

[10] クロロメタン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：クロロメタン (別の呼称：塩化メチル、クロロメチル、メチルクロライド、クロロメタン) CAS 番号：74-87-3 化審法官報告示整理番号：2-35 化管法政令番号：1-96 RTECS 番号：PA6300000 分子式：CH ₃ Cl 分子量：50.49 換算係数：1ppm=2.06mg/m ³ (気体、25°C) 構造式： $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{H} \end{array}$

(2) 物理化学的性状

本物質は無色のエーテル様芳香のある気体である¹⁾。

融点	-97.7°C ²⁾ 、-97°C ³⁾
沸点	-24°C ²⁾ 、-23.7°C ³⁾
密度	0.911g/cm ³ (25°C) ²⁾
蒸気圧	4,300mmHg(=5.73×10 ⁵ Pa)(25°C) ⁴⁾ 、 5atm (=5.1×10 ⁵ Pa) (20°C) ⁵⁾ 、 6.7atm (=6.8×10 ⁵ Pa) (30°C) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (logKow)	0.91 ⁶⁾
解離定数 (pKa)	解離基なし
水溶性 (水溶解度)	5.320g/L (25°C) ⁴⁾ 、7.250g/L (20°C) ⁷⁾ 、 4.579g/L (20°C) ⁷⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

クロロメタンの分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
<u>好氣的分解</u>
分解率：BOD 1% (試験期間：4週間、被験物質濃度：3.79mg/L、活性汚泥濃度 (都市下水処理場返送)：1滴) ⁸⁾ 、BOD 0% (試験期間：4週間、被験物質：19.2mg/L、活性汚泥濃度 (都市下水処理場返送)：1滴) ⁸⁾
<u>嫌氣的分解</u>
クロロメタン類は耕地または下水汚泥を用いて4～5日培養すると50～70%の塩素を放出する ⁹⁾
化学分解性
<u>OHラジカルとの反応性 (大気中)</u>

反応速度定数： $4.36 \times 10^{-14} \text{cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (25°C、測定値)⁴⁾

半減期：4.0～40年 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{分子}/\text{cm}^3$ ¹⁰⁾ と仮定して計算)

加水分解性

半減期：7000時間(292日) (pH7)¹⁰⁾

生物濃縮性 (蓄積性がない又は低いと判断される化学物質¹¹⁾)

生物濃縮係数 (BCF)：3.2 (BCFWIN¹²⁾ により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の生産量¹³⁾の推移を表1.1に示す。化審法の第二種監視化学物質として届出られた製造・輸入数量は、29,856t (平成12年度)、23,430t (平成13年度)、25,817t (平成14年度)である。自然起源(例えば海洋プランクトン)に由来する発生がある¹⁴⁾。

表 1.1 クロロメタンの生産量(t)の推移

年	平成 8 年	9 年	10 年	11 年	12 年	13 年	14 年
生産量 (t)	130,838	139,478	129,193	144,274	176,541	151,327	182,966

② 用途

本物質の主な用途は、医薬品、農薬、発泡剤、不燃性フィルム、有機合成 (ブチルゴム、シリコーン樹脂、メチルセルロース製造)、その他有機合成用各種メチル化剤、抽出剤、低温用溶剤とされている¹⁵⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

化学物質審査規制法第二種監視化学物質 (通し番号：370) 及び化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質 (政令番号：96) として指定されているほか、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質及び水質汚濁に係る要調査項目として選定されている。

2. 暴露評価

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

(1) 環境中への排出量

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

表 2.1 平成13年度 PRTR データによる排出量及び移動量

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出 排出量	届出外 排出量	合計
	大気	公共用水 域	土壌	埋立	下水道	事業所 外	対象業 種	非対象業 種	家庭	移動体			
全排出・移動量	4422707	2710	0	0	2000	38020	48198				4425417	48198	4473615

業種別届出量(割合)

化学工業	2218307 (50.2%)	2710 (100%)	0	0	0	16520 (43.5%)
プラスチック製品製造業	1880000 (42.5%)	0	0	0	0	0
医薬品製造業	145100 (3.3%)	0	0	0	2000 (100%)	14000 (36.8%)
窯業・土石製品製造業	130000 (2.9%)	0	0	0	0	0
電気機械器具製造業	24900 (0.6%)	0	0	0	0	1500 (3.9%)
金属製品製造業	18000 (0.4%)	0	0	0	0	6000 (15.8%)
農業製造業	6400 (0.1%)	0	0	0	0	0

総排出量の構成比 (%)	
届出	届出外
99	1

本物質の平成13年度における環境中への総排出量は、4,474 tと報告されており、そのうち届出排出量は4,425 tで全体の99%であった。届出排出量のうち4,423 tが大気へ、3 tが公共用水域へ排出されるとしており、大気への排出量が多い。その他に下水道への移動量が2 t届け出られている。届出排出量の主な排出源は、大気への排出が多い業種は化学工業（50.2%）及びプラスチック製品製造業（42.5%）であり、公共用水域への排出が多い業種は化学工業（100%）であった。

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

表 2.2 環境中への推定排出量

		推定排出量(kg)
大	気	4,470,876
水	域	2,740
土	壌	0

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合を PRTR データ活用環境リスク評価支援システム（改良版）を用いて予測した²⁾。予測の対象地域は、平成 13 年度環境中への推定排出量が最大であった茨城県（大気への排出量 1,285 t、水域への排出量 0.001 t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

