

[13] ジクロロメタン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：ジクロロメタン (別の呼称：塩化メチレン、メチレンクロライド、メチレンジクロライド、二塩化メチレン)
CAS 番号：75-09-2
化審法官報告示整理番号：2-36
化管法政令番号：1-145
RTECS 番号：PA8050000
分子式：CH ₂ Cl ₂
分子量：84.93
換算係数：1ppm=3.47mg/m ³ (気体、25°C)
構造式： $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{Cl}-\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{H} \end{array}$

(2) 物理化学的性状

本物質は無色透明の揮発しやすい液体で、クロロホルムに似たにおいを有す¹⁾。

融点	-95.1°C ²⁾
沸点	40°C ²⁾
密度	1.3266g/cm ³ (20°C) ²⁾
蒸気圧	435mmHg(=5.80×10 ⁴ Pa) (25°C) ³⁾
分配係数(1-オクタノール/水)(logKow)	1.25 ⁴⁾
解離定数(pKa)	解離基なし
水溶性(水溶解度)	13.2g/L(25°C) ⁵⁾ 、19.61g/L(25°C) ⁶⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

ジクロロメタンの分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
好氣的分解
分解率：BOD 13%、GC 1% (試験期間：4週間、被験物質濃度：100mg/L、活性汚泥濃度：30mg/L) ⁷⁾
分解率：GC 100% (試験期間：7日間、被験物質濃度：5 および 10 mg/L) ⁸⁾
嫌氣的分解
二酸化炭素生成率：馴養された下水処理汚泥において 86~92%二酸化炭素に変換されると報告されている ⁹⁾ 。
化学分解性
<u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u>

反応速度定数： $1.42 \times 10^{-13} \text{cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (25°C、測定値)³⁾

半減期：19～188日 (OHラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{分子}/\text{cm}^3$ ¹⁰⁾と仮定して計算)

加水分解性

半減期：約18ヶ月¹¹⁾

生物濃縮性 (蓄積性がない又は低いと判断される化学物質¹²⁾)

生物濃縮係数(BCF)：2.0～5.4 (試験期間：6週間、試験濃度：0.25mg/L)⁷⁾

<6.4～40 (試験期間：6週間、試験濃度：0.025mg/L)⁷⁾

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の生産量¹³⁾、輸出量、輸入量¹⁴⁾の推移を表1.1に示す。化審法の第二種監視化学物質として届出られた製造・輸入数量は86,181t (平成12年度)、73,610t (平成13年度)、69,473t (平成14年度)である。

表 1.1 ジクロロメタンの国内生産量、輸出量および輸入量 (t) の推移

年	平成 8 年	9 年	10 年	11 年	12 年	13 年	14 年
生産量 (t)	100,845	101,994	97,265	84,699	79,896	70,022	63,589
輸出量 (t)	9,944	5,787	5,398	4,732	4,318	3,089	4,899
輸入量 (t)	8,715	7,887	7,189	10,980	17,907	10,751	10,832

② 用途

本物質の主な用途は、ペイント剥離剤、プリント基板洗浄剤、金属脱脂洗浄剤、ウレタン発泡助剤、エアゾール噴射剤、低沸点用有機溶剤(不燃性フィルム、油脂、アルカロイド、樹脂、ゴム、ワックス、セルロースエステル及びエーテル用混合剤)、ポリカーボネートの反応溶剤、冷媒、ラッカー用、織物及び皮革、香料の抽出、分析用、リノリウム、インキであるとされている¹⁵⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

環境基準 (大気、水質、土壌) 及び水道水質基準が設定されている。

2. 暴露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には一般環境等からの暴露を評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

ジクロロメタンは化学物質排出把握管理促進法（化管法）の第一種指定化学物質である。同法に基づき集計された平成 13 年度の届出排出量・移動量及び届出外排出量を表 2.1 に示す。

表 2.1 平成 13 年度 PRTR データによる排出量及び移動量

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）			
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出 排出量	届出外 排出量	合計	
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	事業所外	対象業種	非対象業種	家庭	移動体				
全排出・移動量	27116294	19339	39	0	998	10032359	56633845					27135672	56633845	83769517

業種別届出量(割合)

化学工業	4387393 (16.2%)	3885 (20.1%)	2 (5.1%)	0	359 (36%)	3346947 (33.4%)
輸送用機械器具製造業	3839864 (14.2%)	31 (0.2%)	0	0	0	630093 (6.3%)
金属製品製造業	3697220 (13.6%)	71 (0.4%)	0	0	5 (0.5%)	621743 (6.2%)
プラスチック製品製造業	2895393 (10.7%)	16 (0.1%)	0	0	100 (10%)	689336 (6.9%)
電気機械器具製造業	2476966 (9.1%)	7 (0.04%)	0	0	80 (8%)	399262 (4%)
木材・木製品製造業	1418902 (5.2%)	0	0	0	0	56786 (0.6%)
その他の製造業	1396074 (5.1%)	18 (0.09%)	37 (94.9%)	0	8 (0.8%)	259670 (2.6%)
医薬品製造業	1337421 (4.9%)	4277 (22.1%)	0	0	345 (34.6%)	2653190 (26.4%)
下水道業	0	10674 (55.2%)	0	0	0	0

総排出量の構成比 (%)	
届出	届出外
32	68

本物質の平成 13 年度における環境中への総排出量は、83,770 t と報告されており、そのうち届出排出量は 27,136 t で全体の 32% であった。届出排出量のうち 27,116 t が大気へ、19 t が公共用水域へ、0.04 t が土壌へ排出されるとしており、大気への排出量が多い。そのほか下水道への移動量が 1 t 届け出られている。届出排出量の主な排出源は、大気への排出が多い業種は化学工業（16.2%）、輸送用機械器具製造業（14.2%）、金属製品製造業（13.6%）等であり、公共用水域への排出が多い業種は下水道業（55.2%）、医薬品製造業（22.1%）及び化学工業（20.1%）であり、土壌への排出が多い業種はその他の製造業（94.9%）であった。

表 2.1 に示したように PRTR 公表データにおいて届出排出量は媒体別に報告され、その集計結果が公表されているが、届出外排出量の推定は媒体別には行われていない。別途行われている届出外排出量の媒体別配分の推定結果¹⁾と届出排出量を媒体別に合計したものを表 2.2 に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

		推定排出量(kg)
大 気		83,709,700
水 域		59,788
土 壌		39

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合を PRTR データ活用環境リスク評価支援システム（改良版）を用いて予測した²⁾。予測の対象地域は、平成 13 年度環境中への推定排出量が最大であった大阪府（大気への排出量 8,444 t、水域への排出量 9 t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

		分配割合 (%)
大 気		94.9
水 域		5.1
土 壌		0.0
底 質		0.0

(注) 環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。各媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4 に示す。

