

清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価 番号 46 1,1,1-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	1,1,1-トリクロロエタン
CAS No.	71-55-6
分子式	$C_2H_3Cl_3$ / CCl_3CH_3
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 ()	-30
沸点 ()	74
比重 (水=1)	1.34
水への溶解性	溶けない
水オクタノール分配係数 (log Pow)	2.49
蒸気圧 (kPa (20))	13.3

3. 主たる用途

金属の常温洗浄及び蒸気洗浄に使用され、ドライクリーニング用溶剤、繊維のシミ抜き剤、エアゾール用に使用される (厚生労働省 2003³⁴)。

4. 現行規制等

(1) 法令の規制値等

水質管理目標 (mg/L): 0.3

環境基準値 (mg/L): 1

資料文献 34 において、融点-3 との記載があるが、WHO 等他の文献には、融点-30 の記載あり。

その他基準：労働安全衛生法：作業環境評価基準 200ppm

(2) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

WHO (mg/L): 暫定値として、2 (第2版)

検出状況が低いいためガイドライン値を設定せず (第3版)

EU (mg/L): なし

US EPA (mg/L): 0.2 (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

1,1,1-トリクロロエタンは、吸入暴露において、ヒトの肺から迅速に、かつ完全に吸収されると思われる (Stewart et al. 1969²⁵)。70 ppm または 145 ppm (WHO 換算 378、756 mg/m³) への4時間の連続暴露の後、肺における定常状態の30%の貯留が観察された (Monster et al. 1979¹⁸、Humbert & Fernandez 1977¹¹)。WHO では、0.6 g/kg を摂取後のヒトの呼気における1,1,1-トリクロロエタンの濃度は、2,700 mg/m³ の吸入暴露後の呼気中濃度と等しかった (Stewart & Andrews 1966²⁶) としている。

(2) 分布

ヒトに吸入された後、1,1,1-トリクロロエタンの血中レベルは、肺胞空気量と高い相関性があった。暴露の2時間以内に、60～80%が血液から除去された (Monster et al. 1979¹⁸、WHO 2003³⁰)。1,1,1-トリクロロエタン 700 mg/kg の腹腔内投与後1日のラットでは、皮膚中に0.09% (親化合物として)、血液中に0.02%、脂肪中に0.02%、他の部位に0.1%未満が保持されていた (Hake et al. 1960¹⁰)。

(3) 代謝

1,1,1-トリクロロエタンは、ヒトでは非常に限られた程度しか代謝されない (Monster et al. 1979¹⁸)。その比率は、ヒトにおいてはおそらく6%以下である。代謝物には、トリクロロエタノール、トリクロロエタングルクロニド、トリクロロ酢酸が含まれる (WHO 2003³⁰)。ラットでは、単回腹腔内投与した1,1,1-トリクロロエタンの3%以下しか代謝

されなかった (Hake et al. 1960¹⁰)。雄の Fisher344 ラットと B6C3F₁ マウスにおいては、吸入された 1,1,1-トリクロロエタンの代謝運命は反復暴露によっても変わらなかった (Schumann et al. 1982²²)。

(4) 排泄

1,1,1-トリクロロエタンは、誤って経口摂取したヒトの呼気中に検出された (Stewart & Andrews 1966²⁶)。代謝物は主に尿中に排泄され、非常に少量のトリクロロエタノール (1%) が肺によって排泄された (Monster et al. 1979¹⁸、WHO 2003³⁰)。ラットでは、腹腔内投与された 1,1,1-トリクロロエタンの 99%以上が肺経由で排泄された (98.7%が未変化)。1%以下が主にトリクロロエタノールグルクロニドとして、尿経由で排泄された (Hake et al. 1960¹⁰)。放射性同位元素で標識した 1,1,1-トリクロロエタンを 6 時間吸入暴露したラットとマウスは、主に呼気経由で最初の 24 時間に、マウスで、投与放射能の 96%以上、ラットでは、約 80%を排泄した (Schumann et al. 1982²²)。

2. ヒトへの影響

1,1,1-トリクロロエタンのヒトの高用量での経口摂取は、吐気や嘔吐、下痢をもたらす、急性吸入暴露では神経学的影響をきたした (ATSDR 1990²)。吸入検査では、行動検査での障害が 175 ppm (WHO 換算 945 mg/m³) 以上で起こり、めまいや軽い頭痛、協調運動障害は 500 ppm (WHO 換算 2.7 g/m³) 以上で起こる。10,000 ppm (WHO 換算 54 g/m³) の濃度では全身麻酔が起こる (ATSDR 1990²)。急性肺うっ血や肺水腫が、吸入から起こる致死例においてしばしば見られた (Caplan et al. 1976⁷、Bonventure et al. 1977³)。また、暴露された患者の肝臓に脂肪変性も認められた (Caplan et al. 1976⁷)。高濃度暴露の 1,1,1-トリクロロエタンは呼吸不全や不整脈をもたらす (ATSDR 1990²) が、一方、低濃度 (250 ppm 以下) での慢性暴露はヒトの肝・腎障害の指標となる血清や尿のパラメータ (AST、ALT、ビリルビン、LDH、γ-GTP、ALP、BUN、尿酸等) には影響をおよぼさなかった (ATSDR 1990²)。

飲料水に混入した高濃度の 1,1,1-トリクロロエタンとヒトの発生影響との関係が、一連の疫学研究により報告されている (Dean et al. 1989⁸、Wrensch et al. 1990a³², 1990b³³)。地下の貯蔵タンクからの 1,1,1-トリクロロエタン及び他の化学物質の漏出により、井戸

水の汚染が起こった。1,1,1-トリクロロエタンの濃度は他の化学物質の濃度よりもずっと高かった（最初の検出で 1700 ppb、最大 8800 ppb：井戸閉鎖時）。流産、出生児の障害の増加が、暴露された 1 つのコミュニティにみられたが、別のコミュニティにはみられなかった。水の水文地質学的モデリング及び暴露されたコミュニティ内の汚染物分布により、他のコミュニティよりも、1,1,1-トリクロロエタンへの推算暴露量が低かったため、コミュニティの中で起こった妊娠に関する過度な有害影響については、おそらく漏出によるものでないことが示された。平均推算暴露量は、実際は、奇形の出生が報告されている地域のほうが、奇形が報告されていない地域よりも低かった(ATSDR 2004¹)。より大きいスケールでの関連した研究が実施されている。汚染された井戸を持つ水会社の供給地域と暴露期間との間に重大な心臓異常の超過が、残りの地域 (California 州、Santa Clara 郡) に比べて認められた。しかし、症例の時間的及び空間的分布の詳細な分析により、井戸の汚染がこれらの有害影響を引き起こしたという仮説は裏付けられなかった (Swan et al.1989^{26a})。

より最近の報告において、いくつかの給水が 1,1,1-トリクロロエタン及び他の化学物質で汚染された 75 の町の New Jersey 北部居住者における 3 年間の出生の評価において、統計的に有意な影響は全く見られなかった (Bove et al.1995⁴)。

3 . 実験動物等への影響

(1) 急性毒性試験

1,1,1-トリクロロエタンのラット、マウス、ウサギ、モルモットに対する経口 LD₅₀ は、5.6 ~ 14.3 g/kg 体重の範囲にあった (Torkelson et al.1958²⁷)。10.3 mmol/kg 体重 (約 1.4 g/kg 体重) の単回経口投与により、雄の Wister ラットにおける CYP 及びエポキシドヒドラーゼ活性が低下した (Vainio et al.1976²⁹)。

(2) 短期毒性試験

1) ラット (9 日間、強制経口投与)

SD ラット (雄) における 1,1,1-トリクロロエタン (0、0.5、5、10 g/kg 体重/日) の 9 日間 (5 日 + 2 日休み + 4 日) の強制経口投与試験を行った。5 g/kg 体重/日以上投与群で、致死、一過性の興奮性亢進、持続性の昏睡を起こした。0.5 g/kg 体重/日投与群においては有害な影響は観察されなかった (Bruckner et al.1985⁶)。

2) ラット (12 週間、強制経口投与)

SD ラット (雄) における 1,1,1-トリクロロエタン (0、0.5、2.5、5.0 g/kg 体重/日) の 12 週間 (週 5 回) の強制経口投与試験を行った。2.5 g/kg 体重/日以上 の投与群に体重増加抑制及び中枢神経系への影響が見られた。これらのラットの 35% は試験の最初の 50 日間に死亡したものの、5.0 g/kg 体重/日投与群のみに血清酵素レベルの増加が認められた。0.5 g/kg 体重/日投与群では、有害影響は観察されなかった (Bruckner et al. 1985⁶)。

3) ラット (50 日間、最長 13 週間、強制経口投与)

SD ラット (雄、各 15~20 匹/投与群) における 1,1,1-トリクロロエタン (0、0.5、2.5、5.0 g/kg 体重/日、溶媒: コーンオイル) の 50 日間 (週 5 回、0 及び 0.5 g/kg 体重/日投与群は、13 週間) の強制経口投与試験を行い、肝臓への影響を調べた。2.5 及び 5.0g/kg 体重/日投与群で、連続的な中枢神経系抑制影響による死亡が多く認められた。13 週間投与した 0.5 g/kg 体重/日投与群には中枢神経系、臨床検査値、体重、臓器重量、肝臓の病理組織に何ら異常は認められなかった。全投与群で、肝臓のミクロソーム CYP2E1 が用量及び時間依存的に誘導された。CYP2E1 活性誘導はより速やかに起きたが、CYP2B1/2 誘導よりも期間が短かった。CYP1A1 活性は亢進されなかった。Bruckner らはこの試験条件下での一時的な CYP2E1 誘導以外の影響に基づき、NOAEL を 0.5 g/kg 体重/日とした。1,1,1-トリクロロエタンは、肝臓への影響が最大となるように設定した、致死量あるいは致死量に近い用量での反復強制経口投与により、P450 類を一部誘導したり、雄の SD ラットの肝臓損傷を起こすと考えられる (Bruckner et al. 2001⁵)。

4) ラット (13 週間、混餌投与)

F344 ラット (雌雄、各投与群 10 匹) における 1,1,1-トリクロロエタン (飼料中濃度 5,000、10,000、20,000、40,000、80,000 ppm = 雄: 約 300、600、1,200、2,400、4,800 mg/kg 体重/日、雌: 約 300、650、1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重/日、マイクロカプセル封入) の 13 週間の混餌投与を GLP 適用で実施した。投与終了後、病理組織検査が全臓器で行われた。雌の最高用量群では肝臓の絶対重量の減少を示した。雄の 20,000ppm 以上の投与群で、非腫瘍性の腎の病変がみられた。この腎の病変は、1,1,1-トリクロロエタン暴露と関係していると考えられる。暴露により引き起こされた、または、重症化され

た病変では、尿細管の硝子滴状変性、再生、円柱形成、慢性の間質の炎症が見られた。硝子滴状変性は、近位尿細管上皮細胞の細胞質内に硝子滴が蓄積することにより特徴づけられる。これらの硝子滴は、無処置群・溶媒群の雄よりもサイズ、数ともに大きかった。また、この硝子滴は、コントロールで見られた球状のものとは比べ、角があるものもあった。NTP は、ラットにおける NOAEL は飼料中濃度で 10,000 ppm であると結論している (NTP 2000²⁰)。

5) マウス (13 週間、混餌投与)

B6C3F₁ マウス (雌雄、各投与群 10 匹) における 1,1,1-トリクロロエタン (飼料中濃度 5,000、10,000、20,000、40,000、80,000 ppm = 雄: 約 850、1,770、3,500、7,370、15,000 mg/kg 体重/日、雌: 約 1,340、2,820、5,600、11,125、23,000 mg/kg 体重/日、マイクロカプセル封入) の 13 週間の混餌投与を GLP 適用を行った。投与終了後、病理組織検査が全臓器で行われた。雌雄の 20,000 ppm 投与群以上で、体重が有意に減少した。NTP は、マウスにおける NOAEL は飼料中濃度で 10,000 ppm であると結論している (NTP 2000²⁰)。

6) マウス (14 週間、吸入暴露)

CF-1 マウス (雄) における 1,1,1-トリクロロエタン (250、1,000 ppm: WHO 換算 1,365、5,460 mg/m³) の 14 週間の連続吸入暴露試験を行った。対照群のマウスは室内空気に暴露した。高濃度群で、小葉中心付近の肝細胞に有意な変化 (付着ポリリボソームの損失、及び滑面小胞体やペルオキシソーム、トリグリセリド小滴の増加を伴う粗面小胞体の小胞形成) が認められた (McNutt et al. 1975¹⁷)。

WHO は、この試験の NOAEL は 1,365 mg/m³ としている (WHO 2003³⁰)。

(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、各投与群 50 匹、対照群 20 匹) における 1,1,1-トリクロロエタン (750、1,500 mg/kg 体重/日、溶媒: コーンオイル) の 78 週間 (週 5 日) の強制経口投与試験を行った。投与期間も含め 110 週間観察したところ、全投与群で、用量依存的な生存率低下及び体重増加抑制が見られたが、対照群においても生存率は低かった

(NCI 1977¹⁹)。

2) マウス (78 週間、強制経口投与)

B6C3F₁ マウス (雌雄、各投与群 50 匹、対照群 20 匹) における 1,1,1-トリクロロエタン (時間加重平均約 2,800、5,600 mg/kg 体重/日、溶媒: コーンオイル) の 78 週間 (週 5 日) の強制経口投与試験を行った。投与期間も含め 90 週間観察したところ、全投与群で、生存率低下及び体重増加抑制が見られた (NCI 1977¹⁹)。

(4) 生殖・発生毒性試験

1) マウス (交配前の最低 6 週間、飲水投与)

ICR Swiss マウス (多世代) における 1,1,1-トリクロロエタン (100、300、1,000 mg/kg 体重/日) の交配前最低 6 週間の飲水投与試験を行った。受胎率、妊娠率、生存率に及ぼす用量に依存した影響は見られなかった (Lane et al. 1982¹⁴)。

2) ラット (交配前～授乳期間、飲水投与)

SD (CD) ラット (雌雄、各投与群 30 匹以上) における 1,1,1-トリクロロエタン (雄: 0.3、0.9、2.6 mg/kg 体重/日、雌: 0.3、1.3、3.3 mg/kg 体重/日 (交配前) 0.3、1.2、3.5 mg/kg 体重/日 (妊娠 0 日目～出産期間) 0.6、2.0、5.9 mg/kg 体重/日 (出産後 1～21 日目)) の飲水投与における発生毒性試験は、George ら (George et al. 1989⁹、NTP 1988a,b: ATSDR 2004¹ からの引用) によって行われ、以前に Dapson ら (1984)[†] (ATSDR 2004¹ から引用) により報告されている心血管異常の発生率増加の再現性をみるために 3 mg/kg が最高用量として投与された。NTP の最初の試験 (NTP 1988a) では、1,1,1-トリクロロエタンを雌雄のラットに交配前から、雌は授乳期間終了まで飲水投与した。1,1,1-トリクロロエタンの暴露による児の生存率、体重、異常発生率への影響は全くなかった。検査は、特に心血管系への発生影響に注目して実施された。出生後 1 日に死亡した児において、動脈管開存の高い発生率 (投与群 10/28、対照群 0/8) が認められた。生後 4 日の剖検では、低用量群の児 1 匹のみに動脈管開存が認められた。Dapson ら 1984[†] が影響が

[†]原著は abstract のみ: Dapson SC, Hutcheon DE, Lehr D. 1984. Effect of methyl chloroform on cardiovascular development in rats. Teratology Society 24th annual meeting, Abstracts: 25A.

あったと報告している出生後 21 日に剖検した投与群の児に、心血管異常は認められなかった。動脈管開存が認められた児のほとんどは低用量群であり、高用量 2 群での発生率はそれよりも低く、影響は統計的に有意でなかった。これらの結果は、ラットにおける動脈管開存は 1,1,1-トリクロロエタンによるものでなかったことを示唆している (ATSDR 2004¹)。

3) ラット (交配前～妊娠期間、飲水投与)

NTP の 2 番目の試験 (NTP 1988b) では、ラットに 1,1,1-トリクロロエタン (最大 2.5 mg/kg 体重/日) を交配前から妊娠期間を通じて飲水投与試験を行った。母動物は妊娠 20 日目に剖検され、胎児検査は網羅的に実施された。胚・胎児毒性影響は全く報告されなかった。外表、内臓、骨格の奇形発生影響も全くなかった。心血管系のいずれのタイプの異常も認められなかった (ATSDR 2004¹)。

(5) 遺伝毒性試験

1,1,1-トリクロロエタンの遺伝毒性試験結果を表 1、2 (ATSDR 2004¹) に示す。

1) *in vitro* 試験

1,1,1-トリクロロエタンは、サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた多くの試験において、変異原性を示さなかった。変異原性を示したいくつかの試験 (Nestmann et al.1980, 1984、Gocke et al.1981、Simmon et al.1977²³) においては被験物質の揮発を防ぐ試み等がなされていた。また、酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) や分裂酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*) には変異原性を示さなかった (Loprieno et al.1979¹⁵:入手不可)。1,1,1-トリクロロエタンは、揮発性の化合物であり、微生物細胞内への取り込み量が低下する結果になり、遺伝毒性試験の結果に影響する。この説明は、細菌や酵母で、陰性であった多くの試験についてあてはまる可能性がある。一方で、1,1,1-トリクロロエタンより揮発性の高い多くの物質の変異原性がこれらの試験系で検出できることも確かである。哺乳類細胞株においては、多くの試験において陰性であったが、細胞形質転換試験では陽性の報告が多い (ATSDR 1990/1995²)。NTP によると、1,1,1-トリクロロエタンは代謝活性の有無にかかわらず、サルモネラ菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 株に変異原性を示さなかった。マウスリンフォーマアッセイでのトリフルオロチミジン抵抗性において、一つの試験 (代謝活性化あり及びなし) では陰性であり、代謝活性化ありのもう一つの試

験では疑陽性 (equivocal positive) であった (NTP 2000²⁰)。

2) *in vivo* 試験

in vivo 試験においては、マウスの肝における DNA 付加体形成で弱い陽性がみられたが、骨髄細胞、末梢血細胞の小核試験では陰性であった。またショウジョウバエの伴性劣性致死突然変異試験では陰性であった (ATSDR 2004¹)。

(6) 発がん性試験

1) ラット (78 週間、強制経口投与)

Osborne-Mendel ラット (雌雄、各投与群 50 匹) における 1,1,1-トリクロロエタン (750、1,500 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル) の 78 週間 (週 5 回) 強制経口投与試験を行った。投与群に認められた腫瘍の出現率とタイプは、対照群に認められたものと同様であった。生存期間が短かったため、著者は、この試験は発がん性を評価するには適切でないと結論した (WHO EHC 1992³¹、NCI 1977¹⁹)。

2) マウス (78 週間、強制経口投与)

B6C3F₁ マウス (雌雄、各投与群 50 匹) における 1,1,1-トリクロロエタン (時間加重平均約 2,800、5,600 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル) の 78 週間 (週 5 回) 強制経口投与試験を行った。投与群に認められた腫瘍の出現率とタイプは、対照群に認められたものと同様であった。生存期間が短かったため、著者は、この試験は発がん性を評価するには適切でないと結論した (WHO EHC 1992³¹、NCI 1977¹⁹)。

以下、3) 4) の実験については、ファイナルレポートは報告されていない。本記載は参考として、ドラフトレポートの記述から引用した。

3) ラット (103 週間、強制経口投与)

F344/N ラット (雌雄、各投与群 50 匹) における 1,1,1-トリクロロエタン (375、750 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル) の 103 週間 (週 5 日) の強制経口投与試験を行った。処理に関係した腫瘍は雄に観察されず、また雌の評価のためには、強制経口投与の誤投与等による高い死亡率のため本研究は不適切であった (NTP 1983²¹)。

4) マウス (103 週間、強制経口投与)

B6C3F₁ マウス (雌雄、各投与群 50 匹) における 1,1,1-トリクロロエタン (1,500、3,000 mg/kg 体重/日、溶媒: コーンオイル) の 103 週間 (週 5 日) の強制経口投与試験を行った。肝細胞がんの出現率は、雄では、対照群: 16/50、低用量群: 24/50、高用量群: 20/50 であり、1,1,1-トリクロロエタン投与との関連は疑わしい結果がでたが、雌では、3/49、5/49、10/49 であり、高用量において、有意な肝細胞がん増加がみられた (NTP 1983²¹)。

. 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。

1,1,1-トリクロロエタンは、ヒト及び実験動物での発がん性を示す証拠は不十分である (IARC 1999¹²)。

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

1,1,1-トリクロロエタンの ADI を定めていない (JECFA 1980¹³)。

3. WHO 飲料水水質ガイドライン

(1) 第 2 版 (WHO 1996^{30a})

経口投与に関する入手可能な研究は、TDI の算出には不適當とみなされた。しかし、この化合物についての指針の必要性は増加しているため、雄のマウスによる 14 週間の吸入実験がガイドライン値を算出するために選定された。NOAEL 1,365 mg/m³ を基にして、580 mg/kg 体重/日の総吸収量 (マウスの平均体重を 30g とし、呼吸量 0.043m³/日、大気中濃度の 30% を吸収すると仮定する) と、不確実係数として 1000 (種差と個体差に 100 そして短期間試験に 10) を適用して、580 µg/kg 体重の TDI が求められた。TDI の 10% を飲料水に配分し、暫定ガイドライン値 2,000 µg/L (端数処理) が定められた。

経口実験の代わりに吸入実験を使用しているため、これは、暫定的なガイドライン値であり、ガイドライン値設定のために、より適切なデータを得るために経口毒性試験が実施されることを強く勧告した。

(2) 第3版 (WHO 2003³⁰)

米国 NTP (NTP 2000²⁰) で実施された経口投与試験における雄ラットの NOAEL 600 mg/kg 体重/日に基づき、不確実性係数 1000 (種差及び個体差に対してそれぞれ 10、短期試験の採用に対して 10) を適用して、TDI 0.6 mg/kg 体重/日が決定された (WHO 2003³⁰)。

〔参考〕

体重 60 kg の成人が一日 2L の水を飲むと仮定し、TDI の 10% を飲料水に配分すると、ガイドライン値は 2 mg/L (端数処理) となる。しかしながら、1,1,1-トリクロロエタンは毒性作用が観察される濃度より十分に低い濃度で存在するため、健康影響を基にしたガイドライン値を導くことが必要であるとは考えられていない (WHO 2003³⁰)。

4. 米国環境保護庁 (US EPA)

Integrated Risk Information System (IRIS) (U.S.EPA 1990²⁸)

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するとともに、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

(1991 年 8 月 1 日取り下げ以降未決定)

(2) 発がん性

米国 EPA はヒトのデータがないことと、2 つの動物試験データ (生涯経口投与試験*、1 年間吸入試験**) で発がん性が認められていないことに基づき、1,1,1-トリクロロエタンをグループ D (ヒト発がん物質として分類できない: not classifiable as to human carcinogenicity) に分類した。

*NCI 1977¹⁹、**Quast et al. 1978 (Dow Chemical Co. データ)

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 2003³⁴)

1,1,1-トリクロロエタンは、ヒト及び実験動物での発がん性を評価するのに適切な情報が無いと言うことで、IARC では、Group3 (ヒト発がん性に分類できない) に分類した (IARC 1999¹²)。WHO (1996^{30a}) においては、McNutt (1975) らによる 14 週間のマウス吸入試験結果の LOAEL に基づき、吸入量から経口摂取への換算を行い指針値: 2 mg/L を求めているが、その後、経口投与による亜慢性毒性試験が報告されている (NTP 2000²⁰)。

雌雄 10 匹ずつの F344 ラットと B6C3F₁ マウスに対して、マイクロカプセルに入った 1,1,1-トリクロロエタンを、13 週間、5,000～80,000 ppm の濃度で混餌投与した。最高用量(5,000 mg/kg 体重/日)を投与された雌ラットでは、肝臓重量が減少し、最高用量(4,800 mg/kg 体重/日)を投与された雄ラットでは、ヒアリン滴腎症が認められた。マウスでは、中間用量(雄:3,500 mg/kg、雌:5,600 mg/kg)以上で、体重減少がみられた。ラットとマウスの NOAEL は、10,000 ppm(雄ラットで 600 mg/kg 体重、雌ラットで 650 mg/kg 体重、雄マウスで 1,770 mg/kg 体重、雌マウスで 2,820 mg/kg 体重)と考えられる(NTP 2000²⁰)。

米国 NTP で行われた 13 週間経口実験で得られた雄ラットの NOAEL:600 mg/kg 体重/日に基づき不確実因子:1000(個体差及び種間差;各々10、短期間試験による因子;10)を適用して、TDI は、0.6 mg/kg 体重/日と求められる。TDI への飲料水の寄与率を 10%とし、体重 50kg の人が 1 日 2L 飲むと仮定すると、健康影響に関する評価値は、1.5 mg/L と算出される。

基本的には、平成 4 年専門委員会の評価値を維持し、臭味発生防止の観点から、0.3 mg/L 以下とすることが適当である、とした。

食品健康影響評価

WHO 飲料水水質ガイドライン(第 3 版)、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。

評価に供したデータは、ヒトへの健康影響として、経口摂取、吸入暴露、疫学研究(井戸水汚染等)、実験動物試験として、急性毒性試験(ラット等)、短期毒性試験(ラット、マウス)、長期毒性試験(ラット、マウス)、生殖・発生毒性試験(マウス、ラット)、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

1) ヒトへの影響

1,1,1-トリクロロエタンのヒトの高用量での経口摂取は、吐気や嘔吐、下痢をもたらす、急性吸入暴露では神経学的影響をきたした。また、暴露された患者の肝臓に脂肪変性も認められた。高濃度の 1,1,1-トリクロロエタン暴露は呼吸不全や不整脈をもたらすうが、

一方、低濃度（250 ppm 以下）での慢性暴露はヒトの肝・腎障害の指標に影響を及ぼさなかった。

飲料水への 1,1,1-トリクロロエタンの混入による健康被害の報告（心臓異常等）がされたが、疫学調査の結果、暴露との関連性は確認できなかった。その他、給水が 1,1,1-トリクロロエタンを含む化学物質で汚染された地域においての 3 年間の出生の評価にも、有意な影響は見られなかった。

2) 実験動物等への影響

急性毒性試験

1,1,1-トリクロロエタンの大量強制経口投与では、神経毒性を示し、ラット、マウス、ウサギ、モルモットに対する経口 LD₅₀ は、5.6～14.3 g/kg 体重の範囲であった。

短期毒性試験

現時点で入手可能な知見から、ラットの NOAEL は、週 5 日、50 日間～13 週間の経口投与で得られた体重増加抑制、中枢神経系への影響及び死亡をエンドポイントとし 500mg/kg 体重/日と判断できる（週 7 日換算：357 mg/kg 体重/日）。または、別の実験におけるラットの NOAEL として、13 週間混餌投与で得られた腎臓の病変（腎尿細管上皮の硝子滴状変性等）をエンドポイントとし 600 mg/kg 体重/日と判断できる。また、マウスでは、14 週間の吸入暴露で得られた肝小葉中心部細胞の変性をエンドポイントとした 1,365mg/m³（WHO 1996^{30a} 換算 580 mg/kg 体重/日）と判断することができる。

長期毒性試験

現時点で入手可能な知見から、ラットの LOAEL は、週 5 日、78 週間の経口投与で得られた生存率低下及び体重増加抑制をエンドポイントとした 750 mg/kg 体重/日（週 7 日換算：536 mg/kg 体重/日）、同様の試験下、同様の影響をエンドポイントとしたマウスの LOAEL は、2,800 mg/kg 体重/日（週 7 日換算：2,000 mg/kg 体重/日）と判断することができる。

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 NOAEL は、交配前から授乳期間に飲水投与で受胎率、妊娠率、生存率に影響の見られなかった 1,000 mg/kg 体重/日と判断できる。

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、1,1,1-トリクロロエタンは、ほとんどの試験結果で、

陰性であった。いくつかの試験において、サルモネラ菌に変異原性を示したり、哺乳類細胞株に形質転換細胞の頻度の増加が起こった。これらの陽性の結果は、1,1,1-トリクロロエタン自身ではなく、安定剤等による可能性も考えられる（ATSDR 2004¹）。

現時点で入手可能な知見から、発がん性を示す証拠は得られなかった。唯一、マウスの103週間の経口投与において、高用量群の雌に肝細胞がんの発がん性を示すデータが得られたが、この実験においては、ドラフト版のみのレポートであり、ファイナルレポートが報告されていないこと、その後の国際機関における評価でも、引用されていないことから、本試験結果は採用しないと判断した。IARCにおいて、1,1,1-トリクロロエタンは、グループ3に分類され、ヒトに対する発がん性について分類できないとされている。

以上のことから、1,1,1-トリクロロエタンに遺伝毒性があることを示す十分な証拠はなく、遺伝毒性発がん性物質の可能性は低いため、TDIを設定できると判断した。

(2) 用量反応評価

WHO 第3版及び水質基準見直しの際の評価では、ラットを用いた13週間の混餌投与試験における腎臓の病変（腎尿細管上皮の硝子滴状変性等）を最も鋭敏なエンドポイントとし、それらが1,200 mg/kg 体重/日投与群で認められたことに基づき、NOAELは600 mg/kg 体重/日とした。これらの評価は、雄ラットにおける病変であり、（文献には詳しい記載はないが、ラット特有と思われる α_2 -グロブリンに関わる現象である可能性も考えられ、）ヒトへの外挿性に問題は残るが、WHO 第3版及び水質基準見直しの際の評価と同様に、腎臓の病変（腎尿細管上皮の硝子滴状変性等）を最も鋭敏なエンドポイントとして、NOAELを600 mg/kg 体重/日とする。

なお、BrucknerらのSDラットの短期毒性試験（表4短）のNOAELである500 mg/kg 体重/日については、それらのエンドポイントである中枢神経系への影響、死亡等は、500 mg/kg 体重/日（週7日換算：357 mg/kg 体重/日）の次に上の用量が、2,500～5,000 mg/kg 体重/日（週7日換算：1,786～3,571 mg/kg 体重/日）と高用量であり、かつ強制経口投与という瞬時大量投与による高い血中濃度レベルを反映していると思われる。その様な瞬時大量投与の暴露は、長期、慢性的にヒトで起こるとは考えられない（ATSDR 2004¹）。さらに、WHO 飲料水水質ガイドライン（第2版、第3版）でも用いられていな

いことも考慮し、TDI の設定の直接の根拠とするのは適当ではないと判断した。

マウスの 14 週間の吸入暴露試験（表 4 ）で得られた、肝小葉中心部細胞の変性をエンドポイントとした NOAEL 580 mg/kg 体重/日については、吸入暴露であり、経口暴露量への換算値の信頼性が低いため、適当ではないと判断した。

OM ラットの 78 週間の強制経口投与試験（表 4 長 ）の NOAEL である 536 mg/kg 体重/日については、対照群においても死亡率が高く評価するのは適切でないと判断した試験であることから、TDI 設定の根拠論文とするのは、適当でないと判断した。

(3) TDI の設定

1) NOAEL 600 mg/kg 体重/日

<根拠>F344 ラットを用いた 13 週間混餌投与試験における腎臓の病変（腎尿管上皮の硝子滴状変性）。

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 = 600 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 1,1,1 - トリクロロエタンの水道水の検出状況（表 5）は、原水において、水道法水質管理目標値（0.3mg/L）の 100% 超過及び 90%超過～100%以下で、それぞれ一箇所ずつみられたが、その他の調査地点では、10%以下（1151/1153）であった。浄水においては、水質管理目標値の 100%超過が一箇所みられたが、その他の調査地点では、10%以下（893/894）であった。

水質管理目標値の 10%である濃度 0.03 mg/L の水を体重 53.3¹kg 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、1.13 µg/kg 体重/日と考えられる。この値は、TDI 600 µg/kg 体重/日の 530 分の 1 である。

¹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）

. まとめ

物質名 : 1,1,1-トリクロロエタン

耐容一日摂取量 : 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

根拠 雄ラットを用いた 13 週間の混餌投与試験 (NTP. 2000²⁰) における腎臓の病変
(腎尿細管上皮の硝子滴状変性等)

NOAEL 600 mg/kg 体重/日

不確実係数 1000

表1. 1,1,1-トリクロロエタン *in vitro* 遺伝毒性 (ATSDR 2004¹)

試験系	エンドポイント	結果		著者
		代謝活性 有	代謝活性 無	
サルモネラ菌 (プレート上)	復帰突然変異			Baker and Bonin 1981; Brooks and Dean 1981; Ichinotsubo et al. 1981b; Legault et al. 1994; MacDonald 1981; Martire et al. 1981; Mersch-Sundermann 1989; Nagao and Takahashi 1981; Nestmann et al. 1980; Quillardet et al. 1985; Richold and Jones 1981; Rowland and Severn 1981; Simmon and Shepherd 1981; Trueman 1981; Venitt and Crofton-Sleigh 1981
サルモネラ菌 (液体中)	復帰突然変異			Falck et al. 1985; Suovaniemi et al. 1985
サルモネラ菌 (7ヶ-タ内プレート)	復帰突然変異	+	+	Nestmann et al. 1980, 1984; Gocke et al. 1981; Simmon et al. 1977 ²³
				Milman et al. 1988
サルモネラ菌	復帰突然変異 フラクチュエーション法			Gatehouse 1981; Hubbard et al. 1981
サルモネラ菌	正突然変異		No data	Skopek et al. 1981
				Roldan-Arjona et al. 1991
サルモネラ菌	DNA修復			Nakamura et al. 1987; Ono et al. 1991a, 1991b
枯草菌	DNA修復			Kada 1981
大腸菌	復帰突然変異			Matsushima et al. 1981
大腸菌	DNA修復			Green 1981; Tweats 1981
大腸菌	DNA修復			Thomson 1981
大腸菌	DNA修復		No data	Quillardet et al. 1985
大腸菌	DNA修復	(+)		Rosenkranz et al. 1981
大腸菌	DNA修復	No data		Legault et al. 1994
分裂酵母	正突然変異			Loprieno 1981
<i>A. nidulans</i>	正突然変異	No data		Crebelli and Carere 1987
<i>A. nidulans</i>	有糸分裂異数性	No data		Cerebelli and Carere 1987; Crebelli et al. 1988
<i>A. nidulans</i>	有糸分裂組み換え	No data		Crebelli and Carere 1987
酵母	復帰突然変異			Mehta and von Borstel 1981
酵母	有糸分裂異数性	No data		Whittaker et al. 1990
			No data	Parry and Sharp 1981
酵母	有糸分裂組み換え			Kassinova et al. 1981
酵母	DNA修復			Sharp and Parry 1981a
酵母	有糸分裂遺伝子変換			Jagannath et al. 1981; Sharp and Parry 1981b; Zimmerman and Scheel 1981
酵母	遺伝子欠失	No data	(+)	Brennan and Schiestl 1998
HeLa細胞	不定期DNA合成 (UDS)			Martin and McDermid 1981
マウス肝細胞	不定期DNA合成 (UDS)	No data	+	Milman et al. 1988
ラット肝細胞	不定期DNA合成 (UDS)	No data		Althaus et al. 1982; Milman et al. 1988; Shimada et al. 1985; Williams et al. 1989
ヒトリンパ芽球	遺伝子座突然変異	No data		Penman and Crespi 1987

L5178Yマウスリンパ腫細胞	正突然変異	?		Myhr and Caspary 1988
				Mitchell et al. 1988b
CHO細胞	染色体異常	(+)	+	Galloway et al. 1987
CHO細胞	姉妹染色分体交換			Perry and Thomson 1981
		?		Galloway et al. 1987
ヒト末梢リンパ球	姉妹染色分体交換	No data		Lindahl-Kiessling et al. 1989
ハムスター児腎細胞	細胞形質転換		No data	Styles 1981
		+	+	Daniel and Dehnel 1981
ラット胚細胞 F1706	細胞形質転換	No data	+	Price et al. 1978
ハムスター胚細胞	細胞形質転換	No data	+	Hatch et al. 1982, 1983
マウスBALB/c-3T3細胞	細胞形質転換	No data	+	Milman et al. 1988; Tu et al. 1985
子ウシ胸腺	DNAへの結合		No data	DiRenzo et al. 1982

: 陰性, +: 陽性, (+): 弱い陽性, ?: 不確か (equivocal)

表2. 1,1,1-トリクロロエタン *in vivo* 遺伝毒性 (ATSDR 2004¹)

試験系	エンドポイント	結果	著者
キイロショウジョウバエ	伴性劣性致死突然変異		Gocke et al. 1981
キイロショウジョウバエ	有糸分裂組み換え		Vogel and Nivard 1993
マウス赤血球	小核		Tsuchimoto and Matter 1981
マウス骨髄	小核		Gocke et al. 1981; Katz et al. 1981; Mackay 1990; Salamone et al. 1981
マウス肝	DNA付加体形成	(+)	Turina et al. 1986

: 陰性, +: 陽性, (+): 弱い陽性

表3 WHO等による1,1,1-トリクロロエタンのTDI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2版	雄マウスを用いた14週間の吸入試験 (McNutt et al. 1975 ¹⁷)	580	-	1000 10(種差) × 10(個体差) × 10(短期試験の採用に対して)	580
第3版	ラット用いた13週間の混餌投与試験 腎の病変(硝子滴状変性等) (NTP 2000 ²⁰)	600	-	1000 10(種差) × 10(個体差) × 10(短期試験の採用に対して)	600
EPA/IRIS (1991年8月1日 取り下げ以降未決定)					
水道水	ラット用いた13週間の混餌投与試験 腎の病変(硝子滴状変性等) (NTP 2000 ²⁰)	600	-	1000 10(種差) × 10(個体差) × 10(短期試験の採用に対して)	600

表4 各試験におけるNOAEL等

	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイントを含む影響	NOAEL mg/kg 体重/ 日	LOAEL mg/kg 体重/ 日	備考
短	ラット SD 雄	9 日間強制経口投与 (5 日投与, 2 日休み, 4 日投与)	死亡, 一過性過興奮, 持続性昏睡	500	5000	瞬時大量投与による。
	ラット SD 雄	12 週間 強制経口投与	血清酵素レベル上昇	500 (W ₂)	2500	瞬時大量投与による。
	ラット SD 雄	週 5 日 50 日間 (最大 13 週間) 強制経口投与、溶媒: コーソール	体重増加抑制, 中枢神経系への影響, 死亡 CYP2E1 誘導	500 (A、T) (週 7 日換算 357)	2500 (週 7 日換算 1786)	瞬時大量投与による。
	ラット F344 雌雄 10	13 週間 混餌投与	雄: 腎尿管上皮の硝子滴状変性 雌: 肝重量減少	雄 600 (A、W ₂) 雌 650 (A、W ₂)	雄 1200 雌 1250	WHO 第 3 版、水質基準の根拠
	マウス B6C3F1 雌 雄 10	13 週間 混餌投与	体重減少 (雌雄 20000ppm-)	雄 1770 (A、W ₂) 雌 2820 (A、W ₂)	雄 3500 雌 5600	
	マウス CF-1 雄 毎週 10 匹 ずつ剖検	14 週間 吸入暴露	肝小葉中心部細胞の変性	1365 mg/m ³ (経口換算 580W ₁)		
長	ラット OM 雌雄 50	週 5 日 78 週間 強制経口投与、溶媒: コーソール	生存率低下, 体重増加抑制		750 (W _{1,2}) (週 7 日換算 536)	WHO では、LOAEL と明記されていないが、影響がみられたとの記載あり。
	マウス B6C3F1 雌 雄 50	週 5 日 78 週間 強制経口投与、溶媒: コーソール	生存率低下, 体重増加抑制		2800 (W _{1,2}) (週 7 日換算 2000)	
生	マウス ICR Swiss 雌雄	交配前～授乳期間 多世代 飲水投与	受胎率, 妊娠率, 生存率に影響なし	1000 (W ₂)		WHO では、NOAEL と明記されていないが、影響がみられずとの記載あり。
	ラット SD 雌雄	交配前～授乳期間 飲水投与	受胎率, 妊娠率, 生存率に影響なし	3 (W ₂)		同上
	ラット SD 雌雄	交配前～妊娠期間 飲水投与	胚・胎児毒性なし。胎児に異常なし	2.5 (W ₂)		同上

短: 短期毒性試験 長: 長期毒性試験 生: 生殖・発生毒性試験

A: 著者

W₁: WHO 第 2 版W₂: WHO 第 3 版

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³⁵

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: mg/L)											
				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	
				~ 0.030	~ 0.060	~ 0.090	~ 0.120	~ 0.150	~ 0.180	~ 0.210	~ 0.240	~ 0.270	~ 0.300	0.301 ~	
H16	原水	全体	1153	1151	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		表流水	435	433	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		ダム、湖沼水	130	130	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	585	585	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		その他	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	全体	894	893	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		表流水	314	314	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		ダム、湖沼水	96	96	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	452	451	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		その他	32	32	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 ^{46T04} ATSDR 2004. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Draft toxicological profile for 1,1,1-trichloroethane (Draft for public comment). U.S. Department of Health and Human Services. September 2004. ATSDR 1990. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for 1,1,1-trichloroethane. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services.
- 2 ^{46W3-1} ATSDR 1990/1995. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for 1,1,1-trichloroethane. Atlanta, GA, U.S. Department of Health and Human Services.
- 3 ^{46W3-27} Bonventure J et al. Two deaths following accidental inhalation of dichloromethane and 1,1,1-trichloroethane. *Journal of analytical toxicology*, 1977, 4:158-160.
- 4 ^{46T04-B1} Bove FJ, Fulcomer MC, Klotz JB, et al. 1995. Public drinking water contamination and birth outcomes. *Am J Epidemiol* 141:850-862.
- 5 ^{46N-9, 46T04-B2} Bruckner JV, Kyle GM, Luthra R et al. 2001. Acute, short-term, and subchronic oral toxicity of 1,1,1-trichloroethane in rats. *Toxicological Science* 60(2):363-372.
- 6 ^{46W3-19} Bruckner JV et al. Acute and subacute oral toxicity studies of 1,1,1-trichloroethane (TRI) in rats. *Toxicologist*, 1985, 5(1):100.
- 7 ^{46W3-26} Caplan YH, Backer RC, Whitaker JQ. 1,1,1-Trichloroethane: report of a fatal intoxication. *Clinical toxicology*, 1976, 9:69-74.
- 8 ^{46T04-D1} Deane M, Swan SH, Harris JA, et al. 1989. Adverse pregnancy outcomes in relation to water contamination Santa Clara County California 1980-1981. *Am J Epidemiol* 129:894-904.
- 9 ^{46T04-G1} George JD, Price CJ, Marr MC, et al. 1989. Developmental toxicity of 1,1,1-trichloroethane in CD rats. *Fundam Appl Toxicol* 13:641-651.
- 10 ^{46W3-15} Hake CL et al. The metabolism of 1,1,1-trichloroethane by rats. *Archives of environmental health*, 1960, 1:101-105.
- 11 ^{46W3-13} Humbert BE, Fernandez JG. [Exposure to 1,1,1-trichloroethane: contribution to the study of absorption, excretion and metabolism in human subjects.] *Archives des maladies professionnelles*, 1977, 38:415-425 (in French).
- 12 ^{46IA99} International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 71. ReOverall -evaluations of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part two) carcinogenicity: an updating of 1999. IARC, IARC monographs volumes 1-42. Lyon, France, 1987:73 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7).
- 13 ^{46J} JECFA 1980. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Trichloroethane, 1,1,1- (WHO Food Additives Series 16)
- 14 ^{46W3-22} Lane RW, Riddle BL, Borzelleca JF. Effects of 1,2-dichloroethane and 1,1,1-trichloroethane in drinking water on reproduction and development in mice. *Toxicology and applied pharmacology*, 1982, 63:409-421.
- 15 ^{46W3-24} Loprieno N et al. In vivo mutagenicity studies with trichloroethylene and other solvents. Preliminary results. Ivrea, Italy, Istituto di Ricerche biomediche, 1979. 入手不可

- 16 ^{46T04-M1} Maurissen JPJ, Shankar MR, Zielke GJ, et al. 1994. Lack of developmental cognitive and other neurobehavioral effects following maternal exposure to 1,1,1-trichloroethane. *Toxicologist* 14:163.
- 17 ^{46W3-20} McNutt NS et al. Hepatic lesions in mice after continuous inhalation exposure to 1,1,1-trichloroethane. *Laboratory investigations*, 1975, 32:642-654.
- 18 ^{46W3-12} Monster AC, Boersma G, Steenweg M. Kinetics of 1,1,1-trichloroethane in volunteers: influence of exposure concentration and workload. *International archives of occupational and environmental health*, 1979, 42:293-301.
- 19 ^{46W3-21} National Cancer Institute. Bioassay of 1,1,1-trichloroethane for possible carcinogenicity. Bethesda, MD, 1977 (Technical Report Series No. 3).
- 20 ^{46NT00} National Toxicology Program 2000. Toxicity report series number 41. NTP Technical report on the toxicity studies of 1,1,1-trichloroethane (CAS No. 76-55-6) administered in microcapsules on feed to F344/N rats and B6C3F1 mice. August 2000. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, NIH
- 21 ^{46W3-25} National Toxicology Program. Carcinogenesis bioassay of 1,1,1-trichloroethane in F344/N rats and B6C3F1 mice. Research Triangle Park, NC, 1983.
- 22 ^{46W3-16} Schumann AM, Fox TR, Watanabe PG. A comparison of the fate of inhaled methyl chloroform (1,1,1-trichloroethane) following single or repeated exposure in rats and mice. *Fundamental and applied toxicology*, 1982, 2:27-32.
- 23 ^{46W3-23} Simmon VF, Kauhanen A, Tardiff RG. Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. In: Scott D, Bridges BA, Sobels FH, eds. *Progress in genetic toxicology*, Vol. 2, Developments in toxicology and environmental science. Amsterdam, Elsevier/North Holland, 1977:249-258.
- 24 ^{46T04-S1} Spencer PJ, Albee RR, Mattsson JL, et al. 1990. Acute neurophysiologic effects of 1,1,1-trichloroethane via gavage in rats. Final report. The Dow Chemical Company. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 4. OTS533134.
- 25 ^{46W3-11} Stewart RD et al. Experimental human exposure to methyl chloroform vapor. *Archives of environmental health*, 1969, 19:467-474.
- 26 ^{46W3-14} Stewart RD, Andrews JT. Acute intoxication with methylchloroform. *Journal of the American Medical Association*, 1966, 195:904-906.
- 26a ^{46T04-S1} Swan SH, Shaw G, Harris JA et al. 1989. Congenital cardiac anomalies in relation to water contamination, Santa Clara Country California 1981-1983. *Am J Epidemiol* 129:885-893.
- 27 ^{46W3-17} Torkelson TR et al. Toxicity of 1,1,1-trichloroethane as determined on laboratory animals and human subjects. *American Industrial Hygiene Association journal*, 1958, 19:353-362.
- 28 ^{46I} U.S. EPA. 1990. U.S. Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System (IRIS). 1,1,1-Trichloroethane (CASRN 71-55-6), Carcinogenicity assessment for lifetime exposure, last revised - 09/01/1990. Available online at <http://www.epa.gov/iris/subst/0197.htm>
- 29 ^{46W3-18} Vainio H, Parkki MG, Marniemi J. Effects of aliphatic chlorohydrocarbons on drug-metabolizing enzymes in rat liver in vivo. *Xenobiotica*, 1976, 6:599-604.
- 30 ^{46W3} WHO 2003. background document for development of WHO Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003. documents on chemicals. 1,1,1-trichloroethane (03.04/65).
- 30a WHO 1996 Guidelines for Drinking Water Quality, Second edition

- 31 ^{46W3-2} WHO IPCS 1992. 1,1,1-Trichloroethane. Geneva, World Health Organization, (Environmental Health Criteria, No. 136).
- 32 ^{46T04-W1} Wrensch M, Swan S, Murphy PJ, et al. 1990a. Hydrogeologic assessment of exposure to solventcontaminated drinking water: Pregnancy outcomes in relation to exposure. Arch Environ Health 45:210-216.
- 33 ^{46T04-W2} Wrensch M, Swan S, Lipscomb J, et al. 1990b. Pregnancy outcomes in women potentially exposed to solvent-contaminated drinking water in San Jose, CA. Am J Epidemiol 131:283-300.
- 34 ^{46MH} 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
- 35 厚生労働省 平成16年度水質管理目標設計項目等基準化検討調査