

CERI 有害性評価書

ジクロロメタン

Dichloromethane

CAS 登録番号 : 75-09-2

<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。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

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

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

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	3
5.1 大気中での安定性.....	3
5.2 水中での安定性.....	3
5.2.1 非生物的分解性.....	3
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	4
5.4 生物濃縮性.....	4
6. 環境中の生物への影響.....	4
6.1 水生生物に対する影響.....	4
6.1.1 藻類に対する毒性.....	4
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	5
6.1.3 魚類に対する毒性.....	6
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	7
7. ヒト健康への影響.....	8
7.1 生体内運命.....	8
7.2 疫学調査及び事例.....	11
7.3 実験動物に対する毒性.....	17
7.3.1 急性毒性.....	17
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	18
7.3.3 感作性.....	18
7.3.4 反復投与毒性.....	18
7.3.5 生殖・発生毒性.....	22
7.3.6 遺伝毒性.....	24
7.3.7 発がん性.....	29
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	34
文 献.....	36

1. 化学物質の同定情報

物質名	ジクロロメタン 塩化メチレン、二塩化メチレン、メチレンクロリド、メチレンジクロリド
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-145
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 2-36
CAS登録番号	75-09-2
構造式	$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{Cl} - \text{C} - \text{Cl} \\ \\ \text{H} \end{array} $
分子式	CH ₂ Cl ₂
分子量	84.93

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)
労働安全衛生法	第二種有機溶剤 変異原性が認められた既存化学物質 名称等を表示すべき有害物 名称等を通知すべき有害物 指針を公表した化学物質 管理濃度 10 ppm
環境基本法	水質汚濁に係る環境基準 0.02 mg/L 地下水の水質汚濁に係る環境基準 0.02 mg/L 土壌汚染に係る環境基準 0.02 mg/L (溶出試験検液濃度) 大気の汚染に係る環境基準 0.15 mg/m ³ (年平均)
水道法	水質基準 0.02 mg/L
下水道法	水質基準 0.2 mg/L
水質汚濁防止法	排水基準 0.2 mg/L
大気汚染防止法	指定物質 環境基準 0.15 mg/m ³ (年平均値)
土壌汚染対策法	特定有害物質、土壌溶出量基準 0.02 mg/L
海洋汚染防止法	有害液体物質 D 類
船舶安全法	毒物類
航空法	毒物
廃棄物処理法	特別管理産業廃棄物 判定基準 2 mg/L (廃酸・廃塩基、含有量)・0.2 mg/L (汚泥など、溶出量)

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	-95℃	Merck, 2001
沸点	39.75℃	Merck, 2001
引火点	引火点なし (引火せず)	NFPA, 2002
発火点	556℃	IPCS, 2000
爆発限界	12~25 vol% (空气中)	IPCS, 2000
比重	1.3255 (20℃/4℃)	Merck, 2001
蒸気密度	2.93 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	46.4 kPa (20℃)、66.5 kPa (30℃)	Verschueren, 2001
分配係数	log Kow = 1.25 (測定値)、1.34 (推定値)	SRC:KowWin, 2002
解離定数	解離基なし	
土壌吸着係数	Koc = 24 (推定値)	U.S.NLM: HSDB, 2002
溶解性	水 : 13 g/L (20℃)	IPCS, 2000
	アルコール、エーテル、ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒 : 混和	U.S.NLM:HSDB, 2002
ヘンリー定数	329 Pa・m ³ /mol (25℃、測定値)	SRC:HenryWin, 2002
換算係数 (気相、20℃)	1 ppm = 3.53 mg/m ³	計算値
	1 mg/m ³ = 0.283 ppm	

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1、表 4-2)

表 4-1 製造・輸入量等 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	101,994	97,265	84,699	79,896	70,022
輸入量	7,886	7,189	10,980	17,907	10,711
輸出量	5,787	5,398	4,733	4,318	3,089
国内供給量	104,093	99,056	90,946	93,485	77,684

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

表 4-2 ジクロロメタンの用途別使用量の割合

用途	割合 (%)
洗浄剤 (プリント基板、金属脱脂)	50
医薬・農薬溶剤	16
エアゾール噴射剤、塗料剥離剤	9
ポリカーボネートの反応溶剤	6
ウレタンフォーム発泡助剤	5
繊維・フィルム溶剤	5
接着剤	4
その他溶剤	5
合計	100

出典：製品評価技術基盤機構 (2002)

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	1.42×10 ⁻¹³ (25°C、測定値)	5×10 ⁵ ~1×10 ⁶	2~4 か月
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	1.66×10 ⁻¹⁷ (25°C、測定値)	2.4×10 ⁸ ~2.4×10 ⁹	0.6~6 年

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

290 nm 以上の光を吸収しないので、大気環境中では直接光分解されない (U.S.NLM:HSDB, 2002)

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

一般的な環境水中では加水分解を受け難く、加水分解半減期の最も短い報告でも18か月である (U.S. NLM: HSDB, 2002)。290 nm 以上の光を吸収しないので、表層水中では太陽光に1年以上暴露されても光分解されない (U.S. NLM: HSDB, 2002)。

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

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	13	難分解性
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	1	

被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L、試験期間：4週間

出典：通商産業省 (1986) 通商産業公報 (1986年12月27日)

その他に、馴化した条件では生分解速度は速くなるとの報告がある (U.S. NLM: HSDB, 2002)。

b 嫌氣的生分解性

嫌氣性菌を用いた生分解性試験では、分解半減期は11日であったとの報告がある (U.S. NLM: HSDB, 2002)。

以上のことから、ジクロロメタンは馴化を行った特定の好氣的条件及び嫌氣的条件では生分解されると推定される。

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1時間で、水深1 m、流速0.05 m/秒、風速0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は4日と推算される (Lyman et al., 1990)。

蒸気圧は46.4 kPa (20°C) であり、ヘンリー定数は大きい (329 Pa・m³/mol、25°C)。土壌吸着係数 *K_{oc}* は24 と小さいので土壌には吸着され難いと推定される。

以上のことなどから、環境水中にジクロロメタンが排出された場合は、高い揮発性のために、生分解されるよりも速やかに大気に揮散されると推定される。

5.4 生物濃縮性 (表 5-3)

表 5-3 化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験結果

生物種	濃度 (mg/L)	試験期間 (週間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	0.25	6	2.0~5.4	濃縮性がない 又は低い
	0.025		6.4 未満~40	

出典：通商産業省 (1986) 通商産業公報 (1986年12月27日)

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 藻類に対する毒性 (表 6-1)

藻類の生長阻害におけるEC₅₀は淡水種のセテナストラムと海産種のスケルトネマの報告があり、ともに662 mg/L超であった (U.S. EPA, 1978)。その他、緑藻のセネデスムス、クロレラ、クラミドモナスに関する報告があるが、いずれの毒性値も1,000 mg/L超であった。また、調査した範囲では生長阻害を指標としたNOECの報告はなかった。

表 6-1 ジクロロメタンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	止水	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 クロフィル a 細胞数	> 662 > 662	U.S. EPA, 1978
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セネデスムス)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 ¹⁾	生長阻害	1,450 (n)	Bringman & Kuhn, 1977, 1978a
<i>Chlorella vulgaris</i> (緑藻、クロレラ)	止水	19	3 時間 EC ₅₀	光合成阻害 CO ₂ 吸収	2,300 (n)	Hutchinson et al., 1978
<i>Chlamydomonas anglosa</i> (緑藻、クラミドモナス)	止水	19	3 時間 EC ₅₀	光合成阻害 CO ₂ 吸収	1,500 (n)	

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
海水						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトネ)	止水	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 クロロフィル a 細胞数	> 662 > 662	U.S. EPA, 1978

ND: データなし、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

- 1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 対照区と比較して 3% の影響を与える濃度 (EC₃)、
- 3) 対照区と比較して 5% の影響を与える濃度 (EC₅)

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

無脊椎動物に対するジクロロメタンの急性毒性については、淡水種としてオオミジンコの報告があり、このうち信頼ができるデータはジクロロメタンの揮発性を考慮して、試験を半止水あるいは止水方式の閉鎖系又は密閉方式で実施したもの、あるいは試験液中の被験物質濃度を測定し、その測定濃度で毒性値を示したものである。オオミジンコの48時間LC₅₀は136～1,250mg/L、24時間及び48時間EC₅₀は1,682～2,100mg/Lであった。

海産甲殻類のミシッドシュリンプとグラスシュリンプに対する毒性試験の報告があり、48時間及び96時間LC₅₀は108.5～256mg/Lであった (Burton and Fischer, 1990; U.S. EPA, 1978)。

調査した範囲で長期毒性試験の報告は得られていない。

表 6-2 ジ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	U.S. EPA 止水 閉鎖系	22 ±1	173	7.4- 9.4	48 時間 LC ₅₀	220 (n)	LeBlanc, 1980
		止水	20	ND	8.0 ± 0.2	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	2,100 (n)	Bringmann & Kuhn, 1982
		止水	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	1,250 (n)	Bringman & Meinck, 1964
		DIN ¹⁾ 38412-2 止水 閉鎖系	20	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	1,959 1,682 (n)	Kuhn et al., 1989
		止水 閉鎖系	23 ±2	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	136 (n)	Abernethy et al., 1986
		閉鎖系	18- 20	11.7	8	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 NOEC	480 100	RIVM, 1986

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
海水								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、 ミット [®] シュリンプ [®] 、 アミ科)	ND	止水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	256 (n)	U.S. EPA, 1978
<i>Palaemonetes pugia</i> (甲殻類、 クラスシュリンプ [®] 、 テカ [®] エビ [®] 科)	体長 20mm 以内の 幼生	ASTM ²⁾ 止水 密閉	20±2	塩分濃度: 8-12‰	6.1- 8.0	48 時間 LC ₅₀	108.5 (m)	Burton & Fischer, 1990

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

1) ドイツ規格協会 (Deutsches Institut für Normung) テストガイドライン、2) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

信頼できるデータは、ジクロロメタンの揮発性を考慮して試験を流水、半止水あるいは止水方式の閉鎖系又は密閉方式で実施したもの、あるいは試験液中の被験物質濃度を測定し、その測定濃度で毒性値を示したものである。淡水魚としては、ファットヘッドミノー、メダカ、ブルーギル及びニジマスに関する急性毒性データがある。その 96 時間 LC₅₀ は 193.0~502 mg/L の範囲にある。

長期毒性としては、ファットヘッドミノーの初期生活段階毒性試験での致死と成長を指標とした32日間NOECがそれぞれ142 mg/Lと82.5 mg/L (Dill et al.,1987)、ファットヘッドミノー及びニジマスの受精卵からふ化後4日まで暴露した試験でのLC₅₀がそれぞれ約34 mg/Lと13.2 mg/L (Black et al., 1982)、さらにメダカの致死を指標とした3週間のNOECが75 mg/L (RIVM, 1986) の報告がある。

海水魚としては、マミチヨグに対する試験報告があり、その48時間LC₅₀は97.0 mg/L (Burton and Fischer, 1990) であった。

表 6-3 ジ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>Pimephales promelas</i> (ファットヘッド [®] ミノー)	受精後 24 時間 以内の卵	ASTM ¹⁾ 流水	25±1	73-82	7.6- 8.1	96 時間 LC ₅₀	502 (m)	Dill et al., 1987
					6.8- 8.6	32 日間 NOEC 致死 32 日間 NOEC 成長	142 82.5 (m)	
	平均体長 4.9mm、 平均体重 1.04g	流水	12	ND	7.8- 8.0	96 時間 LC ₅₀	193.0 (m)	Alexander et al., 1978

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
	受精後 2-8時間 以内の卵	流水 閉鎖系	20.4± 0.6	95.3±0.8	7.8± 0.02	5.5日間 LC ₅₀ (ふ化0日目) 9.5日間 LC ₅₀ (ふ化4日目)	>34 約 34 (m)	Black et al., 1982
<i>Lepomis macrochilus</i> (ブルーギル)	ふ化後 1年以内 0.32-1.2 g	U.S. EPA 止水	22±1	32-48	6.7- 7.8	96時間 LC ₅₀	220 (n)	Buccafusco et al., 1981
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	受精後 30分以内 の卵	流水 閉鎖系	13.3± 0.3	106±1.5	7.8± 0.07	23日間 LC ₅₀ (ふ化0日目) 27日間 LC ₅₀ (ふ化4日目)	13.5 13.2 (m)	Black et al., 1982
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	2-3 か月 齢	半止水 閉鎖系 助剤 ²⁾	22±1	25	ND	14日間 LC ₅₀	295 (n)	Konemann, 1981
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	卵-仔魚	半止水	25±1	11.7	7.6- 8.4	3週間 LC ₅₀ 3週間 NOEC 致死	106 75	RIVM, 1986
海水								
<i>Fundulus heteroclitis</i> (マチョグ、 メダカ科)	稚魚 ふ化後 23日以内	ASTM ¹⁾ 止水 密閉	20±2	塩分濃度: 8-12‰	6.1- 8.0	48時間 LC ₅₀	97.0 (m)	Burton & Fischer, 1990

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

1) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン、2) 種類は未確認

6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

ジクロロメタンの環境中の生物に対する影響については数多くのデータがある。

ジクロロメタンは揮発性が高いことから、水生生物に関して信頼できるデータは試験を流水、閉鎖系又は密閉方式の半止水又は止水方式で実施したもの、あるいは試験液中の被験物質濃度を測定したものである。

藻類の生長阻害試験では、セレナストラム、セネデスムス及びスケルトネマの報告があり、阻害濃度は662~1,450 mg/Lの範囲である。これらの値はGHS急性毒性有害性区分に該当しない。また、長期的な毒性指標としての生長阻害に関するNOECの報告はない。

無脊椎動物に対する急性毒性は、甲殻類のオオミジンコ、ミシッドシュリンプ、グラスシュリンプに対するものであり、108.5~2,100 mg/Lの範囲にある。これらの値もGHS急性毒性有害性区分に該当しない。長期毒性に関する報告はない。

魚類の急性毒性データ (48~96時間LC₅₀) は97.0~502 mg/Lの範囲にあり、マミチョグに対する48時間LC₅₀ (97.0 mg/L) はGHS急性毒性有害性区分IIIに相当し、有害性を示す。長期毒性としては、ファットヘッドミノー、ニジマス及びメダカの報告があり、このうち最小値はニジマスの受精卵からふ化4日目まで暴露したときの27日間LC₅₀の13.2 mg/Lであった。

また、海産生物種に対する影響は、データが少なく明確ではないが、藻類、甲殻類及び魚類では同程度の影響があると推察される。

以上から、ジクロロメタンの水生生物に対する急性毒性は、魚類に対してGHS急性毒性有害性区分IIIに相当し、有害性を示す。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、魚類であるニジマスに対する 27 日間 LC₅₀ の 13.2 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命 (表 7-1、図 7-1)

ジクロロメタンは蒸気圧が高いこと等で暴露経路として吸入が多く、主要吸収経路としての肺から迅速に吸収され全身へ循環する。ヒトの吸入暴露では濃度に依存して 30~75%程度が吸収され (ACGIH, 2001)、血液中濃度は 4 時間で平衡に達し、暴露終了後は急速に消失する (Stewart and Kaplan, 1981a,b)。

液体の皮膚接触からも吸収されるが、吸入経路に比べて吸収速度は遅い (IPCS, 1996)。

吸収されたジクロロメタン及びその代謝物は、ラットのデータでは、肝臓、腎臓、肺、脂肪組織、筋肉、脳に分布する (Carlsson and Hultengren, 1975; McKenna et al., 1982)。

ジクロロメタンの代謝は、1) シトクロム P450 経路 (CYP 経路) 及び 2) グルタチオン S-転移酵素 (GST) 経路の 2 種により行なわれ、そのどちらか 1 つまたは両方を通して行なわれ、総代謝量は暴露量と動物の種が関連する。

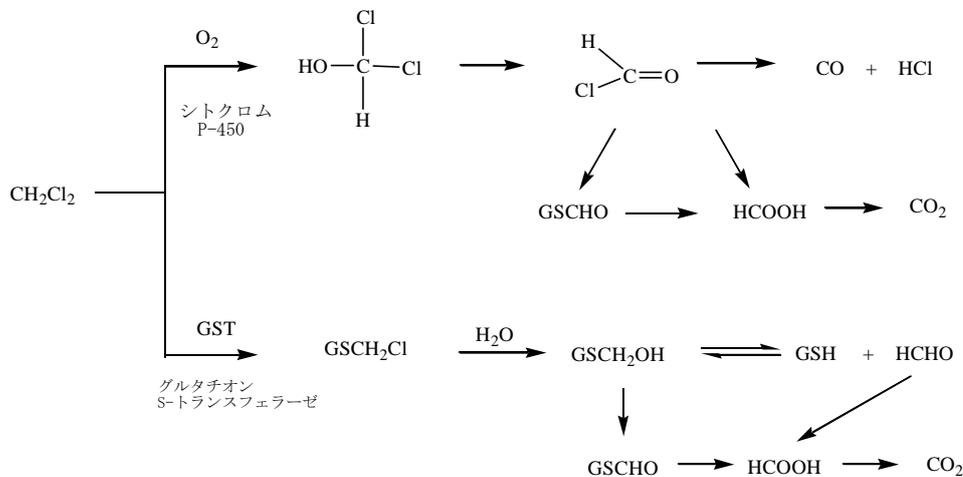


図 7-1 ジクロロメタンの代謝

比較的低濃度では吸収されたジクロロメタンの大部分は未変化体のまま呼気に排出され、残りは通常の酸化的代謝 (シトクロム P450 (CYP)) の経路で一酸化炭素、二酸化炭素、無機塩素に代謝される。これ以上の濃度では酸化的代謝以外にグルタチオン転移酵素 (GST) の経路を含む代謝が行われる。GST の経路ではホルムアルデヒド、蟻酸を経て二酸化炭素に代謝される。この経路は酸化的代謝経路が飽和する場合に作動する。シトクロム P450 (CYP) の経路ではミ

クロソームの代謝酵素 CYP 2E1 により酸化され、中間代謝物であるジクロロメタノール、塩化ホルミルを経て、一酸化炭素、二酸化炭素になる (IPCS, 1996)。この一酸化炭素とヘモグロビンが結合し、血液中にカルボキシヘモグロビン (CO-Hb) が形成される。吸入されたジクロロメタンはきわめて早く排泄される。大部分は肺を経由して呼吸から、比較的高濃度までは吸収された大部分のジクロロメタンは未変化体のまま呼気中に排出され、少量は尿や乳汁から排泄される。未変化体の尿中への排泄の割合は低い (IPCS, 1996)。

表 7-1 ジクロロメタンの生体内運命

動物種・試料等	実験条件	測定項目等	結 果	文献
ヒト (非喫煙男性 ボランティア ア、:23-27歳) 3人	吸入 (座位) 暴露 7.5時間/日 1日又は5日 50、100、150、 200 ppm	ECG、一連の血液検査項目、血液生化学 血中ジクロロメタン濃度、血中CO-Hb値	初期吸収は急速:100~200 ppmの濃度で暴露開始1時間目までの血中濃度は0.6 mg/L (50 ppmで0.2 mg/L) 暴露中一暴露終了2時間目の血中ジクロロメタン平衡状態時の濃度は暴露濃度依存的。暴露開始4時間目に血中濃度は平衡状態になり暴露中止まで継続。暴露中止後、暴露濃度に対応し急速に血中から消失 暴露中止後7時間で暴露濃度150 ppmまでは血中濃度は0.1 mg/L以下。200 ppmでは16時間後に1.0 mg/L 肺の吸収は吸入量の70-75% 吸収されたジクロロメタンの25-34%が一酸化炭素として呼気中に排泄、未変化体の排泄は5%未満 肺の最大一回換気中と血液中のジクロロメタン及びCO濃度は暴露期間中不変。呼気中のジクロロメタン及び一酸化炭素濃度は各暴露濃度群で一定。各暴露濃度群の血中CO-Hb平均濃度は低暴露濃度群から1.9、3.4、5.3、6.8% 100 ppm8時間暴露では平均CO-Hb飽和血中濃度は約3%と推定でき、一酸化炭素の推奨TLVである35 ppm暴露で生じるCO-Hb血中濃度上昇以下	Stewart & Kaplan, 1981a,b
ヒト (健康男女 25-62歳、技術者)	経皮吸収 母指 (無傷) をビーカー (揮発を防ぐ) 中のジクロロメタンに2時間浸漬	ガスクロマトグラフによる肺胞呼気濃度測定) 皮膚の状態、症状の記録	最大ジクロロメタン濃度: 30分後3.1 ppm 2時間後呼気中ジクロロメタン濃度: 0.69 ppm <u>皮膚の状態、症状:</u> 焼けるような感覚 (2分後) 焼けるような感覚とともに麻痺の感覚やさらに燃えるような感覚 (10分後) 皮膚の発赤 (ごく軽度)、ごく軽度の白色鱗屑	Stewart & Dodd, 1964
ラット SD 雄 10匹	¹⁴ C-ジクロロメタンを吸入 1,935 mg/m ³ (6,800 ppm) 1時間	血中、組織中のジクロロメタン、CO、CO-Hb値測定	ジクロロメタン及びその代謝物濃度: 暴露直終了後濃度: 白色脂肪組織が最高、以下肝臓、腎臓、副腎、脳に分布を確認 脂肪組織と脳のジクロロメタンとその代謝物は暴露終了後急速に消失 (2時間後に脂肪組織では90%以上消失) 2時間後に肝臓では約25%、脳では75%消失	Carlsson & Hultengren, 1975
ヒト (ボランティア ア,男,1名)	213 ppm 1時間吸入	血中CO-Hb値の測定	暴露前全ヘモグロビン量に対するCO-Hb値: 0.4%、暴露開始直後上昇し3時間後に最大値 (2.4%)	Stewart et al., 1972

