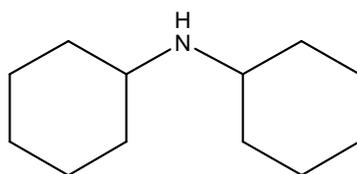


[9] ジシクロヘキシルアミン

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： ジシクロヘキシルアミン
 (別の呼称： *N*-シクロヘキシルシクロヘキサミン、ドデカヒドロジフェニルアミン)
 CAS 番号： 101-83-7
 化審法官報公示整理番号： 3-2259 及び 3-2686
 化管法政令番号：
 RTECS 番号： HY4025000
 分子式： $C_{12}H_{23}N$
 分子量： 181.32
 換算係数： 1 ppm = 7.42 mg/m³ (気体、25)
 構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は淡いアミン臭を持つ無色の液体である¹⁾。

融点	-0.1 ^{2),3),4)}
沸点	256 (分解、760 mmHg) ²⁾ 、 255.8 (760 mmHg) ³⁾ 、256 (分解) ⁴⁾
密度	0.9123 g/cm ³ (20) ²⁾
蒸気圧	0.0338 mmHg (=4.5 Pa) (25) ⁵⁾
分配係数(1-オクタノール/水) (log Kow)	4.4 (KOWWIN ⁶⁾ により計算)
解離定数(pKa)	10.4 ^{2),3)}
水溶性(水溶解度)	800 mg/L (25) ⁴⁾

(3) 環境運命に関する基本的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

<p>生物分解性</p> <p><u>好氣的分解</u> (分解性が良好と判断される物質⁷⁾)</p> <p>分解率： BOD 76.9%、TOC 88.6%、GC 100% (試験期間： 2 週間、被験物質濃度： 100 mg/L、活性汚泥濃度： 30 mg/L)⁸⁾</p>
<p>化学分解性</p> <p><u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u></p> <p>反応速度定数： $130 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁹⁾により計算)</p> <p>半減期： 0.49 ~ 4.9 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$¹⁰⁾と仮定して計算)</p>

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：460 (BCFWIN¹¹⁾により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：260 (PCKOCWIN¹²⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

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 年度及び平成 16 年度における製造（出荷）及び輸入量は 1,000～10,000t 未満である^{13),14)}。

用 途

本物質の主な用途は防錆剤、ゴム薬品、界面活性剤、染料とされている¹⁵⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は水環境保全に向けた取組のための要調査項目として選定されている。

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

化管法に基づく下水道への排出量及び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	土壌	大気/水/土壌
排出速度（kg/時間）	1,000	1,000	1,000	1,000（各々）
大気	70.1	0.0	0.0	0.2
水域	11.9	98.6	1.3	25.7
土壌	17.8	0.0	98.7	73.8
底質	0.2	1.4	0.0	0.4

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

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 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	測定年度	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	$\mu\text{g}/\text{g}$	<0.005	<0.005	<0.005	0.005	0/50	全国	2006	2)	
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	0.02	< 0.01	0.2	0.01	20/47	全国	2001	3)

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	測定年度	文献
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$	<0.01	0.013	<0.01	0.03	0.01	1/3	三重県、 愛媛県、 広島市	2001	3)
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

注：検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す

(4) 人に対するばく露量の推定（一日ばく露量の予測最大量）

公共用水域淡水及び食物の実測値を用いて、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、飲水量及び食事をそれぞれ 15 m^3 、 2 L 及び $2,000\text{ g}$ 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 $0.01\text{ }\mu\text{g/L}$ 程度 (2001)	データは得られなかった データは得られなかった $0.0004\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 程度
	食物 土壌	$0.005\text{ }\mu\text{g/g}$ 未満程度 (2006) データは得られなかった	$0.2\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度 データは得られなかった
	最 大 値	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
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 $0.2\text{ }\mu\text{g/L}$ 程度 (2001)	データは得られなかった データは得られなかった $0.008\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 程度
食物 土壌		$0.005\text{ }\mu\text{g/g}$ 未満程度 (2006) データは得られなかった	$0.2\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度 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、公共用水域淡水と食物のデータから算定すると $0.008\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 程度以上 $0.2\text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度であった。