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体		幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値 ¹⁾	検出率	調査 地域	測定年	文献
一般環境大気	μg/m ³	1.66	2.92	0.16 ²⁾	190	— ³⁾	348/351	全国	2002～2003	3
		1.9	3.0	<0.17	20	0.0003～ 1.35	303/307	全国	2001～2002	4
		2.1	3.1	0.092 ²⁾	17	— ³⁾	275/276	全国	2000～2001	5
室内空気	μg/m ³	— ²⁾	7.5	0.4	154.0	— ³⁾	— ^{3)/180}	全国	1997	6
		0.43	0.55	0.212	1.17	0.02	8/8	仙台市	1998	7
食物	μg/g	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.05	0/45	全国	1999	8 ⁶⁾
飲料水	μg/L	<20	<20	<1	<20 ⁴⁾	1～20	146/5433	全国	2002～2003	9 ⁷⁾
		<20	<20	<1	<20 ⁵⁾	1～20	103/5469	全国	2001～2002	10 ⁷⁾
		<20	<20	<1	<20 ⁴⁾	1～20	71/5294	全国	2000～2001	11 ⁷⁾
地下水	μg/L	<20	<20	<0.2	35	0.2～20	15/4572	全国	2002～2003	12

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値 ¹⁾	検出率	調査 地域	測定年	文献
土壌	<20	<20	<0.1	41	0.1~20	17/4630	全国	2001~2002	13
	<5	<5	<0.1	15	0.1~5	20/4507	全国	2000~2001	14
公共用水域・淡水	<2	<2	<0.2	61	0.2~2	72/2980	全国	2002~2003	15
	<10	<10	<0.2	17	0.2~10	82/2946	全国	2001~2002	16
	<20	<20	<0.2	250	0.2~20	93/2968	全国	2000~2001	17
公共用水域・海水	<2	<2	<0.2	3	0.2~2	4/675	全国	2002~2003	15
	<2	<2	<0.2	4	0.2~2	8/687	全国	2001~2002	16
	<5	<5	<0.2	4	0.2~5	8/699	全国	2000~2001	17
底質(公共用水域・淡水)	<0.0004	<0.0004	<0.0004	<0.0004	0.0004	0/7	新潟	1995	18
底質(公共用水域・海水)	<0.0004	<0.0004	<0.0004	<0.0004	0.0004	0/1	新潟	1995	18

注：1) 検出下限値の欄において、斜体で示されている値は定量下限値として報告されている値を示す。

- 2) 検出下限値未満の値
- 3) 報告されていない。
- 4) 最大検出下限値以下の濃度として最大7μg/Lが検出されている。
- 5) 最大検出下限値以下の濃度として最大2μg/Lが検出されている。
- 6) 陰膳調査。
- 7) 水道水について測定。

(4) 人に対する暴露量の推定（一日暴露量の予測最大量）

空気（一般環境大気及び室内空気）、水（飲料水及び地下水）及び食物の実測値を用いて、人に対する暴露の推定を行った（表 2.5）。化学物質の人による一日暴露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15m³、2L 及び 2,000g と仮定し、体重を 50kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大気 一般環境大気	2.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度(2000~2001)	0.63 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	室内空気	7.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度(1997)(算術平均値)	2.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度(算術平均値)
	水質		
	飲料水	20 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満(2002~2003)	0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満
	地下水	20 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満(2001~2002)	0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満
	公共用水域・淡水	2 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満(2002~2003)	0.08 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満
	食 物 土 壤	0.05 $\mu\text{g}/\text{g}$ 未満(1999) データは得られなかった	2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満 データは得られなかった
最 大 値 等	大気 一般環境大気	190 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度(2002~2003)	57 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	室内空気	154 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度(1997)	46 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	水質		
	飲料水	20 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満(2002~2003) (7 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2002~2003)の報告がある)	0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満 (0.28 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度)
	地下水	41 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2001~2002)	1.64 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	公共用水域・淡水	61 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2002~2003)	2.44 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	食 物 土 壤	0.05 $\mu\text{g}/\text{g}$ 未満(1999) データは得られなかった	2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満 データは得られなかった

人の一日曝露量の集計結果を表 2.6 に示す。吸入曝露の一日曝露量の予測最大量は、一般環境大気の濃度に終日曝露されるという前提では 57 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度(濃度としては 190 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度)であり、室内空気の場合は 46 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (濃度としては 154 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)程度であった。

経口曝露による一日曝露量の予測最大量は、食物及び飲料水のデータから算出すると 2.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満であり、食物及び地下水のデータから算出すると 1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上 3.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満であった。なお、媒体別分配割合予測結果等から、本物質の土壌からの曝露量は少ないと推定される。

総曝露量を一般環境大気及び飲料水データから推定すると、一日曝露量の予測最大量は 57 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満であった。

表 2.6 人の一日暴露量

		平均暴露量 (μg/kg/day)	予測最大暴露量 (μg/kg/day)
大気	一般環境大気	0.63	57
	室内空気	2.3 (算術平均値)	46
水質	飲料水	<u>0.8</u>	<u>0.8</u>
	地下水	<u>0.8</u>	1.64
	公共用水域・淡水	<u>(0.08)</u>	(2.44)
食物		<u>2</u>	<u>2</u>
土壌			
経口暴露量合計 ^{注2)}	ケース 1	<u>2.8</u>	<u>2.8</u>
	ケース 2	<u>2.8</u>	1.64+ <u>2</u>
総暴露量 ^{注3)}		0.63+ <u>2.8</u>	57+ <u>2.8</u>

注：1) アンダーラインを付した値は、暴露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

2) 経口暴露量合計 (ケース 1) は、飲料水を摂取していると仮定して算出したもの。

経口暴露量合計 (ケース 2) は、地下水を摂取していると仮定して算出したもの。

3) 総暴露量は、吸入暴露として一般環境大気、経口暴露量としてケース 1 を用いて算定したものである。

4) () 内の数字は、経口暴露量合計の算出に用いていない。

(5) 水生生物に対する暴露の推定 (水質に係る予測環境中濃度 : PEC)

本物質の水生生物に対する暴露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度 (PEC) を設定すると、公共用水域の淡水域では 61μg/L 程度、同海水域では 4μg/L 程度となった。

表 2.7 公共用水域濃度

媒体	平均	最大値
水質		
公共用水域・淡水	2μg/L 未満(2002~2003)	61μg/L 程度(2002~2003)
公共用水域・海水	2μg/L 未満(2001~2002)	4μg/L 程度(2001~2002)

注) : 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。なお、本物質については既に大気環境基準が設定されていることから、吸入暴露経路の初期評価については対象外とした。

