

[11] ヘキサメチレンテトラミン

本物質は、第2次とりまとめにおいて生態リスク初期評価結果を公表した。今回、健康リスク初期評価の実施に併せて、改めて生態リスクについても初期評価を行った。

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：ヘキサメチレンテトラミン

(別の呼称：1,3,5,7-テトラアザトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン、メテナミン、ヘキサミン)

CAS 番号：100-97-0

化審法官報公示整理番号：5-1155

化管法政令番号：1-258

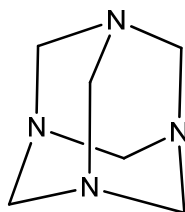
RTECS 番号：MN4725000

分子式：C₆H₁₂N₄

分子量：140.19

換算係数：1 ppm = 5.73 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は、常温で無色の固体である¹⁾。

融点	>250°C ^{2),4)} 、260°C (昇華) ³⁾ 、280°C (昇華) ⁵⁾ 、>270°C ⁷⁾
沸点	昇華 ²⁾
密度	1.33 g/cm ³ (20°C) ^{5),7)} 、1.3394 g/cm ³ (22°C) ⁹⁾
蒸気圧	4.00 × 10 ⁻³ mmHg (= 0.533 Pa) (25°C) ⁴⁾ 、 2.6 × 10 ⁻³ mmHg (= 0.35 Pa) (20°C) ⁵⁾ 、 4 × 10 ⁻⁴ mmHg (= 0.05 Pa) (20°C) ⁷⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-2.18 (20°C) (pH=7~9) ⁸⁾
解離定数 (pKa)	8.854 ⁹⁾
水溶性 (水溶解度)	自由混和 ³⁾ 、8.95 × 10 ⁵ mg/L (20°C) ⁵⁾ 、3.072 × 10 ⁵ mg/L (19.99°C) ⁶⁾ 、3.023 × 10 ⁵ mg/L (24.99°C) ⁶⁾ 、6.67 × 10 ⁵ mg/L (25°C) ⁷⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解 (分解性が良好と判断される物質¹⁰⁾)

分解率：BOD 22%、TOC 45%、HPLC 48%

(試験期間：2週間、被験物質濃度：30 mg/L、活性汚泥濃度：100 mg/L)¹¹⁾

分解率：35%（試験期間：4週間、被験物質濃度 1.93mg/L）⁸⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $510 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （AOPWIN¹²⁾により計算）

半減期：7.6 ～ 76 分（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ と仮定¹³⁾し計算）

加水分解性

加水分解性は培地の pH に依存し、酸性では数時間以内の分解が期待される⁷⁾。中性や塩基性では半減期が数日間となる可能性がある⁷⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：3.2（BCFBFAF¹⁴⁾により計算）

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：10（KOCWIN¹⁵⁾により計算）

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁶⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成（年度）	21	22	23	24
製造・輸入数量(t) ^{a)}	5,459 ^{b)}	6,000 ^{c)}	5,000 ^{c)}	5,000 ^{c)}
平成（年度）	25	26	27	28
製造・輸入数量(t) ^{a)}	5,000 ^{c)}	5,000 ^{c)}	7,000 ^{c)}	6,000 ^{c)}

注：a) 平成 22 年度以降の製造・輸入数量の届出要領は、平成 21 年度までとは異なっている。

b) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業所内での自家消費分を含んでいない値を示す。

c) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

本物質の「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」による製造（出荷）及び輸入量を表 1.2 に示す¹⁷⁾。

表 1.2 製造（出荷）及び輸入量

平成（年度）	13	16	19
製造（出荷）及び 輸入量(t) ^{a)}	1,000 ～ 10,000 未満	10,000 ～ 100,000 未満	1,000 ～ 10,000 未満

注：a) 化学物質を製造した企業及び化学物質を輸入した商社等のうち、1 物質 1 トン以上の製造又は輸入をした者を対象に調査を行っているが、全ての調査対象者からは回答が得られていない。

本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は100 t以上である¹⁸⁾。OECDに報告している本物質の生産量は1,000～10,000 t/年未満、輸入量は1,000～10,000 t/年未満である。

② 用途

本物質の主な用途は、農薬の補助剤、熱硬化性樹脂の硬化促進剤、ゴム製品を製造する際の反応促進剤である¹⁾。この他、ゴムや合成樹脂の発泡剤、医薬品原料、火薬原料、自動車用部品などの鋳物用砂型の硬化促進剤、有毒ガスであるホスゲン（塩化カルボニル）の吸収剤などに用いられる¹⁾。なお、海外では食品の保存料として、イクラなどの魚卵加工品やチーズなどに添加される場合があるが、わが国では、食品衛生法によって食品添加物としての使用は認められていない¹⁾。

我が国における本物質の農薬登録（用途区分：殺菌剤）は、昭和39年1月20日に失効している¹⁹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：258）に指定されている。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

なお、本物質は旧化学物質審査規制法（平成15年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号：1097）に指定されていた。

2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成28年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体^{2),3)}から集計した排出量等を表2.1に示す。なお、届出外排出量家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成 28 年度）

	届出					届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）			
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）	排出量（kg/年）			届出排出量	届出外排出量	合計		
	大気	公共用水域	土壌	埋立		対象業種	非対象業種	家庭				移動体	
全排出・移動量	735	407	0	0	15	2,594,356	15	77,977	-	-	1,142	77,992	79,134
業種等別排出量(割合)													
化学工業	143 (19.4%)	370 (90.9%)	0	0	7 (47.7%)	2,532,399 (97.6%)	0						
窯業・土石製品製造業	420 (57.1%)	3 (0.7%)	0	0	0.1 (0.7%)	6,065 (0.2%)	0						
輸送用機械器具製造業	73 (10.0%)	27 (6.6%)	0	0	0	25,967 (1.0%)							
金属製品製造業	54 (7.3%)	0	0	0	0	2,220 (0.09%)							
鉄道車両・同部分製造業	40 (5.4%)	0	0	0	0	0							
下水道業							15 (100%)						
プラスチック製品製造業	5 (0.7%)	6 (1.5%)	0	0	8 (51.7%)	16,911 (0.7%)	0						
その他の製造業	0 (0.3%)	1	0	0	0	1,100 (0.04%)	0						
農業製造業	0.1 (0.01%)	0	0	0	0	442 (0.02%)							
産業廃棄物処分業	0.1 (0.01%)	0	0	0	0	4 (0.0002%)	0						
電気機械器具製造業	0	0	0	0	0	4,754 (0.2%)	0						
ゴム製品製造業	0	0	0	0	0	3,518 (0.1%)	0						
精密機械器具製造業	0	0	0	0	0	620 (0.02%)	0						
石油製品・石炭製品製造業	0	0	0	0	0	210 (0.008%)	0						
医療用機械器具・医療用品製造業	0	0	0	0	0	130 (0.005%)							
武器製造業	0	0	0	0	0	16 (0.0006%)							
農業								77,977 (100%)					

