

### 3. 試験実施概要

#### 3.1 表題

1, 3-ビス (アミノメチル) シクロヘキサンのラットを用いた経口投与による急性毒性試験

#### 3.2 試験番号

B041797

#### 3.3 試験目的

1, 3-ビス (アミノメチル) シクロヘキサンをラットに経口投与し, その急性毒性を検討する.

#### 3.4 適用ガイドライン

OECD ガイドライン No. 423, December 17, 2001

#### 3.5 適用 GLP

OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997)

「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」

(厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業局長・環境省総合環境政策局長連名基準, 薬食発第 1121003 号, 平成 15・11・17 製局第 3 号, 環企発第 031121004 号, 平成 15 年 11 月 21 日)

#### 3.6 試験委託者

厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室  
東京都千代田区霞が関一丁目 2 番 2 号

#### 3.7 試験受託者

株式会社三菱化学安全科学研究所  
東京都港区芝二丁目 1 番 30 号

#### 3.8 試験施設

株式会社三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所  
茨城県神栖市砂山 14 番地

#### 3.9 試験責任者

株式会社三菱化学安全科学研究所

## 5. 要約

1,3-ビス(アミノメチル)シクロヘキサンを OECD テストガイドライン (TG) 423 に従って 8~9 週齢の SD 系雌ラット (CrI:CD(SD)) に強制経口投与し, その急性経口毒性を検討した. 投与用量は第 1 回および 2 回投与を 300 mg/kg, 第 3 回投与を 2000 mg/kg とした. 1,3-ビス(アミノメチル)シクロヘキサンを精製水で溶解調製し, 投与前日の夕方から絶食したラットに 10 mL/kg の液量で投与した.

第 3 回投与群の 2000 mg/kg で, 自発運動低下, 眼瞼下垂, 体温低下, 呼吸不整, 緩徐呼吸, 姿勢の異常(腹臥位, 背臥位, うずくまり) がみられ投与第 2 日までに全例が死亡した. 剖検の結果, 前胃および腺胃の赤色化ならびに水腫, 胃および腸管に異常内容物の貯留が認められた. 第 1 回および 2 回投与群の 300 mg/kg では死亡例はなく, 一般状態, 体重および剖検のいずれも被験物質に起因する変化は認められなかった.

本試験条件下における 1,3-ビス(アミノメチル)シクロヘキサンの Globally Harmonized Classification System (GHS) は Category 4 (>300-2000 mg/kg b.w.) に分類された.

## 6. 緒言

1,3-ビス(アミノメチル)シクロヘキサンの毒性情報としては, ラット LD<sub>50</sub> 値が 700 mg/kg で, 強い刺激性を有することが報告[1]されている. 今回, OECD による既存化学物質の安全性点検に係わる毒性調査事業の一環として, OECD TG423 に従いラットの急性毒性試験を行ったので報告する.

ンピュータシステムのプロトコール番号は第1回投与用に B041797\_( \_は空白),  
その後の投与段階には第2回投与を B041797A, 第3回投与を B041797B とした.

## 8. 結果, 考察および結論

### 8.1 一般状態 (Table 1, Appendix 1)

第1回および第2回投与群の 300 mg/kg では死亡はなく, 一般状態にも変化は認められなかった.

第3回投与群の 2000 mg/kg では投与日 (第1日) に1例, 第2日に2例が死亡した. 一般状態の変化として, 投与後10分より自発運動低下および呼吸不整が全例, 30分ではこれに加え眼瞼下垂, 腹臥位あるいは背臥位が全例に認められた. 投与後1および3時間では中等度の自発運動低下, 眼瞼下垂, 緩徐呼吸およびうずくまりが全例で認められた. 投与後6時間では1例 (動物番号 70102) が死亡し, 残り2例は体温低下を示し翌日に死亡した.

### 8.2 体重および体重増加量 (Tables 2 and 3, Appendix 2 and 3)

第1回および2回投与群の 300 mg/kg では, 体重は順調に増加した.

### 8.3 剖検 (Table 4, Appendix 4)

第1回および2回投与群の 300 mg/kg では異常は認められなかった.

死亡動物の剖検では, 前胃および腺胃の赤色化, 水腫, 異常内容物貯留, 腸管に異常内容物貯留が全例に認められた. また, 投与日に死亡した1例は赤色の腹水が認められた.

### 8.4 考察および結論

1,3-ビス (アミノメチル) シクロヘキサンを 300 および 2000 mg/kg の用量で雌ラットに単回経口投与し, その急性毒性変化を検討した.

第3回投与群の 2000 mg/kg で, 自発運動低下, 眼瞼下垂, 体温低下, 呼吸および姿勢の異常がみられ投与第2日までに全例が死亡し, 剖検では胃および腸管に異常所見が認められた. 胃・腸管の変化は被験物質が有する刺激性に起因するものと考えられる [1]. 第1回および2回投与群の 300 mg/kg では死亡例はなく, 一般状態, 体重および剖検のいずれも被験物質に起因する変化は認められなかった.

本試験条件下における 1,3-ビス (アミノメチル) シクロヘキサンの GHS は Category 4 (>300-2000 mg/kg b.w.) に分類された.

