

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No.107

1,3,5,7-テトラアザトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン

(別名 ヘキサメチレンテトラミン)

1,3,5,7-Tetraazatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-198

CAS 登録番号：100-97-0

2008 年 3 月

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

財団法人 化学物質評価研究機構

委託元 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「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）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

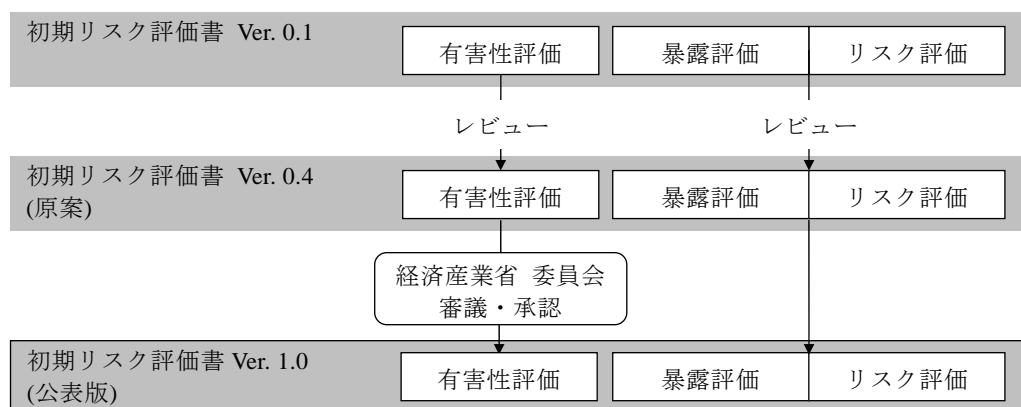
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 2.0」及び「作成マニュアル Ver. 2.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

ヘキサメチレンテトラミンは無色固体である。水溶解度は 895 g/L (20°C) と高い。

ヘキサメチレンテトラミンの主な用途としては、コーテッドサンド (鋳型製造用砂)、フェノール樹脂硬化促進剤、農薬 (補助剤) があり、2002 年の国内供給量は約 6,000 トンであった。2002 年度の PRTR データによると、ヘキサメチレンテトラミンは 1 年間に全国合計で、大気へ 42 トン、公共用水域へ 1 トン、土壌へ 68 トン排出されていると推定され、主たる排出経路は、コーテッドサンドの加熱処理時の大気への排出と、農薬 (補助剤) としての土壌への排出であると考えられる。

ヘキサメチレンテトラミンは、水溶性が高く、蒸気圧が低く、ヘンリー定数は極めて小さい。したがって大気中への揮散性は低く、水に溶解して移動するものと考えられる。生分解性は、好氣的条件では、良分解性である。生物への濃縮性は低いと推定される。

ヘキサメチレンテトラミンの濃度は、公共用水域について測定されており、1983 年度の調査結果はすべて不検出であった。大気、飲料水、食物についての調査報告は、調査した範囲内では入手できなかった。また、PRTR 排出量データと数理モデルを用いてヘキサメチレンテトラミンの大気中濃度及び河川水中濃度の推定を行った。その結果、大気中濃度推定値の最大値は $0.22 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、河川水中濃度は $3.0 \mu\text{g}/\text{L}$ であった。

水生生物に対するリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) として、河川水中濃度の推定結果 $3.0 \mu\text{g}/\text{L}$ を用いた。

また、ヒトがヘキサメチレンテトラミンに暴露する経路としては、呼吸による大気からの吸入暴露、飲料水及び食物を摂取することによる経口暴露が主として考えられる。ヘキサメチレンテトラミンの大気中濃度の推定値 ($0.22 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、飲料水中濃度の代用として河川水中濃度の推定値 ($3.0 \mu\text{g}/\text{L}$)、魚体内濃度の推定値 ($0.96 \mu\text{g}/\text{kg}$) から、ヒトの体重 1 kgあたりの 1 日推定摂取量は $0.088 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (吸入経路)、 $0.12 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (経口経路) と推定した。

ヘキサメチレンテトラミンの環境中の水生生物への有害性に関しては、藻類、甲殻類及び魚類のうち、藻類と甲殻類については急性及び長期毒性試験結果、魚類については急性毒性試験結果が得られている。長期毒性試験の最小値は、甲殻類であるオオミジンコに対する繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の $99.1 \text{ mg}/\text{L}$ 以上であった。この値と EEC $3.0 \mu\text{g}/\text{L}$ を用いて暴露マージン (MOE) を算出した結果、MOE は 33,000 以上で、この値は毒性試験データに関する不確実係数積 50 より大きく、現時点ではヘキサメチレンテトラミンが環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

ヘキサメチレンテトラミンのヒトに対する有害性としては、職業暴露を受けた労働者に対するパッチテストで陽性反応を示したとする複数の報告事例があり、ヒトに対し感作性を有する。

実験動物に対する反復投与毒性試験では、吸入経路についての試験報告は得られなかった。また経口についても信頼性のある試験報告は得られなかった。

ヘキサメチレンの遺伝毒性について、*in vitro* での DNA 損傷試験及び細胞形質転換試験で陽

性の結果、染色体異常試験ではいずれも陰性、また復帰突然変異試験で弱い陽性を示し、*in vivo*での小核試験は陰性の結果を示している。入手できたデータからは、弱い変異原性は予測されるが、遺伝毒性の有無については判断できない。

また発がん性については、実験動物では発がん性がみられていないため、発がん性を有する可能性は低いと判断する。また、発がん性について、IARC はヘキサメチレンテトラミンを評価していない。

吸入及び経口経路についてのリスク評価に使用できる試験報告が得られなかったため、現時点では MOE を算出できず、ヘキサメチレンテトラミンのヒト健康に対する影響についてはリスク評価を行うことができない。

以上のことから、ヘキサメチレンテトラミンは、現時点の環境中濃度では環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。また、ヒト健康についてはリスク評価を行うことができないため、今後毒性試験結果が得られた後、再度初期リスク評価を行うことが望ましい。

なお、ヘキサメチレンテトラミンはヒトに対する感作性を有することから、ヘキサメチレンテトラミンを含む家庭用農薬の扱いに注意が必要である。

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	8
1.1 物質名	8
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号	8
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号	8
1.4 CAS登録番号.....	8
1.5 構造式	8
1.6 分子式	8
1.7 分子量	8
2. 一般情報	8
2.1 別 名	8
2.2 純 度	8
2.3 不純物	8
2.4 添加剤又は安定剤.....	8
2.5 現在の我が国における法規制	8
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.....	5
4.4 環境媒体別排出量の推定	5
4.5 排出シナリオ	5
5. 環境中運命	6
5.1 大気中での安定性.....	6
5.2 水中での安定性	6
5.2.1 非生物的分解性.....	6
5.2.2 生分解性	6
5.2.3 下水処理による除去.....	7
5.3 環境中分布推定	7
5.4 環境水中での動態.....	7
5.5 生物濃縮性	7

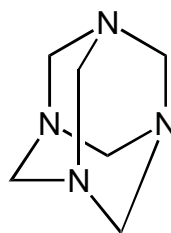
6.	暴露評価	8
6.1	環境中濃度	8
6.1.1	環境中濃度の測定結果	8
6.1.2	環境中濃度の推定	8
6.2	水生生物生息環境における推定環境濃度	11
6.3	ヒトへの暴露シナリオ	11
6.3.1	環境経由の暴露	11
6.3.2	消費者製品経由の暴露	11
6.4	ヒトの推定摂取量	11
7.	環境中の生物への影響	12
7.1	水生生物に対する影響	12
7.1.1	微生物に対する毒性	12
7.1.2	藻類に対する毒性	12
7.1.3	無脊椎動物に対する毒性	13
7.1.4	魚類に対する毒性	14
7.1.5	その他の水生生物に対する毒性	15
7.2	陸生生物に対する影響	15
7.2.1	微生物に対する毒性	15
7.2.2	植物に対する毒性	15
7.2.3	動物に対する毒性	15
7.3	環境中の生物への影響 (まとめ)	15
8.	ヒト健康への影響	16
8.1	生体内運命	16
8.2	疫学調査及び事例	16
8.3	実験動物に対する毒性	19
8.3.1	急性毒性	19
8.3.2	刺激性及び腐食性	20
8.3.3	感作性	21
8.3.4	反復投与毒性	21
8.3.5	生殖・発生毒性	23
8.3.6	遺伝毒性	25
8.3.7	発がん性	28
8.4	ヒト健康への影響 (まとめ)	31
9.	リスク評価	32
9.1	環境中の生物に対するリスク評価	32
9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度	32

9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	32
9.1.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	33
9.1.4	環境中の生物に対するリスク評価結果	33
9.2	ヒト健康に対するリスク評価	33
9.2.1	リスク評価に用いるヒトの推定摂取量	33
9.2.2	リスク評価に用いる無毒性量	34
9.2.3	暴露マージンと不確実係数積の算出	34
9.2.4	ヒト健康に対するリスク評価結果	34
9.3	まとめ	34
文 献	36

1. 化学物質の同定情報

本評価書では物質名としてヘキサメチレンテトラミンを用いる。

- 1.1 物質名 : 1,3,5,7-テトラアザトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン
- 1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 5-1155
- 1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-198
- 1.4 CAS登録番号 : 100-97-0
- 1.5 構造式



- 1.6 分子式 : C₆H₁₂N₄
- 1.7 分子量 : 140.19

2. 一般情報

2.1 別名

ヘキサメチレンテトラミン、ヘキサミン、メテナミン、シスタミン、シストゲン、ヘキサメチレンアミン

2.2 純度

99.5%以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2004)

2.3 不純物

特になし (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2004)

2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2004)

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

労働安全衛生法：変異原性が認められた既存化学物質

海洋汚染防止法：有害液体物質 D 類 (溶液)

船舶安全法：可燃性物質

航空法：可燃性固体

3. 物理化学的性状

外 観	: 無色固体	(Merck, 2001)
融 点	: 約 263°C (昇華点)	(Merck, 2001)
沸 点	: なし	(Merck, 2001)
引 火 点	: 250°C (密閉式)	(IPCS, 2002)
発 火 点	: 390°C	(IPCS, 2002)
爆 発 限 界	: データなし	
比 重	: 1.331	(Merck, 2001)
蒸 気 密 度	: 4.83 (空気=1、計算値)	
蒸 気 圧	: 0.35 Pa (20°C)	(Verschueren, 2001)
分 配 係 数	: オクタノール/水分配係数 log Kow = -4.15 (推定値)	(SRC:KowWin, 2004)
解 離 定 数	: 解離基なし	
スペクトル	: 主要マススペクトルフラグメント m/z 42 (基準ピーク = 1.0)、140 (0.40)、112 (0.08)、84 (0.09) (NIST, 1998)	
吸 脱 着 性	: 土壌吸着係数 Koc = 55 (推定値)	(SRC:PcKocWin, 2004)
溶 解 性	: 水 : 895 g/L (20°C) クロロホルム : 134 g/kg (20°C)、メタノール : 72.5 g/kg (20°C) エタノール : 28.9 g/kg (20°C)、アセトン : 6.5 g/kg (20°C) ベンゼン : 2.3 g/kg (20°C)、キシレン : 1.4 g/kg (20°C) (Merck, 2001)	(Verschueren, 2001)
ハ ン リー 定 数	: $1.66 \times 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ($1.64 \times 10^{-9} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$) (25°C、測定値)	(SRC:HenryWin, 2004)
換 算 係 数	: (気相、20°C) 1 ppm = 5.83 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.171 ppm (計算値)	

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

ヘキサメチレンテトラミンの 2001 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, 2003)。

また、1998 年から 2002 年までの 5 年間の国内供給量は表 4-1 の通りである。ヘキサメチレンテトラミンの国内供給量は 1998 年以降、減少傾向にある。この原因はヘキサメチレンテトラミンの使用事業者が、中国他、アジア諸国へと海外移転しているためである (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-1 ヘキサメチレンテトラミンの国内供給量 (トン)

