

府 食 第 6 8 5 号

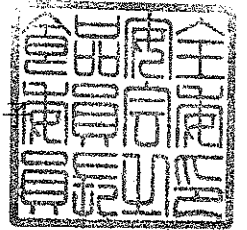
平成 2 2 年 9 月 2 日

厚生労働大臣

長妻 昭 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 2 2 年 6 月 1 1 日付け厚生労働省発健第 0 6 0 7 第 8 号をもって貴省から当委員会に意見を求められた、水道により供給される水の水質基準改正に係る食品健康影響評価（トリクロロエチレン）の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 1 5 年法律第 4 8 号）第 2 3 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は、別添のとおりです。

記

トリクロロエチレンの非発がん毒性を指標とした場合の耐容一日摂取量を 1.46 μ g/kg体重/日、発がん性を指標とした場合の発がんユニットリスクを 8.3×10^{-3} /(mg/kg体重/日)とする。

水道水評価書

トリクロロエチレン

2010年9月

食品安全委員会

目次

＜審議の経緯＞.....	2
＜食品安全委員会委員名簿＞.....	2
＜食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ専門委員名簿＞.....	3
＜食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿＞.....	3
要 約.....	5
I. 評価対象物質の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 物理化学的性状.....	6
8. 現行規制等.....	7
II. 安全性に係る知見の概要.....	7
1. 毒性に関する科学的知見.....	7
2. 国際機関等の評価.....	30
3. 曝露状況.....	36
III. 食品健康影響評価.....	37
略号.....	43
＜参照＞.....	44

＜審議の経緯＞

－清涼飲料水の規格基準改正関係－

2003年 7月 1日	厚生労働大臣より清涼飲料水中のトリクロロエチレンの規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
2003年 7月 18日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年 10月 22日	第1回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2008年 7月 18日	第2回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2008年 9月 2日	第4回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2008年 9月 25日	第255回食品安全委員会（報告）
2008年 9月 25日	より2008年10月24日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 11月 5日	化学物質・汚染物質専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008年 11月 6日	第261回食品安全委員会（報告） （同日付で厚生労働大臣に通知）

－水道水の規格基準改正関係－

2010年 6月 11日	厚生労働大臣より水道水中のトリクロロエチレンの規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
2010年 6月 17日	第336回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年 7月 16日	第6回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2010年 8月 31日	化学物質・汚染物質専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2010年 9月 2日	第346回食品安全委員会（報告） （同日付けで厚生労働大臣に通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

(2009年7月1日から)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理***)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2007年2月1日から
** : 2007年4月1日から
*** : 2009年7月9日から

＜食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ 専門委員名簿＞

(2007年3月31日まで)

汚染物質専門調査会

安藤 正典
佐藤 洋 (座長)
千葉 百子
広瀬 明彦
前川 昭彦

化学物質専門調査会

太田 敏博
立松 正衛 (座長代理)
廣瀬 雅雄

(2007年9月30日まで)

汚染物質専門調査会

安藤 正典
佐藤 洋 (座長)
千葉 百子
広瀬 明彦
前川 昭彦

化学物質専門調査会

太田 敏博
渋谷 淳
立松 正衛 (座長代理)

＜食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿＞

(2007年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)
立松正衛 (座長代理)

阿部宏喜
安藤正典*
井口 弘
圓藤吟史*
圓藤陽子*
太田敏博*
大前和幸
奥田晴宏

香山不二雄
川村 孝
河野公一
佐々木久美子
渋谷 淳*
千葉百子**
津金昌一郎

遠山千春*
永沼 章
長谷川隆一**
広瀬明彦*
前川昭彦*
安井明美
鰐淵英機

* : 幹事会

* : 清涼飲料水部会

＜食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿＞

(2009年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

青木康展*

安藤正典*

圓藤吟史※

圓藤陽子*

太田敏博※*

川村 孝

熊谷嘉人*

渋谷 淳※*

白井智之

津金昌一郎

寺本敬子

遠山千春

中室克彦*

長谷川隆一※*

花岡研一

広瀬明彦*

村田勝敬

安井明美

山内 博

山中健三

吉永 淳

鰐淵英機

※：幹事会

*：清涼飲料水部会

要 約

水道により供給される水の水質基準の設定に係る化学物質として、トリクロロエチレン (TCE) の食品健康影響評価を行った。評価に用いた試験成績は、急性毒性試験 (マウス、ラット)、亜急性毒性試験 (マウス、ラット)、慢性毒性試験及び発がん性試験 (マウス、ラット)、生殖・発生毒性試験 (マウス、ラット)、遺伝毒性試験、免疫毒性試験 (マウス、ラット)、神経毒性試験 (ラット) 等である。

非発がん毒性に関しては、最近の知見で、免疫系への影響を検討した研究報告がみられるが、耐容一日摂取量 (TDI) を算出する定量的な判断を行うにはまだ知見が不十分であり、現時点では更なる知見の収集が必要であると考えられた。TCE の非発がん毒性に関する TDI は、ラットの交配前から妊娠期間の飲水投与における胎児の心臓異常発生が見られた試験データから、ベンチマークドース (BMD) 法を用いて算出した。BMDL₁₀ 0.146 mg/kg 体重/日に、不確実係数 100 (種差、個体差各 10) を用いて、TDI は 1.46 µg/kg 体重/日となった。

発がん性に関しては、ヒトにおける職業コホートで、がんの発生との関連が示唆された報告を認めたが、ほとんどの場合、喫煙や他の物質の曝露による交絡の可能性が考えられた。また、高濃度の長期の職業曝露を受けた産業労働者において、腎臓がんの発生の増加が認められている。このことから、TCE 単独による発がんの可能性は否定できないと考えられた。また、実験動物では、ラット及びマウスによる経口曝露、吸入曝露によって様々な腫瘍の発生増加が認められている。国際がん研究機関 (IARC) においては、TCE は、グループ 2A に分類され、ヒトに対しておそらく発がん性がある物質とされている。

遺伝毒性については、変異原性を有する安定剤の影響で矛盾した結果が得られているが、染色体異数性誘発作用は疑われることから、遺伝毒性の可能性を無視することはできないと考えられた。

上記のことから、TCE は発がん性に関する遺伝毒性の関与が不確実であるが、経口投与により複数の種で、複数の臓器に発がん性が認められ、遺伝毒性発がん物質様作用を示すことから、数理モデルによる発がんリスク評価が適切であると考えられた。マウスの発がん性試験における肝がんの用量-反応データに基づき、マルチステージを用いた数理モデルによる発がんリスクの定量的評価を行った結果、当該物質の発がんユニットリスク (体重 1 kg あたり 1 mg/日の用量で生涯にわたり経口曝露した時にこの曝露に関係してがんが生じるリスク) は、 $8.3 \times 10^{-3}/(\text{mg/kg 体重/日})$ となった。

以上、非発がん毒性を指標とした場合の TDI を 1.46 µg/kg 体重/日とし、発がん性を指標とした場合の発がんユニットリスクを $8.3 \times 10^{-3}/(\text{mg/kg 体重/日})$ と設定した。

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

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、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、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（参照1）

2. 一般名

トリクロロエチレン、三塩化エチレン、三塩化エテン、トリクロロエテン

3. 化学名

IUPAC

和名：1,1,2-トリクロロエテン

英名：1,1,2-trichloroethene

CAS No. : 79-01-6

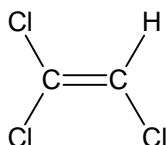
4. 分子式

C_2HCl_3

5. 分子量

131.38

6. 構造式



7. 物理化学的性状

物理的性状：特徴的な臭気のある、無色の液体

融点（℃）：-73

沸点（℃）：87

比重（水=1）：1.5

水への溶解度（g/100mL（20℃））：0.1

水オクタノール分配係数（log Pow）：2.42

蒸気圧（kPa（20℃））：7.8

8. 現行規制等

(1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L) : 0.03

環境基準値 (mg/L) : 0.03

その他基準 (mg/L) : 給水装置の構造及び材質の基準 0.003

労働安全衛生法 : 作業環境評価基準 10 ppm

大気基準 : ガイドライン値 0.2 mg/m³以下 平均時間:1年

(2) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

WHO (mg/L) : 0.02 (暫定) (第3版1次追補)

EU (mg/L) : 0.01 (TCE及びパーククロロエチレン (PCE) の和)

米国環境保護庁 (US EPA) (mg/L) : 0.005 (Maximum Contaminant Level)

欧州大気質ガイドライン値 (参照2) : 指針値 $4.3 \times 10^{-7} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ 平均時間 UR/生涯

II. 安全性に係る知見の概要

1. 毒性に関する科学的知見

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/統合リスク情報システム (IRIS) のリスト、米国有害物質・疫病登録局 (ATSDR) の毒性学的プロファイル、IARC のモノグラフ、WHO IPCS 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した (参照 3~9)。

(1) 体内動態

① 吸収

TCE の事故等による摂取事例 (参照 10、11) から、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 4)。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 時間後の血中濃度は 4,500 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、半減期は 20 時間であった (参照 12)。TCE は分子が小さく、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 7)。

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与溶媒に影響を受ける可能性がある。D'Souza らは TCE を 50% ポ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、その濃度は絶食動物より 2~3 倍低かった (参照 13)。

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 38~100%、ラットで 15~100% が代謝された。両種とも、1,000 mg/kg 体重/日以上の投与量では、この代謝量は低かった。このことは、高用量の投与に比べ、低用量の投与は、吸収率が高いことを示しており (参照 14、15、16)、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ことを示している。また、吸収率は、溶

媒による影響を受け、コーンオイル溶媒時の吸収率は、水溶解時に比べ、ほぼ 15 倍の吸収率であった（参照 4）。

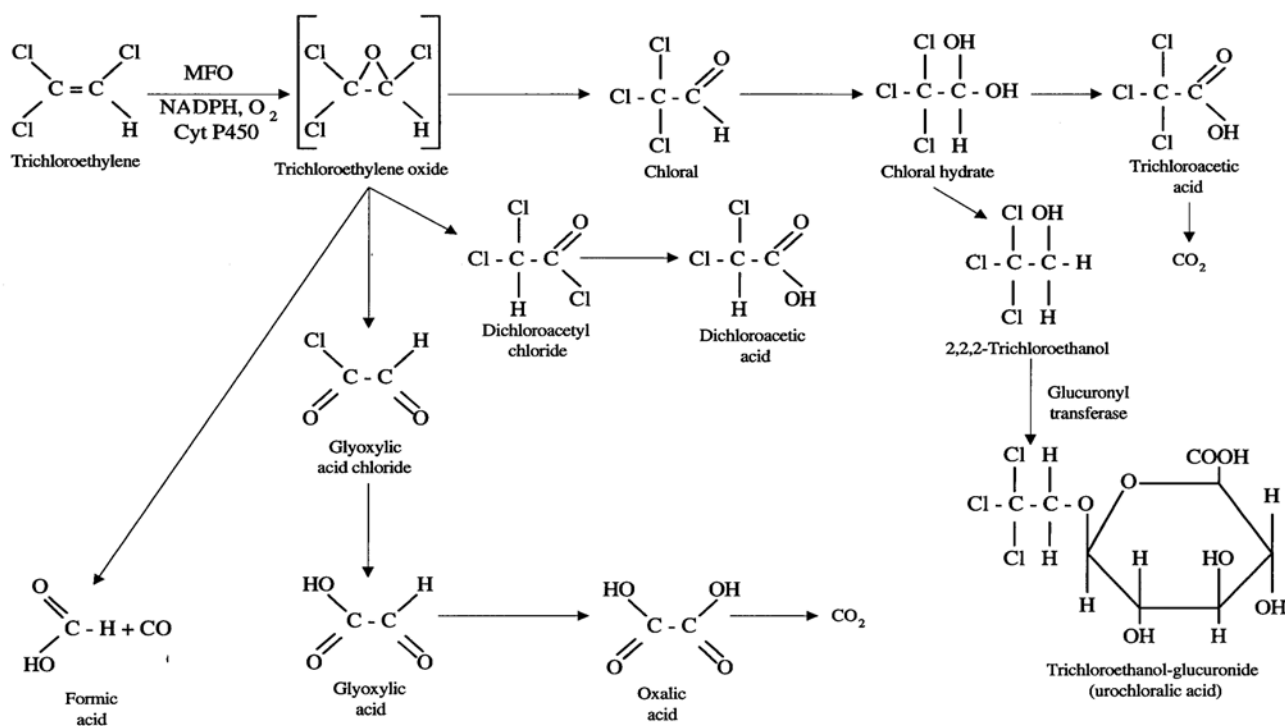
② 分布

動物における経口曝露後の組織分布データから、TCE は肝臓で代謝される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。ラットに TCE を 1、10 mg/日で 25 日間強制経口投与し、血清及び脂肪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、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、脂肪組織中の TCE 濃度は、25 日間の投与期間中、1 mg/日投与群で平均 280 ng/g、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（参照 17）。

