

CERI 有害性評価書

クロロメタン

Chloromethane

CAS 登録番号 : 74-87-3

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

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

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

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構 (CERI) の責任において、原版である化学物質有害性評価書を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

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

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

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

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	2
5.1 大気中での安定性.....	2
5.2 水中での安定性.....	3
5.2.1 非生物的分解性.....	3
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	3
5.4 生物濃縮性.....	3
6. 環境中の生物への影響.....	3
6.1 水生生物に対する影響.....	3
6.1.1 藻類に対する毒性.....	3
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	4
6.1.3 魚類に対する毒性.....	4
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	4
7. ヒト健康への影響.....	5
7.1 生体内運命.....	5
7.2 疫学調査及び事例.....	7
7.3 実験動物に対する毒性.....	10
7.3.1 急性毒性.....	10
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	10
7.3.3 感作性.....	10
7.3.4 反復投与毒性.....	10
7.3.5 生殖・発生毒性.....	14
7.3.6 遺伝毒性.....	16
7.3.7 発がん性.....	17
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	18
文 献.....	20

1. 化学物質の同定情報

物質名	クロロメタン 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
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-96
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 2-35
CAS登録番号	74-87-3
構造式	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{H} \end{array}$
分子式	CH ₃ Cl
分子量	50.49

2. 我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
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	高压ガス
航空法	高压ガス
港則法	高压ガス
高压ガス保安法	毒性ガス、可燃性ガス、液化ガス

3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外観	無色液体	Merck, 2001
融点	-97.7°C	Merck, 2001
沸点	-23.7°C	Merck, 2001
引火点	-46°C (密閉式)	NFPA, 2002
発火点	632°C	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°C)	U.S.NLM:HSDB, 2002
蒸気密度	1.74 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	506 kPa (21°C)	IPCS, 2000

分配係数	log Kow = 0.85 (測定値) 0.91 (測定値)、1.09 (推定値)	通商産業省, 1991 SRC:KowWin, 2002
解離定数	解離基なし	
土壌吸着係数	Koc = 14 (推定値)	SRC:PcKocWin, 2002
溶解性	水 : 5.32 g/L (25°C)	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 (25°C、推定値)	SRC:PhysProp, 2002
換算係数 (気相、20°C)	1 ppm = 2.10 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.476 ppm	計算値

4. 造輸入量・用途情報 (表 4-1、表 4-2)

表 4-1 製造・輸入量等

	製造・輸入量等 (トン/年)				
	1997年	1998年	1999年	2000年	2001年
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

出典：財務省 (2003)、通商産業省 (1998-2000)、経済産業省 (2001-2002)

表 4-2 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

出典：製品評価技術基盤機構 (2003)

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	4.36 × 10 ⁻¹⁴ (25°C、測定値)	5 × 10 ⁵ ~ 1 × 10 ⁶	0.5 ~ 1 年
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。

5.2.2 生分解性

a 好氣的生分解性 (表 5-2)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

被験物質濃度	活性汚泥濃度	試験期間	分解率	判定結果
19.2 mg/L	1 滴/L	4 週間	0% (BOD 測定)	難分解性
3.79 mg/L	1 滴/L	4 週間	1% (BOD 測定)	

試験法：クロズドボトル法

出典：通商産業省 (1991) 通商産業公報 (1991 年 12 月 27 日)

b 嫌氣的生分解性

嫌氣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)。

5.3 環境水中での動態

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)。常温で気体であり、土壌吸着係数 K_{oc} の値 14 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。水に対する溶解度は 5.32 g/L (25°C) で、蒸気圧は 506 kPa (20°C) と大きく、ヘンリー定数も $893 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C) と大きい。

以上のことなどから、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

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が、オクタノール/水分配係数 $\log K_{ow}$ が 0.85 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 $\log K_{ow}$ が 0.85 であることから 3.2 と計算されている (SRC: BcfWin, 2004)。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 藻類に対する毒性

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。

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-1)

淡水甲殻類のオオミジンコに対する影響として、密閉系で試験が実施された 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は 200 mg/L であった (Springborn, 2001)。

表 6-1 クロロメ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 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	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

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-2)

