

# 有害性評価書

Ver. 1.1

No. 48

1,1-ジクロロエチレン

(別名 塩化ビニリデン)

1,1-Dichloroethylene

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-117

CAS 登録番号：75-35-4

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

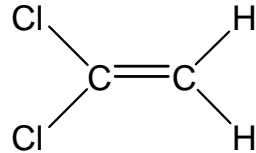
## 目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名 .....	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 .....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 .....	1
1.4 CAS 登録番号 .....	1
1.5 構造式 .....	1
1.6 分子式 .....	1
1.7 分子量 .....	1
2. 一般情報 .....	1
2.1 別 名 .....	1
2.2 純 度 .....	1
2.3 不純物 .....	1
2.4 添加剤又は安定剤 .....	1
2.5 現在の我が国における法規制 .....	1
3. 物理化学的性状 .....	2
4. 発生源情報 .....	3
4.1 製造・輸入量 .....	3
4.2 用途情報 .....	3
4.3 排出経路の推定 .....	3
5. 環境中運命 .....	3
5.1 大気中での安定性 .....	3
5.2 水中での安定性 .....	4
5.2.1 非生物的分解性 .....	4
5.2.2 生分解性 .....	4
5.2.3 下水処理による除去 .....	4
5.3 環境水中での動態 .....	4
5.4 生物濃縮性 .....	5
6. 環境中の生物への影響 .....	5
6.1 水生生物に対する影響 .....	5
6.1.1 微生物に対する毒性 .....	5
6.1.2 藻類に対する毒性 .....	5

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性 .....	6
6.1.4 魚類に対する毒性.....	6
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性 .....	7
6.2 陸生生物に対する影響.....	7
6.2.1 微生物に対する毒性 .....	7
6.2.2 植物に対する毒性.....	8
6.2.3 動物に対する毒性.....	8
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ) .....	8
7. ヒト健康への影響.....	9
7.1 生体内運命 .....	9
7.2 疫学調査及び事例.....	14
7.3 実験動物に対する毒性.....	14
7.3.1 急性毒性 .....	14
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	17
7.3.3 感作性 .....	17
7.3.4 反復投与毒性.....	17
7.3.5 生殖・発生毒性.....	21
7.3.6 遺伝毒性 .....	23
7.3.7 発がん性 .....	26
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	29
文 献.....	31
有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧 .....	42
有害性評価書外部レビュー一覧 .....	42

## 1. 化学物質の同定情報

- 1.1 物質名 : 1,1-ジクロロエチレン  
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-103  
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-117  
1.4 CAS登録番号 : 75-35-4  
1.5 構造式



- 1.6 分子式 :  $C_2H_2Cl_2$   
1.7 分子量 : 96.94

## 2. 一般情報

### 2.1 別名

塩化ビニリデン、ビリニデンクロライド、1, 1-ジクロロエテン、二塩化ビニリデン

### 2.2 純度

99.8 % 以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.3 不純物

クロロエチレン、1, 1-ジクロロエタン、1, 2-ジクロロエチレン (一般的な製品)  
(化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.4 添加剤又は安定剤

重合禁止剤 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

化学物質審査規制法：指定化学物質 (第二種監視化学物質)

消防法：危険物第四類特殊引火物

労働安全衛生法：危険物引火性の物、名称等を通知すべき有害物

環境基本法：水質汚濁に係る環境基準 0.02 mg/L

地下水の水質汚濁に係る環境基準 0.02 mg/L

土壤汚染に係る環境基準 0.02 mg/L (溶出試験検液濃度)

水道法：水質基準 0.02 mg/L

下水道法：水質基準 0.2 mg/L



## 4. 発生源情報

### 4.1 製造・輸入量

2001 年度（平成 13 年度）製造・輸入量 2,249 トン（経済産業省, 2003）

### 4.2 用途情報

ポリマー重合モノマー（フィルム、ラテックス、繊維用塩化ビニルデン樹脂等）、共重合モノマー（塩化ビニル、アクリロニトリル、アクリル酸エステル等）（化学物質評価研究機構, 2002）

### 4.3 排出経路の推定

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」によると、1,1-ジクロロエチレンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気に 333.0 トン、公共用水域に 4.1 トン排出され、廃棄物に 100.0 トン、下水道に 0.001 トン移動したと公表されている。また、届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 0.64 トン排出されたと推計されている。非対象業種、家庭及び移動体からの排出はないと推定されている。なお、届出外排出量の媒体（大気や公共用水域等）毎の排出割合は公表されていない（経済産業省, 環境省, 2003）。

## 5. 環境中運命

### 5.1 大気中での安定性

#### a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、1,1-ジクロロエチレンと OH ラジカルとの反応速度定数は  $1.1 \times 10^{-11}$  cm<sup>3</sup>/分子/秒（25、測定値）である（SRC:AopWin, 2002）。OH ラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$  分子/cm<sup>3</sup> とした時の半減期は 20 ~ 40 時間と計算される。

#### b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、1,1-ジクロロエチレンとオゾンとの反応速度定数は  $3.7 \times 10^{-21}$  cm<sup>3</sup>/分子/秒（25、測定値）である（SRC:AopWin, 2002; ATSDR, 1994）。オゾン濃度を  $7 \times 10^{11}$  分子/cm<sup>3</sup> とした時の半減期は 8 年と計算される。

#### c. 硝酸ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、1,1-ジクロロエチレンと硝酸ラジカルとの反応速度定数は  $1.23 \times 10^{-15}$  cm<sup>3</sup>/分子/秒（25、測定値）である（SRC:AopWin, 2002）。硝酸ラジカル濃度を  $2.4 \times 10^8 \sim 2.4 \times 10^9$  分子/cm<sup>3</sup>（10 ~ 100 ppt）とした時の半減期は 0.1 ~ 1 か月と計算される。また、1,1-ジクロロエチレンと硝酸ラジカルとの反応速度定数が  $1.78 \times 10^{-15}$  cm<sup>3</sup>/分子/秒（25）であり、平均的な汚染度の対流圏大気中での半減期は 19 日と計算されるとの報告もある（ATSDR, 1994）。

## 5.2 水中での安定性

### 5.2.1 非生物的分解性

1,1-ジクロロエチレンの加水分解半減期は、pH 4.5～8.5 では 6～9 か月と測定された (U.S.NLM:HSDB, 2002)。

### 5.2.2 生分解性

1,1-ジクロロエチレンは、クローズドボトルを用いた化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は、被験物質濃度が 9.7 mg/L の場合は 0% であり、難分解性と判定されている (通商産業省, 1991)。

好氣的条件の生分解性試験では、7 日間で培養液から 1,1-ジクロロエチレンの 45～47% 消失したとの報告があるが、かなりの部分が蒸散による大気への移行と考えられている (Tabak et al., 1981)。ある種の好気性菌 (*Pseudomonas putida*) の単一菌を用いた培養実験で、塩素化エチレン類の分解が報告されており、初濃度 2mg/L の 1,1-ジクロロエチレンは 1 時間以内に 18% が分解されたが、クロロエチレン及びエチレンは分解されなかった。また、芳香族化学物質を分解する典型的な酵素であるトルエンジオキシゲナーゼがハロゲン化エチレン類の分解に不可欠であると報告している (Wackett and Gibson, 1988)。塩素化エチレン類は、メタン資化性細菌を含む混合培養実験では、好氣的条件下、2 日間で 70% が分解された (Fogel et al., 1986)。

嫌氣的条件下での分解性試験については、地下水の環境を想定したマイクロゾムでの実験があり、1～2 週間で塩化ビニルを発生し、6 か月後には 1,1-ジクロロエチレンの 70% は塩化ビニルへ代謝された (Barrio-Large et al., 1986)。土中への埋立を想定した実験では、1,1-ジクロロエチレンは 1～3 週間で分解を開始した (Hallen et al., 1986)。一般廃棄物埋立処分場からの浸出水を用いた嫌氣的生分解性実験では、メタンが発生し、1,1-ジクロロエチレンは 40 週間で分解されたとの報告もある (Wilson et al., 1986)。

以上から、1,1-ジクロロエチレンは容易には生分解されないが、馴化などの条件が調べば好氣的条件下や嫌氣的条件下で生分解されると考えられる。

### 5.2.3 下水処理による除去

1,1-ジクロロエチレンは、公共下水処理場で 97% が除去されるとの報告があるが、蒸散による大気への移行の割合は不明である (Patterson et al., 1981)。

## 5.3 環境水中での動態

ヘンリー定数を基にした水中から大気中への 1,1-ジクロロエチレンの揮散については、水深 1 m、流速 1 m/秒、風速 3 m/秒のモデル河川での半減期は 2 時間で、また、水深 1 m、流速 0.05 m/秒、風速 0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は 4 日と見積もられている (Lyman et al., 1990)。1,1-ジクロロエチレンは、土壌吸着係数  $K_{oc}$  の値 35 (3 章参照) から、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。1,1-ジクロロエチレンについては、水への溶解度は 2.42 g/L (25 ) であるが、沸点が約 32 であり、蒸気圧は 66.5 kPa (20 ) と大きく、ヘンリー定数も 2,640 Pa·m<sup>3</sup>/mol (24 ) 大きい (3 章参照)。したがって、1,1-ジクロロエチレンは水環境から大

気へ揮散され易いと推定される。

以上及び 5.2 から、環境水中に 1,1-ジクロロエチレンが排出された場合は、主に大気中への揮散により水中から除去されると推定される。生分解による除去は主要ではない。

#### 5.4 生物濃縮性

1,1-ジクロロエチレンは、化学物質審査規制法に基づくコイを用いた 6 週間の濃縮性試験で、水中濃度が 0.5 mg/L 及び 0.05 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 2.5 ~ 6.4 及び 13 未満であり、濃縮性がない又は低いと判定されている (通商産業省, 1991)。

### 6. 環境中の生物への影響

#### 6.1 水生生物に対する影響

##### 6.1.1 微生物に対する毒性

1,1-ジクロロエチレンの微生物に対する毒性は、シュードモナス (*Pseudomonas putida*) に対する増殖阻害試験の報告があり、その EC<sub>10</sub> は 2,000 mg/L 以上であった (BASF, 1987)。

##### 6.1.2 藻類に対する毒性

1,1-ジクロロエチレンの藻類に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

淡水では緑藻のセテナストラム及びセネデスムス、海産では珪藻のスケルトネマを用いた生長阻害試験が報告されている。

生長阻害についての 96 時間 EC<sub>50</sub> は、セテナストラムでは 560 mg/L 超 (U.S. EPA 1978)、セネデスムスでは 410 mg/L (Korte and Freitag, 1984)、スケルトネマでは 712 mg/L 超であった (U.S. EPA 1978)。

長期毒性とみなされる生長阻害を指標とした NOEC は、報告されていないが、NOEC とほぼ同等な毒性値と考えられる 96 時間 EC<sub>10</sub> は、セネデスムスでの 240 mg/L が報告されている (Korte and Freitag, 1984)。



表 6-1 1,1-ジクロロエチレンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 ( )	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>						
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セレストラム)	止水	ND	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	> 560 (n)	U.S. EPA, 1978
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セレストラム)	止水	22	96 時間 EC <sub>50</sub> 96 時間 EC <sub>10</sub>	生長阻害	410 240 (n)	Korte & Freitag, 1984
<b>海水</b>						
<i>Skeletonema costatum</i> (珪藻、スケルトナ)	止水	ND	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	> 712 (n)	U.S. EPA, 1978

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

### 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

1,1-ジクロロエチレンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

無脊椎動物の急性毒性については、淡水甲殻類のオオミジンコと海産甲殻類のブラインシュリンプに対する試験報告がある。オオミジンコの 48 時間 LC<sub>50</sub> は 79 mg/L (Le Blanc, 1980)、48 時間 EC<sub>50</sub> は 11.6 mg/L (Dill et al., 1980)、ブラインシュリンプの 96 時間 LC<sub>50</sub> は 22.4 mg/L であった (U.S. EPA 1978)。

調査した範囲では長期毒性の試験報告は得られていない。

表 6-2 1,1-ジクロロエチレンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ( )	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	U.S. EPA 止水 閉鎖系	22±1	173	7.4- 9.4	24 時間 LC <sub>50</sub> 48 時間 LC <sub>50</sub>	98 79 (n)	LeBlanc, 1980
		止水	17	100	7.9	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	11.6 (n)	Dill et al., 1980
<b>海水</b>								
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、ブラインシュリンプ)	孵化 24 時間 以内	止水	24.5	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	22.4 (n)	U.S. EPA, 1978

ND: データなし、(n): 設定濃度

閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

### 6.1.4 魚類に対する毒性

1,1-ジクロロエチレンの魚類に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

淡水魚としては、ゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー及びブルーギルに関する急性毒性データ（48時間～7日間）がある。そのうち1,1-ジクロロエチレンの揮発性を考慮し、流水式でかつ試験水中1,1-ジクロロエチレン濃度を測定した試験では、ファットヘッドミノーに対する7日間LC<sub>50</sub>が29 mg/Lであった（Dill et al., 1980）。また、ブルーギルの閉鎖系試験での96時間LC<sub>50</sub>が74 mg/Lであった（Buccafusco et al., 1981）。

海水魚に関する急性毒性試験報告は2報あり、インランドシルバーサイド及びシープスヘッドミノーの96時間LC<sub>50</sub>が共に250 mg/Lであった（Dawson, et al., 1977; Heitmuller et al., 1981）。これらの試験は1,1-ジクロロエチレンの揮発性を考慮しておらず、信頼性は低い。

調査した範囲では長期毒性の試験報告は得られていない。

表 6-3 1,1-ジクロロエチレンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 ( )	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>								
<i>Danio rerio</i> (ゼブラフィッシュ)	ND	止水	ND	ND	ND	48時間 LC <sub>50</sub> 48時間 NOEC	> 500 500 (n)	ECETOC, 1985
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	0.8 g 35 mm	流水	12	100	7.9	96時間 LC <sub>50</sub> 7日間 LC <sub>50</sub>	108 29 (m)	Dill et al., 1980
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	33-75 mm	止水	23	55	7.6- 7.9	96時間 LC <sub>50</sub>	220 (n)	Dawson et al., 1977
	0.32-1.2 g	U.S. EPA 止水 閉鎖系	21-23	32-34	6.7- 7.8	96時間 LC <sub>50</sub>	74 (n)	Buccafusco et al., 1981
<b>海水</b>								
<i>Menidia beryllina</i> (インランドシルバーサイド、トウゴロウイシ科)	40-100 mm	止水	20	ND	7.6- 7.9	96時間 LC <sub>50</sub>	250 (n)	Dawson et al., 1977
<i>Cyprinodon variegates</i> (シープスヘッドミノー)	14-28 日齢 8-15 mm	U.S. EPA 止水	25-31	塩分濃度: 10-31‰	ND	96時間 LC <sub>50</sub> 96時間 NOEC 致死	250 80 (n)	Heitmuller et al., 1981

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

### 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では1,1-ジクロロエチレンのその他の水生生物（両生類等）に関する試験報告は得られていない。

## 6.2 陸生生物に対する影響

### 6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では1,1-ジクロロエチレンの陸生微生物（土壌中の細菌や菌類等）に関する試験報告は得られていない。

### 6.2.2 植物に対する毒性

カラスムギ (*Avena sativa* L.) とカブラ (*Brassica rapa* L.) に対する 1,1-ジクロロエチレンの生長抑制試験で、14 日間 EC<sub>50</sub> は 1,000 mg/kg 以上であった (Korte and Freitag, 1984)。

1,1-ジクロロエチレンは、ムラサキツユクサ (*Tradescantia*) を用いた変異原性試験において陽性であった。非致死性突然変異プロセスで最大発現が誘発後 7~12 日に観察された。1,1-ジクロロエチレンの 24 時間植物への暴露では、毒性限界濃度 (対照群と有意差を示す最小毒性濃度) は 22 ppm (88 mg/m<sup>3</sup>)、有意差 5% で 100 あたり 0.057 (± 0.028) の突然変異率を示した (Schairer et al., 1978)。

