

[11] シクロヘキシルアミン

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：シクロヘキシルアミン

(別の呼称：アミノシクロヘキサン、ヘキサヒドロアニリン、シクロヘキサンアミン)

CAS 番号：108-91-8

化審法官報告示整理番号：3-2258

化管法政令番号：1-114

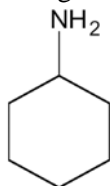
RTECS 番号：GX0700000

分子式：C₆H₁₃N

分子量：99.18

換算係数：1ppm=4.05mg/m³(気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は強いアミン臭を有する液体である¹⁾。

融点	-17.7°C ²⁾
沸点	134°C ²⁾
密度	0.8191(20°C) ²⁾
蒸気圧	10.1mmHg(=1.35×10 ³ Pa)(25°C) ³⁾
分配係数(1-オクタノール/水)(logKow)	1.49 ⁴⁾
解離定数(pKa)	10.63(23°C) ³⁾
水溶性(水溶解度)	水と混和する ⁵⁾

(3) 環境運命に関する基本的事項

シクロヘキシルアミンの分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
好氣的分解(分解性が良好と判断される物質 ⁶⁾)
分解率：BOD 62%、TOC 95%、GC 100%(試験期間：2週間、被験物質濃度：100mg/L、活性汚泥濃度：30mg/L) ⁷⁾
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：5.54×10 ⁻¹¹ cm ³ /(分子・sec)(25°C、AOPWIN ⁸⁾ により計算)
半減期：1.2~12時間(OH ラジカル濃度を3×10 ⁶ ~3×10 ⁵ 分子/cm ³ ⁹⁾ と仮定して計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」によると平成13年度実績はシクロヘキシルアミンとして1,000～10,000 t未満である¹⁰⁾。OECDに報告している生産量は1,000～10,000t、化学物質排出把握管理促進法(化管法)の製造・輸入量区分は1,000tである。

② 用途

本物質の主な用途は、中間物、有機化学製品用(洗剤等)、添加剤(ゴム用、添加剤油用)、その他製品用(その他)とされている¹⁰⁾ほか、ゴム用薬品、清缶剤、染色助剤、染料および顔料、界面活性剤、殺虫剤、酸素吸収剤、防錆剤、不凍液とされている¹¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

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:114)として指定されているほか、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質及び水質汚濁に係る要調査項目として選定されている。

2. 暴露評価

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一般環境等からの暴露を評価することとし、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

シクロヘキシルアミンは化学物質排出把握管理促進法（化管法）の第一種指定化学物質である。同法に基づき集計された平成13年度の届出排出量・移動量及び届出外排出量を表2.1に示す。

表 2.1 平成13年度 PRTR データによる排出量及び移動量

	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	事業所外	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	11825	77	0	0	6	37399	15680				11902	15680	27582

業種別届出量(割合)

パルプ・紙・紙加工品製造業	7320 (61.9%)	58 (75.3%)	0	0	0	0
化学工業	2905 (24.6%)	19 (24.7%)	0	0	6 (100%)	30229 (80.8%)
医薬品製造業	1500 (12.7%)	0	0	0	0	0
石油製品・石炭製品製造業	100 (0.8%)	0	0	0	0	270 (0.7%)
電気機械器具製造業	0	0	0	0	0	6900 (18.4%)

総排出量の構成比 (%)	
届出	届出外
43	57

本物質の平成13年度における環境中への総排出量は、28 tと報告されており、そのうち届出排出量は12 tで全体の43%であった。届出排出量のうち12 tが大気へ、0.1 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。その他に下水道への移動量が0.006 t届け出られている。届出排出量の主な排出源は、大気への排出が多い業種はパルプ・紙・紙加工品製造業（61.9%）、化学工業（24.6%）及び医薬品製造業（12.7%）であり、公共用水域への排出が多い業種はパルプ・紙・紙加工品製造業（75.3%）及び化学工業（24.7%）であった。

表2.1に示したようにPRTR公表データにおいて届出排出量は媒体別に報告され、その集計結果が公表されているが、届出外排出量の推定は媒体別には行われていない。別途行われている届出外排出量の媒体別配分の推定結果¹⁾と届出排出量を媒体別に合計したものを表2.2に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

		推定排出量(kg)
大	気	14,060
水	域	13,492
土	壌	0

(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 PRTR データ活用環境リスク評価支援システム（改良版）を用いて予測した²⁾。予測の対象地域は、平成 13 年度環境中への推定排出量が最大であった愛媛県（大気への排出量 7 t、水域への排出量 0.3 t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

		分配割合 (%)
大	気	12.1
水	域	54.7
土	壌	32.7
底	質	0.4

(注) 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。各媒体での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 2.4 に示す。

