IPCS

UNEP/ILO/WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.28 Methyl chloride （2001）

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2004

目次

1. 要約 ---- 4
2. 物理的･化学的性質 ---- 7
3. 分析方法 ---- 8
4. ヒトおよび環境の暴露源 ---- 10
5. 環境中の移動・分布・変換 ---- 12
6. 環境中濃度およびヒトの暴露量 ---- 17
6.1 環境中濃度 ---- 17
6.2 ヒトの暴露量 ---- 19
7. 実験動物およびヒトでの体内動態･代謝の比較 ---- 20
7.1 吸収 ---- 20
7.2 分布 ---- 20
7.3 代謝・排泄 ---- 20
7.4 遺伝的多型並びに性、系、器官および種の違い ---- 21
8. 実験動物および in vitro（試験管内）試験系への影響 ---- 24
8.1 単回暴露 ---- 24
8.2 刺激作用および感作 ---- 25
8.3 短期暴露 ---- 25
8.4 中期暴露 ---- 28
8.5 長期暴露と発がん性 ---- 29
8.6 遺伝毒性と関連エンドポイント ---- 33
8.6.1 in vitro（試験管内）での試験 ---- 33
8.6.2 in vivo（生体内）での試験 ---- 35
8.7 生殖発生毒性 ---- 39
8.7.1 繁殖への影響 ---- 39
8.7.2 発生毒性 ---- 42
8.8 免疫学的および神経学的影響 ---- 43
9. ヒトへの影響 ---- 43
9.1 ボランティアでの試験 ---- 43

9.2 事例報告 ---------- 44
9.3 疫学的研究 ---------- 44
10. 実験室および自然界におけるその他の生物への影響 ---------- 45
10.1 水生環境 ---------- 45
10.2 陸生環境 ---------- 47
11. 影響評価 ---------- 47
11.1 健康への影響の評価 ---------- 47
11.1.1 ハザードの特定および用量反応評価 ---------- 48
11.1.2 塩化メチルに対する耐容摂取量または指針値の設定基準 ---------- 52
11.1.3 リスクの総合判定例 ---------- 53
11.2 環境影響の評価 ---------- 54
12. 国際機関によるこれまでの評価 ---------- 54

国際化学物質安全性カード ---------- 55

文献 ---------- 59

付録１　原文書 ---------- 80
付録２　CICAD のピアレビュー ---------- 84
付録３　CICAD の最終審査委員会 ---------- 85

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)

No.28　Methyl chloride
(塩化メチル)

序言 http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html を参照

1. 要約

塩化メチルに関する本 CICAD におけるヒトの健康面への評価は主に、労働基準に関するオランダ専門委員会 Dutch Expert Committee for Occupational Standards (Lundberg, 1992) の協力を得て北欧専門家グループ Nordic Expert Group が作成したレビューに基づくものである。追加データの確認のため、1992～1999 年の関連データベースを検索した。環境的並びに生態学的影響の調査のため、BUA (1986)、ATSDR(1990)、WMO(1994)、HSDB(1996)を一次資料として用いた。ATSDR(1990)は 1998 年に更新されており、更新版で新しい情報が提供されている場合は、その情報を考慮した。環境問題に関する追加データは、1989～1997 年の関連データベースで確認した。 これらの資料文書のピアレビューと入手方法に関する情報を付録 1 に、本 CICAD のピアレビューに関する情報を付録 2 に示す。本 CICAD は 1999 年 5 月 25～28 日にスウェーデンのストックホルムで開催された最終検討委員会で国際評価として承認された。最終検討委員会の会議参加者を付録 3 に示す。IPCS が 1999 年に作成した塩化メチルに関する国際化学物質安全性カード(ICSC 0419)も本 CICAD に転載する。

塩化メチル(CAS 番号 : 74-87-3)は主として、その製造および使用中、あるいは都市ごみ・産業廃棄物の焼却によって大気へ放出されるが、自然発生(主に海洋とバイオマス燃焼)が人為的発生を明らかに凌いでいる。全ての発生源からの塩化メチルの全地球的放出量は年間約 5×10^6 トンで、自然発生によるものが全放出量の 90%を優に超し、99%ほどにもなると推定されている。塩化メチルは対流圏中におよそ 1.2 µg/m^3 (0.6 ppb)で存在している。

対流圏における塩化メチルの主なシンク(吸収源)はヒドロキシルラジカルとの化学反応

で起り、大気中の寿命は1~3年と推定されている。一定量の塩化メチルが成層圏へ到達し、成層圏で光解離によって塩素ラジカルが生成され、オゾン層破壊の原因になる。成層圏へ達してオゾン層を破壊する塩化メチル量の推定値はばらつきが大きい。世界気象機関 World Meteorological Organization (WMO)によって提示されている数値から推定して、塩化メチルは総等価有効成層圏塩素量 total equivalent effective stratospheric chlorine のおよそ 15%に寄与すると推定される。塩化メチルの成層圏でのオゾン破壊係数(ODP)は、ODP が 1 である基準化合物フロン CFC-11 の 100 分の 2 である。塩化メチルが地球温暖化や光化学的大気汚染の原因になるとは考えられない。

水域と土壌での塩化メチルの主要な消失メカニズムは蒸発である。緩慢な加水分解とおそらく生物分解が深部の土壌層と地下水での消失に寄与している可能性があるが、生物分解に関する情報はほとんど入手できない。

ヒトにおける塩化メチル暴露の最も重要な経路は気道を介するものである。実験動物と同じようにヒトの場合も、塩化メチルは吸入後肺から容易に吸収される。^{14}C-放射能標識塩化メチルに暴露すると、放射能は全身で認められる。放射能標識塩化メチルの大部分は1-炭素プールを介してタンパクに取り込まれるが、直接的なアルキル化によってもタンパクに結合するのかもしれない。しかし、塩化メチルがアルキル化剤として作用するとしても、それは極めてわずかである。塩化メチルは哺乳動物ではグルタチオンとの抱合、あるいはより少ないが、チトクロム P-450 による酸化によって代謝される。グルタチオン経路ではメタンチオールが生じ、両経路でホルムアルデヒドとギ酸が生じる。塩化メチル代謝物は尿および呼気によって排出される。塩化メチルは代謝されないままでも呼気により排出される。

ヒトでは塩化メチルの摂取と代謝に大きな個人差がある。この差は遺伝的多型を示す酵素のグルタチオントランスフェラーゼ T1 (GSTT1)の存在の有無によって決まる。ヒトは GSTT1 の高抱合者 high conjugators、低抱合者 low conjugators、非抱合者 non-conjugators の表現型に分類できる。しかし、高抱合者または非抱合者が最高のリスクを被るかは明らかでないから、塩化メチル暴露に対して全ての表現型が感受性を有すると考えなければならない。

ラットとマウスの塩化メチルの急性吸入毒性はかなり低いようであり、LC_{50} は 4,128 mg/m^3 (2,000 ppm)よりも大きい。刺激性や感作性に関するデータは文献中になかった。

塩化メチルに対する短期吸入暴露後の主要標的器官は神経系と思われ、ラットおよびマウスでは機能障害と小脳変性を伴う。さらに、ラットでは精巣、精巣上体、腎臓、マウスでは腎臓と肝臓の変性を伴う。

マウスの 2 年間の吸入試験で、対照群に比べると腰椎神経の軸索膨化と変性が 103 mg/m^3 (50 ppm)に暴露したマウスで観察されたが、明らかな用量-反応相関はなかった。試験の終期に、濃度 2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)で雌雄のマウスに小脳変性、雄のマウスに腎臓の腺腫が観察されたが、ラットでは見られなかった。

塩化メチルは細菌および哺乳類細胞を用いる in vitro(試験管内)系で明らかに遺伝毒性がある。優性致死試験で見られた陽性作用は遺伝毒性というよりもほとんど細胞毒性であったが、高濃度で DNA–タンパク間が架橋している証拠に基づいて、塩化メチルは in vivo（生体内）での非常に弱い変異原であるとみなされるであろう。

精巣病変と精巣上体肉芽腫は精子の質の低下を伴い、980 mg/m^3 (475 ppm)でラットの生殖機能の低下、それ以上の濃度では完全な不妊症を引き起こす。

マウスでは、母獣を妊娠期間に 1,032 mg/m^3 (500 ppm)の塩化メチルに暴露させると胎児に心臓の異常が起っていた。

ヒトへの影響、とくに中枢神経系への影響を意図しない吸入暴露で明確にみることができる。ボランティアによる塩化メチルの短期暴露の場合、暴露に起因するような有意な影響は見らなかった。塩化メチル暴露によるヒトの発がんリスクの評価に利用できる疫学的データは不足している。

結論として、ヒトにおける塩化メチルの吸入毒性に対する重要なエンドポイントは神経

毒性であるようにみえる。環境を介した間接的暴露に対して指針値は 0.018 mg/m^3 (0.009 ppm)、職場環境に対しては 1.0 mg/m^3 (0.5 ppm)が設定された。ラットで不妊症が起った濃度(980 mg/m^3 [475 ppm])や雄マウスで腎腫瘍が起った濃度(2,064 mg/m^3 [1,000 ppm])よりも低い暴露濃度で神経病変が見られたが、塩化メチルの質的リスク判定においてはこれらの極めて重大な影響に重点を置かなければならない。

水生並びに陸生生物への塩化メチルの短期毒性に関しては、データがほとんどなく、長期毒性に関するデータはなかった。既存データは塩化メチルが水生生物に対しては低い急性毒性があることを示している。魚に対する最低 LC_{50} は 270 mg/L である。表層水中の塩化メチルの測定濃度は影響を及ぼすことが証明された濃度よりも一般に数オーダ低いので、塩化メチルの水生生物に及ぼす急性影響のリスクは低いと思われる。陸生生物への塩化メチルの影響については、極めて限られたデータしか入手できない。

2.物理的･化学的特性

塩化メチル（CAS 番号 : 74-87-3 CH_3Cl; クロロメタン）は室温では無色のガスである。塩化メチルは圧縮して液体にでき、弱いエーテル臭がある。臭気閾値は 21 mg/m^3 (10 ppm)であると推定されている(ASTM, 1973)。塩化メチルは水中で分解し、半減期は 100 °C で 4.66 時間である(IARC, 1986)。

塩化メチルは加圧液化ガスとして販売されている。塩化メチルの代表的な工業銘柄の純度は 100%に近い。不純物には水分、塩化水素、メチルエーテル、メタノールおよびアセトンがある(Holbrook, 1992)。

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。ヘンリー法則定数の値は高いことより、塩化メチルの蒸発は表層水では大きいであろう。計算したオクタノール/水分配係数(log K_{ow})が低いことは、生物に蓄積される可能性が低く、また土壌や底質への吸着傾向も低いことを示している。

いくつかの関連性のある塩化メチルの物理的・化学的特性を表 1 に一覧として示す．そ

の他の物理化学的特性については、本文書中に転載した国際化学物質安全性カード International Chemical Safety Card に示されている。

3. 分析方法

大気中の塩化メチルは、米国国立労働安全衛生研究所 US National Institute for Occupational Safety and Health の方法 1001 によって分析が可能である(NIOSH, 1994)。分析はガスクロマトグラフ(GC)で行われ、サンプル検出限界は 3.1 μg/m^3 (1.5 ppb)である。Oliver ら(1996)の方法を用いると、検出限界は 1.1 μg/m^3 (0.53 ppb) である。

分析物の脱離にドライアイス温度での二硫化炭素の使用のほかに、代替法としての加熱脱離法 (Severs & Skory, 1975) も報告されている。職場における塩化メチルモニタリングの加熱脱離拡散線量計 thermally desorbable diffusional dosimeter も報告されている(Hahne, 1990)。塩化メチル（大気中の）の極低濃度(0.006–0.1 μg/m^3 [0.003–0.05 ppb])を光イオン化検出器、水素炎イオン化検出器および電子捕獲型検出器の利用により分析が可能である(Rudolph & Jebsen, 1983)。

大気中の塩化メチル暴露は、直読赤外線式分析計 direct-reading infrared analyzer によっても、最小検出濃度 800~3100 μg/m^3 (390~1500 ppb)でモニターすることができる(IARC, 1985)。

成層圏空気試料はしばしば液体窒素またはアルゴンの温度による極低温法により濃縮され、次いで電子捕獲検出器を用いたガスクロマトグラフィー分析(Rasmussen et al., 1980; Singh et al., 1983, 1992; Rudolph et al., 1992, 1995; Khalil & Rasmussen, 1993; Fabian et al., 1996)またはガスクロマトグラフィー/質量分析(MS) (Schauffler et al., 1993)が行われる。ガスクロマトグラフには水素炎イオン化検出器(Evans et al., 1992)または質量選択性検出器(Atlas et al., 1993)が備えられる。Almasi ら(1993)は、大気中の低レベルの揮発性有機化合物を分析するために米国の環境保護庁（EPA）で通常用いられている方法(EPA Method TO-14)の修正版を記載していた。その方法には、-160 °C 冷却ガラスビーズでの試料濃縮、熱脱離、ガスクロマトグラフ・キャピラリーカラムでの分離、イオン・トラッ

表 1　塩化メチルの同定および物理的･化学的特性

特性	値	参考文献
分子量	50.49	
融点	-97.7 °C -97.1 °C	Holbrook, 1992 Weast, 1988
沸点	-23.73 °C -24.2 °C	Holbrook, 1992 Weast, 1988
密度 液体　20/4 °C 気体　0 °C、101.3 kPa	 0.920 g/mL 2.3045 g/L	 Holbrook, 1992 Holbrook, 1992
比重	1.74 (空気＝1)	Holbrook, 1992
25 °C での水への溶解度	5.325 g/L 4.800 g/L	Horvath, 1982 Holbrook, 1992
蒸気圧 5.5 °C 25 °C	 3.04×10^5 Pa 5.75×10^5 Pa	 BUA, 1986 BUA, 1986
ヘンリーの法則定数 3 °C（海水、塩度 30.4‰）[a] 25 °C	 0.1977 ± 1.4% 4.15~6.05 kPa･m^3/mol	 Moore et al., 1995 BUA, 1986
Log K_{ow}	0.91	Hansch & Leo, 1985
25 °C 大気中 ppm (v/v) から mg/m^3 への換算係数	1 ppm = 2.064 mg/m^3 1 mg/m^3 = 0.4845 ppm	ATSDR, 1990

[a] ヘンリーの法則定数は平衡時の水中濃度で大気中濃度を割ったものと定義される；ヘンリーの法則定数の単位：無次元(Moore et al., 1995)。

プ質量分析での検出が含まれている。検出限界は塩化メチルの場合、約 0.06 μg/m^3 (0.03 ppb)である。

水中の塩化メチルは EPA 法 502.2 により、検出限界 0.1 μg/L で分析できる(US EPA, 1986b)。水中の揮発性有機物質を検出する他の方法には、検出限界が 0.01 μg/L(US EPA, 1986b)である EPA 法 502.1、および検出限界が 0.05 μg/L(US EPA, 1986b)である EPA 法 524.2 がある。固相マイクロ抽出法を用いるもう一つの方法は検出限界が 25 μg/L 未満である(Shirey, 1995)。

EPA 法 601（パージ可能な含ハロゲン炭素化合物）は廃水中の塩化メチルの測定に適している。検出限界は 0.06 μg/L である（US EPA, 1982; CFR, 1990)。類似の方法は EPA 法 624(**パージ可能な**化合物)であり、検出限界が 2.8 μg/L である(US EPA, 1982; CFR, 1991)。廃水の分析に利用されている第三の方法は EPA 法 1624 で、最小検出レベルが 50 μg/L である(CFR, 1991)。

土壌と固形廃棄物では、EPA 法 5030 (US EPA, 1986a)が塩化メチルの分析に利用されるかもしれない。分析は種々の EPA 法で行われている。方法 8010B の場合は、高濃度の土壌と汚泥に対し、検出限界は 12.5 μg/kg である(US EPA, 1986a)。Gomes ら (1994)は、塩化メチルを採取・分析する別の方法を述べており、この方法は地下水中の汚染物質を分析するのにも利用できる。

4. ヒトおよび環境の暴露源

塩化メチルの自然発生源は人為的発生源を凌いでいる。主な発生源は、おそらく藻類の生育に関係がある海洋・水域環境と思える。他の発生源は、バイオマス燃焼（森林火災)、真菌類による木の分解、直接・間接の人為的発生源である。

塩化メチルはメタノールと塩化水素の反応、或いはメタンの塩素化によって工業的に製造される(Key et al., 1980; Edwards et al., 1982a; Holbrook, 1992)。商業用途のほとんど全ての場合に、塩化メチルは別の製品を作るために反応される(ATSDR, 1998)。現在の主

な用途はシリコン製造にあり、そして一般的なメチル化剤でもある。合成ゴム製造での塩化メチルの使用、低温用溶剤・抽出剤への適用、四メチル鉛中間体としての使用は現在では重要性は低くなっている(Holbrook, 1992)。

塩化メチルの間接的発生源は、タバコの煙、タービン排気ガス (Wynder & Hoffmann, 1967; Graedel, 1978; Häsänen et al., 1990)、地方自治体・産業の廃棄物の焼却(Graedel & Keene, 1995)、飲料水の塩素消毒、家庭廃水(Abrams et al., 1975)である。

米国における塩化メチルの現在の製造能力は、年間におよそ 0.417×10^6 トンと推定された(CMR, 1995)。日本での製造は 1996 年に 0.13×10^6 トンであった(Chemical Daily Co. Ltd., 1998)。

地球規模では、大気濃度の 90%を優に超して、おそらく 99%ほどが人為的発生源よりもむしろ自然的発生源に起因しているようにみえると結論されている(ATSDR, 1998)。Edwards ら (1982b)は、製造、輸送、使用の間の塩化メチル放出量を年間およそ 0.02×10^6 トンと見積もったが、これは製造量のほぼ 6%に相当した。この見積もりによれば、人為的発生源は自然的発生源を含めた全放出の 1~2%を占めるであろう。人為的発生源からの地球の年間放出に関する別の推定量は、$0.024\sim0.6 \times 10^6$ トンの範囲にあり(Watson et al., 1980; Gribble, 1992; Dowdell et al., 1994)、これは間接的人為的発生源およびバイオマス燃焼もおそらく含めた高い推定値になっている。

大気中で最も多いハロゲン化メタンである塩化メチルは、対流圏では約 1.2 $\mu g/m^3$ (0.6 ppb)の濃度で存在している(WMO, 1994)。年間の生産率が約 3.5×10^6 トンのとき、大気寿命を 2 年程度とすれば、定常状態の混合比 1.2 $\mu g/m^3$ (0.6 ppb)が維持されると算出されている(WMO, 1994)。全ての発生源からの塩化メチルの世界の総年間放出推定量は約 5×10^6 トンである(Rasmussen et al., 1980; Logan et al., 1981; Edwards et al., 1982b; Dowdell et al., 1994; WMO, 1994; Fabian et al., 1996)。ATSDR (1998)によると、全ての発生源からの総放出量は、年間におよそ $3.2\sim8.2 \times 10^6$ トンに達している。

太平洋の全域では、下層の対流圏の方が上層の対流圏よりも塩化メチルの濃度は高い。

しかしながら、大陸の全域では、濃度は海抜に関係がない。したがって、海洋は塩化メチルの発生源と思われる（Geckeler & Eberhardt, 1995)。海洋で、藻類、特にプランクトン様の藻類が塩化メチル産生の大部分をもたらしていると考えられている。しかしながら、このことは十分には証明されていない。植物性プランクトンは塩化メチルを産生することが実験室での研究で明らかにされている(Tait & Moore, 1995)。もう一つの別のモデルによると、海水中での沃化メチルと塩素イオン間の交換過程の結果として塩化メチルが形成されるという(Isidorov, 1990)。海洋発生源からの塩化メチルの世界の年間放出推定量は $1\sim8 \times 10^6$ トンの範囲にある(Watson et al., 1980; Singh et al., 1983; Isidorov, 1990)。

陸生生物も塩化メチルを産生する。塩化メチル産生原因になると信じられているメチルトランスフェラーゼの活性が数種の草本生物で観察されている(Saini, 1995)。Harper ら(1988) により、34 種の真菌も塩化メチルを生合成ことが知られている。

バイオマス燃焼による塩化メチルの世界の年間放出推定量は $0.4\sim1.8 \times 10^6$ トンの範囲にある(Watson et al., 1980; Andreae, 1991, 1993; Lobert et al., 1991; Rudolph et al., 1994, 1995)。バイオマス燃焼によって放出された塩化メチルの大部分は、熱帯地方の森林火災が起源になっている(Andreae et al., 1994)。暖帯と寒帯のバイオマス火災による塩化メチルの世界の放出推定量は、年間に 0.012×10^6 トンと算出されている(Laursen et al., 1992)。バイオマスの低い密集度、効率の悪い燃焼、高い塩素含量が塩化メチル形成を促している(Reinhardt & Ward, 1995)。

5. 環境中の移動・分布・変換

環境へ排出された塩化メチルの大部分は大気へ放出されるであろう。対流圏における塩化メチルの主なシンク（吸収源）はヒドロキシル・ラジカルとの化学反応である(ASTDR, 1990; Graedel & Keene, 1995; Fabian et al., 1996)。この反応の速度定数は、25℃でおよそ 4.3×10^{-14} cm^3 $molecule^{-1}s^{-1}$ である(NASA, 1981; Atkinson, 1985)。大気寿命推定値は1~3 年に及んでいる(Atkinson, 1985; BUA, 1986; Warneck, 1988; ATSDR, 1990; WMO, 1990, 1994; Fabian et al., 1996; Houghton et al., 1996)。地表沈着、レインアウト（雲内での捕捉)、ウォッシュアウト（雨水による捕捉）は塩化メチルの場合には重要でないシン