年	1998	1999	2000	2001	2002
国内供給量	10,000	9,500	8,200	6,100	6,000

(製品評価技術基盤機構, 2004)

4.2 用途情報

ヘキサメチレンテトラミンの用途及びその使用割合は表 4-2の通りである (化学工業日報社, 2003)。

ヘキサメチレンテトラミンは、コーテッドサンド (ヘキサメチレンテトラミンと砂を混ぜ、硬化した鋳物用の砂) として 40%使用され、フェノール樹脂の硬化促進剤 30%、ゴム加硫促進剤 5%、その他 25%となっている。その他としては、合成樹脂の発泡剤、ホスゲンの吸収剤、医薬品原料、火薬類、農薬 (補助剤等) といった用途での使用が挙げられる。

表 4-2 ヘキサメチレンテトラミンの用途別使用量の割合

用途	割合 (%)
コーテッドサンド ¹⁾ (鋳物砂)	40
フェノール樹脂硬化促進剤	30
ゴム加硫促進剤	5
その他	25
合計	100

(化学工業日報社, 2003)

1) ヘキサメチレンテトラミンと砂を混ぜ、硬化した鋳物用の砂

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 14 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, 2004a) (以下、「2002 年度 PRTR データ」という。) によると、ヘキサメチレンテトラミンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 42 トン、公共用水域へ 1 トン、土壌へ 3 kg 排出され、廃棄物として 233 トン、下水道に 9 kg 移動している。また届出外排出量としては、非対象業種から 68 トン、家庭から 78 kg の排出量が推計されている。対象業種の届出外事業者、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

2002 年度 PRTR データに基づき、ヘキサメチレンテトラミンの届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-3 に示した (経済産業省, 環境省, 2004a,b)。

届出対象業種からのヘキサメチレンテトラミンの排出量のうち、66%が鉄鋼業からの大気への排出である。また、環境への排出量より、むしろ廃棄物としての移動量のほうが多い。

表 4-3 ヘキサメチレンテトラミンの届出対象業種別の排出量及び移動量
(2002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 ¹⁾	割合 (%)
	大気	公共 用水域	土壌	廃棄物	下水道			
鉄鋼業	28	0	0	0	0	—	28	66
窯業・土石製品 製造業	12	0	0	9	0	—	12	28
電気機械器具 製造業	2	0	0	8	0	—	2	4
化学工業	<0.5	1	0	19	<0.5	—	1	2
プラスチック 製品製造業	<0.5	<0.5	0	42	<0.5	—	<0.5	0
輸送用機械器具 製造業	<0.5	0	0	151	0	—	<0.5	0
ゴム製品製造業	0	0	<0.5	3	0	—	<0.5	0
洗濯業	0	0	0	<0.5	0	—	0	0
石油製品・ 石炭製品製造業	0	0	0	<0.5	0	—	0	0
合計 ¹⁾	42	1	<0.5	233	<0.5	—	42	100

(経済産業省, 環境省, 2004a,b)

1) 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。

—: 推計されていない。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

「平成 14 年度届出外排出量の推計方法等」によるヘキサメチレンテトラミンの非対象業種、家庭からの排出量を表 4-4 に示した (経済産業省, 環境省, 2004b)。

ヘキサメチレンテトラミンは、非対象業種の事業者から農薬 (補助剤) として環境中へ 68 トンの排出量があると推計されている (経済産業省, 環境省, 2004b)。また、家庭からの排出として、農薬 (殺菌剤) として環境中へ 78 kg の排出量が推計されている (経済産業省, 環境省, 2004b)。

表 4-4 ヘキサメチレンテトラミンの非対象業種、家庭からの排出量 (2002年度実績)(トン/年)

排出区分		排出量 (推計)
非対象業種	農薬 (補助剤)	68
家庭	農薬 (殺菌剤)	<0.5
合計		68

(経済産業省, 環境省, 2004b)

0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

4.3.2 その他の排出源

ヘキサメチレンテトラミンについて、世界保健機関/世界食糧農業機関による食品添加物合同専門家会議 (Joint Expert Committee on Food Additives: JECFA) では 1973 年に食品添加物として評価を行っており、食品添加物として認めている (JECFA, 1973)。我が国では、食品衛生法により食品添加物としての使用は認められていない。また調査した範囲でも、食品に関連するような用途情報は得られなかった。

4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源におけるヘキサメチレンテトラミンの環境媒体別排出量を表 4-5に整理した (製品評価技術基盤機構, 2005)。

その際、2002 年度 PRTR データに基づく非対象業種及び家庭で使用される農薬からの排出量については、農薬が土壌に散布され、付着すると考え、すべて土壌への排出と仮定した。

以上のことから、ヘキサメチレンテトラミンは、1 年間に全国で、大気へ 42 トン、公共用水域へ 1 トン、土壌へ 68 トン排出されると推定した。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 4-5 ヘキサメチレンテトラミンの環境媒体別排出量 (2002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		42	1	<0.5
非対象業種 ¹⁾	農薬 (補助剤)	0	0	68
家庭 ¹⁾	農薬 (殺菌剤)	0	0	<0.5
合計		42	1	68

(製品評価技術基盤機構, 2005)

1) 大気、公共用水域、土壌の排出量は、物理化学的性状及び用途から推定した。

0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

また、公共用水域への排出量のうち、届出排出量については排水の放流先が河川と届け出られている排出を河川への排出とし (経済産業省, 2004)、届出外排出量についてはすべて河川への排出と仮定すると、河川への排出量は 1 トンとなる。

4.5 排出シナリオ

日本化学工業協会によると、2002 年におけるヘキサメチレンテトラミンの製造段階での排出量は、公共用水域へ 1 トンと報告されている (日本化学工業協会, 2003)。この調査は、日本化学工業協会加盟企業のうち、化学工業製品を製造・使用していると考えられる企業を対象として実施しており、環境への排出量、移動量が、製造段階と使用段階とに分けて把握されている。

また、ヘキサメチレンテトラミンの使用段階での排出については、コーテッドサンド (鋳物砂) に用いられているという用途情報及び 2002 年度 PRTR データ等から判断して、鋳物の加熱処理時の大気への排出、農薬としての土壌への排出が考えられる。

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、ヘキサメチレンテトラミンとOHラジカルとの反応速度定数は 5.09×10^{-10} cm³/分子/秒 (25°C、推定値) である (SRC:AopWin, 2004)。OHラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³とした時の半減期は 0.4~0.8 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、ヘキサメチレンテトラ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、ヘキサメチレンテトラ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。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

ヘキサメチレンテトラミンの 37.5°Cにおける加水分解半減期は、pH 2 では 1.6 時間、pH 5.8 では 13.8 時間と報告されている。これより、ヘキサメチレンテトラミンの 30°Cにおける加水分解半減期は、pH 7 では 160 日と推定された (Painter and King, 1986)。ヘキサメチレンテトラミンの加水分解生成物は、アンモニアとホルムアルデヒドが報告されている (Bodik et al., 1991; Painter and King, 1986)。

5.2.2 生分解性

ヘキサメチレンテトラミンは、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 30 mg/L、活性汚泥濃度 100 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 22% であるが、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率が 45% であること、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定での分解率が 48% であることなどから、総合的に考えて良分解性と判定されている (通商産業省, 1979)。

ヘキサメチレンテトラミンは、ISO/DIS 7827 に基づく全有機炭素 (DOC) die-away試験では、被験物質濃度 15 mg DOC/L、排水 100 mL/L、試験期間 4 週間の条件において、DOC測定での分解率は 62% であった (Painter and King, 1986)。また、半連続式活性汚泥装置を用いた実験では、5、10、15、20、30、50 日後に、それぞれ 1.1、18.2、25.5、33.6、41.3、52.5% のヘキサメチレンテトラミンが分解されたとの報告がある (Bodik et al., 1991)。

以上のことから、ヘキサメチレンテトラミンは、好氣的条件下では生分解されると推定される。

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラ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、ヘキサメチレンテトラ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 環境中分布推定

ヘキサメチレンテトラミンが、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に排出されて定常状態に到達した状態、すなわち、大気、水域、土壌及び底質間の移動、系外への移動・分解などによる減少が釣り合った後に残存しているヘキサメチレンテトラミンの環境中での分布をフガシティモデル・レベルIII (Mackay et al., 1992) により推定した (表 5-1)。なお、環境への排出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に排出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001)。

大気に排出された場合は土壌に 5 割強、水域に約 4 割分布し、水域に排出された場合は、主として水域に分布し、また、土壌に排出された場合は土壌に 6 割強、水域に 3 割強分布するものと推定される。

表 5-1 ヘキサメチレンテトラミンのフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布推定結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100% 排出)	0.1	42.8	56.9	0.2
シナリオ 2 (水域中に 100% 排出)	0.0	99.6	0.0	0.4
シナリオ 3 (土壌中に 100% 排出)	0.0	34.5	65.4	0.1

(化学物質評価研究機構, 2001)

5.4 環境水中での動態

ヘキサメチレンテトラミンの蒸気圧は 0.35 Pa (20°C)、水に対する溶解度は 895 g/L (20°C)、ヘンリー定数は 1.66×10^{-4} Pa·m³/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低いと推定される。ヘキサメチレンテトラミンの土壌吸着係数 (K_{oc}) の値は 55 (3 章参照) であるので、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中にヘキサメチレンテトラミンが排出された場合は、生分解及び加水分解により除去されると推定される。

5.5 生物濃縮性

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラ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、ヘキサメチレンテトラミンの BCF はオクタノール/水分配係数 (log K_{ow}) の値 -4.15 (3 章参照) から 3.2 と計算されており (SRC: BcfWin, 2004)、水生生物への濃縮性は低いと推定される。

6. 暴露評価

この章では、大気、公共用水域、飲料水、食物中濃度の測定データの収集、整理と、PRTR 排出量データから大気、河川水中濃度の推定を行い、水生生物のリスク評価を行うための推定環境濃度 (EEC) と、ヒト健康のリスク評価を行うための吸入経路及び経口経路の推定摂取量を決定する。

6.1 環境中濃度

6.1.1 環境中濃度の測定結果

ここでは、環境中濃度に関する既存の測定報告についての調査を行い、その結果の概要を示すとともに、暴露評価に用いる濃度の採用候補を選定する。

a. 大気中の濃度

ヘキサメチレンテトラミンの大気中濃度に関する測定報告は、調査した範囲では入手できなかった。

b. 公共用水域中の濃度

ヘキサメチレンテトラミンの公共用水域中濃度として、次のような報告結果が得られた。

ヘキサメチレンテトラミンの公共用水域中濃度として、環境庁による 1983 年度の化学物質環境調査結果があり、この調査は一般環境中における残留状況を把握するために行われた (環境庁, 1984)。測定は、湖沼 3 検体、海域 27 検体、河川はなく、いずれも不検出であった (検出限界 $50\sim 5,000\ \mu\text{g/L}$)。

測定結果における公共用水域について、調査年度が古く検出限界も大きいため、ここでは測定結果から EEC の候補は選定しない。

また、ヘキサメチレンテトラミンの次のような報告があったので参考としてあげておく。ヘキサメチレンテトラミンの底質中濃度として、環境庁による 1983 年度の化学物質環境調査結果があり、30 検体いずれも不検出であった (検出限界 $0.3\sim 14\ \mu\text{g/g-dry}$) (環境庁, 1984)。

c. 飲料水中の濃度

ヘキサメチレンテトラミンの水道水中濃度及び地下水中濃度に関する報告は、調査した範囲内では入手できなかった。

d. 食物中の濃度

ヘキサメチレンテトラミンの食物中濃度及び魚体内濃度に関する測定報告は、調査した範囲内では入手できなかった。

6.1.2 環境中濃度の推定

ここでは、数理モデルを用いて大気及び河川の濃度推定を行う。また食物に関する測定結果が得られなかったため、魚体内濃度の推定も行う。

a. 大気中濃度の推定

ヘキサメチレンテトラミンの2002年度PRTR排出量データと広域大気拡散モデル

AIST-ADMER ver. 1.01 (産業技術総合研究所, 2003; 東野ら, 2003) を用いて、全国11地域 (北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄) の大気中濃度を推定した。

