

部分翻訳

**European Union
Risk Assessment Report
METHENAMINE**

CAS No: 100-97-0

27.05.2008

欧州連合
リスク評価書(2008年5月27日最終承認版)
メテナミン

RISK ASSESSMENT

Methenamine

CAS-No.: 100-97-0

EINECS-No.: 202-905-8

27.05.2008

FINAL APPROVED VERSION

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

2014年2月

本部分訳文書は、Methenamine (CAS No: 100-97-0)に関する EU Risk Assessment Report, (ID 40, 2008)の第4章「ヒト健康」のうち、第4.1.2項「影響評価：有害性の特定および用量反応関係」を翻訳したものである。原文(評価書全文)は、

http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/risk_assessment/REPORT/methenaminereport065.pdf

を参照のこと。

4.1.2 影響評価：有害性の特定および用量反応関係

4.1.2.1 トキシコキネティクス、代謝、および分布

吸収

メテナミンおよびその塩類(マンデル酸メテナミン、馬尿酸メテナミンなど)は、消化管から速やかに吸収される。

ボランティア4人に、馬尿酸メテナミン1g(塩基として約450mg)を単回経口投与した(Allgen et al., 1979)。1~2時間以内に、血漿中濃度が最高となり(70~100 μmol/L)、その後濃度は、約4時間の半減期で減少した。平均分布容積は、約0.6 L/kgで、成人の体内水分総量に近い。馬尿酸メテナミンを複数回(1gの馬尿酸メテナミンを12時間毎に3日間)投与した場合には、各回に投与した用量の約80%が、投与後12時間以内に尿中から回収されており、少なくともこの量が吸収されたことが示されている。血清中および尿中のメテナミンの定量は、酸性溶液中でホルムアルデヒドに加水分解して、ホルムアルデヒドを比色定量する方法に基づいて行われた。この定量法では、試料中に存在するあらゆる「遊離」ホルムアルデヒドが包括的に測定されてしまうことに留意しなくてはならない(Gollamudi et al., 1981も参照)。

Klinge et al.が行った薬物動態学的試験(1982)は、詳細な記載が為されており、女性6名と男性4名の合わせて10人の健康なボランティアに、馬尿酸メテナミンを2つの処方投与した。1つ目の処方は、初日に行われた単回投与(1g、塩基として約450mg)で、2つ目の処方は、その後8日間行われた1日2回投与(1回1g)である。1週間の無処置期間を設けたのち、さらに8日間2つ目の処方投与を行った。単回投与の場合は、約1時間で血清中濃度が最高に達した。平均半減期は4.3時間であったと報告されている。分布容積は、0.56 L/kgであった。連日の投与では、用量の約90%が、12時間の各投与間隔期間中に、尿中排泄された。ガスクロマトグラフィーによって、血清試料や尿試料から、メテナミンそのものを定量した。

Gollamudi et al. (1981)は、交差試験法により、10人のボランティアに、10種類のメテナミン製品(有効成分はメテナミンもしくはそのマンデル酸塩または馬尿酸塩)を経口投与し、その後48時間の尿中排泄量を、メテナミンとホルムアルデヒドの両方について定量した。メテナミンの累積総排出量は、投与用量の約70~83%の範囲で、メテナミンや様々なメテナミン塩類の間で有意な差は無かった($p > 0.05$)。また、「遊離」ホルムアルデヒドの総排出量にも有意差は無かった(投与用量の約5.5%)。

分布

メテナミンは、ゆっくりと胎盤を通過することができ、羊水や母乳中で検出され得る。授乳中の女性の母乳中メテナミン濃度は、母体の血漿中濃度と同程度であることが判明している。このことから、著者は、母乳中にメテナミンが蓄積することはないと結論付けている(Allgen et al., 1979)。

代謝

分布-排泄平衡関係から、経口投与されたメテナミンの約10~20%が、胃においてホルムアルデヒドやアンモニアに転換されると考えられる(Gleckman et al., 1979)。Gandelmanは、健康な男性に1gのマンデル酸メテナミンを1日4回経口投与した。尿検体は微生物阻害性で、pHは5.7~6.2であった。「遊離」ホルムアルデヒドの尿中平均含量は、約6%であった。

詳細な試験データは得られていないが、イヌにおいて、摂取されたホルムアルデヒド(経口投与されたメテナミンの約10~20%がホルムアルデヒドとなる)は、速やかに吸収され、代謝されて、血中でのギ酸化合物の増加となって現れる(Restani et al., 1991)。ホルムアルデヒドがその主要な代謝産物であるギ酸に転換されるのに要する時間は、ヒトを含めた多くの動物において、わずか1分である。ギ酸の半減期は、55分である(Restani et al., 1991)。

胃の中でホルムアルデヒドと塩化物イオンが反応して、ビス(クロロメチル)エーテルが生成されるであろうと言われている(Hanselaar et al., 1983)。この反応は、ホルムアルデヒドがガス相にある場合に起きやすく、液相にある場合はそれほど起きやすすくないと思われる(Travenius, 1982)。当該エーテルは、液相では検出不能である(水溶液中での検出限界は10 ppmで、ガス媒体での検出限界は1 ppbである。Tuo et al., 1974)。

メテナミンを薬用抗菌剤として用い、尿pH値がホルムアルデヒドへの転換速度に対してどのような影響を及ぼすかについて、*in vitro* や *in vivo* でのいくつかの試験により調べられている(Gandelman, 1967; Gollamudi et al., 1981; Musher et al., 1974; Strom et al., 1993)。酸性培地

中では、メテナミンのホルムアルデヒドやアンモニアへの加水分解速度は、pH 依存性を示した。pH 値が低い(ヒトに経口投与した場合、胃や尿などが当てはまる)ほど、加水分解は迅速に起こった。

Musher et al. (1974)および Strom et al. (1993)は、*in vitro* でのメテナミンの代謝試験を行った。両グループとも、酸性培地ではメテナミンの加水分解速度が基本的に pH に依存性であることを示している。尿路系の動態も重要である。しかし、投与剤形(塩基状態か塩の状態か)は、それほど大きく影響しない。メテナミンを 750 µg/mL 含む pH 6.0 の尿において、尿中ホルムアルデヒド濃度は、3 時間のうちに抗菌濃度(>28 µg/mL)に達した。メテナミンがホルムアルデヒドに転換される半減期は、pH 5.0 の場合は 20 時間であったのが、pH 6.5 になると 20 倍の 400 時間に延長した(Strom et al., 1993)。

排泄

馬尿酸メテナミン(1 g)を 3 日間複数回投与したところ、各回で投与量の約 80%が投与 12 時間以内に尿中に回収され、少なくともその量は吸収されたことが示された。血清および尿中のメテナミンの定量は、それを酸性溶液中でホルムアルデヒドに加水分解して、ホルムアルデヒドを比色定量する手法に基づいている。この定量法では、試料中に存在するあらゆる「遊離」ホルムアルデヒドを包含してしまうことに留意すべきである(Gollamudi et al., 1981 も参照)。

Klinge et al.が行った薬物動態学的試験(1982)は、詳細な記載が為されており、女性 6 名と男性 4 名の合わせて 10 人の健康なボランティアに、馬尿酸メテナミンを 2 つの処方投与した。1 つ目の処方は、初日に行われた単回投与(1 g、塩基として約 450 mg)で、2 つ目の処方は、その後 8 日間行われた 1 日 2 回投与(1 回 1 g)である。1 週間の無処置期間を設けたのち、さらに 8 日間 2 つ目の処方投与を行った。連日の投与では、用量の約 90%が、12 時間の各投与間隔期間中に、尿中排泄された。ガスクロマトグラフィーによって、血清試料や尿試料から、メテナミンそのものを定量した。

Gollamudi et al. (1981)は、交差試験法により、10 人のボランティアに、10 種類のメテナミン製品(有効成分はメテナミンもしくはそのマンデル酸塩または馬尿酸塩)を経口投与し、その後 48 時間の尿中排泄量を、メテナミンとホルムアルデヒドの両方について定量した。メテナミンの累積総排出量は、投与用量の約 70~83%の範囲で、メテナミンや様々なメテナミン塩類の間で有意な差は無かった($p > 0.05$)。また、「遊離」ホルムアルデヒドの総排出量にも有意差は無かった(投与用量の約 5.5%)。

結論

メテナミンは、ヒトに経口投与させた場合、速やかに吸収され(12時間以内に投与量の90%)、ほとんど無変化のまま尿中に排泄される。経口投与されたメテナミンの約10~20%が、ホルムアルデヒドに転換される。平均半減期は4.3時間であると報告されている。メテナミンは、胎盤を通過することができ、母乳中や授乳中の女性で検出されるが、蓄積は認められていない。メテナミンへの皮膚適用や吸入による曝露に関する試験データは得られていない。化学構造や物理化学的データ：すなわち分子量(140 g/mol)、水溶性(677 g/L)、分配係数(log Pow -4.15)、および陽イオン化状態の性質(Degussa, 1998によれば、1規定の水溶液のpHは9.5である)から、暫定的に、経皮吸収値は50%であるとみなされる。経口投与後の全身利用能は100%であると考えられ、吸入後の全身利用能は(暫定的に)100%であるとされている。

4.1.2.2 急性毒性

動物データ：

経口

各群5匹のラット2群に、メテナミンを、80%水溶液の経口挿管により、10 g/kg ないしは20 g/kg 投与した。全例が生残した(Della Porta, 1966)。この結果から、ラットのLD₅₀は、20000 mg より大きいということになる。他の詳細情報は得られていない。この試験は、OECD ガイドラインができる前の1966年に実施されたものである。

吸入

データは得られていない。

経皮

小規模な試験が行われており、雌雄各5匹のラットを、2000 mg/kg bw の用量で水性調製液に24時間閉塞接触させたところ、全例が生残した。臨床症状は認められていない。剖検で全く変化は認められなかったが、塗布部位の黄色化が被験物質への曝露後14日時点でもなお持続していた(Degussa AG, 1997)。この試験は、OECD ガイドライン402に準拠して実施された。この結果から、ラットにおける24時間の半閉塞経皮適用でのLD₅₀は、2000 mg よ

り大きいということになる。

ヒトに関するデータ：

ある地方のゴム工場の 60 人の男性従業員が、メテナミンによる急性皮膚炎を発症した。被曝部位である腕(前腕全体、手甲、指間部)のほかに頭部(額、頬および頸側面)で、発赤が初期症状として現れ、細かい水疱ができ、後に水腫が生じた。強い痒みが主徴として報告されている。その後、それら従業員の多くが、無痛性の深部感染症を罹患し、それは治療に対して抵抗性を示した。貯蔵されていた全てのゴムからメテナミンを除去したところ、追加事例の発生は免れた。全身毒性は観察されなかった(Cronin, 1924)。

結論：

メテナミンのヒトにおける急性毒性データは、ほとんど得られていない。曝露表面の急性皮膚炎が主症状である。

ラットにおける急性毒性は、経口投与でも経皮でも非常に低いことが示されており、LD₅₀は、それぞれ>20 g/kg bw および>2 g/kg bw であった。メテナミンの吸入毒性データは得られていない。

4.1.2.3 刺激性

動物データ：

OECD ガイドライン No. 404 に準拠し、3 匹のウサギを用いて、その無傷の皮膚と擦過処置を行った皮膚に、0.5 g のメテナミンを水で湿らせて塗布し、4 時間閉塞曝露したが、3 匹ともどちらの状態の皮膚においても刺激症状を示さなかった。全身への影響も認められなかった(Degussa, 1984a)。皮膚への閉塞接触を長時間続けた(24 時間)試験では、メテナミンの 0.2% 水溶液でも、6 匹の雄ウサギにおいて、軽度の刺激症状が認められた。この影響は、その試験条件下でホルムアルデヒドやアンモニアが生成されたことによるものである可能性がある(Zondlo, 1992)。

3 匹のウサギに 0.1 g の被験物質を適用したドレイズ眼刺激試験では、刺激性や全身性の影響は認められなかった。3 匹全てで、適用直後に眼から過剰な分泌が生じたが、24 時間以

内に治まっている (Degussa AG, 1984b)。

国際的ガイドラインに準拠した動物試験条件下では、メテナミンは、ウサギに対して、皮膚や目への局所的な刺激性を示さない。

ヒトに関するデータ:

Merget et al. (1999)による症例報告では、高度に曝露された作業員の全てにおいて、手(主に掌)の刺激性皮膚炎が観察された。ただし、この症例報告に挙げられている人数が少ないことを認識しておく必要がある。高曝露群と低曝露群が職務の種類を基準として定義されているため、症状を示した作業員の経皮曝露を定量的に評価することは難しい。そのため、低曝露群でも陽性症例が報告されている。

ある地方のゴム工場の60人の男性従業員が、メテナミンによる急性皮膚炎を発症した。被曝部位である腕(前腕全体、手甲、指間部)のほかに頭部(額、頬および頸側面)で、発赤が初期症状として現れ、細かい水疱ができ、後に水腫が生じた。強い痒みが主徴として報告されている。その後、それら従業員の多くが、無痛性の深部感染症を罹患し、それは治療に対して抵抗性を示した。貯蔵されていた全てのゴムからメテナミンを除去したところ、追加事例の発生は免れた。全身毒性は観察されなかった(Cronin, 1924)。

