

有害性評価書

物質名：ジクロロメタン

1. 化学物質の同定情報 (NITE CHRIP)

名 称：ジクロロメタン
別 名：二塩化メチレン、ジクロルメタン
化 学 式：CH₂Cl₂
分 子 量：84.9
CAS 番号：75-09-2

労働安全衛生法施行令 18 条(名称等を表示すべき有害物) 第 14 号の 7
労働安全衛生法施行令 18 条別表 9 (名称等を通知すべき有害物) 第 257 号
がん原性に係る指針対象物質

2. 物理化学的情報

(1) 物理化学的性状 (ICSC 2012)

外観	特徴的な臭気のある、 無色の液体	引火点 (C.C.)	—
		発火点	605℃
比重	1.3 (水=1)	爆発限界(空気中)	12～25 vol % (空気中)
沸点	40 °C	溶解性 (水)	1.3 g/100 ml (20 °C)
蒸気圧	47.4 kPa (20℃)	オクタール/水分配係数	log Pow 1.25
蒸気密度	1.9 (空気=1) (*蒸気空 気混合気体の相対密 度)	換算係数 (25℃)	1 ppm = 3.47 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0.283 ppm
融点	－95.1℃		

嗅覚閾値：100～300 ppm (中災防 2005)

(2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2012)

- ア 火災危険性：特定の条件下で可燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。
- イ 爆発危険性：加熱すると、破裂の危険を伴う圧力上昇が起こる。火災および爆発の危険性がある。
- ウ 物理的危険性：この物質の蒸気は空気より重い。流動、攪拌などにより、静電気が発生することがある。
- エ 化学的危険性：高温面や炎に触れると分解し、塩化水素、ホスゲン、一酸化炭素などの有

毒で腐食性のフュームを生成する。強酸化剤、強塩基、およびアルミニウム粉末、マグネシウム粉末などの金属と激しく反応し、火災および爆発の危険をもたらす。ある種のプラスチック、ゴム、被膜剤を侵す。

3. 生産・輸入量／使用量／用途

製造輸入量：51,984 トン(H24 年度) (経産省 2013)

用途： ペイント剥離剤、プリント基板洗浄剤、金属脱脂洗浄剤、ウレタン発泡助剤、エアゾール噴射剤、低沸点用有機溶剤（不燃性フィルム、油脂、アルカロイド、樹脂、ゴム、ワックス、セルロースエステルおよびエーテル用混合剤）、ポリカーボネートの反応溶媒、冷媒、ラッカー用、織物および皮革、香料の抽出、分析用、リノリウム、インキ (化工日 2013)

4. 健康影響

[体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）]

ア 吸収

ヒトでジクロロメタン 50～200ppm、7.5 時間吸入ばく露では 60～70 %が吸収され、血液中濃度は数時間で平衡に達する。経皮ばく露では、30 分後に呼気中のジクロロメタン濃度が最大になる。ばく露終了後の血液中ジクロロメタンの半減期は 40 分以内、脂肪中に分布したジクロロメタンは徐々に血液中に移行する。1,740 mg/m³ (500 ppm) の短時間ばく露では、代謝産物の一酸化炭素とヘモグロビンが結合したカルボキシヘモグロビン (CO-Hb) レベルは数時間増加し続ける (中災防 2005)。

イ 分布

ヒトに 100 ppm のジクロロメタンを 2 時間吸入ばく露した時、ジクロロメタンは、血管の豊富な組織(脳、心臓、肝臓、腎臓、内分泌器官)に速やかに分布し、次にそれほど血管の豊富でない組織(筋肉、皮膚)、最後に、血管の乏しい脂肪組織に分布した (ACGIH 2013)。

ウ 代謝

ジクロロメタンの代謝には、cytochrome P-450 2E1 (CYP2E1) により酸化され、中間代謝産物を経て一酸化炭素、二酸化炭素となる経路 (CYP pathway) と、glutathione S-transferase T1-1 (GSTT1-1)によりグルタチオン抱合され、中間代謝産物を経て二酸化炭素に代謝される経路 (GST pathway) がある。CYP pathway はマウス、ラット、ヒトともに低濃度ばく露における主代謝経路であり、ヒトは、200～1000ppm、または 500 ppm 程度で飽和する(中災防 2005)。ヒト（ボランティア、男性 1 名）にジクロロメタン 213 ppm を 1 時間吸入させ、血中 CO-Hb 値を測定した実験では、ばく露前には全ヘモグロビン量に対する CO-Hb 値は 0.4 %であったが、ばく露開始直後ただちに上昇し、3 時間後には最大値 2.4 %を示した(NITE 2005)。非喫煙者の 50、100、150、200 ppm ジクロロメタン 7.5 時間ばく露後の CO-Hb 濃度は、1.9 %、3.4 %、5.3 %、6.8 %であり、100 ppm (中程度の労働の負荷)では CO-Hb は 5 %を越えない(中災防 2005)。

一方、GST pathway は高濃度ばく露で作動し明らかな種差がある。マウス、ラット、ハ

ムスター、ヒトの肝および肺を用いた *in vitro* でのジクロロメタン最大代謝速度を測定した結果では、GST pathway 活性はマウスが著明に高い。マウスと比較するとヒトの代謝速度は非常に遅く、Reitz et al. (1998)、Bogaards et al. (1993)、Graves et al. (1995) の結果をあわせた 39 例のヒト肝 GST pathway 最大代謝速度分布をまとめると、最大速度を示した例でもマウスより一桁小さく、ラットの産生能の約 7 割であった(中災防 2005)。

Mainwaring らは、マウス、ラット、ヒトの肝臓、肺における GSTT1-1、GSTT2-2 の分布を免疫組織学検査により、それらの mRNA を *in situ* ハイブリッド形成法により検討した。

GSTT1-1、GSTT2-2 とそれらの mRNA の分布は一致しており、ラット、ヒトに比べマウスで著しく高かった。マウスでは肝臓の中心静脈周囲の肝細胞に一様に分布し、limited plate 肝細胞で最大濃度を示し、核内にも認められた。門脈周囲細胞には殆ど認められなかったが、隣接する小葉間胆管の上皮細胞には中心静脈周囲の肝細胞と同程度に認められた。ラットはマウスと同様の分布を示したが発現はかなり低く、小葉間胆管での発現は肝臓の他の部分と同様であった。ヒトでの mRNA 発現レベルは非常に低く、肝小葉全体に一様に分布していた。核内には認められなかったが、小葉間胆管にはマウスと同程度に認められた。肺での分布は、マウスでは細気管支上皮で非常に高く、II 型肺細胞、繊毛細胞、クララ細胞でも高かった。ラットではマウスより発現レベルは低く、主として細気管支上皮のクララ細胞に局在した。ヒトでは、肺泡／細気管支接合部のクララ細胞に低レベルで検出された(Mainwaring 1996)。Sherratt ら (2002) は、ヒトの肝臓組織切片について免疫組織化学検査を行い、GSTT1-1 の分布を調べたところ、GSTT1-1 は胆管上皮細胞と門脈周辺部の肝細胞で最も高い発現が観察され、特に、胆管上皮細胞では核内に GSTT1-1 が検出されたのに対して、肝細胞では核内又は細胞質内に GSTT1-1 が検出されたとしている。中沼らは、ヒトの肝内外の胆管系での GSTT1-1 の分布を免疫組織化学的に検討した結果、肝内及び肝外の胆管全体の胆管上皮細胞の核内及び細胞質内に GSTT1-1 の高い発現がみられたとしている (厚労省 2013)。

なお、ヒト GSTT1 遺伝子欠損の割合は、日本人 44.4%(n=126)、中国人 64.4%(n=45)、韓国人 60.2% (n=103)、アフリカ系米国人 21.8% (n=119)、北米白人 20.4%(n=442)、メキシコ系米国人 9.7% (n=73)であり、GSTT1 遺伝子多型とジクロロメタン 代謝に関する phenotype は一致する (産衛 1999) (Katoh ら 1996)。

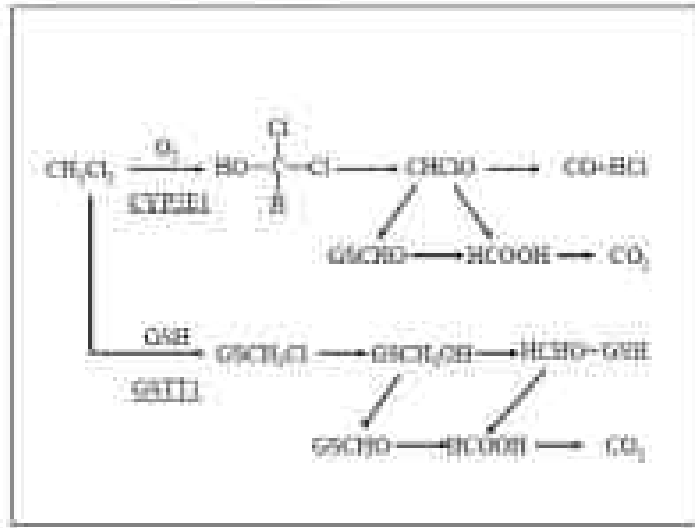
エ 排泄

ジクロロメタンの排泄は、主として CO あるいは CO₂ の形態をとり、その割合はばく露レベルに依存するが 100 ppm・8 時間ばく露では、およそ 25 %が CO として排泄され、呼吸あるいは尿中にジクロロメタンとして排泄される量は相対的にマイナーである。生物学的ばく露 (体内ばく露) 指標として、尿中ジクロロメタン濃度測定を行った結果が報告されている。製薬プラントの 20 名を対象とした前者では、ジクロロメタン ばく露濃度 (4 時間 ; mg/m³) と尿中ジクロロメタン濃度 (μg/L) の関係は、相関係数 0.90、回帰直線の傾き 3.266、同 y 切片 26.8、印刷業に従事する 61 名を対象とした後者では、ジクロロメタン ばく露濃度 (8 時間 ; ppm) と尿中ジクロロメタン 濃度 (μg/L) を測定してその関係は、相関係数 0.911、回帰直線の傾き 3.22、同 y 切片 7.7 と、ともに 100 ppm を超える領域までよい直線関係にあった。ただし、50 ppm ばく露に対応する尿中ジクロロメタン 濃度は、前者 (4 時

