化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No. 40

クロロメタン

(別名：塩化メチル**)**

Chloromethane

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：**1-96**

CAS 登録番号：**74-87-3**

2005 年 **5** 月

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先　財団法人　化学物質評価研究機構

委託先　独立行政法人　製品評価技術基盤機構

序　文

目的

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

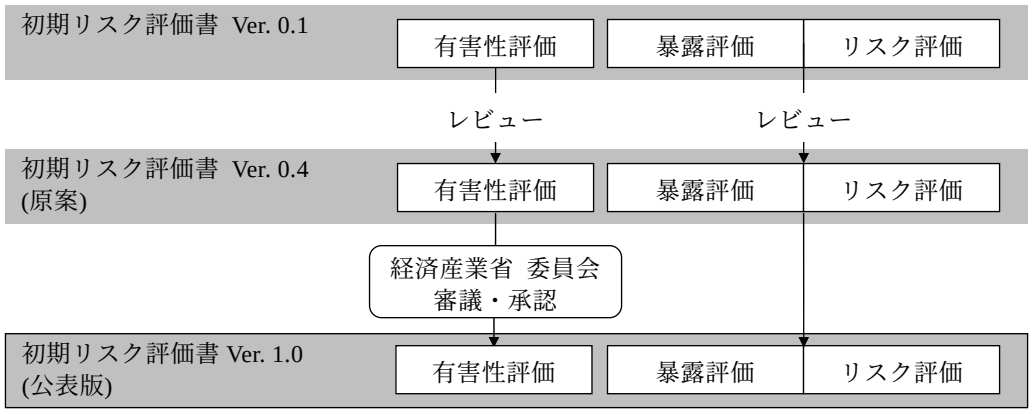
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

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

公表までの過程

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



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 1.0」及び「作成マニュアル Ver. 1.0」として、ホームページ (http://www.nite.go.jp/) にて公開されている。

要　　約

クロロメタンは、主にシリコーン樹脂の合成原料として用いられており、その他にもメチルセルロースや界面活性剤、農薬の合成原料等の用途がある。化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」によると、クロロメタンの届出排出・移動量は、2001 年度 1 年間に全国で、大気に 4,423 トン、公共用水域に 3 トンに排出され、廃棄物として 38 トン、下水道へ 2 トン移動している。土壌への排出はない。届出外排出量として対象業種の届出外事業者から 48 トンと推定され、非対象業種、家庭及び移動体からの排出は推計対象とされていない。

環境中の生物に対する暴露マージンと初期リスク評価: 環境庁における 1999 年度の調査結果によると、AA～C 類型河川水中のクロロメタン濃度の 95 パーセンタイルは 0.0093 μg/L であった。そこで、環境中の水生生物に対するリスクを評価する推定環境濃度 (EEC) として、0.0093 μg/L を採用した。水生生物に対して最も強い有害性を示すデータとして、甲殻類であるオオミジンコの遊泳阻害に対する 48 時間 EC_{50} の 200 mg/L を採用した。暴露マージン (MOE) 22,000,000 は、本評価における不確実係数積 1,000 より大きく、現時点ではクロロメタンが環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

ヒト健康に対する暴露マージンと初期リスク評価: 大気 (1.9 μg/m^3)、飲料水 (地下水: 0.005 μg/L)、食物 (魚類: 0.058 μg/kg (推定値)) を経由したヒトの体重 1 kg あたりの 1 日摂取量を吸入、経口それぞれの経路として 0.76、0.00034 μg/kg/日と推定した。クロロメタンのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康への影響のリスク評価には長期の動物試験データを用いた。吸入経路では、マウスの 2 年間吸入暴露試験における神経線維の軸索膨化と変性を指標とした LOAEL 50 ppm (換算値: 31 mg/kg/日) を用いた。経口経路では、影響を適切に評価できる試験結果は得られなかった。吸入経路の MOE 41,000 は、ヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 1,000 より大きく、現時点ではクロロメタンがヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

目　　次

1.　化学物質の同定情報 1
1.1 物質名 1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 1
1.4 CAS 登録番号 1
1.5 構造式 1
1.6 分子式 1
1.7 分子量 1

2.　一般情報 1
2.1 別　名 1
2.2 純　度 1
2.3 不純物 1
2.4 添加剤又は安定剤 1
2.5 現在の我が国における法規制 1

3.　物理化学的性状 2

4.　発生源情報 3
4.1 製造・輸入量等 3
4.2 用途情報 3
4.3 排出源情報 3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源 3
4.3.2 その他の排出源 5
4.4 排出経路の推定 5

5.　環境中運命 5
5.1 大気中での安定性 5
5.2 水中での安定性 6
5.2.1 非生物的分解性 6
5.2.2 生分解性 6
5.2.3 下水処理による除去 6
5.3 環境水中での動態 6
5.4 生物濃縮性 6

6.　暴露評価 7
6.1 環境中分布予測 7

6.2 環境中濃度 7
6.2.1 環境中濃度の測定結果 7
6.2.2 環境中濃度の推定 9
6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度 10
6.4 ヒトへの暴露シナリオ 11
6.4.1 環境経由の暴露 11
6.4.2 消費者製品経由の暴露 11
6.5 推定摂取量 11

7. 環境中の生物への影響 12
7.1 水生生物に対する影響 12
7.1.1 微生物に対する毒性 12
7.1.2 藻類に対する毒性 12
7.1.3 無脊椎動物に対する毒性 12
7.1.4 魚類に対する毒性 13
7.1.5 その他の水生生物に対する毒性 13
7.2 陸生生物に対する影響 14
7.2.1 微生物に対する毒性 14
7.2.2 植物に対する毒性 14
7.2.3 動物に対する毒性 14
7.3 環境中の生物への影響 (まとめ) 14

8. ヒト健康への影響 15
8.1 生体内運命 15
8.2 疫学調査及び事例 20
8.3 実験動物に対する毒性 24
8.3.1 急性毒性 24
8.3.2 刺激性及び腐食性 25
8.3.3 感作性 25
8.3.4 反復投与毒性 25
8.3.5 生殖・発生毒性 30
8.3.6 遺伝毒性 32
8.3.7 発がん性 34
8.4 ヒト健康への影響 (まとめ) 36

9. リスク評価 37
9.1 環境中の生物に対するリスク評価 37
9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度 37
9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度 37

9.1.3 暴露マージンの算出 37
9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果 38
9.2 ヒト健康に対するリスク評価 38
9.2.1 ヒトの推定摂取量 38
9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量 38
9.2.3 暴露マージンの算出 39
9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果 40

文　献 41

1. 化学物質の同定情報

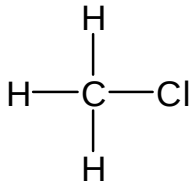
1.1　物質名　：クロロメタン

1.2　化学物質審査規制法官報公示整理番号　：2-35

1.3　化学物質排出把握管理促進法政令号番号　：1-96

1.4　CAS登録番号　：74-87-3

1.5　構造式



1.6　分子式　：CH_3Cl

1.7　分子量　：50.49

2. 一般情報

2.1　別　名

塩化メチル、モノクロロメタン、クロロメチル、メチルクロリド

2.2　純　度

99.5%以上 (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3　不純物

不揮発分 (0.003%以下)、酸分 (塩酸として、0.0015%以下)、メタノール (一般的な製品)
(化学物質評価研究機構, 2002)

2.4　添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2002)

2.5　現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

化学物質審査規制法：指定化学物質 (第二種監視化学物質)

消防法：貯蔵等の届出を要する物質

毒劇物取締法：劇物 (容量 300 mL 以下の容器入り殺虫剤で、含有率が 50%以下のものを除く)

薬事法：劇薬 (容量 300 mL 以下の容器入り殺虫剤で、含有率が 50%以下のものを除く)

労働基準法：疾病化学物質

労働安全衛生法：危険物可燃性のガス、名称等を通知すべき有害物、変異原性が認められた既存化学物質

船舶安全法：高圧ガス
航空法：高圧ガス
港則法：高圧ガス
高圧ガス保安法：毒性ガス、可燃性ガス、液化ガス

3. 物理化学的性状

外　　観:無色気体　(Merck, 2001)
融　　点:-97.7℃　(Merck, 2001)
沸　　点:-23.7℃　(Merck, 2001)
引　火　点:-46℃ (密閉式)　(NFPA, 2002)
発　火　点:632℃　(IPCS, 2000 ; NFPA, 2002)
爆 発 限 界:8.1～17.4 vol% (空気中)　(IPCS, 2000 ; NFPA, 2002)
比　　重:0.911 (25℃)　(U.S.NLM:HSDB, 2002)
蒸 気 密 度:1.74 (空気 = 1)
蒸　気　圧:506 kPa (21℃)　(IPCS, 2000)
分 配 係 数:ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数 log Kow = 0.85 (測定値)　(通商産業省, 1991)
0.91 (測定値)、1.09 (推定値) (SRC:KowWin, 2002)
解 離 定 数:解離基なし
スペクトル:主要マススペクトルフラグメント
m/z 50 (基準ピーク = 1.0)、52 (0.31)、35 (0.06)　(NIST, 1998)
吸 脱 着 性:土壌吸着係数 Koc = 14 (推定値)　(SRC:PcKocWin, 2002)
溶　解　性:水：5.32 g/L (25℃)　(SRC:PhysProp, 2002)
クロロホルム、メタノール、酢酸エチル：100 g/L 以上
(化学物質評価研究機構, 2002)
ﾍﾝﾘｰ定 数:893 Pa・m^3/mol (8.82×10^{-3} atm・m^3/mol) (25℃、推定値)　(SRC:PhysProp, 2002)
換 算 係 数:(気相、20℃)1 ppm = 2.10 mg/m^3、1 mg/m^3 = 0.476 ppm

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

クロロメタンの 1997 年から 2001 年までの 5 年間の製造量、輸入量等は表4-1の通りである (財務省, 2003; 通商産業省, 1998-2000; 経済産業省, 2001-2002)。製造量及び国内供給量は 2000 年までは増加傾向にあったが、2001 年には減少した。

表 4-1 クロロメタンの製造・輸入量等 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	139,478	129,193	144,274	176,541	151,327
輸入量	0	0	0	0	0
輸出量	0	0	0	0	0
国内供給量	139,478	129,193	144,274	176,541	151,327

(財務省, 2003; 通商産業省, 1998-2000; 経済産業省, 2001-2002)

4.2 用途情報

クロロメタンの用途及びその使用割合は表 4-2 の通りである (製品評価技術基盤機構, 2003)。

クロロメタンは主にシリコーン樹脂原料として使用され、その他、メチルセルロース、界面活性剤、農薬の原料、ポリスチレン・フォーム等の発泡に用いる発泡剤やブチルゴム反応溶媒として使用される (製品評価技術基盤機構, 2003)。また、その他、医薬品の中間体、不燃性フィルムの原料、抽出剤又は低温用溶剤としても使用されている (化学工業日報社, 2001)。

表 4-2 クロロメタンの用途別使用量の割合

用途	詳細	割合 (%)
合成原料	シリコーン樹脂	89.5
	メチルセルロース、界面活性剤	7.4
	農薬	1.2
その他	発泡剤(ポリスチレン・フォーム等)、その他(ブチルゴム反応溶媒)	1.9
合計		100

(製品評価技術基盤機構, 2003)

なお、疫学事例 (7.2 参照) では、冷蔵庫からの漏出による暴露が報告されているが、わが国では冷蔵庫用の冷媒としてのクロロメタンの用途はない (製品評価技術基盤機構, 2003)。

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、2001 年度 PRTR データ) によると、クロロメタンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 4,423 トン、公共用水域へ 3 トン排出され、

廃棄物として 38 トン、下水道に 2 トン移動している。土壌への排出はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 48 トンの排出量が推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a.　届出対象業種からの排出量と移動量

2001 年度 PRTR データに基づき、クロロメタンの対象業種別の環境媒体 (大気、水域、土壌) への排出量と移動量を表 4-3 に整理した。その際、経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、水域、土壌への配分は届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推定した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表4-3　クロロメタンの届出対象業種別の環境媒体への排出量等 (トン/年)

業種名	届出					届出外			届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		排出量（推計）[1]				
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	水域	土壌	排出計 [3]	割合 (%)
化学工業	2,370	3	0	2	31	―	―	―	2,373	53
プラスチック製品製造業	1,880	0	0	0	0	46	＜0.5	0	1,926	43
窯業・土石製品製造業	130	0	0	0	0	―	―	―	130	3
電気機械器具製造業	25	0	0	0	2	1	＜0.5	0	26	1
金属製品製造業	18	0	0	0	6	―	―	―	18	0
繊維工業	―	―	―	―	―	1	＜0.5	0	1	0
出版・印刷・同関連産業	―	―	―	―	―	＜0.5	＜0.5	0	＜0.5	0
一般機械器具製造業	―	―	―	―	―	＜0.5	＜0.5	0	＜0.5	0
精密機械器具製造業	―	―	―	―	―	＜0.5	＜0.5	0	＜0.5	0
その他 [2]	0	0	0	0	0	＜0.5	＜0.5	0	＜0.5	0
合計 [3]	4,423	3	0	2	38	48	＜0.5	0	4,474	100

(製品評価技術基盤機構, 2004)
1) 大気、水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。
2)「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。
3) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。
―: 届出なし又は推計されていない。
0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「＜0.5」と表記した。

なお、2001 年のクロロメタンの製造量及びその製造段階での排出原単位 (日本化学工業協会, 2002) からクロロメタンの製造段階における排出量は、大気へ 1,444 トン、水域へ 3 トンと推定される。土壌への排出はないと推定される (製品評価技術基盤機構, 2004)。したがって、2001

年度 PRTR データに基づく届出対象業種からのクロロメタンの排出量は、製造段階より使用段階での排出の方が多いと考えられる。

b.　非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001 年度 PRTR データでは、クロロメタンの非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は推計対象となっていない (経済産業省, 環境省, 2003b)。

4.3.2　その他の排出源

クロロメタンは主に水環境中で藻類の生長に関連して生成するとの報告がある。また、山火事などのバイオマスの燃焼や菌類による木材の分解も排出源として挙げられている (IPCS, 2000)。また、クロロメタンはその多くは海域からでなく、熱帯における陸域の木性のシダ、フタバガキ等の熱帯植物がその発生源で、全世界で年間発生量は 3.5 メガトンと見積もられ、地球上いたるところで 500 ppt 以上の濃度で存在するとの報告がある (Y. Yokouchi et al., 2000; 横内, 2003)。

その他にも、都市ごみや産業廃棄物の燃焼 (Graedel and Keene, 1995)、タバコの煙やタービンによる排気にも含まれ (Graedel, 1978; Hasanen et al., 1990; Wynder and Hoffmann, 1967)、また、浄水場や下水処理場での塩素処理工程も排出源として報告されている (Abrams et al., 1975)。

4.4　排出経路の推定

クロロメタンは、主にシリコーン樹脂、メチルセルロース、界面活性剤等の合成原料として使用される使用段階での排出及びその残りの排出はクロロメタンの製造時の排出と考えられる。2001 年度 PRTR データ及び製造量及びその製造段階での排出原単位 (日本化学工業協会, 2002) から判断して、それぞれの排出経路における排出割合は、製造する段階での排出が 32%、使用する段階からの排出が 68%と推定される。

クロロメタンの放出シナリオとして、1 年間に全国で、大気へ 4,471 トン、水域へ 3 トン排出され、土壌への排出はないと推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

5.　環境中運命

5.1　大気中での安定性

a.　OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、クロロメタンの OH ラジカルとの反応速度定数が 4.36×10^{-14} cm^3/分子/秒 (25℃、測定値) である (SRC:AopWin, 2002)。OH ラジカル濃度を 5×10^5～1×10^6 分子/cm^3 とした時の半減期は 0.5～1 年と計算される。

b.　オゾンとの反応性

クロロメタンのオゾンとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

c.　硝酸ラジカルとの反応性

クロロメタンの硝酸ラジカルとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

5.2　水中での安定性

5.2.1　非生物的分解性

クロロメタンには加水分解を受けやすい化学結合はないので、一般的な水環境中では加水分解されない。

5.2.2　生分解性

クロロメタンは、クローズドボトルを用いた化学物質審査規制法に基づく好気的生分解性試験では、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は、被験物質濃度が 3.79 mg/L の場合は 1%で、19.2 mg/L の場合は 0%であり、難分解性と判定されている (通商産業省, 1991)。

嫌気的生分解に適した条件で得られた実験室データから、クロロメタンの地下水での半減期は 11 日以下と求められている (Wood et al., 1985)。

5.2.3　下水処理による除去

クロロメタンの下水処理による除去については、調査した範囲内では報告されていない。

5.3　環境水中での動態

クロロメタンは常温で気体である (3 章参照)。ヘンリー定数を基にした水中から大気中へのクロロメタンの揮散については、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 2.1 時間と推算される (Lyman et al., 1982)。クロロメタンは土壌吸着係数 Koc の値 14 (3 章参照) から、水中の懸濁物質及び汚泥には吸着され難いと推定される。クロロメタンについては、水への溶解度は 5.32 g/L (25℃) だが、蒸気圧は 506 kPa (20℃) と大きく、ヘンリー定数も 893 Pa･m^3/mol (25℃) と大きい (3 章参照)。

以上から、環境水中にクロロメタンが排出された場合、主に大気中への揮散により水中から除去されると推定される。

5.4　生物濃縮性

クロロメタンについては、化学物質審査規制法に基づく濃縮度試験が実施されていない。しかし、クロロメタンのオクタノール/水分配係数 log Kow は 0.85 (3 章参照) であることから、濃縮性がない又は低いと判定されている (通商産業省, 1990)。なお、生物濃縮係数 (BCF) はオクタノール/水分配係数 log Kow が 0.85 であることから 3.2 と計算されている (SRC: BcfWin, 2004)。

