

1  
2 清涼飲料水に係る汚染物質の食品健康影響評価  
3 番号17 トリクロロエチレン(案)  
4

5 . 評価対象物質の概要

6 1 . 用途

7 金属機械部品などの脱油脂洗浄、フロンガス製造、溶剤(生ゴム、染料、  
8 塗料、油脂、硫黄、ピッチ、カドミウムなど)、殺虫剤、羊毛の脱脂洗浄、  
9 皮革・膠着剤の洗剤、繊維工業、抽出剤(香料)、繊維素エーテルの混合  
10 (参照137)  
11

12 2 . 一般名

13 トリクロロエチレン、三塩化エチレン、三塩化エテン、トリクロロエテ  
14 ン  
15

16 3 . 化学名

17 IUPAC

18 和名：トリクロロエチレン

19 英名：trichloroethylene

20 CAS No. : 79-01-6  
21

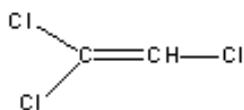
22 4 . 分子式

23  $C_2HCl_3$   
24

25 5 . 分子量

26 131.38  
27

28 6 . 構造式



1 7. 物理化学的性状

2 物理的性状：特徴的な臭気のある、無色の液体

3 融点 ( ): -73

4 沸点 ( ): 87

5 比重 (水=1): 1.5

6 水への溶解度 (g/100mL (20 )): 0.1

7 水オクタノール分配係数 (log Pow ): 2.42

8 蒸気圧 (kPa (20 )): 7.8

9 相対蒸気密度 (空気=1): 4.5

10 20 での蒸気/空気混合気体の相対密度 (空気=1): 1.3

11 発火温度 ( ): 410

12 爆発限界：8 ~ 10.5 vol% (空气中)

13

14 8. 現行規制等

15 (1) 法令の規制値等

16 水質基準値 (mg/L): 0.03

17 環境基準値 (mg/L): 0.03

18 その他基準 (mg/L): 給水装置の構造及び材質の基準 0.003

19 労働安全衛生法：作業環境評価基準 25ppm

20 大気基準：ガイドライン値 0.2mg/m<sup>3</sup>以下 平均時間:1年

21 (2) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

22 WHO (mg/L): 0.07 (暫定)(第3版)

23 EU (mg/L): 0.01

24 (トリクロロエチレン及びテトラクロロエチレンの和で)

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

26 欧州大気質ガイドライン値 (2000<sup>130a</sup>): 指針値 4.3 × 10<sup>-7</sup>(µg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> 平均時

27 間 UR/生涯

28

29

30 . 安全性に係る知見の概要

31 1. 毒性に関する科学的知見

## 1 (1) 体内動態及び代謝

## 2 吸収

3 トリクロロエチレン(TCE)の事故等による摂取事例(参照 28,75)から、  
4 TCE は消化管粘膜を通過する吸収が高いことが示されている(参照 132)。  
5 未知量の TCE を飲用後、昏睡で入院した女性における摂取 18 時間後の血中  
6 濃度は 4,500 µg/L、半減期は 20 時間であった(参照 102)。TCE は分子が  
7 小さく、無極性で脂肪親和性の高い化合物であることから、ヒトの消化管粘  
8 膜バリアーを通過して容易に吸収されると予想される(参照 3)。

9 TCE は動物において経口吸収は迅速にされるが、その吸収率は絶食及び投  
10 与溶媒に影響を受ける可能性がある。D'Souza ら(1985)は TCE を 50%ポ  
11 リエチレングリコール 400 水溶液に混合して 5、10、25 mg/kg 体重を非絶  
12 食ラットに投与し、さらに 10 mg/kg 体重を 8~10 時間絶食ラットに投与し  
13 た。絶食ラットの TCE の最高血中濃度は投与後 6~10 分に認められた。一  
14 方、非絶食動物では、最高血中濃度への到達時間は同じであったが、その濃  
15 度は絶食動物より 2~3 倍低かった(参照 32)。

16  
17 コーンオイルに溶解した放射標識 TCE は、経口投与において、マウスで  
18 38~100%、ラットで 15~100%が代謝された。両種とも、1,000 mg/kg 体  
19 重/日以上以上の投与量では、この代謝量は低かった。このことは、高用量の投与  
20 に比べ、低用量の投与は、吸収率が高いことを示している(参照 15a,29,104)。  
21 TCE は、非常に低い濃度では、ほぼ完全に消化管で吸収される。また、吸収  
22 率は、溶媒による影響を受け、コーンオイル溶媒時の吸収率は、水溶解時に  
23 比べ、ほぼ 15 倍の吸収率であった(参照 132)。

24  
25 分布

26 動物における経口暴露後の組織分布データから、TCE は肝臓で代謝される  
27 ことが示唆されている。肝臓に移行しない TCE は脂肪に取り込まれる。ラ  
28 ットに TCE を 1 または 10 mg/日で 25 日間強制経口投与し、血清及び脂肪  
29 組織中濃度を投与期間中に 9 回、投与中止後に 2 回測定した。投与期間中は、  
30 血清中の TCE は、検出されなかった(すなわち、 $< 1\mu\text{g/L}$ 血清)。一方、脂

1 肪組織中のTCE濃度は、25日間の投与期間中、1mg/日投与群で平均280 ng/g、  
2 10 mg/日投与群で平均20,000 ng/gであった。投与後3~6日における脂肪  
3 組織中の平均TCE濃度は、いずれの投与群においても1 ng/gであった(参  
4 照103)。

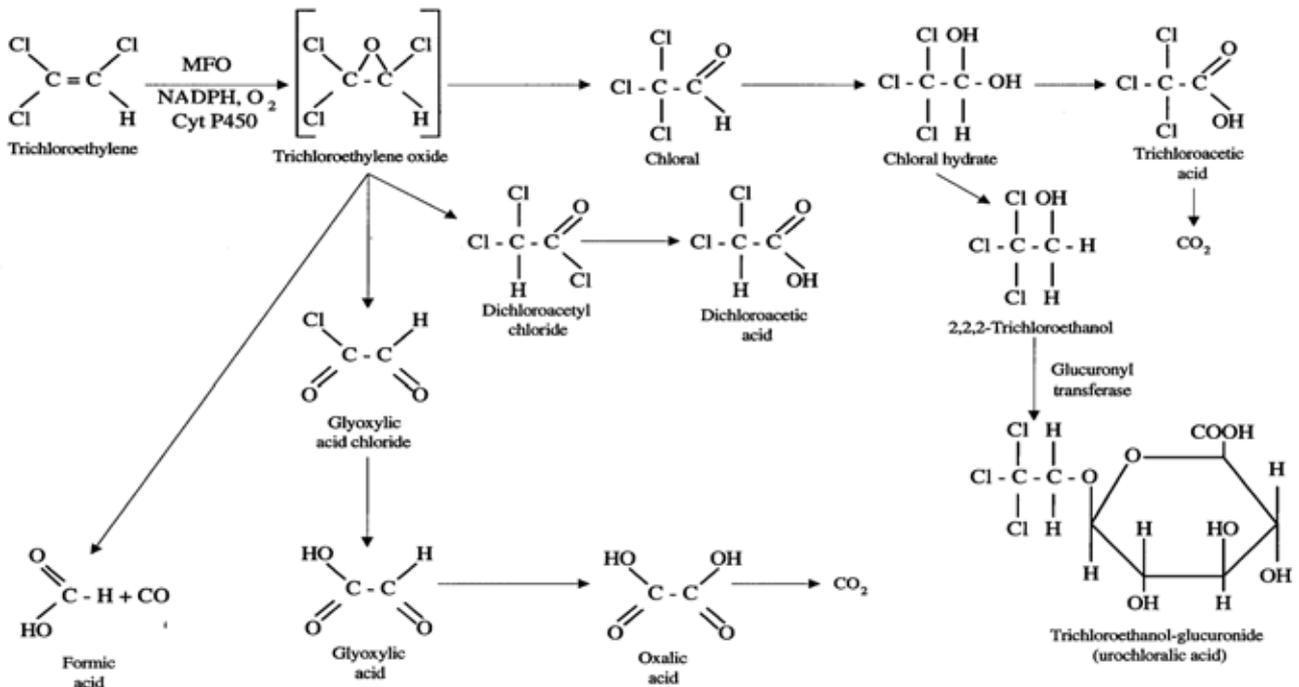
## 6 代謝

7 TCEは二つの主要な経路により代謝される。一つはCYPに依存する酸化  
8 であり、一つはGSHによる抱合である。CYPによる代謝物の抱水クロラ  
9 ル(CH) トリクロロ酢酸(TCA)及びジクロロ酢酸(DCA)等はTCEの  
10 標的器官である肝臓等での作用に重要な影響を及ぼす。これに対して、GSH  
11 抱合に由来するTCE代謝物は別の標的器官である腎臓の毒性に關与してい  
12 る(参照80)。具体的には、TCEのシステイン抱合体の分解酵素(システイ  
13 ン抱合体-リアーゼ)によって、活性代謝物を生じ、これが腎にがんを生じ  
14 る可能性がある。CYPによる代謝経路は低濃度で飽和する。しかし、この経  
15 路はGSH抱合による経路に比べ、活性が高く、親和性が高い。そのため、  
16 GSH抱合による経路は非常に高用量の場合にのみ重要な役割を果たすと見  
17 られる。しかし、-リアーゼによる代謝では活性代謝物を生じることから、  
18 酸化による経路の方が重要であると単純に結論することはできないとされ  
19 ている(参照79a)。

20 ヒトにおけるTCEの主要な代謝物はトリクロロエタノール、トリクロロ  
21 エタノール-グルクロニド(「ウロクロラリン酸」)及びTCAである(参照  
22 22,88,89,94)。トリクロロエタノールは暴露後直ちに尿中において認められ、  
23 短時間のみ存在する(参照110,123)。これに対して、尿中のTCAは出現が  
24 遅く、長時間存在する(参照78,110)。ヒト及び動物におけるTCEの主な代  
25 謝経路を図に示す(参照3)。TCEは酸化されてエポキシド中間体を介し、  
26 クロラールが生成される。これが急速にヒドロキシル化されて抱水クロラ  
27 ルとなる(参照3)。その後、抱水クロラールはTCAへの酸化を受ける(参  
28 照17)。もう1つの経路として、抱水クロラールは代謝されて2,2,2-トリク  
29 ロロエタノールとなり、これが第II相のグルクロニド化によってトリクロロ  
30 エタノール-グルクロニドが産生される(参照3)。特定条件下では、TCE

1 の酸化中間体は塩化ジクロロアセチルを形成し、これが DCA になるか、あ  
 2 るいはエポキシドが加水分解されてギ酸、グリオキシル酸、シュウ酸及び二  
 3 酸化炭素となる（参照 29,52）。TCE に暴露されたヒトにおける少量の尿中  
 4 代謝物はモノクロロ酢酸（参照 114）、N-(ヒドロキシアセチル)-アミノエ  
 5 タノール等である（参照 29）。

6



\*Derived from Bogen et al. 1988

19 図1 トリクロロエチレンの代謝経路（参照 3）

20

## 21 排泄

22 [14C]-TCE を 2、20 または 200 mg/kg 体重でマウス及びラットに単回経口  
 23 投与した場合、72 時間後、TCE は呼気または尿中に未変化体として排泄さ  
 24 れたが、代謝物は主に尿中に排泄された（参照 31）。200 mg/kg 体重を単回  
 25 経口投与されたラットにおける TCE の尿中代謝物は TCA（15%）、トリク  
 26 ロロエタノール（12%）及びトリクロロエタノール抱合体（62%）であり、  
 27 代謝物の約 90%を占めた。ラットにおける少量（尿中代謝物の 10%未満）の  
 28 尿中代謝物はシュウ酸（1.3%）、DCA（2.0%）及び N-(ヒドロキシアセチル)-  
 29 アミノエタノール（7.2%）であった。また、ラットでは、吸収された放射能  
 30 標識用量の 1.9%が二酸化炭素として呼気中に認められた（参照 29）。4.8 ppm

1 の<sup>[14C]</sup>-TCE 飲用水を与えられて、TCE を 0.4 mg/kg 体重摂取した雄ラット  
2 は、放射能の 85%を排泄した。放射能の 40%は尿中に排泄され、10.9%は呼  
3 気中に二酸化炭素として排出され、34.6%は糞、カーカス及びケージ洗浄液  
4 中に認められた。また、約 14.5%は未変化体で呼気中に排泄された。4 種の  
5 代謝物が尿中で確認された。これらのうち TCA、トリクロロエタノール及び  
6 トリクロロエタノールの 3 つは、グルクロニド抱合体と同定され、尿中でそ  
7 れぞれ 13.1%、2.7%及び 81.5%であった。未確認の尿中代謝物は 2.7%であ  
8 った (参照 76;参照 3 から引用)。

## 11 (2) ヒトへの影響

### 12 急性毒性

13 TCE の急性吸入暴露によるヒトへの主な影響は、中枢神経系への影響であ  
14 り、眠気、疲労感、頭痛、錯乱及び幸福感などの症状を示す (参照 3)。TCE  
15 と同時にエタノールに暴露されると TCE の代謝が明らかに抑制され、血中  
16 の TCE 蓄積が起こり、中枢神経系抑制の程度が増大する (参照 89)。一方、  
17 肝臓、腎臓、消化器系、皮膚への影響も観察されている (参照 3)。TCE は  
18 吸入麻酔剤として広く使用されていたが、TCE の消化管への高濃度の強い刺  
19 激が、吐き気や嘔吐をもたらすことがわかっている (参照 28)。

### 21 慢性毒性

22 TCE の中期から長期の職業暴露データが総説されている。これらの試験で  
23 は、中枢神経系は、TCE の慢性暴露試験における最も感受性の高い器官であ  
24 ることが示されている。中期及び長期の職業暴露では、めまい、頭痛、眠気、  
25 吐き気、錯乱などの影響が認められた。肝肥大や血中の肝酵素濃度の上昇等  
26 の肝臓への影響や、N-アセチル-β-D-グルコサミダーゼの上昇等の腎臓への  
27 影響や心血管、免疫、生殖及び発がん影響も認められている (参照 3)。

### 29 生殖・発生毒性

30 ほぼすべての疫学研究では、汚染された飲料水中の TCE 暴露と、生殖に

1 関する有害影響との関連は全く見出されていない(参照 3)。ATSDR では、  
2 職業上 TCE の吸入暴露を受けた 2000 人の男女労働者において、出生児の奇  
3 形の増加は認められなかったが、子供においては先天性心疾患の発生と TCE  
4 や同様の物質が混入した際の飲料水暴露との間に関連性が認められたとし  
5 ている(参照 3)。しかし、WHO では、同様の代謝物を生成する他の多数の  
6 化合物や混入物に対する潜在的な暴露、暴露濃度や暴露集団の特定がなされ  
7 ていないとしている。また、「先天性心臓病」の定義がなされていないため、  
8 必ずしも心臓異常でないものが含まれている可能性がある。このように、多  
9 くの交絡があることから、TCE と先天性心臓異常との関連性の推定に、この  
10 データを使用することには限界があるとしている(参照 132)。

11 最近の疫学研究において、TCE などの油性洗浄溶媒に暴露された女性から  
12 生まれた児では、心臓異常のリスクが高いことが報告された(参照 46,133)。  
13 また、TCE などを含む溶媒への職業暴露または飲料水暴露において、神経管  
14 異常も認められている(参照 9)。WHO では、これらの疫学研究には、バッ  
15 クグラウンドでの他の物質の暴露が不明確であるという問題があり、現在利  
16 用可能なヒト研究では、TCE に特定した影響であると関係づけられないとし  
17 ている。しかし、これらの研究は、動物実験で認められている生殖発生影響  
18 を補足し裏づけるデータとしては用いることができるとしている(参照 132)。  
19 TCE に暴露された労働者の精液について検討された結果、低濃度暴露と高濃  
20 度暴露群のそれぞれの精子密度は、WHO の標準値と有意な差が認められた  
21 (参照 20)。少数の被験者における最近の研究では、TCE 及びその代謝物が、  
22 TCE 暴露された労働者の精液中に検出されている(参照 42)。このことは  
23 TCE が精子への影響に関与している可能性を示唆している(参照 132)。

#### 24 25 遺伝毒性

26 ヒトにおける TCE の遺伝毒性の有無については明確な結果が得られてい  
27 ない(参照 132)。職業暴露されたヒトから得た末梢リンパ球培養細胞の姉  
28 妹染色分体交換(SCE)を調べた 4 つの試験において、SCE の発生は、全  
29 く無いか、あるいはわずかな影響のみ認められている(参照 11,53,54,90,108)。  
30 Gu ら(参照 53,54)による試験では、TCE またはその代謝物は、ヒトに慢

1 性暴露させると染色体異常または SCE を引き起こす可能性を示唆していた  
2 が、別の化合物への暴露の可能性は排除できない(参照 132)。Konietzko  
3 ら(参照 77)は、TCE 暴露労働者では対照群と比較して、高頻度の低二倍  
4 体化細胞及び染色体損傷が認められたことを報告している。しかし、著者ら  
5 はこの上昇を生物学的に有意とは考えず、統計学的評価は示されていない。  
6 また、Rasmussen ら(参照 105)は、TCE を使った油性洗浄溶媒作業者が  
7 から得られたリンパ球培養細胞で、構造異常と高二倍体化細胞の有意な出現を  
8 報告している。しかし、この研究では対照群として用いられた医師の集団と  
9 暴露群とのライフスタイルの違いや、喫煙、同時暴露される多くの他の物質  
10 (遺伝毒性のある多環芳香族炭化水素)などの交絡因子を考慮に入れられて  
11 いない(参照 132)。

### 12 発がん性

14 TCE に暴露された人口集団に関するいくつかの疫学調査で、発がん性に関  
15 する研究が行われた。TCE 暴露はいずれのがんの種類とも関連が認められな  
16 かった。飲料水中のさまざまな濃度の TCE によって暴露された集団におけ  
17 る発がん率が、いくつかの研究で比較されたが、これらの研究は、方法論上  
18 の問題から、解釈が複雑である(参照 132)。

20 TCE の発がん性の事実は、IARC(参照 63)によりレビューされた。TCE  
21 暴露について尿中の TCA によってモニターしたスウェーデン及びフィンラ  
22 ンドでの研究と(参照 1,4)、他の溶媒暴露を含む米国での研究(参照 115)  
23 の3つのコホート研究が TCE の評価に適切であると考えられた(参照 132)。  
24 なお、有用なコホート研究のうち、喫煙などの潜在的交絡因子を調整できる  
25 研究は全くなかった。最も重要な事実として、非ホジキンリンパ腫のリスク  
26 のわずかな上昇に加えて、肝臓及び胆管がんのリスクの上昇が認められた。  
27 非ホジキンリンパ腫のリスクのわずかな上昇は TCE の地下水汚染地域にお  
28 いて見られることが示唆されている。腎臓がん発生の増加は、このコホート  
29 研究では認められなかったが、ドイツにおいて TCE に職業暴露された労働  
30 者の研究では、対照グループでは発生していない腎臓がんが 5 例認められて

1 いる(参照 63)。

2 ドイツのダンボール工場において、1956 年から 1975 年の間に 1 年間以上  
3 TCE の暴露を受けた 169 人の労働者について、がんと TCE 暴露を関連付け  
4 る後ろ向きコホート研究が実施された。1992 年の研究が終了するまでに研  
5 究対象者 50 例が死亡し、そのうち 15 例が悪性腫瘍による死亡であった。15  
6 例のうち 2 例の死因は腎臓がんであった(SMR=3.28、地域集団に対する値)。  
7 暴露群では、死亡した 2 例も含め 5 例が腎臓がんと診断された(標準化罹患  
8 率 SIR=7.97、95%信頼限界 CI=2.5~18.59)。このうち 4 例は腎細胞がん、  
9 1 例は腎盂がんであった。その後、観察期間終了後に、2 例が腎腫瘍(1 例  
10 は腎、1 例は腎盂)と診断された。腎臓がん 7 例の平均暴露期間は 15.2 年(範  
11 囲:3~19.4 年)であった。一方、対照群(同じ工場内での非暴露労働者 190  
12 名)では、研究の終了までに、52 例が死亡した。このうち 15 例が悪性腫瘍  
13 であったが腎臓がんは認められなかった。また、対照群では腎臓がんと診断  
14 された例は全く認められなかった(参照 58)。

15  
16 最近の症例-対照研究における TCE の高濃度暴露を受けた職業暴露群のデ  
17 ータによると、TCE に暴露されたヒトが GSTT1 または GSTM1 の遺伝子を  
18 保有している場合、腎細胞がんのリスクが高いことが示されている。Bruning  
19 らは、TCE によって発生する腎細胞がんの素因が、この遺伝子多型によって  
20 理解できる可能性があると結論した(参照 14)。これらの結果は、TCE によ  
21 って誘導される腎がんが、GST に依存する代謝経路で生じる TCE の代謝物  
22 (ジクロロビニル-S-システイン:参照 14)に関係している、という仮説を、  
23 少なくともヒトにおいて裏付けている。また、この仮説は、ダンボール工場  
24 での TCE 暴露労働者のコホート研究を行った Henschler ら(参照 58)の研  
25 究で腎細胞がんの罹患率増加を再確認した結果によっても裏付けられる(参  
26 照 132)。

27  
28 TCE 及び PCE(パークロロエチレン)の腎細胞がんに対する関連性に関  
29 する疫学研究が、McLaughlin と Blot(参照 83)によって評価されている。  
30 この研究では、疫学データを用いて腎臓がんリスクのわずかな増加を否定す

1 ることは事実上不可能である。しかし、リスクの増加があったとされる少数  
2 の研究では、重要な方法論的欠陥があるため、腎細胞がんと TCE または PCE  
3 との因果関係を支持する疫学的証拠はないと判断される（参照 83）。

4  
5 TCE 暴露による発がんについての 80 種以上の疫学論文が Wartenberg ら  
6 （参照 130）によってレビューされている。これによると、腎臓がん（相対  
7 リスク RR=1.7、95%信頼限界 CI=1.1~2.7）、肝臓がん（RR=1.9、95%CI=1.0  
8 ~3.4）、非ホジキンリンパ腫（RR=1.5、95%CI=0.9~2.3）などで罹患率の  
9 増加が認められたが、ほとんどの研究では TCE 暴露が他の物質暴露と区別  
10 されておらず、結果に交絡の可能性があるとされている（参照 130）。産業  
11 労働者のうち 134 人の腎細胞がん患者と 410 人の対照からなるドイツの  
12 TCE 暴露に関する症例-対照研究において、年齢、性別、喫煙を考慮した結  
13 果、TCE 暴露を最も長期間従事した職種において、腎細胞がんの有意なリス  
14 ク増加が認められた（オッズ比 OR=1.80、95%CI=1.01~13.32）（参照 15）。  
15 しかし、この研究における職業暴露濃度は、環境暴露では考えられない濃度  
16 であった。高濃度における長期間暴露は、TCE の代謝に影響を及ぼし、職業  
17 暴露される産業労働者の腎細胞がん発生に關与する活性代謝物の生成に影  
18 響する可能性がある（参照 132）。

19  
20 Bruning らは、TCE の高濃度職業暴露歴のある 23 例の腎臓がん患者にお  
21 いて、一本鎖構造多型（SSCP；single strand conformation polymorphism）  
22 による von Hippel Lindau（VHL）腫瘍抑制遺伝子の突然変異について調べ  
23 た。全て（100%）の TCE 暴露腎臓がん患者に、VHL 腫瘍抑制遺伝子の突  
24 然変異が認められ、その頻度は TCE 非暴露腎臓がん患者（33%~55%）よ  
25 りも高かった（参照 13）。Brauch らは 44 例の TCE 暴露腎臓がん患者につ  
26 いて追加試験を行い、SSCP による方法と患者組織による直接的な遺伝子配  
27 列決定により VHL 腫瘍抑制遺伝子の突然変異について調べたところ、75%  
28 の TCE 暴露腎臓がん患者に VHL 腫瘍抑制遺伝子の突然変異が認められ、  
29 39%にヌクレオチド 454 におけるシトシン（C）からチミン（T）への塩基  
30 の変異が起ることを見出した。対照群の腎臓がん患者の全遺伝子における

1 C から T への塩基転移は、相対的に稀(全体の発生率の 6%)であった。VHL  
2 腫瘍抑制遺伝子の突然変異は TCE 暴露濃度が中～高濃度の患者で認められ  
3 たが、低濃度暴露では(低濃度暴露と分類された患者は 3 例のみであったが)  
4 認められなかった。これらのデータは、TCE 暴露と VHL 腫瘍抑制遺伝子の  
5 突然変異の数に有意な ( $P = 0.0006$ ) 関連性があることを示している(参照  
6 12)。

7  
8 以上、TCE を含む溶媒暴露とヒトのがんに関連があることを示す研究がい  
9 くつか存在するが、このリスクを与える具体的な化合物を明確に特定し、リ  
10 スクの程度を評価するためにはさらなる研究が必要である(参照 130)。

### 11 12 13 (3) 実験動物等への影響

#### 14 急性毒性試験

15 TCE に急性暴露された動物に、神経、肺、腎、心臓への影響が報告されて  
16 いる(参照 3)。ラット及びマウスを用いた TCE の急性暴露試験では、吸入  
17 暴露において低毒性、経口投与で中等度の毒性を示している(RTECS 1993:  
18 参照 132 から引用)。急性経口  $LD_{50}$  値は、マウスで 2,400 mg/kg 体重(参照  
19 122)、ラットで 4.92ml/kg 体重〔WHO では、4,920 mg/kg 体重〕(参照 113)  
20 と報告されている。4 時間の吸入暴露による  $LC_{50}$  値は、ラットで 12,500ppm  
21 〔WHO 換算によると、67,600 mg/m<sup>3</sup>〕(参照 109)、マウスで 8,450ppm  
22 〔WHO 換算によると 54,700 mg/m<sup>3</sup>〕(Kylin et al.1962:参照 39 から引用)  
23 と算出されている(参照 132)。

#### 24 25 短期毒性試験

##### 26 a. ラット(13 週間、強制経口投与)

27 F 344/N ラット(雄雌、各投与群 10 匹)における TCE(雄:0、125、250、  
28 500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日、雌:0、62.5、125、250、500、1,000 mg/kg  
29 体重/日、溶媒:コーンオイル)の週 5 日、13 週間強制経口投与試験が実施  
30 された。2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加の抑制(対照群に対し、

1 -24%) が認められ、雌雄の最高用量群 (雄: 2,000、雌: 1,000 mg/kg 体重  
2 /日投与群) で小静脈を含む肺の血管炎 (pulmonary vasculitis) (雌雄とも  
3 に、対照群 1/10 に対して、最高用量群 6/10) が認められ、腎尿細管上皮細胞  
4 の軽度から中等度の巨大細胞化及び核肥大が認められた (参照 99)。

5 WHO では、NOAEL を、雄: 1,000 mg/kg 体重/日、雌: 500 mg/kg 体重  
6 /日とした (参照 132)。

7  
8 b. マウス (6 週間、強制経口投与)

9 Swiss マウス (雄、各投与群 4 ~ 15 匹、対照群 24 ~ 26 匹) における TCE  
10 (0、100、200、400、800、1,600、2,400、3,200 mg/kg 体重/日、溶媒: コー  
11 ンオイル) の週 5 日、6 週間強制経口投与試験が実施された。全ての投与  
12 群で、相対肝重量の用量依存的な有意な増加がみられた。800 mg/kg 体重/  
13 日以上の投与群に、G6P (グルコース-6-フォスファターゼ) 活性の有意な  
14 低下が認められた (参照 15a)。

15  
16 c. マウス (13 週間、強制経口投与)

17 B6C3F<sub>1</sub> マウス (雄雌、各投与群 10 匹) における TCE (0、375、750、1,500、  
18 3,000、6,000 mg/kg 体重/日、溶媒: コーンオイル) の週 5 日、13 週間強制  
19 経口投与試験が実施された。雄の 1,500 mg/kg 体重/日以上投与群及び雌  
20 の 750mg/kg 体重/日以上投与群で死亡が認められ (雄: 0/10、0/10、0/10、  
21 2/10、7/10、10/10、雌: 0/10、0/10、1/10、1/10、1/10、9/10)、雄の 750 mg/kg  
22 体重/日以上投与群で体重増加の抑制が認められた。雌雄の 6,000 mg/kg  
23 体重/日投与群で肝の小葉中心性壊死 (雄: 6/10、雌: 1/10) が認められ、肝  
24 細胞壊死の初期症状である多病巣性石灰化が雄の 3,000 mg/kg 体重/日投与  
25 群に認められた。さらに、雌雄の 3,000 mg/kg 体重/日以上投与群で、腎  
26 尿細管上皮細胞の軽度から中等度の巨大細胞化及び核肥大が認められた (参  
27 照 99)。

28 WHO では、NOAEL は 375 mg/kg 体重/日とした (参照 132)。

29  
30 d. マウス (4 ~ 6 ヶ月間、飲水投与)

1 CD-1 マウス(雌雄、各投与群 7~18 匹、対照群 12~25 匹)における TCE  
2 (0、0.1、1.0、2.5、5.0 mg/mL; ATSDR によると 18、200、400、800 mg/kg  
3 体重/日相当、溶媒: 1%Emulphor 水溶液) の 4 ヶ月間または 6 ヶ月間の飲  
4 水投与試験が行われた。4 ヶ月投与の雌の 2.5、5.0 mg/mL 投与群において、  
5 血液凝固時間の抑制(対照群に対して、それぞれ 91%、86%)、雌の 4 ヶ月  
6 投与の 2.5 mg/mL 以上の投与群では体液性免疫の抑制、雌の 4 ヶ月投与の  
7 全投与群及び 6 ヶ月投与の 5.0mg/mL 投与群に細胞性免疫の抑制、雌の全投  
8 与群に骨髄幹細胞のコロニー化が認められた(参照 107)。

9 この試験においては、ほとんどの反応に明らかな用量反応関係が見られず、  
10 結果の信頼性に限界があるが、ATSDR では、雌の体液性・細胞性免疫の抑  
11 制に基づき、NOAEL を 200 mg/kg 体重/日としている(参照 3)。

#### 12 e. マウス(4~6 ヶ月間、飲水投与)

13 CD-1 マウス(雌雄、各投与群 140 匹)における TCE(0、0.1、1.0、2.5、  
14 5.0 mg/mL [雄: 0、18.4、217、393、660 mg/kg 体重/日、雌: 0、17.9、  
15 193、437、793 mg/kg 体重/日相当]、溶媒: 1%Emulphor) の 4 ヶ月間また  
16 は 6 ヶ月間の飲水投与試験が行われた。雌の 5.0 mg/mL 投与群及び雄の 2.5  
17 mg/mL 以上の投与群で、対照群と比べて飲水量の減少が認められた。5.0  
18 mg/mL 投与群では、雌雄の体重増加抑制・腎臓重量の増加及び雄の赤血球  
19 数減少が認められた。雄の 1.0 mg/mL 以上の投与群及び雌の 5.0 mg/mL 投  
20 与群では、肝肥大が認められ、雄の 2.5mg/mL 以上の投与群及び雌の 5.0  
21 mg/mL 投与群で尿タンパク及びケトン値の増加が認められた(参照 122)。

22  
23  
24 WHO の判断では、d、e の試験結果より、LOAEL は雄の飲水量減少、  
25 肝肥大、尿タンパク及びケトン値の増加(腎臓への影響)及び雌の免疫学的  
26 影響測定値に基づき、2.5 mg/mL であり、この試験での NOAEL は 1.0  
27 mg/mL (216.7 mg/kg 体重/日)であった(参照 132)。

28 これ以前のいくつかの経口暴露による動物試験(参照 118)では TCE 暴  
29 露によるラット及びマウスの腎臓への影響は報告されていない(参照 132)。

30 WHO には、この試験における単位は、mg/L と記載されている。

1  
2 長期毒性試験

3 高濃度の TCE の長期間経口投与試験では、ラットにおいて、腎尿細管上  
4 皮細胞に特徴的な退行性変化を伴った腎障害が認められており（参照 93）  
5 ラット及びマウスの発がん性試験（参照 98,99）において、腎尿細管上皮細  
6 胞の巨大細胞化を特徴とする腎毒性が認められている（参照 132）。

7  
8 a．ラット（103 週間 = 2 年間、強制経口投与）

9 F344 ラット（雌雄、各投与群 50 匹）における TCE（0、500、1,000 mg/kg  
10 体重/日、溶媒：コーンオイル）の週 5 日、103 週間強制経口投与試験が行  
11 われた。雄で生存率が有意に減少したが、雌では生存率の有意な減少は認  
12 められなかった。腎尿細管上皮細胞の巨大細胞化を特徴とする腎毒性は、  
13 雌雄の 500 mg/kg 体重/日以上での投与群で認められた（参照 99）。

14 WHO では、長期暴露影響としての LOAEL は、500 mg/kg 体重/日とし、  
15 NOAEL は決定できなかったとしている（参照 132）。

16  
17 b．マウス（103 週間 = 2 年間、強制経口投与、）

18 B6C3F1 マウス（雌雄、各投与群 50 匹）における TCE（0、1,000 mg/kg  
19 体重/日、溶媒：コーンオイル）の週 5 日、103 週間投与試験が行われた。  
20 雄で生存率が有意に減少したが、雌では生存率の有意な減少は認められな  
21 かった。腎尿細管上皮細胞の巨大細胞化を特徴とする腎毒性は、雌雄の  
22 1,000 mg/kg 体重/日で認められた（参照 99）。

23 WHO では、長期暴露影響としての LOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日とし、  
24 NOAEL は決定できなかったとしている（参照 132）。

25  
26 生殖・発生毒性試験

27 a．ラット（交配 7 日前～F<sub>2</sub> 世代誕生まで、混餌投与）

28 Fischer 344 ラット（雌雄）における TCE（0.15、0.30、0.60 %〔WHO  
29 換算によると、0、75、150、300 mg/kg 体重/日〕、マイクロカプセル封入）  
30 の交配 7 日前から F<sub>2</sub> 世代誕生までの期間混餌投与試験を実施した。F<sub>0</sub> 及び

1 F<sub>1</sub> 世代の最高用量群で、左側の精巣及び精巣上体重量の有意な減少が認め  
2 られたが、病理組織学的変化は伴わなかった。また、体重の有意な減少も  
3 認められた。この重量変化は、生殖毒性によるものではなく一般毒性によ  
4 るものと判断された（参照 97）。

5  
6 b . ラット（交配前及び/または妊娠期間、飲水投与）

7 Sprague-Dawley ラット（雌）における TCE（0、1.5、1100 ppm〔WHO  
8 換算によると：0、0.18、132 mg/kg 体重/日〕）の 交配前 3 ヶ月間、 交  
9 配前 2 ヶ月間及び妊娠期間中（20 日間）、 妊娠期間中（18～20 日間）の  
10 み、の三種の期間について飲水投与試験が実施された。母動物の毒性はい  
11 ずれの投与群においても認められなかった。胎児の心臓欠陥の増加が、  
12 の投与期間の両投与群で認められ（対照群 3%、低、高用量群それぞれ 8.2%、  
13 9.2%）、 の投与期間では高用量群のみに認められた（対照群 3%、高用量  
14 群 10.5%）（参照 25）。LOAEL は、妊娠前及び妊娠期間中投与による胎児  
15 の心臓欠陥に基づいて、0.18 mg/kg 体重/日と設定された。しかし、この試  
16 験では、その用量群全体での胎児における心臓欠陥の割合のみで評価し、  
17 一腹あたりの心臓欠陥の発生率を見ていないという限界がある。それにも  
18 かかわらず、この試験は、疫学研究（参照 9,46）において、認められてい  
19 る同様の先天性異常（用量反応関係は明らかでない）の増加所見を支持し  
20 ている（参照 132）。

21  
22 c . ラット（妊娠 6～15 日、経口投与）

23 Sprague-Dawley ラット（雌）における TCE（500 mg/kg 体重/日、溶媒：  
24 大豆油）の妊娠 6～15 日の経口投与試験を行い、心臓奇形発生を調べた。  
25 大豆油を投与した対照群での一腹あたりの心臓奇形の背景発生率が非常に  
26 高く（52%）平行して設定した水を投与した対照群での発生率（37%）よ  
27 りもかなり高かった。TCE 投与群において、心臓奇形発生（60%）の有意  
28 な増加は認められなかった（参照 41）。

29 また、この実験では、他の実験で認められている TCA や DCA 暴露によ  
30 る心臓奇形（SD ラット：参照 66,67、LE ラット：参照 36,111,112）につ

1 いて、高用量(300 mg/kg 体重/日)投与でも再現できなかった(参照 41)。

2  
3 この2試験(b、c)には試験結果の不一致の一部を説明できる試  
4 験デザインの相違があった。第一に、FisherらはTCEの溶媒に大豆油を  
5 用いたが、Dawsonらは水を溶媒とした。次に、Fisherらは妊娠5~16日  
6 の期間のみに高用量(500mg/kg 体重/日)で経口投与し、Dawsonらは、  
7 妊娠期間中すべて(妊娠1~21日)または交配前から妊娠期間中にわたり、  
8 最大1,100 mg/L(129 mg/kg 体重/日)という比較的低い用量で飲水投与(自  
9 由摂取)を行った。両者の投与方式と投与時期が異なるため、一部結果に  
10 相違が認められたと考えられる。第三に、Fisherらが行った実験では、溶  
11 媒対照群の発生率が高かったが、一方、Dawsonらの結果では、対照群で  
12 の発生率は低く(胎児の25%)このFisherらの実験における溶媒対照群  
13 の心臓奇形発生率が高いことによって、TCE投与群の影響がマスクされて  
14 いる恐れがある。また、ラットの系統の違いや試験物質の純度の違いも結  
15 果の相違のわずかな原因になっている可能性がある(参照 132)。

16  
17 d. ラット(妊娠期間:22日間、飲水投与)

18 Sprague-DawleyラットにおけるTCE(2.5 ppb、250 ppb、1.5 ppm、  
19 1,100 ppm〔0.00045、0.048、0.218、128.52 mg/kg 体重/日〕)の妊娠期間  
20 (22日間)の飲水投与試験が行われた。250 ppb以上の投与群の胎児に有意  
21 な心臓異常の増加が認められた。心臓異常が認められた胎児の一腹あたりの  
22 割合は、2.5 ppb投与群で0%、250 ppb投与群で44%、1.5 ppm投与群  
23 で38%、最高用量の1,100 ppm投与群で66.7%であり、対照群では16.4%  
24 であった(参照 68)。この試験では、用量反応関係が存在し、影響は250 µg/L  
25 (0.048 mg/kg 体重/日)で顕在化しているとし(参照 68)NOAELが2.5 µg/L  
26 (0.00045 mg/kg 体重/日)であることを示唆している。しかし、データをよ  
27 り詳細に調べるたところ、用量反応関係は明確ではない(参照 132)。

28  
29 このデータがTCEの心臓の催奇形性の結果を支持する著者の結論は妥  
30 当であると考えられる。しかし、用量反応関係をより詳細に見た場合、闘

1 値が 250 $\mu$ g/L 以下という彼らの主張は、確かではなくなる。著者らによる  
2 用量は、NOAEL であっても、疫学研究による値を超過していることから、  
3 さらに多くの用量群によるデータや広用量範囲によるデータが必要であると  
4 考えられる。しかし、非常に短期間（急性）の暴露に基づくこのエンド  
5 ポイントは精査に値し、現時点で入手できるデータにおいては、重大なエ  
6 ンドポイントとして選択される（参照 132）。

7  
8 e . マウス（交配 7 日前～F<sub>2</sub> 世代誕生まで、混餌投与）

9 CD-1 マウス（雌雄）における TCE（0.15、0.30、0.60%：52.5～187.5、  
10 247.5～375615～750 mg/kg 体重/日、マイクロカプセル封入）の交配 7 日  
11 前から F<sub>2</sub> 世代誕生までの期間混餌投与試験を実施した。0.60 %投与群で、  
12 精子運動能が F<sub>0</sub> の雄で 45%、F<sub>1</sub> で 18%低下したが、F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 動物におけ  
13 る交配、受胎能、繁殖能への影響は認められなかった（参照 96）。

#### 14 15 遺伝毒性試験

16 TCE またはその代謝物による遺伝毒性を評価するための一連の実験が実  
17 施された。細菌、糸状菌、酵母、植物、昆虫、げっ歯類、ヒトにおける DNA  
18 または染色体への影響が評価された。これらの遺伝毒性試験で用いられたエ  
19 ンドポイントは、前進突然変異、復帰突然変異、SCE、UDS、遺伝子変換、  
20 染色体異常、小核形成、有糸分裂組換え等によるものである。DNA 修復の  
21 誘導及び DNA 付加体形成についての試験も行われた。

22 試料中に含まれる不純物や変異原性を有する安定剤の影響により、TCE の  
23 遺伝毒性試験においてはしばしば矛盾した結果が得られる。初期の実験では、  
24 TCE のグレードと純度を明記している実験はほとんどないため、試験の多く  
25 の情報は TCE の遺伝毒性の正確な評価に適さない。さらに、使用された TCE  
26 試料に変異原性を有する安定剤を含むものがある。また、安定剤を含まない  
27 試料を用いた実験においても、試料が分解して変異原性を有する物質に変化  
28 する可能性も考えられ、結果の解釈にさらに混乱をもたしている（参照 132）。

29 1990 年代中期までの遺伝毒性試験では、しばしば矛盾した結果が報告さ  
30 れており、TCE あるいはその代謝物が強い遺伝毒性物質であることを明確に

1 支持する証拠はない(参照 132)。TCE は *in vitro* 及び *in vivo* の両試験で、  
2 染色体組換え、SCE (*in vivo* においては陰性：参照 38)、異数体誘発、小  
3 核形成等の弱い活性を持つようだが、遺伝子突然変異や染色体構造異常を引  
4 き起こすことはないようである(参照 24,38)。TCE には、*in vivo* 試験でマ  
5 ウスの肝臓での DNA 合成や有糸分裂の誘導が認められている(参照 27)。  
6 典型的な遺伝毒性を示す結果が明らかに欠けているにもかかわらず、組換え  
7 と異数体を誘導する可能性があるため、TCE は発がん性に関する可能性が  
8 ある(参照 38)。一般に、TCE、TCA(トリクロロ酢酸)及び DCA(ジク  
9 ロロ酢酸)はいずれも高濃度において、親化合物あるいはその代謝物が、げ  
10 っ歯類の肝細胞(*in vivo* 及び培養細胞)の DNA 鎖を切断することが報告さ  
11 れている(参照 16)。しかし、これらの DNA 鎖切断(TCE を除く)を否定  
12 する試験結果がいくつか報告されており(参照 19,119)、DNA 鎖の損傷は  
13 TCE 自身が引き起こしているのか代謝物によるものかは、不明である(参照  
14 132)。

15  
16 TCE の主な代謝物について多くの遺伝毒性試験が実施されている(参照  
17 132)。最近の Moore と Harrington-Brock(参照 87)のレビューによると、  
18 TCE 及びその代謝物である CH(抱水クロラール)、DCA、TCA が遺伝毒性  
19 を引き起こすためには非常に高用量の暴露を必要とするが、トリクロロエタ  
20 ノール及び、抱合体である DCVC(ジクロロビニル-Lシステイン)と DCVG  
21 (S-(1,2-ジクロロビニル)グルタチオン)についての結論を導くに十分な情報  
22 がない、とされている。TCE が突然変異誘発の作用機序によってヒトに腫瘍  
23 を誘導するか否か最終的な結論は、入手可能な情報からは引き出すことがで  
24 きない(参照 87)。

25  
26 これら遺伝毒性データを総合的に判断すると、遺伝毒性の有無を結論づけ  
27 るには充分とはいえないが、高用量の TCE は、おそらく直接的ではない弱  
28 い遺伝毒性を持つようである。従って、この化合物の突然変異誘発性の可能  
29 性を無視することはできない(参照 132)。

1 トリクロロエチレンの遺伝毒性試験結果を表 1, 2 に示す (参照 3 等)。

3 発がん性試験

4 げっ歯類の経口投与による TCE の発がん性試験では、雌雄のマウスで肝  
5 腫瘍、雌雄のラットで腎腫瘍を引き起こしている (参照 93,98,99)。TCE の  
6 経口暴露では、雌マウスに悪性リンパ腫の増加が認められている (参照 126)。  
7 また、雄ラットにおける精巣の間細胞腫瘍の発生率の増加も報告されている。  
8 しかし、試験が不十分なため、間細胞腫瘍発生増加を明確に説明するには至  
9 らなかった (参照 98)。TCE の吸入暴露による発がん性試験では、雌雄マウ  
10 スにおける肺腫瘍 (参照 43,81)、ラットにおける精巣腫瘍 (参照 81)、雌マ  
11 ウスのリンパ腫 (参照 57a)、雄ラットの腎腫瘍及び雌雄マウスの肝腫瘍 (参  
12 照 81) が認められている。しかし、初期の試験では、純度の低い TCE (エ  
13 ピクロロヒドリンなど、それ自身が発がん物質として知られている物質が安  
14 定剤として含まれている) が使用されており、交絡がある (参照 132)。

15 TCE のげっ歯類への強制経口投与による発がん性試験 (参照 95) では、  
16 雄マウスの 1,000 mg/kg 体重/日投与群に、投与に関連した肝細胞がん発生  
17 率の有意 ( $P < 0.05$ ) な増加 (対照群 8/48 例に対して投与群 13/49 例) 及び  
18 雌マウスの肝細胞腫瘍発生率の有意 ( $P < 0.05$ ) な増加 (対照群 2/48 例に対  
19 して投与群 8/49 例) が認められた。ラットでは投与に関連した肝臓の腫瘍  
20 は認められなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群では、試験終了まで生存し  
21 た雄ラットに腎尿細管細胞腺がん発生率が高頻度 (対照群 0/33 例に対して  
22 投与群 3/16 例、 $P = 0.028$ ) で認められた。これらの腎腫瘍発生はこの動物  
23 の系統においては稀であり、毒性学的に有意であると考えられた (参照 95 :  
24 入手不可の為、WHO から引用)。

25  
26 a . ラット (2 年間、強制経口投与)

27 4 系統の ACI、August、Marshall、Osborne-Mendel 系ラット (雌雄、  
28 各投与群 50 匹) に TCE (0、500、1,000mg/kg 体重/日、溶媒 : コーンオ  
29 イル) を 2 年間にわたって経口投与し、TCE の感受性の差違が検討された。  
30 その結果、4 系統全ての雌雄の動物で腎臓の尿細管の上皮細胞が巨大細胞

1 化し、腎毒性が認められた。しかし、TCE の発がん性を判断するには不十  
2 分な結果となった。雄の Osborne-Mendel ラットで腎細胞腺腫及び腺がん  
3 の発生頻度が有意に増加した（対照群発生なし、500 mg/kg 体重/日投与群  
4 6/50 例:P=0.007、1,000 mg/kg 体重/日投与群 2/50 例:P=0.158）。雄の  
5 Marshall ラットでは、精巢の間細胞腫瘍の増加が認められた（無処置対照  
6 群 16/46 例、溶媒対照群 17/46 例に対し、500 mg/kg 体重/日投与群 21/48  
7 例、1,000 mg/kg 体重/日投与群 31/48 例の発生）（参照 98）。

8 WHO では、この試験を精査した結果、報告された腎腫瘍発生率につい  
9 て正しい解釈を行うためには多くの記述が不十分であったとしている。し  
10 かし、認められた腎腫瘍の発生が稀なものであることから、この所見はま  
11 だ有意であるものと考えられる。これらのラットの系統において、投与に  
12 関連したその他の腫瘍は報告されていない（参照 132）。

#### 13 14 b . ラット（103 週間 = 2 年間、経口投与）

15 F344/N ラット（雌雄、各投与群 50 匹）における TCE（0、500、1,000mg/kg  
16 体重/日、溶媒：コーンオイル）の 103 週間の強制経口投与試験が行われた。  
17 NTP では投与群での生存率低下のため、試験結果が不明確であると考えた  
18 が、雄ラットにおける腎腫瘍の発生率は、生存率低下を補正した場合に有  
19 意（対照群の発生 0%に対して、500 mg/kg 体重/日投与群で 5.6%、1,000  
20 mg/kg 体重/日投与群で 18.8%）であり（参照 99）、このラットにおける腎  
21 腫瘍発生が稀であることから、毒性学的に有意であると考えられる（参照  
22 132）。

#### 23 24 c . マウス（2 年間、強制経口投与）

25 B6C3F<sub>1</sub> マウス（雌雄、各投与群 50 匹）における TCE（0、1,000 mg/kg  
26 体重/日、溶媒：コーンオイル）の 103 週間の強制経口投与試験が行われた。  
27 雌において、肝細胞がん及び腺腫の合計発生率が有意（ $P < 0.001$ ）に増加  
28 した（無処置対照群 6/48 例に対して 1,000 mg/kg 体重/日投与群で 22/49  
29 例の発生）。雄には、対照群の一匹に腎尿細管細胞腺腫、投与群の一匹に腎  
30 尿細管細胞腺がんが認められた（参照 99）。

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

d . マウス (78 週間 = 1 年半、強制経口投与)

B6C3F<sub>1</sub> マウス (雌雄、各投与群 50 匹) における TCE (雄 : 1,169、2,339 mg/kg 体重/日、雌 : 869、1,739mg/kg 体重/日。溶媒 : コーンオイル) の 78 週間の強制経口投与が実施された。雌雄の投与群に、肝細胞がんの有意な増加が見られた (対照群、低用量群、高用量群でそれぞれ、雄 : 1/20、26/50、31/48、雌 : 0/20、4/50、11/47) (参照 93)。

e . ラット (104 週間=2 年間、吸入暴露)

Sprague-Dawley ラット (雌雄、投与群各 130 匹) における TCE (0、100、300、600ppm) の 1 日 7 時間、週 5 日、104 週間の吸入暴露試験が行われた。0、100、300ppm (0、112.5、337.5 mg/m<sup>3</sup>) 暴露群で発生が認められなかったのに対して、600ppm (675 mg/m<sup>3</sup>) 暴露群では、雄で、4/122 例の発生が認められた (参照 81)。EPA では、生存率を補正した場合、雄ラットにおける腎尿細管腺腫の発生率が有意 (P < 0.05) に上昇したとしている (参照 126)。Maltoni ら (参照 81) は、腎尿細管腺腫が対照群の動物に発生することが稀なことと、背景データにおいて腎腫瘍の発生が稀であることから、認められた所見は生物学的に有意であると考えている (参照 81)。

f . ラット (104 週間=2 年間、吸入暴露)

Sprague-Dawley ラット (雌、各暴露群 49 ~ 51 匹) に TCE (50、150、450 ppm) の 1 日 7 時間、週 5 日、104 週間吸入暴露による発がん性試験が行われた。腫瘍形成は、下垂体 (発生率 ; 対照群 32%、投与群 27 ~ 38%) 及び乳腺 (対照群 32%、投与群 37 ~ 46%) で認められ、他の臓器においても、低い発生率 (2 ~ 4%) の腫瘍が認められた。がん発生に有意差は認められなかった (参照 43)。

g . マウス (104 週間 = 2 年間、吸入暴露)

ICR マウス (雌、各暴露群 49 ~ 50 匹) に TCE (50、150、450 ppm) の 1 日 7 時間、週 5 日、104 週間吸入暴露による発がん性試験が行われた。

腫瘍形成は、主として造血系、肺、乳腺で認められた。マウスの1動物あたりで認められた肺腫瘍数の平均は150及び450 ppm 暴露群で対照群の3倍以上あった。肺の腺がん発生率は150 ppm 暴露群で16%、450 ppm 暴露群で15%であり、対照群(2%)と比較して有意( $p < 0.05$ )に高かった。肺腫瘍以外のがん発生に有意差は認められなかった(参照43)。

## 2. 国際機関等の評価

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

グループ2A:ヒトに対し恐らく発がん性がある物質(参照63)。

トリクロロエチレンのヒトにおける発がん性の証拠は限られており、実験動物における発がん性の証拠は十分である。

総合評価をするにあたって、作業部会は次の証拠を考慮した。

( ) マウス肝腫瘍の生成とペルオキシソーム増殖を結びつける仮説は正しいと考えられるが、TCEは、マウスとラットの他の部位にも腫瘍を誘発している。

( ) いくつかの疫学研究では、肝・胆管がん及び非ホジキンリンパ腫のリスクの増加を示した。

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

1983年に最新の評価は行われているが、ADIは設定されていない(参照65)。

### (3) WHO 飲料水水質ガイドライン

第3版(参照131)

マウスの6週間の試験における相対肝重量増加という軽微な影響に基づくLOAEL 100 mg/kg 体重/日に不確実係数3000(種差及び個体差に100、発がん性の証拠が限定されていることに10、試験期間が短いこと及びNOAELでなくLOAELを用いたことに3)を適用し、TDIは23.8 µg/kg 体重(週5日暴露として)と算出された。

1       なお、第2版(1996)ガイドライン値と同様である。

2       〔参考〕

3       TDIの飲料水からの寄与率を10%、体重60kgの成人の1日の飲水量を2Lとし  
4       てガイドライン値は0.07mg/L(端数処理値)と設定された。ただし、この値は毒  
5       性データベース不足により暫定値である。

6  
7       第3版；一次追補(参照132)

### 8       発がんリスク評価

9       現在、TCEの発がん性について、標的臓器や腫瘍の種類に整合性を示す  
10       疫学的研究がいくつかある。しかし、統計的に有意性が認められないもの  
11       や、飲料水または労働環境において、他の物質の同時暴露による交絡など  
12       があり、TCEとヒトのがんと因果関係を推論するには不十分である。動  
13       物では、性別及び種により腫瘍の部位やタイプに違いはあるが、2種のげ  
14       っ歯類において、TCEの発がん性を示す証拠がある。これら所見をヒトへ  
15       適用する際の信頼性は、非発がん及び発がんエンドポイントにおける、動  
16       物とヒトの標的臓器の一致や代謝の種の違いを踏まえたメカニズムに関す  
17       る情報を考慮することにより高められる。動物ではTCEへの吸入と経口暴  
18       露の両方で発がん性が認められており、用量に依存した反応性の増加傾向  
19       が認められている。

20       ヒトのTCEによる発がん性を評価する際に、最も適切とみなされている  
21       実験結果は、ラットの腎腫瘍(参照99)、マウスの肺腫瘍(参照43,81,82,98)  
22       及びラットの精巣腫瘍(参照81,82,98)の有意な増加である。マウスの肺  
23       腫瘍のヒトとの関連性については多少の疑問があるが、マウスでの腫瘍誘  
24       導メカニズムがTCEに暴露したヒトで認められないと断定することはで  
25       きない。さらに、TCEは*in vitro*及び*in vivo*の両試験において弱い遺伝  
26       毒性物質であると考えられている。

27       TCEの発がんリスク評価は、ラット及びヒトに観察された腎腫瘍に基づ  
28       いている。腎腫瘍はいくつかのレベルで妥当と判断されている。腫瘍は少  
29       数で認められたが、腫瘍の発生に関する所見には再現性があった。この腫  
30       瘍はラットでの自然発生が稀であるため、投与された動物でこれらの腫瘍  
31       が見られたということは、生物学的に有意であると考えられた。また、吸

1 入経路で TCE 暴露された SD ラットにおいても、この腫瘍が観察された(参  
2 照 81)。患者とラットの試験で認められた腫瘍部位の病理組織学的特徴に  
3 は類似点がある(参照 128)。TCE の活性化により生じると考えられる中間  
4 体から生成した代謝物は、ヒトと実験動物(参照 7,30)で同一である。雄  
5 ラットにおいて腎臓障害を引き起こす用量の腎腫瘍のわずかな増加は、ヒ  
6 トと無関係ではない。疫学的事実から、TCE がヒトの腎腫瘍を起こす可  
7 能性があるという結論が支持される。ヒトの TCE 暴露とヌクレオチド 454  
8 の形質転換(VHL 遺伝子変異)を関係づける新たな知見は、TCE 暴露に  
9 特有であり、TCE 暴露と腎腫瘍を関連づける遺伝子のユニークな特徴(フ  
10 インガープリント)として考えられている(参照 13,14)。

11 ラットにおいて認められた腎腫瘍のユニットリスクが、直線マルチステ  
12 ージモデルを用いて算出されている(参照 56)。直線マルチステージモデ  
13 ルの使用は、特に DCVC 及び DCVG などいくつかの代謝物に遺伝毒性の  
14 可能性によって支持される。もっとも、TCE の作用機序が混成しそうなこ  
15 と(変異原性と cytogenicity)やラットは腎毒性に対する感受性が高いこと  
16 から、非線形アプローチを主張することも可能である。ユニットリスクは  
17 腎腫瘍のデータに基づいて算出された(参照 98,99)。ラットの体重を 0.35  
18 kg、ヒトの体重を 60 kg とし、動物とヒトとの動態差の調整係数(0.35/60)  
19  $^{1/4}$  を最終的なユニットリスクの算出に適用した。

20 TCE への 103 週間の経口暴露後に認められたラット(ACI、Augusta、  
21 Marshall、Osborne-Mendel の 4 系統を用いた試験：参照 98,99)の腎臓  
22 の尿細管細胞腺腫と腺がんの総数に基づいて算出されたユニットリスク  
23 (参照 56)\*は、雄では  $7.80 \times 10^{-4} (\text{mg/kg 体重/日})^{-1}$ 、雌では  $4.63 \times 10^{-4}$   
24  $(\text{mg/kg 体重/日})^{-1}$  であった。一方、104 週間の吸入暴露(Maltoni et al.  
25 1986<sup>81</sup>)後にラットに認められた尿細管細胞腺がんのユニットリスク値は  
26 雄が  $1.16 \times 10^{-4} (\text{mg/m}^3)^{-1}$ 、雌が  $7.84 \times 10^{-5} (\text{mg/m}^3)^{-1}$  であった。これらの  
27 値の中から、雄ラットの経口暴露により認められた腎臓の尿細管細胞腺腫

\* 参照 56 においては、ヒトの体重 70kg として計算されている為、ユニットリスク値が、WHO 記載と異なる。NTP<sup>98,99</sup> の 103 週間の経口試験についてのユニットリスク値は、雄  $8.11 \times 10^{-4} (\text{mg/kg 体重/日})^{-1}$ 、雌  $5.82 \times 10^{-4} (\text{mg/kg 体重/日})^{-1}$ 、Maltoni<sup>81</sup> の 104 週間の吸入試験においては、雄  $1.2 \times 10^{-4} (\text{mg/kg 体重/日})^{-1}$ 、雌  $8.15 \times 10^{-5} (\text{mg/kg 体重/日})^{-1}$  と記載されている。

1 と腺がんの総数に基づいて算出された  $7.80 \times 10^{-4}$  (mg/kg 体重/日)<sup>-1</sup> が選択  
 2 された。これは最も高いユニットリスク値であることから、最も安全側の  
 3 値といえる。

4 発がんリスクの評価に関しては、 $10^{-5}$  過剰生涯発がんリスクの上方限界を  
 5 生じる飲料水中 TCE の健康に基づく値 (HBV) は次のように算出される：

$$7 \text{ HBV} = \frac{60 \text{ kg} \times 10^{-5}}{7.80 \times 10^{-4} \text{ (mg/kg 体重/日)}^{-1} \times 2 \text{ L/日}} \approx 0.4 \text{ mg/L (400 } \mu\text{g/L)}$$

- 8  
 9  
 10 • 60 kg : 成人の平均的体重  
 11 •  $10^{-5}$  : HBV の濃度で 70 年間 TCE を含む水を摂取した人口集団 100,000 人あたり 1 例の発  
 12 がん症例が追加される上限リスク  
 13 •  $7.80 \times 10^{-4}$  (mg/kg 体重/日)<sup>-1</sup> : 直線マルチステージモデルを使用して算出したユニット  
 14 リスク  
 15 • 2 L/日 : 成人の 1 日の飲水量

16  
 17 ユニットリスク値は、げっ歯類を用いた TCE 発がん性試験において認め  
 18 られた様々な腫瘍タイプ (肝臓、精巣、リンパ腫など) についても同様に  
 19 直線マルチステージモデル法を用いて算出された。これらのユニットリス  
 20 ク値は、HBV 値の推定に用いられ、ついで、この値を後に示す生殖発生  
 21 エンドポイント値と比較した。総体的に、安全側であると考えられる直線  
 22 マルチステージモデルを使用しても、発がん性に基づく HBV 値は、生殖発  
 23 生のエンドポイント値よりも高かった。

#### 24 非発がんリスク評価

25 非発がんリスク評価を行うため、発生毒性試験 (参照 25) を選択した。  
 26 その理由は、使用媒体 (飲料水) の適切性、影響濃度が低く、レビューし  
 27 たすべての動物試験における最低有害影響濃度との一致、エンドポイント  
 28 (心臓奇形) の重篤度、疫学的研究 (参照 9,46,79,84) における同様な影  
 29 響の証拠 (心臓異常など) の存在、さらに TCE の代謝物の研究において、  
 30 同様の奇形 (参照 36,37,66,67,111,112) が認められていることである。  
 31 Dawson ら (参照 25) による試験は方法に限界があるため、リスク評価に  
 32 使用する理想的なキー研究ではないと認識されている。しかし、飲料水暴  
 33

1 露による最も感受性が高いエンドポイント（例：生殖）を用いた最良の試  
2 験であると考えられたため、ガイドライン値導出に選ばれた。さらに、  
3 Dawsonら（参照25）によって報告された心臓の異常は、Johnsonら（参  
4 照68）によっても確認された。Johnsonら（参照68）の試験をリスク評  
5 価に用いることもできたが、Dawsonら（参照25）の実験の方がより明確  
6 な用量反応関係を示していたので、この試験がキー試験としてより適切で  
7 あると考えられた。最終的に、キー試験として生殖影響を調べた試験を選  
8 択したことは、TCEの発生影響の研究を促進し、予防原則を行使する（言  
9 い換えれば、原因と影響の関係が科学的に完全に立証されていない場合に  
10 おいても、生殖影響の可能性からの保護を与えるため）という認識で行わ  
11 れた。

12 キー試験ではLOAELしか確認されなかったため、NOAELを推定する  
13 ためにベンチマークドース（BMD）を用いたアプローチがなされた。この  
14 方法を非発がん影響のリスク評価に用いること（参照55,125）は、NOAEL  
15 またはLOAELと不確実係数を用いた方法に比べ多くの利点があることか  
16 ら、最近受け入れられている。

17 従って、Dawsonら（参照25）の試験の催奇形性データに基づき、最も  
18 鋭敏なエンドポイントが認められない用量あるいは比較的低発生率で起こ  
19 る用量を決めるために、BMD法が使用された（参照57）。用いられたのは  
20 発生毒性データであるが、個々の胎児と母動物のデータが利用できないた  
21 め、通常の生物検定手法が用いられた。一般に発生毒性データには、「一腹  
22 ごとの影響」のために割り増し二項変動（extra-binomial variation）が含  
23 まれている。データ不足のため、この分析においては二項変動は考慮でき  
24 なかった。キーとなる暴露シナリオは、ヒト集団が暴露される場合に最も  
25 近いと思われる「母動物が妊娠前と妊娠期間中の両方の期間に暴露されて  
26 いること」とされた。胎児の心臓異常発生率は0、1.5、1,100 mg/L（0、  
27 0.18、132 mg/kg 体重/日）群でそれぞれ7/238（2.9%）、23/257（8.2%）、  
28 40/346（9.2%）であった。

29 この用量群のデータから、胎児の心臓奇形における過剰リスク（1%、5%、  
30 10%増加）に相当するBMDとその95%信頼下限値（BMDL）がTHRESH

1 (参照 62;未入手のため、参照 55 から引用) というソフトウェアを用いて  
 2 算出された。<sup>2</sup> 非適合検定がモデルフィットに実施され、有意な P 値 (<  
 3 0.0001) が算定された。フィットしたモデルでの BMDL<sub>01</sub>、BMDL<sub>05</sub>、  
 4 BMDL<sub>10</sub> の値はそれぞれ 0.014、0.071、0.146 mg/kg 体重/日であった(参  
 5 照 57)。

6 BMDL<sub>10</sub> はデフォルト値として提案されており、他(参照 55)において  
 7 も使用されていることにより、採用された。この値は、次の理由で NOAEL  
 8 の不確実な推定値の域を出ない。

9 (1) データからは BMDL<sub>10</sub> の範囲間の用量-反応曲線の形は明らかではな  
 10 いこと

11 (2) 最高用量群がフィットせず除去されたため、2 用量のみを使用した  
 12 BMDL<sub>10</sub> の推定であること

13 (3) NOAEL を表す際にどの BMDL が最良であるかは不確かであること

14 しかし、Haag-Grondlund は、TCE の非発がんリスク評価に同じ方法を  
 15 適用し、すべての NOEL は、1%超過リスク相当の BMD よりも大きく、ま  
 16 た NOEL の 42%及び LOEL の 93%は 10%超過リスク相当の BMD よりも  
 17 大きいとしている(参照 55)。

18  
 19 トリクロロエチレン(TCE)のTDIは次の通り算出される：

$$20 \quad \text{TDI} = \frac{0.146 \text{ mg/kg 体重/日}}{100} = 0.00146 \text{ mg/kg 体重/日} (1.46 \mu\text{g/kg 体重/日})$$

21  
 22 [0.146 mg/kg 体重/日：BMDL<sub>10</sub>、100：不確実係数(種差 10×個人差 10)]

23  
 24  
 25 BMD 法により導出された TDI から、健康に基づく値(HBV)は次のよ  
 26 うに算出される：

$$27 \quad \text{HBV} = \frac{0.00146 \text{ mg/kg 体重/日} \times 60 \text{ kg} \times 0.5}{2 \text{ L/日}} \approx 0.02 \text{ mg/L} (20 \mu\text{g/L})$$

28  
 29  
 30 [0.00146 mg/kg 体重/日：TDI、成人の平均体重 60 kg、総摂取量のうちの飲料水  
 31 の寄与率 0.5(50%)、成人の1日の飲水量：2 L/日]

32  
 33 [参考]

34 TCE のガイドライン値導出のために、がん及びがん以外のエンドポイン

1 トが考慮された。生殖影響に基づく 0.02 mg/L 値が、発がん及び非発がん  
2 エンドポイント両者に対して保護を与えるため、健康に基づく値として選  
3 ばれた。TDI における飲料水の寄与率を従来の 20%ではなく 50%とした  
4 のは、医薬品や末端商品中の TCE の使用が中止され、それらによる暴露が  
5 減少したためである。毒性データベースにおける不確定要素が存在するた  
6 め、ガイドライン値は暫定値を維持している。

7 暴露データは、TCE の全暴露量は 4 つの暴露経路（飲料水の摂取、室内  
8 空気（ほとんどが飲料水からの蒸発物）の吸入、シャワーや入浴時の吸入  
9 及び経皮暴露、食物摂取）によると示唆している。食物経由以外の暴露は  
10 主に飲料水（5.0 Ieq/日 †）に由来している。汚染のない（1 µg/L 未満の濃  
11 度）飲料水の場合は、全暴露の 15%以下が飲料水に由来するのに対し、汚  
12 染（10 µg/L）を想定した場合、大人、子供とも TCE の全暴露の最高 65%  
13 が飲料水に由来していることに注意すべきである。これは家での換気率が  
14 低く、シャワーや入浴の頻度が高い国で特に重要である。このような国で  
15 は、暫定ガイドライン値から国の基準を設定する際に、この追加の暴露量  
16 を考慮すべきである。

17 暫定ガイドライン値 20 µg/L は、分析的にも技術的にも達成可能な値で  
18 ある。

#### 20 (4) 米国環境保護庁 (U.S. EPA)

21 Integrated Risk Information System (IRIS) (参照 124)

22 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  
23 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  
24 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  
25 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。

26 経口 RfD (参照 124)

27 評価なし

28  
29 発がん性分類 (参照 124)

---

† Ieq: ingestion equivalent

## 1 再検討中

## 3 【参考】

4 以下に ATSDR (参照 3) が記している EPA における評価の経緯を記す。

5 EPA (1987) は雌の Swiss マウスにおける肺腫瘍の発生率データを、他の試験か  
6 ら得たその他の腫瘍の発生率データと共に、発がん強度の推定値を導くために用い、  
7 TCE を B2 (ヒトに対して発がん性の蓋然性があるもの) に分類した。1988 年、  
8 EPA の科学諮問委員会は証拠の重みは C と B2 の連続線上にある(ヒトに対して発  
9 がん性の可能性 蓋然性がある) という意見を提示した。当局は証拠の重みの分類  
10 についての最新の見解を再表明しておらず、IRIS において「再検討中」の状態を通  
11 知することによってこれを反映させている(参照 3)。

## 13 (5) 我が国における水質基準の見直しの際の評価(参照 137)

14 トリクロロエチレンは、ヒトでの発がん性に関しては限られた情報しか  
15 ないが、実験動物での発がん性に関しては、十分な証拠があるとして、IARC  
16 では Group2A(ヒトでおそらく発がん性あり) に分類されている(参照 63)。

17 平成 4 年の専門委員会では、NCI(参照 93) のマウスの肝発がん性に基づ  
18 いて、マルチステージモデルを用いた発がんリスクから評価値: 0.03 mg/L  
19 を設定した。WHO (1996) では、基準値を 0.07 mg/L とした。

20 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。安全  
21 性の観点から現行の基準値: 0.03 mg/L を維持することが適切であると考え  
22 られる、とした。

## 24 3. 暴露状況

25 平成 16 年度水道統計による、トリクロロエチレンの水道統計の検出状況(表  
26 5) は、原水において、最高検出値は 100%超過(6/1,216 地点、検出値 0.031  
27 ~ mg/L)であった。一方、浄水においては、最高検出値は 70%超過 80%(0.024  
28 mg/L) 以下であった。

## 31 . 食品健康影響評価

## 32 【体内動態】

33 TCE は消化管粘膜を容易に通過し、肝臓で代謝される。肝臓に移行しない TCE

1 は脂肪に取り込まれる。TCE は主に二つの経路により代謝される。一つは CYP  
2 による酸化、もう一つは GSH による抱合である。ヒトにおける TCE の主要な  
3 代謝物はトリクロロエタノール、トリクロロエタノール グルクロニド(「ウロ  
4 クロラリン酸」)及び TCA であり、主に尿中に排泄される。

#### 6 【一般毒性、生殖・発生毒性】

7 ヒトへの影響は、急性、慢性毒性とも、眠気、疲労感、頭痛、錯乱などの中  
8 枢神経系への影響が主である。実験動物では、急性経口 LD<sub>50</sub> はラットで 4,920  
9 mg/kg 体重、マウスで 2,400 mg/kg 体重であった。短期毒性試験で得られた  
10 NOAEL はラットで 357mg/kg 体重/日、LOAEL はマウスで 71mg/kg 体重/日  
11 であった。長期毒性試験から得られた LOAEL は、ラットで 357 mg/kg 体重/  
12 日、マウスで 714 mg/kg 体重/日であった。生殖・発生毒性試験から得られた  
13 LOAEL はラットで 0.18 mg/kg 体重/日、NOAEL はマウスで 375 mg/kg 体重/  
14 日であった。

#### 16 【遺伝毒性及び発がん性】

17 遺伝毒性については、変異原性を有する安定剤などの影響などでしばしば矛  
18 盾した結果が得られているが、総合的に判断すると、突然変異誘発性の可能性  
19 を無視することはできない。

20 発がん性については、ヒトへの影響では、職業コホートで、TCE 暴露により、  
21 腎臓がん、肝臓がん、非ホジキンリンパ腫が認められたが、ほとんどの研究で  
22 TCE 暴露が喫煙や他の物質による暴露と区別されていないため、結果に交絡の  
23 可能性が考えられる。また、腎臓がんの発生の増加は、通常的环境暴露濃度レ  
24 ベルでは認められていないが、高濃度の長期の職業暴露を受けた産業労働者で  
25 は認められている。このことから、TCE 単独による発がんの可能性は否定でき  
26 ないと考えられる。また、実験動物による影響では、TCE の経口暴露により、  
27 ラットでは腎腫瘍(雌雄)、精巣の間細胞腫瘍(雄)を、マウスでは、肝腫瘍(雌  
28 雄)、悪性リンパ腫(雌)を引き起こしている。また、吸入暴露においても、ラ  
29 ットに腎腫瘍(雄)、精巣腫瘍(雄)、マウスに肺腫瘍(雌雄)、リンパ腫(雌)及び  
30 肝腫瘍(雌雄)の発生増加が認められている。以上のことから、TCE 単独によ

1 ~~る発がんの明確な証拠は限られているが、TCE 暴露によるヒトへの発がん性の~~  
2 ~~可能性は否定できない。~~

3

4 上記の論点を踏まえ、トリクロロエチレンは遺伝毒性発がん物質である可能性  
5 が高く、耐容一日摂取量は設定できないと判断した。

6 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  
7 無視し得るリスクレベルと判断している。

8 清涼飲料水のトリクロロエチレンの基準値を設定する際には、過剰発がんリ  
9 スク  $10^{-5}$  レベルである WHO 第 3 版一次追補における健康に基づく濃度 400  
10  $\mu\text{g/L}$  及び水道水の水質基準  $30 \mu\text{g/L}$ 、並びに BMD 法において設定された WHO  
11 第 3 版一次追補の健康に基づく濃度  $20 \mu\text{g/L}$  を勘案し、実現可能なレベルで  
12 きるだけ低く設定することが重要である。

表1 トリクロロエチレンの *in vitro* 遺伝毒性試験結果 (参照3等)

試験系	指標	代謝活性化		著者
		有	無	
<b>原核生物</b>				
<i>Salmonella typhimurium</i>	遺伝子突然変異	-	-	McGregor et al. 1989
安定化 TCE, 前保温		-	No data	
不安定 TCE, 蒸気		+	+	
安定化 TCE, 蒸気		No data	+	
TCE 安定剤, 前保温		No data	+	
<i>S. typhimurium</i> TA100	遺伝子突然変異 (復帰突然変異)	-	-	Waskell 1978
		(+)	-	Banden et al. 1979
<i>S. typhimurium</i> TA1535		+/-	+/-	Banden et al. 1979
		-	-	Shimada et al. 1985
<i>S. typhimurium</i> TA98		-	-	Waskell 1978
<i>Escherichia coli</i>	遺伝子突然変異 (前進/復帰突然変異)	+/-	No data	Greim et al. 1975
<b>真核生物</b>				
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7	遺伝子変換	-	-	Koch et al. 1988
	遺伝子突然変異	(+)	(+)	
<i>S. cerevisiae</i>	遺伝子突然変異 (復帰突然変異)	No data	-	Callen et al. 1980
		+	-	Bronzetti et al. 1980
<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	遺伝子突然変異 (正突然変異)	-	-	Rossi et al. 1983
<i>Aspergillus nidulans</i>	遺伝子突然変異	No data	+	Crebelli et al. 1985
<i>S. cerevisiae</i>	遺伝子組み換え (遺伝子変換)	No data	+	Callen et al. 1985
		+	-	Bronzetti et al. 1978
<i>S. cerevisiae</i>	遺伝子組み換え/遺伝子 変換	No data	+	Callen et al. 1980
<i>A. nidulans</i>	遺伝子組み換え (遺伝子交叉)	No data	(+)	Crebelli et al. 1985
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D61.M	有糸分裂異数体	+	+	Koch et al. 1988
<b>哺乳類細胞</b>				
ラット肝 核	DNA タンパク架橋形成	-	No data	Keller and Heck 1988 Koc
ラット肝細胞	DNA 損傷 (不定期 DNA 合成)	No data	-	Shimada et al. 1985
C3T3 マウス BALB 細胞	細胞形質転換	No data	(+)	Tu et al. 1985
ラット 胚細胞	細胞形質転換	No data	+	Price et al. 1978
シリアンハムスター胚細胞	細胞形質転換	No data	-	Amacher and Zelljadt 1983
ヒト リンパ球	DNA 損傷 (不定期 DNA 合成)	+/-	+/-	Perocco and Prodi 1981
ヒト WI-38	DNA 損傷 (不定期 DNA 合成)	(+)	(+)	Beliles et al. 1980
<b>宿主経由法:</b>				
マウス 宿主経由	<i>S. pombe</i>	遺伝子突然変異	-	Rossi et al. 1983
	<i>S. cerevisiae</i>		+	Bronzetti et al. 1978

1 - : 陰性、 + : 陽性、 +/- : 不確か ( + ) : 弱い陽性。

1

2

表2 トリクロロエチレンの *in vivo* 遺伝毒性試験結果 (参照3等)

試験系	指標	結果	著者
昆虫:			
キイロショウジョウバエ	染色体異常	-	Beliles et al.1980
哺乳類:			
ヒト(職業暴露)	染色体異常	+	Rasmussen et al.1988
マウス(スポットテスト)	遺伝子突然変異	(+)	Fahrig 1977
マウス	劣性致死突然変異	-	Slacik-Erben et al. 1980
マウス	小核形成	+ / -	Duprat and Gradiski 1980
		-	Allen et al.1994, Kligerman et al. 1994
マウス	染色体異常	-	Kligerman et al. 1994
	姉妹染色分体交換		
ラット	小核形成	+	Kligerman et al. 1994
	染色体異常	-	
	姉妹染色分体交換		
マウス	DNA たんぱく質架橋形成	-	Keller and Heck 1988
ヒト(職業暴露)	精子Y性染色体不分離	-	Rasmussen et al.1988
ラット	DNA 損傷(単鎖切断)	(+)	Nelson and Bull 1988
		-	Parchman and Magee 1982
ラット(alkaline unwinding)		+	Nelson and Bull 1988
マウス		+	Walles 1986
マウス(alkaline unwinding)		+	Nelson and Bull 1988
ラット		+	McLaren et al,1994
ラット/肝		-	Mirsalis et al. 1989
マウス/肝	不定期 DNA 合成	-	Mirsalis et al. 1989, Doolittle et al. 1987
ヒト(職業暴露)	姉妹染色分体交換	(+)	Gu et al.1981
ヒト(喫煙者、職業暴露)		+	Seiji et al 1990
ヒト(禁煙者、職業暴露)		-	
ヒト(喫煙者及び禁煙者、職業暴露)		-	Nagaya et al.1989a

3 - : 陰性、 + : 陽性、 (+): 弱い陽性 + / - : 不確か

4

5

6

表 3-1 WHO によるトリクロロエチレンの 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2版及び第3版) マウスの6週間の試験(参照 15a)における相対肝重量増加という軽微な影響		100	3000 10(種差) × 10(個体差) × 10(発がん性) × 3(試験期間が短いこと及びNOAELでなくLOAELを用いたこと)	23.8
(第3版一次追補) ラットの交配前～妊娠期間飲水投与試験(参照 25)における胎児の心臓異常発生	BMDL <sub>10</sub> :0.146		100 10(種差) × 10(個体差)	1.46

1

2

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)
WHO/DWG (第3版一次追補) ラットの経口投与(参照 98, 99)における雄の腎臓の尿細管細胞腺腫及び腺がん	$10^{-5}$	400	12.8 <sup>a</sup>
水道水 マウス(参照 93)における肝発がん	$10^{-5}$ <sup>b</sup>	30	1.2 <sup>c</sup>

3 <sup>a</sup> 成人体重 60kg、1日の飲水量を 2L と仮定し、ユニットリスク： $7.80 \times 10^{-4} / \text{mg}/\text{kg}$  体重/日から用量を算出。

4 <sup>b</sup> トリクロロエチレンについての水質基準の見直しの際の評価書には、 $10^{-5}$ との記載はないが、  
5 水質基準の概要における評価値の算出方法において、原則  $10^{-5}$ となるリスクレベルを設定し  
6 ているとの記載から、 $10^{-5}$ として計算。

7 <sup>c</sup> 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： $3.3 \times 10^{-7} / \mu\text{g}/\text{L}$  (当  
8 該物質を 1L あたり  $1\mu\text{g}$  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)、経口  
9 傾斜係数： $8.3 \times 10^{-3} / \text{mg}/\text{kg}$  体重/日及び用量を算出。

11

12

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	ラット F344 雄雌 10	週5日 13週間 経口投与 溶媒：コ ーンオイル	体重減少(雄2000)、肺の血 管炎(雄2000,雌1000)、腎 尿管上皮の軽～中度の巨 細胞化及び核肥大(雄 2000、雌1000)	雄1000(W) 雌500(W)  週7日換算: 雄714 雌357	雄2000 雌1000	
	マウス Swiss 雄4～15	週5日 6週間 経口投与 溶媒；コ ーンオイル	相対肝重量の増加(100-、 G6P 活性の有意な低下 (800-))		100(W) 週7日換算: 71	
	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄雌10	13週間 経口投与 溶媒：コ ーンオイル	体重増加量減少(雄750-) 、肝小葉中心性壊死(雌雄 6000)、多病巣性石灰化(雄 3000-)、尿管上皮の軽 ～中度の巨細胞化及び核肥 大(雌雄3000)	375(W)	雄750	
	マウス CD-1 雌雄7-18	4～6ヶ月 飲水投与 溶媒：1% Emulphor	血液凝固時間抑制(雄 2.5mg/L-)、体液性免疫抑制 (雌2.5)、細胞性免疫抑制 (雌0.1-)、骨髄幹細胞変 化(雌0.1-)	雌1.0mg/mL (=200mg/kg 体重/日: T)	雌2.5mg/mL (=400mg/kg 体重/日: T)	ATSDRでは、こ の試験におい ては、限界が あるとしてい る。
	マウス CD-1 雌雄140		飲水量減少(雄393-、雌 793)、体重増加量減少・腎 重量増加(雌雄660)、赤血 球数減少(雄660)、プロト ン時間短縮(雌)、肝肥大 (雄217,雌793)、尿タ ケト値の増加(雄393-、雌 793)	1.0mg/mL (=216.7mg/ kg 体重/日 相当：W)	2.5 mg/mL (=393mg/kg 体重/日相 当：W)	WHOでは、 の試験にお いて、雌の免 疫へ影響・雄 の肝肥大につ いては、 2.5mg/mLで認 められたとし ている。
				雄217(T) 雌437(T)	雄393(T) 雌793(T)	
長	ラット F344 雄雌50	週5日 103週間 強制経口 投与(コ ーンオイル溶解)	腎毒性〔尿管上皮細胞 の巨大細胞化〕(500-)	- (W)	500(W)  週7日換算: 357	
	マウス B6C3F <sub>1</sub> 雄 雌50	週5日 103週間 強制経口 投与(コ ーンオイル溶解)	腎毒性〔尿管上皮細胞 の巨大細胞化〕(1000)	- (W)	1000(W)  週7日換算: 714	
生	ラット F344	2世代混 餌投与(マ	F0, F1の左側精巣・精巣上 体重量の有意な減少	生殖毒性 0.60%(=300)		著者、WHO及び ATSDRでは、こ の重量変化

		イクカ <sup>o</sup> セル封入) F0の交配前7日からF2世代まで	(0.60%、病理組織学的変化は認められず)、体重減少(雌雄0.60%TCE)	mg/kg 体重/日相当:T)  - (W)		は、生殖毒性によるものではなく、一般毒性によるものと判断。
ラット SD 雌		交配前3か月間飲水投与				
		交配前2か月～妊娠期間飲水投与	胎児心臓異常増加(1.5ppm)		1.5ppm (=0.18mg/kg 体重/日相当:W, T)	
		妊娠期間(18-20日間)飲水投与	胎児心臓異常増加(1100ppm)	1.5ppm (=0.18mg/kg 体重/日相当:T)	1100ppm (=132mg/kg 体重/日相当:T)	
ラット SD 雌	妊娠6-15強制経口投与(大豆油)	胎児心臓異常の有意差なし(溶媒投与群で高頻度の発生:52%)	500			
ラット	妊娠期間(22日間)飲水投与	一腹あたり胎児心臓異常増加(250ppb-)	2.5ppb	250ppb		用量反応関係認められず。
マウス CD-1	2世代混餌投与(イクカ <sup>o</sup> セル封入) F0の交配前7日からF2世代まで	精子運動能低下(F0:41%, F1:18%低下)(652-750)交配、受胎能、繁殖能への影響なし	雄 375(T) 雌 750(T)	雄 750(T) # 652		

1 短：短期毒性試験 長：長期毒性試験 生：生殖・発生毒性試験

2 A：著者 W：WHO第3版 T：ATSDR 無印：WG

3

4

1

表5 水道水(原水・浄水)での検出状況(参照138)

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
				~ 0.003 (mg/L)	~ 0.006 (mg/L)	~ 0.009 (mg/L)	~ 0.012 (mg/L)	~ 0.015 (mg/L)	~ 0.018 (mg/L)	~ 0.021 (mg/L)	~ 0.024 (mg/L)	~ 0.027 (mg/L)	~ 0.030 (mg/L)	0.031 (mg/L) ~
H16	原水	全体	1,216	1,183	8	6	0	4	1	5	2	0	1	6
		表流水	385	385	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		ダム、湖沼水	125	125	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	511	485	4	4	0	4	1	5	2	0	1	5
		その他	195	188	4	2	0	0	0	0	0	0	0	1
	浄水	全体	2,269	2,254	6	1	4	1	1	0	2	0	0	0
		表流水	513	513	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		ダム湖沼	160	160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	1,112	1,099	5	1	4	1	0	0	2	0	0	0
		その他	484	482	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0

2

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
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 <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
CYP	シトクロム P 4 5 0
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	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
SCE	姉妹染色分体交換
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
Tcho	総コレステロール
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度到達時間
UDS	不定期 DNA 合成

1

2 &lt; 参照 &gt;

3 1 Anttila A et al: Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated  
4 hydrocarbons. Journal of Occupational and Environmental Medicine 1995; 37:  
5 797-806

6 3 ATSDR: Toxicological Profile for Trichloroethylene. U.S. Department of Health  
7 and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and  
8 Disease Registry 1997

9 4 Axelson O et al: Updated and expanded Swedish cohort study on  
10 trichloroethylene and cancer risk. Journal of Occupational Medicine 1994; 36:  
11 556-562

12 5 Barton HA, Clewell HJ, III: Evaluating non cancer effects of trichloroethylene:  
13 Dosimetry, mode of action, and risk assessment. Environmental Health  
14 Perspectives 2000; 108 (Suppl. 2): 323-334

15 6 Barton HA, Das S: Alternatives for a risk assessment on chronic noncancer effects  
16 from oral exposure to trichloroethylene. Regulatory Toxicology and Pharmacology  
17 1996; 24: 269-285

18 7 Birner G et al.: Nephrotoxic and genotoxic *N*-acetyl-*S*-dichlorovinyl-*L*- cysteine is  
19 a urinary metabolite after occupational 1,1,2-trichloroethylene exposure in  
20 humans: implications for risk of trichloroethylene exposure. Environmental  
21 Health Perspectives 1993; 99: 281-284

22 8 Bogen KT, Gold LS: Trichloroethylene cancer risk: simplified calculation of  
23 PBPK-based MCLs for cytotoxic end points. Regulatory Toxicology and  
24 Pharmacology 1997; 25: 26-42

25 9 Bove FL, Fulcomer MC, Klotz JB: Public drinking water contamination and birth  
26 outcomes. American Journal of Epidemiology 1995; 141: 850-862

27 10 Boyer AS, Finch WT, Runyan RB: Trichloroethylene inhibits development of  
28 embryonic heart valve precursors in vitro. Toxicological Sciences 2000; 53:  
29 109-117

30 11 Brandom WF et al.: Sister chromatid exchanges and chromosome aberration  
31 frequencies in plutonium workers. International Journal of Radiation Biology  
32 1990; 58:195-207

33 12 Brauch H et al.: Trichloroethylene exposure and specific somatic mutations in  
34 patients with renal cell carcinoma. Journal of the National Cancer Institute 1999;  
35 91:854-861

36 13 Bruning T et al.: Renal cell carcinomas in trichloroethylene (TRI) exposed persons  
37 are associated with somatic mutations in the Von Hippel-Lindau (VHL) tumour  
38 suppressor gene. Archives of Toxicology 1997a; 71: 332-335

39 14 Bruning T et al.: Influence of polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 for risk of  
40 renal cell cancer in workers with long-term high occupational exposure to  
41 trichloroethylene. Archives of Toxicology 1997a; 71: 596-599

42 15 Bruning T et al.: Renal cell cancer risk and occupational exposure to  
43 trichloroethylene: Results of a consecutive case-control study in Arnsberg,

- 1 Germany. American Journal of Industrial Medicine 2003; 43(3):274-285
- 2 15a Buben JA, O'Flaherty EJ: Delineation of the role of metabolism in the  
3 hepatotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene: a dose-effect study.  
4 Toxicology and applied pharmacology 1985; 78: 105-122
- 5 16 Bull RJ: Mode of action for liver tumor induction by trichloroethylene and its  
6 metabolites, trichloroacetate and dichloroacetate. Environmental Health  
7 Perspectives 2000; 108(Suppl. 2): 241-259
- 8 17 Butler TC: Metabolic transformation of trichloroethylene. J Pharmacol Exp Ther  
9 1949; 97:84-92
- 10 18 Cattley RC et al.: Do peroxisome proliferating compounds pose a  
11 hepatocarcinogenic hazard to humans? Regulatory Toxicology and Pharmacology  
12 1998; 27: 47-60
- 13 19 Chang LW, Daniel FB, DeAngelo AB: Analysis of DNA strand breaks induced in  
14 rodent liver in vivo, hepatocytes in primary culture, and a human cell line by  
15 chlorinated acetic acids and chlorinated acetaldehydes. Environmental and  
16 Molecular Mutagenesis 1992; 20: 277-288
- 17 20 Chia SE et al.: Semen parameters in workers exposed to trichloroethylene.  
18 Reproductive Toxicology 1996; 10:295-299
- 19 21 Cicmanec JL, Condie LW, Olson GR: 90-day toxicity study of dichloroacetate in  
20 dogs. Fundamental and Applied Toxicology 1991; 17: 376-389
- 21 22 Cole WJ, Mitchell RG, Salamonsen RF.: Isolation, characterization and  
22 quantitation of chloral hydrate as a transient metabolite of trichloroethylene in  
23 man using electron gas capture gas chromatography and mass fragmentography.  
24 J Pharm Pharmacol 1975; 27: 167-171
- 25 23 Cook JC et al.: Rodent Leydig cell tumorigenesis: a review of the physiology,  
26 pathology, mechanisms and relevance to humans. Critical Reviews in Toxicology  
27 1999; 29: 169-261
- 28 24 Crebelli R, Carere A: Genetic toxicology of 1,1,2-trichloroethylene. Mutation  
29 Research 1989; 221: 11-37
- 30 25 Dawson BV et al.: Cardiac teratogenesis of halogenated hydrocarbon-  
31 contaminated drinking water. Journal of the American College of Cardiology  
32 1993; 21:1466-1472
- 33 26 DeAngelo AB et al.: Species and strain sensitivity to the induction of peroxisome  
34 proliferation by chloroacetic acids. Toxicology and Applied Pharmacology 1989;  
35 101: 285-298
- 36 27 Dees C, Travis C: The mitogenic potential of trichloroethylene in B6C3F1 mice.  
37 Toxicology Letters 1993; 69: 129-137
- 38 28 DeFalque RJ: Pharmacology and toxicology of trichloroethylene. A critical review  
39 of world literature. Clinical Pharmacology and Therapeutics 1961; 2: 665-688
- 40 29 Dekant W, Metzler M, Henschler D: Novel metabolites of trichloroethylene  
41 through dechlorination reactions in rats, mice, and humans. Biochemical  
42 Pharmacology 1984; 33: 2021-2037

- 1 30 Dekant W, Metzler M, Henschler D: Identification of S-1,2-dichlorovinyl-  
2 N-acetylcysteine as a urinary metabolite of trichloroethylene: A possible  
3 explanation of its nephrocarcinogenicity in male rats. *Biochemical Pharmacology*  
4 1986; 3: 2455–2458
- 5 31 Dekant W, Schulz A, Metzler M, et al. : Absorption, elimination and metabolism  
6 of trichloroethylene: A quantitative comparison between rats and mice.  
7 *Xenobiotica* 1986b; 16:143-152
- 8 32 D'Souza RW, Bruckner JV, Feldman S: Oral and intravenous trichloroethylene  
9 pharmacokinetics in the rat. *J Toxicol Environ Health* 1985; 15:587-601
- 10 33 Dekant W, Metzler M, Henschler D: Identification of  
11 S-1,2-dichlorovinyl-N-acetylcysteine as a urinary metabolite of trichloroethylene:  
12 A possible explanation of its nephrocarcinogenicity in male rats. *Biochemical*  
13 *Pharmacology* 1986; 3: 2455–2458
- 14 34 Elcombe CR: Species differences in carcinogenicity and peroxisome proliferation  
15 due to trichloroethylene: a biochemical human hazard assessment. *Archives of*  
16 *Toxicology Supplement* 1985; 8: 6–17
- 17 35 Elcombe CP, Rose MS, Pratt IS: Biochemical, histological, and ultrastructural  
18 changes in rat and mouse liver following administration of trichloroethylene:  
19 Possible relevance to species differences in hepatocarcinogenicity. *Toxicology and*  
20 *Applied Pharmacology* 1985; 79: 365–376
- 21 36 Epstein DL et al.: Cardiopathic effects of dichloroacetate in the fetal Long-Evans  
22 rat. *Teratology* 1992; 46: 225–235
- 23 37 Epstein DL et al. : Cardiopathic effects of dichloroacetate in the Long-Evans rat  
24 fetus. *Teratology* 1993; 47: 529
- 25 38 Fahrig R, Madle S, Baumann H: Genetic toxicology of trichloroethylene (TCE).  
26 *Mutation Research* 1995; 340: 1–36
- 27 39 Fan AM: Trichloroethylene: water contamination and health risk assessment.  
28 *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* 1988; 101:55–92
- 29 40 Ferencz C, Loffredo CA, Correa-Villasenor A: Perspectives in pediatric cardiology.  
30 Vol. 5. Genetic and environmental risk factors of major cardiovascular  
31 malformation. The Baltimore–Washington infant study 1981–1989. New York, NY,  
32 Futura Publishing. 1997
- 33 41 Fisher JW et al.: Trichloroethylene, trichloroacetic acid, and dichloroacetic acid:  
34 Do they affect fetal rat heart development? *International Journal of Toxicology*  
35 2001; 20: 257–267
- 36 42 Forkert PG et al.: Identification of trichloroethylene and its metabolites in human  
37 seminal fluid of workers exposed to trichloroethylene. *Drug Metabolism and*  
38 *Disposition* 2003; 31(3): 306–311
- 39 43 Fukuda K, Takemoto K, Tsuruta H: Inhalation carcinogenicity of  
40 trichloroethylene in mice and rats. *Industrial Health* 1983; 21: 243–254
- 41 44 Garabrant DH et al.: Mortality of aircraft manufacturing workers in southern  
42 California. *American Journal of Industrial Medicine* 1988; 13: 686–693
- 43 45 Goepfert AR et al.: Metabolism and kinetics of trichloroethylene in relation to

- 1 toxicity and carcinogenicity. Relevance of the mercapturic acid pathway. Chemical  
2 Research in Toxicology 1995; 8: 3–21
- 3 46 Goldberg SJ et al.: An association of human congenital cardiac malformations  
4 and drinking water contaminants. Journal of the American College of Cardiology  
5 1990; 16: 155–164
- 6 47 Goldsworthy TL, Popp JA: Chlorinated hydrocarbon-induced peroxisomal enzyme  
7 activity in relation to species and organ carcinogenicity. Toxicology and Applied  
8 Pharmacology 1987; 86: 225–233
- 9 48 Goldsworthy TL et al.: Potential role of  $\alpha$ -2 $\mu$ -globulin, protein droplet  
10 accumulation, and cell replication in the renal carcinogenicity of rats exposed to  
11 trichloroethylene, perchloroethylene, and pentachloroethane. Toxicology and  
12 Applied Pharmacology 1988; 96: 367–379
- 13 49 Green T: Pulmonary toxicity and carcinogenicity of trichloroethylene: species  
14 differences and modes of action. Environmental Health Perspectives 2000;  
15 108(Suppl. 2): 261–264
- 16 50 Green T, Mainwaring GW, Foster JR: Trichloroethylene-induced mouse lung  
17 tumors: Studies of the mode of action and comparisons between species.  
18 Fundamental and Applied Toxicology 1997; 37: 125–130
- 19 51 Green T et al.: Formic acid excretion in rats exposed to trichloroethylene: a  
20 possible explanation for renal toxicity in long-term studies. Toxicology 1998; 127:  
21 39–47
- 22 52 Green T, Prout MS: Species differences in response to trichloroethylene. II.  
23 Biotransformation in rats and mice. Toxicol Appl Pharmacol 1985; 79:401-4 11
- 24 53 Gu ZW et al.: Effets du trichloroéthylène et de ses métabolites sur le taux  
25 d'échanges de chromatides-soeurs. Annales de Génétique 1981a; 24: 105–106
- 26 54 Gu ZW et al.: Induction d'échanges entre les chromatides soeurs (SCE) par le  
27 trichloréthylène et ses métabolites. Toxicological European Research 1981b;  
28 111(2): 63–67
- 29 55 Haag-Gronlund M, Fransson-Steen R, Victorin K: Application of the benchmark  
30 method to risk assessment of trichloroethylene. Regulatory Toxicology and  
31 Pharmacology 1995; 21: 261–269
- 32 56 Health Canada: Unit risks for TCE in drinking water. Ottawa, Ontario, Health  
33 Canada, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Biostatistics Unit,  
34 March. 2003a
- 35 57 Health Canada: Benchmark dose for TCE in drinking water. Ottawa, Ontario,  
36 Health Canada, Healthy Environments and Consumer Safety Branch,  
37 Biostatistics Unit, April. 2003b
- 38 57a Henschler DH et al.: Carcinogenicity study of trichloroethylene by long-term  
39 inhalation in three animal species. Archives of Toxicology 1980; 43: 237–248
- 40 58 Henschler D et al.: Increased incidence of renal cell tumors in a cohort of  
41 cardboard workers exposed to trichloroethylene. Archives of Toxicology 1995a; 69:  
42 291–299
- 43 59 Henschler D et al.: Increased incidence of renal cell tumors in a cohort of

- 1 cardboard workers exposed to trichloroethylene [responses to comments on  
2 Henschler et al., 1995a]. Archives of Toxicology 1995b; 70: 131–133
- 3 60 Holmberg PC, Nurminen M: Congenital defects of the central nervous system and  
4 occupational factors during pregnancy: a case-referent study. American Journal  
5 of Industrial Medicine 1980; 1: 167–176
- 6 61 Holmberg PC et al.: Oral clefts and organic solvent exposure during pregnancy.  
7 International Archives of Occupational and Environmental Health 1982; 50:  
8 371–376
- 9 62 Howe RB: THC: A computer program to compute a reference dose from continuous  
10 animal toxicity data using the benchmark dose method. Ruston, LA, ICF Kaiser  
11 Engineers, Inc. 1995
- 12 63 IARC: Trichloroethylene. In: *Dry cleaning, some chlorinated solvents, and other*  
13 *industrial chemicals*. Lyon, International Agency for Research on Cancer  
14 1995;75–158 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to  
15 Humans, Vol. 63).
- 16 64 IPCS: Trichloroethylene. Geneva, World Health Organization, International  
17 Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 50). 1985
- 18 65 JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) no.568.  
19 1,1,2-Trichloroethylene. WHO Food Additives Series 18, IPCS INCHEM 1983
- 20 66 Johnson PD, Dawson BV, Goldberg SJ: A review: trichloroethylene metabolites:  
21 potential cardiac teratogens. Environmental Health Perspectives 1998a; 106  
22 (Suppl. 4):995–999
- 23 67 Johnson PD, Dawson BV, Goldberg SJ: Cardiac teratogenicity of trichloroethylene  
24 metabolites. Journal of the American College of Cardiology 1998b; 32: 540–545
- 25 68 Johnson PD et al.: Threshold of trichloroethylene contamination in maternal  
26 drinking waters affecting fetal heart development in the rat. Environmental  
27 Health Perspectives 2003; 111(3): 289–292
- 28 69 Katz R et al.: Dichloroacetate, sodium: 3-month oral toxicity studies in rats and  
29 dogs. Toxicology and Applied Pharmacology 1981; 57: 273–287
- 30 70 Kerbey AL et al.: Regulation of pyruvate dehydrogenase in rat heart. Biochemical  
31 Journal 1976; 154: 327–348
- 32 75 Kleinfeld M, Tabershaw IR: Trichloroethylene toxicity — Report of five fatal cases.  
33 Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine 1954; 10: 141–143
- 34 76 Koizumi A, Kastl PE, Reitz RH, et al.: Fate of <sup>14</sup>C-trichloroethylene administered  
35 to rats in drinking water. DOW Chemical USA, Health and Environmental  
36 Sciences, Mammalian and Environmental Toxicology, Midland, Michigan. 1986
- 37 77 Konietzko H et al.: [Chromosome studies on trichloroethylene workers.] Archives  
38 of Toxicology 1978; 40: 201–206 (in German)
- 39 78 Kostrzewski P, Jakubowski M, Kolacinski Z.: Kinetics of trichloroethylene  
40 elimination from venous blood after acute inhalation poisoning. Clin Toxicol 1993;  
41 31: 353–363
- 42 79 Lagakos SW, Wessen BJ, Zelen M: An analysis of contaminated well water and

- 1 health effects in Woburn, Massachusetts. *Journal of the American Statistical*  
2 *Association* 1986a; 81: 583–596
- 3 79a Lash L, Fisher J, Lipscomb J, Parker J: Metabolism of Trichloroethylene  
4 *Environmental Health Perspectives* 2000; 108(Suppl. 2): 177-200
- 5 80 Lash L, Parker J, Scott C: Modes of action of trichloroethylene for kidney  
6 tumorigenesis. *Environmental Health Perspectives* 2000; 108(Suppl. 2): 225–240
- 7 81 Maltoni C, Lefemine G, Cotti G: Archives of research on industrial carcinogenesis.  
8 Vol. V. Experimental research on trichloroethylene carcinogenesis. Princeton, NJ,  
9 Princeton Scientific Publishing Co. 1986
- 10 82 Maltoni C et al.: Long-term carcinogenic bioassays on trichloroethylene  
11 administered by inhalation to Sprague-Dawley rats and Swiss and B6C3F1 mice.  
12 *Annals of the New York Academy of Sciences* 1988; 534: 316–351
- 13 83 McLaughlin JK, Blot WJ: A critical review of epidemiology studies of  
14 trichloroethylene and perchloroethylene and risk of renal-cell cancer. *Archives of*  
15 *Occupational and Environmental Health* 1997; 70: 222–231
- 16 84 MDPH: Final report of the Woburn Environmental and Birth Study. Vol. 1.  
17 Analysis of reproductive outcomes and environmental exposures in Woburn, MA.  
18 Boston, MA, Massachusetts Department of Public Health, Bureau of  
19 Environmental Health Assessment (draft for public comment). 1994
- 20 85 Melnick RL et al.: Application of microencapsulation for toxicology studies.  
21 *Fundamental and Applied Toxicology* 1987; 9: 432–442
- 22 86 Miller RE, Guengerich FP: Metabolism of trichloroethylene in isolated  
23 hepatocytes, microsomes, and reconstituted systems containing cytochrome P-450.  
24 *Cancer Res* 1983; 43: 1145-1 152
- 25 87 Moore MM, Harrington-Brock K: Mutagenicity of trichloroethylene and its  
26 metabolites: Implications for risk assessment of trichloroethylene. *Environmental*  
27 *Health Perspectives* 2000; 108 (Suppl. 2): 215–225
- 28 88 Müller G, Spassovski M, Henschler D: Metabolism of trichloroethylene in man. II.  
29 Pharmacokinetics of metabolites. *Arch Toxicol* 1974; 32: 283-295
- 30 89 Müller G, Spassovski M, Henschler D: Metabolism of trichloroethylene in man.  
31 III. Interaction of trichloroethylene and ethanol. *Archives of Toxicology* 1975; 33:  
32 173–189
- 33 90 Nagaya T, Ishikawa N, Hata H: Sister-chromatid exchanges in lymphocytes of  
34 workers exposed to trichloroethylene. *Mutation Research* 1989; 222: 279–282
- 35 91 Narotsky MG, Kavlock RJ: A multidisciplinary approach to toxicological screening.  
36 II. Developmental toxicity. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1995;  
37 45:145–171
- 38 92 Narotsky MG et al.: Nonadditive developmental toxicity in mixtures of  
39 trichloroethylene, di(2-ethylhexyl) phthalate, and heptachlor in a  $5 \times 5 \times 5$  design.  
40 *Fundamental and Applied Toxicology* 1995; 27: 203–216
- 41 93 NCI: Carcinogenesis bioassay of trichloroethylene. Bethesda, MD, US  
42 Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, National  
43 Institutes of Health, National Cancer Institute (NCI-CGTR-2, NIH 76-802). 1976

- 1 94 Nomiya K, Nomiya H: Metabolism of trichloroethylene in humans: Sex  
2 difference in urinary excretion of trichloroacetic acid and trichloroethanol. Int  
3 Arch Arbeitsmed 1971; 28: 37-48
- 4 95 NTP: NTP technical report on the carcinogenesis studies of trichloroethylene  
5 (without epichlorohydrin) (CAS No.79-01-6) in F344/N rats and B6C3F1 mice  
6 (gavage studies). Draft report. Research Triangle Park, NC, US Department of  
7 Health, Education and Welfare, Public Health Service, National Institutes of  
8 Health, National Toxicology Program (NIH Publication No. 83-1799). 1983
- 9 96 NTP: Trichloroethylene: reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when  
10 administered in the feed. Research Triangle Park, NC, US Department of Health,  
11 Education and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health,  
12 National Toxicology Program (NIH Publication No. 86-068). 1985
- 13 97 NTP: Trichloroethylene: reproduction and fertility assessment in F344 rats when  
14 administered in the feed. Final report. Research Triangle Park, NC, US  
15 Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, National  
16 Institutes of Health, National Toxicology Program (NIH Publication No. 86-085).  
17 1986
- 18 98 NTP: Toxicology and carcinogenesis studies of trichloroethylene (CAS No.  
19 79-01-6) in four strains of rats (ACI, August, Marshall, Osborne-Mendel) (gavage  
20 studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health, Education and  
21 Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology  
22 Program (NTP Technical Report Series No. 273; NIH Publication No. 88-2525).  
23 1988
- 24 99 NTP: Carcinogenesis studies of trichloroethylene (without epichlorohydrin) (CAS  
25 No. 79-01-6) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle  
26 Park, NC, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health  
27 Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTP  
28 Technical Report Series No. 243). 1990
- 29 100 Odum J, Foster JR, Green T: A mechanism for the development of Clara cell  
30 lesions in the mouse lung after exposure to trichloroethylene. Chemo-Biological  
31 Interactions 1992; 83: 135-153
- 32 101 OEHHA: Public health goal for trichloroethylene in drinking water. Sacramento,  
33 CA, California Environmental Protection Agency, Office of Environmental Health  
34 Hazard Assessment 1999; 102
- 35 102 Perbellini L, Olivato D, Zedde A, et al.: Acute trichloroethylene poisoning by  
36 ingestion: clinical and pharmacological aspects. Intensive Care Med 1991; 17:  
37 234-235
- 38 103 Pfaffenberger CD, Peoples AJ, Enos HF: Distribution of volatile halogenated  
39 organic compounds between rat blood serum and adipose tissue. Int J Environ  
40 Anal Chem 1980; 8: 55-65
- 41 104 Prout MS, Provan WM, Green T: Species differences in response to  
42 trichloroethylene. I. Pharmacokinetics in rats and mice. Toxicol Appl Pharmacol  
43 1985; 79: 389-400
- 44 105 Rasmussen K et al.: A genotoxic study of metal workers exposed to  
45 trichloroethylene. Sperm parameters and chromosome aberrations in lymphocytes.  
46 International Archives of Occupational and Environmental Health 1988; 60:  
47 419-423

- 1 106 Raunio H et al.: Diagnosis of polymorphism in carcinogen-activating and  
2 inactivating enzymes and cancer susceptibility — a review. *Gene* 1995; 159:  
3 113–121
- 4 107 Sanders VM et al.: Humoral and cell-mediated immune status in mice exposed to  
5 trichloroethylene in the drinking water. *Toxicology and Applied Pharmacology*  
6 1982; 62: 358–368
- 7 108 Seiji K et al. Sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of workers  
8 exposed to benzene, trichloroethylene, or tetrachloroethylene, with reference to  
9 smoking habits. *International Archives of Occupational and Environmental*  
10 *Health* 1990; 62: 171–176
- 11 109 Siegel J et al.: Effects on experimental animals of acute repeated and continuous  
12 inhalation exposures to dichloroacetylene mixtures. *Toxicology and Applied*  
13 *Pharmacology* 1971; 18: 168–174
- 14 110 Skender LJ, Karacic V, Prpic-Majic D: A comparative study of human levels of  
15 trichloroethylene and tetrachloroethylene after occupational exposure. *Arch*  
16 *Environ Health* 1991; 46:174-178
- 17 111 Smith MK et al.: Teratogenic activity of trichloroethylene in the rat. *Teratology*  
18 1989; 40: 445–451
- 19 112 Smith MK, Randall JL, Read EJ: Developmental toxicity of dichloroacetate in the  
20 rat. *Teratology* 1992; 46: 217–223
- 21 113 Smyth HF et al.: Range-finding toxicity data. VII. American Industrial Hygiene  
22 Association Journal 1969; 30:470–476
- 23 114 Soucek B, Vlachova D: Excretion of trichloroethylene metabolites in human urine.  
24 *Br J Ind Med* 1960; 17: 6064
- 25 115 Spirtas R et al.: Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft  
26 maintenance facility. I. Epidemiological results. *British Journal of Industrial*  
27 *Medicine* 1991; 48: 515–530
- 28 116 Stacpoole PW, Moore GW, Kornhauser DM: Toxicity of chronic dichloroacetate.  
29 *New England Journal of Medicine* 1979; 300: 372
- 30 117 Stewart PA, Lee JS, Marano DE: Retrospective cohort mortality study of workers  
31 at an aircraft maintenance facility: II. Exposures and their assessment. *British*  
32 *Journal of Industrial Medicine* 1991; 48: 531–537
- 33 118 Stott WT, Quast JF, Watanabe PG: The pharmacokinetics and macromolecular  
34 interactions of trichloroethylene in mice and rats. *Toxicology and Applied*  
35 *Pharmacology* 1982; 62: 137–151
- 36 119 Styles JA, Wyatt I, Coutts C: Trichloroacetic acid: studies on uptake and effects  
37 on hepatic DNA and liver growth in mouse. *Carcinogenesis* 1991; 12: 1715–1719
- 38 120 Tao L et al.: Hypomethylation and overexpression of c-jun and c-myc  
39 protooncogenes and increased DNA methyltransferase activity in dichloroacetic  
40 and trichloroacetic acid-promoted mouse liver tumors. *Cancer Letters* 2000a; 158:  
41 185–193
- 42 121 Tao L et al.: Effect of trichloroethylene and its metabolites, dichloroacetic acid  
43 and trichloroacetic acid, on the methylation and expression of c-jun and c-myc

- 1 protooncogenes in mouse liver: Prevention by methionine. *Toxicological Sciences*  
2 2000b; 54: 399–407
- 3 122 Tucker AN et al.: Toxicology of trichloroethylene in the mouse. *Toxicology and*  
4 *Applied Pharmacology* 1982; 62: 351–357
- 5 123 Ulander A, Selden A, Ahlborg G: Assessment of intermittent trichloroethylene  
6 exposure in vapor degreasing. *Am Ind Hyg Assoc J* 1992; 53: 742-743
- 7 124 U.S. EPA 1989/1992. (Environmental Protection Agency) Integrated Risk  
8 Information System (IRIS). Washington, DC. Available online at  
9 <http://www.epa.gov/iris/>
- 10 125 US EPA: The use of the benchmark dose approach in health risk assessment.  
11 Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum  
12 (EPA/630/R-94/007). 1995
- 13 126 US EPA: Trichloroethylene health risk assessment: synthesis and  
14 characterization. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of  
15 Research and Development, August (external review draft; EPA/600/P-01/002A).  
16 2001
- 17 127 Vaidya VS et al.: Renal injury and repair following S-1,2-dichlorovinyl-L- cysteine  
18 administration to mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2003; 188(2):  
19 110–121
- 20 128 Vamvakas S, Dekant W, Henschler D: Nephrocarcinogenicity of haloalkenes and  
21 alkynes. In: Anders MW et al., eds. *Renal disposition and nephrotoxicity of*  
22 *xenobiotics*. San Diego, CA, Academic Press 1993; 323–342
- 23 129 Vamvakas S et al.: Renal cell cancer correlated with occupational exposure to  
24 trichloroethene. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 1998; 124:  
25 374–382
- 26 130 Wartenberg D, Reyner D, Scott CS: Trichloroethylene and cancer. *Epidemiologic*  
27 *evidence*. *Environmental Health Perspectives* 2000; 108 (Suppl. 2): 161–176
- 28 130a WHO: Air Quality Guidelines for Europe. Secound edition, Chapter 3 Summary  
29 of the guidelines. 2000
- 30 131 WHO: Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2004.
- 31 132 WHO: Trichloroethene in Drinking-water. Background document for development  
32 of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. 2005
- 33 133 Wilson PD et al.: Attributable fraction for cardiac malformations. *American*  
34 *Journal of Epidemiology* 1998; 148: 414–423
- 35 134 Withey JR, Collins BT, Collins PG: Effect of vehicle on the pharmacokinetics and  
36 uptake of four halogenated hydrocarbons from the gastrointestinal tract of the rat.  
37 *J Appl Toxicol* 1983; 3: 249-253
- 38 135 Yount EA et al.: Comparison of the metabolic and toxic effects of 2-  
39 chloropropionate and dichloroacetate. *Journal of Pharmacology and Experimental*  
40 *Therapeutics* 1982; 222: 501–508
- 41 136 Zenick H et al.: Effects of trichloroethylene exposure on male reproductive  
42 function in rats. *Toxicology* 1984; 31: 237–250

- 1 137 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、
- 2 生活環境水道部会、水質管理専門委員会，2003