	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B ^{*4}	B ^{*4}	2)
	○		2,100	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B ^{*2}	B ^{*2}	2)
		○	2,400	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	15	B	B	1)-15322
	○		5,300	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-15322
	○		720,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	C	C	1)-707
魚類	○		5,800	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B ^{*2}	B ^{*2}	2)
	○		7,100	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-15322
その他	○		560,000 (691 μL/L)	<i>Crassostrea gigas</i>	マガキ (胚)	EC ₅₀ ^{*5} DVP・MOR	2	B	B	1)-8621

毒性値 (太字) : PNEC 導出の際に参照した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

DVP (Development) : 発生、GRO (Growth) : 生長、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、

REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

() 内 : 試験結果の算出法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 試験最高濃度区においても有意な毒性影響は見られなかった

*2 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を「B」とした

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

*4 界面活性作用のある助剤を用いており、実測濃度の低下も大きいことから、試験の信頼性及び採用の可能性を「B」とし

た

*5 原著では、EMD₅₀ (50% Ecological Mortality Dose)=691 µL/Lとして報告されている

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性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。試験には密閉容器が使用され、設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、1.8、3.2、5.6、10、18 mg/L (公比 1.8) であった。試験溶液は、アセトンと界面活性作用のあるポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル³⁾の混合液 100 µL/L を助剤として調製された。被験物質の実測濃度は試験終了時において設定濃度の 4~8%に減少しており、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。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 3,570 µg/L 超、72 時間無影響濃度(NOEC)は 3,570 µg/L とされた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を「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、密閉容器使用)で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、1.0、1.5、2.2、3.2、4.6、6.8、10 mg/L (公比 1.5) であった。試験溶液は、脱塩素水道水 (硬度 81 mg/L、CaCO₃ 換算) を試験用水として、アセトンと界面活性作用のあるポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル³⁾の混合液 (100 µL/L 以下)を助剤として調製された。被験物質の実測濃度は、換水前(24 時間後)において設定濃度の 54~81%であった。毒性値の算出には実測濃度(0~24 時間の時間加重平均値) が用いられ、48 時間半数影響濃度(EC₅₀)は 2,100 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を「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(48 時間毎換水、密閉容器使用)で行われた。設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、1.0、1.5、2.2、3.2、4.6、6.8、10 mg/L (公比 1.5) であった。試験溶液は、脱塩素水道水 (硬度 81 mg/L、CaCO₃ 換算) を試験用水として、アセトンと界面活性作用のあるポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル³⁾の混合液 100 µL/L を助剤として調製された。被験物質の実測濃度は、換水前(2、8、16 日後)に設定濃度の <1~19 %に減少しており、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、740 µg/L であった。なお、界面活性作用のある助剤を用いており、実測濃度の低下も大きいことから、試験の信頼性及び採用の可能性を「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、密閉容器使用)で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、3.2、4.2、5.6、7.5、10、13、18 mg/L (公比 1.3) であった。試験溶液は、脱塩素水道水 (硬度 76 mg/L、CaCO₃ 換算) を試験用水として、アセトンと界面活性作用のあるポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル(100 µL/L 以下)を助剤として調製された。被験物質の実測濃度は換水前(24 時間後)において設定濃度の 45 ~83 %に減少しており、毒性値の算出には実測濃度(0~24 時間の時間加重平均値) が用いられた。96 時間半数致死濃度(LC₅₀)は 5,800 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を「B」とした。

4) その他

Legore¹⁾⁻⁸⁶²¹ は、Woelke の方法(1967, 1968)に従い、マガキ *Crassostrea gigas* の胚を用いて急性毒性試験を実施した。試験は止水式 (容器は時計皿で蓋)で行われ、塩分 25.3~30.8 のろ過海水が用いられた。設定試験濃度区は、対照区及び 6 濃度区であった。発生異常と死亡に関する 48 時間半数影響濃度(EC₅₀)は、設定濃度に基づき 560,000 µg/L であった。

(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、上記本文で示した最小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)	3,570 µg/L 超
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	2,100 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	5,800 µg/L
その他	<i>Crassostrea gigas</i>	48 時間 EC ₅₀ (発生異常・死亡)	560,000 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類、甲殻類、魚類) 及びその他生物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、その他生物を除いた最も小さい値 (甲殻類の 2,100µg/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 21µg/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)	3,570 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	740 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 740 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 7.4 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 7.4 µg/L を採用する。

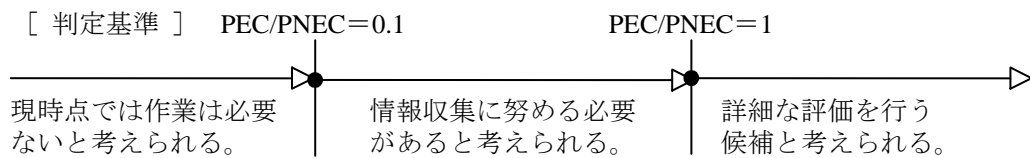
(3) 生態リスクの初期評価結果

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	概ね0.0014 $\mu\text{g/L}$ (2007)	概ね0.013 $\mu\text{g/L}$ (2007)	7.4 $\mu\text{g/L}$	0.002
公共用水域・海水	0.00028 $\mu\text{g/L}$ 未満程度(2007)	0.00034 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2007)		0.00005