ゴム製造作業員がメテナミン-レゾルシノール混合物に曝露され、過度の急性症状を示したことが報告されている。その混合物の取り扱いにより生じた症状は、痒みや皮膚発疹などである。しかしながら、観察された有害影響との直接的な因果関係を、どれか特定の化学物質に帰することはできなかった(Gamble, 1976, より詳細には4.1.2.6を参照のこと)。

メテナミンとその分解産物を含む煙によって引き起こされた刺激症状に関しては、それら分解産物は刺激性を有することがよく知られており、そのことを反映したデータであると読むこともできる(Dreyfors et al., 1989)。メテナミンの加水分解は、皮膚との接触でも起こる可能性がある。

結論:

メテナミンは、ウサギの皮膚や眼への接触により局所刺激性を示す物質ではない。得られた動物データとは対照的に、ヒトにおけるメテナミンへの職業経皮曝露例からは、メテナミンが局所的な皮膚刺激性を有するという証拠がいくつか挙げられている。ヒトの皮膚や

汗と接触した場合、メテナミンの一部は加水分解されて、ホルムアルデヒドやアンモニアが生成される。したがって、報告された有害事例は、代謝産物のホルムアルデヒドやアンモニアによって引き起こされた可能性がある。ヒトに関して得られたデータの質が低いため、「刺激性有り」(Xi)との分類したり、R38 と表示するには、根拠が乏しい。

4.1.2.4 腐食性

動物データ：

皮膚刺激性試験からは、メテナミンは、腐食性物質ではないことが示されている。ウサギにおいて、メテナミンは、皮膚や眼への局所刺激性を示さない(Degussa AG, 1984a, 1984b)。

ヒトに関するデータ：

ヒトでの経皮曝露や皮膚刺激に関する症例報告データからは、メテナミンは腐食性物質ではないことが示されている (Merget et al., 1999, Cronin, 1924, Gamble, 1976)。

結論：

メテナミンは、腐食性を有していない。

4.1.2.5 感作性

動物データ：

OECD ガイドライン 406 に準拠したモルモットマキシミゼーション試験 (GPMT) が、試験群に 20 匹、対照群に 10 匹を配し、純度 99%超のメテナミンを用いて行われている。試験初日に、生理食塩水に溶解した 30%メテナミン溶液 0.1 mL を皮内注射して感作誘導を行った。試験 8 日目に、0.4 mL の生理食塩水に 0.5 g のメテナミンを混合してペースト状としたものを塗布して閉塞パッチで被覆し、感作誘導を行った。外皮への適用により、軽度から中等度の紅斑が、15/20 匹で生じた。感作惹起は 22 日目に、生理食塩水中に溶解した非刺激性の 50%メテナミン溶液を用いて実施した。感作惹起の 24 時間後、15/20 匹が軽度から中等

度の紅斑を示し、12匹は同時に軽度から中等度の浮腫を発症した。感作惹起の48時間後には、さらに2匹が紅斑を示し、さらに1匹が浮腫を発症した。この時点で、紅斑や浮腫は、それぞれ3匹および6匹については回復性であり、全体としての感作率は15/20匹(75%)であった。対照群では、皮膚反応は全く観察されず、試験群や対照群の動物で、全身性の毒性影響を示したものはなかった。この試験により、メテナミンは、モルモットに対して強い皮膚感作性を有することが示されている(Degussa AG, 1985)。

OECDガイドライン429に準拠した局所リンパ節試験(LLNA)により、メテナミンのEC₃[耳介リンパ節での刺激指数(SI)が3となる設定濃度]は30.6%であると確定された。一方、同じ試験で、ホルムアルデヒドのEC₃は、0.96%という低値であることが判明した。この試験では、若齢成体BALB/cマウスの雌(6~8週齢)を、アセトン-オリーブ油(4:1)混合液に溶解したメテナミンで処置した。設定濃度は、2.5、5、10および20%であった。弱い感作性物質による弱い反応を増幅するため、被験物質による処置の1時間前、被験動物の耳の背側に、1%ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)を用いた前処置を施した。LLNAの結果は、メテナミンが皮膚感作性物質として分類されることを支持するものであった。

吸入による感作に関する動物データは得られていない。

ヒトに関するデータ:

1992年から1993年にかけて、2150人の皮膚炎患者において、メテナミン(ワセリン中に1%含有)に対する感受性を検査したところ、27人(1.3%)が、皮膚反応陽性であった。これらのうち、15人(患者の0.7%)については刺激反応であると解釈され、12人(患者の0.5%)については感作によるものとみなされた。1994年から1995年にかけては、3082人が検査を受け、38人(1.2%)が、メテナミンに対して皮膚反応が陽性であった。これらのうち、15人(患者の0.5%)については刺激反応であると解釈され、23人(患者の0.8%)については感作によるものとみなされた(IVDK, 1996)。

ゴムが関与するアレルギー性接触皮膚炎に関して行われた調査で、多くのゴム関連物質を用いてパッチテストが行われた。309人の患者のうち1.9%が、メテナミンの2%組成物に対して皮膚反応が陽性であった(Holness and Nethercott, 1997)。

1987年の3月に、54歳の作業員の症例が紹介されており、手、首、肩に、痒みを伴う発疹を有していた。その男性は、10年間鋳造工場で鋳造に従事し、3年前から手甲や首、肩に、痒みを伴う発疹が生じていた。その発疹や痒みは、汗をかくと増悪した。その男性の仕事は、砂やフェノール樹脂、メテナミンおよび潤滑剤を混合することであり、しばしばその

混合物にまみれることもあった。不快な悪臭を放つガスが、熱せられた砂の中子から蒸発していた。原材料、および熱せられた砂型からの放出ガス中に検出された化学物質を用いて、開放パッチテストおよび閉塞パッチテストを実施した。その男性は、1%メテナミン(ワセリンを媒体とする)に対して陽性反応を示したが、ホルムアルデヒドに対しては陽性反応を示さなかった。1987年10月に再度パッチテストを行ったところ、やはりホルムアルデヒドに対して陰性であることが確認された(Hayakawa et al., 1988)。

ある鑄造用樹脂生産工場では、1年間に従業員の10%が、皮膚炎を発症した。10症例について、様々な種類の樹脂を用いてパッチテストを行ったところ、その工場における皮膚炎の80%が、メテナミンやホルムアルデヒドへの感受性に起因していることが判明した(Schwartz, 1957)。

ある地方のゴム工場で、60人の従業員が、メテナミンによる悪影響を受けた。主徴は、曝露表面の急性皮膚炎であった。貯蔵されていたゴムからメテナミンを除去したところ、それだけで症例の続発を防ぐことができた(Cronin, 1924)。ただし、この症例調査からは、皮膚刺激症状が、感作によって生じたと結論付けることはできない。

セラックニスや漆産業で挙げられた報告の中で認められた総症例数は、それぞれ7例で、それらの患者全てが、エチレンジアミンやメテナミンに個別に曝露されて、アレルギー症状を示していた。1%希釈液を用いて皮膚検査を行ったところ、即時性の膨疹形成を特徴とする、重度の陽性反応が認められた。メテナミンを用いた吸入誘発検査では、7/7例が陽性であった。患者は、この化学物質に曝露されると、喘鳴と胸部重圧感または重篤な喘息、アレルギー性鼻炎、もしくは皮膚アレルギー症状のいずれかを発症した。美容業界に関わる14人の患者も、メテナミンや他の化学物質を用いた誘発試験を受けた。そのうち13人が、個々別々の陽性反応を示した。ただし、曝露は複数の化学物質にわたっていたため、交差反応が生じた可能性がある。

化学物質を処理する機械を生産するある工場では、ゴムの調製に使われる化合物を用いて機械の検査を行っていた1人の従業員が、化学物質が機械を通過した際に、直接曝露を受けた。その男性は、咳や喘鳴を発症し、反復曝露を受けた時に、3回連続して重篤な喘息発作を起こした(Gelfand, 1963)。調査が限定的である(少数の症例報告のみであり、個々人が受けた曝露量についての詳細な記載が無く、陽性知見に対してメテナミンに加えて他の化学物質が寄与した可能性がある)ことから、呼吸器感作に関する明確な結論をこの調査から導き出すことはできない(4.1.2.6節も参照)。

最近、化学産業の従業員について、気道や皮膚への影響などメテナミンが及ぼす健康影響を評価することを目的として、調査が行われた(Merget et al., 1999)。あるメテナミン製造施

設で「高度の」曝露を受けた 17 人と「少量の」曝露を受けた 16 人の従業員が、調査の対象とされた(曝露の程度の高低についての定量データは示されていない)。高曝露群の 17 人のうち、8 人は袋詰め作業員、5 人は交替勤務のグループリーダー、4 人は管理職であった。既知の感作物質に曝露されていない 11 人の作業員と 5 人の事務員を、対照群として選抜した(n = 16)。さらに、メテナミンへの曝露とは関係のない理由で製造部を離任した 4 人と施設を退所した 15 人も、調査対象とされた(n = 19)。既往歴、総 IgE と 4 種の環境アレルゲンに対する特異的 IgE、肺機能、およびメタコリンに対する気管支反応性について、標準的な手法により診査した。肺機能は、努力肺活量の 1 秒率、および努力肺活量の 50%での最大呼気流量を測定して評価した(ドイツ、ミュンヘンの CustoVit, CustoMed 社製呼吸流量計を使用)。測定条件および基準値は、最新の記載に準じて選定した(Quanjer et al., 1993)。気管支の過敏反応性については、Merget et al. (1996)の記載に準じ、2 つの変更(ヒスタミンの代わりにメテナミンを用い、8 mg/mL のメタコリン溶液の投与については、最大累積吸入回数を 63 回ではなく 31 回とした)を加えて検査を行った。皮膚プリックテストを、既知の感作物質とメテナミンを用いて実施した。曝露群の 64.7%と対照群の 68.8%が、調査開始の前年の期間中に症状を有していたことを報告しているが、それらのほとんどは業務とは無関係であった。業務に関連した症状や客観的なパラメータについては、群間差は認められず、皮膚テストではメテナミンへの感作所見は示されなかった(皮膚刺激の結果に関しては 4.1.2.3 節を参照のこと)。医学的な理由によりメテナミンの生産から離れた被験者の中で、袋詰め作業員だった 2 人について、パッチテストによりメテナミンへの感作が判明し、曝露を受けた間は湿疹を発症したが、曝露から離れると消失したことが報告されている。メテナミン濃度の幾何平均値は、グループリーダーにおいては 0.3 mg/m³、袋詰め作業員においては 0.6 mg/m³であった。メテナミンへの高度の曝露が、アレルギー性接触皮膚炎を引き起こす可能性があるという結論付けられた。しかし、0.2~2.6 mg/m³の範囲の作業環境濃度では、職業喘息発症リスクが増高するという証拠は挙がらなかった(Merget et al., 1999)。

結論：

メテナミンがある程度の皮膚感作性を有することが示されている。モルモットのマキシミゼーションテストでは、50%水溶液による強い皮膚感作性が認められた。局所リンパ節試験(LLNA)では、メテナミンが陽性影響を生じる濃度(EC₃)として 30.6%という値が導出された。同じ試験で、ホルムアルデヒドについては、比較的低い EC₃ 値が導出された。したがって、皮膚感作に関しては、メテナミンではなく、メテナミンが皮膚に接触して加水分解されることにより生成するホルムアルデヒドが、感作を引き起こす主要な化学物質であると結論づけられ得る。現行の、R43「皮膚接触により感作を誘発し得る」とする分類は、妥当なものである。

以前の調査では、メテナミンへの曝露に関連して、喘鳴や喘息などのアレルギー症状が、何例も報告されている(Gelfand, 1963)。しかし、全ての症例で、他の刺激性・感作性化学物質への曝露も同時に生じている。呼吸器過敏症をメテナミンと明確に関連付けることはできなかった。メテナミンの感作性を解析することを目的とした最近の調査では、詳細な記載が為されているが、職業曝露でメテナミンが単独で呼吸器感作を引き起こすとする証拠は挙げられていない(Merget et al., 1999)。この調査は、以前の Gelfand による報告よりも、確度が高いと考えられる。したがって、汚染された労働現場でみられる環境濃度で、メテナミンが呼吸器感作性を示すという明らかな証拠は無い。R42「吸入により感作を誘発し得る」とする分類は、妥当ではないと思われる。

4.1.2.6 反復投与毒性

4.1.2.7 反復投与毒性（訳注：原文では”4.1.2.6”と重複）

動物データ：

メテナミンの反復投与毒性試験データは、経口曝露(強制、混餌、飲水投与)について得られている。標準反復投与毒性試験手順の要件を満たしているか、あるいは現在承認されている試験デザインの準拠している反復投与毒性試験のデータは得られていない。他には、発がん性を調べることを目的とした長期/生涯試験が、いくつか実施されている。長期試験に関しては、4.1.2.8 項も参照のこと。

経口

強制経口投与試験(ラット)

90 日および 333 日試験

複数の投与経路についての比較検討試験が行われている。2 群の BD (cPah)ラットに、1 匹当たり 400 mg のメテナミン(純度不明)を強制投与した。第 1 群は、雌雄各 5 匹で、90 日間にわたり合計 28.8 g の投与を受けた。第 2 群は、雌雄各 15 匹で、333 日間にわたり合計 94 g の投与を受けた。雄の平均体重を 250 g、雌の平均体重を 180 g とすると、メテナミンの 90 日投与群への平均用量は、雄で 1280 mg/kg bw/日、雌で 1780 mg/kg bw/日、一方、333 日