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance Dose	Female															
	Day Time	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1,3-BAC 300 mg/kg (First)	Findings															
	Number of Animals	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	No Abnormality	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
1,3-BAC 300 mg/kg (Second)	Number of Animals	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	No Abnormality	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
1,3-BAC 2000 mg/kg (Third)	Number of Animals	3	3	3	3	3	3	3	2							
	No Abnormality	3	0	0	0	0	0	0	0							
	Death	+	0	0	0	0	0	0	1	2						
	Prone position	+	0	0	2	0	0	0	0	0						
	Supine position	+	0	0	1	0	0	0	0	0						
	Crouching position	+	0	0	0	3	3	2	0	0						
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	3	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Irregular respiration	3	0	0	3	3	3	3	0	2	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	+	0	0	3	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	+	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	Ptosis	1	0	0	3	3	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing;

Time 20, 10 min. after dosing; Time 30, 30 min. after dosing; Time 40, 1 hr. after dosing; Time 50, 3 hr. after dosing; Time 60, 6 hr. after dosing;

Table 2 Body Weight - Summary

Female

Test Substance	Day	1	4	8	15	Unit : g
1, 3-BAC 300 mg/kg (First)	Mean	191.0	215.3	223.0	241.7	
	S.D.	1.0	0.6	5.6	7.0	
	n	3	3	3	3	
1, 3-BAC 300 mg/kg (Second)	Mean	196.7	221.7	236.3	244.7	
	S.D.	2.1	7.5	12.5	18.8	
	n	3	3	3	3	
1, 3-BAC 2000 mg/kg (Third)	Mean	180.7				
	S.D.	1.5				
	n	3				

Female

Table 3 Body Weight Gain - Summary

Test Substance	Day			Unit : g
	1-4	4-8	8-15	
1,3-BAC 300 mg/kg (First)	Mean	24.3	7.7	18.7
	S.D.	1.2	5.0	5.1
	n	3	3	3
1,3-BAC 300 mg/kg (Second)	Mean	25.0	14.7	8.3
	S.D.	6.2	5.0	6.7
	n	3	3	3

Table 4 Necropsy Findings - Summary

	Scheduled Sacrifice (Day 15)	
	1, 3-BAC (First)	Female 1, 3-BAC (Second)
Sex	300	300
Test Substance	3	3
Dose (mg/kg)	<3>	<3>
Number of Animals	3	3
Number of Animals Examined	<3>	<3>
Organ Findings	No abnormality	No abnormality
	3	3

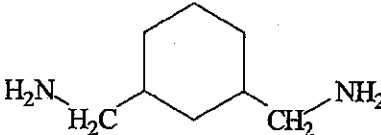
Table 4 Necropsy Findings - Summary

Organ Findings	Sex	Test Substance	Dose (mg/kg)	Number of Animals	Number of Animals Examined	Death
						Female 1, 3-BAC (Third) 2000 3 <3>
Stomach						
Abnormal contents, tar						3
Edema						3
Reddish change, (forestomach, glandular stomach)						3
Duodenum						
Abnormal contents, tar						3
Jejunum						
Abnormal contents, tar						3
Ileum						
Abnormal contents, tar						3
Abdominal cavity						
Ascites						1



ほ乳類を用いた既存化学物質毒性試験結果報告書

1. 一般的事項

既存化学物質の名称 (IUPAC命名法による)	1,3-ビス (アミノメチル) シクロヘキサン		
別 名	-		
構造式又は示性式 (又はその製法の概要)	物 理 化 学 性 状	分 子 量	142.24
		常温における性状	無色透明液体
		安 定 性	-
Lot No.50303 <span style="float: right;">(C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>)</span>		融 点	-70℃以下
		沸 点	244℃
試験に供した化学物質の純度		蒸 気 圧	1,866Pa, 14 mmHg(120℃)
		分 配 係 数	-
不純物の名称および濃度		対水溶解度	可溶
		CAS番号	2579-20-6
溶 水			50 mg/mLで溶解* <sup>1</sup>
	DMSO		50 mg/mLで溶解* <sup>1</sup>
解 アセトン	-		
	生食	50 mg/mLで溶解* <sup>1</sup>	
度 その他	-		

1) DMSO: ジメチルホルミド, 生食: 生理食塩液 \*1: 試験施設で実施した溶媒検討の結果による.

2. 急性毒性試験および投与量設定試験

試験 No.	試験の種類 及び期間	動物種	1 群当り の動物数	投与 経路	投与量 (mg/kg/day)	LD <sub>50</sub> 値又はNOEL* (mg/kg)	実験場所
1	急性毒性試験	ラット	雌 3 匹 <sup>a)</sup>	経口	300 300 2000	第1回投与: 3匹中死亡なし 第2回投与: 3匹中死亡なし 第3回投与: 3匹全例死亡 Category 4 (>300-2000 mg/kg b.w.) に分類された.	(株)三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所
2	投与量設定試験 (14日間反復)	ラット	雄 3匹/群 雌 3匹/群	経口	1000	雌雄とも第2日までの間に死亡 <sup>b)</sup> した.	(株)三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所
					300	雌雄で前胃粘膜の水腫, 雄で網赤血球数およびALAT (GPT) 活性の高値, 雌で流涎および腎臓重量の低値が認められた.	
					100	被験物質に起因する変化は認められなかった. NOEL	
					30	被験物質に起因する変化は認められなかった.	
					0	変化なし.	

\*NOEL: No-Observed-Effect Level

a) 第1回~3回のいずれも雌3匹に投与した.

b) 瀕死期解剖動物を含む.

3. 経口投与反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

被験物質	1,3-ビス(アミノメチル)シクロヘキサン CAS No. : 2579-20-6		
被験物質投与期間	雄:平成 17年8月30日~平成17年10月10日 [計42日間] 雌:平成 17年8月30日~平成17年10月22日		
使用動物種・系統 投与経路	ラット, Cri:CD(SD) 強制経口投与	1群の動物数; 雌雄各12匹 (雌は対照群および 300 mg/kg群に回復動物として各5匹を追加)	被験物質純度 99.98%