大気への排出量分布の推定

届出データについては、事業所所在地を排出地点とし、排出地点が特定できない推計値 (対象業種届出外、非対象業種、家庭、移動体からの排出) については、各種統計データを利用し、メッシュデータによる排出量分布の推定を行った (製品評価技術基盤機構, 2005)。

以下に排出量分布の推定に利用した主なデータを示す。

届出外排出量	: 事業所数及び従業員数 業種別製品出荷額	(統計情報研究開発センター, 2004a) (経済産業調査会, 2004)
非対象業種	: 国土数値情報 土地利用面積	(日本地図センター, 2004)
家庭	: 世帯数、昼間人口、夜間人口	(統計情報研究開発センター, 2004b)

計算条件

数理モデル	: AIST-ADMER1.01	
計算対象地域	: 全国 (11地域) 5 km×5 kmメッシュ	
年間排出量	: 42トン (4. 参照)	
計算対象期間	: 1年	
気象データ	: アメダス気象年報 2002 年 (気象業務支援センター, 2004)	
パラメータ	: 雨による洗浄比 ¹⁾	1.5×10^7
	大気中での分解係数 ²⁾	2.6×10^{-4} (1/s)
	大気からの沈着係数	0 (m/s)
	バックグラウンド濃度	0 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

推定結果

各地域での推定値を表 6-1に示す (製品評価技術基盤機構, 2005)。全国の年平均の最大値は、中部地域における $0.22 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

¹⁾ (雨による洗浄比) = 気体定数: 0.82×10^{-4} ($\text{m}^3 \cdot \text{atm}/(\text{mol} \cdot \text{K})$) × 温度: 298 (K) ÷ ヘンリー一定数: 1.64×10^{-9} ($\text{atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$)
= 1.5×10^7 (3. 参照)

²⁾ (大気中での分解係数) = OHラジカルとの反応速度: 5.09×10^{-10} ($\text{cm}^3/\text{分子}/\text{s}$) × OHラジカル濃度: 5×10^5 (分子/ cm^3)
= 2.6×10^{-4} (1/s) (5.1 参照)

表 6-1 ヘキサメチレンテトラミンの年平均大気中濃度推定結果

計算対象地域	最小 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	中央値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
北海道	0	0	0
東北	0	5.9×10^{-5}	1.5×10^{-11}
北陸	0	7.7×10^{-4}	1.4×10^{-8}
関東	0	1.7×10^{-3}	1.0×10^{-7}
中部	0	2.2×10^{-1}	4.1×10^{-6}
東海	0	4.4×10^{-3}	3.1×10^{-7}
近畿	0	1.1×10^{-2}	1.3×10^{-7}
中国	0	1.1×10^{-1}	7.7×10^{-10}
四国	0	0	0
九州	0	0	0
沖縄	0	0	0

(製品評価技術基盤機構, 2005)

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

b. 河川水中濃度の推定

ヘキサメチレンテトラミンの2002年度PRTRデータ(届出及び届出外排出量)から推定した全国における公共用水域への排出量1トン/年は、すべて河川への排出量であった。

PRTR対象物質簡易評価システム(日本化学工業協会, 2002)を用いて、河川への排出量が最も多い事業所に着目し、その排出先である河川水中濃度を推定した。

計算条件

計算対象地域：船場川(経済産業省, 2004)

排出源から下流方向1 km

年間排出量：0.61トン(経済産業省, 2004)

計算期間：1年

年間平均河川流量¹⁾：6.3 (m^3/s)

パラメータ：オクタノール/水分配係数 $\log K_{ow} = -4.15$ (3.参照)

蒸気圧 0.35 Pa (20°C) (3.参照)

水溶解度 895 g/L (20°C) (3.参照)

生物分解速度定数²⁾ 5.4×10^{-7} (1/s)

推定結果

推定の結果、ヘキサメチレンテトラミンの河川水中濃度は、 $3.0 \mu\text{g}/\text{L}$ であった(製品評価技術基盤機構, 2005)。

c. 魚体内濃度の推定

¹⁾ 対象河川の流量が得られなかったため、全国1級河川の年平均流量の5パーセントを用いた。なお、全国1級河川の年平均流量は流量年表(国土交通省, 2003)を参照した。

²⁾ (生物分解速度定数) = $\log_e 2 \div$ 半減期: 分解度が高い(5.2.2参照)ことから360時間と仮定
= 5.4×10^{-7} (1/s)

ヘキサメチレンテトラミンの魚体内濃度は、海域に生息する魚の体内に濃縮されると仮定し、海水中濃度と生物濃縮係数 (BCF) を乗じて魚体内濃度を推定する。ここでは海水中濃度の測定結果は、測定年度が古く、検出限界が大きいため利用せず、推定結果における河川水中濃度が海域で 1/10 に希釈されると仮定し、海水中濃度とした。

計算条件及び推定結果

海水中濃度 : $0.3 (3.0 \times 1/10) (\mu \text{ g/L})$

生物濃縮係数 : $3.2 (\text{L/kg})$ (5. 参照)

魚体内濃度 : $0.3 (\mu \text{ g/L}) \times 3.2 (\text{L/kg}) = 0.96 (\mu \text{ g/kg})$

魚体内濃度の推定結果は $0.96 \mu \text{ g/kg}$ であった。

6.2 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する EEC を公共用水域中の測定結果と河川水中濃度の推定結果から決定する。ここでは、測定結果の測定年度が古く、検出限界が大きいため、推定結果を優先し、EEC を $3.0 \mu \text{ g/L}$ とした (6.1.1 b、6.1.2 b 参照)。

6.3 ヒトへの暴露シナリオ

6.3.1 環境経由の暴露

ヘキサメチレンテトラミンの環境経由のヒトへの暴露経路は、呼吸からの吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が主として考えられる。食物中の濃度に関する測定結果は入手できなかったため、ここでは食物として魚類のみを考慮する。

6.3.2 消費者製品経由の暴露

入手した用途情報からヘキサメチレンテトラミンの消費者製品経由の暴露として、家庭の農薬使用時の暴露が考えられるが、暴露に関する定量的なデータは入手できなかったため、本評価書においては考慮しない (4. 参照)。

6.4 ヒトの推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を $20 \text{ m}^3/\text{人/日}$ 、飲料水摂水量を $2 \text{ L}/\text{人/日}$ 、魚類の摂食量を $120 \text{ g}/\text{人/日}$ とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

大気からの摂取量推定に用いる大気中濃度は、測定結果の採用候補が得られていないため、大気中濃度の推定結果における最大値 $0.22 \mu \text{ g}/\text{m}^3$ を採用した (6.1.2 a 参照)。

飲料水からの摂取量推定に用いる飲料水中濃度は、測定結果の採用候補が得られていないため、河川水中濃度の推定結果における最大値 $3.0 \mu \text{ g/L}$ を採用した (6.1.2 b 参照)。

魚類からの摂取量推定に採用する魚体内濃度は、推定結果から $0.96 \mu \text{ g/kg}$ とした (6.1.2 c 参照)。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

大気からの摂取量： $0.22 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 4.4 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

飲料水からの摂取量： $3.0 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人}/\text{日}) = 6.0 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

魚類からの摂取量： $0.96 (\mu\text{g}/\text{kg}) \times 0.12 (\text{kg}/\text{人}/\text{日}) = 0.12 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

吸入摂取量： $4.4 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.088 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

経口摂取量： $(6.0 + 0.12) (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.12 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

合計摂取量： $0.088 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) + 0.12 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) = 0.21 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの微生物に関する試験報告は得られていない。

7.1.2 藻類に対する毒性

ヘキサメチレンテトラミンの藻類に対する毒性試験結果を表 7-1に示す。

淡水緑藻のセレ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、72 時間EC₅₀は 100 mg/L超 (バイオマス及び生長速度) であり、NOECは 100 mg/L以上 (バイオマス及び生長速度) であった (環境省, 2003a)。また、14 日間の生長阻害に関するNOECは 1,500 mg/Lであったが、この試験では試験液中に懸濁粒子がみられ、これらの粒子も藻類の細胞数として計数され、試験結果に影響を及ぼした可能性があるとしている (Walton and Davis, 1980)。

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの海産種に関する試験報告は得られていない。

表 7-1 ヘキサメチレンテトラミンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 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、セテナストラム)	OECD 201 GLP 止水	22.9 23.0	72 時間EC ₅₀	生長阻害	>100 >100 >100 >100 ≧100 ≧100 ≧100 ≧100 ≧100 ≧100 (a, n)	環境省, 2003a			
			24-48 時間EC ₅₀	バイオマス					
24-72 時間EC ₅₀			生長速度						
0-72 時間EC ₅₀ ²⁾			生長速度						
72 時間 NOEC			バイオマス						
24-48 時間 NOEC			生長速度						
24-72 時間 NOEC			生長速度						
0-72 時間NOEC²⁾			生長速度						
U.S. EPA 止水			24- 25	14 日間 NOEC			生長阻害 生長速度	1,500 (n)	Walton & Davis, 1980

(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

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.3 無脊椎動物に対する毒性

ヘキサメチレンテトラミンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-2に示す。

無脊椎動物に対する急性毒性については、淡水種としてオオミジンコを用いた報告があり、48 時間EC₅₀ (遊泳阻害) は 104 mg/L超 (環境省, 2003b) 及び 36,000 mg/Lであった (Walton and Davis, 1980)。海産種では、ソコミジンコ目の一種 (*Nitocra spinipes*) に対する 96 時間LC₅₀が 92,500 mg/Lであった (Linden et al., 1979)。

長期毒性としてオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 99.1 mg/L 以上であった (環境省, 2003c)。

表 7-2 ヘキサメチレンテトラ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、 マダガ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 GLP 半止水 密閉	19.9- 20.5	260-265	8.2- 8.4	24 時間EC ₅₀ 48 時間EC ₅₀ 48 時間 NOEC 遊泳阻害	>104 >104 ≥104 (m)	環境省, 2003b
		OECD 211 GLP 半止水 密閉	19.7- 20.4	250-270	7.5- 8.3	21 日間LC ₅₀ 21 日間EC ₅₀ 21 日間 NOEC 繁殖	>99.1 >99.1 ≥99.1 (m)	
	1-3 日齢	ASTM ¹⁾ 止水	20	99	7.8	24 時間EC ₅₀ 48 時間EC ₅₀ 遊泳阻害	44,000 36,000 (n)	Walton & Davis, 1980
海水								
<i>Nitocra spinipes</i> (甲殻類、ソコジ ソ目の一種)	0.6-0.8 mm 成体	止水	10	塩分濃度: 7 ‰	7.8	96 時間LC ₅₀	92,500 (n)	Linden et al., 1979

ND: データなし、(m):測定濃度、(n): 設定濃度、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

1) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4 魚類に対する毒性

ヘキサメチレンテトラミンの魚類に対する毒性試験結果を表 7-3に示す。

淡水魚の急性毒性として、ファットヘッドミノーに対する 96 時間LC₅₀は 49,800 mg/Lであった (Geiger et al., 1988)。この試験は流水式で実施され、結果の算出も測定濃度が用いられている。また、メダカに対する 96 時間LC₅₀は 101 mg/L超であった (環境省, 2003d)。

海水魚の急性毒性についてはシープスヘッドミノー、カワムツに対する 96 時間LC₅₀がそれぞれ 49,000 mg/L及び 10,000 mg/L超であった (Linden et al., 1979; Walton and Davis, 1980)。