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年	文献	
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$									
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$									
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.1	1/50	全国	2003	3
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$									
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$									
公共用水域・淡水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.01 <2	0.02 <2	<0.01 <0.3	0.22 <2	0.01 0.3~2	18/47 0/13	全国 全国	2002 1983	4 5
公共用水域・海水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.01 <2	<0.01 <2	<0.01 <0.3	<0.01 <2	0.01 0.3~2	0/3 0/27	全国 全国	2002 1983	4 5
底質(公共用水域・淡水)	$\mu\text{g}/\text{g}$	<0.08	<0.08	<0.01	0.035	0.01~0.08	1/13	全国	1983	5
底質(公共用水域・海水)	$\mu\text{g}/\text{g}$	<0.08	<0.08	<0.01	<0.08	0.01~0.08	1/27	全国	1983	5

(4) 人に対する暴露量の推定（一日暴露量の予測最大量）

公共用水域淡水及び食物の実測値を用いて、人に対する暴露の推定を行った（表 2.5）。ここで公共用水域淡水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暴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 15m³、2L 及び 2,000g と仮定し、体重を 50kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日暴露量

	媒 体	濃 度	一 日 暴 露 量
平 均	大気 一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	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	0.01µg/L 未満 (2002)	0.004µg/kg/day 未満
	食 物 土 壤	0.1µg/g 未満(2003) データは得られなかった	4µg/kg/day 未満 データは得られなかった
最 大 値 等	大気 一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	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	0.22µg/L 程度(2002)	0.009µg/kg/day 程度
	食 物 土 壤	0.1µg/g 程度(2003) データは得られなかった	4µg/kg/day 程度 データは得られなかった

人の一日暴露量の集計結果を表 2.6 に示す。吸入暴露量を算定できるデータはなかった。経口暴露による一日暴露量の予測最大量は、食物及び公共用水域淡水のデータから算定すると 4.0µg/kg/day であった。

表 2.6 人の一日暴露量

		平均暴露量 (µg/kg/day)	予測最大暴露量 (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	<u>0.004</u>	0.009
食物		<u>4</u>	4
土壌			
経口暴露量合計		<u>4.004</u>	4.009
総暴露量			

注：1) アンダーラインを付した値は暴露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

(5) 水生生物に対する暴露の推定（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暴露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 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 0.22 $\mu\text{g/L}$ 程度、同海水域では 0.01 $\mu\text{g/L}$ 未満となった。

表 2.7 公共用水域濃度

媒体	平均	最大値
水質 公共用水域・淡水	0.01 $\mu\text{g/L}$ 未満(2002)	0.22 $\mu\text{g/L}$ 程度(2002)
公共用水域・海水	0.01 $\mu\text{g/L}$ 未満(2002)	0.01 $\mu\text{g/L}$ 未満(2002)

注)：公共用水域・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

本物質の経口投与では、ヒト及び実験動物で急速に、ほとんど完全に吸収され、ボランティアに2.5、5、10 mg/kgを経口投与した場合、血中のピーク濃度は1~2時間後にみられ、半減期は3~5時間であった。ラット、イヌでは、血中のピーク濃度は1時間以内にみられ、半減期はラットで1~2時間、イヌで3時間であった^{1,2)}。また、本物質は皮膚からもある程度は吸収される³⁾。

ラットへの経口投与では、肺、脾臓、肝臓、副腎、心臓、消化管、腎臓で高濃度に分布し、ほとんどの組織で血漿中の濃度よりも高かった²⁾。また、アカゲザルに静脈投与した結果、本物質は胎盤を通過し、胎仔の血中濃度は母ザルと同程度となった⁴⁾。

¹⁴Cでラベルした本物質の投与により、ヒトでは投与量の1~2%、ラット、モルモットで4~5%、ウサギで約30%が代謝され、脱アミノ代謝産物としてヒトではシクロヘキサノール、*trans*-シクロヘキサン-1,2-ジオールのみが検出されており、イヌではシクロヘキサノンとシクロヘキサノールが確認されている。ラットではヘキサン環の水酸化が主要な代謝経路であり、3-あるいは4-アミノシクロヘキサノールがみられ、モルモット、ウサギでは脱アミノ化とヘキサン環の水酸化の両方により代謝される。また、ウサギでは*N*-ヒドロキシシクロヘキシルアミンが尿中にみられたが、ラット、モルモット、ヒトの尿中ではみられていない^{2,5)}。本物質はウサギの肝ミクロソームによって脱アミノ化され、ケトンになることが確認されており、チトクローム P-450 の関与が指摘されている⁶⁾。

この他に、消化管内の微生物による本物質の代謝も無視できない²⁾。

主な排泄経路は尿であり、ヒト及び実験動物で投与量の約90%以上が24時間以内に尿中に排泄され、糞中には1~7%で、呼気中には痕跡程度であった^{2,5,7)}。しかし、ラットでは200~500 mg/kgの投与で24~48時間の排泄量増加がみられ、血漿中の濃度も投与量に比例した関係になく、血漿クリアランスはマウスの約1/2で、尿細管分泌は飽和していた⁷⁾。

ヒトでは、本物質の腎クリアランス値はクレアチニンクリアランスを超えたため、糸球体濾過だけでなく、尿細管分泌による除去も関与していると考えられているが、2.5~10 mg/kgの範囲では用量の増加に伴って腎クリアランス値が減少したことから、分泌による経路は容易に飽和するものと推測されている²⁾。

