有　害　性　評　価　書

Ver. 1.1

No. 75

クロロエチレン

(別名　塩化ビニル**)**

Chloroethylene

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：**1-77**

CAS 登録番号：**75-01-4**

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 2
4.1 製造・輸入量等 2
4.2 用途情報 3
4.3 排出源情報 3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源 3
4.3.2 その他の排出源 4
4.4 排出経路の推定 5

5.　環境中運命 5
5.1 大気中での安定性 5
5.2 水中での安定性 6
5.2.1 非生物的分解性 6
5.2.2 生分解性 6
5.2.3 下水処理による除去 6
5.3 環境水中での動態 7
5.4 生物濃縮性 7

6.　環境中の生物への影響 7

6.1 水生生物に対する影響 7
6.1.1 微生物に対する毒性 7
6.1.2 藻類に対する毒性 8
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性 8
6.1.4 魚類に対する毒性 8
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性 9
6.2 陸生生物に対する影響 9
6.2.1 微生物に対する毒性 9
6.2.2 植物に対する毒性 9
6.2.3 動物に対する毒性 9
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ) 9

7. ヒト健康への影響 10
7.1 生体内運命 10
7.2 疫学調査及び事例 15
7.3 実験動物に対する毒性 23
7.3.1 急性毒性 23
7.3.2 刺激性及び腐食性 25
7.3.3 感作性 25
7.3.4 反復投与毒性 25
7.3.5 生殖・発生毒性 31
7.3.6 遺伝毒性 33
7.3.7 発がん性 37
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ) 45

文 献 49

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 65

有害性評価書外部レビュア一覧 65

1. 化学物質の同定情報

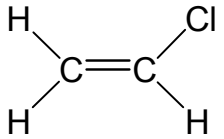
1.1　物質名　：クロロエチレン

1.2　化学物質審査規制法官報公示整理番号　：2-102

1.3　化学物質排出把握管理促進法政令号番号　：1-77

1.4　CAS登録番号　：75-01-4

1.5　構造式



1.6　分子式　：C_2H_3Cl

1.7　分子量　：62.50

2. 一般情報

2.1　別　名

塩化ビニル、ビニルクロリド、塩化ビニルモノマー

2.2　純　度

99.9 %以上 (一般的な製品)　(化学物質評価研究機構, 2002)

2.3　不純物

塩素化炭化水素 (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

短距離輸送の場合：無添加

長距離輸送の場合：ヒドロキノン添加 (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)

薬事法：化粧品基準 配合禁止

労働基準法：疾病化学物質、がん原性化学物質

労働安全衛生法：危険物可燃性のガス、特定化学物質等第二類物質、名称等を表示すべき有害物、名称等を通知すべき有害物、管理濃度 2ppm

大気汚染防止法：有害大気汚染物質 (優先取り組み物質)

船舶安全法：高圧ガス

航空法：高圧ガス

港則法：高圧ガス
食品衛生法：材質試験規格基準 1 ppm 以下 (ポリ塩化ビニル製器具又は容器包装)
家庭用品規制法：基準 家庭用エアロゾル製品で検出されないこと
高圧ガス保安法：可燃性ガス、液化ガス

3. 物理化学的性状

外　　観	無色気体	(U.S.NLM:HSDB, 2002)
融　　点	-153.8℃	(Merck, 2001)
沸　　点	-13.37℃	(Merck, 2001)
引 火 点	-78℃ (密閉式)	(Merck, 2001; IPCS, 2002)
	-78℃ (開放式)	(NFPA, 2002)
発 火 点	472℃	(IPCS, 2002 ; NFPA, 2002)
爆発限界	3.6～33 vol% (空気中)	(IPCS, 2002 ; NFPA, 2002)
比　　重	0.9106 (20℃/4℃)	(Merck, 2001)
蒸気密度	2.15 (空気 = 1)	
蒸 気 圧	336 kPa (20℃)	(Merck, 2001)
分配係数	ｵｸﾀﾉｰﾙ/水分配係数 logKow = 1.46 (測定値)	(通商産業省, 1997)
	1.62 (推定値)	(SRC:KowWin , 2002)
解離定数	解離基なし	
スペクトル	主要マススペクトルフラグメント m/z 27 (基準ピーク = 1.0)、64(0.24)、62(0.77)、26(0.34)、25(0.14)	(NIST, 1998)
吸脱着性	土壌吸着係数 Koc = 24 (推定値)	(SRC:PcKocWin, 2002)
溶 解 性	水：8.81 g/L (25℃)	(SRC:PhysProp, 2002)
	アルコール、エーテル、四塩化炭素、ベンゼンなどの有機溶媒：溶解	(Merck, 2001)
ﾍﾝﾘｰ定数	2.82×10^{3} Pa･m^3/mol (2.78×10^{-2} atm･m^3/mol) (24℃、測定値)	(SRC:PhysProp, 2002)
換算係数	(気相、20℃) 1 ppm = 2.60 mg/m^3、1 mg/m^3 = 0.385 ppm	
その他	容易にラジカル重合する。空気中に放置すると過酸化物を作り爆発することがある。	(化学物質評価研究機構, 2002)

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

クロロエチレンの 2001 年度の製造・輸入量は 2,662,936 トンと報告されている (経済産業省, 2003a)。ただし、ここでの製造量は出荷量を意味し、自家消費分を含んでいない。

また、別途調査したところ、クロロエチレンの 1997 年から 2001 年までの 5 年間の製造量、

輸入量等は表4-1の通りであった (通商産業省, 1998-2000;経済産業省, 2001-2002;財務省, 2003)。

表 4-1　クロロエチレンの製造・輸入量等 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	3,124,220	2,994,704	3,123,559	3,031,692	2,894,834
輸入量	2	1,995	2,000	11,028	14,924
輸出量	364,721	375,590	521,536	547,595	596,467
国内供給量	2,759,501	2,621,109	2,604,023	2,495,125	2,313,291

(製造量: 通商産業省，1998-2000；経済産業省，2001-2002；輸出入量: 財務省, 2003)

4.2　用途情報

クロロエチレンの用途及びその使用割合は表 4-2 の通りである (製品評価技術基盤機構, 2003)。

クロロエチレンは、ほぼ全量、塩化ビニル樹脂等の合成樹脂製造用原料として使われる。その加工品は上下水道用のパイプ、電線被覆、窓枠・壁紙等の建材、繊維製品、各種雑貨、農業用フィルム、医療用器材、生鮮食品の包装材など広く使用されている (塩ビ工業・環境協会, 2004)。

表 4-2　クロロエチレンの用途別使用量の割合

用途	割合 (%)	詳細
塩化ビニル樹脂原料	97.2	塩化ビニル樹脂…ﾍﾟｰｽﾄﾚｼﾞﾝを含む
		塩化ビニル成分の多い共重合体… 2 成分系：塩化ビニルモノマー含有量≧50% 3 成分系：塩化ビニルモノマー含有量≧33%
その他樹脂原料	2.8	上記以外の共重合体 2 成分系：塩化ビニルモノマー含有量＜50% 3 成分系：塩化ビニルモノマー含有量＜33%
		塗料向け
合計	100	

(製品評価技術基盤機構, 2003)

4.3　排出源情報

4.3.1　化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

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」(経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、2001 年度 PRTR データ) によると、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へ 805 トン、公共用水域へ 16 トン排出され、廃棄物として 28 トン、下水道に 12 トン移動している。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者、非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a.　届出対象業種からの排出量と移動量

2001 年度 PRTR データに基づき、クロロエチレンの対象業種別の環境媒体 (大気、水域、土壌) への排出量と移動量を表 4-3 に整理した。その際、経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、水域、土壌への配分は届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推定した（製品評価技術基盤機構，2003) 。

表 4-3　クロロエチレンの届出対象業種別の環境媒体への排出量等 (トン/年)

業種名	届出					届出外			届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		排出量（推計）[1]				
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	水域	土壌	排出計 [3]	割合 (%)
化学工業	780	9	0	12	1	－	－	－	789	96
プラスチック製品製造業	25	6	0	0	17	－	－	－	31	4
一般機械器具製造業	＜0.5	0	0	0	＜0.5	－	－	－	＜0.5	0
輸送用機械器具製造業	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0
倉庫業	0	0	0	0	0	－	－	－	0	0
その他 [2]	－	－	－	－	－	0	0	0	0	0
合計 [3]	805	16	0	12	28	0	0	0	821	100

(製品評価技術基盤機構, 2003)
1) 大気、水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。
2)「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。
3) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。
－: 届出なし又は推計されていない。
0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「＜0.5」と表記した。

なお、2001 年のクロロエチレンの製造量及びその製造段階での排出原単位 (日本化学工業協会, 2002a) からクロロエチレンの製造段階における排出量は、大気へ 160 トン、水域へ 131 kg と推定される (製品評価技術基盤機構, 2003)。したがって、2001 年度 PRTR データに基づく届出対象業種からのクロロエチレンの排出量の多くは、製造段階ではなく、クロロエチレンを重合して塩化ビニル樹脂等を製造する使用段階での排出と考えられる。

b.　非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001 年度 PRTR データでは、クロロエチレンの非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計対象となっていない (経済産業省，環境省, 2003b)。

