

有害性評価書

Ver. 1.0

No.135

シクロヘキシルアミン

Cyclohexylamine

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-114

CAS 登録番号：108-91-8

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

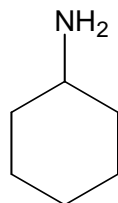
目 次

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 添加剤または安定剤	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.....	2
4. 発生源情報	2
4.1 製造・輸入量等.....	2
4.2 用途情報	3
4.3 排出源情報	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源	3
4.3.2 その他の排出源.....	4
4.4 環境媒体別排出量の推定	4
4.5 排出シナリオ.....	5
5. 環境中運命	5
5.1 大気中での安定性.....	5
5.2 水中での安定性.....	5
5.2.1 非生物的分解性.....	5
5.2.2 生分解性.....	6
5.2.3 下水処理による除去	6
5.3 環境水中での動態.....	6
5.4 生物濃縮性	6

6. 環境中の生物への影響.....	7
6.1 水生生物に対する影響.....	7
6.1.1 微生物に対する毒性.....	7
6.1.2 藻類に対する毒性.....	7
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	8
6.1.4 魚類に対する毒性.....	9
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	9
6.2 陸生生物に対する影響.....	10
6.2.1 微生物に対する毒性.....	10
6.2.2 植物に対する毒性.....	10
6.2.3 動物に対する毒性.....	10
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	10
7. ヒト健康への影響.....	10
7.1 生体内運命.....	10
7.2 疫学調査及び事例.....	14
7.3 実験動物に対する毒性.....	15
7.3.1 急性毒性.....	15
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	16
7.3.3 感作性.....	16
7.3.4 反復投与毒性.....	16
7.3.5 生殖・発生毒性.....	20
7.3.6 遺伝毒性.....	23
7.3.7 発がん性.....	27
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	28
文 献.....	30
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.....	37
有害性評価書外部レビュー一覧.....	37

1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : シクロヘキシルアミン
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 3-2258
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-114
1.4 CAS登録番号 : 108-91-8
1.5 構造式



- 1.6 分子式 : $C_6H_{13}N$
1.7 分子量 : 99.18

2. 一般情報

2.1 別名

アミノシクロヘキサン、シクロヘキササンアミン、ヘキサヒドロアニリン

2.2 純度

99%以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.3 不純物

ジシクロヘキシルアミン (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

2.4 添加剤または安定剤

無添加 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

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

消防法：危険物第四類第二石油類

毒劇物取締法：劇物

労働安全衛生法：危険物引火性の物、名称等を通知すべき危険物及び有害物

大気汚染防止法：有害大気汚染物質

海洋汚染防止法：有害液体物質 Y 類

船舶安全法：腐食性物質

航空法：腐食性物質

港則法：腐食性物質

3. 物理化学的性状

外 観	：無色～黄色液体	(IPCS, 2004)
融 点	：-17.7℃	(Merck, 2001)
沸 点	：134.5℃	(Merck, 2001)
引 火 点	：28℃ (密閉式) 31℃	(IPCS, 2004) (NFPA, 2002)
発 火 点	：293℃	(IPCS, 2004 ; NFPA, 2002)
爆 発 限 界	：1.5～9.4 vol % (空气中)	(IPCS, 2004 ; NFPA, 2002)
比 重	：0.8647 (25℃/25℃)	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度	：3.42 (空気 = 1、計算値)	
蒸 気 圧	：840 Pa～1.4 kPa (20℃)、2.4 kPa (30℃)、5.9 kPa (59℃)	(Verschuieren, 2001)
分 配 係 数	：オクタノール/水分分配係数 log Kow = 1.49 (測定値)、1.63 (推定値)	(SRC:KowWin, 2006)
解 離 定 数	：pKa = 10.64 (25℃)	(Dean, 1999)
スペクトル	：主要マススペクトルフラグメント m/z 56 (基準ピーク = 1.0)、43 (0.31)、28 (0.16)	(NIST, 1998)
吸 脱 着 性	：土壌吸着係数 Koc = 40 (推定値)	(SRC:PcKocWin, 2006)
溶 解 性	：水：混和 アルコール、エーテル、エステル、芳香族炭化水素、脂肪族炭化水素：混和	(Merck, 2001) (Merck, 2001)
ヘンリー定数	：0.421 Pa・m ³ /mol (4.16×10 ⁻⁶ atm・m ³ /mol) (25℃、測定値)	(SRC:HenryWin, 2006)
換 算 係 数	：(気相、20℃) 1 ppm = 4.13 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.242 ppm (計算値)	
そ の 他	：強塩基で、金属に対して腐食性を示す。	(IPCS, 2004)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

シクロヘキシルアミンの 2004 年度の製造・輸入量は 1,000～10,000 トンの範囲となっている(経済産業省, 2006)。

また、別の情報として、シクロヘキシルアミンの 2000 年から 2002 年までの 3 年間の製造量、輸入量等を表 4-1 に示す (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-1 シクロヘキシルアミンの製造・輸入量等 (トン)

年	2000	2001	2002
製造量	4,030	4,200	4,000
輸入量	0	0	0
輸出量	1,800	2,000	1,800
国内供給量 ¹⁾	2,230	2,200	2,200

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 国内供給量 = 製造量 + 輸入量 - 輸出量とした。

4.2 用途情報

シクロヘキシルアミンの用途及びその使用割合を表 4-2 に示す（製品評価技術基盤機構，2004）。

シクロヘキシルアミンは、主にゴム用薬品（加硫促進剤）の合成原料として使用される。その他、界面活性剤（乳化剤、発泡剤）や農薬（殺虫剤、殺菌剤）、染料、香料などの合成原料及びボイラー内等の缶石予防に用いる清缶剤（酸素吸収剤、防錆剤）といった用途もある（化学工業日報社，2006；製品評価技術基盤機構，2004）。

表 4-2 シクロヘキシルアミンの用途別使用量の割合

用途		割合 (%)
合成原料	ゴム用薬品（加硫促進剤）	80
	界面活性剤（乳化剤、発泡剤）、農薬（殺虫剤、殺菌剤）、染料、香料	20
	清缶剤（酸素吸収剤、防錆剤）	
合計		100

（化学工業日報社，2006；製品評価技術基盤機構，2004）

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 16 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」（経済産業省，環境省，2006a）（以下、2004 年度 PRTR データ）によると、シクロヘキシルアミンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 19 トン、公共用水域へ 6 トン排出され、廃棄物として 37 トン、下水道に 43 kg 移動している。土壌への排出はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 78 トンの排出量が推計されている。非対象業種、家庭、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

2004 年度 PRTR データに基づき、シクロヘキシルアミンの届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-3 に示す（経済産業省，環境省，2006a, b）。

シクロヘキシルアミンの業種別排出量の合計（届出と届出外排出量の合計）のうち、ほとんどは、パルプ・紙・紙加工品製造業の届出外事業者からの排出である。

表 4-3 シクロヘキシルアミンの届出対象業種別の排出量及び移動量 (2004 年度実績)(トン/年)

業種名	届出					届出外 排出量 (推計)	届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量			排出計 ²⁾	割合 (%)
	大気	公共用 水域	土壌	廃棄物	下水道			
パルプ・紙・紙 加工品製造業	9	5	0	0	0	78	92	89
化学工業	10	1	0	25	<0.5	—	11	10
石油製品・石炭 製品・製造業	<0.5	<0.5	0	1	0	—	<0.5	0
電気機械器具 製造業	0	0	0	11	0	—	—	0
非鉄金属製造業	0	0	0	<0.5	0	—	—	0
その他 ¹⁾	0	0	0	0	0	—	—	0
合計 ²⁾	19	6	0	37	<0.5	78	103	100

(経済産業省, 環境省, 2006a, b)

1) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

2) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

—: 届出なしまたは推計されていない。

4.3.2 その他の排出源

2004 年度 PRTR データで推計対象としている以外のシクロヘキシルアミンの排出源の情報については、調査した範囲では得られていない。

4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源におけるシクロヘキシルアミンの環境媒体別排出量を表 4-4 に示す (製品評価技術基盤機構, 2007)。

その際、2004 年度 PRTR データに基づく届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、排出先媒体別に集計されていないため、業種ごとの届出データにおける大気、公共用水域、土壌への排出割合を用いて、その環境媒体別の排出量をそれぞれ推定した。

以上のことから、シクロヘキシルアミンは、1 年間に全国で、大気へ 71 トン、公共用水域へ 32 トン排出し、土壌への排出はないと推定した。

ただし、廃棄物としての移動量及び下水道へ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。

表 4-4 シクロヘキシルアミンの環境媒体別排出量 (2004 年度実績)(トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	19	6	0
対象業種届出外 ¹⁾	52	26	0
合計	71	32	0

(製品評価技術基盤機構, 2007)

1) 大気、公共用水域、土壌への排出量は、業種ごとの届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。

また、公共用水域へ排出される届出排出量 6 トンのうち、排水の放流先が河川と届け出られている排出は 1 トンであった (経済産業省, 2006)。届出外の排出量を届出排出量と同じ割合で環境媒体へ排出され、公共用水域へは全て河川への排出であると仮定すると、河川への排出量は 27 トンとなる。

4.5 排出シナリオ

2002 年におけるシクロヘキシルアミンの製造量及び 2003 年度の製造段階における排出原単位 (日本化学工業協会, 2005) から、シクロヘキシルアミンの製造段階での排出量は大気へ 1 トン排出され、公共用水域及び土壌への排出はないと考えられる (製品評価技術基盤機構, 2006)。

また、シクロヘキシルアミンの使用段階での排出については、清缶剤という用途情報と、パルプ・紙・紙加工品製造業からの排出割合が、全体の約 8 割という 2004 年度 PRTR データから判断して、製紙工場でのボイラー用薬品 (清缶剤) の使用による大気、水域への排出が主たる排出経路と考える。

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、シクロヘキシルアミンと OH ラジカルとの反応速度定数は 5.50×10^{-11} $\text{cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (25°C、推定値) である (SRC:AopWin, 2006)。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 4~7 時間と計算される。

b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、シクロヘキシルアミンとオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、シクロヘキシルアミ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

対流圏大気中では、シクロヘキシルアミンは 290 nm 以上の光を吸収しないので直接光分解しないと推定される (U.S. NLM:HSDB, 2006)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

シクロヘキシルアミンには、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。

5.2.2 生分解性

シクロヘキシルアミンは、化学物質審査規制法に基づく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 2 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 62% であり、良分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は 95%、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 100% であった (通商産業省, 1979)。

この他に、レスピロメーター (respirometer) を用いた好氣的生分解性試験では、シクロヘキシルアミンは、濃度 50 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、BOD 測定による分解率は、河川の底質由来の微生物を用いた場合には 0%、下水処理場由来の馴化していない微生物を用いた場合には 68%、下水処理場由来の馴化した微生物を用いた場合には 79% であった (Calamari et al., 1980)。

以上のことから、シクロヘキシルアミンは好氣的条件下で生分解されると推定される。

調査した範囲内では、シクロヘキシルアミ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、シクロヘキシルアミ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

シクロヘキシルアミンは、蒸気圧が 840 Pa~1.4 kPa (20°C) であり、水に混和し、ヘンリー定数が $0.421 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C) (3 章参照) であるので、水中から大気中への揮散性はやや低いと推定される。

シクロヘキシルアミンの土壌吸着係数 (K_{oc}) の値は、非解離の状態では 40 (3 章参照) であり、この状態では懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。しかし、解離定数 ($pK_a = 10.64$) (3 章参照) から、一般的な環境水中ではシクロヘキシルアミンのアミノ基は、プロトン付加体として存在していると推定され、腐植物質 (フミン物質) のカルボキシル基などと結合する可能性がある。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中にシクロヘキシルアミンが排出された場合は、腐植物質などと結合した一部のものは底質に移行する可能性があるが、好氣的条件下では容易に生分解されると推定される。

5.4 生物濃縮性

調査した範囲内では、シクロヘキシルアミンの生物濃縮係数 (BCF) の測定値に関する報告は得られていない。しかし、シクロヘキシルアミンの BCF はオクタノール/水分配係数 ($\log K_{ow}$) の値 1.49 (3 章参照) から 2.8 と計算され (SRC: BcfWin, 2006)、水生生物への濃縮性は低いと推定される。

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

シクロヘキシルアミンの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

原生動物での毒性影響について報告されており、最小値は鞭毛虫類 (*Entosiphon sulcatum*) の増殖阻害を指標とした 72 時間毒性閾値 (EC₅) の 0.7 mg/L であった (Bringmann, 1978)。

