

## 初期評価プロファイル (SIAP)

## クロロメタン

物質名 : Chloromethane ; Methyl chloride

化学式 : CH<sub>3</sub>Cl

CAS No. : 74-87-3



## SIARの結論の概要

## ヒトの健康

クロロメタンは圧力を受けない限り気体である。吸入が職場での主なばく露経路である。吸入されたクロロメタンの大部分は代謝されて、尿と呼気 CO<sub>2</sub> により速やかに排泄される。揮発性が高く、迅速に代謝されるので、クロロメタンは組織に蓄積しない。血液からの消失は迅速で、二相性である。クロロメタンは代謝により、還元グルタチオンと抱合し、最終的にホルマートと CO<sub>2</sub> に変換される。

クロロメタンは経口および吸入経路により低い急性毒性を示す。ラットの経口 LD<sub>50</sub> は 800mg/kg 体重。研究により急性吸入後の種・系統・性による感受性の差が示され、雄マウスが最も鋭敏のようであり（6時間 LC<sub>50</sub>=4,500~4,600mg/m<sup>3</sup>）、次にラット（4時間LC<sub>50</sub>=5,300~5,400mg/m<sup>3</sup>）、次に雌マウス（6時間 LC<sub>50</sub>=17,000~17,500mg/m<sup>3</sup>）がくる。

ラットとマウスを 375、750、1,500ppm（750、1,500、3,000mg/m<sup>3</sup>）にばく露した 1 件の 90 日間吸入試験で、両種共に NOAEL と LOAEL はそれぞれ 750ppm（1,500mg/m<sup>3</sup>）と 1,500ppm（3,000mg/m<sup>3</sup>）であった。LOAELは、肝臓の組織学的変化を伴う SGPT の有意な上昇（雄マウス）、肝梗塞（1匹の雄マウスと 1 匹の雌ラット）、肝臓重量の増加、体重減少（雌雄のラット）が認められたことに基づいている。1 件の 2 年間吸入バイオアッセイで、ラットとマウスを 50、225、1,000ppm（100、450、2,000mg/m<sup>3</sup>）にばく露し、6、12、19 ヶ月目に中間屠殺を実施した。ラットとマウス共に全身影響の NOAELと LOAEL はそれぞれ 225ppm（450mg/m<sup>3</sup>）と 1,000ppm（2,000mg/m<sup>3</sup>）であった。ラットでは、1,000ppm（2,000mg/m<sup>3</sup>）で心臓の相対重量の増加（雌雄）、腎臓と肝臓の相対重量の増加（雄）、精巣の絶対および相対重量の減少、肝臓の絶対重量の減少（雌）が認められた。精巣の組織病理学的検査では、両側の精細管の散在性形成および萎縮が 6 ヶ月目に認められ、18 ヶ月目の屠殺まで重症化していった。ラットよりもマウスに対する影響のほうが大きく、1,000ppm で重度の影響が見られた。1,000ppm での影響としては神経機能障害（雌）、成長抑制、中枢神経系（CNS）障害を示唆する神経徴候、SGPTの有意な上昇、心臓の相対重量の増加（雌雄）、肝臓の相対重量の増加（雌）、脳の絶対重量の減少（雌雄）、精巣の絶対および相対重量の減少があった。

加えて、肝臓細胞変性（雌雄）、尿細管上皮過形成、小脳顆粒状細胞の変性に特徴のある小脳病変が 1,000ppm に存在し、投与と関連があった（雄）。脾臓萎縮とリンパ球枯渇が 1,000ppm で認められた（雌雄）。ラット(4,000、7,000、10,000mg/m<sup>3</sup>)とマウス(1,000、2,000、4,000mg/m<sup>3</sup>)を使用した 1 件の 12 日

間吸入試験において、試験最高濃度でラットとマウスの両方に死亡が生じた。主な影響は CNSに関係しており、肝臓・腎臓・脳の病変も存在した。ラットでは精巣変性について評価し、明らかなばく露濃度依存性の影響が認められた。全ての精細管に等しく病変が存在するとは限らず、主な影響として、後期精子細胞が減少し、精母細胞と初期精子細胞が分離し、細胞が内腔に剥がれ落ちており、胚上皮には膜と結合しているように見える不規則な空胞が形成され、さまざまな巨細胞が形成されていた。1 件の 93~95 日間多種吸入試験で、イヌ、ラット、マウスの CNS、肝臓、腎臓、精巣が検査された。800mg/m<sup>3</sup> の高濃度にばく露したラット、マウス、イヌにクロロメタンの特定の標的臓器毒性または明白な毒性徴候は認められなかった。この試験の NOAEL は 800mg/m<sup>3</sup> (試験最高用量) と決定された。非典型的な 1 件の反復投与吸入試験で、雌マウスを 15、50、100、150、200、400ppm (30、100、200、300、400、800mg/m<sup>3</sup>) に連続ばく露し (22 時間/日で 11 日間)、小脳病変の存在に基づいて NOAEL は 100mg/m<sup>3</sup> (50ppm)、LOAEL は 200mg/m<sup>3</sup> (100ppm) と決定された。同じ試験で、雌マウスを 150、400、800、1,600、2,400ppm (300、800、1,600、3,200、4,800mg/m<sup>3</sup>) に断続的にばく露したところ (5.5 時間/日で 11 日間)、NOAEL と LOAEL はそれぞれ 300mg/m<sup>3</sup> (150ppm) と 800mg/m<sup>3</sup> (400ppm) であった。