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	0.0004	0.008
食物		<u>0.2</u>	<u>0.2</u>
土壌			
経口ばく露量合計		0.0004+ <u>0.2</u>	0.008+ <u>0.2</u>
総ばく露量		0.0004+ <u>0.2</u>	0.008+ <u>0.2</u>

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

2) 総ばく露量は、吸入ばく露として一般環境大気を用いて算定したものである。

3) () 内の数字は、経口ばく露量合計の算出に用いていない。

(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 0.2 µg/L 程度、海水域では概ね 0.03 µg/L となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.01 µg/L 程度 (2001)	0.2 µg/L 程度 (2001)
海 水	概ね 0.01 µg/L 未満 (2001)	概ね 0.03 µg/L (2001)

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

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

本物質は経口や吸入、皮膚から吸収される¹⁾。

ラットに本物質を吸入させた結果、血中のアミン濃度の増加がみられた。また、ウサギに 85 mg/kg を経口投与、ウサギの耳を本物質溶液中に 3 時間浸漬した結果、アミン濃度の増加は血中ではみられなかったが、尿中でアミン濃度の増加がみられた¹⁾。

ラットに 17.5 mg (約 63~106 mg/kg) を経口投与した結果、3 日間で投与量の 26~44% が未変化体のまま尿中に排泄されたが、その大部分は 24 時間以内に排泄されたものであった¹⁾。

ウサギの皮膚に塗布した結果、吸収されたとした報告がある²⁾。

シクラメートをラットに 8 ヶ月間混餌投与したところ、微量の本物質が排泄されたとした報告があるが³⁾、ラットやヒトではシクラメートの代謝物として本物質は検出されなかったとした報告もある⁴⁾。

本物質は細胞の増殖・分化に關与するスペルミジンの合成を阻害し^{5~8)}、癌細胞を移植したマウスで抗腫瘍作用を認めたとした報告がある⁹⁾。しかし、シクロヘキシルアミンにはスペルミジン合成阻害作用があるが、本物質にはないとも指摘されている¹⁰⁾。その後、本物質を用いた実験でもスペルミジンの合成阻害が認められており^{11, 12, 13)}、本物質の分解(代謝)によるシクロヘキシルアミンの生成も考えられた¹²⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

急性毒性

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	240	mg/kg ¹⁴⁾
ラット	経口	LD ₅₀	373	mg/kg ¹⁵⁾
マウス	経口	LD ₅₀	500	mg/kg ¹⁵⁾
ラット	吸入	LCLo	>1,400	mg/m ³ (6hr) ¹⁴⁾
ウサギ	吸入	LCLo	>1,400	mg/m ³ (6hr) ¹⁴⁾
ウサギ	経皮	LD ₅₀	200<	<316 mg/kg ¹⁴⁾

注：()内の時間はばく露時間を示す。

本物質は眼、皮膚、気道に対して腐蝕性を示し、蒸気を吸入すると肺水腫を起こすことがある。吸入すると咽頭痛、咳、灼熱感、息切れ、息苦しさ、経口摂取では灼熱感、腹痛、ショック又は虚脱を生じ、眼や皮膚に付くと痛み、発赤、熱傷を生じる¹⁶⁾。

中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、20、40、80、160 mg/kg/day を 2 週間