4.3.2　その他の排出源

2001 年度 PRTR データで推計対象としている以外のクロロエチレンの排出源として、たばこの煙、塩素化炭化水素を溶媒として使用している製品を廃棄後、埋立処分した場合の処分場からの浸出があると報告されている (IPCS, 1999)。

Hoffmann らによると、たばこの煙に含まれるクロロエチレンの量は、たばこ中の塩化物の含

有量に関係しており、たばこで 1.3～16 ng/本、葉巻で 14～27 ng/本と報告されている (Hoffmann et al., 1976)。そこで、たばこからの最大排出量 16 ng/本に 2001 年度の国内たばこ販売量 3,193 億本 (日本たばこ産業株式会社, 2004) を乗じると年間排出量は約 5 トンと概算される。

また、Lahl らの推計によると、アメリカ全土の埋立処分場から年間 60～33,000 トンのクロロエチレンが排出されている (Lahl et al., 1991)。ただし、その浸出率は処分場の条件によって異なる (IPCS, 1999)。

クロロエチレンは、一時期大量に洗浄溶剤として使用され、地下水汚染で問題となったトリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタンから環境中で非意図的に生成したジクロロエチレンが分解して生成する可能性も示唆されている（平田, 1996）。

その他、塩化ビニル樹脂の製品中にモノマーとして残存したクロロエチレンを吸入する可能性も指摘されている (OECD, 2001)。

4.4　排出経路の推定

クロロエチレンは、ほとんどが塩化ビニル樹脂原料として使用されているという用途情報及び 2001 年度 PRTR データ等から判断して、主たる排出経路は、クロロエチレンから塩化ビニル樹脂を合成する段階からの排出と考えられる。処分場からの浸出、塩化ビニル樹脂製品中のモノマーとしての残存量及びたばこからの排出については、日本における定量的データが得られていないため、排出量としては考慮しない。

クロロエチレンの放出シナリオとして、1 年間に全国で、大気へ 805 トン、水域へ 16 トン排出されると推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

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、クロロエチレンと OH ラジカルとの反応速度定数が 7.0×10^{-12} cm^3/分子/秒 (25℃、測定値) である (SRC:AopWin, 2002)。OH ラジカル濃度を 5×10^5～1×10^6 分子/cm^3 とした時の半減期は 30～60 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、クロロエチレンとオゾンとの反応速度定数が 2.4×10^{-19} cm^3/分子/秒 (25℃、測定値) である (SRC:AopWin, 2002)。オゾン濃度を 7×10^{11} 分子/cm^3 とした時の半減期は 50 日と計算される。

c.　硝酸ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、クロロエチレンと硝酸ラジカルとの反応速度定数が 4.3×10^{-16} cm^3/分子/秒 (25℃、測定値) である (SRC:AopWin, 2002)。硝酸ラジカル濃度を 2.4×10^8～2.4×10^9 分子/cm^3 (10～100 ppt) とした時の半減期は 0.3～3 か月と計算される。

d.　直接光分解性

クロロエチレンは 220 nm 以上の光を吸収しないので、大気環境中では直接光分解されない (GDCh BUA, 1993)。

5.2　水中での安定性

5.2.1　非生物的分解性

クロロエチレンには加水分解を受けやすい化学結合はないので、水環境中では加水分解されない。しかし、水中では水の付加反応が起り、その半減期は 10 年以上との報告がある (Gangolli, 1999)。また、通常の環境条件では、水の付加反応による半減期は数年と推定されるとの報告がある (GDCh BUA, 1993)。

5.2.2　生分解性

クロロエチレンは気体であり、化学物質審査規制法に基づくクローズドボトルを用いた好気的生分解性試験では、被験物質濃度が 2.04 mg/L 及び 10.2 mg/L、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 16%及び 3%であり、難分解性と判定されている (通商産業省, 1997)。クロロエチレンの生分解性については異なる試験結果が報告されている。U.S. EPA による生下水を生物源とした生分解性試験では、25 日間の BOD 測定においても生分解は認められなかった (Helfgott et al., 1977)。他に、河川の表流水や都市下水を用いた 41 時間の試験 (Hill et al., 1976)や都市下水を用いた酸素消費量測定法での試験 (Hlfgott et al., 1977) においても生分解されなかった例が報告されている。

一方、地下土壌と地下水の混合系で 1 mg/kg の濃度での試験において 1 週間で 25%、108 日で 99%分解し、この内 65%は二酸化炭素にまで変換されたとの報告がある (Davis and Carpenter, 1990)。

ロードコッカス (*Rhodococcus*) 属の菌によって 7 日で 66～83%が二酸化炭素に分解、4～12%が菌体内に資化 (微生物に同化)、19～25%が代謝物に変換 (水中に存在) された例 (Malachowsky et al., 1994) や、エネルギー源としてプロパンを添加した試験で 90%以上の分解 (67%以上が二酸化炭素にまで分解) を示し、この内約 10%が資化された例 (Phelps et al, 1991) 及びマイコバクテリウム (*Mycobacterium*) によって 20 μM のクロロエチレンが 2 時間で 100%分解された例 (Wackett et al., 1989) などがある。このように、トリクロロエチレンを分解する能力を有するバクテリアを用いた生分解試験が幾つか報告されており、これらのバクテリアによってクロロエチレンが分解されることが確認されている。

これらのことから、クロロエチレンは特定の菌や類似構造の物質に馴化された菌により生分解されると推定される。

5.2.3　下水処理による除去

クロロエチレンの下水処理による除去については、調査した範囲内では報告されていない。

5.3　環境水中での動態

クロロエチレンは、常温では気体である (3 章参照)。ヘンリー定数を基にした水中から大気中への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 2.5 時間と推算される (Lyman et al., 1982)。クロロエチレンは水への溶解度は 8.81 g/L (25℃) だが、蒸気圧は 336 kPa (20℃) と大きく、ヘンリー定数も 2.82 kPa･m^3/mol (24℃) と大きい (3 章参照)。

以上及び 5.2 から、環境水中に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。

5.4　生物濃縮性

クロロエチレンについては、化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験が実施されていない。しかし、クロロエチレンのオクタノール/水分配係数 log Kow は 1.46 (3 章参照) であることから、濃縮性がない又は低いと判定されている (通商産業省, 1997)。なお、生物濃縮係数 (BCF) はオクタノール/水分配係数 log Kow が 1.46 であることから 2.7 と計算されている (SRC: BcfWin, 2002)。

クロロエチレンの藻類及び魚類に対する生物濃縮係数 (BCF) としてそれぞれに対して 40 及び 10 以下の値が報告されている (Freitag, 1985)。藻類に比較して魚類での値が小さいのは高等生物の解毒機構 (代謝能の差) の効果によるものと示唆される (ATSDR, 1997)。

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

クロロエチレンの微生物に対する毒性試験結果を表 6-1に示す。

細菌では、シュードモナスの増殖阻害を指標とした 16 時間毒性閾値 (EC_3) は 135 mg/L であった (Bringmann and Kuhn, 1976; 1977)。混合した 5 種の細菌を用いた閉鎖系試験において試験濃度 900 mg/L で増殖阻害はみられなかった (Hill et al., 1976)。原生動物では繊毛虫類 (*Tetrahymena pyriformis*) の増殖阻害を指標とした 9 時間 EC_{50} が 405 mg/L であった (Sauvant et al., 1995)。

表 6-1　クロロエチレンの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (℃)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 *Pseudomonas putida* (ｼｭｰﾄﾞﾓﾅｽ)	25	16 時間毒性閾値 1)	増殖阻害	135 (n)	Bringmann & Kuhn, 1976, 1977
細菌 5 種の混合系	21	5 週間 EC_0	増殖阻害	900 (n)	Hill et al., 1976
原生動物 *Tetrahymena pyriformis* (繊毛虫類)	28	9 時間 EC_{50}	増殖阻害	405 (n)	Sauvant et al., 1995

(n): 設定濃度、1) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC_3)

6.1.2　藻類に対する毒性

クロロエチレンの藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水緑藻類についてセネデスムスに対する 8 日間毒性閾値 (EC_3) として 710 mg/L (Bringmann and Kuhn, 1977)、クラミドモナスに対する 2 時間毒性閾値として 580 mg/L (Brack et al., 1998) の報告がある。なお、これらの試験は OECD 等の標準テストガイドラインとは異なるエンドポイントが用いられており、評価できない。

表 6-2　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
淡水						
Scenedesmus quadricauda (緑藻、ｾﾈﾃﾞｽﾑｽ)	止水 閉鎖系	27	8 日間毒性閾値 1)	生長阻害	710 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977
Chlamydomonas reinhardtii (緑藻､ｸﾗﾐﾄﾞﾓﾅｽ)	止水	ND	2 時間毒性閾値	光合成阻害	580 (n)	Brack et al., 1998

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

1) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC_3)

6.1.3　無脊椎動物に対する毒性

調査した範囲内では、無脊椎動物に対するクロロエチレンの毒性に関する試験報告は得られていない。

6.1.4　魚類に対する毒性

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、ブルーギル、オオクチバス及びパイクに関する急性毒性データがある。この中で最も信頼性の高いデータは、OECD テストガイドラインに準じ、クロロエチレンの揮発性を考慮して得られたゼブラフィッシュに対する 96 時間 LC_{50} の 210 mg/L であった (Groeneveld et al., 1993)。長期及び海水魚に関しての毒性試験報告は、調査した範囲内では得られていない。