		分配割合 (%)
大	気	99.6
水	域	0.4
土	壌	0.0
底	質	0.0

(注) 環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

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

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値 ¹⁾	検出率	調査 地域	測定年	文献	
一般環境大気	μg/m ³	1.5	1.7	0.98	6.3	0.012	16/16	全国	2001～2002	3
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.05	0/45	全国	1999	4 ²⁾
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/23	全国	2000	5
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.01	<0.01	<0.01	0.15	0.01	11/130	全国	1999～2000	5
公共用水域・海水	μg/L	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.01	7/17	全国	2000	5
底質(公共用水域・淡水)	μg/g									
底質(公共用水域・海水)	μg/g									

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

2) 陰膳調査。

(4) 人に対する暴露量の推定（一日暴露量の予測最大量）

一般環境大気、地下水及び食物の実測値を用いて、人に対する暴露の推定を行った（表 2.5）。化学物質の人による一日暴露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事を

それぞれ 15m³、2L 及び 2,000g と仮定し、体重を 50kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日暴露量

	媒 体	濃 度	一 日 暴 露 量
平 均	大気 一般環境大気	1.5µg/m ³ 程度(2001~2002)	0.45µg/kg/day程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	0.01µg/L未満(2000)	0.0004µg/kg/day未満
	公共用水域・淡水	0.01µg/L未満(1999~2000)	0.0004µg/kg/day未満
	食 物 土 壤	0.05µg/g未満(1999) データは得られなかった	2µg/kg/day未満 データは得られなかった
最 大 値 等	大気 一般環境大気	6.3µg/m ³ 程度(2001~2002)	1.9µg/kg/day程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	0.01µg/L未満(2000)	0.0004µg/kg/day未満
	公共用水域・淡水	0.15µg/L程度(1999~2000)	0.006µg/kg/day程度
	食 物 土 壤	0.05µg/g未満(1999) データは得られなかった	2µg/kg/day未満 データは得られなかった

人の一日暴露量の集計結果を表 2.6 に示す。吸入暴露の一日暴露量の予測最大量は、一般環境大気の濃度に終日暴露されるという前提では 1.9µg/kg/day 程度（濃度としては 6.3µg/m³程度）であった。

経口暴露による一日暴露量の予測最大量は、地下水及び食物のデータから算定すると 2µg/kg/day 未満であった。なお、媒体別分配割合予測結果等から、本物質の土壌からの暴露量は少ないと推定される。

総暴露量を一般環境大気、地下水及び食物データから推定すると、一日暴露量の予測最大量は 1.9µg/kg/day 以上 3.9µg/kg/day 未満であった。

表 2.6 人の一日暴露量

		平均暴露量 (µg/kg/day)	予測最大暴露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気	0.45	1.9
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水	<u>0.0004</u>	<u>0.0004</u>
	公共用水域・淡水	<u>(0.0004)</u>	<u>(0.006)</u>
食物	<u>2</u>	<u>2</u>	
土壌			
経口暴露量合計		<u>2.0004</u>	<u>2.0004</u>
総暴露量 ^{注2)}		0.45+ <u>2.0004</u>	1.9+ <u>2.0004</u>

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

2) () 内の数字は、経口暴露量合計の算出に用いていない。

(5) 水生生物に対する暴露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する暴露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.15µg/L 程度、同海水域では 0.02µg/L 程度となった。

表 2.7 水質中の濃度

媒体	平均	最大値
水質 公共用水域・淡水	0.01µg/L 未満 (1999~2000)	0.15µg/L 程度 (1999~2000)
公共用水域・海水	0.01µg/L 未満 (2000)	0.02µg/L 程度 (2000)

注)：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

本物質 103、2,060 mg/m³ をラットに 6 時間、イヌに 3 時間吸入させた試験では、血中濃度は両種とも速やかに暴露濃度に比例した平衡状態に達し、同じ暴露濃度では両種で似たような血中濃度であった。また、¹⁴C でラベルした本物質をラットに 6 時間吸入させたところ、放射活性は肝臓、腎臓で最も高く、吸入量の約 40~50% が CO₂ として呼気中に、20~30% が尿中に排泄され、排泄は最初の 5 時間で最も速かった¹⁾。¹⁴C でラベルした本物質 3,090 mg/m³ をラットに 6 時間吸入させた試験では、24 時間以内に 63.9% が呼気中に、32.2% が尿中に、3.9% が糞中に排泄され、ほとんど体内に残留しなかったという報告²⁾もあるが、5 日後にも 14% 程度の放射活性を認めたという報告もある³⁾。マウスでは、ラットよりも本物質の吸収速度が 2~3 倍速く、代謝は活発であった⁴⁾。

ボランティア 6 人に 21、103 mg/m³ を 6 時間吸入させた試験では、血中濃度は暴露濃度に比例した濃度で 1 時間内に平衡状態に達し、吸収速度は 1.4~3.7 µg/min/kg と見積もられた。また、暴露終了後には速やかに血中濃度の低下が始まったが、2 人では明らかに他の 4 人よりも低下は遅く、半減期は速いヒトの群で 50 分、遅いヒトの群で 90 分であった⁵⁾。

本物質は主にグルタチオンとの抱合によって *S*-メチルグルタチオンとなり、*S*-メチルシステインを経てメタンチオールに代謝される^{1,6,7)}。メタンチオールはさらにホルムアルデヒド、ギ酸に代謝され、これらは C₁-プールを介して体構成組織あるいは CO₂ に代謝される。また、わずかではあるが、チトクローム P-450 を介してホルムアルデヒドに直接代謝される経路も存在する^{7,8)}。グルタチオンの減耗に伴って過酸化脂質の増加が認められており⁹⁾、本物質の毒性はメタンチオール、ホルムアルデヒド、ギ酸、過酸化脂質によると考えられている^{7,9,10,11)}。