投与群への平均用量は、雄で 1130 mg/kg bw/日、雌で 1570 mg/kg bw/日であると推算された。血液学的検査データや臨床生化学データは得られていない。最大 1780 mg/kg bw/日のメテナミンの亜慢性投与を受けた雌雄いずれのラットでも、メテナミンが誘発した死亡例は認められず、行動、体重増加量、摂餌量にも対照群との相違は認められなかった。慢性経口投与群でも同様であった。メテナミン投与を受けた群で見られた唯一の臨床症状は、被毛の黄橙色化である。腫瘍臓器の肉眼病巣所見にも、投与群と対照群で、相違は観察されなかった。メテナミンが組織病理学的変化を引き起こしたかどうかについてのデータは得られなかった。これらの試験結果により、メテナミンの無毒性量(NOAEL)は、BD (cPah)ラットの雄で 1130 mg/kg bw/日、雌で 1570 mg/kg bw/日であるとみなされた (Brendel, 1964)。

混餌投与試験(ラットおよびネコ)

生涯試験

ラット

各群雌雄 16 匹ずつの Wistar ラットに、0 もしくは 0.16%のメテナミン(市販品等級)を、離乳時(2 ヶ月齢)から自然死に至るまで、標準飼料に混ぜて投与した。(これらの投与濃度は、雄の体重が 420 g、雌の体重が 280 g、雄の平均摂餌量が 42 mg メテナミン/日、雌の平均摂餌量が 29 mg メテナミン/日であることに基づくと、雌雄とも、それぞれ 0 もしくは約 100 mg/kg bw/日に等しい。) 体重は、約 3 ヶ月毎に、また死亡時に測定した。剖検時に、肝臓、腎臓、副腎、および生殖腺の重量を測定した。異常が観察された組織については、組織学的検査を行った。血液学的ならびに臨床生化学的データは得られなかった。1、3、7、14 ヶ月齢時点で、一般的な健康状態ならびに行動を、回し車周転活動により評価したが、対照群とメテナミン投与群との間に有意な差は認められなかった。会陰部の被毛の黄色化が、メテナミン投与群の雄 1 匹と雌 3 匹で観察された。体重、臓器重量、病理組織所見、寿命および死因に関しては、メテナミン投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

嗜好性について追加試験が行われ、ラットを 28 日間メテナミンを含む餌と含まない餌とを選択できるようにしたところ、両方の餌とも同等量消費された。メテナミンを添加した餌のみを 120 日間与えた後、ラットをはやり 28 日間上述の 2 種類の餌を選択できるようにしたが、メテナミンの添加が餌の嗜好性に影響することはなかった。

この Wistar ラットを用いた慢性経口毒性試験からは、メテナミンの NOAEL_{sys}として、雌雄ともに、100 mg/kg bw/日という値が得られた (Natvig et al., 1971)。

長期試験

ネコ

比較試験が行われており、2匹の雄と3匹の雌(系統不明)からなる群に、1kg当たり1250mgのメテナミン(市販品等級)を含む餌が投与された。それぞれのネコは、742日間に合計180gのメテナミンを摂取した。雌雄とも体重が4kgであったとすると、2年間の1匹当たりのメテナミン用量は、約60.65 mg/kg bw/日であったと推算された。1匹の雄と3匹の雌からなる別の群に対して、1kg当たり374mgのホルムアルデヒドを含む餌が、106日間投与された(摂餌量から1匹当たり合計62gの投与量となることに基づくと、両性において約20.88 mg/kg bw/日に相当)。雌雄各3匹からなる第3の群を、対象として設けた。ホルムアルデヒド投与群の雌1匹が、7ヵ月間胸膜炎を患った後に死亡し、メテナミン投与群の雌1匹が、鼻腔や副鼻腔からの発熱性感染症を罹患して23ヵ月後に死亡した。メテナミン投与群では、摂餌量、体重増加量ないしは行動に関して、投与に関連した影響は認められなかった。血液学的、生化学的、および病理組織学的データは無い。これらのことから、雌雄全体でのメテナミンのNOAEL_{sys}は、60.65 mg/kg bw/日であると結論付けられた(Kewitz, 1966, 未公表報告)。

飲水投与試験(ラットおよびマウス)

起こり得る慢性毒性影響を検出し、メテナミンによる毒性の標的器官を明らかにするために、メテナミン(市販品等級)を、様々な系統のラットやマウスに対して、それぞれ104週間および60週間の期間にわたり、飲水投与した。投与終了後、雌雄の両実験動物種について、それぞれの期間(たとえば動物の余命期間)観察を行い、毒性影響の可逆性や遅発性を見極めた。

ラット

2週間投与

雌雄各12匹の非近交系Wistarラット(10週齢)に、5.0%という高濃度のメテナミン(雄の体重が250g、雌の体重が200g、平均摂水量が体重の10%であることに基づくと、5000 mg/kg bw/日に相当)を2週間毎日飲水投与し、その後102週間の非投与期間を設けた。試験中に死亡あるいは試験終了時に殺処分した全ての動物について、剖検を行った。剖検時に臓器試料と全ての肉眼病巣を採取し、鏡検した。雌雄とも、約50%が投与後1週間以内に死亡した。具体的な死因については言及されていない。生残したラットは、速やかに回復し、毒性影響を示さなかった。唯一の臨床観察所見は、被毛の黄橙色化であったが、これには

毒性学的関連性は無い。血液学的・臨床生化学的データは得られていない。投与群の動物の生育、剖検・病理組織学的所見には、メテナミン投与による固有の変化は認められなかった。したがって、雌雄の非近交系 Wistar ラットにおける 2 週間 LOAEL は、5000 mg/kg bw/日であった (Della Porta et al., 1968)。

50 週間投与

各群雌雄 15 匹ずつの Sprague-Dawley ラット (8~10 週齢) の群に、0.1% のメテナミンを、単独ないしは 0.2% の亜硝酸ナトリウムと共に 1 週間当たり 5 日飲水投与した (陰性対象についてのデータ無し)。これらの処置を 50 週間 (投与は計 250 日間) 続け、動物が死亡するか、切迫屠殺されるまでの間、飼養を続けた。各ラットは、50 週間かけて合計 5 g のメテナミン (雄の体重を 250 g、雌の体重を 200 g として計算すると、雄で 80 mg/kg bw/日、雌で 100 mg/kg bw/日に相当) を投与された。血液学的・臨床生化学的データは無い。供試した全てのラットについて、詳細な剖検と病理組織学的検査が行われた。生残率に有意差は無かった。Sprague-Dawley ラットの雄に 80 mg/kg bw/日、雌に 100 mg/kg bw/日の用量で、メテナミンを慢性経口投与しても、体重増加量、行動、肉眼・鏡検所見に影響は認められなかった。したがって、Sprague-Dawley ラットに関するメテナミンの無毒性量 (NOAEL_{sys}) は、0.1% (雄で 80 mg/kg bw/日、雌で 100 mg/kg bw/日に相当) であると結論付けられた (Lijinsky and Taylor, 1977)。

104 週間投与

各群雌雄 48 匹ずつの非近交系 Wistar ラット (10 週齢) に、104 週間、0 もしくは 1.0% のメテナミンを飲水投与した (メテナミン摂取量は、雄で 2.0~1.5 g/kg bw/日、雌で 2.5~2.0 g/kg bw/日と推算された)。投与終了後、最長 3 年間までの非投与期間を設けた。個体の観察を毎日行い、2 週間毎に体重を測定した。飲水量を定期的に測定した (詳細情報は無い)。血液学的・臨床生化学的データは無い。試験期間中に死亡した動物、ならびに試験終了時に殺処分された動物について、剖検と臓器試料の鏡検が行われた。飲水量は、試験期間を通じ、対照群とメテナミン投与群とで相同であった。対照群とメテナミン投与群との間に、有意な体重差は認められなかった。2 年経過時点で、メテナミン投与群と非投与群の 84% が生存していたと記録されている。メテナミン投与群の全てのラットで、被毛の黄色化が観察された。剖検でも鏡検でも、試験期間中に死亡したラットや試験終了時に殺処分したラットに、メテナミン投与に関連した特異的な病巣は認められなかった。これらの試験結果に基づき、非近交系 Wistar ラットに関するメテナミンの NOAEL_{sys} は、1.0% (雄で 2.0~1.5 g/kg bw/日、雌で 2.5~2.0 g/kg bw/日と推算) であることが実証された (Della Porta et al., 1968)。

マウス

30 もしくは 60 週間投与

3 系統の雌雄のマウス、すなわち、非近交系 CTM マウス、近交系 C3Hf/Dp マウス、および近交系 SWR/Dp マウスを群分けして、メテナミンの試験を行った。雌雄の CTM マウス (10 週齢) の群に、0、0.5、1.0、もしくは 5.0% の濃度で、30 もしくは 60 週間、メテナミンが飲水投与された。CTM マウスを用いた試験で採用した用法・用量ならびに各群の動物数を、Table 4.4 にまとめた。

Table 4.4: Dosage regime for methenamine in CTM mice

Concentration In drinking water (%)	Dose, calculated daily intake (g/kg bw/d)	No. of animals (males/females)	Duration of treatment (weeks)
0.0	0.0	99/100	60
0.5	1.25	50/50	60
1.0	2.5	96/102	60
5.0	12.5	29/50	30

SWR/Dp マウス (7 週齢) を用いた試験では、雄 45 匹、雌 30 匹からなる対照群を設けた。雄 29 匹、雌 27 匹に対して、60 週間、1%メテナミンを飲水投与した(推算摂取量は雌雄とも 2.5 g/kg bw/日)。C3Hf マウス (5 週齢) を用いた試験では、雄 30 匹と雌 63 匹は水だけを与えられ、雄 49 匹と雌 44 匹が、60 週間にわたり、1%メテナミンの飲水投与を受けた(推算摂取量は雌雄とも 2.5 g/kg bw/日)。投与終了後、マウスの観察を最長 100 週齢まで行った。血液学的・臨床生化学的データは無い。試験中に死亡した動物、ならびに試験終了時に殺処分された動物全てについて、剖検を行った。剖検時に臓器試料(リストに関するデータ無し)と全ての肉眼病巣を採取し、鏡検した。

試験期間を通じて、飲水量は、対照群とメテナミン投与群とで同等であった。体重増加量は、SWR や C3Hf 系マウスの試験においては、対照群とメテナミン投与群との間に有意差は認められなかった。CTM マウスの試験では、5.0% (12.5 g/kg bw/日) のメテナミン投与を 30 週間受けた群で、生残率の有意な減少や、生残動物における軽微な生育抑制が認められた。軽微な生育遅延は、SWR マウスの試験でも、1.0% (2.5 g/kg bw/日) のメテナミン投与を受けた群で認められた。SWR マウスの試験でみられた生育への影響は、非常に軽微であり、統計学的に有意ではなく、剖検や鏡検での支持所見も得られていない。さらに、どの系統

のマウスの試験においても、試験中に死亡したり、試験終了時に殺処分された動物の剖検や鏡検で、メテナミンに関連した所見は認められなかった。これらのことから、雌雄のマウスに関するメテナミンの NOAEL_{sys} として、2.5 g/kg bw/日という値が得られた (Della Porta et al., 1968)。

経皮

ウサギ

メテナミンへの反復経皮曝露による毒性影響についてのデータは限られている。Zondlo (1992)は、COLIPA (1989)が実施した、ウサギへのメテナミンの経皮投与による亜慢性毒性試験について、引用している。この試験の詳細な報告書は提示されていない。以下の概略データが引用されている。

雄 6 匹ずつからなる 2 群のウサギ(系統は明記されていない)を用いて、この反復経皮投与毒性試験が実施された。2 mL の 0.2%メテナミン蒸留水溶液(平均体重を 3 kg とすると 1.3 mg/kg bw/日に相当)を一方の群に適用し、他方は対照群とした。メテナミン処置群は、1 週間に 5 日、6 週間、被験溶液の適用を受けたが、その際、閉塞パッチは用いられなかった。一般行動、被毛の生育、および体重増加量は、対照群やメテナミン処置群において、同様であった。対照群と比べて、紅斑、浮腫、擦過傷、もしくは皮膚の重層構造の変化が、約 1.3 mg/kg bw/日のメテナミン処置を受けたウサギにおいて認められるということとはなかった。

吸入

データは得られていない。

他の経路

皮下注射(ラットおよびマウス)

雌雄 20 匹ずつの非近交系 Wistar ラットと、雄 39 匹、雌 44 匹の 10 週齢の CTM マウスに、メテナミン(市販品等級)の 30%水溶液を 1 日おきに 5 回、皮下注射で投与した。各動物は、合計用量で 25 mg/kg のメテナミン(50 mg/kg bw/日に相当)を皮下投与されたことになる。投

与期間の後、被験動物を、残りの存命期間にわたって観察した。被験動物の肉眼観察を毎日行い、2週間毎に体重測定を行った。飲水量を定期的に測定した(詳細な情報無し)。剖検および鏡検(対象とした臓器・組織のリストは得られていない)を、試験期間中に死亡した動物および試験終了時に殺処分した動物について実施した。投与期間終了後、ラットでもマウスでも、被験動物の生残性、行動、および体重増加量について、有意な毒性学的影響は認められていない。肉眼検査でも顕微鏡検査でも、投与に関連した影響と考えられる変化は認められなかった(Della Porta et al., 1968)。

筋肉内注射(ラット)