表 6-1 シクロヘキシルアミンの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg /L)	文献
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	0.7 (n)	Bringmann, 1978
<i>Uronema parduczi</i> (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	> 200 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
<i>Chilomonas paramaecium</i> (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 ¹⁾	増殖阻害	> 400 (n)	Bringmann et al., 1980

(n): 設定濃度

1) 対照区と比較して 5% の影響を与える濃度 (EC₅)

6.1.2 藻類に対する毒性

シクロヘキシルアミンの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻のセテナストラムを用いた生長阻害試験について報告されており、バイオマス及び生長速度によって算出した 72 時間 EC₅₀ はそれぞれ 14.3 mg/L、32.7 mg/L、72 時間 NOEC はそれぞれ 3.2 mg/L、5.7 mg/L であった (環境庁, 1998a)。

なお、セネデスムス及び藍藻のミクロシスティスを用いた 8 日間毒性閾値 (EC₃) がそれぞれ 0.320 mg/L、0.02 mg/L であった (Bringmann and Kuhn, 1977a, 1978) との報告があるが、通常の生長阻害試験のエンドポイントではないため、有害性評価には用いない。

調査した範囲内では、海産種に関する試験報告は得られていない。

表 6-2 シクロヘキシルアミンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験方式	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、セレンストラム)	OECD 201 GLP 止水	23±2	72 時間 EC ₅₀	生長阻害		環境庁, 1998a
			24-48 時間 EC ₅₀	バイオマス	14.3	
			24-72 時間 EC ₅₀	生長速度	31.1	
			0-72 時間 EC ₅₀ ²⁾	生長速度	29.3	
			72 時間 NOEC	バイオマス	32.7	
			24-48 時間 NOEC	生長速度	3.2	
			24-72 時間 NOEC	生長速度	18.5	
			0-72 時間 NOEC ²⁾	生長速度	10.3	
				5.7	(a, n)	
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネデスマス)	止水	27	8 日間毒性閾値 ³⁾	生長阻害	0.320 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977a, 1978
<i>Microcystis aeruginosa</i> (藍藻、ミクロシステリス)	止水	27	8 日間毒性閾値 ³⁾	生長阻害	0.02 (n)	Bringmann & Kuhn, 1978

(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示、(n): 設定濃度
 1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 文献をもとに再計算した値、3) 対照区と比較して3%の影響を与える濃度 (EC₃)

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

シクロヘキシルアミンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

急性毒性について、甲殻類のオオミジンコの遊泳阻害を指標とした 24 時間 EC₅₀ は 80 mg/L であり (Bringmann and Kuhn, 1977b)、48 時間 EC₅₀ は 36.3 mg/L (環境庁, 1998b) であった。

長期毒性について、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC は 1.6 mg/L であった (環境庁, 1998c)。

調査した範囲内では、海産種に関する試験報告は得られていない。

表 6-3 シクロヘキシルアミ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	20.1-20.5	228	7.3-10.1	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	36.3 (a, n)	環境庁, 1998b
		DIN ¹⁾ 38412-2 止水	20-22	70	7.6-7.7	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	80 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977b
		OECD 211 GLP 半止水	19.5-20.9	228-251	7.4-9.3	21 日間 EC ₅₀ 21 日間 NOEC 繁殖	3.9 1.6 (a, n)	環境庁, 1998c

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示、(n): 設定濃度

6.1.4 魚類に対する毒性

シクロヘキシルアミンの魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

急性毒性としては、淡水魚ではメダカ、ニジマス及びゴールデンオルフエに対するデータがある。シクロヘキシルアミンは試験液中の pH を上昇させるため、pH を調整しない試験及び調整した試験が行われ、メダカに対する 96 時間 LC₅₀ はそれぞれ 33.4 mg/L、100 mg/L 超であった (環境庁, 1998d)。また、異なる硬度 (20 及び 320 mg CaCO₃/L) におけるニジマスに対する 96 時間 LC₅₀ は、それぞれ 44 mg/L、90 mg/L であった (Calamari et al., 1980)。

メダカの 14 日間延長毒性試験では、急性毒性試験と同様に pH を調整しない試験及び調整する試験を行ったところ、14 日間 LC₅₀ はそれぞれ 18.7 mg/L、100 mg/L 超、致死や成長を指標とした NOEC はそれぞれ 7.5mg/L、100 mg/L 以上であった (環境庁, 1998e)。

以上から、シクロヘキシルアミンは試験液の水質 (pH, 硬度) の違いにより毒性値が異なる。調査した範囲内では、長期毒性及び海水魚に関する試験報告は得られていない。

表 6-4 シクロヘキシルアミ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
淡水								
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	2.03 cm 0.141 g	OECD 203 GLP 半止水	24±1	25.0	6.6- 10.1 調整 無し	96 時間 LC ₅₀	33.4 (a, n)	環 境 庁 , 1998d
					6.6- 7.1 中和	96 時間 LC ₅₀	>100 (a, n)	
	2.04 cm 0.140 g	OECD 204 GLP 流水	24±2	15.3	6.8- 9.8 調整 無し	14 日間 LC ₅₀ 14 日間 NOEC 致死	18.7 7.5 (a, n)	環 境 庁 , 1998e
					6.8- 7.3 中和	14 日間 LC ₅₀ 14 日間 NOEC 致死、成長	>100 ≥ 100 (a, n)	
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	ND	止水	15	20	7.4	96 時間 LC ₅₀	44 (m)	Calamari et al., 1980
				320			90 (m)	
<i>Leuciscus idus</i> (ゴールデンオルフエ、 コイ科)	ND	止水	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	58-195 (n)	Juhnke & Ludemann, 1978

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示、
(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

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、シクロヘキシルアミ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、シクロヘキシルアミンの微生物（土壤中の細菌や菌類）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、シクロヘキシルアミ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、シクロヘキシルアミ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）

シクロヘキシルアミ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。海産種及び陸生生物に関する試験報告は得られていない。

微生物について、鞭毛虫類 (*Entosiphon sulcatum*) の増殖阻害を指標とした 72 時間毒性閾値 (EC₅) は 0.7 mg/L であった。

藻類について、淡水緑藻のセレナストラムの生長阻害試験での 72 時間 EC₅₀ は 14.3 mg/L (バイオマス) 及び 32.7 mg/L (生長速度) であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。また、NOEC は同じ試験での 5.7 mg/L (生長速度) であった。

無脊椎動物について、甲殻類のオオミジンコに対する 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は 36.3 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。長期毒性について、オオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC は 1.6 mg/L であった。

魚類に対する急性毒性について、メダカに対する 96 時間 LC₅₀ は 33.4 mg/L あり、この値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。また、メダカの 14 日間延長毒性試験での 14 日間 LC₅₀ は 18.7 mg/L であった。魚類の長期毒性についての試験報告は得られていない。

以上から、シクロヘキシルアミンの水生生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類、魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。長期毒性についての NOEC は、藻類では 5.7 mg/L、甲殻類では 1.6 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 1.6 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

シクロヘキシルアミンの生体内運命の試験結果を表 7-1、シクロヘキシルアミンの動物における代謝経路を図 7-1 に示す。

MF1 マウス、Wistar 及び DA ラットに[1-¹⁴C]シクロヘキシルアミン塩酸塩 200 mg/kg を強制経口投与し、尿中排泄を調べる実験が、5、8、12、18 週齢時の 4 回行われた。いずれの動物種においても、実験時点によるばらつきはあるものの、6 時間後までに投与放射能の約半分、24 時間後までに約 80%、72 時間後までには約 90%が尿中に排泄された。24 時間尿中の代謝物を調べたところ、いずれの動物種においても未変化体が大半を占めていたが、水酸化物 (3-及び 4-アミノシクロヘキサノール) も検出された。MF1 マウス及び DA ラットでは、水酸化物は尿中放射能の 5%未満であったが、Wistar ラットでは約 10~20%と比較的多く、水酸化反応に系統差が認められた (Roberts et al., 1989)。

MF1 マウス、Wistar 及び DA ラットにシクロヘキシルアミン塩酸塩を含む飼料をシクロヘキシルアミンとして 400 mg/kg/日で 13 週間与えた実験で、いずれの動物種においても、精巣中には血漿中の 5~7 倍の未変化体が検出された。一方、水酸化物 (3-及び 4-アミノシクロヘキサノール) は、精巣、血漿のいずれにおいても、未変化体よりも低濃度であり、精巣への顕著な蓄積も認められなかった。なお、3、7 週間投与した場合においても、血漿及び精巣中の未変化体及び水酸化物の濃度は 13 週間投与の場合と大差はなかった (Roberts et al., 1989)。

ラット及びモルモットに[1-¹⁴C]シクロヘキシルアミン塩酸塩 50 mg/kg を強制経口投与した実験で、24 時間後までの投与放射能の尿、糞、呼気中への排泄は、ラットで 86.4、0.5%、0.01% 未満、モルモットでは 89.8、6.9、0.4%であった。ラット、ウサギ、モルモットにそれぞれ 500、100、450 mg/kg を強制経口した実験では、24 時間までにそれぞれ投与放射能の 72.1、95.3、71.1% が尿中に排泄された。ラット及びモルモットでは、尿中放射能の大半 (95%) が未変化体であった。一方、ウサギでは、尿中放射能に占める未変化体の割合は 61%と低く、*trans*-3-アミノシクロヘキサノール (11.9%)、シクロヘキサノール (9.8%)、*trans*-シクロヘキサノール-1,2-ジオール (4.9%) などの代謝物がラット、モルモットよりも多く検出された。これらの代謝物に加えて、ラット、ウサギ及びモルモットの尿中には、シクロヘキサノン、*cis*-3-アミノシクロヘキサノール、*trans*-及び *cis*-4-アミノシクロヘキサノール、及びシクロヘキシルヒドロキシアミンも検出された (Renwick and Williams, 1972)。

麻酔したラットに[1-¹⁴C]シクロヘキシルアミン 5 mg/kg を静脈内、結腸内及び盲腸内投与した実験で、1 時間後までに投与放射能の 31、17、13%、5 時間後までには 71、69、51%が尿中に排泄された (Drasar et al., 1972)。

妊娠したアカゲザルに¹⁴C-シクロヘキシルアミン塩酸塩 10 mg を静脈内投与した実験で、胎児の血中放射能濃度は母動物の血中放射能濃度とほぼ同じであったことから、シクロヘキシルアミンは胎盤透過性であると結論された (Pitkin et al., 1969)。

男性ボランティア 11 人にシクロヘキシルアミン 2.5、5、10 mg/kg を経口投与した実験で、血漿中のシクロヘキシルアミンの濃度は約 2 時間後に最大となり、その後 3.5~4.8 時間の半減期で低下した。投与 48 時間後までに、投与量の 86~95%が未変化体として尿中に排泄された (Eichelbaum et al., 1974)。

男性ボランティア 3 人に[1-¹⁴C]シクロヘキシルアミン塩酸塩 25 mg を経口投与した実験で、24 時間後までに投与放射能の 92.1%が尿中に排泄され、そのうちの 94.5% (投与放射能の 87% 相当) は未変化体であった。72 時間後までには、投与放射能の 94.8%が尿中に排泄され、糞中への排泄は 1%未満であった。また、200 mg を経口投与した実験では、24 時間尿中放射能の 86.9%

は未変化体であり、代謝物として *trans*-シクロヘキサノール、シクロヘキサノールが、それぞれ、1.4、0.2% 検出されたが、これら代謝物のほとんどは抱合体であった (Renwick and Williams, 1972)。

なお、ウサギ肝臓ミクロソームを用いた *in vitro* 実験で、シクロヘキシルアミンは好氣的条件下、NADPH 依存に脱アミノ化され、シクロヘキサノン、さらにはシクロヘキサノールに変化することが認められている (Kurebayashi et al., 1979)。

以上、シクロヘキシルアミンは消化管により速やかに吸収され、大半は未変化体として、一部は水酸化、脱アミノ化された代謝物として尿中に排泄される。なお、シクロヘキシルアミンの未変化体が精巣に高濃度で分布する可能性がある。