ク（吸収源）である(Graedel & Keene, 1995)。

成層圏へ達する塩化メチルの推定量はかなり変動している。Borchers ら（1994)は、塩化メチルが成層圏塩素濃度増大に関わりが深いと主張している。Crutzen および Gidel (1983)は、塩化メチルの成層圏への流量が年間に約 2 × 10^6 トン、或いは成層圏への年間総塩素流入量の 20~25%であると推定した。Fabian ら（1996）によれば、放散された塩化メチル量の一部分のみ（10%未満）が成層圏へ達するという。Edwards ら（1982b)は、放出された塩化メチルの約 6%（年間 0.3 × 10^6 トンに相当する）が成層圏へ達すると主張している。Graedel および Crutzen（1993)や Graedel および Keene（1995）に基づくと、わずかに 0.8%（年間に 0.03 × 10^6 トンの塩素に相当する）が成層圏へ達すると推定されている。対流圏塩化メチルの全球的な収支を図 1 に示す。

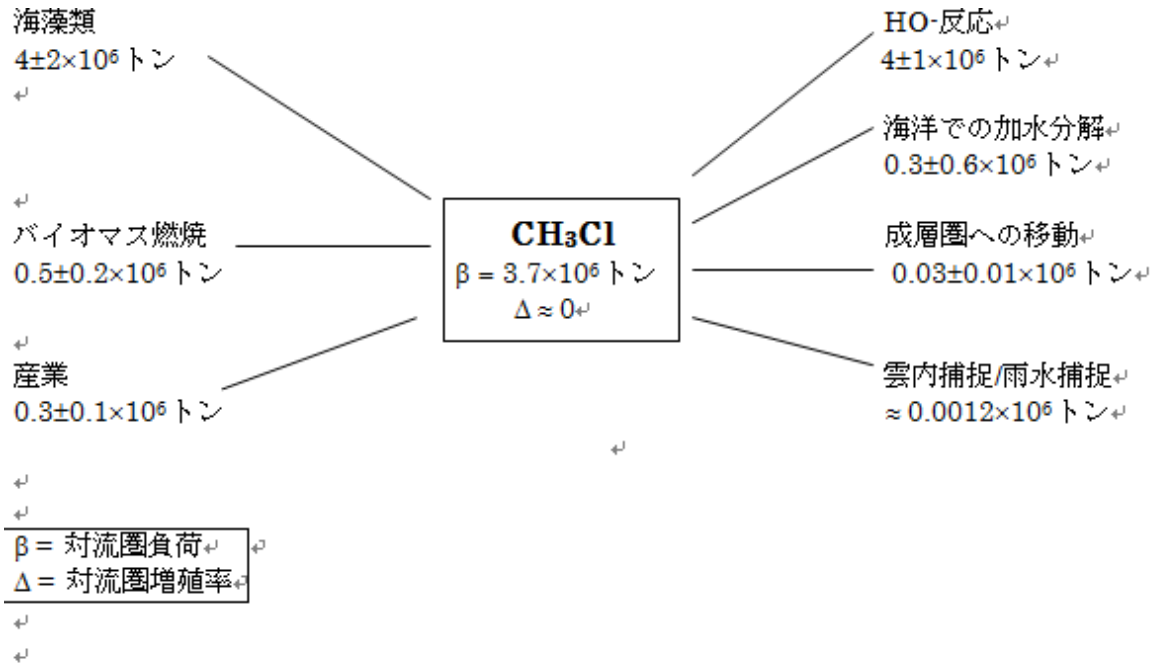

図 1　対流圏塩化メチルの全球的な収支（年間の塩素トン数として）。
収支は対流圏中の平均塩化メチル濃度が 1.3 μg/m^3 (0.62 ppb)、大気寿命が 1.5 年、対流圏負荷が年間約 3.7 × 10^6 トンに基づいている（“Graedel & Keene, 1995” を改作）。

オゾン層による 290 nm よりも短い波長の紫外線放射を吸収する能力が、対流圏での直接光分解を除外する。それは塩化メチルが 290 nm 以上の放射線を吸収しないためである(BUA, 1986)。成層圏では、光解離がヒドロキシル・ラジカルとの反応にほぼ等しい速度で起るであろう(Robbins, 1976)。生成される塩素ラジカルがオゾン層破壊の原因になる。塩化メチルは 185 nm で光化学的に分解することが明らかにされている。気相における光酸化生成物は、二酸化炭素、一酸化炭素、ギ酸、塩化ホルミル、水蒸気、塩化水素であった(Gürtler & Kleinermanns, 1994)。

塩化メチルの成層圏の定常状態でのオゾン破壊係数 ODP は、CFC-11(ODP = 1)の 100 分の 2 であると測定されている (Solomon et al., 1992; WMO, 1994; Fabian et al., 1996)。
成層圏へ到達する塩化メチルの推定量と、その結果としてのオゾン層破壊度は相当にばらついている。しかし、世界気象機関 WMO (1994)によって提示されている数値から推定して、塩化メチルは総等価有効成層圏塩素量(3.3 ppb)のおよそ 15%(0.5 ppb)に寄与している。「等価有効成層圏塩素量 equivalent effective stratospheric chlorine」という用語は成層圏の塩素量と臭素量(α^1= 40)の両方を含めており、オゾン層破壊に関係する各化合物の解離速度も考慮に入れている。

0.0053 W/m^2 ppb の放射強制力値が塩化メチルの場合に測定されている。この値は CFC-11 の強制力の約 2%であり、 1 分子当たりで二酸化炭素の強制力の約 300 倍である(Grossman et al., 1994)。Houghton ら (1996)は塩化メチルに対して、放射強制力値 0 W/m^2 を与えている。地球温暖化指数 global warming potential (GWP)は二酸化炭素(GWP = 1)に比較して、20 年のタイムスケールでは約 25 であると計算されている(Grossman et al., 1994)。

大気中塩化メチルの最近の濃度はおよそ 1.2 μg/m^3 (0.6 ppb)と比較的低いので、このガスの大量放出が起らなければ、温室効果に対する寄与は問題にはならないであろう(Grossman et al., 1994)。塩化メチルの気候強制力への寄与は極微であると WMO (1994)も見なしている。

塩化メチルの比較的低い反応性と放散される量が低いために、塩化メチルが光化学的大気汚染の原因になることはほとんど起らない。塩化メチルの光化学オゾン生成指数 photochemical ozone creation potential (POCP)はエチレン(POCP = 100)に比較して、3.5(5 日間の総オゾン生成)であると測定されている(Derwent et al., 1996)。

低層の大気中にある反応性塩素（成層圏にあるクロロフルオロカーボンに由来する塩素とは区別されて）は、降水酸性度、金属・合金の腐食、植物葉の部分的変色斑点、海洋境界層の化学的性質を考慮する際に重要であると予想される。対流圏の反応性塩素の負荷は、およそ 8.3×10^6 トンの塩素量であり、塩化メチル(~45%)とトリクロロエタン(~25%)が主体になっている(Graedel & Keene, 1995)。

塩化メチルが水圏へ放出されると、主に揮発により消失するであろう。揮発による半減期はモデル河川で 2.1 時間と算出されている(Lyman et al., 1982)。池と湖における塩化メチルの揮発による半減期が、EXAMS モデルを用いてそれぞれ 25 時間と 18 日間と推定されている(ATSDR, 1990)。オクタノール/水分配係数 log K_{ow}(0.91)が低いことは、底質での濃縮傾向はないことを示している。

加水分解による塩化メチルの変換は、酸性および中性条件下ではおそらく無視できる。アルカリ性の条件下では、緩慢な加水分解が起こり、変換産物としてメタノールを生成させる(Simon, 1989)。加水分解による半減期は、20~25 °C で 31 日間(pH 11)から 2.5 年間（pH は示されていない）にも及ぶ(Zafiriou, 1975; Mabey & Mill, 1976, 1978; Simon, 1989)。海水中での塩化メチルの加水分解による半減期は温度(0~30°C)によって、0.5 から 77 年間と変動する(Elliott & Rowland, 1995)。水中での塩化メチルの光化学的変換は無視できるほどであることを試験室データが明らかにしている(Mabey & Mill, 1976)。

塩化メチルは標準化「クローズドボトル試験 closed bottle test」で容易に生分解されなかった(MITI, 1992)。しかしながら、数種の単離された菌株が塩化メチルを好気的条件下(Stirling & Dalton, 1979; Hartmans et al., 1986; Bartnicki & Castro, 1994; Chang & Alvarez-Cohen, 1996)および嫌気的条件下(Traunecker et al., 1991; Braus- Stromeyer et al., 1993; Dolfing et al., 1993; Leisinger & Braus-Stromeyer, 1995)で分化させることが示されている。嫌気的生分解に有利な条件下で得られた試験室データに基づき、地下水中の塩化メチルの嫌気的生分解として 11 日未満の半減期が推定されていた(Wood et al., 1985)。

塩化メチルの非常に低いオクタノール/水分配係数 log K_{ow}(0.91)は土壌への吸着傾向はないことを示している(Lyman et al., 1982)。物理・化学的データに基づき、吸収係数 K_{oc} は 5 と算出さ

れている(ATSDR, 1990)。非常に高い蒸気圧と低い土壌への吸着性から、土壌表面近くに存在する塩化メチルは揮発によって迅速に消失されることが推測される(ATSDR, 1990; HSDB, 1996)。土壌への吸収は予想されていないので、深層の土壌に存在する塩化メチルが、表層への拡散と揮発ばかりでなく、ある程度は地下水へ浸出する可能性もある(ATSDR, 1990; HSDB, 1996)。地下水中では、塩化メチルは極めて緩慢に生分解または加水分解すると推定されている(ATSDR, 1990; HSDB, 1996)。地下 1 m の深さからの塩化メチルの累積揮発消失は、砂質土と粘土質の場合に、1 年間にそれぞれ少なくとも 70% と 22%であると算出されている(Jury et al., 1990)。

生物濃縮に関する実証研究はなされていない。しかし、低いオクタノール/水分配係数 log K_{ow} に基づくと、生物相での蓄積はわずかなものと予想されよう。オクタノール/水分配係数 log K_{ow} に基づいて、生物濃縮係数として 2.9 が算出されている (ATSDR, 1990)。

6. 環境中濃度およびヒトの暴露量

6.1 環境中濃度

対流圏における塩化メチルのバックグラウンド濃度はおよそ 1.2 μg/m^3 (0.6 ppb)で、約 1.0~1.4 μg/m^3（0.5~0.7 ppb）の範囲にある(Cox et al., 1976; Cronn et al., 1976, 1977; Pierotti & Rasmussen, 1976; Singh et al., 1977, 1979, 1983; Graedel, 1978; Khalil & Rasmussen, 1981, 1993; Guicherit & Schulting, 1985; Gregory et al., 1986; Warneck, 1988; Rudolph et al., 1992; Singh et al., 1992; Atlas et al., 1993; WMO, 1994; Graedel & Keene, 1995; Fabian et al., 1996)。成層圏では、塩化メチルの濃度は高度上昇につれて低下する。1992 年 3 月に北極成層圏での濃度は、高度 11~22 km で 0.60~0.082 μg/m^3 (0.29~0.04 ppb)の範囲にあった(von Clarmann et al., 1995)。1985 年 5 月に北緯 26~30 度の地点で、Zander ら (1992)は、塩化メチルの濃度が高度 12~22 km で 0.12~0.050 μg/m^3 (0.058~0.024 ppb)の範囲にあるのを見出した。熱帯域の対流圏界面近く（北緯 23.8~25.3 度、高度 15~17 km）で、1992 年の 1~3 月の間の平均塩化メチル濃度が 1.1 μg/m^3 (0.531 ppb)であると測定されていた(Schauffler et al., 1993)。

特に米国で大気中の塩化メチル濃度の多くの測定が行われている。米国における農村・辺鄙な地域の大気中塩化メチルの平均または中央値の濃度は、約 1.0~2.7 μg/m^3 (0.5~1.3 ppb)で、大多

数の値が 2.1 μg/m³ (1.0 ppb)未満であった；測定された最大濃度は 4.3 μg/m³ であった (2.1 ppb) (Grimsrud & Rasmussen, 1975; Robinson et al., 1977; Singh et al., 1977, 1981b; Brodzinsky & Singh, 1983; Rasmussen & Khalil, 1983; Shah & Singh, 1988)。アメリカ合衆国の都市・郊外地区から得たサンプルでは、平均・中央値の濃度は 0.27~6.2 μg/m³ (0.13~3.0 ppb)の範囲にあり、大多数の値が 1.0~2.3 μg/m³ (0.5~1.1 ppb)の範囲にあった；認められた最高濃度は 25.0 μg/m³ (12.1 ppb)であった(Singh et al., 1977, 1979, 1981a, 1982, 1992; Brodzinsky & Singh, 1983; Edgerton et al., 1984; Shah & Singh, 1988; Rice et al., 1990; US EPA, 1991a, 1991b; Evans et al., 1992; Kelly et al., 1994; Spicer et al., 1996)。日本の 3 都市における塩化メチル濃度は 4.5~35 μg/m³ (2.2~17 ppb)の範囲であった(Furutani, 1979)。オランダのデルフトとポルトガルのリスボンでは、濃度がそれぞれ 6.2 μg/m³ (3.0 ppb) (Guicherit & Schulting, 1985)と 4.5 μg/m³ (2.2 ppb) (Singh et al., 1979)であった。

これらのデータから、塩化メチル濃度は農村・辺鄙な地域よりも都市・郊外地区の大気の方が僅かに高いようにみえる。しかし、直接的な比較は困難である。何故ならば、都市・郊外地区のサンプルはおそらく地表面でしばしば採取されたのに対し、農村・辺鄙な地域の測定はしばしばより高地でなされたからである。

塩化メチルは水中、土壌中、生物相でもたまに検出されている。飲料水中の塩化メチルの測定に関する少数の研究が確認され、そのほとんどがアメリカ合衆国とカナダで行われたものであった(Abrams et al., 1975; Coleman et al., 1976; Burmaster, 1982; Mariich et al., 1982; Otson et al., 1982; Otson, 1987)。ある一箇所の飲料水用の井戸で、最高濃度 44 μg/L が測定された (Burmaster, 1982)。

米国の地下水測定で、塩化メチル濃度は非検出濃度から最高 100 μg/L（ある化学工業のかつての廃棄物投棄場で認められたものである）までの範囲に及んでいた(Page, 1981; Burmaster, 1982; Sabele & Clark, 1984; Lesage et al., 1990; Plumb, 1991; Rosenfeld & Plumb, 1991)。1991 年に 479 箇所の廃棄物投棄場の内の 20 箇所で、地下水中に本物質が検出された(Plumb, 1991)。

北米の表層水サンプルで、濃度は非検出濃度から最高 224 μg/L（最高値は 1970 年代の米国の

ニュージャージー州で報告されたもの）までの範囲に及んでいた(Page, 1981; Otson et al., 1982; Great Lakes Water Quality Board, 1983; Granstrom et al., 1984; Staples et al., 1985; Otson, 1987)。見つかった唯一のヨーロッパの調査(Hendriks & Stouten, 1993)には、ライン河での最高濃度 12 μg/L が報告されていた。表層近くで採取された海水サンプルでは、塩化メチルは 0.01~0.05 μg/L の濃度範囲に大部分が認められた (Lovelock, 1975; Pearson & McConnell, 1975; NAS, 1978; Singh et al., 1979, 1983; Edwards et al, 1982b)。しかし、もっと高い濃度の 1.2 μg/L がアメリカ合衆国のカリフォルニア州沿岸近くでの測定値で報告されていた(Singh et al., 1979)。

塩化メチルは米国における 34 の廃棄物投棄場の土壌と 13 の廃棄物投棄場の堆積物で検出され(HazDat, 1998)ており、そして米国環境保護庁の STORET データベースの 345 のサンプリング・ステーションのうち、1 ステーションでは 5 μg/kg 未満の濃度で検出された(Staples et al., 1985)。塩化メチルはブラジルのサンパウロにある電子工場用地の土壌でも検出された(Gomes et al., 1994)。底質中の塩化メチル濃度に関するデータは見当たらなかった。米国環境保護庁の STORET データベースによれば、分析した魚類と海産食品の 1%で塩化メチルが検出された(Staples et al., 1985)。

6.2 ヒトの暴露量

6.1 節で示されているデータから、ヒトが外気中の塩化メチルに暴露されていることが示唆される。バックグラウンド濃度はおよそ 1.2 μg/m^3 (0.6 ppb)である。都市部において、平均と中央値の濃度は一般にやや高いようであり、1.0~2.3 μg/m^3 (0.5~1.1 ppb)の値となっている。しかし、個々の測定値ははるかにもっと高いかもしれない。文献に見られた最高値は 35 μg/m^3 (17 ppb)であった。

職場濃度が 4 箇所の米国の化学工場で測定された(NIOSH, 1980)。その工場の 3 箇所は塩化メチルを製造していた。3 工場における従業員の 8 時間の時間荷重平均は、それぞれ 18.4~25.6 mg/m^3 (8.9~12.4 ppm)、<0.4 ~15.5 mg/m^3 (<0.2~7.5 ppm)、<0.2~26.2 mg/m^3 (<0.1~12.7 ppm)であった。発泡スチロールの製造で発泡剤として塩化メチルが使用されていた第 4 の工場の場合、従業員の暴露は 6.2~44.2 mg/m^3 (3.0~21.4 ppm)の範囲に及んでいた。ドイツの塩化メチル製造

工場で、従業員の空気中塩化メチル暴露の 8 時間時間荷重平均は 62~186 mg/m^3 (30~90 ppm)の範囲であった (van Doorn et al., 1980)。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態･代謝の比較

ヒトの場合、塩化メチルの最も重要な暴露経路は気道を介するものである。塩化メチルの体内毒性動態データは吸入に関するものだけを取り上げており、他の投与経路についての関連情報は文献に見当たらなかった。

7.1 吸収

実験動物と同様にヒトの場合でも、塩化メチルは吸入後に肺を介して容易に吸収される(Andersen et al., 1980; Stewart et al., 1980; Landry et al., 1983; Nolan et al., 1985; Löf et al., 2000)。塩化メチル濃度の 21 または 103 mg/m^3 (10 or 50 ppm)に 6 時間、或いは 21 mg/m^3 (10 ppm)に 2 時間暴露されたボランティアで、最初の暴露 1 時間に定常状態に到達した(Nolan et al., 1985; Löf et al., 2000)。また、ラットでは、取り込みと排泄の平衡状態が 1 時間以内に得られた(Landry et al., 1983)。

7.2 分布

^{14}C 標識した塩化メチルをラットに吸入によって暴露させると、放射能は大部分が肝、腎、精巣に、そして少量が脳と肺に見出された(Redford-Ellis & Gowenlock, 1971; Kornbrust et al., 1982; Landry et al., 1983)。ただし，その残余は塩化メチルのホルムアルデヒドとギ酸への代謝と、それに続く 1 －炭素同化経路を介した放射標識炭素原子の組織構成高分子への取り込みの結果であると考えられた(Kornbrust & Bus, 1982; Kornbrust et al., 1982)。塩化メチルは高分子、特にタンパク質にも結合し、おそらく DNA にもごく限られた程度で結合する可能性がある(Kornbrust et al., 1982; Vaughan et al., 1993)。

7.3 代謝・排泄

動物と同様にヒトの場合でも、塩化メチルは主にグルタチオンとの抱合によって代謝される。*S*-メチルグルタチオンはそれからさらに *S*-メチルシステインとメタンチオールに代謝される(Redford-Ellis & Gowenlock, 1971; Bus, 1982; Landry et al., 1983)。より少ない程度であるが、塩化メチルはラットの肝臓ではチトクロム P-450 を介し、ミクロソーム系でも代謝され、ホルムアルデヒドとギ酸が形成される(Kornbrust & Bus, 1983)。ホルムアルデヒドとギ酸はグルタチオン経路を介しても形成される(Kornbrust & Bus, 1983)。

雄の B6C3F1 マウスによる塩化メチルの吸入試験で、肝、腎、脳のグルタチオンを塩化メチル濃度依存性に枯渇させた。グルタチオン枯渇は肝で最も著明であり、206 mg/m^3 (100 ppm)の濃度に 6 時間吸入暴露するとグルタチオンのレベルを 45%減少させ、5,160 mg/m^3 (2,500 ppm)での暴露ではグルタチオン含量を対照レベルの 2%に低下させた(Kornbrust & Bus, 1984)。

塩化メチルの代謝物が尿と呼気中に排出される。*S*-メチルシステインが職業性に暴露されたヒト、およびラットの尿に確認され(van Doorn et al., 1980; Landry et al., 1983)、そしてギ酸がラットの尿に見出されている(Kornbrust & Bus, 1983)。さらに、二酸化炭素が塩化メチルの主要な最終代謝物であることが明らかにされており、塩化メチルに 6 時間暴露させたラットから回収された放射標識物のほぼ 50%を占めていた(Kornbrust & Bus, 1983)。ボランティアでの試験で見られたように、塩化メチルは肺を経て代謝を受けない状態でも排出される(Stewart et al., 1980; Nolan et al., 1985; Löf et al., 2000)。

塩化メチルの哺乳類における有望な代謝経路を図 2 に示す。

7.4 遺伝的多型並びに性、系、器官及び種の違い

ボランティアにおけるいくつかの試験で、呼気と血液中の塩化メチル濃度や排泄された尿中の代謝物には個人間の大きな違いが認められている(Stewart et al., 1980; van Doorn et al., 1980; Putz-Anderson et al., 1981a; Nolan et al., 1985; Löf et al., 2000)。

ヒトにおける塩化メチルの取り込みと排出の個人間の大きな違いに対する一つの説明は、酵素 GSTT1 が存在するか存在しないかである(Coles & Ketterer, 1990)。GSTT1 遺伝子の存在