6. 暴露評価

6.1 環境中分布予測

クロロメタンが、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に放出されて定常状態に到達した状態での環境中での分布をフガシティモデル・レベル III (Mackay et al., 1992) によって予測した (表 6-1)。変動要因として、物理化学的性質及び環境中での移動、分解速度を考慮し、環境因子は関東地域 100 km×100 km を想定して大気の高さ 1,000 m、土壌表面積比率 80%、土壌中平均分布の深さ 20 cm、水圏表面積 20%、平均水深 10 m、底質層平均深さ 5 cm とした。環境への放出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に放出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001)。

クロロメタンは、大気に放出された場合は、主として大気に分布、水域に放出された場合は、大気に約 3 割、水域に約 7 割分布する。また、土壌に放出された場合は、主として大気に分布するものと予測される。

表 6-1 クロロメタンのフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布予測結果

シナリオ	分布（%）			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100%放出)	99.9	0.1	0.0	0.0
シナリオ 2 (水域中に 100%放出)	32.5	67.2	0.0	0.3
シナリオ 3 (土壌中に 100%放出)	95.7	0.3	4.0	0.0

(化学物質評価研究機構, 2001)

6.2 環境中濃度

6.2.1 環境中濃度の測定結果

a. 大気中の濃度

クロロメタンの大気中濃度として、環境省による 1979 年度、1980 年度、1983 年度及び 2001 年度の化学物質環境調査結果を表 6-2 に示す（環境庁, 1981,1984; 環境省, 2003a)。この調査は一般環境中における残留状況を把握するために行っている。2001 年度の調査におけるクロロメタンの大気中濃度の 95 パーセンタイルは 1.9 μg/m^3 であった。

表 6-2 クロロメタンの大気中の濃度

年度	検出頻度	検出範囲 (μg/m^3)	検出限界 (μg/m^3)
1979	30/45	0.63-5	0.045-2.3
1980	61/99	0.11-6.8	0.032-2.3
1983	98/101	0.17-9.2	0.011-0.12
2001	48/48	0.75-16	0.012

(環境庁, 1981, 1984; 環境省, 2003a)

また仙台市衛生研究所による暖房機の影響等を考慮した仙台市内及びその周辺において1998 年 12 月、1999 年 11 月及び 2000 年 1 月に行われた各 8 所帯 (合計 24 検体) の室内及び相当する屋外のクロロメタンの濃度の測定結果を表 6-3 に示した。これらの 95 パーセンタイルは室内で 5.6μg/m^3、屋外で 2.8μg/m^3 であった (仙台市衛生研究所, 1998,1999)。

表 6-3 クロロメタンの室内及び屋外濃度

	検出数/検体数	検出範囲 (μg/m^3)	幾何平均 (μg/m^3)	95 ﾊﾟｰｾﾝﾀｲﾙ (μg/m^3)	検出限界 (μg/m^3)
室内	24/24	1.25-14.4	2.33	5.6	0.021
屋外	24/24	1.12-3.52	1.60	2.8	0.021

(仙台市衛生研究所, 1998,1999)

b. 公共用水域中の濃度

クロロメタンの公共用水域中の濃度として、環境省による 1999 年度の水環境中の要調査項目存在状況調査結果を表 6-4 に整理した。この調査は、環境省が水環境中で一定の検出率を超えて検出されている物質、水環境を経由して人の健康や生態系に有害な影響を与える可能性がある物質等を要調査項目に選定し、その水環境中の存在状況を全国的に調査したものである。この調査の河川 AA～C 類型の 95 パーセンタイルは 0.0093μg/L であった。また海域のみのデータの 95 パーセンタイルは 0.02μg/L であった (環境省, 2001)。

表 6-4 クロロメタンの公共用水域中の濃度

水域類型		検出数/検体数	検出範囲 (μg/L)	検出限界 (μg/L)	幾何平均 (μg/L)	95 パーセンタイル (μg/L)
河川	AA-C 類型	6/104	nd-0.03	0.01	0.0054	0.0093
	D, E, 無指定類型	4/20	nd -0.15	0.01	0.0068	0.027
湖沼		0/6	nd	0.01		
海域		7/17	nd -0.02	0.01	0.0075	0.020
地下水		0/23	nd	0.01		

(環境省, 2001)
nd:不検出
不検出は検出限界の 1/2 として算出

c. 水道水中の濃度

調査した範囲において、クロロメタンの水道水中の濃度に関する測定結果は入手できなかった。

d. 食物中の濃度

クロロメタンの食物中濃度として、環境庁による 1999 年度の食事からの化学物質暴露量に関する調査結果がある。この調査は全国 9 地域の各 5 世帯において、任意の連続 3 日間の朝食、昼食、夕食等を陰膳方式で採取した計 45 試料を分析し、食物中の化学物質の暴露状況を把握す

ることを目的としたものである (日本食品分析センター, 2000)。

測定結果は 45 試料のいずれにおいても不検出（検出限界：検出限界 2 μg/kg）であった。

6.2.2　環境中濃度の推定

a.　メッシュ毎の排出量の推計

濃度推定に必要な大気、公共用水域及び土壌の各環境媒体のメッシュ毎の排出量を、化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」 (経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、「2001 年度 PRTR データ」という。) をもとに、推定する。

届出排出量については、事業所毎の排出量、事業所の所在地の情報をもとに、メッシュ毎に割り振った。

対象業種届出外事業者 (裾切り) からの排出量が推計されており、その排出量を対象業種の全事業所数から届出事業所数を引いた事業所数をもとにメッシュ毎に割り振るとともに、環境媒体別の排出量を届出排出量の環境媒体別排出割合を用いて推定した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

クロロメタンの全国における環境媒体別排出量を表 6-5 に整理した (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 6-5　クロロメタンの全国における環境媒体別排出量　　(トン/年)

排出区分	大気	水域	土壌
届出	4,423	3	0
対象業種届出外 1)	48	＜0.5	0
合計	4,471	3	0

(製品評価技術基盤機構, 2004)
1) 大気、水域、土壌の排出量は、届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。
0.5 トン未満は「＜0.5」と表記した。

b.　大気中濃度の推定

6.2.2 aの方法で推定したメッシュ毎の大気への排出量、物理化学的性状及び2001年の気象データをもとに、AIST-ADMER ver. 1.0 (産業技術総合研究所, 2003; 東野ら, 2003) を用いて、5 km メッシュ毎の年間平均の大気中濃度を推定する。推定する大気中濃度は、全国各地域 (北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄) のうち、大気への排出密度 (2001 年度PRTRデータから求めた地域別の大気への排出量/当該地域面積) が最も高い地域の濃度とする。クロロメタンの地域別の大気への排出量及び排出密度を表 6-6 に示した。クロロメタンは関東地域における大気への排出密度が最も大きいため、この地域における大気中濃度を推定した。

推定の結果、関東地域における大気中濃度の年間平均の最大値は、12 μg/m^3であった (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 6-6　クロロメタンの地域別大気への排出量及び排出密度

地域名	大気への排出量合計(トン/年)	地域面積 (km^2)	大気への排出密度 (トン/km^2/年)	排出密度順位
北海道	240	83,500	0.00288	6
東北	84.4	64,000	0.00132	8
北陸	246	17,900	0.0137	3
関東	**2590**	**32,100**	**0.0806**	**1**
中部	23.9	31,200	0.000765	9
東海	89.5	18,200	0.00492	5
近畿	832	27,200	0.0306	2
中国	3.32	31,800	0.000104	10
四国	32.3	18,800	0.00172	7
九州	332	39,900	0.00831	4
沖縄	0.058	2,270	0.0000255	11
全国	4470	378,000	0.0118	

1) 全国の面積には都県にまたがる境界未定地域を含む。
太字は大気中濃度を推定した地域を示す。

c.　河川水中濃度の推定

クロロメタンの2001年度PRTRデータ (届出及び届出外排出量) から推定した全国における水域への排出量 3トン/年のうち、河川への排出量は 840 kg/年と推定される。そのうち、関東地域における河川への排出量は 11 kg/年であった。

河川への排出量のほとんどは１事業所からの排出であり、それを除くと関東地域で全国の濃度を代表できると考えられるため、利根川水系、荒川水系及び多摩川水系について濃度を推定した。

推定には河川中化学物質濃度分布予測モデル (化学物質評価研究機構, 2002,2003) を使用し、対象化学物質の上記の方法で推計したメッシュ毎の公共用水域への排出量、物理化学的性状及び関東 3 河川 (利根川、荒川、多摩川) 水域の水文データ (流量、流域) 及び気象データ等を用いた。

推定の結果、クロロメタンの河川の利水目的類型 AA～C の水質基準点での河川水中濃度の最大値は、利根川水系で 4.4×10^{-5} μg/L、荒川水系で 1.7×10^{-4} μg/L、多摩川水系で 4.4×10^{-5} μg/L であった (化学物質評価研究機構, 2003)。

6.3　水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境の推定環境濃度 (EEC) を、6.2.1 b 及び 6.2.2 c の公共用水域中の濃度から求める。

クロロメタンの公共用水域中の濃度としては、環境庁による 1999 年度の調査結果 (表 6-4) があり、AA～C 類型河川の 95 パーセンタイルは 0.0093 μg/L であった。

また、クロロメタンの河川中化学物質濃度分布予測モデルを用いて関東地域の河川水中濃度を推定した結果、公共用水域の利水目的類型 AA～C の水質基準点での最大値は、利根川水系で 4.4×10^{-5} μg/L、荒川水系で 1.7×10^{-4} μg/L、多摩川水系で 4.4×10^{-5} μg/L であった。

そこで、本評価書では EEC として、調査年度も新しく測定地点も多いことから、環境庁によ

る 1999 年度の調査結果が適切であると判断し、AA～C 類型河川における 95 パーセンタイル 0.0093μg/L を採用した。

6.4　ヒトへの暴露シナリオ

6.4.1　環境経由の暴露

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

6.4.2　消費者製品経由の暴露

消費者が直接接するような消費者製品に含まれているとの報告が得られていないので、本評価書においては考慮しない。

6.5　推定摂取量

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

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

大気中の濃度としては、環境省による 2001 年度の調査結果 (外気 95 パーセンタイル 1.9 μg/m^3) と仙台市衛生研究所による 1998 年から 2000 年にかけての調査結果 (室内 95 パーセンタイル 5.6μg/m^3) があるが、仙台市衛生研究所による調査は、冬季のみの調査であることからここでは採用しなかった。一方、クロロメタンの AIST-ADMER モデルを用いた関東地域の推定大気中濃度の最大値は、12μg/m^3 であった。ここでは調査年度も比較的新しく測定地点も多いことから、環境省による 2001 年度の調査結果から求めた 95 パーセンタイルの 1.9 μg/m^3 が大気中の濃度として適切であると判断し採用した。

飲料水については、クロロメタンの水道水 (浄水) 中濃度の測定結果を入手できなかったため、水道水中の濃度は地下水中濃度を超えることはなく、地下水中濃度と同等であると考え、ここでは地下水中の濃度を用いた。地下水中の濃度としては、環境庁による 1999 年度の調査結果があり、すべての検体において不検出であったため、検出限界の 1/2 の値である 0.005μg/L を採用した。

食物中の濃度としては、環境庁による 1999 年度の調査結果があるが、すべての検体 (試料) において不検出であり、食物中濃度の検出限界の 1/2 の値である 1μg/kg を用いた場合、摂取量が過大評価となると考え、採用しなかった。また、魚体内濃度は調査した範囲では測定データが入手できなかったため、海域における魚の体内に濃縮されることを想定し、濃度を推定した。湾内の濃度として、環境庁による 1999 年度における海域での実測値の 95 パーセンタイル 0.02μg/L を用い、魚体内濃度は、この値に生物濃縮係数 2.9 (5.4 参照) を乗じた値とする。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は以下のとおりである。

大気からの摂取量：1.9 (μg /m^3) × 20 (m^3/人/日) ＝38 (μg/人/日)
飲料水からの摂取量：0.005 (μg/L) × 2 (L/人/日) ＝ 0.01 (μg/人/日)
魚類からの摂取量：0.02 (μg/L) × 2.9 (L/kg) × 0.12 (kg/人/日) ＝ 0.007 (μg/人/日)

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

吸入摂取量：38 (μg/人/日) / 50 (kg/人) = 0.76 (μg/kg/日)
経口摂取量：(0.01＋0.007) (μg/人/日) / 50 (kg/人) = 0.00034 (μg/kg/日)
合計摂取量：0.76 (μg/kg/日) + 0.00034 (μg/kg/日) = 0.76 (μg/kg/日)

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 微生物に対する毒性

クロロメタンの微生物に対する毒性試験結果を表 7-1に示す。

クロロメタンの亜硝酸酸化細菌の亜硝酸性窒素生成阻害を指標とした 24 時間 EC_{50} は 2,010 mg/L (Tang et al., 1992)、メタン生成細菌の嫌気ガス生成阻害を指標とした 48 時間 EC_{50} は 50 mg/L (Blum and Speece, 1991) であった。

表 7-1 クロロメタンの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (℃)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 *Nitrobacter* (亜硝酸酸化細菌)	25	24 時間 EC_{50}	亜硝酸性窒素生成阻害	2,010 (n)	Tang et al., 1992
Methanogen (ﾒﾀﾝ生成細菌)	35	48 時間 EC_{50}	嫌気ｶﾞｽ生成阻害	50 (n)	Blum & Speece, 1991

(n): 設定濃度

7.1.2 藻類に対する毒性

調査した範囲内では、クロロメタンの藻類に関する試験報告は得られていない。

7.1.3 無脊椎動物に対する毒性

クロロメタンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-2に示す。

淡水甲殻類のオオミジンコに対する毒性が一件報告されており、密閉系で試験が実施された 48 時間 EC_{50} (遊泳阻害) は 200 mg/L であった (Springborn, 2001)。

表 7-2　クロロエタ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(℃)	硬度(mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
淡水								
Daphnia magna **(甲殻類、ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)**	**生後 24 時間以内**	**OECD 202 GLP 半止水 密閉**	**ND**	**ND**	**ND**	24 時間 EC_{50} **48 時間 EC_{50} 遊泳阻害**	360 **200 (n)**	**Springborn, 2001**

ND: データなし、(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
太字はリスク評価に用いたデータを示す

7.1.4　魚類に対する毒性

クロロメタンの魚類に対する毒性試験結果を表 7-3に示す。

淡水魚のブルーギル及びオオクチバス、海水魚のトウゴロウイワシ科の一種 (*Menidia beryllina*) の試験報告がある。これらの試験は止水式で実施されており、クロロメタンの物理化学性状に適した試験条件で実施されていないことから暴露期間中に試験濃度が低下すると予想される。クロロメタンの初期添加量から算出した 96 時間 LC_{50} は、270～1,500 mg/L の範囲であった (Dawson et al., 1977; Halmlin et al., 1971)。

表 7-3　クロロメタ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(℃)	硬度(mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
淡水								
Lepomis macrochilus (ﾌﾞﾙｰｷﾞﾙ)	33-77 mm	止水 通気	23	55	7.6-7.9	96 時間 LC_{50}	550 (n)	Dawson et al., 1977
	ND	止水	ND	ND	ND	96 時間 LC_{50}	900 (n)	Hamlin et al., 1971
Micropterus salmoides (ｵｵｸﾁﾊﾞｽ)	ND	止水	ND	ND	ND	96 時間 LC_{50}	1,500 (n)	
海水								
Menidia beryllina (ﾄｳｺﾞﾛｳｲﾜｼ科の一種)	40-100 mm	止水 通気	20	人工海水 比重: 1.018	ND	96 時間 LC_{50}	270 (n)	Dawson et al, 1977

ND: データなし、(n): 設定濃度

7.1.5　その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、クロロメタンのその他の水生生物 (両生類等) に関する試験報告は得られていない。

7.2　陸生生物に対する影響

7.2.1　微生物に対する毒性

調査した範囲内では、クロロメタンの陸生微生物 (土壌中の細菌や菌類等) に関する試験報告は得られていない。

7.2.2　植物に対する毒性

クロロメタンの植物に対する毒性には次のようなものが報告されている。

トマト (*Lycopersicum esculentum* Miller)、ヒマワリ (*Helianthus annuus* L.)、インゲン (*Phaseolus vulgaris* L.)、ナスタチウム (*Tropaeolum majus* L.)、テンサイ (*Beta vulgaris* L.)、ダイズ (*Glycine maxima* (L.) Merill) 及びコムギ (*Triticum aestivum* L.) を用いて 3 時間ガス暴露後、外観的な影響や光合成、蒸散量についての変化を調べた。その結果、外観的な影響は 5,000～10,000 mg/m^3 (2,400～4,800 ppm)、光合成及び蒸散量を指標とした影響濃度は 5,000 mg/m^3 超 (2,400 ppm 超) であった (Christ, 1996)。

7.2.3　動物に対する毒性

調査した範囲内では、クロロメタンの陸生動物に関する試験報告は得られていない。

7.3　環境中の生物への影響 (まとめ)

クロロメタンの環境中の生物に対する影響については、その物理化学的な性状 (揮発性) のために試験の実施が困難であるが、以下の報告がある。なお、いずれの水生生物についても長期試験についての試験報告はない。

水生微生物に関しての毒性影響は、亜硝酸酸化細菌の亜硝酸性窒素生成阻害を指標とした 24 時間 EC_{50} が 2,010 mg/L、メタン生成細菌の嫌気ガス生成阻害を指標とした 48 時間 EC_{50} の 50 mg/L であった。