強制経口投与した結果、160 mg/kg/day 群の雄 2 匹、雌 4 匹が死亡した。80 mg/kg/day 群で死亡はなかったが、雌雄で流涎、雌で体重増加の抑制を認め、40 mg/kg/day 群でも流涎がみられた。なお、剖検時の所見や臓器重量に影響はみられなかった¹⁷⁾。この結果から、NOAEL は 20 mg/kg/day であった。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5～13 匹を 1 群とし、0、20、70、200 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与した結果、200 mg/kg/day 群の雌雄各 8 匹が死亡し、剖検では死亡した雄 1 匹で広汎な心筋変性がみられたが、他のラットでは同様の変化はみられず、他の器官にも異常はなかった。200 mg/kg/day 群の雌雄で流涎や痙攣、姿勢の異常、散瞳、呼吸異常、異常発声などの神経症状がみられ、70 mg/kg/day 群の雌雄で流涎、雄で痙攣を認めた。また、200 mg/kg/day 群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、雌で白血球数の増加や雌雄で副腎重量の増加がみられた。本物質には交感神経終末におけるノルアドレナリンの再吸収阻害作用が認められており、上記の一般状態の変化や死亡の原因は交感神経の過剰な興奮によるものと考えられた¹⁸⁾。この結果から、NOAEL は 20 mg/kg/day であった。

ウ) Sprague-Dawley ラット雄 12 匹を 1 群とし、0、20、40、80 mg/kg/day を 49 日間強制経口投与した結果、80 mg/kg/day 群で体重増加の抑制を認めた¹⁷⁾。この結果から、NOAEL は 40 mg/kg/day であった。

エ) ラット及びマウス(系統等不明)に 110 mg/m³を 30 日間(2 時間/日)吸入させた結果、ラットでは 1 週目に嗜眠の増加を認め、肝臓及び腎臓でジストロフィー性の変化がみられたが、血液成分やプロトロンビン時間、臓器重量に影響はなかった。マウスでは一般状態や組織等に影響はなく、ばく露期間の終了後に行った遊泳試験結果にも異常はなかった¹⁹⁾とした報告がある。

生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5～13 匹を 1 群とし、0、20、70、200 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与した結果、70 mg/kg/day 以上の群で卵巣重量の減少を認めたが、組織への影響はなく、精巣への影響もなかった¹⁸⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄 12 匹を 1 群とし、0、20、40、80 mg/kg/day を交尾前 14 日から雄に 49 日間、雌には哺育 3 日目まで強制経口投与した結果、80 mg/kg/day 群の雌 2 匹が死亡し、雌雄で体重増加の抑制を認めた。80 mg/kg/day 群で死産仔数の有意な増加と出生仔数及び出生率の有意な減少を認め、哺育異常(仔集め不良)がみられて仔の 4 日生存率は有意に低く、0、4 日目の新生仔体重も有意に低かった。しかし、卵巣の組織や黄体数、着床率、出産率等に影響はなく、雄では体重増加の抑制によって精巣相対重量の有意な増加を示した以外には、生殖器の組織や精子数等に影響はなかった。また、奇形等の発生増加もなかった¹⁷⁾。この結果から、NOAEL は雌及び新生仔で 40 mg/kg/day、雄で 80 mg/kg/day であった。

ヒトへの影響

- ア) 本物質に対する職業ばく露の経験では、50 ppm (388 mg/m³) に60分間ばく露されると重度の中毒症状を引き起こし、40 ppm (302 mg/m³) でもばく露が長引けば疾病症状の原因となる。20 ppm (151 mg/m³) 以上の濃度は労働環境として十分な条件ではない²⁰⁾。
- イ) 本物質は有毒であり、経口致死量は50～500 mg/kg程度で、体重70 kgの場合、小さじ1杯から1オンス(28 g)に相当する²¹⁾。

(3) 発がん性

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	-

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²²⁻²⁶⁾、大腸菌²⁶⁾で遺伝子突然変異を誘発しなかった。S9添加、無添加のチャイニーズハムスター肺細胞(CHL)²⁷⁾及びS9無添加のヒトリンパ球²⁸⁾で染色体異常を誘発したが、S9無添加の大腸菌でDNA傷害²⁹⁾、ヒト子宮癌細胞(Hela S3)でDNA合成阻害²⁹⁾、ラット肝細胞で粗面小胞体の脱顆粒²⁹⁾を誘発しなかった。また、S9添加の有無にかかわらずヒト肺細胞(W1-38)、ヒト肝細胞(Chang liver)、シリアンハムスター腎細胞(BHK-21 C13)で細胞形質転換を誘発しなかった²²⁾。

in vivo 試験系では、マウスで実施したテトラゾリウム還元試験の結果は陽性であったが、皮下移植試験、皮脂腺試験は陰性の結果であった²²⁾。

実験動物に関する発がん性の知見

ラット雌雄各25匹(系統不明)を1群とし、30 mg(約120 mg/kg)の皮下投与を繰り返したところ、8週間後に投与部位で壊死が生じたため、混餌投与に変更して約25 mgを52週間

