

## 既存化学物質安全性(ハザード)評価シート

整理番号	96 - 19	官報公示 整理番号	2 - 378	CAS 番号	107 - 30 - 2
名 称	クロロメチルメチルエーテル 別名：クロロメトキシメタン クロロメチルエーテル クロロジメチルエーテル	構 造 式	$  \begin{array}{c}  \text{H} & & \text{H} \\    & &   \\  \text{H}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\    & &   \\  \text{H} & & \text{Cl}  \end{array}  $		
分子式	$\text{C}_2\text{H}_5\text{ClO}$	分子 量	80.51		
<p>市場で流通している商品(代表例)<sup>1)</sup></p> <p>純 度 : 95 %以上</p> <p>不純物 : ビス(クロロメチル)エーテル、1,2 - ジメトキシメタン</p> <p>添加剤又は安定剤 : なし</p>					
<p>1. 物理・化学的性状データ</p> <p>外 観 : 無色液体<sup>2)</sup></p> <p>融 点 : -103.5 <sup>3, 4, 5, 6)</sup></p> <p>沸 点 : 59.2 <sup>4,5)</sup></p> <p>引 火 点 : &lt;23 <sup>3)</sup></p> <p>発 火 点 : 文献なし</p> <p>爆発限界 : 文献なし</p> <p>比 重 : <math>d_4^{20}</math> 1.0605 <sup>4,5,6)</sup></p> <p>蒸気密度 : 2.78(空気 = 1)<sup>7)</sup></p> <p>蒸 気 圧 : 文献なし</p> <p>分配係数 : log Pow ; 実測値文献なし、-0.08(計算値)<sup>8)</sup></p> <p>加水分解性 : 水と反応してメタノール、ホルムアルデヒド、塩酸になる。<sup>6)</sup> 半減期 ; &lt; 1 秒<sup>3, 9)</sup></p> <p>解離定数 : 解離基なし</p> <p>スペクトル : 主要マススペクトルフラグメント <math>m/z</math> 45(基準ピーク, 1.0)、15(0.39)、29(0.43)、49(0.14)<sup>10)</sup></p> <p>吸脱着性 : 文献なし</p> <p>粒度分布 : 該当せず</p> <p>溶解性 : エタノール、エーテルに可溶、多くの有機溶媒と任意に混和<sup>4,6)</sup>。</p> <p>換算係数 : 1 ppm = 3.35 mg/m<sup>3</sup> (気体, 20 ) 1 mg/m<sup>3</sup> = 0.299 ppm</p> <p>そ の 他 : 引火性が非常に強い。酸化剤と接触させない。水と反応して分解する<sup>11)</sup>。 アンモニアと反応してヘキサメチレンテトラミン、メタノールと反応してメチラールになる。刺激臭、催涙性がある<sup>6)</sup>。</p>					

## 2. 発生源・暴露レベル

製造量等：平成5年度 - t (製造 - t 輸入 - t)<sup>12)</sup>

排出・暴露量：文献なし

用途：医薬、農薬中間体<sup>1)</sup>

## 3. 環境運命

## 1) 分解性

好氣的

良分解<sup>13)</sup>(化審法)

試験期間	被験物質	活性汚泥
4週間	100 mg/l	30 mg/l
BOD から算出した分解度		
33 ~ 76 %		

嫌氣的

報告なし。

非生物的

報告なし。

## 2) 濃縮性

報告なし。

## 3) 環境分布・モニタリングデータ

報告なし。

## 4. 生態毒性データ

報告なし。

## 5. ほ乳動物毒性データ

1) 急性毒性<sup>14, 15)</sup>

	ラット	ハムスター
経口 LD <sub>50</sub>	210-817 mg/kg	-
吸入 LC <sub>50</sub>	55 ppm(7-h)	65 ppm(7-h)
経皮 LD <sub>50</sub>	-	-