表 7-1 シクロヘキシルアミンの生体内運命の試験結果

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献																															
MF1 マウス Wistar 及び DA ラット 雄 5 匹/群	強制経口 [1- ¹⁴ C]シ クロヘキ シルアミ ン塩酸塩	200 mg/kg	4 回 (5、8、12、18 週齢時)、投与実験を実施 尿中排泄 (投与放射能比、%) ¹⁾ : <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">動物種</th> <th colspan="3">排泄量</th> </tr> <tr> <th>6 時間</th> <th>24 時間</th> <th>72 時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MF1</td> <td>27-52</td> <td>66-80</td> <td>75-94</td> </tr> <tr> <td>Wistar</td> <td>28-59</td> <td>66-88</td> <td>82-94</td> </tr> <tr> <td>DA</td> <td>32-60</td> <td>64-83</td> <td>76-89</td> </tr> </tbody> </table> 1) 4 回の実験の最小値-最大値 24 時間尿中代謝物 (尿中放射能比、%) ¹⁾ : <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>未変化体</th> <th>水酸化物²⁾</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MF1</td> <td>97-99</td> <td>0.8-2.6</td> </tr> <tr> <td>Wistar</td> <td>80-91</td> <td>8.6-19</td> </tr> <tr> <td>DA</td> <td>95-97</td> <td>2.2-4.7</td> </tr> </tbody> </table> 1) 4 回の実験の最小値-最大値 2) 3-及び 4-アミノシクロヘキサノールの合計	動物種	排泄量			6 時間	24 時間	72 時間	MF1	27-52	66-80	75-94	Wistar	28-59	66-88	82-94	DA	32-60	64-83	76-89	動物種	未変化体	水酸化物 ²⁾	MF1	97-99	0.8-2.6	Wistar	80-91	8.6-19	DA	95-97	2.2-4.7	Roberts et al., 1989
動物種	排泄量																																		
	6 時間	24 時間	72 時間																																
MF1	27-52	66-80	75-94																																
Wistar	28-59	66-88	82-94																																
DA	32-60	64-83	76-89																																
動物種	未変化体	水酸化物 ²⁾																																	
MF1	97-99	0.8-2.6																																	
Wistar	80-91	8.6-19																																	
DA	95-97	2.2-4.7																																	
MF1 マウス Wistar 及び DA ラット 雄 10 匹/群	混餌 3、7、13 週間 シクロヘ キシルア ミン塩酸 塩	シクロヘ キシルア ミンとし て 400 mg/kg/日	13 週間投与後の分布: <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">動物種</th> <th colspan="2">未変化体</th> <th colspan="2">水酸化物¹⁾</th> </tr> <tr> <th>血漿²⁾</th> <th>精巣³⁾</th> <th>血漿²⁾</th> <th>精巣³⁾</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MF1</td> <td>1.0</td> <td>4.5</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>Wistar</td> <td>4.5</td> <td>33</td> <td>1.0</td> <td>2.1</td> </tr> <tr> <td>DA</td> <td>3.7</td> <td>20</td> <td>0.2</td> <td>ND</td> </tr> </tbody> </table> 1) 3-及び 4-アミノシクロヘキサノール 2) 血漿中濃度; $\mu\text{g/mL}$, 3) 精巣中濃度; $\mu\text{g/g}$ ND; 検出されず 3、7 週間投与の場合も、血漿、精巣中の未変化体、水酸化物の濃度は 13 週間投与の場合と大差なし	動物種	未変化体		水酸化物 ¹⁾		血漿 ²⁾	精巣 ³⁾	血漿 ²⁾	精巣 ³⁾	MF1	1.0	4.5	ND	ND	Wistar	4.5	33	1.0	2.1	DA	3.7	20	0.2	ND	Roberts et al., 1989							
動物種	未変化体		水酸化物 ¹⁾																																
	血漿 ²⁾	精巣 ³⁾	血漿 ²⁾	精巣 ³⁾																															
MF1	1.0	4.5	ND	ND																															
Wistar	4.5	33	1.0	2.1																															
DA	3.7	20	0.2	ND																															
ラット ウサギ モルモット 雌 3-5 匹/群	強制経口 [1- ¹⁴ C]シ クロヘキ シルアミ ン塩酸塩	50 mg/kg 又は 500、100、 450 mg/kg	50 mg/kg 投与後 24 時間の排泄 (投与放射能比、%): <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">尿¹⁾</th> <th colspan="2">糞</th> <th>呼気²⁾</th> </tr> <tr> <th>ラット</th> <th>モルモット</th> <th>ラット</th> <th>モルモット</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>86.4 (96.5)</td> <td>89.8 (87.1)</td> <td>0.5</td> <td>6.9</td> <td><0.01 0.4</td> </tr> </tbody> </table> 1) 括弧内は未変化体の割合 (尿中放射能比、%) 2) 二酸化炭素として検出		尿 ¹⁾		糞		呼気 ²⁾	ラット	モルモット	ラット	モルモット			86.4 (96.5)	89.8 (87.1)	0.5	6.9	<0.01 0.4	Renwick & Williams, 1972														
	尿 ¹⁾		糞		呼気 ²⁾																														
	ラット	モルモット	ラット	モルモット																															
	86.4 (96.5)	89.8 (87.1)	0.5	6.9	<0.01 0.4																														

動物種等	投与条件	投与量	結 果	文 献																																												
			ラット、ウサギ、モルモットにそれぞれ 500、100、450 mg/kg 投与後 24 時間の尿中排泄物 (尿中放射能比、%): <table border="1"> <thead> <tr> <th>排泄物</th> <th>ラット</th> <th>ウサギ</th> <th>モルモット</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>放射能</td> <td>72.1¹⁾</td> <td>95.3¹⁾</td> <td>71.1¹⁾</td> </tr> <tr> <td>未変化体</td> <td>95</td> <td>61</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>シクロヘキサノン</td> <td><0.1</td> <td>0.2</td> <td><0.1</td> </tr> <tr> <td>シクロヘキサノール</td> <td>0.1</td> <td>9.8</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td><i>trans</i>-シクロヘキサ ン-1,2-ジオール</td> <td>0.0</td> <td>4.9</td> <td>3.5</td> </tr> <tr> <td><i>trans</i>-3-アミノシクロ ヘキサノール</td> <td>2.2</td> <td>11.9</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td><i>cis</i>-3-アミノシクロヘ キサノール</td> <td>3.0</td> <td>0.6</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td><i>trans</i>-4-アミノシクロ ヘキサノール</td> <td>0.7</td> <td>0.4</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td><i>cis</i>-4-アミノシクロヘ キサノール</td> <td>2.4</td> <td>0.2</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>シクロヘキシルヒド ロキシアミン</td> <td><0.1</td> <td>0.2</td> <td><0.1</td> </tr> </tbody> </table> 1) 投与放射能比、%	排泄物	ラット	ウサギ	モルモット	放射能	72.1 ¹⁾	95.3 ¹⁾	71.1 ¹⁾	未変化体	95	61	95	シクロヘキサノン	<0.1	0.2	<0.1	シクロヘキサノール	0.1	9.8	0.7	<i>trans</i> -シクロヘキサ ン-1,2-ジオール	0.0	4.9	3.5	<i>trans</i> -3-アミノシクロ ヘキサノール	2.2	11.9	1.2	<i>cis</i> -3-アミノシクロヘ キサノール	3.0	0.6	0.3	<i>trans</i> -4-アミノシクロ ヘキサノール	0.7	0.4	0.3	<i>cis</i> -4-アミノシクロヘ キサノール	2.4	0.2	0.3	シクロヘキシルヒド ロキシアミン	<0.1	0.2	<0.1	
排泄物	ラット	ウサギ	モルモット																																													
放射能	72.1 ¹⁾	95.3 ¹⁾	71.1 ¹⁾																																													
未変化体	95	61	95																																													
シクロヘキサノン	<0.1	0.2	<0.1																																													
シクロヘキサノール	0.1	9.8	0.7																																													
<i>trans</i> -シクロヘキサ ン-1,2-ジオール	0.0	4.9	3.5																																													
<i>trans</i> -3-アミノシクロ ヘキサノール	2.2	11.9	1.2																																													
<i>cis</i> -3-アミノシクロヘ キサノール	3.0	0.6	0.3																																													
<i>trans</i> -4-アミノシクロ ヘキサノール	0.7	0.4	0.3																																													
<i>cis</i> -4-アミノシクロヘ キサノール	2.4	0.2	0.3																																													
シクロヘキシルヒド ロキシアミン	<0.1	0.2	<0.1																																													
ラット 3 匹/群	静脈内、 結腸内、 盲腸内 [1- ¹⁴ C]シ クロヘキ シルアミ ン	5 mg/kg	尿中排泄 (投与放射能比、%): <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与法</th> <th colspan="2">排泄量</th> </tr> <tr> <th>1 時間</th> <th>5 時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>静脈内</td> <td>31</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td>結腸内</td> <td>17</td> <td>69</td> </tr> <tr> <td>盲腸内</td> <td>13</td> <td>51</td> </tr> </tbody> </table>	投与法	排泄量		1 時間	5 時間	静脈内	31	71	結腸内	17	69	盲腸内	13	51	Drasar et al., 1972																														
投与法	排泄量																																															
	1 時間	5 時間																																														
静脈内	31	71																																														
結腸内	17	69																																														
盲腸内	13	51																																														
アカゲザル	静脈内 ¹⁴ C-シク ロヘキシ ルアミン 塩酸塩	10 mg	胎児の血中放射能濃度は母動物の血中放射能濃度とほ ぼ同じ 胎盤透過性ありと結論	Pitkin et al., 1969																																												
ヒト 男性ボラン ティア 11 人	経口	2.5、5、10 mg/kg	血漿中濃度は約 2 時間後に最大 血漿中濃度の半減期は 3.5-4.8 時間 48 時間以内に投与量の 86-95%は未変化体として尿中排 泄	Eichelbaum et al., 1974																																												
ヒト 男性ボラン ティア 3 人	経口 [1- ¹⁴ C]シ クロヘキ シルアミ ン塩酸塩	25、200 mg	25 mg 投与: 24 時間後までに投与放射能の 92.1%が尿中に排泄。そ のうちの 94.5% (投与放射能の 87%相当) は未変化体 72 時間後までに投与放射能の 94.8%が尿中に排泄され、 糞中排泄は 1%未満 200 mg 投与: 24 時間尿中放射能の 86.9%は未変化体。代謝物として <i>trans</i> -シクロヘキサ ン-1,2-ジオール (1.4%)、シクロヘ キサノール (0.2%) が検出。これら代謝物のほとんど は抱合体	Renwick & Williams, 1972																																												
<i>in vitro</i> 実験																																																
ウサギ 肝臓ミクロ ソーム	シクロヘキシルアミンは好氣的条件下、NADPH 依存に脱アミノ化され、シク ロヘキサノン、さらにはシクロヘキサノールに変化			Kurebayashi et al., 1979																																												

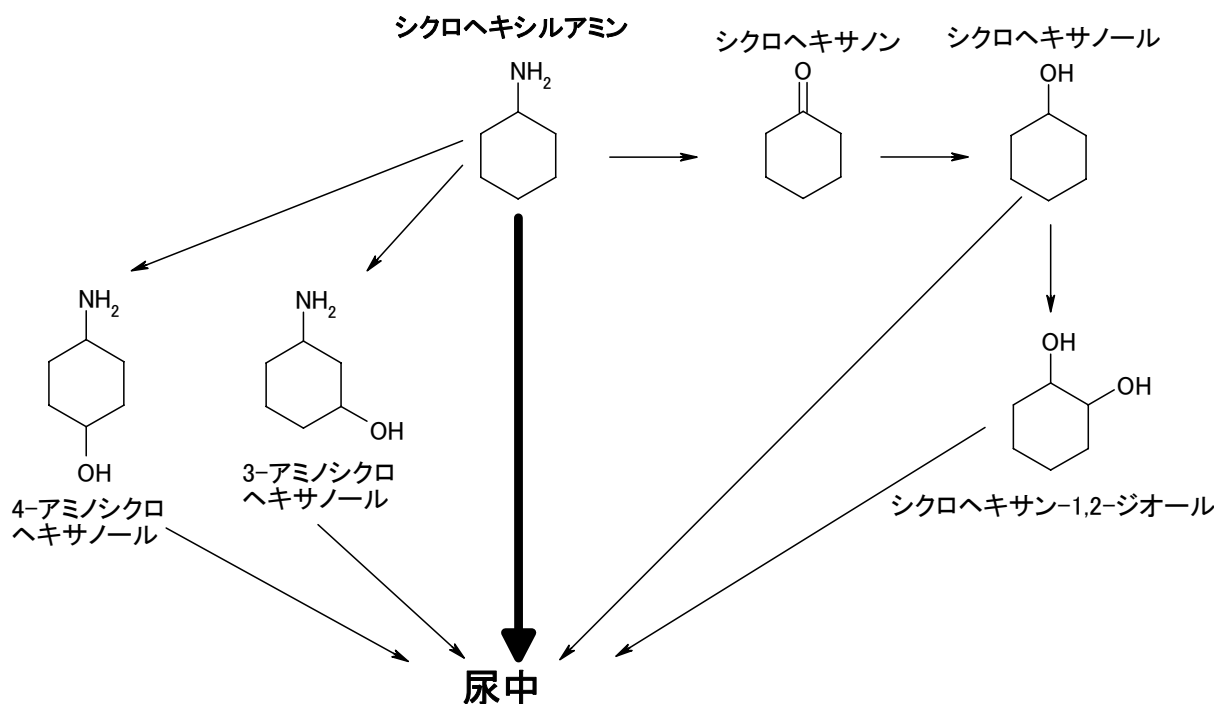


図 7-1 シクロヘキシルアミンの代謝経路図 (Renwick and Williams, 1972 より作成)