間) が 600 µg/L、後者 (8 時間) が 170 µg/L と、必ずしも一致した結果ではない。尿中ジクロロメタンの測定法は、ともにヘッドスペース・ガスクロマトグラフィ、検出器は前者がマススペクトロメータ、後者は ECD である (中災防 2005)。

ジクロロメタンの代謝経路を下図に示す (中災防 2005)。

図1 ジクロロメタンの代謝



(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性 (ACGIH 2013) (NITE 2005)

ラット	吸入毒性	LC ₅₀	15,000 ppm (53,000 mg/m ³) (6h)
	経口毒性	LD ₅₀	1,710-2,250 mg/kg
マウス	吸入毒性	LC ₅₀	14,100-16,000 ppm (53,000-56,000mg/m ³) (6h)
	経口毒性	LD ₅₀	1,987 mg/kg bw
モルモット	吸入毒性	LC ₅₀	11,500 ppm (39,000 mg/m ³) (6h)

健康影響

- ・ラットでは吸入毒性の症状として、行動、中枢神経への影響がある。5,000 ppm、1.5 時間ばく露で走行活動(1 時間)が低下した。SD ラットで 8,000 ppm、6 時間ばく露では、体温および血圧の低下、痙攣がみられた。Alderly-Oark ラットで 10 分間ばく露による中枢神経抑制の EC₅₀ は 9,000 ppm であった。ラット 30 分間ばく露では、15,000 ppm 以上で呼吸困難、麻酔がみられた (WHO/EHC 1996)。
- ・マウスでは 4,000-15,000 ppm、2-6 時間吸入ばく露により、中枢神経の抑制が認められた。CF-1 マウスで 10,000 ppm、20 分間、Swiss マウスで 13,000 ppm、7 時間吸入ばく露でも中枢神経の抑制がみられた。Swiss-Webster マウスで 47,500 ppm、20 秒ばく露 1-4 日後に単純受動回避行動の低下がみられた(WHO/EHC 1996)。
- ・経口投与では、ラットには 530 mg/kg 以上で血圧低下、体温低下、血尿がみられ、消化

管にうっ血、微小出血、壊死が認められた。大量投与では、SD ラット(1,000 mg/kg)で肝ミクロソーム P450 の低下、Wistar ラット (2,000 mg/kg) で中枢神経抑制、肝臓及び腎臓の病理変化、雄ラット(2,210 mg/kg)で肝臓の壊死がみられている(WHO/EHC 1996)。

イ 刺激性及び腐食性

- ・ウサギに 0.5 ml を 24 時間半閉塞貼付した場合、損傷皮膚、正常皮膚いずれにも壊死及び表皮肥厚を伴う重度の発赤及び浮腫がみられた。また、ウサギに 0.5 ml を 4 時間パッチにより閉塞貼付した場合、他の塩素系溶剤の存在の有無にかかわらず中等度の刺激性がみられたが、皮膚に対する腐食性はなかった。液体のジクロロメタンの皮膚に対する刺激性は中等度である。この判定は、気化をしない状態の場合である。反復吸入全身ばく露動物実験では皮膚の刺激性の報告はない (NITE 2005)。
- ・ウサギに液体 0.1 mL 点眼した試験で、角膜の肥厚、眼内圧の亢進を伴う結膜、眼瞼の中等度ないし重度の炎症、眼内圧の亢進がみられ、結膜、眼瞼の炎症は 2 週間後にも回復しない例 (2/6 例) が見られた。少量の飛散を想定した 0.01 mL の点眼でも同様な炎症反応がみられたが、0.1 mL 点眼に比べ短期間で回復した。また、SD ラットに対する 10,000ppm の吸入ばく露終了後に結膜の発赤が 1~10 時間継続した (NITE 2005)。
- ・ウサギを 5,000 ppm の濃度にばく露すると、軽度の角膜の肥厚と眼内圧の上昇がみられる。液体のジクロロメタンの眼に対する刺激性は中等度である (NITE 2005)。

ウ 感作性

調査した範囲内で、ジクロロメタンの実験動物に対する感作性に関する報告はない。

エ 反復投与毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

吸入ばく露

- ・雌雄の Sprague-Dawley ラット(90 匹/群)に 0、50、200、または 500 ppm のジクロロメタンを 6 時間/日、5 日/週で 2 年間、吸入ばく露した。生存率や体重に影響がなかったが、血中 COHb が用量依存性に上昇した。ジクロロメタンのばく露に関連した病理組織学的病変は、肝臓及び乳腺組織に限られていた。雌雄の 500 ppm ばく露群で、肝細胞空胞化の発生率の増加が、雌 500ppm ばく露群で、多核肝細胞の発生率の増加および自然発生良性乳腺腫瘍/腫瘍 (腺腫、線維腫および進行性でない線維腺腫) を有するラット数の増加がみられた。50 または 200ppm のジクロロメタンにばく露した雌ラットの良性乳腺腫瘍の発生率は、ヒストリカルコントロールデータと同等であった。悪性腫瘍数の増加は、500ppm の高濃度ばく露でもみられなかった。追加グループとして雌ラットに、24 ヶ月試験の前半 12 ヶ月または後半 12 ヶ月、ジクロロ R メタン 500 ppm をばく露した。前半 12 ヶ月ばく露群の応答は、2 年間 500 ppm ばく露群と同様であったが、反対に、後半 12 ヶ月ばく露群の応答は、対照群と同様であった。この研究の結果に基づいて、Sprague-Dawley ラットの慢性吸入ばく露の NOAEL は 200ppm と判断した(Nitschke

1988a)。

- ・マウスでは 90 日間、75 ppm ばく露で肝脂肪浸潤、肝重量増加が観察されている(中災防 2005)。

経口投与

- ・マウスへの経口投与では、0.15% (226 mg/kg/日相当) 以上で肝細胞の空胞化、250 mg/kg/日以上で肝臓の脂肪変性がみられた (NITE 2005)。
- ・ラットに 0、0.15、0.45、1.50% (雄 ; 0、166、420、1200 mg/kg/日、雌 ; 0、209、607、1469 mg/kg/日)の用量で 3 か月間経口 (飲水) 投与した試験で、主に肝臓に対する軽度の影響 (ALT の上昇)が 166 mg/kg/日の投与群で認められている (NITE 2005)。
- ・F344 ラットに 0、5、50、125、250 mg/kg/日の用量で 104 週間飲水投与した発がん性試験では、50 mg/kg 以上の群で雌雄にヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数の増加、肝細胞の変異細胞巣がみられ、250 mg/kg 群では ALP、クレアチニン、血清尿素窒素、総タンパク、コレステロール値の低下がみられている (NITE 2005)。

経皮吸収/その他の経路

- ・ヒトでの症例報告を基に実施された実験として、Wistar 系雄ラットに 0、50、100、200、1,000 mg/kg を腹腔内に週 2 回 3 か月間投与した実験では、投与群で血中 GOT、GPT、総胆汁酸の増加を認め、肝シンチで ^{99m}Tc-phytate の uptake の減少および脾腫を認めた。病理学的には肝臓の類洞周囲の Disse 腔の著明な線維化および Disse 腔の狭小化、肝細胞表面の microvilli の減少などの中毒性肝障害の所見が用量依存的に認められた (坂井 1992)。

オ 生殖毒性

吸入ばく露

- ・雌雄各 30 匹/群の F344 ラット(F₀)に、ジクロロメタン 0、100、500、1,500 ppm を交配前 14 週間、6 時間/日、5 日/週で吸入ばく露し F₁を得た。ついで、雌雄各 30 匹/群の F₁に、離乳後 17 週間、ジクロロメタンを吸入ばく露し、その後交配して F₂を得た。F₀、F₁とも、生殖パラメーター、新生児の生存、成長への悪影響はなかった。同様に、親としての F₀、F₁、離乳児としての F₁、F₂の病理所見に異常はなく、1,500 ppm までのばく露は生殖に影響しなかった(Nitschke 1988b)。
- ・SD ラット(20-35 匹/群)あるいは Swiss Webster マウス(30-40 匹/群)を用い、妊娠 6-15 日にジクロロメタン 1,250 ppm (4,400 mg/m³) の濃度で吸入ばく露した試験で、ラット及びマウスの母動物には CO-Hb 値の増加、肝臓重量の増加がみられた。ラットの胎児では腎盂の拡張、胸骨化骨遅延、マウスの胎児では過剰胸骨がみられたが、奇形発現頻度の増加は認められなかった (WHO/EHC 1996) (IRIS 2011)。
- ・LE ラット(16-21 匹/群)にジクロロメタン 4,500±500 ppm を、交配前 21 日間および妊娠 0-17 日 (A 群)、交配前 21 日間のみ (B 群)、妊娠 0-17 日のみ (C 群) 吸入ばく露し、胎児への影響をみた。A 及び C 群では母動物の肝臓重量の増加と胎児体重の減少がみら