雌雄5匹ずつのBD (cPah)ラットに、メテナミン(純度不明)を0もしくは200 mg/日の用量で、90日間筋肉内注射で投与した(雄の体重を250 g、雌の体重を180 gとすると、雄で約800 mg/kg bw/日、雌で約1100 mg/kg bw/日)。血液学的ならびに臨床生化学的データは無い。雄のラットも雌のラットも、行動、体重増加量および摂餌量について、対照群と差異を示さなかった。メテナミン投与を受けた雌雄のラットで観察された唯一の臨床徴候は、被毛の黄橙色化であった。投与に関連する肉眼的あるいは顕微鏡学的所見は、得られなかった。この試験の結果に基づくと、雄では約800 mg/kg bw/日、雌では約1100 mg/kg bw/日が、メテナミンを90日間筋肉内注射したときのNOAEL_{sys}であると考えられる(Brendel, 1964)。

動物におけるメテナミン反復曝露毒性試験データのまとめ

現行の規制要項(EEC method, B.7, B.9, B.26, B.30)に準じ、検討すべきパラメータを網羅して行われた反復投与毒性試験データは、得られていない。だが、いくつかの動物種に関しては、以前に、多くの混餌投与、強制経口投与ならびに飲水投与試験が行われている。これらの試験では、血液学的ならびに臨床生化学的データは提示されておらず、病理組織学的データも限られている。しかしながら、経口(強制、混餌、飲水)投与による、それら多くの反復投与毒性試験から、メテナミンは、2.5 g/kg bw/日以下の用量では、実験動物に対して何ら毒性影響を及ぼさないことが示されている。体重増加量、摂餌量、および生残性など、生存中の全パラメータが、メテナミン曝露によって悪い影響を受けなかった。同様に、臓器重量、肉眼病理所見、病理組織学的所見などの死後の分析においても、メテナミンへの曝露による変化は認められなかった。ラットを用いた試験で観察された唯一の臨床所見は、何例かで見られた、会陰部の被毛の黄色化であるが、これには毒性学的関連性は無い。Brendel(1964)により、メテナミン投与群のラットでの被毛の黄色化が、反復混餌投与と筋肉内注射の場合について報告されている。このような被毛の黄色化は、ラットにおいてのみ記録されており、供試された他の実験動物では見られていない。メテナミン投与を受け

たラットで見られたこの被毛変色は、尿中のホルマリンと、ラットの毛の正常成分であるキヌレニンとが反応したことによる可能性がある (Kewitz, 1966)。

メテナミン水溶液を用いてウサギで行われた亜慢性経皮毒性試験では、0.20%の濃度 (1.3 mg/kg bw/日に相当) で適用されたが、雄においても雌においても、いかなる全身のおよび局所的影響も認められていない [COLIPA, 1989 の Zondlo (1992) による引用]。

動物におけるメテナミンの反復吸入毒性試験のデータは、得られていない。

ヒトにおけるデータ:

治療で用いられた場合を除き、ヒトにおけるメテナミンへの反復曝露の情報は少ない。職業曝露によるメテナミンのヒトへの影響に関して、少数の調査データが得られている。メテナミンの固体、溶液、および蒸気は、ヒトの皮膚や粘膜を刺激し、皮膚感作を引き起こす (4.1.2.3 および 4.1.2.5 項も参照)。しかしながら、メテナミンへの職業曝露の調査から得られたデータは、概して、ヒトに対するメテナミンの潜在的な毒性を判断するには適していない。労働者は、通常、メテナミンの他いくつかの化合物からなる混合物に曝露されており、曝露におけるメテナミン濃度は、大抵の場合報告されていない。したがって、ゴム製造や鋳造において、このような混合物に曝露された労働者で観察された影響を、明確にメテナミンへの曝露によるものとすることはできない。

メテナミン製造施設の従業員 33 名について、横断調査が行われ、メテナミンが労働者の気道や皮膚に及ぼす健康影響が検討されている (Merget et al., 1999)。対照群は、メテナミンへの曝露を受けていないかあるいは軽度の職業曝露を受けた 16 人とした。曝露群は、かなり高度の曝露を受けた従業員 (袋詰め作業員、交代制勤務の責任者、管理職) 17 人とした。また、直近の 10 年間に医学的な理由により製造部門から離れた 5 人の従業員の内、4 人を調査の対象に含めた。各人について、既往歴データを集め、皮膚や肺の理学的検査を行った。さらに、4 種の環境アレルゲンについて、全抗体価および特異的抗体価を測定し、肺機能や気管支過敏性を調べ、また、メテナミンを含め既知の感作性物質を用いて、皮膚のプリックテストやパッチテストを行った。

吸入され得る粉塵、労働環境の粉塵、メテナミン、ホルムアルデヒド、およびアンモニアの測定を、施設や個々人の周囲環境の様々な場所で行い、曝露量を算定した。粉塵や化学物質の濃度は、0.2~2.6 mg/m³ の範囲にあった。各人について採取された試料で測定されたメテナミンの幾何平均濃度は、交代制勤務の責任者で 0.3 mg/m³、袋詰め作業員で 0.6 mg/m³ であった。

曝露群の全従業員において、手の刺激性皮膚炎が、主として手掌側で観察されたが、程度は低かったが対照群の 2 人でも観察された。その他には、曝露群と対照群とで差異は認められなかった。

曝露群の 2 人と対照群の 1 人は、職務に関連した症状を有していた。曝露群のその 2 人の内の 1 人は、息切れ、鼻結膜炎、および、手や顔や首の皮膚炎を、「高度のホルムアルデヒド曝露を伴う偶発事象」の後に発症したと述べている。曝露群のもう 1 人は、以前より花粉症と季節性喘息を罹患しており、職務に関連して息切れや鼻炎を発症したと述べている。ただし、この人の肺機能は正常であり、気管支過敏症も認められなかった。対照群のその 1 人は、職務に関連して結膜炎を発症したと述べているが、おそらくコンピュータ作業を長時間続けたためと思われる。皮膚プリックテストやパッチテストでは、曝露群の従業員にも対照群の従業員にも、メテナミンへの感作は認められなかった。

以前袋詰め作業員として働いていた 2 人が、メテナミンのパッチテストで陽性を示した。彼らは、2 週間～7 ヶ月以内の曝露で、手の接触性皮膚炎、もしくは全身性の湿疹、および結膜炎を発症したと述べている。パッチテストが陰性の以前の従業員 2 人について、1 人が曝露後「すぐに」頸部に湿疹を生じたことがあり、もう 1 人は曝露の 1 年後に眼瞼や手首に回帰性の腫脹を発症していたと、それぞれ報告されている。調査の時点では、彼らは 2 人とも、湿疹の症状があったが、改善がみられていた。この調査においては、メテナミンによる職業喘息と診断された例は無かった (Mergetet al., 1999; 4.1.2.5 項も参照)。

ラッカーやプラスチックの製造に携わり、エポキシ樹脂やプラスチックや塗料を扱う業務に就いていた 7 人の従業員が、喘息や他のアレルギー症状 [アレルギー性コリーザ (鼻カタル)、接触性皮膚炎、アレルギー性結膜炎など] を発症した。職場では、これらの従業員は様々な化学物質に曝露されていた。メテナミンの 100 倍希釈溶液 0.02 mL で皮内テストを実施したところ、被験者全員が陽性反応を示した。その陽性反応は、迅急性の膨疹形成を特徴としていた。従業員にラッカー製品のエアロゾルを吸入させて誘発テストを行ったところ、喘鳴、胸部圧迫感、重度の喘息のいずれか、もしくはアレルギー性コリーザや皮膚のアレルギー症状を示した。従業員の中には、エチレンジアミンに対しても、皮内テストと誘発テストの両方で陽性反応を示す者もいた (Gelfand, 1963)。

ゴム製造に携わる従業員を対象として疫学調査が行われており、フェノール-ホルムアルデヒド樹脂への曝露を受けた従業員における、急性・慢性の皮膚・呼吸器疾患について検討が行われた。調査は、メテナミン-レゾルシノール系樹脂を使用するタイヤ製造工場で行われた。調査の対象とした従業員は、メテナミン-レゾルシノール混合物 (ゴム混合物の総量の 2~3% を占める) に、間欠的あるいは連続的に曝露されており、それらの反応産物 (特にホルムアルデヒド、アンモニア、シアン化物、硬化剤などを含んでいたと考えられる) にも

曝露されていた。皮膚・呼吸器疾患の急性・慢性症状について、問診が行われた。喫煙や飲酒の習慣も考慮に入れられた。基本的な肺機能検査を、曝露による影響が懸念される従業員について曝露の前と後に実施し、また、全従業員から無作為に選択した従業員の群についても実施した。さらに、吸入性粒子を、従業員個人について測定し、また、彼らの周辺環境でも測定した。曝露状況は、吸入性粒子(粒径 10 μm で分別)や総粒子、および、ホルムアルデヒド、アンモニア、レゾルシノール、シアン化水素の量を解析することによって特定した。ただし、メテナミンは直接的には解析されていない。

従業員個人における吸入性粒子の負荷量は、0.5 mg/m^3 未満であった。周辺環境における吸入性粒子の濃度は、個人への負荷量の約半分であり、総粒子濃度の約 5 分の 1 であった。

メテナミン-レゾルシノール混合物に曝露されたゴム製造業従業員は、重度の急性症状を訴え、肺容量が小さいため呼気流量がかなり低下していた。喫煙者の呼気流量は、非喫煙者の流量よりもはるかに低下していた。換気能力が最も低下していた例には、メテナミン-レゾルシノールへの曝露が関与していた。機能低下を引き起こした化合物は特定されていない。しかしながら、吸入性粒子濃度は、周辺環境での測定値についてはこの調査の群間で全体として有意差は認められないものの、メテナミン-レゾルシノールに曝露された群における機能低下に関与していた。基本的な肺機能に関する数値には、曝露群間で実質的な差異は無かった。痒み、発疹、作業中の重度の呼吸困難、胸部圧迫感、焼けるような目の痛み、鼻水、心臓部位の灼熱感、持続的な咳、喀痰などが、業務に関連して急性症状として現れた。メテナミン-レゾルシノールに曝露された従業員における急性影響は、炭鉱作業員や繊維従業員などの他産業で見られた急性の変化と同等のものであった。要約すると、疑わしい物質と悪影響との間に、直接的な因果関係を見出すことはできなかった (Gamble, 1976)。

鋳造所の従業員に対して以前に行われた何件かの健康診断では、呼吸器疾患罹患率が高かったことが示されている。呼吸器症状の性質や頻度を調べ、換気機能を評価するために、重工業や車両向け鋳造物の製造を専門とする金属鋳造所において、調査が実施された。調査後に、様々な環境汚染物質の測定を行った。調査した状況は、肺機能テストが実施された時点で実在した状況の典型例と思われた。鋳造所従業員は、その現場において様々な鋳造工程で、多量の煙や蒸気に曝露されており、それらには、フラン、イソキア鋳造やシェル鋳造に関する物質、二酸化炭素、油砂系化合物などが含まれていた。呼吸器症状の種類や頻度は、問診により調べられた。喘鳴や、咳、鼻や目の刺激症状などの他の気道症状が、数多く報告され、それは、業務上の曝露、特にフェノール-ホルマリン樹脂やメテナミンを触媒として使用するシェル鋳造工程での曝露に関連していた。しかしながら、従業員は鋳造所内のあちこちを行き来していたので、どの工程での曝露かを確定することはでき

なかった。換気機能は、1週間の内の月曜日から金曜日まで検査したが、認められた変化は小さいもので、一貫性にも乏しかった。月曜日の朝、業務開始前に測定した換気機能の記録からは、どの群についても、慢性的な気道障害の所見は得られなかった。環境汚染化学物質の測定値は、殆どが規制値を下回っていたが、総合鋳造所では、空気中にフリルアルコールが最高で 50 ppm、ホルムアルデヒドが 4 ppm の濃度で検出された。これらの測定においては、メテナミンへの曝露濃度は測定されなかった。要約すると、慢性的な咳や呼吸困難の頻度には、群間で有意な差異は認められなかった。また、認められた有害影響とその原因として疑われる化合物のとの間に、特定の因果関係を見出すこともできなかった。様々な物質の煙や蒸気への曝露(メテナミンや、ホルムアルデヒドなどの良く知られた化合物への混合曝露)に呼応して症状が発現したことから、刺激や過敏症反応の両方が引き起こされた可能性が示唆される (Low and Mitchell, 1985)。

メテナミンは、長年にわたり、ヒトの泌尿器疾患治療用の経口抗菌・消毒薬として、また尿道感染症患者在再感染のリスクがある場合に長期的予防薬として、使用されてきた。メテナミンの殺菌効果は、それが尿中でアンモニアとホルムアルデヒドにゆっくりと加水分解される性質によるとされている。この加水分解は、pH と時間に依存的である。メテナミンが効力を発揮するには、尿が、pH 5.5 より低い酸性に保たれる必要がある。メテナミンを酸性塩(馬尿酸塩やマンデル酸塩)と組み合わせると、尿の pH が好ましい範囲に保たれる助けとなる。メテナミンの有効性は、尿中ホルムアルデヒド濃度が適切に保たれることに依存しているが、尿中ホルムアルデヒド濃度は、尿の pH の上昇、水分摂取量の増加、多量の尿排泄、および尿の膀胱での保持時間によって、容易に変化してしまう (Hanselaar, 1983; Pischel, 1988; 4.1.2.1 項参照)。