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると淡水域で概ね 0.0014 $\mu\text{g/L}$ 、海水域では 0.00028 $\mu\text{g/L}$ 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度(PEC)は、淡水域で概ね 0.013 $\mu\text{g/L}$ 、海水域では 0.00034 $\mu\text{g/L}$ 程度であった。

予測環境中濃度(PEC)と予測無影響濃度(PNEC)の比は淡水域で 0.002、海水域では 0.00005 となるため、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) 講談社サイエンティフィック (1985) : 有機化合物辞典 : 378-379.
- 2) Lide, D.R. ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86th Edition (CD-ROM Version 2006), Boca Raton, Taylor and Francis. (CD-ROM).
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2006): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 14th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 4) 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: 203.
- 5) OECD High Production Volume Chemicals Program (2005): SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report.
- 6) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 7) Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington D.C., ACS Professional Reference Book: 23.
- 8) 経済産業公報 (2003.01.17).
- 9) 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>, 2011.9.30 現在).
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, Phys Prop, EPI SuiteTM v.4.00.
- 11) 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.
- 12) Atkinson, R. and Carter, W. P. L. (1984) Kinetics and Mechanisms of the Gas-Phase Reactions of Ozone with Organic Compounds under Atmospheric Conditions. Chem. Rev., 84: 437-470.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWINTM v.2.00.
- 14) 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.
- 15) 化学工業日報社 (2011) : 15911 の化学商品.

(2) ばく露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI SuiteTM v.4.00.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2009) : 平成 19 年度化学物質環境実態調査.
- 3) 村田稔, 石原日出一, 大塚壮一, 岩本一星 (1986) : 有機エアロゾル前駆体としての大気中シクロヘキセンの分析. 第 37 回大気環境学会年会講演要旨集. 449.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Leibman, K.C. and E. Ortiz (1978): Microsomal metabolism of cyclohexene. Hydroxylation in the allylic position. *Drug Metab. Dispos.* 6: 375-378.
- 2) Maples, K.R. and A.R. Dahl (1993): Levels of Epoxides in Blood During Inhalation of Alkenes and Alkene Oxides. *Inhal. Toxicol.* 5: 43-54.
- 3) Leibman, K.C. and E. Ortiz (1971): Oxidation of cycloalkenes in liver microsomes. *Biochem. Pharmacol.* 20: 232-236.
- 4) RTECS[®] (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) database. (2011.12.15 現在).
- 5) IPCS (1999): International Chemical Safety Cards. 1054. Cyclohexene.
- 6) 化学物質点検推進連絡協議会 (2002): シクロヘキセンのラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験. 化学物質毒性試験報告書. Vol.9. 235-250.
- 7) 大澤護, 笠井辰也, 奥田裕計, 長野嘉介, 山本静護, 松島泰次郎 (2001): シクロヘキセンの2週間反復投与試験(吸入暴露)によるラットとマウスへの影響. 産衛誌. 43: 558.
- 8) Laham, S. (1976): Inhalation toxicity of cyclohexene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 37: 155-156.
- 9) 日本バイオアッセイ研究センター(2003): シクロヘキセンの吸入によるがん原性試験結果の概要. (<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/bio/gan/ankgd30.htm>).
- 10) 日本バイオアッセイ研究センター(2004): シクロヘキセンのラットを用いた吸入によるがん原性試験. Study No.0399.
- 11) Kasai, T., M. Ohsawa, A. Saito, T. Nisizawa, S. Yamamoto and T. Matsushima (2005): Two-year study of carcinogenicity and chronic toxicity of cyclohexene in rats and mice. *J. Toxicol. Sci.* 30(Suppl.). S157.
- 12) 日本バイオアッセイ研究センター(2004): シクロヘキセンのマウスを用いた吸入によるがん原性試験. Study No.0406.
- 13) 化学物質点検推進連絡協議会 (2000): シクロヘキセンの細菌を用いる復帰突然変異試験. 化学物質毒性試験報告書. Vol. 9. 251-254.
- 14) Sycheva L.P., Z.I. Zholdakova, E.E. Polyakova, N.E. Lukmanova, L.V. Akhal'tseva and V.S. Zhurkov (2000): Mutagenic activity of cyclohexene and products of its chlorination. *Bull. Exp. Biol. Med.* 129: 581-583.
- 15) 化学物質点検推進連絡協議会 (2000): シクロヘキセンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験. 化学物質毒性試験報告書. Vol.9. 255-260.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「AQUIRE」

707 : Bringmann, G., and R. Kühn (1982): Results of Toxic Action of Water Pollutants on *Daphnia magna* Straus Tested by an Improved Standardized Procedure. *Z.Wasser-Abwasser-Forsch.* 15(1):1-6.

8621 : Legore, R.S. (1974): The Effect of Alaskan Crude Oil and Selected Hydrocarbon Compounds on Embryonic Development of the Pacific Oyster, *Crassostrea gigas*. Ph.D.Thesis, Univ.of Washington, Seattle, WA:189 p.

- 15322 : Canton, J.H., and R.C.C. Wegman(1983):Studies on the Toxicity of Tribromoethene, Cyclohexene and Bromocyclohexane to Different Freshwater Organisms. Water Res. 17(7):743-747.
- 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(2006) : 平成 17 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書