

今後の有害大気汚染物質対策のあり方について (第十二次報告)

(塩化メチル及びアセトアルデヒドの健康リスク評価について並び
に「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」
(改定版))

中央環境審議会大気・騒音振動部会
有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会

令和2年3月

目次

塩化メチルに係る健康リスク評価について・・・・・・・・・・・・・・・・	1
アセトアルデヒドに係る健康リスク評価について・・・・・・・・・・	54
「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」(改定版)・・・	95

塩化メチルに係る健康リスク評価について

目次

1. 物質に関する基本的事項.....	1
1.1 塩化メチルの物理化学的性質.....	1
1.2 代謝及び体内動態.....	1
1.2.1 吸収.....	1
1.2.2 分布.....	2
1.2.3 代謝.....	3
1.2.4 排泄.....	3
1.3 種間差・種内差（個体差）について.....	4
2. 有害性評価.....	6
2.1 発がん性及び遺伝子障害性（変異原性）.....	6
2.1.1 定性評価.....	6
2.1.2 定量評価.....	14
2.2 発がん性以外の有害性.....	14
2.2.1 定性評価.....	14
2.2.2 定量評価.....	35
3. 曝露評価.....	37
3.1 塩化メチルの用途・使用実態.....	37
3.2 大気中の塩化メチルの起源と環境中での挙動.....	37
3.3 大気モニタリング.....	39
3.4 固定発生源周辺.....	40
3.5 塩化メチルの曝露評価.....	41
4. 総合評価.....	42
4.1 代謝及び体内動態について.....	42
4.2 種間差・種内差（個体差）について.....	42
4.3 発がん性について.....	42
4.4 発がん性以外の有害性について.....	43
4.5 量－反応関係の評価について.....	43
4.6 曝露評価について.....	44
5. 指針値の提案について.....	45
5.1 発がん性以外の有害性に係る評価値の算出について.....	45
5.2 指針値の提案について.....	46
文 献.....	47

1. 物質に関する基本的事項

1.1 塩化メチルの物理化学的性質

塩化メチルは室温では無色のガスである。塩化メチルは非常に高い蒸気圧と水への易溶解性を有する。ヘンリー則定数が大きいことから、表層水からの蒸発が大きいと考えられている。またオクタノール/水分配係数が小さいことから、生物への蓄積性は小さく、土壌や底質中にも多くは存在しないものと考えられる（WHO 2001）。オクタノール/水分配係数から生物濃縮係数は2.98～3.16と推算されており（OECD 2002）、生物濃縮性は低いと考えられる。これらのことから、塩化メチルは主に大気中に存在すると考えられる。塩化メチルの主な物理化学的性質は表1のとおりである。

塩化メチルは対流圏大気中では主にヒドロキシラジカルとの化学反応で分解され、大気中での寿命は1～3年とされているが（WHO 2001）、大気中の半減期として～40年（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$ 分子/cm³ と仮定して計算）としたものもある（環境省 2004）。

表 1 塩化メチルの物理化学的性質（WHO（2001）、OECD（2002）、環境省（2004）から引用）

分子量	: 50.49
密度	: 0.920 g/cm ³ (20℃)、0.911g/cm ³ (25℃) (液体)、1.74～2.3g/L (0℃、101.3 kPa) (気体)
融点	: -97～-97.7℃
沸点	: -23.73～-24.22℃
蒸気圧	: 約 480～510 kPa (20℃)、573～575 kPa (25℃)
溶解性	: 水に易溶 (4.579～7.250 g/L (25℃)、4.800～5.325 g/L (25℃))、液状では一般の有機溶剤と混じり合う。
オクタノール/水分配係数	: $\log Pow = 0.91$ (25℃)
換算係数	: 1 ppm = 2.064 mg/m ³ 、1 mg/m ³ 0.4845 ppm (25℃、1,013 hPa)
ヘンリー則定数	: 4.15～6.05 kPa・m ³ /mol、 8.82×10^{-3} atm・m ³ /mol

1.2 代謝及び体内動態

代謝及び体内動態については、U.S.EPA（2001a）、ATSDR（1998）、WHO（2001）に概要がまとめられているため、それらを参照して以下に主要な知見を示した。

1.2.1 吸収

塩化メチルのヒトの主な曝露経路は吸入曝露である。ヒトの研究では、塩化メチルは肺から迅速に吸収され、血中で急速に平衡に達する（Putz-Andersonら 1981a; Nolanら 1985）。

男女の志願者（男女別人数が不明）に塩化メチル100 ppm（8人）又は200 ppm（24人）を3時間曝露させた結果、呼気終末における塩化メチルは曝露後1時間以内に平衡に達し、血中の塩化メチル濃度と非常に高い相関関係（ $r=0.85$ 、 $n=29$ 、 $p<0.01$ ）がみられた。塩化メチルの呼気終末における濃度及び血中濃度は、それぞれ100 ppm群で 36 ± 12 ppm、 7.7 ± 6.3 ppm、200 ppm群で 63 ± 23.6 ppm、 11.5 ± 2.3 ppmであった（Putz-Andersonら 1981a）。男性志願者6人（25～41歳）に、10 ppm（20.6 mg/m³）、50 ppm（103 mg/m³）を6時間曝露させた結果、曝露後1時間で呼気中及び血中の塩化メチル濃度が迅

速に平衡に達し、吸収速度は $1.4\sim 3.7\text{ }\mu\text{g/min/kg}$ と推定された。また、 10 ppm への曝露で、血液-空気分配係数は $2.12\sim 2.49$ とされた。呼気中及び血液中の塩化メチルの濃度は曝露濃度に比例していた。被験者2人は、残り4人と比べて呼気中の塩化メチル濃度が $1.5\sim 2$ 倍、血中濃度は3倍高かった。なお、血中の半減期は2人で90分、残り4人で50分であった (Nolanら 1985; Lofら 2000)。

塩化メチル50、 $1,000\text{ ppm}$ を雄のFischer344ラット (3匹/群) に6時間、雄のビーグル犬 (3匹/群) に3時間吸入させた結果、両種とも曝露後1時間以内に血液中の塩化メチル濃度が平衡に達し、血中濃度は曝露濃度に比例した (Landryら 1983a)。 $50、1,000\text{ ppm}$ の曝露についての血液-ガス濃度比は、ラットで1.8、1.9、イヌで1.5、1.8であった。フォローアップ研究で雄のFischer344ラットを50、 $1,000\text{ ppm}$ に曝露させた結果、どちらの曝露濃度でも曝露後1.5時間で平衡に達し、塩化メチルの取込み率は、50、 $1,000\text{ ppm}$ でそれぞれ0.20、 $3.27\text{ nmol/min/g-bw}$ であった (Landryら 1983b)。

1.2.2 分布

塩化メチルは揮発性が高く、迅速に代謝されることから、体内分布についてはヒト及び実験動物の研究でよく特徴づけられていない。

実験動物では、塩化メチルが吸収された後、体内の広範囲に分布することが示唆されている (Landryら 1983a)。

雄のFischer344ラットに ^{14}C でラベルした塩化メチル 500 ppm ($1,030\text{ mg/m}^3$) を6時間曝露させた結果、曝露直後に種々の組織に取り込まれた放射活性 (mmol/g-湿重量) は、肝臓で 4.13 ± 0.65 、腎臓で 3.43 ± 0.53 、腸で 2.42 ± 0.24 、精巣で 2.29 ± 0.19 、肺で 1.21 ± 0.25 、筋肉で 0.71 ± 0.05 、脳で 0.57 ± 0.08 であった。各種組織から回収された80%以上の放射活性は未結合のもので、残りは脂質、RNA、DNA及びタンパク質に分布した。生体高分子で放射能ラベルが検出されたことについては、塩化メチルの構造が単純であることと ^{14}C が体内に広く分布していることから、直接的なアルキル化が生体高分子への取り込みの原因となったというよりも、代謝による取り込み (1炭素プールに入ったこと) によると考えられた (Kornbrustら 1982)。

雄のFischer344ラット (6匹/群) に ^{14}C でラベルした塩化メチル0、50、225、600、 $1,000\text{ ppm}$ (0、103、464、1236、 $2,060\text{ mg/m}^3$) を6時間曝露させた結果、 ^{14}C の放射活性の高い組織は肝臓>腎臓>精巣であった (Landryら 1983a)。不揮発性の ^{14}C の放射活性の蓄積は曝露濃度と関連した。一方、抽出不可能な放射活性は 600 ppm 以上の群の肝臓、腎臓と $1,000\text{ ppm}$ 群の精巣で飽和したことが示された。この非線形性はおそらく代謝プロセス (塩化メチルが誘導した1炭素プールの要素を巨大分子に組み込むためのもの) の飽和を反映したものと考えられた。225 ppm以上の群で、肝臓、腎臓、精巣、精巣上体の非タンパク質性スルフヒドリル基 (NPSH) 量が濃度に依存して減少した。このことから、塩化メチルがこれらの組織に分布し、その後、グルタチオン (GSH) 抱合経路経由で代謝されたことが示唆された。

抄録のみの報告であるが、経胎盤で胎児の組織に塩化メチルが分布することが示唆される実験結果が報告されている (Bus 1980)。妊娠したFischer344ラットに $1,500\text{ ppm}$ の塩化メチルを妊娠19日に6時間曝露させ、曝露後0、2、4、8時間の母動物と胎児の組織におけるNPSH量を調べた。母動物の肝臓、腎臓のNPSH量は、曝露直後に対照群と比較して大きく減少し (肝臓、腎臓でそれぞれ対照群の14.9%、27.4%)、8時間で正常な値に戻った。胎盤のNPSH量も曝露直後に対照群の87.5%まで

低下したが、4時間以内に正常値に戻った。胎児では、肝臓と動物残体のNPSH量が曝露後2時間で最も低下し、それぞれ対照群の66.8%、71.0%となった。また、曝露後8時間で正常値に戻らず、それぞれ対照群の86.5%、92.6%であった。

1.2.3 代謝

哺乳動物の塩化メチルの主要な代謝経路を図1に示した。

実験動物及びヒトの研究から、*in vivo*において塩化メチルの代謝の主要な第一段階はグルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST) が介在するグルタチオン抱合の可能性がある、S-メチルグルタチオンが形成されることが示唆されている (van Doornら 1980)。S-メチルグルタチオンはさらに代謝されて、S-メチルシステインやメタンチオールとなる。S-メチルシステインは塩化メチルに曝露した労働者の尿から検出された (van Doornら 1980)。メタンチオールは神経毒性を有し、非常に低い濃度で脳中のチトクロム酸化酵素を阻害するので、メタンチオールが塩化メチルの中枢神経抑制作用や小脳顆粒層の萎縮などの毒性の原因物質と考えられている (Bus 1981)。メタンチオールはチトクロムP450 (CYP) によって代謝され、ホルムアルデヒド及びギ酸を生成し、その炭素原子は1炭素プールを通して生体高分子への取り込み又はCO₂形成に利用可能である (Heckら 1982; Jagerら 1988; KornbrustとBus 1983; Kornbrustら 1982)。グルタチオンは塩化メチルへの曝露によって減少することが知られている。雄のB6C3F1マウスによる塩化メチルの吸入実験で、肝、腎、脳のグルタチオンが塩化メチル濃度に依存して減少した。グルタチオンの減少は肝で最も著明であり、100 ppm (206 mg/m³) に6時間吸入曝露するとグルタチオンのレベルが45%低下し、2,500 ppm (5,160 mg/m³) ではグルタチオンの含量を対照レベルの2%に低下した (KornbrustとBus 1984)。

吸収された塩化メチルの大部分がグルタチオン抱合されるが、この代謝経路が飽和すると、チトクロムP450 2E1 (CYP2E1) による代謝により、ホルムアルデヒドが産生されることも示唆されている (Guengerichら 1991)。CYP2E1のレベルには個人間でばらつきがある (U.S.EPA 2001b)。グルタチオン抱合とは異なり、これらの濃度と塩化メチルの代謝速度との間には相関関係がない (Nolanら 1985; Stewartら 1980; van Doornら 1980)。雄のFischerラットを4,000、10,000 ppmに3時間曝露させた結果、血中でギ酸塩の蓄積はみられなかったが、10,000 ppmでは尿中でわずかな増加がみられた (KornbrustとBus 1982)。

1.2.4 排泄

数少ないヒトの知見及び実験動物の知見から、吸入された塩化メチルの大部分がCO₂として呼気中に排泄されることが示されている (Kornbrustら 1982; KornbrustとBus 1983; Landryら 1983a; Stewartら 1980)。¹⁴Cでラベルした塩化メチルを6時間吸入したラットでは、6.6%が未変化体として、45~50%がCO₂として呼気中に排泄された (Kornbrustら 1982; KornbrustとBus 1983)。

より少量の塩化メチルは尿中に排泄され、これらの代謝物は含硫化合物を含んでおり、最初のグルタチオン抱合体 (S-メチルグルタチオン) 由来と考えられた (U.S. EPA 2001b)。S-メチルシステインは職業曝露を受けたヒト及びラットの尿中で検出された (Landryら 1983a; van Doornら 1980)。

この他、ラットでは尿中でギ酸が検出されている (KornbrustとBus 1983)。

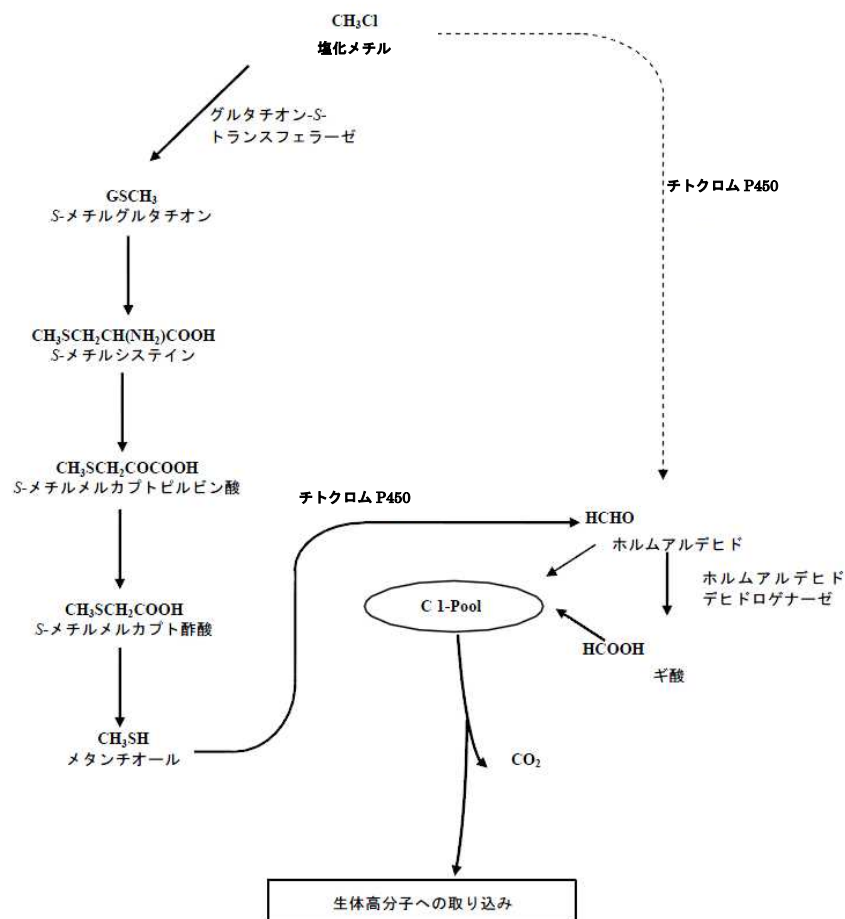


図 1 塩化メチルの代謝 (新エネルギー・産業技術総合開発機構, 化学物質評価研究機構, 製品評価技術基盤機構 2005)

1.3 種間差・種内差 (個体差) について

ヒトでは、グルタチオン抱合に関与するグルタチオンS-トランスフェラーゼ θ (GSTT1) 遺伝子多型による酵素活性の差によって、呼気、血液中の塩化メチル濃度や尿中代謝物の個人差があると考えられている (ColesとKetterer 1990)。Warholmら (1994) は、GSTT1遺伝子多型がヒトで3つの表現型、すなわち非抱合者 (GSTT1活性を欠く。non-conjugators、NC)、低抱合者 (GSTT1活性が低い。low conjugators、LC)、高抱合者 (GSTT1活性が高い。high conjugators、HC) の原因になっていると結論した。GSTT1遺伝子欠損の出現割合の人種的違いをみると、中国人 (64%) > 韓国人 (60%) > アフリカ系米国人 (22%) > 白人 (20%) > メキシコ系米国人 (10%) の順であった (Nelson 1995)。日本人では、北九州、名古屋、東京の各地の調査結果があり、GSTT1遺伝子欠損の出現割合はそれぞれ 44、43、51%であった (SaitouとIshida 2015)。

塩化メチルに対するGSTT1活性の種間差については、ヒト赤血球 (HC、LC、NCの3型) と実験動物の肝臓、腎臓の細胞質で比較した結果があり、次の順序で低下した (Thierら 1998)。雌マウス

(BC3F1) > 雄マウス (B6C3F1) > HC > ラット (Fischer 344) > LC > ハムスター (シリアン・ゴールデン) > NC。

塩化メチルに対する CYP2E1 の活性が性、系統及び種に特異的であることがラットとマウスの肝臓、腎臓で報告されている (Dekant ら 1995)。また、CYP2E1 のレベルには個人間でばらつきがあることが指摘されているが (U.S.EPA 2001b)、ヒト (成人) の肝臓標本では個人間で若干の差が示されたものの、CYP2E1 発現に関する遺伝子多型が存在することはなさそうであると報告されている (Gonzalez と Gelboin 1994)。また、ヒト (成人) の腎臓ミクロソーム、腎臓から単離された近位尿細管細胞では CYP2E1 活性は検出されなかった (Amet ら 1997; De Waziers ら 1990; Lasker ら 2000; Cummings ら 2000)。

2. 有害性評価

2.1 発がん性及び遺伝子障害性（変異原性）

2.1.1 定性評価

2.1.1.1 発がん性

塩化メチルについて、IARC (1999) では3（ヒトに対する発がん性について分類できない）、U.S.EPA (2001a) でグループD（ヒトの発がん性について分類できない物質）と分類されている。

＜発がんに関する疫学研究＞

発がん性に関する主要な疫学研究の概要は表2のとおりである。

塩化メチルを使用又は生産する工場の労働者を対象とした小規模のコホート研究（Ott ら 1985 ; Holmes ら 1986）があるが、これらの研究では、がんの明らかな過剰死亡は認められず、コホートサイズが小さいこと、複数の化学物質に曝露していることから塩化メチルへの曝露との関連性が明らかではないと考えられる。Olsen ら（1989）、Dow Corning Corporation（1992）についても、労働者が複数の化学物質に曝露しているため、塩化メチルへの曝露と発がんの関連性が明らかではない。

漁船の冷蔵庫から漏出した塩化メチル（中毒症状が現れる濃度レベル）による短期的な曝露を受けた船員の死亡及び発がんを長期間追跡した研究報告（Rafnsson と Gudmundsson 1997 ; Rafnsson と Kristbjornsdottir 2014）がある。Rafnsson と Gudmundsson（1997）は船員 24 人について 1965～1995 年まで、Rafnsson と Kristbjornsdottir（2014）は船員 27 人について塩化メチルの漏出事故が発生した 1963 年に遡り、2010 年まで追跡調査を行った。その結果、Rafnsson と Gudmundsson（1997）では発がんリスクの増加は認められなかったが、Rafnsson と Kristbjornsdottir（2014）では発がんのハザード比は全がんで 2.07（95% CI: 0.85～5.04）、腎臓がんで 9.35（95% CI: 1.28～68.24）であり、リスクの増加が認められた。

なお、これら 2 研究の対照群の選択方法は同じであり、塩化メチルに曝露した船員 1 人につき、対応する職種の船員登録簿（船長・航海士、機関士、甲板員）から年齢をマッチング（±2 歳）させて選んだ 5 人を対照群としている。著者らは曝露群と対照群の船員の職種を適合させることで、社会的階級や喫煙習慣、アルコール摂取、食事等の生活習慣因子の調整に対応したと述べているが（Rafnsson と Gudmundsson 1997 ; Rafnsson と Kristbjornsdottir 2014）、2 研究では曝露群と対照群の生活習慣因子の調整は明らかではない。さらに腎臓がんのリスク因子とされる肥満（Body Mass Index 等で把握）が考慮されていない。これらのことから、交絡因子の調整は不十分と考えられる。また、2 研究は塩化メチルの漏出事故による短期的な曝露（4 日間）の影響を追跡調査したものであり、人の発がん影響の検討に通常用いられるような長期曝露の影響を対象としたものではない。

以上のことから、塩化メチルへの曝露によるヒトの発がん性については、証拠が不十分と判断した。

表 2 ヒトの疫学に関する概要

Ott ら (1985) は、米国 (ペンシルベニア州、カリフォルニア州) の同じ会社の化学工場 で 1940～1969 年の間にオペレーティング部門で 1 年以上雇用された男性労働者 1,919 人を対象とし、1979 年まで追跡した疫学調査を行った。労働者は配置転換があるため、一人当たり 1.5 の部署 (作業) を経験しているが、226 人が塩化メタン類 (塩化メチル、ジクロロメタン) の製造 (クロロホルム、四塩化炭素、テトラクロロエチレンの製造も含まれる) に従事した経験があった。塩化メタン類の製造に従事した経験のある労働者について死亡率をみると、米国人人口と比較した場合には、全死因の標準化死亡比 (SMR) は 0.6 (95%CI:0.5～0.9, n=42)、悪性腫瘍の SMR は 0.7 (95%CI:0.3～1.3, n=9) であった (IARC 1999)。悪性腫瘍のうち、膀胱がんが 3 人 (期待値 0.9 人) おり、うち 2 人は従事年数が 5 年未満、残り 1 人が従事年数 6 年であった。なお、塩化メタン類等の曝露濃度は報告されていない。IARC (1999) は、労働者が複数の化学物質に曝露していること及び曝露濃度の情報の欠如から、塩化メチルの発がん性を検討するには本研究の有効性は限られるとした。なお、上記 SMR の計算値は IARC (1999) による。原著には SMR とその信頼区間の報告はなかった。
Holmes ら (1986) は、米国 (ルイジアナ州) のブチルゴム製造工場 で 1943～1978 年の間に 1 ヶ月以上雇用され、塩化メチルに曝露した可能性のある男性労働者 852 人 (白人 661 人、非白人 191 人) を対象とした疫学調査を行った。その結果、悪性腫瘍による死亡は 30 人 (白人 19 人、非白人 11 人) であった。米国男性人口と比較した悪性腫瘍がんの SMR は白人で 0.66 (95%信頼区間 (95%CI) :0.40～1.03)、非白人で 0.63 (95%CI:0.32～1.13)、悪性腫瘍のうち呼吸器系のがん (肺がんを含む) の SMR は、白人で 0.70 (95%CI:0.28～1.44)、非白人で 1.20 (95%CI:0.44～2.61) であり、悪性腫瘍及び呼吸器系のがんで SMR の有意な増加は認められなかった。また、白人労働者について、潜伏期間、曝露期間 (雇用期間) 及び曝露の程度 (労働者の職歴によって高、中、低度に分類) と悪性腫瘍による死亡との関連性を検討したが、SMR の有意な増加や曝露の程度に依存した増加はみられなかった。なお、全死亡についても白人及び非白人労働者で SMR の増加はなかった。労働者の喫煙習慣等の生活様式の情報は得られていない。
Olsen ら (1989) は、米国 (ルイジアナ州) の塩化メチル及びその他の化学物質を生産する化学工場 で 1956～1980 年までに 1 年間以上雇用された白人の男性労働者 2610 人 (平均年齢 26.2 歳、範囲 17～62 歳) を対象として、1980 年死亡率を調査した。その結果、労働者の全死亡、悪性腫瘍全体の死亡を年齢、性別、人種等を考慮して (生命表法の修正法)、米国、ルイジアナ州及び地域 (5 つの教区) の人口と比較した場合に SMR の有意な増加は認められなかった。悪性腫瘍のうち、白血病 (非白血病性白血病を含む) の死亡率について、米国、ルイジアナ州の人口と比較した場合には有意な増加は認められなかったが、地域 (5 つの教区) の人口と比較した場合には有意な増加が認められた (SMR 4.92、95%CI:1.01-14.37)。しかしながら、白血病による死亡がわずか 3 人であったこと、病理学的な情報 (白血病の種類) が得られなかったこと、3 人の工場での従業期間がそれぞれ 1.2、2.8、9.8 年であり、職種も異なっていたことから、著者らは白血病による死亡は恐らく業務とは関連していないと考えた。なお、本研究では塩化メチルの曝露の程度が評価されておらず、労働者は塩化メチル以外の複数の化学物質の曝露も受けていた。
Rafnsson と Gudmundsson (1997) は、アイスランドのトロール漁船における塩化メチル (冷蔵庫の冷媒) の漏出事故 (1963 年に発生) により 4 日間曝露した船員のうち 24 人 (オフィサー 6 人、甲板員 18 人) について、死亡と発がんを 1965～1995 年の期間、追跡調査した。なお、塩化メチルの曝露レベルは中毒症状が現れる濃度であるが、測定データ等は報告されていない。また、

漏出事故後、24 時間以内に死亡した甲板員 1 人、重度のうつ病を発症後に 18 ヶ月以内に自殺した甲板員 1 人、11 ヶ月後に自殺したオフィサー 1 人は調査対象に含まれていない。

対照群は、曝露した船員の職種（船長・航海士、機関士、甲板員）に応じて、3 種類の登録簿（船長・航海士登録、機関士登録、船員年金基金名簿）を使用し、ここから年齢（±2 歳）をマッチングさせ、曝露群 1 人につき 5 人を選んだ（計 120 人；オフィサーに分類 30 人、甲板員に分類 90 人）。なお、対照群の全員が 1963 年以前に船員又は漁業者として活動していた。著者らは、上記の対照群の選択過程において、社会的階級、年齢、船員や漁業者としての通常の曝露について調整したとしている。調査対象者の死亡、がん罹患は国家登録、死因登録、がん登録で把握された。曝露群と対照群を比較した結果、全がんの発生数は曝露群で 3 人（オフィサー 2 人、甲板員 1 人）、対照群で 12 人（オフィサー 3 人、甲板員 9 人）であり、より曝露を受けたと考えられている甲板員についてみると、率比（rate ratio）は全がん（1 人）で 0.6（95%CI:0.0~4.4）、肺がん（1 人）で 2.7（95%CI:0.1~52.6）であり、過剰発生は認められなかった。

Rafnsson と Kristbjornsdottir（2014）は、トロール漁船の船員のうち、冷蔵庫近くに居住区のあった甲板員が航海初日から中毒症状を示していたことから、追跡調査の開始を航海初日（1963 年 1 月 18 日）に遡り、2010 年まで死亡と発がんを調査した。曝露群は船員 27 人（オフィサー 7 人、甲板員 20 人。漏出事故後 24 時間以内の死亡者、18 ヶ月以内の自殺者を含む。）とした。対照群 135 人（オフィサーに分類 35 人、甲板員に分類 100 人）の選択方法、調査対象者の死亡、発がんの情報源は Rafnsson と Gudmundsson（1997）と同様である。

Kaplan-Meier 生存分析により生存率を曝露群と対照群とで比較した結果、対照群の生存率が高かった。また、Cox 比例ハザードモデルによって年齢、職種を調整した死亡、発がんのハザード比を算出した結果、全死亡（曝露群 20 人、対照群 75 人）のハザード比は 2.10（95% CI: 1.28~3.46）、発がんのハザード比は全がん（曝露群 6 人、対照群 28 人）で 2.07（95% CI: 0.85~5.04）、腎臓がん（曝露群 2 人、対照群 2 人）で 9.35（95% CI:1.28~68.24）であり、リスクの増加が認められた。

なお、これら 2 研究における生活習慣に係る交絡因子等の調整について、Rafnsson と Gudmundsson（1997）は対照群の選択過程において社会的階級、年齢、船員や漁業者としての通常の曝露について調整したと述べており、Rafnsson と Kristbjornsdottir（2014）は喫煙習慣、アルコール摂取、食事などの特定の生活習慣因子を調整している可能性はあると述べている。しかしながら、その一方で Rafnsson と Kristbjornsdottir（2014）はこれらの生活習慣因子について曝露群と対照群の類似度は分からないとも述べている。したがって、2 研究において、曝露群と対照群の生活習慣に係る因子の調整は明らかではない。

なお、2 研究では腎臓がんのリスク因子とされる肥満（Body Mass Index 等で把握）については考慮されていない。

Dow Corning Corporation（1992）は塩化メチルへの曝露のあるシリコン生産施設の労働者を対象として呼吸器がんの発生率について調査を行ったが、塩化メチルに曝露したグループにおいてがん患者数が少ないこと、がん患者及び対照群の喫煙率が高いことから、塩化メチルへの曝露と呼吸器系のがんの発生との関連について結論付けることができなかった。

<発がんに関する動物実験>

発がんに関する動物実験の概要は表 3 のとおりである。

CIIT (1981) の2年間吸入曝露試験では、1,000 ppm 群の雄マウスでのみ、腎臓腫瘍（腺腫、腺癌）の有意な増加が認められ、225 ppm 群の雄2匹でも腎臓腫瘍がみられた。雌マウス、ラット雌雄では腫瘍の増加はなかった。この結果について、U.S.EPA (2001b) は、雄マウスの腎臓腫瘍形成のメカニズムには腎臓での CYP2E1 発現が関与する可能性があること（塩化メチルが代謝されて発がん性のある中間体が形成される可能性）、ヒトの腎臓では CYP2E1 が検出されていないこと、げっ歯類1種の雄のみで、かつ単一の器官でのみ発生した腫瘍はヒトの発がんに関連しない可能性があることを挙げて、雄マウスで認められた腎臓腫瘍がヒトの発がんに関連しない可能性があるとしている。

厚生労働省、日本バイオアッセイ研究センター (1997) の2年間吸入曝露試験では、200 ppm 群の雌マウスで細気管支-肺胞上皮腺腫の増加、雄ラット雄で甲状腺の濾胞状腺腫と濾胞状腺癌を併せた発生率の増加がみられた。この結果について厚生労働省、日本バイオアッセイ研究センター (1997) は、マウスでは細気管支-肺胞上皮腺腫の増加が認められたものの悪性の肺腫瘍がみられなかったこと、ラットでは甲状腺の濾胞状腺腫、濾胞状腺癌の各腫瘍単独で発生率の増加がみられなかったことから、塩化メチルの発がん性を証明するための証拠としては不十分としている。

以上のことから、実験動物の発がん性については、証拠が不十分と判断される。

表 3 発がん性に関する動物実験（吸入曝露）の概要

CIIT (1981) は、B6C3F1 マウス、Fischer344 の雌雄各 117～120 匹を1群とし、0、50、225、1,000 ppm (0、103、464、2,060 mg/m³) を24ヵ月間（6時間/日、5日/週）吸入させた。マウスでは、雄の1,000 ppm 群で曝露後12～21ヵ月に腎臓の腫瘍の有意な増加が認められ、13匹において計17の腎臓腫瘍（8つの腎皮質腺腫、4つの腺癌、2つの乳頭状嚢胞腺腫、2つの管状嚢胞腺腫、1つの乳頭状嚢胞腺癌）であった。また、雄では225 ppm 群でも有意なものではないが、腎臓腺腫が2匹にみられた。著者らは、これらの腎臓腫瘍は塩化メチルへの曝露に関連するものと考えた。また、曝露後18～22ヵ月に、1,000 ppm 群の雄7匹及び雌1匹、225 ppm 群の雌雄各1匹に腎皮質の嚢胞が認められた。しかしながら、U.S.EPA (2001b) は、多くの慢性毒性試験に基づいて検討した結果、マウスでは腎嚢胞の自然発生率が高いと結論づけている。なお、Bolt と Gansewendt (1993) は雄マウスの喧嘩による性器の傷に由来する尿路の上行性感染が腫瘍発生に影響した可能性を指摘した。 なお、当該報告の概要（抄録）は Pavkov ら (1982) にまとめられている。
Crj : BDF₁ マウス雌雄各 50 匹/群に0、50、200、800 ppm を2年間（6時間/日、5日/週）吸入させた結果、800 ppm 群の雌雄が曝露期間前期より死亡し、生存数が著しく減少したため、95 週間で全例が剖検された。この群では著しい体重増加の抑制、曝露期間後期に立毛、強度の振戦がみられたが、病理組織学的に死因となる変化は認められなかった。200 ppm 群の雌雄で体重への影響はなかった。200 ppm 群の雌で細気管支-肺胞上皮腺腫の増加が認められた（9/50 匹）。雄では曝露に関連した腫瘍の増加はみられなかった（厚生労働省；日本バイオアッセイ研究センター 1997）。 また、F344/DuCrj (Fischer) ラット雌雄各 50 匹/群に、0、50、224、1,000 ppm を2年間（6時間/日、5日/週）吸入させた結果では、1,000 ppm 群の雌雄で体重増加の抑制を認めた。雄では甲状腺の濾胞状腺腫と濾胞状腺癌を併せた発生率の増加がみられ、0、50、224、1,000 ppm 群でそれぞれ 3/50、1/50、3/50、6/50 の発生率であった。しかしながら、甲状腺の濾胞状腺腫と濾胞状腺癌の各腫瘍単独で発生率をみた場合、増加はなかった。雌では曝露に関連した腫瘍の増加はみられなかった。なお、曝露群の生存率への影響はみられなかった（厚生労働省；日本バイオアッセイ研究センター 1997）。

これらの試験結果について、マウスでは細気管支-肺胞上皮腺腫の増加が認められたものの悪性の肺腫瘍がみられなかったこと、ラットでは甲状腺の濾胞状腺腫と濾胞状腺癌の各腫瘍の単独での増加がみられなかったことから、塩化メチルのがん原性を証明するための証拠としては不十分である（厚生労働省；日本バイオアッセイ研究センター 1997）。

2.1.1.2 遺伝子障害性（変異原性）

遺伝子障害性に関する主な知見を表 4-1、試験結果の一覧表を表 4-2 にまとめた。

in vivo 試験では、塩化メチル 15,000 ppm を 3 時間吸入させたラットの肝細胞で不定期 DNA 合成の弱い誘発がみられたが、精母細胞、気管上皮細胞では誘発されなかった。また、1,000 ppm を 8 時間吸入させたマウスで DNA 損傷がみられた。3,000 ppm を 5 日間（6 時間/日）吸入させたラットで優性致死突然変異がみられたが、これは塩化メチルの直接的な作用というよりも、精巣上体で引き起こされた炎症に起因する可能性が考察されている。

in vitro 試験では、細菌で遺伝子突然変異、哺乳類の培養細胞で遺伝子突然変異、染色体異常、姉妹染色分体交換、形質転換、ラット初代培養肝細胞で不定期 DNA 合成を誘発した。なお、これらの試験は比較的高濃度（5,000 ppm 以上）でみられた結果である。ヒトリンパ芽球由来細胞の DNA 鎖切断、架橋形成、ラット初代培養細胞（精母細胞、気管上皮細胞）の不定期 DNA 合成については陰性の結果であった。

以上のように、*in vitro* 試験では遺伝子障害性の誘発がみられているが、比較的高濃度（5,000 ppm 以上）の曝露である。また、*in vivo* 試験については、小核試験等の標準的な試験の知見はなく、*in vivo* の優性致死試験では陽性の結果は得られているものの、塩化メチルによる二次的な影響で優性致死が起きている可能性が考察されている。

これらのことから、塩化メチルが直接作用により体内で遺伝子障害性を誘発するかについて、明確な結論は出せないと考える。

表 4-1 遺伝子障害性に関する概要

< *in vivo* 試験 > 哺乳動物

Workingら（1986）によれば、雄のFischer 344ラット（CDF（F-344）/CrIBRラット）に3,000～3,500 ppm（6,192～7,224 mg/m³）の塩化メチルを1～5 日間（6 時間/日）吸入曝露させた結果、気管上皮細胞、精母細胞、肝細胞で不定期DNA合成は誘発されなかった。しかしながら、15,000 ppm（30,960 mg/m³）を3 時間吸入曝露させたところ、気管上皮細胞、精母細胞では不定期DNA合成の誘発はなかったが、肝細胞で不定期DNA合成の増加傾向がみられた。

Workingら（1985a,b）によれば、雄のFischer 344ラット40匹/群に0、1,000、3,000 ppm（0、2,070、6,200 mg/m³）を5日間（6 時間/日）曝露させ、その後8週間まで毎週、無処置の雌と交配させた優性致死突然変異試験の結果、1,000 ppm群では交配した雌の妊娠率に影響はなかったが、曝露後1週の交配で着床前胚損失率のわずかながら有意な低下を認めた。3,000 ppm群では曝露後2週の交尾率の低下、曝露後8週間まで胚の生存数、総着床数の減少、着床前・着床後の胚損失率の増加を認めた。しかしながら、この着床前の胚損失率の有意な増加は曝露後8週の交尾によっても認められ、遺伝子障害性よりも炎症が誘発した細胞毒性による可能性もあるとしている。

U.S.EPA（2001a）も、この報告の胚損失率の増加について、直接的な遺伝子障害性によるという

よりも、むしろ精巣の精子に対する細胞毒性影響に起因しており、精巣上体で引き起こされた炎症反応に起因する酸化的代謝物の影響としている。

Chellmanら（1986a）は、塩化メチルによって誘発される精子の優性致死突然変異と精巣上体の炎症との関連性を調べた。雄のFischer 344ラット40匹を1群として、抗炎症剤3-アミノ-1-（m-トリフルオロメチル）フェニル）-2-ピラゾリン（BW755C）の同時投与の有/無しの条件下で3,000 ppmの塩化メチルに5日間（6時間/日）吸入曝露させ、曝露終了後3週まで無処置の雌と毎週交配させた。BW755Cの投与なしで塩化メチルに曝露した雄と交配した雌では、曝露後1週目の交配の結果、妊娠雌1匹当たりの着床後胚損失数の有意な増加、曝露後1週目及び2週目の交配では胚損失率（胚損失数/総着床数）の有意な増加を認めた。一方、BW755Cの投与有りで塩化メチルに曝露された雄と交配した雌ではこれらの影響はなかった。また、2以上の着床後胚損失のある雌の割合（対妊娠雌数）についてみると、曝露後1週目の交配ではBW755Cの投与なしの場合には31%、BW755Cの投与有りの場合には8%、曝露後2週目の交配ではBW755Cの投与なしの場合には30%、BW755Cの投与有りの場合には12%であり、いずれもBW755Cの投与有りの場合に着床後胚損失のある雌の割合が低下した。著者らはこれらの結果から、塩化メチルによって誘発される優性致死突然変異は、精巣上体の炎症の誘導の結果であると考察し、*in vivo*では炎症作用が遺伝子障害性を誘発する可能性を示すものであるとした。

Ristauら（1990）は、雄のB6C3F1マウスに1,000 ppmを8時間吸入させ、曝露直後、曝露後5時間、48時間で屠殺し、腎臓でのDNA損傷を調べた結果、DNA-タンパク質架橋形成については曝露直後には存在が示されたが、5時間後、48時間後にはみられなかった。DNA一本鎖切断は、曝露直後及び曝露後48時間ではみられず、曝露後5時間でみられた。著者らは、DNA-タンパク質架橋形成は速やかに除去されるが、DNA一本鎖切断は蓄積すると思われるとしている。また、雄マウスに1,000 ppmを4日間（6時間/日）吸入させ、曝露終了直後及び5時間後に屠殺して腎臓のDNA損傷を調べた試験では曝露終了後5時間の屠殺でDNA一本鎖切断がみられたと報告しているが、詳細は示されていない。

< *in vitro* 試験 > 人の細胞

Fostelら（1985）はヒト由来のリンパ芽球細胞（TK6）に気中濃度1～5%の塩化メチルを3時間曝露した結果（S9mixの添加なし）、濃度に依存してトリフルオロチミジン抵抗性の突然変異が増加した。また、気中濃度0.3、1.0、3.0%に3時間曝露させた結果（S9mixの添加なし）、1.0%以上の濃度で姉妹染色分体交換の頻度が増加した。1、3、5%濃度で3時間曝露した結果（S9mixの添加なし）、DNA損傷（DNA一本鎖切断）の増加はみられなかった。

< *in vitro* 試験 > 哺乳動物細胞

Hatchら（1983）は、シリアンハムスター胚細胞（SHE）を用いて、気中濃度0.3～5%（6.2～103.5 g/m³）の塩化メチルに20時間曝露させ、SA7アデノウイルスによる細胞形質転換試験を行った結果（S9 mix添加なし）、0.6～2.5%で形質転換の頻度が増加した。なお、5%では胚細胞の生存がなかった。

Workingら（1986）によれば、雄のFischer 344ラット（CDF（F-344）/CrIBRラット）の気管上皮細胞、肝細胞、精原細胞を、S9mixの添加なしで、気中濃度1、3、5、10%の塩化メチルに3時間曝露させた結果、3%以上の濃度で肝細胞、精原細胞で不定期DNA合成の誘発がみられたが、気管上皮細胞ではみられなかった。なお、肝細胞では10%濃度、気管上皮細胞では5、10%濃度で細胞毒性

がみられた。精原細胞では細胞毒性はみられなかった。
Asakura ら（2008）は、チャイニーズハムスター由来の肺細胞（CHL/IU）を用いて、培養細胞を1／4回転は培地に浸漬、3／4回転は塩化メチルの気体に曝露させる装置によって染色体異常試験を行った。気中濃度2、4、6％の塩化メチルに6時間曝露させた結果、4％以上でS9mixの添加の有無にかかわらず染色体異常（構造異常）を誘発した。S9mixの添加なしで、気中濃度1～3％の塩化メチルに24時間あるいは48時間曝露させた結果においても、染色体異常（構造異常）を誘発した。

<in vitro 試験>微生物

Fostelら（1985）は、ネズミチフス菌 <i>S. typhimurium</i> (TM677) を用いた遺伝子突然変異（前進突然変異）試験を行った。S9mix代謝活性系を添加しない条件で、気中濃度5～30％の塩化メチルで37℃、3時間処理したところ、濃度に依存した突然変異率の増加が認められた。なお、20％濃度におけるネズミチフス菌の生存率は50％であった。
Simmonら（1977）によれば、ネズミチフス菌 <i>S. typhimurium</i> TA100を用いた遺伝子突然変異試験で、S9mix代謝活性系の添加の有無にかかわらず、気中濃度2.5～20％の塩化メチルで8時間処理した結果、遺伝子突然変異を誘発した。
Andrewsら（1976）によれば、ネズミチフス菌 <i>S. typhimurium</i> TA1535を用いた遺伝子突然変異試験で気中濃度0.5、0.8、3.8、8.7、13.3、20.7％の塩化メチルに曝露させた結果、S9mix代謝活性化系の添加のある場合には0.5％以上で、S9mix代謝活性系の添加のない場合には3.8％以上で遺伝子突然変異が誘発された。
Longstaffら（1984）によれば、ネズミチフス菌 <i>S. typhimurium</i> TA100、TA1535を用いた試験（S9mix代謝活性系の添加あり）で遺伝子突然変異が誘発された。TA100では気中濃度10％で最大反応（相対的に7.3倍の頻度の突然変異）、TA1535では気中濃度5％で最大反応（相対的に6.2倍の頻度の突然変異）を示した。

表4-2 塩化メチルにおける遺伝子障害性に係る試験結果の一覧

試験方法		菌株・細胞株・動物種	結果	文献
in vivo	不定期 DNA 合成試験	Fischer344 ラット肝細胞 曝露方法： 15,000 ppm に3時間吸入曝露 3,000～3,500 ppm に1～5日間 （6時間/日）吸入曝露	(+) —	Working ら（1986）
	不定期 DNA 合成試験	Fischer344 ラット精母細胞 曝露方法： 15,000 ppm に3時間吸入曝露 3,000～3,500 ppm に1～5日間 （6時間/日）吸入曝露	— —	Working ら（1986）
	不定期 DNA 合成試験	Fischer344 ラット気管上皮細胞 曝露方法： 15,000 ppm に3時間吸入曝露 3,000～3,500 ppm に1～5日間 （6時間/日）吸入曝露	— —	Working ら（1986）

	優性致死試験	Fischer344 ラット 曝露方法 : 3,000 ppm に 5 日間 (6 時間/日) 吸入曝露	+	Working ら (1985a)
	優性致死試験	Fischer344 ラット 曝露方法 : 3,000 ppm に 5 日間 (6 時間/日) 吸入曝露	+	Chellman ら (1986a)
	DNA 鎖切断、架橋試験	B6C3F1 マウス腎臓細胞 曝露方法 : 1,000 ppm に 8 時間吸入曝露	+	Ristau ら (1990)
in vitro	前進突然変異試験 (8-アザグアニン耐性)	ネズミチフス菌 TM677 ; S9mix (－) ; 気中濃度 10~30%	+	Fostel ら (1985)
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100; S9mix (+/-) ; 気中濃度 2.5~20%	+	Simmon ら (1977)
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1535 ; S9mix (+) 、気中濃度 0.5%以上 S9mix (－) 、気中濃度 3.8%以上	+	Andrews ら (1976)
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100 ; S9mix (+) ; 気中濃度 10%で最大反応 TA1535 ; S9mix (+) 、気中濃度 5 %で最大反応	+	Longstaff ら (1984)
	形質転換試験	シリアンハムスター胚細胞、サルアデノウイルス (SA7) ; S9mix (－) ; 気中濃度 0.6~2.5% (気中濃度 5 %で胚細胞の生存なし)	+	Hatch ら (1983)
	不定期 DNA 合成試験	Fischer344 ラット初代培養肝細胞 ; S9mix (－) ; 気中濃度 3、5 % (気中濃度 10%で細胞毒性あり)	+	Working ら (1986)
	不定期 DNA 合成試験	Fischer344 ラット初代培養精母細胞 ; S9mix (－) ; 気中濃度 3、5、10%	+	Working ら (1986)
	不定期 DNA 合成試験	Fischer344 ラット初代培養気管上皮細胞 ; S9mix (－) ; 気中濃度 1、3 % (気中濃度 5、10%で細胞毒性あり)	－	Working ら (1986)
	DNA 鎖切断、架橋試験	ヒトリンパ芽球由来細胞 ; S9mix (－) ; 気中濃度 1、3、5 %	－	Fostel ら (1985)
	突然変異試験	ヒトリンパ芽球由来細胞 ; S9mix (－) ; 気中濃度 2~5 %	+	Fostel ら (1985)
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ芽球由来細胞 ; S9mix (－) ; 気中濃度 1、3 %	+	Fostel ら (1985)
	染色体異常	チャイニーズハムスター由来の肺細胞 (CHL/IU) ; S9mix (+) ; 気中濃度 4、6 %	+	Asakura ら (2008)

2.1.2 定量評価

塩化メチルの発がんリスクについて、国際機関等による定量評価の実施例はみられなかった。

塩化メチルについては、IARC (1999) で3 (ヒトに対する発がん性について分類できない)、U.S.EPA (2001a) でD (ヒト発がん性が分類できない) と評価されており、疫学研究及び実験動物の研究報告においても明白な発がん性がみられていないため、定量評価はできない。

2.2 発がん性以外の有害性

2.2.1 定性評価

2.2.1.1 急性毒性

表5に急性毒性に関する主要な知見を示した。

ヒトに関する知見として、冷蔵庫の冷媒として使用されていた塩化メチルの漏出事故、合成ゴム製造工場での漏出事故の影響が報告されている。曝露濃度が報告されているものでは、冷却工場の冷蔵庫からの漏出事故では、9,000 ppm以上 (BattigelliとPerini 1955) もしくは39,000～600,000 ppm (Jones 1942)、合成ゴム製造工場では500 ppm以上 (Hansen 1953) と推定されている。この他に、労働者で、神経系の症状 (めまい、かすみ目、運動失調、傾眠、酩酊、振戦等)、胃腸症状 (嘔気、嘔吐、腹痛)、黄疸が報告されている。また、ヒト志願者実験では、200 ppmの曝露で行動への影響 (検査成績の低下) が認められている (Putz-Andersonら 1981a)。

実験動物では、吸入曝露によるLC₅₀として、マウスで2,200～8,500 ppm、ラットで2,700 ppmが報告されている (Whiteら 1982; Chellmanら 1986b ; Von Oettingenら 1949,1950)。

表 5 急性毒性に関する概要

<ヒトに関するデータ>症例研究

Jones (1942) は、冷却システムの修理工 4 名が、修理中に塩化メチルに曝露されたと報告した。塩化メチルの濃度は39,000～600,000 ppm程度であると推測された。曝露後に運動失調、千鳥足、頭痛、うとうとする状態、食欲不振、目のかすみ、複視、麻痺、嘔気及び嘔吐がみられた。
BattigelliとPerini (1955) は、冷却工場の労働者 2 名が、冷蔵庫を修理中に塩化メチル29,000 ppm以上に曝露されたと報告した。曝露後にめまい、振戦、異常歩行、知覚の鈍化、嘔気、嘔吐、腹痛がみられた。これらの症状は、曝露後 3～4 時間におこり、曝露後 6 時間で、症状が改善に向かっており、曝露から 1 日後には、完全に回復した。
Spevakら (1976) は、冷蔵庫の汚れのクリーニング作業中、50～60 歳の男女 4 名が、漏出した塩化メチルの液体及び気体に曝露され (濃度不明、1 時間)、全員が曝露 4 時間後まで、吐き気、しゃっくり、重度の頭痛、また曝露翌日まで意識不明の症状がみられた。また曝露 2 日後までには、酩酊、錯乱、傾眠、運動失調、言語障害、振戦、反射の亢進に代表される脳神経障害 (視神経、動眼神経、顔面神経を含む)、頻拍、弱心拍、わずかな血圧の上昇、黄疸、結膜出血、上腹部痛、ビリルビンの増加、血清クレアチニンの増加、小脳障害で眼振がみられた。このうち女性 1 名は、変換運動障害が進行し、血尿がみられ、重症となった。
Hansen (1953) によれば、合成ゴム製造工場で、塩化メチルの漏洩事故によって推定500 ppm以

上の塩化メチルに曝露された労働者15名に、視力障害、目まい、衰弱、嘔吐、睡眠障害、筋肉不調、高体温と頻脈の重度の中毒症状がみられたが、曝露10～30日後には回復した。

<ヒトに関するデータ>ヒト志願者実験

Putz-Andersonら（1981a）は56人の志願者（男性39人、女性17人）に、ジアゼパム（中枢神経系の抑制剤）10 mgの投与の有、無しの条件で、0、200 ppmの塩化メチルに3時間曝露させて行動への影響を調べた。なお、塩化メチル100 ppmの曝露もなされたが、行動への影響は調べられなかった。志願者は視覚用心課題（Mackworth時計テスト）、二重課題（音検出と眼-手補償型トラッキング）、時間弁別課題について評価された。塩化メチルのみ200 ppmに曝露された群では3種類の課題の平均成績の低下は4%（多変量解析MANOVAでmarginallyな有意（ $p < 0.053$ ））であったが、ジアゼパム単独の投与では成績の低下は10.1%（ $p < 0.01$ ）であった。ジアゼパム10mgを投与して塩化メチル200 ppmに曝露させた場合、3種類の課題の成績の低下が13.5%であったため、塩化メチルとジアゼパムの効果は相乗的ではなく、相加的であると判断された。

<動物実験データ>

Whiteら（1982）は、雌雄のマウスに塩化メチルを6時間吸入曝露したところ、 LC_{50} は、雄で2,250 ppm、雌で8,500 ppmであった。グルタチオン合成の阻害剤（DL-buthionone-S,R-sulfoxime、8 mmole/kg）を予め投与された雄では、 LC_{50} は3,500 ppmに増加した。グルタチオン合成の阻害剤による前処理中の肝グルタチオン（GSH）は対照群の45%に減少した。雌雄の肝臓、腎臓、脳で曝露濃度に依存したグルタチオンの減少がみられた。2,250 ppmで6時間曝露させた場合、雌雄でグルタチオンの急速な減少がみられた。