2) 刺激性・腐食性<sup>14, 15)</sup>

局所への刺激作用が強く、ウサギにプロピレングリコールで希釈した 1% 溶液の点眼により強い炎症をきたす。また、原液を皮膚に塗布した場合には、皮膚の壊死に至る極めて強い刺激を示す。

3) 感作性

報告なし。

4) 反復投与毒性

報告なし。

5) 変異原性・遺伝毒性<sup>14, 15)</sup>

*In vitro*、*in vivo* 試験ともに報告例が非常に少ないが、*in vitro* 試験では復帰突然変異試験において TA100 及び TA98 で代謝活性化の有無にかかわらず陽性を示し、シリアンハムスター胎児細胞でウイルス誘発性トランスフォーメーションを増強している。

6) 発がん性<sup>14, 15, 16, 17, 18, 19)</sup>

機 関	分 類	基 準
EPA(1996 年)	グループ A	ヒトに対して発がん性を示す物質。
EU(1996 年)	カテゴリー 1	ヒトに対して発がん性を示すことが知られている物質。
NTP(1994 年) *		発がん性があることが知られている物質。
IARC(1996 年) *	グループ 1	ヒトに対して発がん性を示す物質。
ACGIH	-	1996 年現在発がん性について評価されていない。
日本産業衛生学会	-	1996 年現在発がん性について評価されていない。

\*: ビス(クロロメチル)エーテルを含む。

(1) 吸入暴露

雄の A 系マウスを 2 ppm のクロロメチルメチルエーテルに 6 時間/日 × 5 日/週 × 21 週間暴露した実験で、25/50 に肺腺腫が発生した。しかし、対照群でも 20/49 の頻度で肺腺腫が発症し、腫瘍の出現率及び動物あたりの平均腫瘍数に有意差は認められなかった。また、使用したクロロメチルメチルエーテルにはビス(クロロメチル)エーテルが不純物として検出され、暴露期間中にその濃度が 0.1-2.6% に増加していた。

(2) 経皮投与

20 匹の雌の ICR/Ha Swiss マウスにベンゼンに溶かしたクロロメチルメチルエーテルの 2% 溶液 0.1 ml を 3 回/週 × 325 日間塗布した実験で、局所的な腫瘍の発生はみられなかった(0/20)。しかし、ベンゼン 0.1 ml にクロロメチルメチルエーテル 0.1 mg を溶かしマウスに 1 回塗布した後、14 日後からホルボールエステル 0.025 mg を 3 回/週塗布した実験では 7/20 で乳頭腫が発生した。初発は 259 日に認められ、7 例中 4 例が扁平上皮癌に悪性化した。同様にクロロメチルメチルエーテル 1.0 mg 処理群では 5/20 で乳頭腫が発生した。初発は 140 日に認められ、5 例中 1 例が癌腫に悪性化した。ホルボールエステル単

独を塗布した場合、2/20 のマウスで乳頭腫が発生したが、扁平上皮癌に進行した例はなかったことから、クロロメチルメチルエーテルのイニシエーターとしての活性が検証された。

(3) 皮下投与

雌の ICR/Ha Swiss マウスにクロロメチルメチルエーテル 300 µg を 1 回/週 × 生涯(平均生存日数 496 日)投与した実験では、対照群が 0/30 であったのに対し、10/30 の頻度で投与部位に肉腫が発生した(初発は 308 日)。なお、投与部位とは遠隔部での有意な腫瘍の発症は報告されていない。

