

## CERI 有害性評価書

1,3,5,7-テトラアザトリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]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<sup>3,7</sup>]decane

CAS 登録番号 : 100-97-0

<http://www.cerij.or.jp>

**CERI** 財団法人 化学物質評価研究機構

## CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書（[http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk\\_list.html?table\\_name=hyoka](http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_list.html?table_name=hyoka)）を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

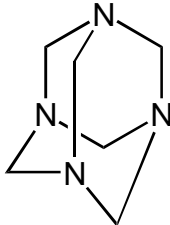
財団法人化学物質評価研究機構  
安全性評価技術研究所

## 目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	3
5.1 大気中での安定性.....	3
5.2 水中での安定性.....	3
5.2.1 非生物的分解性.....	3
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	4
5.4 生物濃縮性.....	4
6. 環境中の生物への影響.....	4
6.1 水生生物に対する影響.....	4
6.1.1 藻類に対する毒性.....	4
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	5
6.1.3 魚類に対する毒性.....	6
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	6
7. ヒト健康への影響.....	7
7.1 生体内運命.....	7
7.2 疫学調査及び事例.....	7
7.3 実験動物に対する毒性.....	8
7.3.1 急性毒性.....	8
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	9
7.3.3 感作性.....	9
7.3.4 反復投与毒性.....	10
7.3.5 生殖・発生毒性.....	10
7.3.6 遺伝毒性.....	11
7.3.7 発がん性.....	13
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	15
文 献.....	17

### 1. 化学物質の同定情報

本評価書では物質名として、化学物質排出把握管理促進法における別名であるヘキサメチレンテトラミンを用いる。

物質名	1,3,5,7-テトラアザトリシクロ[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ]デカン 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
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-198
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 5-1155
CAS登録番号	100-97-0
構造式	
分子式	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub>
分子量	140.19

### 2. 我が国における法規制

法律名	項目
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

項目	特性値	出典
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	log Kow = -4.15 (推定値)	SRC:KowWin, 2004
解離定数	解離基なし	

項目	特性値	出典
土壌吸着係数	Koc = 55 (推定値)	SRC:PcKocWin, 2004
溶解性	水 : 895 g/L (20°C)	Verschueren, 2001
	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
ヘンリー定数	$1.66 \times 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C、測定値)	SRC:HenryWin, 2004
換算係数 (気相、20°C)	1 ppm = 5.83 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0.171 ppm	計算値

#### 4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1、表 4-2)

表 4-1 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

出典：製品評価技術基盤機構 (2004)

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。これは使用事業者の中国などのアジア諸国への海外移転に原因があるとの報告がある (製品評価技術基盤機構, 2004)。

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 トンの範囲との報告もある (経済産業省, 2003)。ただし、ここでの製造量は出荷量を意味し、自家消費分を含んでいない。

表 4-2 用途別使用量の割合

用途	割合 (%)
コーテッドサンド (鋳物砂) <sup>注1)</sup>	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 <sup>注2)</sup>	25
合計	100

注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

注2：合成樹脂の発泡剤、ホスゲン吸収剤、医薬品原料、火薬類、農薬 (殺菌剤の成分) など

出典：化学工業日報社 (2003)

## 5. 環境中運命

### 5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対 象	反応速度定数 (cm <sup>3</sup> /分子/秒)	濃 度 (分子/cm <sup>3</sup> )	半減期
OH ラジカル	5.09×10 <sup>-10</sup> (25°C、推定値)	5×10 <sup>5</sup> ~1×10 <sup>6</sup>	0.4~0.8
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC:AopWin, 2004 (反応速度定数)

### 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、好氣的条件下では生分解されると推定される。

#### a 好氣的生分解性 (表 5-2、表 5-3)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	22	良分解性 <sup>注)</sup>
全有機炭素 (TOC) 測定	45	
高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定	48	

注) BOD 測定での分解率は 22% であるが、TOC 測定での分解率が 45% であること、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。

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

出典：通商産業省, 1979

表 5-3 その他の好氣的生分解性試験結果

試験方法	被験物質濃度	試験期間	分解率 (%)	出 典
ISO/DIS 7827 に基づく全有機炭素 (DOC) die-away 試験 (排水 100 mL/L)	15mg DOC/L	4 週間	62 (DOC)	Painter & King, 1986
半連続式活性汚泥装置を用いた実験	データなし	5 日	1.1	Bodik et al., 1991
		10 日	18.2	

試験方法	被験物質濃度	試験期間	分解率 (%)	出典
		15 日	25.5	
		20 日	33.6	
		30 日	41.3	
		50 日	52.5	

## b 嫌氣的生分解性

調査した範囲内では、嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

### 5.3 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  $1.66 \times 10^{-4}$  Pa·m<sup>3</sup>/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<sub>oc</sub>) 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。

