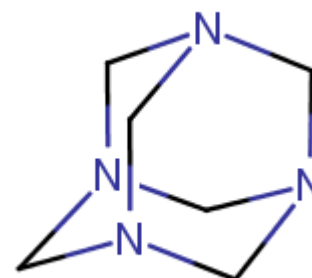


## 初期評価プロファイル (SIAP)

## メテナミン

英語名称 : Methenamine ; Hexamethylenetetramine

CAS No. : 100-97-0



## SIARの結論の要旨

## ヒトの健康

ヒトにおいて経口摂取後、メテナミンは迅速に吸収され、排出される（12時間以内に投与量の90%）。平均血中半減期は4.3時間と報告されている。メテナミンは胎盤を透過でき、授乳期の女性の母乳中に検出可能である；しかし、蓄積は観察されなかった。メテナミンの経皮または吸入ばく露によるトキシコキネティクスデータは入手できなかった。

酸性pH値において、メテナミンは加水分解的解裂を経由し、ホルムアルデヒドを生成するので、経口摂取後に、胃の酸性pHでホルムアルデヒド生成が生じる。しかし、ホルムアルデヒドは血流中に吸収され、そこで急速にギ酸に転換される。ギ酸の半減期は90分と報告されている。それは腎臓を通して排泄されるか、更に酸化されて、二酸化炭素や水になり得る。

制限のある試験で、ラットにおけるメテナミンの急性毒性は経口LD<sub>50</sub>値 > 20 g/kg bwおよび経皮塗布のLD<sub>50</sub>値 > 2 g/kg bw [OECD TG 402]であることが示されている。急性吸入毒性のデータは入手できなかった。ヒトにおけるメテナミンの急性毒性に関する制限のあるデータは、ばく露表面の急性皮膚炎を主要な症状として明らかにする。

OECD TG 404、405に従った試験条件の下で、メテナミンはウサギの眼、皮膚との接触による局所的な刺激を示さない。しかし、ヒトにおける急性経皮ばく露は、局所刺激の一因となる。

OECD TG 406に従ったマキシマイゼーション試験で、モルモットは強い感作性を示した。この物質はヒトにおいては明確な皮膚感作性を示さない。多くのヒトにおける症例では、メテナミンばく露に関して喘息、喘鳴のようなアレルギー症状が報告された。しかし、すべての場合、他の刺激性物質および感作性物質への同時ばく露が生じていた。呼吸器過敏症はメテナミンばく露とは特に関連付けられなかった。

ラットやマウスに対して反復処理を行った、いくつかの初期の長期試験において、2.5 g/kg bw/日までのメテナミンの経口投与（強制経口、摂餌、または飲水による）後に、特定臓器の毒性は記録されていなかった。全てのin-lifeパラメータは、体重増加、摂餌量、生存も含め、メテナミンばく露によって影響されなかった。同様に、死亡後の分析は、臓器重量、肉眼的病理学および組織病理学を含め、変化はなかった。いくつかの

実験動物種において異なる期間に対して導出された、メテナミンの全身NOAEL値は、60–2500 mg/kg bw/日の範囲であった。

メテナミンに繰り返しばく露する、鋳鋼、タイヤおよびゴム産業の労働者の健康に関する多くの研究がある。

試験実施、報告が不十分であり、メテナミンばく露データが不適切であり、または他の化合物との混合ばく露のために、その影響は明確にはメテナミンによらないこともあり得る。メテナミンまたはその塩を尿路の殺菌消毒薬として2~4 g/d/w (NOAELは 57 mg/kg bw/日 相当) 投薬されている患者において合併症は観察されなかった。3~4週間にわたる8 g/d (114 mg/kg bw/日) の高い投薬量は、膀胱の刺激、痛みを伴う頻尿、蛋白尿、および血尿を生じた。

メテナミンはかなりの高濃度(10000 µg/プレート)で行われた細菌遺伝子突然変異試験と、*in vitro*の染色体異常試験において、弱い陽性であった。*in vivo* 染色体異常試験 (2000/32/EC、B.11) で陰性であり、優性致死試験で陰性 (87/302/EEC、PartB) であったことは、メテナミンが *in vivo* では遺伝毒性ではないであろうことを示唆する。