クロロメタンの藻類に対する毒性に関する試験報告は得られていない。

無脊椎動物に対する急性毒性としては、密閉系で実施された甲殻類のオオミジンコに対する試験での 48 時間 EC_{50} (遊泳阻害) が 200 mg/L であり、この値は GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。

魚類ではブルーギル、オオクチバス及びトウゴロウイワシ科の一種 (*Menidia beryllina*) のデータがあり、270～1,500 mg/L の範囲であるが、これらの試験は止水式で実施されており、クロロメタンの物理化学的性状から暴露期間中に濃度が低下すると予想される。

陸生生物に関しては、トマト、ヒマワリ、インゲン等を 3 時間ガス暴露して外観的な影響や光合成、蒸散量についての変化を調べた。外観的な影響は 5,000～10,000 mg/m^3 でみられ、光合成、蒸散量についての影響濃度は 5,000 mg/m^3 超であった。

以上から、信頼性のあるデータは少ないが、クロロメタンの水生生物の急性毒性については、甲殻類のオオミジンコに対し 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考えられる。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、オオミジンコに対する 48 時間 EC_{50}

の 200 mg/L である。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

クロロメタンの生体内運命を表 8-1に示す。

a. 吸収

クロロメタンは、ヒトでは肺及び皮膚から容易に吸収される (Andersen et al., 1980; Landry et al., 1983a; Lof et al., 2000; Nolan et al., 1985; Stewart et al., 1980)。ヒト、ラットでは肺からの吸収は、低濃度 (500～1,000 ppm) では暴露濃度に比例する。イヌでは高濃度 (15,000～40,000 ppm) まで、暴露濃度に比例した肺からの吸収がみられている (Landry et al., 1983a, b)。

ボランティアにクロロメタン 10、50 ppm (21、103 mg/m^3) を 6 時間又は 10 ppm (21 mg/m^3) を 2 時間暴露した実験では、暴露 1 時間で血中濃度は平衡に達した。クロロメタンの呼気及び血中濃度には個人差がみられた (Lof et al., 2000; Nolan et al., 1985)。

雄の F344 ラットにクロロメタン 50、1,000 ppm (105、2,100 mg/m^3) を 6 時間吸入暴露した実験では、暴露 1 時間以内に血中の濃度は平衡に達した。また、雄イヌに同じ濃度を 3 時間暴露した実験でも同様の結果であった (Landry et al., 1983a)。ラットにおけるクロロメタンの吸収速度は、50 ppm 群で 0.20 nmol/min/g 体重、1,000 ppm 群で 3.30 nmol/min/g 体重であった (Landry et al., 1983a)。

b. 分布

ラットに ^{14}C-クロロメタン 50～1,000 ppm (105～2,100 mg/m^3) を 6 時間吸入暴露した実験では、放射活性は大部分が肝臓、腎臓及び精巣にみられ、その他、脳及び肺に少量みられた (Kornbrust et al., 1982; Landry et al., 1983a; Redford-Ellis and Gowenlock, 1971)。ラットに ^{14}C-クロロメタン 411、1,267 mg/kg を経口投与した実験で、大部分の放射活性は肝臓のタンパク質のセリン残基と結合していた (Reynolds and Yee, 1967)。クロロメタンは主にタンパク質と結合し、DNA とも少量結合すると考えられている (Kornbrust et al., 1982; Vaughan et al., 1993)。

妊娠 19 日目の F344 ラットにクロロメタン 1,500 ppm (3,150 mg/m^3) を 6 時間吸入暴露した実験で、胎盤、胎児の肝臓及び屠体の非タンパク質性 SH 化合物 (NPSH) の濃度は、胎盤で対照の 87.5%、肝臓及び屠体でそれぞれ 66.8%及び 71.0%であった (Bus, 1978)。この実験は、クロロメタンが胎盤を透過し、胎児の発生に影響を与える可能性を示唆している（U.S. EPA, 2001）。

c. 代謝

ほ乳動物におけるクロロメタンの主要な代謝経路を図 8-1に示す (U.S. EPA, 2001)。

クロロメタンは主にグルタチオンと抱合して *S*-メチルグルタチオンになる。*S*-メチルグルタチオンは、さらに *S*-メチルシステインを経てメタンチオールに代謝される (Bus, 1982; Landry et al., 1983a; Redford-Ellis and Gowenlock, 1971)。メタンチオールは神経毒性を有し、非常に低い濃度で脳中のシトクロム酸化酵素を阻害するので、メタンチオールがクロロメタンの中枢神経抑制作用や小脳顆粒層の萎縮などの毒性の原因物質と考えられている (Bus, 1981)。また、クロロ

メタンはホルムアルデヒド及びギ酸に代謝され、その後 C1-炭素同化経路により二酸化炭素になるか、タンパク質、DNA、RNA などに取り込まれ、生体高分子の構成成分として利用される (Kornbrust et al., 1982; Kornbrust and Bus, 1982)。クロロメタンのホルムアルデヒドへの代謝は、肝ミクロソームのシトクロム P450 (CYP2E1) によることが示唆されている (Kornbrust and Bus, 1983)。また、ホルムアルデヒド及びギ酸は、グルタチオン経路によっても生成される (Kornbrust and Bus, 1983)。ホルムアルデヒドからギ酸への酸化は、グルタチオン依存性のホルムアルデヒド脱水素酵素又はグルタチオンを必要としないミトコンドリアのアルデヒド脱水素酵素又はペルオキシソームのカタラーゼによって触媒される (Kornbrust and Bus, 1983)。

雄の $B6C3F_1$ マウスにクロロメタンを吸入暴露した実験で、肝臓、腎臓及び脳において用量に依存したグルタチオンの減少がみられた。減少は肝臓で最も著しく、100 ppm (206 mg/m^3) を 6 時間暴露した場合、グルタチオン濃度は 45%まで低下した。また、2,500 ppm (5,160 mg/m^3) での暴露では 2%まで低下した。一方、ラットでのグルタチオンの減少はマウスに比べ少なかった (Kornbrust and Bus, 1984)。

雄の F344 ラットにクロロメタン 100～1,500 ppm (210～3,150 mg/m^3) を 6 時間吸入暴露した実験で、500 及び 1,000 ppm 群で用量に依存した NPSH の減少が、肝臓 (41%及び 17%) 、腎臓 (59%及び 27%) 、肺 (55%及び 30%) においてみられた。しかし、暴露後 8 時間以内に NPSH のレベルは肝臓、腎臓では対照の 90～95%、肺では 80～85%まで回復した (Dodd et al., 1982)。

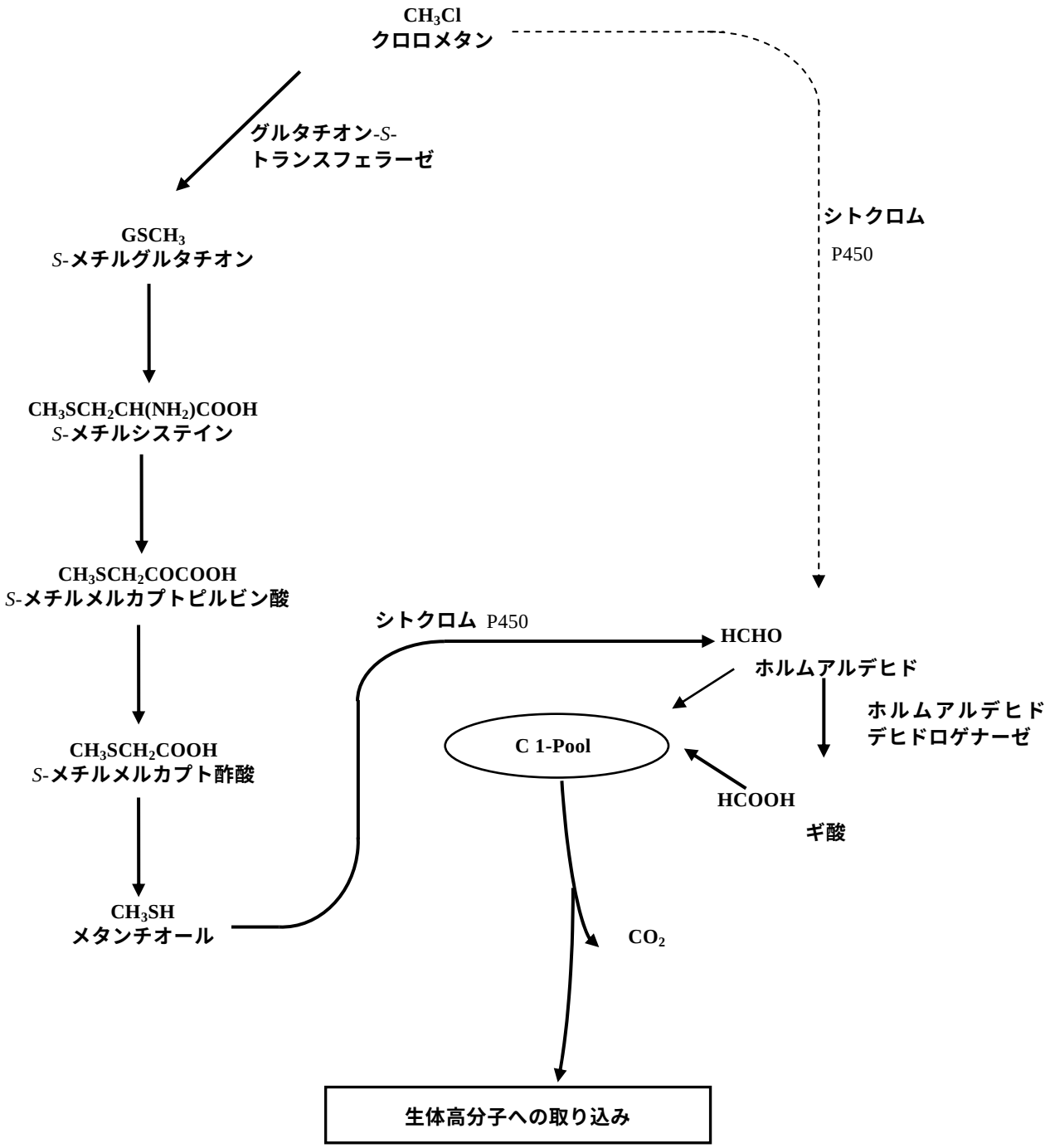


図 8-1　クロロメタンの主な代謝経路　(U.S. EPA, 2001を改変)

d.　排泄

ラットに ^{14}C-クロロメタン 1,500 ppm (3,150 mg/m^3) を 6 時間吸入暴露した実験で、24 時間以内に放射活性の 64%が呼気中に、32%が尿中に、4%が糞中に排泄された (Bus, 1978)。

6 人のボランティアにクロロメタン 10、50 ppm (21、105 mg/m^3) を 6 時間吸入暴露した実験

で、呼気及び血中からのクロロメタンの消失は二相性を示し、血中からの消失の半減期は速い方で 50 分、遅い方で 90 分であった (Nolan et al., 1985)。

クロロメタンの代謝物は主に尿及び呼気中に排泄される。*S*-メチルシステインは職業的に暴露されたヒト及びラットの尿中に見出された (Landry et al., 1983a; van Doorn et al., 1980)。また、ギ酸がラットの尿中に見出された (Kornbrust and Bus, 1983)。さらに、クロロメタンの最終代謝物は二酸化炭素で、ラットに ^{14}C-クロロメタンを 6 時間暴露した実験では、放射活性の約 50%が二酸化炭素として回収された (Kornbrust and Bus, 1983)。

e. 遺伝的多型性、性、系統 (個体)、器官及び種差

ボランティアにおけるいくつかの研究で、クロロメタンの呼気や血中の濃度及び尿中代謝物の量に大きな個人差があることが見出された (Lof et al., 2000; Nolan et al., 1985; Putz-Anderson et al., 1981a; Stewart et al., 1980; van Doorn et al., 1980)。この大きな個人差は、GSTT1 遺伝子 (クロロメタンのグルタチオン抱合に関与するグルタチオン *S*-トランスフェラーゼ シータ遺伝子) の有無が原因の 1 つである (Coles and Ketterer, 1990)。GSTT1 遺伝子を持っている個体はグルタチオン抱合が可能だが (GSTT1^{+})、持っていない個体は抱合が不可能である (GSST1^{-}) (Pemble et al., 1994)。ドイツ人では、45 人のボランティアの調査結果から、60%は GSTT1^{+}だが、40%は GSTT1^{-}であった (Peter et al., 1989a,b)。Nelson らは GSTT1 遺伝子欠損型について人種間の差を調べ、中国人に欠損型が最も多く、64%が、次いで韓国人で 60%、アフリカ系アメリカ人で 22%、白人で 20%であった。最も低かったのはメキシコ系アメリカ人で 10%が欠損型であった (Nelson et al., 1995)。Warholm ら (1994) はヒトを抱合活性が強いグループ (HC)、低いグループ (LC)、活性のないグループ (NC) に分類した。ヒトの赤血球と実験動物の肝臓の GSTT1 活性を比較した結果では、活性は雌マウス (B6C3F$_1$) ＞雄マウス(B6C3F$_1$) ＞HC＞ ラット (F344) ＞LC＞ハムスター＞NC の順で減少した。マウスの肝臓の GSTT1 活性はラットより 7 倍高かった (Their et al., 1998)。

また、クロロメタン暴露によるラット及びマウスの肝臓及び腎臓におけるグルタチオン減少量は、ラットよりマウスで著しく、グルタチオン欠乏による脂質の過酸化の違いもクロロメタンの毒性の種差の原因と考えられている (GDCh BUA, 1986)。

表 8-1　クロロメタンの生体内運命

動物種等	投与条件	投与量	結　　果	文献
ボランティア	吸入暴露	10 ppm、 (21 mg/m^3) 50 ppm (105 mg/m^3) 6 時間又は 10 ppm (21 mg/m^3) 2 時間	吸収:暴露 1 時間で平衡状態に達した。クロロメタンの呼気及び血中濃度には個人差がみられた。	Nolan et al., 1985; Lof et al., 2000
ラット F344 雄	吸入暴露	50、1,000 ppm (105、2,100 mg/m^3) 6 時間	吸収:暴露1時間以内で血中濃度は平衡に達する。 クロロメタンの吸収速度 暴露濃度　血中の平衡濃度　吸収速度 (nmol/min/g) 50 ppm　173 ng/g　0.20 1,000 ppm　3,920 ng/g　3.30	Landry et al., 1983a
ラット	吸入暴露 (^{14}C-クロロメタン)	50-1,000 ppm (105, 2,100 mg/m^3) 6 時間	分布:放射活性は大部分が肝臓、腎臓及び精巣にみられ、その他、脳及び肺に少量みられた。	Kornbrust et al., 1982; Landry et al., 1983a; Redford-Ellis ＆ Gowenlock, 1971
ラット	経口投与	411、1,267 mg/kg	大部分の放射活性は肝臓のタンパク質のセリン残基と結合。	Reynolds & Yee, 1967
ラット F344	吸入暴露	1,500 ppm (3,150 mg/m^3) 6 時間	分布:クロロメタンが胎盤を通過することを示唆している。 コントロールに対する非タンパク質性SH化合物の含量 (%) 胎盤　胎児の肝臓　屠体 87.5%　66.8%　71.0%	Bus, 1978
ラット F344 雄	吸入暴露	500 ppm (1,050 mg/m^3) 6 時間	分布:肝臓、腎臓、腸、精巣に多く分布する。 暴露直後の組織中のクロロメタン量 (μmol/g 組織) 肝臓　腎臓　腸　精巣　肺　筋肉　脳 4.13　3.43　2.42　2.29　1.21　0.71　0.57	Korunbrust et al., 1982
ラット マウス	吸入暴露	2,500 ppm (5,160 mg/m^3) 6 時間	代謝:クロロメタンの代謝に伴いグルタチオンは減少する。減少は肝臓で最も著しい。 動物　グルタチオン含量 肝臓　腎臓　脳 ラット　13%　23%　62% マウス　2%　12%　30%	Kornbrust and Bus, 1984
ラット F344 雄	吸入暴露	100-1,500 ppm (210-3,150 mg/m^3) 6 時間	代謝:500及び1,000 ppmで用量に依存したNPSHの減少が、肝臓 (41%及び17%)、腎臓 (59%及び27%)、肺 (55%及び30%)でみられた。しかし、暴露後8時間以内にNPSHのレベルは肝臓、腎臓では対照の90-95%、肺では80-85%まで回復した。	Dodd et al., 1982
ラット	吸入暴露 (^{14}C-クロロメタン)	1,500 ppm (3,150 mg/m^3) 6 時間	排泄:暴露後 24 時間以内に放射活性の 64%が呼気中に、32%が尿中に、4%が糞中に排泄された。	Bus, 1978

動物種等	投与条件	投与量	結　　果	文献
ラット	吸入暴露 (^{14}C-クロロメタン)	濃度不明 6 時間	排泄:放射活性の約50%が二酸化炭素として回収された。	Kornbrust and Bus, 1983
スウェーデン人	不明	不明	個人差:クロロメタン暴露を受けた者の赤血球中のグルタチオン転移酵素の活性に大きな個人差がみられた。すなわち、43%は高い活性を、46%は中間の活性を有しており、11%は活性を欠いていた。	Kempkes et al., 1996; Warholm et al., 1994
ヒト	不明	不明	人種差:Nelson らは GSTT1 遺伝子欠損型について人種間の差を調べ、中国人に欠損型が最も多く、64%が、次いで韓国人で 60%、アフリカ系アメリカ人で 22%、白人で 20%であった。、最も低かったのはメキシコ系アメリカ人で 10%が欠損型であった。	Nelson et al., 1995
ヒト、マウス、ラット	不明	不明	種間差:ヒトの赤血球と実験動物の肝臓のGSTT1活性を比較した結果では、活性は雌マウス (B6C3F$_1$) ＞雄マウス (B6C3F$_1$) ＞HC＞ラット(F344) ＞ LC＞ハムスター＞NCの順で減少した。マウスの肝臓のGSTT1活性はラットより7倍高かった。	Their et al., 1998