### 6.2.3 動物に対する毒性

シマミズ (*Eisenia foetida*) を 1,1-ジクロロエチレンに 28 日間暴露したときに試験最高濃度まで死亡はみられなかったが、体重減少などの成長阻害は 100~1,000 mg/kg 乾土でみられた (Korte and Freitag, 1984)。

脊椎動物については利用できるデータはなかった。

## 6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

1,1-ジクロロエチレンは沸点の低い易揮発性物質であるが、環境中の生物の毒性についてそのことを考慮した試験報告は少ない。

微生物に対する毒性は、シュドモナスに対する増殖阻害の EC<sub>10</sub> は 2,000 mg/L 以上である。

藻類の生長阻害についての 96 時間 EC<sub>50</sub> は、セネストラムでは 560 mg/L 超、セネデスムスでは 410 mg/L、スケルトネマでは 712 mg/L 超であり、これらの値は GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。長期毒性とみなされる生長阻害を指標とした NOEC は報告されていないが、NOEC とほぼ同等な毒性値と考えられる 96 時間 EC<sub>10</sub> は、セネデスムスでの 240 mg/L と報告されている。

無脊椎動物の急性毒性については、甲殻類のオオミジンコの 48 時間 EC<sub>50</sub> は 11.6mg/L、ブラインシュリンプの 96 時間 LC<sub>50</sub> は 22.4 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。長期毒性の試験報告は得られていない。

魚類の毒性影響として、淡水ではゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー及びブルーギルに関する急性毒性データ (48 時間~7 日間) がある。そのうち 1,1-ジクロロエチレンの揮発性を考慮した報告は少ないが、ブルーギルの閉鎖系試験での 96 時間 LC<sub>50</sub> は 74 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。海水魚では、インランドシルバーサイド及びシープスヘッドミノーの 96 時間 LC<sub>50</sub> が共に 250 mg/L であるが、これらの試験は 1,1-ジクロロエチレンの揮発性を考慮しておらず、信頼性は低い。長期毒性の試験報告は得られていない。

陸生生物に関する毒性影響は、カラスムギとカブラに対する生長抑制を指標とした 14 日間 EC<sub>50</sub> が 1,000 mg/kg 以上、ムラサキツユクサの細胞発生において変異原性が認められたとの報告がある。また、シマミズを 1,1-ジクロロエチレンに 28 日間暴露したときの成長阻害は、100~1,000 mg/kg 乾土でみられたという報告もある。

以上から、1,1-ジクロロエチレンの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類、魚類に対して GHS

急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコに対する 48 時間 EC<sub>50</sub> の 11.6 mg/L である。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命

#### a. 吸収

##### a-1. 経口

経口による吸収率は溶媒に左右される。油性の溶媒は吸収を促進する (ATSDR, 1994)。ラットにコーン油で 10 ~ 100 mg/kg の 1,1-ジクロロエチレンを強制経口投与した実験で、投与後 2 ~ 8 分で最高血中濃度に達した (Putchá et al., 1986)。また、ラットに 0.5 ~ 50 mg/kg の <sup>14</sup>C-1,1-ジクロロエチレンを強制経口投与した実験で、投与した放射能の 81 ~ 99.8% が 72 時間 (大部分が 24 時間) 以内に血中に検出され、大部分が速やかに吸収されることを示した (Reichert et al., 1979)。

##### a-2. 吸入

1,1-ジクロロエチレンは、ラットに吸入暴露した実験で、暴露後 2 分以内に静脈血に検出され (Dallas et al., 1983)、吸入後速やかに吸収されることが証明された。吸入暴露による 1,1-ジクロロエチレンの吸収は、300 ppm で飽和した (Dallas et al., 1983)。

#### b. 分布

##### b-1. 経口

ラットに <sup>14</sup>C-1,1-ジクロロエチレンを単回強制経口投与した実験で、最高の放射能濃度が投与後 30 分以内に肝臓と腎臓に、次いで軟組織全体に認められた (Jones and Hathway, 1978b)。

##### b-2. 吸入

ラットに 10 ~ 2,000ppm (40 ~ 8,000 mg/m<sup>3</sup>) の <sup>14</sup>C-1,1-ジクロロエチレンを吸入暴露した実験で、放射活性は肝臓、腎臓、肺で最も高く、絶食ラットは給餌ラットよりも高い放射活性を示した (Jaeger, 1977a; McKenna et al., 1978b)。

##### b-3. 腹腔内投与

マウスに 125 mg/kg の <sup>14</sup>C-1,1-ジクロロエチレンを単回腹腔内投与した実験で、吸収された総放射活性は投与後 6 時間で最高に達し、吸入暴露と同様、腎臓、肝臓、肺に高い放射活性が認められた (Okine et al., 1985)。

#### c. 代謝

1,1-ジクロロエチレンの動物における代謝経路を図 7-1 に示す。

ヒトでの吸入、経口、経皮暴露による 1,1-ジクロロエチレンの代謝研究はない (ATSDR, 1994)。

ラットでは、経口投与による 1,1-ジクロロエチレン代謝の研究は多数あり (Jones and Hathway, 1978a;b; McKenna et al., 1978a; Reichert et al., 1979)、いくつかの研究では少なくとも最初の代謝はヒトと同様とみなされている (Jones and Hathway, 1978c)。

1,1-ジクロロエチレンの薬物動態モデルが、代謝の主要経路であるシトクロムP450系による酸化代謝と引き続くグルタチオン (GSH) 抱合に基づいて開発されている (D'Souza and Anderson, 1988)。

肝臓のシトクロムP450 2E1 (CYP2E1) は、肝臓で1,1-ジクロロエチレンを活性代謝物に変換し、その代謝物が肝毒性の原因と考えられている (Kainz et al., 1993)。1,1-ジクロロエチレン代謝は、エポキシド (オキシラン) 中間代謝物である1,1-ジクロロエチレンオキシド形成が最初のステップであるが、この活性代謝物は、実験動物で同定されていないため (Jones and Hathway, 1978b; McKenna et al., 1977; Reichert et al., 1979)、エポキシド中間代謝物を経由しない他の代謝経路が分離肝細胞の研究から提唱された (Liebler et al., 1985, 1988)。

ラットでは、1,1-ジクロロエチレンの主な代謝経路は GSH 抱合で、エポキシド、またはエポキシドのクロロ酢酸クロライドへの転位、次いでモノクロロ酢酸へ加水分解される。これは 1,1-ジクロロエチレン暴露によって肝臓の GSH が減少した知見と一致する (Jaeger et al., 1974; Reichert et al., 1978; Reynolds et al., 1980)。ラットに 20 ~ 100 mg/kg の 1,1-ジクロロエチレンを腹腔内投与した実験で、肝臓の GSH は用量に依存して減少した (Reynolds et al., 1980)。最大の減少 (70%) は処置後 4 時間で生じ、24 時間以内に徐々に正常レベルに回復した。これらの結果から、1,1-ジクロロエチレンの肝毒性は、肝臓の GSH が減少するため、活性中間代謝物が代謝されずに肝臓の高分子と結合してアルキル化し、最終的に肝細胞壊死を引き起こすためと推察された (Jaeger et al., 1974; McKenna et al., 1977, 1978a; Reynolds et al., 1980)。

ラットでは、チオグリコール酸が主な尿中代謝物であるので、チオナーゼ活性によるモノクロロ酢酸と GSH との抱合が主な代謝経路と考えられている (Jones and Hathway, 1978a)。この活性の 45% が *S*-(2-ヒドロキシエチル)-*N*-アセチルシステインによる関与である。この経路の他の代謝物はモノクロロ酢酸、及びチオグリコール酸とジチオグリコール酸である。また、*N*-アセチルシステイン誘導体への分解を伴うグルタチオニルアセチルクロライドが形成されたように、エポキシドの直接的な GSH 解毒も 1,1-ジクロロエチレンの主な代謝経路である (ATSDR, 1994)。

ラットで、1,1-ジクロロエチレンの代謝経路の一つであるエポキシド加水分解酵素によるエポキシドの酵素的水和はわずかである (Andersen et al., 1980)。

代謝物メチルチオアセチルアミノエタノールの存在から他の代謝経路 (例: GSH 抱合を含まない経路) が提唱された (Reichert et al., 1979)。これは、クロロアセチルクロライドをモノクロロ酢酸へ加水分解する代わりに、生体膜ホスファチジルエタノールアミンと反応する経路で、酵素的に開裂してクロロ酢酸のエタノールアミン誘導体を産生する。

マウスとラットの代謝経路は類似しているが、代謝率はマウスの方が大きい (Jones and Hathway, 1978a)。マウスで 1,1-ジクロロエチレンの主な尿代謝物は、*N*-アセチルシステイン誘導体で、GSH 抱合によるエポキシド中間代謝物の解毒によって産生されたものである。ジチオグリコール酸はチオジグリコール酸より多く、チオナーゼ活性も顕著であった (Jones and Hathway, 1978a)。さらに、1,1-ジクロロエチレンはチトゾールの GSH 転位酵素活性で異なる作用を有し、この相違が種差の原因として指摘されている (Oesch et al., 1983)。

<sup>14</sup>C-1,1-ジクロロエチレンは、投与後選択的に肝臓と腎臓で共有結合し、これらの器官に毒性を引き起こす (Jaeger et al., 1977a; McKenna et al., 1977, 1978a)。ラットよりマウスで肝臓と腎臓

毒性が強い理由として、ラットよりマウスで肝臓と腎臓での 1,1-ジクロロエチレンの共有結合反応物の量が多いことが挙げられる (McKenna et al., 1977)。ラットに 10~200 ppm (40~800 mg/m<sup>3</sup>) の <sup>14</sup>C-1,1-ジクロロエチレンを 6 時間吸入暴露した実験で、肝臓で共有結合した放射能濃度の直線的増加が認められた (McKenna et al., 1977)。マウスの腎臓での共有結合物の量はラットの 6 倍で、著しい種差を示した (McKenna et al., 1977)。同様の結果は、マウスに <sup>14</sup>C-1,1-ジクロロエチレンを単回腹腔内投与した実験でも得られている (Short et al., 1977d)。

1,1-ジクロロエチレン代謝で形成されたエポキシドのような親電子中間代謝物は、ヘモグロビンのタンパク質と結合する (McKenna et al., 1977)。

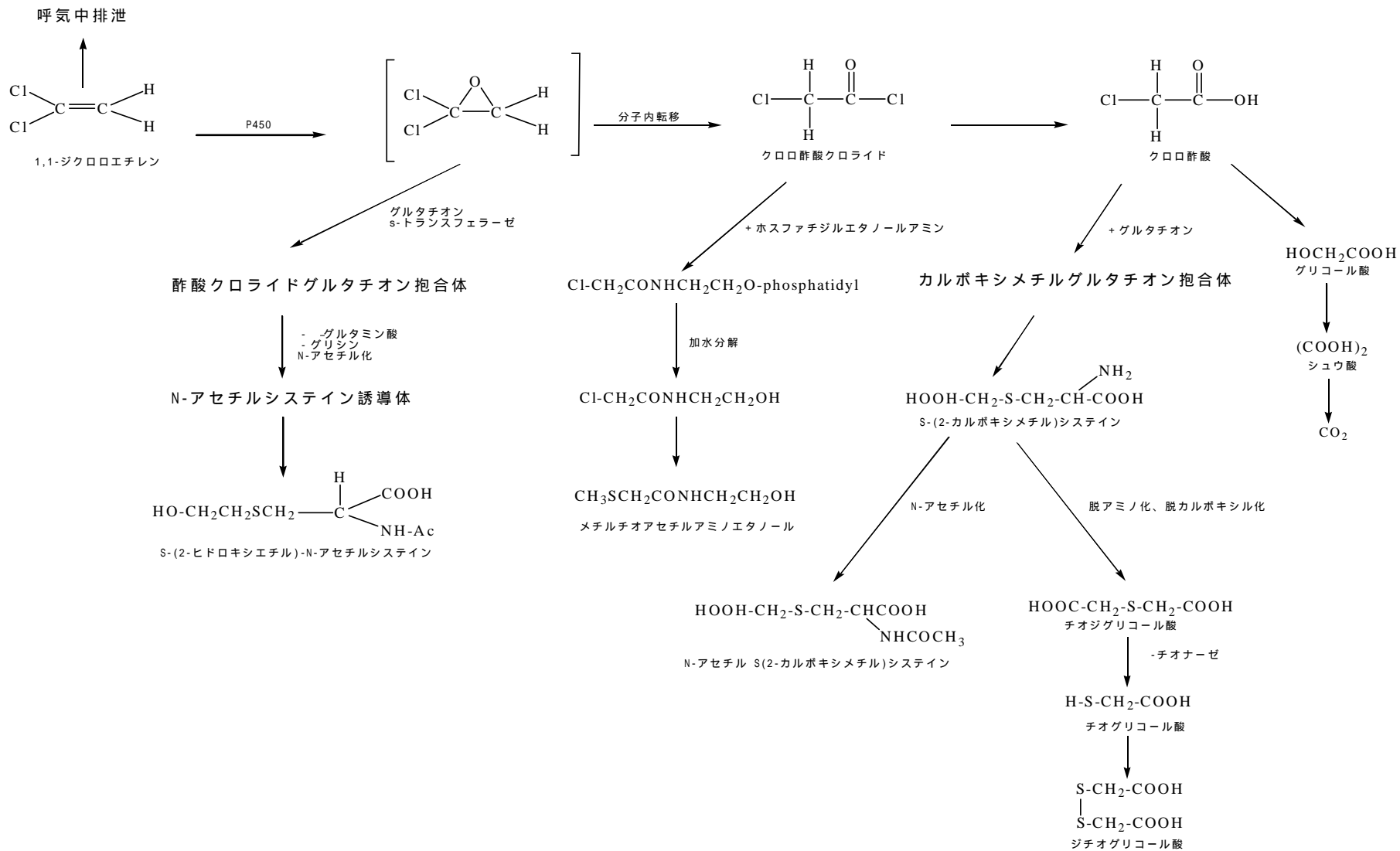


図 7-1 1,1-ジクロロエチレンの動物における代謝経路 (ATSDR, 1994から引用)

## d. 排泄

### d-1. 経口

1 mg/kg の  $^{14}\text{C}$ -1,1-ジクロロエチレンをコーン油で経口投与した実験で、72 時間以内に未変化体で投与量の 1 % 以下が呼気中に、44% が尿中に排泄され、少量の水溶性代謝物が糞中に検出された (Jones and Hathway, 1978b; McKenna et al., 1978a; Reichert et al., 1979)。これよりも多量 (50 mg/kg の  $^{14}\text{C}$ -1,1-ジクロロエチレン) の経口投与では、投与量の 16 ~ 30% の未変化体が呼気中に排泄され、尿中の代謝物は投与量の 35 ~ 42% であった (Jones and Hathway, 1978b; McKenna et al., 1978a; Reichert et al., 1979)。さらに、高用量では、未変化体の排泄率の増加と代謝物の排泄率の減少傾向が強くなり、比較的低い用量で代謝過程が飽和することを示した (Chieco et al., 1981; Jones and Hathway, 1978b)。

経口投与した 1,1-ジクロロエチレンの排泄には、以下に述べる吸入暴露と同様、2 相がある (McKenna et al., 1978b; Reichert et al., 1979)。その半減期は、経口投与と吸入暴露でそれぞれ呼気中では 20 分と 1 時間、尿中では 6 時間と 17 時間であった。

絶食は 1,1-ジクロロエチレンの排泄に影響する。ラットで、1,1-ジクロロエチレンの 50 mg/kg を経口投与した試験で、給餌ラットでは投与量の 19% が、絶食ラットでは 29% が未変化体として肺から排泄された。一方、非揮発性の代謝物の排泄は絶食ラットよりも給餌ラットで高く、絶食ラットでは代謝能が低下することを示した (McKenna et al., 1978b)。