メテナミンやその塩を投薬された患者で、有害影響が報告された例は、3.5%未満である。最も多く認められた有害影響は、悪心、嘔吐、下痢、胃痙攣、食欲不振などの胃腸障害である。まれに、発疹、かゆみ、じんましん、口内炎などの過敏症反応が認められている。他に、副作用として、例数は少ないが、頭痛、呼吸困難、全身性浮腫、耳鳴り、筋攣縮、排尿障害、および、顕微鏡的あるいは肉眼的に認められる血尿が報告されている (McEvoy, 1997 - HSDB 2000 から引用; Martindale, 2005)。

治療用量範囲内だが高用量のメテナミン投与[8 g/日、体重(bw)を 70 kg とすると、約 114 mg/kg bw/日に相当]を 3~4 週間続けたことにより、膀胱の刺激症状、疼痛を伴う頻尿、タンパク尿、および血尿が引き起こされたことが知られている。まれに起こる副作用として、歯肉炎、食欲不振、頭痛、および全身性浮腫が報告されている (Goodman and Gilman, 1975; Mon. 144, 1988)。

成人の急性膀胱炎患者に、標準的な処置として、メテナミンを 2~4 g/日 (bw を 70 kg とす

ると、約 28～57 mg/kg bw/日に相当)を 7～10 日の処方で最長 4 週間投与したが、合併症は認められなかった。メテナミンは、菌に薬剤耐性を生じさせないと考えられていることから、長期抑制療法や、泌尿器感染症の再発抑止(予防)のためにも使用されている。長期療法(6 か月以上)で使用されるメテナミン(馬尿酸メテナミンやマンデル酸メテナミン)の経口用量は、通常、1 日 1 回 2～4 g(bw を 70 kg とすると、約 28～57 mg/kg bw/日に相当)である。この程度の用量での治療において、問題となるような副作用は報告されていない(Goodman and Gilman, 1975; Martindale, 2005)。

ヒトにおけるメテナミン反復曝露毒性データのまとめ

メテナミンは、ゴム産業やプラスチック産業において、反応促進剤や硬化剤として広範に使用されている。しかし、職業曝露を受けたヒトにおけるメテナミンの影響については、得られているデータは少ない。職場におけるヒトへの毒性影響の報告は、いくつかの化学物質の混合物へ反復曝露された例に限られている。塗料やプラスチックの製造施設、タイヤ製造工場、および鋳造所の従業員は、吸入や皮膚接触により、メテナミンに曝露される可能性がある。このような職場では、従業員は他の化学物質(ホルムアルデヒド、アンモニア、レゾルシノール、フェノール、フルフリルアルコール、シアン化物、エポキシ樹脂、硬化剤など)にも曝露されている。つまり、データが入手できた職業曝露調査には、手法に不備な点があり、ゴム製造所や鋳造所の従業員で生じた症状の性質や原因を特定したり、1 つの化学物質に絞って説得力のある用量-反応関係を導き出したりすることができない。正確な曝露状況の情報が欠如していること、特に実際のメテナミン曝露濃度が不明であることから、メテナミンへの単独曝露に関連して観察される影響を定性的に評価することはできない。これらの調査の内 1 件で、肺機能が測定されており、肺容量が小さく呼気流量が低下していることが明らかとされた。もう 1 件の調査では、全ての従業員でメテナミンの皮内テストにおいて陽性判定が得られ、塗料製品のエアロゾルを用いた吸入誘発テストでは、肺や鼻や皮膚でアレルギー反応が認められた。しかし、ゴム製造業や樹脂製造業ではかなり以前からメテナミンが使用されており、喘鳴や、咳、鼻や眼の刺激症状といった他の気道症状の発生率の上昇は、メテナミンと、レゾルシノールの様な他の化学物質に同時に曝露されていた従業員で認められている。

特に泌尿器疾患の予防や治療のために、メテナミンを抗菌・消毒剤として 2～4 g/日(約 28～57 mg/kg bw/日に相当)数週間から数ヵ月にわたって投与された患者において、有害影響は認められていない。しかし、8 g/日という高用量のメテナミン投与(約 114 mg/kg bw/日に相当)を 3～4 週間にわたって続けたことにより、膀胱の刺激症状、疼痛を伴う頻尿、タンパク尿、および血尿といった臨床症状が生じたことが報告されている。タンパク尿や血尿は、実験動物では認められていない。

無毒性量 (NOAEL)

動物におけるデータ:

経口投与

実験動物を用いて全パラメータ (EEC method B.7, B9, B.26 ないしは B.30 による現行の規制要件に合致するもの) にわたって検討を行った反復経口毒性試験のデータは得られていないが、飲水投与、混餌投与、強制経口投与による数多くの古い試験データが得られている。これらの試験データは、ヒトでの観察データと合わせて、リスク評価の裏付けとして利用することができる (本項の末尾を参照)。

したがって、入手されたデータにより、指令 67/548/EEC の Annex VIIA で規定されている基本要件は満たされ、反復経口毒性に関する全身無毒性量 (NOAEL_{sys}) を導出できるものと考えられる。

数種類の実験動物を用いて、様々な (亜急性から慢性) 曝露期間設定でメテナミンの反復経口投与 (強制経口投与、混餌投与もしくは飲水投与) 試験が行われているが、特定の器官への毒性は報告されていない。

動物を用いた試験から導かれた、様々な曝露期間におけるメテナミンの NOAEL_{sys} 値を、Table 4.5 にまとめて示す。

Table 4.5: Summary table: NOAEL_{sys} values for methenamine derived from oral toxicity studies in experimental animals

Species/strain (m/f)	Exposure route	Exposure duration, frequency	NOAEL _{sys} for relevant non-neoplastic effects	Reference
Rat/BD (cPah) (5m/5f)	gavage	90 days daily	m: 1280 mg/kg bw f: 1780 mg/kg bw/d	Brendel 1964
Rat/BD (cPah) (15m/15f)	gavage	333 days daily	m: 1130 mg/kg bw/d f: 1570 mg/kg bw	Brendel 1964
Rat/Wistar (16m/16f)	feed	Lifespan daily	m/f: 100 mg/kg bw/d	Natvig et al. 1971
Rat/Sprague-Dawley (15m/15f)	drinking water	50 weeks 5 d/wk	m: 80 mg/kg bw/d f: 100 mg/kg bw/d	Lijinsky and Taylor 1977
Rat/Wistar (48m/48f)	drinking water	104 weeks daily	m: 2000 mg/kg bw/d f: 2500 mg/kg bw/d	Della Porta et al. 1968
Mouse/CTM (96/102)	drinking water	60 weeks daily	m/f: 2500 mg/kg bw	Della Porta et al. 1968
Mouse/SWR/Dp (45m/30f)	drinking water	60 weeks daily	m/f: 2500 mg/kg bw	Della Porta et al. 1968
Mouse/SWR/Dp; C3Hf (30m/63f)	drinking water	60 weeks daily	m/f: 2500 mg/kg bw	Della Porta et al. 1968
Cat/strain not specified (2m/3f)	feed	lifespan daily	m/f: 60.65 mg/kg bw/d	Kewitz 1966, unpublished report

m: male; f: female; NOAEL_{sys}: No observed adverse effect level for systemic effects

ラットにおいて有害影響を引き起こさない最低用量は、Sprague-Dawley ラットにメテナミンを飲水投与した、慢性経口投与試験データから導出できた。メテナミンの設定投与量は、0.1% (雄で 80 mg/kg bw/日、雌で 100 mg/kg bw/日に相当) だけであったが、この用量で、体重増加量、行動、肉眼的所見ならびに顕微鏡学的所見に影響は認められなかった (Lijinsky

and Taylor, 1977)。

50 週間(飲水)経口投与/Sprague-Dawley ラット

NOAEL_{sys} 雄で 80 mg/kg bw/日および

雌で 100 mg/kg bw/日 (Lijinsky and Taylor, 1977)

Winster ラットを用いて、上述の試験と条件設定や質が同等で、さらに長期の飲水投与試験が行われており、メテナミンが、雄に対しては 2 mg/kg bw/日、雌に対しては 2.5 mg/kg/bw/日の用量で、104 週間投与された。供試ラットは、この投与に対し、有害影響を示すことなく耐忍した。一般行動や主要器官において、毒性影響の所見は全く認められなかった (Della Porta et al., 1968)。

104 週間(飲水)経口投与/Winster ラット

NOAEL_{sys} 雄で 2 g/kg bw/日および

雌で 2.5 g/kg bw/日 (Della Porta et al., 1968)

Winster ラットを用いた生涯混餌投与試験では、設定用量は 1 段階(0.16%、雌雄とも約 100 mg/kg bw/日に相当)のみであったが、対照群と投与群との間で、体重、臓器重量、病理組織学的所見、寿命、死因に関して、有意な差は認められなかった (Natvig et al., 1971)。

104 週間(飲水)経口投与/Winster ラット

NOAEL_{sys} 雌雄で 100 mg/kg bw/日 (Natvig et al., 1971)

BD (cPah)ラットを用いた経口投与試験では、雄に対して約 1130 mg/kg bw/日、雌に対して 1570 mg/kg bw/日の用量で 333 日間メテナミンが投与されたが、投与群と対照群との間で、腫瘍臓器の肉眼的病変に関して、有意な差は認められなかった (Brendel, 1964)。

333 日間(強制)経口投与/ BD (cPah)ラット

NOAEL_{sys} 雄で 1130 mg/kg bw/日および

雌で 1570 mg/kg bw/日 (Brendel, 1964)

雌雄の CTM 系マウス、SWR/Dp 系マウスおよび C3Hf 系マウスを用いた経口毒性試験では、

メテナミンが 60 週間飲水投与され、続いて非投与期間が設けられたが、2.5 g/kg bw/日の用量ではメテナミンに関連した影響は認められなかった (Della Porta et al., 1968)。

60 週間(飲水)経口投与/CTM、SWR/Dp および C3Hf マウス

NOAEL_{sys} 2.5 g/kg bw/日 (Della Porta et al., 1968)

雌雄のネコ(系統不詳)に、メテナミンが 60.65 mg/kg bw/日の用量で、最大 2 年間混餌投与されたが、摂餌量、体重増加量、ないしは行動において、投与に関連した影響は認められなかった (Kewitz, 1966, 未公表報告)。

106 週間(混餌)経口投与/ネコ(系統不詳)

NOAEL_{sys} 60.65 mg/kg bw/日 (Kewitz, 1966, 未公表報告)

経皮曝露

メテナミンへの反復経皮曝露による毒性影響を評価するためのデータは限られている。Zondlo(1992)は、COLIPA(1989)が着手した、ウサギへのメテナミンの経皮投与による反復投与毒性試験について、引用している。この試験の詳細な報告書は提示されていない。データは概要の形で提示されているだけである。ウサギにおけるこの亜慢性経皮毒性試験では、0.20%メテナミン水溶液(1.3 mg/kg bw/日に相当)が用いられたが、全身性影響や局所的影響は全く認められなかった。

6 週間経皮投与(1 週間に 5 日)/ウサギ(系統不詳)

NOAEL_{sys} 1.3 mg/kg bw/日 (COLIPA, 1989、Zondlo による引用, 1992)

吸入

反復吸入曝露による毒性を評価するための試験データは得られなかった。

ヒトにおけるデータ:

ヒトでは再発性泌尿器感染症の治療や防止のため、メテナミンの長期投与が行われているが、2~4 g/日の投与量では、有害反応や合併症を生じないことが知られている (Goodman and

る。試験可能であった最高濃度の 10 mmol/L で、7%の細胞に異常(ギャップは含まない)が誘発された(対照培養細胞では 2%)。高濃度側では、強い細胞毒性が示された。S-9 mix を用いずに、試験は 1 回しか行われていない。同じ文献で、姉妹染色分体交換(SCE)の軽微な増加が、V79 細胞を 10 ないしは 50 mmol/L のメテナミンで処置した場合に認められたことが記載されている。

HeLa 細胞を用いた染色体異常試験では、報告内容が乏しいが、1 mmol/L の濃度まで陰性であり、高濃度では強い細胞毒性が生じたことが示されている(Baldermann et al., 1967)。S9 を使用したか否かについての情報は提示されていない。

Dooley et al.(1995)は、詳細データを伴わない要約の中で、メテナミンに関するマウスリンフォーマ試験を試験系にホルムアルデヒド脱水素酵素と NAD⁺を添加して行ったところ、陰性であったと報告している。

哺乳動物を用いた *in vivo* 試験

マウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験が 2 件行われており、陰性結果を得ている(Vujosevic et al. 1986)。一方の *in vivo* 染色体異常試験では、618 mg/kg(LD₅₀ 値の 3 分の 1 に相当)までの用量の単回経口投与で陰性結果が得られている。もう一方の *in vivo* 染色体異常試験では、反復投与で陰性結果が得られている。618 mg/kg までの用量で、24 時間おきに 5 回投与され、最終投与の 6 時間後に試料採取を行なった。臨床症状や細胞毒性影響についての情報は、著者から提示されていない。しかし、入手された毒性動態学的データから、メテナミンは上記試験の対象器官に達することができ、対象器官は曝露され得ると結論することができる(4.1.2.1 項参照)。

マウスを用いた優性致死試験で、10000 mg/kg までのメテナミンの単回腹腔内投与では、陰性結果が得られている。2 回目のテストでは、25000 mg/kg(最大耐容量)が経口投与されたが、胚生存率が対照群よりも被投与群の方が高かったため、妥当とは言えない(Baldermann et al., 1967)。陽性対照物質を投与される群は設けられていなかった。