尿中代謝物は *S*-メチルシステイン、*N*-アセチル-*S*-メチルシステイン、メチルチオ酢酸スルホキシド、*N*-(メチルアセチル)グリシンであり¹⁾、ラットではギ酸も確認されている⁷⁾。また、職業暴露を受けた労働者やボランティアで *S*-メチルシステインがみられている^{1,12)}。

なお、本物質の吸収・排泄には種差、性差、個体差がみられるが、その原因として GSTT1 遺伝子多型による酵素活性の差が考えられており¹³⁾、ヒトでは中国人>韓国人>アフリカ系米国人>白色人種>メキシコ系米国人の順で GSTT1 遺伝子欠損が多くみられ¹⁴⁾、ヒトを GSTT1-1 酵素活性の高低で HC、LC、NC の 3 群に分けると、肝臓及び腎臓の酵素活性は、マウス>HC>ラット>LC>ハムスター>NC の順で、腎臓よりも肝臓で 2~7 倍高かった¹⁵⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性¹⁶⁾

表 3.1 急性毒性

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	1,800 mg/kg
ラット	吸入	TCLo	3,500 ppm [7,200 mg/m ³] (1hr)
ラット	吸入	LC ₅₀	5,300 mg/m ³ (4hr)
マウス	吸入	LC ₅₀	2,200 ppm [4,500 mg/m ³] (6hr)
イヌ	吸入	LCLo	14,661 ppm [30,200 mg/m ³] (6hr)
ネコ	吸入	LCLo	129 mg/m ³ (4hr)
モルモット	吸入	LCLo	20,000 ppm [41,200 mg/m ³] (2hr)

注：() 内の時間は暴露時間を示す。

暴露経路は吸入が主で、中枢神経系に対する作用がみられる。高濃度暴露では嗜眠、視覚・判断力・記憶力の低下、歩行・平衡失調、言語障害などが生じ、さらに酩酊状態を経て痙攣、運動失調を起こして死亡することもある¹⁷⁾。ヒトの LCLo として 20,000 ppm (41,200 mg/m³) という報告がある¹⁶⁾。

② 中・長期毒性

ア) C57BL/6 マウス雌 12 匹を 1 群とし、0、31、103、206、309、412、824 mg/m³ を 11 日間 (22 時間/日、7 日/週) 吸入させた結果、309 mg/m³ 以上の群で用量に依存した運動協調性の低下及び飢餓性衰弱に伴う瀕死状態を認め、412 mg/m³ 以上の群では 4~5 日目に致死的な状況となった。また、206 mg/m³ 群の 12 匹すべてで小脳顆粒細胞に軽度の変性、体重減少、309 mg/m³ 以上の群のすべてで小脳顆粒細胞に中~重度の変性、有意な体重減少を認めたが、103 mg/m³ 以下の群では暴露に関連した死亡や体重減少、小脳の病変はみられなかった。この他、824 mg/m³ 群で門脈周囲の肝細胞に限局性の変性及び壊死を認めたが、全群で腎臓組織の病変はみられなかった^{18,19)}。この結果から、NOAEL は 103 mg/m³ (暴露状況で補正：94 mg/m³) であった。

イ) C57BL/6 マウス雌 12 匹を 1 群とし、0、309、824、1,648、3,296、4,956 mg/m³ を 11 日間 (5.5 時間/日、7 日/週) 吸入させた結果、824 mg/m³ 以上の群で小脳顆粒細胞のピクノーゼ及び核崩壊 (軽度) の発生率に用量に依存した増加を認め、肝細胞の小型化 (変性や壊死を伴わない) もみられた。また、3,296 mg/m³ 以上の群で胸腺の絶対及び相対重量の用量に依存した有意な減少を認め、4,956 mg/m³ 群の腎臓でエオジン好性染色の尿円柱、尿細管の多病巣性 (軽度) 変性及び再生、赤血球沈殿容積の低下、脾臓の鬱血及び髄外造血、血管内溶血に伴う血色素尿、後肢の伸筋硬直がみられ、8~9 日目には瀕死の状態となった^{18,19)}。この結果から、NOAEL は 309 mg/m³ (暴露状況で補正：71 mg/m³) であった。

ウ) B6C3F₁ マウス雌雄各 117~120 匹を 1 群とし、0、103、465、2,065 mg/m³ を 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、2,065 mg/m³ 群の雌で死亡率の有意な増加を認め、雌雄で中枢神経系への影響を示唆する振戦や麻痺などの症状、運動協調性の低下、小脳顆粒細胞の変性及び壊死がみられ、雄では尿細管上皮の過形成及び巨大核と肝細胞の病変 (空胞化、巨大核、巨大細胞、多核、変性) の進行、精細管の萎縮及び変性の発生率に有意な増

加、リンパ球の減少、脾臓の萎縮を認めた。また、18ヵ月後に103 mg/m³以上の群(2,065 mg/m³群の雌データなし)で軽度の軸索腫脹及び脊髄神経変性(腰部)の発生率が、用量依存性はなかったものの、有意に増加し、22ヶ月後には2,065 mg/m³群の雌にごく軽度～中程度の軸索腫脹及び脊髄神経変性(胸部・頸部・腰部)が高い発生率でみられた。また、18～22ヶ月までに死亡したマウスで同様の所見が高い発生率でみられた²⁰⁾。

同様にFischer 344ラットに2年間吸入させた結果、2,065 mg/m³群の雌雄で体重増加の有意な抑制、雄で精細管のびまん性変性及び萎縮の発生率に有意な増加を認めた²⁰⁾。

これらの結果から、マウスでLOAELは103 mg/m³(暴露状況で補正:18 mg/m³)、ラットでNOAELは465 mg/m³(暴露状況で補正:83 mg/m³)であった。