動物種・試料等	実験条件	測定項目等	結 果	文献
ラット SD 雄 2-9匹	全身暴露 6時間 ¹⁴ C-ジ クロロメタン 50, 500, 1500 ppm 赤外線分光分 析法	ジクロロメタン、二酸化炭素、一酸化炭素(放射能)濃度: 全血、血漿、呼気、尿、糞、カーカス、皮膚、 肝臓、腎臓、肺、 脳、精巣上体脂肪、筋肉、精巣、	放射能の分布: 肝臓、腎臓、肺、脳、精巣上体脂肪、筋肉、精巣、等に分布 血中CO-Hb値は暴露開始(約30分)直後から急速に上昇し、暴露終了時までほぼ一定のレベルを保つ。500 ppm以上の群で血中CO-Hb値が増加しないのは、一酸化炭素生成が飽和したためと推定	McKenna et al., 1982
肝臓、肺 ラット (F344) マウス (B6C3F ₁) ハムスター (Syrian Golden) ヒト (事故死し臓器移植対象健康人)	肝臓/肺の細胞質画分, ミクロゾーム画分を分離	GST活性、 CYP活性の測定 測定結果及び文献値を用い PB-PK model によるリスク評価実施。	Vmax (nM産生物質/分/mgタンパク質) 最尤推定値は、マウス、ラット、ハムスター、ヒトの順に、 <u>GST活性</u> : 118.2、計算不能、計算不能、6.04 ~ 7.05 (2名の範囲) <u>CYP活性</u> : 15.9、5.39、20.8、1.53~13.0 (4名の範囲) 上記結果及び文献値を用いPB-PK数学モデルにより発がんリスクを計算 (PB-PK数学モデル: LMS モデル、ロジットモデル (logit model)、ワイブルモデル、プロビットモデル) LMS モデルが最も大きなリスクを示した。 吸入暴露での肝臓がん、肺がん、肝+肺がんのユニットリスクは、 3.8×10^{-8} 、 6.8×10^{-9} 、 3.7×10^{-8} であり、受容リスクを 10^{-5} とすると、肝+肺がんについては、 $270 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となる。50 ppm ジクロロメタン職業暴露時のリスクは、各々 1.4×10^{-5} 、 3.7×10^{-7} 、 1.8×10^{-5}	Reitz et al., 1988
マウス B6C3F ₁ ラットF344、 ハムスター SG、 ヒト 細胞質中の GSTT1-1 活性測定	肝臓、腎臓、赤血球 (ヒトのみ)	細胞質中の GSTT1-1 活性測定 ヒトの分類 NC: 抱合体非形成者 LC: 抱合体低形成者 HC: 抱合体高形成者	種差を、ホルムアルデヒド産生を指標に比較: 肝臓での活性 (平均値、単位:nM/分/mg細胞質タンパク):雌マウス (29.7) >雄マウス (18.2) >ラット (3.71) >HC (1.60) >LC (0.62) >ハムスター (0.27) >NC (不検出)、 腎臓での活性 (平均値、単位:nM/分/mg細胞質タンパク):雌マウス (3.88) >雄マウス (3.19) >HC (3.05) >ラット (1.71)/LC (1.38) >ハムスター (0.25)/NC (不検出) ヒトのNCでは活性は検出されず、HCの活性はLC の2 倍程度。マウス、ラット、ハムスターのGSTT1-1 活性は肝臓が腎臓の2~7 倍、ヒトでは腎臓が肝臓より約2倍高い	Thier et al., 1998
マウス (B6C3F ₁) ラット (F344)	10~4,000 ppm 6時間	血液中ジクロロメタン、 CO-Hb、 呼気中二酸化炭素、一酸化炭素の測定	①血中ジクロロメタン濃度は、2,000、4,000 ppm 暴露で、ラットがマウスより5倍高い。 ②低濃度暴露では CYP 経路がマウス、ラットともに主代謝経路であり、マウス、ラットともに100~500 ppm を超えると代謝が飽和③ GST 経路はマウスのみ主要代謝経路であり、4,000 ppm での活性はラットと比較すると1 桁以上高い。 ④代謝経路は、暴露濃度に依存すると報告。マウス、ラット、ハムスター、ヒトの肝臓及び肺を用いた <i>in vitro</i> でのジクロロメタン最大代謝速度を測定した結果がまとめられており、CYP 経路活性の種差は大きくないが、GST 経路の活性はマウスが著明に高い。	IPCS, 1996 (Green, 1995) Green, 1995 (健康影響評価検討委員会, 1997から引用)
ヒト (非喫煙者)	50、100、250 及び500 ppm 7.5時間全身暴露	血液中CO-Hb	血液中CO-Hb濃度: 2.9、5.7、10.3、11.7%	OSHA, 1997、日本産業衛生学会,1994

動物種・試料等	実験条件	測定項目等	結 果	文 献
ラット肝臓 (Wistar, SD) ヒト肝臓 (FH47)	GSTの純化	各純化分画の活性測定 GST及びGSH過酸化酵素活性の測定による	ジクロロメタン代謝には、純化分画の中でGST θ class 酵素の関与を確認	Meyer et al., 1991; IPCS, 1996
ヒト赤血球のGST活性測定	GST活性測定		ヒト赤血球中のGST活性を測定した結果、ヒトの1/4には活性がなく、GST活性の多型性を確認。(GST family が未確定時点での研究)	Hallier et al., 1993
ヒト溶血血液	各種濃度のジクロロメタンを添加	生成するホルムアルデヒド濃度の測定	GSTT1-1により生成するホルムアルデヒド最大生成速度は180pM/分/mgHb、Kmは60mMであり、ハイリスク集団の存在に注意の必要あり。	Hallier et al., 1994
死体腎臓移植時及び手術時の22例の肝臓生検試料	肝臓細胞質を分画	ジクロロメタンに対する肝臓GST活性の測定	ヒトのホルムアルデヒド産生能に個体差あり [産生能なし: 3例、低産生能: 11例 (平均 0.31 nM/分/mgタンパク質)、高産生能: 8例 (平均 1.03 nM/分/mgタンパク質)]。最大産生能の例でもマウスより1桁低く (IPCS,1996等)、ラットの産生能より1.4 倍低いことを確認 ジクロロメタンに対するヒトのリスク評価に肝臓GST活性の個体差の考慮の必要なしと結論	Bogaards et al., 1993
ヒト	呼気中濃度、脂肪組織中濃度、血液中濃度各測定、血液中CO-Hb濃度測定		呼気中急速排泄相半減期:1分以内、第2相半減期:1.5時間、第3相:10-15時間 暴露30分後:最大呼気中濃度到達 脂肪組織中ジクロロメタン:徐々に血液中に移行 500 ppm (1,740 mg/m ³) 短時間暴露:CO-Hb数時間増加	Graves et al., 1994b; Graves et al., 1995, 1996

7.2 疫学調査及び事例 (表 7-2)

他のハロゲン化炭化水素と同様ジクロロメタンは中枢神経の抑制作用と麻酔作用がある。事故例の急性症状としては、眩暈、気絶、軽い頭痛、過度の疲労感、頭痛、集中力の低下がみられ、肺の浮腫によると思われる吐き気、呼吸困難、チアノーゼ、呼吸困難もみられた。重篤な場合に意識喪失、眠気を伴う麻酔作用があらわれ、場合によっては死に至る (HSE, 1985)。また、ジクロロメタンは中枢神経の抑制作用とともに血中に CO-Hb を形成する (IPCS, 1996)。眼皮膚への刺激作用があり、長期の接触は葉傷を起こす (IPCS, 1996)。事故例の死因はジクロロメタンの深麻酔作用であり、一酸化炭素中毒ではない (Leikin et al., 1990)。麻酔から回復する場合は完治すると考えられる (HSE, 1985)。なお、ジクロロメタンの嗅覚閾値は 150~600 ppm である (IPCS, 1996)。長期吸入暴露における標的器官は肝臓と中枢神経である。高濃度の暴露では、幻覚、てんかん発作、側頭葉変性等の不可逆的な中枢神経障害が発現する (IPCS, 1996)。

表 7-2 ジ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
非職業暴露				
製造工程から周辺環境への排出	暴露と出産時体重との関連調査	50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 推定最高濃度	91,302 例 (白人の単児出産) を対象 暴露の推定に関する問題があったものの有意な悪影響はなし	Bell et al., 1991

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
56歳女性 ペンキ剥離 剤 (主成分: ジクロロメ タンとメタ ノール)	経口摂取 (主成分の濃 度の記載な し)	推定 300mL/ヒト	摂取約 1 時間後、CO-Hb 値 9% (2 日目まで 2.5-12%、その後 1%以下)、14 時間後に意識回復 その後 3 週間以上、進行性腎臓障害、肺炎、すい臓 炎、胃・消化管への出血、敗血症、摂取 25 日後 死亡。死因はこの剤の腐食性と結論	Hughes & Tracey, 1993
職業暴露 (急性的暴露) 事例報告				
家具塗料剥 離工場作業 者 5 名 その他 3 事 故例	塗料剥離剤 (主成分ジク ロロメタン) への直接接 触	暴露濃度不明	死亡は 2 例、生存例は心拍の不規則性、角膜薬傷 (1 度・2 度)、CO-Hb 値 8.6%以下 呼吸器保護具装着なし、換気不適切。ジクロロメ タンの麻酔作用に起因すると結論。	Hall & Rumack, 1990
家具塗料剥 離工場の事 故例 男子 2 名	剥離剤組成 ジクロロメ タン: 65- 85%, MeOH: 6-12%,その 他 空気採取 聞き取り調 査、剖検	暴露濃度不明	ジクロロメタン主成分のペンキ剥離剤を使用 中の吸入により急性中毒死する場合あり。大部分 のケースでは暴露濃度は不詳であるが、中毒死者 の各種組織からジクロロメタンを検出	Novak & Hain, 1990
塗料剥離作 業	2 名の事故 及びその救 助者 3 名の 事故	OSHA の算定 4.5%~14%	患者①29 歳男性: 救急病院での処置の効果なく 搬入 15 分後死亡。剖検: 肺の出血を伴う浮腫、 皮膚の炎症、剖検後の CO-Hb 値 : 6%、組織ジ クロロメタン濃度: 血清: 15.5 mg/L、尿中: 22 μ g/g、肝臓: 35 μ g/g、脳: 109 μ g/g、脾臓: 58 μ g/g、 腎臓: 40 μ g/g 患者②32 歳男性: 救急病院での処置の効果なく 搬入 4 日後死亡。血清ジクロロメタン濃度: 55 mg/L、剖検: 硬化を伴う肺炎、小脳扁桃ヘルニア を伴う大脳浮腫 患者③~⑤: 生存 5 例の中毒はジクロロメタンを含む溶剤の麻酔作 用による昏睡(一酸化炭素中毒ではない)によると 考えられる。	Leikin et al., 1990
空井戸内作 業	作業環境で の暴露	583 mg/L、低濃度 ないし痕跡濃度の 他の溶剤が存在	ジクロロメタンの血中濃度は 571 及び 601 mg/L 他溶剤(数 mg/L)も検出。 死後 24hCO-Hb 値は約 30%。	Manno et al., 1989
67 歳男性 ペンキ剥離 作業	作業環境で の暴露 換気不十分	暴露濃度不明	主訴: 頭痛、胸部痛、症状: 見当識障害、警戒性 喪失、疲労感と無気力の亢進、記憶喪失、時間感 覚喪失	ATSDR, 1993
植物成分抽 出釜作業員 4 名	作業環境で の暴露 換気不十分	暴露濃度不明	中枢神経抑制、麻酔、眼の刺激、気管/肺の浮腫 及び死亡	Moskowitz & Shapiro, 1952
ペンキ剥離 剤使用 芸術大女子 学生 20 歳	換気不十分 な無暖房室 内で使用	暴露濃度不明	嘔吐、激頭痛を感じ、眩暈、気持ち悪さのため 1 時間後部屋を出た直後気を失う。 橈骨脈拍: 98/分、血圧 120/70 mmHg 循環器、呼吸 器、腹部は正常、ヘモグロビン濃度: 13.7g/L、白 血球数: $7.3 \times 10^9/L$ 、CO-Hb 値 (搬入時): 50%、胸 部 X 線及び心電図検査は正常 60%の酸素吸入 (4 L/分) を 12 時間実施時点 での CO-Hb 値は 20%となる。4 日後退院 この例の搬入時 CO-Hb 値 (50%) は異常に高か ったが症状は軽度。	Fagin et al., 1980
ペンキ剥離 作業 3 名 約 8 か月以 上	作業環境で の暴露 換気不十分	1,300 ppm (4,511 mg/m ³ 相当)	1 事例: 心筋梗塞による死亡	Stewart et al., 1976

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
エアロゾル 防臭剤 75名の男女	2回/週 12週間使用	暴露濃度不明	軽度の発赤	Meltzer et al., 1977
直接の皮膚 接触		接触量・範囲不明	灼熱痛	Stewart & Dodd, 1964
ジクロロメ タンとメタ ノール混合 物の桶に転 落		15分間全身浸漬	広範の病変皮膚表面の薬火傷、表皮の強度の損傷、強度角結膜炎	Weber et al., 1990
作業者の容 器内転倒	容器内にジ クロロメタ ンの蒸気が 充満	暴露濃度不明	気を失って容器底に転倒し約2Lのジクロロメタン入りのバケツを倒す。容器内に約30分留まる。意識喪失の間体重を支えた両脚に2-3度の薬火傷。退院後この部分は乾燥、皮膚移植は不要	Wells & Waldron, 1984
ヒト志願者を用いた吸入毒性研究				
吸入	300 ppm (1040 mg/m ³ 相当) 95分間		視覚機能検査のうち臨界 flicker frequency の減少	Fodor & Winneke, 1971
吸入	200 ppm (700 mg/m ³ 相当) 1.5-3時間.		神経行動学的な影響 (警戒心の混乱、複合警戒追跡行動の障害)	Putz et al., 1976
吸入	二重盲検法 志願者数の記載なし 710 ppm (2,500 mg / m ³ 相当) 暴露時間/暴露人数の記載なし		警戒行動の障害は発現せず。	Kozena et al., 1990
職業暴露 症例研究及び疫学研究				
アセテート 工場の従業 員における 吸入暴露 (症例研究)	調査対象志願者は米国のアセテート工場 (ジ及びトリ) の暴露 暴露群: 266名 (参加率 61%) 対照群: 251名 (参加率 55%) 8時間荷重平均暴露濃度: 職場により異なる。 約 60 ppm: 11名、 約 140 ppm: 162名、 約 280 ppm: 28名、 約 475 ppm: 65名 アセトン (110~1000 ppm) への 同時暴露あり (60 ~475 ppm群)		考慮事項: 喫煙習性、人種、性別、年齢、暴露量、 静脈穿刺の回数 検査項目 :RBC、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC、 CO-Hb、AST、ALT、LDH、ALP、総ビリルビン、 アルブミン CO-Hb 値の上昇 (ジクロロメタン暴露群で 4.9~ 5.2%,対照群: 1.1~1.5%) 475 ppm に暴露の白人女性の赤血球数とヘマトク リット値の増加、 血清ビリルビン量の濃度相関的増加 (他の肝機 能指標/溶血との関連なく意義不明 暴露群男 24名 (3名)、参考群男: 26名 (8名) () 内は心臓病歴者数 24時間の心電図検査: 暴露に関連した心室性/上室性期外収縮の増加なし、 偶発性 ST 間部下降なし	Ott et al., 1983
13年間に暴 露した751 名の従業員 23年間に暴 露した 1,013名の 従業員 (死亡率、発 がん率の研究/疫学研究)	フィルム製造業 13年間の TWA8h: 10-114 ppm (35.3-402 mg/m ³) 平均暴露濃度: 26 ppm (90 mg/m ³ 相当) (Hearne et al., 1987).		100 ppm 程度の暴露では神経系や循環器系の慢性影響による死亡率、発がん率への影響は見られず (統計的有意差なし)。 肺がん、肝臓がん、虚血性心疾患による死亡があったが死亡率に統計学的有意差なし	Friedlander et al., 1978 Hearne et al., 1987 Hearne et al., 1990
(罹患率の 研究)	28-4,800 ppm (100 -17 000 mg/m ³ 相当)		尿中に蟻酸排泄。その他 (内部検査, 神経系, 目, laboratory examinations) に変化はなし	Kuzelova & Vlasak, 1966

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
10 年以上 ジクロロメ タンに暴露 した従業員: 150 名 対照群: 年齢、性、 人種に関し て暴露群と 対応した近 隣の工場従 業員: 260 名 (症例研究)	暴露濃度: 475 ppm (1,677 mg/m ³ 相当) (8 時間 TWA)	同時暴露 (アセトン、メタノール) の 8 時間荷重平均暴露濃度 各 900/100 ppm	検査項目: 既往歴・暴露歴質問票、胸部 X 線撮影、 心電図、尿検査、呼吸機能検査、聴力検査 (26 項 目の血清生化学及び完全な末梢血検査) 循環器系、神経系、肝への影響、自覚症状 (胸部 不快感、脈拍不整、頭痛、四肢異常、記憶障害、 めまい) に対する質問の回答、肝機能、末梢 検査結果: 群間に差はなし。	Soden, 1993
一航空会社 の一労働組 合に所属し た退職航空 機整備工 1758 名 (症例研究)	諸作業者の暴露濃度平均値: 82 ~236 ppm (290~830 mg/m ³ 相 当)		1,758 名中、航空機塗料剥離、修理/塗装等のオー バーホール作業に 6 年以上従事、且つ塗料剥離作 業で平均 225 ppm、非剥離作業でジクロロメタン 平均 100 ppm へ暴露整備工 (最大濃度 826 ppm) 25 名の調査 (対照群に有機溶剤暴露のなかった 作業員 21 名をランダム選抜) 中枢神経影響残存の有無を調査。選抜漏れ退職者 特性を選抜群と比較 (2 方法)、大差なし。 検査項目: WAIS、Beck 抑うつ度調査、自己評価 質問票、主に神経系に関する 33 項目の自覚症状 調査票、握力、P300 事象関連電位、嗅覚閾値、 色覚、脳波検査、神経行動検査、心理検査 (短期 視覚記憶、視覚再生、言語記憶、数字記入、運動 機能、注意力等) 検査結果: 両群間で有意差なし、退職後に中枢 神経系影響の残存している証拠なし	Lash et al., 1991
年齢に対応 した対照を 設置 アセテート フィルム製 造工場: 作業員 46 名 を調査 (症例研究)	数年 (平均 2 年) 作業は三交代制 75~100 ppm (260~350 mg/m ³ 相 当)	ジクロロメタン以外に全量の 10%がメタノール	46 名にジクロロメタン起因すると考えられる神 経行動学的障害、運動神経伝導速度、心電図、臨 床検査実施 [対照: 同一工場の同一交代制の作業 者 (ジクロロメタンの暴露なし) 作業員 12 名]: 対照と暴露群との間に差はなし。 補足試験として上記検査者 46 名のうちの 29 名と 対照として同数の年齢に対応するジクロロメタ ン暴露のない同系工場の作業員について、ECG、 神経生理検査、心理学検査実施。: 対照と暴露群 との間に差はなし。	Cherry et al., 1981
中枢神経機 能障害で通 院した同一 工場の 8 名 (年齢 20 ~ 47 才、暴露 期間 0.4 ~ 2.9 年) (症例研究)	8 名ジクロロメタンの入りバケ ツに手を浸漬、ジクロロメタン を自動車用プラスチック部品に 振りかけ、接着作業前の表面ふ き取り作業に従事。 環境測定データ (NIOSH 実施-測 定実施の詳細情報なし) を引用: 平均 68 ppm (範囲 3.3~154.4)。 スチレンへの同時暴露あり。		主訴: 精巣、精巣上部、下腹部の痛み (前立腺が 原因と判明)。ジクロロメタン暴露作業開始以降 避妊処置せずも不妊状態。非喫煙者 6 人各々暴露 終了から採血までの時間及び CO-Hb 値: 24 時間- 5.6%、16 時間-6.4%、16 時間-5.1%、8 時間-1.2%、 90 時間-1.2%、4 時間-11.0%。精液採取協力者 4 名の精子数は、1ml あたり 200 万~2,600 万個/ mL (明らかに減少)、運動精子数 2,000 万個以下、 精子奇形率高し (生殖器の外傷、感染症の既往・ 現症なし)。既婚者 3 人中 2 人はジクロロメタン 暴露作業以前に子供が生まれ、1 名 (暴露期間 2.9 年)は全 4 回の検査で精子数・活動度減少。 ※本報告は、ジクロロメタンに精巣毒性があるこ この示唆しているが、NIOSH の環境測定値はこ この職場の暴露濃度が単に他に比し高いことを示 すための引用であり、暴露と影響の関係の考察に は用いていず。また、CO-Hb 値の生物学的半減 期が 13 時間 (IPCS,1996)であること、報告されて いる CO-Hb 値などから判断し、経皮及び経気道 呼吸あわせこの測定を上回る高濃度のジクロロ メタンの吸収があったと判断。	Kelly, 1988