メテナミンの発がん性は、ラットおよびマウスの種々の系統における多くの古い長期/生涯試験で、経口を用いて研究されている。2.5 g/kg bw/日 までの高用量のメテナミン長期ばく露後に、ラット、およびマウスにおいて、何ら発がん影響に関する徴候はなかった。

鋳鋼、タイヤおよびゴム産業の労働者に関する後ろ向きおよび前向きの疫学研究による結果は、ヒトにおけるメテナミンの発がん性の存在を明確には示さなかった。これらの研究で報告された皮膚がん、肺がん、膀胱がんの過剰リスクは、結論的にメテナミンへのばく露に帰すことはできない、なぜなら、労働者は他の化合物に同じようにばく露していたからである。メテナミンが医薬品として、広く用いられていることと関連して、ヒトにおける尿路腫瘍形成の証拠はない。

飲水中の高用量メテナミン (雄：1.5–2 g/kg bw/日、雌：2–2.5 g/kg bw/日) が投与されたガイドラインに基づかないWisterラットによる生殖能試験では、生殖能に関する有害影響は観察されなかった。用量 1000 mg/kg bw/日が生殖能のNOAELと考えられる。

制限のある試験で、メテナミンは実験動物に対して発生毒性を生じさせる。ラット (1000 mg/kg bw/日の高い強制経口投与量) および、ビーグル犬 (30 mg/kg bw/日) で、影響が出生後の発達期間に、離乳前死亡と出生後成長阻害の点で観察された。

発生への可能性のある有害影響に関するヒトのデータは、妊娠中にメテナミンで治療を受けていた女性の調査から得られる。メテナミン馬尿酸塩 2 g/d (13 mgメテナミン/kg bw/日) またはメテナミンマンデル酸塩 4 g/d (27 mgメテナミン/kg bw/日) の治療用量で、特別な出産の障害、または子供の特別な発達障害に関する徴候は観察されなかった。

## 環境

メテナミンは、密度  $1.33 \text{ g/cm}^3$  ( $20^\circ\text{C}$ ) の白色の結晶性粉末である。 $230^\circ\text{C}$ でこの物質は昇華し始め、融点は  $> 270^\circ\text{C}$ である。蒸気圧は  $0.05 \text{ Pa}$  ( $20^\circ\text{C}$ ) である。ヘンリー定数は  $1.051 \times 10^{-5} \text{ Pa m}^3 \text{ mol}^{-1}$ と推定された。 $667 \text{ g/L}$ ( $25^\circ\text{C}$ )の溶解度を有する当該物質は、水には高溶解性である。環境中の標的コンパートメントでもある。N-オクタノール水分係数 ( $\log K_{ow}$ ) は、生物蓄積性が低いことを示唆している  $-4.15$ と推定された。

環境運命と挙動に関する情報は、大気中への揮発および底質へ分布しない傾向を示す。標的コンパートメントは水系の水相である。大気中へ放出されると、メテナミンは光-酸化により迅速に分解するだろう。異なるモデルにより推定される半減期は30–45分であった。水中ではメテナミンは加水分解し、アンモニアとホルムアルデヒドになる、それらは更に生分解する（易生分解性）。加水分解の程度は媒体のpHに依存する。酸性pHレベルでは数時間以内に分解することが予期される。中性または塩基性pHレベルでは半減期は増加して数日になるかもしれない。生分解性の試験では、分解は 28 %と  $> 100$  %の間であった。これはメテナミンのアンモニアとホルムアルデヒドへの加水分解とその後の完全な生分解によって説明可能である。