証拠の重みから、クロロメタンは高濃度で細菌および培養ヒト細胞 (*in vitro*) に直接作用する変異原であることが示されるが、*in vivo* 遺伝毒性は、高用量で細胞毒性が生じるため、認められなかった。既存の情報は、クロロメタンばく露が DNAアルキル化を引き起こさないことを示す。

1 件の 2 年間バイオアッセイで、100、450、2,000mg/m<sup>3</sup> にばく露したラットに統計的に有意な腫瘍の増加は無かった。マウスへの同様のばく露は 2,000mg/m<sup>3</sup> で死亡の増加を生じ、雄マウスのみで腎臓腫瘍の発生率が上昇した。450mg/m<sup>3</sup> にばく露した雄マウスでは腎臓腫瘍の発生率がわずかに上昇した。100mg/m<sup>3</sup> のばく露は雌雄のマウスの腫瘍発生率のどのような上昇も引き起こさなかった。

ラットの 1 件の二世世代生殖試験で、3,000mg/m<sup>3</sup> (1,500ppm) への反復 6 時間ばく露は不妊 (精子形成の減少) を引き起こし、これは 7 週間後に雄ラットに見られた精巣変性と精巣上体の肉芽腫と一貫する。

950mg/m<sup>3</sup> (475ppm) のばく露も生殖能力の低下を引き起こしたが、二世世代にわたって 300mg/m<sup>3</sup> (150ppm) に毎日ばく露したラットには影響が見られなかった。300mg/m<sup>3</sup> のばく露はラットに精巣上体の炎症を誘発せず、生殖に影響を及ぼさなかった。NOAEL は成獣と出生仔の両方で 300mg/m<sup>3</sup> であった。催奇形性試験は種差の可能性を示している。ラットでは重度の母体毒性が 3,000mg/m<sup>3</sup> (1,500ppm) で認められたが、妊娠中の 200、1,000、3,000mg/m<sup>3</sup> (100、500、1,500ppm) への 1 日 6 時間の反復ばく露後に催奇形性は認められなかった。2 件の研究で、母体毒性を持たないばく露レベルでマウスの心臓奇形の頻度の上昇が報告された。両研究の母体毒性の NOAEL は 1,000mg/m<sup>3</sup> (500ppm) であった。これらの研究における発生毒性の NOAEL は 200mg/m<sup>3</sup> (100ppm) と 500mg/m<sup>3</sup> (250ppm) であった。

ヒトでは、 $\geq 400\text{mg/m}^3$  の単回または反復ばく露の最も一般的な結果は CNS の機能的変化であり、それには落ち着きの無さ、めまいなどがあつた。肝臓、腎臓、精巣、精巣上体、肺もこれらのばく露の影響を受けたが、これらの影響が認められるときには顕著な CNS の変化が存在するので、影響の大部分は二次性のものである。

## 環境

クロロメタンの蒸気圧は 20℃で 4,800hPa、融点は−97.7℃、沸点は−24.22℃(1,013hPa で)、 $\log K_{ow}$  は 0.91、水への溶解度は 25℃で 4,800~5,325mg/L。クロロメタンの大気滞留時間は約 1年と推定される。クロロメタンの主な除去プロセスはヒドロキシルラジカルとの反応であり、その推定半減期は約 1 年。自然環境濃度は大気中で約 700ppt。クロロメタンの成層圏定常状態のオゾン層破壊係数 (ODP) は CFC - 11 (ODP =1) と比較して 0.02と決定されている。クロロメタンの水中での加水分解は比較的遅く(容易に加水分解しない)、その半減期は pH7、25℃で約 1.1年。溶解度、揮発性、ヘンリー定数を考慮すると、クロロメタンは平衡状態では主に大気中に存在し、水圏または陸圏には存在しないと思われる。各コンパートメントへの放出データに基づいて行ったフガシティー (レベルⅢ) モデリングから、定常状態のクロロメタンの全量の約 99.8%が気圏に滞留し、約 0.1%がそれぞれ土壌と水に存在することが示される。しかしながら、クロロメタンが水圏のみに放出されるときには、主にこのコンパートメントにとどまると予測される (80%が水に、20%が大気に)。クロロメタンは容易に生分解しないが、馴化細菌により嫌気的条件下で分解されるだろう。計算 BCF (生物濃縮係数) は 2.98~3.16。