表 6-3　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/成長長段階	試験法/方式	温度(℃)	硬度 (mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
淡水								
Danio rerio (ｾﾞﾌﾞﾗﾌｨｯｼｭ)	2.0-3.0 cm	OECD 203 GLP 半止水 密閉	21.1-22.0	250	7.5-8.0	96 時間 LC_{50}	210 (m)	Groeneveld et al., 1993

生物種	大きさ/成長長段階	試験法/方式	温度(℃)	硬度(mg $CaCO_3$/L)	pH	エンドポイント	濃度(mg/L)	文献
Lepomis macrochirus (ﾌﾞﾙｰｷﾞﾙ)	ND	ND	ND	ND	ND	96 時間 LC_{50}	1,220 (n)	Hann & Jensen, 1974
Micropterus salmoides (ｵｵｸﾁﾊﾞｽ)	ND	ND	ND	ND	ND	96 時間 LC_{50}	1,060 (n)	
Esox lucius (ﾊﾟｲｸ)	15-48 cm	半止水	ND	ND	ND	10 日間 LC_{100}	388 (m)	Brown et al., 1977

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

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、その他の水生生物 (両生類など) に対するクロロエチレンの毒性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

メタン資化活性の高まった土壌中の微生物（種不明）はクロロエチレン 1～17mg/L の濃度で影響はなく、その 90%以上を変換したが、クロロエチレンと 1,1-ジクロロエチレンの存在下では 75%以下しか変換せず、メタン酸化速度を著しく減少させた (Doran and McCarty, 1995)。土壌硝化細菌 (*Nitorosomonas europaea*)ではクロロエチレンの代謝活性後にアンモニア依存の酸素吸収活性が低下した (Rasche et al., 1991)。

6.2.2　植物に対する毒性

調査した範囲内では、植物に対するクロロエチレンの毒性に関する試験報告は得られていない。

6.2.3　動物に対する毒性

調査した範囲内では、動物に対するクロロエチレンの毒性に関する試験報告は得られていない。

6.3　環境中の生物への影響 (まとめ)

クロロエチレンの環境中の生物に対する毒性については、増殖阻害や致死を指標に検討が行われている。水生生物に関して、無脊椎動物試験についての報告はない。また、長期試験や海産種の試験についても報告はない。

微生物に関しては､混合した 5 種の細菌を用いた閉鎖系試験において試験濃度 900 mg/L で増殖阻害はみられなかった。原生動物では繊毛虫類 (*Tetrahymena pyriformis*) の増殖阻害を指標とした 9 時間 EC_{50} が 405 mg/L であった。

魚類の急性毒性データは、淡水魚としては、ゼブラフィッシュ、ブルーギル、オオクチバス及びパイクに関する急性毒性値が得られている。この中で最も信頼性の高いデータは、OECD テストガイドラインに準じ、クロロエチレンの揮発性を考慮して得られたゼブラフィッシュに

対する 96 時間 LC_{50} の 210 mg/L であった。この値は GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。

陸生生物に対するクロロエチレンの影響は、微生物で調べられており、1,1-ジクロロエチレンとの共存下でのメタン酸化速度の減少、硝化細菌での酸素吸収活性の低下が報告されている。

以上から、クロロエチレンの水生生物に対する急性毒性は、魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分には該当せず、有害性を示す可能性は小さいと判断される。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、魚類であるゼブラフィッシュに対する 96 時間 LC_{50} の 210 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

クロロエチレンは経口及び吸入経路から速やかに吸収される。暴露の主要な経路は吸入経路である。ヒト及び実験動物において、定常状態下で吸入したクロロエチレンの約 40%が吸収されており、実験動物での経口投与による実験では、クロロエチレンは 95%以上が吸収されたと報告されている。

ラットにおける経口投与及び吸入暴露による実験で、吸収されたクロロエチレンは体内の広い範囲に、速やかに分布した。クロロエチレンは速やかに代謝、排泄されるので、高濃度に蓄積されることはない。クロロエチレンはラットにおいて胎盤移行性が認められている。

クロロエチレンは、代謝の主要な過程で、まずシトクロム P450 (CYP2E1) により酸化されクロロエチレンオキシド (CEO) になる。CEO は非常に反応性が高く、寿命が短いエポキシドであるため速やかにクロロアセトアルデヒド (CAA) に変わる。CEO、CAA 及び CAA の脱水素反応によって生成されたモノクロロ酢酸の最初の解毒反応は、グルタチオン-*S*-トランスフェラーゼによって触媒されるグルタチオン抱合である。この抱合体はさらにシステイン誘導体(*S*-(2-ヒドロキシエチル)システイン、*N*-アセチル-*S*-(2-ヒドロキシエチル)システイン、*S*-カルボキシメチルシステイン及びチオジグリコール酸) に変換され、尿中に排泄される。CYP2E1 及びグルタチオン-*S*-トランスフェラーゼは、種間及び個体間で活性に大きな差があることが知られている。

低用量のクロロエチレンを経口投与又は吸入暴露した実験では、クロロエチレンは代謝され、主に非揮発性の代謝物となって尿中に排泄される。投与用量が高くなるに従って、実験動物における排泄の主要な経路は呼気になり、代謝経路の飽和により未変化体のクロロエチレンが排泄される。投与量に関係なく、糞中への排泄はわずかである。CEO はクロロエチレンの変異原性及び発がん性に関係しているので *in vivo* における最も重要な代謝物と考えられる。CEO は DNA と反応して、DNA 付加体 7-(2'-オキソエチル)グアニン (7-OEG) を形成する。また、より少ないが、1,*N*6-エテノアデニン (Epsilon A)、3,*N*4-エテノシトシン (Epsilon C) 及び *N*2,3-エテノグアニン (Epsilon G)などのエテノ付加体を形成する。エテノ DNA 付加体は、主要な付加体 7-OEG が非変異原物質であるのと異なり、変異原物質の前駆体である。7-OEG、Epsilon A、Epsilon C 及び Epsilon G は クロロエチレンに暴露されたげっ歯類の種々の組織中に検出される。

a.　吸収

ヒト及び動物では、、クロロエチレンは経口及び吸入経路で容易に、速やかに吸収される。吸入暴露による吸収率は、30～40%である (Bolt et al., 1977)。経口経路での吸収は約 100%であるが、肝臓を通過して代謝されなかったクロロエチレンは未変化体のまま呼気中へ排泄される (IPCS, 1999)。

a-1.　経口投与

雄ラットにクロロエチレン 10 mg/kg を経口投与した実験で、投与 5 分後に脳、肝臓、腎臓及び肺での濃度が最高に達し、胃腸管からの速やかな吸収が示された (Zuccato et al., 1979)。同様に雄ラットにクロロエチレン 44～92 mg/kg を単回強制経口投与した実験で、血中濃度は投与 10 分以内に最高に達した (Withey, 1976)。

雄ラットに ^{14}C-クロロエチレン 0.05、1.0、20、100 mg/kg を単回強制経口投与した実験で、72 時間後にそれぞれ糞中に 2.4、2.2、1.0、0.5%が検出された (Watanabe et al., 1976b)。同様に、雄ラットに ^{14}C-クロロエチレン 0.25、450 mg/kg を経口投与した実験では 72 時間後に糞中にそれぞれ 4.6、0.7%が検出された (Green and Hathway., 1975)。

a-2.　吸入暴露

ヒトにクロロエチレン 6.5 mg/m^3 を吸入暴露した実験で、約 3～5 分後に呼気と吸気の濃度が平衡に達し、吸気の 26～28%が体内から排泄された (Buchter et al., 1978)。

ヒトにクロロエチレンを溶解した水シャワーにより、25 μg/m^3 (吸入) と、4 μg/L (経皮) を暴露した実験で、0.9 μg が吸収され、血中濃度は 0.01 μg/L であった (Pleil and Lindstrom, 1997)。

男性ボランティア 5 名にクロロエチレン 7.5、15、30、60 mg/m^3 を 6 時間吸入暴露した実験で、肺での保持率は濃度依存的で、平均 42%であり、15 分後に最大の 46%に達した (Krajewski et al., 1980)。

ラットに ^{14}C-クロロエチレン 2.56 mg/L を吸入暴露した実験で、72 時間後に 56%が尿中に、未変化体として 12%が呼気中に検出された。また 0.0256 mg/L を吸入暴露すると、68%が尿中に、未変化体として 2%が呼気中に検出された。どちらの暴露でも、用量の 12%が $^{14}CO_2$ として、約 4%が糞中で検出された (Watanabe et al., 1976a)。

雄ラットに、ミクロソームモノオキシゲナーゼを阻害する 6-ニトロ-1,2,3-ベンゾチアジアゾール 50 mg/kg を静脈内投与した 30 分後に、^{14}C-クロロエチレン 1.2 mg/m^3 を吸入暴露した実験で、15 分後に速やかに吸収されたことが示された (Bolt et al., 1976)。