Chellmanら（1986b）は、雄のB6C3F1マウスに塩化メチルを6時間吸入曝露したところ、 LC_{50} は2,200 ppmであった。塩化メチルへの曝露1.5時間前に、グルタチオン（GSH）合成阻害剤（L-buthionine-S, R-sulfoximine（L-BSO））4 mmol/kgを腹腔内投与した場合、死亡はみられなかった。

von Oettingenら（1949）は、マウスとラット（系統不明）に塩化メチルを4時間吸入曝露したところ、ラットの LC_{50} は、2,700 ppm、マウスの LC_{50} は、3,000 ppmであった。

von Oettingenら（1950）は、マウスに塩化メチルを7時間吸入曝露したところ、 LC_{50} は、6,300 mg/m³であった。

2.2.1.2 短期曝露毒性及び亜慢性・慢性毒性

ヒト及び実験動物の短期曝露毒性¹及び亜慢性・慢性毒性に関する主要な研究の概要を表8にまとめた。また、実験動物のうち、研究報告の多いマウス、ラットについての臓器別影響と曝露濃度との関係を表6、7に整理した。

（1）ヒトの知見

ヒトについてみると、症例研究では、短期から長期の曝露の症例が報告されている。ポリマー工場で

¹ 本報告では、90日未満の曝露期間の動物実験で観察された毒性影響を、短期曝露毒性と呼ぶこととする。

の曝露（曝露濃度不明）では、神経系への影響（精神錯乱、めまい、神経過敏等）がみられ、200～400 ppmに少なくとも2～3週間曝露した中毒者については錯乱、視覚への影響、短期記憶障害、手振戦等の神経系への影響がみられており（Dow Chemical Company 1992；Scharnweberら 1974）、長期に亘る曝露（曝露濃度は不明）では消化管への影響、肝臓、腎臓への影響（黄疸、無尿、タンパク尿）、錐体外路の障害等が報告されている。

ヒト志願者実験（連続2日間曝露）では、神経系、心肺機能等への影響はなかったが、20 ppm以上の群で軽微な呼吸性アシドーシスがみられた（Putz-Andersonら 1981a,b）。

疫学研究5研究のうち4研究（Holmesら 1986；Olsenら 1989；Ottら 1985；Repkoら 1976）は化学工場の労働者を対象としたものである。Holmesら（1986）、Olsenら（1989）及びOttら（1985）は塩化メチルへの曝露と循環器系（動脈硬化性疾患、脳血管系疾患を含む）、呼吸器系、消化管系等の疾患の相対リスクを検討しており、その結果、これらの疫学研究において各疾患のSMRの有意な増加は認められなかった。なお、これらの疫学研究では塩化メチルの曝露濃度の情報はなく、労働者は塩化メチル以外の複数の化学物質に曝露していた。Repkoら（1976）は、作業場の塩化メチルの低濃度曝露における神経学的及び行動への影響を調査したものである。神経学的検査では塩化メチルの曝露の影響は認められなかったが、行動検査の測定結果のうち、認知時間分担課題の測定値と塩化メチルの気中濃度との間に正の相関関係が示された。しかし、曝露群が過去に高濃度曝露を受けていたことから、現在の低レベル濃度に対する影響の関係を混乱させているとの指摘（FarberとTorkelson 1989）がある。

また、漁船の冷蔵庫から漏出した塩化メチル（冷媒）に4日間曝露した船員の追跡調査（RafnssonとGudmundsson 1997；RafnssonとKristbjornsdottir 2014）では、1965～1995年までの追跡の結果、心血管系疾患による死亡リスクの増加（ハザード比3.9, 95%CI: 1.0～14.4）が認められた。追跡期間を延長した結果（1963年～2010年）では、心血管系疾患（ハザード比2.06, 95%CI: 1.02～4.15）の他に脳血管疾患（ハザード比5.35, 95%CI: 1.18～24.35）でも死亡リスクの増加が認められた。しかしながら、これらの2研究では喫煙習慣、アルコール摂取、食事等の生活習慣因子の調整の程度が明らかではないことから、交絡因子の調整が不十分と考えられる。また、塩化メチルの曝露レベルも報告されていない。

（2）実験動物の知見

（2）－1．経口曝露実験

動物実験では、経口投与実験が1研究（ウサギ）あり、60 mg/kgで脾臓への軽微な影響がみられた（Dow Chemical Company 1982）。

（2）－2．吸入曝露実験

実験動物の吸入曝露実験として、原著を確認できたものについて以下にまとめを記した。原著の入手が困難であったため二次資料に基づいた知見（McKennaら 1981b；KolkmanとVolk 1975）については、概要を表8に示すに留めた。

（2）－2－1．慢性毒性実験

実験動物（マウス、ラット）に吸入曝露させた慢性毒性試験としてはCIIT（1981）、日本バイオアッセイ研究センター（1997）がある。

マウスについてみると、CIIT（1981；B6C3F1マウス使用）では1,000 ppm群の雌雄、日本バイオアッセイ研究センター（1997；Crj:BDF1マウス使用）では800 ppm群の雌雄で生存率の著明な低下が認

められ、いずれも曝露期間終了前に試験が打ち切られた。CIIT (1981) の1,000 ppm群 (雌雄) では体重増加の抑制、肝臓で肝細胞の変性、壊死等、小脳で顆粒層細胞の変性、萎縮)、脾臓でリンパ系細胞の減少、萎縮、雄では腎臓で尿細管の変性、精巣で精細管の変性、萎縮も認められた。日本バイオアッセイ研究センター (1997) の800 ppm群 (雌雄) については体重増加の抑制が認められたが、病理組織学的に死因となる変化はなかった。CIIT (1981) の225 ppm以下の群、日本バイオアッセイ研究センター (1997) の200 ppm以下の群では生存率、体重、臓器への影響はなかった。なお、CIIT (1981) の1,000 ppm群 (雌雄) のほぼ全ての動物で、曝露後18～22ヵ月に神経機能学的障害 (クラッチ反応に基づく) が示され、この観察結果は小脳の病変 (顆粒層の変性、萎縮) によって裏付けられるものとされた。

ラットについては、CIIT (1981 ; F344ラット使用) では、1,000 ppm群の雌雄で体重増加の抑制、雄で精細管の変性、萎縮が認められた。日本バイオアッセイ研究センター (1997 ; F344/DuCrjラット使用) では、1,000 ppm群で曝露期間を通して体重増加の抑制が認められたが、それ以外に曝露と関連した影響は認められなかった。

なお、CIIT (1981) のマウスの試験については、U.S.EPA (2001a) が、試験結果の妥当性を脅かすものではないとしつつも、試験の操作ミス (雌雄の鑑別の若干の誤り、一部マウスの個体識別の誤り、試験初期の曝露濃度の誤り (50 ppm群と1,000 ppm群の曝露濃度が3日間入れ替わり)) を指摘している。

(2) - 2 - 2. 短期曝露毒性及び亜慢性毒性実験

(2) - 2 - 2 - 1. マウス

マウスについては、11日間～13週間の吸入曝露実験 (Mitchellら 1979 ; Jiangら 1985 ; Chellmanら 1986b ; Morganら 1982 ; 日本バイオアッセイ研究センター 1993 ; Landryら 1985) があり、慢性毒性試験で認められた器官への影響 (肝臓、腎臓、小脳等) や生存率への影響が発生している。

マウスの系統によって影響濃度に違いがみられ、C57BL/6マウスでは他の系統よりも低濃度で肝臓、腎臓、小脳の影響が認められた。

①肝臓への影響

肝臓への影響については、B6C3F1、Crj:BDF1マウスを使用した試験 (曝露頻度6時間/日、曝露期間11日間、2週間、13週間) において750 ppm～3,000 ppmで肝臓相対重量の増加、肝細胞の変性、壊死等が認められた (Mitchellら 1979 ; Morganら 1982 ; 日本バイオアッセイ研究センター 1993) 。

C57BL/6マウスを使用した2試験のうち、Morganら (1982) (曝露頻度6時間/日×9日間/11日間) では500 ppm以上の群の雄で肝臓の変性が認められた。Landryら (1985) は断続曝露条件 (5.5時間/日×11日間)、連続曝露条件 (22時間/日×11日間) で試験を行い、断続曝露条件下では400 ppm、2,400 ppm (雌)、連続曝露条件下では100 ppm以上 (雌) でグリコーゲン枯渇に関連した肝臓の影響がみられた (Landryら 1985) 。なお、C57BL/6マウスを用いた1濃度 (1,500 ppm) の試験 (6時間/日×5日/週×2週間) では肝臓への影響は認められなかった (Jiangら 1985) 。

②腎臓への影響

腎臓への影響については、C3H、Crj:BDF1マウスを用いた試験 (曝露頻度6時間/日、曝露期間11日間、2週間、13週間) では1,000 ppm以上又は1,500 ppm以上で腎臓の影響 (好塩基性尿細管、尿細管壊死) が認められた (Morganら 1982 ; 日本バイオアッセイ研究センター1993) 。B6C3F1マウスにつ

いては、1 濃度の試験（6 時間/日×5 日/週×2 週間）があり、1,500 ppmで尿細管の好塩基性変化のわずかな増加がみられた（Chellmanら 1986b）。

C57BL/6 マウスを使用した3試験のうち、Morganら（1982）（曝露頻度 6 時間/日×9 日間/11日間）では1,000 ppm以上（雌雄）、Jiangら（1985）の1濃度の試験（6 時間/日×5 日/週×2 週間）では1,500 ppm（雌）で尿細管の軽微な変性が認められた。また、Landryら（1985）は断続曝露条件（5.5時間/日×11日間）、連続曝露条件（22時間/日×11日間）で試験を行い、断続曝露条件下では2,400 ppm（雌）で尿細管の変性、連続曝露条件下では150 ppm（雌）で腎臓相対重量の増加が認められた。

③小脳への影響

B6C3F1マウスについては、1 濃度の試験（6 時間/日×5 日/週×2 週間）ではあるが、1,500 ppmで小脳顆粒層の細胞の変性が認められた（Chellmanら 1986b）。

C57BL/6マウスを使用した3試験のうち、Morganら（1982）（曝露頻度 6 時間/日×9 日間/11日間）では1,000 ppm以上（雌）、Jiangら（1985）の1濃度の試験（6時間/日×5 日/週×2 週間）では1,500 ppm（雌）で小脳の顆粒細胞層の細胞の変性等が認められた。また、Landryら（1985）は断続曝露条件（5.5時間/日×11日間）、連続曝露条件（22時間/日×11日間）で試験を行い、断続曝露条件下では400 ppm以上（雌）、連続曝露条件下では100 ppm以上（雌）で小脳顆粒細胞層の細胞の変性等、150 ppm以上（雌）で小脳のプルキンエ層、分子層、白質で細胞内外の空胞化が認められた。Landryら（1985）はマウスに運動協調性の試験（ロータロッド試験）も実施しており、断続曝露条件下では800 ppm以上（雌）、連続曝露条件下では150 ppm以上（雌）で成績が低下した。

④生存率、その他の影響

B6C3F1マウスを使用した試験（6 時間/日×9 日間/11日間）では2,000 ppmで死亡/瀕死状態がみられた（Morganら 1982）。

C57BL/6マウスを使用した3試験のうち、Morganら（1982）（曝露頻度 6 時間/日×9 日間/11日間）では2,000 ppm（雌雄）で曝露後2～5日で全数が死亡又は瀕死状態、Jiangら（1985）の1濃度の試験（6 時間/日×5日/週×2 週間）では1,500 ppm（雌）では曝露後1週間で死亡（2/10匹）した。また、Landryら（1985）は断続曝露条件（5.5時間/日×11日間）、連続曝露条件（22時間/日×11日間）で試験を行い、断続曝露条件下では2,400 ppm（雌）が曝露後8～9日で瀕死状態を認め、連続曝露条件下では150 ppm以上（雌）で瀕死状態又は死亡が認められ、200 ppm以上（雌）では曝露後4日～5日で全数死亡が認められた。この他、断続曝露条件下では2,400 ppm（雌）で脾臓の腫脹が認められた（Landryら 1985）。

なお、マウスの亜慢性毒性試験では、精巣への影響はみられなかった。

（2）－2－2－2．ラット

9 日間～13週間の吸入曝露実験（Morganら 1982；日本バイオアッセイ研究センター 1993）の結果を整理すると、ラットでは肝臓、腎臓、副腎、小脳、精巣及び精巣上体での影響が認められた。臓器別の影響と曝露濃度との関係の概略は以下のとおりである。

①生存率への影響

Fischer344ラットを使用した試験（6 時間/日×9 日間/11日間）では、曝露後5日に3,500 ppm以上で瀕死状態が認められた（Morganら 1982）。F344/DuCrj（6 時間/日×5 日/週×13週間又は2週間）

（日本バイオアッセイ研究センター 1993）ではどの曝露濃度においても瀕死状態又は死亡はみられなかった。

②肝臓への影響

Fischer344ラットを使用した試験（6時間/日×9日間/11日間）では、2,000 ppm以上で肝細胞の変性が認められた（Morganら 1982）。F344/DuCrj（6時間/日×5日/週×13週間又は2週間）（日本バイオアッセイ研究センター 1993）ではどの曝露濃度においても瀕死状態又は死亡はみられなかった。

③腎臓、副腎への影響

Fischer344ラットを使用した試験（6時間/日×9日間/11日間）では、2,000 ppm以上で尿細管の変性、3,500 ppm以上で副腎の上皮細胞で液滴の蓄積がみられた（Morganら 1982）。F344/DuCrj（6時間/日×5日/週×13週間）では750 ppm以上で副腎の脂肪変性が認められた（日本バイオアッセイ研究センター 1993）。

④小脳への影響

Fischer344ラットを使用した試験（6時間/日×9日間/11日間）では5,000 ppmで、F344/DuCrj（6時間/日×5日/週×13週間）では3,000 ppmで小脳の顆粒層細胞の変性が認められた（Morganら 1982；日本バイオアッセイ研究センター 1993）。

⑤脾臓への影響

Fischer344ラットを使用した試験（6時間/日×9日間/11日間）及びF344/DuCrj（6時間/日×5日/週×2週間又は13週間）で脾臓の影響はみられなかった（Morganら 1982；日本バイオアッセイ研究センター 1993）。

⑥精巣、精巣上体への影響

Fischer344ラットを使用した試験（6時間/日×9日間/11日間）では2,000 ppm以上で精巣の変性（後期精子数の減少を伴う）が認められた（Morganら 1982）。F344/DuCrjラットを使用した試験のうち、13週間の曝露（6時間/日×5日/週×13週間）では1,500 ppm以上で精巣の萎縮、精巣上体で精子の減少、2週間の曝露（6時間/日×5日/週×2週間）では380 ppm及び3,000 ppmで精子数の減少、3,000 ppmで精巣上体の上皮細胞崩壊、細胞残屑が認められた（日本バイオアッセイ研究センター 1993）。

（3）マウス、ラットの吸入曝露実験結果のまとめ

（3）－1. 標的臓器について

マウス、ラットの短期曝露及び亜慢性・慢性吸入曝露実験結果をみると、共通して肝臓、腎臓、小脳、精巣・精巣上体への影響が認められていた。なお、脾臓への影響はマウスのみ、副腎への影響はラットのみで認められた。このことから、肝臓、腎臓、小脳、精巣・精巣上体、脾臓、副腎が標的臓器と考えられる。

（3）－2. マウス、ラットの種間差について

CIIT（1981）の2年間吸入曝露試験で、マウス、ラットの毒性影響の発生状況を比べると、マウスでは1,000 ppm群で生存率の低下、体重増加の抑制、肝臓、腎臓、小脳、脾臓、精巣への影響が認められ

たが、ラットでは1,000 ppm群で体重増加の抑制のみ認められた。この結果をみると、マウスの方がラットよりも塩化メチルの影響に対する感受性が高いものと思われた。

(3) - 3. 動物種内の系統差について

マウス、ラットの臓器別影響と曝露濃度との関係（表 6、7）から考えると、ラットでは系統によって影響がみられる濃度に大差がない。一方、マウスについてはB6C3F1、Crj:BDF1、C3Hマウスでは、肝臓、腎臓、小脳、脾臓、精巣における多くの影響が1,000 ppmを超える濃度（断続曝露の条件で）で認められたことに対し、C57BL/6マウスでは、Landryら（1985）の断続曝露の条件（5.5時間/日×11日間）では400 ppm以上で小脳、肝臓への影響が認められた。また、連続曝露の条件（22時間/日×11日間）では100 ppm以上で小脳（顆粒層細胞の変性、萎縮）、肝臓（グリコーゲンの枯渇による肝細胞の大きさの減少）への影響が発生し、150 ppm以上では小脳のプルキンエ層、分子層、白質で細胞内外の空胞化、肝臓絶対重量の減少も認められた（Landryら 1985）。この結果は、C57BL/6マウスが各種臓器の影響について他の系統のマウスよりも高感受性であることを示すものと考えられた。なお、C57BL/6マウスの高感受性に関連して、毒性発現のメカニズム等が他の系統のマウスや動物種と異なるとの情報は得られなかった。

(3) - 4. CIIT (1981) の信頼性について

CIIT (1981) のマウスの試験については、U.S.EPA (2001a) が、試験結果の解釈の妥当性を脅かすものではないとしつつも、試験の操作ミス（雌雄の鑑別の若干の誤り、一部マウスの個体識別の誤り、試験初期の曝露濃度の誤り（50 ppm群と1,000 ppm群の曝露濃度が3日間入れ替わり））があることを指摘している。しかしながら、CIIT (1981) のマウスの試験結果と日本バイオアッセイ研究センター（1993, 1997）のマウス、ラットの2週間、13週間、2年間の試験結果とを比較したときに、影響の認められた臓器や曝露濃度の結果が両者である程度整合していると考えられることから、CIIT (1981) の試験結果も参考情報となると考える。

表 6 マウスの吸入曝露実験で認められた影響と影響濃度

臓器、その他	影響	影響のみられた濃度	曝露期間	使用動物の系統	出典
生存率	死亡又は瀕死状態	1,000 ppm (雌雄) (生存率低下のため、21～22ヵ月で試験打ち切り)	2年間 (6時間/日、5日週)	B6C3F1	CIIT (1981)
		2,000 ppm (雄)	11日間 (6時間/日、9日間/11日間)	C57BL/6	Morgan ら (1982)
		2,000 ppm (雄)	11日間 (6時間/日、9日間/11日間)	B6C3F1	Morgan ら (1982)
		800 ppm (雌雄) (生存率低下のため、95週で試験打ち切り)	2年間 (6時間/日、5日週)	Crj:BDF1	日本バイオアッセイ研究センター (1997)
		150 ppm 以上 (雌)	連続 11 日間 (22 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
		2,400 ppm (雌)	連続 11 日間 (5.5 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
体重	体重増加の抑制	1,000 ppm (雌雄)	2年間 (6時間/日、5日週)	B6C3F1	CIIT (1981)

		750 ppm 以上 (雌雄)	13 週間 (6 時間/日、5 日週)	B6C3F1	Mitchell ら (1979)
		800 ppm (雌雄)	2 年間 (6 時間/日、5 日週)	Crj:BDF1	日本バイオアッセイ研究センター (1997)
		150 ppm 以上 (雌)	連続 11 日間 (22 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
		2,400 ppm (雌)	連続 11 日間 (5.5 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
肝臓	肝細胞の変性、壊死等	1,000 ppm (雌雄)	2 年間 (6 時間/日、5 日週)	B6C3F1	CIIT (1981)
		1,000 ppm 以上 (雄)	13 週間	Crj:BDF1	日本バイオアッセイ研究センター (1993)
		500 ppm 以上 (雄)	11 日間 (6 時間/日、9 日間/11 日間)	C57BL/6	Morgan ら (1982)
		2,000 ppm (雄)	11 日間 (6 時間/日、9 日間/11 日間)	B6C3F1	Morgan ら (1982)
		1,500 ppm 以上 (雄) 3,000 ppm (雌)	2 週間 (6 時間/日、5 日週)	Crj:BDF1	日本バイオアッセイ研究センター (1993)
	肝硬変	1,500 ppm (雌雄)	13 週間 (6 時間/日、5 日週)	B6C3F1	Mitchell ら (1979)
	グリコーゲンの枯渇による肝細胞の大きさの減少	100 ppm 以上 (雄)	連続 11 日間 (22 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
		400、2,400 ppm 以上 (雌)	連続 11 日間 (5.5 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
	相対重量の増加	750 ppm 以上 (雌雄)	13 週間 (6 時間/日、5 日週)	B6C3F1	Mitchell ら (1979)
	肝臓絶対重量の減少	150 ppm (雌)	連続 11 日間 (22 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
腎臓	尿細管の変性 (好塩基性尿細管、壊死を含む)	1,000 ppm (雄)	2 年間 (6 時間/日、5 日週)	B6C3F1	CIIT (1981)
		1,500 ppm (雌) (単一の濃度設定)	2 週間 (6 時間/日、5 日週)	C57BL/6	Jiang ら (1985)
		2,400 ppm (雌)	連続 11 日間 (5.5 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
		1,500 ppm (雌雄)	2 週間 (6 時間/日、5 日週)	Crj:BDF1	日本バイオアッセイ研究センター (1993)
		1,500 ppm (雄) (単一の濃度設定)	2 週間 (6 時間/日、5 日週)	B6C3F1	Chellman ら (1986b)
		1,000 ppm (雌雄)	11 日間 (6 時間/日、9 日間/11 日間)	C3H, C57BL/6, B6C3F1	Morgan ら (1982)
		2,000 ppm (雌雄)	11 日間 (6 時間/日、9 日間/11 日間)	C3H, C57BL/6, B6C3F1	Morgan ら (1982)
		3,000 ppm (雌)	2 週間 (6 時間/日、5 日週)	Crj:BDF1	日本バイオアッセイ研究センター (1993)
	腎臓相対重量の増加	150 ppm (雌)	連続 11 日間 (22 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
小脳	顆粒細胞層の変性、萎縮等	1,000 ppm (雌雄)	2 年間 (6 時間/日、5 日週)	B6C3F1	CIIT (1981)
		1,500 ppm (雌) (単一の濃度設定)	2 週間 (6 時間/日、5 日週)	C57BL/6	Jiang ら (1985)
		1,500 ppm (雄) (単一の濃度設定)	2 2 週間 (6 時間/日、5 日週)	B6C3F1	Chellman ら (1986b)
		1,000 ppm (雌)	11 日間 (6 時	C57BL/6	Morgan ら (1982)

			間/日、9日間/11日間)		
		100 ppm 以上 (雌)	連続 11 日間 (22 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
		400 ppm 以上 (雌)	連続 11 日間 (5.5 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
	プルキンエ層、分子層、白質で細胞内外の空胞化	150 ppm 以上 (雌)	連続 11 日間 (22 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
脾臓	リンパ系細胞の減少、脾臓の萎縮	1,000 ppm (雌雄)	2 年間 (6 時間/日、5 日週)	B6C3F1	CIIT (1981)
	腫脹	2,400 ppm (雌)	連続 11 日間 (22 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
精巣	精細管の変性、萎縮	1,000 ppm (雄)	2 年間 (6 時間/日、5 日週)	B6C3F1	CIIT (1981)

表 7 ラットの吸入曝露実験で認められた影響と影響濃度

臓器、その他	影響	影響のみられた濃度	曝露期間	使用動物の系統	出典
生存率	瀕死状態	3,500 ppm 以上 (雌)、5,000 ppm (雄)	11 日間 (6 時間/日、9 日間/11 日間)	Fischer344	Morgan ら (1982)
体重	体重増加の抑制	1,000 ppm (雌雄)	2 年間 (6 時間/日、5 日週)	Fischer344	CIIT (1981)
		1,000 ppm (雌雄)	2 年間 (6 時間/日、5 日週)	F344/DuCrj	日本バイオアッセイ研究センター (1997)
肝臓	肝細胞の変性	2,000 ppm 以上 (雌)、3,500 ppm 以上 (雄)	11 日間 (6 時間/日、9 日間/11 日間)	Fischer344	Morgan ら (1982)
腎臓	尿細管の変性	2,000 ppm 以上 (雌)、3,500 ppm 以上 (雄)	11 日間 (6 時間/日、9 日間/11 日間)	Fischer344	Morgan ら (1982)
副腎	索状帯の上皮細胞で液滴の蓄積	3,500 ppm 以上 (雌雄)	11 日間 (6 時間/日、9 日間/11 日間)	Fischer344	Morgan ら (1982)
	脂肪変性	750 ppm 以上 (雌)、1,500 ppm 以上 (雄)	13 週間 (6 時間/日、5 日週)	F344/DuCrj	日本バイオアッセイ研究センター (1993)
小脳	顆粒細胞層の変性	5,000 ppm (雌雄)	11 日間 (6 時間/日、9 日間/11 日間)	Fischer344	Morgan ら (1982)
	顆粒細胞層の変性	3,000 ppm (雄)	13 週間 (6 時間/日、5 日週)	F344/DuCrj	日本バイオアッセイ研究センター (1993)
精巣	精細管の変性、萎縮	1,000 ppm (雄)	2 年間 (6 時間/日、5 日週)	Fischer344	CIIT (1981)
		1,500 ppm 以上 (雄)	13 週間 (6 時間/日、5 日週)	F344/DuCrj	日本バイオアッセイ研究センター (1993)
	精巣の萎縮	2,000 ppm 以上 (雄)	11 日間 (6 時間/日、9 日間/11 日間)	Fischer344	Morgan ら (1982)
	精巣の変性、後	2,000ppm 以上 (雄)	11 日間 (6 時間	Fischer344	Morgan ら (1982)

	期精子数の減少		/日、9日間/11日間)		
精巣上体	精子数の減少	1,500 ppm 以上 (雄)	13 週間 (6 時間/日、5 日週)	F344/DuCrj	日本バイオアッセイ研究センター (1993)
		380、3,000 ppm (雄)	2 週間 (6 時間/日、5 日週)	F344/DuCrj	日本バイオアッセイ研究センター (1993)
	上皮細胞崩壊、細胞残屑	3,000 ppm (雄)	2 週間 (6 時間/日、5 日週)	F344/DuCrj	日本バイオアッセイ研究センター (1993)

表 8 短期曝露毒性及び亜慢性・慢性毒性に関する概要

<ヒトに関するデータ>症例研究

MacDonald (1964) は、ポリマー工場で塩化メチルに曝露された 8 つの症例で、曝露後に目のかすみ、精神錯乱、頭痛、協調性の欠如、めまいがみられた。更に重篤の場合、嘔気、嘔吐がみられ、ほとんどの症例で性格の変化、うつ、神経過敏がみられたと報告された。曝露後 1 ヶ月間、症状が残存した。
Daw Chemical Companyの報告によれば、塩化メチルによる中毒患者 6 人は、症状発現前に 200～400 ppmに少なくとも 2～3 週間曝露していた。症状は各患者で類似しており、錯乱、ぼんやりした視覚、短期記憶障害、バランスの不安定性、手振戦、神経過敏、不明瞭な話し言葉、集中力の喪失がみられたが、ほとんどの場合、作業から離れて 1～3 ヶ月で症状が回復した (Dow Chemical Company 1992 ; Scharnweberら 1974)。
Wood (1951) は、10 年間冷蔵庫の修理作業員の男性が頻繁に塩化メチルに職業曝露され、消化器系の症状のほかに、肝臓、腎臓への影響と考えられる、黄疸、無尿、タンパク尿の症状がみられたと報告した。
Klimkova-Deutschova (1957) は、慢性曝露初期に、疲労感、頭痛、睡眠障害、集中力欠如、小脳への障害影響、後期に、錐体外路の障害発生の頻度が高まったと報告した。

<ヒトに関するデータ>ヒト志願者実験

Putz-Andersonら (1981a,b) は男女各 9 人の健康な志願者 (コーカソイド、中産階級の労働者) に 0、20、100、150 ppmの塩化メチルをグループIには7.5時間/日、グループIIには3時間/日、グループIIIには1時間/日で、0 ppm (対照) に 1 日間～連続 2 日間を 2 回、20 ppmに連続 4 日間、100 ppmに連続 5 日間、150 ppmに連続 2 日間曝露させ、曝露後の呼気、血液、尿の分析、及び神経学的、生理学的、神経行動学的、臨床学的、医学的検査を行った。なお、女性は100 ppmの曝露のみであった。その結果、曝露を受けた志願者で、神経学的検査、脳波、視覚性誘発電位 (VER)、認知力テスト、筋電図 (腓腹筋の反応の評価)、心肺機能に曝露に関連した影響はみられなかった。塩化メチルへの曝露中 (20 ppm以上の群) に軽微な呼吸性アシドーシスがみられ、動脈血中のpHの低下傾向、CO₂分圧の増加傾向がみられた。なお、対照日と曝露日で主観的な反応 (刺激、頭痛等の症状、臭気を感じるなど) に有意差はみられなかった。
--

<ヒトに関するデータ>疫学研究

RafnssonとGudmundsson (1997) は、アイスランドのトロール漁船における塩化メチル (冷蔵庫
--

の冷媒)の漏出事故(1963年に発生)により曝露した船員のうち24人(オフィサー6人、甲板員18人)について、死亡等を1965~1995年の期間、追跡調査した。冷蔵庫が修理されるまでの4日間、船員は塩化メチルに曝露しており、冷蔵庫近くに居住区のあった17人(甲板員など)のうち、15人が中毒の症状及び徴候を示した。冷蔵庫から離れた居住区の11人(うち7人がオフィサー)は、冷蔵庫の修理時又は中毒した甲板員を確かめるときに塩化メチルに曝露した。塩化メチルの曝露濃度等は報告されていない。甲板員1人は中毒発症後24時間以内に死亡し、甲板員1人が重度のうつ病を発症後に18ヵ月以内に自殺、オフィサー1人が曝露後11ヵ月以内に自殺(漁船から転落して行方不明)した。この時の生存者のうち24人(オフィサー6人、甲板員18人)及び対照群120人(曝露群の各船員の職種に応じて、船長・航海士登録、機関士登録、船員年金基金名簿から年齢(±2歳)をマッチングさせた5人を選択)を対象として、死亡状況等を1965~1995年の国家登録、死因登録、がん登録で追跡した。なお、著者らは、上記の対照群の選択過程において、社会的階級、年齢、船員や漁業者としての通常の曝露について調整したとしている。

調査の結果、オフィサーではリスクの増加はみられなかったが、甲板員では全死亡のリスク比(RR)が2.5(95%CI:1.0~5.7)、心血管系疾患による死亡のリスク比(RR)が3.9(95%CI:1.0~14.4)であり、有意な増加が認められた。

RafnssonとKristbjornsdottir(2014)は、トロール漁船の船員のうち、冷蔵庫近くに居住区のあった甲板員が航海初日から中毒症状を示していたことから、追跡調査の開始を航海初日(1963年1月18日)に遡り、2010年まで死亡等を調査した。曝露群は船員27人(オフィサー7人、甲板員20人。漏出事故後24時間以内の死亡者、18ヵ月以内の自殺者を含む。)とした。対照群135人(オフィサーに分類35人、甲板員に分類100人)の選択方法、調査対象者の死亡、発がんの情報源はRafnssonとGudmundsson(1997)と同様である。

Kaplan-Meier生存分析により生存率を曝露群と対照群で比較した結果、対照群の生存率が高かった。また、Cox比例ハザードモデルによって年齢、職種を調整した死因別死亡のハザード比を算出した結果、全死亡のハザード比は2.10(95%CI:1.28~3.46)、全心血管系疾患死亡では2.06(95%CI:1.02~4.15)、急性冠動脈性心疾患では3.12(95%CI:1.11~8.78)、脳血管系疾患では5.35(95%CI:1.18~24.35)、自殺では13.76(95%CI:1.18~160.07)であった。

なお、これらの研究において、著者らは生活習慣に係る交絡因子の調整に関連し、対照群の選択過程において社会的階級、年齢、船員や漁業者としての通常の曝露について調整した(RafnssonとGudmundsson, 1997)、あるいは喫煙習慣、アルコール摂取、食事などの特定の生活習慣因子を調整している可能性はある(RafnssonとKristbjornsdottir, 2014)と述べているが、その一方でこれらの生活習慣因子について曝露群と対照群の類似度は分からないとも述べている(RafnssonとKristbjornsdottir, 2014)。2研究において曝露群と対照群の生活習慣に係る因子の調整は明らかではない。

Holmesら(1986)は、米国のブチルゴム製造工場で1943~1978年の間に1ヵ月以上雇用され、塩化メチルに曝露した可能性のある男性労働者852人(白人661人、非白人191人)を対象とした疫学調査を行った。その結果、全死亡、悪性腫瘍、循環器疾患、外因性による死亡のいずれにおいてもSMRの有意な増加を認めなかった。また、白人労働者について、潜伏期間、曝露期間(雇用期間)及び曝露の程度(労働者の職歴によって高、中、低度に分類)と全死亡、悪性腫瘍、循環器疾患、外因性死亡との関連性を検討したが、SMRの有意な増加や曝露の程度に依存した増加はみられなかった。なお、労働者は塩化メチル以外にも複数の化学物質に曝露しており、喫煙習慣等の生活様式の情報も得られていない。

Olsenら（1989）は、米国（ルイジアナ州）の塩化メチル及びその他の化学物質を生産する化学工場 で1956～1980年までに1年間以上雇用された白人の男性労働者2,610人（平均年齢26.2歳、範囲17～62歳）を対象として死亡率を調査した。労働者の全死亡、動脈硬化性心疾患、脳血管系疾患、外因性による死亡を年齢、性別、人種等を考慮して（生命表法の修正法）、米国、ルイジアナ州及び地域（5つの教区）の人口と比較した結果、SMRの有意な増加は認められなかった。なお、本研究では塩化メチルの曝露の程度が評価されておらず、労働者は塩化メチル以外の複数の化学物質の曝露も受けていた。

Ottら（1985）は、米国（ペンシルベニア州、カリフォルニア州）の同じ会社の化学工場 で1940～1969年の間にオペレーティング部門で1年以上雇用された男性労働者1,919人を対象とし、1979年まで追跡した疫学調査を行った。労働者は配置転換があるため、一人当たり1.5の部署（作業）を経験しているが、226人が塩化メタン類（塩化メチル、ジクロロメタン）の製造（クロロホルム、四塩化炭素、テトラクロロエチレンの製造も含まれる）に従事した経験があった。塩化メタン類の製造に従事した経験のある労働者についてみると、米国民人口から求めた死亡数の期待値と比べて、全死因、循環器系の疾患、呼吸器系の疾患、消化管系の疾患の死亡数に有意な増加はなかった。内分泌、栄養及び代謝疾患の死亡数のみ、期待値よりも有意に増加した。なお、塩化メタン類等の曝露濃度は報告されていない。また、労働者は塩化メチル以外にも複数の化学物質に曝露している。

Repkoら（1976）は、作業場の低濃度曝露における神経学及び行動に関する影響について調査した。塩化メチルを扱う労働者122人（うち、女性8人）と、年齢、性別、人種でマッチングした対照群49人を対象とした。作業場の塩化メチルの気中濃度は1975年の1週間（神経学及び行動に関する検査実施時期）に測定され、電気伝導率分析では平均33.6 ppm、チャコールチューブを用いた測定では平均45.11 ppmであった。曝露群、対照群ともに急性及び慢性の中毒症状はなく、神経学的検査（脳波検査を含む）においても両群で有意差は認められなかった。73種類の行動の測定値のうち、認知時間分担課題に関する曝露群と対照群の平均を比較すると、統計学的有意性はボーダーラインであったが、対数変換した測定値と気中濃度との関係は正の相関を示した。しかしながら、曝露群は過去に高濃度の塩化メチルに曝露されていたため、調査時に測定された低レベル曝露に対する影響の関係を攪乱させたとの指摘（FarberとTorkelson 1989）がある。なお、過去の気中濃度の実測値、推定値は報告されておらず（労働者の曝露年数は最長で25年間）、このことをU.S.EPA（2001a）は本研究の欠点としている。

<動物実験データ>経口投与実験

Dow Chemical Company（1982）は、ウサギにオリーブ油に溶かした40 mg/kgの塩化メチルを83日間にわたり60回強制経口投与した試験、又は100 mg/kgの塩化メチルを85日間にわたり60回強制経口投与した結果を報告している。40 mg/kg群で体重、顕微鏡による観察結果（肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓）への影響はみられなかった。しかしながら、100 mg/kg群では脾臓がやや肥大し、暗色化がみられ、顕微鏡観察では中等度のうっ血、食食と軽微なヘモジデリン沈着がみられた。著者らは、脾臓の軽微な病理の重要性については不確かとしている。

<動物実験データ>吸入曝露実験（短期曝露毒性及び亜慢性毒性実験）

Burakら（1981）は、Sprague-Dawleyラット雌雄各40匹/群に0、200、500、1,000、2,000 ppmを2～3日間（24時間/日）吸入させた。2,000 ppm群（2日間又は3日間吸入曝露）では、全動物が

曝露中又は曝露後間もなく死亡した。主な死因は腎毒性とその後の腎不全のように思われた。重症度はより低いものの肝臓毒性も明らかであった。1,000 ppm群（2日間又は3日間吸入曝露）では、何匹かが曝露後に死亡した。曝露期間後に1,000 ppm群を剖検した結果、体重の低下、腎臓毒性が認められ、重症度はより低いものの肝臓毒性もみられた。回復期間後では、多くのパラメータが正常となり、尿細管の再生の徴候が毒性からの修復プロセスを明らかに示唆した。

500 ppm以上の群の雄（2日間又は3日間吸入曝露、回復期に生存していたもの）の精巣上体で変性、炎症、精子肉芽腫形成、瘢痕、閉塞性の変化がみられた。200 ppm群（2日間又は3日間吸入曝露）では、軽微で可逆性の肝臓への影響がみられた。

McKennaら（1981a）は、雄のビーグル犬（3匹/群）、ネコ（3匹/群）に、0、200、500 ppm（0、412、1,030 mg/m³）を3日間（23.5時間/日）吸入させた。ビーグル犬では初日の曝露では影響がみられなかったが、2日後に500 ppm群で中枢神経系の影響（嗜眠、協調運動障害）がみられた。肉眼及び病理組織学的な観察の結果、200 ppm群では曝露に関連した病変はみられなかったが、500 ppm群では全例で脳と脊髄に非常に軽微（very slight）～軽微（slight）な広汎性の病変がみられた。ネコでは500 ppm群で脳や脊髄の病変の増加がみられたが、曝露中の活動の変化（嗜眠、協調運動障害など）はなかった。著者らは、主にイヌの試験結果から、脳又は脊髄の病変と中枢神経系への影響に基づき、NOAEL（No Observed Adverse Effect Level；無毒性量）を200 ppm（412 mg/m³）としている。

Landryら（1985）は、雌のC57BL/6マウス12匹/群に、0、15、50、100、150、200、400 ppmを11日間（22時間/日）吸入、又は0、150、400、800、1,600、2,400 ppmを11日間（5.5時間/日）吸入させ、一般状態、神経機能（ロータロッド試験）、体重、各器官への影響を調べた。

22時間/日の頻度で吸入させた試験では、400 ppm群で曝露後4日に全数死亡、200 ppm群で曝露後5日に全数が死亡、150 ppm群では曝露後10日に瀕死状態となり屠殺された。150 ppm以上の群では飢餓・衰弱の状態が観察され、150、200 ppm群で摂餌量の減少と平均体重の有意な低下、150 ppm群で胸腺の絶対及び相対重量の減少、肝臓絶対重量の減少、腎臓相対重量の増加が認められた。100 ppm以上の群の肝臓でグリコーゲンの枯渇による肝細胞の大きさの減少がみられ、より高濃度の曝露群では肝細胞の巣状壊死がみられた。なお、400 ppm群については上記の影響のデータの記載がなく、評価されていない。100 ppm以上の群で小脳の顆粒細胞の変性（核の濃縮、破砕など）がみられた。150 ppm群で曝露後4日目に小脳のプルキンエ層や分子層、白質で中等度の細胞内及び細胞外の空胞化がみられ、400 ppm群ではより著明な影響であった。曝露後4日目のロータロッド試験で200 ppm群で運動機能の喪失、150 ppm群で成績の有意な低下が認められた。なお、400 ppm群は、初回の体重測定及びロータロッド試験前に死亡、もしくは瀕死状態となった。

5.5時間/日の頻度で吸入させた試験では、1,600 ppm群で曝露後11日目に後肢の軽微な硬直がみられた。2,400 ppm群で曝露後4～7日に赤色尿（ただし、赤血球は検出されず）、飢餓・衰弱がみられ、曝露後8日目又は9日目までに瀕死状態となり、屠殺された。2,400 ppm群では被毛の粗剛化、後肢の伸筋の固縮がみられ、摂餌量の減少と平均体重の有意な低下が認められた。

剖検、組織検査では400、800、1,600 ppm群の一部及び2,400 ppm群の全例の小脳で顆粒細胞層の変性がみられた（2,400 ppm群では軽微な程度）。400、2,400 ppm群の肝臓でグリコーゲンの枯渇と関連した影響がみられたが、組織の変性、壊死はなかった。1,600 ppm群（曝露後5日目の剖検）で胃内容物の減少、胸腺の大きさの減少がみられた。2,400 ppm群で脾臓の腫脹（髄外造血の可能性）、胸腺の絶対及び相対重量の減少、尿細管で非常に軽微な多巣性の変性と再生像、尿細管内の好酸性円柱が認められた。曝露後4日目のロータロッド試験では、800 ppm以上の群で成績の有意な低下を認

めたが、曝露後 8 日目の試験では2,400 ppm群でのみ成績の有意な低下が認められた。 これらの結果から、著者らは、22時間/日の頻度で吸入させた試験では50 ppm、5.5時間/日の頻度で吸入させた試験では150 ppmで影響がみられないとしている。
Morganら（1982）は、Fischer344ラット及び3系統のマウス（C3H、C57BL/6、B6C3F1）に塩化メチルを吸入させ、脳、肝臓、腎臓等への影響を調べた。Fischer344ラット雌雄各10匹/群には0、2,000、3,500、5,000 ppmを6時間/日で計9日間（5日間の曝露後、2日間休止し、その後4日間曝露）吸入させた。C3H、C57BL/6、B6C3F1マウス雌雄各5匹/群には0、500、1,000、2,000 ppmを12日間（6時間/日）吸入させた。 ラットでは曝露後5日に13匹（5,000 ppm群の雄6匹及び雌5匹、3,500 ppm群の雌2匹）が瀕死状態となり屠殺され、何匹かに痙攣、後脚の麻痺、前肢の協調運動障害があった。5,000 ppm群の雄3匹、雌2匹で小脳の内顆粒層細胞の軽微～中等度の変性がみられた。2,000 ppm以上の群の雌及び3,500 ppm以上の群の雄で肝細胞の軽微な変性（マウスで観察されたような肝細胞壊死はなかった）がみられた。2,000 ppm以上の雄及び3,500 ppm以上の雌の腎臓で、濃度に依存した近位尿管の変性がみられたが、好塩基性尿管はみられなかった。3,500 ppm以上の雌雄で副腎の索状帯の上皮細胞で脂質の沈殿物と思われる透明な液滴の濃度に依存した蓄積がみられた。2,000 ppm以上の群の雄の全例で濃度に依存した精巣の変性（後期精子数の減少、精母細胞と早期精子との分離と管腔痙皮形成、胚上皮の不規則で明らかな膜結合性空胞、巨大多核細胞様の形成）がみられた。なお、脊髄の組織検査もされたが、病変はなかった。 マウスでは2,000 ppm群で、雄のB6C3F1マウス全てが曝露2日目までに死亡又は瀕死状態となり、C57BL/6マウスの雄1匹が2日目に死亡した。生き残った2,000 ppm群の雌雄は5日目に瀕死状態となった。死亡前に何匹かは中等度から重度の運動失調を示した。2,000 ppm群の雌の全数で4日目までに血尿がみられ、1,000 ppm群の全ての雌で8日目に血尿がみられた。雄のC3Hマウスの2,000 ppm群では4～5日目に血尿がみられた。主にC57BL/6マウスの雌の1,000、2,000 ppm群で小脳内顆粒層の限局性変性がみられ、変性は高密度核濃縮核をもつ顆粒細胞の小さい病巣から成った。C57BL/6マウスの雄では500 ppm以上の群で肝臓の変性がみられ、C57BL/6及びB6C3F1マウスの雄の2,000 ppm群で重度の肝臓病変がみられ、好中球の浸潤を伴う肝細胞壊死、好酸性の硝子様物質の蓄積、肝細胞の空胞化、グリコーゲンの枯渇等がみられた。全系統の1,000 ppm群の雌雄で好塩基性尿管、2,000 ppm群の雌雄で腎臓の変性、壊死がみられた。
Jiangら（1985）は、雌のC57BL/6マウス（10匹/群）に0、1,500 ppmを2週間（6時間/日、5日/週）吸入させ、小脳で引き起こされた損傷の超微細構造を調べた。1,500 ppm群で、曝露1週目に2匹が死亡した。曝露2週目に一部のマウスで協調運動の失調がみられたが、他のマウスでは中枢神経系障害の臨床徴候はみられなかった。1,500 ppm群の小脳の組織を光学的顕微鏡で観察した結果、内顆粒層細胞で神経膠星状細胞の軽微な水症性腫脹を伴う顆粒細胞の核と細胞質の濃縮、限局性の軟化（広範囲の顆粒細胞の腫脹、核濃縮、核崩壊、壊死、有髄軸索の分離、神経網の微小な空胞変性を含む）がみられ、腹側傍片葉で発生が多かった。電子顕微鏡で、顆粒細胞の核と細胞質の濃縮を確認した結果、細胞質浮腫はなかったが、細胞小器官の多様な崩壊を伴った核の濃縮がみられた。これらの組織の変性について、発生率は報告されていない。1,500 ppm群では腎臓の異常はわずかであり、2匹で近位尿管の軽微な変性（管状内腔でタンパク性物質によるもの）がみられる程度であった。マウスでみられた脳の病変はヒトでは腎機能不全に関連したものであるが、マウスでは腎毒性の副次的な影響ではないと著者らは結論付けた。
Chellmanら（1986b）は、雄のB6C3F1マウスに、グルタチオン（GSH）合成阻害剤

(L-buthionine-S,R-sulfoximine (L-BSO)、小脳の組織の損傷と致死性を予防する効果あり) 2 mmol/kgの投与(塩化メチルの吸入曝露の1.5時間前)の有無の条件下で、0、1,500 ppmの塩化メチルを2週間(6時間/日、5日/週)吸入させ、脳、腎臓への影響を調べた。塩化メチルのみに曝露した1,500 ppm群では、小脳の内顆粒層で多巣性の変性又は壊死がみられた。一方、塩化メチルへの曝露前にL-BSOの投与を受けた群では小脳の損傷はなかった。塩化メチルのみに曝露した1,500 ppm群の腎臓重量と腎機能のパラメータのうち、クレアチニークリアランス、グルコースとタンパク質の尿中排泄率、尿濃縮能については対照群と同程度であり、血中尿素窒素(BUN)レベルは対照群よりも低かったものの、背景データの範囲内の数値であった。1,500 ppm群では好塩基性皮質尿細管のわずかな増加がみられた。 腎臓における[3H]チミジンのDNAへの取込み量(細胞壊死後の再生の指標)は、塩化メチルのみ吸入した1,500 ppm群では対照群の3倍超であったが、L-BSOを投与した1,500 ppm群では対照群と同程度であった。
Mitchellら(1979)は、B6C3F1マウス雌雄各10匹/群、F344ラット雌雄各10匹/群に0、375、750、1,500 ppm(0、774、1,549、3,098 mg/m³)の塩化メチルを13週間(6時間/日、5日/週)吸入させた。ラットでは、1500 ppm群の雌雄では曝露後3～13週、750 ppm群の雌雄では曝露後6～12週に体重増加の抑制が認められた。 マウスでは、750 ppm以上の群で体重増加の抑制、肝臓の相対重量の増加が認められた。1,500 ppm群で雌雄1匹ずつに肝梗塞がみられ、雄ではSGPTの有意な増加も認められた。
McKennaら(1981b)は、CD 1 マウス雌雄各10匹/群、Sprague-Dawleyラット雌雄各10匹/群、ビーグル犬雌雄各4匹/群に0、50、150、400 ppmの塩化メチルを93～95日間(6時間/日、5日/週)吸入させた。400 ppm群の雌マウス及び雄ラットで、肝臓相対重量の軽微であるが統計学的に有意な増加が認められた。肝臓相対重量の増加は150 ppm群の雌雄のマウス及び400 ppm群の雄マウスでもみられた。しかしながら、肝臓の病理学的な所見や肝機能に関わる臨床化学検査では肝臓毒性を示す結果は得られなかった。150 ppm群の雌ラット及び400 ppm群の雄ラットで尿比重の減少がみられたが、400 ppm群の雌には影響がなく、腎臓の病理学的な所見、肉眼や顕微鏡による観察結果との関連もなかった。この他、げっ歯類には感覚、運動機能試験が行われたが、塩化メチルへの曝露との関連性はみられなかった。この試験では、マウス、ラット、ビーグル犬に特定の標的器官の毒性又は明確な毒性症状はみられなかった。
KolkmannとVolk(1975)は、雌雄のモルモット計19匹に2%(20,000 ppm)の塩化メチルを7～70日間(10分/日、6日/週で曝露回数にして6～61回)吸入させた。37日間の曝露(曝露32回目)で、6匹によるめき、頭部の運動失調、自発反応の遅延、後肢の運動失調と不全麻痺がみられ、後肢の運動失調と不全麻痺は早いものでは曝露17回後に生じた。病理組織学検査では、小脳(主に前庭小脳路)の顆粒層細胞層で、10日後から細胞核の濃縮、細胞水腫がみられ、21日後には限局性の壊死、浮腫がみられ、変性のみられる領域も前庭小脳路内で広がった。電子顕微鏡による観察では、顆粒細胞のクロマチンの密度の増加、細胞質の水腫、空胞化、細胞膜破裂を伴う細胞小器官の崩壊、プルキンエ細胞、グリア細胞の変性がみられた。
日本バイオアッセイ研究センター(1993)は、Crj:BDF1マウス雌雄各10匹/群に、ラットと同様に塩化メチルを2週間吸入曝露させた試験の結果、1,500 ppm群の雄の1/10匹、3,000 ppm群の雌雄の10/10匹が死亡した。一般状態については、雄の190 ppm群及び750 ppm以上の群で立毛、1,500 ppm以上の群で自発運動量の減少、異常呼吸及び不整呼吸、雌の3,000 ppm群で、立毛、自発運動量の減少、異常呼吸、不整呼吸、血尿、体温低下、円背位等がみられた。雄の3,000 ppm群及び雌の1,500 ppm

以上の群で体重増加の抑制が認められた。病理組織学検査では、雄の1,500 ppm以上の群で肝臓の病変（単細胞壊死、小葉中心性壊死）、唾液腺の腫脹、胸腺の萎縮と核崩壊が認められ、1,500 ppm群では、腎臓の好塩基性変化（尿細管変性の修復像）、心臓の壊死と胃の出血もみられた。雌では、1,500 ppm群で腎臓の好塩基性変化（尿細管変性の修復像）、3,000 ppm群で腎臓の尿細管壊死、肺の浮腫、胸腺と脾臓の萎縮、唾液腺の腫脹、前胃のびらん、肝臓の小葉中心性壊死、及び副腎のX域細胞崩壊が認められた。

また、F344/DuCrj（Fischer）ラット雌雄各10匹/群に、0、190、380、750、1,500、3,000 ppmの塩化メチルを2週間（6時間/日、5日/週）吸入させた。その結果、3,000 ppm群の雌雄で体重増加の抑制を認めた。一般状態については特記すべき所見はみられなかった。病理組織学検査では、雄では380、3,000 ppm群で精巣上体の細胞残屑、精子減少が認められ、これに加えて3,000 ppm群では精巣上体の上皮細胞崩壊が認められた。雌では3,000 ppm群で副腎の脂肪変性が認められた。

日本バイオアッセイ研究センター（1993）は、Crj : BDF1マウス雌雄各10匹/群に0、300、440、670、1,000、1,500 ppmの塩化メチルを13週間（6時間/日、5日/週）吸入させた。その結果、雄では1,000 ppm群で2/10匹、1,500 ppm群で10/10匹、雌では1,000 ppm群で1/10匹、1,500 ppm群で10/10匹が死亡した。一般状態については、雌雄の1,500 ppm群で異常呼吸、不整呼吸が認められ、雄では円背位、立毛も認められた。雌雄の300 ppm以上の群で体重増加の抑制が認められた。雄では、670 ppm以上の群で肝臓、1,000 ppm群で脳の絶対重量の低値、雌では300 ppm以上の群で心臓、440 ppm以上の群で脳、670 ppm群で腎臓、1,000 ppm群で脾臓の絶対重量の低値が認められた。病理組織検査では、雄では1,000 ppm以上の群で肝臓の病変（小葉中心性の空胞変性、壊死等）、1,500 ppm群で腎臓の尿細管壊死が認められた。雌では、投与群に特徴的な所見や対照群と比較して顕著に高い発生を示した所見は認められなかった。血液学的検査では、雄の670、1,000 ppm群で赤血球数の減少、MCV及びMCHの増加、1,000 ppm群で血小板数の増加、雌の300 ppm以上の群でMCVの増加、1,000 ppm群で血小板数の増加を認めた。

