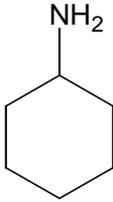


## 化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	2001 - 54	官報公示 整理番号	3 - 2258(化審法) 1 - 114(化学物質管理促進法)	CAS 番号	108 - 91 - 8
名 称	シクロヘキシルアミン 別名：アミノシクロヘキサン、 アミノヘキサヒドロベンゼン、シクロヘキサンアミン、ヘキサヒドロアニリン		構造式		
分子式	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> N		分子量	99.17	
市場で流通している商品(代表例) <sup>1)</sup> 純 度 : 99%以上 不純物 : ジシクロヘキシルアミン 添加剤または安定剤: 無添加					
1. 物理・化学的性状データ 外 観: 無色液体 <sup>2)</sup> 融 点: -17.7 <sup>2)</sup> 沸 点: 134.5 <sup>2)</sup> 引 火 点: 26 (c.c.) <sup>3)</sup> 発 火 点: 293 <sup>3)</sup> 爆発限界: 1.5 ~ 9.4%(空気中) <sup>3)</sup> 比 重: d <sub>25</sub> <sup>25</sup> 0.8647 <sup>2)</sup> 蒸気密度: 3.42(空気 = 1) 蒸 気 圧: 250 Pa(1.9 mmHg)(20 <sup>2)</sup> ) 分配係数: log Pow ; 1.49(実測値)、1.63(計算値) <sup>4)</sup> 加水分解性: 加水分解を受けやすい化学結合なし 解離定数: pKa = 10.7 <sup>2)</sup> 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) <sup>5)</sup> 吸脱着性: 土壌吸着係数 K <sub>oc</sub> ; 154 <sup>2)</sup> 粒度分布: 該当せず 溶 解 性: 水と自由に混和 <sup>2)</sup> アルコール、アセトン及びベンゼンなどの有機溶媒と自由に混和 <sup>2)</sup> 換算係数: 1 ppm = 4.13 mg/m <sup>3</sup> (気体, 20 <sup>2)</sup> ) 1 mg/m <sup>3</sup> = 0.242 ppm					

## 2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成 10 年度 5,410 t（製造 5,277 t 輸入 133 t）<sup>6)</sup>

放出・暴露量：文献なし

用途：ゴム薬、清缶剤、防錆剤、染色助剤、不凍液、染料原料、顔料原料、界面活性剤原料、殺虫剤原料、酸素吸収剤<sup>1)</sup>

## 3. 環境運命

## 1) 分解性

好氣的

良分解<sup>7)</sup>（化審法）

試験期間	被験物質	活性汚泥
2 週間	100 mg/L	30 mg/L
分解度	BOD	62%
	TOC	95%
	GC	100%

嫌氣的

報告なし。

非生物的

OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、速度定数 =  $5.54 \times 10^{-11}$  cm<sup>3</sup>/分子・sec(25 )<sup>8)</sup>、OH ラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$  分子/cm<sup>3</sup> とした時の半減期は 4～7 時間と計算される。

## 2) 濃縮性

報告なし。

3) 環境分布・モニタリングデータ<sup>9)</sup>

実施年度 (昭)	検出例と検出範囲			
	水質 ppb	底質 ppm	魚類 ppm	その他
	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)	B/A 検出範囲 (検出限界)
57	8/15 0.06～0.18 (0.06～0.5)	6/153 0.005～0.020 (0.004～0.005)	調査データなし	調査データなし
58	2/126 0.9～1.1 (0.3～2)	3/126 0.032～0.041 (0.01～0.08)	3/123 0.090～0.11 (0.015～0.1)	調査データなし

B/A は検出数 / 検体数を表す。

## 4. 生態毒性データ

分類	生物名	LC <sub>50</sub> (mg/L) (暴露時間)	EC <sub>50</sub> (mg/L) (暴露時間) : 影響指標	毒性区分* <sup>10)</sup>
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>11)</sup> (セレナストラム)	/	29.3(72-h) : 増殖阻害	急性カテゴリー-3に相当
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> <sup>11)</sup> (オオミジンコ) <i>Daphnia magna</i> <sup>11)</sup> (オオミジンコ)	/	36.3(48-h) : 遊泳阻害 1.6(21-d) : 繁殖 NOEC	急性カテゴリー-3に相当
魚類	<i>Oryzias latipes</i> <sup>11)</sup> (メダカ) <i>Oncorhynchus mykiss</i> <sup>12, 13)</sup> (ニジマス) <i>Leuciscus idus</i> <sup>12, 13)</sup> (ウグイ)	33.4(96-h) 44(96-h) 58(48-h)	/	急性カテゴリー-3に相当 急性カテゴリー-3に相当 <推奨生物種以外>

\* : OECD 分類基準に基づき区分

## 5. ほ乳動物毒性データ

## 1) 急性毒性

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD <sub>50</sub>	224 mg/kg <sup>14)</sup>	156-800 mg/kg <sup>14, 15, 16, 17, 18, 19)</sup>	-
吸入 LC <sub>50</sub>	223 ppm(時間不明) <sup>14)</sup>	1,000(16 h) -1,562 ppm(時間不明) <sup>14, 15)</sup>	-
経皮 LD <sub>50</sub>	1,150 mg/kg <sup>17)</sup>	-	277 mg/kg <sup>14, 16)</sup>
静脈内 LD <sub>50</sub>	200 mg/kg <sup>14)</sup>	-	-
腹腔内 LD <sub>50</sub>	129-619 mg/kg <sup>14, 17)</sup>	84-300 mg/kg <sup>14, 15, 16, 17)</sup>	-