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
男性 1 名 (症例研究)	2,290-12,500 mg/m ³ 5 年		幻聴・幻覚を伴う中枢神経の不可逆的損傷	Weiss, 1967
男性 1 名 (症例研究)	500-1,000 ppm (1,800 -3,500 mg/m ³ 相当) 3 年		側頭葉両側の変性	Barrowcliff & Knell, 1979
精神錯乱と 癲癇発作の 発生した 1 人 (症例研究)	精神錯乱と癲癇発作の 発生した 1 人の症例 4 年		12 か月の病歴: 断続的頭痛、吐き気、眼のちらつき、息切れ、一過性の記憶障害がみられた。神経心理学、脳波検査で右脳の障害を確認 作業環境から隔離することにより全症状と体調不良は消失	Tariot, 1983
小集団の職業暴露 (症例研究)	TWA : 32 ppm (114 mg/m ³ 相当)		CO-Hb 値: 0.8 - 2.5%. 臨床化学検査、血液検査、心電図では影響なし。	Di Vincenzo & Kaplan, 1981a
症例研究 46 症例に関する分析	46 症例に関する分析 6-34 mg/m ³ 数年間		消化器障害の多数発生 (有意性なし)、低血圧発生 胆嚢の病変、肝臓の腫大頻発 飲酒、喫煙の状況不明	Kashin et al., 1980
石油精製工場や化学工場密集地域の 300 の症例 (症例対照研究)	対照: 320 例		脳星状細胞腫に関して 四塩化炭素、ジクロロメタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンの暴露は関連有り クロロホルム、1,1,1-トリクロロエタンの暴露は関連なし ジクロロメタンは、ロジスティック解析による年齢等の調整後、高濃度・長期暴露群のオッズ比は 8.5 (95%CI 1.3-55.5) で、推定暴露レベルと脳星状細胞腫発現の可能性の間に関係のある傾向を認める。一方、累積暴露濃度と脳星状細胞腫発現の可能性の間に関係ある傾向は認められずと結論。	Heineman et al., 1994
米国 24 州 〔症例対照研究 (乳がんリスク)]	死亡記録及び職業コード (1984-89 年) に基づいた研究 社会経済的因子などの調整後、関連性が示唆された化合物: スチレン、ジクロロメタン、四塩化炭素、ホルムアルデヒド、金属酸化物 (数種)、酸ミスト		乳がん発症例は 33,509 例、対照として 117,794 例を抽出 <u>ジクロロメタンのオッズ比</u> 暴露可能性を 4 段階 (1~4) に区分した場合、順に、白人で 0.94 (95%CI: 0.9-0.98) 、1.15 (1.1-1.2) 、1.05 (0.97-1.1) 、0.76 (0.3-2.0)、黒人で 1.09 (0.93-1.09)、1.02 (0.9-1.1)、 1.13 (0.9-1.4) 、NA 、暴露レベルを 3 段階 (1~3) に区分した場合、順に、白人で 0.95 (95%CI 0.9-0.98) 、1.04 (0.97-1.1)、1.17 (1.1-1.3)、黒人で 1.01 (0.9-1.1)、1.12 (0.9-1.3)、1.46 (1.2-1.7)。 以上オッズ比はジクロロメタンの暴露は乳がんとの関連を示唆する。	Cantor et al., 1995
フィンランドの製薬工場勤務女性 44 名の流産 1973 (1975) - 1980 (症例対照研究)	妊娠の情報: 病院から取得 暴露の情報: 工場から取得 健常人のデータ 対照として 2.5 年以内に出産し 症例との年齢合致者 3 例を選択 暴露濃度の記載なし		流産とジクロロメタンとの関連の調査 (11 名) 単変量解析 (univariate analysis) によるオッズ比: 2.3 (95% CI =0.6-6.6): ロジスティック解析 (matched logistic analysis)によるオッズ比: 暴露回数 1 回/週 以下: 2.0 (95% CI = 1.0-5.7): 暴露回数 1 回/週 以上: 2.8 (95% CI = 0.8-9.5) 流産とジクロロメタン暴露には関連があると結論	Taskinen et al., 1986
2 化学工場 で 1 年以上 作業従事した 1,919 名 (コホート研究 - 死亡調査)	暴露濃度の記載なし		作業による暴露分類、暴露年数と過剰死亡に関連なし	Ott et al., 1985

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
化学会社酢酸セルソール繊維製造作業でジクロロメタン暴露の男女1,271名(後ろ向きコホート研究)	3カ月以上作業従事者		SMR: 胆管がん+肝がん 4 例: 5.75 (95%CI 1.82-13.78) 胆管がん 3 例のみ : 20 (95%CI 5.2-56) 4 例の就業期間:10年以上、1 例は暴露1年以内。 がん組織型: Vater 乳頭胆管がん、肝及び総胆管がん、総胆管がん、肝腺がん。	Lanes et al., 1990
上欄同一集団を1990年12月まで追跡した最新結果(コホート研究)	1977~1978年の暴露濃度は、8時間荷重平均で140~745 ppm (Ott et al., 1983) 同時暴露: アセトン、メタノール		SMR (標準人口として同一郡(米国)を使用): 全死因 : 0.90 (95%CI 0.77-1.04) 全悪性新生物 : 0.82 (95%CI 0.58-1.52) 虚血性心疾患 : 0.90 (95%CI 0.65-1.21)。 胆管・肝がん : 2.98 (観察死亡4例、95%CI 0.81-7.63) やや過剰 コホート研究(前報告)における膀胱がん(1例)のSMRは0.65。 著者らは暴露による過剰死亡はないと結論。	Lanes et al., 1993
化学会社のロールコーティング作業場の男性常勤労働者1,013名(後ろ向きコホート研究)	最低1年間勤務 26 ppm (range 10 ~114 ppm) 23年間の8時間荷重平均 同時暴露: アセトン、メタノール、1,2-ジクロロエタン、1,2-ジクロロプロパン		平均追跡年数は33年(1988年まで追跡、追跡率99%以上)。 標準集団として、ニューヨーク州人口及び当該化学会社の当該工場職員を使用。 SMRは全死因で有意な減少、観察当初は有意なSMRを示した膀胱がんは、観察数8、期待数4.2(両標準集団とも)で多い発現だが有意性はなし(Hearne et al., 1987を引用)。 暴露レベル(ppm-年)解析、期間(暴露開始-発症)解析では、有意性なし。	Hearne et al., 1990
酢酸セルロース製造作業員3,211名(男2,187名、女1,024名)(コホート研究)	3か月以上従事者 暴露段階の分類 非暴露群、 低濃度群(50-100 ppm) 高濃度群(350-700 ppm)		男性: 前立腺がんの過剰死亡を観察(有意性なし)。 特定集団に限定した場合の前立腺がんのSMR 高濃度群20年以上暴露群: 2.084(有意) 高濃度群連続20年以上暴露群: 2.909(有意) 女性: 低濃度群において子宮頸がんでも過剰死亡を観察(有意性なし)。 特定集団に限定した場合の子宮頸がんのSMR 20年以上の群: 8.022(有意) 疫学の結果に一貫性がなく、動物実験では観察されていないこと、他の化学物質への暴露があること等から、前立腺がん、子宮頸がんの増加はジクロロメタンに起因するとは考えられず。	Gibbs, 1992
ランプ製造作業員(後ろ向きコホート研究)	最低6か月間作業従事 作業環境測定データなし この集団の雇用開始時の使用化学物質については不明		ジクロロメタンとトリクロロエチレン使用のオイル・針金製造作業従事者の女性のがんの増加。 5年間以上の暴露で、15年間以上従事女性は、原発性乳がん及び生殖器がんのSMRが3.0(95%CI 1.29-5.90)。	Shannon et al., 1988
酢酸セルロースフィルム製造工場男性作業員1,473名(コホート研究)	1946~88年の従事者 平均作業期間9年(1994年末まで) 平均暴露濃度 19 ppm(70 mg/m ³ 相当)		肺がんのSMR: 0.48 活動的作業の冠動脈疾患のSMR: 0.83 累積暴露の最高群(>800 ppm/年)でも過剰死亡なし	Tomenson et al., 1997

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
航空機整備 作業 14,457 名 (1990年未ま で) 比較群: ユタ州の人 口 〔コホート 研究 (死亡 調査) 〕	最短 1 年以上業従事者 トリクロロエチレン等種々溶剤 に暴露		全死亡の SMR: 0.97 (期待値とほぼ一致)、 がん死亡の SMR: 0.96 (期待値とほぼ一致)。 有意な過剰死亡 SMR : 虚血性心疾患 : 1.08 (95%CI: 103-113) ぜん息: 1.60 (95%CI : 102-251) 骨がん: 2.77 (95%CI:108-476) ジクロロメタン等種々溶剤への暴露従業員の死 亡率比の算定、 ジクロロメタンの死亡率: 非ホジキンリンパ腫: 3.0 (95%CI: 0.9-10.0、男 性) 多発性骨髄腫 : 3.4 (95%CI:0.9-13.2、男性) 乳がん : 3.0 (95%CI: 1.0-8.8 、女性) その他の発がんについては報告なし。 この研究の特徴は、大規模のコホート研究、多数 の女性データを分析、産業医が潜在的暴露の可能 性を分析/算定。複雑な労働環境中暴露のため、 複合的暴露から各種要因の分離が不可能で、個々 化学物質へのリスクの評価は不可能と判断。	Blair et al., 1998

SMR: 標準化死亡率 (Standardized Mortality Rate)

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-3)

実験動物に対するジクロロメタンの吸入暴露による急性毒性試験の LC₅₀ はラット・マウスで 15,000 ppm (6 時間)、経口投与による LD₅₀ は 1,710 mg/kg である。

表 7-3 ジ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	イヌ
吸入 LC ₅₀ (6 時間暴露)	14,000-16,000 ppm (53,000-56,000 mg/m ³)	15,000 ppm (53,000 mg/m ³)	11,000 ppm (39,000 mg/m ³)	ND
経口 LD ₅₀	ND	1,710-2,250 mg/kg	ND	ND
経皮 LD ₅₀	ND	ND	ND	ND
腹腔内 LD ₅₀	448-1,990 mg/kg	ND	ND	1,260 mg/kg
皮下 LD ₅₀	6,500 mg/kg	ND	ND	ND

ND: データなし

出典 : Bonnet et al., 1980; Gradiski et al., 1978; Scott et al., 1979 ; Balmer et al., 1976; Carreon, 1981; Klimmer, 1971; Kimura et al., 1968; Laham, 1978

吸入急性毒性の症状として中枢神経の抑制 (Clark and Tinston, 1982) に関連した痙攣 (Laham, 1978)、感覚麻痺 (Schumacher and Grandjean, 1960)、体性感覚惹起反応 (Mattsson et al., 1988)、脳波への影響 (Rebert et al., 1989)、脳波や睡眠に対する影響 (Fodor and Winneke, 1971; Fodor et al., 1973)、中枢神経抑制による昏睡 (回復性を伴う) (Aviado et al., 1977a,b; Svirbely et al., 1947)

等がみられる。

7.3.2 刺激性及び腐食性

a. 皮膚刺激性

ウサギに 0.5 ml を 24 時間半閉塞貼付した場合、損傷皮膚、正常皮膚いずれにも壊死及び表皮肥厚を伴う重度の発赤及び浮腫がみられた (Duprat et al., 1976)。また、ウサギに 0.5 ml を 4 時間パッチによる閉塞貼付した場合、他の塩素系溶剤の存在の有無にかかわらず中等度の刺激性がみられたが、皮膚に対する腐食性はなかった (Van Beck, 1990)。液体のジクロロメタンの皮膚に対する刺激性は中等度である (IPCS, 1996)。この判定は、気化をしない状態の場合である。

反復吸入全身暴露動物実験では皮膚の刺激性の報告はない。

b. 眼刺激性

ウサギに液体 0.1 mL 点眼した試験で、角膜の肥厚、眼内圧の亢進を伴う結膜、眼瞼の中等度ないし重度の炎症、眼内圧の亢進がみられ、結膜、眼瞼の炎症は 2 週間後にも回復しない例 (2/6 例) がみられた。少量の飛散を想定した 0.01 mL の点眼でも同様な炎症反応がみられたが、0.1 mL 点眼に比べ短期間で回復した (Ballantyne et al., 1976)。また、SD ラットに対する 10,000 ppm の吸入暴露終了後に結膜の発赤が 1~10 時間継続した (Leuschner et al., 1984)。

5,000 ppm の濃度の暴露は軽度の角膜の肥厚と眼内圧の上昇がみられる。液体のジクロロメタンの眼に対する刺激性は中等度である (IPCS, 1996)。

7.3.3 感作性

調査した範囲内で、ジクロロメタンの実験動物に対する感作性に関する報告はない。

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-4)

ジクロロメタンの反復投与毒性に関しては、実験動物を用いた発がん性試験との併合試験として行なわれた慢性毒性試験を含む反復投与毒性試験が多く実施されている。以下に重要なデータを記載する。

ラットに 0、525、1,050、2,100、4,200、8,400 ppm (0、1,850、3,700、7,400、14,800、29,700 mg/m³) の用量で 6 時間/日、5 日/週、3 か月間吸入暴露した試験で、4,200 ppm (雄は 8,400 ppm のみ) 以上で、肝臓の脂肪/肝重量比の有意な減少を、また 8,400 ppm で死亡、体重増加の抑制、異物性肺炎がみられた (U.S. NTP, 1986)。

ラットに 0、50、200、500 ppm (0、180、700、1,800 mg/m³) の用量で 6 時間/日、5 日/週、2 年間吸入暴露した試験で、200 ppm (700 mg/m³) では肝臓に対する影響はみられなかった (Nitschke et al., 1988a)。

マウスに 37、75、150、300 ppm (130、260、530、1,100 mg/m³) の用量で 1 か月間昼夜連続して吸入暴露した試験で、75 ppm で肝臓に脂肪の蓄積、肝臓重量の増加、血中ブチリルコリンエステラーゼ量の上昇がみられ (Kjellstrand et al., 1986)、また、マウス及びラットに 0、25 及び 100

ppm (0, 88, 350 mg/m³) の濃度で (100 日間) 連続吸入暴露した試験で、25 ppm 以上で軽度の肝細胞空胞化等がみられており、著者らは本試験での LOAEL を 25 ppm としている (Haun et al., 1972)。

F344 ラットに 0、5、50、125、250 mg/kg/日の用量で 104 週間飲水投与した発がん性試験では、50 mg/kg 以上の群で雌雄にヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数の増加、肝細胞の変異細巢がみられ、250 mg/kg 群では ALP、クレアチニン、血清尿素窒素、総タンパク、コレステロール値の低下がみられている (Serota et al., 1986a)。本評価書では本試験での NOAEL は 5 mg/kg/日と判断した。

よって、吸入暴露の LOAEL はジクロロメタンの毒性標的の一つとして明らかにされている肝細胞空胞化、肝細胞脂肪染色陽性が認められたマウス及びラットの 100 日間連続吸入暴露試験での 25 ppm (88 mg/m³) である (Haun et al., 1972)。また、反復経口投与の NOAEL はラットの試験での 5 mg/kg/日である (Serota et al., 1986a)。

表 7-4 ジクロロメタンの反復投与毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス B6C3F ₁ 雄 匹数未記載	吸入 (全身 暴露)	単回及び 3週 6時間/日	4,000 ppm (14,100 mg/m ³)	1日後: 肺の病変 気管支、細気管支上皮細胞の壊死、クラ ラ細胞の腫大と空胞化、細胞分裂の軽度 亢進 3日後: 肝臓重量の増加 2~3週間後: 肝臓の細胞分裂活性の亢進 気管支、細気管支上皮細胞の壊死、周辺 リンパ組織の反応性肥大	Eisenbrandt & Reitz, 1986
マウス B6C3F ₁ 雌雄 5匹/群	吸入 (全身 暴露)	19日 6時間/日	1,625、3,250、 6,500、13,000、 16,000 ppm (5,740、11,500、 22,900、 45,900、56,500 mg/m ³)	用量依存的な活動性の亢進、 暴露に関連する肉眼的病理変化なし 13,000 ppm以上: 死亡、生存個体は体重の減 少(雌)、又は増加抑制(雄)	U.S. NTP, 1986
マウス NMRI 10-11匹/群	吸入 (全身 暴露)	30日間 24時間/日 7日/週 (低濃度連 続)	37、75、150、 300 ppm (130、 260、530、1,100 mg/m ³)	観察項目: 血中ブチリルコリンエステラーゼ濃度、 器官重量(肝臓、腎臓、脾臓) 75 ppm 以上: 血中ブチリルコリンエステラーゼ濃度の 上昇(雄) 肝臓重量の増加(雄)、肝細胞に脂 肪蓄積 150 ppm以上: 肝臓重量増加(雌)	Kjellstrand et al., 1986
マウス ICR 雌 16匹/群	吸入 (全身 暴露)	70日 24時間/日 7日/週 (低濃度連 続)	0、100 ppm (0、350 mg/m ³)	3週目: 対照群に比べた体重の減少 (増加抑 制) 及び肝臓重量の減少 10週目まで: 肝細胞の脂肪浸潤、空胞変性、 核の肥大、可逆性の血漿中性脂肪の増加	Weinstein & Diamond, 1972
マウス B6C3F ₁ 雌雄 10匹/群	吸入 (全身 暴露)	13週 6時間/日 5日/週	0、525、1,050、 2,100、4,200、 8,400 ppm (0、1,850、 3,700、7,400、 14,800、 29,700 mg/m ³)	4,200 ppm(雌) 及び8,400 ppm(雌雄): 肝臓中心性水腫変性 8,400 ppm(雌雄): 平均体重、肝臓脂肪/肝臓重量の減少 死亡例散見-	U.S. NTP, 1986