8.2　疫学調査及び事例

クロロメタンに対する疫学調査及び事例の概要を表 8-2に示す。

ヒトにおけるクロロメタン暴露は主に事故あるいは職業暴露によるもので、吸入によって肺から容易に吸収され、主として中枢神経系に影響を及ぼす。また、消化管、肝臓、腎臓、心臓血管系への影響に関する報告もある (IPCS, 2000)。

冷却システムを修理していた修理工 4 人がクロロメタンに暴露され、その時の濃度は 39,000、50,000、440,000、600,000 ppm と見積もられた。症状は運動失調、千鳥足、頭痛、うとうと状態、食欲不振、目のかすみ及び複視、麻痺、嘔気及び嘔吐がみられた (Jones, 1942)。また、同様な事故でクロロメタン 29,000 ppm 以上に暴露されたケースでも類似の症状がみられた (Battigelli and Perini, 1955)。

50～60 歳の男女 4 人が冷蔵庫から漏れたクロロメタンの液体及び気体に暴露され、あるいは汚染された食べ物を摂取した例では、吐き気及び重度の頭痛がみられ、その後、全員が翌日まで意識を失った。暴露の 2 日後まで全員に酩酊、錯乱、傾眠、運動失調、言語障害がみられた。また、全員において小脳障害が発症し、進行するに伴い、眼振が進行し、女性 1 人では変換運動障害が発症し、進行した。最も長い時間暴露された女性では黄疸、結膜出血、上腹部痛がみられたが、肝臓及び脾臓の肥大はみられなかった。最も重症の女性では血尿もみられた (Spevak et al., 1976)。冷蔵庫からの漏出の別のケースでは昏睡及び死亡がみられた(Baird, 1954; Borovska et al., 1976; Kegel et al., 1929; McNally, 1946; Thordarson et al., 1965)。

ポリマー工場で起こった 8 つの症例では目のかすみ、精神錯乱、頭痛、協調性の欠如、めまいがみられた。さらにひどくなると嘔気、嘔吐がみられた。ほとんどの症例で性格の変化、うつ、神経過敏がみられた。これらの症状は約 1 か月間残存した (MacDonald, 1964)。詳細は不明だが、工場の事故例で、暴露された労働者に意識混濁、錯乱、見当識障害、記憶障害、歩行障害、言語障害、視覚障害がみられた。記憶障害は 2 か月間みられたが、3 か月後には回復した。また、脳波のベータ波に相当する長波長が暴露後 1～3 か月間みられた (Scharnweber et al., 1974)。

神経系以外では、冷蔵庫から漏出したクロロメタンに暴露された例で心電図の異常、頻拍及び心拍数の増加、血圧低下がみられた (Gummert, 1961; Hansen et al., 1953; Kegel et al., 1929; McNally, 1946; Spevak et al., 1976; Verriere and Vachez, 1949)。また、10 年間冷蔵庫の修理作業者として働いた男性が仕事上頻繁にクロロメタンの暴露を受けた例では、消化器症状のほか、肝臓、腎臓への影響として、黄疸、無尿、タンパク尿がみられた (Wood, 1951)。

ボランティア男性 8 人、女性 9 人を暴露チャンバー内で 0、20、100、男性のみ 150 ppm に 1、3、7.5 時間/日、5 日/週、6 週間暴露した実験で、行動学的、神経学的、臨床的及び筋電図の検査で異常はみられなかった (Stewart, 1980)。また、ボランティアを 100、200 ppm (それぞれ 56 人、84 人) に 3 時間暴露した実験で、200 ppm 暴露群において、時間弁別課題、視覚ヴィジランス課題、二重課題において軽度の影響がみられた。100 ppm では上記実験は行われなかった (Putz-Anderson et al., 1981a, b)。

疫学調査においては、クロロメタンを用いるゴム工場で少なくとも 1 か月間従事した男性 852 人の追跡調査で死亡率の増加はみられなかった (Holmes et al., 1986)。

事故による急性暴露を被ったアイスランドの男性船員を 32 年間追跡した調査で、心臓血管系疾患による死亡の相対リスクの増加がみられた。発がんリスクについては、発生率が低かったため評価はできなかった (Rafnsson and Gudmundsson, 1997)。また、アイスランドのトロール船乗組員 17 人が船の冷蔵庫から漏出したクロロメタンに 2 日間暴露された例では、9 人が神経症状を呈し、4 人が死亡し、2 人が重度のうつ状態になり、11 か月及び 18 か月後に自殺した。暴露から 20 か月後及び 13 年後に生存者の病状を調べた結果、20 か月後には 7 人に神経症状の特徴がみられ、8 人に精神医学的に初期の精神神経症及びうつ症がみられた。13 年後、生存していた 11 人中 10 人 (30〜50 歳) を調査し、5 人は神経学的な異常はみられなかったが、6 人に神経症、うつ状態がみられた。1 人に脊髄前角の障害が残っていた (Gudmundsson, 1977)。

以上、事故による吸入暴露では、眩暈、虚弱、かすみ目、運動失調、嗜眠、不眠、錯乱、感覚異常などがあげられる。また、神経症及びうつ病様の症状もみられた。これらの症状は、暴露後速やかにみられた。一方、回復期間は人によって大きく異なり。例えば複数の船員において、神経系への影響が事故から 13 年間みられた。このほか、さらに悪心、嘔吐、腹痛などの消化器症状、黄疸もみられた (GDCh BUA, 1986)。慢性吸入暴露では、暴露開始初期には、疲労感、頭痛、睡眠障害、集中力欠如がみられ、暴露期間の早い時期には主として小脳の障害がみられた。一方、期間が長くなると錐体外路の障害の頻度が高くなった。大脳の前頭葉及び側頭葉の萎縮、大脳皮質の充血、神経細胞の変性、脊髄前角の変性がみられた。また多くの例でうつ、内省、感情の不安定など人格の変容がみられた (GDCh BUA, 1986)。

発がん性については情報が不十分であり、評価できない。また、ヒトではクロロメタンの吸収や排泄に大きな個人差があることが知られており (IPCS, 2000)、これはクロロメタンのグルタチオン抱合に関与する GSTT (グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ シータ) 遺伝子の有無がその原因のひとつであると考えられている。このことから、クロロメタンの毒性影響には大きな個人差がある可能性がある。

表 8-2　クロロメタ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
冷却システムの修理者4名	冷却システムの修理中	39,000, 50,000, 440,000, 600,000 ppm (81,900, 105,000, 924,000, 1,260,000 mg/m^3)	運動失調、千鳥足、頭痛、うとうと状態、食欲不振、目のかすみ及び複視、麻痺、嘔気及び嘔吐	Jones, 1942
冷却工場労働者2人	冷蔵庫修理中	＞29,000 ppm (60,900 mg/m^3)	めまい、振戦、異常歩行、知覚の鈍化、嘔気、嘔吐、腹痛がみられている。この症状は暴露の3-4時間後に現れ、6時間後に改善に向かい、1日後に完全に回復した	Battigelli & Perini, 1955
64歳男性、50歳、52歳、60歳女性	冷蔵庫の汚れのクリーニング中	液体及び気体(濃度不明)、約1時間	4人とも暴露4時間後に吐き気、しゃっくり、重度の頭痛、翌日まで全員意識不明。暴露の2日後まで4名全員が酩酊、錯乱、傾眠、運動失調、言語障害。小脳障害で眼振が進行し、女性1人に変換運動障害が進行。全員に言語障害、振戦、反射の亢進のような脳神経障害(視神経、動眼神経、顔面神経)。頻拍、弱心拍、わずかな血圧の上昇。黄疸、結膜出血、上腹部痛。 ビリルビンの増加がみられ、被害者4人のすべてで血清クレアチニンの増加。もっとも重症の女性で血尿。	Spevak et al., 1976
不明	冷蔵庫の故障	不明	錯乱、千鳥足、言語不明瞭、昏睡、麻痺、昏睡状態、死亡	Baird, 1954; Borovska et al., 1976; Kegel et al., 1929; McNally, 1946; Thordarson et al., 1965
冷蔵庫修理作業者　男性	冷蔵庫修理中	600,000 ppm (1,260,000 mg/m^3)	死亡なし	Jones, 1942
ポリマー工場で起こった8例	不明	不明	目のかすみ、精神錯乱、頭痛、協調性の欠如、めまい、嘔気、嘔吐。性格の変化、うつ、興奮性がみられた。この症状は1か月間残存した。	MacDonald, 1964
不明	不明	不明	54歳労働者：錯乱、目のかすみ、車の異常運転、飲食困難、頭痛、バランス感覚の欠如、3週間後には頭痛と歩行異常、記憶障害。振戦と神経過敏 年齢不明：意識混濁、錯乱、見当識障害、闘争的な状態、2か月後には記憶障害と神経過敏状態 33歳労働者：目のかすみ、疲労、神経過敏、どもりが6週間 年齢不明：記憶障害、歩行障害、言語障害、視覚障害、血圧の上昇、脳波のベータ波に相当する長波長が暴露後1-3か月間出現	Schamwever, et al., 1974

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結　　果	文献
不明	冷蔵庫からの漏出	不明	心電図の異常、頻拍及び心拍数の増加、血圧低下	Gummert, 1961; Hansen et al., 1953; Kegel et al., 1929; McNally, 1946; Spevak et al., 1976; Verriere &Vachez, 1949
冷蔵庫修理作業者　男性	冷蔵庫修理中	10年 (濃度不明)	消化器症状、肝臓、腎臓への影響として、黄疸、無尿、タンパク尿がみられた。	Wood, 1951
ボランティア 男性8人、女性9人	暴露チャンバー内	0, 20, 100, 男性のみ150 ppm (0,42,210,315 mg/m^3) 1、3、7.5 時間/日、5日/週、 6週	行動学的、神経学的、臨床的及び筋電図の検査で異常はみられなかった。	Stewart, 1980
ボランティア 100 ppm, 56人; 200 ppm, 84人	不明	100, 200 ppm (210,420 mg/m^3) 3時間	200 ppm 暴露群において、時間弁別課題、視覚ヴィジランス課題、二重課題で軽度の影響がみられた。(100 ppmでは上記実験は行われなかった。)	Putz-Anderson et al., 1981a,b
疫学調査 職業暴露・男性・852人	クロロメタンを用いるゴム工場で少なくとも1か月間従事	不明	死亡率の増加はみられなかった。	Holmes et al., 1986
疫学調査 職業暴露(アイスランドの船員)・男性	事故による急性暴露	不明	32年間の追跡調査で、心臓血管系疾患による死亡率の増加がみられた。 相対リスク　(95%信頼限界) 甲板員　3.9%　(1.0-14.4) 高級船員　1.7%　(0.3-6.4) 発がんリスクについては、発生率が低かったため評価には不十分な結果しか得られなかった。 *対照群は、年齢、職業、社会的地位、ライフスタイルを考慮に入れて構成された。	Rafnsson and Gudmundsson, 1997
アイスランド人、トロール船乗組員17人	冷蔵庫からの露出	濃度不明 2日	9人が神経症状、4人死亡(うち1人24時間以内)、2人が重度のうつ状態になり、11か月及び18か月後に自殺、1人が重度の神経及び精神障害になり、10年後に死亡 20か月後と13年後に生存者の病状を調べた。20か月後には7人が神経症状の特徴がみられた。8人が精神医学的に初期の精神神経症及びうつ症。生存していた5人がアルコールの許容量が低下していた。13年後、生存していた11人中10人 (1名は海外居住で消息不明)を調査した。平均年齢は38.3歳 (30-50歳)であった。10人全員が労働者として働いており、8人が海で働いていた。3人が手のふるえを示し、2人に調節麻痺、2人に末梢神経障害がみられた。5人には神経学的に異常はみられなかった。6人に神経症、うつ状態がみられた。2人がリビドーの減少を訴え、2人が重度の頭痛を訴えた。1人が事故20か月後も筋萎縮がみられ、13年後には回復していたが、脊髄前角の障害は残っていた。2人の生存者は適応	Gudmundsson, 1977

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結　　果	文献
			力の喪失は変わらなかったが、そのうち1人は改善していった。	
職業被暴者または一般人	事故による吸入暴露、おそらく急性	不明	主たる影響は神経系にみられた。症状として、眩暈、虚弱、かすみ目、運動失調、嗜眠、不眠、錯乱、感覚異常などがあげられる。また、神経症及びうつ病様の症状もみられた。このほか、さらに悪心、嘔吐、腹痛などの消化器症状、黄疸もみられた。 これらの症状は、暴露後速やかにみられた。一方、回復期間は人によって大きく異なった。例えば複数の船員において、神経系への影響が事故から13年間みられた。	GDCh BUA, 1986
職業被暴者又は一般人	事故による吸入暴露、おそらく上記よりも暴露濃度が高い、あるいは長期間	不明	中枢神経系への広範な障害が引き起こされる。 大脳の前頭葉及び側頭葉の萎縮、大脳皮質の充血、神経細胞の変性、脊髄前角の変性がみられた。 多くの例でうつ、内省、感情の不安定など人格の変容がみられた。	GDCh BUA, 1986
不明	慢性吸入暴露	不明	暴露開始初期には、疲労感、頭痛、睡眠障害、集中力欠如がみられた。、暴露期間の早い時期には主として小脳の障害がみられた。一方、期間が長くなると錐体外路の障害の頻度が高くなった。	Klimkova-Deutschova, 1957

8.3　実験動物に対する毒性

8.3.1　急性毒性

クロロメタンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 8-3に示す (Chellman et al., 1986a; White, 1982)。

実験動物に対する経口投与による急性毒性のデータはないが、マウスの吸入暴露試験における主な症状として肝臓及び腎臓への影響がみられている。また、小脳障害が疑われる振戦、運動失調及び四肢の麻痺もみられている (Chellman et al., 1986b)。モルモットの吸入暴露で肺及び心臓血管系への毒性がみられている (White and Somners, 1931)。

表 8-3　クロロメタンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	モルモット
経口LD_{50}	ND	ND	ND
吸入LC_{50} (ppm)	2,200 (雄)-8,500 (雌) (6時間) (4,644-17,544 mg/m^3)	ND	77 (72時間) (149 mg/m^3)
経皮LD_{50}	ND	ND	ND

ND：データなし

8.3.2　刺激性及び腐食性

調査した範囲内では、実験動物に対するクロロメタンの刺激性及び腐食性試験に関する報告はない。

8.3.3　感作性

調査した範囲内では、実験動物に対するクロロメタンの感作性試験に関する報告はない。

8.3.4　反復投与毒性

クロロメタンの経口投与による試験データはない。

クロロメタンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 8-4に示す。

7 週齢の雌雄 C3H、C57BL/6、B6C3F$_1$ マウスにクロロメタン 0、500、1,000、2,000 ppm (0、1,032、2,064、4,128 mg/m^3) を 6 時間/日、12 日間吸入暴露した。その結果、血尿、肝細胞変性、腎尿細管変性・壊死・好酸性化、小脳顆粒層の変性がみられた。この試験から LOAEL は 500 ppm (1,032 mg/m^3) と推定している (Morgan et al., 1982)。

雌雄 C57BL/6 マウスにクロロメタン 0、15、50、100、150、200 ppm (0、31、103、206、310、413 mg/m^3) を 22.5 時間/日、11 日間暴露した連続吸入暴露試験と 0、150、400、800、1,600、2,400 ppm (0、310、826、1,651、3,302、4,954 mg/m^3) を 5.5 時間/日、11 日間暴露した間歇的吸入暴露試験を行った。一般状態における神経症状は連続投与では 100 ppm 以上の群で、間歇的投与群では 1,600 ppm 以上の群でみられた。胸腺の絶対、相対重量の減少が連続投与で 15、50、150 ppm 群、間歇的投与群では 1,600、2,400 ppm 群でみられたが、胸腺の変化はクロロメタンの長期投与で出現していない。小脳の変化は連続投与で 100 ppm 以上の、間歇的投与群では 400 ppm 以上の群で観察された。NOAEL は連続投与で 50 ppm (103 mg/m^3)、間歇的投与で 150 ppm (310 mg/m^3) と推定している (Landry et al.,1985)。

雌雄 B6C3F$_1$ マウス (各群雌雄 10 匹) にクロロメタン 0、375、750、1,500 ppm (0、774、1,548、3,096 mg/m^3) を 90 日間暴露した。体重の増加抑制、心臓、脳、脾臓、肝臓、腎臓、肺重量増加が雌 1,500 ppm で、膵臓重量の増加が雄 1,500 ppm でみられた。肝臓では肝細胞の空胞化が 750、1,500 ppm 群で出現していたが、750 ppm 群での変化は雄に比較し雌で進行していた (CIIT, 1979)。

雌雄の B6C3F$_1$ マウスにクロロメタン 0、50、225、1,000 ppm (0、105、473、2,100 mg/m^3) を 6 時間/日、5 日/週、6、12、18、24 か月間吸入暴露した試験では、1,000 ppm 群で 18 か月間投与以降の雄に死亡、精巣の精上皮変性、巨細胞形成、萎縮がみられた (CIIT, 1981)。