(6日/週)投与した結果、多くが肺炎で死亡し、21ヵ月後には16匹の生存であったが、そのうちの1匹で肝腫瘍、22.5ヵ月後の1匹で大網の肉腫がみられた³⁰⁾。

ラット雄17匹、雌13匹(系統不明)を1群とし、本物質の亜硝酸塩約30mgを12ヵ月間(6日/週)混餌投与した結果、17ヵ月後に腸間膜の肉腫が1匹にみられた³⁰⁾。

D系マウス雄22匹、雌35匹を1群とし、約1.3mg(約65mg/kg)を11~12.5ヵ月間毎日皮下投与した結果、12ヵ月以上生存したマウス15匹中の4匹で投与部に肉腫の発生がみられた³⁰⁾。

D系マウス雄31匹、雌23匹を1群とし、本物質の亜硝酸塩約1mgを12~13ヵ月間毎日皮下投与した結果、12ヵ月以上生存したマウス23匹中の5匹で腫瘍の発生(2匹で肝細胞腺腫、1匹で肺の乳頭状嚢胞腺腫、1匹で肺の乳頭状腺腫、1匹で肝臓の海綿状血管腫)がみられた³⁰⁾。

ラット雄34匹、雌22匹(系統不明)を1群とし、本物質の亜硝酸塩約10mgを毎週皮下投与した結果、12ヵ月以上生存したラット31匹中の7匹で多様な部位に腫瘍の発生がみられた³⁰⁾。

Wistarラット雄20匹を1群とし、0、14.2mg/kg/dayの本物質の亜硝酸塩を生涯にわたって混餌投与した結果、いずれの群にも腫瘍の発生はなく、上記の一連の実験結果を実証することはできなかった。また、5、10、10mg/kg/dayを各1匹のイヌに生涯にわたって混餌投与した実験でも腫瘍の発生はなかった³¹⁾。

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

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 20mg/kg/day(流涎や痙攣)を試験期間が短いことから10で除した2mg/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、無毒性量等の設定はできなかった。

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・食物	-	-	2 mg/kg/day	ラット	-
	公共用水域淡水・食物	0.0004 µg/kg/day 程度以上 0.2 µg/kg/day 未満程度	0.008 µg/kg/day 程度以上 0.2 µg/kg/day 未満程度			1,000 ~ 25,000

経口ばく露については、公共用水域淡水・食物を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量は 0.0004 µg/kg/day 程度以上 0.2 µg/kg/day 未満程度、予測最大ばく露量は 0.008 µg/kg/day 程度以上 0.2 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 2 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 1,000 超 25,000 となる。

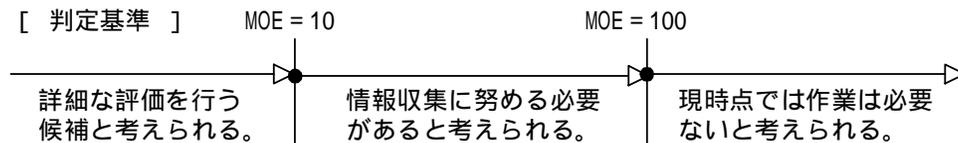
従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

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	-	-	-	-	-
	室内空気	-	-			-

吸入ばく露については、無毒性量等が設定できず、ばく露濃度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。

なお、本物質の大気中での半減期は 0.49 ~ 4.9 時間であるが、大気中に排出された場合にはそのほとんどが大気に分配されると予測されており、環境中への排出量も不明であることから、吸入ばく露による健康リスクの評価に向けて知見収集等を行う必要性について検討する必要があると考えられる。