結論:

メテナミンは、細菌を用いた遺伝子突然変異試験では、極端に高い濃度で弱い陽性を示し、*in vitro* 染色体異常試験でも弱い陽性を示した。これらの陽性所見から、メテナミンは、培養された細菌や哺乳動物細胞に対して、弱い変異原性を持つものと思われる。*In vivo* 染色体異常試験や優性致死試験で陰性であったことから、この変異原性は、生殖細胞に対して

は発揮されそうもないことが示唆される。

4.1.2.9 発がん性

動物における試験

実験動物における発がん性試験データは、経口、吸入、経皮投与に関する現行の発がん性試験の基準に準拠したものからは得られていない。いくつかの文献で、メテナミンの生涯にわたる投与が、新生物の発生や実験動物の寿命、もしくは他の主要な問題に関して、どのような影響をもたらすかを見極めるために行われた、長期/生涯試験のことが考察されている。採り上げられた試験の手法は、一般的に受け入れられている科学水準に沿ったものであるが、公にされているガイドラインとはいくつかの点で異なっている。重要な相違点は、試験群の規模、1段階だけの設定用量、臓器重量評価の範囲、および組織病理学的検討に関して見受けられる。それでも、提示されているデータは、メテナミンの発がん性を推し量るのに有用であると考えられる。実験動物を用いた長期経口投与試験では、2500 mg/kg bw/日という高用量で、メテナミンが長期にわたりラットやマウスに投与されているが、発がん活性の陽性所見は得られていない。

ラットやマウスにおけるいくつかの長期経口投与試験(強制投与、混餌投与もしくは飲水投与)については、4.1.2.6 項で報告してある(試験設定・手法・条件についてはそちらを参照されたし)。

経口

強制経口投与試験(ラット)

333 日投与試験

雌雄各 15 匹の BD (cPah)ラットに、総量 95 g のメテナミン(純度不明)が 333 日間で投与された。雄の平均体重を 250 g、雌の平均体重を 180 g とすると、メテナミンの平均用量は、雄に対しては約 1130 mg/kg bw/日、雌に対しては約 1570 mg/kg bw/日であった。様々な程度で被毛の黄橙色化が観察された以外は、雌雄とも、臓器の鏡検所見や体重増加量について、投与群と対照群との間で差異は認められなかった。死亡した動物や試験終了時に屠殺した動物についても、投与に関連した臓器変化や腫瘍は認められなかった(Brendel, 1964)。

混餌投与試験(ラット)

生涯試験

メテナミンを生涯にわたって摂取させた場合の影響を調べるため、雌雄各 16 匹の Wistar ラットに、離乳時(2 ヶ月齢)から自然死に至るまで、0 もしくは 0.16%のメテナミンを含む標準飼料を与えた(雄の体重が 420 g、雌の体重が 280 g であり、市販品等級のメテナミンの 1 日消費量が雄で 42 mg、雌で 29 mg であったことに基づくと、雌雄とも用量は約 100 mg/kg bw/日に相当)。一般健康状態、行動、筋肉活動(回し車で試験開始後 1、3、7 および 14 ヶ月後にテスト)を観察したが、対照群と投与群との間に有意な差異は認められなかった。試験を通じて、摂餌量や体重増加量は、対照群、投与群とも同等であった。相対臓器重量や平均寿命にも有意差は無かった。試験を通じて、投与群における死亡の原因は、対応する対照群における死亡の原因と同様であった。約 100 mg/kg bw/日の投与を受けていた雌雄のラットに、メテナミン誘発性の病変や発がん性の影響は認められなかった。メテナミン投与群における腫瘍発生率は、対照群で観察された発生率より高いということはない(Natvig et al., 1971)。

飲水投与試験(ラットおよびマウス)

様々な系統のラットやマウスで、飲水投与試験が行われている。これらの試験の目的は、1 年以上にわたり飲水投与した場合の、メテナミンの潜在的な発がん性を見極めることである。メテナミン(市販等級)が、実験動物に対し、最長 104 週間にわたり投与された。さらに、両動物種の雌雄について、引き続き、様々な投与休止期間にわたり(例えば自然死に至るまで)観察を行った。

ラット

50 週間投与

雌雄各 15 匹の 8~10 週齢の Sprague-Dawley ラット 2 群に、メテナミンが 0.1%の濃度で飲水投与された。一方の群には、メテナミンに加えて、0.2%亜硝酸ナトリウムが、50 週間、週 5 日で与えられた。被験動物に対し、その後、寿命が尽きるまで、もしくは瀕死状態になったため屠殺されるまで、観察が行われた。各動物は、50 週間にわたり、合計 5 g のメテナミン投与を受けたことになる(雄の体重が 250 g、雌の体重が 200 g であったことに基づくと、雄では約 80 mg/kg bw/日、雌では 100 mg/kg bw/日に相当)。生存率に有意差は無く、腫瘍がメテナミン単独で、あるいは亜硝酸塩との組み合わせで誘発されることはなかった(Lijinsky and Taylor, 1977)。

104 週間投与

各群雌雄 48 匹ずつの非近交系 Wistar ラット(10 週齢)に、メテナミンが 104 週間、0 または 1.0%の濃度で飲水投与された(摂取量は、雄で 2.0~1.5 g/kg bw/日、雌で 2.5~2.0 g/kg bw/日と算出された)。投与期間後、ラットの寿命が尽きるまで、観察が行われた。摂水量や体重増加量について、投与群と対照群との間に差異は認められなかった。2 年目の終わりの時点で、生涯観察下にあったメテナミン投与群や非投与対照群の動物の生存率は、84%であった。肉眼的および鏡検的所見の発生率、重篤度および分布に、投与群と対照群との間で差異は認められなかった。また、観察された腫瘍の発生率やラットで観察された腫瘍のタイプは、メテナミン投与群と対照群とで同様であった。腫瘍を持たない個体の割合は、メテナミン投与群の方が、対照群よりも高かった。結論としては、濃度 1.0%のメテナミンを非近交系 Wistar ラットに長期間飲水投与させても、腫瘍性変化は示されなかった(Della Porta et al., 1968)。

マウス

30 もしくは 60 週間投与

長期発がん性試験が、10 週齢の非近交系 CTM マウス、5 週齢の近交系 C3hf/Dp マウスおよび 7 週齢の SWR/Dp マウスを用いて、実施されている。これらの系統の雌雄からなるマウスの群に、30 週間もしくは 60 週間、メテナミンが 0、0.5、1.0、または 5.0%の濃度で飲水投与された。これらの試験におけるメテナミンの投与日程およびマウス群の規模については、4.1.2.6 項および Table 4.4 に記載した試験の情報から得られる。メテナミン投与を終えた後、最長で 100 週齢になるまでの非投与期間、マウスの観察が行われた。

摂水量や体重増加量は、試験を通じて、コントロール群もメテナミン投与群も同様であった。しかし、12.5 g/kg bw/日の投与を 30 週間受けた CTM マウスでは、成長率と生存率に軽微な減少がみられた。軽微な成長遅延は、2.5 g/kg bw/日のメテナミン投与を受けた SWR マウスでも認められた。悪性リンパ腫や白血病、乳がん、肺腺腫、肝がん、肺血管腫およびハーダー腺腫瘍の発生率は、メテナミン投与群および対照群とも同等であった。腫瘍の総発生率も、メテナミン投与群と非投与群との間に有意差を認めなかった。腫瘍を持たない個体の割合は、すべての系統の群で、わずかな差異が認められた。総括すると、マウスを用いた試験では、メテナミン投与群と対照群との間に、腫瘍の総発生率に有意差は認められなかった(Della Porta et al., 1968)。

経皮

データは得られていない。

吸入

データは得られていない。

他の投与経路**皮下注射(ラットおよびマウス)**

雄 39 匹、雌 44 匹からなる非近交系 CTM マウス乳仔の群と、雌雄各 20 匹の非近交系 Wistar ラットの群に、10 日齢から始めて 5 日おきに、メテナミン(市販品等級)の 30%水溶液を反復的に皮下注射して投与した。ラットやマウスはそれぞれ、総量で 25 g/kg (50 mg/kg bw/日に相当)のメテナミンを皮下投与された。投与終了後、全ての個体について、寿命が尽きるまで観察が行われた。成長、死亡率、平均寿命および病理組織学的所見に関して、メテナミン投与に関連した変化は認められなかった。腫瘍のタイプや発生率についても、群間で差異は認められなかった (Della Porta et al., 1968)。

実験動物における長期および生涯曝露での発がん性データの要約

メテナミンに関する既存の長期/生涯投与試験は、発がん性や慢性毒性と発がん性を組み合わせた試験に関するガイドライン (EEC methods, B.32, B.33) によって示されている様な、現行の試験手順に沿ったものではない。しかし、メテナミンの発がん性について、様々な系統のラットやマウスを用いた多くの長期経口投与試験が行われている。総括的に言うと、これらの試験結果からは、2.5 g/kg bw/日の用量までメテナミンを投与しても、実験動物に発がん性は示されなかった (Brendel, 1964; Natvig et al., 1971; Della Porta, 1968; Lijinsky and Taylor, 1977)。

In vitro データ:**細胞形質転換試験**

マイコプラズマ感染の無い新生仔ハムスター腎(BHK)細胞を用いた細胞形質転換試験が行われ、メテナミン(市販品等級)の発がん性が調べられている。この試験は、Styles 法に従って実施された。滅菌蒸留水を溶媒および陰性対照として使用した。試験は代謝活性系の存在下で行われたが、メテナミンの毒性および形質転換活性は、代謝活性化の影響を受けなかった。最初の試験では、メテナミンの濃度範囲は、0.025~250 µg/mL であった。形質転換を受けた細胞のコロニー数が用量依存的に増加し、僅かな毒性影響が観察された。その後、濃度範囲を 1~10000 µg/mL に高めて試験が行われた。処置を受けた培養細胞を非曝露培養細胞と比較すると、最高濃度で生残したのは 80%であった。形質転換した細胞数に、用量依存性の有意な増加が認められた。形質転換活性は、毒性が示されなかった濃度や非常に弱い毒性が示された濃度で認められた(Plesner and Hansen, 1983)。

細胞形質転換試験の要約

BHK-21/cl.13 細胞を用いた Styles 法による細胞形質転換試験で、形質転換率の上昇が、1000 µg/mL のメテナミンへの曝露で観察された。しかし、この試験系は妥当性が確認されておらず、また、技法も十分に記載されていない(Plesner and Hansen, 1983)。

ヒトにおけるデータ:**調査データ**

発がん性が疑われるいくつかの化学物質(ホルムアルデヒド、アンモニア、シアン化物、カーボンブラック、アスベスト、ベンゼン、様々な多環式芳香族炭化水素など)の混合物への職業曝露を受けたヒトについて、健康や死亡に関する調査が行われており、メテナミンも含まれていた。調査の質が不十分であるため、得られた調査データから、ヒトにおけるがんと特定の化学物質との因果関係について結論を導くことはできない。従業員は一般に、鉄鋼業、タイヤ製造業、ゴム製造業に携わっており、通常、化学物質混合物に含まれるメテナミンに曝露されていた。したがって、従業員で観察された腫瘍発生率の増加の原因を、メテナミンへの曝露に特定することはできなかった。

あるコホート調査で、少なくとも 5 年間ゴム工場に勤務し、他のいくつかの化合物と一緒に

にメテナミンへの曝露を受けていた、13570名の白人男性従業員について、36年間(1940～1976年)の追跡調査が実施されている。それらの化合物の中で、ゴム製造過程で抗酸化剤や反応促進剤として使用されるいくつかについて、発がん性が疑われている。死亡率について、米国の白人男性の標準値と比較が行われた。がんによる死亡率についても、その工場の様々な場所の従業員との間で比較が行われた。特定のがんについての例数(実例数/予測例数)の過剰が、特定の勤務場所の従業員の間で認められ、特定の勤務場所に対して相関していた。予測例数の算出は、明らかに影響を受ける場所で働いていない10000人超から12545人へのぼる従業員に関する、年齢別の罹患率および死亡率に基づいて行われた。調査対象のコホート群は、全般的に、数百人の従業員からなっていた(職場、考慮に挙げられた部署および雇用期間に応じて、約250～2000人)。特定の曝露事例がモニターされたり記録されたりすることは無く、がんの発生率と因果関係を示していることもなかった。ほとんどすべての腫瘍のタイプに関して、5年以上という雇用期間でみた場合、一定の勤務場所との明らかな関連性が認められた。特に次のような結果が得られている(特定の勤務場所の従業員における特定のがんの例数; 実例数/予想例数)。胃腸: ゴム製造(30/14.1); 肺: タイヤ硬化(31/14.1), 燃料タンクや解氷剤(46/29.1); 膀胱: 化学プラント(6/2.4), タイヤ組立(8/3.2); 皮膚がん: タイヤ組立て部品(12/1.9); 脳腫瘍: タイヤ組立て部品(8/2.0); リンパ系がん: タイヤ組立(8/3.2); 白血病: 樹脂成形(8/2.2), タイヤ硬化(8/2.6), タイヤ組立(12/17.5), 昇降機(4/1.4), チューブ(4/1.6), ゴム素材(4/1.1)。職場環境の複雑性のため、ゴム工場の従業員におけるがん罹患率の増加と特定の勤務場所との明らかな関連性を、特定の化学物質への曝露との相関として捉えることはできなかった。したがって、主因となる化合物を特定することはできなかった(Monson and Fine, 1978)。