なお、本物質は人工甘味料シクラメートの主要な代謝産物である^{8,9)}。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性¹⁰⁾

表 3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	11 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	224 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	7,500 mg/m ³
マウス	吸入	LC ₅₀	1,070 mg/m ³
モルモット	吸入	LCLo	1,200 ppm [4,900 mg/m ³] (7hr)
ウサギ	吸入	LCLo	150 ppm [610 mg/m ³] (7hr)
ウサギ	経皮	LD ₅₀	320 µL/kg

注：() 内の時間は暴露時間を示す。

皮膚、粘膜の刺激が強く、感作、中枢神経系に対する作用も認められており、頭重、眠気、焦燥感、不安感、吐き気などの全身症状や不明瞭な話し方、嘔吐、瞳孔拡大などの症状が報告されている¹¹⁾。

② 中・長期毒性

ア) CFE ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩 0、30、104、342 mg/kg/day (本物質換算) を 90 日間混餌投与した結果、104 mg/kg/day 以上の群で体重増加の抑制、摂餌量の減少、血液成分の変化、肝臓、腎臓、脾臓などの臓器重量の変化、雄で精子形成不全及び精細管の萎縮を認めたが、30 mg/kg/day 群では摂餌量の減少を認めただけであった¹²⁾。この結果から、NOAEL は 30 mg/kg/day であった。

イ) Wistar ラット及び Sprague-Dawley ラット雄各 25 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩を Wistar ラットに 0、46、149、416 mg/kg/day (本物質換算)、Sprague-Dawley ラットに 0、44、140、406 mg/kg/day (本物質換算) で 90 日間混餌投与した結果、両種の高用量群で体重増加の抑制、摂餌量の減少、臓器重量 (心臓、肝臓、腎臓、副腎、脳下垂体、甲状腺、前立腺) の減少を認め、副睾丸で運動性のある精子の消失、頭部を欠損した精子の増加、精細管の 80% 以上で精子形成不全を認めた。また、中用量群で体重増加の抑制、摂餌量の減少を認めたが、低用量群ではこれらの影響を認めなかった^{2,13)}。この結果から、NOAEL は 45 mg/kg/day (両種で平均) であった。

ウ) Wistar ラット雄 15~16 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩 0、3.5、18、36、69、174、352、880 mg/kg/day (本物質換算) を 90 日間混餌投与した結果、880 mg/kg/day 群では腸管出血により全数が 5 日以内に死亡した。36 mg/kg/day 以上の群で体重増加の抑制、摂餌量の減少、69 mg/kg/day 以上の群で臓器重量の減少を認めた。また、174 mg/kg/day 以上の群で辜丸重量の減少、174 mg/kg/day 群の辜丸で水症変性、352 mg/kg/day 群の辜丸で精細管上皮の変性を認めた²⁾。この結果から、NOAEL は 18 mg/kg/day であった。

エ) Wistar ラット雌雄各 48 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩を雄に 0、24、82、300 mg/kg/day、雌に 0、35、120、440 mg/kg/day の用量で 2 年間混餌投与した結果、24 mg/kg/day 以上の群の雄及び 35 mg/kg/day 以上の群の雌で用量に依存した有意な体重増加の抑制を認めた。また、82 mg/kg/day 以上の群の雄及び 120 mg/kg/day 以上の群の雌で摂餌量の減少、軽度の血

液成分の変化を認め、雌で甲状腺の相対重量の増加、雄で睪丸の変性を認め、300 mg/kg/day 群の雄で精子細胞はほとんどみられなかった。300 mg/kg/day 群の雄及び400 mg/kg/day 群の雌で肺胞に泡沫状マクロファージの発生率の増加もみられた¹⁴⁾。この結果から、LOELは24 mg/kg/day（本物質換算：18 mg/kg/day）であった。

- オ) FDRL ラット雌雄各30匹を1群とし、本物質の塩酸塩0、15、50、100、150 mg/kg/day（本物質換算）をF₀世代に2年間混餌投与した六世代試験の結果、100 mg/kg/day以上の群の雄及び50 mg/kg/day以上の群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、摂餌量の減少もみられた。また、雄の50、150 mg/kg/day群で睪丸萎縮の発生率に有意な増加を認めたが、100 mg/kg/day群では有意差を認めなかった。この他、臓器重量の減少、腎臓の石灰化、膀胱の粘膜肥厚、胚上皮の異常などもみられたが、これらの変化に明瞭な用量依存性はなく、本物質投与との関係は不明であった¹⁵⁾。この結果から、NOAELは15 mg/kg/dayであった。
- カ) ASH-CS1 マウス雄48匹、雌50匹を1群とし、本物質の塩酸塩0、38、128、376 mg/kg/day（本物質換算）を80週間混餌投与した結果、128 mg/kg/day以上の群の雄で有意な体重増加の抑制を認め、376 mg/kg/day群の雄で血中の好中球及びリンパ球の変化、雌で肝細胞の空胞化及び倍数性、肺の白血球浸潤あるいは沈殿物がみられたが、睪丸の変性や臓器重量の変化はどの群でも認めなかった¹⁶⁾。この結果から、NOAELは38 mg/kg/dayであった。
- キ) ラット（系統・性別不明）に0、700 mg/m³を2ヶ月間（2時間/日）、0、100 mg/m³を5ヶ月間（4時間/日）吸入させた結果、700 mg/m³群では3/6匹が死亡し、生存ラットで体温低下、呼吸数・体重の減少、血液成分の変化、小動脈を含む動脈の透過性亢進、心筋・腎臓の脂肪変性及び顆粒変性、気管・肺の炎症がみられた。また、100 mg/m³群では1/20匹が死亡し、生存ラットでは700 mg/m³群と同様の影響がみられた¹⁷⁾。