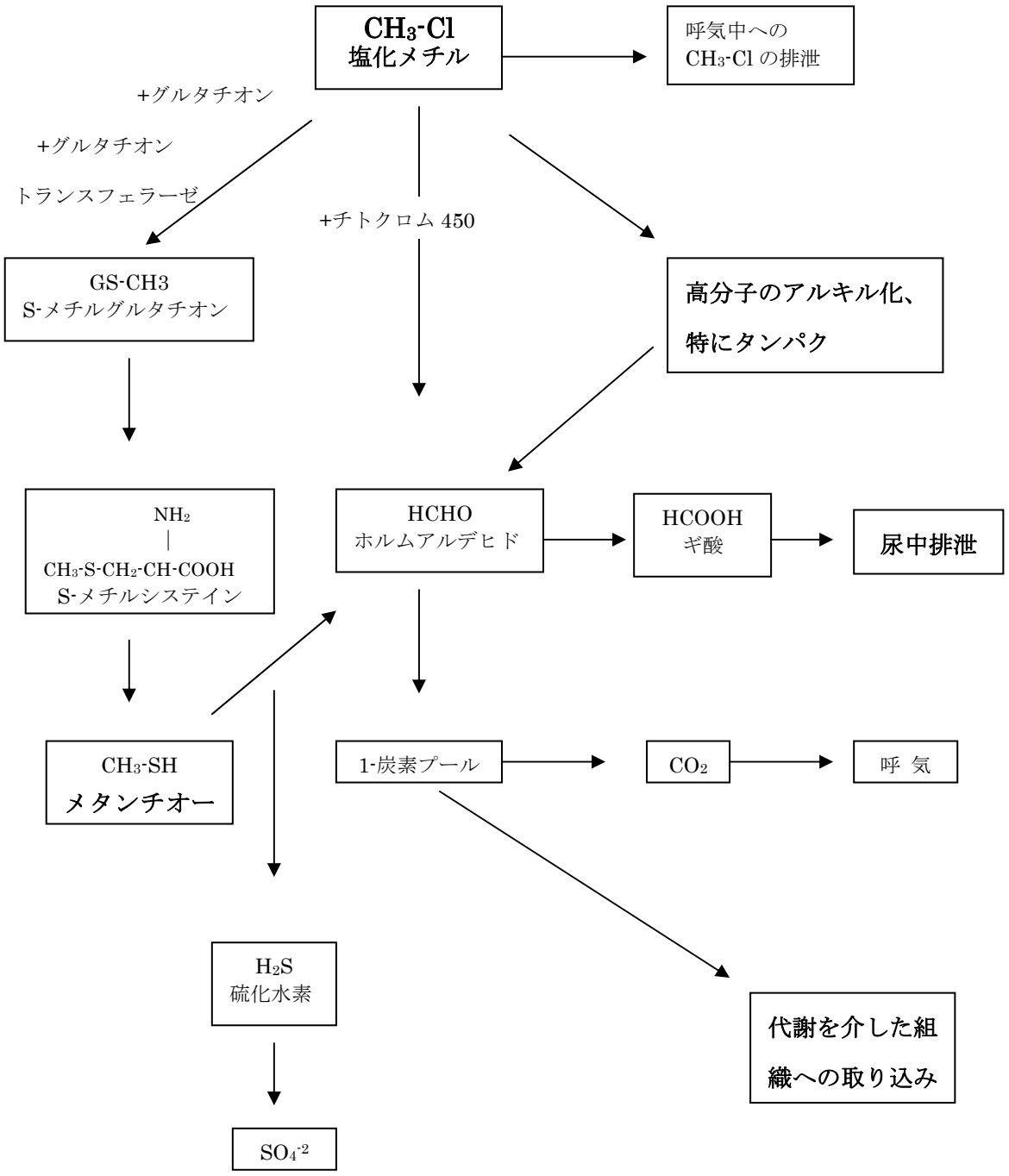

図 2　塩化メチルの代謝経路（“Bus, 1982”を若干改変）

(GSTT1+)はグルタチオンと塩化メチルの抱合を引き起こし、遺伝子の不在(GSTT1-)は無抱合の原因となる(Pemble et al., 1994)。

あるドイツ人集団の血液サンプルの約 60%が塩化メチルの有意な代謝排出を示したのに、40%の血液サンプルでは示されなかった(Peter et al., 1989)。あるスウェーデン人の集団で、Warholm ら(1994)は、塩化メチル投与による赤血球グルタチオントランスフェラーゼ活性の個人間の大きな変動、すなわち、43%の被験者は高活性、46%が中等度の活性、11%は活性を欠いているのを見出した。Nelson ら(1995)は欠損遺伝子型(GSTT1-)の発生率の人種的違いを地図で表し、中国人の間に最も高い発生率(64%)、次いで韓国人(60%)、アフリカ系アメリカ人(22%)、白人(20%)の順となり、メキシコ系アメリカ人の間では最も低い(10%)ことを見出した。Warholm ら(1994)は、GSTT1 多型がヒトで 3 つの表現型、すなわち、非抱合者 non-conjugators (NC)、低抱合者 low conjugators (LC)、高抱合者 high conjugators (HC)の原因になっていると結論した。Their ら (1998)はヒトの 3 種の表現型と実験動物を含めた比較を行い、塩化メチルに対する GSTT1 活性は、ヒト赤血球（HC、LC、NC の 3 型）と実験動物の肝・腎の細胞質で比較すると次の順序で低下することを明らかにした：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・ゴールデン）> NC。動物では、塩化メチルに対する GSTT1 活性は肝細胞質の方が腎細胞質の場合よりも 2~7 倍高かった(Thier et al., 1998)。

ヒトの GSTT1 多型は、GSTT1 活性の表現型で解析されたボランティアでの塩化メチルによる体内毒性動態の研究で示された(Löf et al., 2000)。GSTT1 活性が十分な抱合者(HC)は、塩化メチルの呼吸を介した正味摂取（呼吸を介した正味摂取は暴露の間の吸気と呼気中の塩化メチル量の差に等しい）が最大であるが、GSTT1 活性がない被験者(NC)は呼吸を介した正味摂取が少ないということがわかった。暴露の終わりには、GSTT1 活性が高い(HC)および中間型(LC)のボランティアの方が GSTT1 活性のない(NC) ボランティアよりも、血液中の塩化メチル濃度が迅速に低下した。NC の場合の曲線下面積は HC と LC の場合の曲線下面積よりも大きく、LC の場合の曲線下面積は HC の場合の曲線下面積よりも大きかった。さらに、代謝による塩化メチルのクリアランスは HC の場合が高く、NC の被験者ではゼロに近かった。

Dekant ら(1995)らによる研究で、チトクロム P-450 2E1 (CYP2E1)による塩化メチルの性、系統、および種に特異的な生物学的活性化がラットとマウスの肝および腎で見られた。腎のミクロ

ソームでは、塩化メチルの酸化率は雌マウスよりも雄マウスで有意に高く、またマウスよりもラットの方が高かった。腎ミクロソームにおける酸化速度は、CD-1 マウスと NMRI マウスの方が、C3H/He マウスと C57BL/6J マウスよりも速いことも認められた。他の種族—ラット、マウス、ウシ、ブタ、ヒツジ、アカゲザル—の赤血球では、塩化メチルの変換は赤血球の細胞質で見られなかった(Peter et al., 1989)。

8. 実験動物および in vitro（試験管内）試験系への影響

8.1 単回暴露

B6C3F1 マウスにおいて、吸入 6 時間による塩化メチルの LC_{50} は雄で 4,644 mg/m^3 (2,250 ppm)、雌で 17,544 mg/m^3 (8,500 ppm)であると報告されていた(White et al., 1982)。致死量のデータは要約から得られていたため、それ以上の詳細内容はわからなかった。もう一つの実験シリーズで、致死性以外は臨床的急性毒性症候が報告されていなかったが、雄の B6C3F1 マウスが塩化メチルに 1,032 mg/m^3 (500 ppm)ずつ 5 濃度で、1,032~5,160 mg/m^3 (500~2,500 ppm)に暴露（全身）された(Chellman et al., 1986a)。6-時間 LC_{50} 値は 4,540 mg/m^3 (2,200 ppm)と測定された。この試験において、肝毒性、腎毒性、小脳変性はもとより致死性が、グルタチオン合成阻害剤 L-ブチオニン-*S*,*R*-スルフォキシミンで前処理すると、5,160 mg/m^3 (2,500 ppm)に 6 時間暴露されたマウスで防げた。この結果はグルタチオン抱合による塩化メチルの代謝は毒性を増加させることを示していた。

小型げっ歯類での単回暴露吸入毒性試験があるが、それらは非常に古く（1950 年以前に公表）、現在の基準に適合していない。したがって、この塩化メチル評価には含まれていない。いずれにせよ、それらの結果はここに報告されている結果と同様である。

他の投与経路による塩化メチルの単回暴露試験は文献に見当たらなかった。

結論として、,少ないデータに基づくと、雄のマウスにおける急性吸入毒性は 4,128 mg/m^3 (2,000 ppm)以上の LC_{50} 値であって、かなり低いように思える。マウスで塩化メチルに対する感受性の性差が明らかにされていた。

8.2 刺激作用および感作

刺激作用または感作に関するデータは入手できなかった。

8.3 短期暴露

塩化メチルに対する毒性反応が、塩化メチル濃度 0、4,128、7,224 または 10,320 mg /m^3(0、2,000、3,500 または 5,000 ppm)を 6 時間/日×9 日間（5 日間暴露してから 2 日間休止後、さらに 4 日間暴露）吸入により暴露した Fischer 344 ラット（10 匹/性/群）、および塩化メチル濃度 0、1,032、2,064 または 4,128mg /m^3(0、500、1,000 または 2,000 ppm)を 6 時間/日×12 日間吸入により暴露した C3H、C57BL/6 または B6C3F1 マウス（5 匹/系/性/群）で試験された(Morgan et al., 1982)。動物は最後の暴露の 18 時間後、または動物が瀕死状態にあればその日の暴露後早急に屠殺された。臨床的な観察と、ラット・マウスでは脳、肝、腎、副腎についての、ラットでは精巣・精巣上体についての組織病理学的検討結果が報告されていた。強い中毒作用の結果、2 種の最高投与群の数匹のラットは死の直前に屠殺された（雌 6 匹、雄 5 匹：10,320 mg/m^3 [5,000 ppm]；雌 2 匹：7,224 mg/m^3 [3,500 ppm])。動物での影響が暴露計画を満たして見られたのか、または中断して見られたのかについての情報は与えられていなかった。

臨床的に、特に高用量群では、ラットは暴露によって重篤な影響を受け、前肢の協調性機能の喪失、後肢の麻痺、痙攣発作、会陰部の尿汚染、下痢のような症状が記録されていた。腎では、近位尿細管の濃度に関係した変性と壊死が見られた（最低影響濃度 LOAEL は、[雄] = 4,128 mg/m^3 [2,000 ppm]；LOAEL [雌] = 7,224 mg/m^3 [3,500 ppm])。精細管の精巣変性(LOAEL = 4,128 mg/m^3 [2,000 ppm])と副腎脂肪変性(LOAEL [雄と雌] = 7,224 mg/m^3 [3,500 ppm])も濃度に関係していた。ほとんどの動物は、細胞質の好塩基球増多 basophilia の正常域喪失と可変的な変性を含むごくわずかな肝細胞性反応を示した。10,320 mg/m^3 (5,000 ppm)群のラットは小脳の顆粒層の変性を示した。

最高用量群の全マウスは暴露 5 日前に死亡するか、または瀕死状態にあった。利用できる死亡データからは、系統による明らかな相違を認めることはできなかった。死亡前に、数匹の動物は

中等症~重症の運動失調を発症し、全ての雌に血尿が出た。2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)群では、雌は雄よりもはるかに過度に血尿が出た。ラットの場合と同じタイプの小脳変性が、雌の C57BL/6 マウスのみに 2,064 と 4,128 mg/m^3 (1,000 と 2,000 ppm)の濃度レベルで見られた。他の 2 系統のマウスは脳の病変を発症しなかった。これに対して、3 系統マウスの全てに、4,128 mg/m^3 (2,000 ppm)では腎の変性が見られ、2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)では好塩基性腎尿細管が観察された。肝細胞の壊死は、雄の C57BL/6 および B6C3F1 マウスでの 4,128 mg/m^3 (2,000 ppm)群に限られていた。肝細胞の変性は、雌雄の C57BL/6 マウスの低用量群、主に 1,032 および 2,064 mg/m^3 (500 and 1,000 ppm)群で見られた。低用量群における肝障害は軽度とみなされ、例えば、種々の度合のグリコーゲン枯渇と細胞質の空胞化よりなっていた。

塩化メチル誘起毒性における種及び性による差異を浮き彫りにしているこれらの試験から、ラットの LOAEL として 4,128 mg/m^3 (2,000 ppm)が精巣、精巣上体、腎臓の所見およびある程度は肝細胞の所見からも導かれ、そしてマウスの LOAEL として 1,032 mg/m^3 (500 ppm)が肝細胞に対する影響から導かれていた。無影響濃度は雌雄の何れに対しても得られていなかった。

塩化メチル誘起小脳病変の微細構造は、マウスとラットについては Morgan ら(1982)により、モルモット（8.4 節に報告されている）については von Kolkmann および Volk (1975)により観察されていたが、さらに雌の C57BL/6 マウスが Jiang ら(1985)により詳しく調べられていた。マウスは塩化メチル濃度 3,096 mg/m^3 (0、1,500 ppm)に 6 時間/日×5 日/週×2 週間暴露された。全ての投与マウスで、様々な重篤度の壊死的変化が小脳顆粒細胞層で観察された。顆粒細胞の病変は、散在顆粒細胞の核と細胞質の凝縮、および顆粒細胞の核周囲部の液浸腫脹と崩壊状態を特徴としていた。満足とは言えない臨床観察報告によると、運動協調性における神経性の欠損症が見られていた。腎臓異常はほとんど認められなかったので、小脳変性は腎病変に伴うものではなかった。

神経毒性と塩化メチル暴露（連続的対断続的）の関係を調べるように主に計画された試験で、Landry ら (1985)は雌の C57BL/6 マウスを 11 日間、連続的に（22.5 時間/日）31、103、206、310、413 mg/m^3 (15、50、100、150、200 ppm)の濃度に、または断続的に（5.5 時間/日）310、826、1651、3302、4954 mg/m^3 (150、400、800、1,600、2,400 ppm)の濃度に暴露した。神経毒性と連続･断続暴露の間に定量的関係は認められなかった。臨床観察に対する最低影響濃度は、

ずっと以前に Dunn および Smith (1947)により報告されたもの、またその後に von Kolkmann および Volk (1975)、Morgan ら(1982)、Jiang ら(1985)により報告されたものにおおむね近く、連続暴露の場合は 206 mg/m^3 (100 ppm)で、断続暴露の場合には 3,302 mg/m^3 (1,600 ppm)であった。小脳の病変は連続暴露と断続暴露で、それぞれ 206 と 826 mg/m^3 (100 と 400 ppm)濃度で記録されていた。胸腺の相対的並びに絶対的重量の統計的に有意な減少が、31、103、310 mg/m^3 (15、50、150 ppm)暴露濃度（連続暴露）、および 3,302 と 4,954 mg/m^3 (1,600 と 2,400 ppm) 暴露濃度（断続暴露）で認められていた。濃度 31 mg/m^3 (15 ppm)での胸腺重量の減少は、この濃度が LOAEL であることを示すが、長期試験で胸腺または胸腺機能に対する塩化メチルの影響がないことは、この濃度での重量減少が不確かな有意性であることを示している。結果に基づき、断続暴露の場合は LOAEL が 826 mg/m^3 (400 ppm)であり、連続暴露では 206 mg/m^3 (100 ppm)であると結論することができる。

特に精子に対して塩化メチル毒性における炎症の役割を評価するために Chellman ら (1986b)は、ロイコトリエンとプロスタグランジン合成の阻害剤である抗炎症剤 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)の使用・非使用条件下で、雄の Fischer 344 ラットを濃度 0、10,320 mg/m^3 (0、5,000 ppm)の塩化メチルに 6 時間/日×5 日間暴露した。塩化メチルのみの暴露で誘起された病変は、精巣上体の精子肉芽腫、小脳顆粒細胞の変性、腎臓近位尿細管の壊死、肝細胞の混濁腫脹、副腎束状帯の外側領域での細胞原形質空胞化であった。BW755C が塩化メチルと同時に投与されると、これらの影響は実質的に見られなかったので、炎症反応であることを強く示唆した。

雄マウスにおける塩化メチル誘起腎腫瘍が代謝中間体のホルムアルデヒドによって惹起されるのか否かについての問題が、Jäger ら(1988)により調べられていた。Fischer 344 ラットと B6C3F1 マウス（両性、5 匹/群）が塩化メチル濃度 0 または 2,064 mg/m^3 (0 または 1,000 ppm)に 6 日間暴露されてから、DNA の損傷（架橋や一本鎖切断）、グルタチオントランスフェラーゼ(GST)活性、ホルムアルデヒドデヒドロゲナーゼ(FDH)活性が測定された。雄マウスにおける腫瘍形成は、FDH に関する酵素的変換での明白な生化学的性差に基づくものではないことがわかった。特徴的なホルムアルデヒド誘起遺伝子損傷はないので、代謝により形成されるホルムアルデヒドが作用能のある発癌物質である可能性もない。しかし、マウスとラットの間の有意な性差—マウスは特に腎臓で GST 活性がより高いために塩化メチル投与に対し感受性がより大きいように思える

—を度外視できなかった。Jäger ら(1988)により示唆されているように、例えば、グルタチオン抱合経路によって引き起こされる毒性が、形成される代謝物によるのか、またはグルタチオン枯渇によるのかは明らかにされていなかった。

結論として、短期暴露による標的器官はラットとマウスで神経系であり、機能障害と小脳変性を伴っている。マウスでの LOAEL は、連続暴露と断続暴露でそれぞれ 206 と 826 mg/m^3 (100 と 400 ppm)である。より高濃度の暴露は、マウスで腎と肝に、ラットでは精巣、精巣上体、腎で毒性を示していた。マウスの LOAEL として 1,032 mg/m^3 (500 ppm)が肝毒性データから導かれていた。濃度 31 mg/m^3 (15 ppm)に暴露されたマウスにおける胸腺重量の減少は、組織病理学的変化を伴わず、90 日間試験(CIIT, 1979)や 2 年間試験(CIIT, 1981)のいずれによっても確証されなかった（8.4 節および 8.5 節でそれぞれ報告されている)。補強証拠がないため、胸腺重量減少はリスクの総合評価例とはならないであろう。

気道を介した投与による毒性データ以外に、単回暴露による毒性データは文献に見当たらなかった。

8.4 中期暴露

塩化メチル誘起神経毒性を調べるために、von Kolkmann および Volk (1975)は 19 匹のモルモットを塩化メチル 41,280 mg/m^3 (20,000 ppm ; 2 %v/v 圧力容器中）の濃度で、吸入により 61~70 日間暴露した（10 分間/日、6 回/週)。臨床的には、投与群の動物のおよそ半数で、運動失調、後肢の運動麻痺、歩行失調、頭部の失調性の動き、自発的な反応性・可動性の遅滞が観察されていた。暴露期間中に死亡した動物はいなかった。組織病理学的には、壊死が小脳皮質で顆粒細胞層に見られた。さらに、プルキンエ細胞の壊死が生じていた。極度に高い暴露濃度であることを考慮して、この試験結果は記述目的にだけ利用できる。

亜慢性毒性試験で、80 匹の Fischer 344 ラット（40 匹/性）と 80 匹の B6C3F1 マウス（40 匹/性）が、塩化メチルに吸入によって 90 日間、0、774、1,548、3,096 mg/m^3 (0、375、750、1,500 ppm)の濃度に暴露された(CIIT, 1979)。臨床観察および餌摂取量、体重、器官重量、血液検査、臨床生化学、尿検査、検眼鏡検査、肉眼的病理検査、病理組織検査のデータが記録された。

用量が 3,096 mg/m^3 (1,500 ppm)群の雌マウスは、暴露期間の終了時に体重が有意に減少していた。絶対および/または相対器官重量が、雌マウス（主に最高用量群で）では心臓、脳、脾臓、肝臓、腎臓、肺で増大し、雄マウスでは膵臓で増大した。肝細胞の細胞質空胞化が 2 種の最高用量群で起って、化合物に関連した作用と考えられた。用量 1,548 mg/m^3 (750 ppm)群で、空胞化が雌では雄の 5 倍の頻度で見られた。血液検査および臨床生化学結果で暴露と関係した変動が認められたが、対照の範囲内であったため、有意であるとは見なされなかった。さらに、塩化メチル暴露されたマウスは粘液膿性結膜炎の高い発生率を示した。しかしながら、この影響は 774 mg/m^3 (375 ppm)用量群で主として見られたので、塩化メチル暴露におそらく関連していなかった。利用できる結果は、雌マウスは雄マウスよりも塩化メチル暴露に対して感受性があることを示している。

全ての用量群の雄ラットと 2 種の最高用量群の雌ラットは、絶対体重の有意な減少を示した。ラット（雄および/または雌；主に最高用量群で）では、絶対および/または相対器官重量は、心臓、脳、精巣、卵巣、脾臓、肝臓、腎臓、膵臓、副腎で増加していた。

1979 年の米国化学工業毒性研究所 CIIT の研究（CIIT [1981]による 2 ヵ年の慢性毒性・発がん性のための予備的研究としての役割を果たした）において、腎臓、心臓、精巣に関する肉眼的病理所見や病理組織検査から、化合物に関連した病変は報告されていなかった。病理組織検査と組み合わせた器官検査での病変報告がマウスでなかったのは、かなりの高死亡率（特に最高用量群で）に起因するのであろう。最初のステップとしての病理組織検査で、最高用量群が対照群と比較された。陽性所見の場合、対照動物はその後 1,548 mg/m^3 (750 ppm) 用量群、次いで 375 ppm (774 mg/m^3) 用量群と比較された。この手順は 3,096 mg/m^3 (1,500 ppm)用量群での高い死亡率に見舞われて、偽陰性を招来する可能性があった。ラットの場合には、暴露期間中の死亡率が低かったため、同様の説明を与えることはできなかった。

8.5 長期暴露と発がん性

2 ヵ年の吸入試験において、毒性・発癌性を判定する目的で、Fischer 344 ラットと B6C3F1 マウス（120 匹/性/群）が塩化メチル濃度 0、103、464、2,064 mg/m^3 (0、50、225、1,000 ppm)

に 6 時間/日×5 日間/週暴露された(CIIT, 1981)。実験動物の計画的中間剖検は、暴露開始後の 6、12、18 および 24 ヶ月目になされた。高用量群のマウスは死亡率が高かったために、24 ヶ月目計画の屠殺は暴露の 21 または 22 ヶ月後に行われた。6 または 12 ヶ月後には、ラットは 10 匹/性/投与群が屠殺されるように計画され、そして 18 または 24 ヶ月後に、ラットは 20 と 80 匹/性/投与群がそれぞれ屠殺されるように計画されていた。マウスは 6、12、18 ヵ月後に 10 匹/性/投与群、そして 24 ヵ月（または 21、22 ヶ月）後に 90 匹/性/投与群が屠殺されるように計画されていた。体重、毒性作用の臨床症状、臨床化学分析、肉眼的病理検査、病理組織検査についてのデータが記録されていた。