米国国立がん研究所/米国ホルムアルデヒド研究所(NCI/NIH)が共同で行ったコホート調査により提示された、白人従業員の約20067例へのぼる個人データ票(1979年末まで)に基づいて、後向き評価が行われた。この評価では、以前に行われた主要な手法を用いて、雇用期間が1年以上の従業員のデータだけについて、再度分析した。そのような従業員は、集団全体の63.5%(12743名)であり、この調査において確認された肺がん死亡例(242例)の66.5%が、その従業員群に由来していた。これらの死亡例は10施設にわたって認められた。特別なプログラム(OCMAP分析ソフトウェア)を用いて、このコホート群における白人男性の肺がん罹患率を、施設、年齢、勤務日程、および、いくつかの時間依存的なホルムアルデヒドへの曝露(例えば、アンモニア、抗酸化剤、アスベスト、カーボンブラック、染料/色素、メテナミン、メラミン、微粒子、フェノール、可塑剤、もしくは尿素化合物との共曝露、および、抗酸化剤、メテナミン、メラミン、フェノールと尿素/尿素化合物が関係する複合共曝露といった、12の主要な共曝露が存在するホルムアルデヒドへの曝露)を受ける仕事の種類を考慮して分析した。このようにコホートを細分化して行った分析により、以前行われたNCI/NIHのコホートデータの分析結果が、肺がんリスクとホルムアルデヒドへ累積曝露(上述と同様

のいくつかの共曝露が存在する)との間で有意な正の関係が認められた点において裏付けられた。しかし、これらのデータ分析に基づいても、ヒトにおけるメテナミンへの職業曝露と肺がんリスクとの因果関係を結びつけることはできなかった(Marsh et al., 1992)。

別の調査では、鑄造業における成形工程に関連する慢性的な健康への影響の可能性が調べられた(Hansen, 1991)。この工程では、メテナミンに加え、一酸化炭素、窒素酸化物、アンモニア、アミン類、アルデヒド類、フェノール類、ベンゼン、安息香酸、クレゾール類、メタン、エチレン、アセチレン、および様々な多環式芳香族炭化水素など、他の化合物にも曝露される。この調査では、成形工程に携わる 632 人の男性をコホートとして、原因が特定できる死亡例に関し、10 年間の追跡が行われた。熟練従業員からなる別のコホートとの比較が実施された。成形工程従業員においてがんによる死亡率の増加が認められ(標準化死亡率 152、95%信頼区間で 100~221)、それは主として膀胱がんによる死亡率の過剰な増加(標準化死亡率 896、95%信頼区間で 329~1949)によるものであった。膀胱がんの原因物質が成形過程のどこかで生成されている可能性が示唆された。さらに、鑄造作業環境におけるフェノール類、クレゾール類、およびアルデヒド類が発がんプロモーターとして働くことが報告されている。従業員は通常、メテナミンを含むいくつかの化学物質の混合物に曝露されていたため、作業環境でこのような混合物に曝露されていた従業員における観察結果を、明確にメテナミンへの曝露によるものとすることはできなかった。したがって、メテナミンやいくつかの他の化合物や粒子への曝露と発がんとの間の因果関係に関して、結論を導くことはできない。

労働者における疫学的調査の要約

ヒトにおける、メテナミンだけへの長期職業曝露データは得られていない。金属鑄造業、タイヤ産業およびゴム産業の従業員は、メテナミンを含む化学物質の混合物に曝露されていた。実際の職業曝露の評価における重要な詳細データ(生じ得る曝露や接触の頻度や器官など)や、曝露を受けた従業員から得られる血液、尿、呼気、もしくは他の生物学的媒体中のメテナミン濃度の測定値が無いことから、それら従業員において観察された影響をメテナミンだけに関連付けることはできない。しかし、金属鑄造業、タイヤ産業およびゴム産業の従業員の健康調査から、主として肺がんや膀胱がんの過度の例数増加により、がんによる死亡率が増加していることが明らかとなった。メテナミンは労働者が曝露される混合物中の化合物の 1 つであるため、これら労働者におけるがん死亡率の増加が、特にメテナミンへの曝露と関係していると断言することはできない。ゴム製造や、金属鑄造業務の仮定で使用されるいくつかの化合物が、発がん物質として疑われる。

したがって、入手し得た上述のデータや死亡率調査の情報は、ヒトにおけるメテナミンへ

の職業曝露と発がんとの因果関係を十分に証明するものではなかった。

治療を目的とした使用

メテナミンは、ヒトの再発性尿路感染症に対する長期治療や予防のために使用されており、その使用実績から、2~4 g/日程度の用量では、有害反応や合併症を生じることは無いことが知られている (Goodman and Gilman, 1975; Martindale, 2005)。有害作用については、メテナミンやその塩を投薬された患者の 3.5%未満でしか報告されていない(詳細は 4.1.2.6 項参照)。メテナミンを薬剤として多量に使用した場合の、ヒトにおける尿路の腫瘍発生に関する情報は得られていない。

変異原性データに基づく懸念

メテナミンは、細菌を用いた遺伝子変異原性試験や染色体異常試験で、高濃度において弱い陽性を示した。これらの陽性結果のため、メテナミンは細菌や培養哺乳類細胞に対して弱い変異原性を有するものと思われる。*In vivo* 染色体異常試験や優性致死試験では陰性であったため、変異原性は *in vivo* では発揮されそうもないことが示された。

他の情報

4.1.2.1 項で記載したように、ホルムアルデヒドはメテナミンが加水分解により開裂されて生成するが、その生成は pH の酸性度に大きく左右される。したがって、ホルムアルデヒドの生成は、胃の pH が酸性であるため、経口投与の場合にのみ重要であり、生成量は、pH の他に胃での滞留時間や胃内容物に左右されるものと考えられる。さらに下部の消化管になると、pH は中世となり、ホルムアルデヒドはほとんど生成されない。ホルムアルデヒドは、メテナミンを治療に用いた場合に、腎臓でも生成されると考えられる。ホルムアルデヒドの遺伝毒性に関しては、ホルムアルデヒドを投与した動物の尿路で腫瘍形成がみられるかどうかを検討されることになると考えられる。

ホルムアルデヒドは、経口摂取された場合、血流に入るとそこで 90 秒以内にギ酸へ転換される。高濃度のギ酸は、肺、腎臓、心臓および能の細胞を急速に壊死する能力がある。ギ酸の半減期は 90 分と報告されている。ギ酸は、腎臓からナトリウム塩として排出されたり、もしくはさらに二酸化炭素と水に酸化される (Pandey et al., 2000 参照)。

ラットへのホルムアルデヒドの投与(200 mg/kg bw)が、対照群と比べると、胃、十二指腸、

回腸および結腸において、小核形成や核異常を誘発することが示された (Migliore et al., 1989)。このような所見は、胃において最も強く現れた。他の消化管部位でも明らかに陽性であったが、影響の強さは、胃から遠のくにつれて減少していった。これらのデータから、ホルムアルデヒドは、投与部位に核の損傷を誘発する(局所的遺伝毒性)だけでなく、より離れた部位に対しても活性を示す可能性が示唆される。

しかし、OECD TG 453 の要件と匹敵する設定で、Wistar ラットを用いて正当に実施された発がん試験では、どの臓器においても腫瘍発生率の増加は認められなかった (Til et al., 1989)。この試験では、雌雄 70 匹が、最長で 2 年間ホルムアルデヒドの飲水投与を受けた。飲み水は、目標摂取用量が、0、5、25 および 125 mg/kg bw/日となるように調製された(平均用量は、雄で 1.2、15 または 82 mg/kg bw/日、雌で 1.8、21 または 109 mg/kg bw/日)。30 を超える器官/組織に関して組織病理学的検査を行った。非腫瘍性影響および腫瘍性影響についてのデータが記録され、さらに血液学、臨床生化学および尿検査に関するパラメータも測定された。

この試験データから、やや酸性を示す生体部位におけるメテナミンの pH 依存性の開裂によって起こるホルムアルデヒドの生成は、発がん性の懸念を生じさせるものではないと結論付けられる。

結論:

目下のところ、ヒトにおけるメテナミンへの曝露とがんの因果関係の存在に関しては、ヒトのデータからは、何も結論的な情報は得られていない。ヒトの健康に関する所見や、金属鑄造業、タイヤ産業ないしはゴム産業に携わり、職業曝露を受けた従業員において、肺がんや膀胱がんで死亡する例数が多いという所見を記載した報告も見受けられる。しかし、これらの後向きあるいは前向き疫学調査の結果は、生産現場や作業工程に存在する化合物の 1 つとしてメテナミンへ曝露されていることから、ヒトにおける発がん性の明確な証拠を示すものではない。なぜならば、従業員は、発がん性を持つと疑われるいくつかの化合物からなる混合物に曝露されていたからである。

実験動物における長期試験や生涯試験では、メテナミンを最高 2.5 g/kg bw/日の高用量で投与しても、ラットやマウスに対する発がん性は認められなかった。

細胞形質転換試験のデータが 1 件得られている。BHK-21/cl.13 細胞を用いた Styles 法による細胞形質転換試験で、形質転換率の上昇が、1000 µg/mL のメテナミンへの曝露で観察された。しかし、この試験系は妥当性が確認されておらず、また、技法も十分に記載されてい

ない。この試験は、メテナミンの発がん性を総括的に評価する上で、有用なものではない。

In vivo 遺伝毒性試験の結果が陰性であったことを考慮すると、メテナミンは実験動物に対して発がん性を有していないものと結論付けられる。

全体的に見て、ヒトに対する発がん性が無いことを示唆する証拠から導かれる結論は、必然的に、職業曝露を受けたヒトを対象とした、健康影響や死亡率に関して入手できた調査で取り上げられた、特定の曝露条件や曝露レベルおよび観察期間に制限される。しかし、2動物種(ラットおよびマウス)を含む実験動物を用いて行われた試験データが入手できており、それによれば、試験の設定範囲内で、高用量のメテナミンの経口投与でも、ラットやマウスで腫瘍は誘発されなかった。現在までのところ、メテナミンに関して得られたデータは不十分であり、危険な物質に関する EEC の分類および表記要件の基準(EEC 指令 2001/59/EEC, 指令 67/548/EEC の Annex VI)に基づいてヒトに対して発がん性有りとすることは、妥当ではない。したがって、メテナミンを発がん物質として分類したり表記したりする必要は無い。

4.1.2.10 生殖毒性

動物におけるデータ:

受胎能の障害

メテナミンに関する繁殖試験や受胎能試験で、ガイドラインに合致したものは見当たらなかった。重要性が劣る古い 2 件の試験から、生殖に対する有害性を評価するための、わずかな情報を得ることができる。

生殖に関する 1 件目の試験は、記載内容が貧弱なものであり、Wistar ラットを用いた生涯混餌投与試験の中に組み込まれたものである。この試験では、ラットは 0.16% のメテナミンを含む標準飼料を与えられた(Natvig et al., 1971)。曝露群は、約 100 mg/kg bw/日の量でメテナミンを消費したことになる。曝露の 3 ヶ月後、16 匹の雄と 16 匹の雌を近親交配させた。そこで生まれた F1 世代の雌雄各 16 匹を、離乳時から、親に与えられたものと同じ餌で飼養した。数個のパラメータについてしか評価されておらず、結果のデータは乏しいものであった。報告によれば、対照群と比べて、一腹当たりの産仔数に差異は認められず、また、F1 世代に関しても、7、15 および 18 週齢時に測定した平均体重や、18 週齢で試験を終えた時点で評価した相対臓器重量(肝臓、腎臓、副腎、生殖腺)に、差異は認められなかった。

もう 1 件は、Wistar ラットを用いて経胎盤毒性や発がん性を調べた試験(Della Porta et al., 1970)で、2 つの独立した試行が為され、メテナミンへの飲水投与曝露による、1 世代ないしは連続した 3 世代に対する影響が追跡調査された。

第 1 の試行では、雌 12 匹および雄 6 匹に対し、交配前の 2 週間、1%の濃度のメテナミンが飲水投与された(摂取量は、雄で約 1.5~2 g/kg bw/日、雌で約 2~2.5 g/kg bw/日)。雌に対しては、妊娠期間や授乳期間にも投与が続けられた。投与を受けずに同様に飼養された雌 12 匹と雄 6 匹を対照群とした。交配の 15~30 日後、投与群の雌 11 匹と対照群の雌 11 匹が妊娠し、それぞれ 110 匹と 118 匹の仔動物を出産した。出産後、投与群および対照群の仔動物から、1 腹につき 8 匹を選抜した(投与群では雄 47 匹、雌 38 匹、対照群では雄 37 匹、雌 46 匹)。これらの仔動物が離乳して出生後 32 日となった時点で、雌雄各 24 匹に対し、1%メテナミンの飲水投与を始め、20 週齢になるまで続けた。投与群の雄では出生後 9 週まで、投与群の雌では出生後 20 週まで、対照群よりも有意に低体重であった。ただし、離乳後に体重測定を開始した時点で、投与群の仔動物の体重は、既に対照群の仔動物の体重より軽く、成長不足はもともと存在していたことが示されている。投薬後 2 週間の観察期間の後に行った臓器重量測定や肉眼検査および鏡検では、投与群と対照群との間に差異は全く認められなかった。