(1) 体内動態、代謝

ボランティアに本物質 180、350、530、710 mg/m³ を 7.5 時間吸入させた試験では、本物質は急速に肺から吸収され、血中濃度は用量に比例した関係を示して 4 時間後には平衡状態に達し、暴露終了後には速やかに排泄されて 7 時間後には 0.1 mg/L 未満となっており、吸入量の 70～75% が吸収されたものと見積もられた^{1,2)}。ボランティアに 2,650 mg/m³ を 1 時間吸入させた試験では、吸収量の 8～35% が脂肪組織に分布し、肥満度と体重に高い相関がみられた。また、脂肪組織の平均濃度は暴露の 1、4、22 時間後にそれぞれ 10.2、8.4、1.7 mg/kg で、徐々に血液中へ移行した³⁾。吸収暴露後の血中濃度の半減期は 40 分以内であり⁴⁾、主に未変化のままに呼気中に排泄されるが⁵⁾、労働者では代謝産物の一酸化炭素とヘモグロビンが結合したカルボキシヘモグロビン (COHb) の血中濃度の増加、尿中のギ酸濃度の増加がみられており^{1,6)}、COHb の半減期は約 5.3 時間であるが、100%酸素を吸入させると、60～90 分に短縮させることができる⁷⁾。

ヒトと同様に、実験動物でも肺^{4,8)}、消化管^{9,10)} から速やかに吸収され、血中濃度は暴露濃度に比例して増加し、数時間後には平衡状態に達する。この時、本物質は脳を含む全身に分布するが、脂肪組織では他の組織に比べて 7～8 倍高濃度であった¹¹⁾。暴露終了後には血中・組織中の濃度低下が始まるが、脂肪組織で最も低下が速く、逆に肝臓、腎臓で最も遅かった^{12,13)}。ラットに¹⁴Cでラベルした本物質 180、1,800、53,000 mg/m³ を 6 時間吸入させた試験では、呼気中の 5、30、55% が未変化のままに、暴露濃度の増加とともに未変化体の排泄割合は増加したが、放射活性の 58%、71%、79% が CO+CO₂ として呼気中に排泄され、尿中へは 7.2～8.9%、糞中へは 1.9～2.3% であった⁸⁾。また、ラットに¹⁴Cでラベルして 1、50 mg/kg を経口投与した試験でも、それぞれ呼気中の 12、72% が未変化のままであったが、48 時間内の排泄量のうち、78～90% が呼気中の CO+CO₂、2～5% が尿中、1% が糞中への排泄であった¹³⁾。マウスに 100 mg/kg を経口投与した試験では、96 時間で投与量の 40% が未変化のままに呼気中に排泄された¹⁴⁾。

本物質の代謝経路には、チトクローム P-450 を介した経路 (CYP 経路) とグルタチオン抱合による経路 (GST 経路) の存在が知られている。CYP 経路ではジクロロメタノール、塩化ホルミル、ギ酸の中間代謝産物を経て CO、CO₂ となり、CO はヘモグロビンと結合して COHb となる。また、GST 経路ではグルタチオンとの抱合によって S-クロロメチルグルタチオンとなり、ホルムアルデヒド、ギ酸を経て CO₂ に代謝される^{15,16,17)}。CYP 経路は齧歯類とヒトで質・量的に同じで、およそ 1,800 mg/m³ の暴露濃度で代謝作用が飽和し、これを超える分は CYP 経路では代謝されない¹⁸⁾。一方、GST 経路はより高濃度暴露での代謝に関与するが、代謝活性には明らかな種差があり、マウスの活性はラットよりも 1 桁以上高く、ラットの活性はヒトよりも高い¹⁹⁾。この原因として GSTT1 遺伝子多型による GSTT1-1 酵素活性の差が考えられており^{20,21)}、高濃度の暴露条件で実施される発がん試験の結果に影響を与えている。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性²²⁾

表 3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	1,600 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	52,000 mg/m ³
マウス	経口	LD ₅₀	873 mg/kg
マウス	吸入	LC ₅₀	14,400 ppm [50,100 mg/m ³] (7hr)
モルモット	吸入	LCLo	5,000 ppm [17,400 mg/m ³] (2hr)
ウサギ	経口	LDLo	1,900 mg/kg
ウサギ	吸入	LCLo	10,000 ppm [34,800 mg/m ³] (7hr)
イヌ	経口	LDLo	3,000 mg/kg
イヌ	吸入	LCLo	14,108 ppm [49,100 mg/m ³] (7hr)
ネコ	吸入	LCLo	43,400 mg/m ³ (4.5hr)

注：() 内の時間は暴露時間を示す。

本物質の暴露による主な症状は麻酔作用であり、ヒトでは 20,000 ppm (約 69,600 mg/m³) 30 分の暴露によって麻酔される。過去には麻酔剤として使用されていたこともあり、暴露が増すにつれて、吐き気、眩暈、手足の知覚異常、昏睡ないし酩酊状態となり、意識喪失を起こして死亡することもある²³⁾。ヒトの LDLo として 357 mg/kg、TCLo として 8 時間暴露で 500 ppm (約 1,740 mg/m³) という報告がある²²⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 85 匹を 1 群とし、雄に 0、6、52、125、235 mg/kg/day、雌に 0、6、58、136、263 mg/kg を 2 年間飲水投与した結果、雄の 125 mg/kg/day 以上の群及び雌の 136 mg/kg/day 以上の群で体重増加の抑制、飲水量及び摂餌量の減少に有意差を認めた。また、雄の 52 mg/kg/day 以上の群及び雌の 58 mg/kg/day 以上の群で肝組織の変性（変異細胞巣、脂肪変性）の発生率の増加を認めた²⁴⁾。この結果から、NOAEL は 6 mg/kg/day であった。

イ) B6C3F₁ マウス雄 100～200 匹、雌 50～100 匹を 1 群とし、雄に 0、61、124、177、234 mg/kg/day、雌に 0、59、118、172、238 mg/kg/day を 2 年間飲水投与した結果、体重、飲水量、生残率、臨床及び血液検査等に影響を認めなかった。雄の 234 mg/kg/day 群及び雌の 238 mg/kg/day 群で肝臓にオイルレッド O 陽性反応の増加、一過性の白血球増加、雄で肝細胞の増殖によるわずかな隆起を認めた²⁵⁾。この結果から、NOEL は 175 mg/kg/day (雌雄の平均値) であった。

ウ) Fischer 344 ラット雌雄各 20 匹を 1 群とし、雄に 0、166、420、1,200 mg/kg/day、雌に 0、209、607、1,469 mg/kg を 90 日間飲水投与した結果、雄の 420 mg/kg/day 以上の群及び雌の 607 mg/kg/day 以上の群で軽度な体重減少がみられ、雄の 1,200 mg/kg/day 群及び雌の 1,469 mg/kg/day 群の肝臓で小葉中心性の壊死、肉芽腫性の病巣、セロイドまたはリポフスチンの沈着、細胞質内好酸性小体を認め、607 mg/kg/day 群の雌数匹にもみられた。また、雄の 166 mg/kg/day 以上の群及び雌の 209 mg/kg/day 以上の群で用量に依存した肝細胞の空胞化の発

生を認めた²⁶⁾。この結果から、LOAELは雄で166 mg/kg/day、雌で209 mg/kg/dayであった。

③ 生殖・発生毒性

ア) Wistar ラット雌7匹を1群とし、0、0.04、0.4、4.0%の濃度となるように餌に混ぜ、妊娠0日目から20日目まで投与(0、20、200、2,100 mg/kg/day程度に相当)した結果、4%群の母ラットで有意な体重の減少を認め、0.4%群の胎仔で体重の減少がみられたが、着床や吸収胚の数に影響はなかった。また、胎仔に外表系、骨格系、内臓系の奇形の出現はなく、骨化遅延や腎盤拡張の発生率にも変化はみられなかった²⁷⁾。