暴露期間中、ラットの生存は塩化メチル暴露によって影響されなかった。しかし、マウスの生存は対照マウスと比べて 2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)用量群で低かった。高い死亡率が主に最初の 6 ヶ月間に生じ、CIIT (1981) に関しては、それは優位性のための闘争 fighting for dominance に起因するものであった。計画的屠殺以外の理由のために 2 ヵ年間試験中に死亡したラットとマウスの数が表 2 に示されている。

体重増加の総計は、2,064 mg/m^3 (1000 ppm)暴露群の雌雄ラットの暴露期間中、有意に低下していた。464 mg/m^3 (225 ppm)群の雌ラットと 2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)群の雌マウスも有意に成長率を低下させたが、これらは周期的に起っており、暴露終了時には認められなかった。相対的心臓重量が、2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)濃度のときに、雌マウスと雌雄ラットで増加していた。または、2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)暴露濃度のときに、相対的或いは絶対的器官重量の変化が、マウスとラットの腎臓、肝臓、心臓、脳で、およびラットの精巣で見られていた。Landry ら(1985)による短期暴露試験と比較すると、胸腺重量は 2 ヵ年間試験における塩化メチル暴露によって影響されなかった。

中枢神経系に対する毒性（背を丸める姿勢、震え、麻痺）の臨床観察が最高用量群のマウスで見られたが、ラットでは見られなかった。

マウスの場合、統計的に有意な肝細胞の変化 (空胞化、巨大核、巨大細胞、変性) が 2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)群の雌雄のマウスで見られた。塩化メチル 2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)に暴露された雄マウスで、肝臓の病理組織学的所見と相まって、有意に上昇した血清グルタミン酸ピルビン酸ト

ランスアミナーゼ(SGPT)値が見られた。上昇した SGPT 値が低用量群でも認められたが、病理組織学的所見とは関連していなかった。

雄マウスの 2,064 mg/m^3 (1,000 ppm) 用量群において、12 ヶ月暴露の開始に伴い、腎臓尿細管上皮の過形成、肥大、および/または巨大核の発症が統計的に有意($P > 0.05$)に増加しているのが認められた。さらに、同じ群で、腎臓腺癌（腎臓皮質腺癌および腎臓乳頭状嚢胞腺癌に指定されている腎臓腺癌を含む）と同様腎臓皮質腺腫の観察数で、暴露に関連した有意($P< 0.05$)な増大が 12~21 ヶ月間に屠殺または死亡の動物で見られた（皮質の腎臓病変の発生率は表 3 に求めてある）。皮質腺腫は 464 mg/m^3 (225 ppm)群の 2 匹の雄マウスでも見られた。この増大は統計的に有意ではなかったが、その腺腫は 2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)群で生じたのと類似していたため、塩化メチル暴露に関係があると判断された。103 mg/m^3 (50 ppm)群では、24 ヶ月で屠殺された雄マウスは対照の雄マウスに比べて、腎臓皮質小嚢腫の発生率がわずかに増大していた(6/32 対 1/20)。腎臓小嚢腫は 464 mg/m^3 (225 ppm)群でも認められた。しかし、対照群との比較による発生率の増大は雌雄何れにおいても有意ではなかった。腎臓皮質小嚢腫の発生は最高用量群の動物では報告されていなかった。小嚢腫は高暴露濃度で観察された同じ病変の変動であると思えることから、濃度依存性は確立できてないが、小嚢腫は塩化メチルに関係があると見なすべきである。

表 2　計画的屠殺以外の理由で暴露期間に死亡したげっ歯類の数

種属	死亡したげっ歯類の数							
	0 ppm		50 ppm		225 ppm		1,000 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	15	23	12	19	12	23	14	19
マウス	75	33	62	34	62	25	93	73

表 3　塩化メチルに 2 年間暴露された雄性 B6C3F1 マウスで認められた顕著な皮質性の腎臓病変（悪性および良性）の総数

腎臓病変	腎臓病変の数/剖検された動物数							
	0 ppm		50 ppm		225 ppm		1000 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
皮質、腺癌	0/120	0/120	0/118	0/100	0/117	0/123	5/120	0/109
皮質、乳頭状嚢胞、腺癌	0/120	0/120	0/118	0/100	0/117	0/123	1/120	0/109
皮質、腺腫	0/120	0/120	0/118	0/100	2/117	0/123	12/120	0/109
皮質、乳頭状嚢胞、腺腫	0/120	0/120	0/118	0/100	0/117	0/123	2/120	0/109
皮質尿細管上皮、肥大、過形成、および/または巨大核	0/120	0/120	0/118	0/100	0/117	0/123	44/120	0/109

さらに、2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)では、リンパ球減少と脾臓萎縮のみならず、精細管の変性と萎縮もまた見られた。

18 ヶ月目の屠殺時に、小脳変性（小脳顆粒層の変性と萎縮）が 2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)濃度暴露の雌雄のマウスで認められた。対照、低用量、中間用量暴露群のマウスは、小脳の顆粒層に病変がなかった。22 ヶ月目の屠殺時に、2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)群（この期間に検査された唯一の群）から、雌の 18 匹中 17 匹で類似してはいるが、もっと広範囲に及ぶ病変観察が報告された。

18 ヶ月目の屠殺時に、軽度の軸索の膨化と変性が、脊髄神経と腰髄に結合している馬尾で観察された。影響は全用量群のほとんどの処置動物で生じた（対照 : 1/5 の雄と 2/10 の雌 ; 103 mg/m^3

[50 ppm]: 4/5 の雄と 10/10 の雌; 464 mg/m³ [225 ppm]: 5/5 の雄と 5/5 の雌; 2,064 mg/m³ [1,000 ppm]: 3/7 の雄と雌はデータなし)。各暴露濃度での影響は、対照動物との比較による各用量群で有意に増大した。しかしながら、濃度－反応相関を立証できなかった。22 ヶ月目屠殺された 2,064 mg/m³ (1,000 ppm)用量群では、腰髄神経の最小限~中程度の膨化と変性が 18 匹中 13 匹の雌マウスで記録された。18 匹中 12 匹の雌が胸髄で、そして 18 匹中 6 匹の雌が頸髄で類似の病変を有していた。計画的ではない死亡が起った 2,064 mg/m³ (1,000 ppm)用量群におけるマウスの病理組織検査によって、小脳病変および腰髄神経軸索変性の高い発生率が明らかにされ、病変は 18 ヶ月目の屠殺で認められた病変に類似していた。

ラットの場合、2,064 mg/m³ (1,000 ppm)濃度での塩化メチル暴露は精巣の病変を引き起こした（両側性、$P > 0.05$、および一側性、$P > 0.05$、精細管のびまん性の変性と萎縮)。これらの病変は対照群と比較して統計的に有意であり、6 ヶ月目の屠殺時に初めて観察された。精子肉芽腫が 2,064 mg/m³ (1,000 ppm)暴露で 3 匹の雄ラットに認められた。体重増加への影響以外に統計的に有意な変化は雌ラットで見られなかった。CIIT (1981)試験で用いられた最大耐量は、雌のラットで毒性を誘起するには低過ぎたのかもしれないことをこの結果は示している。

マウスでの長期試験から得られた有意な知見は、神経系の撹乱と雄マウスにおける腫瘍と小嚢腫の誘起である。全ての暴露群における脊髄神経の軸索膨化と変性は、LOAEL が 103 mg/m³ (50 ppm)であることを示唆している。この LOAEL はリスクの総合判定の例となっている。103 mg/m³ (50 ppm)用量群における腎臓小嚢腫の観察（濃度に関連はしていないが）は、103 mg/m³ (50 ppm)の LOAEL を支持している。さらに有意な知見はラットにおける精巣の病変である。雄ラットで、精巣の病変は 2,064 mg/m³ (1,000 ppm)で起った。雌では毒性作用が報告されていなかった。

気道を介した投与による毒性データ以外に、塩化メチルへの長期暴露による毒性データの文献は見当たらなかった。

8.6 遺伝毒性と関連エンドポイント

遺伝毒性試験の概要、また詳細については、表 4 を参照のこと。以下に供した全ての試験で、

他に断らない限り、塩化メチルは吸入によって投与された。

8.6.1　in vitro（試験管内）での試験

エームス試験法を用いて、代謝活性化が有る場合も無い場合も、塩化メチルはネズミチフス菌の TA100 株(Simmon et al., 1977)とネズミチフス菌の TA1535 株(Andrews et al., 1976)で遺伝子突然変異を誘起することが示された。さらに、ネズミチフス菌における 8-アザグアニン耐性比率の濃度依存的増加が認められた(Fostel et al., 1985)。

塩化メチルが ada タンパク質によって制御されている大腸菌のアルキル化傷害に対する適応応答を誘起したことから、塩化メチルは直接作用の DNA アルキル化剤であることを示唆している(Vaughan et al., 1993)。

遺伝子突然変異比率の濃度依存的増大が示されたように､塩化メチルは TK6 ヒトリンパ芽球の in vitro（試験管内）遺伝子突然変異を引き起こした(Fostel et al., 1985)。

Fostel ら(1985)による試験で、アルカリ溶出で測定される DNA 鎖切断の増加は認められなかった。しかしながら、予想外に高い濃度が陽性結果には必要とされていたので、陽性対照（メチルメタンスルホン酸[MMS]）の結果は疑わしかった。したがって、塩化メチルによって生じた突然変異損傷は、MMS によって生じたのでもなく、アルカリ溶出液の検出限界以下のレベルで形成されたのでもないように思えた。

塩化メチル暴露後の DNA 傷害は、SA7 アデノウイルスによるシリアンハムスター胚細胞の形質転換試験で、統計的に有意に亢進されることが示された (Hatch et al., 1983)。

In vitro（試験管内）で、1~10%の塩化メチルはラットの精母細胞と肝細胞で不定期 DNA 合成(UDS)誘導を誘発した(Working et al., 1986)。

塩化メチルはウシ血清アルブミンに直接結合することが示された。それ以上の詳細内容は入手されなかった(Kornbrust et al., 1982)。

TK6 ヒトリンパ芽球で、塩化メチルは姉妹染色分体交換(SCE)頻度の統計的に有意な濃度相関性の誘導の他に、有意に低下した分裂指数および濃度相関性の第二分裂中期の有意の増大を誘起した(Fostel et al., 1985)。

8.6.2　in vivo（生体内）での試験

In vivo（生体内）で、塩化メチルの 6,192~7,224 mg/m^3 (3,000~3,500 ppm)の濃度を 6 時間/日×5 日間暴露して、ラットの精母細胞、肝細胞、気管上皮細胞で UDS を起こさなかった。しかし、30,960 mg/m^3 (15,000 ppm)の濃度で 3 時間暴露すると、肝細胞で UDS のわずかな増加をもたらした(Working et al., 1986)。投与量は低いが、最大耐量に近いと考えられた。

高分子結合試験で、雄ラットが ^{14}C 標識した塩化メチル（比放射能 25~70 dpm/nmol = 11.2~31.4 × 10^{-3} mCi/mmol）に暴露されて、^{14}C の蓄積が単離した肝臓、腎臓、肺、精巣からの脂質、RNA、DNA、タンパクについて測定された(Kornbrust et al., 1982)。放射標識炭素は試験された全ての組織と分画で検出された。しかし、メチル化は見られなかった。タンパク合成阻害剤のシクロヘキシミド、または１－炭素代謝を妨げる葉酸拮抗薬のメトトレキサートで前処置すると、タンパクと高分子への大部分の ^{14}C 取り込みをそれぞれ大幅に阻害した。さらに、タンパクと脂質への塩化メチルの取り込み程度は、これら高分子の代謝回転率と一致していた。したがって、高分子への塩化メチルの取り込みの最も有望な機序は 1-炭素プールを介するものである。しかし、このことは、塩化メチルが少量は高分子に直接結合する可能性を除外はしていない。

Peter ら(1985) がラットとマウスに ^{14}C 標識塩化メチルを暴露させて行った DNA 結合分析で、肝臓と腎臓の場合、DNA 中のグアニンの N^7 および/または O^6 の位置での塩化メチルによるメチル化は認められなかった。この研究における比放射能(13 mCi/mmol = 2.9 × 10^4 dpm/nmol)は、Kornbrust ら(1982)によって使われたものより約 3 オーダー高かった。

表 4：塩化メチルの遺伝毒性と関連エンドポイント

種族	プロトコール	結果	参考文献
遺伝子突然変異 in vitro（試験管内）；細菌			
ネズミチフス菌 TA100	エームス試験 2.5~20%； 8 時間；± S9 mix	陽性	Simmon et al., 1977
ネズミチフス菌 TA1535	エームス試験 0.5~20.7%；± S9 mix	陽性	Andrews et al., 1976
ネズミチフス菌 TM677 （8-アザグアニン耐性）	前進突然変異試験法 0、5、10、20、30%；3 時間；異物代謝欠損株；外来代謝系なし	陽性	Fostel et al., 1985
DNA 傷害 in vitro（試験管内）；細菌			
大腸菌 B F26	アルキル化傷害に対する適応応答（ada 遺伝子）	陽性	Vaughan et al., 1993
遺伝子突然変異 in vitro（試験管内）；哺乳類細胞			
ヒトリンパ芽球 TK6 （トリフルオロチミジン耐性）	遺伝子突然変異 0、1、2,、3、4、5%; 3 時間 陽性対照：エチルメタンスルホン酸(EMS)またはメチルメタンスルホン酸（MMS）	陽性	Fostel et al., 1985
DNA 傷害 in vitro（試験管内）；哺乳類細胞			
ヒトリンパ芽球 TK6	アルカリ溶出 0、1、3、5% 陽性対照：EMS または MMS	陰性	Fostel et al., 1985
シリアンハムスター胚(SHE)細胞	DNA 傷害および修復試験 （DNA アデノウイルス SA7 形質転換）	陽性	Hatch et al., 1983

（初代 SHE 細胞）	0、6,000、12,000、27,000、52,000、103,000 mg/m³ (0、3,000、6,000、13,000、25,000、50,000 ppm)； 2~20 時間		
ラット、 F-344 肝細胞 精母細胞	不定期 DNA 合成 1~10%	陽性	Working et al., 1986
ウシ血清アルブミン	タンパク結合試験	陽性	Kornbrust et al., 1982
染色体への影響 in vitro（試験管内）; 哺乳類細胞			
ヒトリンパ芽球 TK6	姉妹染色分体交換試験 0、0.3、1.0、3.0% 陽性対照：EMS	陽性	Fostel et al., 1985
DNA 傷害 in vivo（生体内）; 哺乳類			
ラット、 F-344 肝細胞 精母細胞 気管上皮細胞	不定期 DNA 合成 6,192~7,224 mg/m³ (3,000~3,500 ppm)、5 日間、6 時間/日	陰性	Working et al., 1986
	不定期 DNA 合成 30,960 mg/m³ (15,000 ppm)；3 時間	弱く陽性	
ラット、 F-344、雄 3 または 6 匹/群 （群に関するそれ以上の情報は入手できてない）	DNA 結合試験 1,032、3,096 mg/m³ (500、1,500 ppm)；6 時間 + 24 時間暴露後 比放射能：25~70 dpm/nmol = 11.2–31.4 × 10^{-3} mCi/mmol 肝、腎、肺、精巣	陰性	Kornbrust et al., 1982
マウス、B6F3C1、雄と雌 6 匹/群	DNA-タンパク間架橋 0 または 2,064 mg/m³ (0 or 1,000 ppm)；8 時間	徴候 （雄マウス）	Ristau et al., 1989
ラット、F-344、雄と雌 5 匹/群	DNA 結合試験 密閉チャンバーで 4 時間ラットを暴露；初期濃度はおよそ	陰性	Peter et al., 1985

	2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)（グラフから読み取って） 比放射能：13 mCi/mmol = 2.9 × 10^4 dpm/nmol		
マウス、B6C3F1、雄と雌 25 匹/群	DNA 結合試験 密閉チャンバーで 4 時間ラットを暴露；初期濃度はおよそ 2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)（グラフから読み取って） 比放射能：13 mCi/mmol = 2.9 × 10^4 dpm/nmol	陰性	Peter et al., 1985
ラット、F-344、雄と雌 5 匹/群 マウス、B6F3C1、雄と雌 5 匹/群	DNA-タンパク間架橋 2,064 mg/m^3 (1,000 ppm) およそ 6 時間/日×6 日間 2,064 mg/m^3 (1,000 ppm) およそ 6 時間/日×6 日間 6 時間暴露後に屠殺	徴候	Jäger et al., 1988
染色体への影響 in vivo（生体内）；哺乳類			
ラット、F-344、雄 80 匹/群	優性致死試験 6 時間/日×5 日間 + 17 週間の暴露をしない週 0、2,064、6,192 mg/m^3 (0、1,000、3,000 ppm) + 陽性対照トリエチレンメラミン (TEM)	陰性 （おそらく細胞毒性）	Working et al., 1985a

アルカリ溶出法により、塩化メチル濃度 2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)に 6 日間暴露後の雄マウスの腎臓で DNA 架橋は検出されなかったが、DNA 一本鎖切断の徴候が観察された(Jäger et al., 1988)。しかし、マウスが 2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)の濃度で 8 時間だけ暴露されたき、DNA 架橋が雄マウスの腎組織で認められたが、雌マウスの腎組織や雄の肝組織では認められなかった(Ristau et al., 1989)。DNA 損傷の時間経過を調べるために、Ristau ら(1990)は雄マウスを 2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)の濃度に 8 時間再び暴露した。腎組織において、DNA-タンパク間架橋が早い速度で除去されるのに対して、DNA 一本鎖切断は蓄積傾向にあることが観察された。48 時間暴露後には、既に全ての損傷が消失していた。

経済協力開発機構(OECD)の試験ガイドラインに準拠して行われた優性致死試験で、雄ラットが塩化メチルに暴露された(Working et al., 1985a)。生存着床胚と全着床胚の数は減少し、暴露後 2、4 、6、8 週目に着床前胚損失割合が増大し、暴露後 1 週目に着床後胚損失割合が増大した。観察された変化は濃度との相関はなかった。遺伝子を原因とする真の優性致死作用であるかは疑問視された。その理由は、塩化メチル暴露後の着床前胚損失と着床後胚損失の時間経過が、陽性対照のトリエチレンメラミン (TEM)で得られた結果と同じではなかったからである。精巣上体における精子肉芽腫の発生（優性致死試験で見られた）は、遺伝毒性由来というよりもむしろ細胞毒性由来であるようにみえる。しかしながら、遺伝毒性影響を完全に排除すべきではない。

致死突然変異誘起における精巣上体の炎症の役割が、Chellman ら(1986c)により、優性致死変異の OECD 試験ガイドラインと同様の試験プロトコールを用いた試験法で調べられた。抗炎症薬 BW755C の存在下、非存在下においてラットが塩化メチルに暴露された。BW755C は塩化メチルにより誘起される着床後胚損失に対して効力があったが、着床前胚損失には無効であった。文献 Chellman ら(1986c)で言及されている未発表データに基づくと、著者らの結論は次のようである : 着床前胚損失の増大は塩化メチルによってもたらされる精巣の病変に起因し、BW755C は精巣上体の損傷のみに有効であり、そのため精巣上体の炎症が誘起された不妊症に関わりがあることを示している。

結論として、塩化メチルは細菌および哺乳類細胞を用いる in vitro（試験管内）系で明らかに遺伝毒性がある。塩化メチルはタンパクに結合する。塩化メチルはおそらくアルキル化剤である。しかし、入手できる試験結果では定量化ができない。優性致死試験で見られた陽性作用は遺伝毒性というよりもほとんど細胞毒性であったが、高濃度で DNA–タンパク間が架橋している証拠に基づいて、塩化メチルは in vivo（生体内）での非常に弱い変異原であるとみなされるであろう。

8.7 生殖発生毒性

8.7.1 繁殖への影響

8.5 節で参照されている CIIT (1981)試験において、塩化メチルの 2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)暴露はラットで精巣の病変を引き起こした。認められた病変は両側性であり、精細管のびまん性の

変性と萎縮から成っていた。

Chapin ら(1984)は、F-344 ラットで 0 または 6,192 mg/m^3 (0 または 3,000 ppm)濃度の塩化メチルを合計 9 日間（6 時間/日；およそ 60 匹の暴露ラットと 16 匹の対照ラット）暴露して、精巣・精巣上体で誘起される病変の発症および生殖ホルモンへの影響を検討した。両側性の精巣上体肉芽腫のみならず、排精の遅延、胚上皮の空胞化、細胞剥離などの形をとった精巣病変が見られた。それらの影響はほとんどのラットで認められ、暴露開始後 9 日目または 11 日目に発現開始していた。一般的に言って、ラットで 19 日目に認められた病変は、それより早い時期に認められた病変よりも重篤であった。暴露開始後 70 日以上経過してから屠殺されたラットで、70~90%の精細管が生殖細胞を欠いていた；10~30%の精細管でいろいろな程度の排精回収が認められた。この試験における LOAEL は 6,192 mg/m^3 (3,000 ppm)に設定されねばならない。

表 5：塩化メチル暴露後の F0 および F2 世代ラットにおける繁殖結果

	繁殖結果			
	0 ppm	150 ppm	475 ppm	1500 ppm
F0 世代：暴露雌と交尾させたときに受精が証明された暴露雄の数	18/40 (45%)	20/39 (51%)	12/40 (30%)	0/40 (0%)
F0 世代：非暴露雌と交尾させたときに受精が証明された暴露雄の数	23/28 (82%)	21/28 (75%)	12/28 (43%)	0/26 (0%)
F1 世代：暴露雌と交尾させたときに受精が証明された暴露雄の数	31/40 (78%)	26/40 (65%)	14/23 (61%)	–