③ 生殖・発生毒性

- ア) Wistar ラット雄45匹、DA ラット雄120匹、MF1 マウス雄45匹を1群とし、本物質の塩酸塩0、400 mg/kg/day（本物質換算）を13週間混餌投与した結果、400 mg/kg/day群の両種のラットで体重増加の抑制、摂餌量の減少、睪丸重量の減少に有意差を認め、睪丸で変性、生殖細胞の喪失、萎縮症を認めたが、マウスでこれらの影響は認めなかった。血漿及び睪丸中の本物質濃度はラットよりもマウスで低かったことから、この濃度差がラットとマウスでみられた感受性の違いの原因と考えられた¹⁸⁾。

上記や②中・長期毒性で示したように、本物質（塩酸塩）のラットへの投与により睪丸（精子）への影響が種々の実験で認められているが、概ね、体重増加の抑制などを認めた用量以上の比較的高用量で睪丸への影響が発生している。

- イ) FDRL ラット雌雄各30匹を1群とし、本物質の塩酸塩0、15、50、100、150 mg/kg/day（本物質換算）をF₀世代に2年間混餌投与して6回出産させた六世代試験の結果、4、5回目の交配時に150 mg/kg/day群で軽度の受胎率の低下がみられ、100 mg/kg/day以上の群で胎仔及び仔の生存率の低下、仔の成長率の低下がみられた¹⁵⁾。しかし、2年後の実験終了時にF₀世代の50、150 mg/kg/day群で睪丸萎縮の発生率に有意な増加を認めたものの、100 mg/kg/day群で有意差を認めなかったこと、同程度の受胎率は15、50 mg/kg/day群の3回目の交配時にもみられたことから、生殖能力との関係は明らかではなかった。

ウ) Wistar 雌 15 匹を 1 群とし、0、1.8、3.6、18、36 mg/kg/day を妊娠 8 日目から 14 日目まで飲水投与した結果、36 mg/kg/day 群の母ラットで体重減少がみられ、投与後の数時間、流涎や鼻汁、軽度の運動失調もみられた。18 mg/kg/day 群の母ラット 1 匹で胎仔 3 匹に奇形がみられた以外には、すべての群で奇形の発生はなかった¹⁹⁾。この結果から、NOEL は 36 mg/kg/day であった。

エ) Long Evans ラット及び NMRI マウスの雌各 25 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩 0、10、30、100 mg/kg/day (本物質換算) を妊娠 6 日目から 15 日目まで混餌投与した結果、100 mg/kg/day 群のラットで胎盤重量、胎仔体重の有意な減少を認めたが、これらの変化は母ラットの体重減少に伴うものであった。ラットではこれら以外の影響はみられず、奇形の発生もなかった。また、マウスでは母仔ともにすべての群で影響を認めなかった²⁰⁾。この結果から、NOAEL はラットで 30 mg/kg/day、マウスで 100 mg/kg/day であった。

④ ヒトへの影響

ア) ゴム及びプラスチック産業で使用される化学物質の皮膚への影響を少なくとも 15 人以上のボランティアで検討した結果、本物質の 25% 水溶液による 48 時間のパッチテストでは、3% の被験者で強い刺激性が認められたが、52% では軽度の刺激であり、45% で刺激は認められなかった。しかし、2 週間後のチャレンジでは 13% の被験者で感作性に陽性反応がみられたことから、本物質は軽度の感作性を有すると考えられた²¹⁾。一方、ゴム手袋等のゴム製品で接触性皮膚炎を発症した農業従事者に対するパッチテストでは、本物質は陰性の結果であった²²⁾。

イ) 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結果、1 時間後には収縮期血圧及び拡張期血圧が用量に依存した有意な上昇を示し、心拍数のわずかな減少がみられたが、2.5 mg/kg 投与ではこれらの影響はみられなかった。また、血漿中の本物質濃度は動脈血圧上昇と密接な関係にあり、0.7~0.8 µg/L で有意な血圧上昇効果を持つと見積もられた。この他、血糖値、血清カリウム濃度への影響はなかったが、遊離脂肪酸のわずかな上昇が 10 mg/kg の投与でみられた¹⁾。