### d-2. 吸入

ラットで、吸入暴露後の 1,1-ジクロロエチレンの排泄形態は経口投与後の形態と酷似する。

ラットで 1,1-ジクロロエチレン吸入暴露後の排泄は速やかで、大部分が代謝物として尿中にごく少量 (投与量の 1%) が未変化体として呼気中に排泄される (McKenna et al., 1978b)。低濃度 (25 ~ 150 ppm (100 ~ 600 mg/m<sup>3</sup>)) 暴露では、30 ~ 45 分以内に呼気中の未変化体が平衡状態に達し、排泄は一次反応過程 (first order) である (Dallas et al., 1983)。高濃度暴露 (200 ~ 300 ppm (800 ~ 1,200 mg/m<sup>3</sup>)) では代謝過程が飽和する。飽和すると、1,1-ジクロロエチレンは揮発性で血液に比較的不溶であるため、肺から容易に未変化体で排泄される。暴露中止後、血中と呼気中の 1,1-ジクロロエチレン濃度は速やかに減少する (Dallas et al., 1983; McKenna et al., 1978b)。

ラットで吸入暴露後、1,1-ジクロロエチレンは 2 相性の排泄形態を示す (McKenna et al., 1978b)。第 1 相は、約 20 分の半減期で呼気中への未変化体の排泄と、3 時間の半減期で尿中への水溶性代謝物の排泄である。第 2 相は、呼気中での約 4 時間の半減期と尿中での 20 時間の半減期である。多量の 1,1-ジクロロエチレンは第 1 相で呼気と尿から排泄される。

マウスでは、10 ppm の 1,1-ジクロロエチレンを 6 時間吸入暴露した実験で、尿中の水溶性代謝物はラットより多かったが、呼気中の未変化体の排泄は少なく、マウスはラットよりも 1,1-ジクロロエチレンの代謝率が大きいことを示した (McKenna et al., 1977)。

以上まとめると、1,1-ジクロロエチレンは、吸入・経口暴露とも速やかに吸収される。経口による吸収率は溶媒に左右され、油性の溶媒は吸収を促進する。1,1-ジクロロエチレンは主に肝臓、腎臓、肺に取り込まれ、シトクロム P450 系によって代謝される。この過程では、種々の反応性中間代謝物を生じる。これらの中間代謝物の主な解毒経路は GSH 抱合と水酸化である。



代謝物の排泄は主に尿と呼気による。未変化体も呼気から排泄される。高濃度暴露では、未変化体の呼気中への排泄が増加する。

## 7.2 疫学調査及び事例

種々の疫学的研究が行われてきたが (ECETOC, 1985)、これらの研究は混合暴露によるもので、正確な実験データを欠いており、暴露したヒトの数も少ない (GDCH BUA, 1988)。

ヒトの中毒例は大部分が吸入暴露で、急性・慢性とも死亡例は知られていない。1,1-ジクロロエチレンは、急性暴露で神経毒性を (U.S. EPA, 1979)、低濃度の反復暴露で肝毒性と腎毒性を示す (Torkelson and Rowe, 1981; U.S. EPA, 1976)。

神経毒性については、高濃度 (4,000 ppm (16,000 mg/m<sup>3</sup>)) の急性暴露時に認められ、中枢神経系の抑制ないし興奮症状を示し、重篤な場合は意識不明になる (U.S. EPA, 1979)。これらの中毒例は通常回復するが、持続する脳神経障害が2例報告された。この2例は、三叉神経の障害が最も強く、次いで舌下神経、聴神経を障害した。両例とも1,1-ジクロロエチレンを含むタンクの洗浄時に暴露されたもので、神経障害は洗浄に用いた石鹼中のアルカリによって1,1-ジクロロエチレンから形成されたクロロアセチレンに起因する可能性が強い (ATSDR, 1994)。クロロアセチレンは強い神経毒性物質である (Fielder et al., 1985)。

肝毒性については、1,1-ジクロロエチレンの6年以下の暴露期間で作業していた重合工場作業員27/46人 (59%) に肝機能障害が認められた (U.S. EPA, 1976)。

刺激性については、気中濃度25 ppm (100 mg/m<sup>3</sup>) 以上の濃度で眼と上気道の粘膜に認められた (Rylova, 1953)。液状の1,1-ジクロロエチレンは数分の暴露で刺激性を示す (U.S. EPA, 1979)。刺激性は1,1-ジクロロエチレンに添加されている重合禁止剤 *p*-ヒドロキシアニゾール (ヒドロキノンのモノメチルエーテル、MEHQ) が関与するものと考えられている (ATSDR, 1994; Chivers, 1972)。MEHQは抗酸化剤で、0.25%以上の濃度で皮膚の脱色を起こす (Bush, 1985)。

1,1-ジクロロエチレンと奇形との関連を示唆する報告がある (U.S. EPA, 2002)。カリフォルニア州で1,1,1-トリクロロエタンとジクロロエチレンに汚染した水道水 (Swan et al., 1985)、及びアリゾナ州でトリクロロエチレンとジクロロエチレンに汚染した飲料水 (Goldberg et al., 1990) の供給地域において心臓奇形の増加、ニュージャージー州で2 µg/L以上のジクロロエチレンに汚染した水道水供給地域で口蓋裂、中枢神経系奇形、神経管奇形の増加 (Bove et al., 1995) が報告された。水道水は塩素消毒されていたが、他の塩素系溶媒の汚染状況については不明である。これらの水には他の汚染物質を含んでおり、奇形と1,1-ジクロロエチレンとの因果関係を明確にすることはできなかった (U.S. EPA, 2002)。

## 7.3 実験動物に対する毒性

### 7.3.1 急性毒性

1,1-ジクロロエチレンの急性毒性試験結果を表7-1に示す。

#### a. 経口投与

1,1-ジクロロエチレンの経口投与による急性毒性は主にラットで研究され、一晩絶食状態で強制経口投与されている。経口LD<sub>50</sub>は、ラットで約1,500 mg/kg (Jenkins et al., 1972; Jones and Hathway, 1978a)、マウスで約200 mg/kgであった (Jones and Hathway, 1978a)。主な標的器官は

肝臓と腎臓で、いくつかの研究では呼吸器系にも有害な影響が認められている。

#### a-1. 肝毒性

ラットに 25 mg/kg 以上の 1,1-ジクロロエチレンを強制経口投与した実験で、毛細胆管の障害 (Kanz and Reynolds, 1986; Moslen et al., 1989a)、50 mg/kg 以上で血清酵素アミノトランスフェラーゼ (ALT と AST) の有意な増加 (Andersen and Jenkins, 1977; Jenkins and Andersen, 1978; Moslen et al., 1989b)、100 mg/kg で肝細胞の萎縮 (Kanz et al., 1991) が認められた。

#### a-2. 腎毒性

雄 Swiss OF<sub>1</sub> マウスに 200 mg/kg の 1,1-ジクロロエチレンを単回強制経口投与した実験で、投与後 8 時間以内に近位尿細管の障害が約半数の動物で認められた (Ban et al., 1995)。

ラットに 1,1-ジクロロエチレンを単回強制経口投与した実験では、200 mg/kg 以上で尿素窒素 (BUN) の増加、400 mg/kg でクレアチニンの増加と組織変化 (尿細管上皮の空胞化・色素沈着・壊死、尿細管拡張) が認められた (Jenkins and Andersen, 1978)。

#### a-3. 呼吸器毒性

マウスに 200 mg/kg の 1,1-ジクロロエチレンを単回強制経口投与した実験で、肺水腫と出血、及び 24 時間以内にクララ細胞の壊死と剥離が認められた (Forkert et al., 1985)。これらの変化は 2 日で増強したが、7 日後には元の状態に回復した。

### b. 吸入暴露

1,1-ジクロロエチレンの急性毒性試験の報告は多数あり、標的器官は中枢神経系、肝臓、腎臓、肺で、一部に心毒性が報告されている (ATSDR, 1994)。

1,1-ジクロロエチレンによる毒性は著しく多様で、種、系統、性に特異的で、絶食により増強される。例えば、1,1-ジクロロエチレンの吸入暴露による 4 時間 LC<sub>50</sub> は、雄マウスでは絶食状態で 40 ppm (160 mg/m<sup>3</sup>)、給餌状態で 32,000 ppm (128,000 mg/m<sup>3</sup>) であった (GDCH BUA, 1988)。ラットでは、4 時間 LC<sub>50</sub> は絶食雄では 415 ppm (1,660 mg/m<sup>3</sup>) であったが (Zeller et al., 1979b)、雌は絶食に対する抵抗性が強く 6,545 ppm (26,180 mg/m<sup>3</sup>) であった (Zeller et al., 1979b)。雄ラットで 1,1-ジクロロエチレンの毒性に対する絶食の影響を検討した結果、24 時間吸入暴露による絶食ラットの LC<sub>50</sub> 値は給餌ラットの約 1/30 であった (Jaeger et al., 1974)。

#### b-1. 神経毒性及び心毒性

神経毒性の主な症状は中枢神経系の抑制で、死亡例ではうずくまり、呼吸困難、昏睡、麻酔状態を呈し、死亡した (Klimisch and Freisberg, 1979a;b; Zeller et al., 1979a;b)。ラットに著しく高濃度 (25,600 ppm (102,400 mg/m<sup>3</sup>), 10 分間) の 1,1-ジクロロエチレンを急性吸入暴露した実験では、交感神経を刺激して心臓の不整脈を誘発した (Silechnik and Carlson, 1974)。

#### b-2. 肝毒性

マウスに 50 ppm (200 mg/m<sup>3</sup>) の 1,1-ジクロロエチレンを 6 時間暴露した実験では、軽度の小葉中心性肝細胞腫脹が (Reitz et al., 1980; Watanabe et al., 1980)、ラットに 200 ~ 250 ppm (800 ~ 1,000 mg/m<sup>3</sup>) を 4 時間吸入暴露した実験では、血清ソルビトールデヒドロゲナーゼとオルニチンカルバモイルトランスフェラーゼ活性の増加 (Jackson and Conolly, 1985; Jaeger et al., 1977a;b)、及び肝細胞の小葉中心性壊死が認められた (Reynolds et al., 1980)。

肝毒性は 1 晩絶食で増強し、肝臓のグルタチオン (GSH) の関与が示唆された (Reynolds et al.,

1980)。自由給餌ラットでは、GSH 量は顕著な日内変動を示し、午後 7 時と午前 1 時に最低になり、午前 7 時と午後 1 時に最高になった (Jaeger et al., 1973a)。この日内変動は絶食で乱され、GSH 量の最大値は 50%減少した。肝毒性は GSH 量の低下に比例して増強した (Jaeger et al., 1973a)。また、給餌ラットに 1,1-ジクロロエチレンを最高の GSH 量の日内変動時に暴露した実験では、肝毒性を生じなかったが、同濃度の 1,1-ジクロロエチレンを GSH 活性が最低の日内変動時に暴露した実験では 40%が死亡し、重度の肝障害を生じた。

### **b-3. 腎毒性**

腎毒性については、腎臓の酵素モノオキシゲナーゼとエポキシドヒドロラーゼの減少 (Oesch et al., 1983)、ヘモグロビン尿 (McKenna et al., 1978b)、腎臓重量増加 (Henck et al., 1979; Quast et al., 1986)、尿細管の変性壊死 (Henck et al., 1979; Jackson and Conolly, 1985; Lee et al., 1977; McKenna et al., 1978b; Prendergast et al., 1967; Reitz et al., 1980; Short et al., 1977d; Watanabe et al., 1980) が認められた。50 ~ 300 ppm (200 ~ 1,200 mg/m<sup>3</sup>) の 1,1-ジクロロエチレンを吸入暴露した急性実験では、濃度と暴露時間に依存した腎臓変化を示した。

雄マウスは雌マウス及び雌雄のラットよりも急性腎毒性に対する感受性が高かった。10 ~ 50 ppm (40 ~ 200 mg/m<sup>3</sup>) の急性吸入暴露したマウスの腎臓の組織学的変化が報告されており (Reitz et al., 1980, Short et al., 1977c; Watanabe et al., 1980)、肝臓と同様に絶食で毒性が増強した (McKenna et al., 1978b)。

### **b-4. 呼吸器毒性**

げっ歯類に高濃度 (500-1,5000 ppm (2,000 ~ 60,000 mg/m<sup>3</sup>)) の 1,1-ジクロロエチレンを急性吸入暴露した実験で、肺にうっ血性水腫が認められた (Klimisch and Freisbeberg, 1979a; Zeller et al., 1979a;b)。

## **c. 腹腔内投与**

### **c-1. 腎毒性**

雌雄の C57BL/6 マウスに 25 と 50 mg/kg の 1,1-ジクロロエチレンを腹腔内投与した試験で、暴露後 24 時間で近位尿細管の拡張が認められた (Brittebo et al., 1993)。

### **c-2. 呼吸器毒性**

雄の ICR マウスに放射性同位元素で標識した 125 mg/kg の 1,1-ジクロロエチレンを腹腔内投与した実験で、肺のクララ細胞に同位元素の共有結合と同細胞の壊死が認められた (Forkert et al., 1986a, 1990)。さらに、雄 ICR マウスに 75、125、175、225 mg/kg の 1,1-ジクロロエチレンを腹腔内投与した実験では、クララ細胞における GSH は 75 mg/kg で減少し、175 mg/kg 以上で完全に消失した (Moussa and Forkert, 1992)。

幼若と成熟雌雄 ICR マウスに 50、75、100 mg/kg の 1,1-ジクロロエチレンを暴露した実験で、1,1-ジクロロエチレンの肺毒性は CYP2E1 濃度と相関した (Forkert et al., 1996a)。肺における細胞毒性は、雄の成熟マウスで最も強く、次いで雌雄の幼若マウスであり、雌の成熟マウスが最も軽度であった。CYP2E1 濃度もこのパターンを示し、雄成熟マウスで最も高く、雌成熟マウスで最も低かった。雄 ICR マウスに 75 mg/kg の 1,1-ジクロロエチレンを腹腔内投与した実験で、CYP2E1 抑制剤の前処置によって肺の細胞毒性が防御された (Forkert et al., 1996b)。

以上まとめると、1,1-ジクロロエチレンの急性毒性における標的器官は中枢神経系、肝臓、腎臓、肺で、種、系統、性に特異的で、毒性は絶食により増強する。1,1-ジクロロエチレンの急性毒性に対する感受性が最も高い雄マウスでの吸入暴露による4時間LC<sub>50</sub>は、絶食状態では40 ppm (160 mg/m<sup>3</sup>)であったが、給餌状態では32,000 ppm (128,000 mg/m<sup>3</sup>)であった。

表 7-1 1,1-ジクロロエチレンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ハムスター
経口 <sup>a)</sup> LD <sub>50</sub> mg/kg	雄 217 雌 194	1,510 - 1,550	ND
吸入 LC <sub>50</sub> ppm (mg/m <sup>3</sup> )	絶食 <sup>a)</sup> 雄 40 (160) 給餌 <sup>b)</sup> 雄 32,000 (128,000)	絶食 雄 415 (1,660) 絶食 雌 6,545 (26,180)	絶食 雄 150 (600) 絶食 雌 455 (1,820)

a): 一晩絶食; b): 投与前に給餌

### 7.3.2 刺激性及び腐食性

ウサギに液状の1,1-ジクロロエチレンを直接皮膚暴露した実験で、刺激性を示した (Torkelson and Rowe, 1981)。この刺激性には1,1-ジクロロエチレンに添加された重合禁止剤 *p*-ヒドロキシアニゾール (ヒドロキノンモノメチルエーテル、MEHQ) が関与するものと考えられている (ATSDR, 1994; Fiedler et al., 1985; GDCH BUA, 1988)。