1) 反復投与毒性

用量 (mg/kg/day) 検査項目 [性] [動物数] <sup>g)</sup>	対照群	10	60	300	対照群	300
	投与終了後				回復終了後 <sup>e)</sup>	
	♂/♀ [7/12]	♂/♀ [12/12]	♂/♀ [12/12]	♂/♀ [7/12]	♂/♀ [5/5]	♂/♀ [5/5]
(↑↓:傾向, △▽: P<0.05, ▲▼: P<0.01, -: 変化なし, *: 検査せず)						
一般状態						
死亡 <sup>d)</sup>	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0
流涎 +	0/0	0/0	0/0	11/14	0/0	0/0
呼吸不整	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0
ラッセル音	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0
被毛状態の異常	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0
眼瞼下垂	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0
自発運動の低下 +	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0
歯の欠損	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
児なめの欠如 <sup>e)</sup>	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
回集行動の欠如 <sup>e)</sup>	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
行動検査						
詳細な症状観察	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
機能検査	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
自発運動量	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
体重	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
体重 (体重増加量)	-/-	-/-	-/-	▼ <sup>f)</sup> /-	-/-	-/-
摂餌量	-/-	-/-	-/-	-/▽ <sup>g)</sup>	-/-	-/-
血液学検査						
血小板数	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	△/-
網赤血球数	-/-	-/-	-/-	▲/-	-/-	-/-
白血球数	-/-	-/-	-/-	↑/-	-/-	-/-
白血球百分率好中球比	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	▽/-
血液生化学検査						
グルコース	-/-	▲/-	-/-	-/-	-/-	-/-
トリグリセライド	-/-	△/-	-/-	-/-	-/-	-/-
総蛋白	-/-	-/-	-/-	▼/-	-/-	-/-
ASAT (GOT)	-/-	-/-	-/▽	-/-	-/-	-/-
ALAT (GPT)	-/-	-/-	-/-	-/△	-/-	-/-
アルカリフォスファターゼ	-/-	-/-	-/-	-/↑	-/-	-/△

c) 対照群および 300 mg/kg 群の雄は投与後解剖動物を 7 匹, 残り 5 匹を回復動物に供した。

d) 投与第 25 日に死亡

e) 分娩日において出生後の児なめおよび回集行動の欠如が認められ, 死亡児が多発した。しかし, 1 例だけの  
変化で哺育 1 日以後は哺育行動に異常がなかったことから一時的な変化と判断され, 被験物質に起因する変  
化ではないと考えられる。

f) 投与 8 日~42 日までの間, 対照群と比べ有意な低値を示した。

g) 妊娠 7 日の一過性の変化であった。

続き

用量 (mg/kg/day) 検査項目 [性] [動物数] <sup>①</sup>	対照群	10	60	300	対照群	300	300
	投与終了後				回復終了後		死亡/非妊娠
	♂/♀ [7/12]	♂/♀ [12/12]	♂/♀ [12/12]	♂/♀ [6/11]	♂/♀ [5/5]	♂/♀ [5/5]	♂/♀ [1/1]
(↑↓: 傾向, △▽: P<0.05, ▲▼: P<0.01, -: 変化なし, *: 検査せず)							
雄の尿検査							
蛋白	-/*	-/*	-/*	▽ <sup>b)</sup> /*	*/*	*/*	
ケトン体	-/*	-/*	-/*	▽ <sup>b)</sup> /*	*/*	*/*	
器官重量							
副腎 絶対重量	-/-	-/-	-/-	△/-	-/-	↑/-	*
副腎 相対重量	-/-	-/-	-/-	▲/△	-/-	▲/-	
腎臓 相対重量	-/-	-/-	-/-	-/△	-/-	-/-	*
肝臓 相対重量	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/▲	*
剖検所見	[7/12]	[12/12]	[12/12]	[6/11]	[5/5]	[5/5]	[1/1]
胃:							
前胃癒着	0/0	0/0	0/0	0/1	*/*	*/*	*/0
前胃の壁肥厚	0/0	0/0	0/0	6/11	*/*	*/*	*/1
前胃粘膜の潰瘍	0/0	0/0	0/0	0/1	*/*	*/*	*/0
腺胃粘膜暗赤色化	*/*	*/*	*/*	*/*	*/*	*/*	1/0
肝臓:							
白色斑	0/0	0/0	0/0	0/1	*/*	*/*	*/*
精巣:							
小型化	0/*	0/*	0/*	2/*	*/*	*/*	*/*
精巣上体:							
小型化	0/*	0/*	0/*	2/*	*/*	*/*	*/*
子宮:							
拡張	*/*	*/*	*/*	*/*	*/1	*/0	*/0
胸腺:							
暗赤色化	*/*	*/*	*/*	*/*	*/*	*/*	1/0
小腸:							
十二指腸異常内容物	*/*	*/*	*/*	*/*	*/*	*/*	1/0
空腸異常内容物	*/*	*/*	*/*	*/*	*/*	*/*	1/0
回腸異常内容物	*/*	*/*	*/*	*/*	*/*	*/*	1/0
膨張	*/*	*/*	*/*	*/*	*/*	*/*	1/0
大腸:							
膨張	*/*	*/*	*/*	*/*	*/*	*/*	1/0
脾臓:							
小型化	*/*	*/*	*/*	*/*	*/*	*/*	1/0
肺 (気管支):							
暗赤色化	*/*	*/*	*/*	*/*	*/*	*/*	1/0