Fischer 344 ラットにおける 2 世代吸入試験が、塩化メチル濃度 0、310、980、3,096 mg/m^3 (0、150、475、1,500 ppm)で行われた(Hamm et al., 1985)。F0 世代（暴露群当たり雄 40 匹と雌 80 匹）は 10 週間暴露および 2 週間の交尾期間も暴露された（それぞれの暴露は、6 時間/日×5 日/

週と 6 時間/日×7 日/週)。3,096 mg/m^3 (1,500 ppm)暴露濃度を除いて、同様の暴露スケジュールが F1 世代に用いられた。暴露 12 週間後直ちに屠殺された高用量の F0 世代雄ラットで処置に関係した病変が見られ、病変は軽微~重度の精細管萎縮（検査された雄の 10/10 で）と精巣上体肉芽腫(3/10)より成っていた。重篤に影響を受けた精細管はセルトリ細胞とまばらに存在する幹細胞性精原細胞によって内張りされていた。影響が軽度であった精細管では、精原細胞、第一次精母細胞、および/または第二次精母細胞の数の減少が認められた。

さらに、F0 世代の場合、高用量暴露の雄を暴露・非暴露雌と交尾させたとき、産児が得られず、そして 980 mg/m^3 (475 ppm)用量群の雄に交尾させられた非暴露雌では有意に少ない産児数であった。対照の F0 群と比べて、980 mg/m^3 (475 ppm) と 310 mg/m^3 (150 ppm)群間に、産児数、性比、新生児の生育性または新生児成長に差異は見られなかった。受精能の低下傾向が、980 mg/m^3 (475 ppm)用量群の F1 世代でも見られた。LOAEL 値 980 mg/m^3 (475 ppm)（不妊症）が 2 世代試験から導かれた。塩化メチル暴露後の F0 および F2 世代ラットにおける繁殖結果を表 5 に示している。塩化メチルに 5 日間暴露されたラットでの優性致死試験（8.6 節に記述）において、精巣上体中に明らかな精子肉芽腫が、暴露 17 週後の 6,192 mg/m^3 (3,000 ppm)群に存在していたが、2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)群や対照群には存在しなかった。濃度 6,192 mg/m^3 (3,000 ppm)への暴露により、生存着床胚と全着床胚の数は減少し、また着床後胚損失割合が増大した。両処置群において、着床前胚損失割合が増大した(Working et al., 1985a)。着床前胚損失に対する LOAEL は 2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)であった。

それに続く試験で、Working ら(1985b)はもっと詳細にラットにおける精子の質と病理組織検査に及ぼす塩化メチル暴露の影響を明確にした。雄の Fischer 344 ラット（80 匹/群）が、塩化メチル濃度 0、2,064、6,192 mg/m^3 (0、1,000、3,000 ppm)に 6 時間/日×5 日間暴露された。暴露 3~8 週後に高用量群で精巣重量の有意な低下と、同じ用量群の処置動物の 50%以上で精巣上体に精子肉芽腫の所見が認められたことの他に、精子の質への細胞毒性作用を暗示する観察があった。6,192 mg/m^3(3,000 ppm)濃度でなされた観察には、精巣の精細胞数の有意な減少、排精の遅延、上皮の空胞化、精原細胞系細胞の管腔剥離、および多核巨細胞が含まれていた。さらに、精管から分離された精子は、暴露後 1 週目までは有意に数が減少し、異常な頭部形態の発現頻度が高くなっていた。暴露後 3 週目までになると、精子運動の有意な抑制と頭部のない尾部の発現頻度が高くなっていた。16 週目までは、これらの変化は全てが正常範囲に収まるか、または近似

していた。組織病理学的所見に基づいて、LOAEL 値 6,192 mg/m³(3,000 ppm)が導かれた。

塩化メチルによって誘起された着床前胚損失の原因が、Working および Bus (1986)によってラットでさらに調べられた。Fischer 344 ラット（10~30 匹/群）が 0、2,064、6,192 mg/m³ (0、1,000、3,000 ppm)濃度の塩化メチルを 6 時間/日×5 日間吸入し、遺伝毒性の陽性対照としては TEM の単回注射がなされた。6,192 mg/m³(3,000 ppm)群の場合の暴露後 1~3 週目に、着床前胚損失は非受精卵を上回ってはいなかったが、これは陽性対照の症例であった。これらのデータから、着床前胚損失は胚死亡の増大によるよりもむしろ受精の失敗に起因することを著者らは示唆した。

結論として、ラットでの精巣病変と精巣上体肉芽腫、それに続いて起る精子の質の低下は受精率低下および完全な不妊症の原因となる。LOAEL 値 980 mg/m³ (475 ppm)と無毒性量 NOAEL 310 mg/m³ (150 ppm)が Hamm ら(1985)の 2 世代試験で確認された。

8.7.2 発生毒性

催奇形性を試験する計画の研究で、Fischer 344 ラット（25 匹/用量群）が妊娠 7~19 日に、塩化メチル濃度 0、206、1,032、3,096 mg/m³ (0、100、500、1,500 ppm)に 6 時間/日暴露された(Wolkowski-Tyl et al., 1983a)。最高用量群で、胎児体重と雌の頭殿長の有意な低下が認められた。さらに、低減した骨化（前肢の中足骨・指趾骨、胸椎脊柱管、下肢帯の恥骨、後肢の中足骨）のような骨格の未熟性が見られた。これらの所見は同じ用量群における母獣の餌消費量、体重、体重増加の有意な低下があるなかで見られたが、重篤でかつ暴露に関連したものとみなさなければならない。骨格未熟性に対する胎児の LOAEL と、体重・餌消費量に対する母獣の LOAEL も共に、3,096 mg/m³ (1,500 ppm)の値が得られた。心臓異常を含むその他の影響は、206 および 1,032 mg/m³ (100 および 500 ppm)用量群で報告されていなかった。

ラット試験に並行して、さらに Wolkowski-Tyl ら(1983a)は、B6C3F1 を懐胎している妊娠 C57BL/6 マウス（33 匹/用量群）をラットの場合と同じスケジュールに従い、妊娠 6~17 日に暴露して催奇形性を評価した。非常に強い毒性（震せん、背を丸める姿勢、正向反射困難、膣からの出血、血尿、小脳顆粒細胞の壊死と変性、等）のために、3,096 mg/m³ (1,500 ppm)群の母獣は死亡、または死亡の直前に屠殺された。他の暴露群では母体毒性は見られなかった。1,032

mg/m^3 (500 ppm)群において、胎児（雌雄ともに）は軽度ではあるが有意な心臓障害（房室弁、腱索、および乳頭筋の減少または欠損）があった。1,032 と 206 mg/m^3 (500 と 100 ppm)群の双方において、後肢の骨化度合が対照動物に比べて有意に増大していた。胎児での心臓障害に対する LOAEL 値 1,032 mg/m^3 (500 ppm)が得られた。

それに続く試験で、Wolkowski-Tyl ら(1983b)は、それまでの知見の確認、心臓障害の性質のより明確な解明、および濃度-影響相関の確立を目指して、B6C3F1 胎児を懐胎している妊娠 C57BL/6 マウスを再び暴露した。用量群当たりおよそ 75 匹のマウスが、妊娠 6~18 日の間に、濃度 0、516、1,032、1,548 mg/m^3 (0、250、500、750 ppm)の塩化メチルを 6 時間/日暴露された。1,032 と 1,548 mg/m^3 (500 と 750 ppm)群において、心臓障害（房室弁、腱索、および乳頭筋への影響を含む）の暴露に関係する増大が認められた。母獣は 1,548 mg/m^3 (750 ppm)の暴露濃度で影響を受けた（体重および体重増加の低下）。塩化メチル濃度 516 mg/m^3 (250 ppm)での暴露では、母体毒性、胚毒性、胎児毒性、催奇形性は生じなかった。この試験において、心臓障害に対する LOAEL は 1,032 mg/m^3 (500 ppm)および NOAEL は 516 mg/m^3 (250 ppm)であり、そして母体 LOAEL は 1,548 mg/m^3 (750 ppm)であった。

少数例の動物による多くの異なる実験で、B6C3F1 胎児を懐胎している妊娠 C57BL/6 マウスが、妊娠 11.5~12.5 日の間、濃度 516、619、2,064 mg/m^3 (250、300、1,000 ppm) の塩化メチルに 12~24 時間/日暴露された(John-Greene et al., 1985)。暴露時間帯は心臓障害発生の臨界期に選ばれた。著者らは、試験が非盲検であったときには心臓障害を見出したが、どの胎児が暴露されたかをテクニシャンが知らないときには心臓障害を見出さなかった。さらに、John-Greene ら(1985)は、Wolkowski-Tyl ら(1983a)により利用された術式に関与していた。しかしながら、John-Greene ら(1985)による検討は、少数の動物が使用されたことと、暴露期間が Wolkowski-Tyl ら(1983a, 1983b)の試験での暴露期間とは同じではなかったので、評価するのは困難である。LOAEL は設定されていなかった。

結論として、Wolkowski- Tyl ら(1983a, 1983b)の試験から、母マウスが妊娠 6~18 日に塩化メチル 1,032 mg/m^3 (500 ppm)に暴露されたとき、塩化メチルは胎児の心臓障害を誘起することができるようにみえる。発生毒性試験から、NOAEL 値 206 mg/m^3 (100 ppm)が設定された。

8.8 免疫学的および神経学的影響

塩化メチルによって引き起こされる免疫学的または神経学的影響に関する特定の報告は文献に見当たらなかった。

9. ヒトへの影響

9.1 ボランティアでの試験

以前に塩化メチル暴露を受けたことのない健常なボランティア（男性 8 名と女性 9 名）で塩化メチルに対する生理反応をモニターするために、Stewart ら(1980) はボランティアを暴露チャンバー内で塩化メチルに暴露させた。暴露条件は、濃度 0、41、206、（男性のみ）310 mg/m^3（0、20、100、[男性のみ]150 ppm）で、1、3、7.5 時間/日×5 日/週×6 週間であった。行動性、神経性、筋電図、および臨床の検査の広範な組み合わせによって、対照と比較し、暴露されたボランティアで有意な衰退は見出されなかった。血液と呼気中の塩化メチル濃度の個人差については、7 節を参照されたい。

ボランティアでの試験で、Putz-Anderson ら(1981a, 1981b)は、塩化メチル濃度 206、413 mg/m^3 (100、200 ppm)に 3 時間(n = 56)、および 413 mg/m^3 (200 ppm)に 3.5 時間（n = 84)暴露して、活動度に対する影響が極微ないし無影響であることを見出した。

9.2 事例報告

高濃度の塩化メチルに暴露されたヒトへの毒作用に関係する利用可能な情報は、偶発的暴露から主に得られているが、例えば発泡スチロール製造時の塩化メチルの使用や冷凍機からの漏出現象に関連している。事例報告（例えば、MacDonald, 1946; McNally, 1946; Hansen et al., 1953; Thordarson et al., 1964; Scharn weber et al., 1974; Spevak et al., 1976; Gudmundsson, 1977; Lanham, 1982）に記述されている症候には、めまい、衰弱、かすみ目、筋の失調、傾眠、睡眠障害、精神錯乱、知覚麻痺のような神経系への影響がある。神経症的・抑鬱症状も記述されている。さらに、胃腸症状（悪心、嘔吐、腹痛等）そして黄疸も認められていた。一般に、症状は暴

露後まもなく現れるようである。しかし、回復期間は大幅に異なっている。例えば、塩化メチルに高濃度暴露された船員の場合、神経系への影響は事故後 13 年間も認められた(Gudmundsson, 1977)。

9.3 疫学的研究

行動･認知機能は発泡製品を製造する作業員が悪影響を受けた。指の震えの大きさも増大した。作業員は他の化学薬品とともに、塩化メチルにおよそ 72 mg/m^3 (35 ppm)の濃度で 2 年間暴露された(NIOSH, 1976)。しかしながら、他の化学薬品に対する暴露と生活様式因子に関しては不十分な情報しかなく、塩化メチル暴露と採用された種々の心理・性格検査との間に関連性を確立できてなかった。

死亡率追跡調査が、塩化メチルを使用する一ブチルゴム製造工場で 1943~1978 年の間に少なくとも 1 ヶ月間雇用された 852 名の作業員について行われた(Holmes et al., 1986)。各コホート構成員に対して、完全な職歴と死亡情報が得られていた。生活様式因子に関する情報は報告されていなかった。当該ブチルゴム製造工場で使用された塩化メチルと他の種の化合物に対する暴露は 3 カテゴリー（高、中、低）にあると推定された。全てのがんを含む特定死因による検知可能な超過死亡率は、暴露の濃度と期間による解析を行ったところ、試験集団に認められなかった。

Rafnsson および Gudmundsson (1997)による 32 年間の追跡調査において、偶発的な塩化メチルの高濃度暴露後の心疾患による死亡率上昇徴候がアイスランドの船員で見られた（甲板員：相対危険率[RR] = 3.9、95%信頼区間[CI] = 1.0~14.4；高級船員：相対危険率[RR] = 1.7、95%信頼区間[CI] = 0.3~6.4)。暴露群における少数の観察されたがん（全てのがんは肺がん）は、ヒトの場合のがんリスクを評価するのに根拠が十分ではない。利用された参照群は、年齢、職業、社会的階層、生活様式因子に関して調整されていた。

結論として、ヒトへの影響、特に中枢神経系への影響を偶発的（ほとんどが高濃度）暴露後、または通常作業暴露レベルの後に明らかに認めることができる。事例報告の暴露度合の大まかな見積もりは、およそ 200~2,000 mg/m^3 (100~1,000 ppm) 程度であろうとされていた。ボランティアの短期暴露では、有意な影響は見られなかった。塩化メチル暴露の結果としてヒトががんに

表 6　水生生物に対する短期毒性

生物	エンドポイント	毒性（mg/L）	参考文献
ラン藻			
ミクロキスティス・エルギノーサ *Microcystis aeruginosa*	毒性閾値、 EC_3 (細胞増殖阻害試験)	550	Bringmann & Kühn, 1976
緑藻			
セネデスムス *Scenedesmus quadricauda*	毒性閾値、 EC_3 (細胞増殖阻害試験)	1,450	Bringmann & Kühn, 1980
原生動物			
エントシホン・スルカタム *Entosiphon sulcatum*	毒性閾値、 EC_5 (細胞増殖阻害試験)	>8,000	Bringmann & Kühn, 1980
魚			
ブルーギル・サンフィッシュ (*Lepomis macro chirus*)	96 時間 LC_{50}	550	Dawson et al., 1977
タイドウォーター・シルバーサイド(*Menidia beryllina*)	96 時間 LC_{50}	270	Dawson et al., 1977

なるリスクを評価するデータは不十分である。

10. 実験室および自然界におけるその他の生物への影響

10.1 水生環境

水生生物に対する塩化メチルの短期毒性についてのデータはほとんど見当たらず、長期毒性についてのデータは見当たらなかった。ラン藻、緑藻、原生動物、および 2 種の魚の場合の既存デ

ータは、水生生物に対する低い毒性を示している（表 6 を参照）。2 種の魚に対する急性毒性は止水条件下で判定され、そして被験物質の濃度は測定されていなかった。このことは、かなりの量の被験物質が若し揮発していたら、その試験では毒性が低く評価された可能性があるということになる。淡水魚のブルーギルサンフィッシュ(*Lepomis macro chirus*)と海水魚のタイドウォーターシルバーサイド(*Menidia beryllina*)に対する 96 時間 LC_{50} 値は、それぞれ 550 と 270 mg/L と測定された(Dawson et al., 1977)。

表 7　陸生生物に対する短期毒性

生物	エンドポイント	毒性	参考文献
細菌			
メタン生成細菌（35 °C、pH 7、嫌気的条件）	48 時間 IC_{50}（ガス産生抑制）	50 mg/L	Blum & Speece, 1991
硝酸菌 (25 °C、pH 9.1)	24 時間 IC_{50}（NO_2-N 産生抑制）	2,010 mg/L	Tang et al., 1992
シュードモナス・プチダ	毒性閾値、 EC_3 (細胞増殖阻害試験)	500 mg/L	Bringmann & Kühn, 1976
高等植物			
数種の植物 [a]（気相中で3時間暴露）	可視症候 光合成 蒸散	5,000~10,000 mg/m^3 (2,400~4,800 ppm) >5,000 mg/m^3 (>2,400 ppm) >5,000 mg/m^3 (>2,400 ppm)	Christ, 1996

[a] 試験植物種はトマト(*Lycopersicum esculentum* Miller)、サンフラワー(*Helianthus annuus* L.)、ツルナシインゲン(*Phaseolus vulgaris* L.)、キンレンカ(*Tropaeolum majus* L.)、テンサイ(*Beta vulgaris* L.)、ダイズ(*Glycine maxima* (L.) Merill)、コムギ(*Triticum aestivum* L.)であった。

10.2 陸生環境

塩化メチルの短期毒性データは 3 種の細菌と数種の高等植物の場合にのみ見出された（表 7 を参照)。陸生生物に対する慢性毒性データは見出されなかった。

11. 影響評価

11.1 健康への影響の評価

11.1.1 ハザードの特定および用量反応評価

塩化メチルのリスク評価のためのデータベースは、吸入暴露後の毒性の面で総体的に受け入れられる。経皮や経口投与による塩化メチルの毒性についてのデータはほとんど文献に見当たらなかった。しかし、塩化メチルに対するヒトの暴露の主な経路は気道を介した経路によると思われるので、他の投与経路によるデータの欠如はあまり問題ではない。塩化メチルの毒性に関する最近の調査は、エンドポイントが遺伝毒性以外は驚くほど少ないことを指摘しなければならない。表 8 には、実験動物における塩化メチルの吸入毒性試験データを要約している。

ヒトの GSTT1 多型および塩化メチルの提案されている代謝経路（図 2）を考慮すると、高抱合者 high conjugators (HC)での塩化メチルの迅速な代謝クリアランスが、低抱合者 low conjugators (LC)や非抱合者 non-conjugators (NC)における塩化メチルのより長期の貯留よりも、リスクを大きくするのかまたは小さくするのかを結論することができない。GSTT1 活性はマウス肝・腎の細胞質> HC > ラット > LC > ハムスター> NC の順に低下しているので、塩化メチルのリスク評価で動物での影響をヒトに外挿する場合、より望ましい実験動物の 1 種族を選択することは不可能である。これらの不確定性のために、実験動物のどの種族も別の種族のために除外できないし、高抱合者、低抱合者、および非抱合者を塩化メチルに感応性であるとみなさなければならない。したがって、どんな種族から得られていても、最も低い適切な LOAEL または NOAEL がさらに厳密なリスク特性として選択されるであろう。

表 8　リスク特性に関連する動物での吸入毒性試験の要約

動物種	試験期間	エンドポイント	LOAEL、mg/m^3 (ppm)	NOAEL、mg/m^3(ppm)	参考文献
短期暴露					
マウス、C3H、雌；C57BL/6、雄と雌	12 日間	肝細胞の壊死と変性	1,032 (500)	–	Morgan et al., 1982
マウス、C57BL/6、雌	11 日間、持続的暴露	小脳の病変	206 (100)	–	Landry et al., 1985
	間欠的暴露		826 (400)	–	
長期暴露					
ラット、F-344	2 年間	精巣の病変	2,064 (1,000)	464 (225)	CIIT, 1981
マウス、B6C3F1	2 年間	雄で腎腫瘍；2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)で有意な増大	2,064 (1,000)	464 (225)	CIIT, 1981
		雄で腎臓小嚢腫が発生；464 mg/m^3 (225 ppm)でも見られた；用量相関なし	103 (50)		
		神経軸索の膨化と変性；全処置群で見られた；対照に比べ有意な影響	103 (50)		
生殖毒性―繁殖					

ラット、F-344	9 日間	精巣の病変と精巣上体肉芽腫	6,192 (3,000)	–	Chapin et al., 1984
ラット、F-344	2 世代	不妊症;用量依存または依存傾向	980 (475)	310 (150)	Hamm et al., 1985
ラット、F-344	5 日間	着床前胚損失	2,064 (1,000)	–	Working et al., 1985a
ラット、F-344	5 日間	精子の質に対する影響	6,192 (3,000)	2,064(1,000)	Working et al., 1985b
生殖毒性―発生					
ラット、F-344	妊娠 7~19 日	母獣の体重・餌消費量への影響存在下での骨格未熟性	3,096 (1,500)	1,032 (500)	Wolkowski-Tyl et al., 1983a
マウス、B6C3F1	妊娠 6~17 日	胎児の心臓障害;対照動物と比較して有意な増加	1,032 (500)	206 (100)	Wolkowski-Tyl et al., 1983a
マウス、B6C3F1	妊娠 6~18 日	胎児の心臓障害;用量に依存	1,032 (500)	516 (250)	Wolkowski-Tyl et al., 1983b

塩化メチルの単回暴露に関するデータは乏しくて、確固たる結論を引き出せない。しかし、ラットと雄マウスでの単回暴露後の急性吸入毒性はかなり低いようであり、LC_{50} 値は 4,128 mg/m^3 (2,000 ppm)を越えている。マウスの場合、雌マウスで得られた LC_{50} 値は 17,544 mg/m^3 (8,500 ppm)であったので、塩化メチルに対する感受性に性差がありそうである。

刺激性と感作性に関するデータは入手できなかった。しかし、短期と長期の暴露データからは、塩化メチル暴露がもたらす呼吸器の刺激徴候は報告されていない。したがって、塩化メチルはおそらく強力な呼吸器刺激物ではない。

短期暴露したときのラットとマウスにおける主要標的器官は神経系であり、機能障害と小脳変

性を示す動物がいた。持続暴露のとき、マウスでのLOAEL（小脳変性に基づく）は206 mg/m^3 (100 ppm)である。より高濃度の暴露は、マウスで腎・肝に対する毒性、ラットで精巣、精巣上体、腎に対する毒性をもたらした。濃度31 mg/m^3 (15 ppm)に暴露されたマウスにおける組織病理学的変化を伴わない胸腺重量の減少は、90日間試験や2年間試験によって確証されなかった。