7.2 疫学調査及び事例

シクロヘキシルアミンの疫学調査及び事例を表 7-2 に示す。

作業環境中で事故によりシクロヘキシルアミン (濃度不明) に暴露された労働者3人に、頭重、眠気、焦燥感、不安感、吐き気がみられ、うち1人では呂律がまわらなくなり、おう吐及び散瞳もみられている。事故後の測定では、シクロヘキシルアミンの大気中濃度は4~10 ppmであり、この濃度では症状を訴える労働者はいなかった (Watrous and Schulz, 1950)。

ボランティア (人数不明) にシクロヘキシルアミンの25%溶液を背部皮膚に適用し、48時間後に判定したパッチテストで、被験者の3%に強い刺激性、52%に軽度の刺激性が認められ、2週間後に惹起したところ、被験者の13%に感作反応が認められた (Mallette and Von Haam, 1952) との報告がある。

11人の男性ボランティアを対象に2.5、5、10 mg/kg を経口投与して血圧、血液及び尿の経時変化を調べた試験で、5 mg/kg以上で、1時間後には収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇、及び心拍数のわずかな減少がみられた。また、血漿中のシクロヘキシルアミン濃度は動脈血圧の上昇と密接な関係にあり、0.7~0.8 μ g/Lで有意な血圧上昇作用を持つと推定された。この他、10 mg/kgの投与では、血漿中遊離脂肪酸濃度のわずかな増加がみられたが、血糖値、血清カリウム濃度への影響はみられていない (Eichelbaum et al., 1974)。

以上、シクロヘキシルアミンのヒトへの影響として、吸入暴露事故により頭重、眠気、吐き気、おう吐、散瞳など神経系への影響を示唆する症状がみられたとの報告がある。また、皮膚刺激性もみられ、感作性を疑わせる報告もある。

表 7-2 シクロヘキシルアミンの疫学調査及び事例

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
労働者 3 人	作業環境中の事故による吸入暴露 暴露濃度不明 事故後の大気中濃度: 4-10 ppm	頭重、眠気、焦燥感、不安感、吐き気 うち 1 人では、呂律がまわらなくなり、 おう吐、瞳孔散大あり 事故後では、症状を訴える労働者なし	Watrous & Schulz, 1950
ボランティア (人数不明)	パッチテスト 25%溶液	適用 48 時間後の判定で、被験者の 3% に強い刺激性、52%に軽度の刺激性あり 2 週間後に惹起したところ、被験者の 13%が感作反応陽性	Mallette & Von Haam, 1952
男性ボランテ ィア 11 人	経口投与 2.5、5、10 mg/kg	血圧、血液及び尿の経時変化: 5 mg/kg 以上; 1 時間後には収縮期血圧 及び拡張期血圧の上昇、心拍数のわ ずかな減少。また、血漿中のシクロ ヘキシルアミン濃度は動脈血圧の 上昇と密接な関係にあり、0.7-0.8 μ g/L で有意な血圧上昇作用ありと推 定 10 mg/kg; 血漿中遊離脂肪酸濃度のわ ずかな増加。血糖値、血清カリウム 濃度への影響なし	Eichelbaum et al., 1974

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

シクロヘキシルアミンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-3 に示す (Izmerov et al., 1982; Lee and Dixon, 1972; Lomonova, 1963; Mallette and Von Haam, 1952; Miyata et al., 1969; Pliss, 1958; Randall and Bannister, 1990; Smyth et al., 1969; Tanaka et al., 1973)。

シクロヘキシルアミンの経口投与による LD₅₀ は、マウスで 224 mg/kg、ラットでは 156~590 mg/kg であり、吸入暴露による LC₅₀ は、マウスで 259 ppm (暴露時間不明)、ラットでは 1,815 ppm (暴露時間不明)、4,000~8,000 ppm (4 時間) である。経皮投与による LD₅₀ は、ウサギで 262 mg/kg である。

経口投与での毒性症状として、食欲不振、自発運動の低下、歩行失調、流涎、けいれん、衰弱、虚脱、前胃粘膜の浮腫、腺胃のうっ血及び肺出血がみられている (Randall and Bannister, 1990; Tanaka et al., 1973)。

表 7-3 シクロヘキシルアミンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	224	156-590	ND
吸入 LC ₅₀ (ppm)	259 (暴露時間不明)	4,000-8,000 (4 時間) 1,815 (暴露時間不明)	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND	262
腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg)	300-770	200	ND
皮下 LD ₅₀ (mg/kg)	1,150	ND	ND

ND: データなし

7.3.2 刺激性及び腐食性

シクロヘキシルアミンの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-4 に示す。

ウサギの皮膚にシクロヘキシルアミンの原液及び希釈液 0.01 mL を 24 時間適用した試験で、刺激性がみられた (Smyth et al., 1962, 1969)。

ウサギの無傷及び有傷皮膚にシクロヘキシルアミン 0.5 mL を 4、24 時間半閉塞適用した試験で、腐食性がみられた (Randall and Bannister, 1990)。

ウサギの眼にシクロヘキシルアミンの原液 0.005~0.5 mL、1~40%溶液 0.005 mL を 24 時間適用した試験で、腐食性がみられた (Carpenter and Smyth, 1962; Smyth et al., 1962, 1969)。

ウサギの眼にシクロヘキシルアミン 0.1 mL を適用した試験で、腐食性がみられた (Randall and Bannister, 1990)。

以上、シクロヘキシルアミンは実験動物の皮膚及び眼に対して腐食性を示す。

表 7-4 シクロヘキシルアミンの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ウサギ	皮膚刺激性	24 時間	原液及び希釈液: 0.01 ml	刺激性あり	Smyth et al., 1962, 1969
ウサギ	皮膚刺激性 無傷、有傷皮膚 半閉塞適用	4、24 時間	0.5 mL	腐食性あり	Randall & Bannister, 1990
ウサギ	眼刺激性 (角膜 損傷性)	24 時間	原液: 0.005-0.5 mL 1-40%溶液: 0.005 mL	腐食性あり	Carpenter & Smyth, 1962; Smyth et al., 1962, 1969
ウサギ	眼刺激性		0.1 mL	腐食性あり	Randall & Bannister, 1990

7.3.3 感作性

調査した範囲内では、シクロヘキシルアミ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

シクロヘキシルアミンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-5 に示す。

a. 経口投与

雄のMF1マウス (45匹/群) にシクロヘキシルアミン塩酸塩を含む飼料をシクロヘキシルアミンとして0、400 mg/kg/日で13週間与え、精巣への影響を調べた試験で、影響はみられなかった (Roberts et al., 1989)。

雌雄のASH-CS1マウス (雄48匹/群、雌50匹/群) にシクロヘキシルアミン塩酸塩を0、300、1,000、3,000 ppm (0、45、150、450 mg/kg/日相当) 含む飼料を80週間与えた試験で、1,000 ppm以上の群の雄で体重増加抑制、3,000 ppm群の雌で肝細胞の細胞質空胞化及び倍数性、肺に沈着あるいは白血球浸潤がみられた (Hardy et al., 1976)。

雄のSDラット (15匹/群) にシクロヘキシルアミン0、200 mg/kg/日を9週間強制経口投与し、精巣への影響を調べた試験で、体重増加抑制、パキテン期精母細胞及び精子細胞の減少がみられた。精巣への影響は13週間の回復期間後まで持続した (James et al., 1981)。

雄のWistarラット (15匹/群、対照群は10匹/群) にシクロヘキシルアミン塩酸塩を含む飼料をシクロヘキシルアミンとして0、400 mg/kg/日で1、3、7、9、13週間与え、精巣への影響を調べた試験で、摂餌量の減少及び体重の増加抑制がみられた。3週間後以降には、セルトリ細胞の細胞質空胞化、精原細胞及び精母細胞の消失がみられ、7週間後以降には精巣の絶対重量減少が認められた (Creasy et al., 1990)。

雌雄のCFEラット (各15匹/群) にシクロヘキシルアミン塩酸塩をシクロヘキシルアミンとして0、600、2,000、6,000 ppm (0、41、143、468 mg/kg/日) 含む飼料を13週間与えた試験で、600 ppm以上の雌で摂餌量減少、2,000 ppm以上の群の雌雄で体重増加抑制及びほとんどの器官 (肝臓、腎臓等) の絶対重量の減少、雄で摂餌量、ヘマトクリット値及び白血球の減少、精細管萎縮、雌では摂水量減少がみられた。6,000 ppm群ではさらに、雄で摂水量、ヘモグロビン及び精巣相対重量の減少、及び精子形成低下、雌ではヘモグロビン及び赤血球の増加がみられたことから、NOAELを600 ppm (41 mg/kg/日) としている (Gaunt et al., 1974)。なお、摂餌量の減少は味覚による忌避のためであるが、6,000 ppm群については、摂餌制限対照群との比較により、体重増加抑制及び精巣相対重量の減少は有意であったと報告されている。

雄のWistar及びSDラット (各25匹/群) にシクロヘキシルアミン塩酸塩をシクロヘキシルアミンとして0、600、2,000、6,000 ppm (0、30~75、100~227、296~525 mg/kg/日) 含む飼料を90日間与えた試験で、2,000 ppm以上の群で摂餌量の減少及び体重の増加抑制、6,000 ppm群で心臓、肝臓、腎臓、副腎、脳下垂体、甲状腺、前立腺及び精巣の絶対重量の減少、及び精子形成不全がみられた (Mason and Thompson, 1977)。

雄のWistarラット (投与群120匹、対照群95匹) 及びDAラット (45匹/群) にシクロヘキシルアミン塩酸塩を含む飼料をシクロヘキシルアミンとして0、400 mg/kg/日で13週間与え、精巣への影響を調べた試験で、体重増加抑制、摂餌量減少、精巣の重量減少及び萎縮がみられた (Roberts et al., 1989)。

雄のWistarラット (15~16匹/群) にシクロヘキシルアミン塩酸塩を0、100、500、1,000、2,000、5,000、10,000 ppm (0、3.4、18.5、35、116、175、434 mg/kg/日) 含む飼料を90日間与えた試験で、2,000 ppm以上の群で体重増加抑制及び摂餌量減少、5,000 ppm以上の群で精巣絶対重量の減少、10,000 ppm群で精巣相対重量の減少及び精細管上皮の変性がみられた (Collings and Kirkby, 1974)。

雌雄の Wistar ラット (各 48 匹/群) にシクロヘキシルアミン塩酸塩を 0、600、2,000、6,000 ppm (雄; 0、24、82、300 mg/kg/日、雌; 0、35、120、440 mg/kg/日) 含む飼料を 2 年間与えた試験で、600 ppm 以上の群の雌雄に用量依存性の体重増加抑制、雄には摂水量及び血清尿素の減少がみられ、2,000 ppm 以上の群では雄に血清アルブミンの増加及び精巣萎縮、雌に甲状腺の相対重量増加がみられた。さらに、6,000 ppm 群では、雌雄に摂餌量減少、肺胞の泡沫状マクロファージの増加、雄には肝臓、腎臓、脾臓の相対重量の減少、雌には摂水量減少がみられた。なお、2 年間の生存率については、投与群で低下傾向がみられ、雄の 6,000 ppm 群、雌の 2,000 ppm 以上の群では有意に低下している (Gaunt et al., 1976)。

b. 吸入暴露

ラットにシクロヘキシルアミン 0、100 mg/m³を4時間/日で5か月間 (20匹/群)、あるいは0、700 mg/m³を2時間/日で2か月間 (6匹/群)、吸入暴露した試験で、体温低下、呼吸数減少、体重の低値、腎臓及び心臓の相対重量増加、小動脈を含む動脈の透過性亢進、心筋及び腎臓の脂肪変性及び顆粒変性、気管及び肺の炎症がみられた。100 mg/m³を5か月間の暴露では1/20例、700 mg/m³を2か月間の暴露では3/6例が暴露期間中に死亡した (Lomonova, 1963) との報告がある。