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス B6C3F ₁ 雌 4-6週齢 5匹/群	吸入 (全身 暴露)	1,2,3,4週 6時間/日 5日/週	0, 2,000, 8,000 ppm (0, 7,060, 28,240 mg/m ³)	<u>2,000, 8,000 ppm</u> : 繊毛性細気管支細胞、非繊毛性細気管支細胞、終末細気管支細胞は異常なし、AB-PASで粘液含有細胞に染色性は正常。気管支領域の組織に肥大、萎縮、壊死、異形化なし。	Kanno et al., 1993
		13, 26, 52, 78週 6時間/日 5日/週	2,000 ppm (7,060 mg/m ³)	肺 type II 細胞の過形成、肺泡/気管支の腫瘍、気管支/細気管支への炎症細胞の軽度から中等度の浸潤、気管支/細気管支上皮細胞の粘液細胞化生	
マウス CD-1 ラット SD ラット F-344 ハムスター Golden Syrian	吸入 (全身 暴露)	暴露期間 は濃度と 併記 6時間/日, 5日/週	0 (19日間), 2,500 (18日間), 5,000(19日間), 8,000(7日間) ppm (0, 8,800, 17,700, 28,200 mg/m ³)	マウス <u>2,500 ppm</u> : 搔爬行動の亢進(対照群との比較) <u>5,000 ppm</u> : AST 上昇(雌) 肝臓重量増加(雌) ラット <u>2,500 ppm</u> : 搔爬行動の亢進(対照群との比較) <u>5,000 ppm</u> : AST 増加 軽度の麻酔作用、体重の減少(雄)、 肝臓重量の増加 <u>8,000 ppm</u> : 麻酔作用、体重の減少 ハムスター <u>2,500 ppm</u> : 搔爬行動の亢進(対照群に比べた) <u>5,000 ppm</u> : 肝臓重量の増加(雌)	Nitschke et al., 1981
ラット Wistar 匹数未記載	吸入 (全身 暴露)	15日 2時間/日	1,000 ppm (3,500 mg/m ³)	体重の減少、肝脂肪の過酸化亢進、脳内ジクロロメタン濃度の上昇、暴露直後の脂肪組織、脳、腎臓、血中濃度上昇	伊藤ら, 1990
ラット Wistar 雄 匹数未記載	吸入 (全身 暴露)	20日(連続)及び 2時間/日	1,000 ppm 可逆的(3,500 mg/m ³)	肝細胞の肥大、脂肪過酸化反応亢進、グルタチオン過酸化酵素活性亢進	竹下ら, 1991
ラット F344 雌雄 5匹/群	吸入 (全身 暴露)	19日 6時間/日	1,625, 3,250, 6,500, 13,000, 16,000 ppm (5,740, 11,500, 22,900, 45,900, 56,500 mg/m ³)	<u>6,500 ppm</u> 以上: 断続的搔爬、運動失調、活動性亢進 <u>13,000 ppm</u> 以上: 呼吸困難、知覚麻痺、死亡	U.S. NTP, 1986
ラット F344	吸入 (全身 暴露)	10日 6時間/日	200, 400 ppm (7,100, 14,100 mg/m ³)	<u>200, 400 ppm</u> : 光学顕微鏡、電子顕微鏡検査で肝臓、肺に変化なし(ごく限局的変化はみられる)	Hext et al., 1986
ラット 系統の記載 なし	吸入 (全身 暴露)	28日 5時間/日	250 ppm (880 mg/m ³)	肝臓への影響なし	Norpoth et al., 1974
ラット SD 雌雄各20匹/ 群	吸入 (全身 暴露)	90日 6時間/日 7日/週	10,000 ppm (35,000 mg/m ³)	血液学検査、臨床化学検査、尿指標、組織学検査 日々の暴露終了後に結膜の発赤が1-10時間継続	Leuschner et al., 1984
ラット F344 雌雄 各10匹/群	吸入 (全身 暴露)	13週 6時間/日 5日/週	0, 525, 1,050, 2,100, 4,200, 8,400 ppm (0, 1,850, 3,700, 7,400, 14,800, 29,700 mg/m ³)	<u>4,200 ppm</u> 以上雌(雄は 8,400 ppm のみ) 肝臓の脂肪/肝重量比 の有意な減少(雌) <u>8,400 ppm</u> : 異物性肺炎(4,200 ppm の雌 1例にも) 死亡(雌雄各 1匹) 体重増加の抑制	U.S. NTP, 1986
ラット F344 雌雄 12匹/群	吸入 (全身 暴露)	13週 6時間/日 5日/週	50, 200, 2,000 ppm (177, 710, 7,100 mg/m ³)	感覚誘発能検査(閃光反応、聴覚脳幹、体性感覚神経、尾神経)、神経病理検査に影響なし	Mattsson et al., 1990
ラット/ 性別、系統 の記載なし 総数20匹 マウス 性別、系統	吸入 (全身 暴露)	100日 24時間/日 7日/週 (低濃度連続)	0, 25, 100 ppm (0, 88, 350 mg/m ³)	ラット <u>25 ppm</u> 以上: 肝細胞脂肪染色陽性、軽度肝細胞空胞化 マウス <u>25 ppm</u> 以上: 肝細胞脂肪陽性、軽度肝細胞空胞化、P450濃度の減少	Haun et al., 1972

動物種	投与方 法	投与期間	投与量	結 果	文 献
の記載なし 20匹/群				LOAEL 25 ppm	
ラット SD 雌雄 90-108匹/群	吸入 (全身 暴露)	2年 6時間/日、 5日/週、	0、50、200、 500 ppm (0、180、700、 1800 mg/m ³)	<u>50、200 ppm:</u> 影響なし (但し、用量依存的な CO-Hb値の上昇) <u>500 ppm:</u> 雌雄 暴露群で肝細胞空胞化 雌: 暴露群で多核肝細胞の増加 NOAEL 200ppm	Nitschke et al., 1988a
ラット、ウサ ギ、イヌ、サル、 モルモット	吸入 (全身 暴露)	6か月 7時間/日 5日/週	5,000、10,000 ppm (17,700、35,000 mg/m ³)	<u>10,000 ppm:</u> ラット、ウサギ、モルモット、 イヌ、サルで中枢神経の抑制、イ ヌで肝小葉中心性脂肪変性。 <u>5,000 ppm:</u> モルモットで肝中心性脂肪変性、 肺炎以外、他種では暴露に関連した 変化はなし。	Heppel et al., 1944
イヌ beagle 雌雄 3匹/群	吸入 (全身 暴露)	90日 6時間/日	5,000 ppm (17,700 mg/m ³)	血液検査、臨床生化学検査、尿検査、ECG、 循環器検査、組織学検査 暴露期間通期: 軽度の鎮静 各暴露終了後から10時間: 軽度の発赤 死亡なし、その他の毒性兆候なし。	Leuschner et al., 1984
サル (アカゲザ ル)	吸入 (全身 暴露)	28日	5,000 ppm (17,700 mg/m ³)	CO-Hb値の上昇(24時間暴露後にはヘマトク リット値、ヘモグロビン濃度赤血球数に変化 はなし)。 肝細胞の軽度の変化(脂肪変性、空胞化) がみ られた	MacEwen et al., 1972; Haun et al., 1972
スナネズミ	吸入 (全身 暴露)	3か月	100 ppm (350 mg/m ³)	脳内神経伝達物質量の減少	Briving et al., 1986
スナネズミ	吸入 (全身 暴露)	3か月 (無暴露期 4か月) 追加)	350 ppm (1,240 mg/m ³)	二種の脳神経膠タンパク濃度の上昇と海馬 と小脳のDNA量の減少 神経細胞の減少	Rosengren et al., 1986
マウス B6C3F ₁ 雌雄 20匹/群	経口 (飲水)	3か月	0、0.15、0.45、 1.50% (雄:0、226、 587、1911 mg/kg/日、 雌:0、231、586、 2030 mg/kg/日)	死亡率、臨床観察、摂餌量、剖検所見にジク ロロメタン投与の影響はみられず。 <u>0.15%以上:</u> 雌: 網状赤血球数の増加 雌雄: 肝細胞の空胞化(殆どの例で空胞内に脂 肪はない) <u>0.45%以上:</u> 雌: 肝小葉中心性壊死、肉芽巣、セロイド/ リポフスチンの蓄積、細胞質の好酸性 化 雌雄: 体重の軽度の減少 <u>1.50% (雄 1911、雌 2030 mg/kg/日):</u> 雌: 腎臓重量の増加 雌雄 体重の軽度の減少、血糖低下、コレステ ロール、中性脂肪の低下、尿 pH の低下	Kirschman, 1986
マウス B6C3F ₁ (7週齢) 雄雌 650/4,350 匹 構成: 対 照1-雄/雌 60/50匹、 対照2-雄/ 雌 65/50 匹、60 mg/kg - 雄/雌 200/ 100匹、125及 び185 mg/kg - 雄/雌 100/50 匹、250 mg/kg	経口 (飲 水)	104週	0、60、125、 185、250 mg/kg/日 (2対照群)	250 mg/kg/日: 肝細胞にオイルレッドO陽性 物質の増加、 死亡率、体重増加、摂水量、血液検査への影 響なし	Serota et al., 1986b

動物種	投与法	投与期間	投与量	結 果	文 献
雄/雌 125/50 匹					
マウス CD-1 雄 5匹/群	経口 コー ン油	14 日	133、333、665 mg/kg/日	<u>133 mg/kg/日以上:</u> PAH(パラアミノ馬尿酸)の腎臓皮質スライスへの取り込み阻害、血清 BUN クレアチニン量 ALT は対照群と同程度。 <u>333 mg/kg/日以上:</u> 肝臓に軽度の空胞変性	Condie et al., 1983
ラット F344 雌雄 20匹/群	経口 (飲水)	3 か月	0、0.15、0.45、 1.50% (雄: 166、420、 1200 mg/kg/日、 雌: 209、607、 1469 mg/kg/日)	<u>0.15%以上:</u> 雄 :ALT 上昇 雌 :ヘモグロビン濃度の上昇 雌雄: 血糖低下、コレステロール、中性脂肪の低下、尿 pH 低下、肝細胞の空胞化 <u>0.45%以上:</u> 雌 :DH 上昇、肝小葉中心性壊死、肉芽巣、セロイド/リポフスチンの蓄積、細胞質の好酸性化 雄 : 体重の軽度の減少 (減少率 6%以内) 雌雄: 血糖低下、肝細胞の空胞化(殆どの例で空胞内には脂肪はない) <u>1.50%:</u> 雄 : 肝小葉中心性壊死、肉芽巣、セロイド/リポフスチンの蓄積、細胞質の好酸性化 雌 : AST 上昇、LDH 上昇、腎臓重量の増加、体重の軽度の減少 雌雄:ヘモグロビン濃度の上昇、血清タンパクの低下、赤血球数の増加(平均赤血球ヘモグロビン濃度の低下を伴う) LOAEL:166 mg/kg/日	Kirschman et al., 1986
ラット Wistar 30 匹/群	経口 (飲水)	13 週	0、125 mg/L	体重増加、行動への影響なし。血液検査、生化学(血糖、中性脂肪)、尿検査に異常はなかった(雄のみで実施した)。性周期(膣スメア)は正常であった。下垂体、副腎、卵巣重量は対照群と同等、下垂体、副腎、卵巣、精巣、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、胃、腸の組織学検査で影響なし	Bornmann & Loeser, 1967
ラット Fischer 344 7 週齢 雌雄 各 85/群 第 2 対照 群は雌雄 各 50/群 回復試験 群として 78 週 250 mg/kg/日 投与+26 週 回復 雌雄各 25 匹 /群	経口 (飲 水)	104 週 [78 週目 解剖グル ープ (雌 雄各 20/ 群) 設置 250 mg /kg/ 日 の み 26、52、 78 週に中 間屠殺]	0、5、50、125、 250 mg/kg/日 (2 対照群)	<u>50 mg/kg/日以上:</u> 雌雄: ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数の増加、肝細胞の変異細胞 (巣/領域) <u>125 mg/kg/日以上:</u> 雌雄: 低い体重及び体重増加抑制、低い摂水量/摂餌量 <u>250 mg/kg/日:</u> 雌雄 ALP、クレアチニン、血清尿素窒素、総タンパク、コレステロール各値の低下。 死亡率、臨床症状、眼底検査、尿検査、器官重量への影響はなし NOAEL 5 mg/kg/日 (本評価書の判断)	Serota et al., 1986a
ラット SD 正常血圧/ 高血圧動物 総数27匹	皮下	17 週 2 日/週	2,000 mg/kg	高血圧ラット 収縮期血圧の低下 肺と肝臓の極軽度の変化 正常血圧ラット 影響なし	Loyke, 1973

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-5)

ジクロロメタンの生殖・発生毒性試験が数多く報告されているが、いずれの報告でも影響は

みられていない。

表 7-5 ジクロロメタンの生殖・発生毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
生殖器官への毒性					
マウス	吸入(全身暴露)	102週 6時間/日, 5日/週	0、2,000、4,000 ppm (0、7,100、14,100 mg/m ³)	2,000、4,000 ppm : 精巣萎縮 発現率(対照: 0%、2,000 ppm: 8%、4,000 ppm : 62%) 卵巣萎縮 発現率(対照: 12%、2,000 ppm: 60%、4,000 ppm : 74%) 4,000 ppm: 子宮萎縮 発現率(対照: 0%、2,000 ppm: 2%、4,000 ppm : 17%)	U.S. NTP(1986)
生殖毒性					
ラット F-344(F ₀) 雌雄 1群 30匹 6週齢	吸入(全身暴露)	F ₀ への暴露: 交尾前暴露 14週, 6時間/日, 5日/週 各群F ₁ への暴露: F ₁ 雌雄ラット30匹のランダム選択後 交尾前暴露 17週間, 6時間/日, 5日/週 F ₂ への暴露: なし(検査観察のみ)	0、100、500、1,500 ppm (0、350、1,770、5,300 mg/m ³)	受精能、産児数、産児の成育、産児の生存、親の肉眼的病理検査 受精能、児のサイズと成長、生存率を調べ、一部の児については組織病理学的検索実施。 親としてのF ₀ 、F ₁ 、児としてのF ₁ 、F ₂ ともに異常所見なし、1500 ppmまで繁殖性への影響なし	Nitschke et al., 1988b
ラット	飲水	交尾前13週	125 mg/L(体重当たりの投与量不明)	繁殖指数、産児数、産児の4週間生存、吸収胚の増加なし	Bornmann & Loeser, 1967
発生毒性					
マウス Swiss-Webster	吸入(全身暴露)	10日(妊娠6~15日) 7時間/日	0、1,250 ppm (0、4,400 mg/m ³)	母: 肝臓重量の増加、CO-Hb 値の増加(3, 10日目)-10日目の暴露終了24時間後には対照と同レベル 児: 過剰胸骨個体増加 発生毒性なし	Schwetz et al., 1975
ラット SD				母: 肝臓重量の増加、CO-Hb 値の増加(3, 10日目): 10日目の暴露終了24時間後には対照と同レベル 児: 腎盂の拡張個体増加、胸骨化骨遅延個体増加。 発生毒性なし。	
ラット Long-Evans	吸入(全身暴露)	妊娠0~17日(妊娠前暴露 12~14日), 6時間/日	0、4,500 ppm (16,000 mg/m ³)	体重の減少 死亡胎児・吸収胚・骨格奇形・内臓奇形の増加なし	Hardin & Manson, 1980
ラット Long-Evans	吸入(全身暴露)	妊娠0~17日(妊娠前暴露約21日)	4,500 ppm (16,250 mg/m ³)	体重増加、摂餌・摂水量・輪回し行動・回避行動の学習への影響なし 雌雄 F ₁ 10日齢以後の活動性の変化。(雄 F ₁ では 150日まで継続)。 ジクロロメタンの直接的影響とは考えられないが、母(F ₀) のカルボキシヘモグロビン、ジクロロメタン濃度の上昇に起因した可能性あり	Bornschein et al., 1980.
ラット F-344 使用動物数の記載なし	経口 媒体: コーン油	妊娠6~15日	母動物に対する毒性発現のため高用量を選択(用量記載なし)	母動物の体重増加抑制(軽度) がみられたが児への影響はなし	Narotsky et al., 1992 (学会抄録)
ラット Wistar	摂餌	妊娠0~20日 新生児は出産 20日目に解剖 新生児の成育	0、0.04、0.4、4.0% (0~20日の総摂取量: 0、134、1,394、13,626)	母: 0.04、0.4%: 影響なし 4.0%: 体重増加の有意な抑制 児: 4.0%: 20日目の雌胎児の体重低下	西尾ら, 1984

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
		を出産後8週間まで観察	mg)	いずれの群でも奇形(骨格・内臓)の発現なし、化骨遅延・腎盂拡張なし	
ラット SD 妊娠10.5 日の胎児	器官(胚培養)液に添加	受精10.5日の胎児(12~15 somite期)に暴露開始 暴露時間: 1、2、4、8、16、32、40時間	3.46、6.54、9.79、11.88 M/mL:	6.54 μ M/mL: 卵黄囊には明らかな影響のない、胚発育の遅延 11.88 μ M/mL: 卵黄囊の血管発育の遅延、胚発育と発達の重度の遅延 発育程度を観察:頭/臀間距離の測定 このNOELと、ヒトの暴露後の死亡例での血液中濃度の文献値、6 μ M/mL (Bonbebtre et al.,1977)、3.51 μ M/mL (Winek et al.(1981))、6.73と7.08 μ M/mL (Manno et al.(1992))を比較すると、母胎が死亡する暴露レベルに相当し、ヒトでの生殖毒性はほとんど発現しないと結論できる。	Brown-Woodman et al., 1998

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-6、7-7)

ジクロロメタンは S9 添加の有無に関わらずバクテリア及び酵母の系で陽性を示し、培養細胞や哺乳動物個体を用いたアルカリ溶出試験、高濃度暴露した動物の染色体異常で陽性を示す。よって、ジクロロメタンは遺伝毒性を有する物質であると判断する。また、GSTT1 遺伝子の発現する生物種や個体で遺伝子障害性が発生する可能性があることが知られている。

表 7-6 ジクロロメタンの遺伝毒性試験結果

	試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 1)	文献
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100, TA98	± 30%ラット又はハムスター肝臓 S9 蒸気暴露-デシケーター法	0.1-1.0mL/暴露室	+	Zeiger et al., 1990
		ネズミチフス菌 TA100, TA1535	ND	ND	+	Nestmann et al., 1980
		ネズミチフス菌 TA1535, TA100, TA1538, TA98, TA1537	± S9	最大 750 μ L/デシケーター(9L)	+	Gocke et al., 1981
		ネズミチフス菌 TA100	±S9	0-1.4%	+	Jongen et al., 1982
		ネズミチフス菌 TA100, 100gsh (glutathione deficient)	±S9 蒸気暴露	0-5% 2, 4, 6, 48 時間	+	Dillon et al., 1992
		ネズミチフス菌 TA100	S9	2.8% v/v	+	Green, 1983
		ネズミチフス菌 TA100	-S9 蒸気暴露	0, 50-800 μ L/デシケーター(9L) (約 18-318 mg/m ³) 7 時間	+	Simmon et al., 1977
		ネズミチフス菌 TA98, TA100	±S9 蒸気暴露	0, 20, 100-201,000 mg/m ³ (5 濃度) 48 時間	+	Jongen et al., 1978
		ネズミチフス菌 TA98, TA100	±S9 蒸気暴露	0, 125, 250, 500, 750 μ L/デシケーター(9L) (0-293 mg/ m ³) 8 時間	+	Rapson et al., 1980

試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 1)	文献
	ネズミチフス菌 TA100	±S9 蒸気暴露	0、28,000、50,000、 8,4000 ppm(0、 98,800、 177, 000、 297,000 mg/m ³) 3 日間 ②トル	+	Green, 1983
	ネズミチフス菌 TA 1535	蒸気暴露	0、7,000、12,000、 23,000、 46,000、94,000 ppm(0、24,700、 42,400、81,200、 162,400、331,800 mg/m ³): ジクロロメタンの 凝集物が寒天平板 上にみられた	+	McGregor, 1979
	ネズミチフス菌 TA1535, TA98, TA100	±S9 蒸気暴露	0、38、76、96、115 μ M/plate (0-38,500 mg /m ³ 蒸気ガス気 密暴露室)	+	Barber et al., 1980
	ネズミチフス菌 TA1535, TA100	+S9 蒸気暴露	濃度範囲の 記載 なし; 72 時間	+	Longstaff et al., 1984
	大腸菌 WP2uvrA,pKM10 1	±S9 蒸気暴露	0-5% r 2, 4, 6, 48 時間	+	Dillon et al., 1992
	ネズミチフス菌 TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	蒸気暴露	0.5ml/デシケーター (容積不詳)	-	Nestmann et al., 1980
	ネズミチフス菌 TA100, TA1535, TA1537, TA97, TA98	±10% 又は 30% ラット又はハム スター肝臓 S9	100-10,000 μ g/ plate	-	Zeiger et al., 1990
	ネズミチフス菌 TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	± S9 plate-incorporatio n assay	最大 26 mg /plate, DMSO に溶解	-	Nestmann et al., 1980
	ネズミチフス菌 TA100	plate-incorporatio n assay	0.1-1000 μ g /plate (5 濃度), 1 plate/濃 度	-	Rapson et al., 1980
遺伝子突然変 異試験	チャイニーズハ ムスター細胞	6-チオウラシル に対する前進変 異	0.5-5% v/v	-	Jongen et al., 1981
	上皮細胞 (V79)	-S9	0、10,000-40,000 ppm (0、35,000 -141,000 mg/m ³) (4 濃度 1 時間): 観察は 6 日後	-	
	マウスリンフ ォーマ細胞 L5178Y	ND	ND	-	Thilagar et al., 1984 a,b
	HGPRT-deficient V79 チャイニー ズhamster肺 細胞	ND	0-4%	-	Jongen et al., 1981
	マウスリンフ ォーマ細胞 L5178Y	±S9	0-3000 μ L/ml	±	Myhr et al., 1990
	真菌類 サッカロミセス セレピシエビ シエ D7	ND	0-209mM	+	Callen et al., 1980