b) 毒性変化と考えられる陽性例の増加でないことから、偶発的な変化と判断した。

続き

検査項目 [性] [動物数] <sup>9)</sup>	用量 (mg/kg/day)	対照群	10	60	300	対照群	300	300
	[性] [動物数] <sup>9)</sup>	投与終了後				回復終了後		死亡/非妊娠
		♂/♀ [7/12]	♂/♀ [12/12]	♂/♀ [12/12]	♂/♀ [6/11]	♂/♀ [5/5]	♂/♀ [5/5]	♂/♀ [1/1]
(↑↓: 傾向, Δ▽: P<0.05, ▲▼: P<0.01, -: 変化なし, *: 検査せず)								
病理組織所見	計画解剖動物[数]	[7/12]	[12/12]	[12/12]	[6/11]	[5/5]	[5/5]	[1/1]
	心臓:	[5/5]	[0/0]	[0/0]	[5/5]	[0/0]	[0/0]	[1/0]
	心筋変性 +	2/0	*/*	*/*	2/1	*/*	*/*	0/*
	胸腺:	[5/5]	[0/0]	[0/0]	[5/5]	[0/0]	[0/0]	[1/0]
	萎縮 ++	0/0	*/*	*/*	0/0	*/*	*/*	1/*
	脾臓:	[5/5]	[0/0]	[0/0]	[5/5]	[0/0]	[0/0]	[1/0]
	赤芽球系、髄外造血 +	0/5	*/*	*/*	0/5	*/*	*/*	0/*
	萎縮 +	0/0	*/*	*/*	0/0	*/*	*/*	1/*
	肺 (および気管):	[5/5]	[0/0]	[0/0]	[5/5]	[0/0]	[0/0]	[1/0]
	マクロファージ集簇 +	2/1	*/*	*/*	3/1	*/*	*/*	0/*
	出血 +	3/3	*/*	*/*	2/2	*/*	*/*	0/*
	骨化生 +	2/2	*/*	*/*	0/1	*/*	*/*	0/*
	動脈壁の鉍質沈着 +	1/0	*/*	*/*	0/0	*/*	*/*	0/*
	うっ血 +	0/0	*/*	*/*	0/0	*/*	*/*	1/*
	水腫 +	0/0	*/*	*/*	0/0	*/*	*/*	1/*
	胃:	[5/5]	[5/5]	[5/5]	[6/11]	[5/5]	[5/5]	[1/1]
	前胃の限局性炎症性細胞浸潤 +	0/0	0/0	0/0	▲0/1▲	0/0	3/2	0/0
	++	0/0	0/0	0/0	6/9	0/0	0/0	1/0
	+++	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
	腺胃のびらん +	0/1	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	前胃限局性角化亢進 +	0/0	0/0	0/0	▲6/11▲	0/0	0/0	0/1
	前胃限局性扁平上皮過形成 +	0/0	0/0	0/0	▲0/0▲	0/0	5/5	0/0
	++	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0
	+++	0/0	0/0	0/0	6/10	0/0	0/0	0/1
	++++	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
	前胃の潰瘍 +	0/0	0/0	0/0	Δ2/2▲	0/0	0/0	0/1
	++	0/0	0/0	0/0	3/6	0/0	0/0	0/0
	+++	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
	腺胃の嚢胞 +	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0
	腺胃の出血 +	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0
	肝臓:	[5/5]	[0/0]	[0/0]	[5/6]	[0/0]	[0/0]	[1/0]
	限局性炎症性細胞浸潤 +	2/1	*/*	*/*	3/2	*/*	*/*	0/*
	限局性肉芽腫性炎 ++	0/0	*/*	*/*	0/1	*/*	*/*	0/*
	限局性肝細胞壊死 +	1/0	*/*	*/*	0/0	*/*	*/*	0/*
	腎臓:	[5/5]	[0/0]	[0/0]	[5/5]	[0/0]	[0/0]	[1/0]
好塩基性近位尿細管嚢胞 +	1/2	*/*	*/*	0/0	*/*	*/*	0/*	
嚢胞 +	0/0	*/*	*/*	0/0	*/*	*/*	1/*	
硝子円柱 +	2/0	*/*	*/*	0/0	*/*	*/*	0/*	
間質のリンパ球浸潤 +	1/1	*/*	*/*	2/0	*/*	*/*	0/*	
髄質の鉍質沈着 +	2/2	*/*	*/*	1/1	*/*	*/*	0/*	

続き

用量 (mg/kg/day) 検査項目 [性] [動物数] <sup>①</sup>	対照群	10	60	300	対照群	300	300	
	投与終了後				回復終了後		死亡/非妊娠	
	♂/♀ [7/12]	♂/♀ [12/12]	♂/♀ [12/12]	♂/♀ [6/11]	♂/♀ [5/5]	♂/♀ [5/5]	♂/♀ [1/1]	
(↑↓: 傾向, △▽: P<0.05, ▲▼: P<0.01, -: 変化なし, *: 検査せず)								
病理組織所見	精巣:	[5/0]	[5/0]	[5/0]	[5/0]	[5/0]	[5/0]	[1/0]
	精細管萎縮 +	0/*	2/*	0/*	△ 2/*	0/*	0/*	0/*
	+++	0/*	0/*	0/*	1/*	0/*	1/*	0/*
	++++	0/*	0/*	0/*	1/*	0/*	0/*	0/*
	び慢性間細胞過形成 +	0/*	0/*	0/*	1/*	*/*	*/*	0/*
	精巣上体:	[5/0]	[5/0]	[5/0]	[5/0]	[5/0]	[5/0]	[1/0]
	精巣上体管の萎縮 ++	0/*	0/*	0/*	1/*	0/*	0/*	0/*
	管内細胞残屑 +	0/*	0/*	0/*	2/*	0/*	0/*	0/*
	管内精子消失 ++++	0/*	0/*	0/*	2/*	0/*	0/*	0/*
	前立腺:	[5/0]	[5/0]	[5/0]	[5/0]	[0/0]	[0/0]	[1/0]
	間質のリンパ球浸潤 +	3/*	0/*	0/*	1/*	*/*	*/*	0/*
	子宮:	[0/5]	[0/0]	[0/0]	[0/5]	[0/1]	[0/0]	[0/0]
	管腔の拡張 +	*/*	*/*	*/*	*/*	*/*	*/*	*/*
	下垂体:	[5/5]	[0/0]	[0/0]	[5/5]	[0/0]	[0/0]	[1/0]
	異所性頭蓋咽頭管 組織 +	0/0	*/*	*/*	1/0	*/*	*/*	0/*
	甲状腺:	[5/5]	[0/0]	[0/0]	[5/5]	[0/0]	[0/0]	[0/0]
	異所性胸腺 +	0/0	*/*	*/*	1/0	*/*	*/*	*/*
腮後体遺残 +	4/5	*/*	*/*	4/3	*/*	*/*	*/*	
副腎:	[5/5]	[5/5]	[5/5]	[5/5]	[5/5]	[5/5]	[1/0]	
束状帯態細胞の限局性 壊死 ++	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/*	
その他, 異常所見の認められなかった器官・組織 脳, リンパ節 (下顎, 腸間膜), 盲腸, 結腸, 直腸, 上皮小体, 膀胱, 精囊 (凝固腺含む), 卵巣, 膾, 骨髄 (大腿骨), 坐骨神経, 脊髄								