イ) 妊娠10日目のSprague-Dawley ラットの胎仔を種々の濃度で40時間培養した結果、6.54 μmol/mLで影響がみられ、3.46 μmol/mLでは影響を認めなかった。一方、ヒトの中毒死亡例では、本物質の血中濃度は3.5~7.1 μmol/mLの範囲にあったことから、ラットの培養胎仔で影響のみられた濃度はヒトでの致死あるいは致死に近い暴露レベルに相当する。このため、ヒトで生殖毒性が問題となることはほとんどないものと考えられる²⁸⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 主に本物質とメタノールを含むペイント除去剤約300 mLを飲んだ後に意識不明、チアノーゼの状態で見られた56才の女性では、約1時間後の血中COHb濃度は9%であり、その後2.5~12%の状態が2日間続いた後に1%以下になった。女性は14時間後には意識を回復したが、進行性腎不全、肺炎、脾臓炎、消化管出血及び敗血症により25日後に死亡した。死因はCOHbよりもむしろペイント除去剤の腐食性によると考えられた²⁹⁾。

イ) 本物質の暴露を受け、中枢神経機能障害で通院していた34人の労働者のうち8人(年齢20~47才、暴露期間0.4~2.9年)が睾丸、副睾丸、前立腺の痛みを訴え、不妊状態にあった。このうち、精液採取に協力した4人では明らかに精子数、運動精子数が少なく、精子奇形率も高かった。具体的な暴露濃度は不明であったが、本物質の入ったバケツに手を浸け、部品にかけて拭き取る作業に従事していた³⁰⁾。

ウ) 航空機の塗装やその剥離、修理等の作業に22年以上従事していた退職労働者25人(対照群21人)を対象とした調査では、本物質の暴露濃度は塗料剥離作業で平均780 mg/m³、非剥離作業で平均350 mg/m³であったが、対照群と比べて注意力、記憶力に微妙な相違があった以外には、自覚症状、神経行動検査、心理検査などに違いはみられず、正常範囲にあった^{31,32)}といった吸入暴露の知見については他にもあったが、経口暴露に関する疫学調査の結果は得られなかった。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がん性の評価

国際的に主要な機関による本物質の発がん性の評価については、表3.2に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による対象物質の発がん性評価一覧

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (1999 年)	2B ヒトに対して発がん性があるかもしれない。
EU	EU (1993 年)	3 ヒトに対する発がん性が懸念されるが、それについて評価を行うための有効な情報が十分ではない物質。
USA	EPA (1995 年)	B2 動物での発がん性の十分な証拠に基づき、恐らくヒト発がん性物質。
	ACGIH (1996 年)	A3 動物に対して発がん性が確認されたが、ヒトへの関連性は不明な物質。
	NTP (2002 年)	— 合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質。
日本	日本産業衛生学会 (1999 年)	2B 人間に対して恐らく発がん性があると考えられる物質のうち、証拠が比較的十分でない物質。
ドイツ	DFG (2000 年)	3A ヒトの発がん性物質として証拠は不十分であるが、現行の許容濃度未満では発がん性が問題とされないと考えられる物質の候補。

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、ネズミチフス菌及び大腸菌で代謝活性化系の有無に係わらず遺伝子突然変異を誘発し^{33,34)}、チャイニーズハムスター肺細胞(V79)では代謝活性化系の非存在下で遺伝子突然変異及びDNA傷害を誘発しなかったが、姉妹染色分体交換頻度のわずかな増加を認め³⁵⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)では代謝活性化系の存在下で遺伝子突然変異を誘発した報告が1例あるが³⁶⁾、姉妹染色分体交換は誘発しなかった^{37,38)}。マウスリンパ腫細胞(L5178Y)の遺伝子突然変異は不明瞭な結果であった³⁹⁾。GSTT1 遺伝子機能性のマウス肝細胞でDNA-タンパク質間架橋形成を誘発したが、ラット、シリアンハムスター、ヒトのGSTT1 遺伝子機能性肝細胞では誘発しなかった⁴⁰⁾。

in vivo 試験系では、マウスに6,940 mg/m³を12週間、27,800 mg/m³を2週間吸入させた結果、肺細胞で姉妹染色分体交換、末梢血赤血球で弱い小核誘発を認めたが⁴¹⁾、マウスへの経口、腹腔あるいは皮下投与では骨髄細胞で姉妹染色分体交換、小核及び染色体異常を誘発しなかった^{41,42,43)}。また、マウスの肝臓、肺でDNA傷害を誘発したが、ラット、ハムスターの肝臓及び肺では誘発されず^{44,45)}、ショウジョウバエでは伴性劣性致死突然変異を誘発しなかった^{46,47)}。

なお、本物質の発がん性はGSTT1-1が関与するGST代謝経路の中間代謝物(ホルムアルデヒド及びグルタチオン抱合体)によることがチャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)にマウス肝画分を添加する実験で示唆されており、ホルムアルデヒドはDNA-タンパク質間架橋を、グルタチオン抱合体はDNA鎖切断を誘発した^{36,45,48)}。GSTT1-1の酵素活性には種差があり、ヒトの酵素活性はマウス、ラットに比べて低い²¹⁾、GSTT1遺伝子が欠損していない限りは遺伝子傷害性の可能性がないとはいえない⁴⁰⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各50~85匹を1群とし、雄に0、6、52、125、235 mg/kg/day、雌

に0、6、58、136、263 mg/kg/day を2年間飲水投与した結果、雌の58 mg/kg/day 群及び263 mg/kg/day 群で肝細胞がん及び腫瘍性結節の発生率に有意な増加を認めたと、これらの発生率は過去に同系統のラットでみられた自然発生率の範囲に収まるもので、雄では肝臓腫瘍の発生率に有意な増加はなかった²⁴⁾。この結果から、235 mg/kg/day が発がん性のボーダーラインと考えられるとしたU.S.EPAの見解をWHO飲料水ガイドライン⁴⁹⁾は示している。

B6C3F₁マウス雌雄各50～200匹を1群とし、0、60、125、185、250 mg/kg/day を2年間飲水投与した結果、雄で肝細胞腺腫及びがんの発生率に用量に依存した有意な増加を認めたと、これらの発生率は過去に同系統のマウスでみられた自然発生率と同程度であった²⁵⁾。

B6C3F₁マウス雌雄各50匹を1群とし、0、6,940、13,900 mg/m³を2年間(6時間/日、5日/週)吸入させた結果、細気管支-肺胞移行部腺腫及びがん並びに肝細胞腺腫及びがんの発生率に用量に依存した増加を認め、6,940 mg/m³以上の群で発生率に有意差を認めた⁵⁰⁾。