エ) Sprague-Dawleyラット及びCD-1マウス雌雄各10匹、ビーグル犬雄4匹を1群とし、0、103、310、826 mg/m³を93～95日間(6時間/日、5日/週)吸入させた結果、運動機能試験や赤血球数、ALP活性、相対肝重量、尿比重などに有意差がみられたものの、それらの発生には一貫した傾向や、用量依存性もみられず、組織の異常も認めなかった。このため、これらは加齢やストレスなどによる自然発生的なもの、あるいは正常範囲に収まるもので、本物質の暴露とは無関係であると考えられた²¹⁾。このため、ラット、マウス、イヌでNOAELは826 mg/m³(暴露状況で補正:150 mg/m³)であった。

オ) Fischer 344ラット及びB6C3F₁マウス雌雄各10匹を1群とし、0、774、1,549、3,098 mg/m³を13週間(5時間/日、6時間/週)吸入させた結果、1,549 mg/m³以上の群のラットで有意な体重増加の抑制を認め、マウスで相対肝重量の増加を認めた。また、対照群及び1,549 mg/m³以上の群のラットで肝細胞の空胞化がみられ、雌の発生率は雄の約5倍高く、3,098 mg/m³群での発生率は他よりも約2倍高かった。血液及び臨床化学検査の結果は全群で正常範囲にあり、脳の組織変化も認めなかった²²⁾。この結果から、NOAELは774 mg/m³(暴露状況で補正:140 mg/m³)であった。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344ラット雄40匹、雌80匹を1群とし、F₀世代では0、310、981、3,098 mg/m³を交尾前10週間(6時間/日、5日/週)と交尾期間(2週間、6時間/日、7日/週)吸入させ、F₁世代では0、310、981 mg/m³を同様に吸入させて実施した二世世代試験の結果、F₀世代の3,098 mg/m³群で体重増加の抑制を認め、981 mg/m³群の雌雄でも軽度の体重増加の抑制がみられた。また、3,098 mg/m³群のすべての雄で軽度～重度の精細管の萎縮及び変性、一部で副睾丸に精子肉芽腫を認め、これらのラットでは睾丸重量は対照群や310 mg/m³群の半分程度であった。3,098 mg/m³群の雌、3,098 mg/m³群の雄と交尾した未暴露の雌では出産はみられず、981 mg/m³群でも雄の生殖能力の有意な低下を認めたが、仔の数や性比、生存率等への影響は認めなかった。F₁世代の雄でも有意ではないものの生殖能力低下の傾向はみられ、981 mg/m³群では雄の仔の割合が有意に低かった²³⁾。この結果から、NOAELは310 mg/m³(暴露状況で補正:55 mg/m³)であった。

イ) Fischer 344ラット雄80匹を1群とし、0、2,064、6,192 mg/m³を5日間(6時間/日)吸入させた結果、暴露後3～8週間の6,192 mg/m³群で有意な睾丸重量の減少を認め、50%以上の割合で副睾丸に精子肉芽腫がみられた。また、6,192 mg/m³群の睾丸で精子数の有意な減少、精子成熟の遅延、上皮の空胞化、精子形成細胞の管腔剥脱、多核巨細胞を認めた。さ

らに、暴露の1週間後に輸精管から採取した精液では有意な精子数の減少及び頭部異常の増加、暴露3週間後の精子では有意な運動性の低下及び頭部欠損の増加を認め、これらの異常は暴露の16週間後頃までみられた²⁴⁾。この結果から、NOAELは $2,064 \text{ mg/m}^3$ （暴露状況で補正： 520 mg/m^3 ）であった。

ウ) Fischer 344 ラット雌25匹を1群とし、0、206、1,032、 $3,098 \text{ mg/m}^3$ を妊娠7日目から19日目まで吸入（6時間/日）させた結果、胎仔では $3,098 \text{ mg/m}^3$ 群で低体重、頭殿長低下（雌）の発生率に有意な増加を認め、前肢の中足骨・趾骨、胸部脊椎骨の椎体、恥骨、後肢の中足骨で骨化遅延もみられた。また、 $3,098 \text{ mg/m}^3$ 群の母ラットでも、摂餌量、体重及び体重増加に有意な減少を認めた²⁵⁾。この結果から、NOAELは $1,032 \text{ mg/m}^3$ （暴露状況で補正： 260 mg/m^3 ）であった。

同様に、C57BL/6 マウス雌33匹を1群とし、B6C3F₁ マウスと交尾させた後に妊娠6日目から17日目まで吸入させた結果、 $3,098 \text{ mg/m}^3$ 群の母マウスでは振戦、円背姿勢、姿勢反応障害、膣出血、血尿、小脳顆粒細胞の壊死・変性などの著しい毒性症状がみられて死亡率が増加したため、妊娠14日までに屠殺せざるを得なかったが、他の群の母マウスでは毒性を認めなかった。胎仔では $1,032 \text{ mg/m}^3$ 群で心臓欠陥（房室弁、腱索、乳頭筋の減少または欠損）の発生率に有意な増加を認め、206、 $1,032 \text{ mg/m}^3$ 群で後肢骨化遅延の発生率に有意な増加を認めた²⁵⁾。この結果から、LOAELは 206 mg/m^3 （暴露状況で補正： 52 mg/m^3 ）であった。

さらに、C57BL/6 マウス雌75匹を1群とし、0、516、1,032、 $1,548 \text{ mg/m}^3$ をB6C3F₁ マウスと交尾させた後に妊娠6日目から18日目まで吸入（6時間/日）させた結果、 $1,032 \text{ mg/m}^3$ 以上の群の胎仔で心臓欠陥（房室弁、腱索、乳頭筋などへの影響）の発生率に用量に依存した増加を認めた。また、 $1,548 \text{ mg/m}^3$ 群の母マウスで有意な体重増加の抑制を認め、このうち7匹が運動失調、振戦、痙攣、接触や音に対する過敏反応などを示して死亡した²⁶⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 男性8人、女性9人のボランティアに0、41、206、310（男性のみ） mg/m^3 を6週間（1、3、7.5時間/日、5日/週）吸入させ、行動、神経、筋電図、臨床等の広範な検査を行った結果、何ら異常は見出せなかったが、本物質の呼気や血中濃度などには数倍の個人差がみられた²⁷⁾。