## 2) 生殖発生毒性

用量(mg/kg/day) 検査項目	対照群	10	60	300
	♂/♀	♂/♀	♂/♀	♂/♀
	(↑↓: 傾向, △▽: P<0.05, ▲▼: P<0.01, -: 変化なし, *: 検査せず)			
検査母動物[数]	[12]	[12]	[12]	[12]
Pregnancy Data				
平均性周期日数	4.00	4.17	4.00	4.09
異常性周期の発現数	0/12	0/12	0/12	1/12
交配对[数]	[12]	[12]	[12]	[12]
交尾率 Copulation Index (%) [数]	100.0 [12/12]	100.0 [12/12]	100.0 [12/12]	100.0 [12/12]
受胎率 Fertility Index (%) [数]	100.0 [12/12]	100.0 [12/12]	100.0 [12/12]	91.7 [11/12]
検査母動物[数]	[12]	[12]	[12]	[11]
黄体数	17.7	18.2	16.8	16.9
着床数	15.8	16.1	15.3	15.8
着床率 Implantation Index (%)	89.92	88.71	91.71	93.48
受胎雌数	12	12	12	11
生児出産雌数	12	12	12	11
出産率 Gestation Index (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
分娩動物[数]	[12]	[12]	[12]	[11]
妊娠期間 Gestation Length (days)	22.4	22.4	22.5	22.5
哺育異常	0	0	0	0
Litter Data				
出産児数 <sup>i)</sup> (総出産児数)	14.6 (175)	14.8 (178)	14.1 (169)	14.8 (163)
分娩率 Delivery Index (%)	92.53	92.80	92.36	93.72
生存児数 (哺育0日)	14.5	14.6	14.0	14.2
出生率 Live Birth Index (%)	99.48	98.43	99.44	96.25
性比 (♂/♀) 分娩日	0.92	0.84	0.97	1.04
生存児数 (哺育4日)	14.3	14.5	13.9	13.4
新生児の4日生存率 Viability Index (%)	98.40	99.44	99.24	91.82
体重 哺育0日(g)	7.0/6.5	6.8/6.5	7.0/6.6	6.8/6.5
体重 哺育4日(g)	10.9/10.3	11.2/10.7	11.2/10.7	10.7/10.5
体重増加量 哺育0-4日(g)	3.9/3.8	4.3/4.2	4.2/4.1	3.9/3.9
新生児				
外表異常の発現率 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
剖検所見	-	-	-	-

i) 1腹当たりの平均出産児数

NOEL (mg/kg/day)	<p>[反復投与毒性] 雄： 60 mg/kg/day 雌： 60 mg/kg/day</p> <p>[生殖発生毒性] 親動物：雄 300 mg/kg/day 雌 300 mg/kg/day 児動物： 300 mg/kg/day</p>
NOELの推定根拠	<p>[反復投与毒性] 300 mg/kg 群で死亡が雄1例，体重増加の抑制が雄，流涎が雌雄，病理学検査では同群において前胃の扁平上皮の限局性過形成および角化亢進，限局性炎症性細胞浸潤，潰瘍形成が雌雄，精細管の萎縮が雄で認められた。この他に 300 mg/kg 群では，網赤血球数および白血球数の高値，ならびに総蛋白の低値が雄，ALAT (GPT) 活性およびALP 活性の高値が雌，副腎の絶対および相対重量の高値が雄，腎臓および副腎の相対重量の高値が雌で認められた。</p> <p>[生殖発生毒性] 生殖発生毒性への影響は親動物および新生児に対しても被験物質に起因する変化は認められなかった。</p>

4. その他

試験実施施設	名称	株式会社三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所
	所在地	茨城県神栖市砂山 14 番地 電話 0479-46-2871 (代表) FAX 0479-46-2874 (代表)
試験責任者	職氏名	安全性第2研究部 副主任研究員 [REDACTED]
	経験年数	10年間
試験番号	B041798	
試験実施年月日	2005年8月1日 ~ 2007年1月23日	

### 3. 試験実施概要

#### 3.1 表題

1,3-ビス(アミノメチル)シクロヘキサンのラットを用いた経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

#### 3.2 試験番号

B041798

#### 3.3 試験目的

1,3-ビス(アミノメチル)シクロヘキサンを経口投与した時の反復投与毒性および生殖発生毒性を検討する。

#### 3.4 適用ガイドライン

OECD ガイドライン No.422, March 22, 1996

#### 3.5 適用 GLP

OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997)

「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」

(厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業局長・環境省総合環境政策局長連名基準, 薬食発第 1121003 号, 平成 15・11・17 製局第 3 号, 環企発第 031121004 号, 平成 15 年 11 月 21 日)

#### 3.6 試験委託者

厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室  
東京都千代田区霞が関一丁目 2 番 2 号

#### 3.7 試験受託者

株式会社三菱化学安全科学研究所  
東京都港区芝二丁目 1 番 30 号

#### 3.8 試験施設

株式会社三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所  
茨城県神栖市砂山 14 番地

#### 3.9 試験責任者

株式会社三菱化学安全科学研究所



## 5. 要約

1,3-ビス(アミノメチル)シクロヘキサンを10, 60 および 300 mg/kg/day の用量でSD系ラット〔CrI:CD(SD)〕の雌雄に交配前14日から交配を経て雄は計42日間、雌は妊娠、分娩を経て哺育4日まで経口投与し、反復投与毒性および生殖発生毒性、ならびにそれらの変化の回復性について検討した。1群の動物数は雄で各12匹(回復動物含む)、雌で各12匹(回復動物として対照群および300 mg/kg群に各5匹を追加)とし、対照群には媒体(精製水)のみを投与した。

### 反復投与毒性

一般毒性学的な主要な変化として、300 mg/kg群で死亡が雄1例、体重増加の抑制が雄、流涎が雌雄、病理学検査では同群において前胃の扁平上皮の限局性過形成および角化亢進、限局性炎症性細胞浸潤、潰瘍形成が雌雄、精細管の萎縮が雄で認められた。この他に300 mg/kg群では、網赤血球数および白血球数の高値、ならびに総蛋白の低値が雄、ALAT(GPT)活性およびALP活性の高値が雌、副腎の絶対および相対重量の高値が雄、腎臓および副腎の相対重量の高値が雌で認められた。これらの変化は2週間の回復期間により消失するか、あるいは回復傾向を示した。その他、詳細な症状観察、機能検査および自発運動量測定でも被験物質の影響はなく、神経症状を示唆する変化は認められなかった。