U.S.EPAは上記B6C3F₁マウスの経口暴露及び吸入暴露の実験結果から得られた肝細胞腺腫及びがんの発生率(下表参照)に線形化多段階モデルを適用してスロープファクターをそれぞれ $1.2 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ 、 $2.6 \times 10^{-3} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ とした上で、これらを算術平均して求めた $7.5 \times 10^{-3} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ を最終的なスロープファクターとして設定している⁵¹⁾。

雄マウス：経口投与量mg/kg/day	0	60	125	185	250
肝細胞腺腫及びがん	24/125	51/200	30/100	31/99	35/125

雄マウス：暴露濃度 (ppm)	0	2,000	4,000
(経口換算値 mg/kg/day)	(0)	(1,582)	(3,162)
肝細胞腺腫及びがん	3/50	16/48	40/48

○ ヒトに関する発がん性の知見

本物質の吸入暴露による発がん性の知見としては、写真フィルム工場労働者の肺、肝臓、膵臓がん、化学繊維工場労働者の咽頭、肝臓がん等の疫学調査例が得られたが、いずれもがん死亡率に有意な増加はみられず^{52,53)}、経口暴露については同様の疫学調査例は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性に関する知見が得られており、発がん性については、実験動物で発がん性を示す証拠があり、ヒトに対しても発がん性があるかもしれないとされている。

非発がん影響については、中・長期毒性ア)のラットの試験から得られたNOAEL 6 mg/kg/day(肝臓の変異細胞巢、脂肪変性)が信頼性のある最も低用量の知見であると判断できる。発がん性については、ラットの2年間の飲水投与試験結果から、235 mg/kg/day が発がん性のボーダーラインと考えられるとされており、不確実性はあるものの同値を発がんの閾値と推定する。

安全側の評価を行う観点から、ここでは非発がん影響から得られた NOAEL 6 mg/kg/day を無毒性量等として採用する。

一方、発がん性について閾値なしを前提とする知見として、経口暴露の実験から求めた 1.2×10^{-2} (mg/kg/day)¹ と吸入暴露の実験結果を経口換算して求めた 2.6×10^{-3} (mg/kg/day)¹ とを算術平均して求めた 7.5×10^{-3} (mg/kg/day)¹ というスロープファクターが得られたが、わが国における大気及び水質の環境基準の設定時の考え方を踏まえ、現時点では採用しないこととした。

② リスク評価の結果

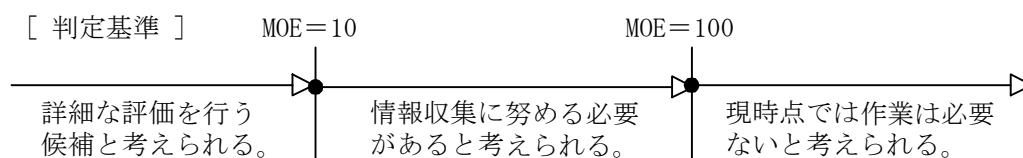
表 3.3 経口暴露による健康リスク (MOE の算定)

暴露経路・媒体		平均暴露量	予測最大暴露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水・ 食物	2.8 µg/kg/day 未満	2.8 µg/kg/day 未満	6 mg/kg/day	ラット	21 超
	地下水・ 食物	2.8 µg/kg/day 未満	1.6 µg/kg/day 以上 3.6 µg/kg/day 未満			17 超～ 38

経口暴露について、飲料水・食物を摂取する場合、平均暴露量、予測最大暴露量とも 2.8 µg/kg/day 未満であった。無毒性量等 6 mg/kg/day と予測最大暴露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮してさらに 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 21 超となる。

また、地下水・食物を摂取すると仮定した場合、平均暴露量は 2.8 µg/kg/day 未満、予測最大暴露量は 1.6 µg/kg/day 以上 3.6 µg/kg/day 未満となり、予測最大暴露量から求めた MOE は 17 超 38 以下となる。

従って、本物質の経口暴露による健康リスクについては、情報収集の必要があると考えられる。本物質は地下水及び公共用水域淡水から検出されており、地下水のみの摂取を前提とした場合も MOE は 38 となることから、これらの媒体中の存在状況について推移を見守る必要があると考えられる。また本物質は大気中への排出が多く、環境中ではほとんどが大気中に分配されると推定されており、水中における生物濃縮性は低いと考えられるため、環境に由来する食物経由の暴露量は少ないと推測される。食物中へは食品加工時の工程水からの移行や脱脂溶剤としての残留などが原因として推定されるとした知見⁵⁴⁾もあることから、食物への移行の可能性等に関する情報を収集した上で、検出下限値を見直した上で食物中の存在状況を把握する必要性について検討する必要があると考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

生態リスクの初期評価として、水生生物に対する化学物質の影響) についてのリスク評価を行った。

(1) 生態毒性の概要

本物質の水生生物に対する影響濃度に関する知見の収集を行い、その信頼性を確認したものについて生物群、毒性分類別に整理すると表 4.1 のとおりとなる。

表 4.1 生態毒性の概要

生物種	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント /影響内容	暴露期間 [日]	信頼性			Ref. No.
								a	b	c	
藻類	○		約 1,480,000	<i>Chlamydomonas angulosa</i>	緑藻類	EC ₅₀ PSE	3 時間		○		1)-5065
甲殻類	○		87,400	<i>Artemia salina</i>	アルテミア属	LC ₅₀ MOR	1		○		1)-18365
	○		108,500	<i>Palaemonetes pugio</i>	テナガエビ科	LC ₅₀ MOR	2	○			1)-3163
	○		220,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2		○		1)-5184
	○		909,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1		○		1)-13669
	○		1,045,000	<i>Artemia salina</i>	アルテミア属	LC ₅₀ MOR	1		○		1)-13669
	○		1,940,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	○			1)-16756
魚類		○	82,500	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	NOEC GRO	28	○			1)-12567
	○		97,000	<i>Fundulus heteroclitus</i>	マミチヨグ	LC ₅₀ MOR	2		○		1)-3163
	○		1,100,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	2			○	1)-12497
その他	○		17,780	<i>Rana catesbeiana</i>	ウシガエル	LC ₅₀ MOR	8	○			1)-6187
	○		>32,000	<i>Rana palustris</i>	アカガエル属	LC ₅₀ MOR	8		○		1)-6187
	○		>32,000	<i>Bufo woodhousei fowleri</i>	ヒキガエル属	LC ₅₀ MOR	7		○		1)-6187
	○		500,000	<i>Physa</i> sp.	サカマキガイ科	NR-LETH MOR	2			○	1)-3881

太字の毒性値は、PNEC 算出の際に参照した知見として本文で言及したもの、下線を付した毒性値は PNEC 算出の根拠として採用されたものを示す。

信頼性) a : 毒性値は信頼できる値である、b : ある程度信頼できる値である、c : 毒性値の信頼性は低いあるいは不明

エンドポイント) EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度、NR-LETH : 死亡率不明

影響内容) GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、PSE (Photosynthesis) : 光合成活性阻害