	試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 1)	文献
		真菌類 アスペルギルス ニズランス ディプロイド P1	ND	0-0.8% v/v	+	Crebelli et al., 1988, 1992
	不定期 DNA 合成試験	ラット 初代肝細胞	ND	ND	-	Trueman et al., 1987
		ヒトリンパ球	±S9	2.5-10.0 μ L/ml	-	Perocco & Prodi, 1981
		チャイニーズハ ムスター V79 細胞	ND	0-5%	-	Jongen et al., 1981
		ラット 初代肝培養細胞	ND	0.7-16.0 mM	-	Andrae & Wolff, 1983
		ラット初代肝培 養細胞	ND	ND	±	Thilagar et al., 1984a
		姉妹染色分体 交換試験	チャイニーズハ ムスターCHO 細 胞	±S9	0-5000 μ g/ml	-
	チャイニーズハ ムスターCHO 細 胞		±S9	0-15 μ L/ml	-	Thilagar & Kumaroo , 1983
	チャイニーズハ ムスター V79 細 胞		ND	0-4%	±	Jongen et al., 1981
	染色体異常 試験	ヒト末梢リンパ 細胞、CHO 細胞、 マウスリンフォ ーマ L5178Y 細 胞	ND	ND	+	Thilagar et al., 1984 a,b
		ヒト末梢リンパ 球、 CHO 細胞、 マウスリンフォ ーマ細胞 L5178Y	ND	ND	+	Thilagar et al., 1984 a,b
		チャイニーズハ ムスター CHO 細胞	±S9	0-15 μ L/ml	+	Thilagar & Kumaroo, 1983
		チャイニーズハ ムスターCHO 細 胞	±S9	0-5000 μ g/ml	-	Anderson et al., 1990
	小核試験	チャイニーズハ ムスターV79 細 胞	ND	ND	-	Gu & Wang, 1988
	形質転換試験	マウス BALB/C-3T3	ND	0.01%	-	Price et al., 1978
		マウス C3H-10T1/2 CL8	ND	ND	-	Thilagar et al., 1984 a
		シリアンハムス ター初代胚細胞	ND	0.5 ml/4.6 L 暴露室	-	Hatch et al., 1983
<i>in vivo</i>	染色体異常 試験	マウス C57BL/6 雄 骨髄細胞	ND	i.p.: 0-2,000 mg/kg	-	Westbrook- Collins et al., 1988; Westbrook-Co llins et al., 1990
		マウス B6C3F ₁ 雌 骨髄細胞	ND	s.c.: 2500、5000 mg/kg	-	Westbrook- Collins et al., 1989 Allen et al., 1990

試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 1)	文献
	マウス B6C3F ₁ 雌 骨髄細胞	吸入	4,000、8,000 ppm (14,100、28,200 mg/m ³) 10 日間	±	Westbrook- Collins et al., 1989; Allen et al., 1990
	ラット骨髄細胞	吸入	500、1,000、3,500 ppm (1770、3500、 12,400 mg/m ³) 6h/d, 5d/w, 6 か月 間暴露	—	Burek et al., 1984
	マウス C57BL/6 雄 骨髄細胞	ND	i.p.: 0-2000 mg/kg	—	Westbrook- Collins et al., 1988; Westbrook-Co llins et al., 1990
	マウス B6C3F ₁ 雌 骨髄細胞	ND	s.c.: 2500、5000 mg/kg	—	Westbrook- Collins et al., 1989; Allen et al., 1990
	マウス B6C3F ₁ 雌 肺細胞 梢血リ ンパ細胞	吸入	4,000、8,000 ppm (14,100、28,200 mg/m ³) 10 日間暴露	±	Westbrook- Collins et al., 1989; Allen et al., 1990
	マウス B6C3F ₁ 雌 肺細胞	吸入	2,000 ppm (7,100 mg/m ³) 3 か月間暴露	±	Westbrook- Collins et al., 1989; Allen et al., 1990
小核試験	マウス B6C3F ₁ 雌 末梢赤血球	吸入	4,000、8,000 ppm (14,100、28,200 mg/m ³) 10 日間暴露	±	Westbrook- Collins et al., 1989; Allen et al., 1990
	マウス B6C3F ₁ 雌 末梢赤血球	吸入	2,000 ppm (7,100 mg/m ³) 3 か月間暴露	±	Westbrook- Collins et al., 1988; Allen et al., 1990
	マウス C57BL/6 骨髄細胞	経口 (コーン油)	最大 4 g/kg	—	Sheldon et al., 1987
不定期 DNA 合成試験	ラット Alpk 雄 肝細胞	経口	100、500、1000 mg/kg 投与後 4、12 時間目 にオートラジオ グラフィ	—	Trueman et al., 1987
	マウス B6C3F ₁ 雄 肝細胞	経口 (コーン油)	100 mg/kg	—	Lefevre & Ashby, 1989
	ラット Fischer-344 雄, マウス B6C3F ₁ 雄 肝細胞	吸入	2,000、4,000 ppm (7,100、14,100 mg/m ³) 2 又は 6 時間暴 露	—	Trueman & Ashby, 1987
	マウス B6C3F ₁ 雄 肝細胞	吸入	4,000 ppm (14,100 mg/m ³) 2 時間暴露	—	Lefevre & Ashby, 1989

試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 1)	文献
優性致死試験	マウス Swiss-Webster 雄	皮下 (コーン油)	5 ml/kg, 5% 又は 10% v/v 3 日/週 4 週間暴露	—	Raje et al., 1988
		吸入	350、530、710 mg/m ³ , 2 時間/日、5 日/週、 6 週間暴露	— 組織学的 病変なし	Basso et al., 1987 Raje et al., 1988
伴性劣性致死 試験 体細胞変異 試験 遺伝子組み替 え試験	ショウジョウバ エ Berlin K、Basc	ND	0-14,260 mg/m ³ 6 時間、1 又は 2 週 間	—	Kramers et al., 1991
Basc 試験	ショウジョウバ エ Berlin K、Basc	ND	125, 620 mM	+ 劣性致死 の頻度増 加	Gocke et al., 1981

1)+: 陽性、-: 陰性、±: 不明確又は未決定
ND: データなし

表 7-7 ジクロロメタンの遺伝毒性メカニズム試験結果

試験・試験材料		結果		文献
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100 (野生株)	±S9 蒸気暴露	TA100 は TA100/NG-11 に比較しジ クロロメタン暴露で 2 倍の変異発 生 (1 mM のグルタチオン含有寒 天平板上ではこの差はなし) TA100 はホルムアルデヒドに感受 性がないため、サルモネラの遺伝 子障害物質は、GSH 抱合体 (S-ク ロロメチルグルタチオン) と推定	Graves et al., 1994a
	TA100/NG-11 (グルタチオン 欠損 90%)		K12: マウス肝S9添加のみ+ uvrA、recA/uvrA: 細胞致死作用 結論: 細胞致死作用は代謝産物ホ ルムアルデヒドに起因。 ラット肝 S9 添加により遺伝子障 害性/細胞死滅作用消失	
復帰突然変異試験/ 細胞致死試験	大腸菌 K12 (野生株) uvrA (DNA 修復 能欠損株) recA/uvrA (DNA 修 復能欠損株)			
B6C3F ₁ マウス、 SG ハムスター	¹⁴ C で標識したジク ロロメタンを暴露	¹⁴ C-ホルムアルデヒドと DNA の crosslink を測定 し、マウスの肝臓でのみ DNA-protein crosslink 検出		Casanova et al., 1992
F344 ラット、 B6C3F ₁ マウス、 SG ハムスター、 ヒト (3 例) の遊離肝細胞	ジクロロメタン 10,000 ppm (5mM) 以上の濃度で暴露 し、DNA タンパク 複合体 (DPX) 形 成、RNA-HCHO 付 加物 (RFA) の生成 を測定	DPX は B6C3F ₁ マウス肝細胞でのみ検出され、F344 ラット、SD ラット、SG ハムスター、ヒト肝細胞 では暴露濃度換算 10,000 ppm でも検出されず。 RFA は GSTT1 遺伝子や GSTM1 遺伝子が欠損して いない動物では検出され、マウスでの RFA の産生 量に比べると、同じ暴露濃度ではラットで 1/4 倍、 ヒトで 1/7 倍、ハムスターで 1/14 倍		Casanova et al., 1997

試験・試験材料		結果	文献
肝細胞 DNA 一本鎖切断試験	<p>マウス (B6C3F₁) 雄及びラット (Alpk) 雄の肝細胞</p> <p>CHO 細胞</p> <p>マウス B6C3F₁.</p>	<p>ジクロロメタン添加による DNA 一本鎖切断発現濃度: マウス肝細胞 0.4 mM、ラット肝細胞 30mM。ラット肝細胞で高濃度ホルムアルデヒド添加でも DNA 一本鎖切断が発現するが、ジクロロメタンが代謝されて発生するホルムアルデヒドの量程度では DNA 一本鎖切断は発現しない。</p> <p>ハムスター肝細胞/ヒト肝細胞にジクロロメタン 5~90 mM 添加では DNA 一本鎖切断発現せず。</p> <p>GSH 枯渇剤 (ブチオニンスルフォキシミン) 前処理マウス: DNA 障害程度の低減。</p> <p>CHO 細胞を用いた DNA 損傷試験: ジクロロメタンとマウス肝画分 (S9) 添加により DNA 一本鎖切断と DNA タンパク複合体発現。</p> <p>肝画分分離 (ミクロゾーム画分、細胞質画分 (S100 画分)): 細胞質画分でのみ DNA 障害が発生 (GST 経路の関与を示唆)。</p> <p>ホルムアルデヒド捕獲剤 (セミカルバジド) によるホルムアルデヒドと GSH 抱合体の作用の分離: DNA タンパク複合体の形成は捕獲剤添加で抑制、DNA 一本鎖切断は発現。</p> <p>ホルムアルデヒド添加で濃度依存的 (0.125~0.25mM) DNA 一本鎖切断発生。</p> <p>0.5mM 以上で DNA タンパク複合体の形成。</p> <p>結論: GSH₂Cl が DNA 損傷性 (DNA 一本鎖切断) に関与、ホルムアルデヒドが DNA タンパク複合体形成に関与</p>	<p>Graves et al., 1994b; Graves et al., 1995; Graves et al., 1996</p>
ヒト ボランティア	<p>血液採取</p> <p>PCR とサザンブロット法を用いた GSTT 遺伝子の測定</p>	<p>ヒトの θ クラス GSTT をエンコードする cDNA シーケンスの 82% がラットの θ クラス rGSTT1-1 と共通。GSTT1 の cDNA をクローニングし、ヒトの 38% は θ クラス GSTT 遺伝子は欠損していること、GSTT1 遺伝子欠損者とジクロロメタン代謝の表現型は一致することを確認。</p>	<p>Pemble et al., 1994</p>

7.3.7 発がん性 (表 7-8~7-10)

IARC は、グループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) に分類している。

表 7-8 ジクロロメタンの国際機関等での発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (1999)	グループ 2B	ヒトに対して発がん性がある可能性がある。
ACGIH (2001)	A3	ヒトへの関連性は不明であるが、実験動物で発がん性が確認された物質。
日本産業衛生学会 (2002)	第2群B	人間に対しておそらく発ガン性があると考えられる物質である。証拠が比較的十分でない物質。
U.S. EPA (1995)	B2	動物での発ガン性の十分な証拠があり、かつ、疫学研究から不十分な証拠、またはデータがない物質。
U.S. NTP (2002)	R	ヒトに対して発がん性があることが予想される物質。

吸入暴露による動物試験で発がん性があるとする複数の報告が見られるが、経口投与 (飲水投与) 試験では発がん性を示す報告はない。B6C3F₁ マウスでは肺がん、肝臓がん発生の感受性

が高く系統の特異性を考慮する必要がある。ラットでは良性乳腺腫瘍の増加は観察されているものの、悪性腫瘍の増加は観察されていない。発がん性には種差がみられ、マウスに対しては発がん性を示すと考えられるが、ラット、ハムスターに対しては明らかな発がん性はみられていない。

また、動物を用いた発がん試験結果から、ジクロロメタンの発がん性に関する代謝特性には種差及び器官特異性があることが明らかであり、その発がんのメカニズムに関して報告がされている。

表 7-9 ジクロロメタンの発がん性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F ₁ 雌雄 8-9 週齢 各 50 匹/群	吸入 (全身 暴露)	102 週 6 時間/日 5 日/週	0、2,000、 4,000 ppm (0、7,100、 14,100 mg/m ³)	102 週目の 0、2,000、4,000 ppm 全群の生存率低下 雄 39/50、24/50、11/50 雌 25/50、25/49、8/49 主に肺・肝臓がんの二次的影響 0、2,000、4,000 ppm 各群の発生率 <u>肺胞・気管支腺腫(%)</u> : 雄 3/50 (6)、19/50 (38)、24/50 (48) 雌 2/50 (4)、23/48 (48)、28/48 (58) (自然発生率: 雄 12.1%、雌 4.9%) <u>肺胞・気管支がん(%)</u> : 雄 2/50 (4)、10/50 (20)、28/50 (56) 雌 1/50 (2)、13/48 (27)、29/48 (60) (自然発生率: 雄: 4.9%、雌: 2.0%)。 <u>肝細胞腺腫又は肝細胞がん(%)</u> : 雄 22/50 (44)、24/49 (49)、33/49 (67) 雌 3/50 (6)、16/48 (33)、40/48 (83) (自然発生率: 雄 30.3%、雌 8.3%) 暴露群では肺・肝臓とも担がんマウ スのがん個体数は多い。	U.S. NTP, 1986; Mennear et al., 1988
ラット F-344/N 雌雄 7-8 週齢 各 50 匹/群	吸入 (全身 暴露)	102 週 6 時間/日 5 日/週	0、1,000、 2,000、4,000 ppm (0、3,500、 7,100、 14,100 mg/m ³)	<u>雄の試験終了時生存率低下</u> : 0、1,000、2,000、4,000 ppm でそ れぞれ 16/50、16/50、17/50、9/50。 大部分は暴露最終 16 週以内の死 亡 <u>乳腺腺腫及び線維腺腫の増加</u> : 0、1,000、2,000、4,000 ppm でそ れぞれ雄: 0/50、0/50、2/50、5/50 雌: 5/50、11/50、13/50、23/50。 <u>乳腺領域皮下線維腫・線維肉腫の増 加</u> : 雄: 1/50、1/50、2/50、5 ^a /50 a) 1 例肉腫	U.S. NTP, 1986
ラット SD 6-8 週齢 雄: 90 匹/群 雌: 108 匹/群	吸入 (全身 暴露)	2 年 6 時間/日 5 日/週、	0、50、200、 500 ppm (0、 177、710、 1,770 mg/m ³)	<u>500 ppm</u> : 雌: 自然発生率の範囲での悪 性化傾向のない乳腺腫瘍、悪性腫瘍 の発生なし	Nitschke et al., 1988a

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス B6C3F ₁ 雌 1,400 匹以上	吸入 (全身 暴露)	0 (無暴露) 2,000 ppm (7,100 mg/m ³) (暴露) ①104 週暴露区 ②104 週無暴露区 ③26 週暴露 +78 週無暴露区 ④78 週無暴露 +26 週暴露区 ⑤52 週暴露 +52 週無暴露区 ⑥52 週無暴露 +52 週暴露区 ⑦26 週無暴露 +78 週暴露 ⑧78 週暴露 +26 週無暴露区		24 か月後の肺腺腫、肺がん、肝臓 腺腫、肝臓がん発生率: 26.9%、 46.3%、35.5%、51.5%、対照マウス の発生率 1.5%、6%、12%、16%より 有意に高率。 ①ジクロロメタンの2年以下の吸 入暴露で肺/肝臓がんは発現 ②肺と肝臓がんではジクロロメタ ンの影響に差、肺がんは短期間暴 露 (26 週間) で十分発生し、これ は早期不可逆的な肺細胞の正常 成育機構の消滅を示唆。肝がんは 暴露期間と発生率が比例するこ とから、肝臓がんには継続的暴露 が促進的に作用することを示唆。 ③肝臓がんより肺がん発現能が高 いため、ヒトの健康リスク評価に は肺がんを基本にすべし。 ④細胞毒性を伴わず肺/肝臓がん発生	Maronpot et al.,1995
マウス B6C3F ₁ 雌 364 匹/群	吸入 (全身 暴露)	104 週 6 時間/日 5 日/週 462、494、 515、529、 571、597、 618、639、 660 日目に暴 露群 10 匹、 対照群 5 匹 (無作為抽 出)を検査	0、2,000 ppm (0、7,100 mg/m ³)	肺胞/細気管支及び肝細胞の腺腫、が んの発生数増加 暴露開始1年以内では肝臓の増殖性 病変がみられたが肺の病変なし 暴露開始1年以後から肺胞/細気管 支の腺腫、がんの発生数漸増 暴露開始1年以後肝臓腫瘍の発生 率は比較的一定 (40-60%)、経時 的には担腫瘍動物数は増加。	Kari et al., 1993
マウス B6C3F ₁ 雌 68 匹/群	吸入 (全身 暴露) 全観察期間 は104 週前 半暴露期と 後半暴露期 の2相を設定 非暴露期 間は空気 のみ	26、52、78、 104 週 6 時間/日 5 日/週	0、2,000 ppm (0、7,100 mg/m ³)	前半暴露相では肺胞/細気管支及び 肝細胞の腺腫、腺がんの発生率経 時的上昇 後半暴露相では78 週間以上のみで 肺及び肝臓腫瘍発生率の顕著な 上昇 暴露開始初期には肺腫瘍のみがみ られ肝臓腫瘍発現はなし 肺腫瘍は肝臓腫瘍と異なり、暴露 中止後も発生 (率) が増加するこ とを示唆	

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雌雄 8週齢 95匹/群 (衛星群を含む 総使用数: 1,032 匹)	吸入(全身 暴露)	2年 6時間/日, 5日/週	0、500、 1,500、 3,500 ppm (0、1,770、 5,300、 12,400 mg/m ³)	3,500 ppm 雌: 18か月以後死亡率上昇 雌: 良性乳腺腫瘍発生率の上昇なし(79/96、81/95、80/96、83/97)、腫瘍総数は用量依存的に増加(165/96、218/95、245/96、287/97)。 雄: 良性乳腺腫瘍発生率の有意な上昇なし(7/92、3/95、7/95、14/97)、腫瘍総数は増加(8/92、6/95、11/95、17/97)。1,500 ppm以上頸部唾液腺内及び周囲の肉腫の増加(1/92、0/95、5/95、11/97)。 雌雄: 暴露開始2カ月間、どの暴露濃度群でもSDAウイルス(唾液腺涙腺炎ウイルス Sialodacryoadenitis)感染による唾液腺涙腺炎発生(唾液腺及び重症な鼻涙腺の限局性炎症と壊死を伴う)。 試験期間生存率低下(含対照群)。	Burek et al., 1984
ラット SD 妊娠雌 暴露群: 54匹/群 対照群: 60匹/群	吸入(全身 暴露) 54-70匹/群	97週 4時間/日 5日/週 以後 7週 7時間/日 5日/週	0、100 ppm (0、350 mg/m ³)	死亡率の上昇なし 良性/悪性腫瘍発現率は母動物とその児いずれも上昇せず。 総悪性腫瘍数の軽度の増加(統計学的有意性なし)。	Maltoni et al., 1988
ハムスター Syrian golden 雌雄 8週齢 95匹/群 +衛星群12~14 匹/群	吸入(全身 暴露)	2年 6時間/日 5日/週	0、500、 1,500、3,500 ppm (0、1,770、 5,300、 12,400 mg/m ³)	リンパ肉腫の発現頻度が雌暴露群が対照群よりやや高し(対照: 1/91: 500 ppm: 6/92: 1,500 ppm: 3/91: 3,500 ppm: 7/91: p = 0.032)。 良性腫瘍の増加は暴露群の生存率が対照群より高いため	Burek et al., 1984
ラット Fischer 344 7週齢 雌雄各85/群 第2対照群は雌 雄各50/群 回復試験群と して78週250 mg/kg/日投与 +26週回復 雌雄各25匹/群	経口 (飲水)	104週 [78週目 解剖グル ープ(雌 雄各20/ 群)設置 250 mg /kg/日のみ 26、52、78 週に中間 屠殺]	0、5、50、 125、250 mg/kg/日 (2対照群)	発がん性なし	Serota et al., 1986a
マウス B6C3F ₁ (7週齢) 雄雌650/4,350 匹 構成: 対照1- 雄/雌60/50匹、 対照2-雄/雌 65/50匹、60 mg/kg-雄/雌 200/ 100匹、125及 び185 mg/kg- 雄/雌100/50 匹、250 mg/kg	経口 (飲水)	104週	0、60、 125、185、 250 mg/kg /日(2対 照群)	発がん性なし	Serota et al., 1986b