### 生殖発生毒性

親動物に対し性周期、交尾率、受胎率、分娩率、妊娠期間、黄体数、着床数、着床率、出産率、分娩および哺育行動、新生児に対しては出産児数、出生率、性比、新生児の4日生存率、外表、一般状態、体重および剖検のいずれにも被験物質に起因する変化は認められなかった。

以上の結果から、1,3-ビス(アミノメチル)シクロヘキサンの本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雌雄とも60 mg/kg/day、生殖発生毒性に関する無影響量は雌雄の親動物および児動物とも300 mg/kg/dayと考えられる。

## 8. 結果

### 8.1 反復投与毒性

#### 8.1.1 一般状態

結果を Tables 1-6, Appendices 1-6 に示す。

死亡が 300 mg/kg 群の雄 1 例（動物番号 00405）に認められた。死亡の 3 日前より呼吸不整およびラッセル音，死亡前日には自発運動低下，眼瞼下垂および被毛状態の異常が認められ，投与第 25 日に死亡した。

投与期間中の症状として流涎が 300 mg/kg 群の雄 11 例，雌 16 例で散見された。妊娠期間中に自発運動低下およびラッセル音が 300 mg/kg 群の雌 1 例（動物番号 50409），同動物では自発運動低下が哺育期間にも認められた。

その他，対照群の雌サテライト動物 1 例に歯の欠損がみられたが，3 日後には回復した。10 および 60 mg/kg 群の雌雄とも被験物質に起因する異常は認められなかった。

300 mg/kg 群の雄回復動物および雌サテライト動物では，投与の中止により流涎は消失した。

#### 8.1.2 行動検査

##### 8.1.2.1 詳細な症状観察

結果を Table 7, Appendices 7, 8 に示す。

投与期間中，雌雄とも被験物質の影響と考えられる変化は認められなかった。

##### 8.1.2.2 機能検査

結果を Table 8, Appendices 9, 10 に示す。

刺激に対する反応性および握力測定の結果，雌雄とも被験物質の影響と考えられる変化は認められなかった。

##### 8.1.2.3 自発運動量の測定

結果を Figs. 1, 2, Tables 9, 10, Appendices 11, 12 に示す。

雌雄とも各測定点および合計の運動量は，各被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

#### 8.1.3 体重

結果を Figs. 3-5, Tables 11-20, Appendices 13-22 に示す。

300 mg/kg 群の雄で体重増加の抑制が第 8 日から 42 日まで認められた。しかし，回復期間中には対照群と同等に推移し，回復傾向を示すものと考えられた。

10 および 60 mg/kg 群の雄，被験物質投与群の雌では対照群との間に有意差は認められなかった。

#### 8.1.4 摂餌量

結果を Figs. 6-8, Tables 21-25, Appendices 23-27 に示す。

300 mg/kg 群の雌で妊娠 7 日, および同群の雌サテライト動物で第 22 日に摂餌量の低値を示したが, いずれも一過性の変化であった。同群の雄では対照群に比べ若干低値で推移したが, 統計学的な有意差は認められなかった。

10 および 60 mg/kg 群の雌雄, 回復動物の雌雄では対照群との間に有意差は認められなかった。

#### 8.1.5 血液学検査

結果を Tables 26, 27, Appendices 28, 29 に示す。

投与期間終了後の検査では, 網赤血球数の高値および白血球数の高値傾向が 300 mg/kg 群の雄に認められた。

回復期間終了後の検査では, 血小板数の高値および白血球百分率好中球比の低値が 300 mg/kg 群の雄で認められたが, 投与期間終了後の検査で差がないことから, 偶発的な変化と考えられる。

雌では投与期間および回復期間終了後の検査とも対照群との間に有意差は認められなかった。

#### 8.1.6 血液生化学検査

結果を Tables 28, 29, Appendices 30, 31 に示す。

投与期間終了後の検査では, 総蛋白の低値が 300 mg/kg 群の雄, ALAT(GPT)活性の高値が同群の雌に認められた。また, ALP 活性が 300 mg/kg 群の雌で投与期間終了後では高値傾向を, 回復期間終了では高値を示した。

この他, 投与期間終了後の検査でグルコースおよびトリグリセライドの高値が 10 mg/kg 群の雄, ASAT(GOT)活性の低値が 60 mg/kg 群の雌で認められた。しかし, これらの変化は用量との関連がないことから, 偶発的な変化と考えられる。

#### 8.1.7 雄の尿検査

結果を Table 30, Appendix 32 に示す。

尿蛋白およびケトン体の陰性例の増加が 300 mg/kg 群で認められたが, 毒性変化と考えられる陽性例の増加でないことから, 偶発的な変化と考えられる。

#### 8.1.8 器官重量

結果を Tables 31-36, Appendices 33-38 に示す。

投与期間終了後の検査で, 副腎の絶対および相対重量の高値が 300 mg/kg 群の雄, 腎臓および副腎の相対重量の高値が同群の雌で認められた。回復期間終了後の検査においても 300 mg/kg 群の雄の副腎は絶対重量の高値傾向, 相対重量の高値が認められた。

この他、回復期間終了後の検査で肝臓の相対重量の高値が 300 mg/kg 群の雌で認められたが、投与期間終了後の検査および同群の雄では差がないことから、偶発的な変化と考えられる。