ウ) 事故で本物質に暴露 (濃度不明) された労働者で、眩暈、傾眠、不安及び心配、吐き気がみられており、うち 1 人では呂律が回らなくなり、嘔吐、瞳孔散大がみられた。なお、事故後に測られた大気中濃度は 16~41 mg/m³ で、この濃度で症状を訴える労働者はいなかったが、サンプリング時間や場所等の詳細は報告されていない²³⁾。

エ) 本物質は人工甘味料シクラメートの主要代謝物であり、WHO (1982) はヒトではシクラメートの約 37% が吸収され (代謝はされない)、消化管に残存した 63% のうち 30% が腸内細菌の作用によって本物質に変換されると仮定し、ラットの睾丸に対する影響に着目して設定された NOAEL 100 mg/kg/day をもとにして、シクラメートの一日許容摂取量 (ADI) 0~11 mg/kg が設定されている²⁴⁾。EU の食品科学委員会は本物質への変換率を見直し、シクラメートの ADI を 7 mg/kg/day とした²⁵⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がん性の評価

国際的に主要な機関による本物質の発がん性の評価については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による対象物質の発がん性評価一覧

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (1987 年)	3 ヒトに対する発がん性については分類できない。
EU	EU	— 評価されていない。
USA	EPA	— 評価されていない。
	ACGIH (1996 年)	A4 ヒトに対する発がん性物質として分類できない。
	NTP	— 評価されていない。
日本	日本産業衛生学会	— 評価されていない。
ドイツ	DFG	— 評価されていない。

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、ネズミチフス菌^{26,27)}、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)²⁸⁾ で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、カンガルーラット腎細胞で染色体異常²⁹⁾、シリアンハムスター胚細胞 (SHE) で形質転換³⁰⁾ を誘発し、ヒトリンパ球では姉妹染色分体交換を誘発したが³¹⁾、染色体異常は頻度のわずかな増加がみられた程度であった³²⁾。また、ラット初代培養肝細胞での不定期 DNA 合成は誘発されなかった²⁸⁾。

in vivo 試験系では、マウス及びチャイニーズハムスターの宿主経路試験で遺伝子突然変異は誘発されなかったが³³⁾、マウススポット試験で弱い遺伝子突然変異性を示し³⁴⁾、マウスで優性致死突然変異も報告されている³⁵⁾。チャイニーズハムスター及びヒツジ胎仔の白血球^{36,37)} 及びラット骨髄細胞では染色体異常が誘発されたが³⁸⁾、チャイニーズハムスター及びヒツジ胎仔の骨髄細胞^{37,39)}、ラットの白血球⁴⁰⁾では誘発されなかった。また、マウスでは精原細胞期に本物質の暴露を受けた場合に精母細胞で染色体異常は誘発されなかったが⁴¹⁾、ラットでは短時間の暴露を受けた後、精原細胞で染色体異常が誘発された³⁸⁾。また、ショウジョウバエでは体細胞突然変異、体細胞組換え、伴性劣性突然変異、遺伝性転座、異数性の誘発はみられなかった³³⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

ASH-CS1 マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩 0、0.03、0.1、0.3%の濃度で餌に混ぜて 80 週間投与した結果、投与に関連した腫瘍の増加はみられなかった¹⁶⁾。

Wistar ラット雌雄 48 匹を 1 群とし、雄に 0、24、82、300 mg/kg/day、雌に 0、35、120、440 mg/kg/day の本物質の塩酸塩を 2 年間混餌投与した結果、投与に関連した腫瘍の増加はみられなかった¹⁴⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

本物質の知見は得られなかったが、人工甘味料としてシクラメート類を摂取した疫学調査例がある。

コーヒー、紅茶を愛飲する白人女性を対象として、シクラメート類（本物質を含むかは不明）の使用状況と膀胱がんとの関連性を検討した疫学調査で、コーヒー愛飲者（122 症例、対照群 349 人）のシクラメート類の使用は、9 症例、対照群 22 人で、オッズ比は 1.2（95%信頼区間 0.5～2.6）であった。また、紅茶愛飲者（98 症例、対照群 281 人のシクラメート類の使用は、8 症例、対照群 20 人で、オッズ比は 1.2（同 0.5～2.7）であった。コーヒー及び紅茶の愛飲者は重なっておらず、両方でシクラメート類の使用による膀胱がんの過剰発症はみられなかった⁴²⁾。

(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。

経口暴露については、中・長期毒性オ) のラットの試験から得られた NOAEL 15 mg/kg/day（体重増加の抑制）信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