長期試験で、濃度103 mg/m^3 (50 ppm)の暴露が軸索膨化と変性のような神経病変を引き起こした。各暴露濃度での影響は、対照動物と比較して各用量群で有意に増強された。しかしながら、濃度－反応相関を立証できなかった。神経線維に対する有意な変性作用も高用量では見られたが、観察された変化は濃度との相関がなかった。なお、ラットでの精巣の病変と雄マウスでの腎臓の病変は、2 年間毒性試験から得られた重要な所見であった。 腎腫瘍も精巣病変も 2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)の暴露濃度で認められ、そして統計的に有意ではなかったが、464 mg/m^3 (225 ppm)で皮質腺腫も認められた。マウスでの腎臓皮質小嚢腫の発生が103 mg/m^3 (50 ppm)用量群で見られ、464 mg/m^3 (225 ppm) 群ではそれ相応に見られた(CIIT, 1981)。しかしながら、濃度－反応相関を立証できなかった。Speerschneider および Dekant (1995)によって示されたように、ヒトの男性の腎ミクロソームは雄の CD-1 マウスに比べて CYP2E1 活性は低い徴候があるが、ヒトの腎 CYP2E1 の存在を無視することはできない。さらに、腎臓以外のヒト組織における CYP2E1 の存在が、他の器官での腫瘍誘導の原因になっているのかもしれない。したがって、雄マウスでの腎腫瘍の調査結果をヒトに関連するものと考えなければならない。

塩化メチルは細菌および哺乳類細胞を用いる in vitro（試験管内）系で明らかに遺伝毒性がある。塩化メチルはタンパクに結合できる。しかし、もし塩化メチルがアルキル化剤であるとしても、それは極めて弱い程度である。さらに、塩化メチルは in vivo（生体内）での非常に弱い変異原であるとみなされるであろう。

ラットでの精巣病変と精巣上体肉芽腫、それに続いて起る精子の質の低下は受精率低下および完全な不妊症の原因となる。LOAEL 値 980 mg/m^3 (475 ppm)が、濃度－反応相関を立証できた生殖毒性データから導かれた(NOAEL = 310 mg/m^3 [150 ppm])。

Wolkowski- Tyl ら(1983a, 1983b)の試験から、母マウスが妊娠 6~18 日に塩化メチル 1,032 mg/m^3 (500 ppm)に暴露されたとき、塩化メチルは胎児の心臓障害を誘起することができるよう

にみえる。心臓障害の発生は濃度依存性であった。発生毒性試験から、NOAEL 値 206 mg/m^3 (100 ppm)を設定できた。

ヒトへの影響、特に中枢神経系への影響を偶発的または通常作業暴露レベルによって明らかに認めることができる。事例報告の暴露度合の大まかな見積もりは、およそ 200~2,000 mg/m^3 (100~1,000 ppm) 程度であろうとされていた。ボランティアの短期暴露で、神経系への有意な影響は見られなかった．塩化メチル暴露の結果としてヒトががんになるリスクを評価するデータは不十分である。

11.1.2 塩化メチルに対する耐容摂取量または指針値の設定基準

実験動物特にマウスでの短・中・長期試験データによって補われたヒトのデータは、神経系が塩化メチル暴露の特に易損性標的であることを明確に示している。脊髄神経における組織病理学的影響がマウスの 2 年間暴露(CIIT, 1981)で認められており、これは LOAEL の 103 mg/m^3 (50 ppm)で暴露され、腎臓と肝臓への影響はなかった。2,064 mg/m^3 (1,000 ppm)では、小脳変性が認められた。進行性で持続性に思えるこの小脳変性は、もっとはるかに短い期間の別の試験で暴露されたマウスでも観察されている（Landry et al., 1985)。さらに、短期試験で認められた機能障害の証拠は、脊髄と脳が慢性暴露条件下での損傷可能性部位であることと一致している。

したがって、神経系への影響のための CIIT (1981)による 2 年間試験から導かれた LOAEL 値 103 mg/m^3 (50 ppm)が、リスク特性評価で利用されるよう選ばれた。

環境大気からと作業環境中の空気からの耐容摂取量の割り付けに関して、入手可能な暴露データベースからの見積もりができないために、二つの別々の指針値が算出された。

一般集団の場合の環境を介した塩化メチルに対する間接的な吸入暴露指針値は次のように見積もられた。

$$(103\ \text{mg/m}^3 \times 1.0 \times 6/24 \times 5/7)\ /1{,}000 = 0.018\ \text{mg/m}^3\ (0.009\ \text{ppm})$$

ただし、

- 103 mg/m^3 (50 ppm)は LOAEL、
- 1.0 は環境大気を介した摂取に耐容摂取量の 100%を割り当てることを指し、
- 6/24 と 5/7 は 6 時間/日と 5 日/週の持続暴露への換算であり、そして
- 1,000 は不確定性係数（種内変動が×10、種間変動が×10、およびデータベースの不完全性と NOAEL の代わりに LOAEL の使用が×10）である。

職業性の吸入暴露指針値は次のように見積もられた。

(103 mg/m^3 × 1.0) /100 = 1.0 mg/m^3 (0.5 ppm)

ただし、

- 103 mg/m^3 (50 ppm)は LOAEL、
- 1.0 は職場環境空気を介した摂取に耐容摂取量の 100%を割り当てることを指し、そして
- 100 は不確定性係数（種間変動が×10 およびデータベースの不完全性と NOAEL の代わりに LOAEL の使用が×10）である。

作業環境での持続暴露対して補正はなされなかった。

11.1.3 リスクの総合評価例

暴露試算値に基づくと、大気を介した間接的暴露値は 0.0012 mg/m^3 (0.6 ppb)であり、これは指針値 0.018 mg/m^3 (0.009 ppm)の 1/15 である。また、都市の大気の暴露試算の中央値は 0.0010~0.0023 mg/m^3 (0.5~1.1 ppb)であり、これは指針値の 1/18~1/8 である。最後に、都市の大気における個々の測定値から得られたうちの最高値である 0.035 mg/m^3 (17 ppb)は指針値の 2 倍である。入手できる暴露データから、都市の空気における暴露は確認されたが、都市周辺の大気の場合は確認されなかった。

本報告におけるヒト暴露データの質はかなり劣っており、職業暴露のリスクの総合判定において、不確実さの原因となるであろう。しかしながら、もっと適切な暴露データを使用できれば、

リスク評価の質は良くなるであろう。

職場暴露試算値の範囲は 0.2~186 mg/m^3 (0.1~90 ppm)であり、これは指針値 1.0 mg/m^3 (0.5 ppm)の 1/5~180 倍である。したがって、作業環境の入手できる塩化メチル暴露濃度と神経系への影響から導かれた指針値の比較は、リスクの特定につながる。ラットでの不妊発生濃度(980 mg/m^3 [475 ppm])および雄マウスでの腎腫瘍発生濃度(2,064 mg/m^3 [1,000 ppm])よりも低い暴露濃度で神経病変が見られたので、塩化メチルの定性的リスク特性においては、これらの極めて重大な影響に重点を置かなければならない。

11.2 環境影響の評価

塩化メチルが水酸ラジカルと反応する対流圏は、本物質の主な環境シンク（吸収源）である。一定量の塩化メチルが成層圏へ到達する。成層圏では、光分解によって塩素ラジカルが生成されて、それがオゾンと反応するのであろう。成層圏へ達してオゾン層破壊に寄与する塩化メチル量の推定値はかなりばらついている。しかし、世界気象機関 WMO によって提示されている数値から推定して、塩化メチルは総等価有効成層圏塩素量 total equivalent effective stratospheric chlorine のおよそ 15%に寄与している [1]。クロロフルオロカーボンとヒドロクロロフルオロカーボンの使用が減ると予想されているので、塩化メチルのオゾン層の破壊に対する相対的寄与は今後増大するであろう。塩化メチルの成層圏のオゾン破壊係数 ODP は、CFC-11(ODP = 1)の 100 分の 2 であると測定されている。

塩化メチルが地球温暖化や光化学的大気汚染の発生の原因になるとは考えらていない。

水域と土壌での塩化メチルの主要な消失メカニズムは蒸発である。緩慢な加水分解とおそらく生物分解が深部の土壌層と地下水での消失に寄与している可能性がある。しかしながら、生分解に関して情報はほとんど入手されていない。

水生および陸生の生物に対する短期毒性データはわずかである。長期毒性については情報が見つからなかった。入手できるデータは、塩化メチルが被験水生生物（例えば、原生動物、緑藻、魚）に対して低い急性毒性があることを示している。魚に対する最低の LC_{50} 値は 270 mg/L であ

る。表層水中の塩化メチルの測定濃度（最高 0.22 mg/L）は影響を及ぼすことが証明された濃度よりも一般に数オーダ低いので、塩化メチルは水生生物に及ぼす急性影響のリスクが低いと思われる。陸生生物についてのデータは水生生物についてのデータよりもはるかに少ない。見つかった唯一の情報は、塩化メチルが高等植物に対して 5,000 mg/m^3 (2,400 ppm)よりも高い濃度で急性影響（すなわち、可視症候と光合成・蒸散への影響）をもたらすが、この濃度は都市部の大気で認められた最高濃度（すなわち、0.035 mg/m^3 [0.017 ppm]）よりも約 10 万倍高いことを示している。

12. 国際機関によるこれまでの評価

国際がん研究機関 International Agency for Research on Cancer (IARC, 1986)は、一連のモノグラフで塩化メチルを評価した。入手できるデータに基づき、実験動物およびヒトに対する塩化メチルの発がん性には証拠が十分でないとタスクグループは結論した。短期試験データの総合査定において、遺伝毒性活性には十分な証拠があるとタスクグループは結論した。総合評価(IARC, 1987)において、塩化メチルは「人に対する発がん性について分類できない」としてのグループ 3 に位置付けられた。

脚注：

[1] 成層圏では、臭素原子は塩素原子よりも 40 倍破壊力が大きいと考えられている(WMO, 1994)。

[1]「等価有効成層圏塩素量 equivalent effective stratospheric chlorine」という用語は成層圏の塩素量と臭素量の両方を含めており、オゾン層破壊に関係する各化合物の解離速度も考慮に入れている（例えば、クロロフルオロカーボン)。成層圏では、臭素原子は塩素原子よりも 40 倍破壊力が大きいと考えられている。

塩化メチル　**国際化学物質安全性カード**　ICSC番号:0419

塩化メチル
METHYL CHLORIDE
Chloromethane
Monochloromethane
(圧力容器)
CH_3Cl
分子量:50.5

CAS登録番号:74-87-3
RTECS番号:PA6300000
ICSC番号:0419
国連番号:1063
EC番号:602-001-00-7

災害/暴露のタイプ	一次災害/急性症状	予防	応急処置/消火薬剤
火災	引火性が高い。 加熱すると、破裂の危険を伴う圧力上昇が起こる。	**裸火禁止、火花禁止、禁煙。**	供給源を遮断する;それが不可能でかつ周辺に危険が及ばなければ、燃え尽きるにまかせる;その他の場合は、水噴霧を用いて消火する。
爆発	気体/空気の混合気体は爆発性である。	密閉系、換気、防爆型電気および照明設備。 防爆用工具を使用する。	火災時:水を噴霧して圧力容器を冷却する。 安全な場所から消火作業を行う。
身体への暴露		**作業環境管理を厳密に!**	
吸入	よたつき歩行、めまい、頭痛、吐き気、嘔吐、痙攣、意識喪失。 「注」参照。	換気、局所排気、または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。人工呼吸が必要なことがある。医療機関に連絡する。
皮膚	**吸収される可能性あり!** **液体に触れた場合:凍傷**	保温用手袋、保護衣。	**凍傷の場合:多量の水で洗い流し、衣服は脱がせない。**
眼	「皮膚」参照。	安全ゴーグル、顔面シールド、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	
経口摂取			

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・危険区域から立ち退く! ・専門家に相談する! ・換気。 ・**液体に向けて水を噴射してはならない。** ・(個人用保護具:自給式呼吸器付完全保護衣)。	・耐火設備(条件)。 ・床面に沿って換気。	・EU分類 記号:F+, Xn R:12-40-48/20 S:(2-)9-16-33 ・国連危険物分類(UN Haz Class):2.1

重要データは 次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

塩化メチル　**国際化学物質安全性カード**　ICSC番号:0419

重要データ

物理的状態; 外観:
無色の液化ガス

物理的危険性:
この気体は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある;遠距離引火の可能性があり、天井が低い場所では滞留して酸素欠乏を引き起こすことがある。
「注」参照。

化学的危険性:
燃焼すると分解し、塩化水素、ホスゲンを含む有毒で腐食性のフュームを生じる。粉末アルミニウム、粉末亜鉛、三塩化アルミニウム、エチレンと激しく反応し、火災および爆発の危険をもたらす。湿気の存在下で多くの金属を侵す。

許容濃度:
TLV:50 ppm(TWA), 100 ppm(STE); (皮膚); A4(人における発がん性が分類できていない物質) (ACGIH 2004)
MAK:50 ppm 100 mg/m^3; ピーク暴露限度カテゴリー:II(2); 皮膚吸収(H); 発がん性カテゴリー:3B; 妊娠中のリスクグループ:B; (DFG 2004) (訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)

暴露の経路:
体内への吸収経路:吸入、経皮

吸入の危険性:
容器を開放すると、空気中でこの気体はきわめて急速に有害濃度に達する。

短期暴露の影響:
この液体は凍傷を起こすことがある。中枢神経系に影響を与えることがある。意識を喪失することがある。許容濃度をはるかに超えると、肝臓、心血管系、腎臓に障害を生じることがある。医学的な経過観察が必要である。

長期または反復暴露の影響:
中枢神経系に影響を与え、行動試験を用いた観察に影響を生じることがある。動物試験では人の生殖に毒性影響を及ぼす可能性があることが示されている。

物理的性質

・沸点:−24.2℃
・融点:−97.6℃
・比重(水=1):0.92
・水への溶解度:0.5 g/100 ml(25℃)
・蒸気圧:506 kPa(21℃)
・相対蒸気密度(空気=1):1.8
・引火点:引火性ガス
・発火温度:632℃
・爆発限界:8.1〜17.4 vol%(空気中)
・log Pow (オクタノール/水分配係数):0.91

環境に関するデータ

注

・中毒患者に対しては48時間は注意深く経過観察を行わなければならない
・区域内に入る前に酸素濃度を測定する。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)−20S1063 または 20G2F
NFPA(米国防火協会)コード:H(健康危険性)2;F(燃焼危険性)4;R(反応危険性)0;

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。

文献

Abrams EF, Derkics D, Fong CV, Guinan DK, Slimak KM (1975) *Identification of organic compounds in effluents from industrial sources.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency (NTIS Accession No. PB-241 641/0; EPA-560/3-75-002) [cited in ATSDR, 1990; HSDB, 1996].

Almasi E, Kirshen N, Kern H (1993) The determination of sub part- per-billion levels of volatile organic compounds in air by pre- concentration from small sample volumes. *International journal of analytical chemistry*, 52:39–48.

Andersen ME, Gargas ML, Jones RA, Jenkins LJ Jr (1980) Determination of the kinetic constants for metabolism of inhaled toxicants *in vivo* using gas uptake measurements. *Toxicology and applied pharmacology*, 54:100–116.

Andreae MO (1991) Biomass burning: Its history, use and distribution and its impact on environmental quality and global climate. In: Levine JS, ed. *Global biomass burning — atmospheric, climatic and biospheric implications*. Cambridge, MA, MIT Press, pp. 3–21.

Andreae MO (1993) The influence of tropical biomass burning on climate and atmospheric chemistry. In: Orleand RS, ed. *Biogeo chemistry of global change — radiatively active trace gases.* New York, NY, Chapman & Hall, pp. 113–150 [cited in WMO, 1994].

Andreae MO, Fishmann J, Garstang M, Goldammer JG, Justice CO, Levine JS, Scholes RJ, Stocks BJ, Thomson AM, van Wilgen B, STARE/TRACE-A/SAFARI-92 Science Team (1994) Biomass burning in the global environment: first results from the IGAC/ BIBEX field campaign STARE/TRACE-A/SAFARI-92. In: Prinn RG, ed. *Global atmospheric-biospheric chemistry.* Proceedings of the 1st Scientific Conference on the International Global Atmospheric Chemistry (IGAC) Project, April 18–22, 1993, Eilat, Israel. New York, NY, Plenum Press, pp. 83–101 (Series on Environmental Science Research 48).

Andrews AW, Zawistowski ES, Valentine CR (1976) A comparison of the mutagenic properties of vinyl chloride and methyl chloride. *Mutation research*, 40:273–276.

ASTM (1973) *Compilation of the odor and taste threshold values data.* Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials (ASTM Data Series DS 48).

Atkinson R (1985) Kinetics and mechanisms of the gas-phase reactions of the hydroxyl radical with organic compounds under atmospheric conditions. *Chemical reviews*, 85:69–1 [cited in ATSDR, 1990; HSDB, 1996].

Atlas E, Pollock W, Greenberg J, Heidt L, Thompson AM (1993) Alkyl nitrates, nonmethane hydrocarbons and halocarbon gases over the equatorial Pacific Ocean during Saga 3. *Journal of geophysical research*, 98(D9):16 933–16 947.

ATSDR (1990) *Toxicological profile for chloromethane*. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Report No. TP-90-07).

ATSDR (1998) *Toxicological profile for chloromethane (update).* Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Report No. 205-93-0606).

Bartnicki EW, Castro CE (1994) Biohalogenation: rapid oxidative metabolism of mono- and polyhalomethanes by *Methylosinus trichosporium* OB-3b. *Environmental toxicology and chemistry*, 13(2):241–245.

Blum JW, Speece RE (1991) A database of chemical toxicity to environmental bacteria and its use in interspecies comparisons and correlations. *Research journal of the Water Pollution Control Federation*, 63(3):198–207.

Borchers R, Gunawardena R, Rasmussen RA (1994) *Long term trend of selected halogenated hydrocarbons*. Pasadena, CA, National Aeronautics and Space Administration, pp. 259–262 (NASA Conference Publication 3266; NTIS/N95-10652/2).

Braus-Stromeyer SA, Cook AM, Leisinger T (1993) Biotransforma tion of methyl chloride to methanethiol. *Environmental science and technology*, 27:1577–1579.

Bringmann G, Kühn R (1976) Vergleichende Befunde der Schadwirkung wassergefährender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*). *Gas- und Wasserfach; Wasser/Abwasser*, 117(9):410–413 [cited in BUA, 1986; HSDB, 1996].

Bringmann G, Kühn R (1980) Comparison of the toxicity thresholds of water pollutants to bacteria, algae and protozoa in cell multiplica tion inhibition test. *Water research*, 14:231–241 [cited in BUA, 1986; HSDB, 1996].

Brodzinsky R, Singh HB (1983) *Volatile organic chemicals in the atmosphere — an assessment of available data*. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Environmental Sciences Research Laboratory, 207 pp. (NTIS/PB83-195503) [cited in HSDB, 1996].

BUA (1986) *Chloromethane.* GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA). Weinheim, VCH Verlagsgesellschaft mbH; and New York, NY, VCH Publishers, Inc. (BUA Report 7).

Burmaster DE (1982) The new pollution — groundwater contamination. *Environment*, 24:6–13, 33–36 [cited in ATSDR, 1990; HSDB, 1996].

Bus JS (1982) Integrated studies of methyl chloride toxicity. *Chemical Industry Institute of Toxicology (CIIT) activities*, 2(1):3–4.

CFR (1990) *Code of Federal Regulations, Title 40 Protection of Environment, Volume A, Part 136 Guidelines establishing test procedures for the analysis of pollutants*. US Code of Federal Register (7/1/90) [cited in HSDB, 1996].

CFR (1991) *Code of Federal Regulations, Title 40 Protection of Environment, Volume A, Part 136 Guidelines establishing test procedures for the analysis of pollutants. Appendix A Methods for organic chemical analysis of municipal and industrial wastewater.* US Code of Federal Register (7/1/91) [cited in HSDB, 1996].

Chang H-L, Alvarez-Cohen L (1996) Biodegradation of individual and multiple chlorinated aliphatic hydrocarbons by methane- oxidising cultures. *Applied and environmental microbiology*, 62(9):3371–3377.

Chapin RE, Russell DW, Morgan KT, Bus JS (1984) Studies of lesions induced in the testis and epididymis of F-344 rats by inhaled methyl chloride. *Toxicology and applied pharmacology*, 76:328– 343.

Chellman GJ, White RD, Norton RN, Bus JS (1986a) Inhibition of the acute toxicity of methyl chloride in male B6C3F1 mice by glutathione depletion. *Toxicology and applied pharmacology*, 86:93–104.

Chellman GJ, Morgan KT, Bus JS, Working PK (1986b) Inhibition of methyl chloride toxicity in male F-344 rats by the anti-inflammatory agent BW755C. *Toxicology and applied pharmacology*, 85:367– 379.

Chellman GJ, Bus JS, Working PK (1986c) Role of epididymal inflammation in the induction of dominant lethal mutations in Fischer 344 rat sperm by methyl chloride. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83:8087–8091.

Chemical Daily Co. Ltd. (1998) *13398 chemical products*. Tokyo, The Chemical Daily Co. Ltd., p. 796.

Christ RA (1996) Die Wirkung von Organischen Substanzen (Lösemitteln) in der Gasphase auf höhere Planzen. *Gefharstoffe - Reinhaltung der Luft*, 56:345–350.

CIIT (1979) *Final report on a 90-day inhalation toxicology study in rats and mice exposed to methyl chloride*. Prepared for Chemical Industry Institute of Toxicology. Columbus, OH, Battelle Columbus Laboratories.

CIIT (1981*) Final report on a chronic inhalation toxicology study in rats and mice exposed to methyl chloride*. Prepared for Chemical Industry Institute of Toxicology. Columbus, OH, Battelle Columbus Laboratories [published as an abstract in Pavkov KL, Kerns WD, Chrisp CE, Thake DC, Persing RL, Harroff HH (1982) Major findings in a twenty-four month inhalation toxicity study of methyl chloride in mice and rats. *Toxicologist*, 2:161].

CMR (1995) Chemical profile: Methyl chloride. *Chemical marketing reporter*, March 6:44–45 [cited in ATSDR, 1998].