以上、シクロヘキシルアミンの実験動物に対する反復投与毒性については、マウス及びラットでの経口投与による試験で、標的器官は精巣である。雌雄の CFE ラットにシクロヘキシルアミン塩酸塩をシクロヘキシルアミンとして 0、600、2,000、6,000 ppm (0、41、143、468 mg/kg/日) 含む飼料を 13 週間与えた試験で、2,000 ppm 以上の群の雌雄で体重増加抑制及びほとんどの器官の絶対重量の減少、雄で摂餌量、ヘマトクリット値及び白血球の減少、精細管萎縮、雌では摂水量減少がみられ、NOAEL は 600 ppm (41 mg/kg/日) である。吸入暴露による反復投与毒性については、NOAEL、LOAEL を得ることはできなかった。

表 7-5 シクロヘキシルアミ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 MF1 雄 45 匹/群	経口 (混餌) シクロヘキシルアミン塩酸塩	13 週間	シクロヘキシルアミンとして 0、400 mg/kg/日	精巣への影響なし (剖検は精巣のみ)	Roberts et al., 1989
マウス ASH-CS1 雄 48 匹/群 雌 50 匹/群	経口 (混餌) シクロヘキシルアミン塩酸塩	80 週間	0、300、1,000、3,000 ppm (0、45、150、450 mg/kg/日相当)	1,000 ppm 以上: 雄; 体重増加抑制 3,000 ppm: 雌; 肝細胞の細胞質空胞化及び倍数性、肺に沈着あるいは白血球浸潤	Hardy et al., 1976

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雄 15 匹/群	強制経口 投与 溶媒: コ ーン油	9 週間 回復期間 13 週間	0、200 mg/kg/日	体重増加抑制、パキテン期精母細胞及 び精子細胞の減少 精巣への影響は回復期間後まで持続 (剖検は精巣のみ)	James et al., 1981
ラット Wistar 雄 5-6 週齢 15 匹/群 (対照群 10 匹/群)	経口 (混 餌) シクロヘ キシルア ミン塩酸 塩	1、3、7、 9、13 週 間	シクロヘキシル アミンとして 0、400 mg/kg/日	摂餌量減少、体重増加抑制 3週間後以降、セルトリ細胞の細胞質 空胞化、精原細胞及び精母細胞の消 失 7 週間目以降、精巣の絶対重量減少 観察は精巣のみ	Creasy et al., 1990
ラット CFE 雌雄 各 15 匹/群	経口 (混 餌) シクロヘ キシルア ミン塩酸 塩	13 週間	シクロヘキシル アミンとして 0、600、2,000、 6,000 ppm (0、 41、143、468 mg/kg/日)	600 ppm 以上: 雌; 摂餌量減少 2,000 ppm 以上: 雌雄; 体重増加抑制、ほとんどの器 官 (肝臓、腎臓等) の絶対重量の 減少 雄; 摂餌量減少、ヘマトクリット値 減少、白血球減少、精細管萎縮 雌; 摂水量減少 6,000 ppm: 雄; 摂水量減少、ヘモグロビン減少、 精巣相対重量減少、精子形成低下 雌; ヘモグロビン増加、赤血球増加 摂餌量減少は味覚による忌避のため 6,000 ppm 群については摂餌制限対照 群との比較で、体重増加抑制、精巣相 対重量減少は有意 NOAEL: 600 ppm (41 mg/kg/日)	Gaunt et al., 1974
ラット Wistar、SD 雄 25 匹/群	経口 (混 餌) シクロヘ キシルア ミン塩酸 塩	90 日間	シクロヘキシル アミンとして 0、600、2,000、 6,000 ppm (0、 30-75、100-227、 296-525 mg/kg/ 日)	2,000 ppm 以上: 摂餌量減少、体重増加抑制 6,000 ppm: 心臓、肝臓、腎臓、副腎、脳下垂体、 甲状腺、前立腺及び精巣の絶対重量 減少、精子形成不全 病理組織学的観察は精巣のみ	Mason & Thompson, 1977
ラット 雄 Wistar (投 与群 120 匹、対照群 95 匹) DA (45 匹/ 群)	経口 (混 餌) シクロヘ キシルア ミン塩酸 塩	13 週間	シクロヘキシル アミンとして 0、400 mg/kg/日	体重増加抑制、摂餌量減少、精巣重量 減少、精巣萎縮 (剖検は精巣のみ)	Roberts et al., 1989

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献															
ラット Wistar 雄 15-16 匹/群	経口 (混 餌) シクロヘ キシルア ミン塩酸 塩	90 日間	0、100、500、 1,000、2,000、 5,000、10,000 ppm (0、3.4、 18.5、35、116、 175、434 mg/kg/ 日)	2,000 ppm 以上: 体重増加抑制、摂餌量減少 5,000 ppm 以上: 精巣の絶対重量減少 10,000 ppm: 精巣相対重量減少、精細管上皮の変 性	Collings & Kirkby, 1974															
ラット Wistar 雌雄 各 48 匹/群	経口 (混 餌) シクロヘ キシルア ミン塩酸 塩	2 年間	0、600、2,000、 6,000 ppm (雄; 0、24、82、300 mg/kg/日、雌; 0、 35、120、440 mg/kg/日)	600 ppm 以上: 雌雄; 用量依存性の体重増加抑制 雄; 摂水量減少、血清尿素減少 2,000 ppm 以上: 雄; 血清アルブミン増加、精巣萎縮 雌; 甲状腺相対重量増加 6,000 ppm: 雌雄; 摂餌量減少、肺胞の泡沫状マ クロファージ増加 雄; 肝臓、腎臓、脾臓の相対重量減 少 雌; 摂水量減少 2 年間生存率: <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与量(ppm)</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>24/48</td> <td>16/48</td> </tr> <tr> <td>600</td> <td>21/48</td> <td>10/48</td> </tr> <tr> <td>2,000</td> <td>18/48</td> <td>4/48***</td> </tr> <tr> <td>6,000</td> <td>5/48***</td> <td>7/48*</td> </tr> </tbody> </table> *P < 0.05、***P < 0.001	投与量(ppm)	雄	雌	0	24/48	16/48	600	21/48	10/48	2,000	18/48	4/48***	6,000	5/48***	7/48*	Gaunt et al., 1976
投与量(ppm)	雄	雌																		
0	24/48	16/48																		
600	21/48	10/48																		
2,000	18/48	4/48***																		
6,000	5/48***	7/48*																		
ラット (系統・性別 不明)	吸入暴露	2 か月間 (2 時間/ 日) 5 か月間 (4 時間/ 日)	0、100 mg/m ³ (5 か月間、20 匹/ 群)、700 mg/m ³ (2 か月間、6 匹/ 群)	体温低下、呼吸数減少、体重の低値、 腎臓及び心臓の相対重量増加、小動脈 を含む動脈の透過性亢進、心筋及び腎 臓の脂肪変性及び顆粒変性、気管及び 肺の炎症 100 mg/m ³ を5 か月間の暴露で1/20例、 700 mg/m ³ を2 か月間の暴露で3/6例が 死亡	Lomonova, 1963															

7.3.5 生殖・発生毒性

シクロヘキシルアミンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表7-6に示す。

a. 生殖毒性

雌雄のマウスにシクロヘキシルアミン硫酸塩0、1,100 ppm (0、200 mg/kg/日) 含む飼料を10週間与えた後に交配した試験で、一般状態、行動、体重、受胎能力のいずれにも影響はみられなかった (Lorke and Machemer, 1975)。

雌雄のSwissマウスにシクロヘキシルアミン硫酸塩0、5,000 ppm (0、750 mg/kg/日相当) 含む飼料を与えた6世代試験で、F₀～F₅世代で着床数、分娩生存児数及び離乳時体重の減少、離乳率の低下がみられた。なお、F₆児世代のみの検査では、奇形はみられていない (Kroes et al., 1977)。

雄のCFEラット (5匹/群) にシクロヘキシルアミン塩酸塩をシクロヘキシルアミンとして0、6,000 ppm (0、300 mg/kg/日相当) 含む飼料を10か月間与えた後に無処置の雌と交配した試験で、授精能及び児動物の発生に影響はみられなかった (Gaunt et al., 1974)。

雌雄のFDRLラット (各30匹/群) にシクロヘキシルアミン塩酸塩を含む飼料をシクロヘキシルアミンとして0、15、50、100、150 mg/kg/日で与えた多世代試験で、100 mg/kg/日以上群ではF₀~F₄世代で分娩生存児数及び児動物の離乳時体重の減少がみられた。このほか、F₀動物については5回連続の交配が行われ、150 mg/kg/日群では4、5回目の交配時に受胎率の低下がみられ、2年間の投与終了時に、50 mg/kg/日以上群の雌、100 mg/kg/日以上群の雄で摂餌量減少に起因する体重増加抑制、150 mg/kg/日群の雄では精巣萎縮がみられた (Oser et al., 1976)。以上の結果から、本評価書では生殖・発生毒性に関するNOAELを50 mg/kg/日と判断する。

b. 発生毒性

雌のICRマウス (10~17匹/群) にシクロヘキシルアミン0、20、50、100 mg/kg/日を妊娠6~11日に強制経口投与し、妊娠18日に帝王切開した試験で、100 mg/kg/日群の母動物で1/18例が死亡した。児動物では胎児死亡率の増加及び胎児体重の減少が認められたが、奇形はみられなかった (高野, 鈴木, 1971)。

雌のNMRIマウス (25匹/群) にシクロヘキシルアミン塩酸塩をシクロヘキシルアミンとして0、10、30、100 mg/kg/日で妊娠6~15日に強制経口投与し、妊娠18日に帝王切開した試験で、母動物、児動物ともに影響はみられなかった (Lorke and Machemer, 1983)。

雌のWistar-Imamichiラット (15匹/群) にシクロヘキシルアミン0、1.8、3.6、18、36 mg/kg/日を妊娠7~13日に強制経口投与し、妊娠20日に帝王切開した試験で、母動物では36 mg/kg/日群で摂餌量及び摂水量の減少、及び体重増加抑制がみられ、2/15例が死亡したが、児動物への影響は認められなかった (Tanaka et al., 1973)。

雌のLong Evansラット (25匹/群) にシクロヘキシルアミン塩酸塩をシクロヘキシルアミンとして0、10、30、100 mg/kg/日で妊娠6~15日に強制経口投与し、妊娠20日に帝王切開した試験で、100 mg/kg/日群の母動物には体重増加抑制が、児動物には胎盤重量及び胎児体重の減少がみられた。著者らは、胎児の発生への影響は母動物毒性による二次的影響であるとしているが、発生毒性のNOAELを30 mg/kg/日と判断している (Lorke and Machemer, 1983)。

雌のSwiss-Websterマウス (10匹/群) にシクロヘキシルアミン0、61、77、122 mg/kgを妊娠11日に腹腔内投与し、妊娠19日に帝王切開した試験で、母動物では77 mg/kg以上の群で吸収胚の増加、児動物では61 mg/kg以上の群で胎児体重の減少がみられた (Gibson and Becker, 1971)。

以上、シクロヘキシルアミンの実験動物に対する生殖・発生毒性については、マウス及びラットで経口投与による生殖試験、多世代試験、催奇形性試験が行われている。雌雄のFDRLラットにシクロヘキシルアミン塩酸塩を含む飼料をシクロヘキシルアミンとして0、15、50、100、150 mg/kg/日で与えた多世代試験で、100 mg/kg/日以上群のF₀~F₄世代で分娩生存児数及び児動物の離乳時体重の減少がみられ、生殖・発生毒性に関するNOAELは50 mg/kg/日である。また、雌のLong Evansラットにシクロヘキシルアミン塩酸塩をシクロヘキシルアミンとして0、10、30、100 mg/kg/日で妊娠6~15日に強制経口投与し、妊娠20日に帝王切開した試験で、100 mg/kg/日群の母動物に体重増加抑制、児動物には胎盤重量及び胎児体重の減少がみられ、発生毒性に関するNOAELは30 mg/kg/日である。催奇形性については、マウス及びラットのいずれにおいても、母動物毒性がみられる用量まで影響はみられていない。