雌雄 B6C3F$_1$ マウスにクロロメタン 0、50、225、1,000 ppm (0、103、464、2,064 mg/m^3) を 6 時間/日、5 日/週、2 年間　吸入暴露した。動物は各群 120 匹使用し、途中の 6、12、18 か月で各群 10 匹を、残りを暴露終了時に屠殺した。体重増加抑制が雌 50、1,000 ppm 群でみられた。心臓の相対重量増加が雌 1,000 ppm 群で、また同じ用量群で腎臓、肝臓の絶対あるいは相対重量の変動が認められた。一般状態の異常として、うずくまり、震え、麻痺などの神経障害が雌雄 1,000 ppm 群でみられた。生化学的検査では ALT の上昇が雄 1,000 ppm 群で認められた。病理組織学的検査では肝臓では肝細胞の肥大、空胞化、巨大核、変性が雌雄 1,000 ppm 群で、腎臓では尿細管上皮細胞の腫大、過形成、巨大核が雄 1,000 ppm 群で、精巣の精細管の変性、萎

縮が 1,000 ppm 群でみられた。腎臓の変化は 12 か月以降に出現していた。また、中枢神経系の変化として、腰髄と馬尾の神経線維の軸索膨化と変性が 18 か月以降に雌雄 50 ppm 以上の群で、小脳の顆粒層の変性、萎縮が 18 か月以降に雌雄 1,000 ppm 群で、頸髄、胸髄、腰髄の神経細胞の腫大、変性が 24 か月の雌 1,000 ppm 群で出現していた (CIIT 1981)。

雄の SD ラットに 500 ppm を 2 日間吸入暴露した試験では、投与直後に精巣上体の巣状化膿性炎症、間質性浮腫、タンパク質様凝集、細胞凝集、投与 12 日後に精巣の肉芽腫、精子数減少、間質性浮腫、タンパク質様凝集、炎症、片側性萎縮がみられた (Burck et al., 1981)。

雄の F344 ラットにクロロメタン 0、1,000、3,000 ppm (0、2,065、6,195 mg/m^3) を 5 日間吸入暴露した試験では、3,000 ppm 群で精巣重量減少、精子数減少、精巣での多核性巨細胞、上皮の空胞化、精巣上体尾部の肉芽腫がみられた (Working et al., 1985b)。

雄 F344 ラットにクロロメタン 0、5,000 ppm (0、10,320 mg/m^3) を 6 時間/日、5 日間吸入暴露した試験で、精巣上体での精子肉芽腫、小脳顆粒層の変性、腎臓の遠位尿細管の壊死、肝細胞の肥大、副腎の束状帯の空胞化が 5,000 ppm 群でみられた (Chellman et al., 1986a)。

F344 ラットにクロロメタン 0、3,500 ppm (7,224 mg/m^3) を 6 時間/日、5 日間吸入暴露し、3 日後から再び同条件で 4 日間暴露して、精巣及び精巣上体へ及ぼす影響について検討した結果、精巣において 9 日目に精子産生量の減少がみられ、胚上皮の空胞化、細胞の脱落がみられた。精巣上体では全ての動物で肉芽腫がみられている。暴露 5 日後にテストステロン濃度を測定したところ、媒体対照群では 120 ng/mL であったのに対し、クロロメタン暴露群では 6 ng/mL 以下であった (Chapin et al., 1984)。

12 週齢の雌雄 F344 ラットにクロロメタン 0、2,000、3,500、5,000 ppm (0、4,128、7,224、10,320 mg/m^3) を 6 時間/日、9 日間吸入暴露した。一般状態として四肢の運動失調、後肢の麻痺、痙攣、下痢など観察された。病理学的に小脳顆粒層の変性、腎臓の尿細管の変性・壊死、精巣の精細管の変性、肝細胞変性、副腎皮質の空胞化が認められた。この試験から LOAEL は 2,000 ppm (4,128 mg/m^3) としている (Morgan et al., 1982)。

雌雄 F344 ラット (各群雌雄 10 匹) にクロロメタン 0、375、750、1,500 ppm (0、774、1,548、3,096 mg/m^3) を 90 日間暴露した。体重の増加抑制が雄のすべての投与群、雌の 750、1,500 ppm でみられた。また、心臓、脳、精巣、卵巣、脾臓、肝臓、腎臓、膵臓、副腎の重量増加が雌雄 1,500 ppm 群で認められた (CIIT, 1979)。

ラットにクロロメタン 20、120 ppm (41.3、248 mg/m^3) を 6 か月間 (4 時間/日) 暴露した。20、120 ppm 暴露群で赤血球数の減少、脾臓、リンパ節でのリンパ球の減少、細網組織における組織球の増殖がみられた。また、120 ppm 暴露群で肝臓の分泌機能障害がみられた (Evtushenko, 1966)。

雌雄 F344 ラットにクロロメタン 0、50、225、1,000 ppm (0、103、464、2,064 mg/m^3) を 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入暴露した。動物は各群 120 匹使用し、途中の 6、12 か月で各群 10 匹を、その後 18 か月で 20 匹を解剖し、残りを暴露終了時に屠殺した。体重増加抑制が雄 1,000 ppm 群、雌 225 ppm 以上の群でみられた。心臓の相対重量増加が雌雄 1,000 ppm 群で、また同じ用量群で腎臓、肝臓、精巣の絶対あるいは相対重量の変動が認められた。病理組織学的検査では精巣での精細管の変性、萎縮が 1,000 ppm 群で 6 か月以降に観察された (CIIT 1981)。

雌雄の F344 ラットに 0、50、225、1,000 ppm (0、105、473、2,100 mg/m^3) を 6 時間/日、5 日

/週、6、12、18、24 か月間吸入暴露した試験では、1,000 ppm 群で投与 6 か月間投与以降の雄で精巣精細管の広範囲変性、萎縮、精上皮変性がみられた (CIIT, 1981)。

19 匹のモルモットにクロロメタン 20,000 ppm (41,280 mg/m^3) を 7～70 日間 (10 分間/回、6 回/1 週間)、暴露回数にして 6～61 回吸入暴露した。一般症状として 6 匹の動物において後肢の運動失調と不全麻痺、頭の廻旋、反射に対する遅延などが観察された。運動失調と麻痺は早く発生した症例では 17 回投与以降から発現した。病理組織学的検査では小脳虫部尾側の顆粒層の変性が 10 日後から、水腫，限局性の壊死、海綿状化が 21 日後に認められ病変の発現部位も広がっていた。また、グリア細胞、プルキンエ細胞の変性、壊死が観察され、さらに電子顕微鏡学的には小脳顆粒層細胞、プルキンエ細胞の変性が認められた（von Kolkmann and Volk, 1975）。

ウサギにクロロメタン 20、120 ppm (41.3、248 mg/m^3) を 4 時間/日、6 か月間暴露した。20、120 ppm 暴露群で視神経乳頭の退色がみられ、網膜、視神経の病理組織学的変化 (所見名不明) がみられた。また、120 ppm 暴露群で肝臓の分泌機能障害がみられた (Evtushenko, 1966)。

以上より、反復投与毒性試験の標的器官は、主に中枢神経系、肝臓、腎臓、心臓及び精巣であり、マウスの LOAEL は 50 ppm (103 mg/m^3)、ラットの NOAEL は 50 ppm (103 mg/m^3)である (CIIT, 1981)。

表 8-4　クロロメタ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 C3H C57BL/6 B6C3F$_1$ 雌雄 7 週齢	吸入暴露	12 日間、 6 時間/日	0、500、1,000、2,000 ppm (0、1,032、2,064、4,128 mg/m^3)	0 ppm:影響なし 500 ppm: 雄:肝細胞の変性 (C3H、C57BL/6)、尿細管の好酸性化(B6C3F$_1$) 雌:肝細胞の変性(C57BL/6) 1,000 ppm: 雄:死亡(C3H)、小脳の顆粒層の変性(C57BL/6)、尿細管の好酸性化(C3H、C57BL/6、B6C3F1)、尿細管の変性・壊死(C3H)、肝細胞の変性(C57BL/6) 雌:血尿(C3H、C57BL/6、B6C3F1)、小脳の顆粒層の変性(C57BL/6)、尿細管の好酸性化(C3H、, B6C3F1)、肝細胞の変性(C57BL/6) 2,000 ppm: 雄:血尿(C3H)、痙攣(C57BL/6、B6C3F1)、死亡(C57BL/6、B6C3F1)、尿細管の変性・壊死(C3H, C57BL/6、B6C3F1)、肝細胞の変性(C3H、C57BL/6、 B6C3F1) 雌:血尿(C3H、C57BL/6、B6C3F1)、小脳の顆粒層の変性(C57BL/6、B6C3F1)、尿細管の変性・壊死(C3H、C57BL/6、B6C3F1)、肝細胞の変性(B6C3F1) LOAEL: 500 ppm (1,032 mg/m^3)	Morgan et al., 1982
マウス C57BL/6 雌	吸入暴露	11 日間、連続暴露	0、15、50、100、150、200 ppm（0、31、103、206、310、413 mg/m^3)	0 - 50 ppm:影響なし 100 ppm 以上:神経症状、小脳の変化 NOAEL: 50 ppm (103 mg/m^3)	Landry et al., 1985
マウス C57BL/6	吸入暴露	11 日間、間歇暴露	0、150、400、800、1,600、2,400 ppm	0、150 ppm:影響なし 400 ppm:小脳の変化	Landry et al., 1985

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
雌			（0、310、826、1,651、3,302、4,954 mg/m^3）	800 ppm:小脳の変化 1,600 ppm:神経症状、小脳の変化 2,400 ppm:神経症状、小脳の変化 NOAEL: 150 ppm (310 mg/m^3)	
マウス B6C3F$_1$ 雌雄	吸入暴露	90 日間	0、375、750、1,500 ppm (0、774、1,548、3,096 mg/m^3)	0、375 ppm:影響なし 750 ppm: 雄:肝細胞の空胞化 雌:肝細胞の空胞化 1,500 ppm: 雄:膵臓重量の増加、肝細胞の空胞化 雌:体重の増加抑制、心臓、脳、脾臓、肝臓、腎臓、肺重量増加、肝細胞の空胞化 NOAEL: 375 ppm（本評価書の判断）	CIIT, 1979
マウス B6C3F$_1$ 雌雄	吸入暴露	6、12、18、又は 24 か月間 6 時間/日、5 日間/週	0、50、225、1,000 ppm (0、105、473、2,100 mg/m^3)	F$_0$： 50、225 ppm:影響なし 1,000 ppm:投与 18 か月間投与以降の雄で死亡、精巣の精上皮変性、巨細胞形成、萎縮 NOAEL：225 ppm	CIIT, 1981
マウス B6C3F$_1$ 雌雄	**吸入暴露**	**2 年間 6 時間/日、5 日/週**	**0、50、225、1,000 ppm（0、103、464、2,064 mg/m^3)**	**0 ppm:影響なし** **50 ppm:** **雄　腰髄と馬尾の神経線維の軸索膨化と変性** **雌　体重増加抑制、腰髄と馬尾の神経線維の軸索膨化と変性** **225 ppm:** **雄　腰髄と馬尾の神経線維の軸索膨化と変性** **雌　腰髄と馬尾の神経線維の軸索膨化と変性** **1,000 ppm:** **雄　神経障害、 ALT の上昇、腎臓、肝臓の絶対あるいは相対重量の変動、肝細胞の肥大、空胞化、巨大核、変性、尿細管上皮細胞の腫大、過形成、巨大核、腰髄と馬尾の神経線維の軸索膨化と変性、小脳の顆粒層の変性、萎縮** **雌　体重増加抑制、神経障害、心臓の相対重量増加、腎臓、肝臓の絶対あるいは相対重量の変動、肝細胞の肥大、空胞化、巨大核、変性、腰髄と馬尾の神経線維の軸索膨化と変性、小脳の顆粒層の変性、萎縮、頸髄、胸髄、腰髄の神経細胞の腫大、変性** **LOAEL: 50 ppm (103 mg/m^3)**	**CIIT, 1981**
ラット SD 雄 5 匹	吸入暴露	2 日間	500 ppm	F$_0$： 投与直後；精巣上体の巣状化膿性炎症、間質性浮腫、タンパク質様凝集、細胞凝集 投与 12 日後；精巣の肉芽腫、精子数減少、間質性浮腫、凝集した タンパク質様残渣、炎症、片側性萎縮	Burck et al., 1981
ラット F344 雄 80 匹/群	吸入暴露	5 日間、6 時間/日	0、1,000、3,000 ppm、 (0、2,065、6,195 mg/m^3)	F$_0$： 1,000 ppm:影響はみられていない 3,000 ppm:精巣重量減少、精子数減少、精巣での多核性巨細胞、上皮の空胞化、精巣上体尾部の肉芽腫 NOAEL：1,000 ppm (2,065 mg/m^3)	Working et al., 1985b

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
ラット F344 雄	吸入暴露	5 日間	0、5,000 ppm (0、10,320 mg/m^3)	0 ppm:影響なし 5,000 ppm: 精巣上体での精子肉芽腫、小脳顆粒層の変性、腎臓の遠位尿細管の壊死、肝細胞の肥大、副腎の束状帯の空胞化	Chellman et al., 1986a
ラット F344	吸入暴露	5 日間暴露後、3 日おいて 4 日間暴露	0、3,500 ppm (0、7,224 mg/m^3)	0 ppm:影響なし 3,500 ppm: 精巣において精子産生量(spermiation)の減少、胚上皮の空胞化、細胞の脱落、 全ての動物で精巣上体の肉芽腫 暴露 5 日後のテストステロン濃度　媒体対照群で 120 ng/mL、クロロメタン暴露群で 6 ng/mL 以下	Chapin et al., 1984
ラット F344 雌雄 12 週齢	吸入暴露	9 日間、 6 時間/日	0、2,000、3,500、5,000 ppm (0、4,128、7,224、10,320 mg/m^3)	0 ppm:影響なし 2,000 ppm: 雄:四肢の運動失調、後肢の麻痺、痙攣、下痢、尿細管の変性・壊死、精細管の変性 雌:肝細胞の変性 3,500 ppm: 雄:下痢、尿細管の変性・壊死、肝細胞の変性、精細管の変性、肝細胞の変性、副腎皮質の空胞化 雌:下痢、尿細管の変性・壊死、肝細胞の変性、肝細胞の変性、副腎皮質の空胞化 5,000 ppm: 雄:四肢の運動失調、後肢の麻痺、痙攣、下痢,小脳顆粒層の変性、尿細管の変性・壊死、精細管の変性、肝細胞の変性、副腎皮質の空胞化 雌:四肢の運動失調、後肢の麻痺、痙攣、下痢、小脳顆粒層の変性、尿細管の変性・壊死、肝細胞の変性、副腎皮質の空胞化 LOAEL: 2,000 ppm (4,128 mg/m^3)	Morgan et al., 1982
ラット F344 雌雄	吸入暴露	90 日間	0、375、750、1,500 ppm (0、774、1,548、3,096 mg/m^3)	0 ppm:影響なし 375 ppm 雄:体重増加抑制 雌:影響なし 750 ppm: 雄:体重増加抑制 雌:体重増加抑制 1,500 ppm: 雄:体重増加抑制、心臓、脳、精巣、脾臓、肝臓、腎臓、膵臓、副腎の重量増加 雌:体重増加抑制、心臓、脳、卵巣、脾臓、肝臓、腎臓、膵臓、副腎の重量増加 LOAEL: 375 ppm（本評価書の判断）	CIIT, 1979
ラット	吸入暴露	6 か月間	20、120 ppm (41.3、248 mg/m^3)	20 ppm 以上: 赤血球数の減少、脾臓、リンパ節でのリンパ球の減少、細網組織での組織球の増殖 120 ppm:肝臓の分泌機能の障害	Evtushenko, 1966
ラット F344 雌雄	吸入暴露	6、12、18、又は 24 か月間、6 時間/日、	0、50、225、1,000 ppm (0、105、473、2,100 mg/m^3)	F_0:50、225 ppm:影響なし 1,000 ppm:投与 6 か月間投与以降の雄で精巣精細管の広範囲変性、萎縮、精上皮変性	CIIT, 1981

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
		5 日間/週		NOAEL:225 ppm (473 mg/m^3)	
ラット F344 雌雄	吸入暴露	2 年間 6 時間/日、5 日/週	0、50、225、1,000 ppm (0、103、464、2,064 mg/m^3)	0、50 ppm:影響なし 225 ppm: 雄:影響なし 雌:体重増加抑制 1,000 ppm: 雄:心臓の相対重量増加、腎臓、肝臓、精巣の絶対あるいは相対重量の変動、精巣での精細管の変性、萎縮、体重増加抑制 雌:心臓の相対重量増加、腎臓、肝臓相対重量の変動 NOAEL: 50 ppm (103 mg/m^3)	CIIT, 1981
モルモット 雌雄	吸入暴露	10 分間/回,6 回/1 週、7-70 日、暴露回数にして 6-61 回	0、20,000 ppm (0、41,280 mg/m^3)	0 ppm:影響なし 20,000 ppm: 一般症状として後肢の運動失調と不全麻痺、頭の廻旋、反射に対する遅延などが観察された。 病理組織学的検査では小脳の顆粒層の変性、壊死、水腫、海綿状化、グリア細胞、プルキンエ細胞の変性、壊死、電子顕微鏡学的に小脳顆粒層細胞、プルキンエ細胞の変性が認められた。	von Kolkmann & Volk, 1975
ウサギ	吸入暴露	6 か月	20, 120 ppm	20 ppm 以上: 視神経乳頭の退色、網膜、視神経の病理組織学的変化(所見名不明) 120 ppm:肝臓の分泌機能障害	Evtushenko, 1966