血液生化学的検査では、雄では300 ppm以上の群でグルコース、トリグリセライドの減少、670、1,000 ppm群ではアルブミン、A/G比の増加、ALP活性の上昇も認められた。雌では、300 ppm以上の群で総コレステロールの増加、1,000 ppm群ではA/G比の増加も認められた。尿検査では雌雄ともに、変化は認められなかった。

また、F344/DuCrj（Fischer）ラット雌雄各10匹/群に、0、190、380、750、1,500、3,000 ppmの塩化メチルを13週間（6時間/日、5日/週）吸入させた。その結果、一般状態については、雄の3,000 ppm群で自発運動量の減少、横臥、瘦削、立毛、異常呼吸、不整呼吸、体温低下、雌の1,500 ppm以上の群で尿による外陰部局囲の汚れが認められた。3,000 ppm群の雄1/10匹が13週目に死亡した。雌雄の750 ppm以上の群で体重増加の抑制が認められた。1,500 ppm以上の群の雄で精巣の絶対及び相対重量の低値、雌で卵巣の絶対及び相対重量の低値を認めた。病理組織学検査では、1,500 ppm以上の群の雄で副腎の脂肪変性、精巣上体の精子減少、精巣の萎縮と浮腫が認められ、3,000 ppm群では小脳の顆粒細胞変性も認められた。雌では750 ppm以上の群で副腎の脂肪変性が認められた。血液学的検査では、雌雄の1,500 ppm以上の群で、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少等、血液生化学的検査では、雄の750 ppm以上の群でクレアチニンの減少、1,500 ppm以上の群でアルブミン、A/G比、総コレステロール及びリン脂質の増加、グルコースの減少、CPK活性の低下が認められ、これに加えて3000 ppm群ではトリグリセライドの減少、ナトリウム、カリウム、及びクロールの増加が認められた。雌では、1,500 ppm以上の群で総コレステロール、リン脂質及びカリウムの増加が認められ、これに加えて3,000 ppm群ではA/G比及びナトリウムの増加、LDH、ALP及びγ-GTP活性の

上昇、クレアチニンの減少が認められた。尿検査では、雌の3,000 ppm群でタンパクの陽性度の増加及びケトン体の陽性例の増加がみられた。

<動物実験データ>吸入曝露実験（慢性毒性実験）

CIIT（1981）は、B6C3F1マウス雌雄各117～120匹/群に、0、50、225、1,000 ppmを最長2年間（6時間/日、5日/週）吸入させ、曝露後6、12、18ヵ月に一部を剖検した。1,000 ppm群の雌で曝露後10ヵ月から生存率の有意な低下を認め、雄では曝露後21ヵ月、雌では曝露後22ヵ月で試験を打ち切り、屠殺された。50、225 ppm群では生存率の低下はみられなかった。1,000 ppm群の雄では曝露後12ヵ月以降、雌では曝露後6ヵ月以降に体重増加の抑制が認められた。1,000 ppm群では中枢神経系の毒性の徴候（振戦、麻痺等）がみられたが、他の曝露群ではみられなかった。曝露18～22ヵ月後、神経機能学的障害（クラッチ反応に基づく）が1,000 ppm群のほぼ全ての動物で示された。この観察結果は小脳の病変（顆粒層の変性、委縮）によって裏付けられた。曝露後18ヵ月から22ヵ月（屠殺）までの曝露群（主に雌）で、脊髄神経（頸部、胸部、腰域）の軽微～中等度の軸索腫脹と変性が増加したが、濃度に依存したものではなく、機能的な異常はみられなかった。1,000 ppm群の雌雄では肝細胞の病変（空胞化、巨核化、巨細胞化、多核化）もみられた。これらの影響は、1,000 ppm群の雄で曝露後6ヵ月に初めて増加がみられ、12ヵ月、18ヵ月の早期の死亡に至った。全曝露群の雄でALTレベルの有意な増加を認めたが、1,000 ppm群でのみ肝細胞の変性がみられた。他の曝露群では組織学的な肝細胞の変性と整合しなかった。1,000 ppm群の雄で、腎の尿細管上皮の過形成、巨核化が曝露後12ヵ月で初めて報告され、実験終了まで発生率と重症度が増加した。1,000 ppm群の雌雄では脾臓の萎縮、リンパ系細胞の減少（雄では曝露後18～21ヵ月、雌では曝露後6ヵ月以降）が認められた。U.S.EPA（2001a）は、実験結果の解釈の妥当性を脅かすものではないとしつつも、本研究の欠点として、雌雄の鑑別の若干の誤り（周期的な妊娠あり）、一部マウスの個体識別の誤り（置き誤り）、実験初期の曝露濃度の誤り（50 ppm群と1,000 ppm群の曝露濃度が3日間入れ替わり）を指摘している。

また、神経毒物への曝露に関連した遠位軸索障害についてのレビューでは、軸索の腫脹と変性は神経生理学的障害、行動学的毒性とは関連のない非特異的な現象と結論されている（LoPachinら2000）。U.S.EPA（2001a）は50 ppm以上の群で認められた脊髄域の軸索腫脹と変性は、濃度依存性がみられないこと、機能の異常がみられないことから神経毒物学的な有意性がないとしている。

CIIT（1981）は、Fischer344ラット雌雄各120匹/群に、0、50、225、1,000 ppmを2年間（6時間/日、5日/週）吸入させ、曝露後6、12、18ヵ月に一部を剖検した。225 ppm以上の群の雌及び1,000 ppm群の雄では初めの24週で体重増加の抑制が認められたが、24週以降も一貫して対照群よりも体重が軽かったのは1,000 ppm群であった。また、1,000 ppm群の雌雄で心臓相対重量の増加、雄で肝臓及び腎臓相対重量の増加、精巣の絶対及び相対重量の減少、雌で肝臓絶対重量の減少が認められたが、臓器の絶対重量が相対重量の変化と相関しない場合もみられたため、臓器重量（絶対重量、相対重量）の変化は、体重の減少が主な原因であるようだった。1,000 ppm群の雄の精巣では、曝露後6ヵ月以降に精巣の両側性、広汎性の変性、精細管の萎縮がみられた。曝露後18ヵ月以降は老化と関連する間質性細胞過形成がみられ、曝露後24ヵ月では対照群を含む全群で間質性細胞の過形成と腺腫の発生がみられた。死亡、神経系への影響はみられなかった。

日本バイオアッセイ研究センター（1997）が、Crj : BDF1マウス雌雄各50匹/群に0、50、200、800 ppmの塩化メチルを2年間（6時間/日、5日/週）吸入させた発がん試験において観察された発がん性以外の影響は次のとおりである。

800 ppm群の雌雄が曝露期間前期より死亡し（雄では曝露後13週以降、雌では曝露後21週以降）、生存数が著しく減少したため（生存数が雄で12/50匹、雌で13/50匹）、95週間で全例が剖検された。この群では著しい体重増加の抑制、曝露期間後期に立毛、強度の振戦がみられたが、病理組織学的に死因となる変化は認められなかった。なお、800 ppm群については、臓器重量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査等が実施されたものの、同時期に比較する対照群のデータがないため、評価から除外された。

一般状態について、50、200 ppm群の雌雄で投与によると思われる特徴的な所見はなかった。体重については、50、200 ppm群の雌雄で体重への影響はなかった。200 ppm群の雌で脾臓の絶対及び相対重量の減少が認められたが、病理組織検査の関連する検査項目及び臓器に、その変化を示唆する所見がみられなかったことから、被験物質との関係は不明とされた。病理組織検査では、50、200 ppm群の雌雄で被験物質に関連する影響はみられなかった。血液学的検査では、50、200 ppm群の雌雄で影響はみられず、血液生化学的検査では雄の200 ppm群でカリウムの増加、雌の50、200 ppm群でA/G比の増加を認めた。尿検査では、雄の200 ppm群で尿pHの上昇が認められた。しかしながら、日本バイオアッセイ研究センター（1997）は、血液生化学的検査、尿検査の結果について、いくつかのパラメータで変化がみられたが、いずれもわずかな変化であり、病理組織検査でも関連する臓器にその変化を示唆する所見がみられなかったことから、被験物質との関係は不明であったとしている。

また、F344/DuCrj（Fischer）ラット雌雄各50匹/群に0、50、224、1,000 ppmの塩化メチルを2年間（6時間/日、5日/週）吸入させた発がん試験において観察された発がん性以外の影響は次のとおりである。

1,000 ppm群の雌雄で投与期間を通して体重増加の抑制が認められた。一般状態については、投与に関係した影響はみられなかった。病理組織検査では、雌雄ともに投与量に依存した発がん性以外の病変はみられなかった。雄の1,000 ppm群で脾臓の絶対重量の高値が認められたが、日本バイオアッセイ研究センター（1997）は病理組織検査では関連する検査項目、臓器にその変化を示唆する所見がみられなかったことから、被験物質との関係は不明としている。この他に雌雄で種々の臓器の絶対重量の低値又は相対重量の高値がみられたが、これらの変化は体重増加の抑制に伴ったものと日本バイオアッセイ研究センター（1997）では考えられている。血液学的検査では、1,000 ppm群の雌雄でリンパ球比の増加、分葉核好中球比の減少、雄では赤血球数、ヘモグロビン濃度、MCHC、血小板数の減少も認められた。血液生化学的検査では、1,000 ppm群の雄でアルブミン、A/G比の増加、GPT活性の上昇、尿素窒素、クレアチニンの減少、雌でCPK活性の低下が認められた。尿検査では、雄の224 ppm以上の群で尿pHの低下、雌の1,000 ppm群で尿タンパクの陽性度の減少が認められた。しかしながら、日本バイオアッセイ研究センター（1997）は、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査の結果について、いくつかのパラメータで変化がみられたが、いずれもわずかな変化であり、病理組織検査でも関連する臓器にその変化を示唆する所見がみられなかったことから、被験物質との関係は不明であったとしている。

なお、日本バイオアッセイ研究センター（1997）のマウス、ラットの2年間吸入曝露実験では、曝露期間中の定期剖検は実施されていない。

2.2.1.3 生殖発生毒性

塩化メチルの生殖発生毒性に関する主要な知見を表9にまとめた。

ヒトにおける生殖発生毒性の知見は得られなかった。

動物実験については、ラットでは 380～3,500 ppm で精巣上体、精巣の組織の変性、精子数の減少、排精の遅延、生殖能の低下等の影響がみられ (Burak ら 1981; Chapin ら 1984; CIIT 1981; Morgan ら 1982 ; 日本バイオアッセイ研究センター 1993 ; Working ら 1985a,b) 、 2 世代試験においても 475 ppm 以上で F₀、F₁ 世代の雄で生殖能の低下がみられた (Hamm ら 1985) 。発生毒性試験では、1,500 ppm で母毒性 (中枢神経系への影響) と胎児毒性 (低体重、頭臀長の低下) がみられた (Wolkowski-Tyl ら 1983a) 。

マウスでは、1,000 ppm で精細管の変性 (CIIT 1981) 、 750～1,500 ppm で母毒性 (中枢神経系への影響、体重の低下等) (Wolkowski-Tyl ら 1983a,b) 、 500 ppm 以上で胎児の心臓の奇形の増加がみられた (Wolkowski-Tyl ら 1983a,b) 。

表 9 生殖発生毒性に関する概要

<動物実験データ>

Burak ら (1981) は、雄の Sprague-Dawley ラットに 500、1,000、2,000 ppm を 48 時間又は 72 時間吸入させた結果、精巣上体で変性、炎症、精子数の減少、精子肉芽腫、癭痕、閉塞性の変性がみられた。これらの影響は濃度依存的であり、12 日間の回復期間を通して持続してみられた。一部のラットでは精巣の委縮、変性もみられた。
Chapin ら (1984) は、雄の Fischer344 ラット (試験開始時の動物数不明) に 0、3,500 ppm の塩化メチルを 5 日間 (6 時間/日) 吸入させ、その後 3 日間休止した後、再び 4 日間 (6 時間/日) 吸入させた。3 日間の曝露の休止は、3,500 ppm 群で一般状態が悪化した動物を回復させるためであった。 曝露開始後 7 日目に初めて 1/8 匹で両側性の精巣上体肉芽腫が観察され、その後 19 日まで発生率が増加し、19 日には 6/6 匹でみられた。曝露開始後 9 日目に精巣で軽微な排精の遅延、周囲管腔体の発生がみられ、これらの病変は曝露開始後 19 日まで重症度が増加した。13 日目には精上皮の空胞化、細胞の剥離がみられた。曝露開始後 70 日目の剖検 (8 週間の回復期間後) においても、4/5 匹の約 80% の精細管で精子形成の所見がみられなかった。曝露開始後 5 日目に循環血中のテストステロン濃度を測定した結果、対照群では 120±31 ng/mL であったのに対し、曝露群では <6 ng/mL であった。また、ライディッヒ細胞の機能を調べるためにヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) による刺激試験、また下垂体の機能を調べるために LH 放出ホルモン (LHRH) による刺激試験を行った。この結果、誘導された血清テストステロンレベルは、hCG による刺激の場合には対照群の方が曝露群よりも 2 倍程度濃度が高く、塩化メチルの曝露によりライディッヒ細胞がターゲットである可能性が示唆された。LHRH の刺激による場合には対照群と曝露群の濃度は同程度であり、ライディッヒ細胞と下垂体にはほとんど影響しなかったことが示唆された。曝露後 6 時間の精巣、精巣上体、肝臓の非タンパク性スルフヒドリル基 (NPSH) の量を測定した結果では、曝露前と比べてそれぞれ 66%、79～87%、92% の減少であったが、血中濃度には影響がなかった。著者らはこの結果について、NPSH の減少は直接的なアルキル化によるものではなく、塩化メチルが酵素を介してグルタチオンと抱合した結果であると考えている。
CIIT (1981) では、Fischer344 ラット、B6C3F1 マウスを対象とした 2 年間の慢性毒性試験 (6 時間/日、5 日/週で吸入曝露) を行った結果、1,000 ppm 群のラット、マウスで精細管の変性、萎縮がみられた。なお、ラットでは曝露後 18 ヶ月以降に老化と関連する間質性細胞過形成がみられ、曝露後 24 ヶ月では対照群を含む全群で間質性細胞の過形成と腺腫の発生がみられた。
日本バイオアッセイ研究センター (1993) は、F344/DuCrj (Fischer) ラット雌雄各 10 匹/群に、0、190、380、750、1,500、3,000 ppm の塩化メチルを 2 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、

雄の380、3,000 ppm群で精巣上体の細胞残屑、精子減少が認められ、これに加えて3,000 ppm群では精巣上体の上皮細胞崩壊が認められた。

また、F344/DuCrj (Fischer) ラット雌雄各10匹/群に、0、190、380、750、1,500、3,000 ppmの塩化メチルを13週間（6時間/日、5日/週）吸入させた結果では、1,500 ppm以上の群の雄で精巣の絶対及び相対重量の低値、雌で卵巣の絶対及び相対重量の低値が認められた。

Morganら（1982）は、Fischer344ラット雌雄各10匹/群には0、2,000、3,500、5,000 ppmを6時間/日で計9日間（5日間の曝露後、2日間休止し、その後4日間曝露）吸入させた。その結果、2,000 ppm以上の群の雄の全例で濃度に依存した精巣の変性（後期精子数の減少、精母細胞と早期精子との分離と管腔痙攣形成、胚上皮の不規則で明らかな膜結合性空胞、巨大多核細胞様な形成）がみられた。

Workingら（1985a,b）は、雄のFischer344ラット80匹/群に0、1,000、3,000 ppmを5日間（6時間/日）吸入させ、この他、陽性対照群に曝露の最終日にトリエチレンメラミン（TEM）0.2 mg/kgを単回腹腔内投与した。各群の40匹/群については曝露期間終了後、8週間に亘り、週ごとに無処置の雌と交配させ、交尾能力や優性致死突然変異について調べた（Workingら 1985a）。残りの40匹/群については精子の質や精巣の病理組織学的検査結果の評価に使われた（Workingら 1985b）。

交尾能力については、1,000 ppm群及び陽性対照群（TEM投与）では、交配期間（1～8週）のいずれの週においても交尾した雌の割合は対照群と同程度であったが、曝露後1～2週の3,000 ppm群では減少した（ $p < 0.05$ ）。生殖能については、1,000 ppm群の雄では有意な低下はみられなかったが、陽性対照群（TEM投与）では2週目の交配、3,000 ppm群では2、3週目の交配で有意な低下を認めた。

優性致死突然変異については、1,000 ppm群では優性致死突然変異のパラメータについて有意な変化はなかった。3,000 ppm群では、曝露後1週目の交配で着床後胚損失率のわずかであるが有意な増加を認め（ $p < 0.05$ ）、着床前胚損失率については曝露後1～8週目の交配で増加を認めた（最大の増加は2週目。2、3、4、6、8週目の交配の結果で有意差あり）。陽性対照群（TEM投与）では、曝露後2、3週目の交配で着床前胚損失率の増加、曝露後1～5週目の交配で着床後胚損失率の増加を認めた。

優性致死の遺伝的な影響（突然変異）は曝露後の交配期間を通して着床後胚損失の増加と着床前胚損失の減少がみられることが一般的であるが、塩化メチルの曝露群ではこのパターンはなく、陽性対照群（TEM投与）でのみみられた。

1,000 ppm群と陽性対照群（TEM投与）では、精子の質、精巣の病理組織学的パラメータに対照群との一貫した差異はなかった。3,000 ppm群では曝露後3～8週に精巣重量の有意な低値（ < 0.05 ）を認めたが、16週までには対照群と近いレベルに回復した。

3,000 ppm群では、曝露後2週目の初めに50%超の個体の精巣上体尾部で片側性又は両側性の精子肉芽腫が肉眼又は顕微鏡で観察され、これらは経時的に大きさと重症度が増加した。排精の遅延、円形精子細胞で核クロマチンの縁辺付着、上皮空胞化、精細胞の管腔剥脱、多核巨細胞がみられた。

2～8週に、精巣の精子細胞の頭部の数が有意に低下し、一方、精管の精子数は2週までに減少し始め、3～8週で有意に低下し、16週でも幾分の低下がみられた。1～6週では、先体反応を起こす前の精子と運動精子の頻度は対照群の3.5～69%と低かったが、16週までに回復した。曝露後5週まで、精管から分離される形態学的に異常な精子の増加がみられた。1～3週については有意な増加（ < 0.05 ）で、3週目には約70%でピークに達した。

これらの結果から、3,000 ppmへの曝露は精巣上体及び精管に存在した精子に対する毒性があり、恐らく遺伝的な損傷による着床後胚損失として現れる優性致死のわずかな増加に帰着した。曝露は

精巣の精子細胞、一次精母細胞、精原幹細胞への毒性影響、ならびに精巣上体の慢性的な炎症を起こした。塩化メチルによって引き起こされた炎症、結果として生じた精子肉芽腫、及び着床前、着床後胚損失の変則的なパターン（通常の優性致死パターンとの相違）から、著者らは生殖能の低下（交配の結果から）、着床前胚損失の増加は、ある程度は受精の失敗（精子数の低下、精子の質の低下、すなわち遺伝子毒性的な機序というよりも細胞毒性機序による）の結果であると推測している。
Hammら（1985）は、Fischer344ラットの雌80匹/群に0、150、475、1,500 ppm（0、310、981、3,098 mg/m³）を交配前10週間（6時間/日、5日/週）及び交配期間の2週間及び妊娠18日までと分娩後4日から28日まで（6時間/日、7日/週）吸入させた。雄40匹/群には、0、150、475、1,500 ppm（0、310、981、3,098 mg/m³）を交配前10週間（6時間/日、5日/週）及び交配期間の2週間（6時間/日、7日/週）吸入させ、10匹/群は交配期間後に剖検し、残り30匹/群を未処置の雌と交配させた。F₁世代は0、150、475 ppmを親世代と同様に吸入させた。 親（F₀）世代では、1,500 ppm群の雌雄で曝露開始2週間後から、体重増加の抑制（対照群よりも10～20%軽い）がみられ、475 ppm群では曝露後57日以降、体重増加の抑制（5～7%）がみられた。1,500 ppm群の雄（10/10匹）で精細管の変性、精子肉芽腫（3/10匹）を認め、これらの動物の精巣は対照群や150 ppm群と比べて半分程度の重量であった。雌については、曝露群の間で交尾数は同程度であったが、1,500 ppm群の雄と交尾した雌では曝露群及び未処置の両方で胎児はみられなかった。475 ppm群では、雄の生殖能力の低下がみられた。150、475 ppm群で、出生児数、性比、出生児の生存、成長は対照群と同程度であった。F₀世代の雄では、10週間の回復期間後、475 ppm群の生殖能は対照群と同程度であったが、1,500 ppm群では対照群に対して25%であった。 F₁世代では、475 ppm群で生殖能力の低下傾向、同腹児の雄の比率の低下がみられたが、150 ppm群では影響はなかった。
Wolkowski-Tylら（1983a）は、C57BL/6マウスの雌33匹/群に、0、100、500、1,500 ppm（0、206、1,032、3,098 mg/m³）を妊娠6日から17日（6時間/日）まで吸入させた。なお、1,500 ppm群は妊娠10日から14日までに瀕死状態となり、屠殺された。1,500 ppm群の母動物では、妊娠9日（曝露後4日目）から始まった泌尿性器の出血、中枢神経系の機能障害（円背位姿勢、爪先歩き、振戦、平衡異常）がみられ、妊娠10～14日（曝露後5～9日）に屠殺が必要なほど重症であった。剖検により、これらの母動物の小脳の内顆粒層で神経細胞の壊死がみられた。生殖パラメータへの影響はなかった。雌雄の胎児で、統計学的に有意ではないが、曝露濃度の増加に伴い体重と頭臀長の増加傾向がみられた。100 ppm群の雄の胎児でのみ、統計学的に有意な頭臀長の増加が認められた（p<0.05）。100、500 ppm群の胎児で、曝露に関連した外表系、骨格系の奇形はなかった。500 ppm群では心臓の奇形の発生率の有意な増加を認めた。この影響は、胎児6匹で右房右心室中隔の三尖弁、腱索、乳頭筋、胎児3匹で左房左心室の二尖弁、腱索、乳頭筋、胎児1匹で両側の心房心室中隔でみられた。 また、Wolkowski-Tylら（1983 a）は、Fischer344ラットの雌25匹/群に、0、100、500、1,500 ppm（0、206、1,032、3,098 mg/m³）を妊娠7日から19日（6時間/日）まで吸入させた。曝露群で母動物の行動毒性はなかったが、1,500 ppm群で母毒性（体重増加の抑制）と胎児毒性（雌雄の胎児の低体重、妊娠20日の雌の胎児の頭臀長の低下）がみられた。着床、吸収胚、胎児の生死、性比については、曝露に関連した影響はなかった。著者らは塩化メチルの影響は妊娠後期に現れ、恐らく母毒性に起因したと考察した。1,500 ppm群の胎児で骨化遅延の所見がみられたが、曝露に関連した胎児の外表皮系、内臓系、骨格系の奇形はなかった。
Wolkowski-Tylら（1983b）は、C57BL/6マウスの雌74～77匹/群をC3Hマウスの雄と交配させ、0、250、500、750 ppm（0、516、1,032、1,548 mg/m³）を妊娠6日から17日（6時間/日）まで

吸入させた。750 ppm群で、曝露後 7 日（妊娠12日）から運動失調、振戦、痙攣、接触と音に対する過敏性がみられ、計画解剖の前に 6 匹が死亡し、1 匹が瀕死状態で屠殺された。750 ppm群の生存動物では、妊娠期間中の体重増加、妊娠18日の体重、絶対体重増加（子宮重量を除いた体重）が対照群よりも有意に少なかった。

妊娠率、妊娠子宮重量、母動物の肝臓重量、着床数、吸収胚数、胎児の死亡数、非生存胎児数（死亡及び吸収胚）、生存胎児数、性比、一腹あたりの胎児の平均体重に曝露との関連はみられなかった。

一腹あたりの奇形又は影響（死産及び奇形）のみられた胎児の数、割合（%）について、統計学的に有意な濃度に依存した傾向がみられ、臍ヘルニア以外は心臓の奇形であった。右心房心室の三尖弁と関連した乳頭筋数及び/又は腱索数の減少、球形の心陰影、三尖弁障害、小さい右心室、左心室の壁の白い沈着物（カルシウムを含む）がみられた。障害は雄（14個体）よりも雌（23個体）で多く、500 ppm群の 1 匹と750 ppm群の 3 匹には多巣性の心臓奇形がみられた。心臓奇形の発生率は、0、250、500、750 ppm群でそれぞれ、3/433胎児（3/58腹）、7/458胎児（6/62腹）、11/444胎児（7/62腹）、17/400胎児（14/56腹）であり、750ppm群で、奇形の発生した胎児数、腹数の有意な増加を認めた。

著者らは、250 ppm群では曝露に関連した母毒性、胚毒性又は胎児毒性、催奇形はみられなかったとし、750 ppmで母毒性、500 ppm以上の群で催奇形性（心臓の奇形）があるとした。なお、組織病理学検査は行われていない。

2.2.2 定量評価

国際機関等による定量評価の概要を表 10 にまとめた。

表 10 国際機関等の定量評価の概要

WHO（2001）は、CIIT（1981）のB6C3F1マウスの2年間吸入曝露試験で認められた脊髄神経における病理組織学的影響に基づくLOAEL（Lowest Observed Adverse Effect Level；最小毒性量）を50 ppm（103 mg/m³）とし、同値から環境を介して曝露を受ける一般集団のための指針値（guidance value）を推定している。環境大気を介した摂取に耐容積摂取量の100%を割り当て（×1.0）、断続曝露から連続曝露へ補正し（6時間/24時間×5日/7日）、不確実係数として、種間差のための10、種内差（個体差）のための10、データベースの不完全性及びLOAELの使用による10の積である1,000を適用して、指針値を0.018 mg/m³（0.009 ppm）と推定している。

U.S.EPA（2001a,b）は、Landryら（1983c、1985）の雌のC57BL/6マウスを用いた11日間の吸入曝露試験（ほぼ連続曝露）で認められた小脳の傷害に基づくNOAEL 50 ppm（103.2 mg/m³）からRfCを設定している。断続曝露から連続曝露へ補正し（22時間/24時間×7日/7日）、regional gas dose ratio（RGDR、ヒトと実験動物の標的組織における気体用量比）を1.0として、NOAELのヒト等価濃度を94.6 mg/m³とし、不確実係数として、種間差のための3（10^{1/2}）、種内差（個体差）のための10、11日間の吸入曝露試験を生涯曝露試験に外挿するための10、データベースの不完全性（子宮内での脳の発達に係る曝露の影響の知見が得られていないこと）のための3（10^{1/2}）の積である1,000を適用し、RfCを0.09 mg/m³と設定している。

なお、U.S.EPA（2001b）は、RfCの根拠として、2年間の吸入曝露試験結果であるCIIT（1981）ではなく、Landryら（1983c、1985）による雌のC57BL/6マウスの11日間曝露試験（22時間/日×7日/週）を選んだ理由として以下を挙げている。

1. Landryら（1983c、1985）がよく管理された試験であること。

（CIIT（1981）については、一部マウスの個体識別の誤認、一部マウスの妊娠、研究初期の曝露濃

度の間違い等、試験手順の誤りが指摘されている。)

2. 症例研究における中枢神経系障害の文脈で最も重要な影響と考えられる小脳の傷害が、Landry ら (1983c, 1985) では、雌の C57BL/6 マウスにおいて、ほぼ連続曝露で 100 ppm、断続曝露で 400 ppm で認められたが、CIIT (1981) の B6C3F1 マウスでは、同様の傷害が 1,000 ppm という高濃度で認められたこと。
3. 小脳の傷害が、B6C3F1 マウスを用いて 1,500 ppm の濃度段階まで曝露させた 90 日間の予備試験 (Mitchell ら 1979) で認められなかったこと。
4. C57BL/6 マウスにほぼ連続曝露させた試験 (Landry ら 1983c, 1985) では 200 ppm で死亡がみられたが、B6C3F1 マウスの 2 年間の断続曝露の試験 (CIIT 1981) では 1,000 ppm 未満で死亡はみられなかったこと。

ATSDR (1998) は、CIIT (1981) の B6C3F1 マウスの 2 年間吸入曝露試験において曝露後 18 ヶ月に雌雄でみられた神経学的な影響 (脊髄の軸索腫脹と変性) の LOAEL 51 ppm に基づき、不確実係数 1,000 (LOAEL の使用のための 10、種間差のための 10、種内差 (個体差) のための 10) を適用して慢性の吸入曝露の MRL 0.05 ppm を設定している。

なお、CIIT (1981) の吸入曝露試験は 6 時間/日、5 日/週の断続曝露であったが、ATSDR (1998) は塩化メチルが肺から迅速 (1 時間以内) に吸収されて血中濃度と呼気中濃度が平衡に達するため、断続曝露から連続曝露への補正は不要としている。また、ATSDR (1998) は塩化メチルによる神経学的な影響について、マウスの方がラットよりも影響を受けやすく (Morgan ら 1982; CIIT 1981)、高濃度に断続曝露するよりも、低濃度に連続曝露する方がより影響される (Landry ら 1985) とし、連続曝露に対してより感受性の高いマウスがヒトにおける神経学的影響のよいモデルとなるとしている。

日本産業衛生学会 (1984) では、合成ゴム製造工場において、500 ppm を上回る濃度でめまい、脱力、視覚低下、運動失調、嗜眠などの中毒症状が発生したと想定されること (Hansen ら 1953)、8 時間荷重平均 200 ppm 以上で慢性中毒が生ずるとされること (Scharnweber ら 1974)、中毒の症例のなかに 100 ppm を上回らない状態で罹患した例があること (MacDonald 1964)、Dow Chemical Co (1981) が多数の工場の調査結果から、時間荷重平均値 30 ppm では影響が認められず、100 ppm 以下では十分耐えられるが、安全性を考えて許容濃度を 50 ppm とするよう提唱していること等を踏まえ、許容濃度を 50 ppm (100 mg/m³) と設定している。

ACGIH (2001) では、実験動物の吸入曝露試験 (反復曝露) から、500 ppm 以上で肝臓、腎臓の影響、生殖毒性、催奇形性がみられること (U.S. NIOSH 1984; Hamm ら 1985)、雄マウスに 1,000 ppm を 2 年間吸入曝露させた試験で腎腫瘍の増加がみられたこと (Pavkov ら 1982)、ヒトでは 100 ~ 200 ppm の反復曝露で臓器系への悪影響又は不可逆的な影響はみられないが、複雑な課題に対する労働者の成績のわずかな変化について、margin of safety が十分でないことが示唆されること (Repko ら 1976) を踏まえ、TLV-TWA 50 ppm (103 mg/m³)、TLV-STEL 100 ppm (207 mg/m³) を設定している。

3. 曝露評価

3.1 塩化メチルの用途・使用実態

塩化メチルは主にシリコン樹脂の合成原料として使用され、この他にメチルセルロース、界面活性剤や農薬の原料、ポリスチレン・フォーム等の発泡剤、ブチルゴム反応溶媒として使用される（新エネルギー・産業技術総合開発機構，化学物質評価研究機構，製品評価技術基盤機構 2005）。

2018年の国内生産量は209,136 tであった（経済産業省 2018）。また、塩化メチルと塩化エチルを合わせた2018年の輸出量は23 t、輸入量については統計に記載がなかった（財務省 2018）。国内生産量は全体としては減少傾向にあったが、2017年以降は増加に転じている（図 2）。

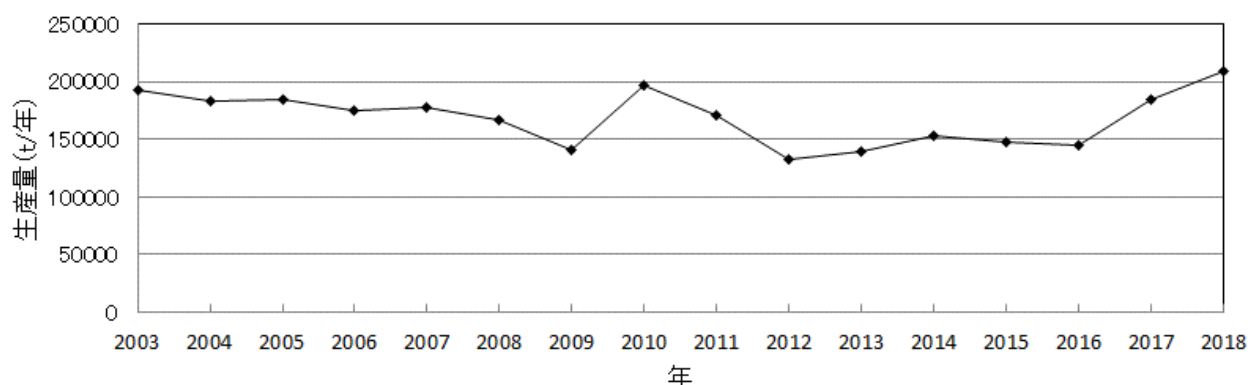


図 2 塩化メチルの国内生産量（1月～12月）の推移

3.2 大気中の塩化メチルの起源と環境中での挙動

すべての発生源からの塩化メチルの年間放出量は約 500万（ $3.2 \sim 8.2 \times 10^6$ ）tと推定されているが、その多くは自然起源であると考えられている（WHO 2001）。植物プランクトンによる生成や海水中でのヨウ化メチルと塩素イオンの交換反応によって生成した塩化メチルが年間 $1 \sim 8 \times 10^6$ t海から放出されるとされている。もう一つの大きな放出源がバイオマス燃焼で、年間放出量は $0.4 \sim 1.8 \times 10^6$ tとされている。暖帯と寒帯のバイオマス火災による放出量は年間 0.012×10^6 tと推定されており、バイオマス燃焼によって放出される塩化メチルの大部分は熱帯地方の森林火災によるものとされている。陸生植物や真菌も塩化メチルを生成するとされており（WHO 2001）、熱帯植物から年間に放出される塩化メチルの量を、安定同位体を用いた収支バランス解析から150～300万t、熱帯林における微気象観測から約130万t になるとする報告もある（斉藤、横内 2010）。

一方、塩化メチルはメタノールと塩化水素の反応、あるいはメタンの塩素化によって工業的に製造され、ほとんどは他の化学物質の合成に用いられており、製造・使用等の過程から大気中へ放出される。また、意図的な製造・使用に加えて、たばこの煙、タービン排気ガス、ごみ焼却、飲料水の塩素消毒や家庭排水からも塩化メチルが発生するとされている（WHO 2001）。

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（平成11年法律第86号。以下「化管法」という。）に基づく全国の届出排出量・移動量の集計結果及び届出外排出量の推計結果によれば（経済産業省・環境省 2019）、わが国では2017年度に 880 t強の塩化メチルの排出が届け出られてお

り、大部分が大気に放出されている。届出外の推計排出量は過去には1 kg程度と推定された年度もあったが、2017年度は0 tである。届出排出量は2005年度までは大きく減少し、その後は横ばいないし微減で推移していたが、生産量の増加と合わせて2017年度にはいくらか増加した（図3）。業種別の排出量とみると、1tを超える塩化メチルの排出・移動を届け出たのは化学工業、プラスチック製造業及び非鉄金属製造業であり、約64%はプラスチック製品製造業から排出されている（表11）。

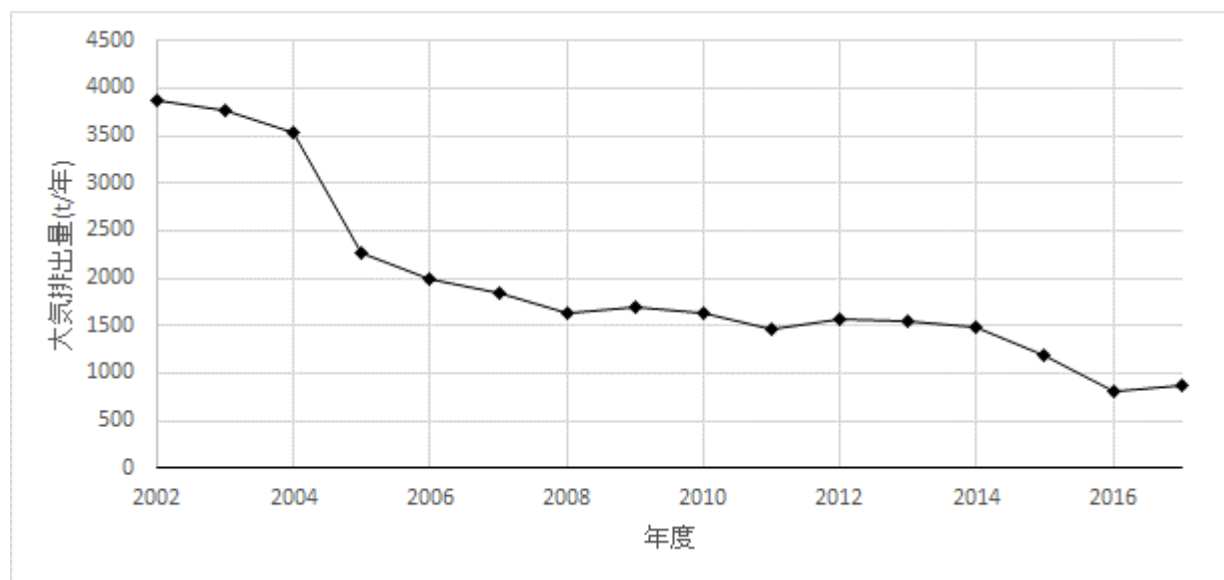


図 3 化管法に基づく塩化メチルの大気への届出排出量の経年変化

表 11 化管法に基づくわが国の排出源別の塩化メチルの大気排出量（2017 年度）

排出源の種類		排出量 (t/年)	排出割合 (%)
届出排出量	プラスチック製品製造業	560.0	63.6
	化学工業	318.4	36.1
	非鉄金属製造業	2.4	0.3
	小計	880.8	100.0
届出外排出量	対象業種	0.0	0.0
	非対象業種	0.0	0.0
	家庭	0.0	0.0
	移動体	0.0	0.0
	小計	0.0	0.0
大気排出量	合計	880.8	100.0

一方、揮発性有機化合物（VOC）排出インベントリの中でも、VOC の大気への排出量の推計がなされており、塩化メチルの大気への排出量は 2000 年度の 4,994t と比べて 2017 年度は 1,173 t と大きく減少している（揮発性有機化合物（VOC）排出インベントリ検討会 2019）。

なお、揮発性有機化合物（VOC）排出インベントリでは、業界の自主行動計画から把握が可能な化学品（化学工業）に係る排出量のみを推計している。

水や土壌など大気以外の媒体に排出された塩化メチルも主に揮発により大気へ移行すると思われる（WHO 2001）。また、大気中の塩化メチルは主には対流圏におけるヒドロキシラジカルとの反応で

分解されると考えられ、大気中での寿命の推定値は1～3年で、一部は成層圏に移行するとされている。

3.3 大気モニタリング

塩化メチルの大気汚染の状況については、2010年10月に塩化メチルが優先取組物質に選定されたことを受け、有害大気汚染物質モニタリング調査として地方公共団体による常時監視等が2012年度から実施されており、2017年度は334地点で調査が実施されている（表12、環境省水・大気環境局 2019）。

各測定地点の年間平均濃度の全国平均値は、2012年度～2017年度にかけて経年的に大きな変動は見られない（表12）。継続調査地点のモニタリング結果も同じように、ほぼ横ばいで推移している（図4）。なお、この濃度レベルは対流圏におけるバックグラウンド濃度（1.0～1.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）（WHO 2001）の範囲である。

表 12 有害大気汚染物質モニタリング調査における塩化メチルの年平均濃度の経年変化

年度	地点数	検体数	年平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
2008	10	120	1.9	1.2	7.1
2009	12	144	1.6	1.2	4.5
2010	41	492	1.4	1.1	3.1
2011	187	2,244	1.4	0.98	3.5
2012	313	3,756	1.5	0.11	5.6
2013	324	3,896	1.5	0.12	6.3
2014	323	3,876	1.5	0.13	8.5
2015	318	3,816	1.5	0.11	8.0
2016	330	3,961	1.5	0.37	5.2
2017	334	4,008	1.4	0.36	4.9

※測定した地点ごとに年平均値を算出し、それらの平均値、最小値、最大値を示している。

※2010年10月に優先取組物質に選定、2011年7月に「大気汚染防止法第22条の規定に基づく大気の汚染の状況の常時監視に関する事務の処理基準について」（平成13年5月21日環管大第177号、環管自第75号）に追加され、2012年度から全国的な測定が実施されている。

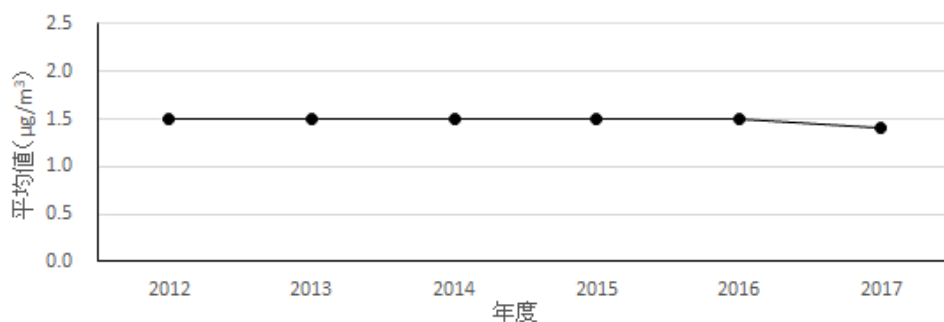


図 4 有害大気汚染物質モニタリング調査の継続測定地点（256 地点）における塩化メチルの年平均濃度の推移

有害大気汚染物質モニタリング調査の地点属性は、「一般環境」、「固定発生源周辺」、「沿道」の3種類に区分されている（一部地点は「沿道かつ固定発生源周辺」に区分されている）。2017年度の各測定地点の年平均濃度の属性別全国平均値（表13）を見ると、一般環境では1.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （240地点：0.36～4.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、固定発生源周辺では1.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （35地点：1.1～4.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、沿道では1.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （57地点：0.47～3.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であり、固定発生源周辺の結果が、一般環境や沿道よりもやや高くなっている（表13）。濃度別の頻度分布を見ても、固定発生源周辺において平均濃度の高い調査地点の比率が高い傾向がみられている（図5）。

表 13 2017 年度有害大気汚染物質モニタリング調査における地点属性別の塩化メチルの年平均濃度

地点属性	地点数	平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
一般環境	240	1.4	0.36	4.9
固定発生源周辺	35	1.6	1.1	4.8
沿道	57	1.3	0.47	3.0
沿道かつ固定発生源周辺	2	1.3	1.2	1.4
全体	334	1.4	0.36	4.9

※測定した地点ごとに年平均値を算出し、それらの平均値、最小値、最大値を示している。

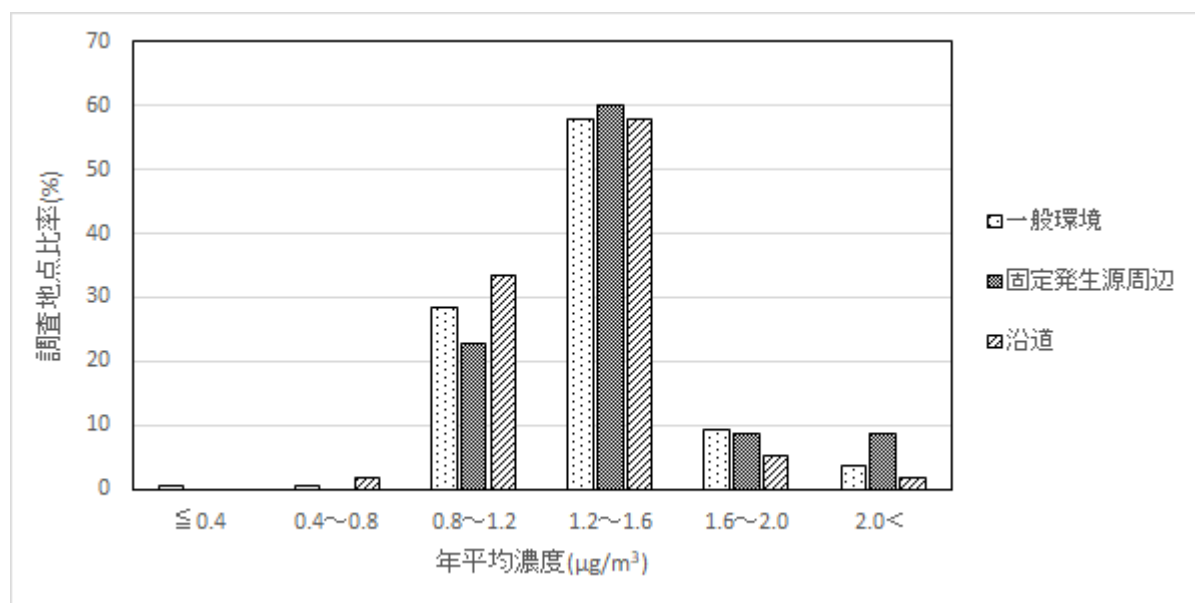


図 5 2017 年度有害大気汚染物質モニタリング調査における塩化メチルの地点属性別の年平均濃度分布

3.4 固定発生源周辺

2017 年度の有害大気汚染物質モニタリング調査では、固定発生源周辺の測定地点の年平均濃度の最大値は 4.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった（表 13、環境省水・大気環境局 2019）。

また、2013 年度と 2018 年度に、環境省が、塩化メチルを排出している 2 事業所の周辺環境において調査を実施している。2 事業所の周辺の計 8 地点において、のべ 16 回^(注1) 測定を行ったところ、

地点ごとの平均値は 2.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ～110 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、有害大気汚染物質モニタリング調査結果よりも高濃度となる地点が確認されている。

(注1) 1回あたり 24 時間連続測定を行っている。

3.5 塩化メチルの曝露評価

大気中の塩化メチルのヒトへの曝露は、ほとんどが屋外大気の吸入によって起こると考えられる。なお、屋内空気中の濃度の調査事例は見当たらなかった。

屋外大気からの曝露については、2017年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果（環境省水・大気環境局 2019）に基づいて大人の呼吸量を15 $\text{m}^3/\text{日}$ 、体重を50kgとし、24時間屋外大気に曝露されたとして大気の吸入に伴う曝露量を算定すると、一般環境及び全体について、共に平均値に対して0.42 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、検出された最大値に対して1.47 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と計算される（表14）。

表 14 屋外大気からの塩化メチルの曝露量の算定（ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）

	平均値		最大値	
	曝露濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	曝露濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
一般環境	1.4	0.42	4.9	1.47
全体	1.4	0.42	4.9	1.47

大気以外の塩化メチルの存在量についてはほとんどデータがない。

食品中の塩化メチル濃度は、環境リスク初期評価のために行われた陰膳調査では45検体のすべてにおいて検出されず（検出下限値 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）、食品からの曝露量は 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満と算定されている（環境省環境保健部 2004）。

飲料水中の塩化メチル濃度に関する情報は得られなかった。また、1999年度及び2000年度の要監視項目調査では公共用水域の130検体中11検体で塩化メチルが検出され（検出下限値 0.01 $\mu\text{g}/\text{L}$ ）、最大値は 0.15 $\mu\text{g}/\text{L}$ であった（環境庁 2000）。飲料水の摂取量を 2 L/日とし、最大値が検出された水をそのまま飲料すると仮定すると、0.006 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の塩化メチルに曝露されることになる。また、同じ要監視項目調査では、地下水の23検体のいずれからも塩化メチルは検出されず（検出下限値 0.01 $\mu\text{g}/\text{L}$ ）、地下水の飲用に伴う曝露量は 0.0004 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満と算定されている。

4. 総合評価

近年、大気環境中の有機化合物の測定及び健康影響に関する研究の進歩は著しく、多くの知見が集積されているが、なお不明確なところもあり、今後の解明を待つべき課題が少なくない。中央環境審議会大気・騒音振動部会有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会では、このことを十分認識しつつ、現段階での塩化メチルの健康影響に関する知見から、現時点における塩化メチルのヒトへの健康影響に関する判定条件について、以下の評価を行った。

4.1 代謝及び体内動態について

ヒトにおいて、塩化メチルの主な曝露経路は吸入曝露である。塩化メチルは肺から迅速に吸収され、血中で急速に平衡に達する。ラットの知見では、肝臓、腎臓、精巣への分布が多かった。実験動物及びヒトの知見から、塩化メチルの代謝の主要な第一段階はグルタチオン *S*-トランスフェラーゼ (GST) が介在するグルタチオン抱合の可能性がある、*S*-メチルグルタチオンが形成されることが示唆されている。この代謝経路で生じるメタンチオールは神経毒性を有するため、塩化メチルの中枢神経抑制作用や小脳顆粒層に対する毒性の原因物質と考えられている。また、CYP2E1 による代謝の存在も示唆されている。

4.2 種間差・種内差（個体差）について

ヒトでは、グルタチオン抱合に関与するグルタチオン *S*-トランスフェラーゼ θ (GSTT1) 遺伝子多型による酵素活性の差によって、呼気、血液中の塩化メチル濃度や尿中代謝物の個人差があると考えられている。GSTT1 遺伝子欠損型（酵素活性がない）の出現割合は人種によって異なり、日本人の調査では約 40～50%の範囲であった。中国人、韓国人では約 60%、アフリカ系米国人、白人では約 20%と報告されている。

塩化メチルに対する GSTT1 活性には種間差が認められており、ヒト赤血球（活性が高い：HC、活性が低い：LC、活性を欠く：NC）と実験動物の肝臓、腎臓の細胞質で比較した結果、雌マウス (B6C3F1) > 雄マウス (B6C3F1) > HC > ラット (Fischer 344) > LC > ハムスター (シリアン・ゴールドン) > NC の順で高いと報告されている。

CYP2E1 の活性についても、ヒトで個人差のあることが指摘されている。

4.3 発がん性について

塩化メチルについては、以下の理由により、ヒト及び実験動物への発がん性の明らかな証拠が得られていない。

○IARC (1999) では 3（ヒトに対する発がん性について分類できない）、U.S.EPA (2001a,b) でグループ D（ヒトの発がん性について分類できない物質）と分類されている。

○疫学研究については、漁船の冷蔵庫から漏出した塩化メチル（中毒症状が現れる濃度）に短期的に曝露した船員を 30 年以上に亘り追跡した研究で全がん及び腎臓がんのハザード比の増加が認めら

れた。しかしながら、喫煙習慣、アルコール摂取、食事等の生活習慣因子に関する調整の程度が明らかではないこと、腎臓がんのリスク因子とされる肥満（Body Mass Index 等で把握）が考慮されていないことから、交絡因子の調整が不十分と考えられた。塩化メチルを使用又は生産する工場の労働者を対象としたコホート研究の多くでは、がんの明らかな過剰死亡は認められなかった。白血病の死亡リスクの増加を報告した1研究では、死亡数が3人と少なく、患者の職種が異なっており、従業期間にもばらつきがあったことから、著者らは業務と関連しないものと考えた。これらの結果から、塩化メチルへの曝露によるヒトの発がん性については、証拠が不十分と判断された。

○動物実験については、2つの慢性曝露試験で、マウス、ラットに腎臓、細気管支-肺胞上皮、甲状腺に腫瘍の発生が認められたが、i)げっ歯類1種の雄のみ、かつ単一の器官でのみ発生した腫瘍、ii)発がんメカニズムとしてヒトとは関係しない可能性がある（マウスの腎臓腫瘍）、iii)悪性腫瘍の増加がみられない、iv)特定部位の腺腫・腺癌を併せた場合にリスクの増加が認められる、等の結果であり、実験動物の発がん性については証拠が不十分と判断された。