7) 生殖・発生毒性

報告なし。

6. ヒトへの影響<sup>14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24)</sup>

1) 急性影響

クロロメチルメチルエーテルの蒸気は眼及び鼻に対して極めて強い刺激性を持ち疼痛をもたらす。

2) 慢性影響

報告なし。

3) 発がん性

クロロメチルメチルエーテル製造従事者 1,446 名を対象に 1960 年から 1975 年にかけて行われた米国の疫学研究で、クロロメチルメチルエーテルに暴露された 465 名の従事者の内、中等度及び重度の暴露を受けていた従事者に肺癌のリスクが用量に相関して有意に増大していることが明らかにされている。また、細胞型別肺癌症例の分布からクロロメチルメチルエーテルは小細胞癌を特異的に誘発することが示唆されている。また、米国の化学製造プラントで工業用クロロメチルメチルエーテルに暴露された従業員約 2,000 名での肺癌の出現率について行われた調査では、主に肺の燕麦細胞癌の 14 症例が報告されている。さらにこのプラントの 35-54 歳の労働者 111 名について行われた 5 年間の詳細な調査で、この年齢群での肺癌の推定発症例数は 0.63 症例であるのに対し、肺の燕麦細胞癌が 4 症例にみられている。

ただし、イオン交換樹脂の製造に用いられる工業用クロロメチルメチルエーテルにはヒト発がん物質であるビス(クロロメチル)エーテルが不純物として 1-8% 含まれており、クロロメチルメチルエーテルについて報告される発がん性の多くはこの不純物によるものであろうと考えられている。現時点ではこれら 2 つの化合物の発がん性を分離できる疫学的証拠はまだ不十分であると考えられている。

## 4) 許容濃度

機関名	許容濃度	経皮吸収性
ACGIH(1996年)	記載なし	—
日本産業衛生学会(1996年)	記載なし	—

## 7. 生体内運命

報告なし。

## 8. 分類(OECD 分類基準・案)

- 1) ほ乳動物に対する急性毒性は、ラットの経口投与でクラス 4、吸入ではラット及びハムスターでともにクラス 1 に分類される。
- 2) 水圏環境生物に対する急性毒性は、データがないため分類できない。

## 9. 総合評価

## 1) 危険有害性の要約

化学工業の製造過程でクロロメチルメチルエーテルへの主な暴露経路は吸入による。眼及び鼻に強い刺激性を示し、動物実験では皮膚に壊死を生じている。*In vitro* の試験で突然変異の誘発が認められ、マウスの皮膚二段階発がんモデルで発がんイニシエーター活性を持つことが見いだされている。疫学研究の結果から暴露と肺癌(小細胞癌)の発症に関連性があることが報告されている。ただし、工業用クロロメチルメチルエーテルには発がん物質であるビス(クロロメチル)エーテルが 1-8%不純物として含まれているため、工業用クロロメチルメチルエーテルだけの発がん性を評価することは困難である。現時点では、これら 2 つの化合物の発がん性を分離できる疫学的証拠はまだ不十分であると考えられている。

本物質は環境中に放出された場合、大気及び水圏に分布すると予想されるが、直ちに水分と反応してメタノール、ホルムアルデヒド、塩酸に変化し、水中で容易に生分解される。環境分布のデータはない。

水圏環境生物は、加水分解生成物であるメタノール、ホルムアルデヒド、塩酸により影響を受ける。この内、ホルムアルデヒドは親物質からの生成率(親物質の 37%重量が生成される)を考慮して藻類、甲殻類に対して toxic に相当する有害性を有している。メタノールについては魚類への影響は少ない。塩酸による影響は pH の低下によるので、本物質が放出される環境の水質により大きく影響を受ける。*Lepomis macrochirus*(フールギル)に対する 96 時間 LC<sub>50</sub> として pH=3.0~3.5 が報告されている。

## 2) 指摘事項

- (1) 眼及び鼻に極めて強い刺激性を示す。

- (2) 突然変異を誘発し、マウスの皮膚二段階発がんモデルで発がんイニシエーター活性を持つことが示されている。
- (3) 吸入暴露を受けたヒトに肺癌(小細胞癌)を発生するが、工業用クロロメチルメチルエーテルには発がん物質であるビス(クロロメチル)エーテルが 1-8 %不純物として含まれているため、現時点ではこれら 2 つの化合物の発がん性を分離できる疫学的証拠はまだ不十分であると考えられている。
- (4) 加水分解生成物であるホルムアルデヒドの水圏環境生物への影響は、藻類及び甲殻類に対しては very toxic または toxic のカテゴリーに相当する。