本物質の平成28年度における環境中への総排出量は約79tとなり、そのうち届出排出量が約1tでほとんどが届出外排出量であった。届出排出量のうち約0.7tが大気、約0.4tが公共用水域へ排出されるとしており、大気への排出量が多い。この他に、下水道への移動量が0.015t、廃棄物への移動量が約2,600tであった。届出排出量の主な排出源は、大気への排出が多い業種は、窯業・土石製品製造業（57%）、化学工業（19%）、輸送用機械器具製造業（10%）であり、公共用水域への排出が多い業種は化学工業（91%）であった。

表2.1に示したようにPRTRデータでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないた

め、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合を、届出外排出量非対象業種の媒体別配分は「平成 28 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の詳細」³⁾をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表 2.2 に示す。なお、届出外排出量の推計において農薬に係る排出量は、防疫用のくん蒸剤を除き、全量が土壌への排出と仮定している。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	735
水域	422
土壌	77,977

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合は、環境中への推定排出量を基に USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル⁴⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成 28 年度に環境中及び土壌への排出量が最大であった北海道（土壌への排出量 2.3 t）、大気への排出量が最大であった兵庫県（大気への排出量 0.31 t、公共用水域への排出量 0.0011 t、土壌への排出量 0.21 t）及び公共用水域への排出量が最大であった愛知県（大気への排出量 0.007 t、公共用水域への排出量 0.36 t、土壌への排出量 1.4 t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

媒体	分配割合(%)			
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域			
	環境中	大気	公共用水域	土壌
	北海道	兵庫県	愛知県	北海道
大気	0.0	0.0	0.0	0.0
水域	11.9	26.1	25.5	11.9
土壌	88.0	73.6	74.2	88.0
底質	0.1	0.3	0.3	0.1

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

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4 に示す。

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気	μg/m ³								

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献	
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L	<1	<1	<1	<1	<i>1</i>	0/30	大阪府	2015	5)
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.090	<0.090	<0.090	<0.090	0.090	0/2	藤沢市	2017	6)
		0.33	1.1	<0.10	2.2	0.10	1/2	藤沢市	2016	6)
		0.14	0.23	<0.091	0.42	0.091	1/2	藤沢市	2015	6)
		<0.2	1.6	<0.2	65	0.2	4/47	全国	2013	7)
		<0.2	52	<0.2	2,400 ^{c)}	0.2	6/46	全国	2012	8)
		<500	<500	<500	<500	500	0/1	長野県	1983	9)
公共用水域・海水	μg/L	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0/1	長崎県	2012	8)
		<5,000	<5,000	<50	<5,000	50~5,000	0/9	全国	1983	9)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<3	<3	<3	<3	3	0/1	長野県	1983	9)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<14	<14	<0.3	<14	0.3~14	0/9	全国	1983	9)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g									
魚類(公共用水域・海水)	μg/g									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

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

c) 2,400 μg/L 検出地点上流にある本物質の排出事業所では、その後に本物質を含む排水の河川への流出対策が施されているため¹⁰⁾、曝露量の評価には用いなかった。

2012年5月には、利根川水系の浄水場においてホルムアルデヒドが水道水質基準（0.08 mg/L 以下）を超えて検出され、広範囲で取水停止や断水が発生する水質事故が発生した。その原因物質がヘキサメチレンテトラミンであった。産業廃棄物の廃液に含まれていたヘキサメチレンテトラミンに適切な処理が行われず、水道原水となる河川に流出し、浄水処理過程で注入する塩素と反応してホルムアルデヒドを生成したと推定されている¹¹⁾。

なお、2012年度に実施した水質調査は、11月～12月に行われた調査結果であり、利根川ではヘキサメチレンテトラミンの調査は行われていない。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.5）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ 15

m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量
平均	大気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	水質 飲料水	限られた地域で 1 µg/L 未満程度の報告がある(2015)	限られた地域で 0.04 µg/kg/day 未満程度の報告がある
	地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった 0.2 µg/L 未満程度(2013)	データは得られなかった 0.008 µg/kg/day 未満程度
	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった
最大値	大気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	水質 飲料水	限られた地域で 1 µg/L 未満程度の報告がある(2015)	限られた地域で 0.04 µg/kg/day 未満程度の報告がある
	地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった 65 µg/L 程度(2013)	データは得られなかった 2.6 µg/kg/day 程度
	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露濃度（曝露量）を示す。

吸入曝露については、表 2.5 に示すとおり一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。一方、化管法に基づく平成 28 年度の大気への届出排出量をもとに、プルーム・パフモデル¹²⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.11 µg/m³となった。

表 2.6 人の一日曝露量

媒体	平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気	
	室内空気	
水質	飲料水 参考値 ^{a)}	(< 0.04)
	地下水	
	公共用水域・淡水	≤ 0.008
食物		
土壌		

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

2) 不等号 (<) を付した値は、曝露量の算出に用いた測定濃度が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

3) 括弧内の値は、調査時期や調査地域の観点から参考値としたものを示す。

a) 限られた地域を調査対象とした結果に基づく曝露量

経口曝露量については、表 2.6 に示すとおり飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.008 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度、予測最大曝露量は 2.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度となった。なお、限られた地域を調査対象とした飲料水の実測データから算出した経口曝露量の参考値は 0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度となった。一方、化管法に基づく平成 28 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベース¹³⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 2.2 $\mu\text{g}/\text{L}$ となった。推定した河川中濃度を用いて経口曝露量を算出すると 0.088 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。

物理化学的性状から考えて生物濃縮性は高くないと推測されることから、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると公共用水域の淡水域では 65 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度となった。海水域の PEC は、評価に耐えるデータが得られず設定できなかった。

化管法に基づく平成 28 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベース¹³⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 2.2 $\mu\text{g}/\text{L}$ となった。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.2 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2013)	65 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2013)
海 水	評価に耐えるデータは得られなかった	評価に耐えるデータは得られなかった