### 7.3.3 感作性

調査した範囲内では、1,1-ジクロロエチレンの感作性に関する試験報告は得られていない。

### 7.3.4 反復投与毒性

1,1-ジクロロエチレンの反復投与毒性試験結果を表 7-2 に示す。1,1-ジクロロエチレンの反復暴露による標的器官は、肝臓、腎臓、呼吸器系である (ATSDR, 1994)。

#### a. 経口投与

SDラットに0、50、100、200 mg/Lの1,1-ジクロロエチレンを2年間経口投与 (飲水) した三世代繁殖毒性試験で、100、200 mg/L群のF<sub>1</sub>の親で肝細胞の軽微な脂肪化と肝小葉明瞭化が、F<sub>2</sub>の親で肝細胞の軽微な脂肪化が認められた (Nitschke et al., 1983)。従って、本評価書では肝細胞変化を指標とするNOAELは50 mg/L (9 mg/kg/日)であると判断した。

ラットに10、19.3 mg/kg/日の1,1-ジクロロエチレンを2年間経口投与 (飲水) した試験では19.3 mg/kg群に肝細胞の軽度の空胞化が認められ、10 mg/kg群には変化が認められなかった (Rampy et al., 1977)。

SDラットに時間加重平均濃度で雄0、7、10、20 mg/kg/日、雌0、9、14、30 mg/kg/日の1,1-ジクロロエチレンを2年間経口投与 (飲水) した試験では、全用量群の雌と最高用量群の雄に小葉中間性の軽度脂肪変性を伴う肝細胞腫脹が認められた (Quast et al., 1983)。本評価書ではこの試験のLOAELは9 mg/kg/日であると判断した。

## b. 吸入暴露

### b-1. 肝毒性

反復暴露も急性（単回）暴露と同様の肝毒性を示した（Gage, 1970; Lee et al., 1977; Plummer et al., 1990; Quast et al., 1986）。マウスに 15 ppm (60 mg/m<sup>3</sup>) の 1,1-ジクロロエチレンを 23 時間/日、5 日間暴露した実験（Short et al., 1977d）、55 ppm (220 mg/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、5 日/週、1 年間暴露した実験（Lee et al., 1977）、及びラットに 25 ~ 100 ppm (100 ~ 400 mg/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、5 日/週、3 か月間吸入暴露した実験（Balmer et al., 1976）で、肝臓の変性・壊死がみられた。同様の結果は、4 系統のマウスに 0、55、100、200 ppm (0、220、400、800 mg/m<sup>3</sup>) の 1,1-ジクロロエチレンを 6 時間/日、5 日/週、10 日間暴露した実験でも認められ、すべての系統に 100 ppm 以上の投与群で肝細胞の小葉中心性変性・壊死を特徴とする肝毒性を示した（Henck et al., 1979）。

雌雄の SD ラットに 0、25、75 ppm (0、100、300 mg/m<sup>3</sup>)（開始 5 週間までは 0、10、40 ppm）の 1,1-ジクロロエチレンを 18 か月吸入暴露した試験で、12 か月後まで全投与群の雌雄に肝臓小葉中間性の軽微な脂肪変性が認められたが、18 か月後には 75 ppm で雄ではその出現頻度に高い傾向（有意差なし）が、雌では有意差を認めた（Quast et al., 1986）。本評価書ではこの試験の肝臓に対する NOAEL は 25 ppm であると判断した。

ラット、モルモット、イヌ、サルに 0、5、15、25、48 ppm (0、20、61、101、189 mg/m<sup>3</sup>) の 1,1-ジクロロエチレンを 24 時間/日で 90 日間連続暴露した実験で、5 ppm から肝臓に斑紋状の模様が認められ、ラットでは 48 ppm で肝臓・腎臓の病理組織学的変化、モルモットで血清 ALT とアルカリホスファターゼ（AP）の増加、イヌ・サルで肝臓の病理組織学的変化が認められた（Prendergast et al., 1967）。本評価書では肝臓の病理組織学的変化を指標とした NOAEL を 25 ppm と判断した。

### b-2. 腎毒性

4 系統のマウスに 0、55、100、200 ppm (220、400、800 mg/m<sup>3</sup>) の 1,1-ジクロロエチレンを 6 時間/日、5 日/週、10 日間暴露した実験で、すべての系統に中等度から重度のネフローゼを特徴とする腎毒性が全ての濃度で観察され、雄マウスで顕著であった（Henck et al., 1979）。さらに、Swiss マウスに 1,1-ジクロロエチレン 0、10、25 ppm を 52 週間（4 時間/日、4 ~ 5 日/週）暴露した発がん性試験では、10 ppm 以上で腎毒性が認められた（Maltoni et al., 1985）。この所見は Maltoni らのデータを U.S.EPA（2002）が統計解析した結果であり、Maltoni らは本文中では記載していない。従って、本評価書ではこの所見を記載するに止める。一方、ラットに 1,1-ジクロロエチレンを 90 日間連続暴露した実験では、48 ppm で尿管上皮細胞核の肥大が認められたが（Prendergast et al., 1967）、6 時間/日、5 日/週、6 か月及び 18 か月間暴露した実験（Quast et al., 1986）では 25 ppm と 75 ppm で腎毒性は認められず、ラットの腎毒性に対する感受性はマウスよりも低い。

### b-3. 呼吸器毒性

ラットに 200 ppm (800 mg/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、5 日/週、3 週間暴露した実験で、鼻粘膜の刺激が認められた（Gage, 1970）。

しかし、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、及びサルに 100 ppm の 1,1-ジクロロエチレンを 8 時間/日、5 日/週、6 週間暴露した実験（Prendergast et al., 1967）、及びラットに最高 75 ppm (300 mg/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、5 日/週、18 か月間暴露した実験（Quast et al., 1986）では、呼吸器系には

影響は認められなかった。

以上から、1,1-ジクロロエチレンの反復暴露による標的器官は、肝臓、腎臓、呼吸器系であり、経口経路では、SD ラットに1,1-ジクロロエチレンを2年間経口投与（飲水）した試験で、脂肪変性を伴う肝細胞腫脹が認められ、LOAEL は9 mg/kg/日であった。吸入経路では、SD ラットに18か月吸入暴露した試験で、肝細胞の脂肪変性が認められ、NOAEL は25 ppm（100 mg/m<sup>3</sup>）であった。

表 7-2 1,1-ジクロロエチレンの反復投与毒性試験結果

動物種等	試験法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD	三世代繁殖 経口投与 (飲水)	子宮内から 児の離乳まで	0、50、100、 200 mg/L	100 mg/L 以上: F <sub>1</sub> 親: 肝細胞の軽微な脂肪化と肝小 葉明瞭化 F <sub>2</sub> 親: 肝細胞の軽微な脂肪化 NOAEL: 50 mg/L (本評価書の判断)	Nitschke et al., 1983
ラット	経口投与 (飲水)	2年間	10、19.3 mg/kg/日	10 mg/kg/日: 変化なし 19.3 mg/kg/日: 肝細胞空胞化 (軽度)	Rampy et al., 1977
ラット SD 雌雄 6-7 週齢 48 匹/群	経口投与 (飲水)	2年間  雄: 0, 7, 10, 20 mg/kg/日 雌: 0, 9, 14, 30 mg/kg/日	設定濃度: 0, 50, 100, 200 ppm  時間加重平 均濃度 (左 欄)	50 ppm 以上 雌: 軽度の小葉中間性の脂肪変性を 伴う肝細胞腫脹 200 ppm 雄: 軽度の小葉中間性の脂肪変性を 伴う肝細胞腫脹 LOAEL: 9 mg/kg/日(50 ppm)(本評価書 の判断)	Quast et al., 1983
イヌ 雌雄 4 頭	強制経口	97 日間 1 回/日	6.25, 12.5, 25 mg/kg/日 カプセル投 与 落花生油溶 解	投与に関連した病理組織学的変化なし	
マウス CD-1	吸入暴露	5 日 23 時間/日	15 ppm (60mg/m <sup>3</sup> )	肝細胞変性・ネフロ - ゼ	Short et al., 1977d
マウス	吸入暴露	10 日 6 時間/日 5 日/週	0、55、100、 200 ppm (0、220、400、 800 mg/m <sup>3</sup> )	55 ppm 以上: 雌雄: 腎重量増加 雄: ネフローゼ 100 ppm 以上: 雌: 肝細胞腫脹・変性壊死	Henck et al., 1979
マウス CD-1	吸入暴露	1 年 6 時間/日 5 日/週	0、55 ppm (0、 220mg/m <sup>3</sup> )	55 ppm: 肝細胞壊死・腎尿細管壊死	Lee et al., 1977
マウス Swiss 雌雄	吸入暴露	52 週 4 時間/日 4-5 日/週	0、10、25 ppm	10 ppm 以上: 雌雄: 体重変化なし 雄: 軽微な腎臓退行性変性、膿瘍、腎 炎 25 ppm: 雌: 軽微な腎臓退行性変性 LOAEL: 10 ppm(腎臓)	Maltoni et al., 1985

動物種等	試験法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット	吸入暴露	3週 6時間/日 5日/週	0、200、500 ppm	鼻粘膜刺激、体重増加抑制、肝細胞変性 LOAEL: 500 ppm (体重、肝臓)	Gage, 1970
ラット black-hooded Wistar	吸入暴露	4週 24時間/日 7日/週	0、50、250 ppm	肝臓の脂肪変性と巣状壊死 LOAEL: 50 ppm (肝臓)	Plummer et al.,1990
ラット	吸入暴露	6週 6時間/日 5日/週	不明	肝・腎重量増、尿細管上皮の脱落 LOAEL: 100 ppm (肝臓・腎臓)	Klimisch et al., 1979
ラット	吸入暴露	90日 6時間/日 5日/週	0、25 – 100 ppm(0、100 – 400 mg/m <sup>3</sup> )	肝細胞空胞化 LOAEL: 25 ppm (肝臓)	Balmer et al., 1976
ラット SD 雌雄	吸入暴露	18か月 6時間/日 5日/週	0、25、75 ppm (0、100、300 mg/m <sup>3</sup> ) (最初の5週間) 0、10、 40 ppm	6、12か月後: 25 ppm 以上: 雌雄: 肝臓小葉中間性脂肪変性(軽度) 18か月後: 雄: 75 ppm: 肝臓小葉中間性脂肪変性 (有意差なし) 雌: 75 ppm: 肝臓小葉中間性脂肪変性 (軽度) NOAEL: 25 ppm(本評価書の判断)	Quast et al., 1986
ラット Long-Evans SD	吸入暴露	6週 8時間/日 5日/週	100 ppm (395 mg/m <sup>3</sup> )	投与に関連した変化なし)	Prendergast et al., 1967
		90日連続 24時間/日	0、5、15、25、 48 ppm (0、 20、61、101、 189 mg/m <sup>3</sup> )	5 ppm: 2/45 例死亡 体重増加量減少、肝臓表面に斑紋(一部の動物)、血液生化学パラメーターの変化 15 ppm: 体重増加量減少 肝臓表面に斑紋(一部の動物) 48 ppm: 体重増加量減少、肝臓表面に斑紋(多数の動物)、肝臓巣状壊死等、尿細管上皮細胞核の肥大、血清 ALT と肝臓 AP の増加 NOAEL: 25 ppm (肝臓)(本評価書の判断)	
モルモット ハートレー	吸入暴露	6週 8時間/日 5日/週	100 ppm (395 mg/m <sup>3</sup> )	投与に関連した変化なし	
		90日連続 24時間/日	ラット90日 連続試験に 同じ	5 ppm: 2/45 例死亡 <sup>1)</sup> 、肝臓表面に斑紋(一部の動物)、血液生化学パラメーターの変化 15 ppm: 3/15 例死亡 <sup>1)</sup> 、肝臓表面に斑紋 25 ppm: 3/15 例死亡 <sup>1)</sup> 48 ppm: 7/15 例死亡 <sup>1)</sup> 、肝臓表面に斑紋(多数の動物)、血清 ALT と AP 増加 NOAEL: 25 ppm (肝臓)(本評価書の判断) <sup>1)</sup> 死因について原著に記載なし	
ウサギ NZW	吸入暴露	6週 8時間/日 5日/週	100 ppm (395 mg/m <sup>3</sup> )	体重減少 その他、投与に関連した変化なし	
		90日連続 24時間/日	25 ppm (101 mg/m <sup>3</sup> )	体重減少	

動物種等	試験法	投与期間	投与量	結 果	文 献
イヌ (ビーグル)	吸入暴露	6週 8時間/日 5日/週	100 ppm (395 mg/m <sup>3</sup> )	投与に関連した変化なし	
		90日連続 24時間/日	ラット90日 連続試験に 同じ	5 ppm: 体重増加量減少 肝臓表面に斑紋(一部の動物) 15 ppm: 肝臓表面に斑紋(一部の動物) 25 ppm: 体重減少 48 ppm: 体重減少、肝臓表面に斑紋(多 数の動物)、肝臓巣状壊死等 NOAEL: 25 ppm(本評価書の判断)	
サル (リスザル)	吸入暴露	6週 8時間/日 5日/週	100 ppm (395 mg/m <sup>3</sup> )	体重減少 その他、投与に関連した変化なし	
		90日連続 24時間/日	ラット90日 連続試験に 同じ	5 ppm: 1/21 例死亡 肝臓表面に斑紋(一部の動物) 15 ppm: 体重減少 肝臓表面に斑紋(一部の動物) 25 ppm: 2/3 例死亡 体重減少 48 ppm: 3/9 例死亡体重減少、肝臓表面 に斑紋(多数の動物)、肝臓巣状壊死 等  NOAEL: 25 ppm(肝臓)(本評価書の 判断)	

### 7.3.5 生殖・発生毒性

1,1-ジクロロエチレンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-3 に示す。

#### a. 生殖毒性

SD ラットに 0、50、100、200 mg/L の 1,1-ジクロロエチレンを経口投与(飲水)し 6 組の同腹児を作製した三世代繁殖試験で、軽度な用量依存性の肝細胞変化を引き起こす濃度で全ての群の生殖能力に影響は認められなかった(Nitschke et al., 1983)。本評価書では生殖能力を指標にした NOAEL は 200 mg/L (30 mg/kg/日) であると判断した。

交配前の雄 ICR マウスに 10、30 ppm (40、120 mg/m<sup>3</sup>) の 1,1-ジクロロエチレンを 6 時間/日で 5 日間暴露した試験で受胎率に影響はなかった(Anderson et al., 1977) また、交配前の雄 CD ラットに 55 ppm (220 mg/m<sup>3</sup>) の 1,1-ジクロロエチレンを 6 時間/日、5 日/週、11 週間暴露した優性致死試験(Short et al., 1977b) で、暴露群の雄と交配した非暴露妊娠ラットに着床前後の胚死亡に影響はなかった。

#### b. 発生毒性

SD ラットに 0、200 mg/L (40 mg/kg/日相当) の 1,1-ジクロロエチレンを妊娠 6~15 日に経口投与(飲水)した試験で催奇形性は認められず、母動物、児動物への毒性はなかった(Murray et al., 1979)。また、0、50、100、200 mg/L (30 mg/kg 相当) の 1,1-ジクロロエチレンを SD ラットに経口投与(飲水)した三世代試験で、発生毒性は認められなかった(Nitschke et al., 1983)。

妊娠 6~16 日の CD-1 マウスに 1,1-ジクロロエチレン 0、15、30、57、144、300 ppm (0、60、



120、230、580、1200 mg/m<sup>3</sup>) と妊娠 6～19 日の CD ラットに 1,1-ジクロロエチレン 0、15、57、300、449 ppm (0、60、230、1,200、1,800 mg/m<sup>3</sup>) を 22～23 時間/日で吸入暴露した試験で、母動物に影響のある濃度で両種に骨格異常、ラットではさらに軟組織の異常が認められ、ごく弱い催奇形性があると報告された。ラットでは最低濃度の 15 ppm (60 mg/m<sup>3</sup>) 暴露群で母動物毒性が認められたために発生毒性を評価できなかったが、マウスでは 15 ppm (60 mg/m<sup>3</sup>) で母動物毒性は認められず骨格異常を示す胎児数の有意な増加が認められた (Short et al., 1977a)、本評価書では、マウスの LOAEL は 15 ppm (60 mg/m<sup>3</sup>) であると判断した。