○遺伝子障害性については、*in vitro* 試験では遺伝子障害性の誘発がみられているが、比較的高濃度（5,000 ppm 以上）の曝露である。*in vivo* 試験については小核試験等の標準的な試験の知見がなく、*in vivo* の優性致死試験では陽性の結果が得られているものの、塩化メチルによる二次的な影響で優性致死が起きている可能性が考察されている。これらのことから、塩化メチルが直接作用により体内で遺伝子障害性を誘発するかについて、明確な結論は出せないとする。

4.4 発がん性以外の有害性について

ヒトでは、塩化メチルへの曝露によって神経系への影響（精神錯乱、めまい、神経過敏等）、消化管への影響、肝臓、腎臓への影響（黄疸、無尿、タンパク尿）、錐体外路の障害等が報告されている。ヒト志願者実験（連続2日間曝露）では呼吸性アシドーシスがみられ、短期的に中毒症状が現れる濃度に曝露した船員を30年以上追跡した調査では、心血管系疾患、脳血管疾患等による死亡リスクの増加が認められている。

実験動物（マウス、ラット）の吸入曝露実験では、肝臓、腎臓、小脳、精巣、精巣上体への影響（組織の変性等）が認められた。また、マウスでは脾臓、ラットでは副腎にも組織の変性が認められた。これらが塩化メチルへの曝露による標的臓器と考えられた。

4.5 量―反応関係の評価について

塩化メチルに係る発がん性については、4.3において、ヒトへの発がん性の明らかな証拠が得られないと判断されたことから、量―反応関係の評価を行わないこととした。

発がん性以外の有害性については、以下の理由により、疫学研究の知見に基づく量―反応関係の評価を行うことは困難であるが、動物実験データに基づく量―反応関係の評価を行うことは可能である。

○発がん性以外の有害性に関するヒトの疫学研究では、多くの研究で塩化メチルの気中濃度等の曝露レベルの情報が得られておらず、また量―反応関係を示す知見が乏しいこと。

○実験動物を用いた吸入曝露実験では、発がん性以外の有害性に関する量―反応関係を示す知見が存在すること。

○ヒトと実験動物の塩化メチルに関する代謝メカニズム及び発がん性以外の有害性に係る発現メカニズムについて、種間差が認められる明確な知見はないこと。

動物実験データを用いて行う量－反応関係の評価は、実験動物を用いた吸入曝露実験の中から、量－反応関係の評価する上での十分なデータが存在し、低濃度曝露実験であるLandryら（1985）のC57BL/6マウスの小脳の組織への影響（顆粒層細胞の変性、萎縮）の発生に関する知見を用いることとした。

Landryら（1985）のC57BL/6マウスを用いた連続11日間曝露実験では、この他の吸入曝露実験と比べて最も低濃度（22時間/日の連続曝露条件で100 ppm以上、5.5時間/日の断続曝露条件で400 ppm以上）で小脳（顆粒層細胞の変性、萎縮）、肝臓（グリコーゲンの枯渇による肝細胞の大きさの減少）の影響が認められている。連続曝露条件下では150 ppm以上で小脳のプルキンエ層、分子層、白質で細胞内外の空胞化も認められている。小脳で組織の変性がみられていることから、この影響は肝臓の影響よりも重大と考える。

したがって、Landryら（1985）のC57BL/6マウスの小脳の組織への影響（顆粒層細胞の変性、萎縮）を用いて量－反応関係の評価を行うことが適当と考える。

Landryら（1985）は、吸入曝露実験として、1日当たりの曝露時間を22時間/日又は5.5時間/日とした2条件で実施しており、小脳の組織への影響（顆粒層細胞の変性、萎縮）をエンドポイントとしたときのNOAELは、それぞれ50 ppm、150 ppmである。適切な動物実験であり、一般環境下の曝露条件（連続曝露）により近い曝露条件のものがある場合には、その結果を評価値の算出に用いることが望ましいと考えられる。したがって、1日当たりの曝露時間が22時間/日のものが一般環境下の曝露状況に、より近いものと言えるため、この曝露条件で得られたNOAEL 50 ppmを評価値の算出に用いることが適当と考える。

なお、C57BL/6マウスは他の系統のマウスよりも塩化メチルの曝露に対して高感受性であるが、小脳の影響等の発生メカニズムが他の動物種（ヒトを含む。）、マウスの系統と異なるとの知見は得られていない。

4.6 曝露評価について

大気以外の塩化メチルの存在量についてはほとんどデータがないが、入手できたデータに基づくと、食品、公共用水域、地下水からの曝露量は少ないものと推定される。

大気中の塩化メチルのヒトへの曝露は、ほとんどが大気の吸入によって起こると考えられる。一般環境大気における曝露評価については、2017年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果の一般環境の平均値に基づくと、24時間環境大気を吸入し続けた時の塩化メチルの曝露量は大人で0.42 µg/kg/日と見積もられる。

5. 指針値の提案について

5.1 発がん性以外の有害性に係る評価値の算出について

塩化メチルについては、ヒトへの発がん性以外の有害性を示す可能性が高いものの、疫学研究では量-反応関係を示す十分な知見が得られていない。このため、発がん性以外の有害性に係る評価値を疫学研究に基づいて算出することは困難である。

一方、動物実験では、発がん性以外の有害性に関する一定の知見が得られており、かつ、発がん性以外の有害性に係るメカニズムについて明確な種間差を示す知見がみられないことから、「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について（第十次答申）」（平成26年4月中央環境審議会）により改定された「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」（以下「ガイドライン」という。）に定める「指針値設定のための評価値算出の具体的手順」（以下「評価値算出手順」という。）に従い、動物実験の結果をヒトに外挿することにより、有害性に係る評価値を算出することとする。

当該値の算出に当たっては、実験動物の知見のなかで最も低濃度で小脳の組織への影響（顆粒層細胞の変性、萎縮）が認められたLandryら（1985）のC57BL/6マウスを使用した11日間の吸入曝露実験結果を用いることとする。C57BL/6マウスは塩化メチルへの曝露による影響について、他の系統のマウスよりも高感受性であるが、発生メカニズムが他の動物種（ヒトを含む。）やマウスの系統と異なるとの知見は得られていないため、評価値の算出に適用可能と考える。

Landryら（1985）の実施した吸入曝露実験のうち、1日当たりの曝露時間が22時間/日のものが一般環境下の曝露状況に近いものと言えるため、この曝露条件で得られたNOAEL 50 ppmを評価値の算出に用いることとする。

小脳の組織への影響（顆粒層細胞の変性、萎縮）をエンドポイントとしたNOAELを50 ppm（103 mg/m³）とし、一般環境中での慢性曝露を想定して断続曝露から連続曝露に換算（×22時間/24時間。連続11日間の曝露のため、休日の補正はない。）した45 ppm（94 mg/m³）と、不確実係数としては、種間差として10、種内差（個体差）として10、曝露期間が短いことを考慮して係数10（これらの係数の積として1,000）を用いることが適当と考える。不確実係数（種間差、種内差（個体差）、曝露期間）設定については、評価値算出手順に基づき、以下の考え方により設定した。

評価値算出手順では、動物実験の結果をヒトに外挿する場合に、人間は実験動物より感受性が高いとの仮定のもとに種間差の不確実係数として、デフォルト10を採用している。WHO（1999）では種間差の10（デフォルト）を、トキシコキネティクス（TK；体内動態）に基づく係数 $10^{3/5}=4$ とトキシコダイナミクス（TD；生体との反応性）に基づく係数 $10^{2/5}=2.5$ に分ける考え方を示しており、評価値算出手順も、ヒトと実験動物の感受性の違いに応じて個別に検討することができるものとしている。塩化メチルでは、種間差のTK、TDに関する明らかな知見が得られなかったことを踏まえ、総合的に考えて10を種間差の不確実係数とすることが適切と考えた。

種内差（個体差）については、評価値算出手順では、これを平均的な人間集団のNOAELを感受性の高い集団に外挿するために設定する係数とし、デフォルト10としている。さらに、科学的に説明が可能な根拠がある場合には、10より小さい係数を用いることがあるとしている。ヒトでは

GSTT1遺伝子多型による酵素活性の差によって、呼気、血液中の塩化メチル濃度等の個人差があると考えられているため、これを踏まえると種内差（個体差）に10を用いることが適切と考えた。

曝露期間については、評価値算出手順では、指針値は生涯曝露を考慮した慢性影響を指標とするため、慢性曝露実験、あるいは亜慢性曝露実験の知見に基づき評価を行う、としているが、やむを得ず短期間の曝露実験の知見を用いて有害性評価を行う場合には、最大10の不確実係数を考慮する必要があるとしている。Landryら（1985）の吸入曝露実験は11日間と短期間であるため、不確実係数として10を用いることが適切と考えた。

5.2 指針値の提案について

発がん性以外の有害性に係る評価値は、Landry ら（1985）の知見を基に、一般環境中での慢性曝露を想定して断続曝露の NOAEL を連続曝露に換算し、不確実係数 1,000（各種不確実係数の積）で除して $94 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と算出された。

発がん性に係る評価値は算出されず、発がん性以外の有害性に係る評価値は $94 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と算出されたことから、塩化メチルの指針値を年平均値 $94 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下とすることを提案する。

この指針値を大気濃度の調査結果と比較すると、有害大気汚染物質モニタリング調査では、2017 年度までにこの指針値を超えて検出された例はない。

なお、この指針値については、現時点で収集可能な知見を総合的に判断した結果、提案するものであり、今後の研究の進歩による新しい知見の集積に伴い、随時、見直していくことが必要である。

文 献

- ACGIH (2001) Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances, 7th ed., American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati.
- Amet, Y., Berthou, F., Fournier, G., Dreano, Y., Bardou, L., Cledes, J., Menez, J. F. (1997) Cytochrome P450 4A and 2E1 expression in human kidney microsomes, *Biochem. Pharmacol.*, 53, 765-771.
- Andrews, A. W., Zawistowski, E. S., Valentine, C. R. (1976) A comparison of the mutagenic properties of vinyl chloride and methyl chloride, *Mutat. Res.*, 40, 273-276.
- Asakura, M., Sasaki, T., Sugiyama, T., Arito, H., Fukushima, S., Matsushima, T. (2008) An improved system for exposure of cultured mammalian cells to gaseous compounds in the chromosomal aberration assay, *Mutat. Res.*, 652, 122-130.
- ATSDR (1998) Toxicological Profile for Chloromethane (ed., U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry).
- Battigelli, M. C., Perini, A. (1955) [Two cases of acute poisoning with methyl chloride], *Med. Lav.*, 46, 646-652, [in Italian].
- Bolt, H. M., Gansewendt, B. (1993) Mechanisms of carcinogenicity of methyl halides, *Crit. Rev. Toxicol.*, 23, 237-253.
- Burek, J.D., Potts, W.J., Gushow, T.S. *et al.* (1981) Methyl chloride: 48 and 72 hour continuous inhalation exposure in rats followed by up to 12 days of recovery, EPA/OTS Doc #878210221, NTIS/OTS0206129, Cited in: U.S. EPA (2001a) Toxicological Review of Methyl Chloride, CAS No. 74-87-3, In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS).
- Bus, J.S. (1980) Disposition of ¹⁴C-methyl chloride in Fischer 344 rats after inhalation exposure, *Pharmacologist*, 20, 214.
- Bus, J.S. (1981) Methyl Chloride metabolism, CIIT (unpublished), Cited in: 新エネルギー・産業技術総合開発機構, 財団法人化学物質評価研究機構, 独立行政法人製品評価技術基盤機構(2005) 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No. 40 クロロメタン(別名: 塩化メチル). Chloromethane.
- Chapin, R. E., White, R. D., Morgan, K. T., Bus, J. S. (1984) Studies of lesions induced in the testis and epididymis of F-344 rats by inhaled methyl chloride, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 76, 328-343.
- Chellman, G. J., Bus, J. S., Working, P. K. (1986a) Role of epididymal inflammation in the induction of dominant lethal mutations in Fischer 344 rat sperm by methyl chloride, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 8087-8091.
- Chellman, G. J., White, R. D., Norton, R. M., Bus, J. S. (1986b) Inhibition of the acute toxicity of methyl chloride in male B6C3F1 mice by glutathione depletion, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 86, 93-104.
- CIIT (1981) Final report on a chronic inhalation toxicology study in rats and mice exposed to methyl chloride. Report prepared by the Battelle Columbus Laboratories for the Chemical Industry Institute of Toxicology, EPA/OTS Doc #878212061, NTIS/OTS0205952.
- Coles, B., Ketterer, B. (1990) The role of glutathione and glutathione transferases in chemical carcinogenesis, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 25, 47-70.
- Cummings, B. S., Lasker, J. M., Lash, L. H. (2000) Expression of glutathione-dependent enzymes and cytochrome P450s in freshly isolated and primary cultures of proximal tubular cells from human kidney, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 293, 677-685.
- De Waziers, I., Cugnenc, P.H., Yand, C.S. *et al.* (1990) Cytochrome P450 isozyme, epoxide hydrolase and glutathione transferases in rat and human hepatic and extrahepatic tissues, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 253, 387-394.
- Dekant, W., Frischmann, C., Speerschneider, P. (1995) Sex, organ and species specific bioactivation of chloromethane by cytochrome P4502E1, *Xenobiotica*, 25, 1259-1265.

- Dow Chemical Company (1981) Unpublished data, Cited in: Clayton, G. D., Clayton, F. E. (1981) Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd Rev. Ed., Vol.2B, 343, John Wiley & Sons, New York.
- Dow Chemical Company (1982) Oral toxicity of methyl chloride with cover letter, EPA/OTS Doc #878210218, NTIS/OTS0206129.
- Dow Chemical Company (1992) Initial submission: report of chronic methyl chloride intoxication in six industrial workers with cover letter dated 050792, EPA/OTS Doc #88-920002461.
- Dow Corning Corporation (1992) A case control study of respiratory cancers at the Dow Corning Midland silicones production plant (final report) with attachments and cover letter dated 022092 (sanitized), EPA/OTS Doc #86-920000833S, NTIS/OTS0535623.
- Farber, H.A., Torkelson, T.R. (1989) Toxicology review of methyl chloride (prepared for the Methyl Chloride Industry Association).
- Fostel, J., Allen, P. F., Bermudez, E., Kligerman, A. D., Wilmer, J. L., Skopek, T. R. (1985) Assessment of the genotoxic effects of methyl chloride in human lymphoblasts, *Mutat. Res.*, 155, 75-81.
- Gonzalez, F. J., Gelboin, H. V. (1994) Role of human cytochromes P450 in the metabolic activation of chemical carcinogens and toxins, *Drug Metab. Rev.*, 26, 165-183.
- Guengerich, F. P., Kim, D. H., Iwasaki, M. (1991) Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects, *Chem. Res. Toxicol.*, 4, 168-179.
- Hamm, T. E., Jr., Raynor, T. H., Phelps, M. C., Auman, C. D., Adams, W. T., Proctor, J. E., Wolkowski-Tyl, R. (1985) Reproduction in Fischer-344 rats exposed to methyl chloride by inhalation for two generations, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 5, 568-577.
- Hansen, H., Weaver, N. K., Venable, F. S. (1953) Methyl chloride intoxication; report of fifteen cases, *AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 8, 328-334.
- Hatch, G. G., Mamay, P. D., Ayer, M. L., Casto, B. C., Nesnow, S. (1983) Chemical enhancement of viral transformation in Syrian hamster embryo cells by gaseous and volatile chlorinated methanes and ethanes, *Cancer Res.*, 43, 1945-1950.
- Heck, H. D., White, E. L., Casanova-Schmitz, M. (1982) Determination of formaldehyde in biological tissues by gas chromatography/mass spectrometry, *Biomed. Mass Spectrom.*, 9, 347-353.
- Holmes, T. M., Buffler, P. A., Holguin, A. H., Hsi, M. P. (1986) A mortality study of employees at a synthetic rubber manufacturing plant, *Am. J. ind. Med.*, 9, 355-362.
- IARC (1999) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol.71, Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide, Part Two: Other compounds reviewed in plenary sessions, 737-747.
- Jager, R., Peter, H., Sterzel, W., Bolt, H. M. (1988) Biochemical effects of methyl chloride in relation to its tumorigenicity, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 114, 64-70.
- Jiang, X. Z., White, R., Morgan, K. T. (1985) An ultrastructural study of lesions induced in the cerebellum of mice by inhalation exposure to methyl chloride, *Neurotoxicology*, 6, 93-104.
- Jones, M. A. (1942) Methyl chloride poisoning, *Quart. J. Med.*, 41, 29-43.
- 環境省 (2004) 化学物質の環境リスク初期評価等 (第3次とりまとめ) [10]クロロメタン, 第3巻, 第1編.
- 環境省水・大気環境局大気環境課 (2019) 平成29年度大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告) .
- 環境庁水質保全局水質管理課 (2000) 平成11年度要調査項目測定結果.
- 経済産業省(2018) 平成30年経済産業省生産動態統計年報 化学工業統計編.
- 経済産業省, 環境省(2019) 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29年度>.

- 揮発性有機化合物（VOC）排出インベントリ検討会（2019）揮発性有機化合物（VOC）排出インベントリについて。
- Klimkova-Deutschova, E. (1957) Research on the neurological picture in methyl chloride poisoning, *Rev. Czech Med.*, 3, 1-11.
- Kolkman, F. W., Volk, B. (1975) [Necroses in the granular cell layer of the cerebellum due to methylchloride intoxication in guinea pigs (author's transl)], *Exp. Pathol. (Jena)*, 10, 208-308, [in German].
- Kornbrust, D. J., Bus, J. S. (1982) Metabolism of methyl chloride to formate in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 65, 135-143.
- Kornbrust, D. J., Bus, J. S. (1983) The role of glutathione and cytochrome P-450 in the metabolism of methyl chloride, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 67, 246-256.
- Kornbrust, D. J., Bus, J. S. (1984) Glutathione depletion by methyl chloride and association with lipid peroxidation in mice and rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 72, 388-399.
- Kornbrust, D. J., Bus, J. S., Doerjer, G., Swenberg, J. A. (1982) Association of inhaled [¹⁴C]methyl chloride with macromolecules from various rat tissues, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 65, 122-134.
- 厚生労働省 塩化メチルの吸入によるがん原性試験結果の概要, 職場のあんぜんサイト, 塩化メチル, <http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/bio/gan/ankgd09.htm> (1997年度報告)
- Landry, T. D., Gushow, T. S., Langvardt, P. W., Wall, J. M., McKenna, M. J. (1983a) Pharmacokinetics and metabolism of inhaled methyl chloride in the rat and dog, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 68, 473-486.
- Landry, T. D., Quast, J. F., Gushow, T. S. et al. (1983c) Methyl chloride: inhalation toxicity in female C57BL/6 mice continuously or intermittently exposed for 11 days, EPA/OTS Doc #878213687, NTIS/OTS0206357.
- Landry, T. D., Quast, J. F., Gushow, T. S., Mattsson, J. L. (1985) Neurotoxicity of methyl chloride in continuously versus intermittently exposed female C57BL/6 mice, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 5, 87-98.
- Landry, T. D., Ramsey, J. C., McKenna, M. J. (1983b) Pulmonary physiology and inhalation dosimetry in rats: development of a method and two examples, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 71, 72-83.
- Lasker, J. M., Chen, W. B., Wolf, I., Boswick, B. P., Wilson, P. D., Powell, P. K. (2000) Formation of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid, a vasoactive and natriuretic eicosanoid, in human kidney. Role of CYP4F2 and CYP4A11, *J. Biol. Chem.*, 275, 4118-4126.
- Lof, A., Johanson, G., Rannug, A., Warholm, M. (2000) Glutathione transferase T1 phenotype affects the toxicokinetics of inhaled methyl chloride in human volunteers, *Pharmacogenetics*, 10, 645-653.
- Longstaff, E., Robinson, M., Bradbrook, C., Styles, J. A., Purchase, I. F. (1984) Genotoxicity and carcinogenicity of fluorocarbons: assessment by short-term *in vitro* tests and chronic exposure in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 72, 15-31.
- LoPachin, R. M., Lehning, E. J., Opanashuk, L. A., Jortner, B. S. (2000) Rate of neurotoxicant exposure determines morphologic manifestations of distal axonopathy, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 167, 75-86.
- MacDonald, J. D. C. (1964) Methyl Chloride Intoxication. Report of 8 Cases, *J. Occup. Med.*, 6, 81-84.
- McKenna, M. J., Burek, J. D., Henck, J. W., Whacker, D. L., Childs, R. C. (1981a) Toxicology Research Laboratory, The Dow Chemical Company, Midland, MI, 48640.
- McKenna, M. J., Burek, J. D., Henck, J. W. et al. (1981b) Methyl chloride: a 90-day inhalation toxicity study in rats, mice and beagle dogs, In: Five reports dealing with studies of methyl chloride pharmacokinetics and inhalation toxicity studies - with cover letter dated 071181, EPA/OTS Doc #40-8120723, NTIS/OTS0511317, Cited in: U.S. EPA(2001a) Toxicological

- Review of Methyl Chloride(CAS No. 74-87-3), In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS).
- Mitchell, R. I., Pavkov, K. L., Everett, R. M. et al. (1979) Final report on a 90-day inhalation toxicology study in rats and mice exposed to methyl chloride, to Chemical Industry Institute of Toxicology, In: A ninety-day inhalation toxicology study in F-344 albino rats and B6C3F1 mice exposed to atmospheric methyl chloride gas with cover letter prepared by Battelle Columbus Labs, EPA/OTS Doc #878212058, NTIS/OTS0205952.
- Morgan, K. T., Swenberg, J. A., Hamm, T. E., Jr., Wolkowski-Tyl, R., Phelps, M. (1982) Histopathology of acute toxic response in rats and mice exposed to methyl chloride by inhalation, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 2, 293-299.
- Nelson, H. H., Wiencke, J. K., Christiani, D. C., Cheng, T. J., Zuo, Z. F., Schwartz, B. S., Lee, B. K., Spitz, M. R., Wang, M., Xu, X. et al. (1995) Ethnic differences in the prevalence of the homozygous deleted genotype of glutathione *S*-transferase theta, *Carcinogenesis*, 16, 1243-1245.
- 日本バイオアッセイ研究センター (1993) 塩化メチルのラット及びマウスを用いた吸入によるがん原性予備試験報告書.
- 日本バイオアッセイ研究センター (1997) 塩化メチルのラット及びマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書.
- 日本産業衛生学会 (1984) 許容濃度暫定値(1984)の提案理由, *産業医学*, 26, 354.
- Nolan, R. J., Rick, D. L., Landry, T. D., McCarty, L. P., Agin, G. L., Saunders, J. H. (1985) Pharmacokinetics of inhaled methyl chloride (CH₃Cl) in male volunteers, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 5, 361-369.
- OECD (2002) Chloromethane, CAS. 74-87-3, SIDS Initial Assessment Report for SIAM, 15.
- Olsen, G. W., Hearn, S., Cook, R. R., Currier, M. F., Allen, S. (1989) Mortality experience of a cohort of Louisiana chemical workers, *J. Occup. Med.*, 31, 32-34.
- Ott, M. G., Carlo, G. L., Steinberg, S., Bond, G. G. (1985) Mortality among employees engaged in chemical manufacturing and related activities, *Am. J. Epidemiol.*, 122, 311-322.
- Pavkov, K. L., Kerns, W. D., Chrisp, C. E., Thake, D. C., Persing, R. L., Harroff, H. H. (1982) Major findings in a twenty-four month inhalation toxicity study of methyl chloride in mice and rats (Abstract No. 566), *Toxicologist*, 2, 161.
- Putz-Anderson, V., Setzer, J. V., Croxton, J. S., Phipps, F. C. (1981a) Methyl chloride and diazepam effects on performance, *Scand. J. Work Environ. Health*, 7, 8-13.
- Putz-Anderson, V., Setzer, J. V., Croxton, J. S. (1981b) Effects of alcohol, caffeine and methyl chloride on man, *Psychol. Rep.*, 48, 715-725.
- Rafnsson, V., Gudmundsson, G. (1997) Long-term follow-up after methyl chloride intoxication, *Arch. Environ. Health*, 52, 355-359.
- Rafnsson, V., Kristbjornsdottir, A. (2014) Increased cardiovascular mortality and suicide after methyl chloride exposure, *Am. J. ind. Med.*, 57, 108-113.
- Repko, J. D., Jones, P. D., Garcia, S. et al. (1976) Behavioral and neurological effects of methyl chloride. Behavioral and neurological evaluation of workers exposed to industrial solvents: Methyl chloride, NIOSH Publ. No. 77-125, DHHS, CDC, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, Cited in: ATSDR (1998) Toxicological Profile for Chloromethane (ed., U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry).
- Ristau, C., Bolt, H. M., Vangala, R. R. (1990) Formation and repair of DNA lesions in kidneys of male mice after acute exposure to methyl chloride, *Arch. Toxicol.*, 64, 254-256.
- Saitou, M., Ishida, T. (2015) Distributions of the GSTM1 and GSTT1 null genotypes worldwide are characterized by latitudinal clines, *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 16, 355-361.

- 斉藤拓也, 横内陽子 (2010) 熱帯林からの塩化メチル放出量の推定：安定同位体と微気象観測によるアプローチ, 低温科学, 68, 45-48.
- Scharnweber, H. C., Spears, G. N., Cowles, S. R. (1974) Case reports. Chronic methyl chloride intoxication in six industrial workers, J. Occup. Med., 16, 112-113.
- 新エネルギー・産業技術総合開発機構, 財団法人化学物質評価研究機構, 独立行政法人製品評価技術基盤機構 (2005) 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0, No. 40, クロロメタン(別名：塩化メチル), Chloromethane.
- Simmon, V. F., Kauhanen, K., Tardiff, R. G. (1977) Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water, In: Scott, D., Bridges, B.A., Sobels, F.H. eds., Progress in Genetic Toxicology, Vol. 2, 249-258.
- Spevak, L., Nadj, V., Felle, D. (1976) Methyl chloride poisoning in four members of a family, Br. J. Ind. Med., 33, 272-274.
- Stewart, R. D., Hake, C. L., Wu, A. et al. (1980) Methyl chloride: development of a biologic standard for the industrial worker by breath analysis, NTIS/PB81-167686.
- Thier, R., Wiebel, F. A., Hinkel, A., Burger, A., Bruning, T., Morgenroth, K., Senge, T., Wilhelm, M., Schulz, T. G. (1998) Species differences in the glutathione transferase GSTT1-1 activity towards the model substrates methyl chloride and dichloromethane in liver and kidney, Arch. Toxicol., 72, 622-629.
- U.S.EPA. (2001a) Toxicological Review of Methyl Chloride, CAS No. 74-87-3, In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS).
- U.S.EPA. (2001b) Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary, Methyl chloride; CASRN 74-87-3(07/17/2001).
- U.S.National Insutitute for Occupational Safety and Health (1984) Monohalomethanes: Methyl Chloride, CH₃Cl; Methyl Bromide, CH₃Br; Methyl Iodide, CH₃I, Current Intelligence Bulletin 43, DHHS(NIOSH)Pub. No.84-117, In: NIOSH Criteria Documents Plus CD-ROM, DHHS(NIOSH) Pub. No.97-106; NTIS Pub No.PB-502-082.
- van Doorn, R., Borm, P. J. A., Leijdekkers, Ch-M. et al. (1980) Detection and identification of S-methylcysteine in urine of workers exposed to methyl chloride, Int. Arch. Occup. Environ. Health, 46, 99-109.
- von Oettingen, W. F., Powell, C. C., Sharpless, N. E. et al. (1950) Comparative studies of the toxicity and pharmacodynamic action of chlorinated methanes with special reference to their physical and chemical characteristics, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 81, 17-34.
- von Oettingen, W. F., Powell, C. C., Sharpless, N. E., Alford, W. C., Pecora, L. J. (1949) Relation between the toxic action of chlorinated methanes and their chemical and physicochemical properties, National Institutes of Health Bulletin, 191, Federal Security Agency: Public Health Service, Washington D.C..
- Warholm, M., Alexandrie, A. K., Hogberg, J., Sigvardsson, K., Rannug, A. (1994) Polymorphic distribution of glutathione transferase activity with methyl chloride in human blood, Pharmacogenetics, 4, 307-311.
- White, R. D., Norton, R., Bus, J. S. (1982) Evidence for S-methyl glutathione metabolism in mediating the acute toxicity of methyl chloride (MeCl), Pharmacologist, 24, 172.
- WHO (2001) IPCS Concise International Chemical Assessment Document, No.28, Methyl chloride.
- Wolkowski-Tyl, R., Phelps, M., Davis, J. K. (1983a) Structural teratogenicity evaluation of methyl chloride in rats and mice after inhalation exposure, Teratology, 27, 181-195.
- Wolkowski-Tyl, R., Lawton, A. D., Phelps, M., Hamm, T. E., Jr. (1983b) Evaluation of heart malformations in B6C3F1 mouse fetuses induced by in utero exposure to methyl chloride, Teratology, 27, 197-206.
- Wood, M. W. (1951) Cirrhosis of the liver in a refrigeration engineer attributed to methyl chloride, Lancet, 10th, 508-509.

- Working, P. K., Bus, J. S., Hamm, T. E., Jr. (1985a) Reproductive effects of inhaled methyl chloride in the male Fischer 344 rat. I. Mating performance and dominant lethal assay, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 77, 133-143.
- Working, P. K., Bus, J. S., Hamm, T. E., Jr. (1985b) Reproductive effects of inhaled methyl chloride in the male Fischer 344 rat. II. Spermatogonial toxicity and sperm quality, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 77, 144-157.
- Working, P. K., Doolittle, D. J., Smith-Oliver, T., White, R. D., Butterworth, B. E. (1986) Unscheduled DNA synthesis in rat tracheal epithelial cells, hepatocytes and spermatocytes following exposure to methyl chloride in vitro and in vivo, *Mutat. Res.*, 162, 219-224.
- 財務省 (2018) 貿易統計. <http://www.customs.go.jp/toukei/info/> (2019.10.25 アクセス)

アセトアルデヒドに係る健康リスク評価について

目次

1. 物質に関する基本的事項.....	1
1.1 アセトアルデヒドの物理化学的性質.....	1
1.2 代謝及び体内動態.....	1
1.2.1 ヒトのアセトアルデヒド代謝に関する報告.....	1
1.2.2 動物等のアセトアルデヒド代謝に関する報告.....	3
1.3 種間差・種内差（個体差）について.....	4
2. 有害性評価.....	6
2.1 発がん性及び遺伝子障害性（変異原性）.....	6
2.1.1 定性評価.....	6
2.1.2 定量評価.....	13
2.2 発がん性以外の有害性.....	14
2.2.1 定性評価.....	14
2.2.2 定量評価.....	19
3. 曝露評価.....	21
3.1 大気中のアセトアルデヒドの起源.....	21
3.2 大気モニタリング.....	23
3.3 固定発生源周辺.....	25
3.4 アセトアルデヒドの曝露評価.....	26
4. 総合評価.....	28
4.1 代謝及び体内動態について.....	28
4.2 種間差・種内差（個体差）について.....	28
4.3 発がん性について.....	29
4.3.1 発がん性の有無について.....	29
4.3.2 閾値の有無について.....	29
4.4 発がん性以外の有害性について.....	30
4.5 量－反応評価について.....	30
4.6 曝露評価について.....	31
5. 指針値の提案について.....	32
5.1 発がん性に係るリスク評価について.....	32
5.2 発がん性以外の有害性に係る評価値の算出について.....	32
5.3 指針値の提案について.....	33
文 献.....	34

1. 物質に関する基本的事項

1.1 アセトアルデヒドの物理化学的性質

アセトアルデヒドは、刺激性で息が詰まる臭いがあり、薄い濃度ではフルーティーな香りを持つ無色の揮発性の物質である。また、高い引火性及び可燃性を有し、水、ジエチルエーテル、エタノール等の一般的な溶剤と自由に混和する。アセトアルデヒドの主な物理化学的性質は表 1 のとおりである。

表 1 アセトアルデヒドの物理化学的性質

分子量	: 44.1
比重	: 0.788
融点	: -123.5℃
沸点	: 20.2℃
蒸気圧	: 101.3 kPa (20.16℃)
溶解性	: 水、ジエチルエーテル、エタノール等の溶媒と自由に混和。
オクタノール/分配係数	: $\log Pow = 0.63$
換算係数	: $1 \text{ ppm} = 1.80 \text{ mg/m}^3$ 、 $1 \text{ mg/m}^3 = 0.56 \text{ ppm}$ (25℃、1,013 hPa)

なお、アセトアルデヒドは、悪臭防止法（昭和 46 年法律第 91 号）において特定悪臭物質に指定されており、都道府県知事、市及び特別区の長が実情に応じて 0.05ppm～0.5ppm の範囲内で敷地境界線等の規制基準を定めることができるとされている。規制基準の範囲は、規制地域の住民の大多数が悪臭による不快感をもつことがないような濃度の範囲として定められたものである（環境庁 1972）。

1.2 代謝及び体内動態

1.2.1 ヒトのアセトアルデヒド代謝に関する報告

アセトアルデヒドは肺や消化管から吸収され、吸収されたアセトアルデヒドは血液、肝臓、脾臓、心臓、筋肉に分布する（世界保健機関（WHO） 1995）。

ヒトにおけるエタノール及びアセトアルデヒドの代謝経路図は図 1 のとおりである。ヒトの主要なアセトアルデヒド代謝酵素はミトコンドリアに局在するアセトアルデヒド脱水素酵素 2 型（ALDH2）であり、側副路としてチトクロム P450（CYP）2E1 を介する代謝経路がある。主な知見には以下のようなものがある。

Baraona ら（1987）は、エタノール経口投与後のヒトの血液を測定したところ、血中アセトアルデヒドの分布は、その殆どが赤血球で認められ、赤血球中のアセトアルデヒド濃度は血漿中の約 10 倍であったと報告している。また、①アセトアルデヒド脱水素酵素（ALDH）には少なくとも 4 種類の型が存在し、ミトコンドリアに存在する ALDH2 が K_m 値（ミカエリス定数）の最も低い主要酵素であること、② ALDH2 には遺伝子多型が存在し、487 番目のアミノ酸がグルタミン酸である野生型アレル *1 のホモ（*ALDH2* *1/*1）では代謝活性が高く、同箇所がリジンである変異型アレル *2 のホモ（*ALDH2* *2/*2）では代謝活性がないこと、③両者のヘテロでは代謝活性はあるが、その活性は低いこと、④日本人の約 40% は変異型アレル *2 を保有し、飲酒後の赤面（flushing）と関連していること等を報告している。

Takeshita ら（1997）は、*ALDH2* *1/*1 型、*ALDH2* *1/*2 型の東洋人の志願者各 4 人に 0.4 mL/kg の

ウイスキー（エタノール換算）を飲ませ、経時的にヘモグロビン-アセトアルデヒド付加物濃度の変動を比較した。その結果、*ALDH2 *1/*1*型では、飲酒直後に若干の濃度変動を示したが、全体的には一定であった。一方、*ALDH2 *1/*2*型では、1、3、6時間後に濃度は著明に増加した。また、81人の日本人男性労働者のエタノール摂取量と付加物の回帰分析では、*ALDH2 *1/*2*型の労働者のみ傾きが有意であり、*ALDH2 *1/*2*型のアセトアルデヒド代謝が遅いことが明らかとなったとしている。

Pengら（1999）は、アルコール脱水素酵素2型（ADH2）として*ADH2*2*のホモを、ADH3として*ADH3*1*のホモをそれぞれ同様に持ち、*ALDH2*として*ALDH2 *1/*1*、*ALDH2 *1/*2*、*ALDH2 *2/*2*のそれぞれ違う型を持つ中国人若年の志願者各6人にエタノール0.2 mg/kgを飲ませ、20～130分後に計7回の採血を行って血中アセトアルデヒド濃度を測定したところ、ピーク濃度（単位：μmol）比が約1：24：75、AUC法による濃度（単位：μmol×h）比が約1：48：223となったと報告している。

Kunitohら（1997）は、ミクロソームにおけるNADPH依存性アセトアルデヒド酸化システム（MAOS）の主要酵素を見いだす目的で、酵母に発現させたヒトCYP10種類のアセトアルデヒド酸化活性を測定した。その結果、酵母菌に発現させたヒトCYPではCYP2E1が非常に高い活性を示し、抗CYP2E1抗体添加と良い相関を示した。また、肝細胞がん患者9人及び事故死亡1人の計10人のヒト肝ミクロソームCYP2E1量とMAOS活性とは高い相関を示した（ $r^2 = 0.88$ ）。以上の結果より、著者はヒトではCYP2E1がMAOSでの主要な酵素であると結論づけている。

Vakevainenら（2000）は、20人のアジア人に中程度（0.5 g/kg）のエタノールを負荷し、*ALDH2*多型と唾液中のアセトアルデヒド濃度の関連を調べた。20分ごとに計240分間測定した唾液中アセトアルデヒド濃度は、ヘテロ変異型の7人では非変異型の13人より2～3倍高く、ヘテロ変異型の60分後の血液中アセトアルデヒド濃度は唾液中濃度の1/9であった。この結果から、著者は唾液中に分泌されるアセトアルデヒドが発がんに関与しているのではないかと結論している。

Erikssonら（1996）は、健康でアルコール依存症のない白人男女の志願者（女性は非妊娠）を対象とし、飲酒・プラセボ投与実験（Study A）と全員飲酒実験（Study B）を実施し、血中エタノール及びアセトアルデヒド濃度を測定した。Study Bでは男性より女性の血中アセトアルデヒド濃度が高く、特に高エストラジオール期では有意に高かった。Study Aでは、正常月経周期の高エストラジオール期女性は、低エストラジオール期女性より血中アセトアルデヒド濃度が高く、経口避妊薬服用者では、血中ethinylestradiol高値群で低値群より血中アセトアルデヒド濃度が高く、アセトアルデヒド濃度とエストラジオール濃度は正の相関（ $r = 0.406$ ）があった。以上の結果より、アセトアルデヒド代謝には性差があることが明らかとなったと報告している。

Tillonenら（1999）は、口腔内常在酵母によるアセトアルデヒド産生寄与について調査する目的で、55人の唾液を採取し、アセトアルデヒド濃度で高濃度群・低濃度群に分類した上で、唾液内酵母を分離同定し、pH 7.4でエタノールを添加して培養し、アセトアルデヒド産生能を調べた。その結果、酵母が高濃度群で有意に多く検出された（78% vs 47%）。また、*Candida albicans* が主な種（88%）であり、高濃度群から分離された*C. albicans* は低濃度群から分離された*C. albicans*よりアセトアルデヒド産生能が高かった（ $73.1 \text{ nmol ach}/10^{-6} \text{ colony-forming units}$ vs. $43.2 \text{ nmol ach}/10^{-6} \text{ colony-forming units}$, $p = 0.035$ ）。この結果から、一部の*C. albicans* は高いアセトアルデヒド産生能を有し、飲酒による口腔内がんの重要な細菌学的要因であろうと著者は結論づけている。

Homannら（2000）は、326人の志願者を対象に口腔中の細菌叢とアセトアルデヒドの産生について調査した。その結果、喫煙と飲酒が最も強い細菌叢からのアセトアルデヒド産生増加要因であり、口腔

衛生状態が要因か否かについては、結論が出せなかった。また、グラム陽性好気性菌と酵母がアセトアルデヒド産生に関与していた。著者らは、上部消化管発がんに対する喫煙と多量飲酒の相乗効果についての生物学的説明になるかもしれないと述べている。

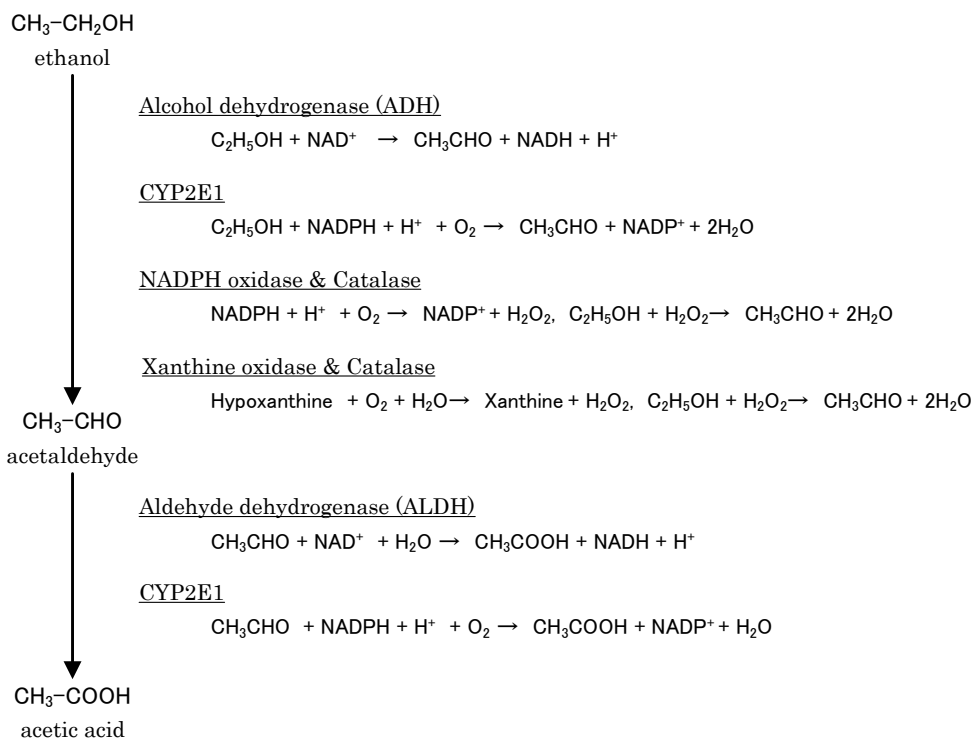


図 1 エタノール (C₂H₅OH) とアセトアルデヒド (CH₃CHO) の代謝

1.2.2 動物等のアセトアルデヒド代謝に関する報告

動物の主たる代謝酵素は、肝ミトコンドリアのALDHであり、経消化管で吸収されたアセトアルデヒドの大部分が代謝される (Matysiak-Budnikら 1996)。ALDH活性は、肝臓、胃、脳 (QuintanillaとTampier 1995)、鼻腔 (Morris 1997)、腸粘膜 (KoivistoとSalaspuro 1996)、大腸常在細菌叢 (Jokelainenら 1996a ; 1996b) 等で観察されている。

SDラットに1時間の吸入曝露を行った実験では、アセトアルデヒドは血液、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、心筋、骨格筋に分布していたが、代謝が速いために肝臓での濃度は比較的低かったと報告されている (Hobaraら 1985 ; Watanabeら 1986)。

Kunitohら (1997) は、ミクロソームにおけるNADPH依存性アセトアルデヒド酸化システム (MAOS) の主要酵素を見いだす目的で、ラットにエタノールを投与し、MAOS活性を測定した。また、精製した8種類のラットCYPのアセトアルデヒド酸化活性を測定した。その結果、エタノールの投与で、ラットMAOS活性は2.3倍になり、V_{max}/K_m比 (V_{max}: 最大反応速度、K_m: ミカエリス定数) からは肝ミクロソームの代謝能は24倍になった。精製ラットCYPでは、CYP2E1が最もアセトアルデヒド酸化活性が高く、CYP1A2、4A2がそれに続いた。以上のことより、著者はCYP2E1がラットMAOSでの主要な酵素であると結論づけている。

その他の知見として、CD1母マウスにアセトアルデヒドを腹腔内投与したところ、胎児に移行し、エ

タノールを投与した場合でも胎児からアセトアルデヒドは検出されたとする研究（BlakleyとScott 1984）や、エタノールを経口投与した実験で、アセトアルデヒドは脳から検出されたとする研究（Westcottら 1980）等が報告されている。

1.3 種間差・種内差（個体差）について

アセトアルデヒドの吸入曝露に関連し、ヒトとラットの種間差等を検討した研究報告としてTeeguardenら（2008）が挙げられる。Teeguardenら（2008）は、ヒト及びラットの鼻腔内における空気の流れをモデル化した数値流体力学（CFD）モデルと鼻腔上皮における生理学的速度論（PBPK）モデルを組み合わせ（CFD・PBPKモデル）、アセトアルデヒドを吸入曝露した時の鼻腔上皮におけるアセトアルデヒドや水素イオン（H⁺）の濃度を検討した。CFD・PBPKモデルは、気道が標的器官であるような反応性のあるガス状や粒子状の物質に適用可能とされる（U.S.EPA 2006）。その結果、*ALDH2**1/1を仮定したモデルにおいて、嗅上皮、呼吸上皮のいずれでも、曝露濃度の増加に伴って、アセトアルデヒド流量とアセトアルデヒド濃度は、ラットでもヒトでも、直線的に増加した。ただし、流量はヒトの方が大きかったのに対し、濃度はヒトの方が低かった。H⁺濃度は2相性で増加し、ヒトの方が低かった。

この他に、げっ歯類の種間差を示すものとして、アセトアルデヒドを吸入曝露させたラット及びマウスで鼻腔上皮への影響が報告されており、ラットでは嗅上皮（Appelmanら 1982, 1986 ; Dormanら 2008）、マウスでは呼吸上皮（Oyamaら 2007）の方が強く影響を受けていた。

種内差（個体差）については、前項「1.2 代謝及び体内動態」で述べているとおり、ヒトでは*ALDH2*の遺伝子である*ALDH2*に多型が存在し、ホモ体(*2/*2)には代謝活性がなく、ヘテロ体(*1/*2)では代謝活性は有意に低い。*ALDH2*変異型の保有率には人種差があり、モンゴロイドでは10~60%の割合で*ALDH2**2/*2又は*ALDH2**1/*2が検出され、日本人では約40%で検出される（Baraonaら 1987 ; Takeshitaら 1997 ; Pengら 1999 ; Vakevainenら 2000）。

ヒトの鼻腔組織における*ALDH2*については、測定事例が見当たらず、遺伝子多型の存在についても十分な情報がないが、前出のTeeguardenら（2008）が、ヒトの鼻腔組織における*ALDH2*多型の相対的活性が肝臓と同じと仮定し、CFDモデルとPBPKモデルを組み合わせたモデルで吸入曝露後の鼻腔上皮における濃度を検討したところ、遺伝子多型によるアセトアルデヒド濃度の差やpHの差はわずかであるとの推定結果を得ている。嗅上皮を例にとると、*ALDH2**1/*1のヒトに比べて*ALDH2**2/*2のヒトでは10 ppm曝露時にアルデヒド濃度で6%高く、pHで1%低いと推定され、150 ppm曝露時ではアルデヒド濃度で0.6%高く、pHで1.5%低いと推定された。以上の結果から、低曝露濃度においても、鼻腔におけるアセトアルデヒド代謝によるクリアランスや鼻腔組織でのH⁺産生（酸性化）に対する*ALDH2*の寄与は小さく、一連の実験条件（曝露濃度、流量）下では、*ALDH1*経路がアセトアルデヒド代謝の主たる経路であると述べている（Teeguardenら 2008）。

なお、このモデルを用いて、ラットのNOAEL (No Observed Adverse Effect Level; 無毒性量) 50 ppmに相当するヒト等価濃度 (human equivalent concentration, HEC) を求めると67 ppmとなり、*ALDH2*多型がHECに与える影響は無視できる程度であったという（Teeguardenら 2008）。

また、*ALDH2*多型とアセトアルデヒドへの曝露の感受性との関係を検討した研究報告として、Oyamaら（2007）が挙げられる。Oyamaら（2007）は、*Aldh2*ノックアウトマウス (*Aldh2*^{-/-}) と野生型のマ

ウス (*Aldh2*^{+/+}) を同様に吸入曝露させ、両者の影響を比較した結果、鼻腔の嗅上皮に限ると影響（変性）の発生率と重度は同程度であった。しかしながら、呼吸上皮への影響については、特に高濃度（500 ppm）で *Aldh2* ノックアウトマウスの方が野生型マウスよりも、びらんや変性の発生率が高く、傷害の程度も重かった。

この他に、性差に関する知見があり、同量の飲酒負荷において女性は男性よりアセトアルデヒド代謝が遅く、月経周期と関連することが示唆されている（Erikssonら 1996）。

2. 有害性評価

2.1 発がん性及び遺伝子障害性（変異原性）

2.1.1 定性評価

2.1.1.1 発がん性

<発がんに関する疫学研究>

アセトアルデヒドのヒトへの発がん性に関する主要な疫学研究を表2にまとめた。

WHO（1995）は、Bittersohl（1974, 1975）がドイツのアセトアルデヒド工場労働者のがん発症者と曝露の関連を検討した結果を紹介しているが、喫煙の調整がされていないこと、他の化学物質の同時曝露があることから、アセトアルデヒド曝露との関連は明確ではないと報告している。

米国環境保護庁（以下「U.S.EPA」という。）（2000,ドラフト）は、Ottら（1989a, 1989b）が造血器組織の悪性腫瘍129人（非ホジキンリンパ腫52人、多発性骨髄腫20人、非リンパ性白血病39人、リンパ性白血病18人）について実施したコホート内症例対照研究を紹介しているが、他の物質の同時曝露があり、アセトアルデヒド曝露との関連は明確ではないと報告している。

1990年代半ば以降の研究により、アルコール脱水素酵素（ADH）とALDHの遺伝子多型による表現型（活性）の相違、すなわち、*ADH3*1*アレル（現在は、*ADH1C*1*と表記）はエタノール代謝物であるアセトアルデヒド産生の増加、*ALDH2*2*アレルはアセトアルデヒド代謝の遅延により、アセトアルデヒドによると考えられる発がんリスクの上昇が明らかとなっている（表2及び横山、大森 2001；YokoyamaとOmori 2003；Salaspuro 2003の総説）。発がんリスクの上昇が報告されている部位は、上部消化管、大腸、膀胱、乳房であり、特に*ALDH2*2*アレルの変異頻度の高いアジア人種では、上部消化管の高いリスクが観察されている。なお、上部消化管及び大腸がんのような局所の発がんについては、口腔内及び腸内常在細菌叢・酵母・真菌によるアセトアルデヒド産生が関与している可能性についても指摘されている（Jokelainenら 1996a, b; Tillonenら 1999; Homann ら 2000; Salaspuro 2003）。これらの報告は、飲酒によるエタノール代謝産物として内因性に産生されるアセトアルデヒドによる定性的な発がんリスクの上昇の情報であるが、アセトアルデヒドと発がんリスクに関する量－影響関係、量－反応関係に関する情報はない。

国際がん研究機関（IARC 1999）は、動物実験については発がん性の十分な証拠（sufficient evidence）はあるが、ヒトの疫学研究については発がん性の証拠は不十分（inadequate）であるとし、グループ2B（The agent is possibly carcinogenic to humans）に分類している。その後、飲酒に伴うアセトアルデヒドの遺伝子多型による上部消化管（食道、口腔及び咽頭、喉頭）の発がんリスクに関する研究結果をもとに、アルコール飲料の摂取に伴うアセトアルデヒドについてはグループ 1（The agent is carcinogenic to humans）に分類している（IARC 2012）。

表 2 ヒトの疫学に関する概要

Yokoyamaら（1996a）は、<i>ALDH2</i>遺伝子型と食道がんの関係を解析する目的で、2つの症例対照研究を実施した。第一の研究は、アルコール依存症患者を対象とした研究で、A病院で1991～1995年に食道がんと診断された40人の男性アルコール依存症患者を症例、1991年に同病院に入院していた非食道がんのアルコール依存症患者をランダムに55人選択して対照とした症例対照研究である。アルコール依存症の食道がん患者の<i>ALDH2</i> *1/*1、<i>ALDH2</i> *1/*2の人数は19人、21人、対照群では48人、7人であり、<i>ALDH2</i> *1/*2の<i>ALDH2</i> *1/*1に対するオッズ比は7.6（95%信頼区間（95%CI）：2.8～20.7）と有意であった。第二の研究は、非アルコール依存症患者を対象とした研究で、B病院で食道がんと診断された29人の男性飲酒者を症例、A病院男性職員の飲酒者28人を対照とした症例対照研究である。症例患者の<i>ALDH2</i> *1/*1、<i>ALDH2</i> *1/*2は各々8人、21人、対照群は23人、5人で、オッズ比は12.1（95%CI:3.4～42.8）と有意であった。以上のことより、<i>ALDH2</i> *2アレルは食道がん発生の強いリスクであり、血中アセトアルデヒド高値が食道がん発生に重要な役割を果たすことが強く示唆された。
Yokoyamaら（1996b）は、1,000人の日本人アルコール依存症患者に食道上部ヨード染色を含む内視鏡検査を実施し、がんの検出率と飲酒、喫煙、<i>ALDH2</i>多型との関連を分析した。53人が組織学的にがんと確定診断され、36人が食道扁平上皮がん、16人が胃腺がん、1人が胃印環細胞がん、9人が鼻咽頭喉頭扁平上皮がん、1人が十二指腸腺がんであった。食道がん患者中8人に重複がんがあった。がん患者と非がん患者に、年齢、飲酒量、飲酒期間に差はなかったが、強い酒（ウイスキー又は焼酎）、多量喫煙（50 pack-year以上）がリスクを増大させていた。<i>ALDH2</i> *1/*2型の保有率は食道がんで19/36（52.8%）、鼻咽頭喉頭がん5/9（55.6%）、重複がん7/8（87.5%）であり、Higuchiら（1995）による非がんのアルコール依存症患者655人のがん検出率80/655（12.2%）と比較して有意に高率であった。以上の結果より、喫煙、高濃度の酒、遺伝子型は3つのリスクファクターと考えられた。
Yokoyamaら（1998）は、<i>ALDH2</i>多型とがんの関連を研究するため、日本人アルコール依存症がん患者237人（鼻咽頭喉頭がん34人、食道がん87人、胃がん58人、大腸がん46人、肝臓がん18人、肺がん7人、その他のがん9人、重複がん19人）及び同非がん患者487人のリンパ球DNAの<i>ALDH2</i>多型を検索した。非がん患者の<i>ALDH2</i> *2アレル保有頻度は9%であり、鼻咽頭喉頭がん患者で52.9%、食道がん患者で52.9%、胃がん患者で22.4%、大腸がん患者で21.7%と有意に高率であった。また、鼻咽頭喉頭がん・胃がんに伴う食道がんの患者では78.6%であった。年齢、飲酒、喫煙調整後の<i>ALDH2</i> *2アレル保有のオッズ比は、鼻咽頭喉頭がん11.14（95%CI:5.09～24.36）、食道がん12.50（95%CI:7.23～21.61）、胃がん3.49（95%CI:1.64～7.44）、大腸がん3.35（95%CI:1.51～7.45）、肺がん8.20（95%CI: 1.27～53.15）、鼻咽頭喉頭がん・胃がんに伴う食道がん54.20（95%CI:11.51～255.23）と有意であったが、肝臓がん（オッズ比: 0.71）やその他のがんでは有意ではなかった。この結果は、アセトアルデヒドが上部消化管以外の部位の発がんに対しても役割を果たしていることを示している。

Takeshitaら（2000）は、<i>ALDH2</i>多型、飲酒と肝細胞がんの関連を調査する目的で、1993～1994年に兵庫県南部20病院の日本人の肝細胞がん患者102人（男性85人、女性17人）を症例とし、性、年齢、居住地域を考慮した125人を対照（男性101人、女性 24人）とした症例対照研究を実施した。飲酒量については、1杯を15 mLの純エタノール換算飲酒とし、最近30年の飲酒について1日あたりの杯数×年数をアルコール累積量とした。年齢・喫煙調整後の多累積飲酒者（40杯/日×年 以上）のオッズ比は2.7（95%CI:1.3～5.5）であったが、<i>ALDH2</i>多型とは関連しなかった（調整オッズ比:1.1、95%CI:0.6～2.1）。本研究結果からは、肝臓がんについてはアセトアルデヒドの関与は支持されず、アルコール多飲が直接肝細胞がん発生に関与していることが示唆された。
Mutoら（2000）は、31人の頭頸部がん患者の食道粘膜多発ヨード染色異常（multiple lugol vioding lesion, LVL）を内視鏡的に観察し、<i>ADH3</i>、<i>ALDH2</i>遺伝子型との関連を解析した結果、17/31に多発LVLが観察され、<i>ALDH2</i>変異者では有意に多かった（65% vs 29%、$p < 0.05$）。しかし、著者はこの結果については<i>ADH3</i>との関連はなく、<i>ALDH2</i>低活性による食道粘膜のアセトアルデヒドの蓄積が、上部気道消化管粘膜のがん性変化に役割を果たしているであろうと結論づけている。
Matsuoら（2001）は、Aがんセンターの食道がん患者102人（男性86人、女性16人）を症例とし、非がんの外來患者241人（男性118人、女性123人）を対照とした症例対照研究を実施した。多量飲酒者（50 mLエタノール/日、5日/週以上）の症例患者で<i>ALDH2</i> *1/*1、<i>ALDH2</i> *1/*2の人数は22人、46人、対照群では22人、4人であり、<i>ALDH2</i> *1/*2の<i>ALDH2</i> *1/*1に対する年齢、性、飲酒、喫煙調整後のオッズ比は16.4（95%CI:4.41～61.2）と有意であった。しかし、多量飲酒者以外の症例患者で<i>ALDH2</i> *1/*1、<i>ALDH2</i> *1/*2の人数は13人、20人、対照群で104人、92人であり、オッズ比は1.68（95%CI:0.78～3.62）と有意ではなかった。また、<i>ALDH2</i> *2/*2は多量飲酒者以外に見られ、症例患者で1人、対照群で19人であったが、これらを加えてもオッズ比は1.37（95%CI:0.60～3.12）で、有意ではなかった。
Yokoyamaら（2001）は、アルコール依存症の男性がん患者159人を症例、非がん患者526人を対照とした症例対照研究で、<i>ALDH2</i> *1/*2の年齢、性、飲酒、喫煙調整後のオッズ比は口腔・中咽頭がんでは20.8（95%CI:6.62～65.5）、下咽頭・外喉頭がんでは28.9（95%CI:8.66～96.6）と有意であったと報告している。
Nomuraら（2000）は、口腔がん患者191人（男性121人、女性70人）、非がん患者121人（男性69人、女性52人）の症例対照研究を実施し、飲酒者の割合は症例患者で有意に高く（60% vs 27%、$p < 0.01$。平均エタノール消費54.3 g/日 vs 45.9 g/日）、飲酒者では、<i>ALDH2</i> *1/*2の口腔がん患者でオッズ比は2.9（95%CI:1.1～7.8）であったと報告した。また、Katoら（1999）は、口腔がん患者92人（男性56人、女性36人）、非がん患者147人（男性91人、女性56人）の症例対照研究を実施し、飲酒によるオッズ比の有意な増加はなく、このような集団では<i>ALDH2</i>によるオッズ比の有意な増加もなかったと報告した。ただし、この論文は喫煙調整がなされていない。
Hartyら（1997）は、プエルトリコで実施されている口腔がんに関するpopulation-base studyの一環として、137人の口腔がん患者と146人の対照について<i>ADH3</i>多型に関する症例対照研究を実施した。非飲酒者の<i>ADH3</i> *1/*1遺伝子型に対する週57杯以上の飲酒者の<i>ADH3</i> *1/*1、<i>ADH3</i> *1/*2、<i>ADH3</i> *2/*2遺伝子型の口腔がんオッズ比（95%CI）は、各々40.1（5.4～296）、7.0（1.4～35.0）、4.4（0.6～33.0）であった。<i>ADH3</i> *1/*2又は<i>ADH3</i> *2/*2に対する<i>ADH3</i> *1/*1遺伝子型の口腔がんオッズ比は5.3（1.0～28.8）であった。
van Dijkら（2001）は、120人の膀胱がん患者と133人の対照を対象に、<i>ADH3</i>多型に関する症例対

照研究を実施した。年齢等の交絡要因調整後の<i>ADH3</i> $\gamma1\gamma1$の他のタイプに対するオッズ比は2.10 (96%CI:1.05~4.22) であり、中等度飲酒者では約3倍のリスクであった。
Tiemersmaら (2003) は、1995~2000年に実施された大腸鏡検査で腺腫様ポリープのあった433人と、腺腫様ポリープのなかった436人の<i>ADH3</i>多型についての症例対照研究を実施した。飲酒は男女ともにポリープのリスク要因であった。飲酒量で3群に分類した場合、交絡要因調整後の多量飲酒群の<i>ADH3</i>*1/*1遺伝子型は少量飲酒群の他の遺伝子型に対するオッズ比は1.8 (95%CI:1.0~3.1) と有意であった。
Coutelleら (2004) は、飲酒者の乳がんに関する<i>ADH1C</i>多型の影響について、中程度飲酒乳がん患者117人と年齢をマッチしたがんではないアルコール関連疾患 (肝硬変、膵炎、アルコール依存症) 患者111人について遺伝子多型を調査した。<i>ADH1C</i>*1アレル頻度はがん患者で有意に高く (62% vs 41.9%)、<i>ADH1C</i>*1/*1遺伝子型は他の遺伝子型に対しオッズ比が1.8 (95%CI:1.431~2.330) と有意に高かった。

＜発がんに関する動物実験＞

アセトアルデヒドの動物発がん実験に関する主要な知見を表3にまとめた。

Homannら (1997) が実施した経口投与実験では、がんの発生はなかったものの、直接アセトアルデヒドに曝露される上部消化管で細胞分化の亢進がみられ、Soffrittiら (2002) の経口投与実験では量依存性は明確ではないものの、乳房、肺、精巣、子宮、頭蓋骨、リンパ系の腫瘍が増加したという報告がされている。また、吸入曝露実験では、鼻腔 (Woutersenら 1986) や咽頭 (Feronら 1982) 等の上気道がんの発生が比較的濃度の高い群で量依存的に観察されている。イニシエーター (BaP、NNA) を事前投与し、アセトアルデヒドのプロモーター作用を調べた実験については、その結果は一様ではない。

結論として、高濃度の動物吸入曝露実験では、主にラットの鼻腔、ハムスターの咽頭で有意ながんの発生が見られ、これらの部位では、がんの発生に先立って過形成や化生の有意な発生が認められた。また、吸入曝露後の回復実験では、曝露停止にも関わらず、曝露継続群と同程度のがんの発生が見られており、過形成や化生の非腫瘍性病変と発がんの関係が強く示唆されている。

なお、IARC (1985,2012) は、動物実験については発がん性の十分な証拠 (sufficient) があるとしている。

表 3 動物実験に関する概要

＜経口投与実験＞

Homannら (1997) は、Wistarラットに120 mmolのアセトアルデヒド水溶液又は水道水を8ヵ月間与え、舌、口蓋、前胃を取り出し、細胞増殖マーカー (Ki67 nuclear antigen)、分化マーカー (cytokeratins 1、4、10、11、14、19) を免疫組織染色し、上皮の平均厚を測定した。実験では腫瘍は発生しなかったが、いずれの部位においてもアセトアルデヒド投与群の肥厚した扁平上皮基底層でcytokeratins 4、14が染色され、細胞増殖、上皮厚ともに有意な差を示し、アセトアルデヒドは分化を促進した結果となった。

Soffrittiら（2002）は、SDラットに104週間のホルムアルデヒド及びアセトアルデヒド飲水発がん実験（濃度2,500、1500、500、250、50、0 mg/L）を実施し、以下の結果を得た。(1)悪性腫瘍の全発生数は、雄の1群を除いて有意に増加した。(2)雌では1群を除き量依存性は無いが、乳がんが有意に増加した。(3)Zymbal腺、外耳道、副鼻腔、口腔がんが最大濃度群の雌雄で増加した。(4)高濃度群での肺がんは散発的に発生した。(5)胃・小腸がんは投与群で散発的に発生した。(6)精巣間質細胞腺腫は1群を除いて増加した。(7) 250 mg/L群で子宮がんが発生した。(8)雄2500 mg/L及び50 mg/Lで頭蓋骨肉腫が増加した。(9)全群で血液リンパ細網系新生物が様々な程度に増加した。

<吸入曝露実験>

Woutersenら（1986）は、雌雄Wistarラットに、6時間/日、5日/週、27ヵ月間、アセトアルデヒド0、750、1,500、3,000ppm（3,000ppmについては、20週以降は徐々に濃度を低減させ、52週で1,000ppmとした）を吸入曝露した。雄では鼻腔扁平上皮がんが、1/49、1/52、10/53、16/49、鼻腔腺がんが0/49、16/52、31/53、21/49、雌では鼻腔扁平上皮がんが、0/50、0/48、5/53、17/53、鼻腔腺がんが0/50、6/48、28/53、23/53と曝露濃度に依存してがん発生率が増加した。しかし、潜伏期間には量依存性はなかった。また、52週で曝露を中断し、26週の回復実験を行った群と行わなかった群のがん発生率には差はなかった。鼻腔以外の肺、気管、咽頭がんの過剰発生はなかった。

Woutersenら（1984）ら及びWoutersenとFeron（1987）は、上記27ヵ月間の実験と平行して、同じ曝露条件で雌雄Wistarラットに52週間の吸入曝露を行い、その後、26、52週間の回復期間を設けて回復状況を観察した。結果として、52週間の吸入曝露終了時には鼻の呼吸上皮、嗅上皮で変性、過形成、化生等の非腫瘍性病変が顕著に見られ、曝露に関連したがんの発生は3,000 ppm群の雌1匹（鼻腔扁平上皮がん）のみであった。26週間の回復期間中に死亡又は瀕死のために屠殺したラットは、27ヵ月間の実験で同時期に死亡した匹数と同程度であり、これらのラットで鼻に腫瘍のあった匹数（雄0/0、1/3、5/7、12/18、雌0/1、0/3、4/5、8/12）もほぼ同じであった。また、これらのラットで非腫瘍性病変の回復はなく、低・中濃度群で嗅上皮基底細胞の過形成が見られなかったが、これは腫瘍によって覆い隠されていることも考えられた。52週間の回復期間終了後には過形成及び化生の回復も一部見られたが、曝露終了にもかかわらず腫瘍の発生が見られたことから、吸入曝露で生じた過形成及び化生が腫瘍へと進行する可能性を示す強い証拠があったとしている。

<プロモーター作用実験>

Feron（1979）によると、SGハムスターにアセトアルデヒド1,500 ppmを7時間/日、5日/週、52週間吸入曝露したところ、種々の気道の病理変化はあったが、がんは発生しなかった。SGハムスターにアセトアルデヒドを52週間、毎週又は隔週で気管内投与した実験では、アセトアルデヒド単独群で気管支周囲の腺腫様変化（adenomatoid lesion）は発生したが腫瘍は発生しなかった。陽性対照としてのベンゾ(a)ピレン（BaP）単独曝露、N-ニトロソジエチルアミン（NNA）単独曝露では様々な腫瘍が発生したが、BaP+アセトアルデヒド、NNA+アセトアルデヒドではアセトアルデヒドによる修飾はなかった。

0.0625～1 mgの5段階濃度のBaPを毎週気管内投与したところ、BaP単独群の気道系がん発生は3/30、4/30、9/30、25/29、26/28、BaP+アセトアルデヒド吸入群では1/28、5/29、8/29、16/29、29/30でアセトアルデヒドによる修飾はなかった。

Ikawaら（1986）によると、NNAを腹腔内投与したF344ラットにおいて、肝臓を2/3切除後の肝細胞増殖に及ぼすアセトアルデヒド（2.5、5%（1.66、2.75 mg/kg/日相当）を経口投与（飲水））

の影響は認められなかった。
Feronら（1982）は、SGハムスターにアセトアルデヒド0、2,500 ppm（2,500 ppmについては、9週以降は徐々に濃度を低減させ、52週で1,650 ppmとした）を7時間/日、5日/週、52週間吸入曝露させ、29週間の回復実験を行った。その結果、気道がんの発生が雄8/29、雌5/20と対照群（雌雄ともに発生0匹）より増加し、それらは咽頭がんが主であった。この吸入曝露に加え、0.175、0.35%のBaP 0.2 mLを1回/週の頻度で気管内投与、又は0.0625%のNNA0.2 mLを1回/3週の頻度で皮下投与した実験では、BaP高濃度群（0.35%）でアセトアルデヒド吸入（+）と（-）の気道がん発生率が雄19/30、22/27、雌7/24、16/29と増加した。

2.1.1.2 遺伝子障害性（変異原性）

表4に遺伝子障害性に関する主な知見を示した。

原核細胞における*in vitro*の試験結果については、報告数も少なく結果も一貫していないが、ヒトや動物の真核細胞における*in vivo*又は*in vitro*の試験結果からは変異原性及びDNA結合性ともに陽性の結果が多数報告されており、遺伝子障害性が示唆される。

表 4 遺伝子障害性に関する概要

<ヒト細胞の変異原性試験>

MorimotoとTakeshita（1996）は、 <i>ALDH2</i> 多型と末梢リンパ球の姉妹染色分体交換（SCE）の関係について調査し、週に数回未満の飲酒者又は非飲酒者では <i>ALDH2</i> 多型によるSCE頻度への影響はなかったが、ほぼ毎日の飲酒者では <i>ALDH2</i> *1/*1群に対し、 <i>ALDH2</i> *1/*2又は <i>ALDH2</i> *2/*2群でSCE頻度が有意に高かったと報告している。
Paradisら（1996）は、診断のために入手した8人の慢性アルコール中毒患者の肝生検試料を用い、抗Acetaldehyde-protein adduct（APA）抗体免疫染色により、APAの肝内局在を検鏡した。8人全員で肝臓細胞内の粗面小胞体、ペルオキシソームが主に染色された。粗面小胞体はcisterna膜に局限し、ペルオキシソームはcore matrixに局限していた。脂肪線維症の2人と肝硬変の2人は、伊東細胞も染色され、それらは細胞膜、細胞膜直下の細胞質に局限していた。線維化している場所では筋線維芽細胞の細胞質の線維状の部分が広範囲に染色されていた。
ヒトリンパ球を用いた実験で、姉妹染色分体交換（SCE）及び染色体変異（CA）が量依存的に陽性であった（BadrとHussain 1977他）。
HeとLambert（1990）は、ヒトリンパ球を用いた実験で、hprt locus遺伝子変異が陽性であったとしている。
ヒト培養リンパ球を用いた実験で、SCEが陽性であった（ObeとRistow 1977他）。
SinghとKhan（1995）は、新鮮なヒト末梢血リンパ球を0、1.56、6.25、25、100 mmolのアセトアルデヒドとともに培養し、alkaline microgel electrophoresis法でDNAの一本鎖切断（single strand break ; SS）、二本鎖切断（double strand break ; DS）を定量した。アセトアルデヒド100 mmol群では、曝露終了後120分間の間、DNA修復を観察した。SSはアセトアルデヒドが1.56 mmol以上の群、DSは100 mmolの群で有意に増加した。曝露終了後の修復が観察されず、細胞数も減少した群については、アセトアルデヒドの障害が、鎖切断、フリーラジカル生成、クロスリンクと多岐にわたり、細胞のアポトーシスを誘導したためであろうと結論づけている。

Blasiakら（2000）は、ヒトリンパ球、胃粘膜細胞、大腸粘膜細胞に、エタノール又はアセトアルデヒドの単独曝露、及び両方の同時曝露を実施し、コメットアッセイを実施した。アセトアルデヒドはどの細胞に対してもクロスリンクを形成した。

<動物・真核細胞の変異原性試験>

Korteら（1981）は、チャイニーズハムスターの骨髄細胞を用いた実験において、アセトアルデヒドはSCEを誘発したとしている。
BariliakとKozachuk（1983）は、妊娠13日のラットにアセトアルデヒドを経羊膜投与した実験では、24時間後の胎児においてCAが陽性であったと報告している。
<i>C. elegans</i> では遺伝子変異、ショウジョウバエでは性染色体劣性致死変異、 <i>Aspergillus nidulans</i> では染色体分離異常と細胞分裂交差がそれぞれ陽性であった（GreenwaldとHorvitz 1980他）。
<i>Vicia faba</i> ではCAが陽性、 <i>Allium cepa</i> ではCA、SCE、小核試験（MN）が陽性であった（RiegerとMichaelis 1960他）。
WangenheimとBolcsfoldi（1988）は、マウスリンパ腫L5178Y 細胞thymidine kinase locusでは遺伝子突然変異が陽性であったとしている。
Birdら（1982）は、SDラット培養皮膚線維芽細胞ではCA試験、MN試験が陽性であったと報告している。
着床前のマウス胚ではSCE試験が陽性であった（ObeとRistow 1977他）。

<原核細胞の変異原性試験>

原核細胞の <i>S. typhimurium</i> では遺伝子変異が陰性、同じく <i>E. coli</i> WP2uvrAでは遺伝子変異が2報告で陽性、1報告で陰性であった（Veghelyiら 1978他）。
--

<遺伝子レベルの検討>

FangとVaca（1995）は、子牛胸腺のDNAにアセトアルデヒドを加えて培養する実験と、雄C57B1/6マウスに5週間エタノール含有水を飲水させて肝臓のDNAを抽出する実験を実施し、 ³² Pポストラベリング法を用いて分析した。分析の結果、3つの安定した付加体を検出し、主要な付加体はN2-ethyl-3'-deoxyguanosineであった。
Vacaら（1995）は、アセトアルデヒドの変異原性の機構について検討した。アセトアルデヒドとデオキシヌクレオシドを反応させると、チミジン以外のデオキシヌクレオシドが付加体を形成した。反応性としてはデオキシグアノシン>デオキシアデノシン>デオキシシチジンで、それぞれ3種、2種、1種の付加体を形成した。
Miglioreら（1996）は、リンパ球小核にセントロメアプローブのfluorescence in situ hybridization（FISH）を組み合わせて、染色体異常誘発物質と異数性誘発物質を識別するスクリーニング法を考案し、種々のアルデヒド類について検討した。その結果、diethylstilbestrol、diethylstilbestrol-dipropionate、griseofulvinは異数性誘発物質として作用するが、アセトアルデヒドは染色体異常誘発物質と異数性誘発物質の両方の作用を示すことが明らかとなった。

Costaら（1997）は、ヒトリンパ腫細胞を用い、*in vitro*で2-フルアルデヒド、アセトアルデヒド、ジエポキシブタン、亜硫酸ナトリウム、プロピオンアルデヒド、クロロアセトアルデヒド、アクロレイン、パラホルムアルデヒド、Mega Blueの5段階の濃度レベルでDNA-タンパク質クロスリンク（DPX）を測定した。アセトアルデヒドは細胞融解が起きる17.5 mmol添加で初めてDPXが有意に増加し、この実験系では実質的にDPXは問題にならなかった。

2.1.2 定量評価

国際機関等による定量評価に関する概要を表5にまとめた。

Wistarラット発がん実験で観察された鼻腔がんのデータを根拠に、生涯過剰発がんリスク 10^{-5} に相当する濃度として $5\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ （U.S.EPA 1991）や $11\sim 65\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ （WHO 1995）が報告され、Environment Canada and Health Canada（カナダ環境省・保健省 2000）は、 $\text{TC}_{05}\text{ }86\text{ mg}/\text{m}^3$ 、 $\text{TCL}_{05}\text{ }28\text{ mg}/\text{m}^3$ と報告している。またWHO（1995）は、上気道の刺激が発がんに寄与することを考慮し、閾値のある発がん物質とした場合の耐容濃度として $0.3\text{ mg}/\text{m}^3$ を提示している。

表 5 国際機関等の定量評価の概要

U.S.EPA（1991）は、WoutersenとAppelman（1984）のWistarラットを用いた吸入曝露実験で得られた鼻腔の扁平上皮がん及び腺癌の曝露濃度と発生率の関係をもとに、線形多段階モデルを用いてアセトアルデヒドの発がんのユニットリスクを$2.2\times 10^{-6}/(\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3)$と計算した。これを用いて$10^{-5}$の生涯過剰発がんリスクに対応するアセトアルデヒドの大気中濃度として、$5\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$という値を報告している。
WHO（1995）は2つのアプローチを提示している。1つ目は、アセトアルデヒドの刺激性から発がん性を評価する方法である。アセトアルデヒドによる上気道の刺激が発がんに大きく寄与することから、閾値のある発がん物質とし、その耐容濃度をTolerable concentration（TC）と定義した。ラット上気道刺激のNOEL（No Observed Effect Level；無影響量）150 ppm（Appelmanら 1986）に、種内差（個体差）、種間差、曝露期間に関する不確実係数（各々10、これらの係数の積として1,000）を乗じ、TCを$0.3\text{ mg}/\text{m}^3$とした。2つ目は、発がんメカニズムに関する研究が充分でないことから、線形多段階モデルであるGlobal 82を用いて、10^{-5}の過剰発がんリスクに対応する値を求めた。雌雄ラットの鼻腔腫瘍の実験（Woutersenら 1986）から計算すると、$11\sim 65\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$であった。しかし、報告では、刺激のNOELは発がん実験のレベルより充分小さいので、現実の環境曝露での発がんリスクはずっと低いと考えられるとしている。
カナダ環境省・保健省（2000）は、Woutersenら（1986）のWistarラットを用いた吸入曝露実験で得られた鼻腔の扁平上皮がん、腺癌及び上皮内がんの曝露濃度と発生率の関係をもとに、断続曝露の曝露濃度を連続曝露に調整（$6/24\times 5/7$）した上で線形多段階モデルを用い、5％のがん過剰発生率に相当するcarcinogenic potency（TC_{05}）及びその95％CI下限値（TCL_{05}）を算出した。その結果、雄ラットで最も高い感受性を示す値として、$\text{TC}_{05}\text{ }86\text{ mg}/\text{m}^3$、$\text{TCL}_{05}\text{ }28\text{ mg}/\text{m}^3$を算出している。

2.2 発がん性以外の有害性

2.2.1 定性評価

2.2.1.1 急性毒性

表 6 に急性毒性に関する主要な知見を示した。

ヒト志願者実験では、25 ppm（名目濃度）以上で不快や刺激等の自覚症状を訴えるという報告があったが、最近の実験結果から50 ppmの急性曝露では悪影響は生じないと考えられており、過去の報告には実験上の不備があったことが指摘されている。また、高濃度水溶液は皮膚を刺激するとの報告や、飲酒負荷によるヒト志願者研究では、*ALDH2* 多型により循環器系、呼吸器系の急性症状の程度は異なり、*ALDH2*2* 変異型アレルを有する群で急性症状が著明であったとする報告も見られた。

経口LD₅₀としては、ラットで660～1,930 mg/kg、マウスで1,230 mg/kg、吸入LC₅₀としてはラット4時間で24 g/m³、30分で37 g/m³、ハムスター4時間で31 g/m³という値が報告されている。

動物実験では、アセトアルデヒドの高濃度曝露・投与で中枢神経系の機能的・器質的变化が観察されている。

表 6 急性毒性に関する概要

<ヒトに関するデータ>

Silvermanら（1946）は、12人の志願者に対する名目濃度（実測値なし）50 ppm（90 mg/m ³ ）のアセトアルデヒドの15分間曝露により、その殆どが眼の刺激を訴えたが、大部分が鼻や喉の刺激を訴えるには200 ppm（360 mg/m ³ ）以上の濃度が必要であったとしている。また、25 ppm（45 mg/m ³ ）の低濃度曝露でも、数人が不快を訴えたとしている。
SimとPattle（1957）の実施した14人の志願者実験では、134 ppm（241 mg/m ³ ）のアセトアルデヒドの30分間曝露で、全員に上気道への軽度の刺激が見られたとしている。
Muttrayら（2009）は、20人の志願者（平均年齢25歳の非喫煙者）に交差試験法で0、50 ppmのアセトアルデヒドを4時間曝露させ、1週間後に再度曝露させて自覚症状等について検査した。その結果、アセトアルデヒドの曝露による刺激症状や不快感等はなく、 <i>n</i> -ブタノールの嗅覚閾値にも影響しなかった。また、鼻の粘液線毛輸送機能に影響はなく、鼻汁中のインターロイキン1β（IL-1β）やIL-8の濃度、IL-1βやIL-6、IL-8、腫瘍壊死因子α（TNFα）等のmRNA発現にも影響はなかった。このため、50 ppmの急性曝露では悪影響は生じないと考えられ、Silvermanら（1946）の報告ではホルムアルデヒドの濃度や湿度が測定されていなかったこと、SimとPattle（1957）の報告は詳細が不明であることに加え、曝露チャンバー内での喫煙が許されていたことが問題と考えられた。
Pengら（1999）は、 <i>ADH2*2</i> のホモと <i>ADH3*1</i> のホモをそれぞれ同様に持ち、 <i>ALDH2 *1/*1</i> 、 <i>ALDH2 *1/*2</i> 、 <i>ALDH2 *2/*2</i> のそれぞれ違う型を持つ中国人若年の志願者各6人にエタノール0.2 mg/kgを飲ませ、20～130分後に計7回の採血を行って血中アセトアルデヒド濃度を測定したところ、ピーク濃度（単位：μmol）比が約1：24：75、AUC法による濃度（単位：μmol×h）比が約1：48：223となり、変異型アレルを有する群でアセトアルデヒドは高値であった。 <i>ALDH2 *2/*2</i> の志願者では心拍数、心拍出量、顔面血管・総頸動脈・内頸動脈血流速度が著明に増加し、拡張期血圧は著明に低下した。

Takaoら（1998）は、喘息患者に30 gのエタノールを飲ませてFEV₁を測定する経口エタノール誘発試験を実施し、エタノール誘発喘息発生率がALDH2 *1/*1、ALDH2 *1/*2、ALDH2 *2/*2 の患者で各々3/16（19%）、10/14（71%）、2/2（100%）であったことから、エタノール誘発喘息の原因が血中アセトアルデヒド濃度の増加であると推定している。
WilkinとFortner（1985）は、東洋系のヒト志願者12人によるアセトアルデヒド75%水溶液のパッチテストでは、全員に皮膚紅斑が見られたとしている。

<動物実験データ>

WHO（1995）では、単回曝露による経口LD₅₀は、ラットで660～1,930 mg/kg、マウスで1,230 mg/kg、吸入LC₅₀は、ラットの4時間で24 g/m³、30分で37 g/m³、ハムスターの4時間で31 g/m³と報告されている。
Phillips（1987）は、ラットにアセトアルデヒド750～13,230 mg/m³を曝露した実験では、脳リン脂質に変化が見られ、モノアミン及びNa/K ATPaseが増加したとしている。また、アセトアルデヒド5 mg/kgを腹腔内単回投与した実験では、大脳皮質に変化が見られたとしている。
Heapら（1995）は、アセトアルデヒドの脳酸化ストレス消去系やドーパミン代謝系に与える影響を検討した。雄Wistarラット（体重；70～100 g）に5 mmol/kg（220 mg/kg）アセトアルデヒドを腹腔内投与し、4、12、24、48、72、96、120時間後のアセトアルデヒド濃度を測定した。アセトアルデヒド濃度は血液・肝臓・脳で急激に上昇し、4時間後に50～60 nmol/g tissueとなった。その後、脳、肝臓では急激に濃度が減少し、12時間後ではそれぞれ10 nmol/g tissue、3 nmol/g tissueとなった。48時間では血液、肝臓で0 nmol/g tissueとなったが、脳では120時間後まで4 nmol/g tissueの濃度を維持していた。脳のカタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ活性は上昇したが、SOD、グルタチオンリダクターゼ活性は変わらなかった。線条体ドーパミン及び5HT量は、48～72時間後に有意に減少し、120時間後に回復した。アセトアルデヒド投与によりドーパミンの代謝回転が上昇した。外見は正常だったが、視覚判別試験（visual discrimination test）では、学習プロセスの破壊が見られた。

2.2.1.2 短期曝露毒性及び亜慢性・慢性毒性

表 7に短期曝露毒性¹及び亜慢性・慢性毒性に関する主要な知見を示した。

ラット等のげっ歯類を用いた動物実験をみると、経口投与実験（4週間～11週間）では、前胃の過角化、肝細胞の変性がみられ、NOEL又はNOAELは120 mg/kg/日程度であった。吸入曝露実験（2週間～2年間）では、主な影響は直接アセトアルデヒドに曝露される鼻腔の嗅上皮、呼吸上皮の変性であった。これらの吸入曝露実験のうち、Dormanら（2008）が最も低い濃度段階（50 ppm）を含む13週間の実験を行っており、鼻腔組織への影響が150 ppm（270 mg/m³）以上でみられている。鼻腔組織以外の影響としては、高濃度（1,000 ppm（1,800 mg/m³）以上）の曝露において、肺の相対重量増加、死亡率の増加等もみられた。

最近のヒトの知見として、アルコール心筋症におけるアセトアルデヒドの役割が明らかになってきている。短期的・長期的飲酒によるアセトアルデヒド濃度の増加が、タンパク質合成、興奮－伝導システ

¹ 本報告では、90 日未満の曝露期間の動物実験で観察された毒性影響を、短期曝露毒性と呼ぶこととする。

ム、心筋機能、筋収縮物質に対する反応性の変化や、酸化ストレスを介してアルコール心筋症の発生に関与するとされ、アセトアルデヒドがアルコール心筋症の最も重要な原因と考えられている（Zhangら2004）。

表 7 短期曝露毒性及び亜慢性・慢性毒性に関する概要

<ヒトに関するデータ>

Chenら（1999）は、中国漢民族のアルコール依存症420人と対照群689人について、 <i>ADH2</i> と <i>ALDH2</i> 多型とアルコール依存の関連を解析し、 <i>ADH2*1/*1 + ALDH2*1/*1</i> に対する <i>ADH2*2/*2 + ALDH2*2/*2</i> のアルコール依存症オッズ比は0.01（95%CI:0.002～0.10）、 <i>ADH2*1/*2 + ALDH2*1/*1</i> に対する <i>ADH2*2/*2 + ALDH2*2/*2</i> のオッズ比は0.06（95%CI:0.008～0.45）と報告している。
Amamotoら（2002）は、京都近傍の農山村に居住する男性917人と女性1,478人について、 <i>ALDH2</i> 多型と血圧の関連について調査した結果、多型と血圧には関連がないと結論している。
Zhangら（2004）は、アルコール心筋症におけるアセトアルデヒドの役割をレビューし、短期的・長期的飲酒によるアセトアルデヒド濃度の増加が、タンパク質合成、興奮－伝導システム、心筋機能、筋収縮物質に対する反応性の変化や、酸化ストレスを介してアルコール心筋症の発生に関与すると結論づけ、アセトアルデヒドがアルコール心筋症の最も重要な原因であろうと報告している。

<動物実験データ>短期曝露実験及び亜慢性毒性実験

Tilら（1988）は、雌雄Wistarラットにアセトアルデヒドを0、25、125、675 mg/kg/日、4週間経口投与（飲水）した。その結果、675 mg/kg/日投与群の雌雄の前胃に過角化がそれぞれ8/10、8/10の割合で観察され、NOELは125 mg/kg/日と考えられたとしている。
Matysiak-Budnikら（1996）は、雄Wistarラットに0、20、120 mmol（アセトアルデヒド実質摂取量；0、120、500 mg/kg/日相当）のアセトアルデヒド溶液を11週間経口投与（飲水）した。肝組織検鏡を実施し、肝中性脂肪量を測定したところ、120 mmol群において、Zone 1で4.8倍、Zone 3で2.4倍の肝細胞に微小胞脂肪変性（microvesicular fatty degeneration）が検出され、中性脂肪量も増加したとしている（ $p = 0.06$ ）。また、120 mmol群では、7/10匹に炎症細胞の集積が観察された。エタノール投与による肝細胞脂肪変性を引き起こす投与量としては、15 g/kg/日が報告されており、アセトアルデヒドはその約3%（0.5 g/15 g）の濃度で変性を起こしたことになり、エタノールより強い肝障害性を有すると考えられたとしている。
Kruysseら（1975）は、20匹のシリアンゴールデンハムスターに0、700、2,400、8,200 mg/m ³ （0、390、1,340、4,560 ppm）のアセトアルデヒドを6時間/日、5日/週、13週間吸入曝露した。その結果、8,200 mg/m ³ 群で成長の遅延、肺及び心臓の相対重量の増加、鼻腔上皮の過形成及び化生、上皮下腺と鼻甲介の変性があったとしている。また、過剰な鼻汁と唾液分泌を伴う鼻炎を発症し、喉頭、気管、肺上皮が障害された。以上の結果からNOELは700 mg/m ³ と考えられたとしている。
Appelmanら（1982）は、雌雄Wistarラット各群10匹に、0、720、1,800、3,950、9,000 mg/m ³ （0、400、1,000、2,200、5,000 ppm）のアセトアルデヒドを6時間/日、5日/週、4週間吸入曝露した。その結果、雌雄3,950 mg/m ³ 以上の群で死亡率増加、雄1,800 mg/m ³ 以上の群及び雌9,000 mg/m ³ 群で体重増加の抑制、雄9,000 mg/m ³ 群で肺の相対重量増加、720 mg/m ³ 以上の全ての群で嗅上皮の変性、3,950 mg/m ³ 以上の群で鼻腔上皮化生があったとしている。
Saldivaら（1985）が雄Wistarラットに0、437 mg/m ³ （0、243 ppm）のアセトアルデヒドを8時間/日、5日/週、5週間吸入曝露した。その結果、243 ppm群で嗅上皮の過形成、鼻腔炎症が起き、機

能的残気量が増加した。下気道及び肺実質に異常はなかった。
Appelmanら（1986）は、雄Wistarラットに以下の3つの条件でアセトアルデヒドを6時間/日、5日/週、4週間吸入曝露を行った。1）0、150、500 ppmのアセトアルデヒドを6時間連続して曝露する。2）1）と同濃度のアセトアルデヒドを3時間曝露+1.5時間休止+3時間曝露のパターンで曝露する。3）0、110、500 ppmのアセトアルデヒドを3時間曝露+1.5時間休止+3時間曝露のパターンで曝露する。ただし、1日の曝露時間中に各4回、計8回5分間の高濃度曝露（それぞれの設定濃度の6倍）を行う。その結果、1）の条件下の500ppmで、Appelman ら（1982）の400 ppmで見られたものと同様の鼻腔の組織の変性が見られた。また、2）3）の条件下の500 ppmでも嗅上皮の変性が見られた。3）の条件下の500ppmでは、体重の増加抑制が見られた。1）の実験からNOAELを150 ppmとしている。
Aranyiら（1986）は、免疫細胞に対する直接毒性試験として、CDOマウスにアセトアルデヒド324 mg/m³を3時間/日、5日間曝露した。その結果、肺胞マクロファージの細菌殺傷能が15%減少したが、ブドウ球菌による感染死亡には影響を与えなかったとしている。
Oyamaら（2007）は、雄のC57BL/6マウス（<i>Aldh2</i>^{+/+}）に0、125、500 ppmのアセトアルデヒドを14日間連続曝露して鼻腔上皮への影響を認めたが、その程度は嗅上皮よりも呼吸上皮に強く現れた。また、同系統マウスの戻し交配で作製した<i>Aldh2</i>ノックアウトマウス（<i>Aldh2</i>^{-/-}）を同様に曝露させて、野生型のマウス（<i>Aldh2</i>^{+/+}）と比較した結果、嗅上皮への影響については、両タイプとも500 ppmで軽微な変性が同じ発生率（20%）で認められた。呼吸上皮への影響についてみると、野生型ではびらんが125 ppmで1/4匹、500 ppmで1/5匹、変性が125 ppmで2/4匹（中等度）、500 ppmで3/5匹（軽微～中等度）に認められた。一方、<i>Aldh2</i>ノックアウトマウス（<i>Aldh2</i>^{-/-}）では、呼吸上皮のびらんが500 ppmで5/5匹（うち1/5匹が潰瘍）、変性が125 ppmで3/4匹（中等度）、500 ppmで4/5匹（中等度～重度）に認められた。また、<i>Aldh2</i>ノックアウトマウス（<i>Aldh2</i>^{-/-}）では125 ppm以上で鼻腔の上皮下の出血が認められたが、野生型ではみられなかった。この結果から、嗅上皮への影響は両タイプのマウスではほぼ差はみられなかったが、呼吸上皮への影響については、<i>Aldh2</i>ノックアウトマウス（<i>Aldh2</i>^{-/-}）の方が発生率や傷害の程度が大きく現れ、500 ppmでその傾向が強かった。
Dormanら（2008）は、60匹/群の雄F344ラットに0、50、150、500、1,500 ppmのアセトアルデヒドを6時間/日、5日/週、13週間曝露し、4、9、14、30、65回曝露後に各群12匹を屠殺して鼻腔組織への影響を調べた。その結果、死亡や体重増加への影響はなかった。呼吸上皮の扁平上皮化生は500 ppm以上の群で4回曝露から有意に高い発生率でみられ、過形成は500 ppm群では14回曝露から、1,500 ppm群では4回曝露から、炎症は1,500 ppm群で14回、65回曝露で有意に高い発生率でみられた。一方、嗅上皮の変性（olfactory neuronal loss：嗅覚神経細胞の減少）は150 ppm以上の群で4回曝露から有意に高い発生率でみられ、空胞化の発生率も150 ppm群では9回曝露から、500 ppm群では14回、65回曝露、1,500 ppm群では9回、30回、65回曝露で有意に高かった。1,500 ppm群での嗅上皮の変性のみが曝露回数の増加に伴って重症度を増した以外は、何れの変化も軽微なものであった。細胞の増殖性は呼吸上皮では150、500 ppm群の14回曝露、嗅上皮では1,500 ppm群の4回、14回、65回曝露で有意に高かったが、DNA-タンパク質クロスリンク（DPX）の増加は呼吸上皮、嗅上皮でみられなかった。 なお、同報告では不確実係数30を用いたリスク評価値の試算が示されていたが、不確実係数の内訳は不明であった。しかし、U.S.NRC（2009）では、不確実係数は種間差3、種内差（個体差）10からなり、13週間の吸入曝露期間をさらに延長してもNOAEL濃度では傷害の発生はないと考えられた

ことから曝露期間に関する不確実性は不要と考えられたと説明されている。

<動物実験データ>慢性毒性実験

Bankowskiら（1993）は、ラットにアセトアルデヒドの0、0.05%（0、40 mg/kg/日相当）溶液を6ヵ月経口投与（飲水）した実験では、その毒性学的な意義は不明だが、0.05%溶液投与で肝臓におけるコラーゲン合成量の増加が観察されたとしている。

カナダ環境省・保健省（2000）は、発がん実験として、雌雄Wistarラットに6時間/日、5日/週、27ヵ月間、アセトアルデヒドを0、750、1,500、3,000 ppm（3,000 ppmについては、20週以降は徐々に濃度を低減させ、52週で1,000 ppmとした）の濃度で吸入曝露した実験結果のうち、非発がん影響に関する結果について、Woutersenら（1984, 1986）、WoutersenとFeron（1987）、Feronら（1985）の論文をまとめ、鼻腔嗅上皮の局所性過形成、非定型細胞の集積と増殖変化についてのLOAEL（Lowest Observed Adverse Effect Level；最小毒性量）を750 ppmと報告している。

2.2.1.3 生殖発生毒性

アセトアルデヒドの生殖発生毒性に関する主要な知見を表8にまとめた。

Hardら（2001）は、ARBD（alcohol-related birth defect；アルコール関連出生時欠損）に関する文献から、アセトアルデヒドがARBDの原因として主要な役割を果たしているという仮説に対する疫学的な支持があると結論している。

動物実験については、亜慢性毒性実験で卵巣、精巣及び付属器官の重量低下が1,340 ppm以上で観察されたという報告がある（カナダ環境省・保健省 2000）。また、アセトアルデヒドの腹腔内投与や胚にアセトアルデヒドを添加した培地で培養した*in vitro*の実験では、量依存的に胚発生への悪影響、形態異常発現が観察されており（WHO 1995）、細胞毒性の結果であることが示唆されている。しかし、これらの曝露経路はヒトでは非現実的である。

表 8 生殖発生毒性に関する概要

Hardら（2001）は、アルコール関連出生時欠損（alcohol-related birth defect、ARBD）について1980～2000年の文献を検索し、アセトアルデヒドがARBDの原因として主要な役割を果たしているという仮説に対する疫学的な支持があると結論している。
WHO（1995）は、ヒトの曝露経路である経口・吸入曝露以外の腹腔内（0～1,000 mg/kg）・静脈内（62～320 mg/kg）・羊水内等の経路によるラット、ラット胚及びマウスへの投与での11の発生毒性実験結果を提示し、多くの実験で量依存的に発生毒性、形態異常発現が観察されていると報告している。ただし、母動物に関する記述は1報のみである。
Kruysseら（1975）は、シリアンゴールデンハムスターに、1,340、4,560 ppmのアセトアルデヒドを、6時間/日、5日/週、13週間吸入曝露した実験では、卵巣、精巣及び付属器官の重量低下が1,340 ppm（2,412 mg/m ³ ）以上で観察されたとしている。
Menegolaら（1995）は、グルタチオン（GSH）やその前駆体の <i>N</i> -acetylcystein（NAC）がアセトアルデヒドの胚毒性に与える影響を検討した。妊娠9.5日のラット全胚を1 mmolのGSH合成阻害剤である1-buthionine-S,R-solfoximine（BSO）とともに18時間培養し、30 µg/mLのアセトアルデヒドを

添加して、さらに30時間培養した。BSOは卵黄囊のみのGSHを低下させ、アセトアルデヒドの胚毒性を著しく増大させた。GSHあるいはNAC（8 μmol）の添加は、アセトアルデヒドによる胚毒性を軽減することが明らかとなり、特に卵黄囊のGSHが化学物質の胚毒性の予防に重要であると結論づけている。
Menegolaら（2001）は、<i>in vitro</i>でラット10日胚に30、45、60 μg/mLのアセトアルデヒドを曝露させた結果、奇形発生臓器と胚のアポトーシス発生部位に明らかな関係があり、アセトアルデヒドに起因する奇形に対するアポトーシスの寄与を示唆した。
Fortら（2003）は、<i>Xenopus laevis</i>（ツメガエル）培養胚にエタノール及び代謝産物であるアセトアルデヒド、酢酸を96時間曝露させた結果、アセトアルデヒドのLC₅₀及び奇形に関するEC₅₀は、エタノールの各々39.7倍、148.8倍小さかったと報告している。

2.2.2 定量評価

国際機関等による定量評価に関する概要を表 9 にまとめた。

WHOはヒト志願者実験結果より耐容濃度として2 mg/m³を算出している。

厚生労働省、U.S.EPA、カナダ環境省・保健省、カリフォルニア州EPA（Cal/EPA）は、Appelmanら（1982, 1986）の動物実験を根拠に、それぞれ48 μg/m³（室内濃度に関する指針値）、9 μg/m³（吸入RfC）、390 μg/m³（耐容濃度）、140 μg/m³（慢性REL）を示している。

さらに最近、ドイツ連邦環境庁（UmweltBundesAmt（UBA））（2013）が、Dormanら（2008）の動物実験を根拠に室内濃度に関する指針値を策定しており、ガイドライン値Ⅱ（health hazard guide value）を1 mg/m³、ガイドライン値Ⅰ（health precaution guide value）を0.1 mg/m³としている。

表 9 国際機関等の定量評価の概要

U.S.EPA（1991）は、Appelmanら（1982, 1986）の実験による嗅上皮の変性に対するNOAEL150 ppmに体内動態を考慮したドジメトリック調整係数を乗じた後に連続曝露に換算（6時間/日、5日/週の曝露条件から、1日24時間、週7日の連続曝露に換算）したNOAEL 8.7 mg/m³に、種内差（個体差）で10、種間差とデータベースの不完全性を合わせて10、亜慢性（4週間）から慢性曝露外挿で10の積である1,000の不確実係数を採用し、吸入RfC（inhalation referent concentration）を9 μg/m³としている。
WHO（1995）では、Silvermanら（1946）のヒト志願者実験の結果から、アセトアルデヒドによる刺激影響のなかった濃度（45mg/m³）を不確実係数（種内差（個体差）で10、データの質で2の積である20）で除し、耐容濃度（Tolerable concentration）＝45 / 20＝2 mg/m³を算出している。 また、実験動物の知見に基づくTCも算出している。この方法では、Appelmanら（1986）のラットの4週間吸入曝露実験から、刺激性に対するNOELを275 mg/m³（150 ppm）（275 mg/m³は270 mg/m³の誤記と思われる）とし、種間差で10、種内差（個体差）で10、亜慢性（4週間）から慢性曝露外挿及び影響の重大性（刺激と関連した発がん性の恐れ）で10の積である1,000の不確実係数で除し、耐容濃度（Tolerable concentration）＝275 / 1,000＝0.3 mg/m³（300 μg/m³）を算出している。
厚生労働省（2002）では、アセトアルデヒドの室内濃度に関する指針値を策定している。アセトアルデヒドの鼻腔嗅上皮への影響のNOEL 270mg/m³（Appelmanら 1986）を基に、種間差で10、種内差（個体差）で10、遺伝子障害性、亜慢性（4週間）から慢性曝露外挿、発がん性で10の計1,000の

不確実係数で除し、さらに6時間/日、5日/週の曝露条件から、1日24時間、週7日の連続曝露に換算して、室内濃度に関する指針値を48 µg/m³ (0.03 ppm) としている。
カナダ環境省・保健省 (2000) は、Appelmanら (1982, 1986) の実験における雄ラットの嗅上皮変性の量－反応関係を最も鋭敏で確実な情報と判断し、ベンチマークドース法にてBMCL₀₅を218 mg/m³と算出し、種内差 (個体差) 10、種間差10の不確実係数で除し、さらに6時間/日、5日/週の曝露条件から、1日24時間、週7日の連続曝露に換算して、耐容濃度 (tolerable concentration) を390 µg/m³としている。
カリフォルニア州EPA (Cal/EPA) (2008) は、Appelmanら (1982, 1986) の実験における雄ラットの嗅上皮変性の量－反応関係を最も鋭敏で確実な情報と判断し、ベンチマークドース法にてBMCL₀₅を99 ppmと算出した。これに体内動態を考慮したドジメトリック調整係数を乗じた後に連続曝露に換算 (6時間/日、5日/週の曝露条件から、1日24時間、週7日の連続曝露に換算) し、種間差で$\sqrt{10}$、種内差 (個体差) で$10\sqrt{10}$ (トキシコキネティクスの種内差 (個体差) を$\sqrt{10}$、トキシコダイナミクスの種内差 (個体差) を子どもと喘息患者の感受性を考慮して10として積算)、慢性曝露外挿で$\sqrt{10}$ (ラットの慢性吸入曝露試験であるWoutersenら (1986) においても鼻腔組織の傷害の程度が著しく増加していないため不確実係数10ではなく、$\sqrt{10}$を採用) の積である300の不確実係数を考慮して、慢性REL (chronic reference exposure level) を140 µg/m³としている。なお、Dormanら (2008) の実験から得られたNOAEL 50 ppmについては、99 ppmのBMCL₀₅の妥当性を支持するデータとしている。
ドイツ連邦環境庁 (UmweltBundesAmt (UBA)) (2013) は、アセトアルデヒドの室内濃度に関する指針値を策定している。Dormanら (2008) の実験による嗅上皮の変性に対するLOAEL 150 ppmを6時間/日、5日/週の曝露条件から、1日24時間、週7日の連続曝露に換算して48 mg/m³とし、慢性曝露外挿で2、種間差1、種内差 (個体差) で10、さらに子供の感受性の高さを考慮して2の不確実係数40を考慮して、ガイドライン値II (health hazard guide value) を1 mg/m³、ガイドライン値I (health precaution guide value) を0.1 mg/m³としている。

3. 曝露評価

3.1 大気中のアセトアルデヒドの起源

大気中のアセトアルデヒドには多様な起源が考えられる。自然起源としては、アセトアルデヒドは、ヒトや高等植物によるアルコールの代謝中間体であり（IARC 1985）、成熟した綿の花や葉の揮発成分（Berniら 1982）やアルファルファの揮発性植物油の成分（Kami 1983）、さらには檜やたばこの葉にも含まれている（FuriaとBellanca 1975 ; U.S.NRC 1985）。植物の林冠部から植物の種類と環境条件によって $3.7 \times 10^2 \sim 6.4 \times 10^5 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ のアセトアルデヒドが放散されていると見積もられている（中西ら 2007）。人為起源としては、酢酸等、化学物質の合成原料としての意図的な製造・使用がされている。多くは、塗料、印刷インキ等の溶剤に使われる酢酸エチルの原料として使用されている。この他、酢酸、過酢酸、無水酢酸等をつくる原料として使われたり、防腐剤や防かび剤、写真現像用の薬品等としても使われている。また、最近では、合板の接着剤等に、ホルムアルデヒドの代替品としての需要が増えている（環境省 2012）。また、ポリエステル製品の製造・加工過程で副生成物としてアセトアルデヒドが発生することが知られている（上野ら 2007a,b）。