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

ボランティア 4 人に本物質の馬尿酸塩 1 g (本物質 439mg) を単回経口投与した結果、血漿中の本物質は 1~2 時間後にピーク濃度となり、その後は約 4 時間の半減期で減少した。また、ボランティア 6 人と手術で入院中の患者 6 人に本物質の馬尿酸塩 1 g を 12 時間毎に 6 日間経口投与した結果、各回に投与した本物質の約 80% が投与後 12 時間以内の尿中に排泄されたことから、少なくとも約 80% は吸収されていたと考えられた¹⁾。

ボランティア 10 人に本物質の馬尿酸塩 1 g を単回経口投与し、翌日から 7 日目の朝まで 12 時間毎に投与を繰り返し、1 週間休薬した後に同様の投与を繰り返して血液中、尿中の本物質濃度を測定した。その結果、本物質の血清中濃度は約 1 時間でピークに達した後に約 4.3 時間の半減期で減少し、各回に投与した本物質の約 90% が 12 時間以内に尿中に排泄されており、反復投与による蓄積性はみられなかった²⁾。

ボランティア 10 人にそれぞれ溶解性の異なった 10 種類の本物質製剤 (有効成分 439~500 mg の本物質、馬尿酸塩、マンデル酸塩のいずれか) を単回経口投与し、48 時間後までの尿中に排泄された本物質及びホルムアルデヒドを測定した結果、ホルムアルデヒドとしての排泄割合は投与量の 5.5~8.7% であり、製品間に有意な差はなかった。一方、本物質とホルムアルデヒドを合わせた総排泄割合は 16~83% の範囲にあり、製品間で有意に異なったが、腸溶性錠剤を除くと 70~83% の範囲にあり、有意差はなかった³⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性⁴⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等
ラット	経口	LDLo >20,000 mg/kg

マウスの経口投与の LD₅₀ 値として 569 mg/kg という報告があったが⁵⁾、ラットでは 20,000 mg/kg の経口投与でも死亡例がなく、静脈内投与の LD₅₀ 値が 9,200 mg/kg であったことから⁴⁾、569 mg/kg という値の信頼性は低いと思われる。

本物質を吸入すると咳、経口摂取すると腹痛、吐き気、嘔吐を生じ、眼、皮膚を軽度に刺激して発赤、痛みを生ずる⁶⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹及び BDF₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.625、1.25、2.5、5、10% の濃度で飲水に添加して 2 週間投与した用量設定の予備試験の結果、ラットでは 10% 群の雌雄で体重が減少して全数が死亡し、骨髄のうっ血、胸腺の萎縮及び出血、脾臓の萎縮、腺胃の壁細胞の空胞変性、副腎の出血がみられた。また、5% 群の雌雄でも体重増加の有意な抑制、腺胃の壁細胞の空胞変性がみられた。マウスでは、10% 群の雌雄で体

重が減少して雌 1 匹が死亡した。死亡例では腺胃の壁細胞の空胞変性、胸腺の萎縮、脾臓の萎縮がみられ、生存していた 10%群の雄の 2 匹中 1 匹でも腺胃の壁細胞の空胞変性がみられた。なお、飲水量から求めた各群の投与量はラットの雄で 0、740、1,630、3,400、7,670、13,490 mg/kg/day、雌で 0、930、1,850、3,840、8,610、15,520 mg/kg/day、マウスの雄で 0、1,130、2,390、5,170、10,200、37,810 mg/kg/day、雌で 0、1,490、3,050、6,710、14,840、44,020 mg/kg/day であった⁷⁾。この結果から、NOAEL をラットで 2.5% (雄 3,400 mg/kg/day、雌 3,840 mg/kg/day)、マウスで 5% (雄 10,200 mg/kg/day、雌 14,840 mg/kg/day) とする。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.25、0.5、1、2、4%の濃度で飲水に添加して 13 週間投与した結果、各群に死亡はなかったが、1%以上の群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた。血液では 4%群の雌でヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積の減少、血清では 2%以上の群の雄の総タンパクの減少、4%群の雄で尿素窒素の増加、ナトリウム及びクロールの減少、4%群の雌で総タンパク、アルブミン、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質の減少、尿では 1%以上の群の雄及び 2%以上の群の雌でタンパクの増加、1%以上の群の雄でケトン体の増加、4%群の雌雄で pH の低下に有意差を認めた。雄では 2%以上の群で心臓、腎臓、4%群で肝臓、精巣、肺、脳、雌では 1%以上の群で肺、4%群で腎臓、脾臓の相対重量に有意な増加を認め、4%群の雌雄各 1 匹に腺胃のびらん、雄 4 匹雌 1 匹で腺胃胃底部の高さの変化がみられた。なお、飲水量から求めた各群の投与量はラットの雄で 0、200、400、800、1,760、3,130 mg/kg/day、雌で 0、290、570、1,120、2,270、4,200 mg/kg/day であった⁷⁾。この結果から、NOAEL を 0.5% (雄 400 mg/kg/day、雌 570 mg/kg/day) とする。

ウ) BDF₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.5、1、2、4、8%の濃度で飲水に添加して 13 週間投与した結果、8%群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、8%群の雌雄各 1 匹が死亡又は瀕死となって屠殺した。血液への影響はなかったが、血清では 8%群の雌雄でアルブミン、雌で総タンパクの減少、尿では 1%以上の群の雄及び 2%以上の群の雌でケトン体の増加、2%以上の群の雄及び 4%以上の群の雌でタンパクの増加、8%群の雄で pH の低下に有意差を認めた。8%群の雄で肝臓、腎臓、精巣、心臓、肺、雌で腎臓の相対重量に有意な増加、4%以上の群の雌の脾臓で相対重量に有意な減少を認め、4%以上の群の雄で腺胃胃底部の高さの変化、8%群の雄の鼻腔で嗅腺の導管の拡張の発生率に有意な増加がみられた。なお、飲水量から求めた各群の投与量はラットの雄で 0、730、1,470、3,200、6,960、19,920 mg/kg/day、雌で 0、1,170、2,200、5,310、10,710、37,060 mg/kg/day であった⁷⁾。この結果から、NOAEL を雄で 0.5% (730 mg/kg/day)、雌で 1% (2,200 mg/kg/day) とする。

エ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.75、1.5、3%の濃度で飲水に添加して 104 週間投与した結果、0.75%以上の群の雌及び 3%群の雄で生存率の有意な低下を認め、3%群の死亡例では心臓、腎臓に鉍質沈着がみられ、死亡増加の原因になったと考えられた。1.5%以上の群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、血液では 3%群の雌雄で血小板数の減少、血清では 3%群の雄で A/G 比、クロールの増加、AST、LDH の上昇、総タンパク、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、カルシウム、無機リンの減少、雌で AST、