雄ラットにクロロエチレン 18,200 mg/m^3 を吸入暴露した実験では、30 分後に血中濃度が平衡に達したと報告されている (Withey, 1976)。

雄ラットに ^{14}C-クロロエチレン 130 mg/m^3 を密閉系で吸入暴露した実験で、半減期は 1.13 時間であり、約 40%が吸収された (Bolt et al., 1976)。

a-3.　経皮暴露

雄アカゲザルに ^{14}C-クロロエチレン 2,080 mg/m^3 (2.5 時間) または 18,200 mg/m^3 (2.0 時間) を全身のうち頭部を除いて暴露した実験で、皮膚からはほとんど吸収されず、吸収された大部分は肺から排泄された (Hefner et al., 1975)。

a-4.　静脈内投与

ラットに ^{14}C-クロロエチレン 250 μg/kg を静脈内投与した実験で、数分後に 80%が未変化体

として呼気中へ排泄された (Green and Hathway, 1975)。

b.　分布

ラットの経口及び吸入実験により、クロロエチレンの速やかで広範囲にわたる分布が示されている。クロロエチレンの代謝を阻害した実験では、脂肪組織への蓄積が示された。

b-1.　経口投与

ラットに ^{14}C-クロロエチレン 30 mg/kg を 経口投与し、0.25、2、4 時間後の組織中の分布をオートラジオグラフィーで調査した実験で、投与 0.25 時間後に、肝臓に最も多く分布しており、腸がこれに続き、肺と腎臓には少量が分布していた。2 時間後には、肝臓、腎臓、小腸、胃、皮膚及び耳介付近 (おそらくジンバル腺) に多く分布し、また肺と心臓には少量が分布していた。4 時間後にも似た傾向がみられ、さらに胸腺、唾液腺、ハーダー腺にも分布していたが、胃内には分布していなかった (Green and Hathway, 1975)。

b-2.　吸入暴露

雄ラットに ^{14}C-クロロエチレン 52 g/m^3 を 5 分間吸入暴露した実験で、暴露終了時から 10 分後にはクロロエチレンは肝臓、胆管、消化管及び腎臓に、2～3 時間後には肝臓、泌尿器系、消化管、涙腺、皮膚及び胸腺に分布していた (Duprat et al., 1977)。

雄ラットに 6-ニトロ-1,2,3-ベンゾチアジアゾール 50 mg/kg を腹腔内投与した後、クロロエチレン 65～26,000 mg/m^3 を吸入暴露した実験で、(1g 組織中のクロロエチレンのモル数/ 空気 1mL 中のクロロエチレンのモル数) は、血液: 0.65、肝臓: 0.62、脾臓: 0.59、腎臓: 0.59、脂肪組織: 8 であり、代謝されなかったクロロエチレンは脂肪組織に分布することが示された。対照的に、薬剤によるクロロエチレン代謝の阻害がない条件下では、260 mg/ m^3 を 5 時間暴露した実験で、腎臓と肝臓に最も分布することがわかった (Buchter et al., 1977)。ラットに ^{14}C-クロロエチレン 26 もしくは 2600 mg/m^3 の濃度で 6 時間吸入暴露し、72 時間後に ^{14}C 活性を調査した結果、各臓器中の濃度分布は以下の通りであった; 肝臓 (0.139; 0.145)、腎臓 (0.079; 0.057)、皮膚 (0.072; 0.115)、カーカス (0.048; 0.049)、血漿 (0.051; 検出不能)、筋肉 (0.052; 0.038)、肺 (0.065; 0.046) 及び脂肪 (0.026; 検出不能) (単位: %)。低用量と高用量で結果には有意な相違はなかった。72 時間後にはほとんどの放射活性が排泄され、低用量では 13.8%、高用量では 14.5%が屠体と組織に残っていた (Watanabe et al., 1976b)。

クロロエチレンの胎盤通過性に関する報告もあり、妊娠 18 日目の雌ラットにクロロエチレン 5,500、18,000 及び 30,000 mg/m^3 を 2.5 時間吸入暴露した実験で、胎児から 13、23、31 μg/mL、母親の血液から 19、32、49 μg/mL、羊水から 4、5、14 μg/mL が検出された (Ungvary et al., 1978)。

c.　代謝

クロロエチレンの主な代謝経路を図 7-1に示す。

クロロエチレンは、シトクロム P450 (ヒトの場合主に CYP2E1) によって酸化されて 2-クロロエチレンオキシドとなり、2-クロロエタノールを経て 2-クロロアセトアルデヒドに代謝される。2-クロロアセトアルデヒドは、アルデヒドデヒドロゲナーゼによってモノクロロ酢酸となる。2-クロロエチレンオキシドと 2-クロロアセトアルデヒドは、グルタチオンと抱合して *S*-ホルミルメチルグルタチオンが生成される。一方、モノクロロ酢酸も、グルタチオンと抱合して

S-カルボキシメチルグルタチオンが生成される。これらのグルタチオン抱合体はそれぞれシステインと置換し、前者からは *S*-ホルミルメチルシステイン、後者からは *S*-カルボキシメチルシステインが生成される。*S*-ホルミルシステインは還元されて *S*-(2-ヒドロキシエチル)システインとなり、これが *N*-アセチル化されて *N*-アセチル-*S*-(2-ヒドロキシエチル)システインが生成される。また、*S*-ホルミルメチルシステインは酸化され *S*-カルボキシメチルシステインとなり、アミノ基転移、酸化的脱カルボキシル化を経てチオジグリコール酸が生成される。*N*-アセチル-*S*-(2-ヒドロキシエチル)システインとチオジグリコール酸はヒトにおいて尿中代謝物として同定されている (IARC, 1979)。

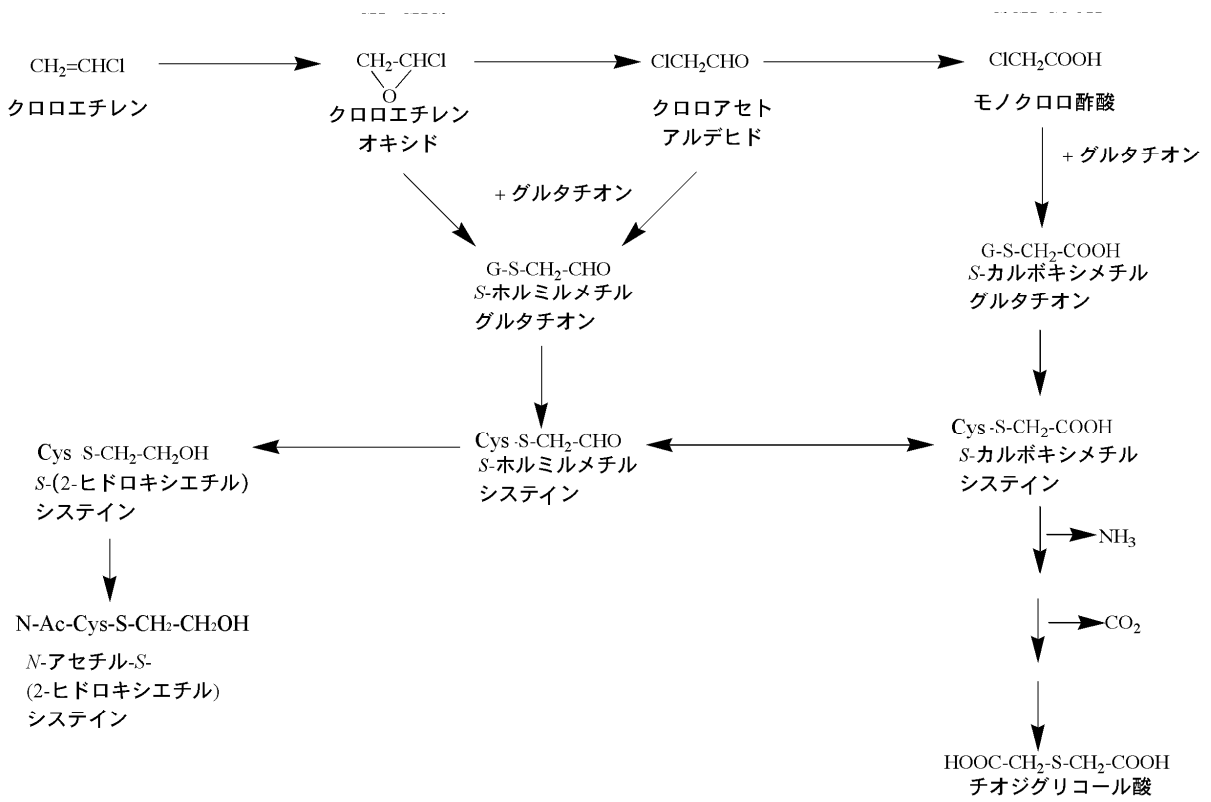


図 7-1　クロロエチレンの主な代謝経路 (IARC Monograph Vol.19, 1979を改変)

d.　排泄

d-1.　経口投与

雄ラットに ^{14}C-クロロエチレン 0.05、0.25、1.0、20、100、450 mg/kg を強制経口投与した後、放射活性を測定した実験結果を表 7-1に示す。