太字はリスク評価に用いたデータを示す

8.3.5　生殖・発生毒性

クロロメタンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 8-5に示す。

クロロメタンの生殖発生毒性はラットやマウスに対する二世代繁殖試験や催奇形性試験等によって調べられており、これら試験はすべて吸入経路で実施されている。

雌の C57BL/6 マウスを雄 C3H マウスと交配させた後クロロメタン 0、100、500、1,500 ppm (0、206、1,032、3,098 mg/m^3) を妊娠 6～17 日目までの 13 日間吸入暴露した試験では、親動物では 1,500 ppm 群で血尿、腟からの出血、小脳の顆粒層ニューロンの選択的壊死がみられ、胎児では 100 ppm 群で骨化遅延、500 ppm 群で心奇形 (房室弁、乳頭筋と腱索の欠損又は減少) がみられた (Wolkowski-Tyl et al., 1983a)。また、同様の雌と雄を交配させた後 0、250、500、750 ppm (0、516、1,032、1,548 mg/m^3) を同様の期間吸入暴露した試験では、親動物では 750 ppm 群で体重増加抑制、運動性低下、振戦、痙攣、死亡がみられ、胎児では 500 ppm 以上の群で心奇形 (三尖弁の欠損、奇形、小右心室、乳頭筋と腱索の減少、球状心、左心室壁の白斑) がみられた (Wolkowski-Tyl et al., 1983b)。

雌雄の F344 ラットにクロロメタン 0、150、475、1,500 ppm (0、310、981、3,098 mg/m^3) を交配前 10 週間、2 週間 (交配期間) と雌では更に妊娠 18 日間と分娩 4 日から 24 日目に吸入暴露した二世代繁殖試験では、F_0 親動物では 475 ppm 群で体重増加抑制、産児数減少、1,500 ppm 群で体重増加抑制、全動物の不妊、精巣の精細管萎縮、精巣上体の肉芽腫がみられ、F_1 出生児

では 475 ppm 群で出生後の体重増加抑制がみられた (Hamm et al., 1985)。

雌の F344 ラットにクロロメタン 0、100、500、1,500 ppm (0、206、1,032、3,098 mg/m^3) を妊娠 7～19 日目までの 13 日間吸入暴露した試験では、1,500 ppm 群で親動物では摂餌量減少、体重増加抑制、胎児では体重減少、頭臀長低値、骨化遅延がみられた (Wolkowski-Tyl et al., 1983a)。

以上より、妊娠マウスに対する吸入暴露での催奇形性試験で心奇形がみられ、親動物の NOAEL は 500 ppm (1,032 mg/m^3)、児動物の LOAEL は 100 ppm (206 mg/m^3)、ラットの二世代吸入暴露試験から親動物及び児動物の NOAEL はともに 150 ppm (310 mg/m^3) とする。

表 8-5　クロロメタンの生殖・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
マウス C57BL/6 雌 33匹/群 (雄C3Hマウスと交配)	吸入暴露	妊娠6-17日目 開腹18日 6時間/日	0、100、500、1,500 ppm(0、206、1,032、3,098 mg/m^3)	F_0: 100、500 ppm:影響はみられていない 1,500 ppm：血尿、膣からの出血、小脳の顆粒層ニューロンの選択的壊死、全例途中屠殺 NOAEL:500 ppm (1,032 mg/m^3) F_1: 100 ppm:足根骨骨化遅延 500 ppm:心奇形(房室弁、三尖弁と二尖弁下の乳頭筋と腱索の欠損または減少) 1,500 ppm:F_0の屠殺のため検査できず LOAEL:100 ppm (206 mg/m^3)	Wolkowski-Tyl et al., 1983a
マウス C57BL/6 雌 74-77匹/群 (雄C3Hマウスと交配)	吸入暴露	妊娠6-17日目 開腹18日 6時間/日	0、250、500、750 ppm(0、516、1,032、1,548 mg/m^3)	F_0: 250、500 ppm:影響はみられていない 750 ppm:体重増加抑制、運動性低下、振戦、痙攣、死亡 NOAEL:500 ppm (1,032 mg/m^3) F_1: 250 ppm:影響はみられていない 500 ppm 以上:心奇形(三尖弁の欠損、奇形、小右心室、乳頭筋と腱の減少、球状心、左心室壁の白班) NOAEL:250 ppm (516 mg/m^3)	Wolkowski-Tyl et al., 1983b
ラット F344 雌雄 F_0: 40匹/群(雄)、80匹/群(雌) F_1: 150 ppm; 40匹(雄)、80匹(雌)、 475 ppm; 23匹(雄)、	吸入暴露	F_0、F_1 雌雄：交配前10週+2週(交配期間) 雌：妊娠18日目＋分娩4日から24日目 交配前：6時間/日、5日/週 交配後の妊娠期間、分娩	交配前：0、150、475、1,500(F_0のみ) ppm(0、310、981、3,098 mg/m^3) 交配後の妊娠期間、分娩後：0、150、475、1,500ppm(0、310、981、3,098 mg/m^3)	F_0、F_1親: 150 ppm:影響はみられていない 475 ppm:体重増加抑制、産児数減少 1,500 ppm:体重増加抑制、児得られず、精巣の精細管萎縮、精巣上体の肉芽腫 NOAEL: 150 ppm (310 mg/m^3) F_1 出生児：475 ppm：出生後の体重増加抑制	Hamm et al., 1985

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
46匹(雌)		後： 6時間/日、 7日/週		NOAEL: 150 ppm (310 mg/m^3)	
ラット F344 雌 25匹/群	吸入暴露	妊娠7-19日目 開腹20日 6時間/日	0、100、500、1,500 ppm (0、206、1,032、3,098 mg/m^3)	F_0: 100、500 ppm:影響はみられていない 1,500 ppm:摂餌量減少、体重増加抑制 NOAEL: 500 ppm F_1: 100、500 ppm:影響はみられていない 1,500 ppm:体重減少、頭臀長低値、骨化遅延 NOAEL: 500 ppm (1,032 mg/m^3)	Wolkowski-Tyl et al., 1983a

8.3.6　遺伝毒性

クロロメタンに対する遺伝毒性試験結果を表 8-6に示す。

微生物を用いた試験では、ネズミチフス菌 TA100 (Longstaff et al., 1984; Simmon et al., 1977) 、TA1535 (Andrews et al., 1976; Longstaff et al., 1984) において、S9 の有無に関わらず復帰突然変異を誘発した。また、ネズミチフス菌を用いた 8-アザグアニン耐性突然変異試験で用量に依存した突然変異の誘発がみられた (Fostel et al., 1985)。大腸菌を用いた試験では、アルキル化による DNA の損傷に対する適応反応がみられ、クロロメタンは DNA を直接アルキル化することが示唆された (Vaughan et al., 1993)。

培養細胞を用いた試験では、ヒトのリンパ芽球 TK6 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び姉妹染色分体交換試験で用量相関性のある陽性結果がみられた (Fostel et al., 1985)。アデノウイルス SA7 を感染させたシリアンハムスター胎児細胞を用いた形質転換試験で統計学的に有意な形質転換頻度の促進がみられた (Hatch et al., 1983)。また、1～10%のクロロメタンはラットの精母細胞及び肝細胞に *in vitro* で不定期 DNA 合成を誘発した (Butterworth et al., 1989)。一方、3 人のヒトから分離した初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験においては陽性と陰性が混在した結果であった (Butterworth et al., 1989)。

in vivo 試験では、雄ラットを 3,000～3,500 ppm に 6 時間/日、1～5 日間暴露した試験では気管上皮細胞、精母細胞及び肝細胞に不定期 DNA 合成の誘発はみられなかったが、最大耐量に近い 15,000 ppm に 3 時間暴露した試験では肝細胞に不定期DNA 合成を誘発した (Working et al., 1986)。雄ラットを ^{14}C-クロロメタンに暴露し、生体高分子との結合性を調べた試験で、肝臓、腎臓、肺及び精巣の脂質、RNA、DNA 及びタンパク質との結合は認められなかった (Kornbrust et al., 1982)。また、ラット及びマウスを ^{14}C-クロロメタンに暴露した Peter らの DNA 結合試験においても肝臓及び腎臓の DNA のグアニンの N^7 及び O^6 との結合は検出されなかった (Peter et al., 1985)。雄マウスを 1,000 ppm に 4 日間暴露して腎臓 DNA のクロスリンクをアルカリ溶出法で調べた試験で、クロスリンクの形成はみられなかったが、DNA の一本鎖切断がみられた (Jager et al., 1988)。しかしながら、マウスを 1,000 ppm に 8 時間暴露した試験では、クロスリンクは雄の肝臓ではみられなかったが、腎臓では認められた。一方、雌マウスではクロスリンク

はみられなかった (Ristau et al., 1989)。DNA 損傷を経時的に調べた同様の実験で、腎臓に形成された DNA とタンパク質のクロスリンクは速やかに除去されるが、一本鎖切断は蓄積することが分かった。しかし、暴露 48 時間後にはすべての損傷は消失していた (Ristau et al., 1990)。

OECD テストガイドラインに従って行われたマウスを用いた優性致死試験で、生存胎児数及び全着床数が減少した。すなわち、暴露 2、4、6、8 週間後で着床前胚死亡の増加が、暴露 1 週間後で着床後胚死亡の増加がみられ、これらの胚死亡の増加には用量依存性がみられなかった。また、これらの経時的変化は陽性対照でみられる変化とは異なっており、生存胎児数及び着床数の胚死亡の増加はクロロメタンの遺伝毒性よりはむしろ細胞毒性の結果と思われるが、遺伝毒性による効果を完全に排除することはできない (Working et al., 1985a; Working and Chellman, 1989)。

以上、クロロメタンは *in vitro* ではバクテリア及びほ乳動物細胞の系で遺伝毒性を示している。クロロメタンはタンパク質と結合するため、アルキル化剤として直接作用すると考えられる。クロロメタンは *in vitro* で SCE を誘発すること、*in vivo* では高用量で DNA とタンパク質間にクロスリンクを形成することから、遺伝毒性を有すると考えられる。

表 8-6　クロロメタ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 a), b) - S9　+S9	文献
in vitro	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA100	密閉ガス暴露 37℃, 8 時間処理 ラット S9 (Arochlor 1254 誘導)	2.5-20%	+　+ a) (2.5-20%)	Simmon et al., 1977
		ネズミチフス菌 TA1535	密閉ガス暴露 37℃, 72 時間処理 S9(Arochlor 1254 誘導)	0.5-20.7%	+　+ (3.8%) (0.5%)	Andrews et al., 1976
	前進突然変異 (8-アザグアニン耐性)	ネズミチフス菌 TM677	37℃, 3 時間処理	5-30%	+　ND b) (5.0%)	Fostel et al., 1985
	DNA 傷害 (ada 遺伝子による適応誘導)	大腸菌 B F26	密閉ガス暴露 37℃, 1 時間処理 Ada タンパク質をモノクロナール抗体で検出	0.05-10 mM	+　ND (0.25 mM)	Vaughan et al., 1993
	遺伝子突然変異 (TK 遺伝子座)	ヒトリンパ芽球 TK6 細胞	密閉ガス暴露 3 時間 処理 形質発現時間：3 日間	1-5%	+　ND (1%)	Fostel et al., 1985
	姉妹染色分体交換	ヒトリンパ芽球 TK6 細胞	密閉ガス暴露 3 時間 処理	0.3-3.0%	+　ND (1.0%)	Fostel et al., 1985
	形質転換	シリアンハムスター胎児細胞(アデノウイルス SA7 感染)	2-20 時間 処理	3,000-50,000 ppm	+　ND	Hatch et al., 1983

試験系		試験材料	処理条件	用量	結果 a), b) - S9　　+S9	文献
	不定期 DNA 合成	ラット肝細胞及び精母細胞	不明	1-10%	+　　ND	Butterworth, 1989
in vivo	不定期 DNA 合成	ラット F344 肝細胞、精母細胞、気管上皮細胞	6 時間/日、1-5 日吸入暴露	3,000-3,500 ppm	―	Working et al., 1986
			3 時間吸入暴露	15,000 ppm	+w	
	DNA 結合性	ラット F344、雄 3-6 匹/群	肝臓、腎臓、肺、精巣 暴露 6, 24 時間後測定	500、1,500 ppm	―	Kornbrust et al., 1982
		ラット F344、雌雄、5 匹/群	4 時間吸入暴露	1,000 ppm	―	Peter et al., 1985
		マウス $B6C3F_1$、雌雄、25 匹/群	4 時間吸入暴露	1,000 ppm	―	Peter et al., 1985
	DNA-タンパク質間クロスリンク	マウス $B6C3F_1$、雌雄、6 匹/群	8 時間暴露、直後屠殺して肝臓、腎臓を摘出 アルカリ溶出法で測定	1,000 ppm	+ (雄マウス腎) ― (雌マウス腎)	Ristau et al., 1989
		マウス $B6C3F_1$、雄、6 匹/群	8 時間暴露後、処理。 (屠殺して肝臓、腎臓を摘出 アルカリ溶出法で測定)	1,000 ppm	（クロスリンク） 暴露直後　＋ 暴露 5 時間後　－ 暴露 48 時間後　－	Ristau et al., 1990
			8 時間暴露後、処理。 (屠殺して肝臓、腎臓を摘出 アルカリ溶出法で測定)	1,000 ppm	（一本鎖切断） 暴露直後　－ 暴露 5 時間後　＋ 暴露 48 時間後　－	
		マウス $B6C3F_1$、雄、5 匹/群	6 時間/日、4 日間吸入暴露、直後腎臓を摘出 アルカリ溶出法で測定	1,000 ppm	― (クロスリンク)	Jager et al., 1988
					+ (一本鎖切断)	
	優性致死	ラット F344 80 匹/群	6 時間/日、5 日間吸入暴露	1,000、3,000 ppm	―	Working et al., 1985a; Working & Chellman, 1989

a) ―：陰性　＋：陽性　+w：弱い陽性
b) ND：データなし

8.3.7　発がん性

クロロメタンの実験動物に対する発がん性試験結果を表 8-7に、国際機関等での発がん性評

価を表 8-8に示す。

B6C3F$_1$ マウスに 0、50、225、1,000 ppm (0、103、464、2,064 mg/m^3) を 6 時間/日、5 日/週、24 か月間吸入暴露した試験で、雄の 225 ppm 群に腎臓腫瘍 (2/117 匹) がみられ、1,000 ppm 群では腺腫/がんの発生率の有意な増加がみられた。雌では腫瘍の誘発はみられなかった (CIIT, 1981)。

F344 ラットに 0、50、225、1,000 ppm (0、103、464、2,064 mg/m^3) を 6 時間/日、5 日/週、24 か月間 吸入暴露した試験で、雌雄いずれの群にも腫瘍の誘発はみられなかった (CIIT, 1981)。

以上の結果から、クロロメタンは雄マウスに対して、225 ppm (464 mh/m3)では発がん性は認められず、最高用量の 1,000 ppm (1,064 mg/m^3) において腎臓での発がん作用が認められているが、雌マウス及びラットにおいては発がん作用が認められていない。IARC は、グループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類している。

表 8-7　クロロメタ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 B6C3F$_1$ 雌雄	吸入暴露	24 か月間 6 時間/日、 5 日/週 (6, 12, 18 か月で途中解剖)	0, 50, 225, 1,000 ppm (0、105、464、2,064 mg/m^3)	高用量群で死亡動物が多くみられたため、投与は 21 又は 22 か月間とした。 雄 腎臓 皮質の腺腫 0 ppm　0/120 50 ppm　0/118 225 ppm　2/117 1,000 ppm　12/120* 皮質の乳頭状嚢胞腺腫 0 ppm　0/120 50 ppm　0/118 225 ppm　0/117 1,000 ppm　2/120 皮質の腺がん 0 ppm　0/120 50 ppm　0/118 225 ppm　0/117 1,000 ppm　5/120* 皮質の乳頭状嚢胞腺がん 0 ppm　0/120 50 ppm　0/118 225 ppm　0/117 1,000 ppm　1/120 雌に腫瘍の誘発はみられなかった。	CIIT, 1981
ラット F344 雌雄	吸入暴露	24 か月間 6 時間/日、 5 日/週 (6, 12, 18 か月で途中解剖)	0, 50, 225, 1,000 ppm (0、105、464、2,064 mg/m^3)	腫瘍の誘発はみられなかった。 雌雄 1,000 ppm 群で体重増加抑制がみられた。	CIIT, 1981

*　統計学的に有意差あり

表 8-8　国際機関等でのクロロメタンの発がん性評価

機関/出典	分　類	分　類　基　準
IARC (2002)	グループ 3	ヒトに対する発がん性については分類できない。
ACGIH (2002)	A4	ヒトに対して発がん性が分類できない物質。
日本産業衛生学会 (2002)	－	2002 年現在発がん性について評価されていない。
U.S.EPA (2001)	グループ D	ヒト発がん性に関して分類できない物質。
U.S. NTP (2002)	－	2002 年現在発がん性について評価されていない。

8.4　ヒト健康への影響　(まとめ)

クロロメタンは肺や皮膚から容易に吸収される。ヒトにおけるクロロメタン暴露は主に事故あるいは職業暴露によるもので、吸入によって肺から吸収され、主として中枢神経系に影響を及ぼす。また、消化管、肝臓、腎臓、心臓血管系への影響も報告されている。また、多量に吸入した場合、死に至る場合がある。

刺激性、腐食性及び感作性に関する報告は、ヒト、実験動物共にない。

実験動物に対するクロロメタンの吸入暴露による急性毒性試験の LC_{50} は、マウスで 2,200～8,500 ppm (4,644～17,544 mg/m^3) で、主に肝臓及び腎臓への影響のほか、小脳への障害が疑われている。

