

清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号 37 1,1,2-トリクロロエタン (案)

1. 当該化学物質の概要

1. 物質特定情報

名称 : 1,1,2-トリクロロエタン
CAS No. : 79-00-5
分子式 : $C_2H_3Cl_3$ / $CHCl_2CH_2Cl$
分子量 : 133

2. 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 () : -36
沸点 () : 114
比重 (水=1) : 1.44
水への溶解性 : 溶けない
水オクタノール分配係数 (log Pow): 2.35
蒸気圧 (kPa (20)) : 2.5

3. 主たる用途

油脂、ワックス、天然樹脂及びアルカロイドの溶剤 (厚生労働省 2003³¹)

4. 現行規制等

(1) 法令の規制値等

水質管理目標 (mg/L): 0.006

環境基準値 (mg/L): 0.006

その他基準 (mg/L): 薬品基準、資機材基準及び給水装置基準 0.006、

労働安全衛生法 なし

(2) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

WHO (mg/L) : なし (~ 第 3 版)

EU (mg/L) : なし

US EPA (mg/L): 0.005(Maximum Contaminant Level)

・ 毒性に関する科学的知見

1 . 体内動態及び代謝

(1) 吸収

1,1,2-トリクロロエタンの経口暴露後におけるヒトの吸収に関する研究はなかった。実験動物において入手できる唯一のデータでは、最大耐量 (MTD) に近い用量で、マウス (300 mg/kg 体重) またはラット (70 mg/kg 体重) に経口投与すると、その 81% が代謝され、少なくともこの量が吸収されたことを示している。これは、1,1,2-トリクロロエタンが、構造的に近いハロカーボンのように動物の消化管からよく吸収され、おそらく同様に、ヒトの消化管からもよく吸収されることを示唆している (ATSDR 1989¹)。

(2) 分布

1,1,2-トリクロロエタンの経口暴露後におけるヒトまたは実験動物の分布に関する研究はなかった。唯一の研究では、実験動物に経口投与した結果、1,1,2-トリクロロエタンが肝臓に分布したことを示していた。この試験において、1,1,2-トリクロロエタンは (おそらく、肝臓で) 大量に代謝され、肝タンパクと結合していることも認められた。1,1,2-トリクロロエタンはまた、ヒトにおいても肝臓へ分布することが考えられる (ATSDR 1989¹)。

(3) 代謝

1,1,2-トリクロロエタンを経口暴露したときのヒトの体内動態 (代謝) に関する研究はなかった (ATSDR 1989¹)。1,1,2-トリクロロエタンを強制経口投与したラット及びマウスにおいて、高速液体クロマトグラフィーにより確認された主要代謝物は、クロロ酢酸、S-カルボキシメチルシステイン及びチオ二酢酸であった。S-カルボキシメチルシステイン及びチオ二酢酸は、1,1,2-トリクロロエタンが抱合され産生される (Yllner 1971³⁰)。クロロ酢酸は、肝 CYP によって形成される (Ivanetich & Van Den Honert 1981⁶)。この反応は、塩化アシルを介して進行すると考えられている (Ivanetich & Van Den Honert 1981⁶)。CYP

はまた、1,1,2-トリクロロエタンからフリーラジカルを産生することができる (Mazzullo et al. 1986⁹)。

塩化アシル及びフリーラジカルは、タンパク質や核酸と結合することができる反応性代謝物であり、肝細胞毒性、変異原性、及び発がん性が疑われている (Ivanetich & Van Den Honert 1981⁶, Mazzullo et al. 1986⁹, Xia & Yu 1992²⁹)。他の代謝物として、1,1,2-トリクロロエタンに暴露したマウス及びラットにおいて、トリクロロ酢酸とトリクロロエタノールが微量に認められた (Ikeda & Ohtsuji 1972⁵, Takahara 1986b²¹, YI Iner 1971³⁰)。が、どのように生成されたかは明らかでない。YI Iner (1971³⁰) は、これらの化合物が生成された 1,1,2-トリクロロエタン中の不純物由来の可能性を示唆した。

1,1,2-トリクロロエタンを MTD に近い用量でマウスまたはラットに投与した場合、マウスの投与量は 4.3 倍であったが、同じ率 (81%) で代謝することができた。ラットよりも早い速度で、1,1,2-トリクロロエタンを代謝するマウス固有の能力は、1,1,2-トリクロロエタンの細胞毒性及び発がん性に対するマウスの比較的高い感受性の一因かもしれない。ヒトにおける 1,1,2-トリクロロエタン代謝の速度が、マウス及びラットにおける代謝速度に匹敵するかどうかは、不明である (ATSDR 1989¹)。

(4) 排泄

1,1,2-トリクロロエタンの経口暴露後におけるヒトの排泄に関する研究はなかった (ATSDR 1989¹)。この化学物質を経口投与または腹腔内投与 (YI Iner 1971³⁰) のいずれにおいても、排泄経路はラット及びマウスで類似していることが示された。放射性標識化合物を投与したとき、呼気から 1,1,2-トリクロロエタンの約 7~10%が未変化のまま、3~7%が CO₂ として排出され、72~87%が尿中に代謝物として認められ、約 1%が糞中に排出され、1~3%が 48 時間後のラット及びマウスのカーカスに残存していた。ヒトの排泄も、主として代謝物の尿中へ排出と考えられる (ATSDR 1989¹)。

2. ヒトへの影響

報告なし

3. 実験動物等への影響

(1) 急性毒性試験

報告されている 1,1,2-トリクロロエタンの LD₅₀ 値は、ラットの経口投与（原液）では 0.58 mL/kg（ATSDR 換算で 837 mg/kg 体重）であった（Smyth et al. 1969¹⁹）。

マウスでは、水を溶媒とした場合の 1,1,2-トリクロロエタンの強制経口 LD₅₀ は雄 378 mg/kg 体重、雌 491 mg/kg 体重という報告がある。死亡例には、肺に出血部位、出血によると思われる肝臓の蒼白化が認められ、死亡に関連したと考えられる（White et al. 1985²⁷）。

イヌでは 0.5 mL/kg 体重（ATSDR 換算 722 mg/kg 体重）の経口投与で死亡が認められ、0.1～0.3 mL/kg 体重（ATSDR 換算 144～433 mg/kg 体重）では死亡は認められなかったとの報告がある（Wright & Schaffer 1932²⁸）。

(2) 短期毒性試験

1) マウス（14 日間、強制経口投与）

CD-1 マウス（雄、各投与群 11～12 匹）における 1,1,2-トリクロロエタン（最大 38 mg/kg 体重/日：Emulphor 中）の 14 日間（1 日 1 回）の強制経口投与試験を行った（Sanders et al. 1985¹⁷, White et al. 1985²⁷）。血液への影響は認められなかった（White et al. 1985²⁷）。ヒツジ赤血球に対する液性または細胞性免疫反応に影響はなかった（Sanders et al. 1985¹⁷）。液性免疫反応は、脾臓においてヒツジ赤血球に対する IgM 抗体産生細胞の数により測定された（ATSDR 1989¹）。脾臓と胸腺の相対重量は、投与によっても影響を受けなかった（White et al. 1985²⁷）。急性経口暴露後のマウスにおける免疫系への影響に関しては、38 mg/kg 体重/日の NOAEL が、この試験から得られた（ATSDR 1989¹）。

2) マウス（90 日間、飲水投与）

CD-1 マウス（雌雄、各投与群 32 匹、対照群 48 匹）における 1,1,2-トリクロロエタン（雄 0、4.4、46、305 mg/kg 体重/日、雌 0、3.9、44、384 mg/kg 体重/日）の 90 日間の飲水投与試験を行った。

雄では、血液への影響は認められなかったが、雌では、全投与群に、血液学的パラメータの変化が記録された。これらのパラメータは、384 mg/kg 体重/日投与群における Ht 及び Hb の軽度の減少、全投与群に認められたが用量依存性でない血小板及びフィブリノーゲンの増加、ならびに高用量群での対照群と比較したときの白血球の増加（ただし、この研

究所における背景対照値よりわずかに高いのみ)等である。プロトロンビン時間においては、用量依存性がみられ、44 mg/kg 体重/日(雌)以上の投与群で、有意に減少した。雄において、GSH が、46 mg/kg 体重/日投与群で 16%減少し、305 mg/kg 体重/日投与群では 28%減少し、また、血清トランスアミナーゼレベルは、いずれの投与群でも増加しなかったが、46 mg/kg 体重/日投与群において、AST、ALT の有意な減少がみられた。雌では、384 mg/kg 体重/日投与群で、GSH が 13%増加し、ALT レベルは有意に上昇した。さらに、雌において、用量依存的に減少している、CYP 及びアニリンヒドロキシラーゼは、44 mg/kg 体重/日以上投与群で有意に差が見られた。脾臓重量は、384 mg/kg 体重/日投与群の雌において有意に増加したが、大部分の投与群において、有意な影響はなかった。胸腺重量は、いずれの投与群においても有意な影響はなかった。White らは、この試験による雌の最小毒性量は、CYP の減少、アニリンヒドロキシラーゼ活性による影響を考慮し、44 mg/kg 体重とし、NOAEL を 3.9 mg/kg 体重/日としている。雄では、GSH の減少を考慮し、NOAEL を 4.4 mg/kg 体重としている (White et al . 1985²⁷)。

3) マウス(90日間、飲水投与)

CD-1 マウス(雌雄)における 1,1,2-トリクロロエタン(雄 0、4.4、46、305 mg/kg 体重/日、雌 0、3.9、44、384 mg/kg 体重/日)の 90 日間の飲水投与試験を行った。

液性免疫反応は、脾臓中で生じたヒツジ赤血球に対する IgM 抗体産生細胞の数、血球凝集反応力価、及びリポ多糖に対する脾臓リンパ球反応で測定された。脾臓における抗体産生細胞数には、投与による一貫した影響が認められなかった。血球凝集反応力価は用量依存性の低下を示し、雄の 46 mg/kg 体重/日以上投与群、雌の 44 mg/kg 体重/日以上投与群で有意であった。ヒツジ赤血球に対する細胞性免疫反応は、遅延型過敏反応及び膝窩リンパ節増殖反応により調べられ、いずれの投与群においても、影響を受けなかった。他の免疫反応も評価された。305 mg/kg 体重/日に暴露した雄の腹膜大食細胞では、ヒツジ赤血球を食する能力が有意に低下していた。この影響は雌には見られなかった。384 mg/kg 体重/日投与群の雌において、細網内皮系の固定大食細胞の機能活性が変化し、肝においてのそれは、ヒツジ赤血球脈管クリアランスの 17%増加を示したが、雄には見られなかった (Sanders et al . 1985¹⁷)。

(3) 長期毒性試験

1) ラット (78 週間、強制経口投与)

Osborne-Mendel ラット (雌雄、投与投与群 50 匹、対照群 20 匹) における 1,1,2-トリクロロエタン (時間加重平均 46、92 mg/kg 体重/日、溶媒: コーンオイル) の 78 週間 (週 5 日) の経口投与試験を行った。呼吸器、循環器、消化管、肝臓、腎臓、脾臓及び骨髄、筋・骨格系、皮膚及び眼等の組織の病理組織学的検査では、非腫瘍性病変の有意な増加は認められなかった。免疫系の臓器・組織にも非腫瘍性病変の発生増加は認められなかった (NCI 1978¹⁵)。

この試験は、脾臓、胸腺、及びリンパ節に対する光学顕微鏡を用いた病理組織学的検査を含むものであるが、免疫毒性に関する特異的試験は行わなかった (ATSDR 1989¹)。

2) マウス (78 週間、強制経口投与)

B6C3F₁ マウス (雌雄、投与群 50 匹、対照群 20 匹) における 1,1,2-トリクロロエタン (時間加重平均 195、390mg/kg 体重/日、溶媒: コーンオイル) の 78 週間 (週 5 日) の経口投与試験を行った。呼吸器、循環器、消化管、肝臓、腎臓、脾臓及び骨髄、筋・骨格系、皮膚及び眼等の組織の病理組織学的検査では、非腫瘍性病変の有意な増加は認められなかった。免疫系の臓器・組織にも非腫瘍性病変の発生増加は認められなかった (NCI 1978¹⁵)。

この試験は、脾臓、胸腺、及びリンパ節に対する光学顕微鏡を用いた病理組織学的検査を含むものであるが、免疫毒性に関する特異的試験は行わなかった (ATSDR 1989¹)。

(4) 神経毒性試験

1) マウス (単回、経口投与)

CD-1 マウス (雌雄、全投与群の合計: 雌雄各 56 匹) における 1,1,2-トリクロロエタン (200~600mg/kg 体重を 7 群、水溶液) の単回経口投与において、450 mg/kg 体重以上の投与群のすべてのマウスが、投与後 1 時間以内に鎮静した (White et al. 1985²⁷)。

2) マウス (単回、経口投与)

CD-1 マウス (雌雄) における 1,1,2-トリクロロエタン (溶媒: 水) の強制経口投与試験を行った。運動障害の ED₅₀ (実験動物の半数に運動障害を発生させる量) は、128 mg/kg 体重であった。影響のピークは、投与後 5 分以内に生じた (Borzelleca 1983³)。

3) イヌ (単回、経口投与)

イヌにおける 1,1,2-トリクロロエタン(0.1~0.5 mL/kg 体重(ATSDR 換算 144~722 mg/kg 体重)、溶媒:不明)の経口投与試験を行った。0.2 mL/kg 体重 (ATSDR 換算 289 mg/kg 体重) 以上で、12 分から 50 分後に傾眠状態及び協調運動障害を生じた (Wright & Schaffer 1932²⁸)。

4) マウス (7日間、経口投与)

CD-1 マウス (雄) において、1,1,2-トリクロロエタン (3、10、30、100、300 mg/kg 体重、溶媒:水)の強制経口投与試験を行った。飲水中に添加したサッカリンに対し、用量依存性の有意な味覚嫌悪を示した。ED₅₀は 32 mg/kg 体重と算出された (Kalman et al. 1983⁷)。

ATSDR では、この影響における NOAEL は 30 mg/kg 体重であり、LOAEL は 100 mg/kg 体重とした (ATSDR 1989¹)。

1,1,2-トリクロロエタンを飲水投与した短期試験によって、神経学的影響は報告されていない。(ATSDR 1989¹)。

(5) 生殖・発生毒性試験

1) マウス (妊娠 8~12 日、経口投与)

ICR/SIM マウスにおける 1,1,2-トリクロロエタン (350 mg/kg 体重/日、溶媒:コーンオイル)の妊娠 8~12 日の経口投与試験を行った。吸収同腹児数または 1 腹あたりの平均生存児数への影響は認められなかった。また、新生児 (1~3 日) 生存率 (%) にも影響は認められなかった。350 mg/kg 体重/日の用量は、有意な母動物の体重減少及び、最大で 10% の母動物死亡率をもたらすことが予想される最小の毒性用量であった。本試験で母動物の体重は影響を受けなかったが、若干の母動物の死亡が発生した (Seidenberg et al. 1986¹⁸)。

ATSDR では、この試験における児に対する影響の NOAEL を 350 mg/kg 体重/日とした (ATSDR 1989¹)。

(6) 遺伝毒性試験

1) *in vitro* 試験

1,1,2-トリクロロエタンのサルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた復帰突然変異試験では、相反する結果が得られている。陽性の結果は TA100、TA104、TA97 株を用いた 1 試験のみで報告されている。1,1,2-トリクロロエタンはコウジカビ (*Aspergillus nidulans*) における染色体分離異常、及び BALB/c-3T3 細胞の形質変換を誘発した。また、代謝活性化の有無にかかわらず 1,1,2-トリクロロエタンはヒト培養リンパ球での DNA 損傷を引き起こし、代謝活性化なしで小核を誘発した (IARC 1999⁴)。

2) *in vivo* 試験

1,1,2-トリクロロエタンをラット及びマウスに腹腔内投与した後に、DNA、RNA との結合が認められた。経口投与されたマウス肝細胞に強い S 期の誘導が認められたが、マウス及びラットの肝細胞に不定期 DNA 合成は認められなかった (IARC 1999⁴)。

(7) 発がん性試験

1) ラット (78 週間、経口投与)

Osborne-Mendel ラット (雌雄、投与群 50 匹、対照群 20 匹) における 1,1,2-トリクロロエタン (時間加重平均 46、92mg/kg 体重/日、溶媒: コーンオイル) の 78 週間 (週 5 日) 経口投与試験を行った。雌雄の腫瘍発生に有意な増加はなかった (NCI 1978¹⁵)。

2) ラット (2 年間、皮下投与)

Sprague-Dawley ラット (雌雄、各投与群 50 匹) における 1,1,2-トリクロロエタン (15.37、46.77 μmol = 分子量から換算 2.05、6.24 mg、溶媒: DMSO) の 2 年間 (週 1 回) の皮下投与試験を行った。無処置対照群と比較して、雌雄の高用量群で肉腫 (多くは四肢) の合計数が増加した (Norpoth et al. 1988¹⁴)。

[IARC (1999⁴) では、出典は明記していないが、SD ラットの 2 年間皮下投与試験の結果について、「腫瘍発生率の増加はなかった」と判断している。]

3) マウス (78 週間、経口投与)

B6C3F₁ マウス (雌雄、投与群 50 匹、対照群 20 匹) における 1,1,2-トリクロロエタン (時間加重平均 195、390 mg/kg 体重/日、溶媒: コーンオイル) の 78 週間 (週 5 日) の経口投与試験を行った。雌雄の肝細胞がんの発生率において、用量依存性の有意な増加が認められた (雄: 無処置対照群で 12%、溶媒対照群で 10%、低用量群で 37%、及び高用量群で 76%

雌：同じく 10%、0%、33%、及び 89%）。さらに、高用量群で雌雄に副腎褐色細胞腫の発生率が有意に増加した。これらの病変は対照群や低用量群には見られなかったが、高用量群の雄で 17%、雌で 28%に発生した（NCI 1978¹⁵）。

最小発がん量（Cancer Effect Level：CEL）は 195 mg/kg 体重/日であった（ATSDR 1989¹）。

4) その他

マウスに特異的な発がん性物質に関する総説によると、1,1,2-トリクロロエタンのカテゴリーの化学物質での短期間試験でみられるマウスへの有意な発がん性を分析するのは難しい。これらの化学物質においては、特異性でない試験及び十分な変異原性試験が必要と思われる。現時点では、ヒトへの健康影響も低いと思われるので、リスク分析では、閾値ありのアプローチを用いることも可能である（Battershill 1998^{1a}）。

・国際機関等の評価

1. International Agency for Research on Cancer (IARC)

グループ 3: ヒトに対する発がん性について分類できない（not classifiable as to its carcinogenicity to humans）。

1,1,2-トリクロロエタンの発がん性に関する疫学データはなく、実験動物での証拠*は限られている（IARC 1999⁴）

*雌雄の B6C3F1 マウス及び OM ラットの 2 年間経口投与試験〔出典の記載がないが NCI（1978¹⁵）と思われる〕、SD ラットの 2 年間皮下投与試験結果〔出典明記なし〕。

2. Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) Monographs and Evaluations

評価書なし

3. WHO 飲料水水質ガイドライン

ガイドライン値なし。（～第 3 版）

4. 米国環境保護庁（US EPA）

Integrated Risk Information System (IRIS)（U.S. EPA 1995²⁵）

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。

(1) 経口RfD

影響 (Critical Effect)	用量	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
血清生化学値	NOAEL: 20 mg/L (飲水中) (雌 3.9 mg/kg 体重/日)	1000 **	1	4×10^{-3} mg/kg 体重/日
マウス亜慢性飲水投与試験 (White et al. 1985 ²⁷ , Sanders et al. 1985 ¹⁷)	LOAEL: 200 mg/L (飲水中) (44 mg/kg 体重/日)			

** 種差 × 個人差 × 中期間の試験結果から生涯への外挿 (10)

(2) 発がん性

発がん性分類

米国 EPA は、ヒトの発がん性データがなく実験動物での限られた証拠〔1系統のマウス (B6C3F₁) での肝細胞がん及び副腎褐色細胞腫が認められ、ラットでは発がん性が認められていないこと〕により、1,1,2-トリクロロエタンを「グループ C」(ヒトに対して発がんの可能性がある: possible human carcinogen) に分類した。さらに、1,1,2-トリクロロエタンは、ヒトに対して発がんの可能性の高い物質である 1,2-ジクロロエタンと構造的に関連があるとしている。

経口暴露によるリスク

EPA は 1,1,2-トリクロロエタンによる発がんには閾値がないと仮定し、低濃度暴露における過剰発がんリスクを数理モデル (線形マルチステージモデル) により推定した。その際、EPA は B6C3F₁ マウスを用いた 1,1,2-トリクロロエタンの経口投与試験 (NCI 1978¹⁵) の肝細胞がん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、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、高い方の 95%信頼限界で表す) は 7.5×10^{-2} となった。

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取するときの過剰発がんリスク)

を算出したところ、 1.6×10^{-6} となる。また、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を算出すると下表のようになる。

- ・経口傾斜係数 (Oral Slope Factor) : 5.7×10^{-2} / mg/kg 体重/日
- ・飲料水ユニットリスク : 1.6×10^{-6} / $\mu\text{g/L}$
- ・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)	60 $\mu\text{g/L}$
10^{-5} (1/100,000)	6 $\mu\text{g/L}$
10^{-6} (1/1,000,000)	0.6 $\mu\text{g/L}$

5 . 我が国における水質基準の見直しの際の評価 (厚生労働省 2003³¹)

1,1,2-トリクロロエタンは、ヒトの発がん性に関する疫学情報はなく、実験動物に対する発がん性情報も限られたものしかなく、IARC では、グループ 3 (ヒト発がん性に分類できない) に分類されている (IARC 1999⁴)。

日本及び EPA (IRIS 1994²⁵) においては、NCI (1978¹⁵) のマウスの肝発がん性に基づいてマルチステージモデルを用いた 10^{-5} 発がんリスクとして:0.006 mg/L を算出した。なお、ラットでは発がん性は認められていない。

その後、評価値算出にかかわる新たな毒性情報は報告されていない。

平成 4 年の専門委員会以降、評価値算出にかかわる新たな知見は報告されていないので、評価値としては、現行値の基準値:0.006 mg/L を維持することが適切であると考えられる、とした。

食品健康影響評価

ATSDR の毒性評価、EPA 及び我が国の水質基準見直しの際の評価等に基づき、当該物質に係る食品健康影響評価を行った。

ヒトへの健康影響の報告はなく、評価に供したデータは、実験動物試験での、急性毒性試験 (ラット、マウス、イヌ)、短期毒性試験 (ラット、マウス)、長期毒性試験 (ラット、マウス)、神経毒性試験 (マウス、イヌ)、生殖・発生毒性試験 (マウス)、遺伝毒性試験、発がん性試験 (ラット、マウス) 等である。各試験における NOAEL 等を表 4 に示した。

1. 有害性の評価

(1) 有害性の確認

実験動物等への影響

1) 急性毒性試験

現時点で入手可能な知見から、1,1,2-トリクロロエタンの経口 LD₅₀ は、ラット及びマウスの動物実験より、378～837 mg/kg 体重と判断できる。また、イヌにおいて、722 mg/kg 体重の経口投与で死亡が認められた。

2) 短期毒性試験

現時点で入手可能な知見から、NOAEL は、マウスの 90 日間の飲水投与で得られた雄での GSH の減少、雌での CYP 及びアニリンヒドロキシラーゼ活性の減少、雌雄での血球凝集反応力価の用量依存性の低下をエンドポイントとし、雄 4.4 mg/kg 体重/日、雌 3.9 mg/kg 体重/日と判断できる。

3) 長期毒性試験

現時点で入手可能な知見では、ラット、マウスの 78 週間の強制経口投与の最高用量においても、一般症状、病理検査ともに、毒性影響は見られなかった。一般毒性の NOAEL は、ラットで、92 mg/kg 体重/日、マウスでは、390 mg/kg 体重/日と判断することができる。

4) 神経毒性試験

現時点で入手可能な知見から、マウスの 7 日間の経口投与で得られた味覚嫌悪をエンドポイントとし、NOAEL は、30 mg/kg 体重/日と判断できる。

5) 生殖・発生毒性試験

現時点で入手可能な知見から、マウスの妊娠 8～12 日の経口投与において、胎児に、有意な影響は認められず、NOAEL は、350 mg/kg 体重/日と判断できる。

6) 遺伝毒性試験、発がん性試験

現時点で入手可能な知見から、*in vitro*では、復帰突然変異試験において、ある試験で陽性結果が報告されているがその他の試験では陰性で再現性がないため、変異原性はないと考えられる。培養細胞に対しては弱い染色体異常誘発性が疑われる。*in vivo*では、Mazzullo らが行った腹腔内投与試験で、DNA、RNA への結合が認められているが、Mirsalis らが行った経口投与での不定期 DNA 合成の試験では、陰性であり、DNA 修復後、対象となるような DNA 損傷は検出されていない。以上より、現時点では、遺伝毒性があることを示

す十分な証拠はなく、遺伝毒性の可能性は低い。

発がん性に関して、現時点で入手可能な知見から、NCIが行ったラット、マウスの78週間の経口投与試験において、マウス（雌雄）の肝細胞がんのみ発生の増加が見られた。この試験においては、試験期間が短い上に、GLP 施行前の試験であることから信頼性は低い（ATSDR 1989¹）。さらにラットでは、発がん性がみられず、B6C3F₁マウスの肝のみにがんの発生の増加がみられた。発がんのメカニズムは、明らかでないが、マウスに特異的だと考えられる。ラットにおける2年間皮下投与の試験において、溶媒対照群と比べた場合、肉腫の発生率は、上昇していない。また、無処置対照群と比べた場合、諸臓器・組織の肉腫の増加が報告されているが、無処置対照群に何も肉腫が発生しなかったことは、この系統のラットでは、まれであり、また肉腫の自然発生の頻度を比べた時、この影響は、有意でない（ATSDR 1989¹）。IARCにおいて、1,1,2-トリクロロエタンは、グループ3に分類されており、発がん性について分類できないとされている。1,1,2-トリクロロエタンは、ラットでは、発がん性が不確かで、マウスでは、78週間の経口投与試験において肝のみで発がんが認められた。よって、ヒトへの外挿は難しいと考えられることから、Battershillの論文で紹介されているように、閾値ありのアプローチを採用することができる。

（2）用量反応評価

EPAの評価では、マウスを用いた90日間の飲水投与試験における血清生化学値の用量依存性の変化、免疫系の抑制を最も鋭敏なエンドポイントとして、それらが44 mg/kg 体重/日群（雌）で認められたことに基づき、NOAELは3.9 mg/kg 体重/日（雌）とした。これらの評価は、妥当と考えられる。

よって、EPAの評価と同様に、血清生化学値の用量依存性の変化、免疫系の影響を最も鋭敏なエンドポイントとして、NOAELを3.9 mg/kg 体重/日とする。

（3）TDIの設定

1）NOAEL 3.9 mg/kg 体重/日

<根拠> CD-1 マウスを用いた90日間飲水投与試験における血清生化学値の用量依存性の変化及び免疫系への影響

2）不確実係数として1000

(個体差、種差各々：10、短期試験：10)

3) 以上を適用して、TDI = 4 µg/kg 体重/日

2. 暴露状況

平成 16 年の水質管理目標設定項目等基準化検討調査における 1,1,2-トリクロロエタンの水道水の検出状況(表 5)は、原水及び浄水において、すべて水道法水質管理目標値(0.006 mg/L)の 10%以下であった。

水質管理目標値の 10%である濃度 0.0006 mg/L の水を体重 53.3 kg の人が 1 日あたり 2 L 摂水した場合、1 日あたり体重 1kg の摂取量は、0.02 µg/kg 体重/日と考えられる。この値は、TDI 4 µg/kg 体重/日の 200 分の 1 である。

まとめ

物質名：1,1,2-トリクロロエタン

耐容一日摂取量：4 µg/kg 体重/日

<根拠>CD-1 マウスを用いた 90 日間飲水投与試験 (White et al. 1985²⁷, Sanders et al. 1985¹⁷) における血清生化学値の用量依存性の変化及び免疫系への影響

NOAEL：3.9 mg/kg 体重/日

不確実係数 1000

*国民栄養の現状 - 平成 10 年、11 年、12 年国民栄養調査結果 - 健康・栄養情報研究会編、2000 年、2001 年、2002 年 (平成 10 年、11 年、12 年の 3 ヶ年の平均体重)

表1 1,1,2-トリクロロエタンの *in vitro* 遺伝毒性試験結果 (IARC 1999⁴)

試験系	指標	結果 ^a		用量 ^b (LEDまたはH1D)	著者
		代謝活性化無	代謝活性化有		
サルモネラ菌	前進突然変異 (Ar2) 試験	-		500	Roldan-Arjona et al. 1991
サルモネラ菌 TA100	復帰突然変異	- ^c	-	4000	Barber et al. 1981
サルモネラ菌 TA100	復帰突然変異	+	-	5	Stobel & Grummt 1987
サルモネラ菌 TA100	復帰突然変異	- ^d	-	NG	Mersch-Sunderman 1989
サルモネラ菌 TA102	復帰突然変異	- ^c	-	NG	
サルモネラ菌 TA104	復帰突然変異	-	+	5	Stobel & Grummt 1987
サルモネラ菌 TA1535	復帰突然変異	-	-	3000	Rannug et al. 1978
サルモネラ菌 TA1535	復帰突然変異	- ^c	-	4000	Barber et al. 1981
サルモネラ菌 TA98	復帰突然変異	- ^c	-	4000	
サルモネラ菌 TA98	復帰突然変異	-	-	500	Stobel & Grummt 1987
サルモネラ菌 TA98	復帰突然変異	- ^d	-	NG	Mersch-Sunderman 1989
サルモネラ菌 TA97	復帰突然変異	+	+	5	Stobel & Grummt 1987
サルモネラ菌 TA97	復帰突然変異	- ^d	-	NG	Mersch-Sunderman 1989
コウジカビ P1	有糸分裂組替え	-	NT	1000	Crebelli et al. 1988
コウジカビ P1	異数性誘発	+	NT	1000	
BALB/c-3T3 細胞	細胞形質転換	(+) ^c	NT	25	Tu et al. 1985
ヒト培養リンパ球	DNA 損傷	+	+	333	Tafazoli &
ヒト培養リンパ球	小核	(+)	-	133	Kirsch-Volders 1996

^a) +: 陽性, (+): 弱い陽性, -: 陰性, NT: 試験せず

^b) LED: lowest effective dose, HID: highest effective dose (μg/mL), NG: not given

^c) 密閉容器使用 ^d) 密閉容器使用で陰性. 標準の試験法またはスポットによる.

表2 1,1,2-トリクロロエタンの *in vivo* 遺伝毒性試験結果 (IARC 1999⁴)

試験系	指標	結果 ^a	用量 ^b (LEDまたはH1D)	著者
Fischer 344 ラット肝細胞	不定期 DNA 合成	-	1000po × 1	Mirsalis et al. 1989
B6C3F1 マウス肝細胞	不定期 DNA 合成	-	1000po × 1	
BALB/c マウス肝, 腎, 肺, 胃	DNA/RNA/タンパクへの結合	+	0.8ip × 1	Mazzullo et al. 1986 ⁹
Wistar ラット肝, 腎, 肺, 胃	DNA/RNA/タンパクへの結合	+	0.8ip × 1	
マウス肝細胞	S 期合成誘導	+	500po × 1	Mirsalis et al. 1989

^a) +: 陽性, -: 陰性

^b) LED: lowest effective dose, HID: highest effective dose (mg/kg 体重/日)

po: 経口投与, ip: 腹腔内投与

表 3-1 各評価機関等による 1,1,2-トリクロロエタンの 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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
WHO/DWGL 第 3 版	ガイドライン値なし			
EPA/IRIS マウスを用いた 90 日間の飲 水投与試験 血清生化学値 (White et al. 1985 ²⁷ , Sanders et al. 1985 ¹⁷)	3.9 (雌)	44 (雌)	1000 10(種差) × 10(個体差) × 10(中間試験)	4
水道水	TDI を設定せず。			

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 ($\mu\text{g}/\text{L}$)	用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
EPA/IRIS	10^{-4} (1/10,000)	60	1.75
	10^{-5} (1/100,000)	6	0.175
	10^{-6} (1/1,000,000)	0.6	0.018
水道水	10^{-5} (1/100,000)	6	0.25 ^a

^a 成人体重 50kg、1 日の飲水量を 2L と仮定し、飲料水ユニットリスク： $1.6 \times 10^{-6} / \mu\text{g}/\text{L}$ (当該物質を 1L あたり 1 μg 含む飲料水を生涯にわたり摂取するときの過剰発がんリスク)、経口傾斜係数： $4.0 \times 10^{-2} / \text{mg}/\text{kg}$ 体重/日及び用量を算出。

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
短	マウス CD-1 雌 雄 11-12	14 日間強 制経口投 与 溶媒: Emulphor	血液, SGPT レベルに影響な し ヒツジ赤血球に対する液性/ 細胞性免疫反応に影響なし	38(T)		投与量にお いて、毒性 認められ ず。
	マウス CD-1 雌 雄 32-48	90 日間飲 水投与	Ht・Hb の軽度減少(雌 384)、 白血球軽度増加(雌 384)、プロ トロンビン時間減少(雌 44 -)、 GSH 減少(雄 46-)、GSH 増加・ ALT 増加(雌 384)、CYP、アリ ヒドキシラーゼ活性の減少(雌 44-)、脾臓重量増加(雌 384)	雌 3.9(A) 雄 4.4(A)	雌 44(A) 雄 46(A)	
		90 日間飲 水投与	血球凝集反応力価の用量依 存的低下(雄 46, 雌 44)、腹膜 大食細胞(雄 305)、網膜内皮 系固定大食細胞機能活性変 化(雌 384)	雌 3.9 雄 4.4(T)	雌 44(T) 雄 46	
長	ラット OM 雌雄 50(対照 20)	週 5 日 78 週間強 制経口投 与 +35 週 観察 溶媒:コー ンオイル	一般症状、病理検査結果にお いて毒性影響なし	92(T)		投与量にお いて、毒性 認められ ず。
	マウス B6C3F1 雌雄 50 (対照 20)	週 5 日 78 週間強 制経口投 与 +13 週 観察 溶媒:コー ンオイル	一般症状、病理検査結果にお いて毒性影響なし (ただし発がん性あり)	毒性影響: 390(T)		投与量にお いて、毒性 認められ ず。
神	マウス CD-1 雄 7	強制経口 投与 溶媒:水	サッカリンに対する用量依存的な 味覚嫌悪 (ED ₅₀ = 32 mg/kg)	30 mg/kg (T)	100 mg/kg (T)	
生	マウス ICR/SIM 雌 30	妊娠 8-12 日強制経 口投与 溶媒:水	母動物体重減少(350). 1 腹あたりの吸収児数・平均 生存児数, 新生児生存率に 影響なし.	350(T)		

短：短期毒性試験 長：長期毒性試験 神：神経毒性試験 生：生殖・発生毒性試験

A：著者 T：ATSDR 無印：WG

表5 水質管理目標設定項目等基準化検討調査(原水・浄水)での検出状況³²

年度	浄水 / 原水の別	水源種別	測定地点数	目標値に対する度数分布表(上段: % 下段: 個/mL)											
				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	
				~ 0.0006	~ 0.0012	~ 0.0018	~ 0.0024	~ 0.0030	~ 0.0036	~ 0.0042	~ 0.0048	~ 0.0054	~ 0.0060	0.0061 ~	
H16	原水	全体	1095	1095	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		表流水	401	401	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		ダム、湖沼水	107	107	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	585	585	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		その他	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	全体	862	862	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		表流水	292	292	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		ダム、湖沼水	92	92	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	450	450	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		その他	28	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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, グルタミン酸ピルビン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, グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
AUC	血中薬物濃度 - 時間曲線下面積
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
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
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

参考文献

-
- 1 ^{37T} ATSDR. 1989. Toxicological Profile for 1,1,2-trichloroethane. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
 - 1a Battershill 1998 Mouse-specific carcinogens: an assessment of hazard and significance for validation of short-term carcinogenicity bioassays in transgenic mice. *Human & Experimental Toxicology*(1998)17,193-205
 - 3 ^{37T-16} Borzelleca JF. 1983. A review of volatile organic contaminant data. *Proc AWWA Water Qual Technol Conf* 225:244.
 - 4 ^{37IA} IARC (1999) 1,1,2-Trichloromethane. In: IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 71. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part three). Lyon, France, International Agency for Research on Cancer 1153-1161
 - 5 ^{37T-74} Ikeda M, Ohtsuji H. 1972. A comparative study of the excretion of Fujiwara reaction-positive substances in urine of humans and rodent given trichloro- or tetrachloro-derivatives of ethane and ethylene. *Br J Ind Med* 29:99-104.
 - 6 ^{37T-77} Ivanetich KM, Van Den Honert LH. 1981; Chloroethanes: Their metabolism by hepatic cytochrome P-450 in vitro. *Carcinogenesis* 2:697-702.
 - 7 ^{37T-84} Kallman MJ, Lynch MR, Landauer MR. 1983. Taste aversions to several halogenated hydrocarbons. *Neurobehav Toxicol Teratol* 5:23-27.
 - 8 ^{37T-85} Kallman MJ, Kaempf GL. 1984. Efficacy of choice testing to predict chronic ingestion of drinking solutions adulterated with chemicals. *Pharmacol Biochem Behav* 20:195-200.
 - 9 ^{37T-111} Mazzullo M, Colacci A, Grilli S, et al. 1986. 1,1,2-Trichloroethane: Evidence of genotoxicity from short-term tests. *Jpn J Cant Res* 77:532-539.
 - 11 ^{37T-114} Mitoma C, Tyson CA, Riccio ES. 1985. Investigation of the species sensitivity and mechanism of carcinogenicity of halogenated hydrocarbons final report EPA Contract 68-01-5079. EPA/OTS; Document #40-842-8424225.
 - 12 ^{37T-117} Moody DE, James JL, Clawson GA, et al. 1981. Correlations among the changes in hepatic microsomal components after intoxication with alkyl halides and other hepatotoxins. *Mol Pharmacol* 20:685-693.
 - 13 ^{37T-118} Moody DE, Smuckler EA. 1986. Disturbances in hepatic heme metabolism in rats administered alkyl halides. *Toxicol Lett* 32:209-214.
 - 14 ^{37N-C9} Norpoth K, Heger M, Muller G, Mohtashamipur E, Kemena A, Witting C. 1988. Investigations on metabolism and carcinogenicity of 1,1,2-trichloroethane. *J Cancer Res Clin Oncol.* 114(2):158-62.
 - 15 ^{37T-126} NCI. 1978. Bioassay of 1,1,2-trichloroethane for possible carcinogenicity. Report. ISS DHEW/PUB/NIH-78-1324. NCI-CG-TR-74. PB-283337.
 - 16 ^{37T-146} Platt DS, Cockrill BL. 1969. Biochemical changes in rat liver in response to treatment with drugs and other agents. II. Effects of halothane, DDT, other chlorinated hydrocarbons,

- thioacetamide, dimethylnitrosamine, and ethionine. *Biochem Pharmacol* 18:445-457.
- 17 ^{37T-155} Sanders VM, White KL Jr, Shopp GM Jr, et al. 1985. Humoral and cellmediated immune status of mice exposed to 1,1,2-trichloroethane. *Drug Chem Toxicol* 8:357-372.
 - 18 ^{37T-160} Seidenberg JM, Anderson DG, Becker RA. 1986. Validation of an in vivo developmental toxicity screen in the mouse. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 6:361-374.
 - 19 ^{37T-169} Smyth HF, Jr, Carpenter CP, Weil CS, et al. 1969. Range-Finding Toxicity Data: List VII. *Am Ind Hyg Assoc J* 30:470-476.
 - 20 ^{37T-173} Story DL, Gee SJ, Tyson CA, et al. 1983. Response of isolated hepatocytes to organic and inorganic cytotoxins. *J Toxicol Environ Health* 11:483-501 *Story DL, Meierhenry EF, Tyson CA, et al. 1986. Differences in rat liver enzyme-altered foci produced by chlorinated aliphatics and phenobarbital. *Toxicol Ind Health* 2:351-362.
 - 21 ^{37T-T1} Takahara K. 1986b. Experimental study on toxicity of trichloroethane. II. 1,1,1- and 1,1,2-trichloroethane in expired air and in urine of mice. *Okayama Igakkai Zasshi* (Japanese). 98: 1091-1097.
 - 22 ^{37T-194} Tyson CA, Hawk-Prather K, Story DL, et al. 1983. Correlations of in vitro and in vivo hepatotoxicity for five haloalkanes. *Toxicol Appl Pharmacol* 70:289-302.
 - 23 ^{37T-34} U.S. EPA. 1980. Ambient Water Quality Criteria for Chlorinated Ethanes. Environmental Protection Agency, Office of Water Regulations and Standards, Washington DC. EPA 440/5-80-029.
 - 25 ^{37I} U.S. EPA (Environmental Protection Agency) 1994/1995. Integrated Risk Information System (IRIS). 1,1,2-Trichloroethane (CASRN 79-00-5) Oral RfD Last Revised 02/01/1995, Carcinogenicity Assessment for Lifetime Exposure Last Revised 02/01/1994, Washington, DC. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>
 - 26 ^{37T-205} Watrous WM, Plaa GL. 1972a. Effect of halogenated hydrocarbons on organic ion accumulation by renal cortical slices of rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 22:528-543.
 - 27 ^{37T-209} White KL Jr, Sanders VM, Barnes DW, et al. 1985. Toxicology of 1,1,2-trichloroethane in the mouse. *Drug Chem Toxicol* 8:333-356.
 - 28 ^{37T-214} Wright WH, Schaffer JM. 1932. Critical anthelmintic tests of chlorinated alkyl hydrocarbons and a correlation between the anthelmintic efficacy, chemical structure and physical properties. *Am J Hyg* 16:325-426.
 - 29 ^{37N-C5, 37IA99-10} Xia L & Yu T. 1992. Study of the relationship between the hepatotoxicity and free radical induced by 1,1,2-trichloroethane and 1,1,1-trichloroethane in rat. *Biomedical and Environmental Science*. 5 303-313.
 - 30 ^{37T-215} Yllner S. 1971. Metabolism of 1,1,2-trichloroethane-1,2-(14)C in the mouse. *Acta Pharmacol Toxicol* 30:248-256.
 - 31 ^{37MH} 厚生労働省 2003. 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、生活環境水道部会、水質管理専門委員会
 - 32 厚生労働省 平成 16 年度水質管理目標設定項目等基準化検討調査