

清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

番号15 ジクロロメタン(案)

. 評価対象物質の概要

1. 用途

殺虫剤、塗料、ニス、塗料剥離剤、食品加工中の脱脂及び洗浄剤として使用される。

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及びエーテル用混合剤）、ポリカーボネードの反応溶媒、冷媒、ラッカー用、織物及び皮革、香料の抽出、分析用、リノリウム、インキ（参照 36）

2. 一般名

ジクロロメタン、塩化メチレン、メチレンジクロライド

3. 化学名

IUPAC

和名：ジクロロメタン

英名：dichloromethane

CAS No. : 75-09-2

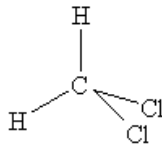
4. 分子式

CH_2Cl_2

5. 分子量

85

6 . 構造式



7 . 物理化学的性状

物理的性状 : 特徴的な臭気のある、無色の液体*

融点 () : -95.1

沸点 () : 40

比重 (水 = 1) : (密度 (20) 1.3255g/cm³)

水溶解度 (mg/L (20)): 20,000

水オクタノール分配係数 (log Pow): 1.3

蒸気圧 (kPa (20)): 46.53

8 . 現行規制等

(1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L): 0.02

環境基準値 (mg/L): 0.02

その他基準 : 給水装置の構造及び材質の基準 0.002 mg/L

労働安全衛生法:作業環境基準評価 50 ppm

(2) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

WHO (mg/L): 0.02 (第3版)

EU (mg/L): なし

U.S. EPA (mg/L): 0.005 (Maximum Contaminant Level)

欧州大気質ガイドライン (参照 33a): 指針値 3 mg/m³ 平均時間 24 時間

. 安全性に係る知見の概要

1 . 毒性に関する科学的知見

*参照 ; 国際化学物質安全性カード (ICSC 番号 0058)

1 (1) 体内動態及び代謝

2 吸収

3 ヒトにおける経口暴露後のジクロロメタンの吸収に関する定量的なデータ
4 はない。ジクロロメタンが吸収されることを示す定性的な事実として、塗料
5 剥離剤 1~2 パイント[†] (ATSDR 換算によると 9,000~18,000 mg/kg 体重)
6 を飲んだ男性が、1.5 時間以内に意識不明状態になった事例があった (参照
7 26, 1)。

8 動物では、特に水性溶媒を介して暴露した場合、ジクロロメタンが消化管
9 から容易に吸収されることが示唆されている (参照 1)。B6C3F₁ マウスにジ
10 クロロメタン水溶液を経口投与し、10 分後に上部消化管 (胃及び小腸) 組織
11 及び内容物を分析したところ、投与量 (水溶液中 50 mg/kg 体重) の 24% が
12 胃及び小腸から回収された。しかし、投与 20 分後には、胃及び小腸には 2.2%
13 しか認められず、40 分後には 1% 未満しか残っていなかった (参照 2)。この
14 ように、投与量の約 75% が 10 分以内に吸収され、投与量の約 98% が 20 分
15 以内に吸収された (参照 1)。

16 F344 ラットにジクロロメタン 50、200 mg/kg 体重/日を経口投与し、投
17 与後 10 分、30 分、240 分のジクロロメタンの血中濃度を調べたところ、投
18 与 10 分後において、最高濃度を示した (参照 3)。

19
20 分布

21 C¹⁴ で標識したジクロロメタンを水溶液として 1 または 50 mg/kg 体重の
22 用量で Sprague-Dawley ラットに単回強制経口投与し、48 時間後に組織を
23 採取して調べたところ、放射能活性は肝臓、腎臓、肺、脳、精巣上体の脂肪、
24 精巣で検出された。いずれの投与群でも、最も濃度が高かったのは肝臓で、
25 最も濃度が低かったのは脂肪であった (参照 22)。

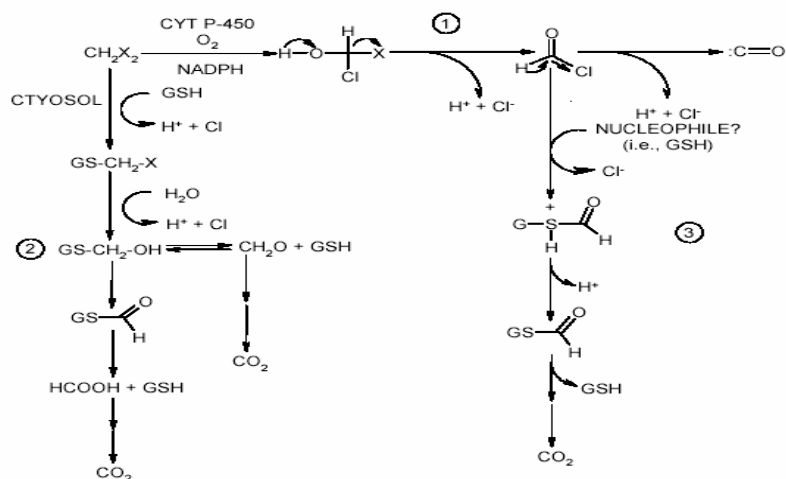
26 C¹⁴ で標識したジクロロメタンを 50 または 200mg/kg 体重/日の用量で 14
27 日間経口投与した F344 ラットにおいて、血液、肝臓、カーカスで、放射能
28 活性が検出された。また、各組織において、放射能活性は暴露後 240 分以内
29 に急速に減少した (参照 3)。これらのデータは、ジクロロメタン及び/また

1 はその代謝物はいずれの組織でも生体内に蓄積しないことを示唆している
2 (参照 1)。

3 代謝

4 動物におけるジクロロメタンの代謝は、吸入及び経口暴露で同様であると
5 考えられている (参照 1)。

6 ジクロロメタンは二つの経路により代謝されることが明らかにされている
7 8 一つの経路は混合機能オキシダーゼ (mixed-function oxidase, MFO)
9 を介するものであり、一酸化炭素 (CO) を生じる [図 1 -]。もう一方の
10 経路はグルタチオントランスフェラーゼ (GST) を介するものであり、二酸
11 化炭素 (CO₂) を生じる [図 1 -] (参照 1)。MFO 経路においても、反応
12 性中間代謝物 (ホルミルクロライド) が塩素イオンの除去及び CO 生成以前
13 に求核物質と反応する場合は、CO₂ を生じると考えられている [図 1 -]
14 (参照 7a)。Gargas らが示しているジクロロメタンの代謝経路を ATSDR
15 (参照 1) より引用し、図 1 に示す。



17 Source: Gargas et al. 1986
18 1 Mixed Function Oxidase Pathway
19 2 Glutathione Transferase Pathway
20 3 Nucleophile Pathway

21 図 1 ジクロロメタンの代謝経路 (参照 1 より)

22 雄の Wistar ラットにジクロロメタン 6.2 mmol/kg 体重 (ATSDR 換算: 526
23 mg/kg 体重) を単回強制経口投与したところ、投与 6 時間後の血中の COHb