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて、信頼できる知見のうち生物群ごとに値の最も低いものを整理し、そのうち最も低い値に対して情報量に応じたアセスメント係数を適用することにより、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値については、藻類では *Chlamydomonas angulosa* に対する光合成活性阻害の 3 時間半数影響濃度 (EC₅₀) が約 1,480,000 μg/L、甲殻類では *Artemia salina* に対する 24 時間半数致死濃度 (LC₅₀) が 87,400 μg/L、魚類では *Fundulus heteroclitus* に対する 48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) が 97,000 μg/L、その他の生物ではウシガエル *Rana catesbeiana* に対する 8 日

間半数致死濃度 (LC₅₀) が 17,780 µg/L であった。急性毒性値について 3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) 及びその他の生物の信頼できる知見が得られたため、アセスメント係数として 100 を用いることとし、上記の毒性値のうちその他の生物を除いた最も低い値 (甲殻類の 87,400 µg/L) にこれを適用することにより、急性毒性値による PNEC として 870 µg/L が得られた。その他の生物も含めた場合の PNEC の参考値は 180 µg/L となる。

慢性毒性値については、魚類では *Pimephales promelas* に対する成長阻害の 28 日間無影響濃度 (NOEC) が 82,500 µg/L であった。慢性毒性について 1 生物群 (魚類) の信頼できる知見が得られたため、アセスメント係数として 100 を用いることとし、慢性毒性値による PNEC として 830 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、以上により求められた PNEC のうち低い値である、魚類の慢性毒性値をアセスメント係数 100 で除した 830 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

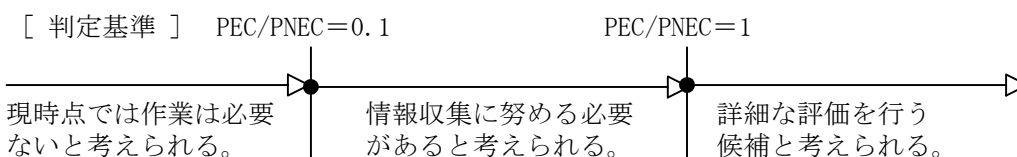
表 4.2 生態リスクの初期評価結果

媒体		平均濃度	最大値濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
水質	公共用水域・淡水域	2µg/L未満(2002~2003)	61µg/L程度(2002~2003)	830 (180)	0.07
	公共用水域・海水域	2µg/L未満(2001~2002)	4µg/L程度(2001~2002)	µg/L	0.005

注) : 1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3) PNEC での () 内の数値はその他の生物を考慮した場合の値。



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 2µg/L 未満であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 61 µg/L 程度、海水域で 4 µg/L 程度であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域では 0.07、海水域では 0.005 となるため、現時点では作業は必要ないと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 講談社サイエンティフィック (1985) : 有機化合物辞典.
- 2) LIDE, D.R., ed. (2002-2003) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 83rd ed., Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, p. 3-206.
- 3) HOWARD, P.H. and MEYLAN, W.M., ed. (1997) *Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals*, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers, p.53.
- 4) HANSCH, C., LEO, A., and HOEKMAN, D. (1995) *Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants*, Washington DC, ACS Professional Reference Book, p.3.
- 5) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) *Handbook of Aqueous Solubility Data*, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, p.6.
- 6) ARCHER, W.L. and STEVENS, V.L. (1977) Comparison of Chlorinated, Aliphatic, Aromatic, and Oxygenated Hydrocarbons as Solvents. *Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Dev.*, 16(4): 319-325.
- 7) 製品評価技術基盤機構、既存化学物質安全性点検データ、0021
- 8) TABAK, H.H., QUAVE, S.A., MASHNI, C.I., and BARTH, E.F. (1981) Biodegradability Studies with Organic Priority Pollutant Compounds. *J. Water Poll. Control Fed.*, 53(10): 1503-1518.
- 9) Gossett JM; Anaerobic Degradation of C1 and C2 Chlorinated Hydrocarbons. Air Force Eng Serv Cent, Eng Serv Lab. ESL-TR-85-38 p. 153 (1985). [Hazardous Substances Data Bank]
- 10) HOWARD, P.H., BOETHLING, R.S., JARVIS, W.F., MEYLAN, W.M., and MICHALENKO, E.M. ed. (1991) *Handbook of Environmental Degradation Rates*, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers, p.xiv.
- 11) DILLING, W.L., TEFERTILLER, N.B., and KALLOS, G.J. (1975) Evaporation Rates and Reactivities of Methylene Chloride, Chloroform, 1,1,1-Trichloroethane, Trichloroethylene, Tetrachloroethylene, and Other Chlorinated Compounds in Dilute Aqueous Solutions. *Environ. Sci. Technol.*, 9(9): 833-838.
- 12) 通産省公報 (1986.12.27)
- 13) 経済産業省 : 化学工業統計年報
- 14) 化学工業日報社 : 化学工業年鑑
- 15) 化学工業日報社(2003) : 14303 の化学商品

(2) 暴露評価

- 1) 環境省環境リスク評価室、(社)環境情報科学センター(2003) : PRTR データ活用環境リスク評価支援システム 2.0
- 2) (独) 国立環境研究所 (2004) : 平成 15 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書
- 3) 環境省環境管理局大気環境課 (2003) : 平成 14 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果
- 4) 環境省環境管理局大気環境課 (2002) : 平成 13 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果

- 5) 環境省環境管理局大気環境課 (2001) : 平成 12 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果
- 6) 厚生省生活衛生局企画課 (1999) : 居住環境中の揮発性有機化合物の全国実態調査について
- 7) 菅野 猛、稲垣 宏、手嶋章雄、亀田由香利、赤松哲也、玉川勝美、妹尾 孝、堀 昌義 (1999) : 空気中の揮発性有機化合物の経気道発がんリスクの推定 (第 2 報) - キャニスター・GC/MS 報による - , 仙台市衛生研究所報, 28 : 122-128.
- 8) (財) 日本食品分析センター : 平成 11 年度食事からの化学物質曝露量に関する調査報告書 (環境庁請負調査)
- 9) (社) 日本水道協会編 (2004) : 平成 14 年度水道統計 (水質編)
- 10) (社) 日本水道協会編 (2003) : 平成 13 年度水道統計 (水質編)
- 11) (社) 日本水道協会編 (2002) : 平成 12 年度水道統計 (水質編)
- 12) 環境省環境管理局水環境部 (2003) : 平成 14 年度地下水質測定結果
- 13) 環境省環境管理局水環境部 (2002) : 平成 13 年度地下水質測定結果
- 14) 環境省環境管理局水環境部 (2001) : 平成 12 年度地下水質測定結果
- 15) 環境省環境管理局水環境部 (2004) : 平成 14 年度公共用水域水質測定結果
- 16) 環境省環境管理局水環境部 (2003) : 平成 13 年度公共用水域水質測定結果
- 17) 環境省環境管理局水環境部 (2002) : 平成 12 年度公共用水域水質測定結果
- 18) K.Kawata, A.Tanabe, S.Saito, M.Sakai, A.Yasuhara: (1997) Screening of Volatile Organic Compounds in River Sediment, Bull. Environ. Contam. Toxicol. 58: 893-900.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) DiVincenzo, G.D. and C.J. Kaplan (1981): Uptake, metabolism and elimination of methylene chloride vapor by humans. Toxicol. Appl. Pharmacol. 59: 130-140.
- 2) DiVincenzo, G.D. and C.J. Kaplan (1981): Effect of exercise or smoking on the uptake, metabolism, and excretion of methylene chloride vapor. Toxicol. Appl. Pharmacol. 59: 141-148.
- 3) Engström, J. and R. Bjurström (1977): Exposure to methylene chloride: Content in subcutaneous adipose tissue. Scand. J. Work Environ. Health. 3: 215-224.
- 4) DiVincenzo, G.D., F.J. Yanno and B.D. Astill (1972): Human and canine exposure to methylene chloride vapor. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 33: 125-135.
- 5) Riley, E.C., D.W. Fassett and W.L. Sutton (1966): Methylene chloride vapour in expired air in human subjects. Am. Ind. Hyg. Assoc. 27: 341-348.
- 6) Kuzelova, M. and R. Vlasak (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 Czech).
- 7) Haddad, L.M. and J.F. Winchester (1990): Clinical management of poisoning and drug overdose. Second edition.: W.B. Saunders Company.
- 8) McKenna, M.J., J.A. Zempel and W.H. Braun (1982): The pharmacokinetics of inhaled methylene chloride in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 65: 1-10.