表 7-6 シクロヘキシルアミンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス 系統不明 雌雄	経口 (混餌) シクロヘキシルアミン硫酸塩	10 週間 投与後に交配	0, 1,100 ppm (0, 200 mg/kg/日)	一般状態、行動、体重、受胎能力への影響なし	Lorke & Machemer, 1975
マウス Swiss 雌雄 各 50 匹/群	経口 (混餌) シクロヘキシルアミン硫酸塩	6 世代試験	0, 5,000 ppm (0, 750 mg/kg/日相当)	F ₀ -F ₅ 世代着床数、分娩生存児数、離乳時体重の減少、離乳率の低下 奇形なし (F ₆ 児世代のみ検査)	Kroes et al., 1977
ラット CFE 雄 5 匹/群	経口 (混餌) シクロヘキシルアミン塩酸塩	10 か月 投与終了後に無処置の雌と交配	シクロヘキシルアミンとして 0, 6,000 ppm (0, 300 mg/kg/日相当)	授精能、児動物の発生への影響なし	Gaunt et al., 1974
ラット FDRL 雌雄 各 30 匹/群	経口 (混餌) シクロヘキシルアミン塩酸塩	多世代試験	シクロヘキシルアミンとして 0, 15, 50, 100, 150 mg/kg/日	多世代試験: 100 mg/kg/日以上: F ₀ -F ₄ 世代で分娩生存児数、児動物の離乳時体重減少 F ₀ への影響: 5 回連続交配; 150 mg/kg/日群の 4, 5 回目の交配時に受胎率低下 2 年間投与終了時; 50 mg/kg/日以上の雌、100 mg/kg/日以上の雄で摂餌量減少に起因する体重増加抑制 150 mg/kg/日群の雄で精巣萎縮 生殖・発生毒性 NOAEL: 50 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Oser et al., 1976
マウス ICR 雌 10-17 匹/群	強制経口	妊娠 6-11 日 妊娠 18 日に帝王切開	0, 20, 50, 100 mg/kg/日	母動物: 100 mg/kg/日; 死亡 (1/18 例) 児動物: 100 mg/kg/日; 胎児死亡率増加、胎児体重減少 奇形なし	高野, 鈴木, 1971
マウス NMRI 雌 25 匹/群	強制経口 シクロヘキシルアミン塩酸塩	妊娠 6-15 日 妊娠 18 日に帝王切開	シクロヘキシルアミンとして 0, 10, 30, 100 mg/kg/日	母動物、児動物ともに影響なし	Lorke & Machemer, 1983

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Wistar-Ima michi 雌 15 匹/群	強制経口	妊娠 7-13 日 妊娠 20 日に 帝王切開	0、1.8、3.6、18、 36 mg/kg/日	母動物: 36 mg/kg/日; 摂餌量及び摂水量減 少、体重増加抑制、2/15 例が死 亡 児動物: 影響なし	Tanaka et al., 1973
ラット Long Evans 雌 25 匹/群	強制経口 シクロヘキ シルアミン 塩酸塩	妊娠 6-15 日 妊娠 20 日に 帝王切開	シクロヘキシルア ミンとして 0、10、 30、100 mg/kg/日	母動物: 100 mg/kg/日; 体重増加抑制 児動物: 100 mg/kg/日; 胎盤重量及び胎児 体重減少 胎児の発生への影響は母動物毒性に よる二次的影響であると報告 発生毒性 NOAEL: 30 mg/kg/日	Lorke & Machemer, 1983
マウス Swiss-Webs ter 雌 10 匹/群	腹腔内	妊娠 11 日 妊娠 19 日に 帝王切開	0、61、77、122 mg/kg	母動物: 77 mg/kg 以上; 吸収胚増加 児動物: 61 mg/kg 以上; 胎児体重減少	Gibson & Becker, 1971

7.3.6 遺伝毒性

シクロヘキシルアミンの遺伝毒性試験結果を表 7-7、遺伝毒性試験結果 (まとめ) を表 7-8 に示す。

a. *in vitro*

a-1. 突然変異

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験では、S9 添加の有無にかかわらず、陰性であった (Anderson and Styles, 1978; Herbold, 1981; Kubo et al., 2002; McGlinchey et al., 1982; Mortelmans et al., 1986)。

動物培養細胞を用いる試験では、チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞 (CHO細胞) を用いた遺伝子突然変異試験で、S9 添加の有無にかかわらず、陰性であった (Brusick et al., 1989)。

a-2. 染色体異常

動物培養細胞を用いる染色体異常試験では、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL細胞) (Matsuoka et al., 1998) 及びチャイニーズハムスター線維芽細胞 (Dixon, 1972)、カンガルーラット腎臓細胞 (Green et al., 1970)、及びヒト白血球 (Stoltz et al., 1970) を用いた試験で、S9の無添加条件で陽性であり、ヒト白血球を用いた試験 (Brewen et al., 1971) でのみ、S9の無添加条件で陰性であった。また、CHL細胞を用いた試験では、S9の添加条件においても陽性であった。

a-3. DNA 損傷

細菌を用いる試験では、大腸菌P4X6を用いたプロフェージ誘発試験 (Mayer et al.,

1969)、大腸菌P3478 (*polA*) を用いたDNA損傷試験 (Fluck et al., 1976)、ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002を用いた*umu*試験 (Degirmenci et al., 2000) のいずれにおいても陰性であった。

ほ乳動物細胞を用いる試験では、ヒトリンパ球における姉妹染色分体交換 (SCE) 試験で、S9の無添加条件で弱い陽性を示したが (Wolff, 1983)、ラット肝細胞における不定期DNA合成 (UDS) 試験では、S9の無添加条件で陰性であった (Brusick et al., 1989)。

a-4. その他

動物培養細胞を用いる形質転換試験が行われており、シリアンハムスター胚細胞では、S9の無添加条件で陽性であったが (Casto, 1981)、シリアンハムスター腎臓細胞及びヒト肺細胞では、S9添加の有無にかかわらず陰性であった (Styles, 1978)。

b. *in vivo*

b-1. 突然変異

ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験が数多く行われており、いずれの試験においても陰性であった (Browning, 1972; Brusick et al., 1989; Felix and de la Rosa, 1971; Knaap et al., 1973; Vogel and Chandler, 1974)。

妊娠 10 日目にシクロヘキシルアミン 100~200 mg/kg を腹腔内投与したマウススポットテストで、弱い陽性であった (Fahrig, 1982)。

b-2. 染色体異常

in vivo の染色体異常試験は、マウス、ラット及びチャイニーズハムスターにシクロヘキシルアミンを経口及び腹腔内投与し、骨髄細胞、白血球、精原細胞、リンパ球での染色体異常を調べた試験が行われている (Brewen et al., 1971; Cattanaach and Pollard, 1971; Dick et al., 1974; Khera et al., 1971; Legator et al., 1969; Machemer and Lorke, 1976; Mostardi et al., 1972; Van Went-de Vries et al., 1975)。このうち、1~50mg/kg/日で 5 日間腹腔内投与したラットの精原細胞及び骨髄細胞 (Legator et al., 1969)、並びに 200 mg/kg/日で 3 日間経口投与したチャイニーズハムスターのリンパ球 (Van Went-de Vries et al., 1975) では陽性であったが、他の試験では陰性であった。

優性致死試験では、マウスにシクロヘキシルアミンを強制経口投与、混餌投与及び腹腔内投与した試験 (Cattanaach and Pollard, 1971; Epstein et al., 1972; Lorke and Machemer, 1974, 1975; Machemer and Lorke, 1975; Petersen et al., 1972)、及びラットに経口投与した試験 (Bailey et al., 1972) が行われている。マウスに 100 mg/kg/日を 5 日間腹腔内投与した試験で陽性であったが (Petersen et al., 1972)、他の試験では陰性であった。

b-3. DNA 損傷

*in vivo*のDNA損傷試験では、マウスにシクロヘキシルアミン142 mg/kgを2回経口投与した後の肝臓及び白血球で陰性であった (Kitchin et al., 1989)。

以上、シクロヘキシルアミンの遺伝毒性については、*in vitro* 及び *in vivo* において、突然変異、染色体異常及び DNA 損傷に関する試験が数多く行われている。染色体異常試験では、*in vitro*

のほとんどの試験で陽性であるが、*in vivo* においては陰性結果が多いこと、また、突然変異試験では *in vitro*、*in vivo* のほとんどの試験で陰性であることから、遺伝毒性について明確に判断することはできない。

表 7-7 シクロヘキシルアミンの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		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	プレインキュベーション法 ラット及びハムスターS9	33-10,000 μ g/plate	-	-	Mortelmans et al., 1986
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1538	プレート法 ラット S9	4-2,500 μ g/plate	ND	-	Anderson & Styles, 1978
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537	プレート法 ラット S9	-2,500 μ g/plate	-	-	Herbold, 1981
		ネズミチフス菌 TA1535		15 μ g	-	ND	McGlinchey et al., 1982
		ネズミチフス菌 TA98、TA100	プレインキュベーション法 ラット S9	0.01-1 mM	-	-	Kubo et al., 2002
	遺伝子突然変異試験	CHO 細胞 (<i>hgprt</i>)	ラット S9	172-1,720 μ g/mL	-	-	Brusick et al., 1989
	染色体異常試験	CHL 細胞	マウス S9	125-500 μ g/mL	+	+	Matsuoka et al., 1998
		チャイニーズハムスター線維芽細胞		-100 μ g/mL	+	ND	Dixon, 1972
		カンガルーラット腎臓細胞		1-500 μ g/mL	+	ND	Green et al., 1970
		ヒト白血球	硫酸塩	0.01-1 mM	+	ND	Stoltz et al., 1970
		ヒト白血球		20-500 μ g/mL	-	ND	Brewen et al., 1971
	プロフェージ誘発試験	大腸菌 P4X6	プレート法	ND	-	ND	Mayer et al., 1969
	DNA 損傷試験	大腸菌 P3478 (<i>polA</i>)	ラット S9	50 μ L	-	ND	Fluck et al., 1976
	<i>umu</i> 試験	ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002		0.1 mL	-	-	Degirmenci et al., 2000
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球		0.1-1 mM	w+	ND	Wolff, 1983
	不定期 DNA 合成試験	ラット肝細胞		4.3-860 μ g/mL	-	ND	Brusick et al., 1989
	形質転換試験	シリアンハムスター胚細胞		62-500 μ g/mL	+	ND	Casto, 1981

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 -S9 +S9	文献
		シリアンハムスター 腎臓細胞	ラット S9	0.08-250 μ g/mL	- -	Styles, 1978
		ヒト 肺細胞	ラット S9	0.08-250 μ g/mL	- -	
<i>in vivo</i>	伴性劣性 致死試験	ショウジョウバエ	注入	0.01-1.0 %	-	Browning, 1972
		ショウジョウバエ	注入	100-5,000 μ g/mL	-	Knaap et al., 1973
		ショウジョウバエ	混餌	80-860 μ g/mL	-	Felix & de la Rosa, 1971
		ショウジョウバエ	混餌	0.01-0.1 %	-	Knaap et al., 1973
		ショウジョウバエ	混餌	10.1 mM	-	Vogel & Chandler, 1974
		ショウジョウバエ	混餌	860-1,720 μ g/mL	-	Brusick et al., 1989
	マウス ポットテ スト	マウス	腹腔内 妊娠 10 日目	100-200 mg/kg	w+	Fahrig, 1982
	染色体異 常試験	マウス 精原細胞	腹腔内 5 日間	50-100 mg/kg/日	-	Cattanach & Pollard, 1971
		ラット 精原細胞	腹腔内 5 日間	1-50 mg/kg/日	+	Legator et al., 1969
		ラット 骨髄細胞	腹腔内 5 日間	1-50 mg/kg/日	+	
		ラット 骨髄細胞	経口 69 日間 硫酸塩	22.3-89 mg/kg/日	-	Khera et al., 1971
		ラット 骨髄細胞	経口及び腹腔 内投与 5 日間 塩酸塩	50 mg/kg/日	-	Dick et al., 1974
		ラット 白血球	腹腔内 7 週間 (5 日間 /週)	20-50 mg/kg/日	-	Mostardi et al., 1972
		チャイニーズハム スター 精原細胞	経口 5 日間 硫酸塩	150 mg/kg/日	-	Machemer & Lorke, 1976
		チャイニーズハム スター 骨髄細胞	腹腔内 3 日間	50-450 mg/kg/日	-	Brewen et al., 1971
		チャイニーズハム スター リンパ球	経口 3 日間	200 mg/kg/日	+	Van Went-de Vries et al., 1975
優性致死 試験	マウス	強制経口 単回 硫酸塩	150 mg/kg	-	Machemer & Lorke, 1975	
	マウス	強制経口 5 日間 硫酸塩	150 mg/kg/日	-	Lorke & Machemer, 1974	