れたが、全ての投与群の胎児に外表、骨格及び内臓異常はみられなかった(Hardin 1980)。
 ・上記の試験について、児(F₁)の行動への影響をみた。5 日齢ではばく露による影響は認められなかったが、10 日齢では環境への馴化に遅れがみられた。ばく露期間と行動の関係は単純ではなく、日齢、試験法によって結果は異なり、活動性への影響は 10 日齢からみられ、雄では 150 日齢でもみられた。ジクロロメタンの直接的な影響とはいえないが、母(F₀)の COHb 値、ジクロロメタン濃度の上昇が児(F₁)に作用した可能性がある(Bornschein 1980)。

経口投与/経皮吸収/その他の経路

・Wistar ラット(9-17 匹/群)で、妊娠 0-20 日にジクロロメタンを 0、0.04、0.4、4.0 % (妊娠 0-20 日の総摂取量:0、134、1,394、13,626 mg) の濃度で混餌投与した試験で、4.0 % 群で母(F₀) の体重増加の抑制がみられた。母ラットを妊娠 20 日に屠殺、着床所見、胎児の外表異常、骨格異常の有無を検査したが各群間に有意な差は認められなかった。1 群 7 匹の妊娠ラットにジクロロメタンを 0、0.04、0.4 %で混餌投与し、その後自然分娩させた試験でも奇形はなかった (NITE 2005)。

カ 遺伝毒性 (NITE 2005)

In vitro 試験では、ネズミチフス菌又は大腸菌による復帰突然変異試験において、ガス状ジクロロメタンばく露の条件下で S9 添加及び不添加にかかわらず陽性結果を示している。

哺乳動物の培養細胞を用いた試験では、マウスリンフォーマ細胞やチャイニーズハムスターの細胞等による遺伝子突然変異試験の結果は陰性を示し、ラットの初代培養肝細胞やヒトリンパ球等を用いた不定期 DNA 合成試験の結果も陰性である。チャイニーズハムスターの培養細胞による細胞遺伝学的試験で小核の誘発は認められず、姉妹染色分体交換について陰性であるが、染色体異常について陽性の結果が示されている。(NITE 2005)。

In vivo 試験では、マウスへの腹腔内、皮下投与では骨髓細胞に、姉妹染色分体交換および染色体異常の誘発はみられていないが、吸入ばく露では末梢リンパ球及び肺細胞で、軽度の姉妹染色分体交換、骨髓細胞及び肺細胞で軽度の染色体異常が観察されている。なお、ラットへの吸入ばく露では骨髓細胞に染色体異常はみられていない。マウスによる小核試験において、経口投与では骨髓細胞に小核の誘発は認められないが、吸入ばく露した場合に末梢血の赤血球で小核の誘発頻度に軽度な上昇がみられている。マウスによる優性致死試験の結果は陰性であった。ショウジョウバエを用いた試験として、伴性劣性致死試験、体細胞変異試験、遺伝子組換え試験の報告があるが、いずれも陰性の結果を示している (NITE 2005)。

試験方法		使用細胞腫・動物種	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 (±S9)	+

		蒸気ばく露、最大 750 μ L/デシケーター (9L)	
		大腸菌 WP2uvrA, pKM10 ($\pm$ S9)	+
		蒸気ばく露、0.5 %、2、4、6、48 時間	
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 V79 (-S9) 10,000 – 40,000 ppm、1 時間	—
		マウスリンフォーマ細胞 L5178Y ($\pm$ S9) 0 – 3,000 μ L/mL	?
		真菌 <i>Sacchromyces cerevisiae</i> D7 <i>Aspergillus nidulans</i> diploid P1	+
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞 0.7 – 16.0 mM	—
		チャイニーズハムスターV79 細胞 0 – 5 %	—
		ヒトリンパ球 2.5 – 10.0 μ L/mL	—
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスターCHO 細胞 ($\pm$ S9) 0 – 5,000 μ g/mL	—
		チャイニーズハムスターV79 細胞 0 – 4 %	?
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球、CHO 細胞、マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	+
		チャイニーズハムスターCHO 細胞 ($\pm$ S9) 0 – 15 μ L/mL	+
	小核試験	チャイニーズハムスターV79 細胞	—
<i>In vivo</i>	姉妹染色分体交換試験	マウス C57BL/6 雄骨髓細胞 腹腔内 0 – 2,000 mg/kg	—
		マウス B6C3F ₁ 雌骨髓細胞 皮下 2,500, 5,000 mg/kg	—
		マウス B6C3F ₁ 雌肺細胞、末梢リンパ球 吸入 4,000, 8,000 ppm、10 日間	+
	染色体異常試験	マウス C57BL/6 雄骨髓細胞 腹腔内 0 – 2,000 mg/kg	—
		マウス B6C3F ₁ 雌骨髓細胞 皮下 2,500, 5,000 mg/kg	—
		マウス B6C3F ₁ 雌肺細胞、骨髓細胞 吸入 4,000, 8,000 ppm、10 日間	+
	小核試験	マウス B6C3F ₁ 雌末梢赤血球 吸入 4,000, 8,000 ppm、10 日間ばく露 吸入 2,000 ppm、3 ヶ月ばく露	+
		マウス C57BL/6 骨髓細胞 経口 最大 4g/kg	—
	不定期 DNA 合成試験	マウス B6C3F ₁ 雄肝細胞 経口 100 mg/kg	—

		ラット Alpk 雄肝細胞、経口 100 – 1,000 mg/kg	—
		ラット Fischer-344 雄 吸入 2,000, 4,000 ppm、2 又は 4 時間ばく露	—
	優性致死試験	マウス Swiss-Webster 雄 皮下 5 mL/kg、5 又は 10 %、3 日/週、4 週間 吸入 350 – 710 mg/m ³ 、2 時間/日、5 日/週、 6 週間	—
	伴性劣性致死試験他	ショウジョウバエ Berlin K、0 – 14,260 mg/m ³ 6 時間、1 又は 2 週間	—

＋：陽性 －：陰性 ？：どちらとも言えない

キ 発がん性

吸入ばく露

- ・雌雄 B6C3F1 マウスに 2,000～4,000 ppm、雌雄 F344/N ラットに 1,000～4,000 ppm のジクロロメタンを 6 時間/日、5 日/週で 102 週間吸入ばく露した。マウスでは、雌雄ともに肺・肝に腫瘍によると思われる寿命の短縮が観察され、細気管支・肺胞腺腫または癌と肝細胞腺腫または肝細胞癌の発生が、雌雄ともに増加していた。ラットでは、肺の腫瘍の増加は雌雄ともになかった。肝では、雌で腫瘍結節および肝細胞癌がやや増加傾向にあったが、雄では増加していなかった。乳腺腺腫および線維腺腫は、雌雄で、ばく露量に応じて増加していた。しかし悪性腫瘍は雄では 1 例も発生せず、雌でも増加していなかった。以上より、ジクロロメタンの発がん性について、雄 F344/N ラットで乳腺の良性腫瘍の増加により some evidence of carcinogenicity、雌 F344/N ラットで乳腺の良性腫瘍の増加により clear evidence of carcinogenicity、雌雄 B6C3F1 マウスで細気管支・肺胞腺腫および肝細胞癌の増加により clear evidence of carcinogenicity と結論した(NTP 1986)。
- ・National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS)の実験では、雌 B6C3F1 マウスに 2,000 ppm ジクロロメタンを最長 104 週間ばく露させたところ、24 カ月後の肝がん、肺がんの発生については、細胞毒性が出現するより低い濃度で発生し、肺がん、肝がん発生率は、対照マウスの発生率より有意に高率であった。そのメカニズムについて検討したが、ジクロロメタンは peroxisome proliferator には属しないこと、肺細胞の増殖についても増殖促進効果は観察されなかったこと、がん遺伝子については、肝がん細胞の *H-ras* 遺伝子活性化および肺がん細胞の *K-ras* がん遺伝子活性化ともにコントロールマウスと差はないこと、p53 tumor suppressor gene の点変異も検出されなかったことが報告されている(中災防 2005)。
- ・日本バイオアッセイ研究センターによる試験では、各群雌雄各 50 匹の F344/DuCrj(Fischer)ラットおよび Crj:BDF₁ マウスに、ジクロロメタン 0、1,000、2,000、4,000ppm を 1 日 6 時間、1 週 5 日、104 週間全身ばく露した。ラットでは投与期間中、雌 4,000ppm 群に生存率の低下を認め、病理組織学的検査では、雄に皮下組織の線維腫、

271 乳腺の線維腺腫、腹膜の中皮腫の発生増加、雌に乳腺の線維腺腫の発生増加を認めた。
272 非腫瘍性病変としては、雌では全投与群で肝臓の好塩基性小増殖巣、2000ppm 以上の群
273 で肝臓の好酸性小増殖巣と空胞性小増殖巣の増加を認めた。雄ラットにおける皮下の線
274 維腫と乳腺の線維腺腫及び精巣周囲あるいは陰嚢の腹膜の中皮腫の発生増加、雌ラット
275 における乳腺の線維腺腫の発生増加は、ジクロロメタンの雌雄ラットに対するがん原性
276 を示唆する証拠と考えられた。