本物質の揮発性から考えて、設定濃度に基づく結果は実際の毒性よりも弱く推定しまう恐れがある。しかし本物質は水への溶解度が高いので、この誤差は緩和され、試験条件によって左右されるだろう。設定濃度を使用した 96 時間魚類試験の  $LC_{50}$  は 270mg/L。ミジンコでは設定濃度に基づいて報告された 48 時間  $EC_{50}$  が 200mg/L。藻類の毒性閾値 550~1,450mg/L は設定濃度を用いた 7日間試験であった。藻類が試験中に指数的成長相になかった可能性があるため、ECOSAR (生態学的構造活性相関) から予測した 96 時間  $EC_{50}$  の 231mg/L のほうが適切である。加えて、クロロメタンの予測急性毒性 (ECOSAR ; version0.99g) は、上記の緑藻類の実験データならびに魚類(96 時間  $LC_{50}$ =396mg/L)およびミジンコ (48 時間  $LC_{50}$ =394mg/L) の急性毒性とよく一致する。本物質の環境中の運命の特性を総合すると、本物質は環境に関する懸念が低いと考えられる。

## ばく露

クロロメタンはほとんど全部が他のクロロメタン類、シリコン中間体、農薬、第四級アミン、界面活性剤の製造のための中間化学物質として、また他のさまざまな工程のメチル化反応体として使用される。1987 年にクロロメタンは様々な用途に次のような割合で使用されたと推定された：シリコン 74%、農業用化学品 7%、メチルセルロース 6%、第四級アミン 5%、ブチルゴム 2%、その他 2%、輸出 4%。これらの推定値は他のクロロメタン製造のための自工場内での使用を考慮していない。クロロメタンは大部分が非人工的な発生源 (森林火災、海からの放出) から大気に放出されたものである。クロロメタンの自然濃度は大気中に約 700ppt である。非工業的人工的发生源近傍でのモニタリングではずっと高い濃度が示された。水中では低濃度のクロロメタンが検出されている (<222ng/L)。製造以外の発生源からの全地球産生量は 1997 年に約  $4.5 \times 10^9$  トンと推定される。1997年の製造によるクロロメタンの世界生産量は  $1.54 \times 10^6$  トンと推定された。この推定値は、米国が推定世界生産量の35~45%を生産すると仮定して、1997 年の米国の生産量  $6.3 \times 10^5$  トンから導かれた。米国 EPA の「有害物質排出目録」にしたがうと 1998 年に 109 の米国工場が、約  $1.2 \times 10^6$  kg を大気に放出したと報告され、これはクロロメタンの現場および敷地外放出の約 90%に相当する。喫煙者または熱源として薪を使用する者は通常背景濃度よりずっと高濃度のクロロメタンにばく露されるだろう。本物質を製造または使用する工場内またはその近傍でも高いばく露が起こる可能性がある。クロロメタン製造に携わる者は背景濃度よりも高い濃度にばく露されるだろう。しかし米国のほとんどの企

業は作業員のばく露濃度を ACGIH（米国産業衛生専門家会議）ガイドラインの 50ppm-TWA（時間加重平均）より充分低く維持しており、この値は 1989 年に OSHA（米国労働安全衛生局）により採択された。クロロメタンは現在製造されているどのような商品にも使用されていない。

## 勧告

本物質は現在のところ追加の作業の優先度が低い。

## 勧告の根拠と勧告される追加の作業の性質

本物質の特性はヒトの健康への有害性を示唆する。スポンサー国が提出したデータに基づいて、ヒトと環境へのばく露は低レベルであると予想され、したがって本物質は現在のところ追加の作業の優先度が低い。スポンサー国が報告していないばく露シナリオが存在する国では、それを検討することが望ましい。

### [著作権および免責事項について]

#### [著作権]

本資料の著作権は弊センターに帰属します。引用、転載、要約、複写（電子媒体への複写を含む）は著作権の侵害となりますので御注意下さい。

#### [免責事項]

本資料に掲載されている情報については、万全を期しておりますが、利用者が本情報を用いて行う一切の行為について、弊センターは何ら責任を負うものではありません。また、いかなる場合でも弊センターは、利用者が本情報を利用して被った被害、損失について、何ら責任を負いません。