吸入反復投与毒性試験の標的器官は、主に中枢神経系、肝臓、腎臓、心臓及び精巣で、マウスの LOAEL は 50 ppm（103 mg/m^3）、ラットの NOAEL は 50 ppm（103 mg/m^3）である。

生殖・発生毒性については、妊娠マウスに対する吸入暴露での催奇形性試験で心奇形がみられ、親動物の NOAEL は 500 ppm (1,032 mg/m^3)、児動物の LOAEL は 100 ppm (206 mg/m^3)、ラットの二世代吸入暴露試験から親動物及び児動物の NOAEL はともに 150 ppm (310 mg/m^3) が最小の値である。

遺伝毒性については、クロロメタンは *in vitro* ではバクテリア及びほ乳動物細胞の系で遺伝毒性を示している。クロロメタンはタンパク質と結合するため、アルキル化剤として直接作用すると考えられる。クロロメタンは *in vitro* で SCE を誘発すること、*in vivo* では高用量で DNA とタンパク質間にクロスリンクを形成することから、遺伝毒性を有すると考える。

発がん性については、ヒトでの発がんリスクについては情報が不十分であり、評価できるデータはない。クロロメタンは雄マウスに対して、225 ppm (464 mg/m^3)では発がん性は認められず、最高用量の 1,000 ppm (1,064 mg/m^3) において腎臓での発がん作用が認められているが、雌マウス及びラットにおいては発がん作用が認められていない。IARC は、グループ 3（ヒトに対する発がん性については分類できない物質）に分類している。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

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

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、クロロメタンの EEC として、環境庁による 1999 年度調査の AA～C 類型河川水中濃度結果が、調査年度が新しく、測定地点も多いことから適切であると判断し、調査結果より算出した 95 パーセンタイルの 0.0093 μg/L を用いた (6.3 参照)。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いるクロロメタンの水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1 に示した。3 つの栄養段階を代表する生物種 (藻類、甲殻類、魚類) のうち、甲殻類に対する急性毒性試験結果 (Springborn, 2001) を用いた。なお、藻類及び魚類については調査した範囲では影響を適切に評価できる試験報告は得られなかった (7.参照)。

これらの結果から、クロロメタンの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる影響濃度として、最も低濃度から影響のみられた甲殻類であるオオミジンコの遊泳阻害を指標とした 48 時間 EC_{50} の 200 mg/L (Springborn, 2001) を採用した。

表 9-1 クロロメタンの水生生物に対する影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	—[1)]	—	—	—
甲殻類	***Daphnia magna* (ｵｵﾐｼﾞﾝｺ)**	**48 時間 EC_{50} 遊泳阻害**	**200**	**Springborn, 2001**
魚類	—[1)]	—	—	—

1) 調査した範囲では影響を適切に評価できる試験報告は得られていない。
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンの算出

クロロメタンの環境中の水生生物に対する MOE を、甲殻類であるオオミジンコの 48 時間 EC_{50} の 200 mg/L を用いて、以下のように算出した。

$$MOE = EC_{50} / EEC$$
$$= 200{,}000\ (\mu g/L) / 0.0093\ (\mu g/L)$$
$$= 22{,}000{,}000$$

不確実係数：室内試験の結果から野外での影響を推定するための不確実係数 (10)
急性毒性試験結果から長期毒性試験結果を推定するための不確実係数 (100)
不確実係数積: 1,000

9.1.4　環境中の生物に対するリスク評価結果

算出された MOE は 22,000,000 であり、不確実係数積 1,000 より大きく、クロロメタンの EEC においては、現時点では環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

9.2　ヒト健康に対するリスク評価

ヒト健康に対するリスク評価は、我が国の住民を対象とする。クロロメタンのヒトにおける定量的な健康影響データは得られていないため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1　ヒトの推定摂取量

クロロメタンは、主に大気、わずかに飲料水及び食物 (魚類) を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路からの 1 日推定摂取量を表 9-2 に示した (6.5 参照)。

吸入及び経口経路のヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 0.76、0.00034 μg/kg/日をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-2　クロロメタンの1日推定摂取量

摂取経路		1 日推定摂取量 (μg/人/日)	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 (μg/kg/日)
吸入	大気 (吸入)	38	0.76
経口	飲料水	0.01	0.00034
	食物 (魚類)	0.007	
	小計	0.017	
全経路	合計	38	0.76

9.2.2　リスク評価に用いる無毒性量

クロロメタンの反復投与毒性試験では中枢神経系、肝臓、腎臓、心臓及び精巣に影響がみられている。

吸入経路では、マウスの 2 年間吸入暴露試験における神経線維の軸索膨化と変性を指標とした LOAEL 50 ppm (103 mg/m^3) (CIIT, 1981) を採用した。この値は、6 時間/日、5 日/週の投与頻度で得られた値であるので、1 日推定吸入摂取量に換算すると、31 mg/kg/日 [1)]となる。

経口経路では、影響を適切に評価できる試験結果は得られなかった。

生殖・発生毒性では、マウスの妊娠 6～17 日目に吸入投与した試験で、母動物に対しては影響がみられない濃度で、胎児に対する足根骨の骨化遅延の影響を指標とした LOAEL が 100 ppm (206 mg/m^3) である (Wolkowski-Tyl et al., 1983a)。この値は、反復投与毒性に対する吸入経路での LOAEL より大きいため、リスク評価に用いない。

クロロメタンは *in vitro* ではバクテリア及びほ乳動物細胞の系で遺伝毒性を示している。また、*in vitro* で SCE を誘発すること、*in vivo* では高用量で DNA とタンパク質間にクロスリンクを形成することから、遺伝毒性を有すると考えられる。

発がん性に関してクロロメタンは雄マウスのみで、最高用量の 1,000 ppm (1,064 mg/m^3) において腎臓での発がん作用が認められている (CIIT, 1981)。IARC はクロロメタンの発がん性について、グループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類している (IARC, 2002)。

なお、WHO/CICAD、OECD/SIAR 及び我が国の環境省は本評価書と同じ試験 (CIIT, 1981) を採用している (IPCS, 2001; OECD, 2002; 環境省, 2003b) が、OECD/SIAR 及び我が国の環境省は本評価書より高用量でみられた肝臓への影響を指標として NOAEL を 100 ppm (225 mg/m3) としている (OECD, 2002; 環境省, 2003b)。また、米国 EPA はマウスの 11 日間吸入暴露試験による小脳病変を指標に NOAEL 50 ppm (換算値: 103 mg/m^3) (Landry et al., 1983a,b, 1985) を用いている (U.S.EPA, 2004)。いずれの機関も経口経路におけるリスク評価は実施されていない。

9.2.3 暴露マージンの算出

クロロメタンは、ヒトに対して主として吸入経路からの摂取が推定される。経口投与試験は影響を適切に評価できる試験結果が得られなかったため、本評価書では吸入経路での MOE のみを算出した (表 9-3)。

[1)] LOAEL の換算値＝ 103 (mg/m^3) ×0.05 (m^3/日呼吸量) ×6 (時間) / 24 (時間) ×1.0 (吸収率) / 0.03 (kg 体重) ×5(日)/7(日)
＝31 (mg/kg/日)

a.　反復投与毒性に対する吸入経路での暴露マージン

マウスの 2 年間の吸入暴露試験の LOAEL 50 ppm (103 mg/m^3) (換算値: 31 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

MOE＝LOAEL の換算値 / ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定吸入摂取量

＝31,000 (μg/kg/日) / 0.76 (μg/kg/日)

＝41,000

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)

不確実係数積: 1,000

表 9-3　クロロメタンの暴露マージンと不確実係数積

摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 (μg/kg/日)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
吸入	0.76	31[1)]	41,000	1,000[2)]
経口	0.00034	—[3]	—[4)]	—[4)]

1) LOAEL を用いた。マウスの 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入暴露試験の LOAEL 50 ppm から換算値した。
2) 種差 (10) ×個人差 (10) ×LOAEL の使用 (10)
3) 調査した範囲では影響を適切に評価できる試験は得られていない。
4) 算出せず

9.2.4　ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-3 に示したようにクロロメタンの吸入経路の MOE 41,000 は、ヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 1,000 よりも大きいため、クロロメタンは現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

文　　献　(文献検索時期：2002 年 4 月[1])

Abrams EF, Derkics D, Fong CV, Guinan DK, Slimak KM (1975) Identification of organic compounds in effluents from industrial sources. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (NTIS Accession No. PB-241 641/0; EPA-560/3-75-002). (ATSDR, 1998; HSDB, 2002 から引用)

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) TLVs and BEIs.

Andersen, M.E., Gargas, M.L., Jones, R.A. and Jenkins, L.J.Jr. (1980) Determination of the kinetic constants for metabolism of inhaled toxicants *in vivo* using gas uptake measurements. Toxicol. Appl. Pharmacol., **54**,100-116. (ATSDR, 1998; GDCh BUA, 1986 から引用)

Andrews, A.W., Zawistowski, E.S. and Valentine, C.R. (1976) A comparison of the mutagenic properties of vinyl chloride and methyl cloride. Mutat. Res., **40**, 273-276.

ATSDR, Agency for toxic substances and disease registry (1998) Toxicological profile for Chloromethane, Atlanta, GA.

Baird, T.T., (1954) Methyl chloride poisoning. Br. Med. J., **2**, 1353. (ATSDR, 1998 から引用)

Battigelli, MC. and Perini, A. (1955) [Two cases of acute methyl chloride intoxication]. Medicina de1 Lavoro, **46**, 646-652. (Italian)(ATSDR, 1998 から引用)

Blum, D.J.W. and Speece, R.E. (1991) A database of chemical toxicity to environmental bacteria and its use in interspecies comparisons and correlations. Res. J. WPCF, **63** (3), 198-207. (IPCS, 2000 から引用)

Borovska, D., Jindrichova, J. and Klima, M. (1976) [Methyl chloride intoxications in the East Bohemia district.] Z. Gesamte Hyg., **22**, 241-245. (ATSDR, 1998 から引用)

Burek, J.D., Potts, W.J. and Gushow, T.S. (1981) Methyl chloride 48 and 72 hour continuous inhalation exposure in rats followed by up to 12 days of recovery. Unpublished study. Toxicology Research Laboratory, Dow Chemical USA, Midland, MI. OTS Submission Document ID 40-8120723. Microfiche 511317. (ATSDR, 1998 から引用)

Bus, J.S. (1978) Disposition of ^{14}C-methyl chloride in Fischer 344 rats after inhalation exposure. Pharmacologist, **20**, 214. (IARC, 1999; U.S. EPA, 2001 より引用)

Bus, J.S., (1981) Methyl Chloride metabolism,CIIT (unpublished). (GDCh BUA, 1986 から引用)

Bus, J.S., (1982) Integrated studies of methyl chloride toxicity. Chemical Industry Institute of Toxicology (CIIT) activities, **2**(1), 3-4. (ATSDR, 1998; IPCS, 2000 から引用)

Butterworth, B.E., Smith-Oliver, T., Earle, L. et al. (1989) Use of primary cultures of human hepatocytes in toxicology studies. Cancer Res., **49**, 1075-1084. (U.S. EPA, 2001 から引用)

---

[1] データベースの検索を 2002 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2004 年 4 月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

Chapin, R.E., White, R.D. Morglan, K.T. and Bus, J.S. (1984) Studies of Lesions induced in the Testis and Epididymis of F-344 Rars by Inhaled Methyl chloride. Toxicol. Appl. Pharmacol., **76**, 328-343. (GDCh BUA, 1986 から引用)

Chellman, G.J., White, R.D., Norton, RN and Bus, J.S. (1986a) Inhibition of the acute toxicity of methyl chloride in male B6C3F$_1$ mice by glutathione depletion. Toxicol. Appl. Pharmacol., **86**, 93-104. (ATSDR, 1998; IPCS, 2000 から引用)

Chellman, G.J., Morgan, K.T., Bus, J.S and Working, P.K. (1986b) Inhibition of methyl chloride toxicity in male F-344 rats by the anti-inflammatory agent BW755C. Toxicol. Appl. Pharmacol., **85**, 367- 379. (ATSDR, 1998; IPCS, 2000 から引用)

Christ, R.A. (1996) Die wirkung von organischen substanzen (losemitteln) in der gasphase auf hohere planzen. Gefharstoffe - Reinhaltung der Luft, **56**, 345-350. (IPCS, 2000 から引用)

CIIT, Chemical Industry Institute of Toxicology (1979) Final report on a 90-day inhalation toxicology study in rats and mice exposed to methyl chloride. Prepared for Chemical Industry Institute of Toxicology. Columbus, OH, Battelle Columbus Laboratories. (IPCS, 2000 より引用)

CIIT, Chemical Industry Institute of Toxicology (1981) Final report on a chronic inhalation toxicology study in rats and mice exposed to methyl chloride. Unpublished study prepared by Battelle-Columbus Laboratories, Columbus, OH. OTS. (ATSDR, 1998 から引用)

Coles, B. and Ketterer, B. (1990) The role of glutathione and glutathione transferases in chemical carcinogenesis. CRC critical reviews in biochemistry and molecular biology, **25**, 47-70. (IPCS, 2000 から引用)

Dawson, G.W., Jennings, A.L., Drozdowski, D. and Rider, E. (1977) The acute toxicity of 47 industrial chemicals to fresh and saltwater fishes. Journal of hazardous materials, **1**, 303-318. (IPCS, 2000 から引用)

Dawson, G.W., Jennings, A.L., Drozdowski, D. and Rider, E. (1975/77) The Acute Toxicity of 47 Industrial Chemicals to Fresh and Saltwater Fishes. J. Haz. Mat., **1**, 303-318.

Dodd, D.E., Bus, J.S. and Barrow, C.S. (1982) Nonprotein sulfhydryl alterations in F-344 rats following acute methyl chloride inhalation. Toxicol. Appl. Pharmacol., **62**(2), 228-236. (U.S. EPA, 2001 から引用)

Evtushenko, G.Y., (1966) Problems of methyl chloride txicology. Gig. Truda Prof. Zabol., **10**,20-25 cite in repko (1981) and US-EPA (1980). (GDCh BUA, 1986 から引用)

Fostel, J., Allen, P.F., Bermundez, E., Kligerman, A.D., Wilmer, J.L. and Skopek, T.R. (1985) Assessment of the genotoxic effects of methyl chloride in human lymphoblasts. Mut. Res., **155**, 75-81.

GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1986) Chloromethane. BUA Report No. 7, S. Hirzel Verlag, Stuttgart.

Graedel TE (1978) Chemical compounds in the atmosphere. New York, NY, Academic Press. (CDCh BUA, 1998; HSDB, 2002 から引用)

Graedel TE, Keene WC (1995) Tropospheric budget of reactive chlorine. Global biochemical cycles, 9(1):47–77.

Gudmundsson, G. (1977) Methyl chloride poisoning 13 years later (letters to the editor). Archivves Environmental Health, **32**(5), 236-237. (ATSDR, 1998 から引用)

Gummert, M. (1961) [The Wilson Block after methyl chloride intoxication.] Zeitschrift fuer die Gesamte Innere Medizin und ihre Grenzgebiete, **16**, 677-680. (ATSDR, 1998 から引用)

Hamm, T.E., Raynor, T.H., Phelps, M.C., Auman, C.D., Adams, W.T., Proctor, J.E. and Wolkowski-Tyl, R. (1985) Reproduction in Fisher-344 rats exposed to methyl chloride by inhalation for two generations. Fund. Appl. Toxicol., **5**, 568-577.

Hansen, H, Weaver, N.K. and Venable, F.S. (1953) Methyl chloride intoxication. Report from fifteen cases. Arch. Indust. Hyg. Occup. Med., **8**, 328-344. (IARC, 1986 から引用)

Hasanen E, Manninen PKG, Himberg K, Vaatainen V (1990) Chlorine and bromine contents in tobacco and tobacco smoke [letter]. Journal of radioanalytical and nuclear chemistry, 114(5):367–374.

Hatch, G.G., Mamay, P.D., Ayer, M.L., Casto, B.C. and Nesnow, S. (1983) Chemical enhancement of viral transformation in Syrian hamster embryo cells by gaseous and volatile chlorinated methanes and ethanes. Cancer Res., **43**, 1945-1950. (IPCS, 2000; GDCh BUA, 1986; U.S. EPA, 2001 から引用)

Holmes, T.M., Buffer, P.A. Holgnir, A.H. and His, E.P. (1986) A mortality study of employees at a synthetic rubber manufacturing plant. Am. J. Ind. Med., **9**, 355-362 (in press),cited in IARC, No.41, 2nd Draft (1986). (IPCS, 2000; GDCh BUA, 1986 から引用)

IARC, International Agency for Research on Cancer (1986) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals Humans, **41**, 161-186, Lyon.

IARC, International Agency for Research on Cancer (1987) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals Humans, supplement 7

IARC, International Agency for Research on Cancer (1999) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals Humans, **71**, 737-747, Lyon.

IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (http://www.iarc.fr から引用).

IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000) ICSC, Methyl Chloride. Concise International Chemical Assessment Document 28. WHO, Geneva. (http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad28.htm から引用)

IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000) ICSC, International Chemical Safety Cards,Geneva. (http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm から引用)

Jager, R., Peter, H., Sterzel, W. and Bolt, H.M. (1988) Biochemical effects of methyl chloride in relation to its tumorigenicity. J. Cancer Res. Clin. Oncol., **114**, 64-70.