③ 代謝

TCE は二つの主要な経路により代謝される。一つはシトクロム P450 (CYP) に依存する酸化であり、一つはグルタチオン (GSH) による抱合である。CYP による代謝物の抱水クロラール (CH)、トリクロロ酢酸 (TCA) 及びジクロロ酢酸 (DCA) 等は TCE の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 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関与している（参照 18）。具体的には、TCE のシステイン抱合体の分解酵素（システイン抱合体 β -リアーゼ）によって、活性代謝物を生じ、これが腎臓にがんを生じる可能性がある。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、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られる。しかし、 β -リアーゼによる代謝では活性代謝物を生じることから、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ている（参照 19）。

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 20~23）。トリクロロエタノールは曝露後直ちに尿中において認められ、短時間のみ存在する（参照 24、25）。これに対して、尿中の TCA は出現が遅く、長時間存在する（参照 24、26）。ヒト及び動物における TCE の主な代謝経路を図に示す（参照 7）。TCE は酸化されてエポキシド中間体を介し、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 CH となる（参照 7）。その後、CH は TCA への酸化を受ける（参照 27）。もう 1 つの経路として、CH は代謝されて 2,2,2-トリク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エタノール-グルクロニドが産生される（参照 7）。特定条件下では、TCE 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、シュウ酸及び二酸化炭素となる（参照 15、28）。TCE に曝露されたヒトにおける少量の尿中代謝物はモノクロロ酢酸（参照 29）、*N*（ヒドロキシアセチル）-アミノエタノール等である（参照 15）。



*Derived from Bogen et al. 1988

図 TCE の代謝経路 (参照 7)

④ 排泄

[¹⁴C]-TCE を 2、20、200 mg/kg 体重でマウス及びラットに単回経口投与した場合、72 時間後、TCE は呼気または尿中に未変化体として排泄されたが、代謝物は主に尿中に排泄された (参照 30)。200 mg/kg 体重を単回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、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)-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 15)。4.8 ppm の [¹⁴C]-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 種の代謝物が尿中で確認された。これらのうち 3 つは、TCA、トリクロロエタノール及びトリクロロエタノールのグルクロニド抱合体と同定され、尿中でそれぞれ 13.1%、2.7% 及び 81.5% であった。未確認の尿中代謝物は 2.7% であった (Koizumi et al. 1986 : 参照 7 から引用)。

* 組織・臓器を取除いた残渣のこと。

(2) 実験動物等への影響

① 急性毒性試験

TCE に急性曝露された動物に、神経、肺、腎、心臓への影響が報告されている（参照 7）。ラット及びマウスを用いた TCE の急性毒性試験では、吸入曝露において低毒性、経口投与で中等度の毒性を示している（RTECS 1993:参照 4 から引用）。急性経口半数致死量（LD₅₀）値は、マウスで 2,400 mg/kg 体重（参照 31）、ラットで 4.92 mL/kg 体重〔WHO では、4,920 mg/kg 体重〕（参照 32）と報告されている。4 時間の吸入曝露による半数致死濃度（LC₅₀）値は、ラットで 12,500 ppm〔WHO 換算によると、67,600 mg/m³〕（参照 33）、マウスで 8,450 ppm〔WHO 換算によると 54,700 mg/m³〕（Kylin et al.1962:参照 34 から引用）と算出されている（参照 4）。

② 亜急性毒性試験

a. 6 週間亜急性毒性試験（マウス）

Swiss マウス（雄、各投与群 4～15 匹、対照群 24～26 匹）における TCE（0、100、200、400、800、1,600、2,400、3,200 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル）の 6 週間（週 5 日）強制経口投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

全ての投与群で、肝比重量の用量依存的な有意な増加がみられた。800 mg/kg 体重/日以上以上の投与群に、グルコース-6-フォスファターゼ（G6P）活性の有意な低下が認められた（参照 14）。

表 1 マウス 6 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
800 mg/kg 体重/日以上	G6P 活性の低下
100 mg/kg 体重/日以上	肝比重量の増加

b. 13 週間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F₁ マウス（雄雌、各投与群 10 匹）における TCE（0、375、750、1,500、3,000、6,000 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。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

雄の 1,500 mg/kg 体重/日以上以上の投与群及び雌の 750 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で死亡が認められ（雄：0/10、0/10、0/10、2/10、7/10、10/10、雌：0/10、0/10、1/10、1/10、1/10、9/10）、雄の 750 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で体重増加の抑制が認められた。雌雄の 6,000 mg/kg 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/日投与群に認められた。さらに、雌雄の 3,000 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で、腎尿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（参照 35）。

なお、WHO では、無毒性量（NOAEL）は 375 mg/kg 体重/日としている（参照 4）。

表2 マウス13週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
6,000 mg/kg 体重/日	肝の小葉中心性壊死	肝の小葉中心性壊死
3,000 mg/kg 体重/日以上	多病巣性石灰化、腎尿管上皮細胞の巨大細胞化及び核肥大	腎尿管上皮細胞の巨大細胞化及び核肥大
1,500 mg/kg 体重/日以上	死亡	死亡
750 mg/kg 体重/日以上	体重増加抑制	
375 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

c. 4または6ヶ月間亜急性毒性試験（マウス）

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（飲水中濃度0、0.1、1.0、2.5、5.0 mg/mL；ATSDRによると18、200、400、800 mg/kg 体重/日相当、溶媒：1%Emulphor®）の4ヶ月間または6ヶ月間の飲水投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表3に示す。

4ヶ月投与の雌の2.5、5.0 mg/mL投与群において、赤血球凝集抑制反応（対照群に対して、それぞれ91%、86%）、雌の4ヶ月投与の2.5 mg/mL以上の投与群では体液性免疫の抑制、雌の4ヶ月投与の全投与群及び6ヶ月投与の5.0 mg/mL投与群に細胞性免疫の抑制、雌の全投与群に骨髓幹細胞のコロニー形成能の低下が認められた（参照36）。

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、結果の信頼性に限界があるが、ATSDRでは、雌の体液性・細胞性免疫の抑制に基づき、NOAELを200 mg/kg 体重/日としている（参照7）。

表3 マウス4または6ヶ月間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
飲水中濃度 2.5 mg/L 以上 （検体摂取量 400 mg/kg 体重/日）	毒性所見なし	赤血球凝集抑制反応、体液性免疫の抑制
飲水中濃度 0.1 mg/L 以上 （検体摂取量 18 mg/kg 体重/日）		細胞性免疫の抑制、骨髓幹細胞のコロニー形成能の低下

d. 4または6ヶ月間亜急性毒性試験（マウス）

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、5.0 mg/mL [雄：0、18.4、217、393、660 mg/kg 体重/日、雌：0、17.9、193、437、793 mg/kg 体重/日相当]、溶媒：1%Emulphor®）の4ヶ月間または6ヶ月間の飲水投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表4に示す。

雌の5.0 mg/mL投与群及び雄の2.5 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 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投与群では、肝肥大が認められ、雄の2.5 mg/mL以上の投与群及び

雌の 5.0 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 31）。

表 4 マウス 4 または 6 ヶ月間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
飲水中濃度 5.0 mg/L (検体摂取量 雄 660 mg/kg 体重/日 雌 793 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制、腎重量の増加、赤血球数減少	飲水量の減少、体重増加抑制、腎重量の増加、肝肥大、尿タンパク及びケトン値の増加
飲水中濃度 2.5 mg/L 以上 (検体摂取量 雄 393 mg/kg 体重/日 雌 437 mg/kg 体重/日)	飲水量の減少、尿タンパク及びケトン値の増加	毒性所見なし
飲水中濃度 1.0 mg/L 以上 (検体摂取量 雄 217 mg/kg 体重/日 雌 193 mg/kg 体重/日)	肝肥大	
飲水中濃度 0.1 mg/L 以上 (検体摂取量 雄 18.4 mg/kg 体重/日 雌 17.9 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	

なお、WHO では、c、d の試験結果より、最小毒性量（LOAEL）は雄の飲水量減少、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 mg/mL*（216.7 mg/kg 体重/日）としている（参照 4）。

これ以前のいくつかの経口曝露による動物試験（参照 37）では TCE 曝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 4）。

* WHO では、この試験における単位は、mg/L と記載されている。

e. 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

F 344/N ラット（雄雌、各投与群 10 匹）における TCE（雄：0、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日、雌：0、62.5、125、250、500、1,000 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。各投与群で認められた毒性所見を表 5 に示す。

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 24%）が認められ、雌雄の最高用量群（雄：2,000 mg/kg 体重/日、雌：1,000 mg/kg 体重/日）で小静脈を含む肺の血管炎（pulmonary vasculitis）（雌雄ともに、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 35）。

なお、WHO では、NOAEL を、雄：1,000 mg/kg 体重/日、雌：500 mg/kg 体重/日としている（参照 4）。

表5 ラット13週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重/日	体重増加の抑制、肺の血管炎、腎尿細管上皮細胞の巨大細胞化及び核肥大	—
1,000 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	肺の血管炎、腎尿細管上皮細胞の巨大細胞化及び核肥大
500 mg/kg 体重/日以下		毒性所見なし

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

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 38）、ラット及びマウスの発がん性試験（参照 35、39）において、腎尿細管上皮細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 4）。

a. 78 週間発がん性試験（マウス）

B6C3F₁ 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、1,739 mg/kg 体重/日。溶媒：コーンオイル）の 78 週間の強制経口投与試験を行った。投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

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 38）。

表6 マウス78週間発がん性試験

投与群	雄	雌
雄：1,169 mg/kg 体重/日以上 雌：869 mg/kg 体重/日以上	肝細胞がんの増加	肝細胞がんの増加

b. 2 年間発がん性試験（マウス）

B6C3F₁ マウス（雌雄、各投与群 50 匹）における TCE（0、1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル）の 103 週間（週 5 日）強制経口投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

雌で肝細胞がん及び腺腫の合計発生率が有意（ $P < 0.001$ ）に増加した（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 例の発生）。雄では、対照群の一匹に腎尿細管細胞腺腫、投与群の一匹に腎尿細管細胞腺がんが認められた。

なお、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 1,000 mg/kg 体重/日で認められた（参照 35）。

WHO では、長期曝露影響としては LOAEL 1,000 mg/kg 体重/日とし、NOAEL は決定できなかったとしている（参照 4）。

表7 マウス 103 週間発がん性試験

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	生存率減少、腎尿細管上皮細胞の巨大細胞化	腎尿細管上皮細胞の巨大細胞化、肝細胞がん及び腺腫の合計発生率の増加

c. 2 年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（雌、各曝露群 49～50 匹）に TCE（50、150、450 ppm）の 104 週間（1 日 7 時間、週 5 日）吸入曝露試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 8 に示す。

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 曝露群で対照群の 3 倍以上あった。肺の腺がん発生率は 150 ppm 曝露群で 16%、450 ppm 曝露群で 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 40）。

表8 マウス 104 週間発がん性試験

投与群	雌
150 ppm 以上	肺の腺がん発生率の増加

d. 2 年間発がん性試験（ラット）

F344 ラット（雌雄、各投与群 50 匹）における TCE（0、500、1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル）の 103 週間（週 5 日）強制経口投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 9 に示す。

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が、雄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 mg/kg 体重/日投与群で 18.8%）に増加しており（参照 35）、WHO では、このラットにおける腎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ている（参照 4）。

なお、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 500 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で認められた（参照 35）。

WHO では、長期曝露影響としての LOAEL は、500 mg/kg 体重/日とし、NOAEL は決定できなかったとしている（参照 4）。

表9 ラット 103 週間発がん性試験

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日以上	生存率減少、腎尿細管上皮細胞の巨大細胞化 腎腫瘍の発生率の増加	腎尿細管上皮細胞の巨大細胞化

e. 2年間発がん性試験（ラット）

4系統のACI、August、Marshall、Osborne-Mendelラット（雌雄、各投与群50匹）にTCE（0、500、1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル）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。各投与群で認められた毒性所見を表10に示す。

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6/50例:P=0.007、1,000 mg/kg 体重/日投与群2/50例:P=0.158）。雄のMarshallラットでは、精巣の間細胞腫瘍の増加が認められ、高用量群で有意に増加した（無処置対照群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例、1,000 mg/kg 体重/日投与群31/48例の発生）（参照39）。

なお、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、投与に関連したその他の腫瘍は報告されていない（参照4）。

表10 ラット2年間発がん性試験

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	Marshallラット： 精巣の間細胞腫瘍の増加	毒性所見なし
500 mg/kg 体重/日以上	Osborne-Mendelラット： 腎細胞腺腫及び腺がんの発生頻度の増加	

f. 2年間発がん性試験（ラット）

Sprague-Dawleyラット（雌雄、投与群各130匹）におけるTCE（0、100、300、600 ppm）の104週間（1日7時間、週5日）吸入曝露試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表11に示す。