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					-S9	+S9	
		マウス	混餌 10週間 硫酸塩	0.11 %	-	-	Lorke & Machemer, 1975
		マウス	腹腔内 単回または3 日間	5、25 mg/kg/日	-	-	Epstein et al., 1972
		マウス	腹腔内 5日間	50-100 mg/kg/日	-	-	Cattanach & Pollard, 1971
		マウス	腹腔内 5日間	100 mg/kg/日	+	-	Petersen et al., 1972
		ラット	経口	15-150 mg/kg	-	-	Bailey et al., 1972
	DNA 損傷試験	マウス 肝臓、白血球	経口投与 2回	142 mg/kg	-	-	Kitchin et al., 1989

+: 陽性、-: 陰性、w+: 弱い陽性、ND: データなし
 CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞
 CHL 細胞: チャイニーズハムスター肺線維芽細胞

表 7-8 シクロヘキシルアミンの遺伝毒性試験結果 (まとめ)

	突然変異性	染色体異常	DNA 損傷性
バクテリア	-	ND	-
カビ/酵母/植物	ND	ND	ND
昆虫	-	ND	ND
培養細胞	-	+	-
ほ乳動物 (<i>in vivo</i>)	-, w+	-, +	-

+: 陽性、w+: 弱い陽性、-: 陰性、ND: データなし

7.3.7 発がん性

シクロヘキシルアミンの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-9 に示す。

雌雄のASH-CS1マウス (雄48匹/群、雌50匹/群) にシクロヘキシルアミン塩酸塩0、300、1,000、3,000 ppm (0、45、150、450 mg/kg/日相当) 含む飼料を80週間与えた試験で、投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった (Hardy et al., 1976)。

雌雄のラット (投与群50匹、対照群130匹) にシクロヘキシルアミンを含む飼料を25 mg/日で12か月間与えた試験で、投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった (Pliss, 1958)。

雌雄のWistarラット (各48匹/群) にシクロヘキシルアミン塩酸塩0、600、2,000、6,000 ppm (雄; 0、24、82、300 mg/kg/日、雌; 0、35、120、440 mg/kg/日) 含む飼料を2年間与えた試験で、投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった (Gaunt et al., 1976)。

雌雄のSDラット (各52匹/群) にシクロヘキシルアミンを含む飼料を0、200 mg/kg/日で生涯 (約30か月間) 与えた試験で、投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった (Schmahl, 1973)。

以上、シクロヘキシルアミンの発がん性については、マウス及びラットにおける試験で投与に関連した腫瘍の発生はみられていない。

シクロヘキシルアミンの国際機関等での発がん性評価を表 7-10 に示す。

IARC ではシクロヘキシルアミンの発がん性を評価していないが、ACGIH はシクロヘキシルアミンをグループ A4 (ヒトに対して発がん性が分類できない物質) に分類している。

表 7-9 シクロヘキシルアミ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 ASH-CS1 雄 48 匹/群 雌 50 匹/群	経口 (混 餌) シクロヘ キシルア ミン塩酸 塩	80 週間	0、300、1,000、 3,000 ppm (0、45、 150、450 mg/kg/ 日相当)	投与に関連した腫瘍発生なし	Hardy et al., 1976
ラット 系統不明 雌雄 投与群 50 匹 対照群 130 匹	経口 (混 餌)	12 か月間	25 mg/日	投与に関連した腫瘍発生なし	Pliss, 1958
ラット Wistar 雌雄 各 48 匹/群	経口 (混 餌) シクロヘ キシルア ミン塩酸 塩	2 年間	0、600、2,000、 6,000 ppm (雄; 0、 24、82、300 mg/kg/ 日、雌; 0、35、120、 440 mg/kg/日)	投与に関連した腫瘍発生なし	Gaunt et al., 1976
ラット SD 雌雄 各 52 匹/群	経口 (混 餌)	生涯 (約 30 か月間)	0、200 mg/kg/日	投与に関連した腫瘍発生なし	Schmahl, 1973

表 7-10 シクロヘキシルアミンの国際機関等での発がん性評価

機関/出典	分 類	分 類 基 準
IARC (2006)	—	発がん性について評価されていない。
ACGIH (2006)	A4	ヒトに対して発がん性が分類できない物質。
日本産業衛生学会(2006)	—	発がん性について評価されていない。
U.S. EPA (2006)	—	発がん性について評価されていない。
U.S. NTP (2005)	—	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)

シクロヘキシルアミンは消化管により速やかに吸収され、大半は未変化体として、一部は水酸化、脱アミノ化された代謝物として尿中に排泄される。なお、シクロヘキシルアミンの未変化体が精巣に高濃度で分布する可能性がある。

シクロヘキシルアミンのヒトへの影響として、吸入暴露事故により頭重、眠気、吐き気、おう吐、散瞳など神経系への影響を示唆する症状がみられたとの報告がある。また、皮膚刺激性もみられ、感作性を疑わせる報告もある。

シクロヘキシルアミンの経口投与による LD₅₀ は、マウスで 224 mg/kg、ラットでは 156～590 mg/kg である。吸入暴露による LC₅₀ は、マウスで 259 ppm (暴露時間不明)、ラットでは 1,815 ppm (暴露時間不明)、4,000～8,000 ppm (4 時間) である。経皮投与による LD₅₀ は、ウサギで 262 mg/kg である。経口投与での急性毒性の症状として、食欲不振、自発運動の低下、歩行失調、流涎、けいれん、衰弱、虚脱、前胃粘膜の浮腫、腺胃のうっ血及び肺出血がみられている。

シクロヘキシルアミンは実験動物の皮膚及び眼に対して腐食性を示す。

シクロヘキシルアミンの実験動物に対する感作性に関する報告は得られていない。

シクロヘキシルアミンの実験動物に対する反復投与毒性については、マウス及びラットで経口投与による試験が行われており、標的器官は精巣である。雌雄の CFE ラットにシクロヘキシルアミン塩酸塩をシクロヘキシルアミンとして 0、600、2,000、6,000 ppm (0、41、143、468 mg/kg/日) 含む飼料を 13 週間与えた試験で、2,000 ppm 以上の群の雌雄で体重増加抑制及びほとんどの器官の絶対重量の減少、雄で摂餌量、ヘマトクリット値及び白血球の減少、精細管萎縮、雌では摂水量減少がみられ、NOAEL は 600 ppm (41 mg/kg/日) である。吸入暴露による反復投与毒性については、NOAEL、LOAEL を得ることはできなかった。

シクロヘキシルアミンの実験動物に対する生殖・発生毒性については、マウス及びラットで経口投与による生殖試験、多世代試験、催奇形性試験が行われている。雌雄の FDRL ラットにシクロヘキシルアミン塩酸塩を含む飼料をシクロヘキシルアミンとして 0、15、50、100、150 mg/kg/日 で与えた多世代試験で、100 mg/kg/日以上 の群の F₀～F₄ 世代で分娩生存児数及び児動物の離乳時体重の減少がみられ、生殖・発生毒性に関する NOAEL は 50 mg/kg/日 である。また、雌の Long Evans ラットにシクロヘキシルアミン塩酸塩をシクロヘキシルアミンとして 0、10、30、100 mg/kg/日 で妊娠 6～15 日に強制経口投与し、妊娠 20 日に帝王切開した試験で、100 mg/kg/日 群の母動物に体重増加抑制、児動物には胎盤重量及び胎児体重の減少がみられ、発生毒性に関する NOAEL は 30 mg/kg/日 である。催奇形性については、マウス及びラットのいずれにおいても、母動物毒性がみられる用量まで影響はみられていない。

シクロヘキシルアミンの遺伝毒性については、*in vitro* 及び *in vivo* において、突然変異、染色体異常及び DNA 損傷に関する試験が数多く行われている。染色体異常試験では、*in vitro* のほとんどの試験で陽性であるが、*in vivo* においては陰性結果が多いこと、また、突然変異試験では *in vitro*、*in vivo* のほとんどの試験で陰性であることから、遺伝毒性について明確に判断することはできない。

シクロヘキシルアミンの発がん性については、マウス及びラットにおける試験で投与に関連した腫瘍の発生はみられていない。IARC ではシクロヘキシルアミンの発がん性を評価していない。

文 献 (文献検索時期：2006年4月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2006) TLVs and BEIs.
- Anderson, D. and Styles, J.A. (1978) Appendix II. The bacterial mutation test. *Br. J. Cancer*, **37**, 924-930.
- Bailey, D.E., Morgareidge, K., Cox, G.E., Vogin, E.E. and Oser, B.L. (1972) Chronic toxicity, teratology and mutagenicity studies with cyclohexylamine in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **22**, 330-331.
- Bopp, B.A., Sonders, R.C. and Kesterson, J.W. (1986) Toxicological aspects of cyclamate and cyclohexylamine. *Crit. Rev. Toxicol.*, **16**, 213-306.
- Brewen, J.G., Pearson, F.G., Jones, K.P. and Luippold, H.E. (1971) Cytogenetic effects of cyclohexylamine and N-OH-cyclohexylamine on human leucocytes and Chinese hamster bone marrow. *Nature New Biol.*, **230**, 15-16.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoa I. Bakterienfressende Flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977a) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **10**, 87-98.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977b) Befunde der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen *Daphnia magna*. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **10**, 161-166.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1978) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. *Vom Wasser*, **50**, 45-60.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Ptozoen II. Bakterienfressende Ciliaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **1**, 26-31.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen III. Saprozoische Flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **13**, 170-173.
- Browning, L.S. (1972) Failure to detect mutagenicity by injection of cyclohexylamine and N'-hydroxycyclohexylamine into *Drosophila*. *E.M.S. Newslett.*, **6**, 18-19.
- Brusick, D., Cifone, M., Young, R. and Benson, S. (1989) Assessment of the genotoxicity of calcium cyclamate and cyclohexylamine. *Environ. Mol. Mutagen.*, **14**, 188-199.
- Calamari, D., Gasso, R.D., Galassi, S., Provini, A. and Vighi, M. (1980) Biodegradation and toxicity of selected amines on aquatic organisms. *Chemosphere*, **9**, 753-762.
- Carpenter, C.P. and Smyth, H.F., Jr. (1962) Chemical burns of the rabbit cornea. *Am. J. Ophthal.*, **29**, 1363-1372.
- Casto, B.C. (1981) Detection of chemical carcinogens and mutagens in hamster cells by enhancement of adenovirus transformation. In: Mishra, N., Dunkel, V. and Mehlman, I., eds, *Advances in*

¹⁾ データベースの検索を2006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。

- Modern Environmental Toxicology, Vol. 1, Senate Press, Princeton, NJ, pp. 241-271.
- Cattanach, B.M. and Pollard, C.E. (1971) Mutagenicity tests with cyclohexylamine in the mouse. *Mutat. Res.*, **12**, 472-474.
- Collings, A.J. and Kirkby, W.W. (1974) The toxicity of cyclohexylamine hydrochloride in the rat: 90-day feeding study. Unilever Research Laboratory. Unpublished report. (Bopp et al., 1986から引用)
- Creasy, D.M., Ford, G.R. and Gray, T.J.B. (1990) The morphogenesis of cyclohexylamine-induced testicular atrophy in the rat: *in vivo* and *in vitro* studies. *Exp. Mol. Pathol.*, **52**, 155-169.
- Dean, J.A. (1999) Lange's Handbook of Chemistry, 15th ed., McGraw-Hill, Inc., New York, NY.
- Degirmenci, E., Ono, Y., Kawara, O. and Utsumi, H. (2000) Genotoxicity analysis and hazardousness prioritization of a group of chemicals. *Water Sci. Technol.*, **42**, 125-131.
- Dick, C.E., Schniepp, M.L., Sonders, R.C. and Wiegand, R.G. (1974) Cyclamate and cyclohexylamine: lack of effect on the chromosomes of man and rats *in vivo*. *Mutat. Res.*, **26**, 199-203.
- Dixon, C.H. (1972) *In vitro* effects of sodium and calcium cyclamates, cyclohexylamine and sucrose on growth rate and chromosomes of Chinese hamster fibroblasts. *Diss. Abs. Int. (B)*, **33**, 5933-B.
- Drasar, B.S., Renwick, A.G. and Williams, R.T. (1972) The role of the gut flora in the metabolism of cyclamate. *Biochem. J.*, **129**, 881-890.
- Eichelbaum, M., Hengstmann, J.H., Rost, H.D., Brecht, T. and Dengler, H.J. (1974) Pharmacokinetics, cardiovascular and metabolic actions of cyclohexylamine in man. *Arch. Toxikol.*, **31**, 243-263.
- Epstein, S.S., Arnold, E., Andrea, J., Bass, W. and Bishop, Y. (1972) Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **23**, 288-325.
- Fahrig, R. (1982) Effects in the mammalian spot test: cyclamate versus saccharin. *Mutat. Res.*, **103**, 43-47.
- Felix, R. and de la Rosa, M.E. (1971) Cytogenetic studies with cyclohexylamine in *D. melanogaster* females. *Dros. Inform. Serv.*, **47**, 114-116.
- Fluck, E.R., Poirier, L.A. and Ruelius, H.W. (1976) Evaluation of a DNA polymerase-deficient mutant of *E. coli* for the rapid detection of carcinogens. *Chem.-Biol. Interact.*, **15**, 219-231.
- Gaunt, I.F., Sharratt, M., Grasso, P., Lansdown, A.B.G. and Gangolli, S.D. (1974) Short-term toxicity of cyclohexylamine hydrochloride in the rat. *Food Cosmet. Toxicol.*, **12**, 609-624.
- Gaunt, I.F., Hardy, J., Grasso, P., Gangolli, S.D. and Butterworth, K.R. (1976) Long-term toxicity of cyclohexylamine hydrochloride in the rat. *Food Cosmet. Toxicol.*, **14**, 255-267.
- Gibson, J.E. and Becker, B.A. (1971) Teratogenicity of structural truncates of cyclophosphamide in mice. *Teratology*, **4**, 141-150.
- Green, S., Palmer, K.A. and Legator, M.S. (1970) *In vitro* cytogenetic investigation of calcium cyclamate, cyclohexylamine and triflupromazine. *Food Cosmet. Toxicol.*, **8**, 617-623.
- Hardy, J., Gaunt, I.F., Hooson, J., Hendy, R.J. and Butterworth, K.R. (1976) Long-term toxicity of cyclohexylamine hydrochloride in mice. *Food Cosmet. Toxicol.*, **14**, 269-276.
- Herbold, B.A. (1981) Studies to evaluate artificial sweeteners, especially Remsen-Fahlberg saccharin, and their possible impurities, for potential mutagenicity by the *Salmonella*/mammalian liver