## 参考資料

- 1) (社)日本化学工業協会調査資料(1996).
- 2) The Merck Index, 11th Ed., Merck & Co. Inc.(1989).
- 3) Richardson, M. L. et. al., The Dictionary of Substances and their Effects, Royal Society of Chemistry(1993).
- 4) 有機合成化学協会編, 有機化合物辞典, 講談社(1985).
- 5) 化学辞典, 東京化学同人(1994).
- 6) 日本化学会編, 実験化学ガイドブック, 丸善(1984).
- 7) 日本化学会編, 化学便覧(基礎編) 第3版, 丸善(1987).
- 8) 分配係数計算用プログラム“CLog P”, アダムネット(株).
- 9) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 2nd Ed., Van Nostrand Reinhold Co.(1983).
- 10) NIST Library of 54K Compounds.
- 11) 化学物質安全情報研究会編, 化学物質安全性データブック, オーム社(1995).
- 12) 平成5年度 既存化学物質の製造・輸入量に関する実態調査, 通商産業省.
- 13) 通産省化学品安全課監修, 化学品検査協会編, 化審法の既存化学物質安全性点検データ集, 日本化学物質安全・情報センター(1992).
- 14) IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, **4** (1974).
- 15) IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, Supplement **1**(1979).
- 16) JETOC, 発がん性物質の分類とその基準, 発がん性評価物質一覧表, 第3版(1997).
- 17) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans(1995).
- 18) ACGIH, Booklet of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1996).
- 19) 産業衛生学雑誌, **38**, 172-181(1996).
- 20) Perocco, P. and Prodi, G., DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured *in vitro*, Cancer Letters, **13**, 213-218(1981).
- 21) Van Duuren, B.L., Comparison of potency of human carcinogen: vinyl chloride, chloromethylmethyl ether and bis(chloromethyl)ether, Environ. Res., **49**, 143-151(1989).
- 22) Collingwood, K.W., et al. An industry-wide study of respiratory cancer in chemical workers exposed to chloromethyl ethers, JNCI., **78**(6), 1127-1135(1987).
- 23) Weiss, E., et. al., Lung cancer in chloromethyl ether workers. American review of respiratory disease, **120**, 1031-1036(1979).
- 24) NTIS, Evaluation of the potential carcinogenicity of chloromethylmethyl ether (technical grade)(1988).

## 別添資料

- 1) ほ乳動物毒性シート

## ほ乳動物毒性シート(発がん性)

動物種・系統	投与経路	投与期間	用量	試験結果(腫瘍部位、発生頻度、タイプなど)	文献
マウス(A/He)	吸入	21週間 (6時間/日× 5日/週)	(mg/m <sup>3</sup> ) 空気対照 CMME 6 ウレタン 500	雄 空気 CMME ウレタン 肺腫瘍 20/49 25/50 46/49	1)
マウス (ICR/Ha Swiss)	経皮	CMME 単回 + Mixed phorbol ester 0.025mg 140日間以上 (3回/週)	(mg) CMME単独 0.1 CMME単独 1.0 CMME 0.1+MPE CMME 1.0+MPE MPE単独 ベンゾピレン 0.15 +MPE	雌 皮膚(投与部位) 乳頭腫 0/20 0/20 7/20 5/20 2/20 20/20 (初発日) (-) (-) (259) (140) (322) (70)	1)
マウス (ICR/Ha Swiss)	皮下	685日間 (1回/週)	(μg) 0 300	雌 (μg) 0 300 皮下(投与部位) 肉腫 0/30 10/30	1)

## 引用文献

- 1) IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, 4(1974)