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの長期毒性に関する試験報告は得られていない。

表 7-3 ヘキサメチレンテトラ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>Pimephales promelas</i> (フットヘッドミノ)	11.8 mm 0.096 g 33 日齢	U.S. EPA 流水	25.2	44.9	7.8	96 時間LC ₅₀	49,800 (m)	Geiger et al., 1988
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	2.4 cm 0.22 g	OECD 203 GLP 半止水 密閉	23.5- 24.4	73	7.5- 8.1	96 時間LC ₅₀	>101 (m)	環境省, 2003d
海水								
<i>Cyprinodon variegatus</i> (シーフスヘッドミノ)	ND	止水	ND	塩分濃度: 20.5 ‰	7.7	96 時間LC ₅₀	49,000 (n)	Walton & Davis, 1980
<i>Alburnus alburnus</i> (カワムツ)	約 8cm	止水 閉鎖系	10	塩分濃度: 7 ‰	7.8	96 時間LC ₅₀	> 10,000 (n)	Linden et al., 1979

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラ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。

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの微生物（土壌中の細菌や菌類）に関する試験報告は得られていない。

7.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの植物に関する試験報告は得られていない。

7.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの動物に関する試験報告は得られていない。

7.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

ヘキサメチレンテトラ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、生長阻害などを指標に検討が行われている。調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの陸生生物に関する試験報告は得られていない。

淡水緑藻のセレ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、72 時間EC₅₀は 100 mg/L超 (バイオマス及び生長速度) であり、GHS急性毒性有害性区分に該当しない。また、NOECは 100 mg/L以上 (バイオマス及び生長速度) であった

甲殻類の急性毒性については、オオミジンコに対する 48 時間EC₅₀ (遊泳阻害) が 36,000 mg/L であり、GHS急性毒性有害性区分に該当しない。

海産種では、ソコミジンコ目の一種 (*Nitocra spinipes*) に対する 96 時間LC₅₀が 92,500 mg/Lであった。調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの長期毒性に関する試験報告は得られていない。

魚類に対する急性毒性については、淡水魚のファットヘッドミノーに対する 96 時間LC₅₀が 49,800 mg/L、海水魚のシープスヘッドミノーに対する 96 時間LC₅₀が 49,000 mg/Lであり、GHS急性毒性有害性区分に該当しない。調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの長期毒性に関する試験報告は得られていない。

以上から、ヘキサメチレンテトラミンの水生生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分に該当せず、有害性を示す可能性は小さいと判断される。長期毒性についての NOEC は、藻類では 100 mg/L 以上、甲殻類では 99.1 mg/L 以上である。

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 99.1 mg/L 以上である。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの生体内運命に関する試験報告は少ない。

ヘキサメチレンテトラミンは大部分が腸管から速やかに吸収され、投与数分後から尿中に未変化体が排泄され始め、約 1~3 時間で尿中濃度は最高に達する。未変化体が完全に排泄されるには 24 時間を要する (CIR, 1992; 後藤ら, 1991)。また、ヘキサメチレンテトラミンは羊水中及び母乳中에서도検出されたことから、胎盤通過性及び乳汁移行性を有する (CIR, 1992) と報告されているが、具体的な実験データについて記載されていないため、動物種等を含めた実験条件は不明である。

ヘキサメチレンテトラミンは、ヒトに経口投与した場合、約 10~30%が胃の中で加水分解を受け、ホルムアルデヒドを生じる。酸性尿中ではホルムアルデヒドとアンモニアに分解される。この加水分解は、弱酸性で速やかに起こる (CIR, 1992)。また、ヘキサメチレンテトラミンは、ヒトの皮膚表面においても酸性の汗 (acidic sweat) と反応して、ギ酸を生成すると考えられている (Dreyfors et al., 1989)。

以上、ヘキサメチレンテトラミンの代謝を含む生体内運命に関する全容は明らかでない。

8.2 疫学調査及び事例

ヘキサメチレンテトラミンの疫学調査及び事例を表 8-1に示す。

a. 急性影響

ヘキサメチレンテトラミンは、ヒトで皮膚刺激性を示したとする報告 (後藤ら, 1991) があるが、具体的な暴露状況は不明である。

b. 慢性影響

混合暴露の事例であるが、ヘキサメチレンテトラミンとレゾルシノールに暴露されたゴム工場の労働者に、そう痒、発疹、胸部締めつけ感、眼の灼熱感、鼻水、持続性の咳及び喀痰がみられたとする報告がある (Gamble et al., 1976)。しかし、混合暴露であり、ヘキサメチレンテトラミンの影響とは特定できない。

オーストラリアの鋳物工場で、特に鋳型シエルの処理に用いたフェノール・ホルムアルデヒド樹脂及びヘキサメチレンテトラミンに暴露された作業員 (23 人) の調査で、ぜい鳴、咳、痰、鼻腔及び眼の炎症がみられた (Low and Mitchell, 1985)。

エチレンジアミンに対し皮膚感作性を示す患者 32 名に、ヘキサメチレンテトラミンのパッチテストを行ったところ、1 名に陽性反応がみられた (Balato et al., 1986)。しかし、この 32 名の患者がどのような経緯でエチレンジアミンに対して感作性を有するようになったかは、原著に記載がないため、不明である。

鋳物の芯型加工に従事する男性患者に、ヘキサメチレンテトラミン又はホルムアルデヒドを被験物質として閉鎖密封法によるパッチテストを行った。この男性は砂、フェノール樹脂、ヘキサメチレンテトラミン及び、潤滑油を含む混合物を取り扱っていたことが原因で、手、首、及び肩に発疹が出るようになった。試験の結果、ヘキサメチレンテトラミンにのみ、紅斑、丘疹を伴う陽性反応がみられた。これらのアレルギー性接触皮膚炎の原因は、分解生成物のホルムアルデヒドによるものではなく、ヘキサメチレンテトラミン自体によるものと考えられている (Hayakawa, 1988)。

セラックニス (タイ・インドが主産地のラックカイガラムシという昆虫の樹脂状分泌液を原料として精製加工した樹脂) 及びラッカー又はプラスチックの製造工場で、加工樹脂の製造及びシンナー塗装に従事していた作業員 7 名に、ヘキサメチレンテトラミンによる皮膚感作の誘発試験 (provocation test) を行った結果、全員が陽性反応を示した。また、これらの作業員にヘキサメチレンテトラミンを含むラッカーを吸入させた結果、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性接触性皮膚炎及びアレルギー性結膜炎等、アレルギー性疾患の発症がみられた (Gelfond, 1963)。

ゴム工場で働く作業員 60 名に、0.1% ヘキサメチレンテトラミンを含む加熱ゴムを顔及び腕にパッチテストした試験で、皮膚紅斑、そう痒、小水疱、及び水腫を伴う急性皮膚炎がみられた (Cronin, 1924)。

化学工場で働く作業員 17 名と過去に働いていた作業員 2 名に、2% ヘキサメチレンテトラミン水溶液を用いて、皮膚プリックテスト (SPT) 及びパッチテストを手に行った結果、試験当時工場で働いている作業員 17 名には、ヘキサメチレンテトラミンによる感作性はみられなかったが、過去に働いていた作業員 2 名には感作性がみられたため、著者らはヘキサメチレンテトラミンが感作性を有すると考察している (Merget et al., 1999)。

2%のヘキサメチレンテトラミンを含むゴム状のトレー (rubber tray) を、309名の背中に貼って、パッチテストをした試験で、陽性反応を示したのは全体の1.9%であった (Holness and Nethercott, 1997)。

c. 発がん性

米国のオハイオ州にあるゴム工場でヘキサメチレンテトラミンを5年間以上取り扱っていた白人男子作業員13,570名を対象とし、1940年から1976年まで追跡調査により行われたコホート研究で、確認されたがんの発生は皮膚がん (皮膚がん死亡12人、皮膚がんによる死亡期待値1.9)、脳腫瘍 (8人、2.0)、悪性リンパ腫 (8人、3.2)、白血病 (8人、2.2) であった。発がん率の有意な増加を特定する要因は不明であるが、これらの影響と関係する化学物質の1つがヘキサメチレンテトラミンであると著者らは考えている (Monson and Fine, 1978)。

以上より、ヘキサメチレンテトラミンを含む混合物の職業暴露を受けた労働者に対するヘキサメチレンテトラミンのパッチテストの結果は、陽性反応を示したとする複数の報告事例がある。また、紅斑、丘疹、そう痒、じん麻疹、及び水腫等のアレルギー性接触皮膚炎、その他、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎等の診断結果も報告されていることから、ヘキサメチレンテトラミンはヒトに対し、感作性を有すると考える。

表 8-1 ヘキサメチレンテトラ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
作業者 ゴム工場 52 人	ヘキサメチレンテトラミン-レゾルシノールを暴露	そう痒、発疹、胸部締めつけ感、眼の灼熱感、鼻水、持続性の咳、喀痰		Gamble et al., 1976
作業者 オーストラリアの鋳物工場 23 人	鋳型シェルでの処理で、フェノール・ホルムアルデヒド樹脂及びヘキサメチレンテトラミンを暴露	ぜい鳴、咳、痰、鼻腔・眼の炎症		Low & Mitchell, 1985
エチレンジアミン感作性患者 32 名	パッチテスト ワセリン中にヘキサメチレンテトラミン 1.0%	1 名に陽性反応		Balato et al.,1986
鋳物の芯型加工の作業者 男性 1 名 54 歳	閉鎖密封法によるパッチテスト ワセリン中にヘキサメチレンテトラミン 1.0%、ホルムアルデヒド 2.0%	ヘキサメチレンテトラミンにのみ、紅斑、丘疹を伴う陽性反応		Hayakawa et al., 1988
作業者 セラックニス及びラッカー、プラスチックの工場 7 名 28-68 歳	ヘキサメチレンテトラミンを含むラッカーを吸入	皮膚感作の誘発試験：全員が陽性反応 喘息、アレルギー性鼻炎、接触皮膚炎、アレルギー性結膜炎		Gelfond, 1963
作業者 ゴム工場 60 名	顔、腕にパッチテスト ヘキサメチレンテトラミン 0.1%を含む加熱されたゴム	暴露部分の皮膚の紅斑、そう痒、小水疱、水腫を伴う急性皮膚炎		Cronin, 1924
作業者 (男性) 化学工場 17 名 過去に従事していた作業者 2 名	手に皮膚プリックテスト (SPT)、パッチテスト ヘキサメチレンテトラミン 2%を含む水溶液 (100 mg/ml 相当)	過去に従事していた作業者 2 名の手に刺激性の皮膚炎がみられた。		Mergert et al., 1999
309 人	パッチテスト ヘキサメチレンテトラミンを 2%含むゴム状のトレー	陽性反応は全体の 1.9%であった。		Holness & Nethercott, 1997
作業者 ゴム工場 白人男性 13,570 人	少なくとも 5 年間以上、最長 36 年間従事		死亡数 期待値	Monson & Fine, 1978
		皮膚がん	12 1.9	
		脳腫瘍	8 2.0	
		リンパ腺がん	8 3.2	
		白血病	8 2.2	

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

ヘキサメチレンテトラミンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 8-2に示す。

マウスに対する経口投与によるLD₅₀は、1,853 mg/kg であったとする報告 (Vujosevic et al.,

1986) がある。

ラットに対する皮下投与によるLD₅₀は 200 mg/kg (Kabara, 1984)、静脈内投与によるLD₅₀は 9,200 mg/kg (Malorny et al., 1966) との報告があった。

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの吸入暴露によるLC₅₀に関する試験報告は得られていない。

ラット (5 匹/群) に、ヘキサメチレンテトラミン溶液 (濃度不明。1,000 mg/kg、2,000 mg/kg 相当) を単回強制経口投与した試験で、2,000 mg/kg 相当量では死亡例は生じなかった (Kewitz, 1966)。

雌雄のラット (14 匹/群) に、ヘキサメチレンテトラミン 80%溶液 (1,000 mg/kg 相当) を、単回静脈内投与した試験で、死亡例は生じず、投与による毒性影響はみられなかった (Kewitz, 1966)。

以上、調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの急性毒性試験の試験報告は少ないが、ラットでの強制経口投与で 2,000 mg/kg 相当まで全例が生存したとの試験報告があることから、LD₅₀は 2,000 mg/kg 以上であると判断する。

表 8-2 ヘキサメチレンテトラミンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	1,853	> 2,000
吸入 LC ₅₀ (ppm)	ND	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND
皮下LD ₅₀ (mg/kg)	ND	200
静脈内 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	9,200

ND: データなし

8.3.2 刺激性及び腐食性

ヘキサメチレンテトラ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 8-3に示す。

ウサギの皮膚にヘキサメチレンテトラミン 0.5 mL (溶媒不明) を 4 時間閉塞適用後、72 時間観察した試験 (OECD テストガイドライン 404 に準拠) で、刺激性はみられなかった (Degussa, 1984a)。しかし、未発表論文であるため、詳細は不明である。

ウサギの眼にヘキサメチレンテトラミン 0.1 mL (溶媒不明) を点眼後、1、24、72 時間後に観察した試験 (OECD テストガイドライン 405 に準拠) で、刺激性はみられなかった (Degussa, 1984b)。しかし、未発表論文であるため、詳細は不明である。

以上の試験結果は、未発表論文であるが OECD テストガイドラインに準拠した試験であることから信頼性があると判断し、ヘキサメチレンテトラミンはウサギの皮膚及び眼に対して、刺激性を示さない。

表 8-3 ヘキサメチレンテトラ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 OECD TG404 閉塞適用	4 時間	0.5 mL (溶媒 不明)	皮膚刺激性なし	Degussa, 1984a
ウサギ	眼刺激性 OECD TG405 点眼	単回	0.1 mL (溶媒 不明)	眼刺激性なし	Degussa, 1984b

8.3.3 感作性

ヘキサメチレンテトラミンの実験動物に対する感作性試験結果を表 8-4に示す。

雌のモルモット (10 匹) を用いたマキシマイゼーション (Maximization) 試験で、10 例のうち 9 例で陽性の反応がみられた (Kallus et al., 1983)。

モルモットを用いたマキシマイゼーション (Maximization) 試験で、20 例のうち 17 例で陽性の反応がみられた (Degussa, 1985)。

以上、ヘキサメチレンテトラミンはモルモットに対して感作性を有する。

表 8-4 ヘキサメチレンテトラミンの感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
モルモット 雌 10 匹	Maximization 法	ND	25%	9/10 例で陽性の反応がみ られた	Kallus et al., 1983
モルモット 20 匹	Maximization 法	ND	ND	17/20 例で陽性の反応が みられた	Degussa, 1985

ND: データなし

8.3.4 反復投与毒性

ヘキサメチレンテトラミンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 8-5に示す。

a. 経口投与

マウスにヘキサメチレンテトラミン 5,000 mg/kg/日を含む飼料を 10 日間投与した試験で、影響はみられなかった (Krasovskii and Fridlyland, 1967)。

雌雄の Wistar ラットにヘキサメチレンテトラミン 0、40%水溶液 (0、200 mg/kg/日相当 CERI 換算) を 90 日間強制経口投与した試験で、投与群に被毛の黄色化がみられたが、この黄色化は軽度であり、投与期間中は徐々に濃くなったが、投与終了後、2~3 か月後には消失した。また、体重及び器官 (検査した器官名の記述は原著になし) の剖検所見について、対照群との間に有意な差はみられなかった (Brendel, 1964)。ヘキサメチレンテトラミン及びホルムアルデヒドによってラットの被毛が黄変することが知られている。この被毛の黄色化はロイプロテインからの還元反応によって生成されるキサントプテリンに起因するためと考えられている。ロイプロ

テインは白色ラットの白い被毛の色素であり、この場合、ヘキサメチレンテトラミンから生成するホルムアルデヒドが還元剤として働くため被毛が黄色化すると考えられる (Brendel, 1964)。

雌雄のWistarラット (最終体重: 雄: 396 g、雌: 259 g) にヘキサメチレンテトラミン 0、0.16% (雄: 0、105 mg/kg/日相当、雌: 0、111 mg/kg/日相当 CERI換算) を含む飼料を離乳から生涯暴露した試験で、寿命、死亡率、及び肝臓、腎臓、副腎、性腺の相対重量について、対照群との間に差はみられなかった (Natvig et al., 1971)。

雌雄のネコにヘキサメチレンテトラミン 0、50,000 ppm (0、1,250 mg/kg/日相当 JECFA 換算) を含む飼料を2年間投与した試験で、摂餌量、体重増加、及び一般状態に変化はみられなかった。また、組織学的変化もみられなかった (Kewitz, 1966)。本報告は未発表論文であるため、組織検査の詳細については不明である。

b. その他

雌雄のWistarラットにヘキサメチレンテトラミン0、40% (0、200 mg/kg/日相当 CERI換算) を90日間、筋肉内注射で投与した試験で、投与群に被毛の黄色化がみられたが、体重及び器官の剖検所見に変化はみられなかった (Brendel, 1964)。検査した器官については、原著中に記載されていないため、詳細は不明である。

以上より、ヘキサメチレンテトラミンの反復投与毒性試験は、1970年代前後に実施されているが、ラットを使った強制経口投与試験、及び混餌試験においても、いずれも1用量の試験に限られており、また、試験条件及びその結果についての詳細が不明のため、信頼性が判断できないことから、これらのデータからNOAELを求めることはできない。

なお、調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの吸入暴露試験に関する試験報告は得られていない。

表 8-5 ヘキサメチレンテトラ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	経口投与 (混餌)	10 日間	5,000 mg/kg/日 (対照群設定不明)	影響なし	Krasovskii & Fridlyland, 1967
ラット Wistar 雌雄 10 匹/群	強制経口 投与	90 日間	0、40% (0、200 mg/kg/ 日 相当) CERI 換算	投与群に被毛の黄色化。体重、 器官の肉眼所見については異常 なし。	Brendel, 1964
ラット Wistar 雌雄 16 匹/群 雄: 396 g、 雌: 259 g (最終体 重)	経口投与 (混餌)	不明 (離 乳期～生 涯暴露)	0、0.16% (雄: 0、105 mg/kg/日 相当、雌: 0、 111 mg/kg/日 相当) CERI 換算	寿命、死亡率、器官 (肝臓、腎 臓、副腎、性腺) の相対重量に おいて、影響なし。	Natvig et al., 1971
ネコ 雌雄 雄: 2 匹 雌: 3 匹	経口投与 (混餌)	2 年間	0、50,000 ppm (0、 1,250 mg/kg/日相当) JECFA 換算	摂餌量、体重増加、一般状態に 影響なし。組織学的変化なし	Kewitz, 1966
ラット Wistar 雌雄 5 匹/群	筋肉注射	90 日間	0、40% (0、200 mg/kg/ 日 相当) CERI 換算	投与群に被毛の黄色化。体重、 器官の肉眼所見については異常 なし。	Brendel, 1964

8.3.5 生殖・発生毒性

ヘキサメチレンテトラミンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 8-6に示す。

a. 生殖毒性

雌雄の Wistar ラットにヘキサメチレンテトラミン 0、0.16% (0、100 mg/kg/日相当) を含む飼料を交配前から 3 か月間投与し、さらにその児動物に生涯与えた試験で、親動物、児動物共に影響はみられなかった (Natvig et al., 1971)。

雌雄のラットにヘキサメチレンテトラミン 0、20、40、80 mg/kg/日を含む飼料を与え、20 週齢、28 週齢、35 週齢で交配させた生殖毒性試験で、親動物、児動物共に影響はみられなかった (Berglund, 1966)。ただし、未発表論文であるため、詳細は不明である。

雌雄のラットにヘキサメチレンテトラミン 0、5、50 mg/kg/日を含む水を 5 世代にわたって与えた生殖毒性試験で、親動物、児動物共に影響はみられなかった (Malorny, 1966)。ただし、未発表論文であるため、詳細は不明である。

雌雄の Wistar ラットにヘキサメチレンテトラミン 0、1% (0、2,500 mg/kg/日相当) を含む水を母動物には交配前 2 週間から妊娠期間及び授乳期間中も与え、その児動物には生後 20 週齢まで与えた試験で、母動物で体重減少がみられたが、児動物に影響はみられなかった (Porta et al., 1970)。

b. 発生毒性

Alpk:AP ラットにヘキサメチレンテトラミン 0、1,000mg/kg/日を妊娠 7～17 日まで強制経口投与し、自然分娩させた試験で、母動物で体重の減少がみられたが、出生児の生存率及び体重に影響はみられなかった (Wickramaratne et al., 1987)。

イヌ (ビーグル、各群 9～11 匹) にヘキサメチレンテトラミン 0、600、1,250 ppm (0、15、31 mg/kg/日) を含む飼料を、交配後 4～56 日間与えた試験で、母動物に影響はみられなかったが、1,250 ppm 群の出生児において、生存率のわずかな低下、体重減少がみられたが、これらは有意差のないごく軽微な変化であった。また、内臓及び骨格共に影響はみられなかった (Hurni and Ohder, 1973)。なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会 (JECFA) は、1,250 ppm 群の出生児において、生存率のわずかな低下、体重減少がみられていることから、NOEL を 600 ppm (15 mg/kg/日相当) としている (JECFA, 1974)。

親イヌ (雑種) に 0、1,250、1,875 ppm のヘキサメチレンテトラミンを含む飼料を 32 か月間、出生児に 0、1,250 ppm を含む飼料を 22 か月間与えた試験で、母動物に影響はみられなかったが、投与群の出生児 30 例のうちの 66.7%に死産、食殺がみられた。また、出生児 5 例に先天異常がみられた (Kewitz, 1966)。しかし、未発表論文であり、これ以上のデータは不明であるため、本評価書では評価の対象としない。

以上より、生殖毒性試験では、ラットにヘキサメチレンテトラミンを飲水投与した試験で、母動物に体重の減少がみられたが、児動物には影響はみられず、その他の試験で、母動物、児動物共にヘキサメチレンテトラミンによる影響はみられなかった。

発生毒性では、ラットやイヌにヘキサメチレンテトラミンを強制経口または混餌投与した試験があり、イヌで生存率のわずかな低下や体重減少がみられているが、奇形は両動物ともみられていない。

表 8-6 ヘキサメチレンテトラミンの生殖・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												
ラット Wistar 雌雄 16 匹/群	経口投与 (混餌)	親: 交配前から3か月間 児: 生涯 (自然死するまで) 自然分娩	0、0.16% (0、100 mg/kg/日 相当)	親動物: 影響なし 児動物: 影響なし	Natvig et al., 1971												
ラット 雌雄 10 匹/群	経口投与 (混餌)	2 年間	0、20、40、80 mg/kg/日	親動物: 影響無し 児動物: 影響なし	Berglund, 1966												
ラット 雌雄 媒体対照 群: 80 匹、5 mg/kg/日 : 80 匹、50 mg/kg/日 : 245 匹	経口投与 (飲水)	5 世代試験 (3.5 年)	0、5、50 mg/kg/日	親動物: 影響なし 児動物: 影響なし	Malorny, 1966												
ラット Wistar 雌雄 親: 雄 6 匹/ 群、雌 12 匹/ 群 児 24 匹/群	経口投与 (飲水)	親: 交配2週間前から授乳期間まで 児: 20 週齢まで	0、1% (0、2,500 mg/kg/日 相当)	親動物: 雄は投与 9 週目まで、雌は 13 週目まで体重減少がみられた 児動物: 影響なし	Porta et al., 1970												
ラット Alpk:AP 9 匹/群	強制経口投与	妊娠: 7-17 日目 自然分娩	0、1,000 mg/kg/日	母動物: 体重減少 児動物: 生存率、体重影響なし	Wickramaratne et al., 1987												
イヌ ビーグル 媒体対照 群: 11 匹、 600 ppm 群: 9 匹、1,250 ppm: 10 匹	経口投与 (混餌)	交配後 4-56 日目 自然分娩	0、600、1,250 ppm (0、15、31 mg/kg/日)	母動物: 異常なし。妊娠率も影響なし 児動物: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>600</th> <th>1,250</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生存児数(匹)</td> <td>56/60</td> <td>48/50</td> <td>46/56</td> </tr> <tr> <td>*平均体重(g)</td> <td>2957</td> <td>2780</td> <td>2698</td> </tr> </tbody> </table> *生後 8 週目に測定 催奇形性 (内臓、骨格) の影響なし JECFA 判断: NOEL 600 ppm (15 mg/kg/日相当)		0	600	1,250	生存児数(匹)	56/60	48/50	46/56	*平均体重(g)	2957	2780	2698	Hurni & Ohde, 1973; JECFA, 1974
	0	600	1,250														
生存児数(匹)	56/60	48/50	46/56														
*平均体重(g)	2957	2780	2698														
イヌ 雑種 雌雄	経口投与 (混餌)	親 (雌雄): 32 か月 児: 22 か月	親 (雌雄): 0、1,250、1,875 ppm (0、約 94、141 mg/kg/日) 児: 0、1,250 ppm	母動物: 異常なし 児動物: 投与群の出生児 30 例のうち、66.7%に異常が報告された (死産、食殺) 5 例が先天異常を持って産まれた	Kewitz, 1966												