低用量では放射活性は主に抱合体として尿中に、または $^{14}CO_2$ として呼気中に排泄される。しかし 20 mg/kg 以上では主に未変化体のクロロエチレンが呼気中へ排泄され、代謝の飽和が示唆された (Green and Hathway, 1975; Watanabe and Gehring, 1976; Watanabe et al., 1976a)。低用量 (1 mg/kg) では肺からの排泄は、初めの 4 時間は単相性で半減期は 58 分であるが、高用量 (100

mg/kg) では排泄は主に未変化体のクロロエチレンで、二相性 (一相目の半減期は 14.4 分、二相目の半減期は 41 分) である (Watanabe et al, 1976a)。0.25 または 450 mg/kg を投与後の 24 時間でほとんどの放射活性は尿または CO_2 として呼気へ排泄されるが、未変化体のクロロエチレンは 3～4 時間以内に完全に肺から排泄される (Green and Hathway, 1975)。

表 7-1　ラットにおける経口投与72時間後の放射活性の排泄(投与用量あたりの%)

用量(mg/kg)	呼気中クロロエチレン	呼気中 CO_2	尿	糞	屠体
0.05	1.4	9.0	68.3	2.4	10.1
0.25	3.7	13.5	75.1	4.6	n.d.
1.0	2.1	13.3	59.3	2.2	11.1
20	41.6	4.8	22.6	1.0	11.0
100	66.6	2.5	10.8	0.5	1.8
450	91.9	0.7	5.4	0.7	n.d.

n.d.: not detected

d-2.　吸入暴露

ラットに ^{14}C-クロロエチレン 26、2,600、13,000 mg/m^3 を 6 時間吸入暴露し、72 時間後に放射活性を測定した実験結果を表 7-2に示す。

ヒトボランティアにクロロエチレン 7.5～60 mg/m^3 を 6 時間吸入暴露した実験で、30 分後の呼気中に、吸入した濃度の 5%未満のクロロエチレンが検出された (Krajewski et al., 1980)。

男性ボランティアにクロロエチレン 130 (n=6)、650 (n=4)、1,300 (n=4) mg/m^3 を 7.5 時間吸入暴露した実験で、呼気中のクロロエチレンは暴露終了 1 時間後にはそれぞれ 2.6、23、52 mg/m^3 であった (Baretta et al, 1969)。

呼気中のクロロエチレンは濃度依存的に増加したが、尿中の代謝物量は減少し、代謝の飽和を示唆した。未変化体のクロロエチレンの肺からの排泄は全投与群で類似しており、半減期はそれぞれ 20.4、22.4、30 分であった (Watanabe et al., 1978)。

ラットに ^{14}C-クロロエチレン 13,000 mg/m^3 を、7 週間 (6 時間/日、5 日間/週) 吸入暴露した実験で、クロロエチレンの排泄の速度は単回投与の場合と違いはみられなかった (Watanabe et al., 1978)。

表 7-2　ラットにおける72時間後の放射活性の排泄(%)(吸入暴露)

用量(mg/m^3)	呼気中の未変化体クロロエチレン	呼気中 CO_2	尿	糞	屠体
26	1.6	12.1	68.0	4.4	13.8
2,600	12.3	12.3	56.3	4.2	14.5
13,000	54.5	8.0	27.1	3.2	7.3

7.2　疫学調査及び事例

クロロエチレンの疫学調査及び事例を表 7-3に示す。

クロロエチレンの暴露により、刺激性、四肢、循環系、呼吸器系、肝臓、免疫、中枢神経系への影響や生殖障害、変異原性、がんの発生など種々の毒性影響が報告されている。がんに関しては、特に肝臓血管肉腫発生との強い相関が報告されている。

a.　刺激性

男性1名が誤ってクロロエチレンを手にスプレーした結果、紅斑、第二度熱傷がみられた (Harris, 1953)。

b.　四肢障害

1,000名のクロロエチレン作業員について、7年間の追跡調査により、レイノー病[注)] の他に主に高血圧症を含む循環障害が増加したことが判明した (Laplanche et al., 1992)。

注) レイノー病はある種の震顫障害であり、四肢の運動血管の障害となって現れる。即ち、冷感、情動などによって発作的に現れ、手指まれには足指がチアノーゼにより蒼白となる時期に続いて赤くなる時期がある。感覚障害を伴うしびれ感、こわばりを蒼白時に感じ、さらに灼けるような疼痛感、ピンで刺すような痛みなどを感じる。

725名へのクロロエチレン暴露により3%に四肢先端の骨端融解、10%にレイノー現象、6%に強皮症がみられた (Lelbach and Marsteller, 1981)。

クロロエチレン25～250 ppm (64～639 mg/m^3) に暴露された労働者にレイノー現象がみられた (Occidental Chemical Corporation, 1975)。

クロロエチレンに暴露された労働者で、退職した128人の患者の9%にレイノー病の症状がみられた (Fontana et al., 1995)。

クロロエチレンを原料とするポリ塩化ビニル製造工程で重合缶の内部を削り落とす作業に従事したことにより、痛み、過敏、蒼白、チアノーゼを先行した四肢先端の骨端融解がみられた (Harris and Adams, 1967)。

c.　循環障害

クロロエチレンに暴露された21名において、2/21例で肝線維症と門脈性高血圧症により死亡がみられた (Lelbach, 1996)。

クロロエチレン 4～1,036 mg/m^3 を暴露された105名のクロロエチレンまたはポリ塩化ビニル作業員について、5年間の追跡調査により高血圧症が有意に増加したことが判明した。暴露量と発生頻度に相関性がみられた (Kotseva, 1996)。

d.　呼吸器障害

クロロエチレン暴露により, 呼吸器の気腫、呼吸不全、肺線維症がみられた (Suciu et al., 1975)

クロロエチレンに最大30年間暴露された労働者10,173人の死亡調査で、肺気腫による死亡が有意に増加していたが、暴露期間との相関はみられなかった (Dow Chemical Company, 1986)。

e.　肝臓障害

クロロエチレン暴露により、種々の肝臓の組織所見をともなった肝臓腫大、脾臓腫大がみられた (Lange et al., 1974)。

クロロエチレン1～20 ppm (2.5～50 mg/m^3) に暴露された労働者 (19～55歳) 271人中、12人に肝機能不全がみられた。この内4人に肝臓腫大､4人に肝脾腫大、2人に脾臓腫大がみられた (Ho et al., 1991)。

クロロエチレン25～250 ppm (64～639 mg/m^3) に暴露された労働者に肝臓腫大がみられた (Occidental Chemical Corporation, 1975)。

クロロエチレン重合作業に従事した180名において､17/180例で肝線維症をともなった門脈性高血圧症がみられた (Lelbach and Marsteller, 1981)。

f.　免疫障害

クロロエチレン作業員において、IgGのポリクローナルな増加をともなった高免疫グロブリン血症、寒冷グロブリン血症 (cryoglobulinaemia)、寒冷高線維素原血症 (cryofibrinogenaemia)、有意な免疫複合体の増加がみられた (Ward et al., 1976)。

g.　中枢神経系障害

2.5%のクロロエチレン暴露によりめまい、見当識障害、足裏の燃える感覚がみられた (Danziger, 1960)。

クロロエチレン 1,000 ppmに1か月～数年間暴露されたヒトに、耳痛、頭痛、めまい、不明瞭な視界、疲労感、食欲不振、吐き気、不眠、呼吸不全、胃痛、肝臓及び脾臓部位の痛み、手足のひりひり感、四肢の冷感、性欲の欠如、体重減少がみられた (Thiess and Versen, 1974)。

クロロエチレンの慢性暴露により､知覚-運動性の多発神経病を含む神経障害 (Perticoni et al., 1986; Podoll et al., 1990)、三叉神経知覚性神経症、軽度の錐体路症候、大脳、錐体外路性運動神経障害(Langauer-Lewowicka et al., 1983)、神経衰弱やうつ症状、EEG (electroenchephalogram) の変化がみられた (Penin et al., 1975)。

h.　生殖障害

クロロエチレンのヒトでの催奇形性を評価するにはデータが不足している。クロロエチレン暴露の胎児数､出生児数への影響を調べた疫学研究がいくつかあるが､明確な関係はみられていない (Hatch et al., 1981; Infante et al., 1976; Waxweiler et al., 1977)。

クロロエチレン暴露により、男性の性的障害 (性交能力の低下、アンドロゲン分泌の低下等) がみられた (Makarov, 1984; Sanotsky et al., 1980; Suciu et al., 1975; Veltman et al., 1975; Walker, 1976)。

236名の女性がクロロエチレン 3.9～89.3 ppmに暴露された事例では、高濃度に暴露されたヒトでは妊娠中毒症は多かったが、妊娠、出生児、分娩状況に影響はみられなかった (Bao et al., 1988、Jiangl, 1990)。

ポリ塩化ビニル工場でクロロエチレンに暴露された女性において、妊娠での問題 (詳細記載なし) が増加した (Huang, 1994)。

i.　変異原性

鉄道でクロロエチレン輸送中に脱線・炎上した事故でクロロエチレンを暴露された29名に、末梢血リンパ球に染色体異常の有意な増加がみられた (Huttner and Nikolova, 1998)。

クロロエチレン暴露により、染色体異常の誘発と作業内容に明確な相関が、また、暴露濃度との間に用量依存性がみられたという報告 (Purchase et al., 1978)、13 mg/m^3 (5 ppm) 以下では染色体異常はなかったという報告 (Anderson et al., 1980; Fucic et al., 1996; Hansteen et al., 1978; Picciano et al., 1977) やリンパ球で小核の増加がみられたという報告がある (Fucic et al., 1994)。