イ) 男性39人、女性17人のボランティアを8または12人の群に分け、206、 413 mg/m^3 を3時間吸入させて3種類の作業検査を実施したところ、 413 mg/m^3 群で4%の成績低下がみられ、わずかな有意差が認められた²⁸⁾。

ウ) 合成ゴム製造工場で、本物質の漏洩事故により推定500 ppm以上の暴露を受けた労働者15人では、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、10～30日後には回復した²⁹⁾。

エ) 2～3週間にわたって300 ppm（約 620 mg/m^3 ）に1日当り8～16時間暴露された6症例のうち、1人は判断力の低下、自動車運転の誤操作、視覚低下、摂食及び嚥下困難、頭痛、平行失調が10日ほど続いたため入院したが、臨床検査では軽度の高血圧以外には特に異常がみられず、3ヶ月の入院で症状は改善した。また、他の1人では譫妄状態、失見当識及び攻撃的性格のため入院したが、臨床検査では正常であった。他の4人は複視、不眠、下

痢、記憶力の低下などを訴え、会話速度が遅延していたが、これらの症状は数週間から数ヶ月後に消失した。これらの症例から、本物質による慢性中毒では症状が特徴的でなく、臨床検査や神経学的検査によっても異常が見出されないこともあるため、暴露歴の解析が有用であることが指摘されている¹⁷⁾。

オ) 1943年から1978年にかけてブチルゴム製造工場で少なくとも1ヶ月以上勤務したことのある労働者852人を対象にした死亡原因の追跡調査では、職歴などから高、中、低の3暴露群に分け、また、労働環境の改善によって3年代に分けて死因を解析したが、全死亡、悪性腫瘍、循環器疾患、外因性死亡のいずれでも標準化死亡率の有意な増加を認めなかった³⁰⁾。

カ) 本物質を冷凍庫の冷媒として使用していたアイスランドのトロール漁船で本物質が漏洩し、4日後に発見・修理されるまで船員は暴露を受けており、このうち15人に中毒症状がみられ、うち1名は24時間以内に死亡した。また、2人が重度のうつ病を発症して18ヶ月後までに自殺し、1人が11ヵ月後に漁船から転落して行方不明になった。この際の生存者24人を対象とした32年後の調査では、年齢、職業、社会階層、ライフスタイルをマッチさせた対照群120人と比較した結果、士官クラスの乗組員よりも多量の暴露を受けていた甲板員で循環器疾患による突出した過剰死亡（リスク比3.9、95%信頼区間1.0~14.4、対照群：リスク比2.3、95%信頼区間0.9~5.5）を認めた。なお、発がんによる過剰死亡はみられなかった³¹⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がん性の評価

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

表3.2 主要な機関による対象物質の発がん性評価一覧

機 関 (年)		分 類	
WHO	IARC (1999年)	3	ヒトに対する発がん性については分類できない。
EU	EU (1993年)	3	ヒトに対する発がん性が懸念されるが、それについて評価を行うための有効な情報が十分ではない物質。
USA	EPA (2001年)	D	ヒト発がん性物質として分類できない。
	ACGIH (1996年)	A4	ヒトに対する発がん性物質として分類できない。
	NTP	—	評価されていない。
日本	日本産業衛生学会	—	評価されていない。
ドイツ	DFG (2001年)	3B	ヒトの発がん性物質として証拠は不十分であり、現行の許容濃度との関係も不明な物質

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、ネズミチフス菌で遺伝子突然変異^{32,33)}、ヒトリンパ芽球様細胞(TK6)で姉妹染色分体交換³⁴⁾を誘発し、シリアンハムスター胚細胞(SHE)で形質転換の頻度を上

昇させた³⁵⁾。

in vivo 試験系では、ラットで優性致死突然変異^{36,37)}、マウス腎細胞でDNA鎖切断³⁸⁾、ラット肝細胞で弱いDNA傷害³⁹⁾を誘発し、ショウジョウバエでは伴性劣性致死突然変異を誘発した⁴⁰⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

B6C3F₁マウス及びFischer 344ラット雌雄（匹数不明）に0、106、464、2,064 mg/m³を2年間（6時間/日、5日/週）吸入させた結果、2,064 mg/m³群の雄マウスで腎皮質腺腫・腺がん及び尿細管皮質嚢胞の発生数の増加がみられた以外には、投与に関連した腫瘍の増加はみられなかった⁴¹⁾とする報告があるが、抄録のみで詳細は不明である。

○ ヒトに関する発がん性の知見

米国のブチルゴム製造工場で1943～1978年の間に1ヶ月以上雇用された男性労働者852人（白人661人、非白人191人）を対象とした疫学調査では、死亡数が179人（白人120人、非白人59人）であり、このうち、がんによるものが30人（白人19人、非白人11人）であった。米国内人口から求めたがんの標準化死亡比（SMR）は、白人労働者で0.7（95%信頼区間0.4～1.0）、非白人労働者で0.6（同0.3～1.1）であり、過剰死亡はみられなかった。また、肺がんについてみると、白人労働者の死亡は7人でSMR 0.7（同0.3～1.4）、非白人労働者の死亡は6人でSMR 1.2（同0.4～2.6）であり、過剰死亡はみられなかった。この他、潜伏期間、雇用期間及び暴露の程度（作業内容によって高度、中程度、低度に分類）とがんによる死亡数との関連性が検討されたが、SMRの有意な上昇及び用量に依存した上昇は認められなかった³⁰⁾。