- microsome test. *Mutat. Res.*, **90**, 365-372.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2006) IARC Monograph on the Evaluation of the 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)
- Izmerov, N.F. et al. (1982) Toxicometric parameters of industrial toxic chemicals under single exposure, Moscow, Centre of International Projects, GKNT, 41.
- James, R.W., Heywood, R. and Crook, D. (1981) Testicular responses of rats and dogs to cyclohexylamine overdosage. *Food Cosmet. Toxicol.*, **19**, 291-296.
- Juhnke, I. and Luedemann, D. (1978) Results of the investigation of 200 chemical compounds for acute fish toxicity with the golden orfe test. *Z. Wasser-Abwasser-Forsch.* **11**, 161-164. (GER)
- Khera, K.S., Stoltz, D.R., Gunner, S.W., Lyon, D.A. and Grice, H.C. (1971) Reproduction study in rats orally treated with cyclohexylamine sulfate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **18**, 263-268.
- Kitchin, K.T., Brown, J.L. and Lijinsky, W. (1989) Biochemical studies of six nitrogen-containing heterocycles in rat tissues. *Biochem. Pharmacol.*, **38**, 2733-2738.
- Knaap, A.G.A.C., Kramers, P.G.N. and Sobels, F.H. (1973) Lack of mutagenicity of the cyclamate metabolites in *Drosophila*. *Mutat. Res.*, **21**, 341-344.
- Kroes, R., Peters, P.W.J., Berkvens, J.M., Verschuuren, H.G., DeVries, T.H. and Van Esch, G.J. (1977) Long-term toxicity and reproduction study (including a teratogenicity study) with cyclamate, saccharin, and cyclohexylamine. *Toxicology*, **8**, 285-300.
- Kubo, T., Urano, K. and Utsumi, H. (2002) Mutagenicity characteristics of 255 environmental chemicals. *J. Health Sci.*, **48**, 545-554.
- Kurebayashi, H., Tanaka, A. and Yamaha, T. (1979) Oxidative deamination of cyclohexylamine and its homologs by rabbit liver microsomes. *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 1719-1726.
- Lee, I.P. and Dixon, R.L. (1972) Various factors affecting the lethality of cyclohexylamine. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **22**, 465-473.
- Legator, M.S., Palmer, K.A., Green, S. and Petersen, K.W. (1969) Cytogenetic studies in rats of cyclohexylamine, a metabolite of cyclamate. *Science*, **165**, 1139-1140.
- Lomonova, G.V. (1963) Toxicity of cyclohexylamine and dicyclohexylamine. *Fed. Proc. Transl. Suppl.* (Jan.-Feb.), **24**, T96-T98.
- Lorke, D. and Machemer, L. (1974) Investigation of cyclohexylamine sulfate for dominant lethal effects in the mouse. *Toxicology*, **2**, 231-237.
- Lorke, D. and Machemer, L. (1975) Influence of several weeks treatment of male and female mice with saccharin, cyclamate or cyclohexylamine sulfate on fertility and dominant lethal effects. *Humangenetik*, **26**, 199-205. (in German)
- Lorke, D. and Machemer, L. (1983) The effect of cyclohexylamine on the embryo following oral administration to mice and rats. *Toxicol. Lett.*, **17**, 137-143.

- Machemer, L. and Lorke, D. (1975) Experiences with the dominant lethal test in female mice: effects of alkylating agents and artificial sweeteners on pre-ovulatory oocyte stages. *Mutat. Res.*, **29**, 209-214.
- Machemer, L. and Lorke, D. (1976) Evaluation of the mutagenic potential of cyclohexylamine on spermatogonia of the Chinese hamster. *Mutat. Res.*, **40**, 243-250.
- Mallette, F.S. and Von Haam, E. (1952) Studies on the toxicity and skin effects of compounds used in the rubber and plastics industries. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, **5**, 311-317.
- Mason, P.L. and Thompson, G.R. (1977) Testicular effects of cyclohexylamine hydrochloride in the rat. *Toxicology*, **8**, 143-156.
- Matsuoka, A., Hayashi, M. and Sofuni, T. (1998) *In vitro* clastogenicity of 19 organic chemicals found in contaminated water and 7 structurally related chemicals. *Environ. Mutagen. Res.*, **20**, 159-165.
- Mayer, V.W., Gabridge, M.G. and Oswald, E.J. (1969) Rapid plate test for evaluating phage induction capacity. *Appl. Microbiol.*, **18**, 697-698.
- McGlinchey, G., Coakley, C.B., Getautus-Tansey, V., Gault, J. and Spillane, W.J. (1982) *In vivo* and *in vitro* studies with sulfamate sweeteners. *J. Pharm. Sci.*, **71**, 661-665.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Miyata, T., Kase, Y., Kamikawa, Y., Kataoka, M., Kikuchi, K. and Touchi, T. (1969) Pharmacological characteristics of cyclohexylamine, one of metabolites of cyclamate. *Life Sci.*, **8**, 843-853.
- Mortelmans, K., Haworth, S., Lawlor, T., Speck, W., Tainer, B. and Zeiger, E. (1986) *Salmonella* mutagenicity tests. II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, **8**, 1-119.
- Mostardi, R.A., Keller, R. and Koo, R. (1972) Cytogenetic studies of cyclohexylamine, a metabolite of cyclamate. *Ohio J. Sci.*, **72**, 313-318.
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Oser, B.L., Carson, S., Cox, G.E., Vogin, E.E. and Sternberg, S.S. (1976) Long-term and multigeneration toxicity studies with cyclohexylamine hydrochloride. *Toxicology*, **6**, 47-65.
- Petersen, K.W., Legator, M.S. and Figge, F.H.J. (1972) Dominant-lethal effects of cyclohexylamine in C57 B1/Fe mice. *Mutat. Res.*, **14**, 126-129.
- Pitkin, R.M., Reynolds, W.A. and Filer, L.J. (1969) Cyclamate and cyclohexylamine: transfer across the hemochorial placenta. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **132**, 993-995.
- Pliss, G.B. (1958) The carcinogenic activity of dicyclohexylamine and its nitrite salt. *Prob. Oncol.*, **4**, 22-32.
- Randall, D.J. and Bannister, R.M. (1990) Acute toxicologic evaluation of cyclohexylamine. *Acute Toxic. Data*, **1**, 65-66.
- Renwick, A.G. and Williams, R.T. (1972) The metabolites of cyclohexylamine in man and certain animals. *Biochem. J.*, **129**, 857-867.

- Roberts, A., Renwick, A.G., Ford, G., Creasy, D.M. and Gaunt, I. (1989) The metabolism and testicular toxicity of cyclohexylamine in rats and mice during chronic dietary administration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **98**, 216-229.
- Schmahl, D. (1973) Fehlen einer kanzerogenen Wirkung von Cyclamat, Cyclohexylamin und Saccharin bei Ratten. *Arzneim-Forsch. (Drug Res.)*, **23**, 1466-1470. (in German)
- Smyth, H.F., Jr., Carpenter, C.P., Weil, C.S., Pozzani, U.C. and Striegel, J.A. (1962) Range-finding toxicity data: list VI. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **23**, 95-107.
- 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.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Stoltz, D.R., Khera, K.S., Bendall, R. and Gunner, S.W. (1970) Cytogenetic studies with cyclamate and related compounds. *Science*, **167**, 1501-1502.
- Styles, J.A. (1978) Appendix III. Mammalian cell transformation *in vitro*. *Br. J. Cancer*, **37**, 931-936.
- Tanaka, S., Nakaura, S., Kawashima, K., Nagao, S., Kuwamura, T. and Omori, Y. (1973) Studies on the teratogenicity of food additives (2): effects of cyclohexylamine and cyclohexylamine sulfate on the fetal development in rats. *J. Food Hyg. Soc.*, **14**, 542-548.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2006) 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 (2006) 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 (2005) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.
- Van Went-de Vries, G.F., Freudenthal, J., Hogendoorn, A.M., Kragten, M.C.T. and Gramberg, L.G. (1975) *In vivo* chromosome-damaging effect of cyclohexylamine in the Chinese hamster. *Food. Cosmet. Toxicol.*, **13**, 415-418.
- Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Vogel, E. and Chandler, J.L.R. (1974) Mutagenicity testing of cyclamate and some pesticides in *Drosophila melanogaster*. *Experientia*, **30**, 621-623.

- Watrous, R.M. and Schulz, H.N. (1950) Cyclohexylamine, *p*-chloronitrobenzene, 2-aminopyridine: toxic effects in industrial use. *Ind. Med. Surg.*, **19**, 317-320.
- Wolff, S. (1983) Sister chromatid exchange as a test for mutagenic carcinogens. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **407**, 142-153.
- 化学工業日報社 (2006) 14906 の化学商品
- 化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)
- 環境庁 (1998a) シクロヘキシルアミンの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する生長阻害試験 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E09/1060, 1998年6月26日).
- 環境庁 (1998b) シクロヘキシルアミンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E09/2060, 1998年6月26日).
- 環境庁 (1998c) シクロヘキシルアミンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E09/3060, 1998年6月26日).
- 環境庁 (1998d) シクロヘキシルアミンのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E09/4060, 1998年7月24日).
- 環境庁 (1998e) シクロヘキシルアミンのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する延長毒性試験-14日間 (東レリサーチセンター, 試験番号: NMMP/E09/5060, 1998年7月30日).
- 経済産業省 (2006) 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16年度).
- 経済産業省, 環境省 (2006a) 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16年度) http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h16kohyo/shukeikekka.htm に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2006b) 平成16年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h16kohyo/todokedegaisanshutudata.htm に記載あり).
- 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 (2006) 平成16年度 PRTR 対象物質の取扱い等に関する調査報告書
- 製品評価技術基盤機構 (2007) 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18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).
- 高野喜一, 鈴木正昭 (1971) 染色体異常誘発物質の催奇形作用: シクロヘキシルアミンの場合. 先天異常 (*Cong. Anom.*), **11**, 51-57.
- 通商産業省 (1979) 通商産業公報 (1979年12月20日), 3省共同化学物質データベース. (<http://www.safe.nite.go.jp/tmdb/Init.do> から引用)
- 日本化学工業協会 (2005) (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－2004年度化学物質排出量調査結果－(2003年度実績).
日本産業衛生学会(2006)許容濃度等の勧告(2006年度).産衛誌, **48**, 98-123.

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	星野 歳三

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)

川合 真一郎 神戸女学院大学 人間環境科学部

ヒト健康への影響 (7章)

津田 洋幸 名古屋市立大学大学院 医学研究科 分子毒性学分野

改訂記録

2007年3月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.2.0に基づき原案作成

2007年9月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会審査部会

第31回安全評価管理小委員会審議了承