0、100、300 ppm（0、112.5、337.5 mg/m³）曝露群で腎尿細管腺腫の発生は認められなかったのに対して、600 ppm（675 mg/m³）曝露群では、雄で、4/122例の発生が認められた（参照41）。

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6）。

Maltoniら（参照41）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41）。

表 11 ラット 104 週間発がん性試験

投与群	雄	雌
600 ppm	腎尿細管腺腫の発生率増加	毒性所見なし
300 ppm 以下	毒性所見なし	

g. 2 年間発がん性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラット (雌、各曝露群 49~51 匹) に TCE (50、150、450 ppm) の 104 週間 (1 日 7 時間、週 5 日) の吸入曝露による発がん性試験を行った。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 40)。

h. 他の発がん性試験

げっ歯類の経口投与による TCE の発がん性試験では、雌雄のマウスで肝腫瘍、雌雄のラットで腎腫瘍を引き起こしている (参照 35、38、39)。TCE の経口曝露では、雌マウスに悪性リンパ腫の増加が認められている (参照 6)。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。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らなかった (参照 39)。TCE の吸入曝露による発がん性試験では、雌雄マウスにおける肺腫瘍 (参照 40、41)、ラットにおける精巣腫瘍 (参照 41)、雌マウスのリンパ腫 (参照 42)、雄ラットの腎腫瘍及び雌雄マウスの肝腫瘍 (参照 41) 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 4)。

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 43) では、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 43; 参照 4 から引用)。

④ 生殖・発生毒性試験

a. 2 世代生殖毒性試験 (マウス)

CD-1 マウス (雌雄) における TCE (0.15、0.30、0.60% : 52.5~187.5、247.5

～375、615～750 mg/kg 体重/日、マイクロカプセル封入) の交配 7 日前から F₂ 世代誕生まで混餌投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 12 に示す。

0.60 %投与群で、精子運動能が F₀ の雄で 45%、F₁ で 18%低下したが、F₀ 及び F₁ 動物における交配、受胎能、繁殖能への影響は認められなかった (参照 44)。

表 12 マウス 2 世代生殖毒性試験

投与群	雄	雌
0.60 % (検体摂取量 615～750 mg/kg 体重/日)	F ₀ 、F ₁ 世代における精子運動能低下	毒性所見なし
0.30 %以下 (検体摂取量 247.5～375 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	

b. 2 世代生殖毒性試験 (ラット)

Fischer 344 ラット (雌雄) における TCE (0.15、0.30、0.60 % [WHO 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) の交配 7 日前から F₂ 世代誕生まで混餌投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 13 に示す。

F₀ 及び F₁ 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るものと判断された (参照 45)。

表 13 ラット 2 世代生殖毒性試験

投与群	雄	雌
0.60 % (検体摂取量 300 mg/kg 体重/日)	F ₀ 、F ₁ 世代における精巣及び精巣上体重量の減少	毒性所見なし
0.30 %以下 (検体摂取量 150 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	

c. 発生毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラット (雌) における TCE (0、1.5、1,100 ppm [WHO 換算によると：0、0.18、132 mg/kg 体重/日]) の①交配前 3 ヶ月間、②交配前 2 ヶ月間及び妊娠期間中 (20 日間)、③妊娠期間中 (18～20 日間) のみ、の 3 種の期間について飲水投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 14 に示す。

母動物の毒性はい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、②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%、9.2%)、③の投与期間では高用量群のみに認められた (対照群 3%、高用量群 10.5%) (参照 46)。

なお、WHO では、LOAEL は、妊娠前及び妊娠期間中投与による胎児の心臓欠

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、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。それにもかかわらず、この試験は、疫学研究（参照 47、48）において、認められてい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ている、としている（参照 4）。

表 14 ラット発生毒性試験

投与群	親	児
飲水濃度 1,100 ppm (検体摂取量 132 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	妊娠 18～20 日投与：心臓欠陥
飲水濃度 1.5 ppm 以上 (検体摂取量 0.18 mg/kg 体重/日)		交配前 2 ヶ月～妊娠期間中(20 日間)投与：心臓欠陥

d. 発生毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（雌）における TCE（500 mg/kg 体重/日、溶媒：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。

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%）の有意な増加は認められなかった（参照 49）。

また、この実験では、他の実験で認められている TCA や DCA 曝露による心臓奇形（SD ラット：参照 50、51、LE ラット：参照 52、53、54）について、高用量（300 mg/kg 体重/日）投与でも再現できなかった（参照 49）。

なお、WHO では、この 2 試験（c、d）について次のように考察している。

この 2 試験（c、d）には試験結果の不一致の一部を説明できる試験デザインの相違があった。第一に、Fisher らは TCE の溶媒に大豆油を用いたが、Dawson らは水を溶媒とした。次に、Fisher らは妊娠 5～16 日の期間のみに高用量（500 mg/kg 体重/日）で経口投与し、Dawson らは、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、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 4）。

e. 発生毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラットにおける TCE (2.5 ppb、250 ppb、1.5 ppm、1,100 ppm [0.00045、0.048、0.218、128.52 mg/kg 体重/日]) の妊娠期間 (22 日間) の飲水投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 15 に示す。

250 ppb 以上の投与群の胎児に有意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割合は、2.5 ppb 投与群で 0%、250 ppb 投与群で 44%、1.5 ppm 投与群で 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%であった (参照 55)。この試験では、用量反応関係が存在し、影響は 250 µg/L (0.048 mg/kg 体重/日) で顕在化しているとし (参照 55)、NOAEL が 2.5 µg/L (0.00045 mg/kg 体重/日) であることを示唆している。しかし、閾値が 250 µg/L 未満という著者らの主張は、用量反応関係をより詳細に見た場合、明確ではない。

著者らによる用量は、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、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考えられる。一方、非常に短期間 (急性) の曝露に基づくこのエンド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、重大なエンドポイントとして選択される (参照 4)。

表 15 ラット発生毒性試験

投与群	親	児
飲水濃度 250 ppb 以上 (検体摂取量 0.048 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	心臓異常の増加
飲水濃度 2.5 ppb (検体摂取量 0.00045 mg/kg 体重/日)		毒性所見なし

⑤ 遺伝毒性試験

TCE の遺伝毒性試験結果を表 16、17 に示す。

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 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ンドポイントは、前進突然変異、復帰突然変異、姉妹染色分体交換 (SCE)、不定期 DNA 合成 (UDS)、遺伝子変換、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 修復の誘導及び DNA 付加体形成についての試験も行われた。

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、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 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する可能性も考えられ、結果の解釈にさらに混乱をきたしている (参照 4)。

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支持する証拠はない(参照 4)。TCE は *in vitro* 及び *in vivo* の両試験で、染色体組換え、SCE (*in vivo* においては陰性：参照 56)、異数体誘発、小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き起こすことはないようである(参照 56、57)。TCE には、*in vivo* 試験でマウスの肝臓での DNA 合成や有糸分裂の誘導が認められている(参照 58)。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、組換えと異数体を誘発する可能性があるため、TCE の発がん性に関する可能性がある(参照 56)。一般に、TCE、TCA 及び DCA 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れている(参照 59)。しかし、これらの DNA 鎖切断(TCE を除く)を否定する試験結果がいくつか報告されており(参照 60、61)、DNA 鎖の損傷は 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 4)。

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 4)。最近の Moore と Harrington-Brock のレビューによると、TCE 及びその代謝物である CH、DCA、TCA が遺伝毒性を引き起こすためには非常に高用量の曝露を必要とするが、トリクロロエタノール及び、抱合体であるジクロロビニル-L システイン(DCVC) と *S*(1,2-ジクロロビニル)グルタチオン(DCVG) についての結論を導くには十分な情報がない、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きない(参照 62)。

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性を無視することはできない(参照 4)。

表 16 TCE の *in vitro* 遺伝毒性試験結果 (参照 7)

試験	対象	代謝活性化		著者	
		有	無		
復帰突然変異試験	<i>Salmomella typhimurium</i>	安定化 TCE,前保温	—	—	McGregor et al. 1989
		不安定 TCE,蒸気	—	No data	
		安定化 TCE,蒸気	+	+	
		TCE 安定剤,前保温	No data	+	
		TCE 安定剤,蒸気	No data	+	
	<i>S.typhimurium</i> TA100	—	—	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>Saccharomyces cerevisiae</i> D7		(+)	(+)	Koch et al. 1988	
	<i>S.cerevisiae</i>	No data	—	Callen et al.1980	
	<i>S.cerevisiae</i>	+	—	Bronzetti et al.1980	
遺伝子突然変異試験 (前進/復帰突然変異)	<i>Escherichia coli</i>	+/-	No data	Greim et al.1975	
遺伝子突然変異 (前進突然変異)	<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	—	—	Rossi et al.1983	
遺伝子突然変異試験	<i>Aspergillus nidulans</i>	No data	+	Crebelli et al.1985	
遺伝子変換試験	<i>S. cerevisiae</i> D7	—	—	Koch et al. 1988	
	<i>S.cerevisiae</i>	No data	+	Callen et al.1985,1980	
	<i>S.cerevisiae</i>	+	—	Bronzetti et al.1978	
遺伝子組換え試験	<i>A.nidulans</i>	No data	(+)	Crebelli et al.1985	
有糸分裂異数性試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D61.M	+	+	Koch et al.1988	
DNA タンパク架橋 形成試験	ラット肝 核	—	No data	Keller and Heck 1988 Koc	
UDS 試験	ラット肝細胞	No data	—	Shimada et al.1985	
	ヒト リンパ球	+/-	+/-	Perocco and Prodi 1981	
	ヒト WI-38	(+)	(+)	Beliles et al. 1980	
細胞形質転換試験	C3T3 マウス BALB 細胞	No data	(+)	Tu et al.1985	
	ラット 胚細胞	No data	+	Price et al.1978	
	シリアンハムスター胚細胞	No data	—	Amacher and Zelljadt	
宿主経路法 :					
遺伝子突然変異試験	マウス宿主経 由	<i>S.pombe</i>	—	Rossi et al.1983	
		<i>S.cerevisiae</i>	+	Bronzetti et al.1978	

— : 陰性、 + : 陽性、 +/- : 不確か (+) : 弱い陽性。

表 17 TCE の *in vivo* 遺伝毒性試験結果 (参照 7)

試験	対象	結果	著者
染色体異常試験	キイロシヨウジョウバエ	—	Beliles et al.1980
	ヒト (職業曝露)	+	Rasmussen et al.1988
	マウス	—	Kligerman et al. 1994
	ラット	—	
遺伝子突然変異試験	マウス (スポット・テスト)	(+)	Fahrig 1977
劣性致死突然変異試験	マウス	—	Slacik-Erben et al. 1980
小核試験	マウス	+/-	Duprat and Gradiski 1980
		—	Allen et al.1994,Kligerman et al. 1994
	ラット	+	Kligerman et al. 1994
SCE 試験	マウス	—	Kligerman et al. 1994
	ラット	—	
	ヒト (職業曝露)	(+)	Gu et al.1981
	ヒト (喫煙者、職業曝露)	+	Seiji et al 1990
	ヒト (禁煙者、職業曝露)	—	
	ヒト (喫煙者及び禁煙者、職業曝露)	—	Nagaya et al.1989a
DNA タンパク質架橋形成試験	マウス	—	Keller and Heck 1988
精子 Y 性染色体不分離試験	ヒト (職業曝露)	—	Rasmussen et al.1988
DNA 損傷 (単鎖切断) 試験	ラット	(+)	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
UDS 試験	ラット/肝	—	Mirsalis et al. 1989
	マウス/肝	—	Mirsalis et al. 1989, Doolittle et al. 1987

— : 陰性、 + : 陽性、 (+) : 弱い陽性 +/- : 不確か

⑥ 免疫毒性試験

a. 免疫毒性試験 (マウス)

MRL+/+マウス (自己免疫疾患を発症しやすい系統) (雌、各投与群 6 匹) における TCE (飲水中濃度 0、0.5 mg/mL、溶媒 : 1%Alkamuls EL-620) の 26 週間飲水投与試験を行なった。各投与群で認められた毒性所見を表 18 に示す。

0.5 mg/mL 投与群では、肝臓の血管周囲のリンパ球浸潤を認め、肝ミクロソームタンパク質に対する特異的な抗体の産生量増加が、時間依存的に認められた。

また、26 週間曝露後、肝臓において、TCE はメチオニン/ホモシステイン代謝経路関連遺伝子発現を上方制御した。さらに免疫及び炎症に関連する肝臓特異的遺伝子発現への影響も認められた。肝臓における酸化ストレス応答系の遺伝子発現に影響は認められず、対照群と 0.5 mg/mL 投与群で肝臓のカルボニル化タンパク質の蓄積量に違いはなかった。(参照 63)。