277 マウスでは、雌雄とも 2,000ppm 以上の群に生存率の低下、全投与群に体重増加の抑制
278 を認めた。病理組織学的検査では、雌雄とも肺の細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺
279 胞上皮癌、並びに肝細胞腺腫と肝細胞癌の顕著な発生増加を認めた。雄では肝臓に血管腫
280 の発生増加と副腎に褐色細胞腫の発生増加、雌では血管腫に血管肉腫を合わせた発生の
281 増加が認められた。雌雄のマウスにおける肺の細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺胞
282 上皮癌ならびに肝細胞腺腫と肝細胞癌の増加は、ジクロロメタンの雌雄マウスに対する
283 がん原性を示す明らかな証拠と考えられた(中災防 2000)。

284 ・雌雄の SD ラット(95 匹/群)および Syrian golden ハムスター(95 匹/群)を、ジクロロメタ
285 ン 0、500、1,500、3,500 ppm に、6 時間/日、5 日/週で 2 年間、吸入ばく露した。ラッ
286 トでは、雌(500 ppm 以上)、雄(1,500 ppm 以上)で良性乳腺腺腫の総数が用量に依存して
287 増加したが、発生率の増加はなかった。雄では 1,500 ppm 以上で上頸部唾液腺内および
288 周囲の肉腫が増加した。対照群を含む雌雄の各群で SDA ウィルス感染による唾液腺涙腺
289 炎が発生し、生存率の低下が認められた。ハムスターでは、雌のばく露群でリンパ肉腫
290 の発現頻度が対照群よりやや高かった(Burek 1984)。

291 292 経口投与/経皮投与・その他の経路等

293 ジクロロメタン 経口投与実験では、F344 ラット、B6C3F1 マウスに対する発がん性は
294 検出されていない(NITE 2005)。

295 296 ク 神経毒性

297 吸入ばく露

298 ・吸入急性毒性の症状として中枢神経の抑制に関連した痙攣、感覚麻痺、体性感覚惹起反
299 応、脳波への影響、脳波や睡眠に対する影響、中枢神経抑制による昏睡(回復性を伴う)
300 等がみられる。これらのうち比較的低濃度の影響は 500 ppm 3 時間ばく露である。また、
301 短時間の高濃度ばく露の影響としてはマウスに 47,500 ppm を 20 秒間ばく露した場合、
302 ばく露 1~4 日後に単純受動回避行動の低下がみられた (NITE 2005)。

303 経口投与/経皮吸収/その他の経路

304 ・Wistar ラットに対する腹腔内投与試験で、中枢神経の抑制が 1,060 mg/kg でみられて
305 いる (NITE 2005)。

306 307 (2) ヒトへの影響(疫学調査及び事例)

308 ア 急性毒性

・ジクロロメタンは、中枢神経系に対する抑制および麻酔作用がある。嗅覚閾値は 100～300 ppm、2,000 ppm 30 分以上のばく露で吐気、めまいなどの軽い麻酔症状、7,000～10,000 ppm で四肢のしびれ、20,000 ppm 30 分で深麻酔状態になる。ジクロロメタンの常温常圧における飽和蒸気圧は高く、換気不十分な状況では容易に致死濃度に達する。

ボランティアによる急性ばく露実験では、200 ppm 1.5-3 時間ばく露で注意力の低下、300 ppm 95 分ばく露で神経系への影響、700 ppm 1 時間ばく露で視覚誘発電位増加が観察されている(産衛 1999)。

・メタノールを含むジクロロメタンを主成分とするペンキ剥離剤 (成分含有率不詳) 300 mL を摂取した女性は、チアノーゼを示し意識喪失した。血中には CO-Hb (カルボキシヘモグロビン) が生じ、1 時間後には 9%、2 日目までは高濃度を示したが 3 日以降は 1%以下に回復した。この患者は腎障害、肺炎、すい炎、胃・消化管の出血、敗血症等のため体調不順の状態が継続し、摂取 25 日目に死亡した。著者は死因を CO-Hb の生成による酸素欠乏よりもこの製剤の腐食性による胃・消化管の出血と考えている(NITE 2005)。

・上記の症例以前に同系ペンキ剥離剤 0.5-1 L (推定) を摂取したが回復した事例もある(NITE 2005)。

・家具塗料剥離工場 (中、小規模) におけるジクロロメタン主成分のペンキ剥離剤を使用中の事故で、死亡 2 例が発生し、生存した 3 例では不整脈がみられた。ジクロロメタン主成分のペンキ剥離剤の直接接触では 1 次性・2 次性の角膜の薬傷もみられ、この際に CO-Hb の濃度測定が実施され、8.6%以下であった。3 事例いずれも呼吸器保護器具は装着せず、換気状態は不適切であり、ばく露濃度は不明である。著者は観察された毒性はジクロロメタンの麻酔作用に起因すると考えている(NITE 2005)。

・換気不良の場所でペンキ剥離作業を行なった男性 (67 歳) に関する報告では、救急室搬入時、頭痛、胸部痛を訴え、見当識障害、進行性の警戒性の喪失を起こし、疲労感と無気力状態の亢進、記憶喪失、時間感覚の喪失がみられた(NITE 2005)。

・空井戸で作業中に 2 人が死亡した事例では、井戸の気中ジクロロメタン濃度は 583 mg/L であった。剖検時のジクロロメタンの血中濃度は 571 及び 601 mg/L であった。死後 24 時間の CO-Hb 値は約 30%であった(NITE 2005)。

・塗料剥離作業での 5 人の中毒事例があり、死亡したのは 5 人のうち 2 人であるが、ジクロロメタンを含む溶剤の麻酔作用に起因した昏睡とされている(NITE 2005)。

・ジクロロメタンまたはこれを含むペンキ剥離剤の事故によるばく露では中枢神経の抑制、嗜眠、眼と呼吸器の炎症、肺の浮腫がみられ、死に到る場合もあることが報告されている(NITE 2005)。

イ 刺激性及び腐食性

眼への飛沫侵入や衣類などへの付着のため揮散しにくい状態で皮膚へ接触することにより刺激作用があり、長期の接触は薬傷を起こす(NITE 2005)。

ウ 感作性

調査した範囲内で、ジクロロメタンの感作性に関する報告はない。

エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載）

- ・長期吸入ばく露における標的臓器は肝臓と中枢神経である。高濃度のばく露では、幻覚、てんかん発作、側頭葉変性等の不可逆的な中枢神経障害が発現する(NITE 2005)。
- ・ジクロロメタンばく露者ボランティア 266 名(参加率 61%)と対照群 251 名(参加率 55%)の血液検査を行った。ジクロロメタンの 8 時間荷重平均ばく露濃度は、11 名が約 60 ppm、162 名が 140 ppm、65 名が 475 ppm、28 名が 280 ppm であった。重回帰分析でジクロロメタンばく露が有意になった検査項目は、赤血球系諸指標、COHb、総ビリルビン、AST であった。総ビリルビン上昇は、集団としても、個人としても、他の肝機能指標や溶血との関連がなく、意義が不明であった。また、心疾患既往のある 11 名を含む 24 名の 60～475 ppm のジクロロメタンばく露群と 26 名の対照群の 24 時間心電図をモニターした。上室性期外収縮、心室性期外収縮、ST 変化は観察されなかった(産衛 1999)。
- ・上記と同一集団で 10 年以上ジクロロメタンにばく露し、8 時間荷重平均ばく露濃度 475 ppm の 150 名の作業員、および、社会経済的、地理的に類似したポリエステルステープル製造工場、年齢、性、人種を 1:2 でマッチングした勤務歴 10 年以上の作業員 260 名をコントロール群として、胸部 X 線撮影、心電図、尿検査、呼吸機能検査、聴力検査、26 項目の血清生化学および末梢血検査を実施した結果、両群間に差はなかった(産衛 1999)。
- ・1758 名の退職航空機整備工の中から、航空機の塗装剥離等のオーバーホール作業に 6 年以上従事し、塗装剥離作業で平均 225 ppm、非剥離作業で平均 100 ppm のジクロロメタンにばく露していた整備工(最大濃度 826 ppm) 25 名と、有機溶剤ばく露のほとんどなかった作業員 21 名をランダムに選択した。WAIS、Beck うつ調査、自己評価質問票、神経系の自覚症状調査票、握力、P300 事象関連電位、嗅覚閾値、色覚、EEG、神経行動検査、心理検査を実施した結果、両群間に有意差はなく、退職後の中枢神経系影響残存の証拠はないと報告している。なお、選択されなかった退職者の特性は 2 つの方法で選択群と比較され、大差はなかった(産衛 1999)。
- ・13 年間にわたるコダック社のコホート研究では、100 ppm 程度のばく露では神経系や循環器系に対する慢性毒性による死亡率への影響はなかった。この疫学研究をさらに延長（総期間 23 年）した結果、肺癌、肝臓癌、虚血性心疾患による死亡がみられたが死亡率に統計学的有意差はみられなかった(NITE 2009)。
- ・ジクロロメタンを用いた実験業務に約 2 年従事した作業員に発熱および黄疸を伴う肝機能障害が発生し、病理学的に肝臓の類洞周囲の Disse 腔の線維化および類洞の狭小化を認めた症例がある。ジクロロメタンの使用量は 0.5 cc/日を 5 日/週と少量であり、その他の経路によるばく露の有無については記載がない(坂井ら 1991)。なおその後の動物実験により同様の組織学的異常を呈したとの報告がある(坂井 1992)。