ラットに本物質 9.5-13.0 mg/kg を経口投与した実験で、摂餌量及び運動量の減少、衰弱、死亡がみられ、肝臓、肺の充血、胃腸粘膜の炎症がみられている<sup>18, 20)</sup>。

ラット、ウサギ、モルモットに本物質 1,200 ppm を 7 時間で吸入曝露した実験で 1 匹のラットを除いてすべての動物が極めて強い刺激症状のため死亡している<sup>21)</sup>。

ウサギに本物質 1,000、1,580 mg/kg を経皮投与した実験で、運動量減少、衰弱、死亡がみられ、肺、肝臓の充血、胆嚢の膨大、脾臓と腎臓の暗色がみられている<sup>18)</sup>。

## 2) 刺激性・腐食性

ウサギの眼に本物質の原液 50 µg を適用した実験で、重度の刺激性が、0.1 mL 適用した実験で、腐食性がみられている<sup>14, 16)</sup>。

ウサギの眼に本物質の 50% 水溶液を 1 滴適用した実験で、重篤な汎眼球炎となる<sup>2, 15)</sup>。

ウサギの皮膚に本物質の原液 2 mg を適用した実験で、重度の刺激性が、0.5 mL 適用し

た実験で、腐食性がみられている<sup>14, 16)</sup>。

### 3) 感作性

報告なし。

### 4) 反復投与毒性

#### (1) 経口投与

MF1 マウスの雄に本物質 400 mg/kg/day 相当量を 13 週間混餌投与した実験で、体重、精巣に異常はみられていない<sup>22)</sup>。

マウスに本物質の塩酸塩 0.03、0.1、0.3%を 80 週間混餌投与した実験で、雌では 0.3%で肝臓の肝細胞の空胞化、多核細胞(polyploidy)の増加がみられている<sup>17)</sup>。

雄ラットに本物質の塩酸塩 2.5%を混餌投与した実験で、全例が投与開始から 5 日後までに死亡し、剖検で腸の出血がみられている<sup>17)</sup>。

雄ラットに本物質の塩酸塩 0.01、0.05、0.1、0.2、0.5、1.0% (本物質 3.5、17.6、36、69、174、352 mg/kg/day 相当量)を 90 日間混餌投与した実験で、0.1%以上で体重増加抑制、摂餌量減少がみられている。0.5%以上で精巣絶対重量の減少がみられ、病理組織学的検査において 1%で精細管上皮の変性がみられている。また、0.5%以上で自発運動亢進、易刺激性、攻撃的行動の出現など、中枢神経症状がみられている<sup>17)</sup>。

雄ラットに本物質の塩酸塩 0.06、0.2、0.6%を 13 週間混餌投与した実験で、0.2%以上で体重増加抑制、摂餌量減少がみられている。これは本物質の苦味に起因するものと考えられるが、0.6%では paired-fed control 群と比較したところ、摂餌量減少に見合う以上の体重増加抑制がみられており、本物質による直接的な影響が示唆されている。また、0.6%では精巣の重量減少、精子形成減少、精細管の萎縮がみられている<sup>17)</sup>。

精巣の変化が摂餌量減少、体重増加抑制による二次的なものかどうかを調べるため、雄ラットに本物質の塩酸塩 0.06、0.02、0.6%を 90 日間混餌投与し、また、同時に paired-fed control 群及び paired-weight control 群を設定した実験で、0.6%で精巣の重量減少、精子数、精子運動能の低下、病理組織学的検査による精巣の精子形成障害がみられ、少数の胚細胞及び多核細胞のほか、セルトリ細胞のみが残存する精細管も認められている。間細胞に異常はみられていない。Paired-fed control 群及び paired-weight control 群の精巣には異常はみられておらず、精巣の変化は本物質による影響と考えられている<sup>17)</sup>。

雌雄 Wistar ラットに本物質の塩酸塩 0.06、0.2、0.6% (本物質として雄 17.5、59.9、219 mg/kg/day 相当量、雌 25.6、87.6、321 mg/kg/day 相当量)を 2 年間混餌投与した実験では、0.06%以上で体重増加抑制、0.2%以上で摂餌量減少、雌 0.2%以上で甲状腺重量の増加、雄 0.2%で精巣の変性、0.6%で肺における泡沫状物を含む肺泡マクロファージの集簇がみられている<sup>17, 20, 23)</sup>。

本物質の精巣への影響を詳細に調べるために、ラットに本物質 200 mg/kg/day を 9 週間強制経口投与した実験で、精巣の胚上皮の障害を示す血清テストステロンの減少、FSH の増加がみられている。精巣の病理組織学的検査では、パキテン期の精母細胞、精子細胞の減少がみられている。本変化は投与期間終了 13 週間後においても回復していない<sup>2, 17)</sup>。