8.3.6 遺伝毒性

ヘキサメチレンテトラミンの遺伝毒性試験結果を表 8-7に示す。

in vitro

a. 突然変異

ネズミチフス菌 (TA98、100、1535、1537、1538 株) を用いた復帰突然変異試験で、S9 の添加の有無にかかわらず、陰性であった (Andrews et al., 1980; Crebelli et al., 1984a,b,1985; Rannug et al., 1980)。

一方、ネズミチフス菌 TA98 の S9 添加の有無にかかわらず、10,000 μ g/plate 以上の濃度で弱い陽性であり、TA100 の S9 添加下で最高用量の 10,000 μ g/plate でのみ弱い陽性を示した (Shimizu et al., 1985) との報告がある。しかし、現在の試験法ガイドラインでは最高用量を 5,000 μ g/plate としていることから、ヘキサメチレンテトラミンが突然変異原性を示すとしても、極めて弱いものと考えられる。

大腸菌 (*E.coli*, WP2uvrA 株) を用いた復帰突然変異試験で、S9 の添加の有無にかかわらず、陰性であった (Shimizu et al., 1985)。

また、厚生労働省の委託で行われたネズミチフス菌 (TA98、100、1535、1537 株) を用いた変異原性試験では、5,000 mg/plate まで陰性と報告されている (JETOC, 2005)。

b. 染色体異常

ヒトの子宮頸部がん細胞由来である HeLa 細胞を用いた染色体異常試験で、陰性であった。この試験では、 1×10^{-3} mol でのみ陽性であった (Baldermann and Roehrborn, 1967) が、用量相関はみられないため偶発的なものと考え、陰性と判断した。

ヒト白血球を用いた染色体異常試験で、陰性であった (Roehrborn and Vogel, 1967)。

また、厚生労働省の委託事業で行われたチャイニーズハムスター肺 (CHL) 細胞を用いた染色体異常試験で陽性と報告されている (JETOC, 2005)。なお、厚生労働省は本試験結果を基に「変異原性が認められた既存化学物質」に認定している。

c. DNA 損傷性

枯草菌 (*B.subtilis*, H17/M45 株) を用いた Rec-assay で、S9 の添加の有無にかかわらず、いずれも陽性であった (Ueno and Ishizaki, 1984)。

大腸菌 (*E.coli*, p3478(*pol A*)) を用いた DNA 修復試験で陽性であった (Fluck, 1976)。

d. その他

培養細胞 (BHK-21/c1.13 細胞) を用いた形質転換試験で、S9 添加条件下で陽性であった。著者らは、ホルムアルデヒドに対しても同様の試験を行い、陽性の結果を確認したことから、ヘキサメチレンテトラミンが細胞懸濁培地で加水分解され、ホルムアルデヒドが生成したためと考察している (Plesner and Hansen, 1983)。

in vivo

染色体異常

C3Hマウスに経口投与のLD₅₀ (1,853 mg/kg) の 1/3、1/9、1/27 相当量 (約 0、69、206、618 mg/kg 相当) のヘキサメチレンテトラミンを投与した小核試験 (強制経口投与) で陰性であった。また、同用量のヘキサメチレンテトラミンを 5 日間連続投与した小核試験 (強制経口投与) でも陰性であった (Vujosevic et al., 1986)。

ヘキサメチレンテトラミンは *in vitro* で、復帰突然変異試験、染色体異常試験、DNA 損傷試験、細胞形質転換試験が行われており、DNA 損傷試験及び細胞形質転換試験では陽性の結果が得られているが、復帰突然変異試験では 10,000 μ g/plate 以上の濃度でのみ弱い陽性であった。染色体異常試験の結果は陰性と陽性であった。また、*in vivo* での小核試験は陰性の結果を示している。以上の結果から、ヘキサメチレンテトラミンの遺伝毒性の有無は現時点では明確に判断できない。

表 8-7 ヘキサメチレンテトラ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、TA1538	Ames テスト	1,000 μ g/plate	-	-	Andrews et al., 1980
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537	Ames テスト	200-5,000 μ g/plate	-	-	Crebelli et al., 1984a,b, 1985
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	Ames テスト	ND	-	-	Rannug et al., 1980
		ネズミチフス菌 TA98	Ames テスト	5-15,000 μ g/plate	(+)	(+)	Shimizu et al., 1985
		ネズミチフス菌 TA100	Ames テスト	5-10,000 μ g/plate	-	(+)(10,000 μ g/plate のみ陽性)	
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、TA1538	Ames テスト	5-15,000 μ g/plate	-	-	
		ネズミチフス菌 TA98、100、TA1535、TA1537	ND	1.22-5,000 μ g/plate	-	-	JETOC, 2005
		大腸菌 WP2uvrA	Bacterial gene mutation assay	5-5,000 μ g/plate	-	-	Shimizu et al., 1985
		染色体異常試験	ヒト HeLa 細胞	ND	1×10^{-5} - 7×10^{-2} mol	-	(ただし、 1×10^{-3} mol においてのみ陽性)
	ヒト白血球		ND	ND	-		Roehrborn & Vogel, 1967
CHL 細胞	ND		0.60-1.4 mg/ml	+	-	JETOC, 2005	

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					-S9	+S9	
	DNA 損傷試験	枯草菌 H17 Rec+ 株	Rec-assay	1 mg/disk	+	+	Ueno & Ishizaki, 1984
		枯草菌 M45 Rec- 株	Rec-assay	1 mg/disk	+	+	
		大腸菌 (<i>E.coli</i> , p3478 (<i>pol A</i>))	ND	500 μ g-6 mg	+	(6 mg において)	Fluck, 1976
	細胞形質転換試験	培養細胞 (BHK 株-21/cl.13 細胞)	Styles' cell transformation assay	1-10,000 μ g/ml	+		Plesner & Hansen, 1983
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス C3H 雄 5 匹/群	ND	経口投与の LD ₅₀ (1,853 mg/kg)の 0、1/3、1/9、1/27(0、約 69、206、618 mg/kg)を強制経口投与	-		Vujosevic et al., 1986
			5 日間連続投与	経口投与の LD ₅₀ (1,853 mg/kg)の 0、1/3、1/9、1/27(0、約 69、206、618 mg/kg)を強制経口投与	-		

CHL 細胞: チャイニーズハムスター肺細胞

+: 陽性; -: 陰性; (+): 弱い陽性; ND: データなし

8.3.7 発がん性

ヘキサメチレンテトラミンの実験動物に対する発がん性試験結果を表 8-8に示す。

a. 経口投与

雌雄の CTM マウスにヘキサメチレンテトラミン 5.0% (12.5 g/kg/日相当) を含む飼料を 30 週間与えた試験 (媒体対照群設定なし) と、0、0.5、1.0% (0、1.25、2.5 g/kg/日相当) を含む水を 60 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 (Porta et al., 1968)。

雌雄の SWR マウス及び、雌雄の C3Hf/Dp マウスにヘキサメチレンテトラミン 0、1.0% (0、2.5 g/kg/日 相当) を含む水を 60 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 (Porta et al., 1968)。

雌雄の NMRI/Han マウスにヘキサメチレンテトラミン 0、1.0% (0、1,500 mg/kg/日相当) を含む飼料を 24 か月与えた試験で、投与に関連する腫瘍の発生はみられなかった (Kewitz, 1966)。ただし、未発表論文であるため、詳細は不明である。

雌雄の Wistar ラットにヘキサメチレンテトラミン 0、40%水溶液 (0、400 mg/kg/日相当) を 333 日間、強制経口投与した試験で、被毛の黄色化以外に、体重及び肉眼的所見について投与に関係する影響はなく、腫瘍の発生はみられなかった (Brendel, 1964)。なお、原著には検査した器官についての詳細な記載はない。

雌雄の Wistar ラットにヘキサメチレンテトラミン 0、1.0% (雄: 0、1,500~2,000 mg/kg/日、雌: 0、2,000~2,500 mg/kg/日相当) を含む水を 104 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 (Porta et al., 1968)。

雌雄の SD ラットにヘキサメチレンテトラミン (総投与量: 1 匹あたり 5,000 mg) を 50 週間飲水投与した試験で、投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった (Lijinski and Taylor, 1977)。

雌雄の Wistar ラットにヘキサメチレンテトラミン 0、0.16 % (0、100mg/kg/日 相当) を含む飼料を生涯にわたって与えた試験で、ヘキサメチレンテトラミンの投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった (Natvig et al., 1971)。

b. 経皮投与

マウスに、ヘキサメチレンテトラミンを 0、1.5%含むクロロホルム溶液を 300 日間、経皮投与した試験で、悪性腫瘍は誘発されなかった (Kewitz, 1966)。ただし、未発表論文であるため、詳細は不明である。

c. 皮下投与

10 日齢の雌雄の CTM マウス及び Wistar ラットに、ヘキサメチレンテトラミン 30%溶液 (媒体対照群設定なし、5,000 mg/kg 相当) を 5 日おきに、計 5 回 (総投与量: 25,000 mg/kg) 皮下投与した試験で、マウスでは 110~130 週齢まで、ラットでは 2 年間観察した結果、投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった (Porta et al., 1968)。

ラットにヘキサメチレンテトラミンを実験当初は9~23% (なかばから 35~40%) 溶液を 1~2 mL、週 1~2 回、約 470 日間皮下投与した試験で、生存例は 20 匹中 14 匹であり、そのうち注射部位に肉腫がみられたものは 7 例であった (Watanabe and Sugimoto, 1955)。

以上、マウス及びラットを用いた経口及び経皮投与による、数多くの発がん性試験が報告されているが、発がん性を示す証拠は得られておらず、ヘキサメチレンテトラミンが発がん性を有する物質である可能性は低いと考えられる。

国際機関等ではヘキサメチレンテトラミンの発がん性を評価していない (ACGIH, 2004; IARC, 2004; U.S.EPA, 2004; U.S.NTP, 2002; 日本産業衛生学会, 2004)。

表 8-8 ヘキサメチレンテトラ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 CTM 雌雄	経口投与 (混餌)	30 週間	媒体対照群設定なし、5.0% (12.5 g/kg/日相当)	投与に関連する腫瘍の発生はみられなかった	Porta et al., 1968
マウス CTM 雌雄	経口投与 (飲水)	60 週間	0、0.5、1.0 % (0、1.25、2.5 g/kg/ 日 相当)	投与に関連する腫瘍の発生はみられなかった	Porta et al., 1968
マウス SWR 雌雄	経口投与 (飲水)	60 週間	0、1.0% (0、2.5 g/kg/日 相当)	投与に関連する腫瘍の発生はみられなかった	Porta et al., 1968

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献		
マウス C3Hf/Dp 雌雄	経口投与 (飲水)	60 週間	0、1.0% (0、2.5 g/kg/日 相当)	投与に関連する腫瘍の発生はみ られなかった	Porta et al., 1968		
マウス NMRI/Ha n 雌雄 30 匹/群	経口投与 (混餌)	24 か月	0、1.0% (0、1,500 mg/kg/日 相当)	投与に関連する腫瘍の発生はみ られなかった	Kewitz, 1966		
ラット Wistar 雌雄 15 匹/群	強制経口 投与	333 日間	0、40% (0、400 mg/kg/日 相当)	投与に関連する腫瘍の発生はみ られなかった	Brendel, 1964		
ラット Wistar 雌雄 48 匹/群	経口投与 (飲水)	104 週間	0、1.0% (雄:1,500-2,000 mg/kg/日、 雌:2,000-2,500 mg/kg/日 相当)	投与に関連する腫瘍の発生はみ られなかった	Porta et al., 1968		
ラット SD 雌雄 30 匹/群	経口投与 (飲水)	50 週間	0.2% NaNO ₂ の添加 にかかわらずヘキサ メチレンテトラ ミン 0.1% (総投与量: 5,000 mg/匹)	投与に関連する腫瘍の発生はみ られなかった	Lijinski & Taylor, 1977		
ラット Wistar 雌雄 16 匹/群	経口投与 (混餌)	一生 (自 然死する まで)	0、0.16% (0、100 mg/kg/日 相 当)	雄(%)	0	0.16	Liebert, 1992; Natvig et al., 1971
				新生物	1/16	2/16	
				雌(%)	0	0.16	
				新生物	0/16	1/16	
				投与に関連する腫瘍の発生はみ られなかった			
マウス	経皮投与	300 日間	0、クロロホルム中 に 1.5%濃度のヘキ サメチレンテトラ ミンを毎日塗布	腫瘍の発生はみられなかった	Kewitz, 1966		
マウス CTM 雌雄 10 日齢 雄: 39 匹 雌: 44 匹	皮下投与	5 日おきに 投与 (全 5 回、25,000 mg/kg)	媒体対照群設定な し、ヘキサメチレン テトラミン 30%溶 液 (5,000 mg/kg 相 当)	投与に関連する腫瘍の発生はみ られなかった	Porta et al., 1968		
ラット Wistar 雌雄 10 日齢 20 匹/群	皮下投与	5 日おきに 投与 (計 5 回、25,000 mg/kg)	媒体対照群設定な し、ヘキサメチレン テトラミン 30%溶 液 (5,000 mg/kg 相 当)	投与に関連する腫瘍の発生はみ られなかった	Porta et al., 1968		

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット 20 匹	皮下投与 (左側背部 に皮下注 射した。ヘ キサメチ レンテト ラミン注 射直前に 0.1% ギ酸 を 0.5cc 右 側背部に 注射した)	約 470 日 1-2 回/週	実験当初は 9-23%、 なかばから 35-40% 溶液を 1-2 mL 注射	生存例: 14/20 例 注射部位に肉腫:7/14 例	Watanabe & Sugimoto, 1955

8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ヘキサメチレンテトラミンの生体内運命のデータは少ない。

ヘキサメチレンテトラミンの職業暴露を受けた労働者に対するパッチテストの結果では、陽性反応が認められた。また、紅斑、丘疹、そう痒、じん麻疹、及び水腫等のアレルギー性接触皮膚炎、その他、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎と診断結果も報告されていることから、ヘキサメチレンテトラミンはヒトに対し、感作性を有する物質と考えられる。

ヘキサメチレンテトラミンの急性毒性試験の報告は少ないが、ラットでの強制経口投与で 2,000 mg/kg 相当まで全例が生存したとの報告があることから、LD₅₀は 2,000 mg/kg 以上であると判断する。

ヘキサメチレンテトラミンはウサギの皮膚及び眼に対し刺激性がなく、モルモットの試験より皮膚感作性について陽性であると考えられる。

ヘキサメチレンテトラミンの反復投与毒性試験は、1970 年代前後に実施されているが、ラットを使った強制経口投与試験及び混餌試験は、いずれも 1 用量のみの試験であり、また、試験条件及び結果についての詳細が不明のため、データの信頼性を判断できない。したがって、これらの結果をもとに、ヘキサメチレンテトラミンの経口投与下での NOAEL を求めることはできない。なお、調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの吸入暴露試験に関する試験報告は得られていない。

生殖毒性試験では、ラットにヘキサメチレンテトラミンを飲水投与した試験で、母動物に体重の減少がみられたが、児動物には影響はみられず、その他の試験で、母動物、児動物共にヘキサメチレンテトラミンによる影響はみられなかった。発生毒性では、ラットやイヌにヘキサメチレンテトラミンを強制経口または混餌投与した試験があり、イヌで生存率のわずかな低下や体重減少がみられているが、奇形は両動物ともみられていない。JECFA は本試験でみられた 1,250 ppm 群のイヌ出生児における生存率のわずかな低下、体重減少を影響と評価し、本試験における発生毒性の NOEL を 600 ppm (15 mg/kg/日相当) としている。

遺伝毒性については、*in vitro* の試験結果には陽性と陰性の報告があり、*in vivo* の試験では小核試験で陰性の報告がある。厚生労働省は労働安全衛生法に基づく試験を実施し、*in vitro* の 2 つの試験で陽性の結果であったため、ヘキサメチレンテトラミンを「変異原性が認められた既存化学物質」に認定している。*in vitro* での DNA 損傷試験及び細胞形質転換試験で、陽性の結

果が得られているが、染色体異常試験では陰性の結果も得られている。また、復帰突然変異試験で弱い陽性もみられるが、陰性も示している。*in vivo* での小核試験は陰性の結果を示している。入手できたデータからは、弱い変異原性は予測されるものの、遺伝毒性の有無については判断できない。

実験動物において、ヘキサメチレンテトラミンの投与による発がん性はみられていないため、発がん性を有する可能性は低いと判断する。なお、国際機関ではヘキサメチレンテトラミンの発がん性を評価していない。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を3つの栄養段階（藻類、甲殻類、魚類）で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等（NOEC、LC、EC）を推定環境濃度（EEC）で除した値である暴露マージン（MOE）と、無影響濃度等として採用した試験データに関する不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、ヘキサメチレンテトラミン測定結果の調査年度が古く、検出限界が大きいいため、ヘキサメチレンテトラミンのEECとして、PRTR対象物質簡易評価システムによって推定した河川水中濃度の値である3.0 μg/Lを用いた（6.2参照）。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いるヘキサメチレンテトラミンの水生生物に対する無影響濃度等を表9-1に示す。3つの栄養段階を代表する生物種（藻類、甲殻類、魚類）のうち、藻類及び甲殻類の2種に対する長期毒性試験結果が得られたが、いずれも確定値ではない。また魚類については、49,800mg/Lという値が報告されている（Geiger et al, 1988）（7.参照）。

これらの結果から、ヘキサメチレンテトラミンの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた甲殻類であるオオミジンコに対する繁殖を指標とした21日間NOECの99.1 mg/L以上（環境省, 2003c）を採用した（表7-2参照）。

表 9-1 ヘキサメチレンテトラミンの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (セレンストラム)	72 時間 NOEC 生長速度	≥100	環境省, 2003a
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オオミジンコ)	21 日間 NOEC 繁殖	≥99.1	環境省, 2003c
魚類	<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッド・ミノ)	96 時間LC ₅₀	49,800	Geiger et al., 1988

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

ヘキサメチレンテトラミンの環境中の水生生物に対する MOE を、甲殻類の繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 99.1 mg/L 以上と EEC 3.0 μg/L を用いて、以下のように算出した。また、採用した毒性試験データに関する不確実係数積を求めた。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOEC} / \text{EEC} \\ &= 99,100 (\mu \text{ g/L}) \text{ 以上} / 3.0 (\mu \text{ g/L}) \\ &= 33,000 \text{ 以上} \end{aligned}$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を評価するための不確実係数 (10)

2つの栄養段階から3つの栄養段階を評価するための不確実係数 (5)

不確実係数積: 50

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

表 9-2に示すように、MOE 33,000 以上は不確実係数積 50 より大きく、ヘキサメチレンテトラミンは現時点では環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

表 9-2 ヘキサメチレンテトラミンの環境中の生物に対するリスク評価結果

EEC (μg/L)		NOEC (mg/L)	MOE	不確実係数積
モデル推定値 (PRTR 簡易評価システム)	3.0	≥99.1	≥33,000	50 ¹⁾

1) 室内試験 (10)×2 生物種の長期毒性試験 (5)

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ヘキサメチレンテトラミンのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 リスク評価に用いるヒトの推定摂取量

ヘキサメチレンテトラミンは、主に大気、飲料水及び食物 (魚類) を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路からの 1 日推定摂取量を表 9-3に示す (6.4 参照)。

吸入、経口及び全経路のヒト成人の体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 0.088、0.12、0.21 μg/kg/日をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-3 ヘキサメチレンテトラミンの1日推定摂取量

摂取経路		摂取量推定に用いた濃度	1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重 1 kg あたり 1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
吸入	大気	モデル推定値 (AIST-ADMER)	4.4	0.088
経口	飲料水	モデル推定値(PRTR 簡易評価システム)	6.0	0.12
	食物(魚類)	モデル推定値 $\div 10\times$ 生物濃縮係数	0.12	
全経路(合計)			10.5	0.21

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

ヘキサメチレンテトラミンの反復投与毒性に関して、吸入経路では、調査した範囲内で吸入暴露試験の報告は得られなかった。経口経路については、すべて1用量のみの試験データであり、毒性影響はみられておらず、また、データの詳細を入手できず、信頼性も不明であるため、NOAELを求めることはできなかった。

ヘキサメチレンの遺伝毒性について、*in vitro*でのDNA損傷試験及び細胞形質転換試験で陽性の結果、染色体異常試験ではいずれも陰性、また復帰突然変異試験で弱い陽性を示し、*in vivo*での小核試験は陰性の結果を示している。入手できたデータからは、弱い変異原性は予測されるが、遺伝毒性の有無については判断できない。

また発がん性については、実験動物では発がん性がみられていないため、発がん性を有する可能性は低いと判断する。また、発がん性について、IARCはヘキサメチレンテトラミンを評価していない。

なお、IPCS、EU、米国EPA、カナダ環境省・保健省、オーストラリア保健・高齢者担当省、我が国の環境省ではヘキサメチレンテトラミンのリスク評価を実施していない。

9.2.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

ヘキサメチレンテトラミンは、ヒトに対して主に吸入と経口の暴露経路からの摂取が推定されるが、吸入及び経口暴露で評価できる試験データが無く、MOEは算出できなかった。

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

ヘキサメチレンテトラミンは現時点でヒト健康に対する影響について吸入及び経口経路ともにMOEは算出できず、リスク評価を行うことができない。

9.3 まとめ

現時点で、ヘキサメチレンテトラミンは環境中の水生生物に対し悪影響を及ぼすことはない判断する。

ヒト健康(吸入経路、経口経路)に対しては、リスク評価を行うのに適切な毒性試験報告が

得られなかったため、MOEを算出できず、リスク評価を行うことができない。今後、毒性試験報告が得られた時点で、再度リスク評価を行うことが望ましい。

なお、ヘキサメチレンテトラミンは動物、ヒトに対する感作性を有することから、ヘキサメチレンテトラミンを含む家庭用農薬の扱いに注意が必要である。

文 献 (文献検索時期 : 2004 年 4 月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2004) TLVs and BEIs.
- Andrews, A.W., Fornwald, J.A. and Lijinsky, W. (1980) Nitrosation and mutagenicity of some amine drugs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **52**, 237-244.
- Balato, N., Cusano, F., Lembo, G. and Ayala, F. (1986) Ethylenediamine dermatitis. *Contact Dermatitis*, **15**, 263-265.
- Baldermann, K.H. and Roehrborn, T.M. (1967) Mutagenitätsuntersuchungen mit tryptaflavin und hexamethylenetetramin am Sauger in vivo und in vitro. *Humangenetik*, **4**, 112-126.
- Berglund, F. (1966) Unpublished report (JECFA, 1974 から引用)
- Bodik, I., Derco, J. and Drtil, M. (1991) Hexamethylenetetraamine removal in single-sludge activation system. *Std. Environ. Sci.*, 71-76.
- Brendel, R. (1964) Untersuchungen an Ratten zur Vertraglichkeit von Hexamethylenetetramin. *Arzneimittel-Forsch.*, **14**, 51-53.
- CIR, Cosmetic Ingredient Review (1992) Final Report on the Safety Assessment of Methenamine. *J. Am. Coll. Toxicol.*, **11**, 531-558.
- Crebelli, R., Falcone, E., Aquilina, G. and Carere, A. (1984a) In vitro mutagenicity of rubber chemicals and their nitrosation products. *Toxicol. Lett.*, **23**, 307-313.
- Crebelli, R., Falcone, E., Aquilina, G. and Carere, A. (1984b) Mutagenicity studies in a tyre plant: in-vitro activity of urine concentrates and rubber chemicals. *IARC Sci. Publ.*, **59**, 289-295.
- Crebelli, R., Paoletti, A., Fanlcone, E., Aquilina, G., Fabri, G. and Carere, A. (1985) Mutagenicity studies in a tyre plant: in vitro activity of workers' urinary concentrates and raw materials. *Brit. J. Ind. Med.*, **42**, 481-487.
- Cronin, H.J. (1924) Hexamethylenamin poisoning in the rubber industry. *JAMA*, **83**, 250-251.
- Degussa, A.G. (1984a) Unpublished data. (EU:IUCLID,2000 から引用)
- Degussa, A.G. (1984b) Unpublished data. (EU:IUCLID,2000 から引用)
- Degussa, A.G. (1985) Unpublished data. (EU:IUCLID,2000 から引用)
- Dreyfors, J.M., Jones, S.B. and Sayed, Y. (1989) Hexamethylenetetramine: a review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **50**, 579-585.
- EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, Ver.3.1.1.
- 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.
- Gamble, J.F., McMichael, A.J. Williams, T. and Battigelli, M. (1976) Respiratory function and symptoms: an environmental-epidemiological study of rubber workers exposed to a phenol-formaldehyde type resin. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* **37**, 499-513.
- Geiger, D.L., Call, D.J. and Brooke, L.T. (1988) Acute toxicities of organic chemicals to fathead

1) データベースの検索を 2004 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。

- minnows (*Pimephales promelas*), Vol. 4. Center for Lake Superior Environmental Stud., Univ. of Wisconsin-Superior, Superior, WI I:355.
- Gelfond, H.H. (1963) Respiratory allergy due to chemical compounds encountered in the rubber, lacquer, shellac, and beauty culture industries. *J. Allergy*, **34**, 374-381.
- Hayakawa, R., Arima, Y., Hirose, O. and Takeuchi, Y. (1988) Allergic contact dermatitis due to hexamethylenetetramine in core molding. *Contact Dermatitis*, **18**, 226-228.
- Holness, D.L. and Nethercott, J.R. (1997) Results of patch testing with a special series of rubber allergens. *Contact Dermatitis*, **36**, 207-211.
- Hurni, H. and Ohder, H. (1973) Reproduction study with formaldehyde and hexamethylenetetramine in Beagle dogs. *Food Cosmet. Toxicol.*, **11**, 459-462.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2004) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2002) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva.
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- JECFA (1973) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Hexamethylenetetramine (<http://jecfa.ilsi.org/search.cfm> から引用).
- JECFA, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (1974) Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agent. WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO.5.
(<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je10.htm> から引用)
- Kabara, J.J. (1984) *Cosmetic and Drug Preservation Principles and Practice*. 615, 644-645.
- Kallus, T., Hensten-Pettersen, A. and Mjor, I.A. (1983) Tissue response to allergenic leachables from dental materials. *J. Biomed. Mat. Res.*, **17**, 741-755.
- Kewitz, H. (1966) Unpublished report. (JECFA, 1974 から引用)
- Krasovskii, G.N. and Fridyland, S.A. (1967) *Prom.Zagryaz. Vodoemov*, **8**, 140-155. (原著入手不可)
- Liebert M.A. (1992) Final report on the safety assessment of methenamine. *Journal of the American College of Toxicology.*, **11**, 531-557.
- Lijinski, W. and Taylor, H.W. (1977) Feeding tests in rats on mixtures of nitrite with secondary and tertiary amines of environmental importance. *Food Cosmet. Toxicol.*, **6**, 269.
- Linden, E., Bengtsson, B.E. Svanberg, O. and Sundstrom, G. (1979) The acute toxicity of 78 chemicals and pesticide formulations against two brackish water organisms, the bleak (*Alburnus alburnus*) and the harpacticoid. *Chemosphere*, **8**, 843-851.
- Low, I. and Mitchell, C. (1985) Respiratory disease in foundry workers. *Br. J. Ind. Med.*, **42**, 101-105.
- Lyman, W.J., Reel, W. F. and Rosenblatt, D. H. (1990) *Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Environmental Behavior of Organic Compounds*. Amer. Chem. Soc., Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2004 から引用)
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of

- chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.
- MacPhee, C. and Ruelle, R. (1969) Lethal effects of 1888 chemicals upon four species of fish from western North America. Univ.of Idaho Forest, Wildl.Range Exp.Station Bull.No.3, Moscow, ID :112 p.
- Malorny, G. (1966) Unpublished report. (JECFA, 1974 から引用)
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Merget, R., Topcu, M., Friese, K., Vormberg, R., Fuchs, T., Raulf-Heimsoth, M. and Breitstadt, R. (1999) A cross-sectional study of workers in the chemical industry with occupational exposure to hexamethylenetetramine. *Int.Arch.Occup.Environ.Health*, **72**, 533-538.
- Monson, R.R. and Fine, L.J. (1978) Cancer mortality and morbidity among rubber workers. *J. Nat. Cancer Inst.*, **61**, 1047-1053.
- Natvig, H., Andersen, J. and Rasmussen, E.W. (1971) A contribution to the toxicological evaluation of hexamethylenetetramine. *Fd. Cosmet. Toxicol.*, **9**, 491-500.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Painter, H.A. and King, E.F. (1986) The need for applying stability tests in biodegradability assessments. *Chemosphere*, **15**, 471-478.
- Plesner, B.H. and Hansen, K. (1983) Formaldehyde and hexamethylenetetramine in Styles' cell transformation assay. *Carcinogenesis*, **4**, 457-459.
- Porta, G.D., Cabral, J.R. and Parmiani, G. (1970) Studio Della Tossicità Transplacentare E Di Cancerogenesi In Ratti Trattati Con Esametilentetramina. *Tumori.*, **56**, 325-334.
- Porta, G.D., Colnaghi, M.I. and Parmiani, G. (1968) Non-carcinogenicity of hexamethylenetetramine in mice and rat. *Fd. Cosmet. Toxicol.*, **6**, 707-715.
- Rannug, A., Rannug, U. and Ramel, C. (1980) Genotoxic effects of additives in synthetic elastomers with special consideration to the mechanism of action of thiurames and dithiocarbamates. *Prog. Clin. Biol. Res.*, **141**, 407-419.
- Roehrborn, G. and Vogel, F. (1967) Mutationen durch chemische Einwirkung bei Sauger und Mensch. *Dt. Med. Wochenschr.*, **92**, 2315-2321.
- Shimizu, H. Suzuki, Y. Takemura, N. Goto, S. and Matsushita, H. (1985) The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *Jpn. J. Ind. Health*, **27**, 400-418.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse,

- NY.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2004) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>)
- U.S. NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2002) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, STN online.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Ueno, S. and Ishizaki, M. (1984) Mutagenicity of organic rubber additives. *Jpn. J. Ind. Health.*, **26**, 147-154.
- Verschuere, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Vujosevic, M., Zivkovic, S. and Fister, S. (1986) In vivo mammalian bone marrow cytogenetic test (chromosomal analysis)-results of testing. *Acta Vet. (Beograd).*, **36**, 91-94.
- Walton, J.R. and Davis, E.M. (1980) Toxicology and fate of selected industrial chemicals in aquatic ecosystems. University of Texas, School of Public Health, Inst. of Environ. Health, Houston, TX:91.
- Watanabe, F. and Sugimoto, S. (1955) Study in the carcinogenicity of aldehyde. 2nd report. Seven case of transplantable sarcomas of rats appearing in the areas of repeated subcutaneous injections of urotropin. *Gann*, **46**, 365.
- Wickramaratne, G.A. (1987) The Chernoff-Kavlock assay :its validation and application in rats. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.*, **7**, 73-83.
- 化学工業日報社 (2003) 2003 年版化学工業年鑑.
- 化学物質評価研究機構 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書－PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響－, 平成 12 年度通商産業省委託研究.
- 化学物質評価研究機構 (2004) 調査資料 (未公表).
- 環境省 (2003a) ヘキサメチレンテトラミンの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する繁殖阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A020367-1, 2003 年 5 月 30 日).
- 環境省 (2003b) ヘキサメチレンテトラミンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A020367-2, 2003 年 5 月 30 日).
- 環境省 (2003c) ヘキサメチレンテトラミンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A020367-3, 2003 年 9 月 30 日).
- 環境省 (2003d) ヘキサメチレンテトラミンのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A020367-4, 2003 年 6 月 30 日).
- 環境庁 (1984) 昭和 59 年度版 化学物質と環境.
- 気象業務支援センター (2004) アメダス年報 (平成 14 年)
- 経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm に記載あり).
- 経済産業省 (2004) 化管法第 11 条に基づき開示されたファイル記録事項 (排出年度: 平成 14

年度、平成 13 年度 (修正版)).

経済産業省, 環境省 (2004a) 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 14 年度)
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり).

経済産業省, 環境省 (2004b) 平成 14 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisanshutu_data.htm に記載あり).

経済産業調査会 (2004) 工業統計メッシュデータ (平成 12 年)

厚生労働省 (2001) 労働省基安化発第 12 号.

国土交通省 (2003) 流量年表 (平成 13 年), 財団法人日本河川協会, 東京.

後藤稠、池田正之、原一郎編 (1991) 産業中毒便覧・増補版, **26**, 1350.

産業技術総合研究所 (2003) 産総研-曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER)
(<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/>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 (2005) 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 16 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).

通商産業省 (1979) 通商産業公報 (1979 年 12 月 25 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報.
(<http://www.nite.go.jp> から引用)

統計情報研究開発センター (2004a) 平成 13 年事業所・企業統計調査地域メッシュ統計

統計情報研究開発センター (2004b) 平成 12 年国勢調査に関する地域メッシュ統計

日本化学工業協会 (2002) PRTR 対象物質簡易評価システム version2.0

日本化学工業協会 (2003) (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-2003 年度化学物質排出量調査結果- (2002 年度実績).

日本産業衛生学会 (2004) 許容濃度等の勧告 (2004 年度), 産衛誌, **46**, 124-148.

日本地図センター (2004) 国土数値情報土地利用面積 (平成 1 年)

東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル
(ADMER) の開発- 大気環境学会誌, **38** (2), 100~115.

化学物質の初期リスク評価書

No.107 1,3,5,7-テトラアザトリシクロ[3.3.1.1³.7]デカン
(別名 ヘキサメチレンテトラミン)

作成経緯

2005年3月 初期リスク評価指針 ver.1.0 に基づき原案作成
2006年10月 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会
第27回安全評価管理小委員会審議了承
2008年3月 Ver.1.0 公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー 中西 準 子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

九州大学 農学研究院生物機能科学部門 大 嶋 雄 治

ヒト健康への影響 (8章)

広島大学大学院 解剖学・発生生物学研究室 山 下 敬 介

初期リスク評価実施機関, リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構 石 井 か お り

林 浩 次

野 坂 俊 樹

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 小 谷 憲 雄

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959