高濃度に暴露された重合缶清掃労働者の肝血管肉腫及びクロロエチレン労働者の肝細胞癌の*p53*及び*ras*遺伝子に点突然変異が検出されている (Boivin et al., 1997; DeVivo et al., 1994; Hollstein et al., 1994; Marion et al., 1991, 1996)。

j.　がん

クロロエチレンまたはクロロエチレンとポリ塩化ビニルに暴露された142人の労働者の死亡原因の調査において、高い肝臓がんの発生がみいだされた (観察値8：期待値0.7)。この内、5例が血管肉腫であった。この調査において脳腫瘍 (観察値5：期待値1.2) 及び肺がん (観察値13：期待値7.9) の発生もみられたが、統計学的解析は行われていない (Monson et al., 1974)。

クロロエチレンに最低5年間暴露された1,294人の労働者を10年間以上追跡した研究で、肝臓及び胆道がんの有意な増加がみられた (観察値7：期待値0.6)。これら14例のがんの内、11例が血管肉腫であった。最初の暴露後15年以上経過した労働者で脳腫瘍の有意な増加がみられたが (観察値3：期待値0.6)、10年以内では有意な増加はみられなかった。この研究でリンパ系及び造血系がんの僅かな増加が報告された (観察値4：期待値2.5)。また、報告された肺がん14例の内、5例が未分化の大細胞がん、3例が腺がんであった。(Waxweiler et al., 1976)。

Fox及びCollier (1977) は、英国のクロロエチレン労働者7,717人の疫学研究で、4例の肝臓がんを報告し、その内2例が血管肉腫であった。著者らは労働者をクロロエチレンへの暴露濃度と暴露期間によってグループ分けをした。暴露濃度は12.5、70、300 ppm (Clement Associates, 1987) あるいは11、71、316 ppm (Chen and Blancato, 1989) と見積もられた。血管肉腫の2例はいずれもクロロエチレン200 ppm及びTWA以上の高い濃度でみられた。Jonesら (1988) のクロロエチレン労働者5,498人についての死亡率に関する追跡調査で、11人の死亡例に有意な肝臓がんの増加が認められた。その内の7例が血管肉腫であった。血管肉腫の潜伏期間の中央値は25年であった。

ほとんどが5年より短い期間従事していたクロロエチレン労働者2,767人の疫学研究で、肝臓がんの有意な増加がみられたが (観察値14：期待値4.2)、血管肉腫はみられなかった。(Wu et al., 1989)。

Pirastuら (1990) は、イタリアの3つのクロロエチレン/ポリ塩化ビニル製造及びポリ塩化ビニル射出工場の労働者63名を病理学的に検査した。肝臓がんによる死亡が14例みられ、その内7例は血管肉腫で、2例は肝細胞がんであった。著者らはクロロエチレン暴露と肝臓がん及び血管肉腫の発生に相関があると報告している。

欧州のクロロエチレン/ポリ塩化ビニル労働者12,706人についての疫学研究で、肝臓がんによる有意な死亡の増加がみられた (観察値24：期待値286)。労働者は暴露濃度に応じて50 ppm未満、50～499 ppm、500 ppm以上にグループ分けした。3つのグループの平均暴露期間は9年、平均暴露濃度はそれぞれ25、158、600 ppmであった。病理組織検査で17例の肝臓がんが認められ、その内16例は血管肉腫で、1例が肝臓がんであった。肝臓がんの増加は暴露期間及び総暴露量に相関していた。リンパ肉腫の増加が見られたが (観察値661、95%信頼性限界=136-1,931)、雇用期間との相関はみられなかった。脳腫瘍も増加していたが、暴露期間との相関はみられなかった。肺がんの増加はみられなかった (Simonato et al., 1991)。

Cooper (1981) は、10,173人の米国のクロロエチレン労働者について調べ、この研究期間中に米国の労働者に発生した9例の血管肉腫の内、8例がこのコホートに含まれていること及び統計学的解析で脳及び中枢神経系がんが有意に増加 (観察値12：期待値203、$p<0.05$) していることを認めた。このコホートについての新しい研究で、Wongら (1991) は15例の血管肉腫による死亡を同定した。この数は統計学的解析は行っていないが、一般人における数と比較すると明らかに高い。この研究では他のがんの発生とクロロエチレン暴露の関係も調べた。血管肉腫を除いた肝臓及び胆道がんの発生は14例で、有意な増加がみられた (期待値243、$p<0.01$)。また、脳腫瘍及び中枢神経系がんについても有意な増加がみられた (観察値23：期待値180、$p<0.05$)。呼吸器系、リンパ系及び造血系でのがんの増加は認められなかった。Chemical Manufacturers Association (CMA) (1998) は、Wongら (1991) の研究を1995年までのデータを含めて解析し、死亡例 (80例) では肝臓及び胆道がんによる死亡率が有意に増加していた (期待値359、95%信頼性限界284-446)。期待値は暴露された期間1～4年、5～9年、10～19年及び20年以上に相関して、それぞれ83 (95%信頼性限界33-171)、215 (95%信頼性限界103-396)、679 (95%信頼性限界483-929) 及び688 (95%信頼性限界440-1,023) に増加した。また、脳腫瘍及び中枢神経系がんによる死亡 (36例) (期待値142、95%CI=100-197) は、暴露期間に相関して5～9年で期待値193 (95%信頼性限界96-346)、20年以上で期待値290 (95%信頼性限界132-551) と増加した。また、結合組織及び軟部組織腫瘍による死亡 (12例) (期待値270 95%信頼性限界129-472) も暴露期間に相関して10～19年で期待値477 (95%信頼性限界155-1,113)、20年以上で期待値725 (95%信頼性限界197-1,856) と増加した。

クロロエチレン暴露により肝臓で血管肉腫の増加の報告がある (Creech and Johnson, 1974; Falk et al., 1974)。また、クロロエチレン暴露と肝臓の血管肉腫との関連性については他に多数の報告がある (Delorme and Theriault, 1978; Noria et al., 1976; Lloyd, 1975; Lange et al., 1974, 1975; Couderc et al., 1976; Ravier et al., 1975; Roche et al., 1978; Maltoni, 1974; Byren and Holmberg, 1975; Lee and Harry, 1974; Smith et al., 1976; Block, 1974; Makk et al., 1974; Saric et al., 1976; Spirtas and Kaminski, 1978)。

スエーデンにおいてクロロエチレンに暴露された750人の労働者に膵臓及び肝臓がん (観察値4：期待値0.97) の有意な増加がみられた (Byren et al., 1976)。

クロロエチレン製造プラントのそばの産業廃棄物置き場から数百メートル離れたところに8年間以上住んでクロロエチレンを暴露された男性1名において、肝臓、骨、肺の類上皮性血管内皮腫がみられた (Shin et al., 1991)。

13のポリ塩化ビニル製造工場でクロロエチレンに暴露された中国の5,291名の作業員で、肝が

ん発生率が増加 (肝がんと診断された年齢は対照作業員に比較して若年齢) した (Huang, 1993a, b)。

ドイツ及びオーストリアのクロロエチレン/ポリ塩化ビニル労働者7,021人及びドイツのポリ塩化ビニル加工労働者4,007人についての死亡調査で、前者において暴露期間に相関した肝臓がんの有意な増加がみられた (観察値12：期待値0.79)。また、ポリ塩化ビニル加工労働者に有意な脳腫瘍の増加がみられたが (観察値5：期待値535、$p<0.05$)、クロロエチレン/ポリ塩化ビニル労働者にはみられなかった。リンパ系及び造血系がんの発生は、クロロエチレン/ポリ塩化ビニル労働者において暴露期間に相関して有意に増加した (Weber et al., 1981)。

イタリアのクロロエチレン製造工場の労働者464人についての死亡調査で、呼吸器がんの有意な増加がみられ (観察値5：期待値289、$p<0.03$)、増加は暴露期間及び濃度に相関していた。また、クロロエチレン/ポリ塩化ビニル労働者437人における疫学研究で、肺がんの有意な増加がみられた (Belli et al., 1987)。

カナダにおいてクロロエチレンを5年間暴露された1,659名の作業員についての死亡調査で、クロロエチレン暴露による発がんの増加はみられなかった (Theriault and Allard, 1981)。

クロロエチレンを暴露されたポリ塩化ビニル製造作業員において、皮膚で悪性黒色腫の発生がみられた (Heldaas et al., 1984, 1987)。

クロロエチレン暴露によりリンパ系及び造血系でのがん発生 (Monson et al., 1975; Waxweiler et al., 1976; Greiser et al., 1982; Smulevich et al., 1988)、乳がんの発生 (Chiazze et al., 1977) の報告がある。

以上、クロロエチレン暴露と肝臓血管肉腫の増加との間には強い関連がみられる。また、他の肝臓がんの増加との間にも関連があることが示唆されている。脳腫瘍、リンパ系がん、結合組織及び軟部組織腫瘍の発生もクロロエチレン暴露と関係がある可能性が示唆される。Doll (1988)、Strorm及びRozmann (1997) は、肝臓以外の腫瘍の発生に対する証拠は弱いと結論している。ほとんどの研究で肝臓がん誘発の証拠が示されている。