表 18 マウス免疫毒性試験

投与群	雌
0.5 mg/mL	肝臓の血管周囲のリンパ球浸潤、肝ミクロソームタンパク質に対する特異的な抗体の産生量増加、メチオニン/ホモシステイン代謝経路関連遺伝子発現の上方制御、免疫及び炎症に関連する肝臓特異的遺伝子発現への影響

b. 免疫毒性試験（マウス）

NZBWF₁ マウス（自己免疫疾患を発症しやすい系統）及び B6C3F₁ マウス（雌、各投与群 10 匹）における TCE（飲水中濃度 0、1,400、14,000 ppb；EPA によると 0、0.35、3.5 mg/kg 体重/日、溶媒：1%Emulphor）の 27 週間（NZBWF₁ マウス）または 30 週間（B6C3F₁ マウス）飲水投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 19 に示す。

両系統のマウスにおいて TCE は NK 細胞活性、T 細胞及び B 細胞増殖を変化させなかった。B6C3F₁ マウスでは 1,400 ppb 以上の投与群で胸腺重量の低下を認めしたが、NZBWF₁ マウスでは対照群に比べ有意差を認めなかった。B6C3F₁ マウスでは 14,000 ppb 投与群で活性化した T 細胞（CD4+/CD44+）数の増加を認めしたが、NZBWF₁ マウスにおける変化は統計学的に有意ではなかった。病理学的には、腎臓において、B6C3F₁ マウス 1,400 ppb 投与群の renal score が有意に上昇したが、NZBWF₁ マウスでは上昇しなかった。血清中の抗 dsDNA 抗体、抗 ssDNA 抗体の対照群に対する上昇は、B6C3F₁ マウスの方が NZBWF₁ マウスよりも多くの投与期間ポイントで認められた。血清中の抗 GA 抗体については、B6C3F₁ マウスへの影響は認められなかったが、NZBWF₁ マウスでは試験期間初期（投与 11 週及び 19 週）に増加が認められた（参照 64）。

表 19 マウス免疫毒性試験

投与群	NZBWF ₁ マウス	B6C3F ₁ マウス
14,000 ppb (3.5 mg/kg 体重/日)	血清中の抗 GA 抗体増加(投与 11 週及び 19 週)	T 細胞 (CD4+/CD44+) 数の増加、胸腺重量の低下、血清中の抗 dsDNA 抗体、抗 ssDNA 抗体の上昇
1,400 ppb (0.35 mg/kg 体重/日)	血清中の抗 GA 抗体増加(投与 11 週及び 19 週)	胸腺重量の低下、renal score 上昇

c. 免疫毒性試験（マウス）

MRL+/+マウス（自己免疫疾患を発症しやすい系統）（雌、各投与群 6 匹）における TCE（飲水中濃度 0、0.5 mg/mL、溶媒：1%Alkamuls EL-620）の飲水投与試験を行なった。認められた毒性所見を表 20 に示す。

36 週及び 48 週間の投与後に血清中の抗核抗体の上昇が認められた。また、肝臓では、36 週及び 48 週間の投与後にリンパ球浸潤及び肝細胞壊死が認められ、48 週間後には肝細胞増殖が認められた。

脾臓、肺、腎臓でも 48 週間の投与後にリンパ球浸潤が認められた。また、腎糸球体では 48 週間の投与後に免疫グロブリン沈着が認められた（参照 65）。

表 20 マウス免疫毒性試験

投与群	雌
0.5 mg/mL	血清中の抗核抗体の上昇 (36、48 週投与後)、肝臓におけるリンパ球浸潤及び肝細胞壊死 (36、48 週投与後)、肝細胞増殖 (48 週投与後) 脾臓、肺、腎臓におけるリンパ球浸潤 (48 週投与後)、腎糸球体における免疫グロブリン沈着 (48 週投与後)

d. 免疫毒性試験 (マウス)

MRL+/+マウス (自己免疫疾患を発症しやすい系統) における TCE (飲水中濃度 0、1,400、14,000 ppb、溶媒 : 1%Alkamuls EL-620) の飲水投与試験を行なった。交配前から親動物に、妊娠 0 日目から授乳中は母動物に飲水投与し、得られた出生児には、21 日齢で離乳後 12 月齢まで母動物と同様に飲水投与した。認められた毒性所見を表 21 に示す。

出生児 (12 月齢) への影響を調べた結果、雄の 14,000 ppb 投与群で体重の減少が認められ、雄の 1,400 ppb 投与群では腎重量が 18%増加していた。

脾臓においては、1,400 ppb 投与群の雌で CD4-/CD8-細胞数が有意に増加した以外には、脾臓細胞数、B220+細胞数、リンパ球の増殖は認められなかった。胸腺では、雄の 14,000 ppb 投与群において、CD8+、CD4-/CD8-、CD4+/CD8+、CD4+の細胞数の有意な減少が認められ、そのうち、CD4+/CD8+細胞数は雄の 1,400 ppb 投与群においても減少を認めたが、雌にはこれらの T 細胞亜集団の細胞数への影響は認められなかった。また、4~12 月齢までの自己抗体レベル (抗 dsDNA 抗体、抗 GA 抗体) を定期的に調べた結果、この間には対照群と比較して増加を認められなかった (参照 66)。

表 21 マウス免疫毒性試験

投与群	出生児 (雄)	出生児 (雌)
14,000 ppb	体重の減少傾向、胸腺における CD8+、CD4-/CD8-、CD4+/CD8+、CD4+細胞数の有意な減少	毒性所見なし
1,400 ppb	腎重量増加、胸腺における CD4+/CD8+細胞数の有意な減少	脾臓における CD4-/CD8-細胞数の有意な増加

e. 免疫毒性試験 (マウス)

MRL+/+マウス (自己免疫疾患を発症しやすい系統) における TCE (飲水中濃度 0、0.1 mg/mL ; 著者換算によると 0、31 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%Alkamuls EL-620) の飲水投与試験を行なった。認められた毒性所見を表 22 に示す。

雌の MRL+/+マウスに、0、0.1 mg/mL の TCE を、母動物に交配期間から分娩

を経て離乳まで飲水投与し、出生児には離乳から生後 42 日まで同様に投与した。その結果、0.1 mg/mL 投与群の出生児で脾臓の成熟 CD4+T 細胞が産生する炎症性サイトカイン IL-2、TNF- α 及び IFN- γ の増加が認められ、また、胸腺において、酸化還元に関連した T 細胞分化促進もみられた。

また、出生児において TCE 曝露による粗大運動技術に影響はなかったが、雄で脳組織の酸化ストレスの指標と関連した社会行動の著しい変化と攻撃性の促進が認められた (参照 67)。

表 22 マウス免疫毒性試験

投与群	出生児 (雄)	出生児 (雌)
0.1 mg/mL (31 mg/kg 体重/日)	脾臓の成熟 CD4+T 細胞が産生する炎症性サイトカイン IL-2、TNF- α 及び IFN- γ の増加、胸腺における酸化還元に関連した T 細胞分化促進を伴った免疫調節への影響	
	脳組織の酸化ストレスの指標と関連した社会行動の著しい変化と攻撃性の促進	—

f. 免疫毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (雄、各投与群 6 匹) における TCE (飲水中濃度 0、0.03、3 mg/L ; 著者換算によると 0、0.73、72.6 μ g/日相当、溶媒 : DMSO) の 2 週間または 4 週間の飲水投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 23 に示す。

2 週間または 4 週間の投与後、0.03 mg/L 以上の投与群で DNP - IgE 抗体に対する受動皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応が用量依存的に増加した。また、組織学的検査において、投与 2 週間後に 0.03 mg/L 以上の投与群でリンパ球浸潤、皮膚の血管周辺で肥満細胞の集積が認められた。投与 4 週間後の免疫組織学的検査では、0.03 mg/L 以上の群で腸間膜リンパ節のサイズと湿重量の増加、胚中心の明らかな変性が認められた。その他、3 mg/L 投与群で腸間膜リンパ節の IL-4 mRNA レベルの上昇が認められた。3 mg/L 投与群では血清総 IgE レベルの投与期間依存的な増加傾向が認められたが、0.03 mg/L 投与群は対照群に比較して有意差を認めなかった。(参照 68)。

表 23 ラット免疫毒性試験

投与群	雄
3 mg/L (72.6 μ g/日)	腸間膜リンパ節の IL-4mRNA レベルの上昇、血清総 IgE レベルの投与期間依存的増加傾向
0.03 mg/L 以上 (0.73 μ g/日)	DNP - IgE 抗体に対する PCA 反応の用量依存的増加 (2 週または 4 週投与後)、リンパ球浸潤及び皮膚の血管周辺の肥満細胞集積 (2 週投与後)、腸間膜リンパ節のサイズと湿重量の増加、胚中心の明らかな変性 (4 週投与後)

⑦ 神経毒性試験（ラット）

F344 ラット（雄，各投与群 17 匹）における TCE（0、1,000 mg/日）の 6 週間経口投与試験を行なった。各投与群で認められた毒性所見を表 24 に示す。

パーキンソン病で組織の変性がみられる中脳の線条体黒質系への影響を検討した結果、1,000 mg/日投与群で、線条体黒質変性症及びドーパミンニューロンの喪失を伴うミトコンドリア複合体 I の選択的障害が認められた。（参照 69）

表 24 ラット神経毒性試験

投与群	雄
1,000 mg/日	線条体黒質変性症及びドーパミンニューロンの喪失を伴うミトコンドリア複合体 I の選択的障害

（3）ヒトへの影響

① 急性毒性

TCE の急性吸入曝露によるヒトへの主な影響は、中枢神経系への影響であり、眠気、疲労感、頭痛、錯乱及び幸福感などの症状を示す（参照 7）。TCE と同時にエタノールに曝露されると TCE の代謝が明らかに抑制され、血中の TCE 蓄積が起こり、中枢神経系抑制の程度が増大する（参照 22）。一方、肝臓、腎臓、消化器系、皮膚への影響も観察されている（参照 7）。TCE は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激が、吐き気や嘔吐をもたらすことがわかっている（参照 10）。

② 亜急性・慢性毒性

TCE の中期から長期の職業曝露データが総説されている。これらの試験では、中枢神経系は、TCE の慢性曝露試験における最も感受性の高い器官であることが示されている。中期及び長期の職業曝露では、めまい、頭痛、眠気、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 7）。

Gash ら（2008）は、TCE に長期間（8～33 年間）慢性曝露しているパーキンソン病及びパーキンソン症候群の工業労働者 30 人を対象として、一般的な検査及びパーキンソン病統一スケール（Unified Parkinson's disease rating scale）を含む神経学的検査を行った。この結果、TCE の曝露源付近に作業場のある労働者及び TCE に浸かった金属部品の取り扱いによって吸入・経皮曝露した労働者の 3 人がパーキンソン病であった。また、曝露源からやや離れたところで慢性吸入曝露した労働者では、著しい運動遅延等のパーキンソン症候群の特徴がみられた。（参照 69）

また、最近では、肝炎などの全身作用を伴う重篤な全身性過敏性皮膚障害が報告されている。

Kamijima ら（2008）は、中国において TCE に職業曝露された皮膚過敏症患者 19

人（男 3、女 16、平均 23.3 ± 6.2 歳、発症までの曝露期間 26.7 ± 9.0 日）と健常対照者（疾患が発症した工場の曝露健常者及び非曝露健常者、疾患が発症していない工場の健常者）の尿中 TCE 代謝物（TCA）を測定した。患者における作業終了時の尿中 TCA 濃度は平均 206 mg/L、最低でも 72~80 mg/L であった。溶媒や不純物、安定剤ではなく TCE 自体が皮膚過敏症を引き起こしていることが示唆された。この疾患リスクを減らすためには、作業終了時の尿中 TCA 濃度を 50 mg/L 未満に保つことが推奨されている（参照 70）。

Watanabe ら（2010）は、TCE 職業曝露により過敏症症候群を発症した日本人症例（30 歳男性）について報告した。曝露量については測定されていないものの、患者はシリコン工場で 20 日間 TCE 曝露後、痒みと高熱を伴う斑点状丘疹を四肢に発症した。血清中ヒトヘルペスウイルス 6 型は発症 4 週間後に、サイトメガロウイルス DNA は発症 7 週間後に検出された。パッチテストは TCE 代謝物（トリクロロエタノール、TCA、CH）が陽性、TCE は陰性で、TCE 代謝物がこの疾患の原因であることを示唆している（参照 71）。

③ 生殖・発生毒性

ほぼすべての疫学研究では、汚染された飲料水中の TCE 曝露と、生殖に関する有害影響との関連は全く見出されていない。ATSDR では、職業上 TCE の吸入曝露を受けた 2000 人の男女労働者において、出生児の奇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 や同様の物質が混入した際の飲料水曝露との間に関連性が認められたとしている（参照 7）。しかし、WHO では、同様の代謝物を生成する他の多数の化合物や混入物に対する潜在的な曝露、曝露濃度や曝露集団の特定がなされ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、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、このデータを使用することには限界があるとしている（参照 4）。