### 5.4 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<sub>ow</sub>) 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. 環境中の生物への影響

### 6.1 水生生物に対する影響

#### 6.1.1 藻類に対する毒性 (表 6-1)

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いる。72 時間 EC<sub>50</sub> 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)。

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 6-1 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
<b>淡水</b>						
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セテナストラム)	OECD 201	22.9		生長阻害		環境省, 2003a
	GLP 止水	23.0	72 時間 EC <sub>50</sub>	バイオマス	>100	
			24-48 時間 EC <sub>50</sub>	生長速度	>100	
			24-72 時間 EC <sub>50</sub>	生長速度	>100	
			0-72 時間 EC <sub>50</sub> <sup>2)</sup>	生長速度	>100	
			72 時間 NOEC	バイオマス	≧100	
			24-48 時間 NOEC	生長速度	≧100	
			24-72 時間 NOEC	生長速度	≧100	
			0-72 時間 NOEC <sup>2)</sup>	生長速度	≧100	
				(a, n)		

(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

### 6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

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 EC<sub>50</sub> (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 LC<sub>50</sub> 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 6-2 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 <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	OECD 202	19.9- 20.5	260-265	8.2- 8.4	48 時間 EC <sub>50</sub>	>104	環境省, 2003b
		GLP 半止水 密閉				48 時間 NOEC 遊泳阻害	≧104 (m)	
		OECD 211	19.7- 20.4	250-270	7.5- 8.3	21 日間 LC <sub>50</sub> 21 日間 EC <sub>50</sub> 21 日間 NOEC	>99.1 >99.1 ≧99.1 (m)	環境省, 2003c
	1-3 日齢	ASTM <sup>1)</sup> 止水	20	99	7.8	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	36,000 (n)	Walton & Davis, 1980
<b>海水</b>								
<i>Nitocra spinipes</i> (甲殻類、ソコミジンコ目の一種)	0.6-0.8 mm 成体	止水	10	塩分濃度: 7 ‰	7.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	92,500 (n)	Linden et al., 1979



生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
-----	--------------	------------	------------	---------------------------------	----	---------	--------------	----

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

### 6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

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 LC<sub>50</sub> 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 LC<sub>50</sub> 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 LC<sub>50</sub> 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 6-3 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 <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	11.8 mm 0.096 g 33 日齢	U.S. EPA 流水	25.2	44.9	7.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	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 <sub>50</sub>	>101 (m)	環境省, 2003d
<b>海水</b>								
<i>Cyprinodon variegatus</i> (シープスヘッドミノー)	ND	止水	ND	塩分濃度: 20.5 ‰	7.7	96 時間 LC <sub>50</sub>	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 <sub>50</sub>	> 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

## 6.2 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。

淡水緑藻のセレナストラムを用いた生長阻害試験では、72 時間 EC<sub>50</sub> 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  $EC_{50}$  (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、ソコムジンコ目の一種 (*Nitocra spinipes*) に対する 96 時間  $LC_{50}$  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  $LC_{50}$  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  $LC_{50}$  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。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 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でも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)。

### 7.2 疫学調査及び事例 (表 7-1)

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で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て感作性を有すると考える。

表 7-1 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	鋳型シールの処理で、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%含むゴム状のトレイ	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	

### 7.3 実験動物に対する毒性

#### 7.3.1 急性毒性 (表 7-2)

経口投与での LD<sub>50</sub> は、マウスで 1,853 mg/kg、ラットでは 2,000 mg/kg 超である。

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)。

表 7-2 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 <sub>50</sub> (mg/kg)	1,853	> 2,000
吸入 LC <sub>50</sub> (ppm)	ND	ND
経皮 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ND	ND
皮下 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ND	200
静脈内 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	ND	9,200

ND: データなし

出典: Kabara, 1984; Kewitz, 1966; Malorny et al., 1966; Vujosevic et al., 1986

### 7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-3)

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、ウサギの皮膚及び眼に対して刺激性はみられていない。

表 7-3 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

### 7.3.3 感作性 (表 7-4)

モルモットを用いたマキシマイゼーション (Maximization) 試験で陽性の反応がみられたことから、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と判断する。

表 7-4 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

### 7.3.4 反復投与毒性 (表 7-5)

ヘキサメチレンテトラミンの反復投与毒性については、マウス、ラット、ネコを用いた経口投与試験、ラットを用いた筋肉注射試験が行われている。これらの試験は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用量の試験であり、試験条件及びその結果についての詳細も不明のため、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、吸入暴露試験の報告は得られていない。

表 7-5 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:396g、 雌:259g (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

### 7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-6)

ヘキサメチレンテトラミンの生殖・発生毒性については、ラット、イヌを用いて経口投与による試験が行われている。

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ていない。その他の試験では、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ていない。