Coleman WE, Lingg RD, Melton RG, Kopfler RC (1976) The occurrence of volatile organics in five drinking water supplies using gas chromatography/mass spectrometry. In: Keith L, ed. *Analysis and identification of organic substances in water*. Ann Arbor, MI, Ann Arbor Science [cited in ATSDR, 1990].

Coles B, Ketterer B (1990) The role of glutathione and glutathione transferases in chemical carcinogenesis. *CRC critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 25:47–70.

Cox RA, Derwent RG, Eggleton AEJ, Lovelock JE (1976) Photochemical oxidation of halocarbons in the troposphere. *Atmospheric environment*, 10:305–308 [cited in BUA, 1986].

Cronn DR, Rasmussen RA, Robinson E (1976) *Measurements of tropospheric halocarbon by gas chromatography – mass spectrometry*. Research Triangle Park, NC, National Environmental Research Centre (report for phase I of EPA Grant No. R 0804033- 01) [cited in BUA, 1986].

Cronn DR, Rasmussen RA, Robinson E (1977) Halogenated compound identification and measurement in the troposphere and lower stratosphere. *Journal of geophysical research*, 82:5935–5944 [cited in ATSDR, 1990].

Crutzen PJ, Gidel LT (1983) A two-dimensional photochemical model of the atmosphere. 2. The tropospheric budgets of the anthropogenic chlorocarbons CO, CH_4, CH_3Cl and the effect of various NO_x sources on tropospheric ozone. *Journal of geophysical research*, 88:6641–6661.

Dawson GW, Jennings AL, Drozdowski D, Rider E (1977) The acute toxicity of 47 industrial chemicals to fresh- and saltwater fishes. *Journal of hazardous materials*, 1:303–318.

Dekant W, Frischmann C, Speerschneider P (1995) Sex, organ and species specific bioactivation of chloromethane by cytochrome P4502E1. *Xenobiotica*, 25(11):1259–1265.

Derwent RG, Jenkin ME, Saunders SM (1996) Photochemical ozone creation potentials for a large number of reactive hydro carbons under European conditions. *Atmospheric environment*, 30(2):181–199.

Dolfing J, van den Wijngaard AJ, Janssen DB (1993) Micro biological aspects of the removal of chlorinated hydrocarbons. *Biodegradation*, 4:261–282.

Dowdell DC, Matthews GP, Wells I (1994) An investigation into the sensitivity of the atmospheric chlorine and bromine loading using a globally averaged mass balance model. *Atmospheric environment*, 28(12):1989–1999.

Dunn RC, Smith WW (1947) Acute and chronic toxicity of methyl chloride. *Archives of pathology*, 43:296–300.

Edgerton SA, Khalil MAK, Rasmussen RA (1984) Estimates of air pollution from backyard burning. *Journal of the Air Pollution Control Association*, 34:661–664 [cited in HSDB, 1996].

Edwards PR, Campbell I, Milne GS (1982a) The impact of chloromethanes on the environment. Part 1. The atmospheric chlorine cycle. *Chemistry and industry*, 16:574–578 [cited in ATSDR, 1998].

Edwards PR, Campbell I, Milne GS (1982b) The impact of chloromethanes on the environment. Part 2. Methyl chloride and methylene chloride. *Chemistry and industry*, 17:619–622 [cited in ATSDR, 1998].

Elliott S, Rowland FS (1995) Methyl halide hydrolysis rates in natural waters. *Journal of atmospheric chemistry*, 20:229–236.

Evans GF, Lumpkin TA, Smith DL, Sommerville MC (1992) Measurements of VOCs from the TAMS network. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 42:1319–1323.

Fabian P, Borchers R, Leifer R, Subbaraya BH, Lal S, Boy M (1996) Global stratospheric distribution of halocarbons. *Atmospheric environment*, 30(10/11):1787–1796.

Fostel J, Allen PF, Bermundez E, Kligerman AD, Wilmer JL, Skopek TR (1985) Assessment of the genotoxic effects of methyl chloride in human lymphoblasts. *Mutation research*, 155:75–81.

Furutani C, Sadayoshi K, Tanabe H, Hayata K, Sueda A, Kitakawa Y (1979) Air pollution by halogenated hydrocarbons, II: Chlorinated hydrocarbons. *Yamaguchi-Ken, Kogai Senta Nenpo*, 5:13–17 [cited in BUA, 1986].

Geckeler KE, Eberhardt W (1995) Biogene Organochlorverbindun gen - Vorkommen, Funktion, Umweltrelevanz. *Naturwissenschaft*, 82:2–11.

Gomes DC, Alarsa M, Salvador MC, Kupferschmid C (1994) Environmental soil and groundwater assessment using high resolution passive soil-gas samplers — PETREX method: Methodology and results of a case study performed in Brazil. *Water science and technology*, 29(8):161–172.

Graedel TE (1978) *Chemical compounds in the atmosphere*. New York, NY, Academic Press [cited in BUA, 1986; HSDB, 1996].

Graedel TE, Crutzen PJ (1993) Atmospheric change: An earth system perspective. New York, NY, WH Freeman, pp. 298–299.

Graedel TE, Keene WC (1995) Tropospheric budget of reactive chlorine. *Global biochemical cycles*, 9(1):47–77.

Granstrom ML, Ahlert RC, Wiesenfeld J (1984) The relationship between the pollutants in the sediment and the water of the Delaware and Raritan canal. *Water science and technology*, 16:375–380 [cited in ATSDR, 1990].

Great Lakes Water Quality Board (1983) *An inventory of chemical substances identified in the Great Lakes ecosystem. Vol. I. Summary. Report to Great Lakes Water Quality Board.* Windsor, Ontario, Great Lakes Water Quality Board, pp. 1–8, 11, 59, 90–91 [cited in ATSDR, 1990].

Gregory GL, Harriss RC, Talbot RW, Rasmussen RA, Garstang M, Andreae MO, Hinton RR, Browell EV, Beck SM (1986) Air chemistry over the tropical forest of Guyana. *Journal of geophysical research*, 91:8603–8612 [cited in HSDB, 1996].

Gribble GW (1992) Naturally occurring organohalogen compounds — a survey. *Journal of natural products*, 55(10):1353–1395.

Grimsrud EP, Rasmussen RA (1975) Survey and analysis of halocarbons in the atmosphere by gas chromatography – mass spectrometry. *Atmospheric environment*, 9:1014–1017 [cited in BUA, 1986; ATSDR, 1990; HSDB, 1996].

Grossman AS, Grant KE, Wuebbles DJ (1994) *Radiative forcing calculations for CH_3Cl*. Livermore, CA, Lawrence Livermore National Laboratory (UCLR-ID-118065).

Gudmundsson G (1977) Methyl chloride poisoning 13 years later. *Archives of environmental health*, 32:236–237.

Guicherit R, Schulting FL (1985) The occurrence of organic chemicals in the atmosphere of The Netherlands. *Science of the total environment*, 43(3):193–219 [cited in HSDB, 1996].

Gürtler KR, Kleinermanns K (1994) Photooxidation of exhaust pollutants — II. Photooxidation of chloromethanes: Degradation efficiencies, quantum yields and products. *Chemosphere*, 28(7):1289–1298.

Hahne RMA (1990) Evaluation of the GM Systems Inc., thermally- desorbable diffusional dosimeter for monitoring methyl chloride. *American Industrial Hygiene Association journal*, 51:96–101.

Hamm TE, Raynor TH, Phelps MC, Auman CD, Adams WT, Proctor JE, Wolkowski-Tyl R (1985) Reproduction in Fischer-344 rats exposed to methyl chloride by inhalation for two generations. *Fundamental and applied toxicology*, 5:568–577.

Hansch C, Leo AJ (1985) *Medchem project.* Claremont, CA, Pomona College (Issue No. 26) [cited in ATSDR, 1998].

Hansen H, Weaver NK, Venable FS (1953) Methyl chloride intoxication. Report from fifteen cases. *Archives of industrial hygiene and occupational medicine*, 8:328–344.

Harper DB, Kennedy JT, Hamilton JTG (1988) Chloromethane biosynthesis in poroid fungi. *Phytochemistry*, 27:3147–3153 [cited in ATSDR, 1990].

Hartmans S, Schmuckle A, Cook AM, Leisinger T (1986) Methyl chloride: naturally occurring toxicant and C-1 growth substrate. *Journal of general microbiology*, 132:1139–1142.

Häsänen E, Manninen PKG, Himberg K, Väätäinen V (1990) Chlorine and bromine contents in tobacco and tobacco smoke [letter]. *Journal of radioanalytical and nuclear chemistry*, 114(5):367–374.

Hatch GG, Mamay PD, Ayer ML, Casto BC, Nesnow S (1983) Chemical enhancement of viral transformation in Syrian hamster embryo cells by gaseous and volatile chlorinated methanes and ethanes. *Cancer research*, 43:1945–1950.

HazDat (1998) *Hazardous Substance Release and Health Effects Database.* Atlanta, GA, Agency for Toxic Substances and Disease Registry [cited in ATSDR, 1998].

Hendriks J, Stouten MDA (1993) Monitoring the response of micro- contaminants by dynamic *Daphnia magna* and *Leuciscus idus* assays in the river Rhine delta: biological early warning as a useful supplement. *Ecotoxicology and environmental safety*, 26:265–279.

Holbrook MT (1992) Chlorocarbons, hydrocarbons ($CHCI_3$). In: Kroschwitz JI, Howe-Grant M, eds. *Kirk-Othmer's encyclopedia of chemical technology*, 4th ed. New York, NY, John Wiley & Sons [cited in ATSDR, 1998].

Holmes TM, Buffler PA, Holguin AH, Hsi BP (1986) A mortality study of employees at a synthetic rubber manufacturing plant. *American journal of industrial medicine*, 9:355–362.

Horvath AL (1982) *Halogenated hydrocarbons. Solubility-miscibility with water*. New York, NY, Marcel Dekker, Inc. [cited in ATSDR, 1998].

Houghton JT, Meira Filho LG, Callander BA, Harris N, Kattenberg A, Maskell K, eds. (1996) *Climate change 1995 — the science of climate change. Contribution of working group I to the second assessment report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*. Cambridge, Cambridge University Press.

HSDB (1996) *Hazardous substances data bank*. Bethesda, MD, National Library of Medicine.

IARC (1985) *Environmental carcinogens; selected methods of analysis. Vol. 7. Some volatile halogenated hydrocarbons*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 107–140 (IARC Scientific Publications No. 68).

IARC (1986) *Some halogenated hydrocarbons and pesticide exposures*. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 41).

IARC (1987) *Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42.* Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7).

IPCS (1999) *International Chemical Safety Card — Methyl chloride*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (IPCS 0419).

Isidorov VA (1990) *Organic chemistry of the Earth's atmosphere*. Berlin, Springler-Verlag, pp. 89–92.

Jäger R, Peter H, Sterzel W, Bolt HM (1988) Biochemical effects of methyl chloride in relation to its tumorigenicity. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 114:64–70.

Jiang XZ, White R, Morgan KT (1985) An ultrastructural study of lesions induced in the cerebellum of mice by inhalation exposure to methyl chloride. *NeuroToxicology*, 6(1):93–104.

John-Greene JA, Welsch F, Bus JS (1985) Comments on heart malformations in B6C3F1 mouse fetuses induced by methyl chloride — Continuing efforts to understand the etiology and interpretation of an unusual lesion. *Teratology*, 32:483–487.

Jury WA, Russo D, Streile G, El Abd H (1990) Evaluation of volatilization by organic chemicals residing below the soil surface. *Water resources*, 26(1):13–20 [cited in HSDB, 1996].

Kelly TJ, Mukund R, Spicer CW, Pollack AJ (1994) Concentrations and transformations of hazardous air pollutants. *Environmental science and technology*, 28(8):378–387.

Key JA, Stuewe CW, Standifer RL, Hobbs FD, Pitts DM (1980) *Organic chemical manufacturing. Vol. 8. Selected processes*. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency (NTIS/PB81-22076; EPA-450/3-80-028a) [cited in ATSDR, 1998].

Khalil MAK, Rasmussen RA (1981) Atmospheric methyl chloride (CH_3Cl). *Chemosphere*, 10(9):1019–1023 [cited in HSDB, 1996].

Khalil MAK, Rasmussen RA (1993) Arctic haze: patterns and relationships to regional signatures of trace gases. *Global biogeochemical cycles*, 7(1):27–36.

Kornbrust DJ, Bus JS (1982) Metabolism of methyl chloride to formate in rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 65:135–143.

Kornbrust DJ, Bus JS (1983) The role of glutathione and cyto chrome P-450 in the metabolism of methyl chloride. *Toxicology and applied pharmacology*, 67:246–256.

Kornbrust DJ, Bus JS (1984) Glutathione depletion by methyl chloride and association with lipid peroxidation in mice and rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 72:388–399.

Kornbrust DJ, Bus JS, Doerjer G, Swenberg JA (1982) Association of inhaled [^{14}C]methyl chloride with macromolecules from various rat tissues. *Toxicology and applied pharmacology*, 65:122–134.

Landry TD, Gushow TS, Langvardt PW, Wall JM, McKenna MJ (1983) Pharmacokinetics and metabolism of inhaled methyl chloride in the rat and dog. *Toxicology and applied pharmacology*, 68:473– 486.

Landry TD, Quast JF, Gushow TS, Mattsson JL (1985) Neuro toxicity of methyl chloride in continuously versus intermittently exposed female C57BL/6 mice. *Fundamental and applied toxicology*, 5:87–98.

Lanham JM (1982) Methyl chloride: an unusual incident of intoxication. *Canadian Medical Association journal*, 126:593.

Laursen KK, Hobbs PV, Radke LF (1992) Some trace gas emissions from North American biomass fires with an assessment of regional and global fluxes from biomass burning. *Journal of geophysical research*, 97(D18):20 687–20 701.

Leisinger T, Braus-Stromeyer SA (1995) Bacterial growth with chlorinated methanes. *Environmental health perspectives*, 103(5):33–36.

Lesage S, Ritch JK, Treciokas EJ (1990) Characterisation of groundwater contaminants at Elmira, Ontario, by thermal desorption solvent extraction GC-MS and HPLC. *Water pollution research journal of Canada*, 25(3):275–292.

Lobert JM, Scharffe DH, Hao WM, Kuhlbusch TA, Seuwen R, Warneck P, Crutzen PJ (1991) Biomass burning — experimental evaluation of biomass burning emissions — nitrogen and carbon containing compounds. In: Levine JS, ed. *Global biomass burning — atmospheric, climatic and biospheric implications*. Cambridge, MA, MIT Press, pp. 289–304 [cited in WMO, 1994].

Löf 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.

Logan JA, Prather MJ, Wofsy SC, McElroy MB (1981) Tropospheric chemistry: A global perspective. *Journal of geophysical research*, 86(C8):7210–7254.

Lovelock JE (1975) Atmospheric halocarbons and stratospheric ozone. *Nature*, 252:292–294 [cited in BUA, 1986].

Lundberg P (1992) *Methyl chloride. NEG and DECOS basis for an occupational standard*. Solna, National Institute of Occupational Health, Nordic Council of Ministers (Arbete och Hälsa 27).

Lyman WJ, Reehl WF, Rosenblatt DH (1982) *Handbook of chemical property estimation methods*. New York, NY, McGraw-Hill, pp. 15.1–15.34 [cited in HSDB, 1996].

Mabey WR, Mill T (1976) Kinetics of hydrolysis and oxidation of organic pollutants in the aquatic environment. In: *Extended Abstracts from the Symposium on Nonbiological Transport and Transportation of Pollutants on Land and Water, May 11–13.* Gaithersburg, MD, Bureau of Standards [cited in BUA, 1986; ATSDR, 1990].

Mabey WR, Mill T (1978) Critical review of hydrolysis of organic compounds in water under environmental conditions. *Journal of physical and chemical reference data*, 7(2):383–415 [cited in BUA, 1986; ATSDR, 1990; HSDB, 1996].

MacDonald JDC (1946) Methyl chloride intoxication. Report of 8 cases. *Journal of occupational medicine*, 6:81–84.

Mariich LI, Kasimova LZ, Krasnozhenenko DA (1982) Gas chro matographic determination of chlorinated impurities of the methane series in water. *Khimiia Tekhnologiia Vody*, 4(6):542–545 [cited in BUA, 1986].

McNally WD (1946) Eight cases of methyl chloride poisoning with three deaths. *Journal of industrial hygiene and toxicology*, 28:94–97.

MITI (1992) *Biodegradation and bioaccumulation data on existing chemicals based on the CSCL, Japan*. Tokyo, Ministry of Inter national Trade and Industry, Chemicals Inspection and Testing Institute, Supervision of Chemical Products Safety Division, Basic Industries Bureau.

Moore RM, Geen CE, Tait VK (1995) Determination of Henry's law constants for a suite of naturally occurring halogenated methanes in seawater. *Chemosphere*, 30(6):1183–1191.

Morgan KT, Swenberg JA, Hamm TE Jr, Wolkowski-Tyl R, Phelps M (1982) Histopathology of acute toxic response in rats and mice exposed to methyl chloride by inhalation. *Fundamental and applied toxicology*, 2:293–299.

NAS (1978) *Chloroform, carbon tetrachloride and other halo methanes — an environmental assessment*. Washington, DC, National Academy of Sciences, National Research Council [cited in BUA, 1986].

NASA (1981) *Chemical kinetic and photochemical data for use in stratospheric modelling evaluation number 4.* Pasadena, CA, National Aeronautics and Space Administration, NASA Panel for Data Evaluation (Report No. NASA-CR-163973) [cited in ATSDR, 1990].

Nelson HH, Wiencke JK, Christiani DC, Cheng TJ, Zuo Z-F, Schwartz BS, Lee B-K, Spitz MR, Wang M, Xu X, Kelsey KT (1995) Ethnic differences in the prevalence of the homozygous deleted genotype of glutathione *S*-transferase theta. *Carcinogenesis*, 16(5):1243–1245.

NIOSH (1976) *NIOSH technical information: Behavioral and neurological effects of methyl chloride.* Cincinnati, OH, US Department of Health, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health (Publication No. 77-125).

NIOSH (1980) *Extent-of-exposure survey of methyl chloride.* Washington, DC, US Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health (Technical Report: Publication No. 80-134).

NIOSH (1994) Method 1001: Methyl chloride. In: *NIOSH manual of analytical methods*, 4th ed. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health [cited in ATSDR, 1998].

Nolan RJ, Rick DL, Landry TD, McCarty LP, Agin GL, Saunders JH (1985) Pharmacokinetics of inhaled methyl chloride (CH_3Cl) in male volunteers. *Fundamental and applied toxicology*, 5:361–369.

Oliver KD, Adams JR, Daughtrey EH Jr (1996) Technique for monitoring toxic VOCs in air: Sorbent preconcentration, closed- cycle cooler cryofocusing, and GC/MS analysis. *Environmental science and technology*, 30(6):1939–1945 [cited in ATSDR, 1998].

Otson R (1987) Purgeable organics in Great Lakes raw and treated water. *International journal of environmental analytical chemistry*, 31:41–53 [cited in ATSDR, 1990; HSDB, 1996].

Otson R, Williams DT, Bothwell PD (1982) Volatile organic com pounds in water at thirty Canadian potable water treatment facilities. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 65(6):1370–1374 [cited in HSDB, 1996].

Page GW (1981) Comparison of groundwater and surface water for patterns and levels of contamination by toxic substances. *Environmental science and technology*, 15:1475–1481 [cited in BUA, 1986; ATSDR, 1990].

Pearson CR, McConnell G (1975) Chlorinated C_1 and C_2 hydro carbons in the marine environment. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B: Biological Sciences*, 189:305–332 [cited in BUA, 1986].

Pemble S, Schroeder KR, Spencer SR, Meyer DJ, Hallier E, Bolt HM, Ketterer B, Taylor JB (1994) Human glutathione *S*-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterisation of a genetic polymorphism. *Biochemical journal*, 300:271–276.

Peter H, Laib RJ, Ottenwälder H, Topp H, Bolt HM (1985) DNA- binding assay of methyl chloride. *Archives of toxicology*, 57:84–87.

Peter H, Deutschmann S, Reichel C, Hallier E (1989) Metabolism of methyl chloride by human erythrocytes. *Archives of toxicology*, 63:351–355.

Pierotti D, Rasmussen RA (1976) *Interim report on the atmospheric measurement of nitrous oxide and the halocarbons*. Washington, DC, National Aeronautics and Space Administration (NASA Grant NSG 7214) [cited in BUA, 1986].

Plumb RH Jr (1991) The occurrence of Appendix IX organic constituents in disposal site ground water. *Ground water monitoring reviews*, 11(2):157–164.

Putz-Anderson V, Setzer JV, Croxton JS, Phipps FC (1981a) Methyl chloride and diazepam effects on performance. *Scandinavian journal of work, environment, and health*, 7:8–13.

Putz-Anderson V, Setzer JV, Croxton JS (1981b) Effects of alcohol, caffeine and methyl chloride in man. *Psychological reports*, 48:715–724.

Rafnsson V, Gudmundsson G (1997) Long-term follow-up after methyl chloride intoxication. *Archives of environmental health*, 52(5):355–359.

Rasmussen RA, Khalil MAK (1983) Natural and anthropogenic trace gases in the lower troposphere of the arctic. *Chemosphere*, 12:371–375 [cited in ATSDR, 1990].

Rasmussen RA, Rasmussen LE, Khalil MAK, Dalluge RW (1980) Concentration distribution of methyl chloride in the atmosphere. *Journal of geophysical research*, 85(C12):7350–7356.

Redford-Ellis M, Gowenlock AH (1971) Studies of the reaction of chloromethane with preparations of liver, brain and kidney. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 30:49–58.

Reinhardt TE, Ward DE (1995) Factors affecting methyl chloride emissions from forest biomass combustion. *Environmental science and technology*, 29:825–832.

Rice J, Moore WH, McAllister RA, Bowles EG (1990) 1989 National urban air toxics monitoring program. In: *Proceedings for the 83rd Annual Meeting of the Air and Waste Management Association*, *June 24–29, 1990, Pittsburgh, PA.* Pittsburgh, PA, Air and Waste Management Association, Vol. 9, pp. 1–15.