- 9) Angelo, M.J., A.B. Pritchard, D.R. Hawkins, A.R. Waller and A. Roberts (1986): The pharmacokinetics of dichloromethane. I. Disposition in B6C3F₁ mice following intravenous and oral administration. *Food. Chem. Toxicol.* 24: 965-974.
- 10) Angelo, M.J., A.B. Pritchard, D.R. Hawkins, A.R. Waller and A. Roberts (1986): The pharmacokinetics of dichloromethane. II. Disposition in Fischer 344 rats following intravenous and oral administration. *Food. Chem. Toxicol.* 24: 975-980.
- 11) Savolainen, H., P. Pfäffli, M. Tengen and H. Vainio (1977): Biochemical and behavioral effects of inhalation exposure to tetrachloroethylene and dichloromethane. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 36: 941-949.
- 12) Carlsson, A. and M. Hultengren (1975): Exposure to methylene chloride. III. Metabolism of ¹⁴C-labelled methylene chloride in rat. *Scand. J. Work Environ. Health.* 1: 104-108.
- 13) McKenna, M.J. and J.A. Zempel (1981): The dose-dependent metabolism of ¹⁴C-methylene chloride following oral administration to rat. *Food Cosmet. Toxicol.* 19: 73-78.
- 14) Yesair, D.W., D. Jacques, P. Schepspis and R.H. Liss (1977): Dose-related pharmacokinetics of ¹⁴C methylene chloride in mice. *Fed. Proc.* 36: 998.
- 15) Ahmed, A.E. and M.W. Anders (1978): Metabolism of dihalomethanes to formaldehyde and inorganic chloride II. Studies on the mechanism of the reaction. *Biochem. Pharmacol.* 27: 2021-2025.
- 16) Kubic, V.L. and M.W. Andera (1978): Metabolism of the dichloromethane to carbon monoxide III. Studies on the mechanism of the reaction. *Biochem. Pharmacol.* 27: 2349-2355.
- 17) Gargas, M.L., H.J. Clewell III and M.E. Anderson (1986): Metabolism of inhaled dihalomethanes *in vivo*: differentiation of kinetic constants for two independent pathways. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 82: 211-223.
- 18) IPCS (1996): Methylene chloride. *Environmental Health Criteria* 164.
- 19) 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.
- 20) Coles, B. and B. Ketterer (1990): The role of glutathione and glutathione transferases in chemical carcinogenesis. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 25: 47-70.
- 21) Thier, R., F.A. Wiebel, A. Hinkel, A. Burger, T. Brüning, K. Morgenroth, T. Senge, M. Wilhelm and T.G. Schulz (1998): Species differences in the glutathione transferase GSTT1-1 activity towards the model substrates methyl chloride and dichloromethane in liver and kidney. *Arch. Toxicol.* 72: 622-629.
- 22) U.S. National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 23) 後藤 稔, 池田正之, 原一郎編 (1994): 産業中毒便覧 (増補版), 医歯薬出版.
- 24) Serota, D.G., A.K. Thakur, B.M. Ulland, J.C. Kirschman, N.M. Brown, R.H. Coats and K. Morgareidge (1986): A two-year drinking-water study of dichloromethane in rodents. I. Rats. *Food Chem. Toxicol.* 24: 951-958.

- 25) Serota, D.G., A.K. Thakur, B.M. Ulland, J.C. Kirschman, N.M. Brown, R.H. Coots and K. Morgareidge (1986): A two-year drinking-water study of dichloromethane in rodents. II. Mice. *Food Chem. Toxicol.* 24: 959-963.
- 26) Kirschman, J.C., N.M. Brown, R.H. Coots and K. Morgareidge (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.
- 27) 西尾晃, 矢島純夫, 矢矧守, 佐々木幸良, 沢野芳範, 宮尾渉 (1984): ジクロロメタンのラットに対する催奇形性, 鹿大農学術報告. 34: 95-103.
- 28) Brown-Woodman, P.D., L.C. Hayes, F. Huq, C. Herlihy, K. Picker and W.S. Webster (1998): *In vitro* assessment of the effect of halogenated hydrocarbons: chloroform, dichloromethane, and dibromoethane on embryonic development of the rat. *Teratology.* 57: 321-33.
- 29) Hughes, N.J. and J.A. Tracey (1993): A case of methylene chloride (nitremans) poisoning, effects on carboxyhaemoglobin levels. *Hum. Exp. Toxicol.* 12: 159-160.
- 30) Kelly, M. (1988): Case reports of individuals with oligospermia and methylene chloride exposures. *Reprod. Toxicol.* 2: 13-17.
- 31) Becker, C.E. and A. Lash (1990): Study of neurological effects of chronic methylene chloride exposure in airline maintenance mechanics [abstract 7]. *Vet. Hum. Toxicol.* 32: 342.
- 32) Lash, A.A., C.E. Becker, Y. So and M. Shore (1991): Neurotoxic effects of methylene chloride: Are they long lasting in humans? *Br. J. Ind. Med.* 48: 418-426.
- 33) Jongen, W.M.F., G.M. Alink and J.H. Koeman (1978): Mutagenic effect of dichloromethane on *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 56: 245-248.
- 34) JETOC (1997): Mutagenicity Test Data of Existing Chemical Substances. 188-190.
- 35) Jongen, W.M.F., P.H.M. Lohman, M.J. Kottenhagen, G.M. Alink, F. Berends and J.H. Koeman (1981): Mutagenicity testing of dichloromethane in short-term mammalian test systems. *Mutat. Res.* 81: 203-213.
- 36) Graves, R.J. and T. Green (1996): Mouse liver glutathione S-transferase mediated metabolism of methylene chloride to mutagen in the CHO/HPRT assay. *Mutat. Res.* 367: 143-150.
- 37) Thilagar, A.K. and V. Kumaroo (1983): Induction of chromosome damage by methylene chloride in CHO cells. *Mutat. Res.* 116: 361-367.
- 38) Anderson, B.E., E. Zeiger, M.D. Shelby, M.A. Resnick, D.K. Gulati, J.L. Ivett and K.S. Loveday (1990): Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. *Environ. Mol. Mutag.* 16 (Suppl. 18): 55-137.
- 39) Myhr, B., D. McGregor, L. Bowers, C. Riach, A.G. Brown, I. Edwards, D. McBride, R. Martin and W.J. Caspary (1990): L5178Y mouse lymphoma cell mutation assay results with 41 compounds. *Environ. Mol. Mutag.* 16 (Suppl. 18): 138-167.
- 40) Casanova, M., D.A. Bell and H. Heck (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.