疫学研究において、TCE などの油性洗浄溶媒に曝露された女性から生まれた児では、心臓異常のリスクが高いことが報告された（参照 48、72）。また、TCE などを含む溶媒への職業曝露または飲料水曝露において、神経管異常も認められている（参照 47）。WHO では、これらの疫学研究には、バックグラウンドでの他の物質の曝露が不明確であるという問題があり、現在利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 4）。TCE に曝露された労働者の精液について検討された結果、低濃度曝露と高濃度曝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（参照 73）。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、TCE 曝露された労働者の精液中に検出されている（参照 74）。このことは 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 4）。

④ 遺伝毒性

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ない（参照 4）。職業曝露されたヒトから得た末梢リンパ球培養細胞の姉妹染色分体交換（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 75～79）。Gu ら（参照 76、78）による試験では、TCE またはその代謝物は、ヒトに慢性曝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が、別の化合物への曝露の可能性は排除できない（参照 4）。Konietzko ら（参照 80）は、TCE 曝露労働者では対照群と比較して、高頻度の低二倍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。また、Rasmussen ら（参照 81）は、TCE を使った油性洗浄溶媒作業員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曝露群とのライフスタイルの違いや、喫煙、同時曝露される多くの他の物質（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ていない（参照 4）。

⑤ 発がん性

TCE に曝露された人口集団に関するいくつかの疫学調査で、発がん性に関する研究が行われた。TCE 曝露はいずれのがんの種類とも関連が認められなかった。飲料水中のさまざまな濃度の TCE によって曝露された集団における発がん率が、いくつかの研究で比較されたが、これらの研究は、方法論上の問題から、解釈が複雑である（参照 4）。

TCE の発がん性の事実は、IARC（参照 8）によりレビューされた。TCE 曝露について尿中の TCA によってモニターしたスウェーデン及びフィンランドでの研究と（参照 82、83）、他の溶媒曝露を含む米国での研究（参照 84）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 4）。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。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、このコホート研究では認められなかったが、ドイツにおいて TCE に職業曝露された労働者の研究では、対照グループでは発生していない腎臓がんが 5 例認められている（参照 8）。

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 TCE の曝露を受けた 169 人の労働者について、がんと TCE 曝露を関連付け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 例のうち 2 例の死因は腎臓がんであった（標準化死亡率 (SMR) =3.28、地域集団に対する値）。曝露群では、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、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 例は腎、1 例は腎盂）と診断された。腎臓がん 7 例の平均曝露期間は 15.2 年（範囲：3~19.4 年）であった。一方、対照群（同じ工場内での非曝露労働者 190 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された例は全く認められなかった（参照 85）。

最近の症例-対照研究における TCE の高濃度曝露を受けた職業曝露群のデータによると、TCE に曝露されたヒトがグルタチオン S-転移酵素 $\theta 1$ (GSTT1) またはグルタチオン S-転移酵素 M1 (GSTM1) の遺伝子を保有している場合、腎細胞がんのリスクが高いことが示されている。Brüning 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理解できる可能性があると結論した（参照 86）。これらの結果は、TCE によって誘導される腎がんが、グルタチオン S-転移酵素 (GST) に依存する代謝経路で生じる TCE の代謝物（ジクロロビニル-S-システイン：参照 77）に関係している、という仮説を、少なくともヒトにおいて裏付けている。また、この仮説は、ダンボール工場での TCE 曝露労働者のコホート研究を行った Henschler ら（参照 85）の研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（参照 4）。

TCE 及び PCE の腎細胞がんに対する関連性に関する疫学研究が、McLaughlin と Blot（参照 87）によって評価されている。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の研究では、重要な方法論的欠陥があるため、腎細胞がん TCE または PCE 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 87）。

TCE 曝露による発がんについての 80 種以上の疫学論文が Wartenberg ら（参照 88）によってレビューされている。これによると、腎臓がん（相対リスク RR=1.7、95%CI=1.1~2.7）、肝臓がん（RR=1.9、95%CI=1.0~3.4）、非ホジキンリンパ腫（RR=1.5、95%CI=0.9~2.3）などで罹患率の増加が認められたが、ほとんどの研究では TCE 曝露が他の物質曝露と区別されておらず、結果に交絡の可能性があるとしてされている（参照 88）。産業労働者のうち 134 人の腎細胞がん患者と 410 人の対照からなるドイツの TCE 曝露に関する症例-対照研究において、年齢、性別、喫煙を考慮した結果、TCE 曝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ク増加が認められた（オッズ比 OR=1.80、95%CI=1.01~13.32）（参照 89）。しかし、この研究における職業曝露濃度は、環境曝露では考えられない濃度であった。高濃度における長期間曝露は、TCE の代謝に影響を及ぼし、職業曝露される産業労働者の腎細胞がん発生に関与する活性代謝物の生成に影響する可能性がある（参照 4）。

Brüning らは、TCE の高濃度職業曝露歴のある 23 例の腎臓がん患者において、一本鎖構造多型 (SSCP ; single strand conformation polymorphism) 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た。全て (100%) の TCE 曝露腎臓がん患者に、VHL 腫瘍抑制遺伝子の突然変異が認められ、その頻度は TCE 非曝露腎臓がん患者 (33%~55%) よりも高かった (参照 90)。Brauch らは 44 例の TCE 曝露腎臓がん患者につ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%の TCE 曝露腎臓がん患者に VHL 腫瘍抑制遺伝子の突然変異が認められ、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 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 腫瘍抑制遺伝子の突然変異は TCE 曝露濃度が中~高濃度の患者で認められたが、低濃度曝露では (低濃度曝露と分類された患者は 3 例のみであったが)、認められなかった。これらのデータは、TCE 曝露と VHL 腫瘍抑制遺伝子の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 91)。

Charbotel ら (2009) は、フランスの Vallée de l'Arve における TCE 曝露について、腎臓がんの患者 86 人と、年齢と性でマッチングさせた対照群 316 人を対象として、腎臓がんとの関連性を分析した。潜在的交絡因子として Body Mass Index (BMI)、喫煙、切削油や他の油類への職業曝露を考慮した。喫煙及び BMI で調整した腎臓がんのオッズ比は、TCE 曝露濃度 (8 時間シフト中の平均曝露量) 35 ppm 以上で 1.62 (CI=0.77~3.42)、50 ppm 以上で 2.80 (CI=1.12~7.03)、75 ppm 以上で 2.92 (CI=0.85~10.09) であった。また、曝露濃度 50 ppm 以上の場合に、BMI、喫煙及び切削油ではない他の油類への職業曝露で調整したオッズ比は 2.70 (CI=1.02~7.17) であった。これらの結果から、腎臓がんリスクに関しては、現行のフランスの TCE 職業曝露限度 (75 ppm) は高すぎることを示唆された。(参照 92)

以上、TCE を含む溶媒曝露とヒトのがんに関連があることを示す研究がいくつか存在するが、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 88)。

2. 国際機関等の評価

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

グループ 2A: ヒトに対しおそらく発がん性がある物質 (参照 8)。

TCE 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。

- (i) 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。

(ii) 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93)。

(3) WHO 飲料水水質ガイドライン

① 第3版(参照3)

マウスの6週間の試験における肝比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 日曝露として)と算出された。

なお、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 としてガイドライン値は 0.07 mg/L(端数処理値)と設定された。ただし、この値は毒性データベース不足により暫定値である。

② 第3版; 1次追補(参照4)

○発がんリスク評価

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や、飲料水または労働環境において、他の物質の同時曝露による交絡などがあり、TCE とヒトのがんとの因果関係を推論するには不十分である。動物では、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 への吸入と経口曝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が認められている。

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実験結果は、ラットの腎腫瘍(参照 35)、マウスの肺腫瘍(参照 39、40、41、94)及びラットの精巣腫瘍(参照 39、41、94)の有意な増加である。マウスの肺腫瘍のヒトとの関連性については多少の疑問があるが、マウスでの腫瘍誘導メカニズムが TCE に曝露したヒトで認められないと断定することはできない。さらに、TCE は *in vitro* 及び *in vivo* の両試験において弱い遺伝毒性物質であると考えられている。

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いている。腎腫瘍に関するエビデンスはいくつかのレベルにおいて合理的なものである。腫瘍は少数で認められたが、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、吸入経路で TCE 曝露された SD ラットにおいても、この腫瘍が観察された（参照 41）。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は類似点がある（参照 95）。TCE の活性化により生じると考えられる中間体から生成した代謝物は、ヒトと実験動物（参照 96、97）で同一である。雄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、ヒトと無関係ではない。疫学的な事実から、TCE がヒトの腎腫瘍を起こす可能性があるという結論が支持される。ヒトの TCE 曝露とヌクレオチド 454 の形質転換（VHL 遺伝子変異）を関係づける新たな知見は、TCE 曝露に特有であり、TCE 曝露と腎腫瘍を関連づける遺伝子のユニークな特徴（フィンガープリント）として考えられている（参照 86、90）。

ラットにおいて認められた腎腫瘍のユニットリスクが、線形マルチステージモデルを用いて算出されている（参照 98）。線形マルチステージモデルの使用は、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。ユニットリスクは腎腫瘍のデータに基づいて算出された（参照 35、39）。ラットの体重を 0.35 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 $(0.35/60)^{1/4}$ を最終的なユニットリスクの算出に適用した。

TCE への 103 週間の経口曝露後に認められたラット (ACI, Augusta, Marshall, Osborne-Mendel) の 4 系統を用いた試験：参照 35、39) の腎臓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（参照 98）*は、雄では $7.80 \times 10^{-4} (\text{mg/kg 体重/日})^{-1}$ 、雌では $4.63 \times 10^{-4} (\text{mg/kg 体重/日})^{-1}$ であった。一方、104 週間の吸入曝露（参照 41）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。これらの値の中から、雄ラットの経口曝露により認められた腎臓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 $7.80 \times 10^{-4} (\text{mg/kg 体重/日})^{-1}$ が選択された。これは最も高いユニットリスク値であることから、最も安全側の値といえる。

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：

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

- 60 kg：成人の平均的体重
- 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 例の発がん症例が追加される上限リスク
- $7.80 \times 10^{-4} (\text{mg/kg 体重/日})^{-1}$ ：線形マルチステージモデルを使用して算出したユニットリスク
- 2 L/日：成人の 1 日の飲水量

* 参照 98 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^{35,39} 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 $5.82 \times 10^{-4} (\text{mg/kg 体重/日})^{-1}$ 、Maltoni⁹⁴ 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。

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）についても同様に線形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ク値は、HBV の推定に用いられ、ついで、この値を後に示す生殖発生の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線形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 は、生殖発生のエンドポイント値よりも高かった。

○非発がんリスク評価

非発がんリスク評価を行うため、発生毒性試験（参照 46）を選択した。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（心臓奇形）の重篤度、疫学的研究（参照 47、48、99、100）における同様な影響の証拠（心臓異常など）の存在、さらに TCE の代謝物の研究において、同様の奇形（参照 50、51、52、53、54、101）が認められていることである。Dawson ら（参照 46）による試験は方法に限界があるため、リスク評価に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、飲料水曝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、Dawson ら（参照 46）によって報告された心臓の異常は、Johnson ら（参照 55）によっても確認された。Johnson ら（参照 55）の試験をリスク評価に用いることもできたが、Dawson ら（参照 46）の実験の方がより明確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）という認識で行われた。

キー試験では LOAEL しか確認されなかったため、NOAEL を推定するために BMD を用いたアプローチがなされた。この方法を非発がん影響のリスク評価に用いること（参照 102、103）は、NOAEL 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ら、最近受け入れられている。

従って、Dawson ら（参照 46）の試験の催奇形性データに基づき、最も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 low 発生率で起こる用量を決めるために、BMD 法が使用された（参照 104）。用いられたのは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、「一腹ごとの影響」のために割り増し二項変動（extra-binomial variation）が含まれている。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なかった。キーとなる曝露シナリオは、ヒト集団が曝露される場合に最も近いと思われる「母動物が妊娠前と妊娠期間中の両方の期間に曝露されていること」とされた。胎児の心臓異常発生率は 0、1.5、1,100 mg/L（0、0.18、132 mg/kg 体重/日）群でそれぞれ 7/238 (2.9%)、21/257 (8.2%)、40/436

(9.2%) †であった。

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%、10%増加）に相当する BMD とその 95%信頼下限値（BMDL）が THRESH（参照 105；参照 102 から引用）というソフトウェアを用いて算出された。 χ^2 非適合検定がモデルフィットに実施され、有意な P 値（< 0.0001）が算定された。フィットしたモデルでの BMDL₀₁、BMDL₀₅、BMDL₁₀ の値はそれぞれ 0.014、0.071、0.146 mg/kg 体重/日であった（参照 104）。