米国の化学工場で1940～1969年の間に1年以上雇用された1,919人の男性労働者を対象として1940～1979年までの死亡を観察した疫学調査の結果、死亡は390人、米国白人男性人口から求めたSMRは0.78（同0.71～0.86）であり、がんによる死亡は75人、SMR 0.80（同0.63～1.00）であった。また、膵臓がんによる死亡は3人（期待値0.9人）で、うち2人は雇用期間が5年未満、残り一人は6年であった⁴²⁾。なお、暴露量は不明であり、226人は複数の塩化メタン類の暴露も受けていた。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口暴露についてはデータが得られず、無毒性量等の設定はできなかった。

吸入暴露については、中・長期毒性ウ)のマウスの試験から得られたLOAEL 103 mg/m³（軸索腫脹及び脊髄神経変性）を暴露状況で補正して18 mg/m³とし、さらにLOAELであるために10で除した1.8 mg/m³が信頼性のある最も低濃度の知見であると判断し、これを無毒性量

等として設定する。

② リスク評価の結果

経口暴露については、無毒性量等が設定できず、健康リスクの判定はできなかった。

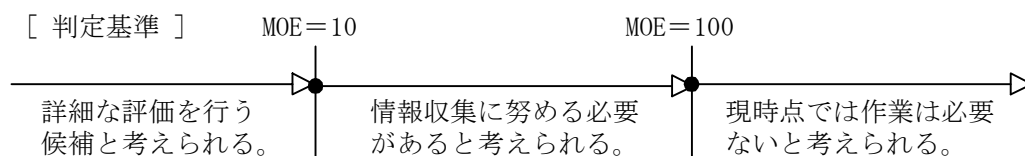
本物質は主として大気中に排出され、環境中ではそのほとんどが大気中に分配されると推定されており、本物質の経口暴露による健康リスクの評価に向けて知見の収集等を行う必要性は低いと考えられる。

表 3.3 吸入暴露による健康リスク (MOE の算定)

暴露経路・媒体		平均暴露濃度	予測最大暴露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	1.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	6.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	1.8 mg/m^3	マウス	29
	室内空気	—	—			—

吸入暴露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均暴露濃度は 1.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、予測最大暴露濃度は 6.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。無毒性量等 1.8 mg/m^3 と予測最大暴露濃度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 29 となる。

従って、本物質の吸入暴露による健康リスクについては、情報収集に努める必要があると考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

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

(1) 生態毒性の概要

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

表 4.1 生態毒性の概要

生物種	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント/影響内容	暴露期間 [日]	信頼性			Ref. No.
								a	b	c	
藻類	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
甲殻類	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
魚類	○		270,000	<i>Menidia beryllina</i>	トウゴロイワシ科	LC ₅₀ MOR	4			○	1)-863
	○		550,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4			○	1)-863
	○		<u>550,000</u>	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	2		○		1)-863
その他	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

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

信頼性) a : 毒性値は信頼できる値である、b : ある程度信頼できる値である、c : 毒性値の信頼性は低いあるいは不明
 エンドポイント) LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度
 影響内容) MOR (Mortality) : 死亡

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

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

本物質の信頼できる毒性値は、急性毒性の魚類 *Lepomis macrochirus* に対する 48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) のみであった。急性毒性値について 1 生物群 (魚類) の信頼できる知見が得られたため、アセスメント係数として 1000 を用いることとし、魚類の毒性値 (550,000 µg/L) にこれを適用することにより、急性毒性値による PNEC として 550 µg/L が得られた。

慢性毒性値については、信頼できるデータを得ることができなかった。

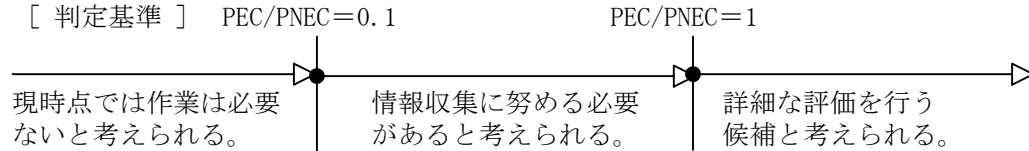
本物質の PNEC としては、魚類の急性毒性値をアセスメント係数 1000 で除した 550 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

媒体		平均濃度	最大値濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
水質	公共用水域・淡水	0.01μg/L 未満 (1999~2000)	0.15μg/L 程度(1999~2000)	550	0.0003
	公共用水域・海水	0.01μg/L 未満 (2000)	0.02μg/L 程度(2000)	μg/L	0.00004

注) : 1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年を示す。
 2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.01 μg/L 未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 0.15μg/L 程度、海水域が 0.02 μg/L 程度であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.0003、海水域が 0.00004 となるため、現時点では作業は必要ないと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 化学大辞典編集委員会 (1963) : 化学大辞典 (縮刷版)、1、共立出版、pp.1076-1077.
- 2) LIDE, D.R., ed. (2002-2003) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 83rd ed., Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, p. 3-205.
- 3) BUDAVARI, S., ed. (1996) *The Merck Index*, 12th ed., Whitehouse Station, Merck & Co.
- 4) HOWARD, P.H. and MEYLAN, W.M., ed. (1997) *Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals*, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers, p. 51.
- 5) VERSCHUEREN, K., ed. (1996) *Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals*, 3rd ed., New York, Albany, Bonn, Boston, Detroit, London, Madrid, Melbourne, Mexico City, Paris, San Francisco, Singapore, Tokyo, Toronto, Van Nostrand Reinhold, p. 1265.
- 6) HANSCH, C., LEO, A., and HOEKMAN, D. (1995) *Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants*, Washington DC, ACS Professional Reference Book, p. 3.
- 7) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) *Handbook of Aqueous Solubility Data*, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, p. 7.
- 8) 製品評価技術基盤機構, 既存化学物質安全性点検データ 0119
- 9) HAIDER, K. (1980) in Comm Eur Communities, Rep Eur 1980 Eur 6388, Environ Res Programme, pp. 200-204. [Hazardous Substances Data Bank]
- 10) HOWARD, P.H., BOETHLING, R.S., JARVIS, W.F., MEYLAN, W.M., and MICHALENKO, E.M. ed. (1991) *Handbook of Environmental Degradation Rates*, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers, pp. xiv, 128-129.
- 11) 通産省公報 (1991.12.27)
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, BCFWIN™ v2.15
- 13) 経済産業省 : 化学工業統計年報
- 14) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Chloromethane. U.S. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1998.
- 15) 化学工業日報社(2003) : 14303 の化学商品

(2) 暴露評価

- 1) 環境省環境リスク評価室、(社) 環境情報科学センター(2003) : PRTR データ活用環境リスク評価支援システム 2.0
- 2) (独) 国立環境研究所 (2004) : 平成 15 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書
- 3) 環境省環境保健部環境安全課 (2003) : 平成 14 年度版化学物質と環境
- 4) (財) 日本食品分析センター : 平成 11 年度食事からの化学物質曝露量に関する調査報告書 (環境庁請負調査)
- 5) 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

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Landry, T.D., T.S. Gushow, P.W. Langvardt, J.M. Wall and M.J. McKenna (1983): Pharmacokinetics and metabolism of inhaled methyl chloride in the rat and dog. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 68: 473-486.
- 2) Bus, J.S. (1978): Disposition of ¹⁴C-methyl chloride in Fischer 344 rats after inhalation exposure. *Pharmacologist.* 20: 214.
- 4) Peter, H., R.J. Laib, H. Ottenwalder, H. Topp, N. Rupprich and H.M. Bolt (1985): DNA-binding assay of methyl chloride. *Arch. Toxicol.* 57: 84-87.
- 3) Kornbrust, D.J. and J.S. Bus (1982): Metabolism of methyl chloride to formate in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 65: 135-143.
- 5) Nolan, R.J., D.L. Rick, T.D. Landry, L.P. McCarty, G.L. Agin and J.H. Saunders (1985): Pharmacokinetics of inhaled methyl chloride (CH₃Cl) in male volunteers. *Fundam. Appl. Toxicol.* 5: 361-369.
- 6) Bus, J.S. (1982): Integrated studies of methyl chloride toxicity. Chemical Industry Institute of Toxicology (CIIT) activities. 2: 3-4.
- 7) Kornbrust, D.J. and J.S. Bus (1983): The role of glutathione and cytochrome P-450 in the metabolism of methyl chloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 67: 246-256.
- 8) Ottenwalder, H., R. Jager, R. Thier and H.M. Bolt (1989): Influence of cytochrome P-450 inhibitors on the inhalative uptake of methyl chloride and methylene chloride in male B6C3F₁ mice. *Arch. Toxicol. Suppl.* 13: 258-261.
- 9) Kornbrust, D.J. and J.S. Bus (1984): Glutathione depletion by methyl chloride and association with lipid peroxidation in mice and rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 72: 388-399.
- 10) Peter, H., R. Jäger, N. Fedtke, et al. (1989) Metabolism of S-methyl glutathione by intestinal microflora during enterohepatic circulation in rats and mice. *Prog. Pharmacol. Clin. Pharmacol.* 7/2: 195-198.
- 11) Chellman, G.J., R.D. White, R.M. Norton and J.S. Bus (1986) Inhibition of the acute toxicity of methyl chloride in male B6C3F₁ mice by glutathione depletion. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 86: 93-104.
- 12) van Doorn, R., P.J.A. Borm, C.M. Leijdekkers, P.T. Henderson, J. Reuvers and T.J. van Bergen (1980): Detection and identification of S- methylcysteine in urine of workers exposed to methyl chloride. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 46: 99-109.
- 13) Coles, B. and B. Ketterer (1990): The role of glutathione and glutathione transferases in chemical carcinogenesis. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 25: 47-70.
- 14) Nelson, H.H., J.K. Wiencke, D.C. Christiani, T.J. Cheng, A.F. Zuo, B.S. Schwartz, B.K. Lee, M.R. Spitz, M. Wang, X. Xu and K.T. Kelsey (1995): Ethnic differences in the prevalence of the homozygous deleted genotype of glutathione S-transferase theta. *Carcinogenesis.* 16: 1243-1245.
- 15) Thier, R., F.A. Wiebel, A. Hinkel, A. Burger, T. Brüning, K. Morgenroth, T. Senge, M. Wilhelm and T.G. Schulz (1998): Species differences in the glutathione transferase GSTT1-1 activity