ALTの上昇、尿素窒素の増加、尿では雄の0.75%以上の群でタンパクの増加、3%群でpHの低下に有意差を認めた。雄の1.5%以上の群で精巣、肺、3%群で脳、雌の1.5%以上の群で副腎、腎臓、3%群で心臓、肺、脳の相対重量に有意な増加を認め、3%群の雌雄で心臓、腎臓（皮質）の鉍質沈着の発生率に有意な増加がみられた。なお、飲水量から求めた各群の投与量はラットの雄で0、420、890、1,800 mg/kg/day、雌で0、650、1,300、2,600 mg/kg/dayであった⁸⁾。この結果から、LOAELを0.75%（雄420 mg/kg/day、雌650 mg/kg/day）とする。

オ) BDF₁ マウス雌雄各50匹を1群とし、0、1、2、4%の濃度で飲水に添加して104週間投与した結果、4%群の雄の体重は試験期間を通して一貫して低かった。血液に影響はなかったが、血清では雄の2%以上の群で尿素窒素の減少、4%群でCPK活性の上昇、雌の2%以上の群で尿素窒素の増加、カリウムの減少、尿では雌雄の1%以上の群でタンパクの増加、雄の4%群でpHの上昇に有意差を認めた。雌の2%以上の群で腎臓、4%群で肝臓、腎臓、肺の相対重量の有意な増加を認め、鼻腔では2%以上の群の雄で嗅上皮の呼吸上皮化生、2%以上の群の雄及び4%群の雌で嗅腺の導管拡張、4%群の雌雄で粘膜固有層の腺の呼吸上皮化生、4%群の雌で嗅上皮のエオジン好性変化の発生率に有意な増加がみられた。なお、飲水量から求めた各群の投与量は雄で0、1,210、2,660、6,220 mg/kg/day、雌で0、2,090、4,370、8,530 mg/kg/dayであった⁸⁾。この結果から、LOAELを1%（雄1,210 mg/kg/day、雌2,090 mg/kg/day）とする。

カ) CTM マウス雄29~96匹、雌50~102匹を1群として0、0.5、1、5%の濃度で飲水に添加して60週間（5%群のみ30週間）、SWR マウス雄29匹、雌27匹、C3Hf マウス雄49匹、雌44匹を1群として0、1%の濃度で飲水に添加して60週間投与し、その後110~130週齢まで飼育した結果、CTM マウス雌雄の5%群で生存率の有意な低下を認めた。軽度の体重増加の抑制がCTM マウスの雌雄の5%群、SWR マウスの雌雄の1%群でみられたが、いずれの群にも剖検や組織検査で異常はなかった。なお、飲水量から求めた本物質の投与量はCTM マウスの雌雄で0、1,250、2,500、12,500 mg/kg/day、SWR マウス及びC3Hf マウスの雌雄で0、2,500 mg/kg/dayであった⁹⁾。この結果から、NOAELを1%（2,500 mg/kg/day）とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Wistar ラット雌雄各16匹を1群とし、0、0.16%の濃度で餌に添加して3ヶ月間投与した後に各群の雌雄で交尾させた結果、受胎率や産仔数に有意な差はなかった。また、離乳後の仔に同様にして混餌投与した結果、一般状態に影響はなく7、15、18週齢時の体重や4週齢時の筋活動、18週齢時の相対臓器重量にも有意な差はなかった。なお、摂餌量から求めた0.16%群の投与量は約100 mg/kg/dayであった¹⁰⁾。この結果から、NOAELを100 mg/kg/day以上とする。

イ) Wistar ラット雌12匹、雄6匹を1群とし、0、1%（雄1,500~2,000 mg/kg/day、雌2,000

～2,500 mg/kg/day) の濃度で飲水に添加して交尾前 2 週から雄は交尾期間、雌は交尾、妊娠、授乳の各期間を通して投与し、仔は雌雄各 24 匹を 1 群として 20 週齢まで同様に投与した結果、受胎率や出生率、同腹仔数、体重等に影響はなく、奇形の発生もなかった。1% 群の仔の体重 (雄は 9 週齢まで、雌は 13 週齢まで) は有意に低かったが、臓器の重量や組織に影響はなかった¹¹⁾。なお、1% 群の仔の体重は投与開始 (群分け) 時から低かったことから、体重への影響の有無を判断できなかった。

ウ) 雑種犬の雄 2 匹、雌 4 匹 (対照群は雄 2 匹、雌 1 匹) を 1 群とし、餌に添加した本物質 0、1,250～1,875 mg/kg/day を 32 ヶ月間投与し、得られた仔から雄 3 匹、雌 2 匹 (対照群は雌雄各 2 匹) を選んで 1 群として 1,250 mg/kg/day を同様に 22 ヶ月間投与した繁殖試験では、摂餌量、成長、体重、同腹仔数、血液、尿に影響はなかったが、本物質投与群の仔 (注: F₁、F₂と思われる) で異常所見 (死産、喰殺、奇形) の発生率は明らかに高かった¹²⁾。一方、ビーグル犬雌 9～10 匹を 1 群とし、交尾の 4 日後から 56 日まで 0、15、31 mg/kg/day を餌に混ぜて投与した結果、各群の体重や妊娠率、妊娠期間、同腹仔数に影響はなかった。31 mg/kg/day 群の 1 匹で 9 匹中 7 匹の仔が死産であったため、同群の死産率は増加したが、死産仔に奇形等の発生はなかった。仔では、15 mg/kg/day 以上の群で出生時体重がやや低く、30 mg/kg/day 群で軽度の体重増加の抑制が 1 ヶ月程度みられ、離乳率もやや低かったが、その後の行動や外観、死亡率、筋協調性等に影響はなく、5～9 ヶ月齢で屠殺した 194 匹で奇形の発生はなかった。また、繁殖施設に移した 18 匹では 2 年近くの観察を続けたが、それらの仔も含めて、生理学的異常や骨格異常、繁殖障害の徴候はなかった¹³⁾。JECFA (1973) はビーグル犬の結果から NOEL を 15 mg/kg/day とし ADI を設定していたが、2 桁の差がある投与量を考慮しても、これらの試験結果には矛盾点が多いことから、US EPA はこれらの試験結果は評価に用いるべきではないとしている¹⁴⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 鋳物工場で鋳型用の砂、フェノール樹脂、本物質、滑沢剤を混合する作業に従事していた労働者の手、首、肩に痒みを伴う発疹が生じた症例では、パッチテストの結果、本物質で陽性反応がみられたが、ホルムアルデヒドやアセトアルデヒド、アンモニア、安息香酸、フェノール等では反応はみられなかった。また、念のために実施したホルムアルデヒドに感作された患者 2 人に対するパッチテストでは試験に用いたホルムアルデヒドで陽性反応がみられた。このため、本物質の分解によって生じたホルムアルデヒドではなく、本物質そのものが感作の原因と考えられた¹⁵⁾。