BMDL₁₀ はデフォルト値として提案されており、他（参照 102）において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 の不確実な推定値の域を出ない。

- (1) データからは BMDL₁₀ の範囲間の用量-反応曲線の形は明らかではないこと
- (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 BMDL₁₀ の推定であること
- (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

しかし、Haag-Grondlund は、TCE の非発がんリスク評価に同じ方法を適用し、すべての無作用量（NOEL）は、1%超過リスク相当の BMD よりも大きく、また NOEL の 42%及び最小作用量（LOEL）の 93%は 10%超過リスク相当の BMD よりも大きいとしている（参照 102）。

TCE の TDI は次の通り算出される：

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

[0.146 mg/kg 体重/日：BMDL₁₀、100：不確実係数（種差 10×個人差 10）]

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

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

[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の寄与率 0.5（50%）、成人の 1 日の飲水量：2 L/日]

【参考】

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、それらによる曝露が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め、ガイドライン値は暫定値を維持している。

曝露データは、TCE の全曝露量は 4 つの曝露経路（飲料水の摂取、室内空気（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及び経皮曝露、食物摂取）によ

† 7/238 (2.9%)、23/257 (8.2%)、40/346 (9.2%) と記載されているが、原著では上記の通り。

ると示唆している。食物経路以外の曝露は主に飲料水（5.0 Ieq/日 †）に由来している。汚染のない（1 µg/L 未満の濃度）飲料水の場合は、全曝露の 15%以下が飲料水に由来するのに対し、汚染（10 µg/L）を想定した場合、大人、子供とも TCE の全曝露の最高 65%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、この追加の曝露量を考慮すべきである。

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ある。

（4）米国環境保護庁（US EPA）

Integrated Risk Information System（IRIS）（参照 5）

EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口リファレンスドース（経口 RfD）として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口曝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（参照 5）

評価なし

② 発がん性分類（参照 5）

再検討中

〔参考〕

以下に ATSDR（参照 7）が記している EPA における評価の経緯を記す。

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、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、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」の状態を通知することによってこれを反映させている（参照 7）。

（5）我が国における水質基準の見直しの際の評価（参照 1）

TCE は、ヒトでの発がん性に関しては限られた情報しかないが、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 ではグループ 2A（ヒトに対しておそらく発がん性がある）に分類されている（参照 8）。

平成 4 年の専門委員会では、米国国立癌研究所（NCI）（参照 38）のマウスの肝発がん性に基づいて、マルチステージモデルを用いた発がんリスクから評価値：0.03 mg/L を設定した。WHO（1996）では、基準値を 0.07 mg/L とした。

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られる、とした。

† Ieq: ingestion equivalent

表 25-1 WHO による TCE の TDI 法等によるリスク評価

根拠	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL	不確実係数	TDI ($\mu\text{g/kg}$ 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 14)における肝比重量増加という軽微な影響	—	100	3,000 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 1 次 追補)	ラットの交配前～妊娠期間飲水投与試験(参照 46)における胎児の心臓異常発生	BMDL ₁₀ : 0.146	100 10(種差)×10(個体差)	1.46	

表 25-2 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 ($\mu\text{g/L}$)	用量 ($\mu\text{g/kg}$ 体重/日)
WHO/DWGL (第 3 版 1 次追補) ラットの経口投与 (参照 35、39)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 ^a
水道水 マウス(参照 38)における肝発がん	10^{-5b}	30	1.2 ^c

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

^b TCE 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、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ているとの記載から、 10^{-5} とし計算。

^c 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： $3.3 \times 10^{-7} / \mu\text{g/L}$ (当該物質を 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)、経口傾斜係数： $8.3 \times 10^{-3} / (\text{mg/kg 体重/日})$ 及び用量を算出。

3. 曝露状況

平成 20 年度の水道統計における TCE の水道水の検出状況(表 26)から、各測定地点における最高値別にみると、原水においては、水質基準値(0.030 mg/L)の 100% 超過箇所が 4 箇所あったが、ほとんどが 10%以下(5,122 / 5,164)であった。浄水においては、同様に 40%超過～50%以下の箇所が 1 箇所あったが、ほとんどが 10%以下(5,216 / 5,226)であった。

表 26 水道水（原水・浄水）での検出状況（参照 106）

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) ～
原水	全体	5,164	5,122	17	5	3	3	6	2	2	0	0	4
	表流水	1,014	1,013	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム、湖沼水	287	287	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,051	3,016	13	3	3	2	6	2	2	0	0	4
	その他	812	806	3	2	0	1	0	0	0	0	0	0
浄水	全体	5,226	5,216	2	4	3	1	0	0	0	0	0	0
	表流水	959	959	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	273	273	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	2,764	2,755	2	3	3	1	0	0	0	0	0	0
	その他	1,230	1,229	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

（平成 20 年度調査結果）

Ⅲ. 食品健康影響評価

TCE の非発がん毒性に関しては、最近の知見で、免疫系への影響を検討した研究報告がみられる。この中には、B6C3F₁ マウスにおいて胸腺萎縮等の免疫異常を示唆する影響が 0.35 mg/kg 体重/日で認められた報告もある。しかし、これらの知見を TDI の設定根拠として採用するには、ヒトへの外挿性、実験動物の系統の妥当性、免疫毒性としてのエンドポイントの毒性学的意義付け及び再現性等の課題が残されており、TDI を算出する定量的な判断を行なうにはまだ知見が不十分であり、現時点では更なる知見の収集が必要であると考えられる。

免疫系への影響以外で最も低い用量で認められた影響は、ラットの交配前から妊娠期間の飲水投与における胎児の心臓異常発生であった。この試験においては、設定された投与用量の比が通常より大きく、また、LOAEL しか認められていないことから、NOAEL に相当する値を求めるために BMD 法を用いた。試験データから、BMDL₁₀ を 0.146 mg/kg 体重/日と判断した。この値に不確実係数 100（種差、個体差各 10）を用いて、TDI は 1.46 µg/kg 体重/日となった。

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 曝露により、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 TCE 曝露が喫煙や他の物質による曝露と区別されていないため、結果に交絡の可能性が考えられる。また、腎臓がんの発生の増加は、通常的环境曝露濃度レベルでは認められていないが、高濃度の長期の職業曝露を受けた産業労働者では認められている。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 の経口曝露により、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（雌雄）、悪性リンパ腫（雌）を引き起こしている。また、吸入曝露においても、ラットに腎腫瘍（雄）、精巣腫瘍（雄）、マウスに肺腫瘍（雌

雄)、リンパ腫(雌)及び肝腫瘍(雌雄)の発生増加が認められている。IARCにおいては、TCEは、グループ2Aに分類され、ヒトに対しておそらく発がん性がある物質とされている。

遺伝毒性については、変異原性を有する安定剤の影響等でしばしば矛盾した結果が得られているが、染色体異常性誘発作用は疑われることから、遺伝毒性の可能性を無視することはできないと考えられた。

上記のことから、TCEは発がん性に関する遺伝毒性の関与が不確実であるが、経口投与により複数の種で、複数の臓器に発がん性が認められ、遺伝毒性発がん物質様作用を示すことから、数理モデルによる発がんリスク評価が適切であると考えられる。数理モデルによる発がんリスクを評価した場合、マウスの発がん性試験における肝がんのデータに基づき、マルチステージを用いて行われた用量-反応評価の結果、当該物質の発がんユニットリスク(体重1kgあたり1mg/日の用量で生涯にわたり経口曝露した時にこの曝露に関係してがんが生じるリスク)は、 $8.3 \times 10^{-3}/(\text{mg/kg 体重/日})$ となった。

以上、非発がん毒性を指標とした場合のTDIを $1.46 \mu\text{g/kg 体重/日}$ とし、発がん性を指標とした場合の発がんユニットリスクを $8.3 \times 10^{-3}/(\text{mg/kg 体重/日})$ と設定した。

●非発がん毒性を指標とした場合のTDI

TDI	1.46 $\mu\text{g/kg 体重/日}$
(TDI設定根拠)	生殖・発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	交配前から妊娠期間
(投与方法)	飲水投与
(BMDL設定根拠所見)	胎児の心臓異常
(BMDL ₁₀)	0.146 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100(種差、個体差各々:10)

●発がん性を指標とした場合の発がんユニットリスク

発がんユニットリスク：[体重1kgあたり1mg/日の用量で生涯にわたり経口曝露した時の肝がんが生じるリスク] $8.3 \times 10^{-3}/(\text{mg/kg 体重/日})$

(設定根拠)	慢性毒性試験
(動物種)	マウス
(期間)	78週間
(投与方法)	経口投与
(設定根拠所見)	肝がん

(リスクレベルと摂取量) 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} に相当する摂取量は、それぞれ12、1.2、0.12 $\mu\text{g/kg 体重/日}$ 。

〔参考〕

非発がん毒性を指標とした場合、上記の 1.46 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を用いて、寄与率を 50 %[§]とし、体重 50 kg の人が 1 日あたり 2L 摂水した場合の濃度は 18.3 $\mu\text{g}/\text{L}$ となる。一方、上記の発がんユニットリスクを用いたとき、 10^{-5} 発がんリスクレベル**に相当する濃度は 30 $\mu\text{g}/\text{L}$ となる。

§ 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減少したため、飲料水の寄与率を 50%と仮定（参照 4）。

** WHO 飲料水水質ガイドラインにおいて、 10^{-5} 発がんリスクに相当する飲料水中の濃度を無視し得るレベル（life time excess cancer risk）と判断している。

表 27 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
亜 a	マウス Swiss 雄 4~15	6 週間(週 5 日) 経口投与 溶媒:コー ンオイル	肝比重量の増加(100-)、G6P 活性の有意な低下 (800-)		100(W) 週 7 日換算: 71	
b	マウス B6C3F ₁ 雄雌 10	13 週間 (週 5 日) 経口投与 溶媒:コー ンオイル	死亡(雄 1,500-,雌 750-)、体 重増加抑制(雄 750-)、肝の小 葉中心性壊死(雌雄 6,000)、 多病巣性石灰化(雄 3,000-)、 腎尿細管上皮細胞の軽~中 度の巨大細胞化及び核肥大 (雄雌 3,000)	375(W)	雄 750	
c	マウス CD-1 雌雄 7-18	4 または 6 ヶ月 飲水投与 溶媒:1% Emulpho r®	赤血球凝縮抑制反応、体液性 免疫抑制(雌 2.5mg/L-)、細胞 性免疫抑制 (雌 5.0)、骨髄 幹細胞のコロニー形成能の 低下(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。
d	マウス CD-1 雌雄 140		飲水量減少(雄 2.5 mg /L-,雌 5.0 mg/L)、体重増加量減 少・腎重量増加(5.0)、赤血球 数減少(雄 5.0)、肝肥大(雄 1.0-,雌 5.0)、尿タンパク ^o ケ ^o ン 値の増加(雄 2.5-, 雌 5.0)	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、 c・d の試験 で、雌の免疫学 的影響・雄の肝 肥大について は、2.5 mg/mL で認められた としている。
e	ラット F344 雄雌 10	13 週間 (週 5 日) 経口投与 溶媒:コー ンオイル	体重増加抑制(雄 2,000)、肺 の血管炎 (雄 2,000、雌 1,000)、腎尿細管上皮細胞の 軽~中度の巨大細胞化及び 核肥大(雄 2,000、雌 1,000)	雄 1,000(W) 雌 500(W) 週 7 日換算: 雄 714 雌 357	雄 2,000 雌 1,000	
慢 b	マウス B6C3F ₁ 雄雌 50	103 週間 (週 5 日) 強制経口 投与 溶媒:コー ンオイル	腎毒性〔腎尿細管上皮細胞の 巨大細胞化〕 (1,000)	-(W)	1,000(W) 週 7 日換算: 714	
d	ラット F344 雄雌 50	103 週間 (週 5 日) 強制経口 投与 溶媒:コー ンオイル	腎毒性〔腎尿細管上皮細胞の 巨大細胞化〕 (500-)	-(W)	500(W) 週 7 日換算: 357	
生 a	マウス CD-1 雌雄	2 世代混 餌投与(マイ クロカプセル	精子運動能低下 (F ₀ :45%, F ₁ :18%低下) (615-750) 交配、受胎能、繁殖能への影	雄 375(T) 雌 750(T)	雄 750(T) " 615	