オ 生殖毒性

- ・中枢神経機能障害で Greater Cincinnati Occupational Health Center に来院した同一工場

34名のジクロロメタンばく露作業者を調査した。8名(年齢20~47歳、ばく露期間0.4~2.9年)が精巣、精巣上体、前立腺痛を訴えた。8名はジクロロメタンの入ったバケツに手を浸け、ジクロロメタンをプラスチック自動車部品に振りかけ、接着作業の前の表面ふき取り作業に従事していた。非喫煙者6名のばく露終了から採血までの時間およびCOHbは、各々、24時間5.6%、16時間6.4%、16時間5.1%、8時間1.2%、90時間1.2%、4時間11.0%であった。精液採取に協力した4名の精子数は、1mlあたり200万~2,600万個と明らかに減少し、運動精子数は2,000万個以下、精子奇形率も高かった。この4名については、生殖器の外傷感染症の既往・現症はなく、既婚の3人のうち2人にはジクロロメタンばく露作業前に子供が生まれ、ばく露期間2.9年の1名は、4度の検査でいずれも精子数・活動度が少なかった。NIOSHがその後に環境測定を行った結果、ジクロロメタン平均68ppm(range 3.3~154.4)であった。本報告は、ジクロロメタンに精巣毒性があることを示しているが、神経症状やCOHbレベル(半減期13時間)などから判断すると、NIOSHの測定値は過小に評価されていると判断するのが妥当である(産衛1999)。

- ・フィルム製造会社の工程から排出されたジクロロメタンばく露地域の白人91,302例の出産証明書に基づく分析の結果、推定最高濃度ばく露(50 µg/m³)地域でも出生時体重への有意な影響はみられなかった(NITE 2005)。

カ 遺伝毒性

調査した範囲内で、ジクロロメタンのヒトに対する遺伝毒性に関する報告はない。

キ 発がん性

- ・Ott et al.は、Hoechst社Celriver plantの、cellulose triacetate (CTA)繊維製造工場で疫学調査を実施し、"general study design and environmental considerations"、"mortality"等のサブタイトルを付した5論文を発表している。対象となった工場は、1954年からCTA繊維製造を開始したサウスカロライナ州Rock HillのCelriver plantであった。1977年9月~1978年2月に350以上の個人ばく露濃度、170のエリアサンプリング、20のエクスカッションサンプリングが実施された。ばく露作業によりCategory1~3に分類され、Category1の個人ばく露濃度の時間荷重平均(TWA)中央値は140ppm(範囲60-350)、Category2は280ppm(範囲50-470)、Category3は475ppm(範囲210-690)であった。研究対象者は、1954-1977に3ヶ月以上働いていた作業員1,271名であった。この論文では、エリアサンプリングとエクスカッションサンプリングの結果は述べられていない。死亡調査は、ジクロロメタンの最終代謝産物が一酸化炭素(CO)であることから、一酸化炭素-ヘモグロビン(CO-Hb)の生成による酸素供給能低下による虚血性心疾患死亡の過剰発生を想定して実施されている。1954-1976年の観察期間で、米国の各人種を参照集団とした場合、全死亡、虚血性心疾患死亡に増加はなく、悪性新生物も期待死亡数より小さかった。悪性新生物の内容は、白人男性で肺がん2名、膵がん、膀胱がん、急性単球性白血病、白人女性で肺がん、部位不明がんであった(大前ら2013)(Ott 1983)。
- ・Lanes et al.は、同工場のコホートの観察期間を1986年9月まで延長した死亡調査結果を

報告している。同工場では、1984 年まで呼吸保護具を使用せず、1986 年に CTA の製造を中止している。Ott 等からひきついだデータファイルによると、ジクロロメタン8時間TWAばく露濃度は、検出限界以下～1,700 ppm であった。調査対象は 1,271 名、29,960 人・年であり、122 名が死亡していた。参照集団は、対象労働者の 95%が住んでいたサウスカロライナ州 York County の集団とした。全死因と悪性新生物の SMR は、全死因 0.86 (n=122、95% CI 0.71-1.03)、口腔・咽頭がん 2.31 (2、0.39-7.60)、胆道・肝臓がん 5.75 (4、1.82-13.78)、メラノーマ 2.28 (2、0.38-7.51)、気管・気管支・肺がん 0.79 (8、0.37-1.50)、乳がん 0.60 (2、0.10-1.99)、膵がん 0.65 (1、0.03-3.20) であった。胆道・肝臓がん 4 名の性別年齢と診断名は、男性 59 歳 cholangiocarcinoma of ampulla Vater、男性 67 歳 adenocarcinoma of liver、女性 60 歳 cholangiocarcinoma of hepatic and common bile ducts、女性 47 歳 cholangiocarcinoma of common bile duct と、肝がん 1 名(剖検)、胆管がん 3 名(いずれも診療録で確認)であった。胆管がん 3 名のおよそのジクロロメタンばく露期間は、28 年、20 年、1 年未満(less than 1 year) であった。胆管がんの推定期待値は 0.15 であり、SMR は 20 (95% CI 5.2-56) であった。この論文では、3 名の胆管がん死亡者のジクロロメタンばく露濃度に関する記述はなく、1 年未満のばく露者がどの症例かの記述はない(大前ら 2013) (Lanes 1990)。

・Lanes et al.は、上記コホートの観察期間を 1990 年 12 月まで延長し 50 名の死亡を追加して解析している。注目された胆道・肝臓がん死亡は延長期間中 0 名であり、SMR は 2.98 (95% CI 0.81-7.63) と有意な増加ではなくなった(大前ら 2013) (Lanes 1993)。

・Gibbs et al.は、1955 年から CTA を製造するジクロロメタンプロセスを開始し、1981 年に終了した Hoechst 社のメリーランド州 Cumberland の Amcelle plant で 3 ヶ月以上雇用された 3,211 名の白人(男 2,187 名、女 1,024 名、internal control の非ばく露群を含む)について、胆道・肝臓がんに着目しながら死亡調査を実施した。ばく露測定は 1960 年代末から実施し、ジクロロメタンは高濃度エリアでは 300ppm 台～1,250 ppm であった。Ott et al.の職場分類に従って分類すると、高濃度ばく露群では 350～700 ppm、低濃度ばく露群では 50～100 ppm であった。追跡期間は 1989 年 12 月までとし、参照集団は Cumberland の属する Allegany County とした全死因、悪性腫瘍、虚血性心疾患の SMR (95% CI) を、男女別・ばく露レベル別に求めた。有意な過剰死亡を示す死因はないが、前立腺がん、子宮頸がんの SMR が増加を示し、20 年以上のばく露群に限ると、高濃度ばく露群の前立腺がんおよび低濃度ばく露群の子宮頸がんでは有意な SMR を示した。胆道・肝臓がんについては、男性の高濃度・低濃度ばく露群で各々 1 名発症しいずれも胆管がんであった。両名ともばく露期間は 10 年以上、潜伏期間は 20 年以上であった。この論文では、Lanes et al.で計算されているような、胆管がんのみを取り出して解析することはしていない。なお、「Celriver plant では女性 2 名が胆管がん死亡したのに対し、Amcelle plant では男性 2 名の胆管がん死亡で結果が再現されなかった」旨の記述があることから、Lanes et al.に記載されているばく露期間 1 年未満の作業者は、cholangiocarcinoma of ampulla Vater で死亡した 59 歳男性であったことが推測される(大前 2013) (Gibbs 1996)。

• Friedlander et al.は、Eastman Kodak 社 Rochester で、CTA photographic film base を製造していた労働者の死亡調査を実施した。1959～76 年の間に、呼吸域でのスポットサンプリング、個人ばく露濃度が測定された。スポットサンプルの平均濃度は、1959 年 79.4 ppm (n=188)、1966 年 118.8 ppm (n= 4)、1973 年 90.5 ppm(n=28)、1975 年 40.3 ppm (n=57) で、最大値は 1959 年の 350 ppm であった。個人ばく露濃度は 1975 年に測定され、TWA 値は 33 ppm (n=30)であった。1975 年に無作為に選ばれた 19 名の CO-Hb 測定結果からは、ばく露濃度が 30-125 ppm と推定された。Kodak 社のジクロロメタン非ばく露集団やニューヨーク州一般人口を参照集団として 1964～1970 年コホートの死亡調査が実施され、悪性腫瘍、循環器疾患、虚血性心疾患などすべての死因で有意な proportionate mortality ratio や SMR の上昇は観察されず、悪性腫瘍の部位別でも有意な上昇は観察されず、生命表分析でも悪化はなかった。肝・肝胆管がん死亡は 71 例の悪性腫瘍死亡の中で 1 例であった。Hearne et al は、上記作業者をさらに 4 年間追跡したが、ジクロロメタンばく露による死亡(悪性腫瘍を含む)の増加は観察されなかった(大前 2013) (Friedlander 1978) (Hearne 1990) 。

• Tomenson et al.は、英国 Brantham の CTA film base を 1950～1988 年に製造していた工場従業員 1,473 名について死亡調査を実施した。ジクロロメタンのエリアモニタリングとばく露モニタリングの結果から、1970 年代後半の鋳込みと dope エリアが最もジクロロメタン濃度が高く、100-125 ppm と推定された。死亡では有意な SMR の増加を示した死因はなく、肝・胆管がん死亡はゼロであった。累積ばく露濃度で分類しても、有意な増加や増加傾向はなかった。Tomenson は同一コホートをさらに 2006 年まで 12 年間追跡した。ジクロロメタンばく露の推定 8h-TWA の平均値は 19 ppm、累積ばく露の推定中央値、75 パーセンタイル値、90 パーセンタイル値は、36.0、149.1、545.7 ppm であった。過剰死亡を示す有意な SMR 高値を示す死因はなく、部位別でも有意な SMR を示す悪性腫瘍はなかった。肝・胆管がん死亡はゼロであった(大前 2013) (Tomenson 1997) (Tomenson 2011)。

• その他、女性乳がん＋生殖器がんの過剰発生、航空機整備工で乳がんの有意な増加の報告があるが、いずれもジクロロメタン以外の発がん性が示唆されている物質の共存の問題があり、ジクロロメタンによるリスク増加かどうかは不明である(中災防 2005)。

• 症例対照研究では、脳星状細胞腫についての職業リスクとして四塩化炭素、ジクロロメタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンばく露が挙げられている(中災防 2005)。

• 乳がんとの関連が示唆されるものとして、スチレン、ジクロロメタン、四塩化炭素、ホルムアルデヒド、数種の金属酸化物、酸ミストを挙げられている(中災防 2005)。

• U.S.EPA は、2011 年に最新の文献レビュー報告を行っており、その報告では、(1)これまでのジクロロメタンに関する多くの研究文献により、実験動物において、ジクロロメタンの変異原性の機序を裏付け、かつジクロロメタンによる発がん性に GST 経路による代謝の関与があることを示す十分なエビデンスがあること、(2)ヒトの組織には GST 経路があることから、GST 経路から生じる反応性の代謝物である S-(クロロメチル)グルタチオンとホルムアルデヒドが発がんに関係しているとする仮説はヒトにも当てはまる、との見解を示した上で、ヒトでは GSTT1-1 が胆管上皮細胞の核内に局在すること、および疫学研究報告に

において、胆管がんが 3 症例観察されたことに言及し、ジクロロメタンのヒトにおける発がんメカニズムに対する仮説の妥当性を裏付けているとしている。なお、同報告書ではアメリカの三酢酸セルロース繊維工場の研究を基に、労働の現場でジクロロメタンにばく露した場合による CYP 経路での代謝は 400～500ppm の範囲で飽和状態が現れるとしている (IRIS 2011)。

- ・大阪府内の印刷事業場において、平成 3 年 4 月以降に校正印刷部門に在籍した約 70 名の男性労働者の内、16 名が肝内胆管がんもしくは肝外胆管がんを発症し、内 7 名が死亡した。発症年齢は 25～45 歳であった。胆管がんによる罹患リスクは、日本人男性の平均罹患率の 1,225.4 倍 (95%信頼区間 700.2～1,989.6) となった。これは極めて過剰な罹患リスクである。本件事業場において校正印刷業務に従事していた労働者に係る 1,2-ジクロロプロパンのばく露濃度については、その使用期間 (おおむね 15 年) を通して 150ppm を超える高濃度であったと推測することが可能である。また、ジクロロメタンのばく露濃度については、特定の作業場所における環境濃度や洗浄作業時においては 400ppm を超える高濃度であったものと推測することが可能であるが、その期間はおおむね 3 年であった。(厚労省 2013)。
- ・大阪府内の印刷工場に勤務する労働者に胆管がんが発症した災害について、(独法) 労働安全衛生総合研究所が現場において排気用空調システムの性能評価を行い、かつ、過去に使用した可能性があるジクロロメタンと 1,2-ジクロロプロパンの混合物を用いて、現場で模擬試験を行った。結果として、(1) 通風が不十分な地下室で有害物を排出するために設置された床下排気系+排気ダクトは、排気効果が少ないことが判明した。(2) 1.75 L/hr の使用量に対して、作業環境濃度は、ジクロロメタンで 70～190 ppm、1,2-ジクロロプロパンで 30～80 ppm となった。研究所職員が印刷機の払拭を模擬した作業では、個人ばく露濃度は、ジクロロメタンでは 130 ～ 360 ppm、1,2-ジクロロプロパンでは 60 ～ 210 ppm と推定された(労安研 2012)。

発がんの定量的リスク評価

US EPA Integrated Risk Information System (IRIS)による吸入でのユニットリスクは 1×10^{-8} per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ である (IRIS 2011)。

発がん性分類

IARC : 2A (Lancet 2014)

日本産業衛生学会 : 2B (提案年 1996) (産衛 1999)

EU CLP Annex VI Tab. 3.1 : 2 (2008) (EU CLP)

NTP 12th : R (2002) (NTP 2011)

ACGIH : A3 (1996) (ACGIH 2013)

DFG MAK : 3A (2000) (MAK 2013)

NIOSH : Ca (職業性発がん物質) として指定 (指定発がん物質数は 132 種)。注釈 (Appendices)で、取扱いに当たって遵守すべき労働衛生管理 (呼吸保護具、作業環境測定法、応急処置等) を勧告 (NIOSH)。

ク 神経毒性

- ・ジクロロメタン急性ばく露時の標的臓器は、中枢神経系に対する麻酔作用である。嗅覚閾値は 100～300 ppm、2,000 ppm 30 分以上のばく露で吐気、めまいなどの軽い麻酔症状、7,000～10,000 ppm で四肢のしびれ、20,000 ppm 30 分で深麻酔状態になる。ジクロロメタンの常温常圧における飽和蒸気圧は高く、換気不十分な状況では容易に致死濃度に達する。ボランティアによる急性ばく露実験では、200 ppm 1.5-3 時間ばく露で注意力の低下、300 ppm 95 分ばく露で神経系への影響、700 ppm 1 時間ばく露で視覚誘発電位増加が観察されている(産衛 1999)。
- ・平均 82～236 ppm の濃度で 22 年間以上ばく露した退職者に中枢神経の影響は検出されていない。75～100 ppm のばく露で神経行動学的障害や運動神経伝導速度の変化はなかった(NITE 2005)。
- ・ジクロロメタンにばく露された作業場で中枢神経機能障害を起こした(NITE 2005)。

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 50 ppm (1996) (ACGIH 2013)

勧告根拠：

高濃度のジクロロメタンの長期吸入ばく露はマウスにおける肝、肺腫瘍、ラットにおける良性乳腺腫瘍と関係するが、マウスの発がん反応は種特異的で、他の種に比較して発がん原因物質の産生が定量的に多い実験的証拠がある。疫学的研究は発がんリスクの増加を確定するには不十分である。

TWA 140 - 475 ppm で胆管がんの一時的な増加がみられたが、継続観察により、統計的有意性は持続しないことが示唆されている。他の疫学研究でも腫瘍の増加を示すことはできなかった。ACGIH はげっ歯動物での発がん性データは TLV の根拠として適当でないと考える。従って、ジクロロメタンの発がん性は A3、動物での発がん性は確定的だが、ヒトでの妥当性は不明、と表記される。

短期間ばく露はカルボキシヘモグロビンの増加とよく相関する。ACGIH は非喫煙者においてカルボキシヘモグロビンが 3.5%以上に増加すると狭心症あるいは虚血発現までの運動時間の短縮が起きると結論した。TWA 46 ppm、55 ppm、66 ppm での平均カルボキシヘモグロビンは 2.9 %、3.3 %、3.6%であり、55 ppm までは心臓血管への影響は十分保護される。

ジクロロメタン 200 ppm 以上、3 時間ばく露で神経行動学的影響がみられる。ヒトの CNS 抑制の NOAEL は分かっていないが、用量反応曲線の傾きから、安全係数は 4 で十分と考えられる。従って、ジクロロメタンについて TLV-TWA 50 ppm とするよう勧告する(ACGIH 2013)。

日本産業衛生学会： 50 ppm;40mg/m³ (産衛 1999)、皮

勧告根拠：

疫学的には発がんの証拠は不十分であること、明らかな発がんを示す B6C3F₁ マウスとヒトでは、発がんの原因となる中間代謝産物を産生する GST 代謝活性に大差があり、B6C3F₁ マウスで観察された発がんをヒトに外挿することは妥当と考えられないこと、ヒトでの遺伝子毒性発現はゼロとは言えないものの発現に要する濃度は非常に高いことから、許容濃度を設定するにあたっては発がん性を critical endpoint とすることは妥当性を欠く。しかし一方では、ジクロロメタンの飽和蒸気圧は 400 mmHg と高いために、産業現場では容易に高濃度ばく露が発生する可能性があり、その場合には GSTT1 遺伝子が欠損していない労働者の遺伝子毒性リスクは高くなるであろう。

以上より、COHb 生成による中枢神経への影響を防止し、遺伝子毒性発現リスクおよび発がんリスクが実質的に無視できる濃度として、許容濃度 50 ppm、最大許容濃度 100 ppm を提案する(産衛 1999)。

NIOSH REL：設定なし(NIOSH)

OHSA PEL TWA： 25 ppm STEL： 125 ppm (OSHA 1988)