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 LC₅₀ は、270~1,500 mg/L の範囲であった (Dawson et al., 1977; Halmlin et al., 1971)。

表 6-2 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 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Lepomis macrochilus</i> (ブルーギル)	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
<i>Micropterus salmoides</i> (オオクチバス)	ND	止水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	1,500 (n)	
海水								
<i>Menidia beryllina</i> (トウゴロウイワシ科 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

6.2 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。

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 EC₅₀ (遊泳障害) 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。

以上のことから、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 EC₅₀ の 200 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

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。

b. 分布

ラットに ¹⁴C-クロロメタン 50~1,000 ppm (105~2,100 mg/m³) 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)。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 日目のラットにクロロメタン 1,500 ppm (3,150 mg/m³) を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% であり (Bus, 1978)、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 (図 7-1)

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、*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、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 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)。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)。

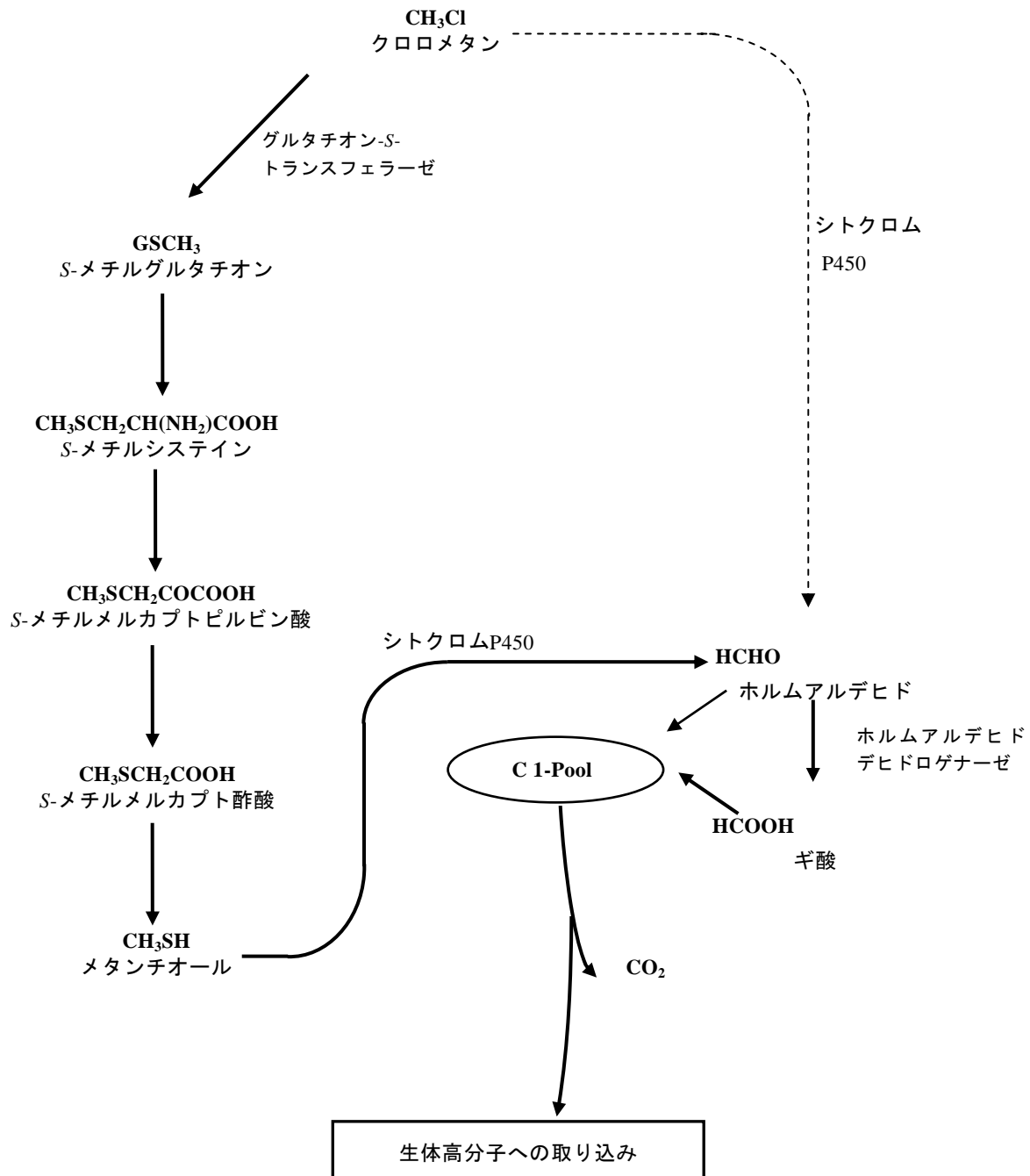


図 7-1 クロロメタンの主な代謝経路 (U.S. EPA, 2001を改変)

d. 排泄

ラットに ^{14}C -クロロメタン 1,500 ppm ($3,150 \text{ mg/m}^3$) を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)。

ボランティアにクロロメタン 10、50 ppm (21、105 mg/m^3) を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

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 (GSTT1⁻) (Pemble et al., 1994)。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 (B6C3F₁) > 雄マウス (B6C3F₁) > 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)。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)。

7.2 疫学調査及び事例 (表 7-1)

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)。

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 7-1 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
ポリマー工場 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
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