表 7-3　クロロエチレンの疫学調査及び事例

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結　　果	文献
男性 1名	誤ってクロロエチレンを手にスプレー	ND	紅斑、第二度熱傷	Harris, 1953
クロロエチレン作業員 1,000名	ND	ND	7年間の追跡調査により、レイノー病の他に主に高血圧症を含む循環障害の増加	Laplanche et al., 1992
725名	クロロエチレン暴露によるリスク	ND	3%四肢先端の骨端融解、10%レイノー現象、6%強皮症	Lelbach & Marsteller, 1981
ND	ポリ塩化ビニル製造工程で重合缶の内部を削り落とす作業に従事	ND	痛み、過敏、蒼白、チアノーゼを先行した四肢先端の骨端融解	Harris & Adams, 1967
180名	クロロエチレ	ND	17/180で肝線維症をともなった門脈性高血圧症	Lelbach &

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結　　果	文献
	ン重合作業に従事			Marsteller, 1981
21名	ND	ND	2/21で肝線維症と門脈性高血圧症により死亡	Lelbach, 1996
労働者	クロロエチレンに暴露	25-250 ppm (64-639 mg/m^3)	肝臓腫大、レイノー現象	Occidental Chemical Corporation, 1975
クロロエチレンに暴露された労働者で、退職した128人の患者	クロロエチレンに暴露	ND	クロロエチレンに暴露された労働者で、退職した128人の患者の9%にレイノー病の症状	Fontana et al., 1995
105名 クロロエチレンまたはPCE作業員	ND	4-1,036 mg/m^3	5年間の追跡調査により、高血圧症が有意に増加。暴露量と発生頻度に相関性あり	Kotseva, 1996
不明	ND	ND	呼吸器系の気腫、呼吸不全、肺線維症	Suciu et al., 1975
10,173名 労働者	クロロエチレンに最大30年間暴露	ND	死亡調査で、肺気腫による死亡が有意に増加、暴露期間との相関はみられず	Dow Chemical Company, 1986
ND	ND	ND	種々の肝臓の組織所見をともなった肝臓腫大、脾臓腫大	Lange et al., 1974;
271名 労働者 (19-55歳)	クロロエチレンに暴露	1～20 ppm (6 ppn=15 mg/m^3)	12人に肝機能不全、この内4人が肝臓腫大､4人が肝脾腫大、2人が脾臓腫大	Ho et al., 1991
クロロエチレン作業員	ND	ND	IgGのポリクローナルな増加をともなった高免疫グロブリン血症、寒冷グロブリン血症、寒冷高線維素原血症、有意な免疫複合体の増加	Ward et al., 1976
ND	ND	2.5%	めまい、見当識障害、足裏の燃える感覚	Danziger, 1960
ND	1か月-数年間	1,000 ppm(2,590 mg/m^3)	耳痛、頭痛、めまい、不明瞭な視界、疲労感、食欲不振、吐き気、不眠、呼吸不全、胃痛、肝臓及び脾臓部位の痛み、手足のひりひり感、四肢の冷感、性欲の欠如、体重減少	Thiess & Versen, 1974
ND	慢性暴露	ND	知覚-運動性の多発神経病を含む神経障害	Perticoni et al., 1986; Podoll et al., 1990
ND	慢性暴露	ND	三叉神経知覚性神経症、軽度の錐体路症候、大脳、錐体外運動性神経障害	Langauer-Lewowicka et al., 1983
ND	慢性暴露	ND	神経衰弱やうつ症状、EEGの変化	Penin et al., 1975
疫学研究	クロロエチレン暴露	ND	胎児数､出生児数への影響と暴露の明確な関係はみられず	Hatch et al., 1981; Infante et al., 1976; Waxweiler et al., 1977
男性	ND	ND	男性の性的障害(性交能力の低下､アンドロゲン分泌の低下等)	Suciu et al., 1975; Veltman et al., 1975; Walker et al., 1976; Sanotsky et al., 1980; Makarov, 1984
女性 236名	1年間以上	3.9-89.3 ppm	高濃度を暴露されたヒトに妊娠中毒症多数発生、ただし妊娠、出世児、分娩状況に影響なし	Bao et al., 1988; Jiangl, 1990

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結　　果	文献
女性	ポリ塩化ビニル工場でクロロエチレンに暴露	ND	妊娠での問題 (詳細記載なし) が増加	Huang, 1994
29名	鉄道でクロロエチレン輸送中に脱線・炎上して暴露	ND	末梢血リンパ球で染色体異常の有意な増加	Huttner & Nikolova, 1998
ND	ND	ND	染色体異常と投与濃度/作業内容に明確な相関	Purchase et al., 1978
ND	ND	ND	13 mg/m^3(5 ppm)以下では染色体異常なし	*Hansteen et al., 1978; Anderson et al., 1980;* Fucic et al., 1996 Picciano et al., 1977
ND	ND	ND	染色分体交換の増加(5 ppm以下ではなし)	Sinués et al., 1991
ND	ND	ND	リンパ球で小核の増加	Fucic et al., 1994
重合缶清掃労働者、クロロエチレン労働者	ND	ND	肝血管肉腫及び肝細胞癌の*p53*及び*ras*遺伝子に点突然変異が検出	Hollstein et al., 1994; Boivin et al., 1997; Marion et al., 1991, 1996; DeVivo et al., 1994
142名、労働者	クロロエチレン/ポリ塩化ビニルに暴露	ND	死亡調査で高い肝臓がんの発生がみられ、5例に肝臓血管肉腫 脳腫瘍及び肺がんの発生 (統計学的解析なし)	Monson et al., 1974
1,294名、労働者	クロロエチレンに5年間以上暴露	ND	10年間の追跡調査で肝臓及び胆道がんの有意な増加がみられ、14例のうち11例が血管肉腫 暴露後15年以上経過した労働者で脳腫瘍の有意な増加 リンパ系及び造血系がんの僅かな増加	Waxweiler et al., 1976
7,717名、労働者、英国	クロロエチレンに暴露	11-316 ppm	肝臓がん (4例)、その内200 ppm及びTWAより高い濃度で血管肉腫 (2例)	Fox & Collier, 1977
5,498名、労働者	クロロエチレンに暴露	ND	死亡調査で11名に有意な肝臓がんの増加がみられ、その内7例が血管肉腫	Jones, 1988
3,620名、クロロエチレン製造に5年以下従事した労働者＋ポリ塩化ビニル労働者	クロロエチレン/ポリ塩化ビニルに暴露	ND	肝臓がん18例、内12例が血管肉腫 脳腫瘍及び肺がんの増加	Wu et al., 1989
63名、クロロエチレン/ポリ塩化ビニル及びポリ塩化ビニル射出工場労働者	クロロエチレン/ポリ塩化ビニルに暴露	ND	肝臓がんによる死亡例14例、内7例が血管肉腫 クロロエチレン暴露と肝臓がん及び血管肉腫の増加に相関性あり	Pirastu et al., 1990
12,706名、労働者、欧州	クロロエチレン/ポリ塩化ビニルに平均9年間暴露	平均暴露濃度 25-600 ppm	肝臓がんによる死亡の増加、17例の肝臓がんの内16例が血管肉腫 肝臓がんの増加は総暴露量及び暴露期間に相関 脳腫瘍の増加、リンパ肉腫の増加 肺がんの増加はみられず	Simonato et al., 1991
10,173名、労	クロロエチレ	ND	この研究期間に米国で発生した血管肉腫9例の内、8	Cooper, 1981

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結　　果	文献
働者、米国	ンに暴露		例がこのグループに含まれていた。 脳腫瘍及び中枢神経系がんの有意な増加	
10,173名、労働者、米国	クロロエチレンに暴露	ND	Cooperら(1981)の研究を再調査 血管肉腫による死亡15例、血管肉腫を除いた肝臓及び胆道がんの発生14例 脳腫瘍及び中枢神経系がんの有意な増加 呼吸器系、リンパ系及び造血系のがんの増加はみられず	Wong et al., 1991
10,173名以上、労働者、米国	クロロエチレンに暴露	ND	Wongら(1991)の研究に1995年までの結果を追加して解析 80例の死亡調査で肝臓及び胆道がんの暴露期間に相関した有意な増加、脳腫瘍、中枢神経系がん、結合組織及び軟部組織腫瘍の暴露期間に相関した増加	CMA, 1998
作業員、米国	ポリ塩化ビニル樹脂工場	ND	肝臓で血管肉腫の増加	*Creech & Johnson, 1974;* Falk et al., 1974
750名、労働者、スエーデン	クロロエチレンに暴露	ND	膵臓及び肝臓がんの有意な増加	*Byren et al., 1976*
2,767名、クロロエチレン製造に5年以下従事した労働者	クロロエチレンに暴露	ND	肝臓がんの有意な増加、血管肉腫はみられず	*Wu et al., 1989*
男性 1名	クロロエチレン製造プラントのそばの産業廃棄場から数百メートル離れたところに8年間以上住んで暴露	ND	肝臓、骨、肺の上皮様血管内皮腫	Shin et al., *1991*
5,291名 作業員、中国	13のポリ塩化ビニル製造工場でクロロエチレンに暴露	ND	肝がん発生率の増加 (肝がんと診断された年齢は対照作業員に比較して若年齢)	*Huang, 1993a, b*
7,021名、労働者、ドイツ、オーストリア	クロロエチレン/ポリ塩化ビニルに暴露	ND	死亡調査で暴露期間に相関した肝臓がん、リンパ系及び造血系がんの有意な増加	*Weber et al., 1981*
437名、労働者、イタリア	クロロエチレン/ポリ塩化ビニルに暴露	ND	肺がんの有意な増加	*Belli et al., 1987*
464名、労働者、イタリア	クロロエチレンに暴露	ND	死亡調査で暴露期間及び濃度に相関した呼吸器がんの有意な増加	*Belli et al., 1987*
1,659名 作業員、カナダ	5年間	ND	死亡調査でクロロエチレン暴露による発がんの増加なし	Thériault & Allard, *1981*
ポリ塩化ビニル製造作業員	ND	ND	皮膚で悪性黒色腫の発生	*Heldaas et al., 1984, 1987*