吸入暴露については信頼性のあるデータが得られず、無毒性量等の設定はできなかった。

② リスク評価の結果

表 3.3 経口暴露による健康リスク（MOE の算定）

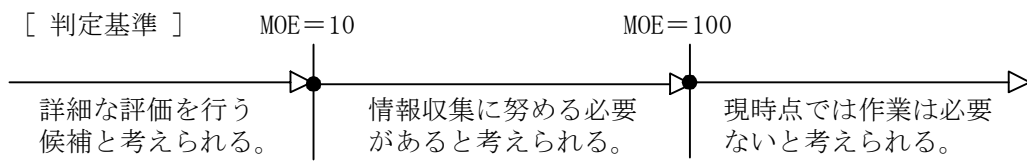
暴露経路・媒体		平均暴露量	予測最大暴露量	無毒性量等	MOE
経口	公共用水域 淡水・食物	—	—	15 mg/kg/day ラット	—
	公共用水域 淡水・食物	4 µg/kg/day 未満	4 µg/kg/day		380

経口暴露については、公共用水域淡水・食物を摂取すると仮定した場合、平均暴露量は 4 µg/kg/day 未満、予測最大暴露量は 4 µg/kg/day であった。無毒性量等 15 mg/kg/day と予測最大暴露量から、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 380 となる。

従って、本物質の経口暴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。

吸入暴露については、無毒性量等が設定できず、暴露量も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。本物質の届出事業所からの PRTR 排出量は主として大気中に排出されており、環境中では一部大気中に分配されると予測されているため、当面は PRTR 排

出量の推移を見守ることが考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

生態リスクの初期評価として、水生生物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) 生態毒性の概要

本物質の水生生物に対する影響濃度に関する知見の収集を行い、その信頼性を確認したもののについて生物群、毒性分類別に整理すると表 4.1 のとおりとなる。

表 4.1 生態毒性の概要

生物種	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	暴露期間 [日]	信頼性			Ref. No.
								a	b	c	
藻類		○	3,200	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(AUG)	3	○			1)
		○	5,700	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)*	3	○			1)
	○		14,300	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(AUG)	3	○			1)
	○		34,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)*	3	○			1)
甲殻類		○	1,600	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	○			1)
	○		36,300	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	○			1)
魚類	○		33,400	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	○			1)
	○		>=100,000**	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	○			1)
その他	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

太字の毒性値は、PNEC 算出の際に参照した知見として本文で言及したもの、下線を付した毒性値は PNEC 算出の根拠として採用されたものを示す。

信頼性) a : 毒性値は信頼できる値である、b : ある程度信頼できる値である、c : 毒性値の信頼性は低いあるいは不明
 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(植物)、成長(動物)、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: AUG (Area Under Growth Curve) 生長曲線下の面積により求めた結果、RATE 生長速度より求めた結果

*)文献 1) をもとに、試験時の設定濃度を用いて 0-72 時間の毒性値を再計算したもの²⁾。

**pH 調整(中和)した試験液による結果

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて、信頼できる知見のうち生物群ごとに値の最も低いものを整理し、そのうち最も低い値に対して情報量に応じたアセスメント係数を適用することにより、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値については、藻類では *Pseudokirchneriella subcapitata* に対する生長阻害の速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) が 34,000 μg/L、甲殻類では *Daphnia magna* に対する遊泳阻害の 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) が 36,300 μg/L、魚類では *Oryzias latipes* に対する 96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) が 33,400 μg/L であった。急性毒性値について 3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) の信頼できる知見が得られたため、アセスメント係数として 100 を用いることとし、上記の毒性値のうち、最も低い値 (魚類の 33,400 μg/L) にこれを適用することにより、急性毒性値による PNEC として 330μg/L が得られた。

慢性毒性値については、藻類では *Pseudokirchneriella subcapitata* に対する生長阻害の速度法

による72時間無影響濃度（NOEC）が5,700 µg/L、甲殻類では *Daphnia magna* に対する繁殖阻害の21日間無影響濃度（NOEC）が1,600 µg/Lであった。慢性毒性値について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、アセスメント係数として100を用いることとし、上記のうち最も低い値（甲殻類の1,600 µg/L）にこれを適用することにより、慢性毒性値によるPNECとして16 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をアセスメント係数100で除した16 µg/Lを採用する。

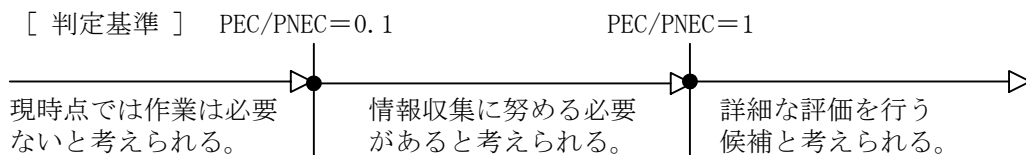
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

媒体		平均濃度	最大値濃度（PEC）	PNEC	PEC/ PNEC 比
水質	公共用水域・淡水	0.01µg/L未満（2002）	0.22µg/L程度（2002）	16 µg/L	0.01
	公共用水域・海水	0.01µg/L未満（2002）	0.01µg/L未満（2002）		<0.0006

注)：1) 環境中濃度での（）内の数値は測定年を示す。

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、平均濃度で見ると淡水域では0.01µg/L未満、海水域では0.01 µg/L未満であり、検出下限値未満であった。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0.22µg/L程度、海水域では0.01 µg/L未満であった。