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
- 雄/雌 125/50 匹					
ラット SD (12 週齢) 雌雄各 50 匹/群 マウス Swiss (9 週齢) 雌雄各 50 匹/群 (対照群 60 匹/ 群)	経口 (強制) 媒体: オリ ーブ油	64 週 4-5 日/週	0、100、 500 mg/kg	ラット: 500 mg/kg (雌雄): 死亡率の上昇 100, 500 mg/kg: 腫瘍発生数の増加なし マウス: 100, 500 mg/kg: 死亡率の上昇、腫瘍発生数の増加 なし	Maltoni et al., 1988

表 7-10 ジクロロメタンの発がんメカニズムに関する実験結果

動物種	実験条件	結 果	文 献
ヒト	アガロースゲル電気泳動 によるPCR反応の測定 GSTT1 遺伝子の保有/欠 損 分析	GSTT1 遺伝子欠損の割合: 中国人(n=45) 64.4%、韓 国人 (n=103) 60.2%、アフリカ系アメリカ人 (n=119) 21.8%、北米コーカサス人 (n=442) 20.4%、 メキシコ系アメリカ人 (n=73) 9.7%	Nelson et al., 1995.
マウス B6C3F ₁ 雄	電気泳動法により関連 GSTを対照としてθクラ スGSTを確認後アミノ酸 配列 (N末端、内部) 実施	マウス肝臓では、ラットθクラスGSTT1-1類似の mGSTT1-1が存在 (ジクロロメタンの主代謝酵素)	Mainwaring et al., 1996a.
ラット マウス ヒト 肝臓・肺試料	GSTT1-1のシークエンス及 びクローニング Northern ブロット法及び 細胞内ハイブリダイゼー ション法による肝臓・肺試 料中のmRNA 局在性の測 定	マウス肝臓ではGSTT1-1のmRNAが中心静脈と胆 管周囲の肝細胞にに局在し、細胞核内に高暴露群 10匹、対照群5匹(無作為抽出)の検査度集積を確 認。単離核を用いたassay でGST経路によるジク ロロメタンの代謝を確認。ラット、ヒトの肝臓で は、マウスにみられる GST T1-1mRNAの肝細胞 での局在性は認められず。マウス肺では、他の細 胞との比較で繊毛細胞/クララ細胞に GSTT1-1mRNAの高暴露群10匹、対照群5匹(無作 為抽出)の検査度集積を確認。	Mainwaring et al., 1996b.
組み換えヒ トGSTT1-1抗 体	GSTT1-1サブユニットの組 織内分布の測定	ヒトGSTT1-1は肝臓、腎臓で高濃度、脳、脾、骨 格筋では肝臓の10%、心、肺、脾、精巣では肝臓 の5%であることを確認。	Sherratt et al., 1997.
マウス B6C3F ₁ 雄	6 時間/日、5日/週、 13 週間 4,000 ppm暴露 2目~13 週間目に肺の病 理組織学的検索、免疫化学 的染色によるCYP2B1&2、 NADPH- CYP酸化還元酵 素、mGSTT1-1の検索、3H- チミジンを用いS-phase細 胞のカウントによるDNA 合成の検索、肺細胞質及び ミクロゾームの検索、単離 クララ細胞数及びクララ 細胞内酵素活性測定を实 施	1回暴露後にクララ細胞の空胞形成、しかし5日間 連続暴露後消失。2日間暴露中断後の再暴露で再 発 (程度は軽減)。クララ細胞障害は、肺の免疫化 学的細胞染色によるクララ細胞内CYP2B1&2染色 変動、新鮮単離クララ細胞CYPモノオキシゲナー ゼ活性変動と相関 (クララ細胞ではジクロロメタ ンの代謝の際CYPの不活化が生じ、その過程でジ クロロメタン耐性を獲得することを示唆)。DNA 合成については、暴露初期に気管支のS-phase細胞 が増加した。TypeII細胞等、他のマウス肺細胞へ の障害発生なし、mGSTT1-1による代謝系は実験 中不変。	Foster et al., 1992

動物種	実験条件	結 果	文献
マウス (NMRI) 免疫組織染色法による研究	ラットGSTT1-1のC末端から5つのアミノ酸(ラット、マウスは共通、ヒトは2つ相違)のペプチドを合成後抗体作成 GSTT-1のマウス細胞内分布の確認。	腎臓では、一部の集合管上皮の細胞質が軽度の染色性を示し、肝臓では、全領域の核及び中心静脈付近の細胞質、胆管上皮細胞及び小葉間細動脈内皮細胞の核及び核周囲の細胞質が強く染色された。肺では、気管支上皮及び気管支平滑筋細胞、毛細血管内皮細胞が染色され、肺泡領域のタイプII肺泡上皮のみが染色された。これらの染色の分布がGSTT1-1の代謝活性の既知のデータと一致し、これは肺、肝臓に対して発がん性を有し腎臓への発がん性がないことを示唆している。	Quondamatteo et al., 1998
マウス B6C3F ₁ 雌	2,000 ppm 104週 吸入暴露 (6時間/日、5日/週)	肝臓がん、肺がんについて、細胞毒性が出現するより低い濃度で発生。ジクロロメタン暴露によりDNA合成期の肝細胞数が予測に反して減少したため、肝臓がんの発生メカニズムの一つと考えられる肝細胞の過剰の増殖は可能性は少ない。	Foley et al., 1993 (NIEHS)
マウス B6C3F ₁ 雌 4-6週齢 5匹/群	吸入(全身暴露) 1,2,3,4週 6時間/日 5日/週 0, 2,000, 8,000 ppm (0, 7,060, 28,240 mg/m ³) 13, 26, 52, 78週 6時間/日 5日/週 2,000 ppm (7,060 mg/m ³)	従来はジクロロメタンによる肺腫瘍発生には、初期のDNA合成抑制前(暴露4週間以内)に肺泡や細気管支上皮細胞の増殖(過形成)が必ず生じるとされていたが、複製的DNA合成に伴う強い細胞増殖は観察されず、ジクロロメタン吸入によるマウス肺腫瘍の初期段階に細胞増殖は必要ない。	Kanno et al., 1993
マウス B6C3F ₁ 雌145匹 + 雌235匹 (自然発生がんを得るため)	ジクロロメタン誘発腫瘍、自然発生腫瘍細胞のDNAの第1、第2 exonの変異の有無の確認のためにPCR(polymerase chain reaction)により増幅したDNA fragmentのK-ras遺伝子(肺がん) H-ras遺伝子(肝臓がん)を直接sequenceし解析	がん遺伝子については、肝臓がん細胞のH-ras遺伝子活性化及び肺がん細胞のK-rasがん遺伝子活性化ともにコントロールマウスとの差なし。	Devereux et al., 1993
マウス B6C3F ₁ 雌 54例のジクロロメタン誘発肺がん 7例の自然発生肺がん	第11染色体上のp53遺伝子周辺のLOH(異形接合性の消失)の発生の有無をSouthern分析法及びPCR分析法で検査	ジクロロメタンによるp53腫瘍抑制遺伝子点突然変異は検出されず。	Hegi et al., 1993

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

実験動物に対するジクロロメタンの吸入暴露による急性毒性試験のLC₅₀はラット・マウスで15,000 ppm(6時間)、経口投与によるLD₅₀は1,710 mg/kgである。動物実験でみられる吸入の急性毒性症状として中枢神経系の抑制、感覚麻痺、体性感覚誘発への影響、脳波や睡眠に対する影響等がある。眼及び皮膚に対する刺激性はいずれも中等度である。皮膚に対する感作性に関する報告はない。

実験動物に対する反復投与では肺及び肝臓が毒性標的器官で、吸入暴露でのNOAELは求められなかったが、LOAELはマウス及びラットに100日間(24時間暴露)吸入暴露した試験結果から得られた25 ppm(88 mg/m³)である。

経口暴露のNOAELは、ラットに2年間飲料水に混合して投与した場合の肝臓及び血液への

影響を指標とした試験結果から得られた 5 mg/kg/日である。

ラット、マウスを用いた生殖発生毒性試験でジクロロメタンの影響はみられていない。

遺伝毒性については、ジクロロメタンは S9 添加の有無に関わらずバクテリア及び酵母の系で陽性を示し、培養細胞や哺乳動物個体を用いたアルカリ溶出試験、高濃度暴露した動物の染色体異常で陽性を示す。よって、ジクロロメタンは遺伝毒性を有する物質であると判断する。また、GSTT1 遺伝子の発現する生物種や個体で遺伝子障害性が発生する可能性があることが知られている。

発がん性についてはヒトの暴露に関するいくつかの報告はあるが、発がん性を示す明確な証拠が得られていないこと、動物実験では吸入暴露でマウス (B6C3F₁) の肺及び肝臓に発がんが認められたことから、IARC は、グループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) に分類している。発がん性については種差が大きいことが明らかとなっている。

文 献 (文献検索時期：2001年4月)¹⁾

- Abernethy, S., Bobra, A.M., Shiu, W.Y., Wells, P.G., and MacKay, D. (1986) Acute lethal toxicity of hydrocarbons and chlorinated hydrocarbons to two planktonic crustaceans: The key role of organism-water partitioning. *Aquat. Toxicol.*, **8**, 163-174.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices., 7th ed. Cincinnati, OH.
- Alexander, H.C., McCarty, W.M., and Bartlett, E.A. (1978) Toxicity of perchloroethylene and methylene chloride to fathead minnows. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **20**, 344-352.
- Alexeef, G., and Kiglore, W., (1983) Learning impairment in mice following acute exposure to dichloromethane and carbon tetrachloride. *J. Toxicol. Environ. Health.*, **11**, 569-581. (IPCS, 1996 から引用)
- Allen, J., Kligerman, A., Campbell, J., Westbrook-Collins, B., Erexson, G., Kari, F., and Zeiger, E. (1990) Cytogenetic analysis of mice exposed to dichloromethane. *Environ. Mol. Mutagen.*, **15**, 221-228.
- Anderson, B.E., Zeiger, E., Shelby, M.D., Resnick, M.A., Gulati, D.K., Ivett, J.L., and Loveday, K.S. (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, **16**, 55-137. (IPCS, 1996 から引用)
- Anderson, M.W. and Wiseman, R.W. (1993) Characterization of p53 mutations in methylene chloride-induced lung tumors from B6C3F₁ mice. *Carcinogenesis*, **14**, 803-810.
- Andrae, U. and Wolff, T. (1983) Dichloromethane is not genotoxic in isolated rat hepatocytes. *Arch. Toxicol.*, **52**, 287-290. (IPCS, 1996 から引用)
- ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1993) Toxicological profile for methylene chloride. TP-92/13. U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service., Atlanta. GA.
- Aviado, D.M., Zakhari, S., and Watanabe, T. (1977a) Methylene chloride. In: Goldberg L ed. Non-fluorinated propellants and solvents for aerosols. Cleveland, Ohio, CRC Press, pp 19-36. (IPCS, 1996 から引用)
- Aviado, D.M., Zakhari S. and Watanabe, T. (1977b) Interactions among hydrocarbon propellants, methylene chloride and ethanol. In: Goldberg, L. ed. Non-fluorinated propellants and solvents for aerosols. Cleveland, Ohio, CRC Press, pp 83-89. (IPCS, 1996 から引用)
- Ballantyne, B., Gazzard, M.F. and Swanston, D.W. (1976) The ophthalmic toxicology of dichloromethane. *Toxicology*, **6**, 173-187.
- Balmer, M.F., Smith, F.A., Leach, L.J. and Yuile, C.L. (1976) Effects in the liver of methylene chloride inhaled alone and with ethyl alcohol. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **37**, 345-352. (IPCS, 1996 から引用)
- Barber ED, Donish, W.H. and Mueller, K.R. (1980) Quantitative measurement of the mutagenicity of volatile liquids in the Ames Salmonella/microsome assay. *Environ. Mutagen.*, **2**, 307 (Abstract P39) . (IPCS, 1996 から引用)
- Barrowcliff, D.F. and Knell, A.J. (1979) Cerebral damage due to endogenous chronic carbon monoxide poisoning caused by exposure to methylene chloride. *J. Soc. Occup. Med.*, **29**, 12-14.
- Basso, M., Raje, R. and Greening, M. (1987) Evaluation of *in vivo* mutagenicity of methylene chloride following inhalation exposure in mice by dominant lethal test [abstract]. *Toxicologist*, **7**, 1034. (IPCS, 1996 から引用)
- Bell, B.P., Franks, P., Hildreth, N. and Melius, J. (1991) Methylene chloride exposure and birthweight in Monroe County, *Environ. Res.*, **55**, 31-39.
- Berger, M. and Fodor, G.G. (1968) CNS disorders under the influence of air mixtures containing dichloromethane. *Zentbl. Bakteriol.*, **215**, 517. (IPCS, 1996 から引用)
- Birge, W.J., Black, J.A. and Kuehne, R.A. (1980) Effects of organic compounds on amphibian reproduction. Lexington, Kentucky, Kentucky University, Water Resources Research Institute (Research Report No. 121; NTIS PB80-147523), Lexington, Kentucky, Kentucky University, Water Resources Research Institute (Research Report No. 121; NTIS PB80-147523). (Research Report No. 121; NTIS PB80-147523).
- Black, J.A., Birge, W.J., McDonnell, W.E., Westerman, A.G., Ramey, B.A. and Bruser, D.M. (1982) The aquatic toxicity of organic compounds to embryo-larval stages of fish and amphibians. Lexington, Kentucky, Kentucky University, Water Resources Research Institute (Research Report No. 133: NTIS PB82-224601).
- Blair, A., Hartge, P., Stewart, P.A., McAdams, M. and Lubin, J. (1998) Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up. *Occup. Environ. Med.*, **55**, 161-171.
- Blum, D.J.W. and Speece, R.E. (1991) Quantitative structure-activity relationships for chemicals toxicity to

¹⁾ データベースの検索を 2001 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。

- environmental bacteria. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **22**, 198-224.
- Bogaards, J.J.P., Van Ommen, B. and Bladeten, P.J. (1993) Individual differences in the *in vitro* conjugation of methylene chloride with glutathione by cytosolic glutathione S-transferase in 22 human liver samples. *Biochem. Pharmacol.*, **45**, 2166-2169.
- Bonnet, P., Francin, J.M., Gradiski, D., Raoult, G. and Zissu, D. (1980) Détermination de la concentration létale₅₀ des principaux hydrocarbures aliphatiques chlorés chez le rat. *Arch. Mal. Prof. Med.*, **41**, 317-321. (IPCS, 1996 から引用)
- Bornmann, G. and Loeser, A. (1967) The question of the chronic toxic action of dichloromethane. *Z. Lebensm. Unters. Forsch.*, **136**, 14-18.
- Bornschein, R.L., Hastings, L. and Manson, J.M. (1980) Behavioral toxicity in the offspring of rats following maternal exposure to dichloromethane. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **52**, 29-37.
- Bringmann, G. (1978b) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoa. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977) Limiting values for damaging action of water pollutants to bacteria (*Pseudomonas putida*) and green algae (*Scenedesmus quadricauda*) in the cell multiplication inhibition test. *Z. Wasser. Abwasser Forsch.*, **10**, 87-98.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1978a) Threshold values for the harmful effects of water pollutants on blue algae (*Microcystis aeruginosa*) and green algae (*Scenedesmus quadricauda*) in the cell reproduction inhibition test. *Vom Wasser*, **50**, 45-60.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Ptozoen II. Bakterienfressende Ciliaten. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **1**, 26-31.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Ptozoen III. Saprozoische Flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **13**, 170-173.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Ergebnisse der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen *Daphnia magna* in einem weiterentwickelten standardisierten Testverfahren. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **15**, 1-6.
- Bringmann, G. and Meinck, F. (1964) Water toxicological assessment of industrial waste waters. *Gesundheits-Ingenieur*, **85**, 229-236.
- Briving, C., Hamberger, A., Kjellstrand, P., Rosengren, L., Karlsson, J.E., and Haglid, K.G. (1986) Chronic effects of dichloromethane on amino acids, glutathione and phosphoethanolamine in gerbil brain. *Scand. J. Work Environ. Health*, **12**, 216-220.
- Brown-Woodman, P.D., Hayes, L.C., Huq, F., Herlihy, C., Picker K. and Webster, W.S. (1998) *In vitro* assessment of the effect of halogenated hydrocarbons: chloroform, dichloromethane, and dibromoethane on embryonic development of the rat. *Teratology*, **57**, 321-333.
- Buccafusco, R.J., Eells, S.J. and Leblanc, G.A. (1981) Acute toxicity of priority pollutants to bluegill (*Lepomis macrochirus*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **26**, 446-452.
- Burek, J.D., Nitschke, K.D., Bell, T.J., Wackerle, D.L., Childs, R.C., Beyer, J.E., Dittenber, D.A., Rampy, L.W. and McKenna, M.J. (1984) Methylene chloride: A two-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats and hamsters. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **4**, 30-47. (IPCS, 1996 から引用)
- Burton, D.T. and Fischer, D.J. (1990) Acute toxicity of cadmium, copper, zinc, ammonia, 3,3'- dichlorobenzidine, 2,6-dichloro-4-nitroaniline, methylene chloride, and 2,4,6- trichlorophenol to juvenile grass shrimp and killifish. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **44**, 776-783.
- Callen, D.F., Wolf, C.R. and Philpot, R.M. (1980) Cytochrome P450 mediated genetic activity and cytotoxicity of seven halogenated aliphatic hydrocarbons in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.*, **77**, 55-63. (IPCS, 1996 から引用)
- Cantor, K.P., Stewart, P.A., Brinton, L.A. and Dosemeci, M. (1995) Occupational exposure and female breast cancer mortality in the United States. *J. Occup. Med.*, **37**, 336-348.
- Carlsson, A. and Hultengren, M. (1975) Exposure to methylene chloride, III. Metabolism of ¹⁴C-labelled methylene chloride in rat. *Scand. J. Work Environ. Health*, **1**, 104-108.
- Carreon, R. (1981) Methylene chloride: Acute oral toxicity. Midland, Michigan, Dow Chemical Company (Internal report). (IPCS, 1996 から引用)
- Casanova, M., Bell, D.A. and Heck, H. (1997) Dichloromethane metabolism to formaldehyde and reaction of formaldehyde with nucleic acids in hepatocytes of rodents and humans with and without glutathione S-transferase T1 and M1 genes. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **37**, 168-180.
- Casanova, M., Deyo, D.F. and Heck, H.A. (1992) Dichloromethane (methylene chloride) :Metabolism to formaldehyde and formation of DNA-protein cross-links in B6C3F₁ mice and Syrian golden hamsters. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **114**, 162-165.
- Cherry, N., Venables, H., Waldron, H.A. and Wells, G.G. (1981) Some observations on workers exposed to methylene chloride. *Br. J. Ind. Med.*, **38**, 351-355.