入手できた生態毒性試験は、メテナミンは短時間ばく露後には水生生物に対して無毒性であることを示唆する（試験は  $\text{pH} > 7$  で行われ、その結果、メテナミンの加水分解は最小限であった）。微生物硝化阻害試験において、影響は  $100 \text{ mg/L}$ まで観察されなかった。*Lepomis macrochirus* の  $\text{LC}_{50}(96\text{h})$  は  $41 \text{ g/L}$ であり、*Pimephales promelas*の  $\text{LC}_{50}(96\text{h})$ は $49.8 \text{ g/L}$ と判定された。*Daphnia magna*の  $\text{EC}_{50}(48\text{h})$ は  $36 \text{ g/L}$ であり、甲殻類の*Nitrocras spinipes* は $\text{LC}_{50}(96\text{h})$  は $92.5 \text{ g/L}$ であった。1件の*Selenastrum capricornutum* の14日間藻類試験(正式には有効でないが、信頼性はある)が、その生長曲線より $\text{ErC}_{50}$ は、 $3 \text{ g/L}$ であることを推定するために用いられた。*Scenedesmus quadricauda*の  $\text{EC}_{50}(96\text{h})$ は  $> 10 \text{ g/L}$ であった。3栄養素レベルについて急性水生毒性データは入手可能であるので、予想無影響濃度 (PNEC<sub>aqua</sub>) を評価係数1000を用いて算出できる。よって、PNEC<sub>aqua</sub>は $3 \text{ mg/L}$ である。

主要な代謝産物であるホルムアルデヒド (CAS No.50-00-0) についての入手可能な情報 (ホルムアルデヒドはOECD HPVプログラムで評価された) は、魚、無脊椎動物、藻類はこの代謝産物に対してメテナミンに対するより3桁を超える感受性であることを示唆する。しかし、メテナミンの加水分解に続いて、ホルムアルデヒドは微生物の活動によって迅速に分解されると思われる。

他の分解生成物はアンモニアである (アンモニア CAS No. 7664-41-7はOECD HPV化学品プログラムにおいてカテゴリーの一部として評価された)。

メテナミンの陸生生物に対する影響の信頼のおけるデータは入手できなかった。しかし、その環境運命および環境挙動に基づく、陸生コンパートメントの当該ばく露は予期されないことになっている。更に、入手できる情報は、本物質は毒性が無く、環境懸念が低いことを示唆する。

## ばく露

メテナミンは、合計約 30,000 トン がEU-加盟国の数カ国で2001年に製造されている。総生産量の 95% を占める、主な用途 (非分散的) は、ポリマーとゴム産業においてメテナミンを硬化剤あるいは加硫剤とし

て添加するフェノール樹脂類、尿素樹脂類の粉末または液状の調剤の製造およびフェノール樹脂成形コンパウンドの製造である。さらに少量用途はニトロ化反応（爆発物製造）の中間物、そしてキャンプ用コンロの燃料タブレットがある。

一般的に、メテナミンは製造、調剤、加工の際に排液および排塵を通じて、環境中に放出されることが予想される。吸着がないことおよび製造施設でのスラッジの焼却によって、スラッジ処理を通じた土壌コンパートメントへの直接的放出を除外することが出来る。最終のフェノール樹脂類およびゴム製品類中の残渣としての含有物は、加工中に完全に分解するので、予期されない。燃料タブレットは乾燥工程で圧縮されており、残渣を生じずに燃焼するので、その使用による環境への放出は無いことが予期される。

可能性がある消費者の主要なばく露経路は、皮膚接触によると予想される。消費者のメテナミンへのばく露は、防腐剤として本物質を含む（最大許可濃度 0.15 %）化粧品の使用、およびその上に固形燃料タブレットの使用による結果である。経口ばく露はプロパローニチーズ（ドイツの法律で 25 mgメテナミン/kg（ホルムアルデヒドとして算出）がプロパローニチーズに許可される。他の食品には許可されない）の摂取の結果かもしれない。

#### 勧告、および勧告と追加の推奨作業の種類に対する理論的根拠

##### ヒトの健康：

本化学物質は追加の作業の候補である。本化学物質はヒトの健康に対して有害性を有する（皮膚感作性、反復投与毒性および発生毒性）。加盟国には、消費者と作業者のばく露評価、および必要であればリスクアセスメントの実行を勧める。

注意：欧州におけるEU既存化学物質規制（793/93/EEC）の中のリスクアセスメントは、進行中である。

##### 環境：

本化学物質は有害性が低いので、今のところ追加作業の優先性が低い。

#### [著作権および免責事項について]

##### [著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写（電子媒体への複写を含む）は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

##### [免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。