10, 60 mg/kg 群の雌雄では対照群との間に有意差は認められなかった。

### 8.1.9 剖検所見

結果を Table 37, Appendices 39, 40 に示す。

投与後解剖動物では、前胃壁の肥厚が 300 mg/kg 群の雌雄全例、前胃粘膜の潰瘍あるいは前胃と肝臓の癒着が 300 mg/kg 群の雌各 1 例に認められた。生殖器系の変化として、精巣および精巣上体の小型化が 300 mg/kg 群の雄 2 例（動物番号：00403, 00406）にみられ、1 例（動物番号：00403）は両側性、1 例（動物番号 00406）は片側性であった。回復後解剖動物では、これらの変化は認められなかった。死亡動物では、腺胃粘膜の暗赤色化、十二指腸、空腸および回腸のタール様の異常内容物、回腸および盲腸の拡張が認められた。その他に、胸腺の暗赤色化、脾臓の小型化、肺の暗赤色化が認められた。

## 8.1.10 病理組織所見

結果を Table 38, Appendices 39, 40 に示す。

被験物質に起因すると考えられる変化が 300 mg/kg 群の雌雄の胃および雄の精巣、精巣上体で認められた。それらの発現状況を下表に示した。

文中表 1 被験物質に起因すると思われる病理組織変化とその発現状況

器官名	性別 運命情報 用量 (mg/kg) 検査動物数	雄						雌					
		投与後解剖				回復後解剖		投与後解剖				回復後解剖	
		0	10	60	300	0	300	0	10	60	300	0	300
所見	グレード	7	12	12	6	5	5	12	12	12	11	5	5
胃		<5>	<5>	<5>	<6>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<11>	<5>	<5>
前胃扁平上皮の限局性過形成	+	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5
	+++	0	0	0	6	0	0	0	0	0	10	0	0
	++++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
前胃扁平上皮の角化亢進	+	0	0	0	6	0	0	0	0	0	11	0	0
前胃の潰瘍	+	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0
	++	0	0	0	3	0	0	0	0	0	6	0	0
	++++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
前胃の限局性炎症性細胞浸潤	+	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0	2
	++	0	0	0	6	0	0	0	0	0	9	0	0
	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
精巣		<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>						
精細管の萎縮	+	0	2	0	2	0	0						
	+++	0	0	0	1	0	1						
	++++	0	0	0	1	0	0						
間質細胞の増殖	+	0	0	0	1	0	0						
精巣上体		<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>						
精巣上体管内の細胞残屑	+	0	0	0	2	0	0						
精子消失	++++	0	0	0	2	0	0						
精巣上体管の萎縮	++	0	0	0	1	0	0						

グレード: +, 軽微; ++, 軽度; +++, 中等度; +++++, 重度

胃では、前胃扁平上皮の限局性過形成と角化亢進ならびに前胃粘膜下の限局性炎症性細胞浸潤が 300 mg/kg 群の雌雄全例に認められた。これらのうち、雄 5 例、雌 9 例では潰瘍を伴っていた。回復後解剖動物では、軽微な前胃扁平上皮の限局性過形成が 300 mg/kg 群の雌雄全例、軽微な限局性炎症性細胞浸潤が同群の雄 3 例、雌 2 例に認められ、いずれも投与後解剖動物に比べその程度が軽かった。精巣では、精細管の萎縮が 300 mg/kg 群の雄 4 例、10 mg/kg 群の雄 2 例に認められた。300 mg/kg 群の 1 例に認められた重度な精細管の萎縮には間細胞のびまん性増生を伴っていた。一方、10 mg/kg 群でみられた精細管の萎縮は軽微な変化であり、60 mg/kg 群では認められておらず、用量との関連がないことから自然発生的な変化と判断した。回復後解剖動物では、300 mg/kg 群の 5 例中 1 例に精細管

の萎縮が認められた。

精巣上体では、精巣上体管内の細胞残屑が 300 mg/kg 群の雄 2 例、精子消失が 300 mg/kg 群の雄 2 例、精巣上体管の萎縮が 300 mg/kg 群の雄 1 例に認められた。これらの変化は精巣病変の程度を反映して発現していた。回復後解剖動物では、これらの変化は認められなかった。

この他、種々の組織変化が投与後および回復後解剖動物の対照群を含む各群で認められた。しかし、それらはラットでは非特異的に発現する変化であり、その発現状況に明らかな群差が見られないことから、被験物質とは関連のない変化と判断した。

死亡動物では、前胃扁平上皮の限局性過形成、限局性炎症性細胞浸潤、腺胃の出血、脾臓の萎縮、肺のうっ血、水腫、胸腺の萎縮が認められた。その他に、偶発的な腎臓の嚢胞が認められた。

## 8.2 生殖発生毒性

### 8.2.1 生殖機能

結果を Table 39, Appendices 41, 42 に示す。

性周期検査では、各群の平均性周期に変化はなく、被験物質による性周期の延長あるいは短縮は認められなかった。なお、異常性周期を示す動物が 300 mg/kg 群の 1 例（動物番号 50405）に認められたが、雄との同居により交尾が確認された。交配の結果、交配对全例が交尾し、交尾率、交尾所要日数、交尾成立までに逸した発情期の回数、ならびに受胎率のいずれにも被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。なお、300 mg/kg 群の非妊娠動物 1 例（動物番号 50403）の相手雄は、精巣および精巣上体に両側性の病変が認められた。

### 8.2.2 分娩および哺育状態

結果を Table 5, 40, Appendix 5, 43 に示す。

妊娠期間、黄体数、着床数、着床率および分娩率のいずれにも被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

哺育の観察では、300 mg/kg 群の 1 例（動物番号 50405）で分娩日において児なめおよび回集行動の欠如が認められ、雄 8 例雌 9 例を出産したが雄 4 例雌 3 例が死亡、哺育 1 日には雄 1 例だけが生存し他はすべて死亡した。哺育 1 日以後の哺育行動には異常は認められなかった。

その他の母動物に分娩および哺育行動の異常は認められなかった。

### 8.2.3 新生児への影響

#### 8.2.3.1 新生児の観察

結果を Tables 41, 42, 45, Appendices 44, 45, 48 に示す。

出産児数、出生児数、出生率および新生児の 4 日生存率のいずれにも被験物質

投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。さらに、新生児の一般状態および外表検査では各群いずれにも被験物質に起因する異常は認められなかった。