- towards the model substrates methyl chloride and dichloromethane in liver and kidney. Arch. Toxicol. 72: 622-629.
- 16) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
 - 17) 後藤稠, 池田正之, 原一郎編 (1994): 産業中毒便覧 (増補版), 医歯薬出版.
 - 18) Landry, T.D., J.F. Quast, T.S. Gushow and J.L. Mattsson (1983): Methyl chloride: inhalation toxicity in female C57BL/6 mice continuously or intermittently exposed for 11 days. EPA/OTS Doc #878213687. NTIS/OTS0206357.
 - 19) Landry, T.D., J.F. Quast, T.S. Gushow and J.L. Mattsson (1985) Neurotoxicity of methyl chloride in continuously versus intermittently exposed female C57BL/6 mice. Fundam. Appl. Toxicol. 5: 87-98.
 - 20) CIIT (1981): Final report on a chronic inhalation toxicology study in rats and mice exposed to methyl chloride. Report prepared by Battelle Columbus Laboratories for the Chemical Industry Institute of Toxicology. EPA/OTS Doc #878212061. NTIS/OTS0205952.
 - 21) McKenna, M.J., J.D. Burek, J.W. Henck et al. (1981): 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.
 - 22) Mitchell, R.I., K.I. Pavkov, R.M. Everett 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.
 - 23) Hamm, T.E. Jr., T.H. Raynor, M.C. Phelps, C.D. Auman, W.T. Adams, J.E. Proctor and R. Wolkowski-Tyl (1985): Reproduction in Fischer 344 rats exposed to methyl chloride by inhalation for two generations. Fundam. Appl. Toxicol. 5: 568-577.
 - 24) Working P.K., J.S. Bus and T.E. Hamm (1985): Reproductive effects of inhaled methyl chloride in the male Fischer 344 rat. II. Spermato gonial toxicity and sperm quality. Toxicol. Appl. pharmacol. 77: 144-157.
 - 25) Wolkowski-Tyl, R., M. Phelps and J.K. Davis (1983): Structural teratogenicity evaluation of methyl chloride in rats and mice after inhalation exposure. Teratology. 27: 181-195.
 - 26) Wolkowski-Tyl, R., A.D. Lawton, M. Phelps and T.E. Hamm, Jr. (1983): Evaluation of heart malformations in B6C3F₁ mouse fetuses induced by in utero exposure to methyl chloride. Teratology. 27: 197-206.
 - 27) Stewart, R.D., C.L. Hake, C.A.Graff, H.V.Forster, W.H. Keeler, A.J. Lebrun, P.E. Newton and R.J. Soto (1980): Methyl chloride: Development of a biologic standard for the industrial worker by breath analyses. NTIS PB81-167686.
 - 28) Putz-Anderson, V., J.V. Setzer, J.S. Croxton and F.C. Phipps (1981): Methyl chloride and diazepam effects on performance. Scand. J. Work Environ. Health. 7: 8-13.

- 29) Hansen, H., N.K. Weaver and F.S. Venable (1953): Methyl chloride intoxication. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 8: 328-334.
- 30) Holmes, T.M., P.A. Buffler, A.H. Holguin and B.P. Hsi (1986): A mortality study of employees at a synthetic rubber manufacturing plant. Am. J. Ind. Med. 9: 355-362.
- 31) Rafnsson, V. and G. Gudmundsson (1997): Long-term follow-up after methyl chloride intoxication. Arch. Environ. Health. 52: 355-359.
- 32) Simmon, V.F., K. Kauhanen and R.G. Tardiff (1977): Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. In: Scott, D., Bridges, B.A. & Sobels, F.H., eds, Progress in Genetic Toxicology, Amsterdam, Elsevier/North-Holland Biomedical Press. 249-258.
- 33) JETOC (1997): Mutagenicity Test Data of Existing Chemical Substances. Suppl. 185-187.
- 34) Fostel, J., P.F. Allen, E. Bermudez, A.D. Kligerman, J.L. Wilmer and T.R. Skopek (1985): Assessment of the genotoxic effects of methyl chloride in human lymphoblasts. Mutat. Res. 155: 75-81.
- 35) Hatch, G.G., P.D. Mamay, M.L. Ayer, B.C. Casto and S. Nesnow (1983): Chemical enhancement of viral transformation in Syrian hamster embryo cells by gaseous and volatile chlorinated methanes and ethanes. Cancer Res 43: 1945-1950.
- 36) SRI.(1984): SRI International.Evaluation of toxicological test methods used in estimating potential human health hazards - dominant lethal study of chloromethane in rats. EPA/OTS Doc#40-8420732. NTIS/OTS 0511320. Cited in: U.S.EPA (2001): IRIS(Integrated Risk Information System). No.1003: Methyl chloride.
- 37) Working, P.K., J.S. Bus and T.E. Hamm (1985): Reproductive effects of inhaled methyl chloride in the male Fischer 344 Rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 77: 133-143.
- 38) Ristau, C., H.M. Bolt and R.R. Vangala (1990): Formation and repair of DNA lesions in kidneys of male mice after acute exposure to methyl chloride. Arch. Toxicol. 64: 254-256.
- 39) Working, P.K., D.J. Doolittle, T. Smith Oliver, R.D. White and B.E. Butterworth (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.
- 40) University of Wisconsin.(1982): Drosophila sex linked recessive lethal test on chloromethane. Prepared for Bioassay Systems Corporation. EPA/OTS Doc #40-8320708. Cited in: U.S.EPA (2001): IRIS(Integrated Risk Information System). No.1003: Methyl chloride.
- 41) Pavkov, K.L., W.D. Kerns, C.E. Chrisp, D.C. Thake, R.L. Persing and H.H. Harroff (1982): Major findings in a twenty-four month inhalation toxicity study of methyl chloride in mice and rats (Abstract No. 566). Toxicologist. 2: 161.
- 42) Ott, M.G., G.L. Carlo, S. Steinberg and G.G. Bond (1985): Mortality among employees engaged in chemical manufacturing and related activities. Am. J. Epidemiol. 122: 311-322.

(4) 生態リスクの初期評価

1)- U.S.EPA 「AQUIRE」

863 : Dawson, G.W., A.L. Jennings, D. Drozdowski, and E. Rider (1977): The Acute Toxicity of 47 Industrial Chemicals to Fresh and Saltwater Fishes. J.Hazard.Mater. 1(4):303-318.