イ) 309 人の皮膚炎患者を対象に実施したパッチテストの結果、本物質の陽性率は 1.9% であった¹⁶⁾。

ウ) 樹脂・ラッカー薄め液製造工場で喘息やアレルギー性鼻炎、接触皮膚炎等のアレルギー性疾患を発症した 7 人の調査では、本物質の内皮テストの結果、7 人全員が迅急性のじん麻疹形成を特徴とした陽性反応を示した。また、本物質の吸入誘発テストでも全員が陽性反

応を示し、喘鳴及び胸部圧迫感又は重度の喘息、アレルギー性鼻炎、皮膚アレルギーのいずれかの症状がみられた。なお、7人中2人はエチレンジアミンの曝露もあったことからエチレンジアミンの内皮テスト、吸入誘発テストを実施したところ、2人ともエチレンジアミンでも陽性反応を示した¹⁷⁾。

エ) 本物質とレゾルシノールの混合物に曝露されたゴム工場労働者の調査では、痒み、発疹、作業時の重度呼吸困難、胸部圧迫感、眼や胸部（心臓領域）の灼熱感、鼻水、持続性の咳、喀痰などの急性症状の訴えが多く、就業前後の差の呼気流量（FEF₂₅₋₇₅、FEF₅₀、FEF₆₀、FEF₇₅）は有意に低下しており、混合物の曝露濃度との関連がみられた。しかし、急性症状は炭坑や繊維工場などの他の産業でみられた急性の変化と同等のものであり、混合物の曝露でもあったことから、原因物質の特定はできなかった¹⁸⁾。

オ) 本物質を曝露した労働者の気道や皮膚への影響を示唆した報告があることから、本物質の製造工場で本物質を曝露する作業工程の労働者17人、非曝露の労働者16人を対象にした時間断面調査を実施した。その結果、曝露群、対照群ともに自覚症状の訴えは多く、鼻水・くしゃみは有意差を認めたが、作業に関連したものではなかった。曝露群の全員で手に刺激性の皮膚炎がみられたが、やや軽度のみは対照群の2人にもあり、本物質の皮膚プリックテスト、パッチテストは両群の全員で陰性であり、総IgEの値にも有意な差はなかった。肺機能検査の結果は正常であり、1秒率はむしろ曝露群の方が有意に高く、気管支過敏性も認められなかった。また、病気を理由に退職した労働者4人の調査では、2人にパッチテストで陽性反応がみられた以外は、皮膚プリックテスト、肺機能、気管支過敏性の各検査結果に異常はなかった。なお、呼吸域の本物質濃度の幾何平均値は0.3 (95%CI: 0.1-0.9) mg/m³～0.6 (95%CI: 0.3-1.1) mg/m³であった。これらの結果から、高濃度の本物質曝露はアレルギー性の接触皮膚炎を生じる可能性があるが、1 mg/m³未満の曝露であれば職業性喘息のリスクを増大させることはないと考えられた¹⁹⁾。

カ) 本物質や本物質の馬尿酸塩、マンデル酸塩は、泌尿器疾患治療用の経口抗菌・消毒薬、尿路感染症患者の再感染リスクがある場合の長期的予防薬として古くから使用されており、その効能は酸性pH下で分解して生じたホルムアルデヒドによる殺菌効果による。本物質の馬尿酸塩を尿路感染症の予防に使用した場合の有効性を検討したコクラン共同計画のシステマティックレビューでは、13件の研究（いずれも海外で、対象者合計2,032人）が確認され、投与量は1～4 g/dayの範囲内にあり、副作用として吐き気、便秘、発疹、下痢、咽喉痛、膀胱刺激症状を報告した研究もあったが、いずれもその発生率は低かった²⁰⁾。なお、本レビューには無症候性細菌尿症に罹患していた206人の妊婦に対して2年間にわたる計画的な試験投与（対照群、マンデル酸塩4 g/day群、馬尿酸塩2 g/day群）の結果²¹⁾が含まれているが、本物質のマンデル酸塩及び馬尿酸塩投与による影響はみられていない^{20, 21)}。これらのことから、NOAELを4 g/day（マンデル酸塩）とし、体重70 kgを仮定すると57 mg/kg/day（本物質換算27 mg/kg/day）となる。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌^{22~26)}、大腸菌²⁷⁾ で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、ネズミチフス菌で誘発を認めた報告²⁷⁾ もあった。S9 添加の大腸菌で DNA 傷害を誘発し²⁸⁾、S9 添加の有無にかかわらず枯草菌で DNA 傷害を誘発した²⁹⁾。S9 無添加のチャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) で染色体異常を誘発したが、S9 添加では誘発しなかった²⁶⁾。

in vivo 試験系では、経口投与したマウスの骨髄細胞で小核を誘発しなかった³⁰⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Wistar ラット雌雄 48 匹を 1 群とし、0、1%の濃度で飲水に添加して 104 週間投与した後に 3 年目まで飼育した結果、投与による腫瘍の発生増加はなかった⁹⁾。

CTM マウス雄 29~96 匹、雌 50~102 匹を 1 群として 0、0.5、1、5%の濃度で飲水に添加して 60 週間 (5%群のみ 30 週間)、SWR マウス雄 29 匹、雌 27 匹、C3Hf マウス雄 49 匹、雌 44 匹を 1 群として 0、1%の濃度で飲水に添加して 60 週間投与し、その後 110~130 週齢まで飼育した結果、投与による腫瘍の発生増加はなかった⁹⁾。

Wistar ラット雄 1 匹、雌 2 匹を 1 群とし、1%の濃度で飲水に添加して交尾前 4 週から交尾、妊娠、授乳期間を通して投与し、得られた仔 F₁ (雄 13 匹、雌 7 匹) に 40 週間、F₂ (雄 15 匹、雌 11 匹) に 40 週間、F₃ (雌雄各 12 匹) に 20 週間それぞれ投与した後に F₁、F₂ は 150 週齢、F₃ は 133 週齢まで飼育し、対照群 (雌雄各 48 匹) は 150 週齢まで飼育した結果、投与による腫瘍の発生増加はなかった¹¹⁾。

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.75、1.5、3%の濃度で飲水に添加して 104 週間投与した結果、投与による腫瘍の発生増加はなかった⁸⁾。

BDF₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、1、2、4%の濃度で飲水に添加して 104 週間投

与した結果、投与による腫瘍の発生増加はなかった⁸⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

本物質を使用していたアメリカのゴム工場³¹⁾やオランダの鋳造工場³²⁾のコホート調査では、膀胱がんや皮膚がん、脳腫瘍、悪性リンパ腫、白血病などの発生率に有意な増加がみられたが、労働者は多様な作業場所で多種類の化学物質に曝露されていたことから、原因物質の特定はできなかった。

また、ホルムアルデヒドに曝露されたアメリカ人労働者の大規模コホートの調査では、肺がんリスクとホルムアルデヒドの累積曝露との間で有意な関連を認めたが、肺がんリスクと本物質曝露との間に関連はみられなかった³³⁾。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られている。発がん性については動物実験の知見がえられているが、ヒトでの十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、ヒトへの影響力)に示した NOAEL 27 mg/kg/day (悪影響がみられない用量)が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	27 mg/kg/day	ヒト	—
	公共用水域・淡水	0.008 µg/kg/day 未満程度	2.6 µg/kg/day 程度			10,000

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.008 µg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は 2.6 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 27 mg/kg/day と予測最大曝露量から求めた MOE (Margin of Exposure) は 10,000 となる。また、化管法に基づく平成 28 年度の公共用水域・淡水への届出排出量をもとに推定した高排出事業所の排出先河川中濃度から算出した最大曝露量は 0.088 µg/kg/day であったが、参考としてこれから算出した MOE は 310,000 となる。環境媒体から食物経由で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

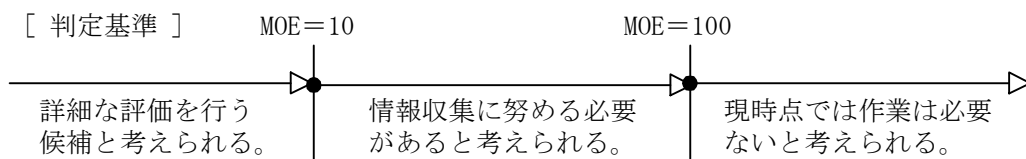
従って、本物質の経口曝露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	—	—	—	—	—
	室内空気	—	—			—

吸入曝露については、無毒性量等が設定できず、曝露濃度も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

なお、吸収率を 100%と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると 90 mg/m^3 となるが、参考としてこれと化管法に基づく平成 28 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度（年平均値）の最大値 $0.11 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ から算出した MOE は 820,000 となる。このため、本物質の一般環境大気からの吸入曝露による健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	100,000 ^{*1,2}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)
	○		>100,000 ^{*1,2}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	3)
甲殻類		○	99,100 ^{*2}	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
	○		>104,000 ^{*2}	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
	○		36,000,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	C	C	1)-15270
	○		92,500,000	<i>Nitocra spinipes</i>	ナミミズベ ソコミジンコ	LC ₅₀ MOR	4	D	C	1)-5185
魚類	○		>101,000 ^{*2}	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
	○		>10,000,000	<i>Alburnus alburnus</i>	コイ科	LC ₅₀ MOR	4	D	C	1)-5185
	○		41,000,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	D	C	4)-1
	○		49,000,000	<i>Cyprinodon variegatus</i>	キプリノドン属	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-15270
	○		49,800,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-12859
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

急性/慢性：○印は該当する毒性値

毒性値（太字）：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値（太字下線）：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可

E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

—：採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、
NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、
REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 文献²⁾に基づき、試験時の設定濃度を用いて速度法により再計算した値

*2 限度試験 (毒性値を求めるのではなく、定められた濃度において影響の有無を調べる試験) により得られた値

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類

環境省²⁾は、OECDテストガイドラインNo.201 (1984) に準拠して、緑藻類*Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を、GLP試験として実施した。設定試験濃度は、0 (対照区)、100 mg/L (限度試験) であった。被験物質の実測濃度は、試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の106%及び101%であり、毒性値の算出には設定濃度が用いられた³⁾。被験物質曝露による生長阻害は見られず、速度法による72時間半数影響濃度 (EC₅₀) は100,000 µg/L超、速度法による72時間無影響濃度 (NOEC) は100,000 µg/Lとされた³⁾。

2) 甲殻類

環境省²⁾はOECDテストガイドラインNo.202 (1984) に準拠して、オオミジンコ*Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を、GLP試験として実施した。試験は半止水式 (24時間後換水、水面をテフロンシートで被覆) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、100 mg/L (限度試験) であった。試験にはElendt M4培地が用いられた。被験物質の実測濃度 (0、24時間後の幾何平均値) は、<0.04 (対照区)、104 mg/Lであり、試験開始時及び24時間後の換水前の実測濃度は、それぞれ設定濃度の105%及び104%であった。被験物質曝露による遊泳阻害は見られず、遊泳阻害に関する48時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、実測濃度に基づき104,000 µg/L超とされた。

また、環境省²⁾はOECDテストガイドライン No.211 (1997年提案) に準拠して、オオミジンコ*Daphnia magna*の繁殖試験を、GLP試験として実施した。試験は半止水式 (毎日換水、テフロンシートで水面被覆) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、100 mg/L (限度試験) であった。試験溶液の調製には、硬度250 mg/L (CaCO₃換算) のElendt M4培地が用いられた。被験物質の実測濃度 (時間加重平均値) は、<0.1 (対照区)、99.1 mg/Lであり、0、8、14日後の換水時及び1、9、15日後の換水前の実測濃度は、それぞれ設定濃度の97~110%及び95~98%であった。繁殖阻害 (累積産仔数) に関して、被験物質曝露による有意な影響は見られず、21日間無影響濃度 (NOEC) は実測濃度に基づき99,100 µg/Lとされた。

3) 魚類

環境省²⁾はOECDテストガイドラインNo.203 (1992) に準拠して、メダカ*Oryzias latipes*の急性毒

性試験を、GLP試験として実施した。試験は半止水式（24時間毎換水、水面をテフロンシートで被覆）で行われ、設定試験濃度は0（対照区）、100 mg/L（限度試験）であった。試験用水には、硬度73 mg/L (CaCO₃換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度（48、72時間後の幾何平均値）は、<0.07（対照区）、101 mg/Lであり、48時間後の換水時及び72時間後の換水前の実測濃度は、それぞれ設定濃度の99%及び103%であった。被験物質曝露による試験生物の死亡は見られず、96時間半数致死濃度（LC₅₀）は、実測濃度に基づき101,000 µg/L超とされた。