Jones, M.A. (1942) Methyl chloride poisoning. Quart J. Med., **41**, 29-43. (ATSDR, 1998 から引用)

Kegel, A.H., McNally, W.D. and Pope, A.S. (1929) Methyl chloride poisoning from domestic refrigerators. J. Am. Med. Assoc., **93**, 353-358. (ATSDR, 1998 から引用)

Kempkes, M., Wiebel, F.A. and Golka, K. (1996) Comparative Genotyping and phenotyping of

glutathione S-transferase GSTT1. Arch. Toxicol., **70**(5), 306-309. (ATSDR, 1998; U.S. EPA, 2001 から引用)

Klimkova-Deutschova, E. (1957) Research on the neurological picture in methyl chloride poisoning. Review of Czechloslovak Medicine, III-1, 1-11. (GDCh BUA, 1986 から引用)

Kornbrust, D.J. and Bus, J.S. (1982) Metabolism of methyl chloride to formate in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., **65**, 135-143. (IPCS, 2000; GDCh BUA,1986 から引用)

Kornbrust, D.J., Bus, J.S., Doerjer, G. and Swenberg, J.A. (1982) Association of inhaled［^{14}C］methyl chloride with macromolecules from various rat tissues.Toxicol. Appl. Pharmacol., **65,** 122-134. (IPCS, 2000; GDCh BUA, 1986 から引用)

Kornbrust, D.J. and Bus, J.S. (1983) The role of glutathione and cytochrome P-450 in the metabolism of methyl chloride. Toxicol. Appl. Pharmacol., **67**, 246-256. (IPCS, 2000; GDCh BUA, 1986 から引用)

Kornbrust, D.J. and Bus, J.S. (1984) Glutathione Depletion by Methyl Cloride and Association with Lipid Peroxidation in Mice and Rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., **72**, 388-399. (IPCS, 2000; GDCh BUA, 1986 から引用)

Landry, T.D., Gushow, T.S. and Langvardt, P.W. et al. (1983a) Pharmacokinetics and metabolism of inhaled methyl chloride in the rat and dog. Toxicol. Appl. Pharmacol., **68**, 473-486. (ATSDR, 1998; IPCS, 2000; GDCh BUA, 1986 から引用)

Landry, T.D., Ramsey, J.C. and McKenna, M.J. (1983b) Pulmonary physiology and inhalation dosimetry in rats: development of a method and two examples. Toxicol. Appl. Pharmacol., **71,** 72-83. (ATSDR, 1998; IPCS, 2000; GDCh BUA, 1986 から引用)

Landry, T.D., Quast, J.F., Gushow, T.S. and Mattsson, J.L. (1985) Neurotoxicity of methyl chloride in continuously versus intermittently exposed female C57BL/6 mice. Fundam. Appl. Toxicol., **5**(1), 87-98.

Lof, A., Johanson, G. Rannug, A. and Warholm, M. (2000) Glutathione transferase T1 phenotype affects the toxicokinetics of inhaled methyl chloride in human volunteers. Pharmacogenetics, **10**, 645-653. (IPCS, 2000 から引用)

Longstaff, E., Robinson, M. Bradbrook, styles, J.A. and. Purchase, I.F.H. (1984) Genotoxicity and carcinogenicity of fluorocarbons: assessment by short-term *in vitro* tests and chronic exposure in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., **72**, 15-31.

Lyman, W.J., Reehl, W.F. and Rosenblatt, D.H. (1982) Handbook of chemical property estimation meshods. New York, NY, McGraw-Hill, pp.15.1-15.34 [cited in HSDB, 1996]. (HSDB,2002 から引用)

MacDonald, J.D.C., (1964) Methyl chloride intoxication. Report of 8 cases. J. Occ. Med., **6**, 81-84. (ATSDR, 1998 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.

McNally, W.D., (1946) Eight cases of methyl chloride poisoning with three deaths. J. Ind. Hyg. Toxicol., **28**, 94-97. (ATSDR, 1998 から引用)

Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.

Morgan, K.T., Swenberg, J.A. and Hamm, T.E.Jr. et al. (1982) Histopathology of acute toxic response in rats and mice exposed to methyl chloride by inhalation. Fund. Appl. Toxicol., **2**, 293-299.

Nelson, H.H., Wiencke, J.K., Christiani, D.C., Cheng, T.J., Zuo, Z-F, Schwartz, B.S., Lee, B-K, Spitz, M.R., Wang, M., Xu, X. and Kelsey, K.T. (1995) Ethnic differences in the prevalence of the homozygous deleted genotype of glutathione S-transferase theta. Carcinogenesis, 16, 1243-1245. (IPCS, 2000 から引用)

NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.

Nolan, R.J., Rick, D.L. Landry, T.D. McCarty, L.P. Agin, G.L. and Saunders, J.H. (1985) Pharmacokinetics of inhaled methyl chloride (CH_3Cl) in male volunteers. Fund. Appl. Toxicol., **5**, 361-369. (ATSDR, 1998; IPCS, 2000 から引用)

OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development (2002) Chloromethane, Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Report for SIAM 15

Pemble, S., Schroeder, K.R., Spencer, S.R., Meyer, D.J., Hallier, E., Bolt, H.M., Ketterer, B. and Taylor, J.B. (1994) Human glutathione *S*-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterisation of a genetic polymorphism. Biochemical Journal, **300**, 271-276. (IPCS, 2000 から引用)

Peter, H., Deutschmann, S. and Muelle, A. et al. (1989a) Different affinity of erythrocyte glutathione-S-transferase to methyl chloride in humans. Arch. Toxicol., Suppl. **13**, 128-132. (U.S. EPA, 2001 から引用)

Peter, H., Deutschmann, S., Reichel, C. and Hallier, E. (1989b) Metabolism of methyl chloride by human erythrocytes. Archives Toxicology, **63**, 351-355. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2001 より引用)

Peter, H., Laib, R.J., Ottenwalder, H., Topp, H. and Bolt, H.M. (1985) DNA- binding assay of methyl chloride. Archives Toxicology, **57**, 84-87. (IPCS, 2000; GDCh BUA, 1986; U.S. EPA, 2001 から引用)Putz-Anderson, V., Setzer, J.V. Croxton, J.S. and Phipps, F.C. (1981a) Methyl chloride and diazepam effects on performance. Scandinavian journal of work, environment, and health, **7**, 8-13. (ATSDR, 1998 から引用)

Putz-Anderson, V., Setzer, J.V. and Croxton, J.S. (1981b) Effects of alcohol, caffeine and methyl chloride in man. Psychological Reports, **48**, 715-724. (ATSDR, 1998 から引用)

Rafnsson, V. and Gudmundsson, G. (1997) Long-term follow-up after methyl chloride intoxication. Arch. Environ. Health, **52**, 355-359. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2001 から引用)

Redford-Ellis, M. and Gowenlock, A.H. (1971) Studies of the reaction of chloromethane with preparations of liver, brain and kidney. Acta Pharmacol. Toxicol., **30**, 49-58. (IPCS, 2000; GDCh BUA, 1986 から引用)

Reynolds, E.S. and Yee, A.G. (1967) Liver parenchymal Cell injury. V. Relationships between patterns of chloromethane-C14 incorporation into constituents of liver in vivo and cellular injury. Lab. Invest., **16**(14), 591-603. (GDCh BUA, 1986 から引用)

Ristau, C., Bolt, H.M. and Vangala, R.R. (1989) Detection of DNA–protein crosslinks in the kidney of male B6C3F$_1$ mice after exposure to methyl chloride. Arch. Toxicol., Suppl.**13**, 243-245.

Ristau, C., Bolt, H.M. and Vangala, R.R. (1990) Formation and repair of DNA lesions in kidneys of male mice after acute exposure to methyl chloride. Arch. Toxicol., **64**, 254-256.

Scharnweber, H.C., Spears, G.N., Cowles, S.R. (1974) Chronic methyl chloride intoxication in six industrial workers. J. Occ. Med. **16**,112-l 13. Simmon, V.F., Kauhanen, K. and Tardiff, R.G. (1977) Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. In: Scott D, Bridges BA, Sobels FH, eds. Progress in genetic toxicology. Amsterdam, Elsevier, pp. 249-258.

Spevak, L., Nadj, V. and Felle, D. (1976) Methyl chloride poisoning in four members of a family. Br. J. Ind. Med., 33, 272-278. (ATSDR, 1998 から引用)

Springborn laboratories, inc. (2001) Acute toxicity to water fleas (*Daphnia magna*), under static renewal conditions in a closed system, folowing OECD test guideline No.202, study number o. 13776.6101. (OECD SIDS, 2003 から引用)

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) 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 (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm から引用)

Stewart, R.D., Hake, C.L., Graff, C.A., Forster, H.V., Keeler, W.H., Lebrun, A.J., Newton, P.E. and Soto, R.J. (1980) Methyl chloride: Development of a biologic standard for the industrial worker by breath analyses. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health (NTIS PB81-167686). (IPCS,2000 から引用)

Their, R., Wiebel, F.A., Hinkel, A. et al. (1998) Species differences in the glutathinone transferase GSTT1-1 activity towards the model substrates methyl chloride and dichloromethane in liver and kidney. Arch. Toxicol., 72, 622-629. (U.S. EPA, 2001 から引用)

Thordarson, O., Gudmundsson, G., Bjamason, O. et al. (1965) Metylkloridforgiftning. Nord Med. **18**, 150-154. (Norwegian, English abstract) (ATSDR, 1998 から引用)

U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2001) Toxicological Review of Methyl chloride June 2001 In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS)

U.S. EPA, Environmental Prptection Agency (2004) Integrated Risk Information System, Methyl chloride, (http://www.epa.gov/iris/subst/1003.htm)

U.S. NLM, National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB から引用)

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.

van Doorn, R., Borm, P.J.A. Leijdekkers, C-M. Henderson, P.T. Reuvers, J. and van Bergen, T.J. (1980) Detection and identification of S- methylcysteine in urine of workers exposed to methyl chloride. Internat. Arch. Occupat. Environ. health, **46**, 99-109. (IPCS, 2000; U.S. EPA, 2001 から引用)

Vaughan, P., Lindahl, T. and Sedgwick, B. (1993) Induction of the adaptive response of Escherichia coli to alkylation damage by the environ mental mutagen, methyl chloride. Mutat. Res., DNA Repair **293**, 249-257.

Verrihe, M.P. and Vachez, M. (1949) [Severe acute nephritis after methyl chloride poisoning.] Lyon Med., **1**, 296-297. (French) (ATSDR, 1998 から引用)

von Kolkmann, F.W. and Volk, B. (1975) Uber Kornerzellnekrosen bei der experimentellen Methylchloridvergiftung des Meerschweinchens. Experimentalle Pathologic., **10**, 298-308.

Warholm, M., Alexandrie,A-K., Hogberg, J. et al. (1994) Polymorphic distribution of glutathione transferase activity with methyl chloride in human blood. Pharmacogenetics, 4, 307-311. (U.S. EPA, 2001 から引用)

White, J.L. and Somners, P.P. (1931) The Toxicity of Methyl Chloride for Laboratory Animals. J. Ind. Hyg. Toxicol., **13**(8), 273-275. (GDCh BUA, 1986 から引用)

White, R.H. (1982) Biosynthesis of methychloride in the Fungus phellinus pomaceus. Arch Microbiol. 132(1), 100-102. (GDCh BUA, 1986 から引用)

Wynder EL, Hoffmann D, eds. (1967) Tobacco and tobacco smoke: Studies in environmental carcinogenesis. New York, NY, Academic Press, p. 454.

Wolkowski-Tyl, R., Phelps M. and Davis, J.K. (1983a) Structural teratogenicity evaluation of methyl chloride in rats and mice after inhalation exposure. Teratology, **27**, 181-195.

Wolkowski-Tyl R. et al. (1983b) Evaluation of Heart Malformations in B6C3F$_1$-Mouse Fetuses Induced by in Utero Exposure to Methyl Chloride Teratology, **27**, 197-206.

Wood, M.W.W.(1951) Cirrhosis of the liver in a refrigeration engineer, attributed to methyl chloride. Lancet, **1**, 508-509. (ATSDR, 1998; GDCh BUA, 1986 から引用)

Wood, P.R., Lang, R.F., Payan, I.L. (1985) Anaerobic transformation, transport and removal of volatile chlorinated organic in ground watere. In: Ward, C.H., Giger, W., McCarty, P.I., eds. Groundwater quality. New York, NY, John Wiley & Sons, Inc., pp.493-511. (HSDB, 2002 から引用)

Working, P.K., Bus, J.S. and Hamm, T.E.Jr. (1985a) Reproductive effects of inhaled methyl chloride in the male Fischer 344 rat. I. Mating performance and dominant lethal assay. Toxicol. Appl. Pharmacol., **77**(1), 133-143. (ATSDR, 1998; IPCS, 2000; GDCh BUA, 1986; IARC, 1986; U.S. EPA, 2001 から引用)

Working, P.K., Bus, J.S. and Hamm, T.E.Jr. (1985b) Reproductive effects of inhaled methyl chloride in the male Fischer 344 rat. II. Spermatogonial toxicity and sperm quality. Toxicol. Appl. Pharmacol., **77**(1), 144-1157. (ATSDR, 1998; IPCS, 2000; GDCh BUA, 1986; IARC, 1986; U.S. EPA, 2001 から引用)

Working, P.K. and Chellman, G.J. (1989) The use of multiple endpoints to define the mechanism of

action of reproductive toxicants and germ cell mutagens. Prog. Clin. Biol. Res. **302**,211-227. (ATSDR, 1998 から引用)

Working, P.K., Doolittle, D.J., Smith-Oliver, T. et al. (1986) Unscheduled DNA synthesis in rat. tracheal epithelial cells, hepatocytes and spermatocytes following exposure to methyl chloride *in vitro* and *in vivo*. Mutat. Res., **162**, 219-224. (IPCS, 2000; GDCh BUA, 1986; U.S. EPA, 2001 から引用)

Y. Yokouchi, Y. Noijiri, L. A. Barrie, D. Toom-Sauntry, T. Machida, Y. Inuzuka, H. Akimoto, H.-J. Li, Y. Fujinuma and S. Aoki (2000) A strong source of methyl chloride to the atmosphere from tropical coastal land. Nature 403, 295 - 298 (20 January 2000).

化学工業日報社 (2001) 化学物質管理促進法 PRTR・MSDS 対象物質全データ(改訂版)

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 年度経済産業省委託研究.

化学物質評価研究機構 (2002) 平成 13 年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書.

化学物質評価研究機構 (2003) 平成 14 年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書.

化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)

環境省 (2001) 平成 11 年度要調査項目:水質調査 (一般水域調査) 測定結果 (http://www.env.go.jp に記載あり)

環境省 (2003a) 平成 14 年度版 化学物質と環境.

環境省 (2003b) 化学物質の環境リスク評価 第 2 巻 クロロメタン. (http://www.env.go.jp/chemi/report/h15-01/index.html に記載あり)

環境庁 (1981) 昭和 56 年版 化学物質と環境.

環境庁 (1984) 昭和 59 年版 化学物質と環境.

経済産業省 (2001) 平成 12 年度化学工業統計年報.

経済産業省 (2002) 平成 13 年度化学工業統計年報.

経済産業省, 環境省 (2003a) 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〉.

経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm から引用).

財務省 (2003) 貿易統計 (http://www.customs.go.jp/toukei/info/から引用).

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

製品評価技術基盤機構 (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).
仙台市衛生研究所 (1998) 菅野猛, 稲垣宏, 手嶋章雄, 亀田由香利, 赤松哲也, 玉川勝美, 妹尾孝, 堀昌善,仙台市衛生研究所報, 28 号（平成 10 年度） 122-128, 空気中揮発性有機化合物の経気道発がんリスクの推定 (第 2 報).
仙台市衛生研究所 (1999) 森野美鶴, 稲垣宏, 東海敬一, 菅野猛, 赤松哲也, 玉川勝美, 妹尾孝, 堀昌善, 仙台市衛生研究所報, 29 号 (平成 11 年度) 136-145, 空気中揮発性有機化合物の経気道発がんリスクの推定 (第 3 報).
通商産業省(1991) 通商産業公報 (1991 年 12 月 27 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)
通商産業省 (1998) 平成 9 年度化学工業統計年報.
通商産業省 (1999) 平成 10 年度化学工業統計年報.
通商産業省 (2000) 平成 11 年度化学工業統計年報.
日本化学工業協会 (2002) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について－2002 年度化学物質排出量調査結果－ (2001 年度実績).
日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **44**, 140-164.
日本食品分析センター（2000）食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書 (環境庁委託報告書).
東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル (ADMER) の開発- 大気環境学会誌, **38** (2), 100～115.
横内陽子 (2003) 塩化メチルを介した大気－生物圏相互作用を探る －森から出るオゾン層破壊物質－, 国立環境研究所 公開シンポジウム 2003「環境研究、次の一手」 講演資料.

化学物質の初期リスク評価書

No.40 クロロメタン

作成経緯

2003 年 3 月	原案作成
2004 年 2 月	有害性評価部分 経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会 第 18 回安全評価管理小委員会 審議、了承
2004 年 7 月	PRTR データを用いた暴露・リスク評価見直し原案作成
2004 年 11 月	有害性評価部分 初期リスク評価書作成指針等の変更による修正、新たな情報の追加のため、安全評価管理小委員会 報告
2005 年 5 月	Ver.1.0 公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー　中西準子

有害性評価外部レビュア

環境中の生物への影響 (7 章)

九州大学大学院農学研究院　本城凡夫

ヒト健康への影響 (8 章)

広島大学大学院医歯薬学総合研究科　山下敬介

初期リスク評価実施機関 リスク評価担当者

財団法人　化学物質評価研究機構　江田雅雄、奥田尚子、梶原美次、高久正昭、谷口芳信、野坂俊樹、林浩次

独立行政法人　製品評価技術基盤機構　常見知広

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所
〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F
tel. 03-5804-6136　fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課
〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10
tel. 03-3468-4096　fax. 03-3481-1959