- Clark, D.G. and Tinston, D.J. (1982) Acute inhalation toxicity of some halogenated and non-halogenated hydrocarbons. *Hum.Toxicol.*, **1**, 239-247. (IPCS, 1996 から引用)
- Condie, L.W., Smallwood, C.L. and Laurie, R.D. (1983) Comparative renal and hepatotoxicity of halomethanes: bromodichloromethane, bromoform, chloroform, dibromochloromethane and methylene chloride. *Drug Chem. Toxicol.*, **6**, 563-578.
- Cornish, H.H., Ling, B.P. and Barth, M.L. (1973) Phenobarbital and organic solvent toxicity. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **34**, 487-492. (IPCS, 1996 から引用)
- Corsi, G.C., Valentini, F. and Bertazzon, A. (1983) Effects of subtoxic amounts of furan, acetylfuran and methylene chloride on some serum enzymes of rat. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, **59**, 1049-105. (IPCS, 1996 から引用)
- Crebelli, R., Andreoli, C., Carere, A., Conti, G., Conti, L., CottaRamusino, M. and Benigni, R. (1992) The induction of mitotic chromosome malsegregation in *Aspergillus nidulans*. Quantitative structure activity relationship (QSAR) analysis with chlorinated aliphatic hydrocarbons. *Mutat. Res.*, **266**, 117-134. (IPCS, 1996 から引用)
- Crebelli, R., Benigni, R., Franekic, J., Conti, G., Conti, L. and Carere, A. (1988) Induction of chromosome malsegregation by halogenated organic solvents in *Aspergillus nidulans*: unspecific or specific mechanism? *Mutat. Res.*, **201**, 401-411. (IPCS, 1996 から引用)
- Devereux, T.R., Foley, J.F., Maronpot, R.R., Kari, F. and Anderson, M.W. (1993) RAS proto-oncogene activation in liver and lung tumors from B6C3F₁ mice exposed chronically to methylene chloride. *Carcinogenesis*, **14**, 795-801.
- Di Vincenzo, G.D. and Kaplan, C.J. (1981a) Uptake, metabolism and elimination of methylene chloride vapor by humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **59**, 130-140.
- Di Vincenzo, G.D. and Kaplan, C.J. (1981b) Effect of exercise or smoking on the uptake, metabolism, and excretion of methylene chloride vapor. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **59**, 141-148.
- Dill, D.C., Murphy, P.G. and Mayes, M.A. (1987) Toxicity of methylene chloride to life stages of fathead minnow, *Pimephales promelas* Rafinesque. *Bull. Environ. Toxicol.*, **39**, 869-876. (IPCS, 1996 から引用)
- Dillon, D.M., Edwards, I.R., Combos, R.D., McConville, M. and Zeiger, E. (1992) The role of glutathione in the bacterial mutagenicity of vapor phase dichloromethane. *Environ. Mol. Mutagen.*, **20**, 211-217. (IPCS, 1996 から引用)
- Duprat, P., Delsaut, L. and Gradiski, D. (1976) Pouvoir irritant des principaux solvants chlorés aliphatiques sur la peau et les muqueuses oculaires du lapin. *J. Eur. J. Toxicol.*, **9**, 171-177. (IPCS, 1996 から引用)
- Eisenbrandt, D.L. and Reitz, R.H. (1986) Acute toxicity of methylene chloride: Tumorigenic implications for B6C3F₁ mice. *Toxicologist*, **6**, 662.
- Fagin, J., Bradley, J., and Williams, D. (1980) Carbon monoxide poisoning secondary to inhaling methylene chloride. *Br. Med. J.*, **281**, 1461.
- Ferguson, J. and Pirie, H. (1948) The toxicity of vapours to the grain weevil. *Ann. Appl. Biol.*, **35**, 532-550.
- Fodor, G.G. and Winneke, G. (1971) Nervous system disturbances in men and animals experimentally exposed to industrial solvent vapors. In: England HM ed. *Proceedings of the 2nd International Clean Air Congress*. New York, Academic Press, pp 238-243. (IPCS, 1996 から引用)
- Fodor, G.G., Schlipkötter, H.W. and Zimmermann, M. (1973) The objective study of sleeping behaviour in animals as a test of behavioural toxicity. In: Horvath M (ed.) *Adverse effects of environmental chemicals and psychoretaptic drugs: quantitative interpretation of functional tests*. London, Elsevier, pp 115-123. (IPCS, 1996 から引用)
- Foley, J.F., Tuck, P.D., Ton, T.V.T., Frost, M., Kari, F. and Anderson, M.W. (1993) Inhalation to a hepatocarcinogenic concentration of methylene chloride does not induce sustained replicative DNA synthesis in hepatocytes of female B6C3F₁ mice. *Carcinogenesis*, **14**, 811-817.
- Foster, J.R., Green, T., Smith, L.L., Lewis, R.W., Hext, P.M. and Wyatt, I. (1992) Methylene chloride-An inhalation study to investigate pathological and biochemical events occurring in the lung of mice over an exposure period of 90 days. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **18**, 376-388.
- Friedlander, B.R., Hearne, T. and Hall, S. (1978) Epidemiologic investigation of employees chronically exposed to methylene chloride. *J. Occup. Med.*, **20**, 657-666.
- Gibbs, G.W. (1992) The mortality of workers employed at a cellulose acetate and triacetate fibers plant in Cumberland Maryland, a "1970" cohort followed 1970-1989. Final report by Safety Health Environmental International Consultants, Winterburn, Alberta.
- Gocke, E., King, M.T., Eckhardt, K. and Wild, D. (1981) Mutagenicity of cosmetic ingredients licensed by the European Communities. *Mutat. Res.*, **90**, 91-109. (IPCS, 1996 から引用)
- Gomez, M.R., Cocco, P., Dfosemeci, M. and Stewart, P.A. (1994) Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons: Job exposure matrix. *Am. J. Ind. Med.*, **26**, 171-183.
- Gradiski, D., Bonnet, P., Raoult, G., Magadur, J.L. and Francin, J.M. (1978) Toxicité aiguë comparée par inhalation de principaux solvants aliphatiques chlorés. *Arch. Mal. Prof. Méd. Trav. Séc. Soc.*, **39**, 249-257. (IPCS, 1996 から引用)

- Graves, R.J., Callander, R.D. and Green T (1994a) The role of formaldehyde and S-chloromethyl glutathione in the bacterial mutagenicity of methylene chloride. *Mutat. Res.*, **320**, 235-243.
- Graves, R.J., Coutts, C., Eyton-Jones, H. and Green, T. (1994b) Relationship between hepatic DNA damage and methylene chloride-induced hepatocarcinogenesis in B6C3F₁ mice. *Carcinogenesis*, **15**, 991-996. (IPCS, 1996 から引用)
- Graves, R.J., Coutts, C. and Green, T (1995) Methylene chloride-induced DNA damage: an interspecies comparison. *Carcinogenesis*, **16**, 1919-1926.
- Graves, R.J. and Green, T. (1996) Mouse liver glutathione S-transferase mediated metabolism of methylene chloride to a mutagen in the CHO/HPRT assay. *Mutat. Res.*, **367**, 143-150. (IPCS, 1996 から引用)
- Green, T. (1983) The metabolic activation of dichloromethane in a bacterial assay using *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.*, **118**, 277-288. (IPCS, 1996 から引用)
- Green, T. (1995) Methylene chloride induced mouse liver and lung tumors. An overview of research into the mechanism of action and its relevance to humans. Report No. CTL/R/1246. Zeneca Central Toxicology Laboratory, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, UK. (健康影響評価検討委員会 (有機塩素化合物・炭化水素類評価小委員会), 1997 から引用)
- Gu, Z. and Wang, Y. (1988) Evaluation of genotoxic effect of 16 chemicals using the micronucleus assay *in vitro*. Weisheng Dulixue Zazhi, **2**, 1-4 (in Chinese). (IPCS, 1996 から引用)
- Hall, A.H. and Rumack, B.H. (1990) Methylene chloride exposure in furniture-stripping shops: Ventilation and respirator use practices. *J. Occup. Med.*, **32**, 33-37.
- Hallier, E., Laughof, T., Dannappel, D., Leutbecher, M., Schroeder, K., Goergeus, H.W., Müller, A. and Bolt, H.M. (1993) Polymorphism of glutathione conjugation of methylbromide, ethylene oxide and dichloromethane in human blood: Influence of the induction of sister chromatid exchanges (SCE) in lymphocytes. *Arch. Toxicol.*, **67**, 173-178.
- Hallier, E., Schroeder, K.R., Admuth, K., Dommermuth, A., Aust, B., Goergens, H.W. (1994) Metabolism of dichloromethane (methylene chloride) to formaldehyde in human erythrocytes: influence of polymorphism of glutathione transferase theta (GST T1-1). *Arch. Toxicol.*, **68**, 423-427. (IPCS, 1996 から引用)
- Hardin, B.D. and Manson, J.M. (1980) Absence of dichloromethane teratogenicity with inhalation exposure in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **52**, 22-28.
- Hatch, G.G., Mamay, P.D., Ayer, M.L., Casto, B.C. and Nesnoro, S. (1983) Chemical enhancement of viral transformation in Syrian hamster embryo cells by gaseous volatile chlorinated methanes and ethanes. *Cancer Res.*, **43**, 1945-1950. (IPCS, 1996 から引用)
- Haun, C.C., Vernot, E.H., Darmer, K.I. and Diamond, S.S. (1972) Continuous animal exposure to low levels of dichloromethane. In: Proceedings of the 3rd Annual Conference on Environmental Toxicology. Dayton, Ohio, Wright-Patterson Air Force Base, Aerospace Medical Research Laboratory, pp. 199-208 (Paper No. 12; AMRL-TR-130).
- Hearne, F.T., Grose, F., Pifer, W.J., Friedlander, B.R. and Raleigh, R.L. (1987) Methylene chloride mortality study: Dose-response characterization and animal model comparison. *J. Occup. Med.*, **29**, 218-228.
- Hearne, F.T., Pifer, J.W. and Grose, F. (1990) Absence of adverse mortality effects in workers exposed to methylene chloride. *J. Occup. Med.*, **32**, 234-240.
- Hegi, M.E., Soderkvist, P., Foley, J.E., Schronhoven, R., Swenberg, J.A., Kari, F., Maronpot, R.R., Heineman, E.F., Cocco, P., Gomez, M.R., Dosemeci M, Stewart, P.A., Hayes, R.B., Zahim, S.H., Thomas, T.L. and Blair, A. (1994) Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons and risk of astrocytic brain cancer. *Am. J. Ind. Med.*, **26**, 155-169.
- Heppel, L.A., Neal, P.A., Perrin, T.L., Orr, M.L. and Porterfield, V.T. (1944) Toxicology of dichloromethane (methylene chloride) . I. Studies on effects of daily inhalation. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **26**, 8-16.
- Heppel, L.A. and Neal, P.A. (1944) Toxicology of dichloromethane (methylene chloride). II. Its effect upon running activity in the male rat. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **26**, 17-21.
- Hext, P.M., Foster, J. and Millward, S.W. (1986) Methylene chloride (Dichloromethane): 10-day inhalation toxicity study to investigate the effects on rat and mouse liver and lungs. ICI Report No. CTL/P/1432. (IPCS, 1996 から引用)
- Howard, P.H. (1990) Handbook of Environmental Fate and Exposure Data for Organic Chemicals Vol. II, Lewis Publishers.
- HSE Health and Safety Executive (1985) Toxicity review 12-Dichloromethane (Methylene chloride), Her Majesty's Stationary Office, London, England.
- HSE Health and Safety Executive (1987) ACTS review: Dichloromethane, Her Majesty's Stationary Office, London, England.

- Hughes, N.J. and Tracey, J.A. (1993) A case of methylene chloride (nitremans) poisoning, effects on carboxyhaemoglobin levels. *Hum. Exp. Toxicol.*, **12**, 159-160.
- Hutchinson, T.C., Hellebust, J.A., Tam, D., MacKay, D., Mascarenhas, R.A. and Shiu, W.Y. (1978) The correlation of the toxicity to algae of hydrocarbons and halogenated hydrocarbons with their physical-chemical properties. *Environ. Sci. Res.*, **16**, 577-586.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999) IARC monograph on the evaluation of the carcinogen risk of chemicals to humans. 41 some halogenated hydrocarbons and pesticide exposures, Lyon.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1996) Environmental Health Criteria 164. Methylene chloride. WHO. 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 (2000) ICSC, International Chemical Safety Cards.
- Janssen, P.J.M. and Pot, T.E. (1988) Acute oral toxicity study with dichloromethane in rats. Weesp, The Netherlands, Solvay Duphar (Unpublished document 56645/33/88). (IPCS, 1996 から引用)
- Jongen, W.M.F., Alink, G.M. and Koeman, J.H. J. (1978) Mutagenic effect of dichloromethane on *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.*, **56**, 245-248. (IPCS, 1996 から引用)
- Jongen, W.M.F., Harmsen, E.G.M., Alink, G.M. and Koeman, J.H. (1982) The effect of glutathione conjugation and microsomal oxidation on the mutagenicity of dichloromethane in *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.*, **95**, 183-189. (IPCS, 1996 から引用)
- Jongen, W.M.F., Lohman, P.H.M., Kottenhagen, M.J., Alink, G.M., Betends, F. and Koeman, J.H. (1981) Mutagenicity testing of dichloroethane in short-term mammalian test systems. *Mutat. Res.*, **81**, 203-213. (IPCS, 1996 から引用)
- Kaiser, K. L. E. and Palabrica, V. S. (1991) *Photobacterium phosphoreum* toxicity data index. *Water Poll. Res. J. Canada*, **26**, 361-431. (IPCS, 1996 から引用)
- Kanazawa, S. and Filip, Z. (1986) Effect of trichloroethylene, tetrachloroethylene and dichloromethane on enzymatic activities in soil. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **25**, 76-81.
- Kanazawa, S. and Filip, Z. (1987) Effects of trichloroethylene and dichloromethane on soil biomass and microbial counts. *Zent.bl Bakteriolog. Hyg.*, **184**, 24-33.
- Kanno, J., Foley, J.F., Kari, F., Anderson, M.W. and Maronpot, R.R. (1993) Effect of methylene chloride inhalation on replicative DNA synthesis in the lungs of female B6C3F₁ mice. *Environ. Health Perspect.*, **101** (Suppl 5), 71-286.
- Kari, F.W., Foley, J.F., Seilkop, S.K., Maronpot, R.R. and Anderson, M.W. (1993) Effect of varying exposure regimens on methylene chloride induced lung and liver tumors in female B6C3F₁ mice. *Carcinogenesis*, **14**, 819-826.
- Kashin, L.M., Makotchenko, V.M., Malinina-Putsenko, V.P., Mikhailovskaja, L.F. and Shmuter, L.M. (1980) Experimental and clinico-hygienic investigations of methylene chloride toxicity. *Vrach. Delo.*, **1**, 100-103 (in Russian).
- Kelly, M. (1988) Case reports of individuals with oligospermia and methylene chloride exposures. *Reprod. Toxicol.*, **2**, 13-17.
- Kimura, E.T., Ebert, D.M. and Dodge, P.W. (1971) Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **19**, 699-704. (IPCS, 1996 から引用)
- Kirschman, J.C., Brown, N.M., Coots, R.H. and Morgareidge, K. (1986) Review of investigations of dichloromethane metabolism and subchronic oral toxicity study as the basis for the design of chronic oral studies in rats and mice. *Food Chem. Toxicol.*, **24**, 943-949.
- Kjellstrand, P., Bjerkemp, M., Adler-Maihofer, M. and Holmquis, B. (1986) Effects of methylene chloride on body and organ weight and plasma butyrylcholinesterase activity in mice. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **59**, 73-79.
- Klaassen, C.D. and Plaa, G.L. (1966) Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **9**, 139-151. (IPCS, 1996 から引用)
- Klaassen, C.D. and Plaa, G.L. (1967) Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **10**, 119-131. (IPCS, 1996 から引用)
- Klimmer, O.R. (1968) Working paper on dichloromethane. Presented to the Committee on Foreign Substances in Food of the German Research Council, Bad Godesberg, 5 July 1968. Bonn, Erman Research Council (in German). (IPCS, 1996 から引用)
- Kluwe, W.M., Harrington, F.W. and Cooper, S.E. (1982) Toxic effects of organohalide compounds on renal tubular cells *in vivo* and *in vitro*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **220**, 597-603. (IPCS, 1996 から引用)
- Könemann, H. (1981) Quantitative structure-activity relationships in fish toxicity studies, part 1: Relationship for 50 industrial pollutants. *Toxicology*, **19**, 209-211.
- Kozena, L., Frantik, E. and Vodickova, A. (1990) Methylene chloride does not impair vigilance performance at blood levels simulating limit exposure. *Acta Nerv. Super.*, **32**, 35-37.
- Kramers, P.G.N., Mout, H.C.A., Bissumbar, B. and Mulder, C.R. (1991) Inhalation exposure in *Drosophila* mutagenesis

- assays: experiments with aliphatic halogenated hydrocarbons, with emphasis on the genetic activity profile of 1,2-dichloroethane. *Mutat. Res.*, **252**, 17-33. (IPCS, 1996 から引用)
- Kurppa, K., Kivisto, H. and Vainio, H. (1981) Dichloromethane and carbon monoxide inhalation : carboxyhaemoglobin addition and drug metabolising enzymes in rat. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*, **49**, 83-87. (IPCS, 1996 から引用)
- Kutob, S.D. and Plaa, G.L.(1962) A procedure for estimating the hepatotoxic potential of certain industrial solvents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **4**, 354-361. (IPCS, 1996 から引用)
- Kuzelova, M. and Vlasak, R. (1966) The effect of methylene chloride on the health of workers in production of film-foils and investigation of formic acid as a methylene-dichloride metabolite. *Prac. Lek.*, **18**, 167-170 (in zech). (IPCS, 1996 から引用)
- Kühn, R., Pattard, M., Pernak, K.D. and Winter, A. (1989) Results of the harmful effects of selected water pollutants (anilines, aliphatic compounds) to *Daphnia magna*. *Water Res.*, **23**, 495-499.
- Laham, S. (1978) Toxicological studies on dichloromethane, a solvent simulating carbon monoxide poisoning. *Toxicol. Eur. Res.*, **1**, 63-73. (IPCS, 1996 から引用)
- Lanes, S.F., Cohen, A., Rothman, K.J., Dreyer, N.A. and Soden, K.J. (1990) Mortality of cellulose fiber production workers. *Scand. J. Work Environ. Health*, **16**, 247-251.
- Lanes, S.F., Rothman, K.G., Dreyer, N.A. and Soden, K.J. (1993) Mortality update of cellulose fiber production workers. *Scand. J. Work Environ. Health*, **19**, 426-428.
- Lash, A.A., Becker, C.E., So, Y. and Shore, M. (1991) Neurotoxic effects of methylene chloride: Are they long lasting in humans? *Br. J. Ind. Med.*, **48**, 418-426.
- Le Blanc, G.A. (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **24**, 684-691. (IPCS, 1996 から引用)
- Lefevre, P.A. and Ashby, J. (1989) Evaluation of dichloromethane as an indicator of DNA synthesis in the B6C3F₁ mouse liver. *Carcinogenesis*, **10**, 1067-1072. (IPCS, 1996 から引用)
- Leikin, J.B., Kaufman, D., Lipscomb, J.W., Burda, A.M. and Hryhorczuk, D.O. (1990) Methylene chloride: Report of five exposures and two deaths. *Am. J. Emerg. Med.*, **8**, 534-537.
- Leuschner, F., Neumann, B.W. and Hubscher, F. (1984) Report on subacute toxicological studies with dichloromethane in rats and dogs by inhalation. *Arzneimittel forschung*, **34**, 1772-1774.
- Longstaff, E., Robinson, M., Bradbrook, C., 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. (IPCS, 1996 から引用)
- Loyke, H.F. (1973) Methylene chloride and chronic renal hypertension. *Arch. Pathol.*, **95**, 130-131.
- Lyman, W.J. et al. (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Amer. Chem. Soc., Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2004 から引用)
- MacEwen, J.D., Vernot, E.H. and Haun, C.C. (1972) Continuous animal exposure to dichloromethane. Dayton, Ohio, Wright Patterson Air Force Base. Aerospace Medical Research Laboratory (AMRL-TR-72-28).
- Mainwaring, G.W., Nash, J., Davidson, M. and Green, T. (1996a) Isolation of a mouse theta glutathione S-transferase active with methylene chloride. *Biochem. J.*, **314**, 445-448.
- Mainwaring, G.W., Nash, J., Williams, S.M., Foster, J.R., Tugwood, J. and Green, T. (1996b) The distribution of theta class glutathione S-transferase in the liver and lung of mouse, rat and human. *Biochem. J.*, **318**, 297-303.
- Maltoni, C., Cotti, G. and Perino, G. (1988) Long-term carcinogenicity bioassays administered by ingestion to Sprague-Dawley rats and Swiss mice and by inhalation to Sprague-Dawley rats. *Ann. NY Acad. Sci.*, **534**, 352-366.
- Manno, M., Chirillo, R., Danlotti, G., Cocheo, V. and Albrizio, F. (1989) Carboxyhaemoglobin and fatal methylene chloride poisoning. *Lancet*, **2** (8657), 274.
- Maronpot, R.R., Devereux, T.R., Hegi, M., Foley, J.F., Kanno, J., Wiseman, R. and Anderson, M.W. (1995) Hepatic and pulmonary carcinogenicity of methylene chloride in mice: a search for mechanisms. *Toxicology*, **102**, 73-81.
- Masuda, Y., Yano, I. and Murano, T. (1980) Comparative studies on the hepatotoxic actions of chloroform and related halogenomethanes in normal and phenobarbital-pretreated animals. *J. Pharm. Dyn.*, **3**, 53-64. (IPCS, 1996 から引用)
- Mattsson, J.L., Albee, R.R. and Streeter, C.M. (1988) Evaluation of the acute neuropharmacologic effects of dichloromethane in rats. Midland, Michigan, Dow Chemical Company (Internal Report). (IPCS, 1996 から引用)
- Mattsson, J.L., Albee, R.R. and Eisenbrandt, D.L. (1990) Neurotoxicologic evaluation of rats after 13 weeks of inhalation exposure to dichloromethane or carbon monoxide. *Pharmacol. Blochem. Behav.*, **36**, 671-681.
- McGregor, D.B.(1979) Practical experience in testing unknowns *in vitro*. In: Pagel GE (ed) *Mutagenesis in Submammalian Systems, Status and Significance*. MTP Press, pp 53-71. (IPCS, 1996 から引用)
- McKenna, M.J., Zempel, J.A. and Braun, W.H. (1982) The pharmacokinetics of inhaled methylene chloride in rats.