Ristau C, Bolt HM, Vangala RR (1989) Detection of DNA–protein crosslinks in the kidney of male B6C3F1 mice after exposure to methyl chloride. *Archives of toxicology, Suppl.* 13:243–245.

Ristau C, Bolt HM, Vangala RR (1990) Formation and repair of DNA lesions in kidneys of male mice after acute exposure to methyl chloride. *Archives of toxicology*, 64:254–256.

Robbins DE (1976) Photodissociation of methyl chloride and methyl bromide in the atmosphere. *Geophysical research letters*, 3:213– 216 [cited in HSDB, 1996].

Robinson E, Rasmussen RA, Krasnec J (1977) Halocarbon measurements in the Alaskan troposphere and lower stratosphere. *Atmospheric environment*, 11:215–223 [cited in ATSDR, 1990].

Rosenfeld JK, Plumb RH Jr (1991) Ground water contamination at wood treatment facilities. *Ground water monitoring reviews*, 11(1):133–140.

Rudolph J, Jebsen C (1983) The use of photoionization, flame ionization and electron capture detectors in series for the determination of low molecular weight trace compounds in the non urban atmosphere. *International journal of environmental analytical chemistry*, 13:129–138.

Rudolph J, Khedim A, Clarkson T, Wagenbach D (1992) Long-term measurements of light alkanes and acetylene in the Antarctic troposphere. *Tellus*, 44(4):252–261.

Rudolph J, Khedim A, Koppmann R, Helas G, Bonsang A (1994) Field study of the halocarbon emissions from biomass burning in Africa. *Physico-chemical behaviour of atmospheric pollutants*, 1:424–430.

Rudolph J, Khedim A, Koppmann R, Bonsang A (1995) Field study on the emissions of methyl chloride and other halocarbons from biomass burning in western Africa. *Journal of atmospheric chemistry*, 22:67–80.

Sabel GV, Clark TP (1984) Volatile organic compounds as indicators of municipal solid waste leachate contamination. *Waste management research*, 2:119–130 [cited in ATSDR, 1990; HSDB, 1996].

Saini HS, Attieh JM, Hanson AD (1995) Biosynthesis of halo methanes and methanethiol by higher plants via a novel methyl transferase reaction. *Plant, cell and environment*, 18:1027–1033.

Scharnweber HC, Spears GN, Cowles SR (1974) Case reports. Chronic methyl chloride intoxication in six industrial workers. *Journal of occupational medicine*, 16(2):112–113.

Schauffler SM, Heidt LE, Pollock WH, Gilpin TM, Vedder JF, Solomon S, Lueb RA, Atlas EL (1993) Measurements of halo genated organic compounds near the tropical tropopause. *Geophysical research letters*, 20(22):2567–2570.

Severs LW, Skory LK (1975) Monitoring personnel exposure to vinyl chloride, vinylidene chloride and methyl chloride in an industrial work environment. *American Industrial Hygiene Association journal*, 36:669–676.

Shah JJ, Singh HB (1988) Distribution of volatile organic chemicals in outdoor and indoor air. *Environmental science and technology*, 22:1381–1388 [cited in ATSDR, 1990].

Shirey RE (1995) Rapid analysis of environmental samples using solid-phase microextraction SPME and narrow bore capillary columns. *HRC: Journal of high resolution chromatography*, 18(8):495–499 [cited in ATSDR, 1998].

Simmon VF, Kauhanen K, Tardiff RG (1977) Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. In: Scott D, Bridges BA, Sobels FH, eds. *Progress in genetic toxicology*. Amsterdam, Elsevier, pp. 249–258.

Simon PB (1989) *Hydrolysis of methyl chloride as a function of pH following TSCA test standard 796.35000 as amended with cover letter.* Ann Arbor, MI, Ann Arbor Technical Service Inc.

Singh HB, Salas LJ, Shigeishi H, Crawford A (1977) Urban– nonurban relationships of halocarbons, SF_6, N_2O and other atmospheric trace constituents. *Atmospheric environment*, 11(9):819–828 [cited in BUA, 1986; ATSDR, 1990].

Singh HB, Salas LJ, Shigeishi H, Scribner E (1979) Atmospheric halocarbons, hydrocarbons and sulfur hexafluoride — global distribution, sources and sinks. *Science*, 203:899–903 [cited in BUA, 1986; HSDB, 1996].

Singh HB, Salas LJ, Smith AJ (1981a) Measurements of some potentially hazardous organic chemicals in urban environments. *Atmospheric environment*, 15:601–602 [cited in ATSDR, 1990].

Singh HB, Salas LJ, Stiles R (1981b) *Trace chemical in the "clean" troposphere*. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Environmental Sciences Research Laboratory (EPA 600/3-81-055; NTIS PB82-24902) [cited in ATSDR, 1990].

Singh HB, Salas LJ, Stiles RE (1982) Distribution of selected gaseous organic mutagens and suspect carcinogens in ambient air. *Environmental science and technology*, 16:872–880 [cited in BUA, 1986; ATSDR, 1990].

Singh HB, Salas LJ, Stiles RE (1983) Methyl halides in and over eastern Pacific (40°N–32°S). *Journal of geophysical research*, 88:3684–3690.

Singh HB, Salas LJ, Viezee W, Sitton B, Ferek R (1992) Measurement of volatile organic chemicals at selected sites in California. *Atmospheric environment*, 26A(16):2929–2946.

Solomon S, Mills M, Heidt LE, Pollock WH, Tuck AF (1992) On the evaluation of ozone depletion potentials. *Journal of geophysical research*, 97(D1):825–842.

Speerschneider P, Dekant W (1995) Renal tumorigenicity of 1,1- dichloroethane in mice: The role of male-specific expression of cytochrome P450 2E1 in the renal bioactivation of 1,1-dichloro ethene. *Toxicology and applied pharmacology*, 130:48–56.

Spevak L, Nadj V, Fellé D (1976) Methyl chloride poisoning in four members of a family. *British journal of industrial medicine*, 33:272–278.

Spicer CW, Buxton BE, Holdren MW, Smith DL, Kelly TJ, Rust SW, Pate AD, Sverdrup GM, Chuang JC (1996) Variability of hazardous air pollutants in an urban area. *Atmospheric environment*, 30(20):3443–3456.

Staples CA, Werner FA, Hoogheem TJ (1985) Assessment of priority pollutant concentrations in the United States using STORET database. *Environmental toxicology and chemistry*, 4(2):131–142 [cited in HSDB, 1996].

Stewart RD, Hake CL, Graff CA, Forster HV, Keeler WH, Lebrun AJ, Newton PE, Soto RJ (1980) *Methyl chloride: Development of a biologic standard for the industrial worker by breath analyses.* Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health (NTIS PB81-167686).

Stirling DI, Dalton H (1979) The fortuitous oxidation and co metabolism of various carbon compounds by whole-cell suspen sions of *Methylococcus capsulatus* (Bath). *FEMS microbiology letters*, 5:315–318 [cited in ATSDR, 1990].

Tait VK, Moore RM (1995) Methyl chloride (CH_3Cl) production in phytoplankton cultures. *Limnology and oceanography*, 40(1):189– 195.

Tang NH, Blum DJW, Nirmalakhandan N, Speece RE (1992) QSAR parameters for toxicity of organic chemicals to *Nitrobacter*. *Journal of environmental engineering*, 118(1):17–37.

Thier R, Wiebel FA, Hinkel A, Burger A, Brüning T, Morgenroth K, Senge T, Wilhelm M, Schulz TG (1998) Species differences in the glutathione transferase GSTT1-1 activity towards the model substrates methyl chloride and dichloromethane in liver and kidney. *Archives of toxicology*, 72:622–629.

Thordarson O, Gudmundsson G, Bjarnason O, Jóhannesson T (1964) Metylkloridforgiftning. *Nordisk Medicin*, 18:150–154.

Traunecker J, Preuss A, Diekert G (1991) Isolation and characteri sation of a methyl chloride utilising, strictly anaerobic bacterium. *Archives of microbiology*, 156:416–421.

US EPA (1982) *Methods for organic chemical analysis of municipal and industrial waste water. Methods 601 and 624*. Cincinnati, OH, US Environmental Protection Agency, Environmental Monitoring and Support Laboratory (Report No. EPA-600/4-82-057) [cited in ATSDR, 1990].

USEPA (1986a) *Test methods for evaluating solid waste. Methods 5030, 8000, 8010, 8015*, 3rd ed. Cincinnati, OH, US Environmental Protection Agency, Office of Solid Waste and Emergency Response (Report No. SW-846) [cited in HSDB, 1996; ATSDR, 1998].

US EPA (1986b) *Methods for determination of organic compounds in finished drinking water and raw source water*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency [cited in HSDB, 1996].

US EPA (1991a) *Nonmethane organic compound and three-hour air toxics monitoring program, 1990*. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency (Report No. EPA-450/4-91-008).

US EPA (1991b) *Urban air toxics monitoring program, 1990*. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency (Report No. EPA-450/4-91-024).

van Doorn R, Borm PJA, Leijdekkers C-M, Henderson PT, Reuvers J, van Bergen TJ (1980) Detection and identification of *S*- methylcysteine in urine of workers exposed to methyl chloride. *International archives of occupational and environmental health*, 46:99–109.

Vaughan P, Lindahl T, Sedgwick B (1993) Induction of the adaptive response of *Escherichia coli* to alkylation damage by the environ mental mutagen, methyl chloride. *Mutation research*, 293:249–257.

von Clarmann A, Linden A, Oelhaf H, Fisher H, Friedl-Vallon F, Piesch C, Seefeldner M (1995) Determination of the stratospheric organic chlorine budget in the spring arctic vortex from MIPAS B limb emission spectra and air sampling experiments. *Journal of geophysical research*, 100(D7):13 979–13 997.

von Kolkmann FW, Volk B (1975) Über Körnerzellnekrosen bei der experimentellen Methylchloridvergiftung des Meerschweinchens. *Experimentelle Pathologie*, 10:298–308.

Warholm M, Alexandrie A-K, Högberg J, Sigvardsson K, Rannug A (1994) Polymorphic distribution of glutathione transferase activity with methyl chloride in human blood. *Pharmacogenetics*, 4:307– 311.

Warneck P (1988) *Chemistry of the natural atmosphere*. London, Academic Press, pp. 267–272.

Watson AJ, Lovelock JE, Stedman DH (1980) The problem of atmospheric methyl chloride. In: Nicolet M, Aikin AC, eds. *NATO Advance Study Institute on Atmospheric Ozone: Its variation and human influence*. Washington, DC, Department of Transportation, pp. 365–373 (Report No. FAA-EE-80-20).

Weast RC (1988) *CRC handbook of chemistry and physics*, 69th ed. Boca Raton, FL, CRC Press [cited in ATSDR, 1998].

White RD, Norton R, Bus JS (1982) Evidence for *S*-methyl glutathione metabolism in mediating the acute toxicity of methyl chloride (MeCl). *Pharmacologist*, 24:172.

WMO (1990) *Scientific assessment of stratospheric ozone: 1989.* Geneva, World Meteorological Organization, p. 158 (Global Ozone Research and Monitoring Project Report No. 20).

WMO (1994) *Montreal protocol on substances that deplete the ozone layer — Scientific assessment of ozone depletion: 1994.* Geneva, World Meteorological Organization (Global Ozone Research and Monitoring Project Report No. 37).

Wolkowski-Tyl R, Phelps M, Davis JK (1983a) Structural teratogenicity evaluation of methyl chloride in rats and mice after inhalation exposure. *Teratology*, 27:181–195.

Wolkowski-Tyl R, Lawton AD, Phelps M, Hamm TE Jr (1983b) Evaluation of heart malformations in B6C3F1 mouse fetuses induced by *in utero* exposure to methyl chloride. *Teratology*, 27:197–206.

Wood PR, Lang RF, Payan IL (1985) Anaerobic transformation, transport and removal of volatile chlorinated organics in ground water. In: Ward CH, Giger W, McCarty Pl, eds. *Groundwater quality*. New York, NY, John Wiley & Sons, Inc., pp. 493–511 [cited in ATSDR, 1990].

Working PK, Bus JS (1986) Failure of fertilisation as a cause of preimplantation loss induced by methyl chloride in Fischer 344 rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 86:124–130.

Working PK, Bus JS, Hamm TE (1985a) Reproductive effects of inhaled methyl chloride in the male Fischer 344 rat. I. Mating performance and dominant lethal assay. *Toxicology and applied pharmacology*, 77:133–143.

Working PK, Bus JS, Hamm TE (1985b) Reproductive effects of inhaled methyl chloride in the male Fischer 344 rat. II. Spermato gonial toxicity and sperm quality. *Toxicology and applied pharma cology*, 77:144–157.

Working PK, Doolittle DJ, Smith-Oliver T, White RD, Butterworth BE (1986) Unscheduled DNA synthesis in rat tracheal epithelial cells, hepatocytes and spermatocytes following exposure to methyl chloride *in vitro* and *in vivo*. *Mutation research*, 162:219.

Wynder EL, Hoffmann D, eds. (1967) *Tobacco and tobacco smoke: Studies in environmental carcinogenesis.* New York, NY, Academic Press, p. 454.

Zafiriou OC (1975) Reaction of methyl halides with seawater and marine aerosols. *Journal of marine research*, 33(1):75–81 [cited in BUA, 1986; HSDB, 1996].

Zander R, Gunson MR, Farmer CB, Rinsland CP, Irion FW, Mahieu E (1992) The 1985 chlorine and fluorine inventories in the strato sphere based on ATMOS observations at 30° north latitude. *Journal of atmospheric chemistry*, 15:171–186.

付録 1　原文書

Lundberg P (1992) *Methyl chloride. NEG and DECOS basis for an occupational standard.* Solna, National Institute of Occupational Health, Nordic Council of Ministers (Arbete och

Hälsa 27)

塩化メチルに関する *Arbete och Hälsa* 文書(ISSN 0346-7821; ISBN 91-7045-179-6)の写しは下記の機関から入手できる：

National Institute for Working Life
Publications Department
S-171 84 Solna
Sweden

健康に対する影響のみに焦点を合わせている本文書は、職業暴露限界値の考証のための北欧専門家グループによる一連の判定基準文書において作成されたものであり、オランダ理事会-労働総括部 Dutch Directorate-General of Labor の職業暴露基準のためのオランダ専門委員会 Dutch Expert Committee for Occupational Standards (DECOS) の協力を得て作成された。草案は北欧専門家グループだけでなくオランダ専門委員会によっても審査された。審査員は、塩化メチルそのものに幅広い知識があるか、或いは塩化メチルの重要な影響領域での専門家である理由により選出された産業界や学界の専門家であった。

ATSDR (1990) *Toxicological profile for chloromethane*. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Report No. TP-90-07)

ATSDR (1998) *Toxicological profile for chloromethane (update).* Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Report No. 205-93-0606)

ATSDR のクロロメタンの毒性プロファイルの写しは下記の機関から入手できる：

Agency for Toxic Substances and Disease Registry
Division of Toxicology

1600 Clifton Road NE, E-29

Atlanta, Georgia 30333

USA

クロロメタンに関する毒性プロファイル(1990)のためのピアレビュー委員会が召集され、これには Anthony DeCaprio 博士と Nancy Reiches 博士（私的顧問）、Theodore Mill 博士(スタンフォード国際研究所)、および Nancy Tooney 博士（ポリテクニック大学、生物化学部）が参加していた。ATSDR と EPA の共同委員会がピアレビュー審査員の意見を再審査して、プロファイルにどの意見を入れるかを決定した。

更新したプロファイル(1998)の場合には、委員会は Herbert Cornish 博士（私的顧問）、Anthony DeCaprio 博士（ニューヨーク州立大学オルバニー校、助教授）、Theodore Mill 博士（スタンフォード国際研究所、主任研究員）、および Nancy Tooney 博士（ニューヨーク市立ブルックリン大学、助教授）よりなっていた。ATSDR の科学者達がピアレビュー審査員の意見を再審査して、プロファイルにどの意見を入れるかを決定した。

プロファイル内容に対する責任は ATSDR が負っている。

BUA (1986) *Chloromethane.* GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA). Weinheim, VCH Verlagsgesellschaft mbH; and New York, NY, VCH Publishers, Inc. (BUA Report 7)

クロロメタンに関する BUA 報告書(ISBN 3-527- 28558-X [Weinheim] and 1-56081-734-8 [New York])の写しは「VCH in Weinheim, Basel, Cambridge, and New York」から入手できる。

BUA 報告書はドイツの最大の塩化メチル生産者によって書かれている。政府機関、業界、および学会からの代表者よりなる BUA（環境関連既存化学物質に関する GDCh 諮問委員会 GDCh-Advisory Committee for Existing Chemicals of Environmental Relevance）が草案を審査する。その結果生じた疑問はさらに詳細な調査のみならず著者達によっても明らかにされる（更新報告書になる）。作業グループ内で平均 2 回の読み込みと専門家との討議を経て、BUA 総会は

その報告書を公表される前に審議する。BUA 報告に関するもっと詳細な情報が、BUA1993 年の報告書の「既存化学物質の評価。環境改善へ向けての貢献 *Assessment of existing chemicals. A contribution toward improving the environment*」に見られる。

HSDB (1996) *Hazardous substances data bank*. Bethesda, MD, US National Library of Medicine

本 CICAD に使用した版の HSDB は、CD-ROM CHEM-BANK (July 1996)に収載されている。発行元は以下の通り。

Silver Platter Information Inc.
100 River Ridge Drive
Norwood, MA 02062-5043
USA

HSDB は、カナダ労働安全衛生センターCanadian Centre for Occupational Health and Safety,Canada による CD-ROM(CCINFOdisc 2)、および Data-Star、DIMDI、STN International、TOXNET からオンラインでも入手できる。HSDB は米国国立医学図書館の Toxicology Data Network (TOXNET)に構築・レビュー・維持運営されるデータバンクであり、専門家からなる委員会(Scientific Review Panel)に助言やピアレビューを受けている。HSDB から本 CICAD に転載した全データは、最高レベルのピアレビューを受けたことを示すものとして、他のデータより優先される。

塩化メチルのデータに関する最終改訂ないし修正は、1996 年 6 月に実施された。

WMO (1994) *Montreal protocol on substances that deplete the ozone layer — Scientific assessment of ozone depletion: 1994.* Geneva, World Meteorological Organization (Global Ozone Research and Monitoring Project Report No. 37)

データ利用者のためにこの報告書(ISBN 92-807-1449-X)の写しは下記から得られる：

World Meteorological Organization

attn. Dr Rumen Bojkov

P.O. Box 2300

1211-Geneva

Switzerland

塩化メチルに関する CICAD の作成の期間に利用できた WMO (1994)の報告書は、WMO と UNEP の後援で作成されたオゾン層破壊の科学的評価シリーズの中では最新のものであった。1992 年にデンマークのコペンハーゲンで開催されたモントリオール議定書に対する締約国会議の第 4 回会合（科学的に必要なるものの範囲がこのとき定義された）で、WMO (1994)の報告書が創始された。1993 年に、国際運営グループがその報告書の要点をまとめて、科学者達に著者としての機能を果たすように提案した。最初の草案は著者等と小グループの専門家によって検討され、そして第 2 草案は世界中の多数の科学者に審査のために送付された。1994 年 7 月の委員会検討会合 Panel Review Meeting で、最終変更点が審議され、決定された。報告書を作成した科学者（230 名）および検討プロセスに参画した科学者（147 名）は報告書に記載されている。

付録 2　CICAD のピアレビュー

塩化メチル関する CICAD 草稿を、IPCS の各国コンタクト・ポイントおよび参加機関と予め連絡を取って、IPCS により認定されている専門家ばかりでなく、機関および組織にも審査のために送付した。コメントは下記より受け取った。

M. Baril, International Programme on Chemical Safety/ Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec, Montreal, Quebec, Canada

R. Benson, US Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA

R. Cary, Health and Safety Executive, Bootle, United Kingdom

R. Chhabra, Department of Health and Human Services, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

P. Edwards, Department of Health, Protection of Health Division, London, United Kingdom

M. Greenberg, US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, USA

Martin Matisons Environmental Health Service, Health Department of Western Australia

H. Nagy, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

W. Rawson and L. Neuwirth, Methyl Chloride Industry Association, Washington, DC, USA

M. Warholm, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

P. Yao, Ministry of Health, Institute of Occupational Medicine, Chinese Academy of Preventive Medicine, Ministry of Health, Beijing, People's Republic of China

K. Ziegler-Skylakakis, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg, Oberschleissheim, Germany

付録 3　CICAD の最終検討委員会

1999 年 5 月 25～28 日

スウェーデン、ストックホルム

会議参加者

Mr H. Abadin, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

Dr B. Åkesson, Department of Occupational and Environmental Health, University Hospital, Lund, Sweden

Dr T. Berzins (*Chairperson*), National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr R.S. Chhabra, General Toxicology Group, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Dr S. Dobson (*Rapporteur*), Institute of Terrestrial Ecology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr G. Koennecker, Chemical Risk Assessment, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hannover, Germany

Dr A. Nishikawa, National Institute of Health Sciences, Division of Pathology, Tokyo, Japan

Professor K. Savolainen, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Ms D. Willcocks (*Vice-Chairperson*), Chemical Assessment Division, National Occupational Health and Safety Commission (Worksafe Australia), Sydney, Australia

Professor P. Yao, Institute of Occupational Medicine, Chinese Academy of Preventive Medicine, Ministry of Health, Beijing, People's Republic of China

Observers

Dr N. Drouot (representing ECETOC), Elf Atochem, DSE-P Industrial Toxicology Department, Paris, France

Ms S. Karlsson, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

Dr A. Löf, National Institute of Working Life, Solna, Sweden

Dr A. Poole (representing CEFIC), Dow Europe S.A., Horgen, Switzerland

Dr K. Ziegler-Skylakakis, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Institut für Toxikologie, Neuherberg, Oberschleissheim, Germany

Secretariat

Dr A. Aitio, Programme for the Promotion of Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Ms M. Godden, Health and Safety Executive, Bootle, United Kingdom

Ms L. Regis, Programme for the Promotion of Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr P. Toft, Division of Health and Environment, World Health Organization, Regional Office for the Americas/Pan American Sanitary Bureau, Washington, DC, USA

Dr M. Younes, Programme for the Promotion of Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland