

清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価 番号 13 1,1-ジクロロエチレン (案)

1. 当該化学物質の概要

厚生労働省 2003.水質基準の見直しにおける検討概要を²⁷基にその概要を整理した。

1. 物質特定情報²⁷

名 称 : 1,1-ジクロロエチレン、塩化ビニリデン

CAS No. : 75-35-4

分子式 : $C_2H_2Cl_2$

分子量 : 97

2. 物理化学的性状²⁷

物理的性状 : 特徴的な臭気のある、揮発性、無色の液体*

融 点 (): - 122.5

沸 点 (): 31.6

密度 (g/cm^3 (20)): 1.21

水溶解度 (mg/L (25)): 2500

水オクタノール分配係数 ($\log Pow$): 1.66

蒸気圧 (kPa (25)): 78.8

3. 主たる用途

ポリビニリデン共重合体の製造及び化学中間体として使用される揮発性の合成有機化合物である²⁷。

フィルム、ラテックス、繊維用塩化ビニルデン樹脂の高分子合成における単量体として塩化ビニル、アクリロニトリル、アクリル酸エステルなどの共重合に用いられる[†]。

* 参照 ; 国際化学物質安全性カード (ICSC 番号 0083) 。

† 化学物質の環境リスク評価第 1 巻 (H14.3、環境省保健部環境リスク評価室)

4 . 現行規制等²⁷

1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L): 0.02

環境基準値 (mg/L): 0.02

その他基準: 給水装置の構造及び材質の基準 0.002mg/L
労働安全衛生法 なし

2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/L): 0.03 (第3版)

EU (mg/L): なし

USEPA (mg/L): 0.007 (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-ジクロロエチレン(1,1-DCE)は吸入および経口暴露後に急速に吸収される。分子量が相対的に低く、疎水性であるため、皮膚からの吸収も考えられるが、皮膚吸収に関するデータは発表されていない。1,1-DCE は肺胞膜を通過して容易に運ばれる。ラットでは吸入空气中の濃度が 600 mg/m³ 以下の場合、約 45 分で血中において平衡、あるいはほぼ定常状態に達する (CICAD 2003¹)。

1,1-DCE の濃度を 100mg/kg 体重として、経口投与した場合の血中濃度のピークは、投与後 4~6 分後である。1,1-DCE の経口投与では、ほとんど体内吸収され、また胃腸管より吸収される (Putcha et al. 1986¹⁸)。

(2) 分布

放射標識した 1,1-DCE (125mg/kg) を雄のラットに経口投与した 6 時間後の各臓器の濃度は、肝臓 腎臓 肺の順(12 時間以降は腎臓、肝臓、肺の順)であり、また各臓器(脳、心臓、筋肉、胃、血液、腸、脾臓)においても 6 時間以内に最高分布量を示している。また、共有結合については、腎臓 肺 肝臓の順で濃度が高くなっている(蛋白質含有率に基づく)(Okine et al.1985^{15a})。

(3) 代謝

ラットの肝臓ミクロソームのインキュベーションで形成される 1,1-DCE の主代謝産物は、DCE-エポキシド、2,2-ジクロロアセトアルデヒド、2-クロロアセチルクロリドである (Liebler et al. 1985⁸, 1988⁹)。これらの代謝物は、CYP2E1 による 1,1-DCE の酸化で生じる (CICAD 2003¹)。また、これらの代謝物は、マウスのミクロソームのインキュベーションでも認められている (Dowsley et al. 1999³)。主要な代謝物である DCE - エポキシドと 2-クロロアセチルクロリドは、グルタチオン (GSH)、水、組織中の高分子と反応する。ヒト肝臓や肺由来のミクロソームでは、同じ初期生成物が形成されたが、1,1-DCE の代謝がヒトと同じかどうか分からない (CICAD 2003¹)。

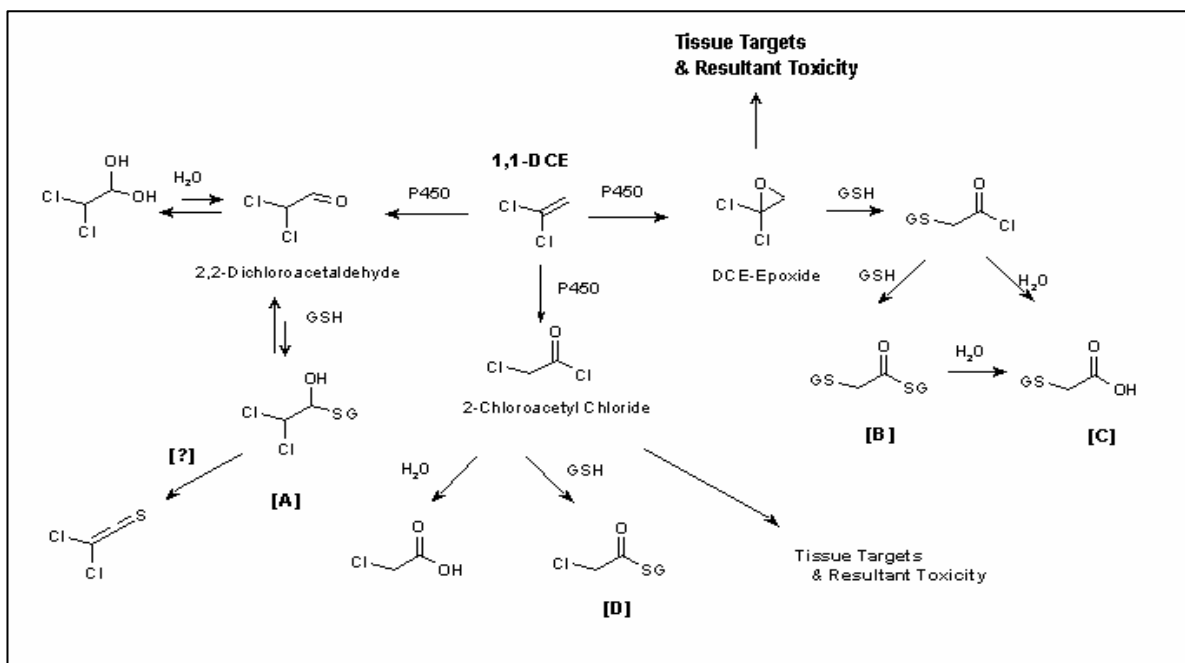


図 1. 1,1-ジクロロエチレンの代謝経路 (Forkert 1999a⁵, CICAD 2003¹)

(4) 排泄

マウスはラットより 1,1-DCE の代謝量が多い。1,1-DCE (50 mg/kg 体重、溶媒：コーンオイル) を経口強制投与すると、マウスでは投与量の 6% が、ラットでは 28% が肺を通じて未変化体として排泄される。また、1,1-DCE (40 mg/m³) を 6 時間単回吸入暴露すると、マウスでは吸収量の 0.65% が、ラットでは 1.63% が肺から未変化体として排泄される (CICAD 2003¹)。

1,1-DCE 未変化体の主要な排泄経路は肺である。しかし、1,1-DCE の大部分は非揮発性の化合物および共有結合した誘導体に急速に代謝される (McKenna et al. 1978a¹¹, b¹²)。

2. ヒトへの影響

塩化ビニルが関係しない工程で 1,1-DCE に職業暴露した作業員 138 名の健康記録を調査している。この研究の対象者は、実験的あるいは予備的プラントの重合作業者、モノマー生産工程におけるタンク車への積み込み作業員、モノフィラメント繊維の製造工場労働者であった。全般的に、暴露コホートと対照者の間に血液検査、臨床化学検査、あるいは死亡の有意差はなかった (Ott et al. 1976¹⁶)。

この試験は、現在存在する唯一のヒトにおける疫学的研究であるが、被験者の数が不十分であり、限られた数のエンドポイントしか検討されていない限定的な試験であるため、1,1-DCE の発がんあるいは非発がん影響を評価するには不十分である (CICAD 2003¹)。

3. 実験動物等への影響

(1) 急性毒性試験

マウスはラットより 1,1-DCE の急性毒性に対する感受性が高い (CICAD 2003¹)。

EPA における 1,1-DCE の経口投与による LD₅₀ について、表 1 に示す。

表 1 1,1-DCE の経口投与による LD₅₀ (EPA 2002b²³)

種	投与量 (mg/kg)	参考文献
ラット 雄	1,550	Jenkins et al 1972
ラット 雄	1,800	Ponomarkov & Tomatis 1980
ラット 雌	1,500	Ponomarkov & Tomatis 1980
マウス 雄	217	Jones & Hathway 1978b
マウス 雌	194	Jones & Hathway 1978b

経口投与、吸入暴露後の急性毒性の標的臓器は、肝臓、腎臓、肺のクララ細胞である。肝臓における作用には、血清中の肝臓酵素値の上昇、毛細胆管破裂、細胞質空胞変性、出血性壊死などの重度の病理組織学的損傷、1,1-DCE の共有結合の増加、ならびに GSH の減少などがある (EPA 2002b²³)。

(2) 短期毒性試験

1) ラット (14日間 強制経口投与)

F344 ラット (雌雄各群 5 匹、9 週齢) における 1,1-DCE (0、10、50、100、500、1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル) の 14 日間強制経口投与試験を行った。死亡数はそれぞれ

0/10、0/10、0/10、0/10、3/10、7/10 であった。500 mg/kg 体重/日以上以上の群で平均体重が有意に減少し、また 500 mg/kg 体重/日以上以上の群で死亡した全てのラットの肝臓に出血性壊死が認められた (NTP 1982¹⁵)。

2) ラット (13 週間 強制経口投与)

F344 ラット (雌雄 各群 10 匹、9 週齢) における 1,1-DCE (0、5、15、40、100、250 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル) の 13 週間 (週 5 日) 強制経口投与試験を行った。死亡数は、250 mg/kg 体重/日群の雌 3/10 (第 1 週) であった。死亡した雌 3 匹の肝臓に重度の小葉中心性壊死が認められ、残りの動物には、ごく軽度ないし中等度の肝細胞肥大が認められた。平均体重は、250 mg/kg 体重/日群の雄で、対照群と比べて 13%減少したが、他の群では、変化が認められなかった。100 mg/kg 体重/日群では、ごく軽度ないし軽度の肝細胞肥大が雄 6/10、雌 3/10 に認められた。また、40 mg/kg 体重/日以下の群では、生物学的に有意な変化は認められなかった (NTP 1982¹⁵)。

3) マウス (14 日間 強制経口投与)

B6C3F₁ マウス (雌雄 各群 5 匹、9 週齢) における 1,1-DCE (0、5、10、50、100、500 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル) の 14 日間強制経口投与試験を行った。死亡数はそれぞれ 0/10、0/10、0/10、0/10、0/10、10/10 であった。500 mg/kg 体重/日群の全てのマウスの肝臓に出血性壊死が認められた (NTP 1982¹⁵)。

4) マウス (13 週間 強制経口投与)

B6C3F₁ マウス (雌雄 各群 10 匹、9 週齢) における 1,1-DCE (0、5、15、40、100、250 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル) の 13 週間 (週 5 日) 強制経口投与試験を行った。各群の死亡数は、雄で 0/10、0/10、0/10、1/10、2/10、10/10、雌で 0/10、1/10、1/10、0/10、3/10、9/10 であった。250 mg/kg 体重/日群では、雄 5/10、雌 5/10 に、100 mg/kg 体重/日群では、雄 2/10、雌 2/10 に肝臓の小葉中心性壊死が認められた。100 mg/kg 体重/日群では、対照群と比較して、雄では平均体重が減少したが (14%)、雌では減少しなかった。40 mg/kg 体重/日以下の群では、生物学的に有意な平均体重の変化および肝臓の変化は認められなかった (NTP 1982¹⁵)。

5) イヌ (97日間 強制経口投与)

ビーグル犬 (各群4匹、8か月齢) における 1,1-DCE (0、6.25、12.5、25 mg/kg 体重/日、溶媒: ピーナッツオイル) の 97 日間強制経口投与試験を行った。群間に外観および挙動、死亡、体重、摂餌量、血液検査、尿検査、臨床化学検査値、臓器重量、臓器重量/体重比の有意差はなく、また、組織に暴露と関連する肉眼的または病理組織学的変化は認められなかった。この試験の NOEL は 25 mg/kg 体重/日 (試験した最大暴露量) であった (Quast et al. 1983¹⁹)。

(3) 長期毒性試験

1) ラット (2年間 飲水投与)

Sprague-Dawley ラット (雌雄各 48 匹、対照群: 雌雄各 80 匹、各 6~7 週齢) における 1,1-DCE (0、50、100、200 ppm、時間荷重平均用量は、雄: 7、10、20 mg/kg 体重/日、雌: 9、14、30 mg/kg 体重/日) の 2 年間の飲水投与試験を行った。群間に外観および挙動、死亡、体重、摂餌量、飲水量、血液検査値、尿検査値、臨床化学検査値、臓器重量、あるいは臓器重量/体重比の有意差はなかった (Quast et al. 1983¹⁹)。

CICAD 及び EPA は以下のように、Quast らのデータを詳細に検討している。

投与に関連した唯一の影響は、ごく軽度の肝小葉中心性の肝細胞の脂肪変性および肝細胞腫脹であった。試験終了時の雄には、ごく軽度の肝細胞脂肪変性の発生率の増加 (対照群 14/80、50 ppm 群 5/48、100 ppm 群 13/48、200 ppm 群 19/47) ならびに、ごく軽度の肝細胞腫脹の発生率増加 (対照群 0/80、50 ppm 群 1/48、100 ppm 群 2/48、200 ppm 群 3/47) が認められ、これらの変化は 200 ppm 群でのみ統計的に有意であった ($P < 0.05$)。一方、試験終了時の雌では、ごく軽度の肝細胞脂肪変性の発生率の増加 (対照群 10/80、50 ppm 群 12/48、100 ppm 群 14/48、200 ppm 群 22/48) が認められ、100 および 200 ppm 群に関して統計的に有意であった ($p < 0.05$)。また、ごく軽度の肝細胞腫脹の発生率の増加 (対照群 3/80、50 ppm 群 7/48、100 ppm 群 11/48、200 ppm 群 20/48) が認められ、全群で統計的に有意であった ($p < 0.05$)。各群で肝細胞壊死は認められなかった (CICAD 2003¹、EPA 2002b²³)。

なお、肝臓重量の変化、肝臓損傷の診断基準となる臨床化学検査値の変化、あるいはその他の肝臓機能異常の徴候はなかった。Quast らは、ごく軽度の肝細胞脂肪変性および肝細胞腫脹が認められたが、ごく小さい変化であるため、臓器重量の変化もしくは臨床化学変化を起こす結果ではないとしている。(CICAD 2003¹、Quast et al. 1983¹⁹、EPA 2002b²³)。

(4) 生殖・発生毒性試験

1) ラット(3世代 飲水投与)

Sprague-Dawley ラット(対照群:雄15匹、雌30匹、投与群:雄10匹、雌20匹、各6~7週齢)に、1,1-DCE(0、50、100、200 ppm)を親動物 f_0 に交配前100日間、及び3世代(f_{1a} , f_{1b} , f_2 , f_{3a} , f_{3b} , f_{3c})に飲水投与し調査を行った。この3世代では、どの用量でも繁殖指標、平均同腹児数、児動物の平均体重、あるいは児の生存率における生物学的に有意な変化はなかった。1,1-DCEを飲水投与した母動物から生まれた f_2 および f_{3a} 同腹児では、新生児生存率が対照群より低かった(f_2 ; 93%、81%、77%、82%、 f_{3a} ; 73%、45%、38%、28%)。しかし、 f_2 の生存率は、試験施設におけるその系統の対照における値($83 \pm 8\%$)の範囲内であった。そのため、Nitschkeらは、 f_2 における生存率の低下を、1,1-DCEに暴露した母動物における出産同腹児数の増加によるものとした。 f_{3a} 児に認められた見かけの影響は、その後と同じ親動物の交配による f_{3b} (70%、70%、81%、77%)または f_{3c} (94%、85%、94%、77%)の児では再現しなかったため、 f_{3a} 児における生存率の低下を偶発的なものとみなした。 f_1 世代の100および200 ppm群、 f_2 世代の全群の親動物にごく軽度の肝細胞脂肪変性、ならびに特徴的な肝小葉パターンが認められた。結論として、ラットの肝臓に軽度の用量と関連した変化を引き起こす濃度で1,1-DCEを飲水投与した結果、6セット(f_{1a} , f_{1b} , f_2 , f_{3a} , f_{3b} , f_{3c})の同腹児を産出した3世代にわたるラットの生殖能力に影響は生じなかった(Nitschke et al. 1983¹⁴)。

また、同じ濃度で1,1-DCEを含む飲料水を用いた Quast ら(1983¹⁹)の慢性毒性試験があり、本試験は、Quast らの試験と対をなす試験であることから、投与量からの雌の時間荷重平均用量は9、14、30 mg/kg 体重/日と同等であり、この試験の生殖および発生毒性のNOAEL200 ppm(試験した最高暴露濃度)は、30 mg/kg 体重/日相当である(CICAD 2003¹)。

2) ラット(飲水投与、妊娠期間)

Sprague-Dawley ラット(雌、対照群:27匹、投与群:26匹、体重250g)における1,1-DCE(0、200 ppm=40 mg/kg 体重/日相当)の飲水投与試験を行った。妊娠6~15日間に投与した結果、胎児検査により、催奇形性は認められず、母動物にも児動物にも毒性症状は認められなかった。この試験(単一用量)の発生毒性のNOELは40 mg/kg 体重/日である(Murray et al. 1979¹³)。

3) ラット (飲水投与、交配前～妊娠期間)

Sprague-Dawley ラット (雌、体重 250 g) における 1,1-DCE (0、0.15、110 mg/L) の飲水投与試験を行い、胎児の心臓に変化を誘発するかを評価した。1,1-DCE を 0.15 mg/L の濃度で、交配前 82 日間、交配前 56 日間および妊娠中 20 日間に投与し、110 mg/L の濃度では、交配前 61 日間、交配前 48 日間および妊娠中 20 日間に投与し、妊娠 22 日後に母動物の子宮を摘出し、検査した。母動物の体重増、あるいは平均吸収数、あるいは平均着床痕数に対する影響はなかった。交配前にのみ 1,1-DCE に暴露した母動物では、心臓の異常が認められた胎児の割合は上昇しなかった (7/232 (3%)、2/108 (1.9%)、5/133 (3.6%)。しかし、交配前および妊娠中の両方に暴露した母動物では、心臓の異常が認められた胎児の割合が統計的に有意に上昇した ($P < 0.01$)。心臓の異常の発生率は、対照群で 7/232 (3%)、0.15 mg/L 群で 14/121 (11.6%)、110 mg/L 群で 24/184 (13%) であった (Dawson et al. 1993²)。

この Dawson らの試験から、各群の暴露情報の誤植を直し、影響が生じた腹 (親動物) の数、ならびに一腹あたりの影響が生じた胎児数を示す追加情報が提供された。交配前および妊娠中の母動物の暴露量は、対照群、0.15 mg/L 群、110 mg/L 群でそれぞれ 0、0.02、18 mg/kg 体重/日であった。影響が生じた腹 (親動物) の数は、それぞれ 5/21 (24%)、8/11 (73%)、13/17 (76%) であった。影響が生じた腹のみを考慮した場合の一腹あたりの影響が生じた平均胎児数は、それぞれ 1.40 (一腹の 13%)、1.75 (一腹の 16%)、1.85 (一腹の 17%) であった。全ての親動物の胎児を考慮した場合、一腹あたりの影響が生じた平均胎児数は、それぞれ 0.33 (一腹の 3%)、1.27 (一腹の 12%)、1.41 (一腹の 13%) であった (CICAD 2003¹)。

Dawson らの行った心臓の発生における異常の評価は、標準的な発生毒性試験プロトコールの内容を超えていた。他の試験あるいは試験施設からは、そのような異常の背景発生率あるいは機能的意義に関する情報は得られていない。対照群の胎児における異常の発生率 (全胎児の 3%、全腹 (親動物) の 24%、一腹あたりの影響が生じた胎児数 1.40) から、背景発生率が高いことが示唆されている。盲検化を行なったと報告しているため、データには観察者の偏りの影響はないと思われる (CICAD 2003¹)。

(5) 遺伝毒性試験

1,1-DCE の遺伝毒性試験結果を表 2、3 に示す (CICAD 2003¹)。

1) 細菌等を用いた *in vitro* 試験

1,1-DCE は、代謝活性化系の存在下でサルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) および大腸菌 (*Escherichia coli*) に突然変異を誘発した。また、代謝活性化なしの条件下でサルモネラ菌 TA100 に対して弱い突然変異誘発性を示した。酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) では、復帰突然変異および有糸分裂性遺伝子変換を誘発し、代謝活性化の存在および非存在下で異数体を誘発した。マウスの宿主経路試験においては復帰突然変異および有糸分裂性遺伝子変換を誘発した (CICAD 2003¹)。

2) ほ乳類細胞を用いた *in vitro* 試験

in vitro 試験では、マウスリンパ腫細胞で遺伝子突然変異が増加したが、チャイニーズハムスター-CHL 細胞では代謝活性化の有無にかかわらず増加しなかった。代謝活性化系の存在下でチャイニーズハムスター-CHL 細胞において姉妹染色分体交換を誘発したが、代謝活性化系非存在下では誘発しなかった (CICAD 2003¹)。

3) *in vivo* 試験

in vivo 試験では、1,1-DCE は、マウスの骨髄または胎児赤血球、あるいはラットの骨髄において小核あるいは染色体異常を誘発せず、また、マウスおよびラットにおいて優性致死突然変異を誘発しなかった。マウスリンパ腫細胞を用いた染色体異常試験は行なわれていない (CICAD 2003¹)。

Reitz らは、Sprague-Dawley ラット (雄、体重 200 ~ 250 g)、CD-1 マウス (雄、体重 18 ~ 20g) における 1,1-DCE (40、200 mg/m³) の 6 時間吸入暴露試験を行い、肝臓および腎臓での DNA アルキル化、DNA 修復、ならびに DNA 複製を調べた。200 mg/m³ では、ラットおよびマウスにおいて DNA アルキル化がごくわずかに増加した。マウスの腎臓では、DNA 修復がごくわずかに増加 (200 mg/m³) し、組織損傷 (200 mg/m³ での腎臓ネフローゼ、40 mg/m³ でのごくわずかな影響)、DNA 複製の増加 (40 mg/m³ で [³H]チミジン取り込みの 7 倍の増加、200 mg/m³ で 25 倍の増加)、ならびに有糸分裂数の増加が生じた。マウスの肝臓では、いずれの用量においても病理組織学的損傷、あるいは DNA 複製の増加は認められなかった。ラットでは、40 mg/m³ で腎臓の DNA 複製がわずかに増加したが ([³H]チミジン取り込みの 2

倍の増加)、肝臓では増加しなかった。この試験は、200 mg/m³で暴露したラットでは行なわれなかった(Reitz et al.1980²⁰)。

(6) 発がん性試験

1) ラット(吸入暴露、52週間)

Sprague-Dawley ラット(雌雄各群 30 匹、最高濃度群 60 匹、対照群 100 匹、16 週齢)における 1,1-DCE (0、10、25、50、100、150 ppm) の 1 日 4 時間、週 4~5 日、52 週間の吸入暴露試験を行った。雌において、対照群と比較して乳腺腫瘍の増加(対照群 32%、10ppm 群 50%、25ppm 群 40%、50ppm 群 50%、100ppm 群 60%、150ppm 群 58%)が認められた。また、Maltoni らは、1,1-DCE の吸入暴露により、変異原性及び発がん性の影響が示されているとしている(Maltoni et al.1977^{9a})。

2) ラット(吸入暴露、52週間)

Sprague-Dawley ラット(雌雄各群 30 匹、最高濃度群 60 匹、対照群 100 匹、16 週齢)における 1,1-DCE (0、10、25、50、100、150 ppm) の 1 日 4 時間、週 4~5 日、52 週間の吸入暴露試験を行った。自然死するまで観察し、最大 137 週間観察した。対照群と比較して、投与群の雌に乳腺腺腫および線維腺腫が有意に ($p < 0.05$) 増加(対照群 88.4%、10ppm 群 78.6%、25ppm 群 100%、50ppm 群 100%、100ppm 群 95.4%、150ppm 群 91.3%)(EPA 2002b²³)したが、発生率に用量相関はなかった(Maltoni et al.1985¹⁰)。

3) ラット(吸入暴露、18ヶ月間)

Sprague-Dawley 系ラット(Spartan 亜系、雌雄各群 86 匹)における 1,1-DCE の 1 日 6 時間、週 5 日、18 か月間の吸入暴露試験を行った。中間の剖検は暴露開始 1、6、12 か月後に行った。暴露濃度は 40、160 mg/m³ (10、40ppm (EPA 2002b²³))であったが、1 か月後の剖検で暴露に関連した所見が認められなかったため、100、300 mg/m³ (25、75ppm (EPA 2002b²³))に変更された。数種の腫瘍または型別腫瘍の発生率は、対照群と比べて有意に増加または減少したが、いずれの変化も 1,1-DCE の影響と関連するものとは判断されなかった。対照群および投与群における腫瘍発生率は、実施した試験機関における SD ラット(Spartan 亜系)の背景対照データと同等であった(Quast et al.1986^{19a}、Rampy et al.1977^{19b})。

4) ラット(経口投与、104週間=2年間)

F344/N ラット（雌雄各 50 匹、9 週齢）における 1,1-DCE（0、1、5 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル、対照群にはコーンオイルのみ投与）の 104 週間強制経口投与試験を行った。試験中の 82 週までに、対照群の 12 匹（雄）および低用量群の 10 匹（雄）が、試験中の事故で死亡しており、生存分析から除いている。雌雄ともに、生存、平均体重、臨床症状において、投与に関連した影響は認められなかった。病理組織学的検査の結果、各群で慢性腎炎が認められ（雄：26/50、24/48、43/48、雌：3/49、6/49、9/44）、雄の高用量群で有意差が認められた。NTP では、この試験では、腫瘍の発生の増加は認められないとし、この試験条件下では、1,1-DCE の投与により F344/N ラットにおいて発がん性を示さないと結論している（NTP 1982¹⁵）。

5）ラット（飲水投与、2 年間）

Sprague-Dawley ラット（雌雄各 48 匹、対照群：各 80 匹、各 6～7 週齢）における 1,1-DCE（0、50、100、200 ppm、時間加重平均により、投与量は雄：0、7、10、20 mg/kg 体重/日、雌：0、9、14、30 mg/kg 体重/日と算出）の 2 年間の飲水投与試験を行った。唯一被験物質に起因した変化が、肝臓の病理組織学的検査で認められた。雌の全群及び雄の最高濃度群のみに脂肪変性を伴う肝細胞の病変が認められた。腫瘍性の所見は全群とも認められなかった（Quast et al. 1983¹⁹）。

6）マウス（吸入暴露、52 週間）

Swiss マウス（対照群雌雄各 190 匹、10ppm 群各 30 匹、25ppm 群各 120 匹、16 週齢）における 1,1-DCE（0、10、25ppm）の 1 日 4 時間、週 4～5 日、52 週間の吸入暴露試験を行った。試験開始から、55 週間後に生存している実験動物について、対照群と比較して腎臓の腺がんの増加（雄：0/126、0/25、16/98、雌：0/158、0/26、1/112）が認められた。本試験は、50ppm、100ppm、200ppm の吸入暴露試験も行っているが、死亡率が高く毒性影響があったことから、最高用量群を 25ppm として試験を設定している。また、Maltoni らは、1,1-DCE の吸入暴露により、腎臓の腺がんの発生が示されているとしている（Maltoni et al. 1977^{9a}）。

7）マウス（吸入暴露、52 週間）

Swiss マウス（対照群雄雌各 190 匹、40 mg/m³ 群各 30 匹、100 mg/m³ 群各 150 匹）にお

ける 1,1-DCE (0、40、100 mg/m³、換算値：0、10、25ppm (EPA 2002b²³)) の 1 日 4 時間、週 4-5 日、52 週間の吸入暴露試験を行った。暴露終了後、動物は自然死するまで観察し、最大 126 週間観察した。100 mg/m³ 群の雄において、対照群と比較して統計学的に有意な ($p < 0.01$) 腎臓の腺がんの増加 (EPA 2002b²³) が認められたが、40 mg/m³ 群の雄および雌の両暴露群では認められなかった (0/126、0/25、28/119)。乳がんについては、対照群と比較して統計学的に有意な ($p < 0.01$) 増加 (CICAD 2003¹) が、雌の両暴露群に認められたが、用量反応関係は明確でなかった。肺の腺腫については、有意な増加が雌雄の両暴露群に認められたが、この用量反応関係も明らかではなかった。また、肺がんは認められなく、乳腺および肺の腫瘍の有意な増加を暴露による影響には含めていない (Maltoni et al. 1985¹⁰)。

8) マウス (経口投与、104 週間 = 2 年間)

B6C3F1/N マウス (雌雄各 50 匹、9 週齢) における 1,1-DCE (0、2、10 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル、対照群にはコーンオイルのみ投与) の 104 週間強制経口投与試験を行った。生存、臨床症状において、投与に関連した影響は認められなかった。病理組織学的検査の結果は、高用量群の雄および低用量群の雌マウスで肝臓の壊死の発生率の増加が認められた (雄：1/46、3/46、7/49、雌：0/47、4/49、1/49)。唯一観察された有意な ($P > 0.05$) 所見は低用量群の雌マウスに認められた腫瘍発生率の増加であり、認められた例数は、リンパ腫が対照、低用量、高用量の各群 2/48、9/49、6/50 例、およびリンパ腫または白血病が 7/48、15/49、7/50 例であった。これらの増加は、高用量群には認められなかったため、1,1-DCE 投与と関連するものとは見なされなかった (NTP 1982¹⁵)。

・国際機関等の評価

1. International Agency for Research on Cancer (IARC 1999⁷)

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

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

評価書なし

3 . WHO 飲料水質ガイドライン

- ・ 第3版 (WHO 2004a²⁴)

Sprague-Dawley ラットの2年間飲水投与(雄7、10、20 mg/kg 体重/日、雌9、14、30 mg/kg 体重/日)試験 (Quast et al. 1983¹⁹) における肝臓への影響をエンドポイントとして、雌の LOAEL : 9 mg/kg 体重/日に、不確実係数 1000 (種差および個人差に 100、NOAEL ではなく LOAEL を使用したことおよび発がんポテンシャルについて 10) を適用して TDI を 9 µg/kg 体重/日とした。

なお、TDI については、第2版 (1996) ガイドライン値と同様である。

[参考]

TDI の飲料水からの寄与率を 10%、体重 60 kg の成人の1日の飲水量を 2 L として、第3版でのガイドライン値 0.03 mg/L (端数処理値) が設定された。

- ・ 第3版 ; 一次追補 (first addendum) (WHO 2005²⁵)

IPCS (CICAD 2003¹) が設定した TDI : 0.046 mg/kg 体重/日を、同じ根拠 (ごくわずかな肝小葉中心性の脂肪変性 (Quast et al., 1983¹⁹) に基づいた BMDL₁₀ ; 4.6mg/kg 体重/日に不確実係数 100 (種差、個体差各 10) を適応) で採用している。

[参考]

TDI の飲料水からの寄与率を、食物からの摂取率が低い場合の安全側のデフォルトである 10% とし、体重 60 kg の成人の1日の飲水量を 2 L とすると、健康影響に基づく約 140 µg/L という値が算出される。しかし、この値は通常の飲料水中に検出される値よりも非常に大きいため、1,1-ジクロロエチレンの飲料水における正式なガイドライン値を設定する必要がないと考えられる (WHO 2005²⁵)。

4 . 米国環境保護庁 (US EPA)

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

EPA/IRIS では、化学物質について 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 (U.S. EPA 2002a²²)

EPA では、Quast ら (1983¹⁹) の試験に基づき、RfD を設定している。その際、肝細胞腫脹については、血清における肝酵素の増加等の影響がないことから生物学的に有意でないとし、雌における肝細胞脂肪変性の増加から、NOAEL は 9 mg/kg 体重/日、LOAEL は 14 mg/kg

体重/日とした。また、雌の結果についてベンチマーク・ドース(BMD)分析を行ない、BMDL₁₀は4.6 mg/kg 体重/日とした(EPA 2002a²²)。

影響 (Critical Effect)	用量*	不 確 実 係 数 (UF)	修 正 係 数 (MF)	参 照 用 量 (RfD)
肝毒性 (脂肪変性)	NOAEL: 9 mg/kg 体重/日 LOAEL: 14mg/kg 体重/日			
ラット慢性 (2年間) 飲水 投与試験 (Quast et al. 1983 ¹⁹)	BMDL ₁₀ : 4.6 mg/kg 体重/日	100 ** (種差およ び個人差)	1	5 × 10 ⁻² mg/kg 体重 /日

* 動物の飲水量測定値による換算

** ラットに認められた最小影響である脂肪変性は、肝機能に悪影響を与えた証拠がなくグルタチオンレベルの減少もないため有害影響とは見なさなかったが、低値である BMDL₁₀ を用いて RfD を算出することによって、肝臓をより重篤な影響 (脂肪肝や肝壊死) から保護する値になると考えられる。

(2) 発がん性 (U.S. EPA 2002a²²)

・発がん性分類

EPA は、1986 年の EPA 発がんリスク評価ガイドラインに基づき、1,1-DCE をグループ C (ヒトに対して発がんの可能性あり: possible human carcinogen) に分類した。1999 年の EPA の発がん物質リスク評価ガイドライン案では、1,1-DCE は、げっ歯類の吸入暴露試験の結果からは、ヒトに対して発がん性を示唆する証拠があるが、ヒト発がんポテンシャルを評価するに足る証拠ではないと結論している (U.S. EPA 2002a²²)。

・経口暴露によるリスク

EPA は、1,1-DCE の示す経口暴露による発がん性の証拠は不確かなため定量評価の適用ができないとしている。吸入暴露についても、1,1-DCE はヒトの発がん性を示唆する証拠を示しているが、証拠の重みは吸入ユニットリスクを正當に導くに十分でないとしている (U.S. EPA 2002a²²)。

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 2003²⁷)

in vitro の多くの試験で遺伝毒性がみられたが、*in vivo* 優性致死アッセイでは陽性ではなかった。マウスの1つの吸入試験で腎臓の腫瘍が生じたが、飲水試験を含む他の試験では発がん性はみられなかった。IARC は 1,1-DCE を Group 3 (ヒト発がん性に分類できない) に分類した (IARC 1999⁷)。

平成4年の専門委員会及びWHO(1996)では、ラットの2年間飲水試験(Quast et al. 1983¹⁹)での肝臓の組織変化を根拠にした LOAEL 9mg/kg 体重/日と不確実係数 1000 (個体差・種間差: 100、発がんの可能性と NOAEL の代わりに LOAEL を使用した因子: 10) から算出された TDI: 9 µg/kg 体重/日が求められた。2年間の飲水試験から得られた LOAEL は最小の肝組織の変化であり、生化学検査結果においては全く影響はみられていない。一方、発がん性については3つの経口投与の実験ではラット、マウスともに発がん性は認められていないが、マウスの吸入試験で乳腺がん、肺腺腫、腎腺がんが認められており、変異原性もある。以上のように NOAEL に非常に近い LOAEL であること、吸入暴露で明らかに発がん性が認められたこと (IARC 1999⁷)、変異原性のあることから追加の UF は 10 とした。

平成4年の専門委員会以後、評価値算定に関わる新たな知見は報告されていないことから、平成4年の専門委員会の判断を踏襲する。したがって、TDI: 9 µg/kg 体重/日の飲料水への寄与率を 10% とし、体重 50kg のヒトが 1 日 2L 飲むと仮定して算出した指針値 0.02mg/L は維持することが適切である

6. その他 CICAD (CICAD 2003¹)

TDI 設定

雌の Sprague-Dawley ラットへの経口暴露で認められた最も鋭敏なエンドポイントは、ごくわずかな肝小葉中心性の脂肪変性である (Quast et al. 1983¹⁹)。この影響の BMDL₁₀ は、4.6 mg/kg 体重/日である。総不確実係数を 100 とし、BMDL₁₀ から耐容摂取量が 0.05 mg/kg 体重/日と算出される (4.6 mg/kg 体重/日 ÷ 100 = 0.046、四捨五入して 0.05 mg/kg 体重/日)。不確実係数のデフォルト値を変える根拠となるデータがなかったため、種差および個人差にそれぞれ 10 の不確実係数を使用した。

経口暴露のどの試験でも、1,1-DCE が発がん性物質であることを示す証拠は得られなかった。そのため、経口傾斜係数は得られない。吸入暴露経路による1件のバイオアッセイでは、発がん性を示唆する証拠が明らかになっている。しかし、その試験からは、吸入ユニットリスクの誘導の根拠となる、十分な説得力をもった証拠は得られていない。

・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。

ヒトへの健康影響の報告は疫学研究が一つあるが有用な報告はなく、評価に供した毒性試験は、実験動物試験として、急性毒性試験（ラット、マウス）、短期毒性試験（ラット、マウス、イヌ）、長期毒性試験（ラット）、生殖・発生毒性試験（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 5 に示した。

1. 有害性の確認

(1) ヒトへの影響

1,1-DCE に職業暴露された作業者について、暴露コホートと対象者の間に血液検査、臨床化学検査、死亡の有意差は認められなかった。この研究は、被験者の数が不十分（138名）であり、限られた数のエンドポイントしか検討されていない限定的研究であるため、毒性に関する有用な情報は得られなかった。

(2) 実験動物への影響

1) 急性毒性試験

マウスはラットより 1,1-DCE に対する感受性が高い。

経口 LD₅₀ 値については、現時点で入手可能な知見から、ラットは雄 1,550 ~ 1,800、雌 1,500 mg/kg、マウスでは雄 217、雌 194 mg/kg である。

2) 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、13 週間の強制経口投与で得られた、ごく軽度ないし軽度の肝細胞肥大をエンドポイントとした 40mg/kg 体重/日と判断できる(週 5 日間の投与であるため、週 7 日間に換算すると 28.6 mg/kg 体重/日)。

また、マウスの NOAEL は、週 5 日、13 週間の強制経口投与で得られた、肝臓の小葉中心性壊死、雄の平均体重の減少をエンドポイントとした 40mg/kg 体重/日と判断できる(週 5 日間の投与であるため、週 7 日間に換算すると 28.6 mg/kg 体重/日)。

イヌについては、97 日間の強制経口投与で、一般状態・各種検査値・病理組織学的変化が認められなかったことから、NOEL は 25 mg/kg 体重/日である。

3) 長期毒性試験

現時点で入手可能な知見から、ラットの 2 年間の飲水投与で得られた、雌におけるごく軽度の肝細胞腫脹の発生率の増加をエンドポイントとし、LOAEL 9mg/kg 体重/

日と判断できる。

4) 生殖・発生毒性試験

現時点で入手可能な知見から、ラットの三世代飲水投与で得られた、三世代にわたり生殖能力に影響が生じなかったことをエンドポイントとして、NOAEL は 200ppm と判断できる。この 200ppm については、CICAD では、Quast らのラットの長期毒性試験（飲水投与、2年間）と同様の設定であることから、30 mg/kg 体重/日としている。

一方、Dawson らのラット（飲水投与、交配前～妊娠期間）の胎児の心臓変化を評価した試験では、0.15mg/L（CICAD¹換算：0.02 mg/kg 体重/日）の投与で異常が認められている。この試験については、CICAD では、用量 - 反応関係が明らかになっておらず、ラットの三世代飲水試験で成長あるいは生存に対する生物学的に有意な影響が報告されなかったため、心臓異常の生物学的有意性は疑問であるとし、1,1-DCE の薬物動態を考えれば、心臓異常と暴露の間に因果関係があることは疑わしく、Dawson らが用いた暴露量は、ラットの肝臓における CYP2E1 の飽和レベルより低く、母動物に投与された 1,1-DCE は全て肝臓で代謝され、GSH または高分子と反応することから、有意量の 1,1-DCE あるいは毒性代謝物が胎児に存在する可能性は極めて低いとし、これらの理由より、1,1-DCE への暴露により心臓の変化が生じたと結論することはできないとしている。

5) 遺伝毒性試験、発がん性試験

in vitro 試験においては多くの試験で陽性であることから、弱い変異原性物質であるが、*in vivo* 試験ではすべて陰性となっている。このことから、現時点において、1,1ジクロロエチレンに遺伝毒性があるとは判断できない。

発がん性に関して、現時点で入手可能な知見から、吸入暴露試験において、ラットでは乳腺腫瘍、マウスでは腎臓の腺がんを誘発する知見があり、一方で、発がん性を示す証拠が得られないとする知見もあった。また、経口投与、飲水投与試験においては、発がん性を示す証拠は得られなかった。IARC（1999⁷）では、1,1ジクロロエチレンは Group 3（ヒトに対する発がん性について分類できない）に分類されている。

以上のことから、現時点においては、発がん性の可能性を完全に否定できないものの、遺伝毒性発がん物質には分類されない。

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2年間の飲水投与試験における肝臓影響（肝細胞腫脹）を最も鋭敏なエンドポイントとして、それらの影響が9mg/kg 体重/日以上で認められたことに基づき、LOAELは9mg/kg 体重/日としている。

これらの判断は、妥当と考えられることから、WHO第3版及び水質基準見直しの際の評価と同様に、肝臓影響（肝細胞腫脹）を最も鋭敏なエンドポイントとして、LOAELを9mg/kg 体重/日とする。

3. TDIの設定

(1) LOAEL 9mg/kg 体重/日

(根拠) 雌ラットを用いた2年間の飲水投与試験(Quast et al.1983¹⁹)による肝臓への影響(肝細胞腫脹)

(2) 不確実係数として1000

(個体差、種差、各々:10、

LOAELを使用したこと(NOAELに近いLOAEL)及び発がん性の可能性(吸入暴露試験における発がん性):合算値10)

(3) 以上を適用して、TDIを設定する場合は、9µg/kg 体重/日とする。

. まとめ

物質名: 1,1-ジクロロエチレン

耐容一日摂取量: 9µg/kg 体重/日

(根拠) 雌ラットを用いた2年間の飲水投与試験(Quast et al.1983¹⁹)による肝臓への影響(肝細胞腫脹)

LOAEL: 9mg/kg 体重/日

不確実係数: 1000

表2 1,1-DCE *in vitro* 遺伝毒性試験結果 (CICAD 2003¹)

試験系	指標	結果 ^a		著者
		代謝活性有	代謝活性無	
サルモネラ菌 BA13/BAL13	前進突然変異	+	-	Roldan-Arjona et al. 1991
サルモネラ菌 TA 100、 TA 1535	復帰突然変異	+	NT	Malaveille et al. 1997、 Jones & Hathway 1978c、 Bartsch et al. 1979、
サルモネラ菌 TA 100、TA 1535、 TA 98、TA 97	復帰突然変異	+	-	Simmon & Tardiff 1978、 Oesch et al. 1983、Baden et al. 1977、Strobel & Grummt 1987
サルモネラ菌 TA 100	復帰突然変異	+	+	Waskell 1978
サルモネラ菌 TA 100	復帰突然変異	+	(+)	Strobel & Grummt 1987
サルモネラ菌 TA 104	復帰突然変異	-	-	Strobel & Grummt 1987
サルモネラ菌 TA 1537、TA 98、TA 92	復帰突然変異	(+)	-	Oesch et al. 1983、Strobel & Grummt 1987
大腸菌 K12	前進または復帰突然 変異	(+)	-	Oesch et al. 1983
大腸菌 WP2 uvrA	復帰突然変異	+	-	Oesch et al. 1983
酵母 D7	遺伝子変換	+	-	Bronzetti et al. 1983
酵母 D7	有糸分裂性遺伝子変 換	-	+ ^b	Koch et al. 1988
酵母 D7	復帰突然変異	+	-	Bronzetti et al. 1983
酵母 D7	復帰突然変異	+	+ ^b	Koch et al., 1988
酵母 D61.M	異数性	+	+	Koch et al. 1988
ファイニッシュムスター-肺 V79 細胞、 <i>hprt</i> 座、ウアパイン 抵抗性	遺伝子突然変異	-	-	Drevon & Kuroki 1979
マウスリンパ腫 L5178Y 細胞、 <i>tk</i> 座	遺伝子突然変異	+	?	McGregor et al. 1991
ファイニッシュムスター-肺	姉妹染色分体交換	+	-	Sawada et al. 1987
ファイニッシュムスター DON-6 細胞、 線維芽細胞 CHL 細胞	染色体異常	NT	-	Sasaki et al. 1980、 Ishidate 1983
ファイニッシュムスター-肺細胞	染色体異常	+	-	Sawada et al. 1987
マウス宿主経由法 <i>S. cerevisiae</i> D7	復帰突然変異 遺伝子変換	NT	+	Bronzetti et al. 1981

^a + 陽性, (+) 弱い陽性, - 陰性, NT 試験なし, ? 不明確.

^b 対数増殖期細胞で陽性.

表3 1,1-DCE *in vivo* 遺伝毒性試験結果 (CICAD 2003¹)

試験系	指標	結果 ^a	著者
マウス骨髄	小核	-	Sawada et al. 1987
マウス胎児赤血球	小核	-	Sawada et al. 1987
Sprague-Dawley ラット骨髄細胞	染色体異常	-	Rampy et al. 1977
雄 CD-1 マウス	優性致死	-	Anderson et al. 1977
CD ラット	優性致死	-	Short et al. 1977b

^a + 陽性, 陰性

表4 WHO等による 1,1-DCE のリスク評価		NOAEL	LOAEL	不確実係数	TDI
根拠		(mg/kg 体重/日)		(μg/kg 体重/日)	
WHO/DWGL					
第3版 (2004)	ラットを用いた2年間飲水 投与試験 (Quast et al. 1983 ¹⁹) による肝臓影響	-	9	1000 10(種差)×10(個 体差)×10(LOAEL を使用したこと 及び発がんポテ ンシャル)	9
第3版 追補 (2005)	ラットを用いた2年間飲水 投与試験 (Quast et al. 1983 ¹⁹) によるごくわずか な肝小葉中心性の脂肪変 性	BMDL ₁₀ : 4.6		100 10(種差)×10(個 体差)	46
EPA/IRIS	同上		同上	同上	50
水道水	ラットを用いた2年間飲水 投与試験 (Quast et al. 1983 ¹⁹) による肝臓の組織 変化	-	9	1000 10(種差)×10(個 体差)×10(NOAEL に非常に近い LOAEL、吸入暴露 で発がん性、変異 原性から)	9
CICAD	ラットを用いた2年間飲水 投与試験 (Quast et al. 1983 ¹⁹) によるごくわずか な肝小葉中心性の脂肪変 性	BMDL ₁₀ : 4.6		100 10(種差)×10(個 体差)	50

表5 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	著者
短 1	ラット F344 雄雌 5	14 日間強 制経口投 与	平均体重の有意な減少 (500-)、死亡動物肝臓の出血 性壊死(500-)	100	500	
2	ラット F344 雄雌 10	週 5 日 13 週間強 制経口投 与	死亡 3/10 例および肝臓小葉 中心性壊死(雌 250),平均体重 減少(雄 250),ごく軽度~軽 度の肝細胞肥大(100-)	40 (週 7 日間 換算 28.6)	100 (週 7 日間 換算 71.4)	
3	マウス B6C3F ₁ 雄 雌 5	14 日間強 制経口投 与	全動物死亡および死亡動物肝 臓の出血性壊死(500)	100	500	
4	マウス B6C3F ₁ 雄雌 10	週 5 日 13 週間強 制経口投 与	死亡及び肝臓小葉中心性壊死 (100-),平均体重減少(雄 100)	40 (週 7 日間 換算 28.6)	100 (週 7 日間 換算 71.4)	
5	イヌ ビーグル 4	97 日間強 制経口投 与	一般状態、各種検査値、病理 組織学的検査結果に影響なし	(NOEL) 25 (A)		
長 1	ラット SD 雄雌 対照 80 投与群 48	2 年間 飲水投与	ごく軽度の肝小葉中心性の脂 肪変性(雄 20, 雌 14 以上で有 意)、ごく軽度の肝細胞腫脹 (雄 20, 雌 9 以上で有意)	9 (E)	9 (W) 14 (E)	WHO、水質基 準の根拠論 文 (6)発がん性試 験 5)と同一試 験、病理組織学 的検査実施。 EPA、CICAD の 根拠論文
				BMDL ₁₀ : 4.6 (E、C)		
生 1	ラット SD 開始時 雄 10-15 雌 20-30	三世代 飲水投与	6 セット (F _{1a,b} , F ₂ , F _{3a,b,c}) の動物に関する生殖・発生影 響なし	200ppm (30) (C)		
2	ラット SD 雌 26-27	妊娠 6~15 日 飲水投与	催奇形性認められず	(NOEL) 40(A)		
3	ラット SD 雌 飲水投与	交配前 48 日間、妊娠 中 20 日間	胎児心臓奇形の発生頻度増加		110mg/L (18)	
		交配前 56 日間、妊娠 中 20 日間	胎児心臓奇形の発生頻度増加		0.15mg/L (0.02)	
		交配前 61 日間	奇形発生頻度増加なし	110mg/L (18)		
		交配前 82 日間	奇形発生頻度増加なし	0.15mg/L (0.02)		

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 W：WHO E：US EPA C：CICAD 無印：WG

本評価書中で使用した略号については次にならった

ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
AP、ALP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
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
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
CYP	シトクロムP450
GSH	グルタチオン
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
OCT	オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ
T _{1/2}	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間

参考文献

- 1 ^{13C} CICAD 2003. Concise International Chemical Assessment Document 51. 1,1-Dichloroethene. World Health Organization.
- 2 ^{13C-34} Dawson BV, Johnson PD, Goldberg SJ, Ulreich JB (1993) Cardiac teratogenesis of halogenated hydrocarbon-contaminated drinking water. *Journal of the American College of Cardiology*, 21:1466–1472.
- 3 ^{13C-43} Dowsley TF, Reid K, Petsikas D, Ulreich JB, Fisher RL, Forkert PG (1999) Cytochrome P-450-dependent bioactivation of 1,1-dichloroethylene to a reactive epoxide in human lung and liver microsomes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 289:641–648.
- 3a ^{13Ca-4} D’Souza RW and Andersen ME (1988) Physiologically based pharmacokinetic model for vinylidene chloride. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 95: 230-240.
- 4 ^{13C-55} Forkert P-G (2001) Mechanisms of 1,1-dichloroethylene-induced cytotoxicity in lung and liver. *Drug Metabolism Reviews*, 33:49–80.
- 5 ^{13C-53} Forkert P-G (1999a) *In vivo* formation and localization of 1,1-dichloroethylene epoxide in murine liver: identification of its glutathione conjugate 2-S-glutathionyl acetate. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 290:1299–1306.
- 6 ^{13C-56} Forkert P-G, Boyd SM (2001) Differential metabolism of 1,1-dichloroethylene in livers of A/J, CD-1, and C57BL/6 mice. *Drug Metabolism and Disposition*, 29:1396–1402.
- 7 ^{13IA} IARC 1999. Vinylidene chloride. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 71. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part three). Lyon, France, International Agency for Research on Cancer 1163-1180
- 8 ^{13C-99} Liebler DC, Meredith TM, Guengerich FP (1985) Formation of glutathione conjugates by reactive metabolites of vinylidene chloride in microsomes and isolated hepatocytes. *Cancer Research*, 45:186–193.
- 9 ^{13C-100} Liebler DC, Latwesen DG, Reeder TC (1988) S-(2-chloroacetyl) glutathione, a reactive glutathione thio ester and a putative metabolite of 1,1-dichloroethylene. *Biochemistry*, 27:3652–3657.
- 9a ^{13Ca-5m} Maltoni C, Cotti G, Morisi L et al. (1977) Carcinogenicity bioassays of vinylidene chloride. Research plan and early results. *Med Lav*, 68:241-260.
- 10 ^{13C-M1} Maltoni C, Lefemine G, Cotti G, Chieco P, Patella V (1985) Experimental research on vinylidene chloride carcinogenesis. In: Maltoni C, Mehlman MA, eds. *Archives of research on industrial carcinogenesis. Volume III*. Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishers, Inc., 229 pp.
- 11 ^{13C-106} McKenna MJ, Zempel JA, Madrid EO, Gehring PJ (1978a) The pharmacokinetics of [14C]vinylidene chloride in rats following inhalation exposures. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 45:599–610.
- 12 ^{13C-107} McKenna MJ, Zempel JA, Madrid EO, Braun WH, Gehring PJ (1978b) Metabolism and pharmacokinetic profile of vinylidene chloride in rats following oral administration. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 45:821–835.

- 13 ^{13C-113} Murray FJ, Nitschke KD, Rampy LW, Schwetz BA (1979) Embryotoxicity and fetotoxicity of inhaled or ingested vinylidene chloride in rats and rabbits. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 49:189–202.
- 14 ^{13C-115} Nitschke KD, Smith FA, Quast JF, Norris JM, Schwetz BA (1983) A three-generation rat reproductive toxicity study of vinylidene chloride in the drinking water. *Fundamental and Applied Toxicology*, 3:75–79.
- 14a ^{13Ca-6m} Norris JM (1977) Toxicological and pharmacokinetic studies on inhaled and ingested vinylidene chloride in laboratory animals. In: *Proceedings of the Technical Association of the Pulp and Paper Industry (TAPPI) Paper Synthetics Conference*, Chicago, 111.
- 15 ^{13C-116} NTP (1982) Carcinogenesis bioassay of vinylidene chloride in F344 rats and B6C3F1 mice (gavage study). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP Technical Report Series No. 228).
- 15a ^{13Ca-1} Okine LK, Goochee JM, Gram TE (1985) Studies on the distribution and covalent binding of 1,1-dichloroethylene in the mouse. Effect of various pretreatments on covalent binding *in vivo*. *Biochemical Pharmacology*, 34(22): 4051-4057.
- 15b ^{13Ca-2} Okine LK and Gram TE (1986a) *In vitro* studies on the metabolism and covalent binding of [¹⁴C]1,1-dichloroethylene by mouse liver, kidney and lung. *Biochemical Pharmacology*, 35(16): 2789-2795.
- 15c ^{13Ca-3} Okine LK and Gram TE (1986b) Tissue distribution and covalent binding of [¹⁴C]1,1-dichloroethylene in mice: *in vivo* and *in vitro* studies. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 197: 903-910.
- 16 ^{13C-122} Ott MG, Fishbeck WA, Townsend JC, Schneider EJ (1976) A health study of employees exposed to vinylidene chloride. *Journal of Occupational Medicine*, 18:735–738.
- 17 ^{13C-126} Ponomarev V, Tomatis L (1980) Long-term testing of vinylidene chloride and chloroprene for carcinogenicity in rats. *Oncology*, 37:136–141.
- 18 ^{13C-128} Putcha L, Bruckner JV, D'Souza R (1986) Toxicokinetics and bioavailability of oral and intravenous 1,1-dichloroethylene. *Fundamental and Applied Toxicology*, 6:240–250.
- 19 ^{13C-129} Quast JF, Humiston CG, Wade CE, Ballard J, Beyer JE, Schwetz RW, Norris JM (1983) A chronic toxicity and oncogenicity study in rats and subchronic toxicity study in dogs on ingested vinylidene chloride. *Fundamental and Applied Toxicology*, 3:55–62.
- 19a ^{13C-130} Quast JF, McKenna MJ, Rampy LW, Norris JM (1986) Chronic toxicity and oncogenicity study on inhaled vinylidene chloride in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 6:105–144.
- 19b ^{13C-131} Rampy LW, Quast JF, Humiston CG, Balmer MF, Schwetz BA (1977) Interim results of two-year toxicological studies in rats of vinylidene chloride incorporated in the drinking water or administered by repeated inhalation. *Environmental Health Perspectives*, 21:33–43.
- 20 ^{13C-134} Reitz RH, Watanabe PG, McKenna MJ, Quast JF, Gehring PJ (1980) Effects of vinylidene chloride and DNA synthesis and DNA repair in the rat and mouse: a comparative study with dimethylnitrosamine. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 52:357–370.
- 21 ^{13C-150} Speerschneider P, Dekant W (1995) Renal tumorigenicity of 1,1-dichloroethene in mice: the role of male-specific expression of cytochrome P450 2E1 in the renal bioactivation of 1,1-dichloroethene. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 130:48–56.
- 22 ^{19I} U.S. EPA 2002a. (Environmental Protection Agency) Integrated Risk Information

System (IRIS). Washington, DC. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>

- 23 ^{19TR} US EPA 2002b. *Toxicological review of 1,1-dichloroethylene (CAS No. 75-35-4) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS)*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA/635/R02/002), at website <http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0039-tr.pdf>.
- 24 ^{13W3f} WHO 2004a. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2004.
- 25 ^{13W3r} WHO 2005. 1,1-Dichloroethene . Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality,the first addendum to the third edition WHO/SDE/WSH/05.08/20
- 26 ^{13W2} WHO 1996. World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality. Volume 2, Health criteria and other supporting information. Second ed. World Health Organization, Geneva.
- 27 ^{13MH} 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