(2) 予測無影響濃度（PNEC）の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し予測無影響濃度（PNEC）を求めた。

急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72時間 EC ₅₀ （生長阻害）	100,000 µg/L 超
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48時間 EC ₅₀ （遊泳阻害）	104,000 µg/L 超
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96時間 LC ₅₀	101,000 µg/L 超

これらの毒性値は、定められた濃度における影響の有無を調べる限度試験から得られたものであるため、急性毒性値に基づく PNEC は設定しなかった。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72時間 NOEC（生長阻害）	100,000 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21日間 NOEC（繁殖阻害）	99,100 µg/L

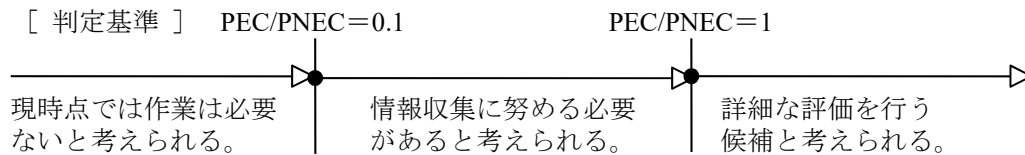
これらの毒性値は、定められた濃度における影響の有無を調べる限度試験から得られたものであるため、慢性毒性値に基づく PNEC も設定しなかった。

(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.2 µg/L 未満程度 (2013)	65 µg/L 程度 (2013)	各生物群で採用された毒性値は限度試験によるため、PNECは設定しなかった。	—
公共用水域・海水	評価に耐えるデータは得られなかった	評価に耐えるデータは得られなかった		—

注：1) 水質中濃度の()内の数値は測定年度を示す
2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域で $0.2 \mu\text{g/L}$ 未満程度であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で $65 \mu\text{g/L}$ 程度であった。海水域では PEC を設定できるデータが得られなかった。

各生物群で採用された毒性値は、定められた濃度における影響の有無を調べる限度試験から得られたものであるため、本物質の PNEC は設定しなかった。

仮に、採用された毒性値のうちの最小である甲殻類の慢性毒性値 $99,100 \mu\text{g/L}$ をアセスメント係数 100 で除した値を PNEC ($990 \mu\text{g/L}$) として用いると、PEC との比は淡水域で 0.07 となる。海水域においては、1 地点で $0.2 \mu\text{g/L}$ 未満の報告があり、この濃度と仮の PNEC との比は 0.0002 未満である。

また、化管法に基づく平成 28 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を、全国河道構造データベースの平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で $2.2 \mu\text{g/L}$ となり、この値と仮の PNEC との比も 0.002 であった。

したがって、本物質について現時点では作業の必要はないと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2012) : 化学物質ファクトシート -2012 年版-,
(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013),
CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and
Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry:1,107-1,108.
- 4) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997) : Handbook of Physical Properties of Organic
Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers:152.
- 5) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th
Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons,
Inc. (CD-ROM).
- 6) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca
Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press:298.
- 7) OECD High Production Volume Chemicals Program (2008) : SIDS(Screening Information Data
Set) Initial Assessment Profile, Methenamine.
- 8) European Chemicals Agency : Information on Registered substances, Methenamine
(<https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances/>, 2018.5.1 現在).
- 9) Barbara Elvers ed. (2011) : Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 7 th Edition, Federal
Republic of Germany, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co,2:669.
- 10) 通産省公報(1979.12.25).
- 11) ヘキサメチレンテトラミンの分解度試験成績報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 13) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) :
Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington
DC, Lewis Publishers: xiv.
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 15) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 16) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html,
2018.05.15 現在).
- 17) 経済産業省 (2003) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確
報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/2.htm, 2005.10.02 現
在). ; 経済産業省 (2007) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 16 年度実績) の
確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html,
2007.04.06 現在). ; 経済産業省 (2009) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 19
年度実績) の確報値,
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html, 2009.12.28 現在).

- 18) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合(第4回)(2008)：参考資料1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報,
(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.06 現在).
- 19) (独) 農林水産消費安全技術センター：登録・失効農薬情報,
(<http://www.acis.famic.go.jp/toroku/sikkouseibun.htm>, 2018.2.1 現在).