アセトアルデヒドの国内生産量は、2018年には88,519 tであった（経済産業省 2018）。2007年には367,081 tであったが、その後は大幅に減少し、2014年には1/4にまで減少している（図2）。

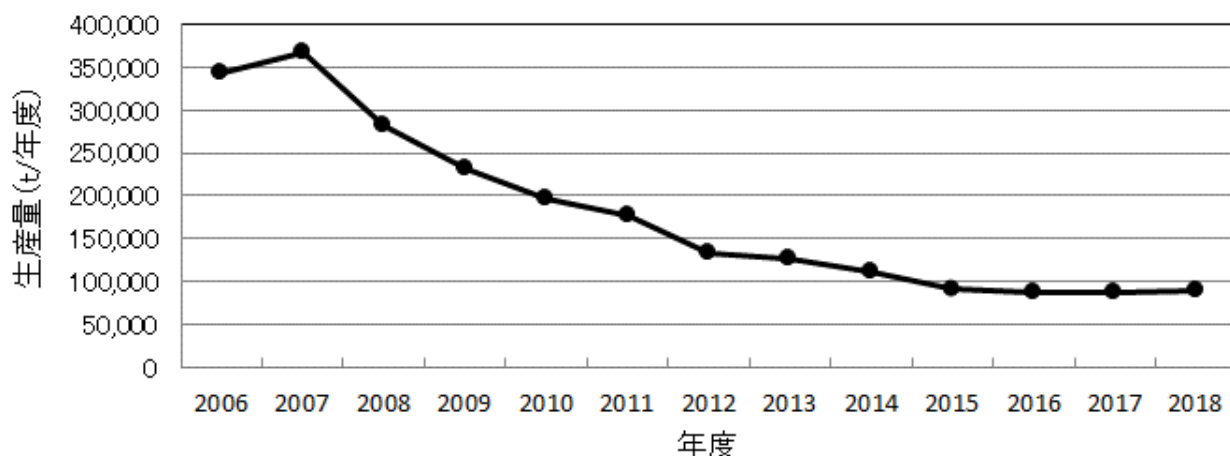


図 2 アセトアルデヒドの国内生産量の推移

意図的な製造・使用に加えて、人間活動に係る様々な有機物の燃焼によってもアセトアルデヒドが生成する。米国での見積もりでは、家庭での木材の燃焼やコーヒーの焙煎で意図的な製造・使用を上回るアセトアルデヒドが大気中に排出されたと見積もられている（Eimutisら 1978）。また、ガソリンやディーゼル油等の燃焼によりアセトアルデヒドが生成し、自動車排出ガス等に含まれて大気へ排出される。たばこの煙にも $2.1 \sim 4.6 \text{ mg/L}$ のアセトアルデヒドが含まれている（Buyskeら 1956 ; Osborneら 1956 ; MoldとMeRae 1957）。さらに、アセトアルデヒドは炭化水素や汚泥等の有機性廃棄物の分解でも生成し、下水処理場や化学プラントの排水から検出されている（U.S.EPA 1975 ; ShackelfordとKeith 1976）。

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（平成11年法律第86号。以下「化管法」という。）による全国の届出排出量・移動量の集計結果によれば、わが国では2017年度に61.3 tのアセトアルデヒドが大気中に排出されている（表10、経済産業省・環境省 2019）。多様な業種から1 kg以上のアセトアルデヒドが大気中に排出されているが、そのうち、約90%が化学工業から排出され、その他に繊維工業、プラスチック製品製造業、輸送機械器具製造業、窯業・土石製品製造業等からも大気への排出が届け出られている。なお、大気への届出排出量の経年変化をみると、2002年度から2006年度までは100 t/年程度であったが、2007年度以降は減少し、2015年度には約40 tとなった。しかしながら、その後、2017年度まで増加傾向にある（図3）。

一方、PRTR届出外排出量推計結果によると、届出外の発生源からは、届出量をはるかに上回るアセトアルデヒドが環境中に排出されたと見積もられている（表11、経済産業省・環境省 2019）。そのうち、自動車排出ガスに含まれて大気中に排出されたアセトアルデヒドが2,129 tと最も多く、たばこの煙に含まれる量から推計した家庭からの排出として248 t排出されていたと見積もられている。

表 10 化管法に基づくわが国の業種別の大気へのアセトアルデヒドの届出排出量（2017年度）

業 種	大気への排出量（t/年）
飲料・たばこ・飼料製造業	0.000
繊維工業	2.900
化学工業	55.365
プラスチック製品製造業	2.600
窯業・土石製品製造業	0.073
輸送用機械器具製造業	0.370
合 計	61.308

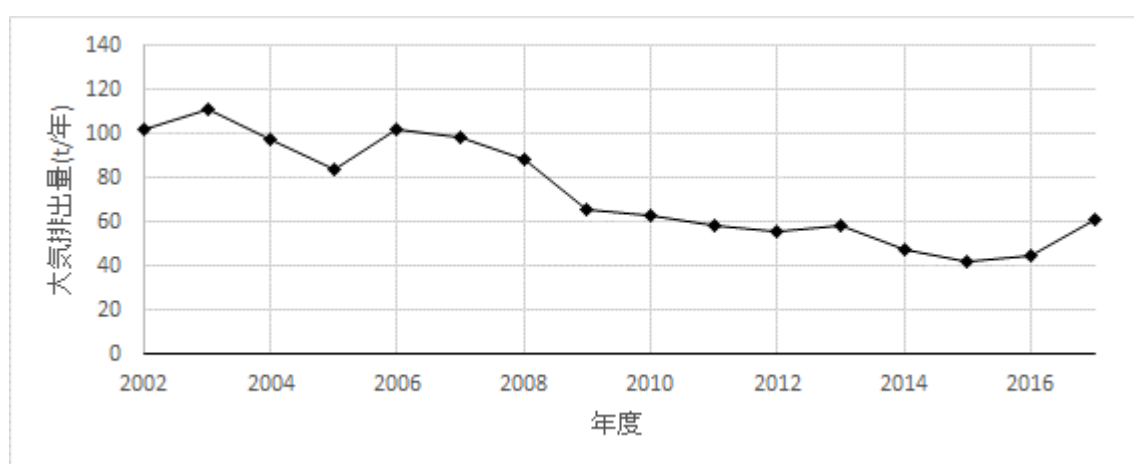


図 3 化管法に基づくアセトアルデヒドの大気への届出排出量の経年変化

表 11 化管法に基づく届出外のアセトアルデヒドの排出量の見積もり（2017 年度）

排出源	届出外排出量（t/年）			
	対象業種	非対象業種	家 庭	移動体
排出量	0.000	0.000	248.355	2,128.871

有害大気汚染物質の排出を計画的に削減している業界団体の報告では、1 期目に1995年度の263 tから1999年度の85 tへと68%削減されており、2 期目には新たに確認された排出源を含め、1999年度の201 tから2003年度の98 tへと51%削減されている（経済産業省 2005）。

また、アセトアルデヒドは意図的製造・使用に非意図的な生成も含めて多様な排出源から環境に排出されているが、大気中でも非メタン炭化水素の酸化によってアセトアルデヒドが生成することが知られている（Grosjean 1982）。

中西ら（2007）では、大気中のアセトアルデヒド濃度は、冬よりも夏に高く、光化学反応による二次生成がその原因だとされている。プロペン等の炭化水素とOHラジカルやオゾン等との反応によって二次生成されると指摘されており、酸化によるアセトアルデヒド生成量が多いと考えられる物質としてプロペン、*trans*-2-ブテン、*cis*-2-ブテン、2-メチル-2-ブテン、*trans*-2-ペンテン、*cis*-2-ペンテンの6種の炭化水素を挙げている。2002年前後のデータを用いて算出した自動車からのこれら6種の炭化水素の排出量と工場からのプロペンの排出量から、アセトアルデヒドの大気中での二次生成量を推計しており、これはPRTRによる排出量（届出事業所、裾切り以下の事業者、PRTR届出外の非対象業種事業者、移動体等）と比較してかなり大きいことが示されている。また、自然発生源として森林からの排出量も推計しており、二次生成量と同様に、PRTRによる排出量と比較してかなり大きいことが示されている。

3.2 大気モニタリング

アセトアルデヒドの大気汚染の状況については、有害大気汚染物質モニタリング調査として地方公共団体による常時監視等が1998年度から実施されており、2017年度は314地点で調査が実施されている（表12、環境省水・大気環境局 2019）。

各測定地点の年間平均濃度の全国平均値は、当初の3.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ から2010年度は2.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ までに低下したが、その後は横ばいで推移している（表13）。継続調査地点のモニタリング結果も同じように、2000年度に2.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったものが、2010年度は1.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ まで低下し、その後はほぼ横ばいで推移している（図4）。

有害大気汚染物質モニタリング調査の地点属性は、「一般環境」、「固定発生源周辺」、「沿道」の3種類に区分されている（一部地点は「沿道かつ固定発生源周辺」に区分されている）。2017年度の各測定地点の年間平均濃度の属性別全国平均値（表12）を見ると、一般環境では2.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （193地点：0.37～7.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、固定発生源周辺では、2.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （23地点：1.3～4.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、また、沿道においては2.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （95地点：0.33～7.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であり、沿道の結果がやや高く、大気への排出源の1つが自動車排出ガスにあることと整合した結果を示している。濃度別の頻度分布を見ても、沿道で濃度の高い地点がやや多い傾向がみられている（図5）。

表 12 2017 年度有害大気汚染物質モニタリング調査における
地点属性別のアセトアルデヒドの年平均濃度

地点属性	地点数	平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
一般環境	193	2.1	0.37	7.5
固定発生源周辺	23	2.0	1.3	4.5
沿道	95	2.4	0.33	7.0
沿道かつ固定発生源周辺	3	4.3	2.2	7.4
全体	314	2.2	0.33	7.5

※測定した地点ごとに年平均値を算出し、それらの平均値、最小値、最大値を示している。

表 13 有害大気汚染物質モニタリング調査におけるアセトアルデヒドの年平均濃度の経年変化

年 度	地点数	検体数	平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1998	164	1,968	3.2	0.53	16
1999	219	2,628	2.8	0.29	9.2
2000	241	2,892	2.7	0.21	11
2001	253	3,037	2.6	0.16	6.1
2002	271	3,252	2.6	0.83	7.9
2003	282	3,384	2.7	0.21	7.7
2004	299	3,588	3.0	0.14	9.3
2005	351	4,212	2.8	0.76	6.7
2006	339	4,068	2.7	0.72	8.8
2007	337	4,044	2.1	0.15	7.5
2008	327	3,924	2.5	0.37	8.1
2009	309	3,708	2.3	0.71	8.4
2010	305	3,661	2.0	0.53	5.2
2011	283	3,396	2.2	0.45	7.9
2012	298	3,577	2.1	0.53	10
2013	304	3,648	2.2	0.48	10
2014	296	3,552	2.1	0.63	8.9
2015	305	3,660	2.2	0.52	12
2016	305	3,660	2.1	0.41	9.1
2017	314	3,768	2.2	0.33	7.5

※測定した地点ごとに年平均値を算出し、それらの平均値、最小値、最大値を示している。

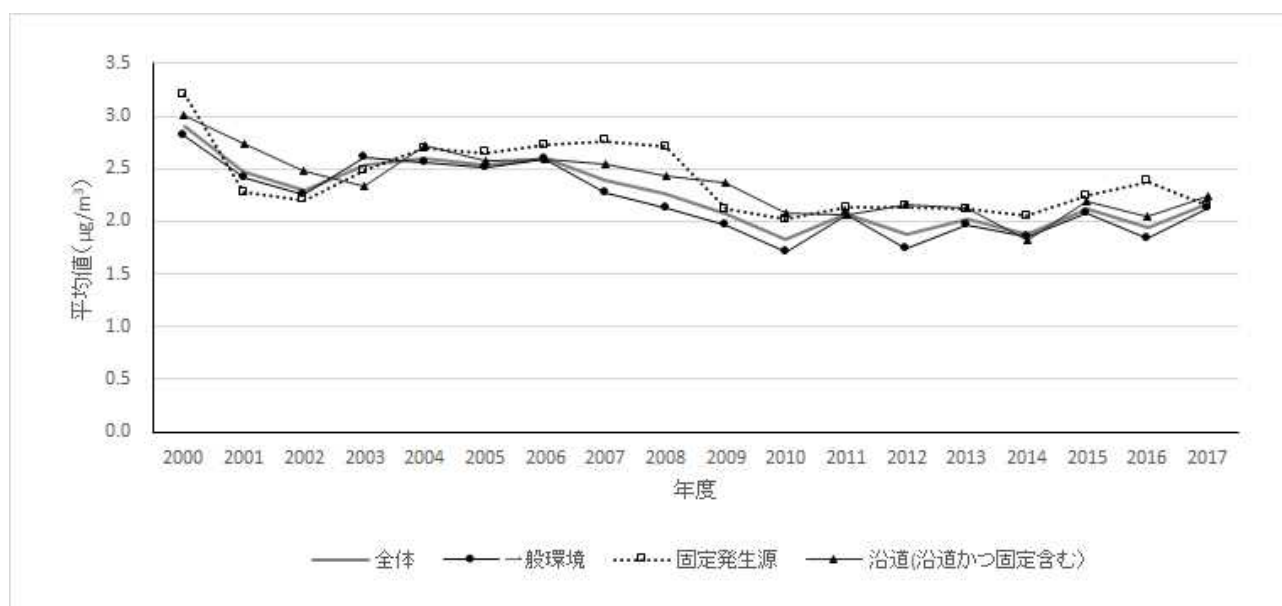


図 4 有害大気汚染物質モニタリング調査の継続測定地点（132 地点）におけるアセトアルデヒドの年平均濃度の推移

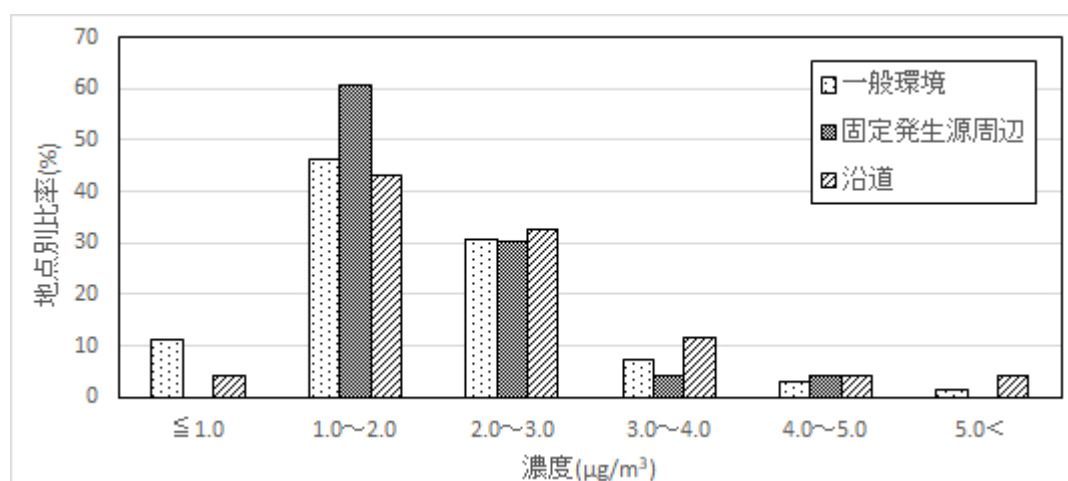


図 5 2017 年度有害大気汚染物質モニタリング調査におけるアセトアルデヒドの地点属性別の年平均濃度分布

3.3 固定発生源周辺

2017年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果では、固定発生源周辺の測定地点の年平均濃度の最大値は4.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった（表12、環境省水・大気環境局 2019）。一方、沿道の調査地点における最大値は7.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、必ずしも固定発生源周辺で最も高い濃度が検出されていない。

なお、2003～2008年度に、環境省が、アセトアルデヒドを排出している事業所の周辺環境において調査を実施している。7事業所の周辺の計25地点において、のべ36回^{（注1）}測定を行ったところ、地点ごとの平均値は0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ～18 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、有害大気汚染物質モニタリング調査結果よりも高濃度となる地点が確認されている。

（注1） 1回あたり24時間連続測定を行っている。

3.4 アセトアルデヒドの曝露評価

屋外大気からの曝露については、2017年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果（環境省水・大気環境局 2019）に基づいて大人の呼吸量を15 m³/日、体重を50 kgとし、24時間屋外大気に曝露されたとして大気の吸入に伴う曝露量を算定すると、一般環境の平均値に対して0.63 µg/kg/日、一般環境で検出された最大値に対して2.3 µg/kg/日、全体の平均値に対して0.66 µg/kg/日、検出された最大値に対して2.3 µg/kg/日と計算される（表14）。

表 14 屋外大気からのアセトアルデヒドの曝露量の算定

	平均値		最大値	
	曝露濃度 (µg/m ³)	曝露量 (µg/kg/日)	曝露濃度 (µg/m ³)	曝露量 (µg/kg/日)
一般環境	2.1	0.63	7.5	2.3
全体	2.2	0.66	7.5	2.3

大気以外からのアセトアルデヒドの曝露量について、限定的な情報を集約すると以下のとおりである。

室内空気からの曝露については、アセトアルデヒドは室内にも建材・家具等に使用されている木材、接着剤、調理用機器、燃焼系暖房機器、喫煙、飲酒、二次生成等の排出源が存在（中西ら2007）し、屋外大気に比べ、室内空気の方から高い濃度で検出される例がある。具体的には、居間では平均11 µg/m³（最大290 µg/m³）、寝室では平均7.8 µg/m³（最大420 µg/m³）とした調査報告がある（いずれも平成25年夏季に93家屋を対象にした調査結果）（厚生労働省 2016）。

食事からの曝露については、環境省で実施している環境リスク初期評価において、曝露評価のために行われた食事中的アセトアルデヒドの分析結果では、45検体のいずれから0.15～18 µg/gの範囲で検出され、算術平均が1.7 µg/g、幾何平均が0.59 µg/gであった（財団法人日本食品分析センター 2000）。この結果から食事経由のアセトアルデヒドの曝露量は平均で24 µg/kg/日、最大で720 µg/kg/日と見積もられる。オランダでの各種食品の分析では、アセトアルデヒドの含有量は一般には1 mg/kg以下であるが、特に果物ジュースやアルコール飲料では数百 mg/kgに達することもある（MaarseとVisscher 1992）。

アセトアルデヒドには水道水質基準が設定されておらず、わが国の水道水中のアセトアルデヒド濃度の測定結果は入手できない。地下水中のアセトアルデヒドは、環境省が2000年度に行った要調査項目調査において、15検体中1検体から0.3 µg/Lが検出されている（環境省環境管理局水環境部 2001）。また、東京都の地下水の調査では111検体中17検体から検出され、最高検出濃度は30 µg/Lである（東京都環境科学研究所 1998）。仮に、この最高検出濃度の地下水をそのまま大人が2 L飲むとすると、アセトアルデヒドの曝露量は60 µg/日となる。

また、摂取されたエタノールは体内でアセトアルデヒドに代謝される。10 gのエタノールを含む標準的なアルコール飲料を摂取し、エタノールの約90%がアセトアルデヒドになるとすると、アルコール飲料の摂取がアセトアルデヒドの圧倒的に大きな曝露経路と考えられる（WHO 1995）。また、飲酒の結果、エタノールがアセトアルデヒドに代謝され、室内空気のアセトアルデヒド濃度を高めたという知見がある（Uchiyamaら 2015）。

喫煙に関する知見としては、たばこの煙に約1 mg/本のアルデヒドが含まれており、体重64 kgの大人

が1日に20本のたばこを吸うと、300 µg/kg/日のアセトアルデヒドに曝露されることになる（WHO 1995）。また、たばこの煙に含まれるアセトアルデヒドの濃度は主流煙より副流煙の方が高いとの結果がある（雨谷ら 2007）。

4. 総合評価

近年、大気環境中の有機化合物の測定及び健康影響に関する研究の進歩は著しく、多くの知見が集積されているが、なお不明確なところもあり、今後の解明を待つべき課題が少なくない。中央環境審議会大気・騒音振動部会有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会では、このことを十分認識しつつ、現段階でのアセトアルデヒドの健康影響に関する知見から、現時点におけるアセトアルデヒドのヒトへの健康影響に関する判定条件について、以下の評価を行った。

4.1 代謝及び体内動態について

アセトアルデヒドは肺や消化管から吸収され、血液、肝臓、脾臓、心臓、筋肉等に分布する。ヒトの主要なアセトアルデヒド代謝酵素はミトコンドリアに局在するALDH2であり、側副路としてCYP2E1を介する代謝経路がある。

4.2 種間差・種内差（個体差）について

種間差については、ヒト及びラットの鼻腔内における空気の流れとアセトアルデヒドが鼻腔上皮に吸着した後の動態をCFD・PBPKモデルを用いて検討した結果（アセトアルデヒド脱水素酵素の遺伝子型がALDH2*1/*1の場合）、アセトアルデヒドへの曝露濃度が同じ条件でヒトの鼻腔上皮におけるアセトアルデヒドやH⁺の濃度はラットよりも低いという結果が得られている。

「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について」（第十次答申）（平成26年4月中央環境審議会）により改定された「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」（以下「ガイドライン」という。）に定める「指針値設定のための評価値算出の具体的手順」（以下「評価値算出手順」という。）では、動物実験の結果をヒトに外挿する場合に、人間は実験動物より感受性が高いとの仮定のもとに種間差の不確実係数として、デフォルト10を採用している。WHO（1999）では種間差の10（デフォルト）を、トキシコキネティクス（TK；体内動態）に基づく係数 $10^{3/5} = 4$ とトキシコダイナミクス（TD；生体との反応性）に基づく係数 $10^{2/5} = 2.5$ に分ける考え方を示しており、評価値算出手順も、ヒトと実験動物の感受性の違いに応じて個別に検討することができるものとしている。

したがって、CFD・PBPKモデルによる検討結果に基づき、種間差をTKとTDに分け、ヒトの鼻腔上皮におけるアセトアルデヒドやH⁺の濃度はラットよりも低いという結果が得られていることから、ヒトのTKに関する感受性は実験動物と同じか低い場合に相当するとして、TK=1、TD=2.5を種間差の不確実係数とすることが妥当と考えられる。

種内差（個体差）については、ヒトではALDH2の遺伝子であるALDH2に多型が存在し、ホモ体（*2/*2）には代謝活性がなく、ヘテロ体（*1/*2）では代謝活性は有意に低い。ALDH2変異型の保有率には人種差があり、モンゴロイドでは10～60%の割合でALDH2 *2/*2 又はALDH2 *1/*2が検出され、日本人では約40%で検出されとの知見がある。

また、ALDH2多型とアセトアルデヒドへの曝露の感受性の違いを、Aldh2ノックアウトマウス（Aldh2^{-/-}）と野生型のマウス（Aldh2^{+/+}）を同様に吸入曝露させ、両者の影響を比較したところ、鼻腔の嗅上皮に限ると影響（変性）の発生率と重度は同程度であったが、呼吸上皮への影響については、

特に高濃度（500 ppm）で*Aldh2*ノックアウトマウスの方が野生型マウスよりも、びらんや変性の発生率が高く、傷害の程度も重かった（Oyamaら 2007）。一方、ヒトの鼻腔組織における*ALDH2*多型の相対的活性が肝臓と同じと仮定し、上述のCFD・PBPKモデルを用いて検討した結果では、ヒトの鼻腔におけるアセトアルデヒド代謝によるクリアランスや鼻腔組織でのH⁺産生（酸性化）に対する*ALDH2*の寄与は小さく、一連の実験条件（曝露濃度、流量）下では、*ALDH1*経路がアセトアルデヒド代謝の主たる経路であるとされている。

評価値算出手順では、種内差（個体差）は平均的な人間集団のNOAELを感受性の高い集団に外挿するために設定する係数であり、デフォルト 10 としているが、科学的に説明が可能な根拠がある場合には、10 より小さい係数を用いることがあるとしている。CFD・PBPK モデルによる検討結果では、ヒトの鼻腔におけるアセトアルデヒド代謝によるクリアランスや鼻腔組織での H⁺産生（酸性化）に対する *ALDH2* の寄与は小さいと推定されているが、日本人の 40%がアセトアルデヒドの代謝活性が低い *ALDH2* 変異型を保有すること、*Aldh2* ノックアウトマウスでは野生型マウスと比べて鼻腔組織（呼吸上皮）への影響（びらん、変性）の発生率、傷害の程度が大きいとの報告があることを踏まえると、種内差（個体差）をデフォルト 10 よりも小さくすることは不適切と考えられる。

4.3 発がん性について

4.3.1 発がん性の有無について

アセトアルデヒドについては、職業曝露等によるヒトへの発がん性に関する情報は必ずしも十分ではないものの、以下の理由より、ヒトへの発がん性が示唆される。

- 1990年代半ば以降の飲酒者の症例対照研究の結果から、*ALDH2* 変異型アレル保有者では上部消化管の発がんリスクが高まることが明らかとなり、その理由として、*ALDH2* 変異型アレル保有者ではアセトアルデヒドの血中濃度や唾液中濃度が高く維持されること等により、アセトアルデヒドが上部消化管の発がんに関与することが示唆されていること。
- 実験動物を用いた吸入曝露実験では、ラット及びマウスにおいて鼻腔の発がんを示す十分な証拠があること。
- アセトアルデヒドの主たる代謝酵素は、ヒト、動物ともに*ALDH*であり、その代謝メカニズムや発がんメカニズムの違いを示す明確な知見はないこと。
- ヒトや動物の真核細胞による*in vivo*及び*in vitro*の変異原性試験では、遺伝子障害性が示唆されていること。

4.3.2 閾値の有無について

アセトアルデヒドは、原核細胞による*in vitro*の試験では、報告数が少なく結果も一貫していないが、ヒトや動物の真核細胞による*in vivo*及び*in vitro*の変異原性試験では、遺伝子障害性が示唆されている。しかし、動物実験で観察された発がんについては、がんの発生に先立って過形成や化生の有意な発生が認められ、閾値のある発がんメカニズムと推定されている。また、ヒトの*ALDH2* 変異型アレル保有者で観察された上部消化管における発がんリスクの上昇については、その発がんメカニズムに関する情報は不十分である。

4.4 発がん性以外の有害性について

ヒトの疫学研究等から、アルコール性肝障害やアルコール性心筋症、アルコール関連出生時欠損、胎児性アルコール症候群の原因物質の一つとしてアセトアルデヒドが考えられている。

実験動物を用いた吸入曝露実験では、主な影響は直接アセトアルデヒドに曝露される部位に限定されており、特に鼻腔で過形成や化生等の著しい影響が認められている。実験動物を用いた腹腔内投与や全胚培養等の実験では、発生毒性、催奇形性、胚発生への悪影響が見られ、細胞毒性の結果であることが示唆されている。しかし、これらの腹腔内投与や全胚培養による曝露経路はヒトでは非現実的であるため、エンドポイントとしては採用しなかった。

4.5 量－反応評価について

アセトアルデヒドに係る発がん性については、以下の理由により、量－反応評価を行うことは困難である。しかし、変異原性試験で遺伝子障害性が示唆される等、これまでに得られている知見からはヒトへの発がん性が示唆されるため、今後の研究の進捗によって、発がんに係る量－反応評価を行うことのできる新しい知見が集積された場合には、発がん性に係るリスク評価の実施について改めて検討する必要がある。

○ヒトの疫学研究では、量－反応関係を示す知見が乏しいこと。

○実験動物を用いた吸入曝露実験では、量－反応関係を示す知見が存在するものの、得られている知見はいずれも、極めて高濃度の曝露を行った場合に、閾値のある発がんメカニズムが推定されるものであることを考慮すると、当該知見を発がん性に係る評価に用いることは適当ではないこと。

また、発がん性以外の有害性については、以下の理由により、ヒトの疫学研究データを基本とした量－反応評価を行うことは困難である一方、動物実験データを基本とした量－反応評価を行うことは可能である。

○発がん性以外の有害性に関するヒトの疫学研究では、量－反応関係を示す知見が乏しいこと。

○実験動物を用いた吸入曝露実験では、発がん性以外の有害性に関する量－反応関係を示す知見が存在すること。

○ヒトと動物のアセトアルデヒドに関する代謝メカニズム及び発がん性以外の有害性に係る発現メカニズムについて、種間差が認められる明確な知見はないこと。

動物実験データを用いて行う量－反応関係の評価は、実験動物を用いた吸入曝露実験の中から、量－反応関係を評価する上での十分なデータが存在し、かつ低濃度曝露実験であるDormanら（2008）の雄F344ラットの鼻腔上皮の変性の発生に関する知見を用いることとした。

Dormanら（2008）の雄F344ラットを用いた13週間吸入曝露実験（6時間/日、5日/週）では、この他の吸入曝露実験と比べて低い曝露濃度段階（50 ppm）を含む実験を行っている。その結果、150 ppm以上で鼻腔上皮の変性、500 ppm以上で呼吸上皮の変性等が認められたが、50 ppmではこれらの影響はなかった。このことから、鼻腔上皮の影響がみられなかった50 ppm（90 mg/m³）をNOAELとし、同値を評価値の算出に用いることが適当と考える。

なお、Appelmanら（1986）の吸入曝露実験（4週間）においても、ラットの鼻腔上皮の変性が認められているが、Dormanら（2008）の方がAppelmanら（1986）よりも低い曝露濃度段階（50 ppm）を含み、曝露期間も13週間と長く、鼻腔内の病理組織分析も詳細であった。このため、Dormanら（2008）の方が量－反応関係を評価する上で、Appelmanら（1986）よりも適切であると考えられた。

4.6 曝露評価について

アセトアルデヒドの曝露については、環境大気以外からの曝露として、飲酒による内因性の曝露、食事を通じての経口曝露及び室内空気や喫煙を通じての吸入曝露がある。これらの曝露量は、環境大気からの曝露量と比べて大きく、特に、飲酒による内因性の曝露量は非常に大きいことが判明している。

しかし、当該曝露については、環境大気からの曝露と違い、個人ごとの意思決定や行動によって大きく曝露量が増減するものであるが、環境大気におけるアセトアルデヒドの有害性評価を行う際には、公衆衛生の観点から環境大気からの曝露について評価を行うことが適当である。

環境大気からの曝露量の評価については、2017年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果の一般環境の平均値に基づけば、環境大気からの1日当たりのアセトアルデヒドの平均的な曝露量（大人）は0.63 µg/kg/日と見積もられる。

5. 指針値の提案について

5.1 発がん性に係るリスク評価について

アセトアルデヒドの発がん性に係るリスク評価については、前述のとおり、現在得られている知見からは、量－反応評価を行うことが困難であるため、評価を行うことはできないと判断する。

しかし、これまでに得られている知見からは、ヒトへの発がん性が示唆されるため、今後の研究の進歩によって、発がんに係る量－反応評価を行うことのできる新しい知見が集積された場合には、発がん性に係るリスク評価の実施について改めて検討する必要がある。

5.2 発がん性以外の有害性に係る評価値の算出について

アセトアルデヒドについては、ヒトへの発がん性以外の有害性を示す可能性が高いものの、ヒトの疫学研究では量－反応関係を示す十分な知見が得られていないため、当該疫学研究から発がん性以外の有害性に係る評価値を算出することは困難である。

一方、動物実験では、既に発がん性以外の有害性に関する一定の知見が得られており、かつ、発がん性以外の有害性に係るメカニズムには明確な種間差が認められないことから、評価値算出手順に従い、動物実験の結果をヒトに外挿することにより、有害性に係る評価値を算出することとする。また、日本人の約半数は、代謝酵素の活性の違いによりアセトアルデヒドを代謝する速度が遅く、体内のアセトアルデヒド濃度が高い状態で維持されることが想定されていることから、有害性評価を行う際には、当該代謝活性の違いに伴うリスクの増加についても考慮に入れて検討を行った。

当該値の算出に当たっては、Dormanら（2008）のラットへの13週間の吸入曝露実験の結果を用いることとする。具体的には、当該動物実験の結果において、ラットの鼻腔上皮の変性の発生が見られなかった50 ppm (90 mg/m³) をNOAELとし、一般環境中での慢性曝露を想定して断続曝露から連続曝露に換算（6時間/24時間×5日/7日）した8.9 ppm (16 mg/m³) と、不確実係数として、トキシコダイナミクス（感受性（生体との反応性））の差を踏まえた種間差2.5、種内差（個体差）として10、影響の重大性に関する係数として、発がんの恐れを考慮して係数5（これらの係数の積として125）を用いることが適当と考える。

不確実係数（種間差、種内差（個体差）等）及び影響の重大性に関する係数の設定については、評価値算出手順に基づき、以下の考え方により設定した。

種間差については、トキシコキネティクス（TK：体内動態）とトキシコダイナミクス（TD：生体との反応性）に分けて設定することが可能である。ヒト及びラットの鼻腔内における空気の流れとアセトアルデヒドが鼻腔上皮に吸着した後の動態をCFD・PBPKモデルを用いて検討した結果（Teeguardenら 2008）、アセトアルデヒドへの曝露濃度が同じ条件で、ヒトの鼻腔上皮におけるアセトアルデヒドやH⁺の濃度はラットよりも低いことから、ヒトのTKに関する感受性は実験動物と同じか低い場合に相当するとして、TK=1、TD=2.5を種間差の不確実係数とすることが妥当と考えた。

また、種内差（個体差）については、次のように考えた。

CFD・PBPKモデルによる検討結果（Teeguardenら 2008）では、ヒトの鼻腔におけるアセトアルデ

ヒド代謝によるクリアランスや鼻腔組織でのH⁺産生（酸性化）に対するALDH2の寄与は小さいと推定されている。しかしながら、日本人の40%がアセトアルデヒドの代謝活性が低いALDH2変異型を保有すること、*Aldh2*ノックアウトマウスでは野生型マウスと比べて鼻腔組織（呼吸上皮）におけるびらんや変性の発生率、傷害の程度が大きいとの報告があることを踏まえると、種内差（個体差）に10を用いることが適切と考えた。

なお、U.S.NRC（2009）では、Dormanら（2008）のラットを用いた13週間の吸入曝露期間をさらに延長してもNOAEL（50 ppm）の濃度では傷害の発生はないと考えられることから曝露期間に関する不確実性は不要と考えたと説明されている。ここでもこの考え方に従い、曝露期間の差による不確実係数を不要とした。

また、影響の重大性に関する係数については、アセトアルデヒドは発がん性が示唆されるものの、発がん性に係るリスク評価が不可能であり、かつ、発がん性に係る動物実験の多くで、鼻腔上皮の変性が過形成や化生を経て腫瘍へと進行することが示されていることから、発がんの恐れを考慮して設定することが適切と考えた。

なお、本評価文書案では、Appelmanら（1982,1986）等よりも低い曝露濃度段階（50 ppm）を含み、曝露期間も13週間と長く、鼻腔内の病理組織分析も詳細に報告されているDormanら（2008）を量-反応関係の評価に用いたこと、及びTeeguardenら（2008）によるヒト及びラットの鼻腔内のアセトアルデヒドの動態の検討結果を種間差の不確実係数（TK、TD）に用いたことによって、不確実係数がU.S.EPA（1991）、WHO（1995）、カナダ環境省・保健省（2000）等の耐容濃度等の算出時よりも小さくなった。

5.3 指針値の提案について

発がん性以外の有害性に係る評価値は、Dormanら（2008）の知見を基に、一般環境中での慢性曝露を想定して断続曝露のNOAELを連続曝露に換算し、不確実係数等で除して120 µg/m³と算出された。

発がん性に係る評価値は算出されず、発がん性以外の有害性に係る評価値は120 µg/m³と算出されたことから、アセトアルデヒドの指針値を年平均値120 µg/m³以下とすることを提案する。

この指針値を大気濃度の調査結果と比較すると、有害大気汚染物質モニタリング調査では、2017年度までにこの指針値を超えて検出された例は見られない。

なお、この指針値については、現時点で収集可能な知見を総合的に判断した結果、提案するものであり、今後の研究の進歩による新しい知見の集積に伴い、随時、見直していくことが必要である。

文 献

- 雨谷敬史, 大浦健, 松下秀鶴 (2007) 環境中たばこ煙中の有害化学物質とその室内汚染に対する影響, 喫煙科学研究の歩み－1996年から2005年－, 250-255, 喫煙科学研究財団.
- Amamoto, K., Okamura, T., Tamaki, S., Kita, Y., Tsujita, Y., Kadowaki, T., Nakamura, Y., Ueshima, H. (2002) Epidemiologic study of the association of low-Km mitochondrial acetaldehyde dehydrogenase genotypes with blood pressure level and the prevalence of hypertension in a general population, *Hypertens. Res.*, 25, 857-864.
- Appelman, L. M., Woutersen, R. A., Feron, V. J. (1982) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. I. Acute and subacute studies, *Toxicology*, 23, 293-307.
- Appelman, L. M., Woutersen, R. A., Feron, V. J., Hooftman, R. N., Notten, W. R. (1986) Effect of variable versus fixed exposure levels on the toxicity of acetaldehyde in rats, *J. Appl. Toxicol.*, 6, 331-336.
- Aranyi, C., O'Shea, W. J., Graham, J. A., Miller, F. J. (1986) The effects of inhalation of organic chemical air contaminants on murine lung host defenses, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 6, 713-720.
- Badr, F.M., Hussain, F. (1977) Action of ethanol and its metabolite acetaldehyde in human lymphocytes. *In vivo* and *in vitro* study, *Genetics*, 86, S2-S3.
- Bankowski, E., Pawlicka, E., Sobolewski, K. (1993) Liver collagen of rats submitted to chronic intoxication with acetaldehyde, *Mol. Cell. Biochem.*, 121, 37-43.
- Baraona, E., Di Padova, C., Tabasco, J., Lieber, C. S. (1987) Red blood cells: a new major modality for acetaldehyde transport from liver to other tissues, *Life Sci.*, 40, 253-258.
- Bariliak, I. R., Kozachuk, S. Iu. (1983) [Embryotoxic and mutagenic activity of ethanol and acetaldehyde in intra-amniotic exposure], *Tsitol. Genet.*, 17, 57-60, [in Russian].
- Berni, R.P., Stanley, J.B. (1982) Volatiles from cotton plant parts, *Text. Res. J.*, 52, 539-541.
- Bird, R. P., Draper, H. H., Basrur, P. K. (1982) Effect of malonaldehyde and acetaldehyde on cultured mammalian cells. Production of micronuclei and chromosomal aberrations, *Mutat. Res.*, 101, 237-246.
- Bittersohl, G. (1974) [Epidemiologic investigations on cancer incidence in workers contacted by acetaldol and other aliphatic aldehyds (author's transl)], *Arch. Geschwulstforsch.*, 43, 172-176, [in German].
- Bittersohl, G. (1975) Epidemiological research on cancer risk by aldol and aliphatic aldehydes, *Environ. Qual. Saf.*, 4, 235-238.
- Blakley, P. M., Scott, W. J., Jr. (1984) Determination of the proximate teratogen of the mouse fetal alcohol syndrome. 2. Pharmacokinetics of the placental transfer of ethanol and acetaldehyde, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 72, 364-371.
- Blasiak, J., Trzeciak, A., Malecka-Panas, E., Drzewoski, J., Wojewodzka, M. (2000) *In vitro* genotoxicity of ethanol and acetaldehyde in human lymphocytes and the gastrointestinal tract mucosa cells, *Toxicol. In Vitro*, 14, 287-295.
- Buyske, D.A., Owen, L.H., Wilder, P., Hobbs, M.E. (1956) Chromatography of the 2,4-dihydrophenyl-hydrazones of some aldehydes and ketones in tobacco smoke, *Ann. Chem.*, 28, 910-913.
- カリフォルニア州EPA (Cal/EPA) (2008) Technical Support Document for the Derivation of Noncancer Reference Exposure Levels. Appendix D: Individual acute, 8-hour, and chronic reference exposure level summaries. Acetaldehyde Reference Exposure Levels, California Environmental Protection Agency, 5-46.
- Chen, Y. C., Lu, R. B., Peng, G. S., Wang, M. F., Wang, H. K., Ko, H. C., Chang, Y. C., Lu, J. J., Li, T. K., Yin, S. J. (1999) Alcohol metabolism and cardiovascular response in an alcoholic patient homozygous for the *ALDH2*2* variant gene allele, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 23, 1853-1860.

- Costa, M., Zhitkovich, A., Harris, M., Paustenbach, D., Gargas, M. (1997) DNA-protein cross-links produced by various chemicals in cultured human lymphoma cells, *J. Toxicol. Environ. Health*, 50, 433-449.
- Coutelle, C., Hohn, B., Benesova, M., Oneta, C. M., Quattrochi, P., Roth, H. J., Schmidt-Gayk, H., Schneeweiss, A., Bastert, G., Seitz, H. K. (2004) Risk factors in alcohol associated breast cancer: alcohol dehydrogenase polymorphism and estrogens, *Int. J. Oncol.*, 25, 1127-1132.
- Dorman, D. C., Struve, M. F., Wong, B. A., Gross, E. A., Parkinson, C., Willson, G. A., Tan, Y. M., Campbell, J. L., Teeguarden, J. G., Clewell, H. J., 3rd, Andersen, M. E. (2008) Derivation of an inhalation reference concentration based upon olfactory neuronal loss in male rats following subchronic acetaldehyde inhalation, *Inhal. Toxicol.*, 20, 245-256 (Erratum in: *Inhal. Toxicol.*, 20, 1119-1123).
- Eimutis, E.C., Quill, R.P., Rinaldi, G.M. (1978) Source assessment noncriteria pollutants emissions (1978 update), PB-291 747, U.S. Environmental Protection Agency, Industrial Environmental Research Laboratory, Research Triangle Park, North Carolina, 1-5.
- Environment Canada, Health Canada (カナダ環境省・保健省) (2000) Priority substances list assessment report: Acetaldehyde, Cat. no. En40-215/50E.
- Eriksson, C. J., Fukunaga, T., Sarkola, T., Lindholm, H., Ahola, L. (1996) Estrogen-related acetaldehyde elevation in women during alcohol intoxication, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 20, 1192-1195.
- Fang, J. L., Vaca, C. E. (1995) Development of a ³²P-postlabelling method for the analysis of adducts arising through the reaction of acetaldehyde with 2'-deoxyguanosine-3'-monophosphate and DNA, *Carcinogenesis*, 16, 2177-2185.
- Feron, V. J. (1979) Effects of exposure to acetaldehyde in syrian hamsters simultaneously treated with benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine, *Prog. Exp. Tumor Res.*, 24, 162-176.
- Feron, V. J., Kruysse, A., Woutersen, R. A. (1982) Respiratory tract tumours in hamsters exposed to acetaldehyde vapour alone or simultaneously to benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 18, 13-31.
- Feron, V. J., Kuper, C. F., Spit, B. J., Reuzel, P. G., Woutersen, R. A. (1985) Glass fibers and vapor phase components of cigarette smoke as cofactors in experimental respiratory tract carcinogenesis, *Carcinog. Compr. Surv.*, 8, 93-118.
- Fort, D. J., McLaughlin, D. W., Rogers, R. L., Buzzard, B. O. (2003) Evaluation of the developmental toxicities of ethanol, acetaldehyde, and thioacetamide using FETAX, *Drug Chem. Toxicol.*, 26, 23-34.
- Furia, T.E., Bellanca, N., Eds. (1975) Fenaroli's handbook of flavor ingredients, 2nd ed., CRC Press Inc., Cleveland, Ohio, p. 3.
- Greenwald, I. S., Horvitz, H. R. (1980) *unc-93(e1500)*: A behavioral mutant of *Caenorhabditis elegans* that defines a gene with a wild-type null phenotype, *Genetics*, 96, 147-164.
- Grosjean, D. (1982) Formaldehyde and other carbonyls in Los Angeles ambient air, *Environ. Sci. Technol.*, 16, 254-262.
- Hard, M. L., Einarson, T. R., Koren, G. (2001) The role of acetaldehyde in pregnancy outcome after prenatal alcohol exposure, *Ther. Drug Monit.*, 23, 427-434.
- Harty, L. C., Caporaso, N. E., Hayes, R. B., Winn, D. M., Bravo-Otero, E., Blot, W. J., Kleinman, D. V., Brown, L. M., Armenian, H. K., Fraumeni, J. F., Jr., Shields, P. G. (1997) Alcohol dehydrogenase 3 genotype and risk of oral cavity and pharyngeal cancers, *J. Natl. Cancer Inst.*, 89, 1698-1705.
- He, S. M., Lambert, B. (1990) Acetaldehyde-induced mutation at the *hprt* locus in human lymphocytes in vitro, *Environ. Mol. Mutagen.*, 16, 57-63.
- Heap, L., Ward, R. J., Abiaka, C., Dexter, D., Lawlor, M., Pratt, O., Thomson, A., Shaw, K., Peters,

- T. J. (1995) The influence of brain acetaldehyde on oxidative status, dopamine metabolism and visual discrimination task, *Biochem. Pharmacol.*, 50, 263-270.
- Higuchi, S., Matsushita, S., Murayama, M., Takagi, S., Hayashida, M. (1995) Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and the risk for alcoholism, *Am. J. Psychiatry*, 152, 1219-1221.
- Hobara, N., Watanabe, A., Kobayashi, M., Nakatsukasa, H., Nagashima, H., Fukuda, T., Araki, Y. (1985) Tissue distribution of acetaldehyde in rats following acetaldehyde inhalation and intragastric ethanol administration, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 35, 393-396.
- Homann, N., Karkkainen, P., Koivisto, T., Nosova, T., Jokelainen, K., Salaspuro, M. (1997) Effects of acetaldehyde on cell regeneration and differentiation of the upper gastrointestinal tract mucosa, *J. Natl. Cancer Inst.*, 89, 1692-1697.
- Homann, N., Tillonen, J., Meurman, J. H., Rintamaki, H., Lindqvist, C., Rautio, M., Jousimies-Somer, H., Salaspuro, M. (2000) Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer, *Carcinogenesis*, 21, 663-668.
- IARC (1985) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol.36, Allyl Compounds, Aldehydes, Epoxides and Peroxides, 101-132.
- IARC (1999) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol.71, Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. Part 2, 319-335.
- IARC (2012) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol.100, A Review of Human Carcinogens, Part E: Personal Habits and Indoor Combustions, 373-499.
- Ikawa, E., Tsuda, H., Sakata, T., Masui, T., Satoh, K., Sato, K., Ito, N. (1986) Modification potentials of ethyl alcohol and acetaldehyde on development of preneoplastic glutathione *S*-transferase P-form-positive liver cell foci initiated by diethylnitrosamine in the rat, *Cancer Lett.*, 31, 53-60.
- Jokelainen, K., Matysiak-Budnik, T., Makisalo, H., Hockerstedt, K., Salaspuro, M. (1996a) High intracolonic acetaldehyde values produced by a bacteriocolonic pathway for ethanol oxidation in piglets, *Gut*, 39, 100-104.
- Jokelainen, K., Siitonen, A., Jousimies-Somer, H., Nosova, T., Heine, R., Salaspuro, M. (1996b) In vitro alcohol dehydrogenase-mediated acetaldehyde production by aerobic bacteria representing the normal colonic flora in man, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 20, 967-972.
- Kami, T (1983) Composition of the essential oil of alfalfa, *J. Agric. Food Chem.*, 31, 38-41.
- 環境庁 (1972) 環大特第31号 悪臭防止法の施行について,
<https://www.env.go.jp/hourei/10/000013.html>
- 環境省 (2012) 化学物質ファクトシート2012年版,
<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>
- 環境省環境管理局水環境部 (2001) 平成12年度 要調査項目存在状況調査結果.
- 環境省水・大気環境局 (2019) 平成29年度 大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告) .
- Katoh, T., Kaneko, S., Kohshi, K., Munaka, M., Kitagawa, K., Kunugita, N., Ikemura, K., Kawamoto, T. (1999) Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and oral cavity cancer, *Int. J. Cancer*, 83, 606-609.
- 経済産業省 (2005) 産業構造審議会化学・バイオ部会リスク管理小委員会有害大気汚染物質対策WG資料.
- 経済産業省 (2018) 平成30年経済産業省生産動態統計年報 化学工業統計編.
- 経済産業省, 環境省 (2019) 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29年度>.
- Koivisto, T., Salaspuro, M. (1996) Aldehyde dehydrogenases of the rat colon: comparison with other tissues of the alimentary tract and the liver, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 20, 551-555.

- Korte, A., Obe, G., Ingwersen, I., Ruckert, G. (1981) Influence of chronic ethanol uptake and acute acetaldehyde treatment on the chromosomes of bone-marrow cells and peripheral lymphocytes of Chinese hamsters, *Mutat. Res.*, 88, 389-395.
- 厚生労働省 (2002) 室内空気汚染に係るガイドラインについて－室内濃度に関する指針値－. シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会 中間報告書－第8回～第9回のまとめについて. 別添1. 厚生労働省医薬局審査管理課化学物質安全対策室.
- 厚生労働省 (2016) 第19回シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会. 参考資料3－1 平成25年度夏期室内空気全国実態調査および無作為抽出による首都圏実態調査 結果の概要.
- Kruysse, A., Feron, V. J., Til, H. P. (1975) Repeated exposure to acetaldehyde vapor. *Studies in Syrian golden hamsters*, *Arch. Environ. Health*, 30, 449-452.
- Kunitoh, S., Imaoka, S., Hiroi, T., Yabusaki, Y., Monna, T., Funae, Y. (1997) Acetaldehyde as well as ethanol is metabolized by human CYP2E1, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 280, 527-532.
- Maarse, H., Visscher, C.A. (1992) Volatile compounds in food. Qualitative and quantitative data, Supplement 3 and cumulative index, Zeist, Central Institute for Nutrition and Food Research, TNO, Biotechnology and Chemistry Institute, p. XXXIII-XLI.
- Matsuo, K., Hamajima, N., Shinoda, M., Hatooka, S., Inoue, M., Takezaki, T., Tajima, K. (2001) Gene-environment interaction between an aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) polymorphism and alcohol consumption for the risk of esophageal cancer, *Carcinogenesis*, 22, 913-916.
- Matysiak-Budnik, T., Jokelainen, K., Karkkainen, P., Makisalo, H., Ohisalo, J., Salaspuro, M. (1996) Hepatotoxicity and absorption of extrahepatic acetaldehyde in rats, *J. Pathol.*, 178, 469-474.
- Menegola, E., Broccia, M. L., Di Renzo, F., Giavini, E. (2001) Acetaldehyde in vitro exposure and apoptosis: a possible mechanism of teratogenesis, *Alcohol*, 23, 35-39.
- Menegola, E., Broccia, M. L., Prati, M., Ricolfi, R., Giavini, E. (1995) Glutathione and N-acetylcysteine protection against acetaldehyde embryotoxicity in rat embryos developing *in vitro*, *Toxicol. In Vitro*, 9, 633-641.
- Migliore, L., Cocchi, L., Scarpato, R. (1996) Detection of the centromere in micronuclei by fluorescence in situ hybridization: its application to the human lymphocyte micronucleus assay after treatment with four suspected aneugens, *Mutagenesis*, 11, 285-290.
- Mold, J.D., MeRae, T.G. (1957) The determination of some low molecular weight aldehydes and ketones in cigarette smoke as the 2,4-dinitrophenylhydrazones, *Tob. Sci.*, 1, 40-46.
- Morimoto, K., Takeshita, T. (1996) Low Km aldehyde dehydrogenase (ALDH2) polymorphism, alcohol-drinking behavior, and chromosome alterations in peripheral lymphocytes, *Environ. Health Perspect.*, 104 Suppl 3, 563-567.
- Morris, J. B. (1997) Uptake of acetaldehyde vapor and aldehyde dehydrogenase levels in the upper respiratory tracts of the mouse, rat, hamster, and guinea pig, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 35, 91-100.
- Muto, M., Hitomi, Y., Ohtsu, A., Ebihara, S., Yoshida, S., Esumi, H. (2000) Association of aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphism with multiple oesophageal dysplasia in head and neck cancer patients, *Gut*, 47, 256-261.
- Muttray, A., Gosepath, J., Brieger, J., Faldum, A., Pribisz, A., Mayer-Popken, O., Jung, D., Rossbach, B., Mann, W., Letzel, S. (2009) No acute effects of an exposure to 50 ppm acetaldehyde on the upper airways, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 82, 481-488.
- 中西準子、篠原直秀、納谷聖人 著, 新エネルギー・産業技術総合開発機構, 産業技術総合研究所化学物質リスク管理研究センター共編(2007) 詳細リスク評価書シリーズ11, アセトアルデヒド, 丸善株式会社, p. 338.
- Nomura, T., Noma, H., Shibahara, T., Yokoyama, A., Muramatsu, T., Ohmori, T. (2000) Aldehyde dehydrogenase 2 and glutathione S-transferase M 1 polymorphisms in relation to the risk for oral cancer in Japanese drinkers, *Oral Oncol.*, 36, 42-46.