#### 8.2.3.2 体重

結果を Tables 43, 44, Appendices 46, 47, 50 に示す。

雌雄の体重および体重増加量とも被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

#### 8.2.3.3 剖検

結果を Table 46, Appendix 49 に示す。

生後4日の生存児の剖検および死亡児の剖検では、被験物質に起因する異常所見は認められなかった。

## 9. 考察および結論

1, 3-ビス (アミノメチル) シクロヘキサンを 10, 60 および 300 mg/kg の用量で SD 系ラット [Ctrl:CD(SD)] の雌雄に交配前 14 日から交配を経て雄は計 42 日間、雌は妊娠、分娩を経て哺育 4 日まで経口投与し、反復投与毒性および生殖発生毒性、ならびにそれらの変化の回復性について検討した。

### 反復投与毒性

死亡が 300 mg/kg 群の雄 1 例に認められ、呼吸不整、ラッセル音、自発運動低下、眼瞼下垂および被毛状態の異常を示し投与第 25 日に死亡した。病理学検査の結果、前胃扁平上皮の限局性過形成、限局性炎症性細胞浸潤、腺胃の出血、ならびに衰弱性の変化が認められた。生存動物では投与期間中の流涎が 300 mg/kg 群の雄 11 例、雌 16 例で散見された。また、同群の雌 1 例に自発運動低下およびラッセル音が認められた。製造者の製品安全データシート[1]によれば皮膚および眼に対し強い刺激性を有することから、流涎や死亡動物の胃の変化は被験物質が有する刺激作用により誘発された変化と考えられる。また、体重増加の抑制が 300 mg/kg 群の雄で認められたが、投与の中止により回復傾向を示した。詳細な症状観察、機能検査および自発運動量測定では被験物質の影響はなく、神経症状を示唆する変化は認められなかった。

病理学検査の結果、被験物質に起因すると考えられる主要な変化として、前胃の扁平上皮の過形成および角化亢進、限局性炎症性細胞浸潤、潰瘍形成が 300 mg/kg 群の雌雄、精細管の萎縮が同群の雄で認められた。

前胃粘膜の炎症や潰瘍は刺激性を有する化学物質を経口投与した場合によくみられる変化であり、障害された組織の修復像として粘膜上皮の増生が認められる[3, 4]。被験物質は皮膚および眼に対し強い刺激性を有しており[1]、これら一連の変化が投与後解剖動物において認められた。一方、回復後解剖動物では潰瘍は認められず、前胃扁平上皮の限局性過形成と限局性炎症性細胞浸潤が軽微であったことから、雌雄ともに回復傾向を示しているものと考えられる。また、血液学検査において、白血球数の高値が 300 mg/kg 群の雄で認められ、前胃の炎症性変化と関連するものと考えられる。

精細管の萎縮が 300 mg/kg 群の雄 5 例中 4 例と高頻度に認められ、被験物質に起因する変化と考えられる。一方、回復後解剖動物では精細管の萎縮が 1 例のみにみられたことから、回復傾向を示しているものと考えられる。

血液学検査、血液生化学検査および器官重量の結果、300 mg/kg 群において、網赤血球数の高値および総蛋白の低値が雄、ALAT (GPT) 活性および ALP 活性の高値が雌、副腎の絶対および相対重量の高値が雄、腎臓および副腎の相対重量の高値が雌で、いずれも投与期間終了後の検査で認められた。回復期間終了後の検



査では、ALP 活性の高値が雌、副腎重量の高値が雄で認められた。しかし、前述の変化と関連すると考えられる病理組織学的な異常所見が認められていないことから、その影響の程度としては軽度なもの、あるいは毒性学的な意義に乏しい変化と考えられる。

被験物質に起因するこれらの変化は、回復期間により対照群と同様となるか、あるいは消失し、回復傾向を示しているものと考えられる。

### 生殖発生毒性

性周期、交尾率、受胎率、分娩率、妊娠期間、黄体数、着床数、着床率、出産率および分娩状態の観察では被験物質に起因する変化は認められなかった。哺育の観察では、300 mg/kg 群の 1 例に分娩日における出産後の児なめおよび回集行動の欠如が認められ、死亡児が多発した。しかし、1 例だけの変化で哺育 1 日以後は哺育行動の異常はみられなかったことから、分娩日における一時的な変化で被験物質に起因しない偶発的な変化と考えられる。

病理学検査において、300 mg/kg 群の雄では精巣および精巣上体に病変がみられたが、全例が交尾し 300 mg/kg 群の 1 例を除き受胎が成立した。精巣で産生された精子は精巣上体内を移動しながら成熟し、精巣上体尾部へ到達するのに約 2 週間を要し、その後射精する。投与初期に被験物質の影響を受けた精子は、約 2 週間後の交配開始頃に射精されることになる。よって、投与終了後の病理検査では精巣および精巣上体に変化がみられたが、交尾時期の精子は被験物質の影響を受けた可能性が低かったか、あるいは影響を受けてもその程度が軽かったものと予想され、受胎には影響しなかったものと推察される。なお、精巣および精巣上体の病変程度から、交配前の投与期間を 2 週間以上とした場合には、生殖機能への何らかの影響を示す可能性は否定できない。

新生児の検査において、出産児数、出生児数、出生率および新生児の 4 日生存率、さらに一般状態、外表検査、体重および剖検のいずれにも被験物質に起因する変化は認められなかった。したがって、被験物質は次世代の発生および発育へ影響を及ぼすものではないと考えられる。

以上のように、1,3-ビス(アミノメチル)シクロヘキサンを反復経口投与した結果、一般毒性学的な主な変化として、300 mg/kg 群で死亡が雄 1 例、体重増加の抑制が雄、流涎が雌雄、病理学検査では同群において前胃への影響が雌雄、精巣および精巣上体への影響が認められた。これらの変化は 2 週間の回復期間により消失するか、あるいは回復傾向を示した。生殖発生毒性への影響は親動物および新生児に対しても被験物質に起因する変化は認められなかった。

したがって、本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雌雄とも 60 mg/kg/day、生殖発生毒性に関する無影響量は雌雄の親動物および児動物とも 300 mg/kg/day と考えられる。