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			2,030	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3) *3
			2,200	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (AUG)	3	A	B*1	2)
			9,100*1	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	3	A	B*1	2)
			>19,400	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	3) *3
甲殻類			49	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
			8,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B*2	A	2)
魚類			12,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
その他			-	-	-	-	-	-	-	-

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

GRO (Growth)：生長（植物）、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る方法（面積法）

RATE：生長速度より求める方法（速度法）

*1 原則として速度法から求めた値を採用しているため採用の可能性は「B」とし、PNEC 導出の根拠としては用いない

*2 データのバラツキが大きいため、試験の信頼性を「B」とした。

*3 文献 2)をもとに、試験時の実測濃度を用いて速度法により 0-72 時間の毒性値を再計算したものを掲載

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、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

環境庁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 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。設定試験濃度は 0、1.0、2.2、4.6、10、22 mg/L (公比 2.2) であった。被験物質の実測濃度は、試験終了時において設定濃度の 77~90%であったため、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。速度法による 72 時間半数影響濃度(EC₅₀)は 19,400 µg/L 超、72 時間無影響濃度 (NOEC) は 2,030 µg/L であった³⁾。なお、面積法による毒性値の中にはさらに小さいものもあったが、本初期評価では原則として生長速度から求めた値を採用している。

2) 甲殻類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No. 20X(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。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 0、4.6、10、22、46、100 mg/L (公比 2.2) であった。試験用水には脱塩素水道水(硬度 55.2mg/L as CaCO₃) が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験開始時、終了時においてそれぞれ設定濃度の 77~82%、83~87% であった。48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は実測濃度(試験開始時と終了時の幾何平均値)に基づき 8,000 µg/L であった。なお、EC₅₀ の 95% 信頼区間が 3,700 ~ 18,000 µg/L であることから、試験の信頼性は「B」とした。

また、環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No. 211 (1997 年 4 月提案)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(週 3 回換水)で行われ、設定試験濃度は 0、0.032、0.10、0.32、1.0、3.2 mg/L (公比 3.2) であった。試験用水には脱塩素水道水(硬度 55.2 mg/L as CaCO₃) が用いられた。被験物質の実測濃度は、換水前において設定濃度の 14~110%であったため、毒性値の算出には実測濃度(時間加重平均値)が用いられた。21 日間無影響濃度 (NOEC) は 49 µg/L であった。

3) 魚類

環境庁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(48 時間換水)で行われ、設定試験濃度は 0、4.6、10、22、46、100 mg/L (公比 2.2) であった。試験用水として脱塩素水(硬度 55.2 mg/L as CaCO₃) が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験開始時と 48 時間後(換水前)においてそれぞれ設定濃度の 76~81%、80~81% であった。96 時間半数致死濃度(LC₅₀) は実測濃度(試験開始時と 48 時間後の算術平均値)に基づき 12,000 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>	生長阻害 ; 72 時間 EC ₅₀	19,400 µg/L 超
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	遊泳阻害 ; 48 時間 EC ₅₀	8,000 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	12,000 µg/L

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

これらの毒性値のうち最も小さい値（甲殻類の 8,000 $\mu\text{g/L}$ ）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 80 $\mu\text{g/L}$ が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害；72 時間 NOEC	2,030 $\mu\text{g/L}$
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	繁殖阻害；21 日間 NOEC	49 $\mu\text{g/L}$

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 つの毒性値のうち小さい方の値（甲殻類の 49 $\mu\text{g/L}$ ）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 0.49 $\mu\text{g/L}$ が得られた。

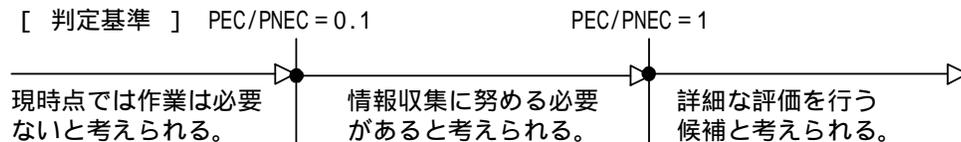
本物質の PNEC としては、甲殻類の慢性毒性値から得られた 0.49 $\mu\text{g/L}$ を採用する。