† 1 パイント = 473cc (米) 568cc (英) ステッドマン医学大辞典より引用

1 濃度はほぼ 10%上昇した（参照 35）。ジクロロメタンを、B6C3F₁ マウスに
2 50 mg/kg 体重（溶媒：水）、500、1,000 mg/kg 体重/日（溶媒：コーンオイ
3 ル）及び F344 ラットに 50、200 mg/kg 体重（溶媒：水）で強制経口投与し
4 たところ、投与量が高くなるにつれ、呼気中の未変化体の（投与量に対する）
5 割合が増加し、CO₂ 及び CO への変換の割合が減った（参照 2, 3）。

6 Pankow と Jagielki（参照 25）は雄の Wistar ラットにおけるジクロロメ
7 タンから CO への *in vivo* 代謝を、メタノールを前投与または同時投与した
8 場合、GSH を消費する物質（フォロン等）を前投与した場合及び肝臓中の
9 GSH レベルを高めるブチルヒドロキシアニソール（BHA）を投与した場合
10 について、血中の COHb 濃度の測定により調べた。メタノールを前投与した
11 場合は、12 時間後、24 時間後、48 時間後の血中の COHb 濃度は上昇した。
12 メタノール（>148 mmol/kg(=分子量から換算 4.7g/kg)）とジクロロメタン
13 （6.2 mmol（=0.4 mL）/kg(=分子量から換算 526 mg/kg 体重)）を同時に
14 投与した場合は、CO の生成は有意に阻害された。メタノールを投与すると、
15 肝臓中の GSH レベルは一時的に低下した。GSH を消費する物質を前投与し
16 ても血中の COHb 濃度は対照群と比較して、高くはなかった。また、BHA
17 投与により肝臓中の GSH レベルを高めても、COHb の生成に影響は認めら
18 れなかった。これらのことから、Pankow らは、メタノールは CYP 2E1 を
19 誘導する可能性があるとし、CYP2E1 がジクロロメタン及びメタノールの代
20 謝の相互作用に関わっていると結論した。また、ジクロロメタンの CYP2E1
21 を介する代謝経路と GSH / GSH-S-トランスフェラーゼを介する代謝経路
22 は、ラットにおいて独立に働いていると結論した（参照 25）。

23 ジクロロメタンの代謝における MFO 及び GST を介する経路の寄与につい
24 ては吸入試験でよく調べられている。Gargas ら（参照 7a）は雄の F344 ラ
25 ットをジクロロメタンに吸入暴露し、PBPK モデルを用いて、それぞれの経
26 路での代謝速度定数を求めた。その結果、MFO を介する経路は親和力は高
27 いが代謝能力が低く、GST を介する経路は親和力は低い代謝能力は高いこ
28 とが明らかになった（参照 7a）。

29
30 排泄

1 C¹⁴ で標識したジクロロメタンを水溶液として 1 mg/kg 体重または 50
2 mg/kg 体重の用量で Sprague-Dawley ラットに単回経口投与したところ、48
3 時間後、呼気中に投与量の 78～90%が排泄された(参照 22)。呼気中の放射
4 能活性は、CO 及び CO₂ として、また呼出されたジクロロメタンとしても検
5 出された。呼気中のジクロロメタンの量は、投与量が 1 mg/kg 体重から 50
6 mg/kg 体重に増加すると 12%から 72%へと増加した。尿中の放射能活性は、
7 上記の暴露条件下では投与量の 2～5%であり、糞中に認められたのは投与量
8 の 1%未満であった(参照 22)。これらのデータは、経口暴露条件下におい
9 ても、肺がジクロロメタンの主要な排泄臓器であることを示唆している(参
10 照 1)。

11 (2) ヒトへの影響

12 急性影響

13 Nitromors(ATSDR によるとジクロロメタンを 75～80%含む塗料剥離剤)
14 を 300 mL 飲用した女性の事例があり、この女性の血液中の COHb 濃度は塗
15 料剥離剤を摂取後一時間で、9%にまで上昇した。Hughes らは、この症例が、
16 ヒトにおけるジクロロメタンの経口摂取が吸入と同様、COHb の形成を引き
17 起こすことを明らかにした最初のものであると報告している(参照 11)。

18
19
20 また、自殺を試みて Nitromors を 1～2 パイント(ATSDR 換算によると
21 9,000～18,000 mg/kg 体重) 飲用した男性の症例が報告されている。この男
22 性は、1 時間半後に、意識不明となり、疼痛刺激に反応しなくなった。瞳孔
23 には反応性があったが、腱反射は抑制され、足底反応は認められなかった。
24 しかし、利尿及びヒドロコルチゾンによる治療により、初回事象の 14 時間
25 後までに意識を回復し、脳障害も見かけ上は検出されなかった。また、この
26 男性は、血管内溶血の症状である Hb 尿症を示したが、利尿及びヒドロコル
27 チゾンによる治療により急性腎障害に至らなかった。一方、消化管に、散発
28 的な消化管出血及び十二指腸空腸潰瘍の症状を示し、6 ヶ月後に十二指腸空
29 腸憩室を発症した。この男性には代謝性アシドーシスも検出されたが、利尿
30 及びヒドロコルチゾンによる治療後に回復した(参照 26)。

疫学的研究

コダック社のフィルム製造工程でジクロロメタンに暴露された労働者の死亡率研究を行った。最初にジクロロメタンが導入された 1946 年から 1970 年までの間に雇用された 1,311 人の男性労働者（コホート 1）及び 1964 年から 1970 年までの間に雇用された 1,013 人の男性労働者（コホート 2，コホート 1 との重複あり）について 1994 年までの死亡例の死亡原因を調べた。コホート 1 の 1946 年から 1970 年までの平均暴露濃度（8 時間加重平均値）は 39 ppm、追跡年数中央値は 34 年であった。また、コホート 2 では平均暴露濃度は 26 ppm、追跡年数中央値は 35 年であった。これらのコホートでは一般人口集団と比較して、全原因、虚血性心疾患及び肺がんや肝臓がんを含む全がんによる死亡率が低かった。またいかなる死亡原因についても統計的に有意な死亡率の増加は認められなかった。これらの 2 つのコホートに加えて、他の 3 つの職業コホート（フィルム製造及び織物繊維製造）についての結果を含めても（合計約 7,300 人）、ジクロロメタンへの長期暴露による死亡リスクの増加は認められなかった（参照 10）。

Medline の検索で得られたジクロロメタンに関する主要な疫学的研究について、ジクロロメタン暴露とがんの関連に関する文献的研究を行った。Dell らはこれらの研究を、主にジクロロメタンに暴露される職業集団を対象としたジクロロメタンとがんの関連に焦点をしばった研究（一次研究）、ジクロロメタン暴露について解析を行っている研究（二次研究）、ジクロロメタンに対する暴露が低いかあるいは暴露量が推定されていない研究（三次研究）に分けて検討した。3 つの職業暴露集団（コダック、ヘキスト、ICI）を対象とした一次研究、4 つの二次研究、2 つの三次研究のいずれでも、ジクロロメタン暴露とがんの間に一貫性のある強い関連は認められなかった。膵臓がん、肝がん、胆道がん、乳がん、脳腫瘍と暴露に、散発的な弱い関連が認められたが、一貫性はなく、全体としてジクロロメタン暴露による実質的な発がんリスクはない、という結論が支持された（参照 5）。

1 (3) 実験動物等への影響

2 急性毒性試験

3 ラットにおけるジクロロメタンの経口 LD₅₀ 値は、2,300 mg/kg 体重と報告
4 されている(参照 21)。

5 この他に、ATSDR はラットにおけるジクロロメタンの経口 LD₅₀ 値が
6 2,100 mg/kg 体重であったとする報告、4,382 mg/kg 体重のジクロロメタン
7 を投与した Wistar ラットにおいて死亡率が 95%であったとする報告を引用
8 している(参照 1)。

9
10 短期毒性試験

11 a. ラット(3ヶ月間、飲水投与)

12 F344 ラット(雌雄、各投与群 20 匹)におけるジクロロメタン(雄 166、
13 420、1,200 mg/kg 体重/日、雌 209、607、1,469 mg/kg 体重/日)の3ヶ月間
14 飲水投与試験を行った。雌雄の高用量群と雌の一部の中用量群で、肝臓に
15 小葉中心壊死、肉芽腫性病巣、セロイドまたはリポフスチンの蓄積が認め
16 られた。さらに、雌雄の全投与群で、用量依存性の肝細胞空胞変性が認め
17 られた。また、雄の 166 mg/kg 体重/日以上以上の投与群及び雌の 1,469 mg/kg
18 体重/日投与群で ALT が上昇し、雌の 1,469 mg/kg 体重/日投与群では AST
19 も増加した。さらに、全投与群で対照群に比べ尿の pH の低下が認められ
20 た。雌では 1,469 mg/kg 体重/日投与群で腎重量の増加が認められたが、607
21 mg/kg 体重/日では認められなかった(参照 15)。

22
23 b. マウス(3ヶ月間、飲水投与)

24 B6C3F₁ マウス(雌雄、各投与群 20 匹)におけるジクロロメタン(雄 226、
25 587、1,911 mg/kg 体重/日、雌 231、586、2,030 mg/kg 体重/日)の3ヶ月間
26 飲水投与試験を行った。雄の 587 mg/kg 体重/日以上以上の投与群、雌の 586
27 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で肝臓の小葉中心に脂肪変性が認められた(参
28 照 15)。

29
30 長期毒性試験

1 a . ラット (104 週間、飲水投与)

2 F344 ラット (雌雄、各投与群 25 ~ 85 匹) におけるジクロロメタン (脱
3 イオン水中の目標用量 0、5、50、125、250 mg/kg 体重/日 ; 著者らが飲水量
4 から推定した摂取量は雄で 0、6、52、125、235 mg/kg 体重/日、雌では
5 0、6、58、136、263 mg/kg 体重/日) の 104 週間飲水投与試験を行った。
6 50 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌雄で、赤血球数及び Ht 値と Hb の濃度
7 が、同時に試験した対照群より統計的に有意に高かった。また、50 mg/kg
8 体重/日以上以上の投与群の雌雄で肝臓に変異肝細胞巣が認められた。これらの
9 組織学的変化に基づくと、NOAEL は目標用量 5 mg/kg 体重/日、推定され
10 た摂取量としては、6 mg/kg 体重/日であった (参照 29)。

11
12 b . マウス (104 週間、飲水投与)

13 B6C3F₁ マウス (雌雄、各投与群 50 ~ 200 匹) におけるジクロロメタン
14 (脱イオン水中の目標用量 0、60、125、185、250 mg/kg 体重/日 ; 著者ら
15 が飲水量から推定した摂取量は雄で 0、61、124、177、234 mg/kg 体重/
16 日、雌では 0、59、118、172、238 mg/kg 体重/日) の 104 週間飲水投与試
17 験を行った。全投与群で、有意な血液系への影響は認められなかった。250
18 mg/kg 体重/日投与群において肝細胞の脂肪変性が認められた。この影響に
19 基づくと、NOAEL は目標用量 185 mg/kg 体重/日、推定された摂取量とし
20 ては、172 mg/kg 体重/日であった (参照 30)。

21
22 遺伝毒性試験

23 ATSDR (参照 1) におけるジクロロメタンの *in vitro* 及び *in vivo* の試験
24 結果を表 1、2 に示す。

25 a . *in vitro* 試験

26 細菌を用いた復帰突然変異試験において陽性の結果が報告されている
27 (参照 7b,13a,38)。哺乳動物の細胞を用いた *in vitro* 試験結果においては、
28 染色体異常誘発性が見られ、UDS 及び DNA 結合試験が陰性であることを
29 考慮して、ATSDR は、ジクロロメタンは哺乳動物に対しては弱い変異原性
30 物質の可能性があると記している (参照 1)。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

b . *in vivo* 試験

1,275 mg/kg 体重のジクロロメタンを 17 時間の間において 2 回強制経口投与されたアルビノラットでは、2 回目の投与 4 時間後に、肝で有意な DNA 損傷が認められ、*in vivo* の高濃度におけるジクロロメタン暴露で DNA 損傷が起こることが示された（参照 16）。

雄の CD-1 マウスに 1,720 mg/kg 体重のジクロロメタンを単回投与した Sasaki らの試験では、肝及び肺の核で DNA 損傷が認められたが、胃、腎臓、膀胱、脳、骨髄では DNA 損傷が認められなかった（参照 27）。

マウス及びラットの骨髄細胞を用いた染色体異常試験、小核試験（参照 3a,31,38）肝細胞を用いた UDS 試験（参照 32b）では陰性の結果が得られている。しかし、ジクロロメタンを 10 日間吸入暴露させたマウスの骨髄細胞と肺細胞で染色体異常が、末梢赤血球で小核の誘発が認められている。また 3 ヶ月間の吸入暴露でも末梢赤血球で小核の誘発が認められている（参照 37）。

発がん性試験

a . ラット（64 週間、経口投与）

Sprague-Dawley ラット（雌雄、各投与群 50 匹）におけるジクロロメタン（0、100、500 mg/kg 体重/日）の 64 週間（週 4～5 日）強制経口投与試験を行った。雌において、悪性の乳がんの発生率（8%、6%、18%）の上昇が認められたが、統計的に有意ではなかった（参照 19）。

b . ラット（102 週間、吸入暴露）

F344/N ラット（雌雄、各暴露群 50 匹）におけるジクロロメタン（0、1,000、2,000、4,000 ppm）の 102 週間（1 日 6 時間、週 5 日間）の吸入暴露試験を行った。雌雄ともに、良性乳腺腫瘍の発生率が上昇した。NTP は、雄では“発がん性の何らかの証拠”、雌では“発がん性の明らかな証拠”が認められると結論した（参照 23）。

c . ラット (104 週間、飲水投与)

F344 ラット (雌雄、各投与群 25 ~ 85 匹) におけるジクロロメタン (脱イオン水中の目標用量 0、5、50、125、250 mg/kg 体重/日; 著者らが飲水量から推定した摂取量は雄で 0、6、52、125、235 mg/kg 体重/日、雌では 0、6、58、136、263 mg/kg 体重/日) の 104 週間の飲水投与試験を行った。雌の 50、250 mg/kg 体重/日投与群に、施設背景データの範囲内ではあったが、対照群に比較して高い肝臓腫瘍の発生が認められたが、用量依存性は認められなかった (参照 29)。

d . マウス (64 週間、経口投与)

Swiss マウス (雌雄、各投与群 50 匹) におけるジクロロメタン (0、100、500 mg/kg 体重/日) の 64 週間 (週 4 ~ 5 日) 強制経口投与試験を行った。雄において、肺腫瘍の発生率の上昇 (8.3%、12%、18%) が認められたが、統計的に有意ではなかった。ただし、52 週間から 78 週間に死亡したマウスにおける肺がんの発生率は有意に上昇した ($p < 0.05$) (参照 19)。

e . マウス (102 週間、吸入暴露)

B6C3F₁ マウス (雌雄、各暴露群 50 匹) におけるジクロロメタン (0、2,000、4,000 ppm) の 102 週間 (1 日 6 時間、週 5 日間) の吸入暴露試験を行った。2,000 ppm 以上の暴露群で肝腫瘍 (ほとんどが肝細胞腺腫またはがん) の発生率がチャンバー対照群及び背景対照群よりも有意に高く、4,000 ppm では肝腫瘍の発生率の増加が有意であった ($p < 0.001$)。4,000 ppm 暴露群での肝腫瘍の発生率は、雄で 67%、雌で 83%であった。2,000 ppm 以上の暴露で、肺腫瘍の発生率にも統計的に有意な上昇が認められ ($p < 0.001$) これらの腫瘍は主に肺胞 / 細気管支腺腫またはがんであった。4,000 ppm 暴露群における肺腫瘍の発生率は雄で 80%、雌で 85%であった。NTP は、マウスにおける肺胞 / 細気管支腺腫及び肝細胞腺腫の発生率の増加に基づいて、ジクロロメタンの長期吸入暴露について、“発がん性の明らかな証拠” が認められると結論した (参照 23)。

1 f . マウス (104 週間、飲水投与)

2 B6C3F₁ マウス (雌雄、各投与群 50 ~ 200 匹) におけるジクロロメタン
3 (脱イオン水中の目標用量 0、60、125、185、250 mg/kg 体重/日 ; 著者ら
4 が飲水量から推定した摂取量は雄で 0、61、124、177、234 mg/kg 体重/
5 日、雌では 0、59、118、172、238 mg/kg 体重/日) の 104 週間の飲水投与
6 試験を行った。雄に肝臓がんの増加が認められたが、発生率は有意な差は
7 見られなかった。雌では肝臓腫瘍の発生率の上昇は認められなかった (参
8 照 30)。

10 マウスの発がん性試験結果のヒトへの外挿に関する検討

11 ジクロロメタンはマウスの肝及び肺には腫瘍を誘発するが、同じ暴露条件
12 で、ラットには同じ腫瘍を誘発しないことから、マウスで得られた結果をヒ
13 トに外挿できるかどうかを腫瘍誘発のメカニズムに基づいて検討した結果
14 が報告されている。

15 Green はジクロロメタンの代謝に関する研究、作用機序に関する研究等を
16 レビューし、ジクロロメタンのヒトに対する発がん性について考察した。ジ
17 クロロメタンは CYP を介する経路と GST を介する経路で代謝され、低濃度
18 では前者が主要な経路であるが、高濃度では飽和するとされている。CYP を
19 介する経路と GST を介する経路での代謝活性を、マウス、ラット、ハムス
20 ター、ヒトで比較すると、前者では種による大きな違いは認められないが、
21 後者ではラット、ハムスター、ヒトにおける活性はマウスに比較して一桁以
22 上低い。このパターンは高濃度のジクロロメタン暴露で見られた発がんのパ
23 ターンと同様であることから、GST 経路による代謝産物が発がんに関係して
24 いると考えられる。さらに、ジクロロメタンはサルモネラ菌に対しては変異
25 原性を示さないが、ジクロロメタンの代謝に関係する GST である GSTT1-1
26 の遺伝子を導入した菌では変異原性が認められることから、ジクロロメタ
27 ンの GSTT1-1 による代謝産物が変異原物質であるとした。そして Green は、
28 その代謝産物 (S-クロロメチルグルタチオンと考えられる) は非常に不安定

GSTT1-1 : 型の GST のこと。多型をもつ事が知られている。

1 であるため、DNA 付加体が形成されるためには代謝産物が DNA の近傍で形
2 成される必要があると推定した。また、マウス、ラット、ヒトの肝臓及び肺
3 における GSTT1-1 の分布を調べた Mainwaring ら（参照 18a）の論文を引
4 用し、マウスの肝臓ではこの酵素が高濃度に局所的に分布し、肝の特定の細
5 胞の核中に見られるが、ラットやヒトではそのような分布を示さず活性が細
6 胞質に存在するとした。そしてこれらのことから、ジクロロメタンの発がん
7 の作用機序にはマウスとラットやヒトとの間に定性的な違いがあるとし、マ
8 ウスのデータをヒトに外挿することは適当ではないとした（参照 9）。

9 これに対し、Liteplo らは Green（参照 9）のレビューに検証を加え、DNA
10 付加体の形成のためにはジクロロメタンの代謝物が核中で生成されなけれ
11 ばならないとする主張は、ジクロロメタンが無細胞系で代謝活性化されるこ
12 とを示すデータと一致しないとしている。また、Mainwaring ら（参照 18a）
13 が GSTT1-1 の細胞内局在性を調べるために用いた mRNA ハイブリダイゼー
14 ション法は半定量的であり、確証を与えるものではなく、マウスにおける発
15 がん性試験はヒトにおける有害性及びリスクの評価に適切ではない、という
16 主張の十分な証拠にはならないとしている（参照 18）。

17 Green のグループの Sherratt ら（参照 32）は、その後、マウス及びヒト
18 の GSTT1-1 の活性を直接的に比較し、マウスの GSTT1-1 はヒトの GSTT1-1
19 よりもジクロロメタンの代謝の効率がよいことを示した。また肝細胞におけ
20 る GSTT1-1 の分布を組織免疫学的に調べ、Green（参照 9）及び Mainwaring
21 ら（参照 18a）と同様の結果を示している（参照 32）。

22 23 2．国際機関等の評価

24 (1) International Agency for Research on Cancer (IARC)

25 グループ 2B:ヒトに対して発がんの可能性のある物質。

26 ジクロロメタンは、ヒトへの発がん性の証拠は不十分で、実験動物での証
27 拠（マウス及びラットの吸入暴露試験）は、十分である（参照 12）。

28 29 (2) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) Monographs and 30 Evaluations

1 入手できるデータに基づき、JECFA はジクロロメタンの食品加工におけ
 2 る抽出溶剤としての使用を、抽出香辛料と紅茶・コーヒーの脱カフェインに
 3 限定すべきとし、食品添加物としては、以前に評価した食品中残留レベルに
 4 限定すべきとしている（参照 13）。

6 (3) WHO 飲料水水質ガイドライン 第3版（参照 34）

7 ラットの2年間の飲水投与試験（参照 29）における肝毒性に基づく
 8 NOAEL: 6 mg/kg 体重/日から、不確実係数 1000（種差及び個体差 100、発
 9 がんポテンシャル 10）を適用して、TDI を 6 µg/kg 体重/日としている。TDI
 10 の 10%を飲料水に割り当てると、ガイドライン値は、20 µg/L（端数処理）
 11 となる。他の要因による広範囲な暴露があり得ることに注意する必要がある。
 12 なお、第2版ガイドライン値（1996）と同様である。

13 [参考]

14 飲料水経由の暴露はそれ以外の暴露源と比較してわずかな量である。1993年にWHOが
 15 健康影響評価を基に設定した 0.02 mg/L の値は、飲料水以外の広い暴露源を考慮して設定
 16 されている（参照 34）。

18 (4) 米国環境保護庁（U.S. EPA）

19 Integrated Risk Information System (IRIS)（参照 33）

20 EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口リファレンスド
 21 ース（経口 RfD）として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう
 22 一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要
 23 に応じて、経口暴露によるリスクについての情報を提供している。

25 経口 RfD（参照 33）

影響（Critical Effect）	用量	不確実係 数（UF）	修正係数 （MF）	参照用量 （RfD）
肝毒性	NOAEL:	100	1	6×10^{-2}
	雄 5.85 mg/kg 体重/日			mg/kg 体重/
2年間 F344 ラット飲水 投与慢がん併用試験 （NCA 1982*:非公開デ ータ）	雌 6.47 mg/kg 体重/日 LOAEL: 雄 52.58 mg/kg 体重/日 雌 58.32 mg/kg 体重/日	（種差及 び個体差）		日

26 *National Coffee Association. 1982. Twenty-four month chronic and oncogenicity study of
 27 methylene chloride in rats. Final report. Prepared by Hazleton Laboratories America,
 28 Inc., Vienna, VA. (Unpublished)（なおこの試験結果は参照 29 として公表されている。）

1 発がん性（参照 33）

2 ・発がん性分類

3 米国 EPA は、ヒトでの不十分なデータ及び動物での十分な証拠〔マウス
4 （雌雄）での肝細胞腫瘍及び肺胞/細気管支の腫瘍発生率の増加（参照 23）を
5 はじめとする複数の試験での陽性結果〕により、ジクロロメタンをグループ
6 B2（ヒト対して発がんの可能性が高い：probable human carcinogen）に分
7 類した。さらに、この分類はいくつかの陽性の遺伝毒性試験結果によって裏
8 付けられているとしている。

9
10 ・経口暴露によるリスク

11 EPA はジクロロメタンによる発がんには閾値がないと仮定し、低濃度暴露
12 における過剰発がんリスクを線形マルチステージモデルにより推定した。そ
13 の際、EPA は B6C3F₁ マウスを用いたジクロロメタンの吸入試験（参照 23）
14 の雌における肝細胞腺腫またはがん腫のデータ、飲水投与試験（22a：この
15 試験の結果は参照 30 としても公表されている）の雄の肝細胞がん及び腫瘍
16 結節のデータに基づいて、発がんリスクの定量的評価を行った。その結果、
17 当該物質に体重 1kg あたり 1mg の用量で生涯にわたり経口暴露した時にこ
18 の暴露に関係してがんが生じるリスク（経口傾斜係数：Oral Slope Factor、
19 高い方の 95%信頼限界で表す）は 7.5×10^{-3} となった。

20 この値に基づき、成人体重を 70kg、1 日の飲水量を 2L と仮定して、飲料
21 水ユニットリスク（当該物質を 1L あたり 1 μ g 含む飲料水を生涯にわたり摂
22 取するときの過剰発がんリスク）を算出したところ、 2.1×10^{-7} となる。また、
23 この値に基づき、摂取したときに一定のリスクレベルとなる飲料水中の濃度
24 を算出すると下表のようになる。

25 ・経口傾斜係数（Oral Slope Factor）： 7.5×10^{-3} / mg/kg 体重/日

26 ・飲料水ユニットリスク： 2.1×10^{-7} / μ g/L

27 ・リスクレベルと飲料水中濃度

リスクレベル	濃度
10^{-4} （1/10,000）	500 μ g/L
10^{-5} （1/100,000）	50 μ g/L
10^{-6} （1/1,000,000）	5 μ g/L

1
2
3 (5) 我が国における水質基準の見直しの際の評価(参照 36)

4 平成4年の専門委員会及びWHO(1996)では以下のように評価されてい
5 る。

6 ジクロロメタンは、マウスの吸入暴露で肺と肝臓に明らかな発がん性を示
7 すが、ラット・マウスを使用した飲水投与試験では肝腫瘍に関して示唆的な
8 結果しか得られてない。*in vitro*系の遺伝毒性試験では陽性を示す結果もあ
9 るが、*in vivo*系では明確な陽性結果は得られていない。IARCでは、ジクロ
10 ロメタンを Group2B(ヒトでの発がんの可能性あり)に分類している(参
11 照 12)。

12 ラットを用いた2年間の飲水投与試験(参照 29)における肝腫瘍の増加
13 (施設背景データでは正常範囲内であるが対照に比べ肝腫瘍が増加したこ
14 と)を根拠に、NOAELは、6 mg/kg 体重/日とされた。TDIは、NOAEL :
15 6 mg/kg 体重/日に不確実係数 1000(種差及び個体差に 100、吸入暴露によ
16 る発がん性を考慮して 10)を適用して、6 µg/kg 体重/日と算定された。

17 平成4年の専門委員会の評価以後、評価値設定に関わる新たな知見は報告
18 されていないので、前回の評価法に従い、TDI : 6 µg/kg 体重/日に対する飲
19 料水の寄与率を 10%とし、体重 50kg のヒトが 1日 2L 飲むと仮定して求め
20 られた評価値 : 0.02 mg/L を維持することが適切である、とした。

21
22 3. 暴露状況

23 平成16年度水道統計におけるジクロロメタンの水道水の検出状況(表5)は、
24 原水において、水道法水質基準値(0.02 mg/L)の 10%以下(1,174/1,174 地点)
25 である。一方、浄水においては、最高検出値は水質基準値の 100%超過(7/2,239
26 地点)であったが、大部分は水質基準値の 10%以下(2,230/2,239 地点)であ
27 った。

28
29 . 食品健康影響評価

30 【体内動態】

1 ヒトにおける経口暴露後のジクロロメタンの吸収に関する定量的なデータは
2 ないが、事故例及び動物実験から胃及び腸から速やかに吸収されることが考え
3 られる。ラットの体内では、肝臓、腎臓、肺、脳、精巣上体の脂肪に分布し、
4 吸入暴露及び経口投与とも、一酸化炭素と二酸化炭素の2つの経路で代謝され
5 ると考えられており、いずれの経路についても主に肺から排泄される。

6 7 【一般毒性】

8 急性経口 LD₅₀ はラットで 2,100 ~ 2,300 mg/kg 体重であった。短期毒性試験
9 で得られた LOAEL はラットで 166 mg/kg 体重/日、マウスでは NOAEL が得
10 られ 226 mg/kg 体重/日であった。長期毒性試験で得られた NOAEL は、ラッ
11 トで 6 mg/kg 体重/日、マウスで 172 mg/kg 体重/日であった。

12 13 【遺伝毒性及び発がん性】

14 遺伝毒性試験においては、*in vitro* 試験では、細菌を用いた Ames 試験で陽
15 性であった。また、哺乳動物の培養細胞を用いた試験では、UDS 及び DNA 結
16 合試験で陰性であったが、染色体異常試験では陽性であったことから、哺乳動
17 物に対しては弱い遺伝毒性の可能性が示唆される。*in vivo* 試験では、単回投与
18 (経口、腹腔内、吸入)によるマウス、ラットの骨髓細胞を用いた染色体異常
19 試験、小核試験及びラット、マウスの肝細胞を用いた UDS 試験で陰性であっ
20 た。一方、ジクロロメタンを強制経口投与されたラットの肝において DNA の
21 損傷が認められた。また、吸入暴露されたマウスの骨髓細胞と肺細胞において
22 染色体異常が、末梢赤血球で小核の誘発が認められた。さらに、ジクロロメタ
23 ンを単回投与したマウスでは、胃、腎臓、膀胱、脳、骨髓における DNA の損
24 傷は認められなかったが、肝及び肺の核では認められている。

25 発がん性試験においては、経口投与では、マウスの 64 週間の経口投与試験
26 においては、52 週間から 78 週間に死亡したマウスにおいて肺がんに関連した発
27 生率の増加が見られている。一方、ラットの 64 週間の強制経口投与試験にお
28 いて悪性乳がんの発生率の上昇が認められたが、対照群との比較で有意な発生
29 率の増加は認められなかった。また、ラットの 104 週間の飲水投与試験で肝腫
30 瘍発生の増加が認められたが、用量依存性は認められなかった。さらに、マウ

1 スの 104 週間の飲水投与試験では肝臓がんの増加が認められたが、発生率に有
 2 意な差が認められなかった。一方、吸入暴露試験では、ラットで良性乳腺腫瘍
 3 の発生率が上昇し、マウスにおいても、肺胞 / 細気管支腺腫及び肝腫瘍の発生
 4 率の有意に高い増加が認められている。

5 以上、現時点において得られている知見からは、ジクロロメタンの吸入暴露に
 6 おける発がん性に関しては、遺伝毒性が関与していることが考えられる。また、
 7 経口投与においては、発がん性の証拠は示されていないものの、その可能性は
 8 否定できないと考えられる。

9
 10 上記の論点を踏まえ、ジクロロメタンは遺伝毒性発がん物質であると考えら
 11 れ、耐容一日摂取量は設定できないと判断した。

12 しかし、WHO 飲料水水質ガイドラインでは、発がん物質であっても 10^{-5} を
 13 無視し得るリスクレベルと判断している。また、我が国の水道水の水質基準は
 14 TDI を基に設定している。

15 ~~したがって~~、清涼飲料水のジクロロメタンの基準値を設定する際には、過剰
 16 発がんリスク 10^{-5} レベルである EPA における $50 \mu\text{g/L}$ 及び TDI 法において設
 17 定された水道水の水質基準 $20 \mu\text{g/L}$ を勘案し、実現可能なレベルでできるだけ
 18 低く設定することが重要である。

19
 20

表 1 ジクロロメタンの *in vitro* の遺伝毒性試験のまとめ (参照 1)

試験系	指標	結果		著者
		代謝活性 化有	代謝活性 化無	
末梢リンパ球	染色体異常	+		Thilagar et al. 1984a
マウスリンパ腫L5178Y	染色体異常	+	+	Thilagar et al. 1984a
チャイニーズハムスター	染色体異常	+	+	Thilagar et al. 1984a
ヒト初代繊維芽細胞	UDS	Not tested	-	Jongen et al. 1981
チャイニーズハムスター V79	UDS	Not tested	-	Jongen et al. 1981
チャイニーズハムスター V79	姉妹染色分体交換	(+)	(+)	Jongen et al. 1981
ヒト末梢リンパ球	UDS	-	-	Perocco & Prodi 1981
<i>Salmonella typhimurium</i>	遺伝子突然変異	+	+	Gocke et al. 1981 ³⁸

+ : 陽性、 - : 陰性、 (+) : 弱い陽性

21

1

表2 ジクロロメタンの *in vivo* の遺伝毒性試験のまとめ (参照1)

試験系	指標	結果	著者
マウス (骨髄, 肺細胞)	染色体異常	+ *	Allen et al. 1990 ³⁷
マウス (末梢赤血球)	小核	+ *	Allen et al. 1990 ³⁷
マウス (末梢リンパ球, 肺細胞)	姉妹染色分体交換	+ *	Allen et al. 1990 ³⁷
マウス (骨髄細胞)	小核	-	Sheldon et al. 1987 ³¹
マウス	優性致死	-	Raje et al. 1988
マウス (肝, 肺)	DNA損傷	+	Sasaki et al. 1998 ²⁷
マウス (胃, 膀胱, 腎, 脳, 骨髄)	DNA損傷	-	Sasaki et al. 1998 ²⁷
ラット (肝)	DNA損傷	+	Kitchin & Brown 1989 ¹⁶
ラット	UDS	-	Trueman & Ashby 1987 ^{32b}
マウス	UDS	-	Trueman & Ashby 1987 ^{32b}
ラット (骨髄細胞)	染色体異常	-	Burek et al. 1984 ^{3a}
マウス (骨髄細胞)	小核	-	Gocke et al. 1981 ³⁸
ラット (肝, 肺細胞)	DNAアルキル化	-	Green et al. 1988 ⁸
マウス (肝, 肺細胞)	DNAアルキル化	-	Green et al. 1988 ⁸
ショウジョウバエ	遺伝子突然変異 (伴性劣性致死)	(+)	Gocke et al. 1981 ³⁸

+ : 陽性、 - : 陰性、 (+) : 弱い陽性 *10日間吸入暴露

2

3

表 3-1 WHO 等によるジクロロメタンの TDI 法によるリスク評価

根拠	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL	不確実係数	TDI (µg/kg 体重/日)
WHO/DWGL 第3版 ラットを用いた2年 間の飲水投与試験 肝毒性 (参照29)	6	-	1000 10(種差) × 10(個体 差) × 10(発がんポ テンシャル)	6
EPA/IRIS 同上 (NCA 1982)	5.85(雄) 6.47(雌)	52.58(雄) 58.32(雌)	100 10(種差) × 10(個体 差)	60
水道水 同上 (参照29)	6	-	1000 10(種差) × 10(個体 差) × 10(吸入暴露 による発がん性)	6

4

5

表 3-2 モデル外挿法による過剰発がんリスクの定量的評価

	リスクレベル	濃度 (µg/L)	用量 (µg/kg 体重/日)
EPA/IRIS	10 ⁻⁴ (1/10,000)	500	13.3
	10 ⁻⁵ (1/100,000)	50	1.33
	10 ⁻⁶ (1/1,000,000)	5	0.133

1

2

表 4 各試験における NOAEL 等

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL mg/kg 体重/日	LOAEL mg/kg 体重/日	備考
	ヒト	経口摂取	COHb 濃度の上昇		300mL	
	ヒト	経口摂取	深い意識不明、激痛刺激無反応、腱反射抑制、消化管出血等		9,000 ~ 18,000	
短	ラット F344 雄雌 20	3ヶ月間 飲水投与	肝臓の小葉中心壊死、肉芽腫性病巣、セロイド/リポフスチン蓄積(雄 1200,雌 607-)、肝細胞空胞変性(用量依存的)、尿 pH 低下(雄 166-,雌 209-)、ALT 上昇(雄 166-,雌 1469)、AST 上昇(雌 1469)、腎重量増加(雌 1469)		166(A) 雄 166(W) 雌 209(W)	
	マウス B6C3F ₁ 雄 雌 20	3ヶ月間 飲水投与	肝臓小葉中心の脂肪変性(雄 587-,雌 586-)	雄 226(W) 雌 231(W)	586(A) 雄 587 雌 586	
長	ラット F344 雄雌 25-85	104週間 飲水投与	赤血球数・Ht 値・Hb 濃度増加、 変異肝細胞巣(50-)	(目標用量) 5(A) (推定摂取量) 6(W)	(目標用量) 50 (推定摂取量) 雄 52、雌 58	著者は、目標用量で記載。WHO は、推定摂取量で記載。
	マウス B6C3F ₁ 雄 60-200 雌 50-100	104週間 飲水投与	肝細胞脂肪変性(250) 血液学的指標に影響なし。	(目標用量) 185(A) (推定摂取量) 175(雌雄平均)(W) 雄 177、雌 172	(目標用量) 250 (推定摂取量) 雄 234、雌 238	同上

短：短期毒性試験 長：長期毒性試験

A：著者

W：WHO

T：ATSDR

無印：WG

3

表5 水道水(原水・浄水)での検出状況(参照39)

年度	浄水 / 原水の別	水源種別	測定地点数	基準値に対する度数分布表											
				10%以下	10%超過 20%以下	20%超過 30%以下	30%超過 40%以下	40%超過 50%以下	50%超過 60%以下	60%超過 70%以下	70%超過 80%以下	80%超過 90%以下	90%超過 100%以下	100%超過	
				~ 0.002 (mg/L)	~ 0.004 (mg/L)	~ 0.006 (mg/L)	~ 0.008 (mg/L)	~ 0.010 (mg/L)	~ 0.012 (mg/L)	~ 0.014 (mg/L)	~ 0.016 (mg/L)	~ 0.018 (mg/L)	~ 0.020 (mg/L)	0.021 (mg/L) ~	
H16	原水	全体	1,174	1,174	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		表流水	385	385	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		ダム、湖沼水	124	124	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	476	476	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		その他	189	189	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	全体	2,239	2,230	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	7
		表流水	512	511	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		ダム湖沼	160	159	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		地下水	1,085	1,084	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		その他	482	476	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6

1

本評価書中で使用した略号については次にならった

ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
AP、ALP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
BUN	血液尿素窒素
BMDL ₁₀	10%の影響に対するベンチマーク用量の95%信頼下限値
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C _{max}	最高血(漿)中濃度
COHb	一酸化炭素ヘモグロビン
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
CYP	シトクロムP450
GSH	グルタチオン
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
OCT	オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ
T _{1/2}	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間
UDS	不定期 DNA 合成

1

2 < 参照 >

3 1 ATSDR: Toxicological profile for methylene chloride. U.S. Department of Health
4 and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and
5 Disease Registry 2000

6 2 Angelo MJ, Pritchard AB, Hawkins DR, et al. : The pharmacokinetics of
7 dichloromethane. I. Disposition in B6C3F1 mice following intravenous and oral
8 administration. Food Chem Toxicol 1986a; 24:965-974

9 3 Angelo MJ, Pritchard AB, Hawkins DR, et al.: The pharmacokinetics of
10 dichloromethane. II. Disposition in Fischer 344 rats following intravenous and oral
11 administration. Food Chem Toxicol 1986b; 24(9):975-980

12 3a Burek JD, Nitschke KD, Bell TJ, et al.: Methylene chloride : A two-year
13 inhalation toxicity and oncogenicity study in rats and hamsters. Fund Appl Toxicol
14 1984; 4: 30- 47

15 4 DeMarini DM, Shelton ML, Warren SH, et al.: Glutathione S-transferase-mediated
16 induction of GCyAT transitions by halomethanes in *Salmonella*. Environ Mol
17 Mutagen 1997 ; 30:440-447

18 5 Dell LD, Mundt KA, McDonald M, Tritschler JP 2nd, Mundt DJ: Critical review of
19 the epidemiology literature on the potential cancer risks of methylene chloride. Int
20 Arch Occup Environ Health 1999; 72(7):429-42

21 6 El-Masri HA, Bell DA, Portier CJ: Effects of glutathione transferase theta
22 polymorphism on the risk estimates of dichloromethane to humans. Toxicol Appl
23 Pharmacol 1999; 158(3):221-30

24 7a Gargas ML, Clewell HJ III, Andersen ME: Metabolism of inhaled dihalomethanes
25 in vivo: differentiation of kinetic constants for two independent pathways. Toxicol
26 Appl Pharmacol 1986; 82(2):211-23

27 7b Green T: The metabolic activation of dichloromethane and chlorofluoromethane in
28 a bacterial mutation assay using *Salmonella typhimurium*. Mutat Res 1983; 118:
29 277-288.

30 8 Green T, Provan WM, Collinge DC, et al.: Macromolecular interactions of inhaled
31 methylene chloride in rats and mice. Toxicol Appl Pharmacol 1988; 93:1-10.

32 9 Green T: Methylene chloride induced mouse liver and lung tumours: An overview
33 of the role of mechanistic studies in human safety assessment. Hum Exp Toxicol
34 1997; 16:3-13

35 10 Hearne FT, Pifer JW: Mortality study of two overlapping cohorts of photographic
36 film base manufacturing employees exposed to methylene chloride. J Occup
37 Environ Med 1999 ; 41(12):1154-69

38 11 Hughes NJ, Tracey JA: A case of methylene chloride (nitromors) poisoning, effects
39 on carboxyhaemoglobin levels. Hum Exp Toxicol 1993; 12:159-160

40 12 IARC: Dichloromethane. In: IARC monographs on the evaluation of the
41 carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 71. Re-evaluation of some organic
42 chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part one). Lyon, France,
43 International Agency for Research on Cancer 1999; 251-315

- 1 13 JECFA: JECFA Monographs No.753, dichloromethane, WHO Food Additives Series,
2 No.30 on INCHEM 1993
- 3 13a Jongen WMF, Lohman PHM, Kottenhagen MJ, et al.: Mutagenicity testing of
4 dichloromethane in short-term mammalian test systems. *Mutat Res* 1981;
5 81:203-213
- 6 14 Jonsson F, Johanson G: A Bayesian analysis of the influence of GSTT1
7 polymorphism on the cancer risk estimate for dichloromethane. *Toxicol Appl*
8 *Pharmacol* 2001; 174(2):99-112
- 9 15 Kirschman JC, Brown NM, Coots RH, et al.: Review of investigations of
10 dichloromethane metabolism and subchronic oral toxicity as the basis for the
11 design of chronic oral studies in rats and mice. *Food Chem Toxicol* 1986;
12 24(9):943-949
- 13 16 Kitchin KT, Brown JL: Biochemical effects of three carcinogenic chlorinated
14 methanes in rat liver. *Teratogenesis Carcinog Mutagen* 1989; 9:61-69
- 15 17 Landi S: Mammalian class theta GST and differential susceptibility to
16 carcinogens: a review. *Mutat Res* 2000; 463(3):247-83
- 17 18 Liteplo RG, Long GW, Meek ME: Relevance of carcinogenicity bioassays in mice
18 assessing potential health risks associated with exposure to methylene chloride.
19 *Hum Exp Toxicol* 1998; 17:84-87
- 20 18a Mainwaring GW, Williams SM, Foster JR, et al: The distribution of theta-class
21 glutathione S-transferases in the liver and lung of mouse, rat and human. *Biochem*
22 *J* 1996; 318 (Pt 1):297-303
- 23 19 Maltoni C, Cotti G, Perino G, et al: Long-term carcinogenicity bioassays on
24 methylene chloride administered by ingestion to Sprague-Dawley rats and Swiss
25 mice and by inhalation to Sprague-Dawley rats. *Ann NY Acad Sci* 1988;
26 534:352-366
- 27 20 Marsch GA, Botta S, Martin MV, McCormick WA, Guengerich FP: Formation and
28 mass spectrometric analysis of DNA and nucleoside adducts by
29 S-(1-acetoxymethyl)glutathione and by glutathione S-transferase-mediated
30 activation of dihalomethanes. *Chem Res Toxicol* 2004; 17(1):45-54
- 31 21 Marzotko D, Pankow D: Effect of single dichloromethane administration on the
32 adrenal medulla of male albino rats. *Acta Histochem (Jena)* 1987; 82:177-183
- 33 22 McKenna MJ, Zempel JA: The dose-dependent metabolism of [¹⁴C] methylene
34 chloride following oral administration to rat. *Food Cosmet Toxicol* 1981; 19:73-78
- 35 22a NCA: National Coffee Association. Twenty-four month oncogenicity study of
36 methylene chloride in mice. Final report. Prepared by Hazleton Laboratories
37 America, Inc., Vienna, VA. 1983
- 38 23 NTP: National Toxicology Program. NTP technical report on the toxicology and
39 carcinogenesis studies of dichloromethane (methylene chloride) (CAS No. 75-09-2)
40 in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Research Triangle Park, NC:
41 U.S. Department of Health and Human Services 1986; NTP-TR-306. NIH Pub No.
42 86-2562
- 43 25 Pankow D, Jagielki S: Effect of methanol or modifications of the hepatic
44 glutathione concentration on the metabolism of dichloromethane to carbon

- 1 monoxide in rats. Hum Exp Toxicol 1993; 12:227-231
- 2 26 Roberts CJC, Marshall FPF: Recovery after “lethal” quantity of paint remover. Brit
3 Med J 1976; (January):20-21
- 4 27 Sasaki YF, Saga A, Akasaka M, et al. : Detection of in vivo genotoxicity of
5 haloalkanes and haloalkenes carcinogenic to rodents by the alkaline single cell gel
6 electrophoresis (comet) assay in multiple mouse organs. Mutat Res 1998; 419:13-20
- 7 29 Serota DG, Thakur AK, Ulland BM, et al. : A two-year drinking-water study of
8 dichloromethane in rodents. I. Rats. Food Chem Toxicol 1986a; 24(9):951-958
- 9 30 Serota DG, Thakur AK, Ulland BM, et al. : A two-year drinking-water study of
10 dichloromethane in rodents. II. Mice. Food Chem Toxicol 1986b; 24(9):959-963
- 11 32 Sherratt PJ, Williams S, Foster J, Kernohan N, Green T, Hayes JD: Direct
12 comparison of the nature of mouse and human GST T1-1 and the implications on
13 dichloromethane carcinogenicity. Toxicol Appl Pharmacol 2002; 179(2):89-97
- 14 32a Thier R, Taylor JB, Pemble SE, et al. : Expression of mammalian glutathione
15 S-transferase 5-5 in *Salmonella typhimurium* TA1535 leads to base-pair mutations
16 upon exposure to dihalomethanes. Proc Natl Acad Sci USA. 1993;
17 15;90(18):8576-80
- 18 32b Trueman RW, Ashby J: Lack of UDS activity in the livers of mice and rats
19 exposed to dichloromethane. Environ Mol Mutagen 1987; 10: 189-195
- 20 33 U.S. EPA (Environmental Protection Agency): Integrated Risk Information System
21 (IRIS). Dichloromethane (CASRN 75-09-2) RfD Last Revised 03/01/1988,
22 Carcinogenicity Assessment for Lifetime Exposure Last Revised 02/01/1995,
23 Washington, DC. 2003 Available online at <http://www.epa.gov/iris/>
- 24 33a WHO : Air Quality Guidelines for Europe. Second edition, Chapter 3 Summary
25 of the guidelines 2000
- 26 34 *WHO: Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2004
- 27 35 Wirkner K, Damme B, Poelchen W, et al.: Effect of long-term ethanol pretreatment
28 on the metabolism of dichloromethane to carbon monoxide in rats. Toxicol Appl
29 Pharmacol 1997; 143:83-88
- 30 36 厚生労働省 : 水質基準の見直しにおける検討概要 平成15年4月、厚生科学審議会、
31 生活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003
- 32 37 Allen J, Kligerman A, Campbell J, et al.: Cytogenetic Analyses of Mice Exposed
33 to Dichloromethane. Environmental and Molecular Mutagenesis 1990; 15:221-228
- 34 38 Gocke E, King M-T, Eckhardt K, Wild D: Mutagenicity of cosmetics ingredients
35 licensed by the European Communities. Mutation Research 1981; 90:91-109
- 36 39 日本水道協会 : 水道統計 平成16年度版 2005

37

38