- Obe, G., Ristow, H. (1977) Acetaldehyde, but not ethanol, induces sister chromatid exchanges in chinese hamster cells in vitro, *Mutat. Res./Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 56, 211 - 213.
- Osborne, J.S., Adamek, S., Hobbs, M. E. (1956) Some component of gas phase of cigarette smoke, *Ann. Chem.*, 28, 211-215.
- Ott, M. G., Teta, M. J., Greenberg, H. L. (1989a) Assessment of exposure to chemicals in a complex work environment, *Am. J. Ind. Med.*, 16, 617-630.
- Ott, M. G., Teta, M. J., Greenberg, H. L. (1989b) Lymphatic and hematopoietic tissue cancer in a chemical manufacturing environment, *Am. J. Ind. Med.*, 16, 631-643.
- Oyama, T., Isse, T., Ogawa, M., Muto, M., Uchiyama, I., Kawamoto, T. (2007) Susceptibility to inhalation toxicity of acetaldehyde in *Aldh2* knockout mice, *Front. Biosci.*, 12, 1927-1934.
- Paradis, V., Scoazec, J. Y., Kollinger, M., Holstege, A., Moreau, A., Feldmann, G., Bedossa, P. (1996) Cellular and subcellular localization of acetaldehyde-protein adducts in liver biopsies from alcoholic patients, *J. Histochem. Cytochem.*, 44, 1051-1057.
- Peng, G. S., Wang, M. F., Chen, C. Y., Luu, S. U., Chou, H. C., Li, T. K., Yin, S. J. (1999) Involvement of acetaldehyde for full protection against alcoholism by homozygosity of the variant allele of mitochondrial aldehyde dehydrogenase gene in Asians, *Pharmacogenetics*, 9, 463-476.
- Phillips, S. C. (1987) Can brain lesions occur in experimental animals by administration of ethanol or acetaldehyde?, *Acta Med. Scand. Suppl.*, 717, 67-72.
- Quintanilla, M. E., Tampier, L. (1995) Acetaldehyde metabolism by brain mitochondria from UChA and UChB rats, *Alcohol*, 12, 519-524.
- Rieger, R., Michaelis, A. (1960) [Chromosomal aberrations after action of acetaldehyde upon the primary roots of *Vicia faba*], *Biol. Zent. Bl.*, 679, 1-5, [in German].
- Salaspuro, M. P. (2003) Alcohol consumption and cancer of the gastrointestinal tract, *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 17, 679-694.
- Saldiva, P. H., do Rio Caldeira, M. P., Massad, E., Calheiros, D. F., Cardoso, L. M., Bohm, G. M., Saldiva, C. D. (1985) Effects of formaldehyde and acetaldehyde inhalation on rat pulmonary mechanics, *J. Appl. Toxicol.*, 5, 288-292.
- Shackelford, W. M., Keith, L. H. (1976) Frequency of organic compounds identified in water, EPA-600/4/76/062, U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC., p. 7, 37, 46.
- Silverman, L., Schulte, H. F., First, M. W. (1946) Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapors, *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 28, 262-266.
- Sim, V. M., Pattle, R. E. (1957) Effect of possible smog irritants on human subjects, *J. Am. Med. Assoc.*, 165, 1908-1913.
- Singh, N. P., Khan, A. (1995) Acetaldehyde: genotoxicity and cytotoxicity in human lymphocytes, *Mutat. Res.*, 337, 9-17.
- Soffritti, M., Belpoggi, F., Lambertin, L., Lauriola, M., Padovani, M., Maltoni, C. (2002) Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of formaldehyde and acetaldehyde in rats, *Ann. N Y Acad. Sci.*, 982, 87-105.
- Takao, A., Shimoda, T., Kohno, S., Asai, S., Harda, S. (1998) Correlation between alcohol-induced asthma and acetaldehyde dehydrogenase-2 genotype, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 101, 576-580.
- Takeshita, T., Kawai, T., Morimoto, K. (1997) Elevated levels of hemoglobin-associated acetaldehyde related to alcohol drinking in the atypical genotype of low Km aldehyde dehydrogenase, *Cancer Res.*, 57, 1241-1243.
- Takeshita, T., Yang, X., Inoue, Y., Sato, S., Morimoto, K. (2000) Relationship between alcohol drinking, *ADH2* and *ALDH2* genotypes, and risk for hepatocellular carcinoma in Japanese, *Cancer Lett.*, 149, 69-76.
- Teeguarden, J. G., Bogdanffy, M. S., Covington, T. R., Tan, C., Jarabek, A. M. (2008) A PBPK model

- for evaluating the impact of aldehyde dehydrogenase polymorphisms on comparative rat and human nasal tissue acetaldehyde dosimetry, *Inhal. Toxicol.*, 20, 375-390.
- Tiemersma, E. W., Wark, P. A., Ocke, M. C., Bunschoten, A., Otten, M. H., Kok, F. J., Kampman, E. (2003) Alcohol consumption, alcohol dehydrogenase 3 polymorphism, and colorectal adenomas, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 12, 419-425.
- Til, H. P., Woutersen, R. A., Feron, V. J., Clary, J. J. (1988) Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking-water study in rats, *Food Chem. Toxicol.*, 26, 447-452.
- Tillonen, J., Homann, N., Rautio, M., Jousimies-Somer, H., Salaspuro, M. (1999) Role of yeasts in the salivary acetaldehyde production from ethanol among risk groups for ethanol-associated oral cavity cancer, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 23, 1409-1415.
- 東京都環境科学研究所 (1998) 東京都環境科学研究所年報, 1998.
- UBA (2013) Richtwerte für Acetaldehyd in der Innenraumluft. Mitteilung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumlufthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden, UmweltBundesAmt(ドイツ連邦環境庁), [in German].
- 上野智永, 梶屋貴史, 石川朝之, 武田邦彦 (2007) ポリエルテルの熱による主鎖開裂, 高分子論文集, 64(9), 575-582.
- 上野智永, 水野孝志郎, 木下英司, 石川朝之, 武田邦彦 (2007) ポリエチレンナフタレートの熱分解の分解生成物および残渣, 高分子論文集, 64(9), 583-589.
- U.S. EPA (1975) Identification of organic compounds in effluents from industrial sources. EPA 560/3-75-002 : PB-241 841, U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC. , p. C-2, 4-14, 14-15, 14-17
- U.S. EPA (1991) Integrated Risk Information System (IRIS) : Acetaldehyde. (CASRN 75-07-0), United States Environmental Protection Agency.
- U.S. EPA (2000) IRIS Summary, 0290, Acetaldehyde; CASRN 75-07-0, Draft.
- U.S. EPA (2006) Approaches for the Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Models and Supporting Data in Risk Assessment, EPA/600/R-05/043F, United States Environmental Protection Agency , National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development.
- U.S. NRC (1985) Chemicals used on food processing (Publication No.1274), U.S. National Research Council, National Academy of Sciences, Washington DC. .
- U.S. NRC (2009) Acetaldehyde, Emergency and Continuous Exposure Guidance Levels for Selected Submarine Contaminants: Volume 3, United States National Research Council, The National Academies Press, Washington DC., 20-43.
- Uchiyama, S., Tomizawa, T., Yokoro, A., Aoki, M., Hishiki, M., Yamada, T., Tanaka, R., Sakamoto, H., Yoshida, T., Bekki, K., Inaba, Y., Nakagome, H., Kunugita, N. (2015) Gaseous chemical compounds indoor and outdoor air of 602houses throughout Japan in winter and summer, *Environ. Res.*, 137, 364-372.
- Vaca, C. E., Fang, J. L., Schweda, E. K. (1995) Studies of the reaction of acetaldehyde with deoxynucleosides, *Chem. Biol. Interact.*, 98, 51-67.
- Väkeväinen, S., Tillonen, J., Agarwal, D. P., Srivastava, N., Salaspuro, M. (2000) High salivary acetaldehyde after a moderate dose of alcohol in ALDH2-deficient subjects: strong evidence for the local carcinogenic action of acetaldehyde, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 24, 873-877.
- van Dijk, B., van Houwelingen, K. P., Witjes, J. A., Schalken, J. A., Kiemeny, L. A. (2001) Alcohol dehydrogenase type 3 (ADH3) and the risk of bladder cancer, *Eur. Urol.*, 40, 509-514.
- Vegheli, P. V., Osztovcics, M., Kardos, G., Leisztner, L., Szaszovszky, E., Igali, S., Imrei, J. (1978) The fetal alcohol syndrome: symptoms and pathogenesis, *Acta Paediatr. Acad. Sci. Hung.*, 19, 171-189.

- Wangenheim, J., Bolcsfoldi, G. (1988) Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds, *Mutagenesis*, 3, 193-205.
- Watanabe, A., Hobara, N., Nagashima, H. (1986) Blood and liver acetaldehyde concentration in rats following acetaldehyde inhalation and intravenous and intragastric ethanol administration, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 37, 513-516.
- Westcott, J. Y., Weiner, H., Shultz, J., Myers, R. D. (1980) *In vivo* acetaldehyde in the brain of the rat treated with ethanol, *Biochem. Pharmacol.*, 29, 411-417.
- WHO (1995) Acetaldehyde, Environmental Health Criteria No.167.
- WHO (1999) Principles for the Assessment of Risks to Human Health from Exposure to Chemicals, Environmental Health Criteria No.210.
- Wilkin, J. K., Fortner, G. (1985) Cutaneous vascular sensitivity to lower aliphatic alcohols and aldehydes in Orientals, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 9, 522-525.
- Woutersen, R.A., Appelman, L.M. (1984) Lifespan inhalation carcinogenicity study of acetaldehyde in rats. III. Recovery after 52 weeks of exposure, Report No. V84.288/190172, CIVO-Institutes TNO, The Netherlands.
- Woutersen, R. A., Appelman, L. M., Feron, V. J., Van der Heijden, C. A. (1984) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. II. Carcinogenicity study: interim results after 15 months, *Toxicology*, 31, 123-133.
- Woutersen, R. A., Appelman, L. M., Van Garderen-Hoetmer, A., Feron, V. J. (1986) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. III. Carcinogenicity study, *Toxicology*, 41, 213-231.
- Woutersen, R. A., Feron, V. J. (1987) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. IV. Progression and regression of nasal lesions after discontinuation of exposure, *Toxicology*, 47, 295-305.
- Yokoyama, A., Muramatsu, T., Ohmori, T., Higuchi, S., Hayashida, M., Ishii, H. (1996a) Esophageal cancer and aldehyde dehydrogenase-2 genotypes in Japanese males, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 5, 99-102.
- Yokoyama, A., Muramatsu, T., Ohmori, T., Yokoyama, T., Okuyama, K., Takahashi, H., Hasegawa, Y., Higuchi, S., Maruyama, K., Shirakura, K., Ishii, H. (1998) Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics, *Carcinogenesis*, 19, 1383-1387.
- Yokoyama, A., Muramatsu, T., Omori, T., Yokoyama, T., Matsushita, S., Higuchi, S., Maruyama, K., Ishii, H. (2001) Alcohol and aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms and oropharyngolaryngeal, esophageal and stomach cancers in Japanese alcoholics, *Carcinogenesis*, 22, 433-439.
- Yokoyama, A., Ohmori, T., Muramatsu, T., Higuchi, S., Yokoyama, T., Matsushita, S., Matsumoto, M., Maruyama, K., Hayashida, M., Ishii, H. (1996b) Cancer screening of upper aerodigestive tract in Japanese alcoholics with reference to drinking and smoking habits and aldehyde dehydrogenase-2 genotype, *Int. J. Cancer*, 68, 313-316.
- Yokoyama, A., Omori, T. (2003) Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and risk for esophageal and head and neck cancers, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 33, 111-121.
- 横山 顕, 大森 泰 (2001) アルコールと口腔咽喉及び消化管癌, *日本アルコール・薬物医学会雑誌*, 36, 551-566.
- 財団法人日本食品分析センター(2000) 平成11年度 食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書.
- Zhang, X., Li, S. Y., Brown, R. A., Ren, J. (2004) Ethanol and acetaldehyde in alcoholic cardiomyopathy: from bad to ugly en route to oxidative stress, *Alcohol*, 32, 175-186.

「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」 (改定版)

目 次

第1 有害大気汚染物質の指針値について

1. 背 景	1
2. 指針値の性格と機能	1
(1) 指針値の性格	1
(2) 指針値の機能	2
3. 指針値の設定状況	2

第2 有害大気汚染物質の健康リスク評価の手順について

1. 背 景	2
2. 「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」の改定経緯	3
3. 指針値設定のための有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方	3
(1) 健康リスク評価の方法について	3
(2) 健康リスク評価に必要な科学的知見及び基本的な考え方	3
4. 今後の課題と展望	5

別紙 指針値設定のための健康リスク評価の具体的手順

1. 有害性評価	6
2. 曝露評価	8
3. 指針値の提案	8

付属資料1 有害性評価に資する疫学知見の抽出の考え方

付属資料2 有害性評価に資する動物実験知見の抽出の考え方

付属資料3 発がん性の閾値の有無の判断に関する考え方

付属資料4 動物実験の知見に基づく評価値算出の具体的手順

付属資料5 曝露評価の考え方

参考資料 用語集

今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について

第1 有害大気汚染物質の指針値について

1. 背景

「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について」（第六次答申）（平成12年12月中央環境審議会）（以下「第六次答申」という。以降、答申について同様に表記する。）において、次のとおり、有害大気汚染物質に係る今後の検討課題が呈示されている。「現在のところ、優先取組物質のうち、ベンゼン等3物質について環境基準が設定されている（注：このほか、現在はジクロロメタン、さらに、別途ダイオキシン類対策特別措置法によりダイオキシン類の環境基準が設定されている）。他の優先取組物質についても、定量的な評価結果に基づいて環境目標値¹を定めることが適当であり、引き続き、健康影響に関する科学的知見の充実に努める必要がある。環境目標値については、環境基本法の環境基準とすることも含め、その設定がより促進されるべきである。」

続いて、第七次答申（平成15年7月）では、「環境目標値の一つとして、環境中の有害大気汚染物質による健康リスクの低減を図るための指針となる数値（以下「指針値」という。）を設定すること」とし、迅速な指針値の設定・改定を目指し検討を行っていくこととされた。また、当該答申に係る別添1「今後の有害大気汚染物質に係る健康リスク評価のあり方について」において、指針値の性格については、「有害性評価に係るデータ制約のもとに定められた値」とされており、「大気モニタリングの評価に当たっての指標や事業者による排出抑制努力の指標としての機能を果たすことが期待」されている。

2. 指針値の性格と機能

（1）指針値の性格

指針値は、環境基本法（平成5年法律第91号）第16条に基づき定められる環境基準とは性格及び位置付けは異なるものの、人の健康に係る被害を未然に防止する観点から科学的知見を集積し評価した結果として設定されるものである。基本的には、大気経由の長期的曝露による健康影響を未然に防止する観点から設定されるものであり、さらに不確実係数を十分に見込んだ評価値、あるいは数理モデルにより十分に安全性を考慮して算出した評価値に基づくものであることから、指針値を短期的に上回る状況があっても、直ちに人の健康に悪影響を及ぼすものではないと考えられる。

また、指針値は、有害性評価に係る知見の制約のもとに定められた値であると判断すべきであり、新しい知見やデータの集積に伴い、随時、見直していく必要がある。

指針値はこのような性格を有するものの、健康リスク低減の観点から、このレベルが達成できるように排出抑制に努めるべきものとして理解することが妥当である。なお、大気環境モニタリング結果等が指針値を下回ったとしても、引き続き排出抑制の努力が望まれることに注意すべきである。

1 現在、定められている環境目標値は、環境基準と指針値である。

(2) 指針値の機能

指針値は、健康リスクを低減する観点から科学的知見を集積し評価した結果として設定されるものであることから、現に行われている大気環境モニタリング結果等の評価指標や事業者による排出抑制努力の評価指標としての機能を果たすことが期待される。このほか、国、地方公共団体及び事業者の連携による地域主体の自主的な取組を実施するうえでの指標となることが期待される。これらの機能は、相互に関連しつつ有害大気汚染物質の大気経由の曝露による健康リスクの低減に資するものであると考えられる。

なお、指針値が設定されている物質については、大気環境モニタリング結果等から、排出抑制効果を検証・評価することとされているが、指針値が設定されている物質の大気中の平均濃度はおおむね減少傾向を示しており、指針値設定が排出抑制に効果的に貢献していることが確認されている。

3. 指針値の設定状況

これまで、優先取組物質について精力的に科学的知見の収集・整理が進められ、第七次答申においてアクリロニトリル、塩化ビニルモノマー、水銀及びその化合物並びにニッケル化合物、第八次答申（平成 18 年 11 月）においてクロロホルム、1,2-ジクロロエタン及び 1,3-ブタジエン、第九次答申（平成 22 年 10 月）においてヒ素及びその化合物、第十次答申（平成 26 年 4 月）においてマンガン及びその化合物に係る健康リスク評価が示され、物質ごとの指針値の設定がなされている。

また、第九次答申では優先取組物質選定手順の整理及びリストの見直しがなされ、環境目標値を設定すべき物質が新たに追加された。

第2 有害大気汚染物質の健康リスク評価の手順について

1. 背景

有害大気汚染物質の指針値設定に当たっては、有害性に関する疫学研究、動物実験、有害影響の発現メカニズムや遺伝子障害性等リスク評価に必要な科学的知見の収集・整理を行い、これらを基に、適切な用量反応評価手法を検討して、曝露の状況も踏まえつつ、健康リスク評価作業を実施してきた。

現時点で環境目標値が設定されていない優先取組物質や、将来新たに優先取組物質に選定された検討対象物質について環境目標値を設定する際、その多くは有害性に係る評価値（以下「評価値」という。）を算出するための人に関する疫学研究の知見がない、あるいは、定量評価に用いることのできる人のデータが得られないことが予想される。このような場合は、動物実験の知見を用いて人へ外挿することにより評価値を算出することが必要となる。

このため、第七次答申において動物実験の知見の人への外挿方法、不確実係数の設定等有害性評価の方法を中心として、指針値の性格やその設定手順等が示され、これを踏まえ、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンの指針値は、動物実験のデータに基づき設定された。

2. 「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」の改定経緯

第七次答申で示された「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」（別紙「指針値算出の具体的手順」を含む。）は、今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価を行う上での基礎となる考え方を明示したものであり、環境目標値のうち、指針値の設定に当たって数値の算出に必要となる有害性評価に係る定量的データの科学的信頼性やその設定手順、指針値の性格、指針値の機能等、指針値に係る諸事項について定められた。

第八次答申で別紙の「指針値算出の具体的手順」が一部改定、第十次答申において、「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」及び「別紙 指針値算出の具体的手順」が改定され、「指針値算出の具体的手順」は、「指針値設定のための評価値算出の具体的手順」とされた。

今般、第十次答申で示された「今後の課題」等に対応するため、全体構成の再整理を行い、本文と別紙の用語の精査を行うとともに、曝露評価について、付属資料として収集する情報を整理する等「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」の一部を改定することとした。

<経緯>

- ・第七次答申（平成 15 年 7 月）「今後の有害大気汚染物質に係る健康リスク評価のあり方について」策定
- ・第八次答申（平成 18 年 11 月）「別紙 指針値算出の具体的手順」の一部改定
- ・第十次答申（平成 26 年 4 月）「今後の有害大気汚染物質に係る健康リスク評価のあり方について」の一部改定

3. 指針値設定のための有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方

（1）健康リスク評価の方法について

有害大気汚染物質の健康リスク評価に当たっては、有害性評価とこれに基づく評価値の算出及び曝露評価、並びにこれらの結果の比較から大気経由の曝露による健康リスクの程度の把握を行う。その際、別紙「指針値設定のための健康リスク評価の具体的手順」及びその付属資料に従うものとする。

（2）健康リスク評価に必要な科学的知見及び基本的な考え方

評価値の算出に必要となる定量的データは、主に疫学研究と動物実験から得られるが、このうち疫学研究は人から直接得られるものであることから優先性が高い。

一方、動物実験の知見の場合、定量的データが比較的豊富に得られていても、現時点では、それを人に外挿し、評価値を算出するには不確実性が大きい場合が多い。動物実験の知見に基づく評価値の算出に当たっては、当該物質の体内動態、有害影響の発現メカニズム等の知見を収集し、観察された有害影響の作用様式の人との共通性、人への外挿手法の妥当性について検証の上、慎重に行うことが重要である。

評価値の算出に用いられる定量的な知見の科学的根拠の確実性²については、次のⅠ、Ⅱ、Ⅲの3区分に分類されると考えられる。

- Ⅰ． 確実性の高い科学的根拠を有する疫学研究又は動物実験の知見
- Ⅱa. 相当の確実な根拠を有する疫学研究の知見であるが、不確実性の要因を除くために、当該疫学研究における曝露評価及び交絡因子の調整等のさらなる科学的知見の充実に要するもの
- Ⅱb. 相当の確実な根拠を有する動物実験の知見であるが、不確実性の要因を除くために、観察された有害影響の作用様式の解明及び人への外挿手法等のさらなる科学的知見の充実に要するもの
- Ⅲa. 疫学研究の知見のうちⅡaの水準に達しないもの（Ⅱaの水準に達しない要因としては、例えば、対象者が少ない、対象集団が偏っているといった不確実性が存在すること等があげられる）
- Ⅲb. 動物実験の知見のうちⅡbの水準に達しないもの（Ⅱbの水準に達しない要因としては、例えば、観察された有害影響の作用様式が人と共通でないこと等があげられる）

このうち、Ⅰ又はⅡa、Ⅱbに該当する知見が得られる物質については、指針値を設定することとする。なお、Ⅰに該当する知見が得られる物質については、必要に応じ、環境基準の設定について検討される対象となる。Ⅲa、Ⅲbに該当する知見にとどまる物質については、指針値の設定の対象とはならないが、このような知見も、有害性に関する相対的な程度を把握するための一定の参考となる情報である。したがってこれを「参考情報」として、有害性に係るデータ等を、その根拠を含めて示していくことには意義があると考えられる。

今後、有害大気汚染物質の指針値の設定を行う上では、以下のような基本的考え方に立脚する。

- ① 科学的知見を収集、整理し、常にアップデートするよう引き続き努めていくとともに、
- ② 科学的知見についてさらなる充実に要する状況にある物質についても、現時点で得られている知見をもとに、一定の評価を与えていく手法を導入する。

有害性評価に用いる科学的知見が新たに得られた場合には、諸外国において実施された科学的根拠やリスク評価手法が確認できる評価例を参照しつつ、順次、迅速に指針値を設定・改定していくことが求められる。

また、指針値を設定しようとする物質の曝露評価に当たっては、大気汚染防止法（昭和43年法律第97号）第22条第1項に基づき地方公共団体が実施している有害大気汚染物質の大気環

2 第十次答申における「「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」の改定について」においては、有害性を評価するに当たって、定量的で、かつ大気汚染物質の曝露と健康影響の関連性が相当に確からしい疫学研究や動物実験の知見について「確実」とし、「確実性」についても、同様の趣旨で用いられた。本報告（令和2年3月25日）においてもこれを踏襲している。

境モニタリングなどの現時点の大気中濃度に関する知見や、その物質の起源に関する知見をデータの信頼性を考慮しつつ収集する。

4. 今後の課題と展望

指針値については、国際的な大気環境保全政策の動向等も参考にしつつ、新しい知見やデータの集積及び有害性評価手法や曝露評価手法の進展に伴って、随時、見直していく必要がある。

優先取組物質のうち、これまでに環境目標値が設定されていない物質については、今後、迅速な指針値の設定を目指し、科学的知見の収集、整理に努めつつ、その作業が順調に進むことを前提として有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会による審議に付し、早期にとりまとめがなされることが望まれる。

また、本「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」や別紙（指針値設定のための健康リスク評価の具体的手順）及びその付属資料についても、有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会における迅速なリスク評価作業と円滑な審議をより一層推進することに資するため、その見直しについて検討を行い、随時改定していくこととする。

これまで有害大気汚染物質の健康リスク評価において評価値の算出に用いられていないエンドポイントの知見に基づく評価や、大気以外の経路による曝露が重要な場合の考え方、構造や作用が類似し、さらに、同時に曝露される可能性のある物質群についての評価の考え方等についても、必要に応じて、検討を行うこととする。

なお、第2 3. (2)のⅢa、Ⅲbに該当する知見に係る参考情報の具体的な示し方等については、個別物質に係る知見の集積状況を踏まえつつ、引き続き検討することとする。

個別事例において優先取組物質以外の物質が問題となる場合や、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（平成11年法律第86号。以下「化管法」という。）に基づくPRTR制度（Pollutant Release and Transfer Register）において大気への排出量が大きいと把握できた物質、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（昭和48年法律第117号）のリスク評価で大気中の濃度が高い等と推計された物質が、優先取組物質以外の物質であること等も想定される。このように優先取組物質以外の物質について指針値を設定する必要がある場合、これに迅速に対応できるような配慮が必要である。

1. 有害性評価

(1) 定性評価

評価対象物質に関する情報に基づき、発がん性、発がん性以外の有害性別に定性評価に資する文献を抽出、整理する。また、当該物質の代謝・体内動態、遺伝子障害性等の有害性評価に必要な文献も整理する。これらの文献をもとに定性評価を行う。

(2) 定量評価に資する知見の整理

(1) で整理された文献から、発がん性、発がん性以外の有害性別に定量評価に資する可能性のある知見を抽出、整理する。

(3) 評価値算出の基本的な考え方

① 適切な知見の抽出

(2) で整理された知見の中から、後述の「付属資料 1 有害性評価に資する疫学知見の抽出の考え方」、「付属資料 2 有害性評価に資する動物実験知見の抽出の考え方」を参照し、知見の科学的根拠の確実性及びデータの信頼性、妥当性、適切性についての必要な確認を行い、評価値を算出するための鍵となる知見（キースタディ）を抽出する。

② 知見の科学的根拠の確実性

①で抽出した知見が、本文第 2 3. (2) に示された 3 つの区分のいずれに相当するか確認する。評価値は、原則として、I 又は II a・II b に相当する科学的に確実な根拠を有する知見を選択し、そのデータから算出することとする。

③ 疫学知見の優先性

適切な疫学知見が存在する場合には、動物実験及び人志願者実験の知見に優先してこれを有害性評価に用いる。「有害大気汚染物質」が大気汚染防止法第 2 条第 15 項において「継続的に摂取される場合には人の健康を損なうおそれがある物質で大気の汚染の原因となるもの」と規定されていることから、長期曝露影響の疫学知見を優先する。

適切な疫学知見が得られない場合には、動物実験の知見に基づく有害性評価を検討する。その際、確実性の高い定性的な疫学知見は、動物実験の知見に基づく有害性評価を行うにあたり参考とする。人志願者実験の知見の中で、確実性の高いものがあれば、その利用も検討する。

④ 吸入曝露の知見に基づく算出

吸入曝露とそれ以外の曝露経路による知見が得られる場合は、原則として吸入曝露から得られた知見を重視して算出する。

動物実験の知見に基づく評価において、やむを得ず経口曝露実験の知見を用いて評価値を算出する場合には、曝露経路換算の考え方について、「付属資料 4 動物実験の知見に基づく評価値算出の具体的手順 4-1 実験曝露濃度（用量）の換算及び補正」を参照する。

⑤ 慢性又は亜慢性曝露の知見に基づく算出

動物実験の知見に基づく評価においては、原則として慢性曝露実験、あるいは亜慢性曝露実験の知見に基づき評価を行う。やむを得ず曝露期間が一定未満の曝露実験の知見を用いて評価値を算出する場合には、曝露期間補正の考え方について、「付属資料 4 動物実験の知見に基づく評価値算出の具体的手順 4-3 発がん性以外の有害性及び閾値のある発がん性に係る評価値の動物実験の知見に基づく算出 ii) 不確実係数等の設定 (e) 曝露期間の差」を参照する。

⑥ 発がん性と発がん性以外の有害性

評価値の算出は、発がん性及び発がん性以外の有害性について行う。この場合において、発がん性及び発がん性以外の有害性に係る評価値がともに算出可能な場合は、両者の評価値を算出する。一方の有害性に関してのみ、適切な疫学研究の知見が存在する場合には、他方の有害性に関する動物実験の知見に基づく評価値算出の必要性を十分吟味した上で、疫学研究に基づく評価値のみを算出することもできることとする。

⑦ 大気経由の曝露情報利用

評価値の算出において利用する曝露に関する情報は、原則として大気経由の曝露のみを取り扱うこととする。

なお、他の経路による曝露（経口曝露、経皮曝露）の影響が極めて重要と考えられる場合には、必要に応じて他の経路からの曝露量を考慮に入れた適切な評価値の算出を検討する。

⑧ 発がん性の閾値の有無の判断

発がん性の閾値の有無の判断に関する検討については、発がん性を有する化学物質を、遺伝子障害性の有無とその発がん性への関与の程度により、閾値の有無に関して「付属資料 3 発がん性の閾値の有無の判断に関する考え方」に記した 3 区分に類型化し、ユニットリスクあるいは無毒性量（NOAEL、No Observed Adverse Effect Level）等を求め、評価値を算出する。

⑨ 有害性の評価値の算出方法

発がん性について閾値がないと判断される場合は、疫学研究に係るデータではベンゼンの例に習い平均相対リスクモデル等の数理モデルを用い、動物実験に係るデータでは観察された用量反応関係から導かれたベンチマーク濃度からの低濃度直線外挿法等適切な方法を検討する。また、閾値があると判断される場合や発がん性以外の有害性については NOAEL 等を不確実係数で除する方法によることとする（ただし、疫学研究のデータでは NOAEL 等が求められないことが多いため、労働者等でおそらく悪影響が見られないと期待できる濃度を使用）。発がん性以外の有害性に係る短期曝露実験により、長期曝露影響を示唆する知見や不可逆かつ重大な影響を示唆する知見が得られた場合には、評価値の算出において、当該知見の考慮の必要性を検討する。

動物実験の知見からの評価値の算出手順については、「付属資料 4 動物実験の知見に基づく評価値算出の具体的手順」に詳述する。

2. 曝露評価

指針値を設定しようとする物質については、健康リスクの評価や排出抑制等の対策の検討に資するために、現時点での大気中濃度に関する知見及び起源に関する知見を収集し、曝露評価を行う。さらに、必要に応じて大気以外の経路による曝露量の情報も収集する。

一般環境大気に係る曝露評価は、大気環境モニタリング結果を用いて行う。発生源の周辺環境に係る曝露評価は、大気環境モニタリング結果、環境省委託調査等で収集された知見のうち信頼性の高いデータを用いて行う。

発生源近傍の汚染状況や年平均濃度の把握の確実性を高める等の必要性がある場合は、環境動態モデル等の活用も検討する。

曝露評価については、「付属資料5 曝露評価の考え方」に詳述する。

3. 指針値の提案

指針値の提案に当たっては原則として、発がん性に係る評価値及び発がん性以外の有害性に係る評価値がともに算出される物質については両者のうち低い方の数値を採用し、また、両者のうち一方の有害性に係る評価値のみが算出される場合には当該算出された数値を採用する。

指針値を提案する物質については、採用した数値と現時点の曝露評価の結果を比較して大気経由の曝露による健康リスクの程度を把握し、当該物質の健康リスクを評価する。

本文第2 3. (2) のIに相当する知見に基づき有害性が評価され、指針値が提案された物質については、大気以外からの曝露の考慮を特に要しないか、又は、その評価が既に定まっている場合には、指針値を定めた上で、さらに必要に応じ、環境基準の設定について検討の対象とすることとする。大気以外からの曝露についてなお検討を要する場合には、指針値の設定に留めることとする。

付属資料 1 有害性評価に資する疫学知見の抽出の考え方

有害性評価に資する疫学知見の抽出については、長期曝露影響が評価できるコホート研究による疫学知見が存在する場合には、これを優先する。また、労働衛生・産業疫学領域から得られた知見には小児、女性、健康状態のよくない集団は含まれないため、より広い曝露濃度範囲が観察され、これらの感受性が高い者等を含む一般集団を対象とした確実な疫学知見がある場合には、これを優先することが適当である。

具体的な疫学知見の選定に当たっては、以下の点を考慮して、広範囲なエンドポイントに関するより質の高い疫学知見を評価対象とし、曝露評価上の誤差、偏りについても考慮することが望ましい。

- 1) 十分な対象者数と適切な対象集団の選定
- 2) 大気汚染物質の適切な測定、空間的・時間的な変動を考慮した曝露評価の実施
- 3) 信頼できるエンドポイントの測定及び評価と因果関係の同定
- 4) 交絡因子の調整等適切な解析手法

しかし、有害大気汚染物質に関する疫学知見の多くは労働衛生・産業疫学領域から得られている。このため、以下の限界があることを考慮する必要がある。

- 1) 対象者数、対象集団ともに限られている
- 2) 曝露が高濃度領域に偏っている
- 3) 生涯に渡る広範なエンドポイントを得にくい

曝露評価については、以下の点を考慮する必要がある。

- 1) 調査期間（観察期間）全体の長さのうち、解析を行うに当たり十分な期間の濃度データが存在すること。長期曝露影響の適切なデータがなく、短期曝露影響のデータを用いる場合には、日単位等の平均化時間に対応した十分な数の濃度データがあること。
- 2) 実測値の場合には、測定法が確認されていること。
- 3) 推計値による場合には、実測値との相関性等、その妥当性に関する検討が十分に示されていること。

評価値の定量的な算出を行うために、以下の情報について確認する。

- 1) ハザード比等健康影響の大きさの指標の推定値（単位曝露量当たりの健康リスクの増加）とその推定精度を示す信頼区間
- 2) 高感受性グループ同定の手がかりとなるサブグループ解析の結果
- 3) 地域、サブグループごとの曝露量の分布（代表値、範囲）
- 4) 交絡因子の分布、影響の大きさ、解析での調整方法の適切さ

(参考) 疫学知見における因果関係の評価

人間集団における曝露と健康影響との関連を記述する疫学研究の結果から因果関係を判定するためにはさまざまな不確実性があることが知られている。因果関係の判定のための目安として、関連性の強さ (Strength)、一貫性 (Consistency)、特異性 (Specificity)、時間性 (Temporality)、生物学的勾配 (用量反応関係、Biological gradient)、生物学的説得性 (Biological plausibility)、整合性 (Coherence)、実験的証拠 (Experimental evidence)、類似性 (Analogy) が挙げられる (Hill の 9 視点 (Hill 1965))。

因果関係の判定については、判定のための証拠の重みとして、下記の分類が用いられている (Institute of Medicine of the National Academies 2008; US EPA2005, 2009)。

- | | |
|-----------------|---|
| 1. 因果関係あり | : 質の高い研究で一貫した結果が得られている |
| 2. おそらく因果関係あり | : 動物実験・人志願者実験等の研究の数が少ない、あるいは他の研究結果との間に整合性がない等の制限がある |
| 3. 因果関係を示唆 | : バイアスの影響を否定できない |
| 4. 因果関係には不十分 | : 研究の質、数、一貫性等が不十分 |
| 5. 因果関係はありそうもない | : 確実な研究において、人が曝露を受ける上限や脆弱な集団でも一貫して健康影響が観察されない |

これらの視点、分類に関する検討を行い、対象者の偏り (選択バイアス)、曝露や健康影響の測定の変り (情報バイアス)、曝露以外の変数の影響 (交絡) についても考慮した上で、因果関係を同定する。

参考文献

- Hill AB. (1965) The environment and disease: association or causation? *Proceedings of Royal Society of Medicine*; 58, 295-300.
- Institute of Medicine of the National Academies (2008) *Improving the Presumptive Disability Decision-Making Process for the Veterans.*, The National Academies Press, Washington DC.
<https://doi.org/10.17226/11908>
- US EPA (2005) *Guidelines for Carcinogen Risk Assessment*. EPA/630/P-03/001F.
https://www.epa.gov/sites/production/files/2013-09/documents/cancer_guidelines_final_3-25-05.pdf
- US EPA (2009) *Integrated Science Assessment for Particulate Matter (Final Report)*. EPA/600/R-08/139F.
<http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recorddisplay.cfm?deid=216546>

付属資料 2 有害性評価に資する動物実験知見抽出の考え方

有害大気汚染物質の有害性評価及びリスク評価に際しては、動物実験の知見におけるデータの信頼性（Reliability：実験方法は標準的方法に基づいているか、結果は明解で、実験方法から導かれた結果として妥当か）・妥当性（Relevance：得られたデータや用いた実験方法はその毒性の検出やリスク判定に適しているか）・適切性（Adequacy：得られたデータは有害性評価やリスク評価の目的に利用可能か）を評価する必要がある。

有害性評価では、利用可能なデータの信頼性を評価し、最も信頼性の高いデータを採用する。一般的に、国際的に採用されている試験方法に従って実験が実施され、優良試験所基準（GLP、Good Laboratory Practice）に準拠した実験である場合、そのデータは信頼性があるとみなす。なお、有害大気汚染物質の有害性評価においては、吸入曝露実験とそれ以外の曝露実験から知見が得られる場合は、原則として吸入曝露実験から得られた知見を重視する。

有害性評価に用いる動物実験の知見におけるデータの信頼性に関しては、クリミッシュのコード（Klimisch ら 1997）を参考にし、以下の4つの信頼性コードに分類する。

コード1： 信頼性あり

国際的に認知された試験ガイドライン³に従って実施された実験から得られたデータ。GLP下の実験が望ましい。

コード2： 制限付き信頼性あり

試験ガイドラインに完全には一致していないが、科学的に許容できる実験から得られたデータ。

コード3： 信頼性なし

コード1及びコード2以外の実験から得られたデータ。測定系と被験物質との間に干渉（interference）がある、非生理的な曝露経路である、実験方法が適切でない、記述が不十分である等の実験から得られたデータ。

コード4： 評価できない

記述が十分でない短い要約又は書籍、レビュー等の二次資料に挙げられているだけの実験から得られたデータ。

3 OECD Guidelines for the Testing of Chemicals (Section 4, Health effect)、US/EPA Health Effects Test Guidelines 及びこれらと同等の我が国や諸外国のガイドライン

定量的な有害性評価に用いるデータは、原則としてコード1又は2に相当するデータとし、コード3及び4に相当するデータは使用しない。一次資料の入手が不可能な場合には、信頼できる二次資料⁴を用いることも考慮する。

なお、動物実験データを人に外挿して評価を行う場合、これらの信頼性の高いデータが複数存在することが望ましい。

さらに、これらのデータを人に外挿して評価を行うことが適切であるかどうかに関しては、下記の点について確認した上で判断することが望まれる。

- (1) 動物における有害性の作用様式の実験的証拠による確認
- (2) 人と動物における有害性の作用様式の鍵となる事象が基本的かつ質的に異なること
- (3) 有害性の作用様式の鍵となる事象において、評価する物質の「トキシコキネティクス (TK、Toxicokinetics)」及び「トキシコダイナミクス (TD、Toxicodynamics)」を決める体内動態や生体との反応性等の要因が人と動物で量的に著しく異なること

すなわち、人と動物におけるエンドポイントが同じか類似していること、標的組織が同じか類似していること、そしてその化学物質の体内動態や生体との反応性が同じであると推定されることが重要な指標となる。人と動物との有害性に係る作用様式が明らかに異なる場合には、外挿して適用することは妥当ではない。

さらに、動物における有害性の作用様式については、評価値の算出においても考慮する必要がある。

参考資料

Klimisch HJ, Andreae A, Tilmann U. (1997) A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 25, 1-5.

OECD (Date of last update: September 2012) Manual for assessment of chemicals, available from:

<http://www.oecd.org/chemicalsafety/assessmentofchemicals/manualfortheassessmentofchemicals.htm>

Chapter 3, Section 3.1, <http://www.oecd.org/env/ehs/risk-assessment/49191960.pdf> (Date of last update: December 2005, currently under revision)

IPCS (2007) Harmonization Project Document No.4, Part1 : IPCS framework for analyzing the relevance of a cancer mode of action for humans and case-studies Part2 : IPCS framework for analyzing the relevance of a non-cancer mode of action for humans, World Health Organization, Geneva pp.124

http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/cancer_mode.pdf

4 一次資料の入手が不可能な場合に用いる二次資料としては、官民連携既存化学物質安全性情報収集・発信プログラム (Japan チャレンジプログラム) (厚生労働省・経済産業省・環境省、2005) において信頼性が高いと記載されている二次情報源 (参考資料の OECD 化学物質評価マニュアル (高生産量化学物質点検プログラムから化学物質共同評価プログラムに変更) に記載されている人健康影響に関する情報及び日本国内及び各国の評価書等⁴⁾) 等が挙げられる。

(二次情報源の例)

- Patty's Industrial Hygiene and Toxicology (2000) : 人健康影響
 - U.S. EPA IRIS (Integrated Risk Information System) : 人健康影響 (NOAELs, RfDs (Reference Dose), RfCs (Reference Concentration) and cancer slope factors and unit risk) <http://www.epa.gov/iris/>
 - ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) Toxicological Profiles : 人健康影響、用途、曝露情報 <http://www.atsdr.cdc.gov/>
 - NTP (National Toxicology Program) : 人健康影響、用途、曝露情報 <http://ntp.niehs.nih.gov/>
 - WHO IARC (International Agency for Research on Cancer) : 人健康影響、用途、曝露情報 <http://www.iarc.fr/>
 - OSHA (Occupational Safety and Health Administration) : 労働環境基準とその根拠 <https://www.osha.gov/>
 - ACGIH (American Conference of Industrial Hygienists) : 労働環境基準とその根拠 <http://www.acgih.org/>
 - AIHA (American Industrial Hygiene Association) : 労働環境基準とその根拠 <https://www.aiha.org/Pages/default.aspx>
 - CICADs (Concise International Chemical Assessment Documents) (1998-2013) : 国際的にレビューされた評価書 (No. 1-78), <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/>
 - EHC (Environmental Health Criteria) Monographs (1976-2014) : 国際的にレビューされた評価書 (EHC 1-243) , <http://www.inchem.org/pages/ehc.html>
- (出典 : OECD 化学物質評価マニュアル :
OECD (Date of last update: September 2012) Manual for assessment of chemicals, available from:
<http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/manualfortheassessmentofchemicals.htm>
Chapter 2, Section 2.2 <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/49944183.pdf> (Date of last update: March 2012)

* 評価書については、当該評価書の中でキースタディとして用いられた実験に限る。

* 特殊なケースでは、これらの情報ソースからのデータでも信頼性の評価が必要な場合もあり得る。

その他の人健康に関する情報源

- (財)化学物質評価研究機構 (1997-2002) : 「化学物質安全性 (ハザード) データ集」
- (財)化学物質評価研究機構 (2006-2008) : 「有害性評価書」
- (独)製品評価技術基盤機構 (2005-2009) : 「初期リスク評価書」
- 化学物質点検推進連絡協議会 (1994-2006) : 厚生労働省試験報告「化学物質毒性試験報告」vol.1-13.
- 環境省環境保健部環境リスク評価室 (2002-2019) : 「化学物質の環境リスク評価」第 1-17 巻
- 国立衛生試験所/国立医薬品食品衛生研究所化学物質情報部 (企画/編集) (1995-2000) : 「化学物質の安全性評価―国連 IPCS 環境保健クライテリア抄訳―第 1 集～第 4 集」, 化学工業日報社

- 日本産業衛生学会（1970-2018）：許容濃度提案理由書及び許容濃度等の勧告（産業衛生学雑誌、提案理由書は各提案年度、最新の勧告は 2018 年度（60(5): 116-148, 2018）を参照）
- 経済協力開発機構（OECD）（1994-2018）：SIDS Initial Assessment Report (SIAR) 及び Initial Targeted Assessment Report (ITAR)
- ドイツ研究振興協会（DFG）（1991-2003）：“Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens, vol. 1-20” 及び “List of MAK and BAT values”（最新版は 2018）
- 欧州連合（EU）（1999 より継続中）：EU Risk Assessment Report
- カナダ環境省（1989, 1995）：Priority Substance Assessment Reports
- オーストラリア保健高齢省 NICNAS（1994-2015）：Priority Existing Chemical Assessment Reports, No.1-41(Draft)
- European Center of Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals（ECETOC）（1979-2018）：Technical Reports, No. 1-132
- Pohanish R (2017) : Sittig's Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens, 7th ed., 3564p., Elsevier.
- True B-L, Dreisbach RH (2001) : Dreisbach's Handbook of Poisoning, 13th ed., 696p., Parthenon Pub. Group.

注：上記情報源に記載した評価書等の多くは随時更新されているので、常に最新のものも確認することが必要である。

付属資料3 発がん性の閾値の有無の判断に関する考え方

発がん性の閾値の有無の判断は、発がん性を有する化学物質の遺伝子障害性の有無とその発がん性への関与の程度を基準とする。遺伝子障害は確率的事象であるため、発がん性に化学物質の直接的作用による遺伝子障害が関与している場合には、発がん性には閾値が無いものと判断される。また、遺伝子障害は DNA 付加体の生成や DNA 鎖の切断等人と動物で共通の作用様式で発生することから、この判断基準は、疫学研究の知見に基づく評価値算出と動物実験の知見に基づく評価値算出の両方で用いる。

化学物質の遺伝子障害性の有無を判断するに当たっては、対象となる化学物質あるいはその代謝物が、下記 (a)・(b) の *in vitro* 遺伝毒性試験、及び (c) の *in vivo* 遺伝毒性試験により突然変異の誘発が確認されることが重要な判断基準であり、試験から得られるデータの信頼性を考慮しつつ、これらのデータ等から総合的に評価する。

- (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験（いわゆる Ames 試験）：
化学物質及びその代謝物の DNA との反応性を介した変異原性を評価する試験
- (b) 人あるいは哺乳類細胞を用いる染色体異常試験あるいはマウスリンパ芽球細胞を用いる遺伝子突然変異試験：
化学物質及びその代謝物の染色体等への影響を評価する試験
- (c) げっ歯類を用いる小核試験、不定期 DNA 合成（UDS）試験、コメット試験、トランスジェニック突然変異試験等の *in vivo* 試験：
化学物質の動物体内での遺伝子障害性を評価する試験

発がん性を有する化学物質を、遺伝子障害性の有無とその発がん性への関与の程度に基づいて、下記の i) ～ iii) の 3 区分に類型化し、ユニットリスクあるいは NOAEL 等を求め、評価値を算出する。

- i) 化学物質の発がん性に遺伝子障害が関与する、あるいは関与の可能性が高いと考えられる場合（例えば、*in vitro* 遺伝毒性試験、*in vivo* 遺伝毒性試験とも明確な陽性のデータが得られた場合）
→ 閾値のない発がん物質であると判断し、適切なモデルを用いてユニットリスクを求めて評価値を算出する。
- ii) 化学物質の発がん性への遺伝子障害の関与が不確実な場合（例えば、*in vitro* 遺伝毒性試験では陽性であるが、*in vivo* 遺伝毒性試験では明確な陽性のデータが得られない場合）
→ ユニットリスクによる評価値の算出と NOAEL 等からの算出の両方を実施し、科学的観点からの妥当性を考慮した上で、原則として低い方の値を採用する。
- iii) 発がん性を有する化学物質が遺伝子障害性を持たない場合、あるいは化学物質の発がん性に遺伝子障害の関与がないと推定される場合
→ 閾値のある発がん物質であると判断し、NOAEL 等を求めて評価値を算出する。

化学物質の発がん性について遺伝子障害が関与するか否か、及びその関与の程度の評価に当たっては、人と動物における対象物質の遺伝子障害の発現機構及び発がんの作用様式を確認した上で、最新の知見も踏まえて総合的に判断する。

なお、発がん性の閾値の有無は、複数の遺伝毒性試験結果を用いて判断することが望ましい。

付属資料 4 動物実験の知見に基づく評価値算出の具体的手順

動物実験の知見に基づいて評価値を算出する際には、まず、人同等濃度を求めるための換算及び補正を行う。次に、閾値のない発がん性に関しては、ユニットリスクの算出を行い、評価値を算出する。また、閾値のある有害性に関しては、NOAEL等を不確実係数等の積で除する方法により、評価値を算出する。

4-1 実験曝露濃度（用量）の換算及び補正

評価値の算出の前に、動物実験における曝露濃度（用量）、動物実験で求めた NOAEL、最小毒性量（LOAEL、Lowest Observed Adverse Effect Level）あるいはベンチマーク濃度（用量）に関して、必要に応じて下記の換算及び補正を行う。

i) 濃度（用量）単位の換算（例：ppm → $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）

ii) 曝露時間補正

動物を用いた慢性曝露の吸入実験では、完全な連続曝露ではなく、1日一定時間化学物質に曝露する断続曝露の方法が用いられることが多い。断続曝露の濃度を連続曝露の濃度に補正する必要がある場合には、補正係数を設定する（1日の曝露時間と1週間の曝露日数から算出する場合、例えば、1日6時間、1週5日曝露であれば、 $(6/24) \times (5/7)$ を換算すべき濃度に乗じる。）。

なお、評価する物質の体内での蓄積や体内からの消失速度、標的器官、有害性の発現する曝露の状況により、曝露時間に応じて濃度（用量）を平均化するのが適切でないと考えられる場合には、この補正は行わない。

iii) 曝露経路換算

有害大気汚染物質の有害性評価においては、吸入曝露実験とそれ以外の曝露実験から知見が得られる場合は、原則として吸入曝露実験から得られた知見を重視するが、やむを得ず経口曝露実験の知見を用いて評価を行う場合には、換気量と体重に基づく経口曝露から吸入曝露への適切な曝露量の換算方法について個別に検討する。ただし、換算を可能とするには消化管吸収と経気道吸収で影響部位が同一である、肝初回通過効果が小さい、腸内環境により吸収が左右されない等の条件が必要であると考えられる。

iv) 人同等濃度への変換

閾値のない発がん性に関する動物実験データに基づくリスク評価においては、動物実験における曝露濃度を人同等濃度へ変換する必要があるが、その詳細に関しては、次項「4-2 閾値のない発がん性に係る評価値の動物実験の知見に基づく算出」で記述する。

4-2 閾値のない発がん性に係る評価値の動物実験の知見に基づく算出

i) ユニットリスクの算出

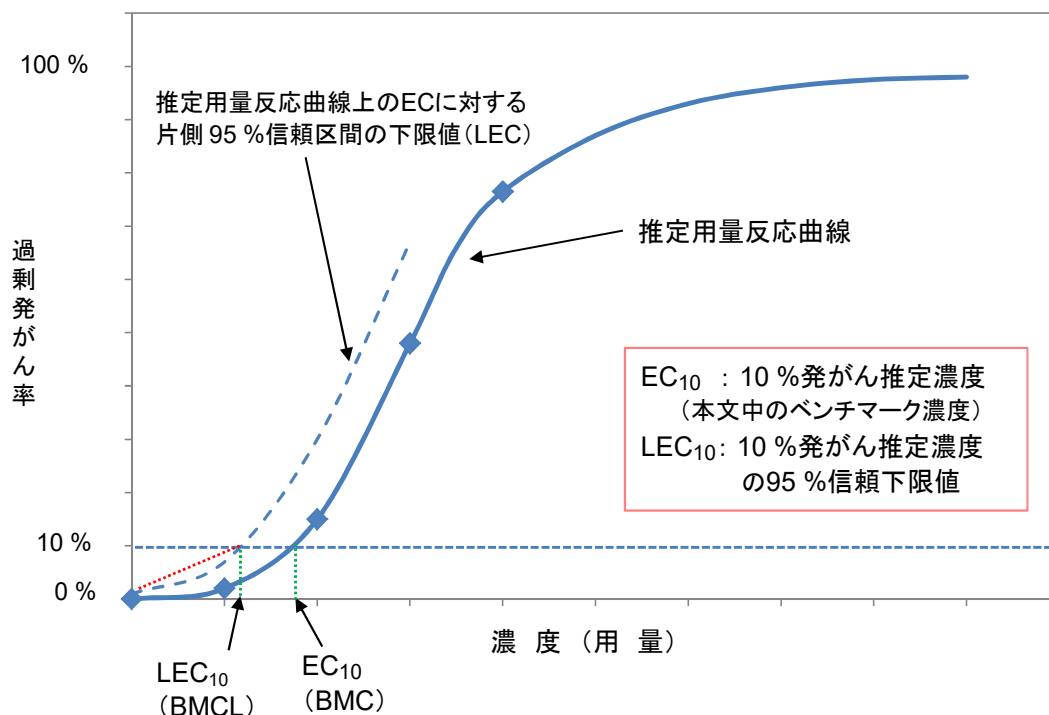
動物実験の知見に基づく発がんリスク評価に関しては、その発がん性が閾値のない発がん性であると判断された場合、観察された用量反応関係に適切な数理モデルをあてはめ、ベンチマーク濃度（用量）を推定し、この値より単位濃度当たりのリスク（ユニットリスク）を算出する（ベンチマークドース法）ことにより行う。原則として 10%の過剰腫瘍発生推定濃度をベンチマーク濃度とし、その 95%信頼下限値をユニットリスク算出の出発点（POD、Point of Departure）の濃度とする。

あてはめる数理モデルを選択する際には、複数のモデルの用量反応曲線を当該データに適用した上で、用量反応曲線の形状、AIC（Akaike's Information Criterion、赤池の情報量規準）のほか、算出された POD が観察範囲内にあるかどうか、モデルの適合度を検定する χ^2 （カイ 2 乗）検定、尤度比検定の χ^2 値、 p 値等を参考にし、総合的に判断して決定する。AIC はモデルのパラメータ数とデータへの適合度のバランスをとった適合性の指標で、同じデータセットでは AIC が最小となるモデルを選択するのが妥当である場合が多いが、用量反応曲線全体の適合度を示すものであるため、特に用量反応曲線の低濃度部分の POD 付近の適合度を視覚的に確認することが重要である。算出された POD が観察濃度範囲内にあることが望ましい。

ユニットリスク算出の POD とする濃度（動物実験における 10%過剰腫瘍発生推定濃度（用量）の片側 95%信頼区間の下限值（95%信頼下限値））を確認した後、この濃度を人の同等濃度に外挿して変換し、この値より、人の単位濃度当たりの生涯過剰発がんリスク（ユニットリスク）を算出する。人同等濃度への変換に関しては、物質の物性、曝露状況、標的部位等を総合的に判断し、ドシメトリー法等適切な方法を採用する。なお、PBTK モデル（Physiologically-Based Toxicokinetic Model、生理学的毒物動態モデル）法により人同等濃度への変換を行う場合には、濃度（用量）ごとに種間外挿を行い、人における POD の濃度を算出して、この値よりユニットリスクを求める。

ii) 評価値の算出

ユニットリスクより評価値を算出する際の、耐容すべき生涯過剰発がんリスクレベルは、当面、第二次答申（平成 8 年 10 月）に基づくものとする。



観察データの用量反応関係とベンチマーク濃度の模式図

(動物実験では良性腫瘍も併せた過剰腫瘍発生率からベンチマーク濃度を算出する場合もあり、その場合には上図の“発がん”を“腫瘍発生”と読み替えるものとする。)

ユニットリスク=0.1/ (LEC₁₀の人同等濃度)

参考資料

- US EPA (1994) Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry. Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development, U.S. EPA., Research Triangle Park, NC., EPA/600/8-90/066F.
- US EPA (2009) Risk Assessment Guidance for Superfund, Volume I: Human Health Evaluation Manual (Part F, Supplemental Guidance for Inhalation Risk Assessment), Office of Superfund Remediation and Technology Innovation, U.S. EPA., Washington, D.C., EPA-540-R-070-002.
- US EPA (2012) Advances in Inhalation Gas Dosimetry for Derivation of a Reference Concentration (RfC) and Use in Risk Assessment, U.S. EPA., Washington, DC, EPA/600/R-12/044.