さらに、SD ラットに 0、20、80、160 ppm (0、80、316、630 mg/m<sup>3</sup>) の 1,1-ジクロロエチレンを 7 時間/日で妊娠 6～15 日に吸入暴露した実験、及び NZW ウサギに 0、80、160 ppm の 1,1-ジクロロエチレンを 7 時間/日で妊娠 6～18 日に暴露した試験で、母動物毒性のほとんど或いは全くない濃度 (ラット、20 ppm ; ウサギ、80 ppm) では胚・胎児毒性はみられなかった。ラットでは波状肋骨と頭蓋骨の骨化遅延が 80 及び 160 ppm に認められ、発生毒性の NOAEL は 20 ppm (80 mg/m<sup>3</sup>)、ウサギでは吸収胎児と骨格変異が 160 ppm で増加し、発生毒性の NOAEL は 80 ppm であった (Murray et al., 1979)。

以上から、マウスでは、1,1-ジクロロエチレンを 22～23 時間/日で妊娠 6～16 日に吸入暴露した試験で、骨格異常を示す胎児数の有意な増加が認められ、発生毒性の LOAEL は 15 ppm (60 mg/m<sup>3</sup>) であった。ラットでは、7 時間/日で妊娠 6～15 日に吸入暴露した試験で波状肋骨と頭蓋骨の骨化遅延が 80 及び 160 ppm に認められ、発生毒性の NOAEL は 20 ppm (80 mg/m<sup>3</sup>) であった。

表 7-3 1,1-ジクロロエチレンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
<b>生殖毒性</b>					
ラット SD	経口投与 (飲水)	三世代試験	0、50、100、200 mg/L	軽度な用量依存性の肝細胞変化を引き起 こす濃度で全ての群で生殖能力に影響な し NOAEL 200 mg/L (30 mg/kg/日)(生殖能力) (本評価書の判断)	Nitschke et al., 1983
マウス ICR 雄	吸入暴露	5 日間 6 時間/日	10、30 ppm (40、 120 mg/m <sup>3</sup> )	受胎率に影響なし	Anderson et al., 1977
ラット CD 雄	吸入暴露	11 週間 6 時間/日 5 日/週	55 ppm (220 mg/m <sup>3</sup> )	優性致死試験 暴露群の雄と交配した非暴露妊娠ラット に着床前後の胚死亡に影響なし	Short et al., 1977b
<b>発生毒性</b>					
ラット SD	経口投与 (飲水)	妊娠 6-15 日	0、200 mg/L (40 mg/kg/日相当)	200ppm: 奇形性なし 母動物、児動物への毒性なし	Murray et al., 1979
ラット SD	経口投与 (飲水)	三世代試験	0、50、100、200 mg/L (30 mg/kg 相当)	発生毒性なし	Nitschke et al., 1983
マウス CD-1 雌	吸入暴露	妊娠 6-16 日 22-23 時間/日	0、15、30、57、 144、300 ppm (0、60、120、230、 580、1200 mg/m <sup>3</sup> )	15 ppm: 生存胎児(対照群に同じ)(母動物 毒性なし) 30 ppm: 妊娠率の低下、摂餌量・体重増加 量減少 57 ppm: 完全吸収胚の母動物増加、妊娠率 の低下、摂餌量・体重増加量減少	Short et al., 1977a

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				144 ppm 以上: 妊娠・非妊娠雌の死亡率増加  形態異常率や型の増加なし 15ppm: 胎児の軟組織の異常増加なし 胎児の砧骨・胸骨分節の骨化遅延 (ただし、食餌制限群にも砧骨の骨化遅延あり) LOAEL 15 ppm (60 mg/m <sup>3</sup> )	
ラット CD 雌	吸入暴露	妊娠 6-19 日 22-23 時間/日	0、15、57、300、 449 ppm (0、60、 230、1,200、 1,800 mg/m <sup>3</sup> )	15ppm 以上: 暴露期間中の母動物体重増加 量減少 57ppm: 生存胎児率の減少、胎児体重減少 57ppm 以上: 妊娠雌の死亡出現 摂餌量減少、早期吸収胚の母動物 増加 300ppm: 妊娠率低下、胎児体重・胎児数減 少 449ppm: 暴露後に体重増加量増加なし、生 存胎児率の減少、早期吸収胚の母 動物増加、胎児体重減少  形態異常率や型の増加なし 15 ppm: 胎児の側脳室性水頭症、胸骨分節 の骨化遅延 57 ppm: 胎児の側脳室性水頭症、胸骨分節 の骨化遅延 300ppm: 胎児の胸骨分節の骨化遅延 他に口蓋裂、水腎症の出現 (有意 差なし)	Short et al., 1977a
ラット SD	吸入暴露	妊娠 6-15 日 7 時間/日	0、20、80、160 ppm (0、80、316、 630 mg/m <sup>3</sup> )	20ppm: 母動物毒性ほとんどなし/なし、 胚・胎児毒性なし 80ppm 以上: 母動物・胎児に毒性あり、波 状肋骨、頭蓋骨骨化遅延 160ppm まで奇形なし NOAEL 20 ppm (80 mg/m <sup>3</sup> ) (発生毒性)	Murray et al., 1979
ウサギ NZW	吸入暴露	妊娠 6-18 日 7 時間/日	0、80、160 ppm (0、316、630 mg/m <sup>3</sup> )	80ppm: 母動物毒性ほとんどなし/なし、 胚・胎児毒性なし 160ppm: 母動物・胎児に毒性あり、吸収胎 児、骨格変異増加 160ppm まで奇形なし NOAEL 80 ppm (発生毒性)	Murray et al., 1979

### 7.3.6 遺伝毒性

1,1-ジクロロエチレンの遺伝毒性試験結果を表 7-4 に、試験結果のまとめを表 7-5 に示す。

#### a. *in vitro*

1,1-ジクロロエチレンは、*in vitro* のテストでは多様な遺伝毒性を示した。1,1-ジクロロエチレンの遺伝毒性の発現には、活性代謝化が必要である。遺伝子突然変異は細菌、酵母、植物細胞に観察され (Bartsch et al., 1975, 1979; Bronzetti et al., 1981; Jones and Hathway, 1978c; Oesch et al., 1983; Van't Hof and Schairer, 1982)、酵母では遺伝子変換が誘発された (Bronzetti et al., 1981; Koch et al., 1988)。真菌アスペルギルス (*Aspergillus nidulans*) で染色体の倍数性異常の発生頻度

が用量に依存して増加した (Crebelli et al., 1992)。塩基対置換とフレームシフト変異が 1,1-ジクロロエチレン蒸気の連続暴露でネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) で生じた (Bartsch et al., 1975, 1979; Oesch et al., 1983)。1,1-ジクロロエチレンは、ヒトの肝細胞に由来する代謝活性化系の存在下でネズミチフス菌において陽性であった (Jones and Hathway, 1978c)。しかし、代謝活性化系存在下でもネズミチフス菌で陰性を示した報告もある (Mortelmans et al., 1986)。

哺乳類の培養細胞では、1,1-ジクロロエチレンは GST 活性と GSH 濃度の高い (Summer et al., 1981) V79 チャイニーズハムスター肺細胞における点突然変異試験で陰性であったが (Drevon and Kuroki, 1979)、チャイニーズハムスター線維芽細胞 (Sawada et al., 1987) とマウスリンホーマ細胞 (McGregor et al., 1991) においては代謝活性化系の存在下で染色体異常と姉妹染色分体交換を生じた。

#### b. *in vivo*

1,1-ジクロロエチレンの遺伝毒性は動物において種々の *in vivo* での研究で検討された。陰性の結果は、マウス (Anderson et al., 1977) とラット (Short et al., 1977b) における優性致死突然変異試験、及びマウスにおける小核試験 (Sawada et al., 1987) で報告された。一方、マウスの宿主経路試験で変異原性が認められ、酵母の遺伝子変換試験で陽性の結果が得られた (Bronzetti et al., 1981)。

*in vitro* と *in vivo* の試験結果は、1,1-ジクロロエチレンの活性代謝物が遺伝毒性であることを示唆している。活性代謝物は、原核生物と酵母の試験系で遺伝毒性を示した。

哺乳動物細胞と *in vivo* で得られた結果は、遺伝毒性が種、器官に特異的であることを示唆している (ATSDR, 1994)。1,1-ジクロロエチレンがヒトで遺伝毒性作用を起こす直接的な証拠はないが、ヒト肝臓に由来する代謝酵素系が 1,1-ジクロロエチレンを変異原性代謝物へ活性化するという結果から (Jones and Hathway, 1978c)、ヒトに対しても 1,1-ジクロロエチレンは遺伝毒性を有する可能性がある。オキシランは 1,1-ジクロロエチレンの最初の活性代謝物で、*in vivo* と *in vitro* とともに DNA とアルキル化生成物を形成する (Bolt et al., 1982)。

マウスに  $^{14}\text{C}$  標識 1,1-ジクロロエチレンを 6 時間暴露した試験で、 $10^6$  のヌクレオチドあたり肝臓の DNA では 6 つの、腎臓の DNA では 30 のアルキル化反応を生じた。腎臓では DNA 修復活性が増加したが、肝臓では増加しなかった (Reitz et al., 1980)。したがって、マウスでは、1,1-ジクロロエチレンの遺伝毒性に対する感受性は腎臓が肝臓よりも高いと考えられる。

以上、1,1-ジクロロエチレンは、*in vitro* では、復帰突然変異、遺伝子突然変異、染色体異常など多くの試験で、S9 存在下でのみ陽性であり、代謝活性化が必要であることを示唆している。また、*in vivo* では、マウスとラットにおける優性致死突然変異試験及びマウスにおける小核試験で陰性である。一方、マウスでの宿主経路試験及び酵母での遺伝子変換は陽性である。

表 7-4 1,1-ジクロロエチレンの遺伝毒性試験結果

試験系	試験材料	結 果		文 献	
		S9 -	S9+		
<i>in vitro</i>	遺伝子突然変異	原核生物			
		<i>Salmonella typhimurium</i> (ガス)	ND	+	Bartsch et al., 1979
		<i>Salmonella typhimurium</i> (ガス)	-	+	Oesch et al., 1983
		<i>Salmonella typhimurium</i> (ガス)	-	+	Bartsch et al., 1975
		<i>Salmonella typhimurium</i> (ガス)	ND	+	Jones & Hathway, 1978c
		<i>Salmonella typhimurium</i> (液体)	-	-	Mortelmans et al., 1986
		<i>Salmonella typhimurium</i> (液体)	-	+	Roldan-Arjona et al., 1991
	<i>Escherichia coli</i> WP2 (ガス)	-	+	Oesch et al., 1983	
	真核生物				
	真菌				
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7	-	+	Bronzetti et al., 1981		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7	-	+	Bronzetti et al., 1981		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7	-	-	Koch et al., 1988		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7	-	+	Koch et al., 1988		
植物					
<i>Tradescantia</i> clone 4430	(+)	ND	Van't Hoff & Schairer, 1982		
哺乳動物細胞					
チャイン-ス <sup>+</sup> ルムスタ- V79 細胞	ND	-	Drevon & Kuroki, 1979		
マウス L5178Y リンホーマ細胞	(+)+	+	McGregor et al., 1991		
Mitotic malsegregation	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D61.M	+	+	Koch et al., 1988	
染色体分離	<i>Aspergillus nidulans</i>	ND	+	Crebelli et al., 1992	
姉妹染色分体交換	チャイン-ス <sup>+</sup> ルムスタ- CHL 細胞	-	(+)	Sawada et al., 1987	
染色体異常		-	+		
<i>in vivo</i>	優勢致死試験	マウス	-	Anderson et al., 1977	
		ラット	-	Short et al., 1977b	
	小核試験	マウス骨髄	-	Sawada et al., 1987	
		マウス胎児の肝臓と血液	-		
	DNA 損傷	マウス腎臓 (DNA 修復)	(+)	Reitz et al., 1980	
遺伝子突然変異	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (mouse host-mediated assay)	+	Bronzetti et al., 1981		
遺伝子変換		+			

ND: データなし; -: 陰性; +: 陽性; (+):弱陽性

表 7-5 1,1-ジクロロエチレンの遺伝毒性試験結果のまとめ

	DNA 損傷性	突然変異性	染色体異常	その他
原核生物	ND	+	ND	ND
真菌/緑色植物	ND	+	+	ND
昆虫	ND	ND	ND	ND
哺乳類細胞 ( <i>in vitro</i> )	ND	+	ND	ND
哺乳類 ( <i>in vivo</i> )	+	+	-	ND
ヒト ( <i>in vivo</i> )	ND	ND	ND	ND

ND: データなし

### 7.3.7 発がん性

#### a. 発がん性

1,1-ジクロロエチレンの発がん性試験結果は表 7-6 に示す。

吸入暴露・経口・経皮・皮下投与による 1,1-ジクロロエチレンの発がん性は、マウス (Hong et al., 1981; Lee et al., 1978; Maltoni et al., 1985; Van Duuren et al., 1979)、ラット (Hong et al., 1981; Maltoni et al., 1982, 1985; Ponomarkov and Tomatis, 1980; Quast et al., 1983, 1986; Rampy et al., 1977; U.S.NTP, 1982; Viola and Caputo, 1977)、チャイニーズハムスター (Maltoni et al., 1985) で試験された。

その中で Swiss マウスの吸入試験で発がん性が認められた。即ち、雌雄マウスに 0、10、25 ppm (0、40、100 mg/m<sup>3</sup>) の 1,1-ジクロロエチレンを 4 時間/日、4~5 日/週、52 週間吸入暴露した結果、腎臓の尿細管腺がんが 25 ppm 群の主に雄に認められた (Maltoni et al., 1985)。この腎臓の尿細管腺がんは Swiss マウスでは稀な腫瘍であり、1,1-ジクロロエチレンは動物に対して発がん物質であるとされた (ATSDR, 1994)。

その他、経口または吸入暴露試験で、良性と悪性腫瘍の発生率が増加した。これらは有意差のない増加または用量に依存しない増加であったが、1,1-ジクロロエチレンには弱い発がん作用があると推察されている (Lee et al., 1977, 1978; Maltoni et al., 1985; Ponomarkov and Tomatis, 1980; Quast et al., 1983, 1986)。

さらに、Swiss マウスにおける皮膚のイニシエーション-プロモーション試験で、1,1-ジクロロエチレンによる皮膚パピローマ発生率の有意な増加が認められ、イニシエータとして作用することを示唆した (Van Duuren, et al., 1979)。

1,1-ジクロロエチレンの毒性及び発がん作用には、種差、系統差、性差が認められた (Maltoni et al., 1985)。即ち、雄の Swiss マウスは、雌よりも、またラット及びハムスターよりも 1,1-ジクロロエチレンの毒作用に対する感受性が高かった (Maltoni et al., 1985; Oesch et al., 1983)。

以上から、発がん性に関しては、マウスに 1,1-ジクロロエチレンを 52 週間吸入暴露した試験で、強い腎毒性を生じる 25 ppm 群の雄のみに腎尿細管腺がんの誘発が認められた。一方、1,1-ジクロロエチレンは、マウスにおける皮膚のイニシエーション-プロモーション試験で、皮膚パピローマ発生率の有意な増加を示し、イニシエータとして作用することを示唆した。