予測環境中濃度（PEC）と予測無影響濃度（PNEC）の比は、淡水域では0.01、海水域では0.0006未満となり、現時点では作業は必要ないと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 化学大辞典編集委員会 (1963) : 化学大辞典 (縮刷版)、4、共立出版、p.207.
- 2) LIDE, D.R., ed. (2002-2003) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 83rd ed., Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, p. 3-119.
- 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, p.191.
- 4) HANSCH, C., LEO, A., and HOEKMAN, D. (1995) *Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants*, Washington DC, ACS Professional Reference Book, p.24.
- 5) BUDAVARI, S., ed. (1996) *The Merck Index*, 12th ed., Whitehouse Station, Merck & Co.
- 6) 通産省公報 (1979.12.25)
- 7) 製品評価技術基盤機構、既存化学物質安全性点検データ、0260
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v1.91
- 9) 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, p.xiv.
- 10) 経済産業省(2003) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値.
- 11) 化学工業日報社(2003) : 14303 の化学商品

(2) 暴露評価

- 1) 環境省環境リスク評価室、(社) 環境情報科学センター(2003) : PRTR データ活用環境リスク評価支援システム 2.0
- 2) (独) 国立環境研究所 (2004) : 平成 15 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書
- 3) (財) 日本食品分析センター (2004) : 平成 15 年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書 (環境省請負調査)
- 4) 環境省水環境部水環境管理課 (2002) : 平成 13 年度要調査項目測定結果
- 5) 環境庁環境保健部保健調査室 (1984) : 昭和 59 年版化学物質と環境

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Eichelbaum, M., J.H. Hengstmann, H.D. Rost, T. Brecht and H.J. Dengler (1974) : Pharmacokinetics, cardiovascular and metabolic actions of cyclohexylamine in man. *Arch. Toxikol.* 31: 243-263.
- 2) Bopp, B.A., R.C. Sonders and J.W. Kesterson (1986): Toxicological aspects of cyclamate and cyclohexylamine. *Crit. Rev. Toxicol.* 16: 213-306.
- 3) Carswell, T.S. and H.L. Morrill (1937): Cyclohexylamine and Dicyclohexylamine. *Ind. End. Chem.* 29: 1247-1251.
- 4) Pitkin, R.M., W.A. Reynolds and L.J. Filer (1969): Cyclamate and cyclohexylamine: transfer across the hemochorial placenta. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 132: 993-995.

- 5) Renwick, A.G. and R.T Williams (1972): The metabolites of cyclohexylamine in man and certain animals. *Biochem. J.* 129: 857-867.
- 6) Kurebayashi, H., A. Tanaka and T. Yamaha (1979): Oxidative deamination of cyclohexylamine and its homologs by rabbit liver microsomes. *Biochem. Pharmacol.* 28: 1719-1726.
- 7) Roberts, A. and A.G. Renwick (1989): The pharmacokinetics and tissue concentrations of cyclohexylamine in rats and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 98: 230-242.
- 8) Leahy, J.S., T. Taylor and C.J. Rudd (1967): Cyclohexylamine excretors among human volunteers given cyclamate. *Food Cosmet. Toxicol.* 5: 4-6.
- 9) Drasar, B.S., A.G. Renwick and R.T. Williams (1972): The role of the gut flora in the metabolism of cyclamate. *Biochem. J.* 129: 881-890.
- 10) U.S. National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 11) 後藤稠, 池田正之, 原一郎編 (1994): 産業中毒便覧 (増補版), 医歯薬出版.
- 12) Gaunt, I.F., M. Sharratt, P. Grasso, A.B. Lansdown and S.D. Gangolli (1974): Short-term toxicity of cyclohexylamine hydrochloride in the rat. *Food Cosmet. Toxicol.* 12: 609-624.
- 13) Mason, P.L. and G.R. Thompson (1977): Testicular effects of cyclohexylamine hydrochloride in the rat. *Toxicology.* 8: 143-156.
- 14) Gaunt, I.F., J. Hardy, P. Grasso, S.D. Gangolli and K.R. Butterworth (1976): Long-term toxicity of cyclohexylamine hydrochloride in the rat. *Food Cosmet. Toxicol.* 14: 255-267.
- 15) Oser, B.L., S. Carson, G.E. Cox, E.E. Vogin and S.S. Steinberg (1976): Long-term and multigeneration toxicity studies with cyclohexylamine Hydrochloride. *Toxicology.* 6: 47-65.
- 16) Hardy, J., I.F. Gaunt, J. Hooson, R.J. Hendy and K.R. Butterworth (1976): Long-term toxicity of cyclohexylamine hydrochloride in mice. *Food Cosmet. Toxicol.* 14: 269-276.
- 17) Lomonova, G.V. (1963): Toxicity of cyclohexylamine and dicyclohexylamine. *Gig. Trud. Prof. Zabol.* 24: T96-98.
- 18) Roberts, A., A.G. Renwick, G. Ford, D.M. Creasy and I. Gaunt (1989): The metabolism and testicular toxicity of cyclohexylamine in rats and mice during chronic dietary administration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 98: 216-229.
- 19) Omori, Y., T. Kuwamura, S. Tanaka and S. Nalaura (1970): Experimental studies on cyclohexylamine in relation to congenital anomalies. *EMS Newsl.* 3: 30.
- 20) Lorke, D. and L. Machermer (1983): The effect of cyclohexylamine on the embryo following oral administration to mice and rats. *Toxicol. Lett.* 17: 137-143.
- 21) Mallette, F.S. and E. Von Haam (1952): Studies on the toxicity and skin effects of compounds used in the rubber and plastic industries. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 5: 311-317.
- 22) Beretta, E., R. Zerboni and C. Nava (1988): Dermatite allergica da contatto con gomma. Evidenza di una nuova sensibilizzazione di gruppo a derivati della *p*-fenilendiamina. *Med. Lav.* 79: 482-488.
- 23) Watrous, R.M. and H.N. Schulz (1950): Cyclohexylamine, *p*-chloronitrobenzene, 2-aminopyridine: toxic effects in industrial use. *Ind. Med. Surg.* 19: 317-320.