4-3 発がん性以外の有害性及び閾値のある発がん性に係る評価値の動物実験の知見に基づく算出

i) 評価値の算出

閾値があると判断される有害性の評価値の算出は、NOAEL 又は LOAEL を不確実係数等(後述)で除する方法によることとする。複数の不確実係数を考慮する場合には、これらの積を不確実係数として評価値を算出するが、その積は 3,000 を超えないものとする。3,000 を超える場合には、知見の不確実性が高いとして、指針値の設定には原則として用いないこととする。

リスク評価研究の国際的動向を踏まえて、用量反応関係が明確な場合には、ベンチマーク濃度を算出して、この値に不確実係数を適用する方法の可否を吟味し、採用を検討する。

ii) 不確実係数等の設定

動物実験の知見に関する一般的な不確実係数としては、

(a) ～ (c) : 化学物質固有の有害性データに関連する不確実性

(d) ～ (f) : 実験条件に関連する不確実性

についての係数が考えられる。

(a) 種内差

種内差とは人間集団における個体差であり、平均的な人間集団の NOAEL を感受性の高い集団に外挿するために設定する係数である。デフォルトは 10 とする。科学的に説明が可能な根拠がある場合には、10 より小さい係数を用いることがある。

(b) 種間差

動物実験の結果を人に外挿する場合の係数であり、人間は実験動物より感受性が高いという仮定のもとにデフォルトとして 10 を採用する。種間差の場合には、トキシコキネティクス (TK) とトキシコダイナミクス (TD) に基づく係数を $10^{3/5}$ (= 4) と $10^{2/5}$ (= 2.5) に分ける考え方があり、WHO でもこの考え方が示されている。TK 及び TD に関しては、それぞれに対する人と実験動物の感受性の違いに応じて、個別に検討することができるものとし、人と実験動物間に種間差がない、あるいは、人は実験動物より感受性が低いという科学的な証拠がある場合は、不確実係数として 1、TK に関する感受性が同じか低い場合には TD に関する係数として 2.5、TD に関する感受性が同じか低い場合には TK に関する係数として 4 を採用することも検討する。また、これらの TK 及び TD に関する量的な差異を説明し、補正できるデータがある場合には、これを採用することも検討する。

(c) LOAEL から NOAEL への外挿

NOAEL が得られず、LOAEL から有害性を評価する必要がある場合には、NOAEL への外挿に対応する不確実係数として最大 10 を採用する。しかし、用量反応曲線等から LOAEL と NOAEL に大きな乖離の可能性がある場合には、外挿は行わない。

(d) データの不完全性

国際的に認知されたガイドラインに完全に一致していない動物実験（信頼性コード2）のデータのうち、データセットが不十分である場合や、重大な影響の可能性が高い部位に関して限定されたエンドポイントしか報告されていない場合等において、データの不完全さに応じて10以下の不確実係数を採用する場合があります。

(e) 曝露期間の差

動物実験における曝露期間は単回曝露から2年間にわたる断続曝露まで様々であるが、指針値は生涯曝露を考慮した慢性影響を指標とするため、原則として慢性曝露実験、あるいは亜慢性曝露実験の知見に基づき評価を行う。曝露期間が一定未満（マウス、ラットであれば90日未満）の曝露実験の知見を用いて有害性評価を行う場合には、最大10の不確実係数を考慮するかどうか検討する⁵。なお、有害性評価においては、原則として単回曝露による知見は採用しない。

(f) 曝露経路差

有害大気汚染物質の有害性評価においては、吸入曝露実験とそれ以外の曝露実験からの知見が得られる場合は、原則として吸入曝露実験から得られた知見を重視する。やむを得ず経口曝露実験結果を用いて評価を行う場合には、経口曝露から吸入曝露への適切な外挿方法について個別に検討し、換算を行うが、さらに不確実性の検討が必要であると考えられる場合には、経路差に関する係数の設定を行う場合がある。

ただし、以上の不確実係数とは別に、NOAEL等の設定に用いたエンドポイント以外に、疫学知見又は動物実験の知見で、発がん、神経影響、催奇形性等不可逆かつ重大な影響が観察されているものの、定量的な評価が可能な知見が得られていない物質の評価に際しては、影響の重大性を考慮する10以下の係数を設定する場合があります（影響の重大性に関する係数）。

影響の重大性に関する係数を設定する場合には、評価値の算出は、NOAEL等をこの係数と不確実係数の積で除することとする。

なお、不確実係数及び影響の重大性に関する係数はできる限り小さい方が望ましい。専門家の判断により設定された不確実係数等については、新たな知見の集積等によりデータを得て、将来的には小さくしていくことが望まれる。

参考資料

WHO IPCS (1994) Assessing human health risks of chemicals: Derivation of guidance values for health-based exposure limits, Environmental Health Criteria 170

WHO IPCS (1999) Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals, Environmental Health Criteria 210

5 動物を用いた生殖発生毒性試験において、妊娠中を含む短期の曝露による影響に基づく評価値の算出を検討するに当たっては、曝露期間の差による不確実係数は適用しないことが一般的である。

付属資料5 曝露評価の考え方

別紙「2. 曝露評価」にあるように、指針値を設定しようとする物質については、健康リスクの評価や排出抑制等の対策の検討に資するために、現時点での大気中濃度に関する知見及び起源に関する知見を収集する。

必要に応じて他の経路からの曝露量の情報を収集する。

5-1 曝露評価に係る情報の収集

曝露評価に当たっては、指針値を設定しようとする物質の現時点での大気中濃度に関する知見について、データの信頼性を考慮しつつ下記の情報を収集するものとする。

(1) 大気中の評価対象物質の起源

- ・ 起源（自然起源又は大気中での生成によるものを含む。）
- ・ 環境挙動
- ・ 用途と取扱実態
- ・ 大気及びその他媒体への排出実態

例：化管法に基づく PRTR 制度による届出・届出外推計に基づく大気等への排出量

(2) 大気環境の状況

- ・ 大気環境モニタリング結果（全測定地点、属性（一般環境、固定発生源、沿道、沿道かつ固定発生源周辺）別の平均濃度・濃度別頻度。必要に応じて測定地点の特性を踏まえる。）

(3) 固定発生源近傍における状況

- ・ 固定発生源周辺測定点における大気環境モニタリング結果
- ・ 国等による固定発生源近傍における調査結果
- ・ 必要に応じて数理モデルを用いた事業所周辺の濃度予測結果

(4) 他の媒体からの曝露状況

- ・ 食品、水道水や地下水などの監視・測定結果
- ・ 他の媒体からの曝露に関する文献情報

5-2 曝露評価として記載する内容

収集した情報に基づき、下記を参考にして対象物質の曝露評価を行う。なお、必要に応じて下記で示した情報源以外の情報源を用いることが可能であるが、その信頼性について十分に精査する。

(1) 大気中の対象物質の起源

大気中の対象物質の起源として、自然起源と人為起源について国内外の健康リスク評価書をもとに確認する。

自然起源、あるいは光化学反応等による大気中での生成がある場合はその起源を把握し、可能であれば、その生成量あるいは大気中の存在量に占める割合を推定する。

人為起源の排出については、まず用途と取扱（製造・使用等）実態についてまとめる。有機化合物に関しては、化学工業統計などを基に、製造・輸入の実態について記載する。重金属に関しては、化学工業統計などを基に、化合物の製造・輸入の実態について記載するとともに、独立行政法人石油天然ガス・金属鉱物資源機構（JOGMEC）が作成する鉱物資源マテリアルフローなどを基に鉱物資源としての製造・輸入の実態について記載する。また、用途等については、化学物質ファクトシート等を基に記載する。

環境中での対象物質の存在形態や挙動についても、存在形態間の移行も含め、国際機関等のリスク評価文書を中心に情報収集して記載する。また、排出時の存在形態と環境中での存在形態との関連についても記載する。特に、化学形態ごとに評価する場合には、必要に応じて原著情報にさかのぼって情報の信頼性を確認する。

さらに、化管法における PRTR 制度に基づく届出排出量・移動量を把握し、大気への排出量を中心に、業種ごとの排出量と合わせて記載する。また、届出対象外の排出量についても、国による推計を基に、発生源ごとの排出量と合わせて記載する。届出排出量に比べて届出外排出量が多い場合は、物理化学的性状や用途から排出先媒体を推定し、大気への排出が多いと考えられる場合には、大気への排出割合について考察する。さらに、下水道への届出移動量が大きく、物理化学的性状から下水処理に伴う大気への排出が考えられる対象物質については、下水処理業からの大気への排出量の届出実績を確認する。届出がなされていない場合は、下水処理に伴う大気への排出可能性について記載する。廃棄物への移動量に含まれる対象物質の大気への排出状況については、PRTR 制度において推計されている場合、それに基づき、記載する。

PRTR 制度に基づく情報以外にも、信頼できる排出情報（VOC 排出インベントリ等）があればそれを記載する。

また、大気中に存在する対象物質のうち意図せず生成される化学物質の割合が大きいと考えられる場合には、その化学物質の大気への排出についても信頼できる既存情報に基づいて可能な限り定量的な評価を行う。

(2) 大気環境の状況

対象物質の大気環境モニタリング結果について確認し、その詳細について、図表等にまとめる。調査地点の類型ごとに、年 12 回以上の測定を行っている地点について年平均濃度の地点

平均値等を記載するとともに、調査地点の類型ごとに比較する。高濃度地点について、その特性を PRTR 制度に基づく情報等を踏まえ考察する。年 11 回以下の地点についても、指針値として提案する値を上回る場合には、参考として超過地点が存在することを記載する（ただし、測定回数が 4 回以下の場合は、測定値の変動を見て判断する。）。

さらに、継続的に大気環境モニタリングが行われている地点（継続調査地点）について、年平均濃度の地点平均値等に基づいて大気濃度の経年変化の状況を図示する。

また、大気環境モニタリングのモニタリング地点以外に高濃度となっていることが把握される地点がある場合は、必要に応じて周辺における住民への曝露に留意する。

（３）固定発生源近傍における状況

固定発生源周辺の大気環境モニタリング結果の詳細について記載する。また、国等が実施している固定発生源近傍の調査結果がある場合は、その結果についても記載する。

大気環境モニタリングで把握することが困難な、中小事業所周辺の高濃度と予想される地点などを中心に、必要に応じて大気濃度予測モデルを活用する。

（４）評価対象物質の曝露評価

大気環境モニタリング結果等に基づき、大気からの曝露量の算定を行う。この際、日本人成人の一日呼吸量及び平均体重を当面 $15 \text{ m}^3/\text{day}$ 、 50 kg ⁶ とする。小児期の曝露が重要である場合は、これについても曝露量を算定する。

また、対象物質の大気以外からの曝露が想定される場合には、曝露経路を確認する。必要に応じて、食品、水道水、地下水についての測定結果や基準値に基づいた経口曝露量を算定する。食品に含まれる物質であれば、「日本食品標準成分表」（文部科学省 科学技術・学術審議会・資源調査分科会）、「日本人の食事摂取基準」（厚生労働省）などを参考に、食品中の標準的な対象物質成分量や日本人の摂取量の代表値なども調べる。飲料水経由の曝露については、水道統計などに基づき曝露量を推定する。浄水中の対象物質のデータが得られない場合は、水道水質の基準値に基づき、最大曝露量を推定して記載する。また、地下水については地下水測定結果に基づき、曝露量を推定して記載する。

また、文献調査等に基づいて、喫煙、室内空気等、大気環境以外からの吸入経路による曝露量を記載する。

これらの算定結果等については必要に応じて図表に取りまとめる。

6 呼吸量及び体重は、第五次答申（大気の汚染に係るダイオキシン類の環境基準及び排出抑制対策のあり方）（平成 11 年 12 月）において、環境庁（1997）ダイオキシンに係る大気環境濃度低減のための目標に関する検討会報告の値を参照している。

この用語集は、「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」（令和2年3月25日改定）（別紙及び付属資料を含む。以下「本報告」という。）の理解のため、本報告における用語について解説したものである。

- (1) 亜慢性曝露 *subchronic exposure* : OECDテストガイドラインには、実験動物に対する亜慢性毒性試験に相当する試験として、90日間反復経口投与毒性試験（408、409）、亜慢性経皮毒性90日試験（411）、亜慢性吸入毒性90日試験（413）が記載されている。本報告においては、これらの試験は慢性曝露実験と同様に評価値の算出に用いることのできるものとする。（→慢性曝露）
- (2) 閾値 *threshold* : ある用量以下で毒性が発現しない上限値のこと。すなわち、閾値が「ある」物質の場合は、化学物質等の曝露があっても人や生物に影響が発現しないレベルが存在することを意味する。しきい値ともいう。
- (3) 一貫性 *consistency* : 異なる研究者によって、異なる地域・条件・時間に、関連性が繰り返し観察されること。Hillにより慢性疾患を対象とする疫学における因果関係を判定する目安の一つとして提唱された。（→Hillの9視点）
- (4) 遺伝子障害性（遺伝子傷害性） *genotoxicity* : 遺伝子障害とは、遺伝子や染色体等の遺伝情報を担う物質に影響を及ぼす化学物質や物理的因子の作用をいい、そのような作用を引き起こす性質を遺伝子障害性という。毒性学の分野で一般に使用されている「遺伝毒性」と同義であるが、遺伝毒性を示す物質等の影響が必ずしも次世代に伝わるわけではないことから、本報告では「遺伝子障害性」という語を用いる（「遺伝子傷害性」の表記が用いられることもある）。広義の「変異原性」とも同義である。本報告では、遺伝子障害性の有無と化学物質による発がん作用への遺伝子障害性の関与に基づき、発がんにおける閾値の有無を判断している。（→変異原性）
- (5) 遺伝毒性試験 *genotoxicity test* : 遺伝子障害性（遺伝毒性）を検出する試験の総称である。遺伝毒性試験にはいくつもの種類があるが、大きく遺伝子突然変異試験と染色体突然変異試験に分けられる。サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験であるAmes試験をはじめとした変異原性試験は、代表的な遺伝毒性試験のひとつである。変異原物質は必ずしも発がん物質とは限らない。
- (6) 因果関係 *causation* : 原因と結果のつながり。本報告では有害汚染物質による有害性の発現を指す。疫学知見における因果関係判定の目安については、付属資料1（参考）に記述している。
- (7) 影響の重大性に関する係数 *factor for severity of effect* : 本報告においては、NOAEL等の設定に用いたエンドポイント以外に発がん、神経影響、催奇形性*等不可逆かつ重大な影響が観察されている場合、不確実係数とは別に影響の重大性を考慮する10以下の係数を設定する場合があるとしている。化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（昭和48年法律第117号）における「優先評価化学物質のリスク評価手法について」（平成24年1月）では、「影響の重大性」は、不確実係数の一つとして「NOAEL等の推定根拠又はその他発現した毒性において、神経行動毒性や重

篤な病理組織学的な変化等、毒性学的に重要な変化が発現したもの」について適用するとされている。（→不確実係数）

*催奇形性：環境要因が胎生期に作用した場合、形態的又は機能的発生障害を発生させる能力。

- (8) 疫学研究（調査） **epidemiological study**：明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究をいう。
- (9) エンドポイント **endpoint**：化学物質の有害性評価におけるエンドポイントとは、対象となる物質への曝露による影響の指標として設定する生物学的あるいは化学的事象をいう（例えば、本報告では、がん、肝障害、神経影響等）。

- (10) カイ 2 乗検定 **chi square (χ^2) test**：カイ 2 乗検定は、帰無仮説が正しければ検定統計量が正確にあるいは近似的にカイ 2 乗分布に従うような統計学的検定法の総称である。ピアソンのカイ 2 乗検定では、「観察された事象の相対頻度がある頻度分布に従う」という帰無仮説を検定するものであり、帰無仮説の下での期待頻度と観測頻度の乖離をカイ 2 乗値、

$$\chi^2 = \sum [(\text{観測頻度} - \text{期待頻度})^2 / \text{期待頻度}]$$

により評価する。本報告では、動物実験の知見に基づく発がんリスク評価の際に、データに適用する用量反応曲線のモデルの適合度の判定にカイ 2 乗値に対応する上側確率（ p 値）を用いる。 p 値が小さいほどデータへの適合度は悪い。また、本報告ではモデルのデータへの適合度判定に尤度比検定の p 値も参考にすることとしているが、帰無仮説が正しいとき、標本サイズが大きい場合には尤度比検定とカイ 2 乗適合度検定とはほぼ同等となる。（→尤度比検定）

- (11) 外挿 **extrapolation**：外挿とは、本来既知の数値データをもとにして、そのデータの範囲外において予想される数値を、データを何らかの関数にあてはめて推定することをいう。化学物質等の用量反応関係から実験範囲外の用量における反応の程度を推定することは外挿であり、リスク評価において高用量域から観察範囲外の低用量域における人や動物の反応（影響等）を推定するのは「低用量外挿」である。また、健康リスク評価の分野では、実験動物で得られた数値データから人で実測することができない値を推定するときにも広くこの語が使われている。動物実験の知見に基づき健康リスクを評価する場合には、動物における用量（吸入の場合は曝露濃度）を人の同等用量（濃度）に変換し、人への影響を推定するが、これらの換算や推定等の過程も通常の外挿に倣い「種間外挿」という。評価値の算出等において不確実係数により種間差を考慮することも「種間外挿」に含める考え方もある。（→用量反応関係、動物実験、人同等濃度）。

- (12) 確実性 **certainty**：本報告においては、有害性を評価するに当たって、定量的で、かつ大気汚染物質の曝露と健康影響の関連性が相当に確からしい疫学研究や動物実験の知見について「確実」とする。「確実性」についても、同様の趣旨で用いる。確実な知見においてデータの信頼性は必要条件であるといえる。（→信頼性）

- (13) 環境基準 **environmental quality standard**：環境基本法（平成 5 年法律第 91 号）第 16 条により、人の健康を保護し、及び生活環境を保全する上で維持されることが望ましい基準として大気の汚染、水質の汚濁、土壌の汚染及び騒音に係る環境上の条件について定められているもの。大気汚染物

質に関しては、現在、大気の汚染に係る環境基準（二酸化硫黄（SO₂）、一酸化炭素（CO）、浮遊粒子状物質（SPM）、二酸化窒素（NO₂）、光化学オキシダント（Ox）、微小粒子状物質（PM_{2.5}）、有害大気汚染物質に係る環境基準（ベンゼン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、ジクロロメタン）が定められている。また、これらとは別にダイオキシン類対策特別措置法（平成11年法律第105号）に基づき、ダイオキシン類の環境基準が定められている。

- (14) 環境目標値 environmental target value：健康リスクが高いと評価される物質について、人の健康を保護する上で維持されることが望ましい大気環境濃度で示された目標値（中間答申（平成8年1月））。環境目標値としては、現在、環境基準及び指針値が定められている。大気の汚染に係る環境基準（6物質）、有害大気汚染物質に係る環境基準（4物質）、及びダイオキシン類に係る環境基準、さらに有害大気汚染物質に係る指針値（9物質）が定められている。（→有害大気汚染物質、環境基準、指針値）
- (15) 健康リスク評価 human health risk assessment：ある物質がどの程度有害であるかを、生物（特に人）の健康に及ぼす悪影響の面から評価すること（リスク学用語小辞典（2008）日本リスク研究学会編）。本報告では、有害性評価とこれに基づく評価値の算出及び曝露の評価、並びにこれらの結果の比較から大気経由の曝露による健康リスクの程度の把握を行うという一連の手順をいう。なお、中間答申において「物質の有害性に関する知見や大気環境からの検出状況を基に、個々の物質の我が国における健康リスクの状況を評価し、」「健康リスクが高いと評価される物質については、人の健康を保護する上で維持されることが望ましい大気環境濃度で示された目標値（以下「環境目標値」という。）を定め」ることとされている。

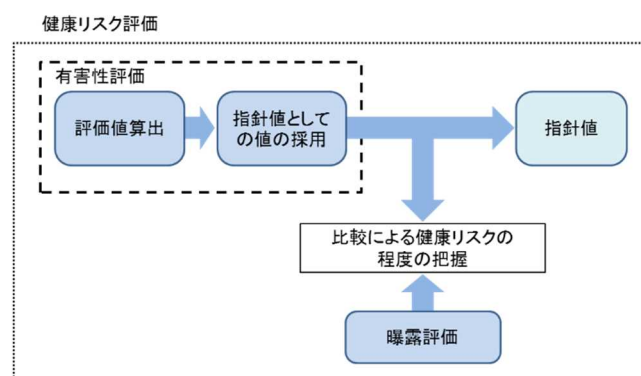


図 1 本報告における健康リスク評価のスキーム

- (16) 交絡因子 confounding factor：原因と考えている要因と結果の両方に影響を与えるおそれのある第3の因子のことで、原因と結果の関係を歪める。（→バイアス）
- (17) コホート研究 cohort study：多数の人からなる対象集団を、仮説として原因と考えられる因子に曝露している集団と曝露していない集団とに分類し、長期にわたって追跡調査を行い、研究対象とする疾患の罹患率を観察し、比較することにより当該因子と疾患の関係を調べる疫学研究法の一つ。曝露水準により多群に分類する場合もある。コホート研究には、対象集団の曝露要因等を調べて追跡調査を行う「前向きコホート研究（prospective cohort study）」と、曝露が起こってしまった後で事後的（後ろ向き retrospective）にその状況を調べ、集団の履歴を調査する「後ろ向き（又はヒストリカル）コホート研究（retrospective (or historical) cohort study）」の2種類がある。後ろ向きコ

ホート研究は前向きコホート研究と同じく因果関係を調べる順序は時間軸の中で過去から現在方向へと「前向き」であり、結果に着目してその原因をさかのぼる研究である「後ろ向き研究」（例えばケースコントロール研究）とは異なるので区別しなければならない。（→疫学研究）

- (18) 最小毒性量 (LOAEL) lowest observed adverse effect level : 化学物質の毒性試験では、複数の用量（濃度）段階で動物への影響を観察するが、そのうち何らかの毒性（悪影響）が見られた最小用量（濃度）のこと。（→無毒性量）
- (19) 作用様式 mode of action : 本報告では、有害大気汚染物質が標的となる細胞あるいは臓器にどのように到達してどのように影響を及ぼすか、というような作用の仕方を指す。作用機構、作用機序とほぼ同義。
- (20) 産業疫学 industrial epidemiology : 産業従事者を対象として職業曝露の影響を調べるための疫学研究。すでに曝露が起きてしまった後で、事後的（後ろ向き）に履歴等の調査を行う場合が多いため、「後ろ向き（又はヒストリカル）コホート研究」に分類される研究が多い。（→コホート研究）
- (21) 指針値 guideline value (guideline value for hazardous air pollutants) : 第七次答申により環境目標値の一つとして設定される「環境中の有害大気汚染物質による健康リスクの低減を図るための指針となる数値」と規定されたもの。上記答申によれば、指針値は、有害性評価に係るデータの科学的信頼性において制約がある場合も含めて検討されたものであり、環境基本法第 16 条に基づき定められている行政目標としての環境基準とは性格及び位置付けが異なる。現に行われている大気環境モニタリング結果等の評価に当たっての指標や事業者による排出抑制努力の指標としての機能を果たすことが期待されている。
- (22) 種間差 interspecies difference : 種差ともいう。動物の種の違いによって生じる有害物質等の要因に対する反応の違い又はその程度のこと。本報告では、動物実験で得られた知見を基に人における評価値を算出する場合、閾値のある有害性の場合には種間差に相当する不確実係数を用いて評価値を算出し、閾値のない発がん性においては、種間外挿により動物実験のデータを人同等濃度に変換する。
- (23) 出発点 (POD) point of departure : 動物実験における用量反応関係から得られた定量評価の結果を、人に外挿する際に、低用量（低濃度）における健康影響を推定する際の出発点となる値を指す。通常、NOAEL（無毒性量）や LED₁₀・LEC₁₀（10%毒性発現推定用量（濃度）の 95%信頼下限値）を指すことが多い。
- (24) 種内差 intraspecies difference : 一般に個体差ともいう。例えば、一般の人の集団の NOAEL から高感受性集団等の NOAEL との差異。
- (25) 生涯曝露 life time exposure : 生涯にわたって化学物質等にさらされること。

- (26) 95%信頼下限値 95% lower confidence limit : 95%信頼区間とは、同じ研究や実験を仮想的に何度も繰り返し実施した場合に、母集団の特性を表す定数が 100 回中 95 回は含まれる区間のことを指し、その区間の下限値を 95%信頼下限値という。
- (27) 信頼性 reliability : 本報告においては、「信頼性」とは疫学研究や動物実験における有害性データの質及び精度が高いことを示すために用いる。疫学研究においては、十分な対象者数があるか、解析手法や曝露評価は適切か、動物実験では、実験方法は実験の再現が可能な標準的方法に基づいているか、解析手法は適切か、結果は明解で実験方法から導かれた結果として妥当か、などにより、データの信頼性を判断する。大気汚染物質の有害性の定量的評価は、データの信頼性が高く、さらにそのデータが定量的で、かつ大気汚染物質の曝露と健康影響の関連性が相当に確からしい「確実」な知見が存在する場合に、そのような知見に基づいて実施するものとする。（→確実性）
- (28) 数理モデル mathematical model : モデルとは、ある現象やシステムを理解するために、その本質を残して簡略化したものであり、その中で、数学的に記述、表現されたものを数理モデルという。数学モデルともいう。本報告では、ユニットリスクを算出するために、用量反応データに数理モデルをあてはめて、ベンチマーク濃度（用量）を推定することとしている。例えば、多段階モデル (multistage model)、平均相対リスクモデル等がある。（→平均相対リスクモデル）また、大気中の有害化学物質の濃度を予測する際にも、数理モデルを用いる。
- (29) 整合性 coherence : 本報告では、観察された関連性が、疾病の自然経過や生物学に関する既知の事実と一致することをいう。疫学研究における因果関係の判定の目安の一つとされている。（→Hill の 9 視点）
- (30) 大気環境モニタリング atmospheric environment monitoring : 日本では、大気汚染監視測定は昭和 30 年代末に国と地方公共団体により始められ、昭和 43 年（1968 年）の大気汚染防止法の制定以後、環境基準が順次設定された大気汚染物質（SO₂、CO、浮遊粒子状物質、NO₂、光化学オキシダント、PM_{2.5}）のモニタリングを国と地方公共団体（都道府県・大気汚染防止法の政令市）が連携して行ってきた。有害大気汚染物質については、平成 8 年（1996 年）の大気汚染防止法改正に基づき、現在は、優先取組物質のうち既に測定方法の確立している物質で下記の 20 物質と、水銀及びその化合物の計 21 物質について、有害大気汚染物質等に係る常時監視として、大気中の濃度測定を定期的に行っている。
- アクリロニトリル、アセトアルデヒド、塩化ビニルモノマー、塩化メチル、クロム及びその化合物、クロロホルム、酸化エチレン、1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、テトラクロロエチレン、トリクロロエチレン、トルエン、ニッケル化合物、ヒ素及びその化合物、1,3-ブタジエン、ベリリウム及びその化合物、ベンゼン、ベンゾ [a] ピレン、ホルムアルデヒド、マンガン及びその化合物
- また、ダイオキシン類についてはダイオキシン類対策特別措置法に基づいて調査が実施されている。（→環境基準、有害大気汚染物質）
- (31) 単回曝露 single exposure : 人又は実験動物が特定の化学物質の投与あるいは曝露を 1 回だけ受けること。

- (32) 断続曝露 discontinuous exposure : 動物を用いた吸入曝露実験や作業環境等では、毎日 24 時間連続で化学物質に曝露されているわけではなく、1 日の中の一定時間、1 週の中の一定日数の曝露が想定される。このような曝露を断続曝露という。したがって、動物実験の知見を用いて一般環境大気におけるリスク評価を行う場合には、下式のように、1 日のうちの曝露時間と 1 週間のうちの曝露日数を考慮し、これらを毎日 24 時間曝露する場合の濃度に平均化し、補正する必要がある。

$$\text{曝露濃度換算値} = \text{濃度} \times (1 \text{ 日の曝露時間}) / 24 \times (1 \text{ 週の曝露日数}) / 7$$

また、人の作業環境における知見（例えば、作業環境における疫学調査の結果や日本産業衛生学会により勧告された許容濃度等）を用いて一般環境大気におけるリスク評価を行う場合には、年間の労働日数を考慮し、補正する。

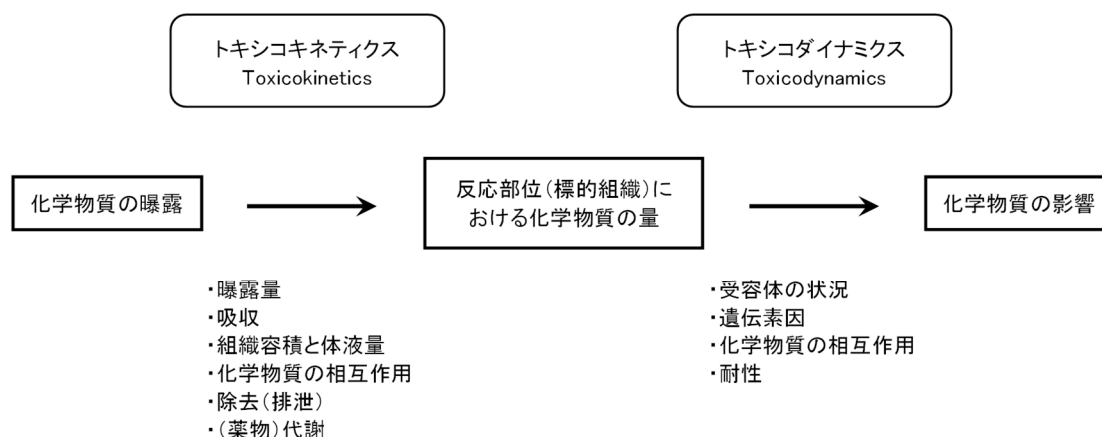
$$\text{曝露濃度換算値} = \text{濃度} \times (1 \text{ 日の曝露時間}) / 24 \times (\text{年間の労働日数}) / 365$$

- (33) 動物実験 animal test : 化学物質等の生体影響と、その体内動態、標的臓器、作用様式等を調べるために動物を用いて行う実験のこと。本報告における評価値算出に用いる有害性データは、国際的に認知された試験ガイドライン(例えば、OECD テストガイドライン)に従って実施された試験や、優良試験所基準（GLP）下の試験が望ましい。（→優良試験所基準）

- (34) トキシコキネティクス toxicokinetics : 本報告では、化学物質等の摂取から標的分子に至るまでの体内における吸収、分布、代謝、排泄等の各段階における組織中や血中の濃度とその増減を解析すること。種間差に係る不確実係数の設定の際にトキシコダイナミクスと分けて考慮する場合があるとしている。（→トキシコダイナミクス）（下図参照）

※本報告では「(有害物質の) 体内動態」の語を広くトキシコキネティクスとトキシコダイナミクスを合わせた概念として用いているが、狭義の「体内動態」は化学物質の体内におけるキネティクスを指す場合もある。

- (35) トキシコダイナミクス toxicodynamics : 化学物質が体内で細胞内の標的分子に達した後、影響発現に到る生体の応答や反応性を表す。トキシコダイナミクスの違いに起因する種間差や種内差が想定されるが、本報告では種間差に係る不確実係数の設定の際にトキシコキネティクスと分けて考慮する場合があるとしている。（→トキシコキネティクス）（下図参照）



(Dipiro JT, et. al. (2010) の図 1-12 を改変)

注：日本語の「体内動態」の語は、トキシコキネティクスを指す場合と、さらに広くトキシコキネティクスとトキシコダイナミクスを合わせた概念として用いる場合がある。

図 2 化学物質等の有害影響におけるトキシコキネティクスとトキシコダイナミクスの関係及びそれぞれに影響する要因

参考資料

Dipiro JT, Supruill WJ, Wade WE, Blouin RA, Prumer JM (2010) Concepts in Clinical Pharmacokinetics 5th ed., Amer Soc Health-System Pharmacists

- (36) 毒性値 toxic level：有害性の指標として用いられる数値全般を指す。生体影響の毒性値としては NOAEL、LOAEL等の他にLD₅₀等。(→無毒性量 (NOAEL)、最小毒性量 (LOAEL))
- (37) バイアス bias：真実からの結果や影響の偏り、あるいは偏りをもたらすプロセスのこと。疫学分野では、情報バイアス、選択バイアス、交絡等とされる。
- (38) 曝露評価 exposure assessment：一般的には、大気経由の吸入、食品や水からの摂取、皮膚からの吸収など、さまざまな経路から体内に取り込まれる量を評価することをいう。本報告においては、原則として有害大気汚染物質の大気経由の吸入曝露のみを取り扱い、必要に応じて他の経路による曝露（経口曝露、経皮曝露を含む。）の曝露評価も行う。また、本報告では次の2つの場合で曝露評価という用語を用いている。①指針値を設定しようとする物質に対してリスク評価や排出抑制等の対策の検討に資するために、入手可能な現時点での大気中濃度に関する情報から一般住民への曝露濃度を評価する場合。②疫学調査において対象集団に対する曝露を評価する場合。
- (39) ハザード比 hazard ratio：本報告では、医療統計用語として、曝露グループと非曝露グループとの間のイベント発生率（ハザード）の比を指す。即ち、曝露グループでは、死亡、発症等のイベントの単位時間当たりの発生が、非曝露グループの何倍になるかを示す。
- ※これと類似しているが意味が異なる用語である「ハザード比 (HQ: hazard quotient)」は、対象物質がリスクが高いか低いかを判断するために用いる指標を意味する。曝露評価で得られた推定曝露量を耐容1日摂取量 (TDI:tolerant daily intake) 等で除することによって求められる。

- (40) 発がん性 **carcinogenicity** : 生物にがんを発生させる性質又は能力。発がん性をもつものには、化学物質のほか、物理的要因（放射線、紫外線等）と生物的要因（ウイルス等）がある。国際がん研究機関（IARC）は人に対する発がんリスクを証拠の強さにより評価し、以下のように分類している。この分類には上記の要因の他に労働環境や生活習慣のような環境要因も含まれる。
- グループ1 : 人に対して発がん性がある（**carcinogenic to humans**）
- グループ2A : 人に対しておそらく発がん性がある（**probably carcinogenic to humans**）
- グループ2B : 人に対して発がん性があるかもしれない（**possibly carcinogenic to humans**）
- グループ3 : 人に対する発がん性を分類できない（**not classifiable as to its carcinogenicity to humans**）
- グループ4 : 人に対しておそらく発がん性はない（**probably not carcinogenic to humans**）
- (41) 発がん性以外の有害性 **non-cancer hazard** : 肝臓、腎臓等の臓器に対する有害性等の一般毒性のほか、生殖発生毒性、神経毒性、免疫毒性等、悪性腫瘍の発現を伴わない有害性のこと。
- (42) 人同等濃度 **human equivalent concentration** : 実験動物における影響と同じ程度の影響を人において示すと推定される濃度。動物実験データから外挿により求める。
- (43) 評価値 **assessment value** : 本報告では、有害性評価により算出された値。発がん性の有無及び発がん性の閾値の有無によって、NOAEL等を不確実係数等で除す、あるいはユニットリスクを算出してから耐容生涯過剰発がんリスクレベルに相当する濃度を算出する。（→ユニットリスク、不確実係数）
- (44) 不確実係数 **uncertainty factor** : 健康リスク評価を行う際に、科学的知見及びそのデータにおける不確実性を考慮して評価値の算出に用いる係数。これらの係数は経験値により設定される場合もあり、また、リスクが過小評価にならないように設定されるため、リスクが実際よりも高く推定されている可能性もある。動物実験の知見に基づき評価値を算出する場合、複数の不確実係数を考慮する必要がある場合にはその積を係数として用いるが、不確実係数はできる限り小さい方が望ましい。本報告では、影響の重大性に関する係数は含まない。（→不確実性、影響の重大性に関する係数）
- (45) 不確実性 **uncertainty** : 疫学研究や動物実験における知見を用いて化学物質等の有害性を評価するに当たって、考慮する必要のある事象発生 の程度、確率が不確定となる種々の要因により生じるもの。不確実性は、より多くのより確実性のある知見やデータの収集により減らすことができる。動物実験の知見を人に外挿する際の不確実性としては、化学物質固有の有害性データに関連する不確実性（種内差、種間差、LOAELからNOAELへの外挿）と実験条件に関連する不確実性（データの不完全性、曝露期間の差、曝露経路差）などが考えられ、本報告ではこれを考慮して、必要に応じ不確実係数を適用して評価値を算出することとしている。（→不確実係数）
- (46) 平均相対リスクモデル **average relative risk model** : ユニットリスクを算出するためにWHO欧州事務局が提唱したモデル。（→ユニットリスク）
- $$UR = \text{生涯過剰リスク} / \text{生涯平均曝露濃度} \quad (UR : \text{ユニットリスク})$$
- ただし、

$$\text{生涯過剰リスク} = (\text{相対リスク} - 1) \times \text{バックグラウンド生涯リスク}$$

第八次答申（平成18年11月）において、発がん性について閾値がないと判断される場合は、疫学研究に係るデータではベンゼンの例に習い平均相対リスクモデル等を用いることとされている。

- (47) 変異原性 **mutagenicity** : DNAに作用して遺伝子突然変異を誘発する化学物質や放射線などの性質。ただし、広義では、遺伝毒性、遺伝子障害性と同義意で用いられる場合もある。
- (48) ベンチマーク濃度/ベンチマーク用量 **benchmark concentration (BMC) / benchmark dose (BMD)** : 人為的な影響を受けない環境中（バックグラウンド）の濃度と比較して、有害な影響の反応率に所定（通常1～10%を用いる。発がん性の場合は10%を用いることが多い。）の変化を生じる濃度（用量）のこと。用量反応曲線から求める。本報告では、動物実験における閾値のない発がん性に係る有害性評価において、ベンチマーク濃度の95%信頼下限値を、ユニットリスクを算出するための出発点として用いることとした。さらに、閾値のある有害性の評価において用量反応が明確な場合に、NOAELに替えてベンチマーク濃度の95%信頼下限値を算出し、この値に不確実係数を適用する方法については、国際的動向を踏まえて採用を検討することとしている。（→用量反応曲線、ユニットリスク、出発点）
- (49) 慢性曝露 **chronic exposure** : 動物実験において経口、経皮、吸入による長期（6か月以上にわたる投与）の反復曝露のこと。用いる動物種の生涯のかなりの部分にわたって反復曝露したときに生じる可能性のある健康に対する有害影響についての情報が得られ、標的器官と蓄積の可能性が明らかになり、更に有害影響がみられない用量（無毒性量）の推定値が得られる。
- (50) 無毒性量（NOAEL） **no observed adverse effect level** : 複数の用量（濃度）群を用いた実験動物に対する毒性試験において、有害影響が認められない最高用量（濃度）のこと。（→最小毒性量）
- (51) 有害大気汚染物質 **hazardous air pollutants** : 大気汚染防止法（昭和43年法律第97号）第2条第15項において「継続的に摂取される場合には人の健康を損なうおそれがある物質で大気の汚染の原因となるもの」と規定されている。（→有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質）
- (52) 有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質 **substances which may be hazardous air pollutants** : 有害大気汚染物質対策の制度化の中で、第二次答申において、「有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質」として234物質が選定された。その後、第九次答申において、改めて248物質が選定された。これらの物質に対しては、人の健康に係る被害の未然防止の見地から、行政は物質の有害性、大気環境濃度等に関する基礎的情報の収集整理に努めるとともに、事業者等は排出量等の把握、自主的な排出抑制対策に取り組むことが期待される。なお、硫黄酸化物、窒素酸化物、カドミウム、石綿等の大気汚染防止法の規制対象物質、及び主として短期曝露による健康影響が問題とされる物質は除かれている。また、水銀についても平成27年度の大気汚染防止法改正において規制対象物質とされた。
- (53) 優先取組物質 **substances requiring priority action** : 国内外に人の健康への有害性についての参考となる基準値がある物質であって、これらの基準値に照らし大気環境保全上注意を要する物質群、

又は物質の性状として人に対する重篤な有害性が確認されている物質群として、「有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質」の中から、平成22年の見直しの結果、23物質が選定されている（水銀については平成27年度の大気汚染防止法改正において規制対象物質とされている）。行政においては、優先取組物質に特に重点を置いて、物質の有害性、大気環境濃度、発生源等について体系的に詳細な調査を行うほか、事業者に対して排出又は飛散の抑制技術の情報等の提供等に努め、事業者の自主的な排出等の抑制努力を促進する。環境目標値も順次設定することとされている。（→有害大気汚染物質に該当する可能性のある物質）

- (54) 尤度比検定 **likelihood ratio test**：尤度比（**likelihood ratio**）を検定統計量として用いる統計学的検定の総称。尤度とは、本来母集団の特性を代表する定数（パラメータ）を与えた下でのデータの確率密度を、データが与えられた下でのパラメータの関数とみなしたものである。尤度比とは、帰無仮説が成り立つとした条件下での尤度関数の最大値を、その条件がない場合の尤度関数の最大値で割った比をいう。この比からユニットリスク算出のための数理モデルのデータへの適合度が p 値として算出される。この p 値が小さいほどモデルがデータに適合していないといえる。（→カイ 2 乗検定）
- (55) 優良試験所基準（GLP） **good laboratory practice**：医薬品、化学物質等の安全性評価試験の信頼性を確保するために、試験所における管理、試験実施、報告等に関する基準を定めたもの。経済協力開発機構（OECD）はGLP原則を1981年に採択し、加盟各国に同原則に基づくGLPの導入を求めた。1997年には、同GLP原則の改正が行われた。日本では、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律（昭和35年法律第145号）の医薬品、農薬取締法（昭和23年法律第82号）の農薬、労働安全衛生法（昭和47年法律第57号）及び化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（昭和48年法律第117号）の新規化学物質等の試験でGLP制度が導入されている。GLP制度は、試験施設ごとに運営管理、試験設備、試験計画、内部監査体制、信頼性保証体制、試験結果等に関するGLP基準への適合性を確認し、試験成績の信頼性を確保するものであり、また3年ごとに関係省庁によるGLP施設の確認更新が必要となっている。
- (56) ユニットリスク **unit risk**：大気中の、あるいは飲料水中の化学物質に、生涯にわたって曝露されると仮定したときのその物質の単位濃度（ $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 又は $1 \mu\text{g}/\text{L}$ ）当たりの生涯過剰発がんリスク推定値。経口曝露による発がんリスクの場合には単位用量（ $1 \text{mg}/\text{kg}$ 体重/day）当たりの生涯過剰発がんリスク推定値として、スロープファクターの語を用いる。
- (57) 用量反応関係 **dose-response relationship**：生物に対して化学物質や物理的作用（放射線や高温・低温等の刺激・ストレス）を与えたときに、物質の用量（濃度）や作用強度と、生物の反応との間に見られる関係をいう。化学物質の毒性の強さを評価するためには、生物の死亡、特定の酵素の阻害、受容体（レセプター）への結合等毒性を評価するのに有効なエンドポイントを選択し、化学物質の用量（濃度）とエンドポイントの指標となる反応値あるいはエンドポイントを発現する生物の割合（死亡や発がんの場合等）の関係を調べる。化学物質等の有害性だけでなく、薬物の薬効や栄養素の作用等の評価に用いられる。用量が増加すると影響が重篤になることに特に注目する場合には、用量影響関係（**dose-effect relationship**）の語が用いられることがある。（→用量反応曲線）

疫学研究の分野において用いられる量反応 (exposure-response) 関係と同義である。

(58) 用量反応曲線 dose-response curve : 化学物質や物理的作用の用量 (投与量) と生体反応との関係 (用量反応関係) を表す曲線のこと。横軸に物質用量 (濃度) や物理作用強度を、縦軸に生物の反応をとり、グラフで表す。本報告においては、発がん物質のユニットリスクの算出において、用量 (濃度) と発がん率の関係を表す曲線を用いる。(→用量反応関係)

(59) AIC (赤池の情報量規準) Akaike's information criterion : 統計モデル選択の規準として赤池弘次の提唱した指標。モデルのデータへの適合度をパラメータの数によるモデルの複雑さで補正した規準で、下記の式で示される。同じデータセットでは、AICが小さくなるほどデータの存在する区間内での全般的な予測性能がよいことが期待される。

$$AIC = -2\ln L + 2p \quad (L \text{ は最大尤度、} p \text{ は自由パラメータの数})$$

(60) EC₁₀/ED₁₀ (BMC/BMD) effective concentration/dose 10, 10% effective concentration/dose (benchmark concentration/dose): 対照群の反応と比較して影響が10%増加するのに相当する濃度又は用量。10% 影響発現推定濃度 (用量)。発がん率、死亡率などの反応率が有害影響の指標である場合には10% 過剰影響発現推定濃度 (用量)。米国環境保護庁では、通常この値をベンチマーク濃度/用量と定義している。(→ベンチマーク濃度/用量)

(61) Hillの9視点 Hill's nine viewpoints : 慢性疾患を対象とする現代の疫学において、因果関係を判定するために吟味すべき視点として、ロンドン大学のHillによって1965年に示された下記の9つの要素。

1. 関連性の強さ (strength) : 要因と疾病あるいは有害影響が強く関連すること
2. 一貫性 (consistency) : 異なる研究者によって、異なる地域・条件・時間に、関連性が繰り返し観察されること
3. 特異性 (specificity) : 要因と影響の間に特異的な対応が存在すること (特定の労働、特別な影響部位、疾患の種類など)
4. 時間性 (temporality) : 曝露などの要因が有害影響の発現より常に先に起こっていること
5. 生物学的勾配 (用量反応関係、biological gradient) : 要因の程度が強くなるほど影響の頻度が高くなる、あるいは程度が大きくなること、曝露水準の増加によりリスクが増加すること
6. 生物学的説得性 (biological plausibility) : 観察された関連性を支持する生物学的知見が存在すること、生物学的にもっともらしいこと
7. 整合性 (coherence) : 観察された関連性が、疾病の自然経過や生物学に関する既知の事実と一致すること
8. 実験的証拠 (experimental evidence) : 観察された関連性を支持する実験的あるいは半実験的証拠が存在すること
9. 類似性 (analogy) : 観察された関連性と類似した関連性が存在すること

(62) LEC₁₀/LED₁₀ (BMCL/BMDL) lower limit on effective concentration/dose 10 lower limit of a one-sided 95% confidence interval on 10% effective concentration (benchmark concentration lower confidence

level) : 10%影響発現推定濃度（用量）あるいは10%過剰影響発現推定濃度（用量）の片側95%信頼区間の下限値（95%信頼下限値）。本報告では、動物実験における閾値のない発がん性に係る有害性評価において、この値を、ユニットリスクを算出するための出発点として用いることとしている。（→ベンチマーク濃度/用量、EC₁₀/ED₁₀、ユニットリスク）

(63) PBTKモデル PBTK (physiologically-based toxicokinetic) model : 生理学的毒物動態モデル。生体を構成する血液や組織をそれぞれコンパートメントとみなして、体内に入った有害物質（＝毒物）の吸収、分布、蓄積、代謝、排泄などの体内動態を、時間的な経過も含めて予測するための数理モデル。有害物質の摂取量や摂取経路から代謝などを考慮した上で、血液中や標的組織中の有害物質の濃度を推定する。組織中濃度と影響との関係からリスク評価に用いることができる。医薬品の開発において薬物の体内動態を予測するための生理学的薬物動態モデル（PBPK (Physiologically-Based Pharmacokinetic)モデル）から派生したモデルで、基本構造は同じである。

(64) PRTR制度 pollutant release and transfer register : 有害性のある多種多様な化学物質が、どのような排出源から、どれくらい環境中に排出されたか、あるいは廃棄物等として事業所の外に運び出されたかというデータを把握し、集計し、公表する仕組みで、化学物質排出・移動登録制度ともいう。日本では、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律（平成11年法律第86号。以下「化管法」という。）により制度化され、2001年4月から実施されている。業種、従業員数、対象化学物質の年間取扱量が一定の条件に合致し、対象化学物質を一定以上取り扱っている事業者は、自らの事業活動に伴い、環境に排出させた量、又は、廃棄物や下水として事業所の外に移動させた量を把握し、年に1回国に届け出ることが義務付けられている。国はそれらのデータを集計するとともに、届出の対象となっていない農業など一部の業種や小規模事業所の事業活動や、家庭、自動車などから環境に排出されている化学物質の量を届出外排出量として推計し、あわせて公表している。化管法では、PRTR制度の対象となる「第一種指定化学物質」として、現在462物質が指定されている。

平成26年4月 作成

令和2年3月 改定