表 7-6 1,1-ジクロロエチレンの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット BD IV 雌 24 匹	強制経口	妊娠 17 日目	150 mg/kg 体重 オリーブ油溶解 純度 99%	雌雄の肝腫瘍、雄の髄膜腫瘍の発生頻度は増加したが、担がん動物数は有意差なし	Ponomarkov and Tomatis, 1980
児 雄 89 匹 雌 90 匹		離乳から 120 週まで 1 回/週	50 mg/kg オリーブ油溶解	髄膜腫瘍 投与群：雄 6/81匹 (7.4%) 対照群：雄 1/49匹 (2.0%) げっ歯類での発がん性の限られた証拠を提供した	

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 9週齢 50-100匹/ 群	強制経口	52週間 1回/日 4-5日/週	0, 5, 10, 20 mg/kg オリーブ油溶解	腫瘍の発生なし	Maltoni et al., 1985
ラット SD 雌雄 6-7週齢 48匹/群	経口投与(飲水)	2年間	設定濃度: 0, 50, 100, 200 ppm 時間加重平均濃度: 雄 0, 7, 10, 20 mg/kg/ 日 雌 0, 9, 14, 30 mg/kg/ 日	投与に関連した腫瘍の発生なし	Quast et al., 1983
マウス Swiss 雌雄 9, 16週齢 30-120匹/ 群	吸入	52週間 4時間/日 4-5日/週	0, 10, 25 ppm (0, 40, 100 mg/m <sup>3</sup> )	25 ppm 雌雄: 肺腫瘍出現頻度増加 雄: 腎尿管腺がん増加 雌: 乳腺腫瘍出現頻度増加 全悪性腫瘍出現頻度増加	Maltoni et al., 1985
マウス ICR 2か月齢 雌雄 36匹/群	吸入	1年間 6時間/日 5日/週	0, 55 ppm	55ppm 肝臓血管肉腫 3匹 気管支肺胞腺がん 6匹	Lee et al., 1977
マウス ICR 2か月齢 雌雄	吸入	12か月 6時間/日 5日/週 回復試験 12か月	55 ppm	回復試験後、腫瘍発生率に有意な増加なし 肝細胞がん 雄 4/28匹 (14%) 気管支肺胞腫瘍 雌雄 5/56匹 (9%) 腸間膜血管肉腫 雄 1匹	Hong et al., 1981
マウス 雌雄 2か月齢 36匹/群	吸入	1年間 6時間/日 5日/週	0, 55 ppm	肝臓血管肉腫 雄 2/35 雌 1/35 細気管支肺胞性腺腫 雄 6/35匹 統計的有意差なし	Lee et al., 1978
ラット SD 16週齢 30-100匹/ 群	吸入	52週 4時間/日 4-5日/週	0, 10, 25, 50, 100, 150 ppm	腫瘍の発生なし	Maltoni et al., 1985
ラット SD 12日胚 60-158 匹/群	吸入	104週 4-7時間/ 日 5日/週	0, 100 ppm	全悪性腫瘍出現頻度(胚発生期から104週間まで)増加	
ラット SD 雌雄 2か月齢 36匹/群	吸入	1年間 6時間/日 5日/週	0, 55 ppm	腸間膜リンパ節又は皮下組織に血管肉腫 雄 2/36匹 統計的有意差なし	Lee et al., 1978
ラット CD 2か月齢 雌雄 36匹/群	吸入	1年間 6時間/日 5日/週	0, 55 ppm	体重低下わずが 腸間膜、皮下組織に血管肉腫 2匹	Lee et al., 1977

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット CD 2か月齢 雌雄	吸入	12か月 6時間/日 5日/週 回復試験 12か月	55 ppm	回復試験後、腫瘍発生率に有意な増加なし	Hong et al., 1981
ラット SD 雌雄	吸入	18か月 6時間/日 5日/週	0, 25, 75 ppm (開始5 週間まで0, 10, 40 ppm)	1,1-ジクロロエチレンの暴露に起因する腫瘍はない。	Quast et al., 1986
ハムスタ ー チャイニ ーズ 28週齢 18-30匹/ 群	吸入	52週間 4時間/日 4-5日/週	0, 25 ppm	腫瘍の発生なし	Maltoni et al., 1985
ラット SD 雌雄 6-7週齢 48匹/群	飲水	2年間	設定濃度: 0, 50, 100, 200 ppm 時間加重平均濃度: 雄 7, 10, 20 mg/kg/日 雌 9, 14, 30 mg/kg/日	投与に関連した腫瘍の発生なし	Quast et al., 1983
マウス Ha:ICR Swiss 6-8週齢 雌 30匹/群 (対照群、 プロモー ター反復 塗布群除 く)	皮膚塗 布 (2段階 発がん 性試験)	428-576 日間 3回/週	121 mg (4,033 mg/kg) /背部皮膚 アトシ溶解 2週間後 phorbol myristate acetate 塗布 phorbol myristate acetate: プロモー ター	121 mg/匹: パピローマ: 8/9 匹 (P<0.005) 皮膚腫瘍イニシエータとして作用	Van Duuren, et al., 1979
	皮膚塗 布	440-594 日間 3回/週	40.0, 121.0 mg/背部皮 膚	皮膚パピローマ発生なし	
	皮下	548日間 1回/週	2.0 mg/kg 左側腹部注射	腫瘍発生なし	

\*p<0.05、 1) 雌雄合計数

## b. 発がんの作用機序

1,1-ジクロロエチレンの毒性は、その代謝物による (Anderson et al., 1978, 1980; Jaeger et al., 1977a; Jones and Hathway, 1978c)。マウスはラットよりも 1,1-ジクロロエチレンの代謝率は高く、代謝物によるタンパク質のアルキル化もラットよりマウスで顕著であった (IARC.1999)。1,1-ジクロロエチレンは、中間代謝物オキシランを経てシトクロム P450 によって酸化され、クロロ酢酸へ加水分解される (GDCH BUA, 1988)。シトクロム P450 2E1 (CYP2E1) は、1,1-ジクロロエチレン代謝と代謝活性の基本的な触媒である。CYP2E1 の誘導剤は、マウス肝臓ミクロソーム及び分離したマウス肝細胞において 1,1-ジクロロエチレンの代謝を促進し (Kainz et al., 1993; Lee and Forkert, 1994; Dowsley et al., 1995)、1,1-ジクロロエチレンの毒性を増強した (Wijeweera et al., 1996)。腎臓における CYP2E1 の濃度は、種差があり、マウスでは雌より雄で多く、ヒトとラットでは両性とも検出されなかった (Amet et al., 1997; Cummings et al., 2000)。

CYP2E1 濃度は組織でも異なり、1,1-ジクロロエチレンでの毒性の組織選択性の原因となる。

さらに、マウス腎臓における 1,1-ジクロロエチレンの代謝は性ホルモン（テストステロン）によって誘導される CYP2E1 類似酵素（ラット肝臓 CYP2E1 に対する抗体に交差反応するタンパク）によって調節されており（Speerschneider and Dekant, 1995）、マウスの腎ミクロソームにおける代謝速度は雄では雌の少なくとも 6 倍であった（Speerschneider and Dekant, 1995）。雄 ICR マウスの腎ミクロソームは、1,1-ジクロロエチレンをクロロ酢酸へ代謝する。去勢雄マウスと雌マウスの腎ミクロソームでは、正常雄マウスのミクロソームよりもクロロ酢酸の産生は 85% 少なかった。さらに、マウスにおける CYP2E1 活性は系統（ICR、C3H/He、C57BL/6J、NMRI）で異なり、雄 ICR マウスで最も強く、腎毒性も雄 ICR マウスで最も強かった（GDCH BUA, 1998）。

CYP2E1 による代謝活性は腎臓では近位尿細管上皮細胞に局在し、腎毒性として尿細管上皮細胞の壊死と増生が認められた。1,1-ジクロロエチレンの弱い遺伝毒性はこれらの慢性毒性的条件下でのみ作用し、腫瘍へと進行したものと推察されている（GDCH BUA, 1998）。DNA アルキル化と DNA 修復試験（Reitz et al., 1980）でも同様の結論が導かれている（GDCH BUA, 1988）。

他の研究グループ（Ban et al., 1995）は、腎毒性が  $\beta$ -リアーゼとシステイン抱合-S-オキシダーゼの抑制剤であるアミノオキシ酢酸とメチマゾールによって抑制されることから、硫酸抱合体が 1,1-ジクロロエチレン処置後肝臓で合成されて腎臓へ輸送され、腎臓で近位尿細管上皮に存在する  $\beta$ -リアーゼとシステイン抱合-S-オキシダーゼによって毒性代謝物へ代謝され、その結果、不安定なチオールが順次親電子物質を産生し、それが腎臓高分子との相互作用によって腎毒性を生じると推察した。

国際機関等での 1,1-ジクロロエチレンの発がん性評価を表 7-7 に示す。IARC は、グループ 3（ヒトに対する発がん性については分類できない物質）に分類している。

表 7-7 国際機関等での1,1-ジクロロエチレンの発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2002)	グループ 3	ヒトに対する発がん性については分類できない。
ACGIH (2002)	A4	ヒトに対して発がん性が分類できない物質。
日本産業衛生学会 (2002)	-	評価されていない。
U.S. EPA (2002)	グループ C	ヒト発がん性があるかもしれない物質。
U.S. NTP (2001)	-	証拠なし。

#### 7.4 ヒト健康への影響（まとめ）

1,1-ジクロロエチレンは、吸入・経口暴露とも速やかに吸収される。主に肝臓、腎臓、肺に取り込まれ、シトクロム P450 系によって代謝される。この代謝過程で毒性を持つ反応性中間代謝物を生じ、これらの中間代謝物の主な解毒経路は GSH 抱合と水酸化である。代謝物の排泄は主に尿と呼吸による。未変化体も呼吸から排泄される。

1,1-ジクロロエチレンは、ヒトでは低濃度の反復吸入暴露で肝臓と腎臓に毒性を示した。また、25 ppm (100 mg/m<sup>3</sup>) 以上で刺激性を、高濃度 (4,000 ppm (16,000 mg/m<sup>3</sup>)) の急性吸入暴露で神経毒性を示した。

実験動物における急性毒性での標的器官は中枢神経系、肝臓、腎臓、肺で、種、系統、性に特異的で、毒性は絶食により増強する。



ウサギに液状の 1,1-ジクロロエチレンを直接皮膚暴露した試験で、1,1-ジクロロエチレンに存在する重合禁止剤 *p*-ヒドロキシアニゾールによると思われる刺激性を示した。

感作性に関するデータはない。

1,1-ジクロロエチレンの反復暴露による標的器官は、肝臓、腎臓、呼吸器系であり、経口経路では、SD ラットに 1,1-ジクロロエチレンを 2 年間経口投与（飲水）した試験で、脂肪変性を伴う肝細胞腫脹が認められ、LOAEL は 9 mg/kg/日であった。吸入経路では、SD ラットに 18 か月吸入暴露した試験で、肝細胞の脂肪変性が認められ、NOAEL は 25 ppm（100 mg/m<sup>3</sup>）であった。

発生毒性試験では、マウスでは、1,1-ジクロロエチレンを 22～23 時間/日で妊娠 6～16 日に吸入暴露した試験で、骨格異常を示す胎児数の有意な増加が認められ、LOAEL は 15 ppm（60 mg/m<sup>3</sup>）であった。ラットでは、7 時間/日で妊娠 6～15 日に吸入暴露した試験で波状肋骨と頭蓋骨の骨化遅延が 80 及び 160 ppm に認められ、NOAEL は 20 ppm（80 mg/m<sup>3</sup>）であった。

遺伝毒性については、*in vitro* では、復帰突然変異、遺伝子突然変異、染色体異常など多くの試験で、S9 存在下でのみ陽性であり、代謝活性化が必要であることを示唆している。また、*in vivo* では、マウスとラットにおける優性致死突然変異試験及びマウスにおける小核試験で陰性であり、また、マウスでの宿主経路試験及び酵母での遺伝子変換は陽性である。

1,1-ジクロロエチレンによる発がん性試験では、マウスの吸入試験で腎臓の尿管腺がんが 25 ppm 群の雄にのみみられた。種、系統、性に特異的であった。マウスにおける皮膚のイニシエーション-プロモーション試験で、皮膚パピローマ発生率の有意な増加を示し、イニシエータとして作用することを示唆した。IARC は、グループ 3（ヒトに対する発がん性については分類できない物質）に分類している。

動物では、1,1-ジクロロエチレンは主に肝臓、腎臓、肺に取り込まれ、そこで CYP2E1 によって活性代謝物を生じ、毒性を発現すると考えられている。毒性は CYP2E1 濃度と相関性があり、顕著な種、系統、性差が認められた。1,1-ジクロロエチレンは、ヒトの肝臓由来の代謝酵素でも変異原性物質へ代謝されたことから、ヒトに対しても同様の毒性を生じる可能性がある。腎臓における CYP2E1 活性は、種差が著しく、マウスでは雌より雄で強く、ヒトとラットでは両性とも検出されなかった。

文献 (文献検索時期: 2002 年 4 月<sup>1)</sup>)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) TLVs and BEIs.
- Amet, Y., Berthou, F., Fournier, G., Dreano, Y., Bardou, L., and Menez, J.F. (1997) Cytochrome P450 4A and 2E1 expression in human kidney microsomes. *Biochem. Pharmacol.*, **53**, 765-771. (U.S. EPA, 2002 から引用)
- Andersen, M.E. and Jenkins, J. (1977) Oral toxicity of 1,1-dichloroethylene in the rat: effects of sex, age, and fasting. *Environ. Health Perspect.*, **21**, 157-163. (ATSDR, 1994 から引用)
- Andersen, M.E., Jones, R.A. and Jenkins, L.J. (1978) The acute toxicity of single, oral doses of 1,1-dichloroethylene in the fasted male rat: effect of induction and inhibition of incromosomal enzyme activities on mortality. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **46**, 227-234. (ATSDR, 1994 から引用)
- Andersen, M.E., Thomas, O.E., Gargas, M.L., Jones, R.A. and Jenkins, L. J. Jr. (1980) The significance of multiple detoxification pathways for reactive metabolites in the toxicity of 1,1-dichloroethylene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **52**, 422-432. (ATSDR, 1994; GDCH BUA, 1988 から引用)
- Anderson, D., Hodge, M.C.E. and Purcase, I.F.H. (1977) Dominant lethal studies with the halogenated olefins vinyl chloride and vinylidene dichloride in male ICR mice. *Environ. Health Perspect.*, **21**, 71-78. (ATSDR, 1994 から引用)
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1994) Toxicological Profile for 1,1-Dichloroethene. Prepared by: Clement International Corporation Under Contract No. 205-88-0608, Atlanta, GA.
- Balmer, M.F., Rampy, L.W. and Quast, J.F. (1976) 90-day repeated inhalation toxicity study of vinylidene chloride in rats. *Toxicology Research*, Dow Chemical U.S.A., Midland, M.I. (ATSDR, 1994 から引用)
- Ban, M., Hettich, D., Huguet, N. and Cavelier, L. (1995) Nephrotoxicity mechanism of 1,1-dichloroethylene in mice. *Toxicol. Letters*, **78**, 87-92. (GDCH BUA, 1998 から引用)
- Bario-Large, G., Parsons, F.Z., Masser, R.S. and Lorenzo, P.A. (1986) Sequential dehalogenation of chlorinated ethenes. *Environ. Sci. Technol.*, **20**, 96-99. (GDCH BUA, 1988 から引用)
- Bartsch, H., Malaveille, C., Montesano, R. and Tomatis, L. (1975) Tissue-mediated mutagenicity of vinylidene chloride and 2-chlorobutadiene in *Salmonella typhimurium*. *Nature*, **255**, 641-643. (ATSDR, 1994 から引用)
- Bartsch, H., Malaveille, C., Barbin, A. and Planche, G. (1979) Mutagenic and alkylating metabolites of halo-ethylenes, chlorobutadienes and dichlorobutenes produced by rodent or human liver tissues.