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
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(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。	Gudmundsson, 1977
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

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-2)

表 7-2 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

出典：Chellman et al., 1986a; White, 1982

7.3.2 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。

7.3.3 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。

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-3)

クロロメタンの反復投与毒性試験はマウス、ラットを用いて吸入経路でのみ実施されており、経口投与による試験報告はない。マウス、ラットともに短期試験から最長で2年間の吸入暴露試験結果があり、いずれの種でも影響は主に中枢神経系、肝臓、腎臓、心臓及び精巣にみられている。以下に紹介する。

雌雄 B6C3F₁ マウスにクロロメタン 0、50、225、1,000 ppm (0、103、464、2,064 mg/m³) 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)。最低用量の 50 ppm でも神経線維に変性がみられており、本試験の LOAEL は 50 ppm(103 mg/m³)と結論された。

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/m³) 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)。225 ppm では雌に体重増加抑制がみられており、NOAEL は 50 ppm (103 mg/m³) と判断された。従って、クロロメタンの吸入暴露における最小の毒性値は 2 年間反復暴露した試験結果(CIIT, 1981)から得られたマウスでの LOAEL の 50 ppm (103 mg/m³)、ラットでの NOAEL の 50 ppm (103 mg/m³)である。

表 7-3 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、B6C3F ₁)、尿細管の変性・壊死(C3H)、肝細胞の変性(C57BL/6) 雌:血尿(C3H、C57BL/6、B6C3F ₁)、小脳の顆粒層の変性(C57BL/6)、尿細管の好酸性化 (C3H、 B6C3F ₁)、肝細胞の変性(C57BL/6) 2,000 ppm: 雄:血尿 (C3H)、痙攣 (C57BL/6、B6C3F ₁)、死亡 (C57BL/6、B6C3F ₁)、尿細管の変性・壊死(C3H、C57BL/6、B6C3F ₁)、肝細胞の変性(C3H、C57BL/6、B6C3F ₁) 雌:血尿(C3H、C57BL/6、B6C3F ₁)、小脳の顆粒層の変性(C57BL/6、B6C3F ₁)、尿細管の変性・壊死 (C3H、C57BL/6、B6C3F ₁)、肝細胞の変性(B6C3F ₁) 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 雌	吸入暴露	11 日間、間 歇暴露	0、150、400、800、 1,600、2,400 ppm (0、310、826、 1,651、3,302、 4,954 mg/m ³)	0、150 ppm:影響なし 400 ppm:小脳の変化 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)	Landry et al., 1985
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:脾臓重量の増加、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	吸入暴露	6、12、18、 又は 24 か	0、50、225、1,000 ppm (0、105、	F ₀ : 50、225 ppm:影響なし	CIIT, 1981

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
雌雄		月間 6時間/日、 5日間/週	473、2,100 mg/m ³)	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	
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
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、 尿管の変性・壊死、精細管の変性 雌:肝細胞の変性	Morgan et al., 1982