(2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2018)：平成28年度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)第11条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2018)：届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国,
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h28kohyo/shukeikekka_csv.html, 2018.03.02 現在).
- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2018)：平成28年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細.
(<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH28/syosai.html>, 2018.03.02 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2019)：平成30年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 5) 大阪府：平成27年度大阪府水道水中微量有機物質調査について.
- 6) 藤沢市：平成29年度化学物質環境調査結果.
- 7) 日本環境衛生センター (2014)：平成25年度水環境の危機管理・リスク管理推進検討業務報告書.
- 8) 環境省水・大気環境局水環境課 (2013)：平成24年度 要調査項目等存在状況調査結果.
- 9) 環境庁環境保健部保健調査室 (1984)：昭和58年度化学物質環境汚染実態調査.
- 10) 日本環境衛生センター (2016)：平成27年度水環境の危機管理・リスク管理推進検討業務報告書.
- 11) 水道水源における消毒副生成物前駆物質汚染対応方策検討会 (2013) 水道水源における消毒副生成物前駆物質汚染対応方策について とりまとめ：参考資料1 平成24年5月に発生した利根川水系における水質事故.
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kentoukai/shoudoku.html>, 2018.07.19 現在).
- 12) 経済産業省 (2017)：経済産業省一低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy, Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.3.1.
- 13) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Allgén LG, Holmberg G, Persson B, Sörbo B. (1979): Biological fate of methenamine in man. Absorption, renal excretion and passage to umbilical cord blood, amniotic fluid and breast milk. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 58: 287-293.
- 2) Klinge E, Männistö P, Mäntylä R, Lamminsivu U, Ottoila P. (1982): Pharmacokinetics of methenamine in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother.* 9: 209-216.
- 3) Gollamudi R, Straughn AB, Meyer MC. (1981): Urinary excretion of methenamine and formaldehyde: evaluation of 10 methenamine products in humans. *J Pharm Sci.* 70: 596-599.
- 4) Cosmetic Ingredient Review (1992): Final report on the safety assessment of methenamine. *J Am Coll Toxicol.* 11: 531-558.
- 5) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 6) IPCS (2002): International Chemical Safety Cards. 1228. Hexamethylenetetramine.
- 7) 日本バイオアッセイ研究センター(1993): 1,3,5,7-テトラアザトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカンのラット及びマウスを用いた経口投与によるがん原性予備試験(混水試験)報告書.
- 8) 日本バイオアッセイ研究センター(1997): 1,3,5,7-テトラアザトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカンのラット及びマウスを用いた経口投与によるがん原性試験(混水試験)報告書.
- 9) Della Porta G, Colnaghi MI, Parmiani G. (1968): Non-carcinogenicity of hexamethylenetetramine in mice and rats. *Food Cosmet Toxicol.* 6: 707-715.
- 10) Natvig H, Andersen J, Rasmussen EW. (1971): A contribution to the toxicological evaluation of hexamethylenetetramine. *Food Cosmet Toxicol.* 9: 491-500.
- 11) Della Porta G, Cabral JR, Parmiani G. (1970): Study of the transplacental toxicity and carcinogenesis in rats treated with hexamethylenetetramine. *Tumori.* 56: 325-334. (in Italian).
- 12) Kewitz H. (1966): Unpublished report. Cited in: JECFA (1973): Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. Hexamethylenetetramine. WHO Food Additives Series 5.
- 13) Hurni H, Ohder H. (1973): Reproduction study with formaldehyde and hexamethylenetetramine in beagle dogs. *Food Cosmet Toxicol.* 11: 459-462.
- 14) US EPA (2006): Reassessment of two exemptions from the requirement of a tolerance from hexamethylenetetramine (HMTA; CAS Reg. No. 100-97-0).
- 15) Hayakawa R, Arima Y, Hirose O, Takeuchi Y. (1988): Allergic contact dermatitis due to hexamethylenetetramine in core molding. *Contact Dermatitis.* 18: 226-228.
- 16) Holness DL, Nethercott JR. (1997): Results of patch testing with a special series of rubber allergens. *Contact Dermatitis.* 36: 207-211.
- 17) Gelfand HH. (1963): Respiratory allergy due to chemical compounds encountered in the rubber, lacquer, shellac, and beauty culture industries. *J Allergy.* 34: 374-381.
- 18) Gamble JF, McMichael AJ, Williams T, Battigelli M. (1976): Respiratory function and symptoms: an environmental-epidemiological study of rubber workers exposed to a phenolformaldehyde type resin. *Am Ind Hyg Assoc J.* 37: 499-513.

- 19) Merget R, Topcu M, Friese K, Vormberg R, Fuchs T, Raulf-Heimsoth M, 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.
- 20) Lee BB, Simpson JM, Craig JC, Bhuta T. (2007): Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections (Review). *Cochrane Database Syst Rev*.
- 21) Furness ET, McDonald PJ, Beasley NV. (1975): Urinary antiseptics in asymptomatic bacteriuria of pregnancy. *N Z Med J*. 81: 417-419.
- 22) Andrews AW, Fornwald JA, Lijinsky W. (1980): Nitrosation and mutagenicity of some amine drugs. *Toxicol Appl Pharmacol*. 52: 237-244.
- 23) Rannug A, Rannug U, Ramel C. (1984): Genotoxic effects of additives in synthetic elastomers with special consideration to the mechanism of action of thiurams and dithiocarbamates. *Prog Clin Biol Res*. 141: 407-419.
- 24) Crebelli R, Falcone E, Aquilina G, Carere A. (1984): *In vitro* mutagenicity of rubber chemicals and their nitrosation products. *Toxicol Lett*. 23: 307-313.
- 25) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. (1992): Salmonella mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environ Mol Mutagen*. 19 (Suppl.21): 2-141.
- 26) 厚労省 職場のあんぜんサイト 変異原性試験 (エームス・染色体異常) 結果 (<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/sokatutbl.htm>, 2018.2.3 現在)
- 27) 清水英佑, 鈴木勇司, 竹村望, 後藤純雄, 松下秀鶴 (1985): 工業化学物質 43 種類の突然変異原性について. *産業医学*. 27: 400-419.
- 28) Fluck ER, Poirier LA, Ruelius HW. (1976): Evaluation of a DNA polymerase-deficient mutant of *E. coli* for the rapid detection of carcinogens. *Chem Biol Interact*. 15: 219-231.
- 29) 上野清一, 石崎睦雄 (1984): 有機ゴム添加剤の変異原性. *産業医学*. 36: 147-154.
- 30) Vujosevic M, Zivkovic S, Fister S. (1986): *In vivo* mammalian bone marrow cytogenetic test (chromosomal analysis) - Result of testing Urotovet^R. *Acta Vet (Beograd)*. 36: 91-94.
- 31) Monson RR, Fine LJ. (1978): Cancer mortality and morbidity among rubber workers. *J Natl Cancer Inst*. 61: 1047-1053.
- 32) Hansen ES. (1991): Cancer mortality among Danish molders. *Am J Ind Med*. 20: 401-419.
- 33) Marsh GM, Stone RA, Henderson VL. (1992): Lung cancer mortality among industrial workers exposed to formaldehyde: a Poisson regression analysis of the National Cancer Institute Study. *Am Ind Hyg Assoc J*. 53: 681-691.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

- 5185 : Linden, E., B.E. Bengtsson, O. Svanberg, and G. Sundstrom (1979): The Acute Toxicity of 78 Chemicals and Pesticide Formulations Against Two Brackish Water Organisms, the Bleak (*Alburnus alburnus*) and the Harpacticoid *Nitocra spinipes*. *Chemosphere* 8 (11/12): 843-851.
- 12859 : Geiger, D.L., D.J. Call, and L.T. Brooke (1988): Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), Volume 4. Center for Lake Superior Environmental

Studies, Volume 4, University of Wisconsin-Superior, Superior, WI: 355.

15270 : Walton, J.R., and E.M. Davis (1980): Toxicology and Fate of Selected Industrial Chemicals in Aquatic Ecosystems. University of Texas, School of Public Health, Institute of Environmental Health, Houston, TX: 91.

- 2) 環境省 (2003) : 平成 14 年度生態影響試験
 - 3) 国立環境研究所 (2018) : 平成 30 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書
 - 4) European Chemicals Agency: Information on Registered substances, Methenamine,
(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15907>, 2018.04.05 現在)
1. Short-term toxicity to fish. 001 Key Experimental result. (1976)