---

<sup>1)</sup> データベースの検索を 2002 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2004 年 4 月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- Evidence for oxirane formation by P450-linked microsomal mono-oxygenases. Arch. Toxicol., **41**, 249-277. (ATSDR, 1994; IARC, 1999)
- BASF (1987) 未公開情報, Bericht, 1049/87. (GDCH BUA, 1988 から引用)
- Bolt, H.M., Laib, R.J. and Filser, J.G. (1982) Reactive metabolites and carcinogenicity of halogenated ethylenes. Biochem. Pharmacol., **31**, 1-4.
- Bove, F., Fulcomer, M., Klotz, J. Esmant, J., Dufficy, E.M. and Savirin, J.E. (1995) Public drinking water contamination and birth outcomes. Am. J. Epidemiol., **141**, 850-862.
- Brittebo, E.B., Darnerud, P.O., Eriksson, C. and Brandt, I. (1993) Nephrotoxicity and covalent binding of 1,1-dichloroethylene in buthionine sulphoximine-treated mice. Arch. Toxicol., **67**, 605-612. (IARC, 1999 から引用)
- Bronzetti, G., Bauer, C., Corsi, C., Leporini, C., Nieri, R. and del Corratore, R. (1981) Genetic activity of vinylidene chloride in yeast. Mutat. Res., **89**, 179-185. (ATSDR, 1994; IARC, 1999 から引用)
- Buccafusco, R.J., Ells, S.J. and LeBlanc, G.A. (1981) Acute toxicity of priority pollutants to bluegill (*Lepomis macrochirus*). Bull. Environm. Contam. Toxicol., **26**, 446-452.
- Busch, J.T. (1985) Final report on the safety assessment of p-hydroxyanisole. J. Am. Coll. Toxicol. **4**, 31-63. (ATSDR, 1994 から引用)
- Chieco, P., Moslen, M.T. and Reynolds, E.S. (1981) Effect of administrative vehicle on oral 1,1-dichloroethylene toxicity. Toxicol. Appl. Pharmacol., **57**, 146-155. (ATSDR, 1994 から引用)
- Chivers, J.C.P. (1972) Two cases of occupational leucoderma following contact with hydroquinone monomethyl ether. Br. J. Ind. Med., **29**, 105-107. (IARC, 1999 から引用)
- Crebelli, R., Andreoli, C., Carera, A., Conti, G., Conti, L., Coffqa Ramusino, M. and Benigni, R. (1992) The induction of mitotic chromosome malsegregation in *Aspergillus nidulans*: quantitative structure activity relationship (QSAR) analysis with chlorinated aliphatic hydrocarbons. Mutat. Res., **266**, 117-134. (ATSDR, 1994 から引用)
- Cummings, B.S., Lasker, J.M. and Lash, L.H. (2000) Expression of glutathione-dependent enzymes and cytochrome P450s in freshly isolated and primary cultures of proximal tubular cells from human kidney. J. Pharmacol. Exp. Ther., **293**, 677-685. (U.S. EPA, 2002 から引用)
- Dallas, C.E., Weir, F.W., Feldman, S., Pufcha, L. and Bruckner, J.V. (1983) The uptake and disposition of 1,1-dichloroethylene in rats during inhalation exposure. Toxicol. Appl. Pharmacol., **68**, 140-151. (ATSDR, 1994 から引用)
- Dawson, G. W. (1977) The acute toxicity of 47 industril chemicals to fresh and saltwater fishes. Jounal of Hazardous Materials, **1**, 303-318.
- Dill, D.C., McCarty, W.M., Alexander, H.c. and Bartlett, E.A. (1980) Toxicity of 1,1-Dichloroethylene (Vinylidene Chloride) to Aquatic Organisms. Ecol. Res. Ser., EPA-600/3-80-057, Environ. Prot. Agency, Duluth, M N: 17.
- Dowsley, T.F., Forkert, P.G., Benesch, L.A. and Bolton, J.L. (1995) Reaction of glutathione with the electrophilic metabolites of 1,1-dichloroethylene. Chem. Biol. Interact., **95**, 227-244. (IARC,

- 1999 から引用)
- Drevon, C. and Kuroki, T. (1979) Mutagenicity of vinyl chloride, vinylidene chloride and chloroprene in V79 Chinese hamster cells. *Mutat. Res.*, **67**, 173-182. (ATSDR, 1994 から引用)
- D'Souza, R.W. and Andersen, M.E. (1988) Physiologically based pharmacokinetic model for vinylidene chloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **95**, 230-240. (ATSDR, 1994 から引用)
- ECETOC (1985) Joint assessment of commodity chemicals (JACC-Report) No. 5, "Vinylidene chloride, CAS: 75-35-4". (GDCH BUA, 1988 から引用)
- Fielder, R.J., Daqle, E.A. and Williams, S.D. (1985) Toxicity review 13: vinylidene chloride. Her Majesty's Stationary Office, London, England. (ATSDR, 1994; GDCH BUA, 1988 から引用)
- Fogel, M.M., Taddeo, A.R. and Fogel, S. (1986) Biodegradation of chlorinated ethenes by a methane-utilizing mixed culture. *Appl. Environ. Microbiol.*, **51**, 720-724. (GDCH BUA, 1988 から引用)
- Forkert, P.G., Forkert, L., Farooqui, M. and Reynolds, E.S. (1985) Lung injury and repair: DNA synthesis following 1,1-dichloroethylene. *Toxicology*, **36**, 199-214. (ATSDR, 1994; IARC, 1999 から引用)
- Forkert, P.G., Stringer, V. and Troughton, K.M. (1986a) Pulmonary toxicity of 1,1-dichloroethylene: correlation of early changes with covalent binding. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **64**, 112-121. (IARC, 1999 から引用)
- Forkert, P.G., Geddes, B.A., Birch, D.W. and Massey, T.E. (1990) Morphologic changes and covalent binding of 1,1-dichloroethylene in Clara and alveolar type cells isolated from lungs of mice following *in vivo* administration. *Drug Metab. Dispos.*, **18**, 534-539. (IARC, 1999 から引用)
- Forkert, P.G., Dowsley, T.F., Lee, R.P., Hong, J.-Y. and Ulreich, J.B. (1996a) Differential formation of 1,1-dichloroethylene-metabolites in the lungs of adult and weanling male and female mice: correlation with severities of bronchiolar cytotoxicity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **279**, 1484-1490. (IARC, 1999 から引用)
- Forkert, P.G., Lee, R.P., Dowsley, T.F., Hong, J.Y. and Ulreich, J.B. (1996b) Protection from 1,1-dichloroethylene-induced Clara cell injury by diallyl sulfone, a derivative of garlic. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **277**, 1665-1671. (IARC, 1999 から引用)
- Gage, J.C. (1970) The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. *Br. J. Ind. Med.*, **27**, 1-18. (ATSDR, 1994; U.S. EPA, 2002 から引用)
- GDCH BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1988) 1,1 Dichloroethene, BUA Report No. 33, S. Hirzel Verlag, Stuttgart.
- GDCH BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1998) 1,1 Dichloroethene, BUA Report B 210 (Supplementary Reports ) 33IARC, International Agency for Research on Cancer (1985), Ethylene Oxide.
- Goldberg, S.J., Lebowitz, M.D. and Graver, E.J. (1990) An association of human congenital cardiac malformations and drinking water contaminants. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **16**, 155-164. (U.S. EPA, 2002 から引用)
- Hallen, R.T. et al. (1986) *Am. Chem. Soc. Div. Environ. Chem. 26th National. Meeting.* **26**, 344-346.

(HSDB , 2002 から引用)

- Heitmuller, P.T., Hollister T.A. and Parrish P.R. (1981) Acute toxicity of 54 industrial chemicals to sheepshead minnows (*Cyprinodon variegatus*). Bull. Environ. Contam. Toxicol., **27**, 596-604.
- Henck, J.W., Quast, J.F. and Rampy, L.W. (1979) A comparison of four mouse strains exposed to subchronically inhaled vinylidene chloride (VDC). Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Science, Dow Chemical U.S.A., Midland, NI. (ATSDR, 1994 から引用)
- Henschler, D. (1977) Metabolism and mutagenicity of halogenated olefins – a comparison of structure and activity. Environ. Health Perspec., **21**, 61-64. (GDCH BUA, 1988 から引用)
- Hong, C.B., Winston, J.M., Thornburg., L.P., Lee, C.C. and Wood, J.S. (1981) Follow-up study on the carcinogenicity of vinyl chloride and vinylidene chloride in rats and mice: tumor incidence and mortality subsequent to exposure. J. Toxicol. Environ. Health, **7**, 909-924.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vinylidene Chloride, Vol. 71, pp. 1163-1180.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2002) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1990) Vinylidene Chloride. Environmental Health Criteria, 100, WHO, Geneva. (<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc100.htm> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2003) 1,1-Dichloroethene (Vinylidene Chloride). Concise International Chemical Assessment Document 51, WHO, Geneva. ([http://www.who.int/pcs/cicad/full\\_text/cicad51.pdf](http://www.who.int/pcs/cicad/full_text/cicad51.pdf) から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Jackson, N.M. and Conolly, R.B. (1985) Acute nephrotoxicity of 1,1-dichloroethylene in the rat after inhalation exposure. Toxicol. Lett., **29**, 191-199. (ATSDR, 1994; IARC, 1999 から引用)
- Jaeger, R.J. (1977) Effect of 1,1-dichloroethylene exposure on hepatic mitochondria. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., **18**, 83-94. (ATSDR, 1994 から引用)
- Jaeger, R.J., Conolly, R.B. and Murphy, S.D. (1973a) Diurnal variation of hepatic glutathione concentration and its correlation with 1,1-dichloroethylene inhalation toxicity in rats. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., **6**, 465-471. (ATSDR, 1994 から引用)
- Jaeger, R.J., Conolly, R.B. and Murphy, S.D. (1974) Effect of 1-hour fast and glutathione depletion on 1,1-dichloroethylene-induced hepatotoxicity and lethality in rats. Exp. Mol. Pathol., **20**, 187-198. (ATSDR, 1994 から引用)
- Jaeger, R.J., Shoner, L.G. and Coffman, L.J. (1977a) 1,1-Dichloroethylene hepatotoxicity: proposed mechanism of action and distribution and binding of [<sup>14</sup>C] radioactivity following inhalation exposure in rats. Environ. Health Perspect., **21**, 113-119. (ATSDR, 1994 から引用)
- Jaeger, R.J., Shoner, L.G. and Coffman, L.J. (1977b) 1,1-Dichloroethylene hepatotoxicity: Effect of

- altered thyroid function and evidence for the subcellular site of injury. *J. Toxicol. Environ. Health*, **21**, 113-119. (ATSDR, 1994 から引用)
- Jenkins, J., Trabulus, M.J. and Murphy, S.D. (1972) Biochemical effects of 1,1-dichloroethylene in rats: comparison with carbon tetrachloride and 1,2-dichloroethylene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **23**, 501-510. (ATSDR, 1994 から引用)
- Jenkins, L.J. and Andersen, M.E. (1978) 1,1-Dichloroethylene nephrotoxicity in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **46**, 131-141. (ATSDR, 1994 から引用)
- Jones, B. K. and Hathway, D.E. (1978a) Differences in metabolism of vinylidene chloride between mice and rats. *Br. J. Cancer*, **37**, 411-417. (ATSDR, 1994; GDCH BUA, 1988 から引用)
- Jones, B.K. and Hathway, D.E. (1978b) The biological fate of vinylidene chloride in rats. *Chem. Biol. Interact.*, **20**, 27-41. (ATSDR, 1994; GDCH BUA, 1988 から引用)
- Jones, B.K. and Hathway, D.E. (1978c) Tissue-mediated mutagenicity of vinylidene chloride in *Salmonella typhimurium* TA1535. *Cancer Lett.*, **5**, 1-6. (ATSDR, 1994; IARC, 1999 から引用)
- Kainz, A., Cross, H., Freeman, S., Gescher, A. and Chipman, J.K. (1993) Effects of 1,1-dichloroethene and some of its metabolites on the functional viability of mouse hepatocytes. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **21**, 140-148. (IARC, 1999 から引用)
- Kanz, M.F. and Reynolds, E.S. (1986) Early effects of 1,1-dichloroethylene on canalicular and plasma membranes: ultrastructure and stereology. *Exp. Mol. Pathol.*, **44**, 93-110. (ATSDR, 1994 から引用)
- Kanz, M.F., Taj, Z. and Moslen, M.T. (1991) 1,1-Dichloroethylene hepatotoxicity: hypothyroidism decreases metabolism and covalent binding but not injury in the rat. *Toxicology*, **70**, 213-229. (ATSDR, 1994 から引用)
- Klimisch, H.J. and Freisberg, K.O. (1979a) Report on the determination of acute toxicity (LC50) by inhalation of vinylidene chloride in Chinese striped hamsters (fed) during 4-hour exposure period. BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen (German). HSE Translation No. 9M. (ATSDR, 1994 から引用)
- Klimisch, H.J. and Freisberg, K.O. (1979b) Report on the determination of acute toxicity (LC50) by inhalation of vinylidene chloride in Chinese striped hamsters (fasting) during 4-hour exposure period. BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen (German). HSE Translation No. 9M. (ATSDR, 1994 から引用)
- Klimisch, H.J., Deckardt, K. and Mitea, D (1979) Subchronic toxicity of vinylidene chloride in rats after 6 weeks exposure. BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen 3 1. (German). HSE Translation No. 9Q
- Koch, R., Schlegelmilch, R. and Wolf, H.U. (1988) Genetic effects of chlorinated ethylenes in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.*, **206**, 209-216. (ATSDR, 1994; IARC, 1999 から引用)
- Korte, F. and Freitag, D. (1984) Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Stufe und des Chem G.-UBA Forschungsbericht 10604011/02. (GDCH BUA, 1988 から引用)
- LeBlanc, G.A. (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). *Bull. Environ.*

- Contam. Toxicol., **24**, 684-691.
- Lee, C.C., Bhandari, J.C., Winston, J.M., House, W.B., Peters, P.J., Dixon, R.L. and Woods, J.S. (1977) Inhalation toxicity of vinyl chloride and vinylidene chloride. Environ. Health Perspect., **21**, 25-32.
- Lee, C.C., Bhandari, J.C., Winston, J.M. et al., (1978) Carcinogenicity of vinyl chloride and vinylidene chloride. J. Toxicol. Environ. Health, **4**, 15-30. (ATSDR, 1994 から引用)
- Lee, R.P. and Fokert, P.-G. (1994) *in vitro* biotransformation of 1,1-dichloroethylene by hepatic cytochrome P-450 2E1 in mice. J. Pharmacol. Exp. Ther., **270**, 371-376. (IARC, 1999 から引用)
- Liebler DC, Meredith MJ, Guengerich FP. 1985. Formation of glutathione conjugates by reactive metabolites of vinylidene chloride in microsomes and isolated hepatocytes. Cancer Res **45**: 186- 193. (ATSDR, 1994から引用)
- Liebler DC, Latwesen DG, Reeder TC. 1988. S-(2-Chloroacetyl)glutathione, a reactive glutathione thiol ester and a putative metabolite of 1,1-dichloroethylene. Biochemistry **27**:3652- 3657. (ATSDR, 1994から引用)
- Lyman, W.J. et al. (1990) Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington, DC, Amer. Chem. Soc., pp. 4-9, 15-1 to 15-29. (HSDB, 2002 から引用)
- Maltoni, C., Ciliberti, A. and Carretti, D. (1982) Experimental contributions in identifying brain potential carcinogens in the petrochemical industry. Ann. NY. Acad. Sci., **381**, 216-249.
- Maltoni, C., Lefemine, P., Cotti, G. et al., eds. (1985) Experimental research on vinylidene chloride carcinogenesis: archives of research on industrial carcinogenesis. Vol. 3. Princeton, N.J.: Princeton Scientific Publishers. ( U.S.EPA, 2002 から引用 )
- McGregor, D., Brown, A.G., Cattanach, P., Edwards, I., McBride, D., Riach, C., Shepherd, W. and Caspary, W.J. (1991) Responses of the L5178Y mouse lymphoma forward mutation assay: V. Gases and vapors. Environ. Mol. Mutag., **17**, 122-129. (ATSDR, 1994 から引用)
- McKenna, M.J., Watanabe, P.G. and Gehring, P.G. (1977) Pharmacokinetics of vinylidene chloride in the rat. Environ. Health Perspect., **21**, 99-105. (GDCH BUA, 1988 から引用)
- McKenna, M.J., Zempel, J.A., Madrid, E.O., Braun, W.H. and Gehring, P.J. (1978a) Metabolism and pharmacokinetic profile of vinylidene chloride in rats following oral administration. Toxicol. Appl. Pharmacol., **45**, 821-835. (ATSDR, 1994 から引用)
- McKenna, M.J., Zempel, J.A., Madrid, E.O. and Gehring, P.J. (1978b) The pharmacokinetics of [<sup>14</sup>C] vinylidene chloride in rats following inhalation exposure. Toxicol. Appl. Pharmacol., **45**, 599-610. (ATSDR, 1994 から引用)
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mortelmans, K., Haworth, S., Lawlor, T., Speck, W., Tainer, B. and Zeiger, E. (1986) *Salmonella* mutagenicity tests: . Results from the testing of 270 chemicals. Environ. Mutagen., **8** (suppl 7), 1-119. (ATSDR, 1994 から引用)
- Moslen, M.T., Dunsford, H.A., Karnasuta, C., Chieco, P. and Kanz, M.F. (1989a) Histochemical and immunocyto -chemical evidence of early, selective bile canaliculi injury after 1,1-dichloroethylene in rats. Am. J. Pathol., **134**, 1099-1112. (ATSDR, 1994 から引用)