- 41) Allen, J., A. Kligerman, J. Campbell, B. Westbrook-Collins, G. Erexson, F. Kari and E. Zeiger (1990): Cytogenetic analyses of mice exposed to dichloromethane. *Environ. Mol. Mutag.* 15: 221-228.
- 42) Westbrook-Collins, B., J.W. Allen, Y. Sharief and J. Campbell (1990): Further evidence that dichloromethane does not induce chromosome damage. *J. Appl. Toxicol.* 10: 79-81.
- 43) Sheldon, T., C.R. Richardson and B.M. Elliott (1987): Inactivity of methylene chloride in the mouse bone marrow micronucleus assay. *Mutagenesis.* 2: 57-59.
- 44) Casanova, M., R.B. Conolly and H.d'A Heck (1996): DNA-protein cross-links (DPX) and cell proliferation in B6C3F₁ mice but not Syrian golden hamsters exposed to dichloromethane: pharmacokinetics and risk assessment with DPX as dosimeter. *Fundam. Appl. Toxicol.* 31: 103-116.
- 45) Graves R.J, C. Coutts and T. Green (1995): Methylene chloride-induced DNA damage: an interspecies comparison. *Carcinogenesis.* 16: 1919-1926.
- 46) Gocke, E., M-T. King, K. Eckhardt and D. Wild (1981): Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. *Mutat. Res.* 90: 91-109.
- 47) Kramers, P.G., H.C. Mout, B. Bissumbhar and CR. Mulder (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.
- 48) Graves R.J, C. Coutts, H. Eyton-Jones and T. Green (1994): Relationship between hepatic DNA damage and methylene chloride-induced hepatocarcinogenesis in B6C3F₁ mice. *Carcinogenesis.* 15: 991-996.
- 49) WHO/Guidelines for Drinking Water Quality . Second Edition. Vol.2. (1996): Dichloromethane. 396-404.
- 50) NTP (1986): Toxicology and Carcinogenesis Studies of Dichloromethane (Methylene Chloride) (CAS No. 75-09-2) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Inhalation Studies). TR-306.
- 51) U.S.EPA (1995): IRIS (Integrated Risk Information System). No.0070: Dichloromethane.
- 52) Hearne, F.T., J.W. Pifer and F. Grose (1990): Absence of adverse mortality effects in workers exposed to methylene chloride: an update. *J. Occup. Med.* 32: 234-240.
- 53) Lanes, S.F., K.J. Rothman, N.A. Dreyer and K.J. Soden (1993): Mortality update of cellulose fiber production workers. *Scand. J. Work Environ. Health.* 19: 426-428.
- 54) Heikes, D.L. (1990): Environmental contaminants in table-ready foods from the total diet program of the Food and Drug Administration. *Adv. Environ. Sci. Tech.* 23: 31-57 .

(4) 生態リスクの初期評価

1)- U.S.EPA 「AQUIRE」

3163 : Burton, D.T., and D.J. Fisher (1990) : Acute Toxicity of Cadmium, Copper, Zinc, Ammonia, 3,3'-Dichlorobenzidine, 2,6-Dichloro-4-nitroaniline, Methylene Chloride, and 2,4,6-Trichlorophenol. *Bull.Environ.Contam.Toxicol.* 44(5):776-783.

- 3881 : Merlin, G., H. Thiebaud, G. Blake, S. Sembiring, and J. Alary (1992) : Mesocosms' and Microcosms' Utilization for the Ecotoxicity Evaluation of Dichloromethane, A Chlorinated Solvent. *Chemosphere* 24(1):37-50.
- 5065 : Hutchinson, T.C., J.A. Hellebust, D. Tam, D. MacKay, R.A. Mascarenhas, and W.Y. Shiu (1980) : The Correlation of the Toxicity to Algae of Hydrocarbons and Halogenated Hydrocarbons with Their Physical-Chemical Properties. *Environ.Sci.Res.* 16:577-586.
- 5184 : LeBlanc, G.A. (1980) : Acute Toxicity of Priority Pollutants to Water Flea (*Daphnia magna*). *Bull.Environ.Contam.Toxicol.* 24(5):684-691.
- 6187 : Birge, W.J., J.A. Black, and R.A. Kuehne (1980) : Effects of Organic Compounds on Amphibian Reproduction. Res.Rep.No.121, Water Resourc.Res.Inst., University of Kentucky, Lexington, KY:39 p.(U.S.NTIS PB80-147523).
- 12497 : Tsuji, S., Y. Tonogai, Y. Ito, and S. Kanoh (1986) : The Influence of Rearing Temperatures on the Toxicity of Various Environmental Pollutants for Killifish (*Oryzias latipes*). *J. Hyg. Chem. /Eisei Kagaku* 32(1):46-53.
- 12567 : Dill, D.C., P.G. Murphy, and M.A. Mayes (1987) : Toxicity of Methylene Chloride to Life Stages of the Fathead Minnow, *Pimephales promelas* Rafinesque. *Bull.Environ.Contam.Toxicol.* 39(5):869-876.
- 13669 : Calleja, M.C., G. Persoone, and P. Geladi (1994) : Comparative Acute Toxicity of the First 50 Multicentre Evaluation of In Vitro Cytotoxicity Chemicals to Aquatic Non-Vertebrates. *Arch. Environ.Contam.Toxicol.* 26(1):69-78.
- 16756 : Lilius, H., B. Isomaa, and T. Holmstrom (1994) : A Comparison of the Toxicity of 50 Reference Chemicals to Freshly Isolated Rainbow Trout Hepatocytes and *Daphnia magna*. *Aquat.Toxicol.* 30:47-60.
- 18365 : Sanchez-Fortun, S., F. Sanz, A. Santa-Maria, J.M. Ros, M.L. De Vicente, M.T. Encinas, and E. Vinagre... (1997) : Acute Sensitivity of Three Age Classes of *Artemia salina* Larvae to Seven Chlorinated Solvents. *Bull.Environ.Contam.Toxicol.* 59:445-451.