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				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)	
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、 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 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 NOAEL:225 ppm (473 mg/m ³)	CIIT, 1981
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	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	von Kolkmann & Volk, 1975

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
		回数にして6-61回		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、ブ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、ブルキンエ細胞の変性が認められた。	
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

7.3.5 生殖・発生毒性 (表7-4)

クロロメタンの生殖・発生毒性に関しては、マウス、ラットを用いた吸入暴露による二世世代繁殖試験、催奇形性試験の報告がある。

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/m³) 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世代繁殖試験では、F₀ 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、F₁ 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)。親動物、児動物ともに NOAEL は 150 ppm (310 mg/m³) と判断された。

妊娠雌マウスに器官形成期に暴露した催奇形性試験では、母動物に影響のみられない用量で、胎児への影響が報告されている。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/m³) 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、膣からの出血、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/m³) 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)。すなわち、妊娠マウスの器官形成期における吸入暴露により、胎児に心奇形の発生がみられ、親動物の NOAEL は 500 ppm (1,032 mg/m³)、児動物の LOAEL は 100 ppm (206 mg/m³) であった。

よって、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/m³)、児動物の LOAEL は 100 ppm (206 mg/m³)、ラットの二世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/m³) とする。

表 7-4 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、左心室壁の白斑) 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)、46匹(雌)	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、分娩後: 6時間/日、7日/週	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、1,500 ppm(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 NOAEL: 150 ppm (310 mg/m ³)	Hamm et al., 1985
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、頭腎長低値、骨化遅延 NOAEL: 500 ppm (1,032 mg/m ³)	Wolkowski-Tyl et al., 1983a

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-5)

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 7-5 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)}		文献
				- S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA100	密閉ガス暴露 37°C, 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°C, 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°C, 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°C, 1 時間処理 Ada タンパク質をモノクローナル抗体で検出	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
	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
<i>in vivo</i>	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	

試験系		試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a), b)} - S9 +S9	文献
		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 -	
	優性致死	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) + (一本鎖切断)	Jager et al., 1988
		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

7.3.7 発がん性 (表 7-6、表 7-7)

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 7-6 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。

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/m³) 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。

表 7-7 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

7.4 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 LC₅₀ は、マウスで 2,200～8,500 ppm (4,644～17,544 mg/m³) である。

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/m³)、ラットの NOAEL は 50 ppm (103 mg/m³) 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/m³)、児動物の LOAEL は 100 ppm (206 mg/m³)、ラットの二世帯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/m³) 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/m³) では発がん性は認められず、最高用量の 1,000 ppm (1,064 mg/m³) 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。

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) [cited in ATSDR, 1990; HSDB, 1996].
- 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 chloride. *Mutat. Res.*, **40**, 273-276.
- 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 del 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 ¹⁴C-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)
- 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 Rats 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 B6C3F₁ 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 hoehere 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 から引用)
- 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 toxicology. *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., Bermudez, 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.

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。

- 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 [cited in BUA, 1986; HSDB, 1996].
- 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). *Archives 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)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2001) ICSC, Methyl Chloride. Concise International Chemical Assessment Document 28. WHO, Geneva.
- 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-Deutshova, E. (1957) Research on the neurological picture in methyl chloride poisoning. Review of Czechoslovak 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 [¹⁴C] 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 Chloride 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 methods. New York, NY, McGraw-Hill, pp.15.1-15.34 [cited in HSDB, 1996]. (U.S. NLM: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)
- 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 (CH₃Cl) in male volunteers. *Fund. Appl. Toxicol.*, **5**, 361-369. (ATSDR, 1998; IPCS, 2000 から引用)
- 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 B6C3F₁ 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**, 112-113. 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)
- 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 biological 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 glutathione 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. 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 environmental 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 Kolkman, F.W. and Volk, B. (1975) Uber Kornerzellnekrosen bei der experimentellen Methylchloridvergiftung des Meerschweinchens. Experimentelle 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 Sommers, 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 B6C3F₁-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. (U.S. NLM: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), 化学工業日報社, 東京.
- 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)
- 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)
- 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).
- 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) 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.
- 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.

CERI 有害性評価書 クロロメタン

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。