(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	0.01 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2001)	0.2 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2001)	0.49 $\mu\text{g/L}$	0.4
公共用水域・海水	概ね0.01 $\mu\text{g/L}$ 未満 (2001)	概ね0.03 $\mu\text{g/L}$ (2001)		0.06

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は 0.01 $\mu\text{g/L}$ 程度、海水域では概ね 0.01 $\mu\text{g/L}$ 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) は淡水域では 0.2 $\mu\text{g/L}$ 程度、海水域では概ね 0.03 $\mu\text{g/L}$ となった。

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 0.4、海水域では 0.06 となるため、情報収集に努める必要があると考えられる。

本物質については、生産量・輸入量等の推移や用途についてより正確に把握し、必要に応じて生態影響や環境中濃度の情報を充実させることについて検討する必要があると考えられる。

5 . 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 越後谷悦郎ら 監訳 (1986): 実用化学辞典 朝倉書店: 311-312.
- 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. (2001): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 4) 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).
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.3.12.
- 6) U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.67.
- 7) 通産省公報 (1977.11.30).
- 8) 独立行政法人製品評価技術基盤機構: 既存化学物質安全性点検データ, (http://www.safe.nite.go.jp/japan/Haz_start.html, 2005.12.19 現在).
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.91.
- 10) 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.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, BCFWIN™ v.2.15.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, PCKOCWIN™ v.1.66.
- 13) 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, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/2.htm, 2005.10.2 現在).
- 14) 経済産業省 (2007): 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 16 年度実績)の確報, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html, 2007.4.6 現在).
- 15) 化学工業日報社 (2007): 15107 の化学商品.

(2) ばく露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.3.12.
- 2) (財)日本食品分析センター (2007): 平成 18 年度食事からの化学物質ばく露量に関する調査報告書.
- 3) 環境省水環境部水環境管理課 (2003): 平成 13 年度要調査項目測定結果.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Filov, V.A. (1968): A study of the behavior of cyclohexylamine (CHA) and dicyclohexylamine (DCHA) in the organism. Gig. Tr. Prof. Zabol. 12: 29-33. (in Russian).
- 2) Carswell, T.S. and H.L. Morrill (1937): Cyclohexylamine and Dicyclohexylamine. Ind. Eng. Chem. 29: 1247-1251.
- 3) Prosky, L. and R.G. O'Dell (1971): *In vivo* conversion of ¹⁴C-labeled cyclamate to cyclohexylamine. J. Pharm. Sci. 60: 1341-1343.
- 4) Sonders, R.C. and R.G. Wiegand (1968): Absorption and excretion of cyclamate in animals and man. Toxicol. Appl. Pharmacol. 12: 291.
- 5) Hibasami, H., M. Tanaka, J. Nagai and T. Ikeda (1980): Dicyclohexylamine, a potent inhibitor of spermidine synthase in mammalian cells. FEBS Lett. 116: 99-101.
- 6) Bitonti, A.J., S.E. Kelly and P.P. McCann (1984): Characterization of spermidine synthase from *Trypanosoma brucei brucei*. Mol. Biochem. Parasitol. 13: 21-28.
- 7) Mattila, T., T. Honkanen-Buzalski and H. Poso (1984): Reversible inhibition of bacterial growth after specific inhibition of spermidine synthase by dicyclohexylamine. Biochem. J. 223: 823-830.
- 8) Sindhu, R.K. and S.S. Cohen (1984): Propylamine Transferases in Chinese Cabbage Leaves. Plant Physiol. 74: 645-649.
- 9) Hibasami, H. And H. Ito (1981): Antitumor effect of dicyclohexylammonium sulfate, a potent inhibitor of spermidine, synthase. Gann. 72: 512-516.
- 10) Batchelor, K.W., R.A. Smith and N.S. Watson (1986): Dicyclohexylamine is not an inhibitor of spermidine synthase. Biochem. J. 233: 307-308.
- 11) Boyd, D., S. Bialoski and M.G. Brattain (1987): Effects of difluoromethylornithine and dicyclohexylammonium sulfate on the transformed state of AKR-MCA cells. Cancer Res. 47: 4099-4104.
- 12) Torrigiani, P., D. Serafini-Fracassini and N. Bagni (1987): Polyamine biosynthesis and effect of dicyclohexylamine during the cell cycle of *Helianthus tuberosus* tuber. Plant Physiol. 84: 148-152.
- 13) Moritz, E., S. Seidensticker, A. Gottwald, W. Maier, A. Hoerauf, J.T. Njuguna and A. Kaiser (2004): The efficacy of inhibitors involved in spermidine metabolism in *Plasmodium falciparum*, *Anopheles stephensi* and *Trypanosoma evansi*. Parasitol. Res. 94: 37-48.
- 14) Younger Laboratories Inc. (1977): Toxicological investigation of dicyclohexylamine. NTIS/OTS 0545785.
- 15) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 16) IPCS (1999): International Chemical Safety Cards. 1339. Dicyclohexylamine.
- 17) 化学物質点検推進連絡協議会(1999): ジシクロヘキシルアミンのラットを用いる経口投与簡易生殖毒性試験. 化学物質毒性試験報告. 7: 357-365.
- 18) 化学物質点検推進連絡協議会(1998): ジシクロヘキシルアミンのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験. 化学物質毒性試験報告. 6: 105-116.