第 2 の試行では、連続 3 世代のラットに 1%の濃度のメテナミンが飲水投与され、F1 および F2 世代に対しては 40 週齢まで、F3 世代に対しては 20 週齢まで続けられた。その後、全群について、最長 130 週まで、生涯にわたり観察を続けた。親動物(F0 世代)の群は、雄 1 匹と雌 2 匹からなり、交配前の 4 週間、1%の濃度のメテナミンが飲水投与された。雌に対する投与は、2 腹のそれぞれ 10 匹の仔動物が離乳するまで続けられた。F1 世代の群は、雄 13 匹と雌 7 匹であった。それらの雌は、同群の 3 匹の雄と交配させた。1 匹の雌が分娩中に死亡したが、残りの 6 匹は全部で 36 匹の仔動物を出産し、そのうちの 10 匹は授乳期間中に死亡した。その結果、F2 群は、雄 15 匹と雌 11 匹となった。これらの雌は同群の 4 匹の雄と交配され、合計で 99 匹の仔動物を出産したが、そのうちの雌雄各 12 匹だけをさらに飼養し、F3 世代を得た。雌 5 匹の追加の群を設け、交配期から授乳期にかけて 2%メテナミンの飲水投与を行った。これらの雌からは 49 匹の仔動物が生まれ、そのうち雌雄各 16 匹に対して、2%メテナミンの飲水投与が 50 週間続けられた。全群について、2 年間にわたる観察が続けられた。飼養されたどの仔世代も、投与によって生存率に影響を受けることはなかった。また、体重についても、対照群と投与群との間で有意な差は認められなかった。この試験は、発がん性を調べることに主眼が置かれていたため、これ以上、生殖の評価項目に関する詳細な情報は得られなかった。

発生・発達毒性

発生・発達毒性については、得られた情報はわずかしかない。メテナミンに関する発生・発達毒性試験で、ガイドラインに合致したものは見当たらない。

ラットでの試験用に改良したスクリーニングアッセイ (Chernoff-Kavlock 法) の検証において (Wickramaratne, 1987)、メテナミンを用いた試験が行われている。1 群雌 9 匹のラットに、妊娠 7 日～17 日の間、1000 mg/kg bw/日 (強制) 経口投与された。同時対照群と比べ、投与群では体重増加量の減少が観察された。5 匹の雌親では、対照群と比べても、1 腹当たりの平均産仔数、仔動物の生存率および出生後の体重増加量に、差異は認められなかった。しかし、仔動物の評価をすることができた雌親の数が少なく、妊娠徴候があった 9 匹の雌親のうち、5 匹でしか出産がなかったことに関して、この試験の中ではそれを説明する検討がなされておらず、情報も提示されていない。

メテナミンによる影響については、ビーグル犬を用いた試験でも調べられている (Hurni and Ohder, 1973)。供給元や純度が不明な市販品等級のメテナミンを、600 もしくは 1250 ppm の濃度 (15 もしくは 31 mg/kg bw/日に相当) で、交配の 4 日後から 56 日まで混餌投与した。交配させた対照群の 11 匹の雌親のうち、9 匹について、妊娠が判明し、出産に至った。交配させた 15 mg/kg 群の 9 匹の雌親のうち、8 匹について、妊娠が判明し、出産に至った。交配させた 30 mg/kg 群の 10 匹の雌親のうち、9 匹について、妊娠が判明した。この群の 1 匹の妊娠雌親は、けんかでひどいけがを負ったため、除外せざるを得なくなった。このため、この群からは、8 腹だけが得られた。メテナミンの毒性影響は、ホルムアルデヒド (FA) が遊離されることによると考えられているため、さらに、2 つの用量 (125 および 375 ppm) のホルムアルデヒド投与群を設けた。雌親の体重測定を、妊娠期間と授乳期間にわたり、週ごとに行った。仔動物については、出生時と、以降は週 2 回ずつ、体重測定を行った。出生直後と 8 週間後に、仔動物の肉眼的欠陥について検査を実施した。死産仔や、離乳前に死亡した仔動物については、解剖を行い、内部異常や骨格異常を調べた。どちらの用量での投与も、妊娠率、平均妊娠期間、1 腹当たりの平均産仔数、雌親の体重増加量に対して影響を及ぼすことはなかった。雌親の体重は、全ての群で妊娠期間中通常どおりの増加を示し、妊娠期間にも投与による影響は認められなかった。1 腹当たりの平均産仔数は、全ての群で正常であった (対照群で 6.7、FA 125 ppm 群で 5.4、FA 375 ppm 群で 7.1、メテナミン 600 ppm 群で 6.3、メテナミン 1250 ppm 群で 7.0 匹)。高用量のメテナミン投与を受けた群では、死産仔の割合が他の群より高かったが、これは、ある 1 腹から生まれた 9 匹のうち、生きて産まれたのが 2 匹だけだったことによる。いずれの死産仔についても、骨格異常や奇形は観察されなかった。生後 1 ヶ月の間は、高用量のメテナミン投与を受けた群で、死亡率の増加とともに、生育遅延が認められた (データは提示されていない)。同じ群で、離乳までの生残率が、他群よりも低かった (データは提示されていない)。それ以降も観察が続け

られたイヌの全てで、行動、外観、活動性および筋肉協調運動性は正常であった。最長 9 ヶ月間の観察をうけたイヌについて、他の様々な調査のため、最終的に屠殺して解剖を行った。奇形は認められなかった。繁殖施設に移動された 18 匹のイヌについては、2 年近く観察が続けられた。これらの成犬およびその仔動物に、生理学的異常や骨格異常、生殖障害の徴候は、全く認められなかった。イヌを用いたこの試験における、発生毒性に関する NOAEL は、15 mg/kg bw/日である。

ニワトリ胚を用いた試験が行われている (Korhonen et al., 1983a, b)。3 日齢の胚に対し、卵 1 個当たり 0.25 mg の用量のメテナミンを、内卵殻膜への滴下により卵内適用した。溶媒対照で見られた結果を凌ぐ様な影響は、全く認められなかった。

他の情報

メテナミンの毒性学的側面に関し、いくつかのレビューにおいて、この評価が行われた時点では(完全に)公表されていない、上記以外の試験が言及されている。元データの提供を依頼したが、もはや入手不能である。したがって、それらの試験については、メテナミンの有害性評価において考慮に入れられることはないと思われる。

ヒトにおけるデータ:

馬尿酸メテナミンの錠剤を健康なボランティアに 1 g の用量で単回経口投与し、メテナミンの薬物動態を調べた臨床試験の中で、分娩中の妊婦における経胎盤移行や授乳中の母親における乳汁移行についても調べられた (Allgen et al., 1979)。メテナミンが胎盤関門を通過することが判明した。臍帯血漿中の濃度は、母体血漿中の濃度と比べると、初期には低かったが、4 時間後には母体血漿中の濃度に達した。羊水中では、メテナミンの濃度は低く、母体血漿中濃度や臍帯血漿中濃度との相関性を示すことなく変動した。投与 5 時間後に母乳を分析したところ、メテナミンの濃度は、母体血漿中の濃度と同等であった。毎回の授乳時に子供が摂取するメテナミンの量を算出したところ、成人に対して通常治療に用いられる量(5~10 mg/kg bw) よりもはるかに低量であった。

オーストラリアのある診療所で、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 年にわたる計画的な試験投与が行われた (Furness et al., 1974)。特に目的とされたのは、妊娠に関する多くのパラメータに対して、疾病やメテナミン塩を用いた治療が及ぼす影響を調べることであった。それら 206 名の患者は、3 つの治療群に振り分けられた。すなわち、(i) 治療を施さない 67 名、(ii) 1 日に 2 g の馬尿酸メテナミン投与を受ける 70 名、および(iii) 1

日に 4 g の馬尿酸メテナミン投与を受ける 69 名である。平均出生時体重や妊娠期間は、対照群と差異が無かった。投与群における流産、子宮内胎児死亡および胎児異常の例数は、一般集団と比べても差異は無かった。著者によると、未熟児、胎児異常および死亡率の増加にも、また、出生時体重の減少にも、統計学的有意差は認められていない。

1985 年から 1992 年にかけて、米国ミシガン州メディケイト受給者について調査が行われ、その中には 229101 件の妊娠事例が含まれており、209 名の新生児が、妊娠第 1 期に、ヘキサメチレンテトラミンへの曝露を受けていた。重度の先天性欠損症が 9 例あると見込まれたが、重度の先天性欠損症が認められたのは 8 例(3.8%)であった (Briggs et al., 1994)。

妊娠期間の最初の 2 週間、他の 5 種類の薬剤(コレイン酸ナトリウム、フェノールフタレイン、塩酸パパベリン、メチルホマトロピンおよびメントール)と合わせて、キサメチレンテトラミンの投与を受けた 3 人の女性の子供において、先天異常は観察されなかった (Siffel & Czeisel, 1995)。

まとめと結論:

生殖毒性に関する 2 種類の項目については、メテナミンを用いてガイドラインに準拠して行われた試験は見当たらなかった。現在得られているデータは、1 件の発生毒性スクリーニング試験、および、ラットを用いて行われた古い 3 件の単回投与試験とイヌを用いて 2 段階の用量で行われた 1 件の試験から得られたものである。

ラットを用いた混餌投与試験 (Natvig et al., 1971) では、100 mg/kg bw/日の用量では、対象としたパラメータにおいて有意な影響は認められなかった。ラットでの飲水投与試験 (Della Porta et al., 1970) では、1.5~2.5 g/kg bw/日の用量で影響が認められた。この試験の第 1 回目の試行では、離乳後の仔動物において、生育遅延が有意な低体重として現れた。出生時体重および離乳仔の出生後体重増加については、測定されなかった。ただし、離乳後の体重測定を始めた時点で、投与を受けた母親から生まれた仔動物の体重は対照群の仔動物よりも軽く、成長不足は既に存在していたことが示されている。第 2 回目の試行では、メテナミンに曝露された群の離乳仔 (F2 世代) で、出生後の死亡が認められた。この試験では、生殖能力に明確な影響は及ぼされなかった。したがって、1.5~2.5 g/kg bw/日の用量は、発生毒性に関する LOAEL であると思われる。ラットを用いた Chernoff-Kavlock 法による試験 (Wickramaratne, 1987) においては、1 g/kg bw/日の用量(強制経口投与)では、仔動物の生存率や出生後体重への影響は示されなかった。しかし、仔動物の評価をすることができた母動物の数が少なく、妊娠徴候があった 9 匹の雌親のうち、5 匹でしか出産がなかったことに関して、この試験の中ではそれを説明する検討がなされておらず、情報も提示されていない。

ビーグル犬を用いた試験(Hurni and Ohder, 1973)では、15 mg/kg bw/日の用量では、仔動物の発生・発達に何ら有意な影響は及ぼされなかったが、31 mg/kg bw/日の用量では、仔動物の生存率の低下や生育遅延が観察された。

これらの試験はいずれも、それ自体は、生殖毒性に関する正しい有害性評価のための要件を十分に満たしてはいない。報告内容が乏しい、少数の動物しか用いていない、生殖および発生に関するパラメータの調査が不十分である、催奇形性については全く十分に調べられていない、という問題がある。したがって、入手できた試験データの評価は、全ての試験を概括的に捉えることでのみ行うことができる。

ラットを用いた試験で高用量(>1000 mg/kg bw/日)のメテナミン投与についても調べられていることを考慮すると、これらの試験の全体的な情報は、メテナミンが生殖成績・能力に対して明らかに有害な毒性を有するとは考えにくいことを示していると思われる。メテナミンは、ラットの受胎能に悪影響を及ぼす性質を明確に示すことは無かった。高用量でより長期間投与した場合でも、生殖能力は、無処置対照群のものと相違しなかった。したがって、試験データから、1.5~2.5 g/kg bw/日の用量は、受胎能に関する NOAEL であるとみなすことができる。

投与に関連した発生・発達毒性影響が実験動物で認められたが、そのような影響はヒトの場合には観察されなかった。ラット(高用量)とビーグル犬の両方で、出生後の発達期間において、離乳前死亡や出生後発育遅延といった影響が観察された。Natvig et al.の試験(1971)で得られたデータでは、100 mg/kg bw/日という用量が、ラットの発生・発達毒性に関する NOAEL であると考えられる。また、Hurni and Ohder の試験(1973)で得られたデータでは、15 mg/kg bw/日という用量がイヌの発生・発達毒性に関する NOAEL であると考えられる。上述した様に、これらの試験は、規模が小さく、妥当性に疑問の余地がある。発生・発達に対する有害影響の可能性に関するヒトのデータは、妊娠中に投与を受けた女性の調査から得られている。これらの調査では、母親に対し妊娠中に、馬尿酸メテナミンを用いて 2 g/日(メテナミン約 0.9 g に相当)、もしくはマンデル酸メテナミンを用いて 4 g/日(メテナミン約 1.9 g に相当)という用量で治療を施しても(ヒトの体重を 70 kg として計算した場合、メテナミン用量で約 13~27 mg/kg bw/日に相当)、妊娠過程や子供の発達において、メテナミンに関連した異常は認められていない。動物におけるデータの意義が乏しいことを考慮すると、発生・発達に対する有害影響に関して量的なリスク評価を行うに当たっては、ヒトにおいて経験的に得られたデータ(NOAEL 27 mg/kg bw/日)に基づくことが提言される。