発生毒性では、イヌに混餌投与した試験で、児動物の生存率のわずかな低下や体重減少がみられているが、奇形はラット、イヌともにみられていない。JECFAは1,250 ppm群のイヌ出生児にみられた生存率のわずかな低下、体重減少を影響と評価し、発生毒性のNOELを600 ppm (15 mg/kg/日相当)としている。

表 7-6 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" data-bbox="805 1243 1236 1377"> <tr> <td></td> <td>0</td> <td>600</td> <td>1,250</td> </tr> <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> </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												

### 7.3.6 遺伝毒性 (表 7-7)

ヘキサメチレンテトラミンの遺伝毒性については、*in vitro* では DNA 損傷試験及び細胞形質転換試験で陽性、復帰突然変異試験で 10,000  $\mu$ g/plate 以上の濃度でのみ弱い陽性、染色体異常試験では陰性と陽性であった。*in vivo* では小核試験で陰性であった。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 7-7 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 $\mu$ g/plate	-	-	Andrews et al., 1980	
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537	Ames テスト	200-5,000 $\mu$ 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 $\mu$ g/plate	(+) (10,000 $\mu$ g/plate 以上で陽性)	(+)	Shimizu et al., 1985	
		ネズミチフス菌 TA100	Ames テスト	5-10,000 $\mu$ g/plate	- (10,000 $\mu$ g/plate のみ陽性)	(+)		
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、TA1538	Ames テスト	5-15,000 $\mu$ g/plate	-	-		
		ネズミチフス菌 TA98、100、TA1535、TA1537	ND	1.22-5,000 $\mu$ g/plate	-	-	JETOC, 2005	
		大腸菌 WP2uvrA	Bacterial gene mutation assay	5-5,000 $\mu$ g/plate	-	-	Shimizu et al., 1985	
		染色体異常試験	ヒト HeLa 細胞	ND	$1 \times 10^{-5}$ - $7 \times 10^{-2}$ mol	-	(ただし、 $1 \times 10^{-3}$ mol においてのみ陽性)	Baldermann & Roehrborn, 1967
			ヒト白血球	ND	ND	-		Roehrborn & Vogel, 1967
CHL 細胞	ND		0.60-1.4 mg/ml	+	-	JETOC, 2005		
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 $\mu$ g-6 mg	+	(6 mg において)	Fluck, 1976		

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 -S9 +S9	文献
	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 $\mu$ 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 <sub>50</sub> ( 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 <sub>50</sub> ( 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

### 7.3.7 発がん性 (表 7-8)

ヘキサメチレンテトラミンの発がん性については、マウス、ラットを用いた経口投与試験及び皮下投与試験、マウスを用いた経皮投与試験が行われているが、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 7-8 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
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



動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果		文 献	
マウス NMRI/Han 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 <sub>2</sub> 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

#### 7.4 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で陽性反応が認められている。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て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、経口投与での LD<sub>50</sub> は、マウスで 1,853 mg/kg、ラットでは 2,000 mg/kg 超である。

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て刺激性を示さない。

皮膚感作性については、モルモットを用いた試験で陽性である。

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、試験条件及び結果についての詳細も不明のため、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ていない。その他の試験では、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。ラット及びイヌを用いた発生毒性試験では、イヌの児動物で生存率のわずかな低下や体重減少がみられているが、奇形は両動物ともにみられていない。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ため、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。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。

文 献 (文献検索時期 : 2004 年 4 月<sup>1)</sup>)

- 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) Hexamethylenetetramine 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., Fancone, 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 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.ilsa.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)

<sup>1)</sup> 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力した際には文献を更新した。

- 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> から引用)
- 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. ActaVet. (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.
- 上野清一、石崎雄雄 (1984) 有機ゴム添加剤の変異原性. 産業医学., **26**, 147-154.
- 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).
- 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](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm) から引用).
- 経済産業省 (2003) 告示第 53 号 (官報、平成 15 年 3 月 11 日).
- 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 (2003) 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 13 年度) ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/kohyo/13\\_pdf/13shukeikekka2.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/13_pdf/13shukeikekka2.htm) に記載あり).
- 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](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/14todokedegaisanshutudata.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisanshutudata.htm) に記載あり).
- 厚生労働省 (2001), 労働省基安化発第 12 号. (平成 13 年 3 月 30 日).
- 後藤稠、池田正之、原一郎編 (1991) 産業中毒便覧・増補版, **26**, 1350.
- 社団法人 化学物質安全・情報センター, JETOC (2005) 労働安全衛生法 有害性調査制度に基づく既存化学物質 変異原性試験データ集 補遺 3 版, 189-227.
- 製品評価技術基盤機構 (2003) 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 14 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 (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)
- 日本化学工業協会 (2003) (社) 日本化学工業協会のレスポンス・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.

**CERI 有害性評価書 1,3,5,7-テトラアザトリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デカン**

---

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 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 7 階  
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

---

無断転載を禁じます。