【引用文献】

- (ACGIH 2013) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH): 2013 TLVs and BEIs with '7th Edition Documentation CD-ROM
- (Bornschein 1980) Bornsheim RL et al. Behavioral Toxicity in the Offspring of Rats following Maternal Exposure to Dichloromethane, Toxicology and Applied Pharmacology 1980;52:29-37
- (Burek 1984) Burek JD et al. Methylene chloride: a two year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats and hamsters, Fundam Appl Toxicol 1984 Feb;4(1):30-47
- (Gibbs 1996) Gibbs GW et al. A Cohort Mortality Study of Cellulose Triacetate-Fiber Workers Exposed to Methylene Chloride. JOEM 1996; 38(7): 693-697
- (EU CLP) European Chemical Substances Information System (ESIS): List of harmonised classification and Labeling for certain substances or groups of substances which are legally binding within the European Union Regulation(EC) No 1272/2008 (Annex VI)
<http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=cla>
- (Friedlander 1978) Friedlander BR et al. Epidemiologic investigation of employees chronically exposed to methylene chloride. J Occup Med 1978; 20(10): 657-666
- (Hardin 1980) Hardin BD et al. Absence of Dichloromethane Teratogenicity with

- Inhalation Exposure in Rats. Toxicology and Applied Pharmacology 1980;52:22-28
- (Hearne 1990) Hearne FT et al. Absence of adverse mortality effects in workers exposed to methylene chloride. J Occup Med 1990; 32: 234-40
- (IARC 1999) International Agency for Research on Cancer (IARC): IARC Monographs Vol. 71 Dichloromethane (1999)
- (ICSC 2012) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS): ICSC カード(International Chemical Safety Cards) ICSC:0058 Dichloromethane (2012)
- (IRIS 2011) U. S. Environmental Protection Agency (US EPA) : Integrated Risk Information System (IRIS) , Toxicological Review of Dichloromethane (2011)
- (Katoh ら 1996) Katoh T, et al 1996 Glutathione s-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) genetic polymorphism and susceptibility to gastric and colorectal adenocarcinoma. Carcinogenesis 17:1855-1859, 1996
- (Lancet 2014) Lamia BT et al. Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid, tetrafluoroethylene, dichloromethane, 1,2-dichloropropane, and 1,3-propane sultone. The Lancet Oncology, Early Online Publication, 11 July 2014
- (Lanes 1990) Lanes SF et al. Mortality of cellulose fiber production workers. Scand J Work Environ Health 1990; 16(4):247-251
- (Lanes 1993) Lanes SF et al. Mortality update of cellulose fiber production workers. Scand J Work Environ Health 1993; 19(6):426-428
- (MAK 2013) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG:ドイツ学術振興会): The MAK Collection for Occupational Health and Safety, MAK Value Documentation for Carbon tetrachloride, 2013
- (Mainwaring 1996) Mainwaring GW et al. The distribution of Theta-class glutathione S-transferases in the liver and lung of mouse, rat and human, Biochem. J. 1996;318:297-303
- (NIOSH) National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH:米国国立労働安全衛生研究所) NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards, Dichloromethane
<http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0414.html>
- (NITE 2005) (独)製品評価技術基盤機構 (NITE): 化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0, No.15 ジクロロメタン (2005)
- (NITE CHRIP) 製品評価技術基盤機構(NITE)化学物質総合情報検索システム(CHRIP)

- (NTP 2011) National Toxicology Program (NTP: 米国国家毒性プログラム) :12th Report on Carcinogens (2011)
http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/roc12.pdf
- (Nitschke 1988a) Nitschke KD et al. Methylene chloride:a 2 year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats, Fundam App Toxicol. 1988 Jul;11(1):48-59
- (Nitschke 1988b) Nitschke KD et al. Methylene chloride:a two generation inhalation reproductive study in rats, Fundam App Toxicol. 1988 Jul;11(1):60-7
- (OSHA 1988) Occupational Safety and Health Administration (OSHA): 1988 OSHA PEL Project Documentation
- (Ott 1983) Ott MG. et al. Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride, Scand J Work Environ Health 1983; 9 suppl 1: 1-33
- (Tomenson 1997) Tomenson JA et al. Mortality of workers exposed to methylene chloride employed at a plant producing cellulose triacetate film base. Occup Environ Med 1997; 54: 470-6
- (Tomenson 2001) Tomenson, Update of a cohort mortality study of workers exposed to methylene chloride employed at a plant producing cellulose triacetate film base. Int Arch Occup Environ Health 2011; 84: 889-897
- (WHO/EHC 1996) WHO/IPCS : Environmental Health Criteria (環境保健クライテリア): EHC2008/9, No.164, Methylene Chloride, 2nd Ed. (1996)
- (大前 2013) 大前和幸、岩澤聡子、中野真規子：ジクロロメタンの発がん性に関するコホート研究、産業医学ジャーナル Vol.36 No.6: 97-100 (2013)
- (化工日 2013) 化学工業日報社：16313 の化学商品 (2013)
- (経産省 2013) 経済産業省：優先評価化学物質の製造・輸入数量 (H24 年度実績)
- (厚労省 2013) 「印刷事業場で発生した胆管がんの業務上外に関する検討会」報告書 (厚生労働省、平成 25 年 3 月)
- (坂井ら 1991) 日本消化器病学会雑誌 88 (2) 185-189, 1991
- (産衛 1999) 日本産業衛生学会 (JSOH) : 許容濃度等の勧告(1999)、許容濃度の暫定値の提案理由 ジクロロメタン、産業衛生学雑誌 41 巻 124-129 (1999)
- (中災防 2005) 中央労働災害防止協会：特殊健康診断に係わる調査研究事業平成 16 年度報告書 (平成 17 年 3 月)
- (労安研 2012) 独立行政法人労働安全衛生総合研究所：「大阪府の印刷工場における疾病災害」災害調査報告書 (平成 24 年 8 月 31 日)
- (坂井 1992) 帝京医学雑誌 15 (5) : 371~381, 1992
- (中災防 2000) 中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター
：ジクロロメタンのラット(マウス)を用いた吸入によるがん原性試験報告書 試験番号 0278、0279

594
595
596

有害性総合評価表

物質名：ジクロロメタン

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<u>致死性</u> <u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 15,000 ppm (53,000 mg/m³) (6 時間) 経口毒性：LD₅₀ = 1,710 – 2,250 mg/kg 体重 <u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 14,100 – 16,000 ppm (53,000 – 56,000 mg/m³) (6 時間) 経口毒性：LD₅₀ = 1,987 mg/kg 体重 <u>モルモット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 11,500 ppm (39,000 mg/ m³) (6 時間) <u>健康影響</u> ・ 動物への影響 ラットで吸入毒性の症状として、行動、中枢神経への影響がある。5,000 ppm、1.5 時間ばく露で走行活動(1 時間)が低下した。SD ラットで 8,000 ppm、6 時間ばく露では、体温および血圧の低下、痙攣がみられた。Alderly-Oark ラットで 10 分間ばく露による中枢神経抑制の EC₅₀ は 9,000 ppm であった。ラット 30 分間ばく露では、15,000 ppm 以上で呼吸困難、麻酔がみられた。 マウスでは 4,000-15,000 ppm、2-6 時間吸入ばく露により、中枢神経の抑制が認められた。CF-1 マウスで 10,000 ppm、20 分間、Swiss マウスで 13,000 ppm、7 時間吸入ばく露でも中枢神経の抑制がみられた。Swiss-Webster マウスで 47,500 ppm、20 秒ばく露 1-4 日後に単純受動回避行動の低下がみられた。 経口ばく露では、ラットで 530 mg/kg 以上で血圧低下、体温低下、血尿がみられ、消化管にうっ血、微小出血、壊死が認められた。大量投与では、SD ラット(1,000 mg/kg)で肝ミクロソーム P450 の低下、Wistar ラット (2,000 mg/kg) で中枢神経抑制、肝臓及び腎臓の病理変化、雄ラット(2,210 mg/kg)で肝臓の壊死がみられている(WHO/EHC 1996)。 ・ ヒトへの影響 2,000 ppm、30 分以上のばく露により、吐気、めまいなどの軽い麻酔症状、7,000～10,000 ppm で四肢のしびれ、20,000 ppm30 分で深麻酔状態になる。200 ppm1.5-3 時間ばく露で注意力の低下、300 ppm 95 分ばく露で神経系への影響、700 ppm 1 時間ばく露で視覚誘発電位増加が観察されている