		封入) F ₀ の交配 前 7 日か ら F ₂ 世代 まで	響なし			
b	ラット F344 雌雄	2 世代混 餌投与(マイ クロカプセル 封入) F ₀ の交配 前 7 日か ら F ₂ 世代 まで	F ₀ , F ₁ の左側精巣・精巣上体 重量の有意な減少(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)	生殖毒性 0.60%(=300 mg/kg 体重/ 日相当) -(W)		著者、WHO 及 び ATSDR で は、この重量変 化は、生殖毒性 によるものでは なく、一般毒性 によるものと 判断。
c	ラット SD 雌	交配前 3 ヶ月間飲 水投与	影響なし	1,100ppm (=132mg/kg 体重/日相 当)		
		交配前 2 ヶ月～妊 娠期間中 (20 日)飲 水投与	胎児心臓異常増加(1.5ppm ⁻)		1.5 pm (=0.18mg/k g 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(1,100 ppm)	1.5ppm (=0.18mg/k g 体重/日相 当:T)	1,100ppm (=132mg/kg 体重/日相 当:T)	
d	ラット SD 雌	妊娠 6-15 日 強制経口 投与 溶媒: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		
e	ラット SD 雌	妊娠期間 (22 日間) 飲水投与	一腹あたり胎児心臓異常増 加 (250 ppb ⁻)	2.5 ppb	250 ppb	用量反応関係 認められず。
免 a	マウス MRL+/+ 雌	26 週間飲 水投与	肝臓の血管周囲のリンパ球 浸潤、肝ミクロソームタンパ ク質に対する特異的な抗体 の産生量増加、メチオニン/ ホモシステイン代謝経路関 連遺伝子発現の上方制御、免 疫及び炎症に関連する肝臓 特異的遺伝子発現への影響 (0.5 mg/mL)		0.5 mg/mL	
b	マウス NZBWF ₁ B6C3F ₁ 雌	27 週間ま たは 30 週 間飲水投 与	(B6C3F ₁ において) 胸腺重量の低下、renal score 上昇 (1,400 ppb)		1,400 ppb (=0.35mg/k g 体重/日相 当:E)	
c	マウス MRL+/+ 雌 6	48 週間飲 水投与	血清中の抗核抗体の上昇、肝 臓におけるリンパ球浸潤及 び肝細胞壊死、肝細胞増殖、 膵臓、肺、腎臓におけるリン パ球浸潤、腎系球体における		0.5 mg/mL	

			免疫グロブリン沈着 (0.5 mg/mL)			
d	マウス MRL+/+ 雌雄	2 世代飲 水投与 F0 の交配 前から F1 世代まで	腎重量増加、胸腺における CD4+/CD8+細胞数の有意 な減少 (雄)、脾臓における CD4-/CD8-細胞数の有意な 増加 (雌 1,400ppb)		1,400 ppb	
e	マウス MRL+/+ 雌雄	2 世代飲 水投与 F0 の交配 期間から F1 世代ま で	脾臓の成熟 CD4+T 細胞が 産生する炎症性サイトカイン IL-2、TNF-α 及び IFN-γ の増加、胸腺における酸化還 元に関連した T 細胞分化促 進を伴った免疫調節への影 響 (出生児雌雄)、脳組織の 酸化ストレスの指標と関連 した社会行動の著しい変化 と攻撃性の促進 (出生児雄) (0.1 mg/mL)		0.1 mg/mL (=31mg/k g 体重/日 相当 : A)	
f	ラット Wistar 雄 6	2 週間ま たは 4 週 間飲水投 与	PCA 反応の用量依存的増加 (2 週または 4 週投与後)、 リンパ球浸潤及び皮膚の血 管周辺の肥満細胞集積 (2 週 投与後)、腸間膜リンパ節の サイズと湿重量の増加、胚中 心の明らかな変性 (4 週投与 後) (0.03 mg/mL)		0.03mg/L- (=0.73 μg/ 日相当 : A)	
神	ラット F344 雄 17	6 週間経 口投与試 験	線条体黒質変性症及びドー パミンニューロンの喪失を 伴うミトコンドリア複合体 I の選択的障害 (1,000 mg/日)		1,000 mg/日	

亜：亜急性毒性試験 慢：慢性毒性試験及び発がん性試験 生：生殖・発生毒性試験

免：免疫毒性試験 神：神経毒性試験

A：著者 W：WHO 第3版 T：ATSDR E：EPA 無印：食品安全委員会

本評価書中で使用した略号については次にならった

ATSDR	米国 有害物質・疾病登録局
BMD	ベンチマークドース
CH	抱水クロラール
CYP	シトクロム P450
DCA	ジクロロ酢酸
DCVC	ジクロロビニル-L システイン
DCVG	<i>S</i> (1,2-ジクロロビニル)グルタチオン
US EPA	米国 環境保護庁
GSH	グルタチオン
IARC	国際がん研究機関
IRIS	統合リスク情報システム
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
PCE	パークロロエチレン
SCE	姉妹染色分体交換
SSCP	一本鎖構造多型
TCA	トリクロロ酢酸
TCE	トリクロロエチレン
TDI	耐容一日摂取量
UDS	不定期 DNA 合成

<参照>

- 1 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、生活環境水道部会、水質管理専門委員会、2003
- 2 WHO: Air Quality Guidelines for Europe. Second edition, Chapter 3 Summary of the guidelines. 2000
- 3 WHO: Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2004.
- 4 WHO: Trichloroethene in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. 2005
- 5 U.S. EPA 1989/1992. (Environmental Protection Agency) Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>
- 6 US EPA: Trichloroethylene health risk assessment: synthesis and characterization. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, August (external review draft: EPA/600/P-01/002A). 2001
- 7 ATSDR: Toxicological Profile for Trichloroethylene. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry 1997
- 8 IARC: Trichloroethylene. In: *Dry cleaning, some chlorinated solvents, and other industrial chemicals*. Lyon, International Agency for Research on Cancer 1995;75-158 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 63).
- 9 IPCS: Trichloroethylene. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 50). 1985
- 10 DeFalque RJ: Pharmacology and toxicology of trichloroethylene. A critical review of world literature. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1961; 2: 665-688
- 11 Kleinfeld M, Tabershaw IR: Trichloroethylene toxicity — Report of five fatal cases. *Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine* 1954; 10: 141-143
- 12 Perbellini L, Olivato D, Zedde A, Miglioranza R. Acute trichloroethylene poisoning by ingestion: clinical and pharmacological aspects. *Intensive Care Med* 1991; 17: 234-235
- 13 D'Souza RW, Bruckner JV, Feldman S: Oral and intravenous trichloroethylene pharmacokinetics in the rat. *J Toxicol Environ Health* 1985; 15:587-601
- 14 Buben JA, O'Flaherty EJ: Delineation of the role of metabolism in the hepatotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene: a dose-effect study. *Toxicology and applied pharmacology* 1985; 78: 105-122
- 15 Dekant W, Metzler M, Henschler D: Novel metabolites of trichloroethylene through dechlorination reactions in rats, mice, and humans. *Biochemical Pharmacology* 1984; 33: 2021-2037
- 16 Prout MS, Provan WM, Green T: Species differences in response to trichloroethylene. I. Pharmacokinetics in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 79: 389-400
- 17 Pfaffenberger CD, Peoples AJ, Enos HF: Distribution of volatile halogenated organic compounds between rat blood serum and adipose tissue. *Int J Environ Anal Chem* 1980; 8: 55-65
- 18 Lash L, Parker J, Scott C: Modes of action of trichloroethylene for kidney tumorigenesis. *Environmental Health Perspectives* 2000; 108(Suppl. 2): 225-240
- 19 Lash L, Fisher J, Lipscomb J, Parker J: Metabolism of Trichloroethylene *Environmental Health Perspectives* 2000; 108(Suppl. 2): 177-200

- 20 Cole WJ, Mitchell RG, Salamonsen RF: Isolation, characterization and quantitation of chloral hydrate as a transient metabolite of trichloroethylene in man using electron gas capture gas chromatography and mass fragmentography. *J Pharm Pharmacol* 1975; 27: 167-171
- 21 Müller G, Spassovski M, Henschler D: Metabolism of trichloroethylene in man. II. Pharmacokinetics of metabolites. *Arch Toxicol* 1974; 32: 283-295
- 22 Müller G, Spassovski M, Henschler D: Metabolism of trichloroethylene in man. III. Interaction of trichloroethylene and ethanol. *Archives of Toxicology* 1975; 33: 173-189
- 23 Nomiya K, Nomiya H: Metabolism of trichloroethylene in humans: Sex difference in urinary excretion of trichloroacetic acid and trichloroethanol. *Int Arch Arbeitsmed* 1971; 28: 37-48
- 24 Skender LJ, Karacic V, Prpic-Majic D: A comparative study of human levels of trichloroethylene and tetrachloroethylene after occupational exposure. *Arch Environ Health* 1991; 46:174-178
- 25 Ulander A, Selden A, Ahlberg G: Assessment of intermittent trichloroethylene exposure in vapor degreasing. *Am Ind Hyg Assoc J* 1992; 53: 742-743
- 26 Kostrzewski P, Jakubowski M, Kolacinski Z: Kinetics of trichloroethylene elimination from venous blood after acute inhalation poisoning. *Clin Toxicol* 1993; 31: 353-363
- 27 Butler TC: Metabolic transformation of trichloroethylene. *J Pharmacol Exp Ther* 1949; 97:84-92
- 28 Green T, Prout MS: Species differences in response to trichloroethylene. II. Biotransformation in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 79:401-4 11
- 29 Soucek B, Vlachova D: Excretion of trichloroethylene metabolites in human urine. *Br J Ind Med* 1960; 17: 6064
- 30 Dekant W, Schulz A, Metzler M, Henschler D. Absorption, elimination and metabolism of trichloroethylene: A quantitative comparison between rats and mice. *Xenobiotica* 1986b; 16:143-152
- 31 Tucker AN, Sanders VM, Barnes DW, Bradshaw TJ, White KL, SAIN LE et al. Toxicology of trichloroethylene in the mouse. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1982; 62: 351-357
- 32 Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS. Range-finding toxicity data. VII. *American Industrial Hygiene Association Journal* 1969; 30:470-476
- 33 Siegel J et al.: Effects on experimental animals of acute repeated and continuous inhalation exposures to dichloroacetylene mixtures. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1971; 18: 168-174
- 34 Fan AM: Trichloroethylene: water contamination and health risk assessment. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* 1988; 101:55-92
- 35 NTP: Carcinogenesis studies of trichloroethylene (without epichlorohydrin) (CAS No. 79-01-6) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTP Technical Report Series No. 243). 1990
- 36 Sanders VM, Tucker AN, White KL, Kauffmann BM, Hallett P, Carchman RA, Borzelleca JF et al.: Humoral and cell-mediated immune status in mice exposed to trichloroethylene in the drinking water. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1982; 62: 358-368
- 37 Stott WT, Quast JF, Watanabe PG: The pharmacokinetics and macromolecular

- interactions of trichloroethylene in mice and rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1982; 62: 137–151
- 38 NCI: Carcinogenesis bioassay of trichloroethylene. Bethesda, MD, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute (NCI-CGTR-2, NIH 76-802). 1976
 - 39 NTP: Toxicology and carcinogenesis studies of trichloroethylene (CAS No. 79-01-6) in four strains of rats (ACI, August, Marshall, Osborne-Mendel) (gavage studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTP Technical Report Series No. 273; NIH Publication No. 88-2525). 1988
 - 40 Fukuda K, Takemoto K, Tsuruta H: Inhalation carcinogenicity of trichloroethylene in mice and rats. *Industrial Health* 1983; 21: 243–254
 - 41 Maltoni C, Lefemine G, Cotti G: Archives of research on industrial carcinogenesis. Vol. V. Experimental research on trichloroethylene carcinogenesis. Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishing Co. 1986
 - 42 Henschler D, Romen W, ElsÄSSER HM, Reichert D, Eder E, Radwan Z. Carcinogenicity study of trichloroethylene by long-term inhalation in three animal species. *Archives of Toxicology* 1980; 43: 237–248
 - 43 NTP: NTP technical report on the carcinogenesis studies of trichloroethylene (without epichlorohydrin) (CAS No.79-01-6) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Draft report. Research Triangle Park, NC, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NIH Publication No. 83-1799). 1983
 - 44 NTP: Trichloroethylene: reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in the feed. Research Triangle Park, NC, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NIH Publication No. 86-068). 1985
 - 45 NTP: Trichloroethylene: reproduction and fertility assessment in F344 rats when administered in the feed. Final report. Research Triangle Park, NC, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NIH Publication No. 86-085). 1986
 - 46 Dawson BV, Johnson PD, Goldberg SJ, Ulreich JB. Cardiac teratogenesis of halogenated hydrocarbon- contaminated drinking water. *Journal of the American College of Cardiology* 1993; 21:1466–1472
 - 47 Bove FL, Fulcomer MC, Klotz JB: Public drinking water contamination and birth outcomes. *American Journal of Epidemiology* 1995; 141: 850–862
 - 48 Goldberg SJ, Lebowitz MD, Graver EJ, Hicks S. An association of human congenital cardiac malformations and drinking water contaminants. *Journal of the American College of Cardiology* 1990; 16: 155–164
 - 49 Fisher JW, Channel SR, Eggers JS, Johnson PD, MacMahon KL, Goodyear CD et al.: Trichloroethylene, trichloroacetic acid, and dichloroacetic acid: Do they affect fetal rat heart development? *International Journal of Toxicology* 2001; 20: 257–267
 - 50 Johnson PD, Dawson BV, Goldberg SJ: A review: trichloroethylene metabolites: potential cardiac teratogens. *Environmental Health Perspectives* 1998a; 106 (Suppl. 4):995–999
 - 51 Johnson PD, Dawson BV, Goldberg SJ: Cardiac teratogenicity of trichloroethylene metabolites. *Journal of the American College of Cardiology* 1998b; 32: 540–545
 - 52 Epstein DL, Nolen GA, Randall JL, Christ SA, Read EJ, Stober JA et al. Cardiopathic