- 19) Lomonova, G.V. (1963): On the toxicity of cyclohexylamine and dicyclohexylamine. Gig. Tr. Prof. Zabol. 7: 51-56. (in Russian).
 - 20) Goldblatt, M.W. (1955): Research in industrial health in the chemical industry. Br. J. Ind. Med. 12: 1-20.
 - 21) Gosselin, R.E., H.C. Hodge, R.P. Smith and M.N. Gleason (1976): Clinical toxicology of commercial products, acute poisoning. Williams and Wilkins Co., Baltimore, fourth edition, Vol. 2, pp.139.
 - 22) Purchase, I.F., E. Longstaff, J. Ashby, J.A. Styles, D. Anderson, P.A. Lefevre and F.R. Westwood (1978): An evaluation of 6 short-term tests for detecting organic chemical carcinogens. Br. J. Cancer. 37: 873-903.
 - 23) Anderson, D. and J.A. Styles (1978): The bacterial mutation test. Six tests for carcinogenicity. Br. J. Cancer. 37: 924-930.
 - 24) 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. Mutagen. 8(Suppl 7): 1-119.
 - 25) NTP (1982): Dicyclohexylamine. *Salmonella* Study Overview.
http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm
 - 26) 化学物質点検推進連絡協議会(1998): ジシクロヘキシルアミ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. 6: 117-122.
 - 27) 化学物質点検推進連絡協議会(1998): ジシクロヘキシルアミンのチャイニーズ・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. 6: 123-126.
 - 28) Stoltz, D.R., K.S. Khera, R. Bendall and S.W. Gunner (1970): Cytogenetic studies with cyclamate and related compounds. Science. 167: 1501-1502.
 - 29) Heil, J., G. Reifferscheid, P. Waldmann, G. Leyhausen and W. Geurtsen (1996): Genotoxicity of dental materials. Mutat. Res. 368: 181-194.
 - 30) Pliss, G.V. (1958): Carcinogenic activity of dicyclohexylamine and its nitrite salt. Vopr. Onkol. 4: 659-669. (in Russian).
 - 31) Marhold, J., M. Hub, F. Ruffer and O. Andrysova (1967): On the carcinogenicity of dicyclohexylamine. Neoplasma. 14: 177-180.
- (4) 生態リスクの初期評価
- 1)- : U.S.EPA 「AQUIRE」; 該当なし
 - 2) : 環境庁 (1999) : 平成 10 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