- Moslen, M.T., Whitehead, R.F., Ferguson, A.E. and Kanz, M.F. (1989b) Protection by L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate, a cysteine prodrug, against 1,1-dichloroethylene hepatotoxicity in rats is associated with decreases in toxin metabolism and cytochrome P-450. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **248**, 157-163. (ATSDR, 1994 から引用)
- Moussa, M. and Forkert, P.G. (1992) 1,1-Dichloroethylene-induced alterations in glutathione and covalent binding in murine lung: morphological, histochemical, and biochemical studies. *J. Pathol.*, **166**, 199-207. (IARC, 1999 から引用)
- Murray, F.J., Nitschke, K.D., Rampy, L.W. and Schwetz, B.A. (1979) Embryotoxicity and fetotoxicity of inhaled or ingested vinylidene chloride in rats and rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **49**, 189-202.
- NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., Quincy, MA.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Nitschke, K.D., Smith, F.A., Quast, J.F., Norris, J.M. and Schwetz, B.A. (1983) A three-generation rat reproductive toxicity study of vinylidene chloride in the drinking water. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **3**, 75-79.
- Oesch, F., Protic-Subljic, M., Friedberg, T., Klimisch, H.J. and Galtt, H.R. (1983) Vinylidene chloride: changes in drug metabolizing enzymes, mutagenicity and relation to its targets for carcinogenesis. *Carcinogenesis*, **4**, 1031-1038. (ATSDR, 1994; IARC, 1999 から引用)
- Okine, L.K., Goochee, J.M. and Gran, T.E. (1985) Studies on the distribution and covalent binding of 1,1-dichloroethylene in the mouse: effects of various pretreatments on covalent binding *in vivo*. *Biochem. Pharmacol.*, **34**, 4051-4057. (ATSDR, 1994 から引用)
- Patterson, J.W. and Kodukala, P.S. (1981) *Chem. Eng. Prog.*, **77**, 48-55. (HSDB, 2002 から引用)
- Plummer, J.L., Hall, P.M., Ilsley, A.H., Jenner, M.A. and Cousins, M.J. (1990) Influence of enzyme induction and exposure profile on liver injury due to chlorinated hydrocarbon inhalation. *Pharmacol. Toxicol.*, **67**, 329-335. (ATSDR, 1994; U.S. EPA, 2002 から引用)
- Ponomarev, V. and Tomatis, L. (1980) Long-term testing of vinylidene chloride and chloroprene for carcinogenicity in rats. *Oncology*, **37**, 136-141.
- Prendergast, J.A., Jones, R.A., Jenkins, L.J.Jr. and Siegel, J. (1967) Effects on experimental animals of long-term inhalation of trichloroethylene, carbon tetrachloride, 1,1-trichloroethane, dichlorodifluoro-methane, and 1,1-dichloroethylene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **10**, 270-289.
- Putcha, L., Bruchner, J.V., D'Souza, R., Desai, F. and Feldman, S. (1986) Toxicokinetics and bioavailability of oral and intravenous 1,1-dichloroethylene. *Fund. Appl. Toxicol.*, **6**, 240-250. (ATSDR, 1994 から引用)
- Quast, J.F., Humiston, C.G., Wade, C.E., Ballard, J., Beyer, J.E., Schwetz, R.W. and Norris, J.M. (1983) A chronic toxicity and oncogenicity study in rats and subchronic toxicity study in dogs on ingested vinylidene chloride. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **3**, 55-62.
- Quast, J.F., McKenna, M.J., Rampy, L.W. and Norris, J.M. (1986) Chronic toxicity and oncogenicity



- study on inhaled vinylidene chloride in rats. *Fund. Appl. Toxicol.*, **6**, 105-144.
- Rampy, L.W., Quast, J.F., Humiston, C.D., Balmer, M.F. and Schwetz, B.A. (1977) Interim results of two-year toxicological studies in rats of vinylidene chloride incorporated in the drinking water or administered by repeated inhalation. *Environ. Health Perspect.*, **21**, 33-43. (ATSDR, 1994 から引用)
- Reichert, D., Werner, H.W. and Henschler, D. (1978) Role of liver glutathione in 1,1-dichloroethylene metabolism and hepatotoxicity in intact rats and isolated perfused rat liver. *Arch. Toxicol.*, **41**, 169-179. (ATSDR, 1994 から引用)
- Reichert, D., Werner, H.W., Metzler, N. and Henschler, D. (1979) Molecular mechanism of 1,1-dichloroethylene toxicity: excreted metabolites reveal different pathways of reactive intermediates. *Arch. Toxicol.*, **42**, 159-169. (ATSDR, 1994 から引用)
- Reitz, R.H., Watanabe, P.G., McKenna, M.J., Quast, J.F. and Gehring, P.J. (1980) Effects of vinylidene chloride on DNA synthesis and DNA repair in the rat and mouse: a comparative study with dimethylnitrosamine. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **52**, 357-370. (ATSDR, 1994; GDCH BUA, 1988 から引用)
- Reynolds, E.S., Moslen, M.T., Boor, P.J. and Jaeger, R.J. (1980) 1,1-Dichloroethylene hepatotoxicity. Time course of GSH changes and biochemical aberrations. *Am. J. Pathol.*, **101**, 331-343. (ATSDR, 1994 から引用)
- Roldan-Arjona, T., Garcia-Pedrajas, D., Luque-Romero, L., Hera, C, and Pueyo, C. (1991) An association between mutagenicity of the Ara test of *Salmonella typhimurium* and carcinogenicity in rodents for 16 halogenated aliphatic hydrocarbons. *Mutagenesis*, **6**, 199-205. (ATSDR, 1994 から引用)
- Rylova, M.L. (1953) Toxicity of vinylidene chloride. *Farmakol. Toksikol.*, **16**, 47-50 (in Russian). (IPCS, 1990 から引用)
- Sawada, M., Sofuni, T. and Ishidate, M. Jr. (1987) Cytogenetic studies on 1,1-dichloroethylene and its two isomers in mammalian cells *in vitro* and *in vivo*. *Mutat. Res.*, **187**, 157-163. (ATSDR, 1994 から引用)
- Schairer, L.A., Van't Hof, J., Hayes, C.G., Burton, R.M. and DeSerres, F.J. (1978) Measurement of biological activity of air ambient mixtures using a mobile laboratory for in situ exposures: preliminary results from the Tradescantia plant test system. Report BNL-24352, NTIS, 421-440. (GDCH BUA, 1988 から引用)
- Short, R.D., Minor, J.L., Winston, J.M., Ferguson, P., Unger, T., Sawyer, M. and Lee, C.C. (1977a) Toxicity studies of selected chemicals: Task . The developmental toxicity of vinylidene chloride inhaled by rats and mice during gestation. Washington, D.C.: US Environmental Protection Agency. Publication No. EPA-560/6-77-022.
- Short, R.D., Minor, J.L., Winston, J.M. and Lee, C.C. (1977b) A dominant lethal study in male rats after repeated exposures to vinyl chloride or vinylidene chloride. *J. Toxicol. Environ. Health*, **3**, 965-968.
- Short, R.D., Winston, J.M., Minor, J.L., Seifter, J. and Lee, C.C. (1977c) Effect of various treatments on

- toxicity of inhaled vinylidene chloride. *Environ. Health Perspect.*, **21**, 125-129.
- Short, R.D., Winston, J.M., Minor, J.L., Hong, C.B., Seifter, J. and Lee, C. (1977d) Toxicity of vinylidene chloride in mice and rats and its alteration by various treatments. *J. Toxicol. Environ. Health.*, **3**, 913-921.
- Siletnik, L.M. and Carlson, G.P. (1974) Cardiac sensitizing effects of 1,1-dichloroethylene: enhancement by phenobarbital pretreatment. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **210**, 359-364. (ATSDR, 1994 から引用)
- Speerschneider, P. and 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. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **130**, 48-56. (GDCH BUA, 1998; IARC, 1999; U.S. EPA, 2002 から引用)
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY.  
(<http://esc.syrres.com/interkow/physdemo.htm> から引用)
- Summer, K.-H. and Wiebel, F.J. (1981) Glutathione and glutathione S-transferase activities of mammalian cells in culture. *Toxicol. Letters*, **9**, 409-413. (ATSDR, 1994 から引用)
- Swan, S., Deane, M., Harris, J. et al. (1985) Pregnancy outcomes in relation to water contamination, 1980-1981, CA. In: *Pregnancy Outcomes in Santa Clara County 1980-1982: Reports of Two Epidemiological Studies*. San Jose, CA: California Department of Health Services. (U.S. EPA, 2002 から引用)
- Tabak, H.H., Quave, St.A., Mashni, Ch.J. and Barth, E.F. (1981) Biodegradability studies with organic priority pollutant compounds. *J. Water Pollut. Control Fed.*, **53**, 1503-1518. (HSDB, 2002 から引用)
- Torkelson, T.R. and Rowe, V.K. (1981) Halogenated aliphatic hydrocarbons containing chlorine, bromine, and iodine: vinylidene. In: Clayton, G.D. and Clayton, F.E. eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. Volume 2B, 3rd ed. New York, NY: John Wiley and Sons, 3545-3550. (ATSDR, 1994; IARC, 1999 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1976) Summary characteristics of selected chemicals of near-term interest. Washington, DC: U.S. EPA-56014-76-004. (Retrieval in Progress). (ATSDR, 1994 から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1978) In-depth studies on health and environmental impact of selected water pollutants. Contract No. 68-01-4646, U.S. EPA: 9 p
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1979) Status assessment of toxic chemicals: vinylidene chloride. Cincinnati, OH: U.S. EPA 600/2-79-2100 (PB80-146442).

- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002) Toxicological review of 1,1-dichloroethylene, In support of summary information on the Integrated Risk Information System(IRIS), National Library of Medicine (<http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0039-tr.pdf> から引用).
- U.S. NLM, National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S.NTP, National Toxicology Program (1982) NTP Technical report series No. 228. Carcinogenesis bioassay of vinylidene chloride (Cas No. 75-35-4) in F344 rats and B6C3F1 mice (gavage study). Research Triangle Park, NC: U.S.. Department of Health and Human Services, Public Health Services, National Institutes of Health. NIH Publication No. 82-1784. (ATSDR, 1994 から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2001) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens Revised January 2001.
- Van Duuren, B.L., Goldschmidt, B.M., Loewengart, G., Smith, A.C., Melchionne, S., Seldman, I. and Roth, D. (1979) Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. J. Natl. Cancer Inst., **63**, 1433-1439.)
- Van't Hof, J. and Schairer, L.A. (1982) Tradescantia assay system for gaseous mutagens: a report of the US Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. Mutat. Res., **99**, 303-315. (ATSDR, 1994 から引用)
- Verschuieren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Viola, P.L. and Caputo, A. (1977) Carcinogenicity studies on vinylidene chloride. Environ. Health Perspect., **21**, 45-47. (ATSDR, 1994 から引用)
- Wackett, L.P. and Gibson, D.T. (1988) Degradation of trichloroethylene by toluene dioxygenase in whole-cell studies with *Pseudomonas putida* F1. Appl. Environ. Microbiol., **54**, 1703-1708. (GDCH BUA, 1988 から引用)
- Watanabe, P.G., Reitz, R.H., Schumann, A.M. et al. (1980) Implications of the mechanisms of tumorigenicity for risk assessment. The Scientific Basis of Toxicity Assessment, **6**, 69-81. (ATSDR, 1994 から引用)
- Wijeweera, J.B., Gandolfi, A.J., Badger, D.A., Sipes, I.G. and Brendel, K. (1996) Vitamin A potentiation of vinylidene chloride hepatotoxicity in rats and precision cut rat liver slices. Fundam. Appl. Toxicol., **34**, 73-83. (GDCH BUA, 1998; IARC, 1999 から引用)
- Wilson, B.H., Smith G.B. and Rees, J.F. (1986) Biotransformation of selected alkylbenzenes and halogenated aliphatic hydrocarbons in methanogenic aquifer material: A microcosm study. Environ. Sci. Technol., **20**, 997-1002.
- Zeller, H., Klimisch, H.J. and Freisberg, K.O. (1979a) [Report on the determination of acute toxicity (LC50) of vinylidene chloride in Sprague-Dawley rats (fed) during a 4-hour exposure.] 1 BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen.FRG. (German). HSE Translation No. 9K. (ATSDR, 1994 から引用)

Zeller, H., Klimisch, H.J. and Freisberg, K.O. (1979b) [Report on the determination of acute toxicity (LC50) by inhalation of vinylidene chloride in vapour form in Sprague Dawley rats (fasting) during a 4 hour exposure.] BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen. (German 9. HSE Translation No. 9L. (ATSDR, 1994 から引用)

医薬審第 307 号 (1998) 平成 10 年 3 月 30 日厚生省医薬安全局審査課長通知「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」

化学物質評価研究機構 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. ([http://www.cerij.or.jp/ceri\\_jp/koukai/sheet/sheet\\_indx4.htm](http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm), [http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk\\_hyoka.hyoka\\_home](http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home) に記載あり)

経済産業省, 環境省 (2003) 平成 13 年度 PRTR データの概要-化学物質の排出量・移動量の集計結果.

経済産業省 (2003) 平成13年度化審法指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表, 経済産業省告示第53号.

([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf)から引用)

JETOC (1999) 特別資料 No. 132, 発がん性物質の分類とその基準 -発がん性評価物質一覧表- (第4版), 日本化学物質安全・情報センター.

通商産業省 (1991) 通商産業公報 (1991 年 12 月 27 日); 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)

日本産業衛生学会 (2002) 許容濃度の勧告, 産衛誌, 44, 140-160.

## 有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

### 有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	高久 正昭
6. 生態影響評価	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	舟橋 紀男 山根 重孝

### 有害性評価書外部レビュー一覧

#### 生態影響

本城 凡夫 九州大学大学院農学研究科

#### ヒト健康影響

山下 敬介 広島大学大学院医歯薬学総合研究科

### 改訂記録

2003年3月 原案作成

2003年10月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会  
第17回安全評価管理小委員会審議了承

2005年1月 初期リスク評価指針 ver.1.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加

2005年2月 Ver.1.1 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会  
第21回安全評価管理小委員会再審議了承