	る。
イ 刺激性/腐食性	皮膚刺激性/腐食性：あり ・ウサギに 0.5 ml を 24 時間半閉塞貼付した場合、損傷皮膚、正常皮膚いずれにも壊死及び表皮肥厚を伴う重度の発赤及び浮腫がみられた。 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり ・ウサギに液体 0.1 mL 点眼した試験で、角膜の肥厚、眼内圧の亢進を伴う結膜、眼瞼の中等度ないし重度の炎症、眼内圧の亢進がみられ、結膜、眼瞼の炎症は 2 週間後にも回復しない例 (2/6 例) が見られた。 ・ウサギを 5,000 ppm の濃度にばく露すると、軽度の角膜の肥厚と眼内圧の上昇がみられる。液体のジクロロメタンの眼に対する刺激性は中等度である。 ヒトへの影響：眼への飛沫侵入や衣類などへの付着のため揮散しにくい状態で皮膚へ接触することにより刺激作用があり、長期の接触は薬傷を起こす。
ウ 感作性	調査した範囲内で、ジクロロメタンの感作性に関する報告はない。
エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載)	NOAEL = 200 ppm 根拠：雌雄 SD ラットに 0、50、200、500 ppm ジクロロメタン を 6 時間／日、5 日間／週、2 年間、吸入ばく露した結果、COHb はばく露量依存性に上昇し、雌雄 500 ppm ばく露群で肝細胞空胞、雌 500 ppm ばく露群で多核肝細胞の増加、悪性化傾向のない乳腺腫瘍の増加があったが、自然発生率と同程度の発生率であった（有害性評価書 P5 (Nitschke 1988)）。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 15 ppm (52 mg/m³) 計算式：200ppm×(6 時間/8 時間)× (5 日/5 日) ×1/10=15 ppm 【参考】 上記の Nitschke らのラットでの試験について、EPA IRIS は、PBPK モデルを用いて組織中濃度を「CYP 経路により代謝されたジクロロメタン(mg)／肝組織量(L)／日」として計算し、その値と肝細胞空胞発現率から BMDL₁₀(ラット)を求めた。ラットに比べヒトでは代謝、クリアランスが遅いことから、相対係数 体重(BW)^{0.75} により補正してヒト組織 BMDL₁₀を求め、ヒト PBPK モデルによりヒト等価濃度(HEC) 17.2 mg/m³ を算出した。この値をもとに UF = 30 (動物からヒトへの外挿 UF = 10^{0.5}、ヒト個人差 UF = 10^{0.5}、データの不足 UF = 3)として、RfC = 0.6 mg/m³としている(IRIS 2011)。

オ 生殖毒性	生殖毒性：判断できない 根拠：中枢神経機能障害で来院した同一工場 34 名のジクロロメタンばく露作業者を調査した。8 名(年齢 20～47 歳、ばく露期間 0.4～2.9 年)が精巣、精巣上体、前立腺痛を訴えた。精液採取に協力した 4 名の精子数は、1 ml あたり 200 万～2,600 万個と明らかに減少し、運動精子数は 2,000 万個以下、精子奇形率も高かった。動物試験では、調査した範囲で生殖毒性を示す情報はなかった。(有害性評価書 P12～13)
カ 遺伝毒性	遺伝毒性：あり 根拠：<i>In vitro</i> 試験では、ネズミチフス菌又は大腸菌による復帰突然変異試験において、ガス状ジクロロメタンばく露の条件下で S9 添加及び不添加にかかわらず陽性結果を示している。<i>In vivo</i> 試験では、マウスへの腹腔内、皮下投与では骨髓細胞に染色体異常の誘発はみられていないが、吸入ばく露では骨髓細胞及び肺細胞で軽度の染色体異常が観察されている。
キ 発がん性	発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる 根拠：IARC は 1999 年に 2B（ヒトに対する発がん性が疑われる）に分類していたが、2014 年 7 月の専門家による会議で、ヒトで胆管癌および非ホジキンリンパ腫を起こす限られた証拠があり、動物で発がん性の十分な証拠（雌雄マウスでの悪性の肺癌および肝細胞癌）があることから、2A（ヒトに対しておそらく発がん性がある）に分類した。産衛学会、ACGIH、NTP は、ヒトに対する発がん性が疑われるとして、それぞれ 2B、3A、R に分類している。MAK は 3A（ヒトに対して発がん性が懸念されるが、データが不足していて結論できない）、EU は 2（ヒトに対しておそらく発がん性がある）としている。 - 各群雌雄各 50 匹の F344/DuCrj(Fischer)ラットおよび Crj:BDF₁ マウスに、ジクロロメタン 0、1,000、2,000、4,000ppm を 1 日 6 時間、1 週 5 日、104 週間全身ばく露した試験で、ラットでは雄に皮下組織の線維腫、乳腺の線維腺腫、腹膜の中皮腫の発生増加、雌に乳腺の線維腺腫の発生増加を認めた。マウスでは、雌雄とも肺の細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺胞上皮癌、並びに肝細胞腺腫と肝細胞癌の顕著な発生増加を認めた。雄では肝臓に血管腫の発生増加と副腎に褐色細胞腫の発生増加、雌では血管腫に血管肉腫を合わせた発生の増加が認められた(有害性評価書 P9～10 日本バイオアッセイ研究センター)。 - 雌雄 B6C3F₁ マウスに 2,000～4,000 ppm、雌雄 F344/N ラットに 1,000～4,000 ppm のジクロロメタンを 6 時間/日、5 日/週で 102 週間吸入ばく露した。マウスでは、雌雄ともに肺・肝に腫瘍によると思われる寿命の短縮が観察され、細気管支・肺胞腺腫または癌と肝細胞腺腫または肝細胞癌の発生が、雌雄ともに増加していた。ラットでは、肺の腫瘍の増加は雌雄ともになかった。肝では、雌で腫瘍結節および肝細胞癌がやや増加傾向にあったが、雄で

	は増加していなかった。乳腺腺腫および線維腺腫は、雌雄で、ばく露量に応じて増加していた。しかし悪性腫瘍は雄では 1 例も発生せず、雌でも増加していなかった。以上より、ジクロロメタンの発がん性について、雄 F344/N ラットで乳腺の良性腫瘍の増加により some evidence of carcinogenicity、雌 F344/N ラットで乳腺の良性腫瘍の増加により clear evidence of carcinogenicity、雌雄 B6C3F1 マウスで細気管支・肺胞腫瘍および肝細胞癌の増加により clear evidence of carcinogenicity と結論した。(有害性評価書 P9 (NTP 1986)) 閾値の有無：なし 「カ 遺伝毒性」欄で遺伝毒性ありと判定された根拠を参照。 【閾値なしの場合】 US EPA IRIS に吸入でのユニットリスクが記載されている。(有害性評価書 P16) ユニットリスク(UR) = $1 \times 10^{-8} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ RL(10^{-4}) = $10 \text{ mg}/\text{m}^3$ 計算式： $1/(1 \times 10^{-8})/10^4 = 1 \times 10^4 \mu\text{g}/\text{m}^3 = 10 \text{ mg}/\text{m}^3$ この値をもとに労働補正（呼吸量：10/20×労働日数：240/365×労働年数：45/75）を行う。 労働補正 RL = $51 \text{ mg}/\text{m}^3$ (14.3 ppm) 計算式： $\text{RL}(10^{-4})/(10/20 \times 240/365 \times 45/75) = 51 \text{ mg}/\text{m}^3$
ク 神経毒性	神経毒性：あり 中枢神経の抑制作用と麻酔作用がある。 ・ジクロロメタン急性ばく露時の標的臓器は、中枢神経系の麻酔作用である。嗅覚閾値は 100～300 ppm、2,000 ppm 30 分以上のばく露で吐気、めまいなどの軽い麻酔症状、7,000～10,000 ppm で四肢のしびれ、20,000 ppm 30 分で深麻酔状態になる。ジクロロメタンの常温常圧における飽和蒸気圧は高く、換気不十分な状況では容易に致死濃度に達する。 ・ボランティアによる急性ばく露実験では、200 ppm 1.5-3 時間ばく露で注意力の低下、300 ppm 95 分ばく露で神経系への影響、700 ppm 1 時間ばく露で視覚誘発電位増加が観察されている。 ・平均 82～236 ppm の濃度で 22 年間以上ばく露した退職者に中枢神経の影響は検出されていない。75～100 ppm のばく露で神経行動学的障害や運動神経伝導速度の変化はなかった。 (有害性評価書 P17)

ケ 許容濃度の設定	ACGIH TWA：50 ppm (174 mg/m³) (設定 1996 年) 根拠：短期間ばく露はカルボキシヘモグロビンの増加とよく相関する。ACGIH は非喫煙者においてカルボキシヘモグロビンが 3.5%以上に増加すると狭心症あるいは虚血発現までの運動時間の短縮が起きると結論した。TWA 46 ppm、55 ppm、66 ppm での平均カルボキシヘモグロビンは 2.9 %、3.3 %、3.6%であり、55 ppm までは心臓血管への影響は十分保護される。ジクロロメタン 200 ppm 以上、3 時間ばく露で神経行動学的影響がみられる。ヒトの CNS 抑制の NOAEL は分かっていないが、容量反応曲線の傾きから、安全係数は 4 で十分と考えられる。従って、ジクロロメタンについて TLV-TWA 50 ppm とするよう勧告する。 日本産業衛生学会： 50 ppm (174 mg/m³)、最大許容濃度 100 ppm (347 mg/m³) (設定 1999 年) 根拠：疫学的には発がんの証拠は不十分であること、明らかな発がんを示す B6C3F₁ マウスとヒトでは、発がんの原因となる中間代謝産物を産生する GST 代謝活性に大差があり、B6C3F₁ マウスで観察された発がんをヒトに外挿することは妥当と考えられないこと、ヒトでの遺伝子毒性発現はゼロとは言えないものの発現に要する濃度は非常に高いことから、許容濃度を設定するにあたっては発がん性を critical endpoint とすることは妥当性を欠く。しかし一方では、ジクロロメタンの飽和蒸気圧は 400 mmHg と高いために、産業現場では容易に高濃度ばく露が発生する可能性があり、その場合には GSTT1 遺伝子が欠損していない労働者の遺伝子毒性リスクは高くなるであろう。以上より、COHb 生成による中枢神経への影響を防止し、遺伝子毒性発現リスクおよび発がんリスクが実質的に無視できる濃度として、許容濃度 50 ppm、最大許容濃度 100 ppm を提案する。 NIOSH REL：設定なし OHSA PEL TWA：25 ppm STEL：125 ppm
-----------	--

597

598