- effects of dichloroacetate in the fetal Long-Evans rat. *Teratology* 1992; 46: 225–235
- 53 Smith MK, Randall JL, Read EJ, Stober JA. Teratogenic activity of trichloroethylene in the rat. *Teratology* 1989; 40: 445–451
- 54 Smith MK, Randall JL, Read EJ: Developmental toxicity of dichloroacetate in the rat. *Teratology* 1992; 46: 217–223
- 55 Johnson PD ,Goldberg SJ, Mays MZ, Dawson BV. Threshold of trichloroethylene contamination in maternal drinking waters affecting fetal heart development in the rat. *Environmental Health Perspectives* 2003; 111(3): 289–292
- 56 Fahrig R, Madle S, Baumann H: Genetic toxicology of trichloroethylene (TCE). *Mutation Research* 1995; 340: 1–36
- 57 Crebelli R, Carere A: Genetic toxicology of 1,1,2-trichloroethylene. *Mutation Research* 1989; 221: 11–37
- 58 Dees C, Travis C: The mitogenic potential of trichloroethylene in B6C3F1 mice. *Toxicology Letters* 1993; 69: 129–137
- 59 Bull RJ: Mode of action for liver tumor induction by trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetate and dichloroacetate. *Environmental Health Perspectives* 2000; 108(Suppl. 2): 241–259
- 60 Chang LW, Daniel FB, DeAngelo AB: Analysis of DNA strand breaks induced in rodent liver *in vivo*, hepatocytes in primary culture, and a human cell line by chlorinated acetic acids and chlorinated acetaldehydes. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 1992; 20: 277–288
- 61 Styles JA, Wyatt I, Coutts C: Trichloroacetic acid: studies on uptake and effects on hepatic DNA and liver growth in mouse. *Carcinogenesis* 1991; 12: 1715–1719
- 62 Moore MM, Harrington-Brock K: Mutagenicity of trichloroethylene and its metabolites: Implications for risk assessment of trichloroethylene. *Environmental Health Perspectives* 2000; 108 (Suppl. 2): 215–225
- 63 Gilbert KM, Przybyla B, Pumford NR, Han T, Fuscoe J, Schnackenberg LK et al. Delineating liver events in trichloroethylene-induced autoimmune hepatitis. *Chem Res Toxicol* 2009; 22(4): 626-632
- 64 Keil DE, Peden-Adams MM, Wallace S, Ruiz P, Gilkeson GS. Assessment of trichloroethylene (TCE) exposure in murine strains genetically-prone and non-prone to develop autoimmune disease. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2009 ; 44(5): 443-453
- 65 Cai P, König R, Boor PJ, Kondraganti S, Kaphalia B, Khan MF et al. Chronic exposure to trichloroethene causes early onset of SLE-like disease in female MRL +/+ mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 228: 68–75
- 66 Peden-Adams MM, Eudaly JG, Lee AM, Miller J, Keil DE, Gilkeson GS. Lifetime exposure to trichloroethylene (TCE) does not accelerate autoimmune disease in MRL +/+ mice. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2008; 43(12):1402-1409
- 67 Blossom SJ, Doss JC, Hennings LJ, Jernigan S, Melnyk S, James SJ. Developmental exposure to trichloroethylene promotes CD4+ T cell differentiation and hyperactivity in association with oxidative stress and neurobehavioral deficits in MRL+/+ mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 231(3):344-353
- 68 Seo M, Yamagiwa T, Kobayashi R, Ikeda K, Satoh M, Inagaki N et al. Augmentation of

- antigen-stimulated allergic responses by a small amount of trichloroethylene ingestion from drinking water. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008; 52(2): 140-146
- 69 Gash DM, Rutland K, Hudson NL, Sullivan PG, Bing G, Cass WA et al. Trichloroethylene: Parkinsonism and complex 1 mitochondrial neurotoxicity. *Ann Neurol* 2008; 63(2):184-192
 - 70 Kamijima M, Wang H, Huang H, Li L, Shibata E, Liu H et al. Trichloroethylene causes generalized hypersensitivity skin disorders complicated by hepatitis. *Journal of Occupational Health* 2008; 50(No.4):328-338
 - 71 Watanabe H, Tohyama M, Kamijima M, Nakajima T, Yoshida T, Hashimoto K et al. Occupational Trichloroethylene Hypersensitivity Syndrome with Human Herpesvirus-6 and Cytomegalovirus Reactivation. *Dermatology* 2010; April 21 [Epub ahead of print]
 - 72 Wilson PD, Loffredo CA, Correa-villaseñor A, Ferencz C. Attributable fraction for cardiac malformations. *American Journal of Epidemiology* 1998; 148: 414-423
 - 73 Chia SE, Ong CN, Tsakok MFH, HO. Semen parameters in workers exposed to trichloroethylene. *Reproductive Toxicology* 1996; 10:295-299
 - 74 Forkert PG, Lash L, Tardif R, Tanphaichitr N, Vandevort C, Moussa M. Identification of trichloroethylene and its metabolites in human seminal fluid of workers exposed to trichloroethylene. *Drug Metabolism and Disposition* 2003; 31(3): 306-311
 - 75 Brandom WF, McGavran L, Bistline RW, Bloom AD. Sister chromatid exchanges and chromosome aberration frequencies in plutonium workers. *International Journal of Radiation Biology* 1990; 58:195-207
 - 76 Gu ZW, Sele B, Chmara D, Jalbert P, Vincent M, Vincent F et al. Effets du trichloroéthylène et de ses métabolites sur le taux d'échanges de chromatides-soeurs. *Annales de Génétique* 1981a; 24: 105-106
 - 77 Gu ZW, Sele B, Jalbert P, Vincent M, Vincent F, Chmara C et al. Induction d'échanges entre les chromatides soeurs (SCE) par le trichloréthylène et ses métabolites. *Toxicological European Research* 1981b; 111(2): 63-67
 - 78 Nagaya T, Ishikawa N, Hata H: Sister-chromatid exchanges in lymphocytes of workers exposed to trichloroethylene. *Mutation Research* 1989; 222: 279-282
 - 79 Seiji K, Jin C, Watanabe T, Nakatsuka H, Ikeda M. Sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of workers exposed to benzene, trichloroethylene, or tetrachloroethylene, with reference to smoking habits. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1990; 62: 171-176
 - 80 Konietzko H, Haberlandt W, Heilbronner H, Reill G, Weichardt H. [Chromosome studies on trichloroethylene workers.] *Archives of Toxicology* 1978; 40: 201-206 (in German)
 - 81 Rasmussen K, Sabroe S, Wohlert M, Ingerslev HJ, Kappel B, Nielsen J. A genotoxic study of metal workers exposed to trichloroethylene. Sperm parameters and chromosome aberrations in lymphocytes. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1988; 60: 419-423
 - 82 Anttila A, Pukkala E, Sallmén M, Hernberg S, Hemminki K. Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 1995; 37: 797-806
 - 83 Axelson O, Seldén A, Andersson K, Hogstedt C. Updated and expanded Swedish cohort study on trichloroethylene and cancer risk. *Journal of Occupational Medicine* 1994; 36: 556-562

- 84 Spirtas R, Stewart PA, Lee JS, Marano DE, Forbes CD, Grauman DJ et al. Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility. I. Epidemiological results. *British Journal of Industrial Medicine* 1991; 48: 515–530
- 85 Henschler D, Vamvakas S, Lammert M, Dekant W, Kraus B, Thomas B et al. Increased incidence of renal cell tumors in a cohort of cardboard workers exposed to trichloroethylene. *Archives of Toxicology* 1995a; 69: 291–299
- 86 Brüning T, Lammert M, Kempkes M, Their R, Golka K, Bolt HM. Influence of polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 for risk of renal cell cancer in workers with long-term high occupational exposure to trichloroethylene. *Archives of Toxicology* 1997a; 71: 596–599
- 87 McLaughlin JK, Blot WJ: A critical review of epidemiology studies of trichloroethylene and perchloroethylene and risk of renal-cell cancer. *Archives of Occupational and Environmental Health* 1997; 70: 222–231
- 88 Wartenberg D, Reyner D, Scott CS: Trichloroethylene and cancer. *Epidemiologic evidence. Environmental Health Perspectives* 2000; 108 (Suppl. 2): 161–176
- 89 Brüning T, Pesch B, Wiesenhütter B, Rabstein S, Lammert M, Baumüller A et al. Renal cell cancer risk and occupational exposure to trichloroethylene: Results of a consecutive case-control study in Arnsberg, Germany. *American Journal of Industrial Medicine* 2003; 43(3):274–285
- 90 Brüning T, Weirich G, Hornauer MA, Höfler H, Brauch H. Renal cell carcinomas in trichloroethylene (TRI) exposed persons are associated with somatic mutations in the Von Hippel-Lindau (VHL) tumour suppressor gene. *Archives of Toxicology* 1997a; 71: 332–335
- 91 Brauch H, Weirich G, Hornauer MA, Störkel S, Wöhl T, Brüning T. Trichloroethylene exposure and specific somatic mutations in patients with renal cell carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91:854–861
- 92 Charbotel B, Fevotte J, Martin JL, Bergeret A. Cancer du rein et expositions au trichloroéthylène: les valeurs limites d'exposition professionnelle françaises en vigueur sont-elles adaptées? *Rev Epidemiol Sante Publique* 2009; 57: 41–47
- 93 JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) no.568. 1,1,2-Trichloroethylene. WHO Food Additives Series 18, IPCS INCHEM 1983
- 94 Maltoni C, Lefemine G, COTTI G, Perino G. Long-term carcinogenic bioassays on trichloroethylene administered by inhalation to Sprague-Dawley rats and Swiss and B6C3F1 mice. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1988; 534: 316–351
- 95 Vamvakas S, Dekant W, Henschler D: Nephrocarcinogenicity of haloalkenes and alkynes. In: Anders MW et al., eds. *Renal disposition and nephrotoxicity of xenobiotics*. San Diego, CA, Academic Press 1993; 323–342
- 96 Birner G, Vamvakas S, Dekant W, Henschler D. Nephrotoxic and genotoxic *N*-acetyl-*S*-dichlorovinyl-*L*-cysteine is a urinary metabolite after occupational 1,1,2-trichloroethylene exposure in humans: implications for risk of trichloroethylene exposure. *Environmental Health Perspectives* 1993; 99: 281–284
- 97 Dekant W, Metzler M, Henschler D: Identification of *S*-1,2-dichlorovinyl-*N*-acetylcysteine as a urinary metabolite of trichloroethylene: A possible explanation of its nephrocarcinogenicity in male rats. *Biochemical Pharmacology* 1986; 3: 2455–2458
- 98 Health Canada: Unit risks for TCE in drinking water. Ottawa, Ontario, Health Canada, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Biostatistics Unit, March. 2003a
- 99 Lagakos SW, Wessen BJ, Zelen M: An analysis of contaminated well water and health effects in Woburn, Massachusetts. *Journal of the American Statistical Association* 1986a;

81: 583–596

- 100 MDPH: Final report of the Woburn Environmental and Birth Study. Vol. 1. Analysis of reproductive outcomes and environmental exposures in Woburn, MA. Boston, MA, Massachusetts Department of Public Health, Bureau of Environmental Health Assessment (draft for public comment). 1994
- 101 Epstein DL, Nolen GA, Randall JL, Christ SA, Stober JA, Smith MK. Cardiopathic effects of dichloroacetate in the Long-Evans rat fetus. *Teratology* 1993; 47: 529
- 102 Haag-Gronlund M, Fransson-Steen R, Victorin K: Application of the benchmark method to risk assessment of trichloroethylene. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1995; 21: 261–269
- 103 US EPA: The use of the benchmark dose approach in health risk assessment. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum (EPA/630/R-94/007). 1995
- 104 Health Canada: Benchmark dose for TCE in drinking water. Ottawa, Ontario, Health Canada, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Biostatistics Unit, April. 2003b
- 105 Howe RB: THC: A computer program to compute a reference dose from continuous animal toxicity data using the benchmark dose method. Ruston, LA, ICF Kaiser Engineers, Inc. 1995
- 106 平成 20 年度版 水道統計