ラットに本物質 400 mg/kg/day を 1、3、7、9、13 週間混餌投与し、精巣への影響を経

時的に観察した実験で、3週間後では、限局性のセルトリ細胞の空胞化と精母細胞の変性、脱落がみられ、7週間後では、セルトリ細胞の空胞化と精上皮の変性、脱落はより広範囲に渡り、その後さらに本変化は重篤となっている<sup>24)</sup>。

Wistar ラットまたは DA ラットの雄に本物質 400 mg/kg/day 相当量を 13 週間混餌投与した実験で、体重の増加抑制、摂餌量減少、精巣の絶対・相対重量の減少、生殖細胞の変性や枯渇がみられている<sup>22)</sup>。

ビーグル犬に本物質 250 mg/kg/day を 9 週間強制経口投与した実験で、精巣で、パキテン期の精母細胞、精子細胞の減少がみられている。本変化は投与期間終了 13 週間後には回復していた。なお、実験において投与後頻りに嘔吐がみられたため、実投与量は 250 mg/kg/day を下回るとされる<sup>2, 17)</sup>。

## (2) 吸入暴露

ラットを本物質 700 mg/m<sup>3</sup> (171 ppm) に 2 時間/日 × 2 か月間暴露した実験で、投与期間終了間際に 3/6 例に死亡がみられている。生存動物では、体温低下、呼吸数減少、体重減少、ヘモグロビン濃度・赤血球数の減少、網状赤血球数の増加、甲状腺機能低下(詳細不明)、病理組織学的検査において小動脈を含む動脈の透過性の亢進、心筋及び腎臓の脂肪変性及び顆粒変性、気管、肺の炎症性変化がみられている<sup>16)</sup>。

ラットを本物質 100 mg/m<sup>3</sup> (24.3 ppm) に 4 時間/日 × 5 か月間暴露した実験で、暴露開始 4 か月後 1/20 例に死亡がみられている。生存動物では、体温低下、呼吸数減少、蛋白尿及び白血球の増加、甲状腺機能低下(詳細不明)、病理組織学的検査において小動脈を含む動脈の透過性の亢進、心筋及び腎臓の脂肪変性及び顆粒変性、気管・肺の炎症性変化がみられている<sup>16)</sup>。

## (3) その他

*In vitro* における実験では、セルトリ細胞と精上皮の共培養に本物質 1 mM を 24-48 時間暴露したところ、セルトリ細胞の変化が最も早くみられている<sup>24)</sup>。

## 5) 変異原性・遺伝毒性

試験方法		試験条件	結果*
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA102、100-5,000 µg/plate、S9(-/+) <sup>25)</sup>	-
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、10-10,000 µg/plate、S9(-/+) <sup>17)</sup>	-
	前進突然変異試験	CHO 細胞 (HGPRT) 344-1,376 µg/mL、S9(-/+) <sup>26)</sup>	-
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞、43-860 µg/mL <sup>27)</sup>	-
	染色体異常試験	CHL、6 時間処理、0.062-0.5 mg/mL、S9(-/+) (S9(-)24、48 時間処理で陰性) <sup>28)</sup>	+
		カンガルーラット細胞、50-500 µg/mL <sup>16, 17)</sup>	+
		CHL、0.12-0.5 mg/mL、S9(-/+) <sup>29)</sup>	+
形質転換試験	シリアンハムスター腎細胞、 0.25-4,000 µg/mL <sup>17)</sup>	-	

試験方法		試験条件	結果*
in vivo	染色体異常試験	チャイニーズハムスター、腹腔内投与、50、150、450 mg/kg/day × 3 日、骨髓細胞 <sup>27)</sup>	-
		ラット、腹腔内投与、1、10、20、40、50 mg/kg/day × 5 日間、骨髓細胞及び精原細胞 <sup>27)</sup>	+
		チャイニーズハムスター、経口投与 2,000 mg/kg/day × 2 日間、精原細胞 <sup>27)</sup>	-
		ラット、混餌投与、50-150 mg/kg/day × 18 か月、骨髓細胞及び精巣 <sup>17)</sup>	-
	DNA 傷害試験	ラット、経口投与、142 mg/kg、血液と肝臓のDNA をアルカリ溶出法で測定 <sup>30)</sup>	-
	スポットテスト	マウス、腹腔内投与、100、200 mg/kg <sup>31)</sup>	+
	優性致死試験	マウス、腹腔内投与、50、100、200 mg/kg × 5 日間 <sup>27)</sup>	-
		マウス、腹腔内投与、100 mg/kg × 5 日間 <sup>17)</sup>	+
		マウス、混餌投与、136 mg/kg × 10 週間 <sup>17)</sup>	-
		マウス、経口投与、102 mg/kg × 5 日間 <sup>17)</sup>	-
伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ、860、1,720 µg/mL <sup>26)</sup>	-	
	ショウジョウバエ、100-5,000 µg/mL 注射 <sup>17)</sup>	-	

\* - : 陰性 + : 陽性

## 6) 発がん性

### (1) 経口投与

雌雄 Wistar ラットに本物質の塩酸塩 0.06、0.2、0.6% (本物質として雄 17.5、59.9、219 mg/kg/day 相当量、雌 25.6、87.6、321 mg/kg/day 相当量) を 2 年間混餌投与した実験では、腫瘍の誘発はみられていない<sup>17, 20, 23)</sup>。

## 7) 生殖・発生毒性

### (1) 経口投与

雌雄マウスに本物質の硫酸塩 0.11% (本物質として 68 mg/kg/day 相当量) を 10 週間混餌投与した後、交配させた実験で、親動物、児動物のいずれにも異常はみられていない<sup>16)</sup>。

NMRI マウスの妊娠 6-15 日に本物質の塩酸塩 10、30、100 mg/kg/day (本物質として 7.3、21.9、73 mg/kg/day 相当量) を経口投与した実験で、母動物、胎児に毒性はみられていない<sup>32)</sup>。

ICR マウスの妊娠 0-5 日または妊娠 6-11 日に本物質 20、50、100 mg/kg/day を経口投与した実験で、50 mg/kg 以下では母動物、胎児に異常はみられず、100 mg/kg で母動物に死亡、吸収胚の増加、胎児体重の減少がみられているが、奇形はみられていない。

雌雄 Swiss マウスに本物質 0.5% を投与した (投与経路：不明、混餌投与と思われる) 六世代繁殖毒性試験で、F<sub>1</sub>-F<sub>6</sub> 世代で分娩生存児数、離乳時体重の減少、離乳率の低下がみられている。胎児に奇形はみられていない (P 世代の毒性：不明)<sup>33)</sup>。

Long-Evans ラットの妊娠 6-15 日に本物質の塩酸塩 10、30、100 mg/kg/day (本物質として 7.3、21.9、73 mg/kg/day 相当量) を経口投与した実験で、100 mg/kg/day で母動物に体重増

加抑制がみられ、胎児体重の減少がみられているが、奇形はみられていない<sup>32)</sup>。

Wistar-Imamichi ラットの妊娠 7-13 日に本物質 1.8、3.6、18、36 mg/kg/day または硫酸塩 71.6 mg/kg/day (本物質として 35.8 mg/kg/day 相当量) を経口投与した実験で、36 mg/kg で母動物に体重増加抑制、摂餌量減少、死亡がみられるが、胎児では奇形を含む毒性はみられていない<sup>34)</sup>。

雄ラットに本物質 600 ppm (400 mg/kg/day 相当量) を 10 か月間混餌投与した後、無処置の雌と交配させた実験で、雄の繁殖能、児に異常はみられていない<sup>16)</sup>。

アカゲサル<sup>3)</sup>の妊娠 20-45 日に本物質 25、50、75 mg/kg/day を経口投与した実験で、奇形を含む胎児毒性はみられていない(母動物に対する毒性：不明)<sup>17)</sup>。

## (2) 腹腔内投与

Swiss-Webster マウスの妊娠 11 日に本物質 61、77、122 mg/kg を腹腔内投与した実験で、すべての投与量で母動物に体重減少がみられ、胎児毒性(体重減少、胚/胎児死亡の増加)がみられているが、奇形はみられていない<sup>35、36)</sup>。

Swiss-Webster マウスの妊娠 11 日に本物質 270 mg/kg を 1 回腹腔内投与した実験で、母動物に毒性(詳細不明)がみられ、胎児に外脳症、水腎症がみられている<sup>37)</sup>。

Holtzman 雄ラットに本物質 100 mg/kg (50 mg/kg ずつ 2 回に分割投与)、300 mg/kg (200 と 100 または 150 mg/kg を 2 回に分割投与) を腹腔内投与し、1、2、3、4、5、8、10 または 12 日後に無処置の雌と交配させて妊娠 14 日に胎児を観察した実験で、100 mg/kg 以上で親動物の体重減少、200 mg/kg と 100 mg/kg の分割投与の初回で親動物の死亡がみられ、100 mg/kg 以上で着床前の胚数が減少している<sup>38)</sup>。

Wistar ラットの妊娠 9-18 日に本物質 10 mg/匹/日 (40 mg/kg/day 相当量) を腹腔内投与した実験で、吸収胚の増加と胎児体重の減少がみられている(母動物に対する毒性：不明、奇形の有無：不明)<sup>16)</sup>。

## 6. ヒトへの影響

本物質は、かつて人工甘味料として使用されていたシクラメートの主要代謝物であり、シクラメートの毒性が問題となったことから、本物質についての毒性についても調べられた例がある。

### 1) 急性影響

本物質は眼、気道に対して強い刺激性を示し、皮膚接触によりやけどを起こす<sup>2)</sup>。

ヒトで本物質の 25% 溶液に 48 時間接触して強い刺激性を示している。また、25% 溶液を皮膚に 48 時間適用して 2 週間後に軽度の感作性を示している<sup>16)</sup>。

作業環境での事故による暴露で、3 人に頭重、眠気、焦燥感、不安感、瞳孔散大、また、強い刺激性に起因する吐き気、嘔吐がみられている。4-10 ppm の暴露では影響はみられていない<sup>2、21、20)</sup>。

本物質は弱いメトヘモグロビン形成作用がある<sup>2、20)</sup>。また、本物質は交感神経刺激作用を持つことが知られており<sup>20)</sup>、血圧を上昇させる血漿中最低濃度は 0.7 µg/mL とされてい

る<sup>39)</sup>。

ボランティアの試験で本物質 10 mg/kg を経口投与した後にカテコールアミンの尿中への顕著な排泄がみられている<sup>16)</sup>。

## 2) 慢性影響

シクラメートを 5 g/日で 7-8 日間摂取させた実験で、尿中へのシクロヘキシルアミンの排泄がみられたが、血圧、心拍数、心電図に変化はみられていない。著者はシクロヘキシルアミンの濃度が薬理的に活性がある濃度に至らなかったと結論している。職業暴露の状況ではシクロヘキシルアミンによる発がん性、変異原性、催奇形性の危険性はないと結論している<sup>20)</sup>。

シクラメートあるいはシクラメートとサッカリン混合物摂取についてヒトでの調査が多く行われているが、これらの摂取と健康影響の関連は証明されていない<sup>17)</sup>。

## 3) 発がん性<sup>40, 41, 42)</sup>

機 関	分 類	基 準
EPA	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。
EU	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。
NTP	/	2000 年現在発がん性について評価されていない。
IARC	-	2000 年現在発がん性について評価されていない。
ACGIH(2000 年)	A4	ヒトへの発がん性物質として分類できない物質。
日本産業衛生学会	-	2001 年現在発がん性について評価されていない。

ヒトでの発がん性に関する報告はない。

シクラメート等の人工甘味料と発がん、特に、膀胱癌との関連について調べられており、多くの疫学的調査があるが、人工甘味料の使用と膀胱癌の関連を証明できる報告はない。また、サッカリンとシクラメートがしばしば混合して使用されるため、そのどちらの影響か判断するのは困難である<sup>17)</sup>。

## 4) 許容濃度<sup>41, 42)</sup>

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(2000 年)	10 ppm(41 mg/m <sup>3</sup> )	-
日本産業衛生学会(2001 年)	記載なし	-

## 7. 生体内運命

### 1) 吸収

本物質はヒト、ラット、イヌ、モルモット、ウサギにおいて経口投与で速やかに、かつほとんど完全に吸収されることが示されている<sup>16, 22, 43, 44)</sup>。

### 2) 分布

ラットとイヌでは血中及び血漿中濃度は投与後 1 時間以内に最高に達し、半減期はラットで 1-2 時間、イヌで 3 時間である。ヒトでは血中及び血漿中濃度は投与後 1-2 時間で最高に達し、半減期は 3-5 時間である<sup>16, 17)</sup>。

ラットでは肺、脾臓、肝臓、副腎、心臓、胃腸管、腎臓で本物質が高濃度にみられ、その濃度は血漿中濃度よりも高い<sup>17)</sup>。

また、本物質が速やかに胎盤を通過することが示されており、妊娠したアカゲザルに放射標識した本物質を静脈内投与した実験で、胎児と母動物の血中濃度が同程度になる<sup>2, 17)</sup>。

本物質の血漿中たん白質との結合は、ラットではわずか 8% であるが、ヒトでは血清アルブミンと 5 µg/mL の濃度において約 33% が結合している<sup>17)</sup>。

### 3) 代謝

本物質の代謝率は、ラットとモルモットでは投与量の 4-5%、ウサギでは約 30% であるが、ヒトではわずか 1-2% であることが示されている。ラットではヘキサン環の水酸化により 3-または 4-アミノシクロヘキサノールがみられているが、ヒトでは脱アミノ化によるシクロヘキサノールと *trans*-シクロヘキサン-1,2-ジオールのみがみられている。モルモットではヘキサン環の水酸化、脱アミノ化の両方がみられ、ウサギではこれらに加えて *N*-ヒドロキシシクロヘキシルアミンがみられている<sup>16, 17)</sup>。イヌの代謝物としてはシクロヘキサノン及びシクロヘキサノールが同定されている<sup>17)</sup>。酸化的脱アミノ化の機構としてウサギ肝ミクロソームのチトクローム P-450 の関与がある<sup>17)</sup>。投与経路や用量とは無関係に Wistar ラットでは、投与量の 20% が 3-または 4-アミノシクロヘキサノールとして排泄されるが、DA ラットと ICR マウスではほとんどみられず、95% が未変化体として排泄される<sup>16)</sup>。

### 4) 排泄

本物質は速やかに尿中に排泄され、ラット、イヌ、モルモット、ウサギ、ヒトに放射標識体を投与すると、尿中に投与量の 80-90% の放射活性がみられる<sup>16, 17)</sup>。

ラットへの単回経口投与時の生物学的半減期は用量に依存して延長しており、血漿クリアランスの低下と関連している。マウスでは血漿クリアランスがラットの約 2 倍であり、用量の増加に相関していない<sup>16)</sup>。

## 8. 分類(OECD 分類基準)

区分	分類* <sup>10)</sup>
急性毒性	カテゴリ-3(経口または経皮のデータによる)
水圏生態毒性	急性カテゴリ-3

\* 本調査範囲内のデータを適用した場合の分類であり、最終的なものではない。  
急性毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリに基づき、より強い毒性を示す経路での値を用いて分類した。

水圏生態毒性分類：OECD の急性毒性分類カテゴリーに基づき、最も強い毒性を示す水圏環境生物種での値を用いて分類した。

## 9. 総合評価

### 1) 危険有害性の要約

本物質は、シクラメートの主要代謝物であり、ヒトにおいて、眼、皮膚及び気道に対して強い刺激性を示し、軽度の感作性を有すると報告されている。多量の暴露により頭重、眠気、焦燥感、不安感、瞳孔散大、吐き気、嘔吐がみられている。また、弱いメトヘモグロビン形成作用及び交感神経刺激作用を有することが報告されている。

実験動物において、眼及び皮膚に対し重度の刺激性または腐食性を示す。急性毒性は強く、経口投与で胃腸粘膜の炎症がみられ、更に経口及び経皮投与で衰弱、肺及び肝臓の充血がみられている。反復投与毒性では、経口投与で肝臓への影響の他、血清テストステロンの減少、精巣重量の減少や精子形成への影響など、精巣への影響がみられ、吸入暴露では体温低下、呼吸数減少、肺の炎症性変化などがみられている。変異原性では *in vitro* の染色体異常試験及び一部の *in vivo* 試験で陽性の報告があるが、発がん性を証明する報告はない。生殖・発生毒性で、雄の繁殖能に影響はみられず、母動物に影響のある用量で、胎児体重の減少などの影響がみられている。なお、催奇形性については外脳症、水腎症がみられたとの報告もあるが、多くの報告で催奇形性はないと報告されている。

本物質は環境中に放出された場合、水圏では生分解されやすい。環境省のモニタリングでは水質、底質及び魚類から検出されたことがある。水圏環境生物に対する急性毒性は弱い。

### 2) 指摘事項

- (1) ヒトにおいて眼、皮膚及び気道に対して強い刺激性並びに軽度の感作性を有し、また、メトヘモグロビン形成作用、交感神経刺激作用が報告されている。
- (2) 実験動物で、眼及び皮膚に対して重度刺激性または腐食性を有する。また、反復投与毒性で精巣への影響がみられている。
- (3) 変異原性・遺伝毒性の *in vivo* 試験で陽性の報告がある。
- (4) 化学物質管理促進法の第一種指定化学物質に指定されており、排出量の管理が必要である。

## 参考資料

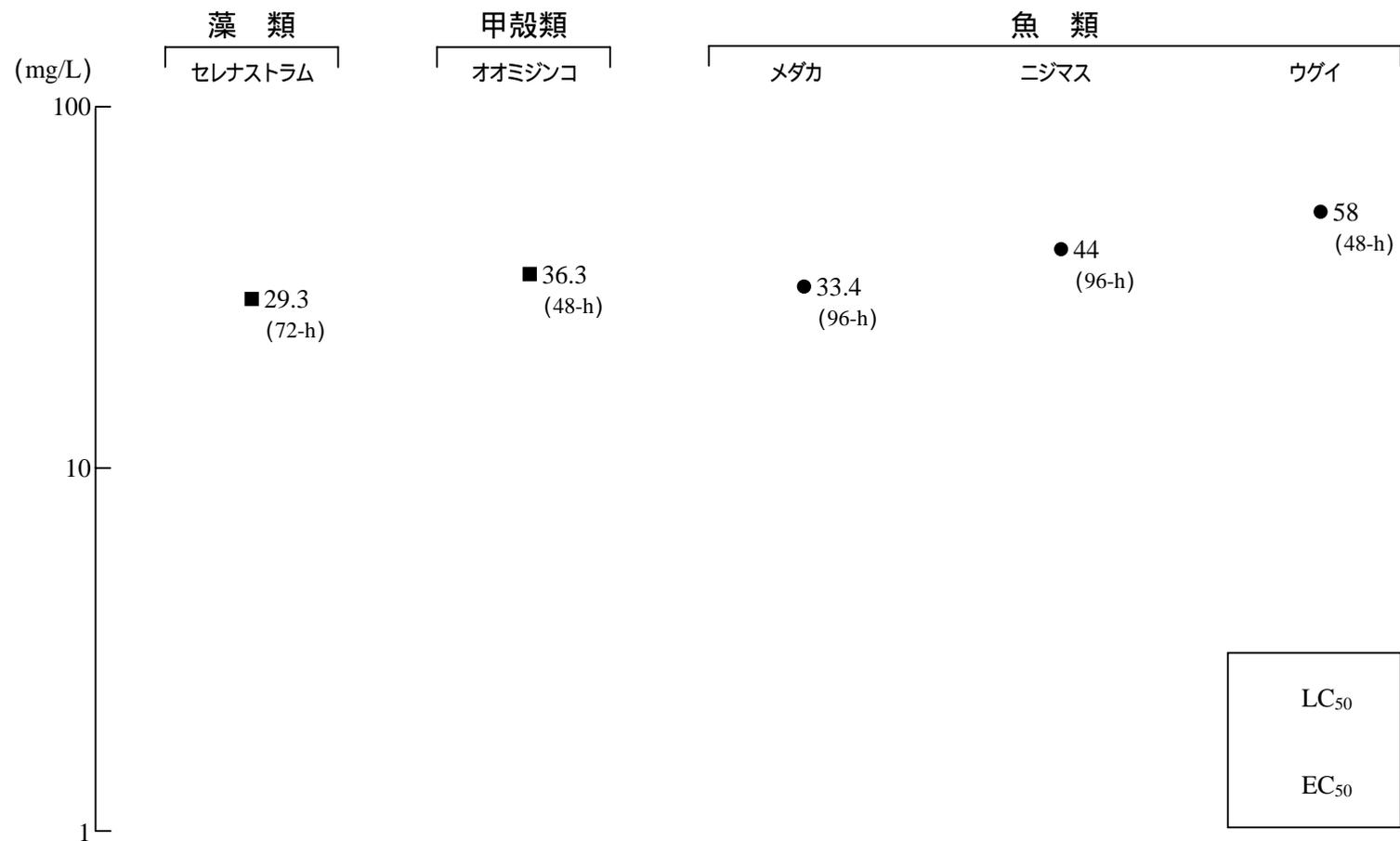
- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(2001).
- 2) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine(2001).
- 3) IPCS, International Chemical Safety Cards(1989).
- 4) KowWin ver 1.66, Syracuse Research Corporation(2001).
- 5) NIST Library of 54K Compounds(1998).
- 6) 平成10年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省(1999).
- 7) 独立行政法人製品評価技術基盤機構, <http://www.safe.nite.go.jp/pdf/kizon/260.pdf> (2001.11.13).
- 8) AOPWIN ver1.86, Syracuse Research Corporation(2001).
- 9) 環境省環境保健部環境安全課監修, 化学物質と環境(2001).
- 10) OECD, Harmonised integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures. OECD Series on Testing and Assessment No. 33 (2001).
- 11) 平成9年度環境庁化学物質の生態影響試験事業、環境庁環境保健部環境安全課(1998).
- 12) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base)Data Set, EU(2000).
- 13) AQUIRE(US EPA, ECOTOX Database System).
- 14) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH(2001).
- 15) S. Gangolli, The Dictionary of Substances and their Effects 2nd. Ed., The Royal Society of Chemistry(1999).
- 16) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base)Data Sheet, EU(1995).
- 17) B. A. Bopp et al., Crit. Rev. Tox., **16**, 213-306(1986).
- 18) D. J. Randall et al., Acute Toxic. Data, **1**, 65-66(1990).
- 19) G. L. Kennedy Jr. et al., Toxicol.Lett., **56**, 317-326(1991).
- 20) ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices (1995).
- 21) 後藤稔, 池田正之, 原一郎編, 産業中毒便覧・増補版, 医歯薬出版, 1217(1994).
- 22) A. Roberts et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., **98**, 216-229(1989).
- 23) IRIS, Integrated Risk Information Systems. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH(1997).
- 24) G. R. Ford et al., Experimental and Molecular Pathology, **52**, 155-169(1990).
- 25) 石館基監修, 変異原性試験データ集, (株)エル・アイ・シー, 150-151(1991).
- 26) D. Brusick et al., Environmental and Molecular Mutagenesis, **14**, 188-199(1989).
- 27) I. D. Adler Mutat. Res., **212**, 55-66(1989).
- 28) 祖父尼俊雄監修, 染色体異常試験データ集, (株)エル・アイ・シー, 153(1998).
- 29) A. Matsuoka et al., Environ. Mutagen Res., **20**, 159-165(1998).

- 30) K. T. Kitchin et al., *Biochemical Pharmacology*, **38**, 2733-2738(1989).
- 31) F. Rudolf, *Progress Clini. Biolo. Res.*, **109**, 339-348(1982).
- 32) D. Lork et al., *Toxicol. Lett.*, **17**, 137-143(1983).
- 33) R. Kroes et al., *Toxicology*, **8**, 285-300(1977).
- 34) S. Tanaka et al., *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, **14**, 542-548(1973).
- 35) B. A. Becker et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **17**, 551-552(1970).
- 36) E. G. James et al., *Teratology*, **4**, 141-150(1971).
- 37) E. G. James et al., *Teratology, The International Journal of Abnormal Development*, **4**, 41-150(1971).
- 38) S. Green et al., *Fd. Cosmet. Toxicol*, **10**, 29-34(1972).
- 39) N. E. Buss et al., *Hum. Exp. Toxicology*, **9**, 359-360(1990).
- 40) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第4版(1999).
- 41) ACGIH, *Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*(2000).
- 42) 許容濃度等の勧告, *産業衛生学雑誌*, **43**, 95-119(2001).
- 43) A. Roberts et al., *Fourth International Congress of Toxicology, Tokyo*, **31**, 167(1986).
- 44) A. Roberts et al., *Xenobiotica*, **15**, 477-483(1985).

#### 別添資料

- 1) 生態毒性図
- 2) ほ乳動物毒性図

### 生態毒性図

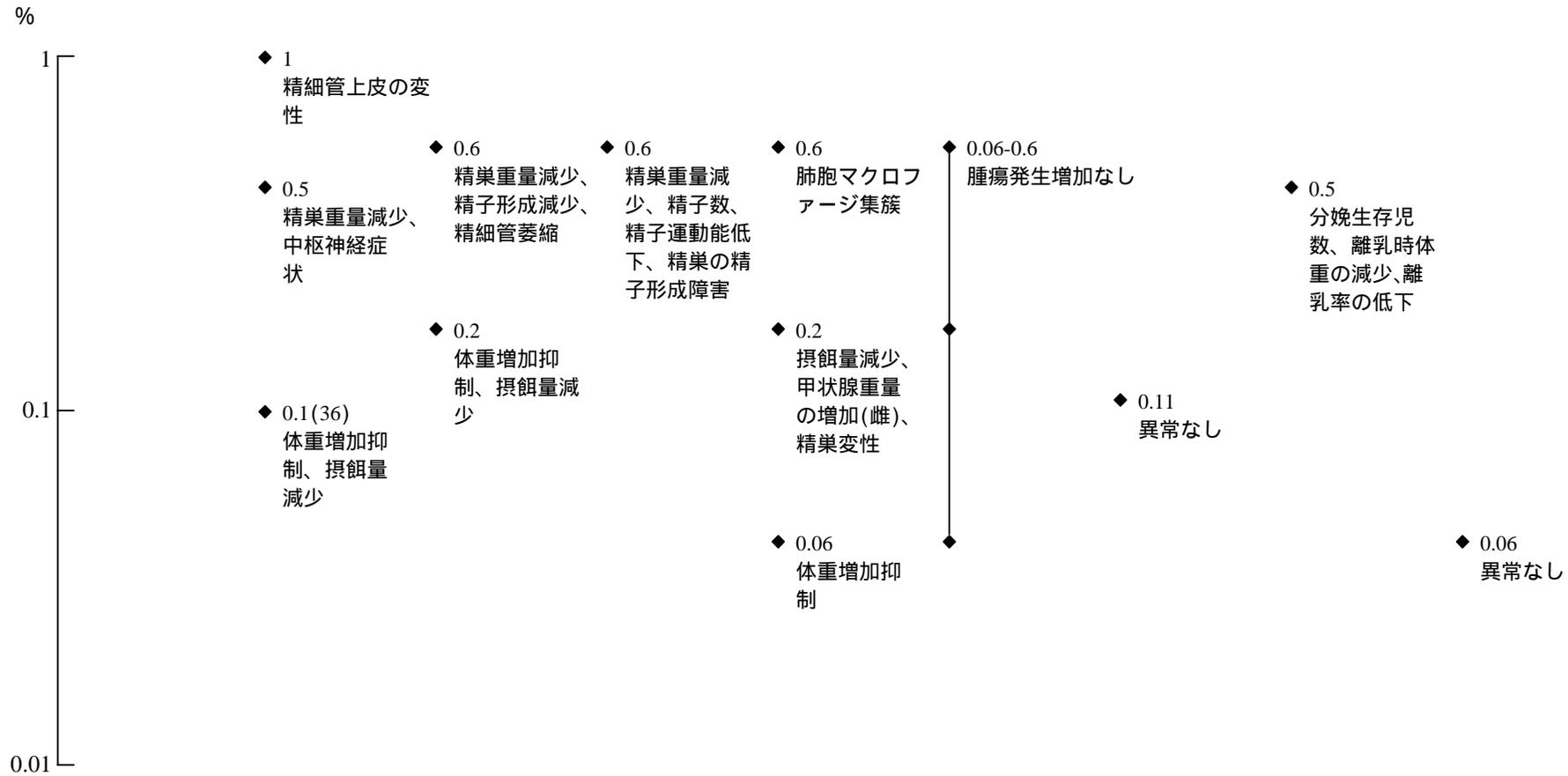


#### 引用文献

- 1) 平成9年度環境庁化学物質の生態影響試験事業, 環境庁環境保健部環境安全課(1998).
- 2) IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base)Data Set, EU(2000).
- 3) AQUIRE(US EPA, ECOTOX Database System).

## ほ乳動物毒性図(経口投与) - 1

反復				発がん	生殖・発生		
ラット	ラット	ラット	ラット	ラット	マウス	マウス	ラット
90d(塩酸塩)	13w(塩酸塩)	90d(塩酸塩)	2y(塩酸塩)	2y(塩酸塩)	10w(硫酸塩)	六世代試験	10month



## ほ乳動物毒性図(経口投与) - 2

		反復			発がん
ラット	ラット	ラット	ラット	イヌ	ラット
90d(塩酸塩)	2y	9w	1-13w	9w	2y

mg/kg/day

1,000

◆ 352  
精細管上皮の変性◆ 174  
精巣重量減少、中枢神経症状◆ 36(0.1)  
体重増加抑制、摂餌量減少◆ 300-440  
肺胞マクロファージ集簇◆ 82-120  
摂餌量減少、甲状腺重量増加(雌)、精巣の変性◆ 24-35  
体重増加抑制◆ 200  
血清テストステロン減少、FSH増加、パキテン期の精母細胞、精子細胞の減少◆ 400  
限局性セルトリ細胞空胞化、精母細胞変性、脱落(3w以上)◆ 250  
精巣のパキテン期精母細胞、精子細胞の減少◆ 24-440  
腫瘍発生増加なし

100

10

1

## ほ乳動物毒性図(経口投与) - 3

## 生殖・発生

マウス	マウス	ラット	ラット	ラット	サル
13w	5-6d	10d	7d	13w	26d

mg/kg/day

1,000

◆ 400  
体重、精巢に異常なし

100

◆ 100  
死亡(母動物)、吸収胚増加、体重減少(胎児)

◆ 100  
体重増加抑制(母動物)、体重減少(胎児)  
(塩酸塩で試験を実施)

◆ 36  
体重増加抑制、摂餌量減少、死亡(母動物)

10

◆ 400  
体重増加抑制、摂餌量減少、精巢重量減少、生殖細胞の変性・枯渇

◆ 25-75  
影響なし

1