- 24) IPCS (1982): Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO food additives series 17. Calcium cyclamate, sodium cyclamate and cyclohexylamine.
- 25) Scientific Committee on Food (2000): Revised opinion on cyclamic acid and its sodium and calcium salts. European commission. Health & consumer protection directorate-general.
- 26) 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.
- 27) Mortelmans, K., S. Haworth, T. Lawlor, W. Speck, B. Tainer and E. Zeiger (1986): *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ. Mol. Mutag.* 8: 1-119.
- 28) Brusick, D., M. Cifone, R. Young and S. Benson (1989): Assessment of the genotoxicity of calcium cyclamate and cyclohexylamine. *Environ. Mol. Mutag.* 14: 188-199.
- 29) Green, S., K.A. Palmer and M.S. Legator (1970): *In vitro* cytogenetic investigation of calcium cyclamate, cyclohexylamine and triflupromazine. *Food Cosmet. Toxicol.* 8: 617-623.
- 30) Casto, B.C. (1981): Detection of chemical carcinogens and mutagens in hamster cells by enhancement of adenovirus transformation. In: Mishra, N., Dunkel, V. & Mehlman, I., eds, *Advances in Modern Environmental Toxicology*, Vol. 1, Princeton, NJ, Senate Press. 241-271.
- 31) Wolff, S. (1983): Sister chromatid exchange as a test for mutagenic carcinogens. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 407: 142-153.
- 32) Stoltz, D.R., K.S. Khera, R. Bendall and S.W. Gunner (1970): Cytogenetic studies with cyclamate and related compounds. *Science.* 167: 1501-1502.
- 33) IARC (1999) : IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol.73.
- 34) Fahrig, R. (1982): Effects in the mammalian spot test: Cyclamate versus saccharin. *Mutat. Res.* 103: 43-47.
- 35) Petersen, K.W., M.S. Legator and F.H.J. Figge (1972): Dominant-lethal effects of cyclohexylamine in C57BL/FE mice. *Mutat. Res.* 14: 126-129.
- 36) Van Went-de Vries, G.F., J. Freudenthal, A.M. Hogendoorn, M.G.T. Kragten and L.G. Gramberg (1975): *In vivo* chromosome damaging effect of cyclohexylamine in the Chinese hamster. *Food. Cosmet. Toxicol.* 13: 415-418.
- 37) Turner, J.H. and D.L. Hutchinson (1974): Cyclohexylamine mutagenicity: An *in vivo* evaluation utilizing fetal lambs. *Mutat. Res.* 26: 407-412.
- 38) Legator, M.S., K.A. Palmer, S. Green and K.W. Petersen (1969): Cytogenetic studies in rats of cyclohexylamine, a metabolite of cyclamate. *Science.* 165: 1139-1140.
- 39) Brewen, J.G., F.G. Pearson, K.P. Jones and H.E. Luippold (1971): Cytogenetic effects of cyclohexylamine and N-OH-cyclohexamine on human leukocytes and Chinese hamster bone marrow. *Nature New Biol.* 230: 15-16.
- 40) Mostardi, R.A., R. Keller and R. Koo (1972): Cytogenetic studies of cyclohexylamine, a metabolite of cyclamate. *Ohio J. Sci.* 72: 313-318.
- 41) Cattanaach, B.M. and C.E. Pollard (1971): Mutagenicity tests with cyclohexylamine in the mouse. *Mutat. Res.* 12: 472-474.

42) Simon, D., S. Yen and P. Cole (1975): Coffee drinking and cancer of the lower urinary tract. J. Natl. Cancer Inst. 54: 587-591.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) 環境庁 (1998) : 平成 9 年度 生態影響試験実施事業報告
- 2) (独) 国立環境研究所 (2004) : 平成 15 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書