- Toxicol. Appl. Pharmacol., **65**, 1-10.
- Meltzer, N., Rampy, L., Bielinski, P., Garofalo, M. and Sayad, R. (1977) Skin irritation, inhalation toxicity studies of aerosols using methylene chloride. *Drug Cosmet. Ind.*, **120**, 38-40.
- Mennear, J.H., McConnell, E.E., Huff, J.E., Renne, R.A. and Giddens, E. (1988) Inhalation toxicology and carcinogenesis studies of methylene chloride (dichloromethane) in F344/N rats and B6C3F₁ mice. *Ann. NY Acad. Sci.*, **534**, 343-351.
- Merck (2001) The Merck Index 13th ed. Merck and Co., Whitehouse Station, NJ.
- Meyer, D.J., Coles, B., Pemble, S.E., Gilmore, K.S., Fraser, G.M. and Kitterer, B. (1991) Theta, a new class of glutathione transferases purified from rat and man. *Biochem. J.*, **274**, 409-414.
- Morris, J.B., Smith, F.A. and Garman, R.H. (1979) Studies on methylene chloride-induced fatty liver. *Exp. Mol. Pathol.*, **30**, 386-393. (IPCS, 1996 から引用)
- Moskowitz, S. and Shapiro, H. (1952) Fatal exposure to methylene chloride vapor. *Am. J. Ind. Hyg. Occup. Med.*, **5**, 116-123.
- Myhr, B., McGregor, D., Bowers, L., Riach, C., Brown, A.G., Edwards, I., McBride, D., Martini, R. and Caspary W.J. (1990) L5178Y mouse lymphoma cell mutation assay results with 41 compounds. *Environ. Mol. Mutagen.*, **16** (Suppl 18), 138-167.
- Narotsky, M.G., Hamby, B.T., Mitchell, D.S. and Kavlock, R.J. (1992) Full-litter resorptions caused by low-molecular weight hydrocarbons in F-344 rats [abstract 67]. *Teratology*, **45**, 472.
- Negherborn, W.O. (1959) Methylene chloride. In: Negherborn, W.O. (ed.) *Handbook of toxicology III: insecticides, a compendium*. London, Saunders, pp. 485-486.
- Nelson, H.H., Wiencke, J.K., Christiani, D.C., Cheng, T.J., Zuo, Z.F., Schwartz, B.S., Lee, B.K., Spitz MR, Wang, M., Xu, X.P. and Kelsey, K.T. (1995) Ethnic differences in the prevalence of the homozygous deleted genotype of glutathione S-transferase theta. *Carcinogenesis*, **16**, 1243-1245.
- Nestmann, E.R., Lee, E.G.H., Matula, T.I., Douglas, G.R. and Mueller, J.C. (1980) Mutagenicity of constituents identified in pulp and paper mill effluents using the Salmonella/ mammalian- microsome assay. *Mutat. Res.*, **79**, 203-212. (IPCS, 1996 から引用)
- Neuhauser, E.F., Loehr, R.C., Malecki, M.R., Milligan, D.R. and Durkin, P.R. (1985) The toxicity of selected organic chemicals to the earthworm *Eisenia fetida*. *J. Environ. Qual.*, **14**, 383-388.
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) *Fire Protection Guide to Hazardous Materials*, 13th ed., Quincy, MA.
- Nitschke, K.D., Burek, J.D., Bell, T.J., Kociba, R.J., Rampy, L.W. and McKenna, M.J. (1988a) Methylene chloride: A 2-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **11**, 48-59.
- Nitschke, K.D., Eisenbrandt, D.L., Lomax, L.G. and Rao, K.S. (1988b) Methylene chloride: Two-generation inhalation reproductive study in Fischer 344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **11**, 60-67.
- Nitschke, K.D., Stevens, G.A., Kociba, R.J., Keyes, D.G. and Rampy, L.W. (1981) Methylene chloride: a four week inhalation toxicity study in rats, hamsters and mice. Midland, Michigan, Dow Chemical Co. (Internal report). (IPCS, 1996)
- Norpoth, K., Witting, U. and Springorum, M. (1974) Induction of microsomal enzymes in the rat liver by inhalation of hydrocarbon solvents. *Int. Arch. Arbeitsmed.*, **33**, 315-321.
- Novak, J.J. and Hain, J.O.R. (1990) Furniture stripping vapor inhalation fatalities: two case studies. *Appl. Occup. Environ. Hyg.*, **5**, 843-847.
- Ott, M.G., Skory, L.K., Holder, B.B., Bronson, J.M. and Williams, P.R. (1983) Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride. *Scand. J. Work Environ. Health*, **9** (Suppl 1), 1-38.
- Ott, M.G., Carlo, G.L., Steinberg, S. and Bond, G.G. (1985) Mortality among employees engaged in chemical manufacturing and related activities. *Am. J. Epidemiol.*, **122**, 311-322.
- Pankow, D., Gutewort, R., Glatzel, W. and Tietze, K. (1979) Effect of dichloromethane on the sciatic motor conduction velocity of rats. *Experientia (Basel)*, **35**, 373-374. (IPCS, 1996 から引用)
- Pemble, S., Schroeder, K.R., Spencer, S.R., Meyer, D.J., Hallier, E., Bolt, H.M., Ketterer, B., Taylor, J.B. (1994) Human glutathione S-transferase Theta (GST T1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem. J.*, **300**, 271-276.
- Perocco, P. and Prodi, G. (1981) DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured *in vitro*. *Cancer Lett.*, **13**, 213-218. (IPCS, 1996 から引用)
- Plaa, G.L. and Larson, R.E. (1965) Relative nephrotoxic properties of chlorinated methane, ethane, and ethylene derivatives in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **7**, 37-44. (IPCS, 1996 から引用)
- Price, P. J., Hassett, C.M. and Mansfield, J.I. (1978) Transforming activities of trichloroethylene and proposed industrial alternatives. *In Vitro*, **14**, 290. (IPCS, 1996 から引用)
- Putz, V.R., Johnson, B.L. and Setzer, J.V. (1976) A comparative study of the effects of carbon monoxide and methylene chloride on human performance. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **2**, 97-112.

- Quondamatteo, F., Schulz, T.G., Bunzel, N., Hallier, E. and Herken, R. (1998) Immunohistochemical localization of glutathione S-transferase-T1 in murine kidney, liver, and lung. *Histochem. Cell Biol.* **110**, 417-423.
- Raje, R., Basso, M., Tolen, T. and Greening, M. (1988) Evaluation of *in vivo* mutagenicity of low-dose methylene chloride in mice. *J. Am. Coll. Toxicol.*, **7**, 699-703. (IPCS, 1996 から引用)
- Rapson, W.H., Nazar, M.A. and Butsky, V.V. (1980) Mutagenicity produced by aqueous chlorination of organic compounds. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **24**, 590-596. (IPCS, 1996 から引用)
- Rebert, C.S., Matteuci, M. J. and Pryor, G.T. (1989) Acute effects of inhaled dichloromethane on the EEG and sensory-evoked potentials of Fischer-344 rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **34**, 619-629. (IPCS, 1996 から引用)
- Reitz, R.H., Mendrala, A.L., Park, C.N., Andersen, M.E. and Guengerich, F.P. (1988) Incorporation of *in vitro* enzyme data into the physiologically-based pharmacokinetic (PB-PK) model for methylene chloride: implications for risk assessment. *Toxicol. Lett.*, **43**, 97-116.
- RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene (1986) Methylene chloride; 48 hour IC₅₀/EC₅₀ *Daphnia magna* (86/HO63) and embryotoxicity for *Oryzias latipes* (86/HO65) (Project No. 840820) Bilthoven, National Institute of Public Health and Environmental Protection, The Netherlands. (IPCS, 1996 から引用)
- Roberts, B.L. and Dorough, H.W. (1984) Relative toxicity of chemicals to the earthworm *Eisenia foetida*. *Environ. Toxicol. Chem.*, **3**, 67-78.
- Roberts, C.Y.C. and Marshall, F.P.P. (1976) Recovery after "lethal" quantity of paint remover. *Br. Med. J.*, **1**, 20-21.
- Rosengren, L.E., Kjellstrand, P., Aurell, A. and Haglid, K.G. (1986) Irreversible effects of dichloromethane on the brain after long term exposure: A quantitative study of DNA and the glial cell marker proteins S-100 and GFA. *Br. J. Ind. Med.*, **43**, 291-299. (IPCS, 1996 から引用)
- Schumacher, H. and Grandjean, E. (1960) Comparative investigations on the anaesthetic effect and acute toxicity of nine solvents. *Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.*, **18**, 109-119. (IPCS, 1996 から引用)
- Schutz, E. (1960) Effects of organic liquids on the skin. *Arzaimittelforschung*, **10**, 1027-1029. (IPCS, 1996 から引用)
- Schweitz, B.A., Leong, B.K.J. and Gehring, P.J. (1975) The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform, and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **32**, 84-96.
- Scott, J.B., Smith, F.A. and Garman, R.H. (1979) Exposure of mice to CH₂Cl₂ and CH₃OH alone and in combination [abstract]. *Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.*, **18**, 109-119. (IPCS, 1996 から引用)
- Serota, D.G., Thakur, A.K., Ulland, B.M., Kirschman, J.C., Brown, N.M., Cotts, R.G. and Morgareidge, K. (1986a) A two-year drinking-water study of dichloromethane in rodents. I. Rats. *Food Chem. Toxicol.*, **24**, 951-958.
- Serota, D.G., Thakur, A.K., Ulland, B.M., Kirschman, J.C., Brown, N.M., Cotts, R.G. and Morgareidge, K. (1986b) A two-year drinking-water study of dichloromethane in rodents. II. Mice. *Food Chem. Toxicol.*, **24**, 959-963.
- Shannon, H.S., Haines, T., Bernholz, C., Julian, J.A., Verma, D.K., Jamieson, E. and Walsh, C. (1988) Cancer morbidity in lamp manufacturing workers. *Am. J. Ind. Med.*, **14**, 281-290.
- Sheldon, T., Richardson, C.R. and Elliott, B.M. (1987) Inactivity of methylene chloride in the mouse bone marrow micronucleus assay. *Mutagenesis*, **2**, 57-59. (IPCS, 1996 から引用)
- Sherratt, P.J., Pulford, D.J., Harrison, D.J., Green, T and Hayes, J.D. (1997) Evidence that human class theta glutathione S-transferase T1-1 can catalyse the activation of dichloromethane: a liver and lung carcinogen in the mouse. *Biochem. J.*, **326**, 837-846.
- Simmon, V.F., Kauhanen, K. and Tardill, R.G. (1977) Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. *Dev. Toxicol. Environ. Sci.*, **2**, 249-258. (IPCS, 1996 から引用)
- Soden, K.J. (1993) An evaluation of chronic methylene chloride exposure. *J. Occup. Med.*, **35**, 282-286.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Stewart, R.D. and Dodd, H.C. (1964) Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride, and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **25**, 439-446.
- Stewart, R.D., Fisher T.N., Hosko M.J., Peterson J.E., Baretta, E.D. and Dodd, H.C. (1972) Experimental human exposure to methylene chloride. *Arch. Environ. Health*, **25**, 342-348.
- Stewart, R.D., Hake, C.L. and Wu, A. (1976) Use of breath analysis to monitor methylene chloride exposure. *Scand. J. Work Environ. Health*, **2**, 57-70.
- Svirbely, J.L., Highman, B., Alford, W. and Von Oettingen, W.F. (1947) The toxicity and narcotic action of mono-chloro-mono-bromo-methane with special reference to inorganic and volatile bromide in blood, urine and brain. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **29**, 382-389. (IPCS, 1996 から引用)
- Tariot, P.M. (1983) Delirium resulting from methylene chloride exposure: Case report. *J. Clin. Psychiatry*, **44**, 340-342.
- Taskinen, H., Lindbohm, M.L. and Hemminki, K. (1986) Spontaneous abortions among women working in the pharmaceutical industry. *Br. J. Ind. Med.*, **43**, 199-205.

- Thier, R., Wiebel, F.A., Hinkel, A., Burger, A., Bruning, T., Morgenroth, K., Senge, T., Wilhelm, M. and Schulz, T.G.(1998) Species differences in the glutathione transferase GST T1-1 activity towards the model substrates methyl chloride and dichloromethane in liver and kidney. *Arch. Toxicol.*, **72**, 622-629.
- Thilagar, A.K. and Kumaroo, P.V. (1983) Induction of chromosome damage by methylene chloride in CHO cells. *Mutat. Res.*, **116**, 361-367. (IPCS, 1996 から引用)
- Thilagar, A.K., Back, A.M., Kirby, P.E., Kumaroo, P.V., Pant, K.J., Clarke, J.J., Knight, R. and Haworth, S.R. (1984 a) Evaluation of dichloromethane in short-term *in vitro* genetic toxicity assays. *Environ. Mutagen.*, **6**, 418-419.(IPCS, 1996 から引用)
- Thilagar, A.K., Kumaroo, P.V., Clarke, J.J., Kott, S., Back, A.M. and Kirby, P.E. (1984b) Induction of chromosome damage by dichloromethane in cultured human peripheral lymphocytes, CHO cells and mouse lymphoma L5178Y cells. *Environ. Mutagen.*, **6**, 422. (IPCS, 1996 から引用)
- Tomenson, J.A., Bonner, S.M., Heijine, C.G., Farrar, D.G. and Cummings, T.F. (1997) .Mortality of workers exposed to methylene chloride employed at a plant producing cellulose triacetate film base. *Occup. Environ. Med.* **54**, 470-476.
- Trevors, J.T. (1985) Effect on methylene chloride on respiration and electron transport system (ETS) activity in freshwater sediment. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **34**, 239-245.
- Trueman, R.W. and Ashby, J. (1987) Lack of UDS activity in the livers of mice and rats exposed to dichloromethane. *Environ. Mol. Mutagen.*, **10**, 189-195. (IPCS, 1996 から引用)
- Trueman, R.W., Burlinson, B., Lefevre, P.A. and Ashby, J. (1987) Inactivity of methylene chloride as a UDS-initiating agent in mouse and rat hepatocytes exposed *in vivo* and *in vitro*. *Mutat. Res.*, 181, 346. [abstract]. (IPCS, 1996 から引用)
- Truhaut, R., Boudene, C., Jounany, J.M. and Bouant, A. (1972) The application of the physiogram to the investigation of the acute toxicity of chlorinated solvents. *Eur. J. Toxicol.*, **5**, 284-292. (IPCS, 1996 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1978) Statesment of basis and purpose for an amendment to the national interium primary drinking water regulations on trihalomethanes, January, 1978. Off. Water Supply, Washington, DC. (U.S. EPA 1980 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1980) Ambient water quality criteria for halomethanes. Washington, DC, (EPA 440/5-80-051; NTIS PB81-117 624).
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1995) Health assessment document for dichloromethane (methylene chloride). Final report. EPA /600/8-82/004F., Research Triangle Park, N.C. 1995.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- 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 (1986) Toxicology and carcinogenesis studies of dichloromethane (methylene chloride) (CAS No. 75-09-2) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (inhalation studies). NTP Technical Report No. 306, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 86-2562
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) 9th Report on Carcinogens., U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service.
- U.S. OSHA, Occupational Safety and Health Administration (1997) Occupational exposure to methylene chloride. Final rule. *Federal Register*, **62**, 1494-1619.
- Van Beck, L. (1990) Investigation of a possibility to reduce the use of rabbits in skin irritation tests; experiments with dichloromethane, trichloroethylene, tetrachloroethylene and 1,1,1- trichloroethane. Doc. 56645/34/90, rep. V 89.265. Zeist, The Netherlands, TNO-CIVO Institutes. (IPCS, 1996 から引用)
- Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Volskay, V.T. and Grady, C.P.L. (1988) Toxicity of selected RCRA compounds to activated sludge microorganisms. *J. Water Pollut. Control Fed.*, **60**, 1850-1856.
- Von Oettingen, W.F., Powell, C.C., Sharpless, N.E., Alford, W.C. and Pecora, L.J. (1950) Comparative studies on the toxicity and pharmacodynamic action of chlorinated methanes with special reference to their physical and chemical characteristics. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **81**, 17-34. (IPCS, 1996 から引用)
- Weber, M., Martin, A., Bollaert, P.E., Bauer, P.h., Leroy, F., Meley, M., Mur, J.M., Carry, C. and Lambert, H. (1990) Intoxication aiguë par chlorure de méthylène et méthanol par voie percutanée. *Arch. Mal. Prof.*, **51**, 103-106.
- Weinstein, R.S. and Diamond, S.S. (1972) Hepatotoxicity of dichloromethane (methylene chloride) with continuous exposure at a low dose level. In: Proceedings of the 3rd Annual Conference on Environmental Toxicology.

- Dayton, Ohio, Wright-Patterson Air Force Base, Aerospace Medical Research Laboratory (AMRL-TR-72-130, 209-220).
- Weiss, G. (1967) Toxic encephalosis in occupational contact with methylene chloride. *Zent. bl Arbeitsmed. Arbeitsschutz*, **17**, 282-285.
- Wells, G.G. and Waldron, H.A. (1984) Methylene chloride burns. *Br. J. Ind. Med.*, **41**, 420.
- Westbrook-Collins, B., Campbell, J.A., Poorman, P.A., Sharief, Y. and Allen, J.W. (1988) SCE, chromosome aberration, and synaptonemal complex analyses in mice exposed to dichloromethane. *Environ. Mol. Mutagen.*, **11**(Suppl 11), 112. [abstract 2741] (IPCS, 1996 から引用)
- Westbrook-Collins, B., Allen, J.W., Kligerman, A., Campbell, J.A., Erexson, G.L., Kari, F. and Zeiger, E. (1989) Dichloromethane-induced cytogenetic damage in mice. *Environ. Mol. Mutagen.*, **14** (Suppl 15), [abstract 630]. (IPCS, 1996 から引用)
- Westbrook-Collins B, Allen JW, Sharief Y, & Campbell J (1990) Further evidence that dichloromethane does not induce chromosome damage. *J. Appl. Toxicol.*, **10**, 79-81. (IPCS, 1996 から引用)
- Zeiger, E., Haseman, J.K., Shelby, M.D., Margolin, B.H. and Tennant, R.W. (1990) Evaluation of four *in vitro* genetic toxicity tests for predicting rodent carcinogenicity: Confirmation of earlier results with 41 additional chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, **16**, 1-14. (IPCS, 1996 から引用)
- 伊藤敦子, 川田文夫, 竹下智子, 伊藤順通 (1990) メチレンクロライドの生体影響に関する実験的研究. *法中毒*, **8**, 64-65.
- 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/cerij_jp/koukai/sheet/sheet_ind4.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 (2002) 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 13 年度研究報告書.
- 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.
- 通商産業省 (1986) 通商産業省公報(1986 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.
- 健康影響評価検討委員会 (有機塩素化合物・炭化水素類評価小委員会) (1997) ジクロロメタンの健康影響について, *大気環境学会誌*, 特別号, 113-127.
- 西尾晃, 矢島純夫, 矢矧守, 佐々木幸良, 沢野芳範, 宮尾陟 (1984) ジクロロメタンのラットに対する催奇形性. *鹿児島大学農学部学術報告*, **34**, 94-103.
- 竹下智子, 伊藤敦子, 川田文夫, 伊藤順通, 伊藤金次 (1991) メチレンクロライドの生体影響に関する実験的研究. *法中毒*, **9**, 100-101.
- 日本化学工業協会 (2002) 日本化学工業協会のレスポンス・ケアによる PRTR の実施について—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 (1994) 許容濃度提案理由書集, 平成 6 年 9 月 30 日.
- 日本産業衛生学会 (2000) 許容濃度提案理由書集 増補版, 1994~2000 年, 46-51.
- 日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度等の勧告, *産衛誌*, **44**, 140-164.

CERI 有害性評価書 ジクロロメタン

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。