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結　　果	文献
ND	ND	ND	リンパ系及び造血系でがん発生	Monson et al, 1975; Waxweiler et al., 1976; Greiser et al., 1982; Smulevich et al., 1988
ND	ND	ND	乳がんの発生	Chiazze et al., 1977

ND: データなし

7.3　実験動物に対する毒性

7.3.1　急性毒性

クロロエチレンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-4 (Prodan et al., 1975) に、急性毒性試験における毒性症状を表 7-5 に示す。。

ラットの毒性症状としては、興奮、呼吸促進、呼吸不全運動失調、筋肉収縮、痙攣、昏睡、がみられ、モルモット及びウサギでは興奮、呼吸促進、呼吸不全運動失調、筋肉収縮及び痙攣についてはラットより強くみられた。剖検所見としては、肺の出血及び水腫、肝臓及び腎臓の充血がみられた。病理組織学検査では肝臓の変性がみられた (Hehir et al., 1981; Lester et al., 1963; Mastromatteo et al., 1960; Prodan et al., 1975; Patty et al., 1930; Prodan et al., 1975; Torkelson et al., 1961; Wisniewska-Knypl et al., 1980)。

クロロエチレンの神経毒性に関し、以下のような実験が報告されている。

モルモットをクロロエチレン 65,000 mg/m^3 に 5 分間暴露した実験で運動失調、90 分間暴露した実験で麻酔作用がみられた (Patty et al., 1930)。麻酔作用は、またマウス (Peoples and Leake, 1933) でもみられた。Mastromatteo ら (1960) は、260,000 mg/m^3 に 30 分間暴露したラット及びマウスで深い麻酔作用を認めた。麻酔作用に先立って、暴露 5 分後には運動量の増加、10 分後には四肢の攣縮、15 分後には振戦がみられた。130,000 mg/m^3 に 60 分間暴露されたラットでは麻酔作用はなく、多動の後の運動失調がみられた (Hehir et al., 1981)。

表 7-4　クロロエチレンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	モルモット	ウサギ
経口LD_{50}	ND	ND	ND	ND
吸入LC_{50} (ppm)	113,000 (2時間) (294,000 mg/m^3)	150,000 (2時間) (390,000 mg/m^3)	230,000 (2時間) (595,000 mg/m^3)	113,000 (2時間) (295,000 mg/m^3)
経皮LD_{50}	ND	ND	ND	ND

ND: データなし

表 7-5　クロロエチレンの急性毒性試験における毒性症状

動物種等	投与方法	毒　性　症　状	文献
マウス ラット モルモット ウサギ	吸入 2 (時間)	毒性症状(マウス、ラット): 興奮、 呼吸促進、呼吸不全,運動失調、筋肉収縮、痙攣 毒性症状(モルモット、ウサギ): 興奮、 呼吸促進、呼吸不全、運動失調、筋肉収縮及び痙攣はマウス、ラットより強い 剖検所見: 肺、肝臓及び腎臓の出血及び水腫	Prodan et al., 1975
マウス	吸入 30 (分)	10,000、20,000、30,000 ppm:昏睡 30,000 ppm:死亡 剖検所見:肺の水腫及び出血、肝臓及び腎臓の充血	Prodan et al., 1975
マウス	吸入 30 (分)	98,460-295,385 ppm (256,000-768,000 mg/m^3)で深い昏睡による死亡	Prodan et al., 1975
マウス	吸入 1 (時間)	385、1,154、5,000、50,000 ppm (1,000、3,000、13,000、130,000 mg/m^3): 8 又は 18 か月後に肺炎	Hehir et al., 1981
マウス	吸入 (時間不明)	6,760 ppm (2,600 mg/m^3)で肝臓の変性	Lee et al., 1977
ラット	吸入 30 (分)	10,000、20,000、30,000 ppm で昏睡 30,000 ppm で死亡 剖検所見:肺の水腫及び出血、肝臓及び腎臓の充血	Prodan et al., 1975
ラット	吸入 30 (分)	98,460-295,385 ppm (256,000-768,000 mg/m^3)で壊死(部位の記載はない)よる死亡	Prodan et al., 1975
ラット	吸入 1 (時間)	50,000 ppm(130,000 mg/m^3)で運動失調、過呼吸、死亡	Hehir et al., 1981
ラット 雌雄	吸入 24 (時間)	1,500 ppm (3,900 mg/m^3)で病理組織学的変化はない	Tatrai ＆ Ungvary, 1981
ラット 雄	吸入 (時間不明)	10、100、3,000 ppm (26、260、7,800mg/m^3)で用量相関性のある肝臓相対重量の増加 100、3,000 ppm で用量相関のない精巣相対重量の減少 10、100、3,000 ppm で精巣相対重量減少の高い発生率及び精細管細胞への影響	Bi et al., 1985
ラット	吸入 (時間不明)	3,380 ppm (1,300 mg/m^3): 肝臓の変性	Torkelson et al., 1961: Wisniewska et al., 1980
モルモット	吸入 18-55 (分)	150,000-250,000 ppm(390,000-650,000 mg/m^3) で閾値用量での死亡	Patty et al., 1930
モルモット	吸入 30 (分)	98,460-295,385 ppm (256,000-768,000 mg/m^3)で昏睡による死亡がみられた 。	Prodan et al., 1975
モルモット	吸入 30 (分)	300,000 ppm (780,000 mg/m^3) で閾値用量での死亡	Mastromatteo et al., 1960
モルモット	吸入 90 (分)	169,000-338,000ppm (65,000-130,000 mg/m^3 ; CERI 換算) で昏睡、閾値用量	Patty et al., 1930
モルモット	吸入 2-6 (時間)	676,000 ppm (260,000 mg/m^3) で昏睡	Patty et al., 1930
ウサギ NZW 雌	吸入 24(時間)	1,500 ppm (3,900 mg/m^3) で病理組織学的変化はない	Tatrai ＆ Ungvary, 1981
ウサギ	吸入 (時間不明)	1,350 ppm (520 mg/m^3) で肝臓の変性	Torkelson et al., 1961

7.3.2　刺激性及び腐食性

調査した範囲内では、実験動物に対する刺激性及び腐食性に関する報告はない。

7.3.3　感作性

調査した範囲内では、実験動物に対する感作性に関する報告はない。

7.3.4　反復投与毒性

クロロエチレンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-6に示す。

a.　短期及び中期試験

a-1.　経口投与

離乳直後の雌雄 Wistar ラット 15 匹に大豆油に溶解したクロロエチレン 0、30、100、300 mg/kg/日を 6 日/週、13 週間 投与した試験で、すべての用量で外観、行動、体重及び摂餌量には影響はみられなかったが、100、300 mg/kg/日で白血球数及び血糖値のわずかな低下、300 mg/kg/日で雄に血清 AST 及び ALT、尿中 AST 活性の低下がみられた。また、雌雄で肝臓の相対重量が用量に依存して増加する傾向がみられたが、最高用量でのみ統計学的に有意であった。その他の血液学的及び生化学的指標には有意な変化はみられなかった (Feron et al., 1975)。

a-2.　吸入暴露

種々の動物において、クロロエチレンの吸入暴露の主要な標的器官は肝臓で、その他、肺、脾臓、腎臓、精巣等にも影響を及ぼす (Lee et al., 1978; Torkelson et al., 1961)。

雄 Wistar ラットにクロロエチレン 0、26、260、7,800 mg/m^3 (0、10、100、3,000 ppm) を 3、6、12 か月間吸入暴露した試験で、用量に依存した肝臓の相対重量の有意な増加 (6 か月) がみられた。また 26 mg/m^3 で脾臓の相対重量及び心臓重量の増加 (6 か月)、260 mg/m^3 で心臓の相対重量の増加 (3 か月) がみられた (Bi et al., 1985)。

マウスは 2,600 mg/m^3 (1,000 ppm) で (Lee et al., 1977)、ラットは 1,300 mg/m^3 (500 ppm) に 4.5 か月間の暴露で (Torkelson et al., 1961; Wisniewska-Knypl et al., 1980)、ウサギは 520 mg/m^3 (200 ppm) に 6 か月間の暴露 (Torkelson et al., 1961) で肝細胞の変性がみられた。

肝臓の相対重量増加はラットでは 26 mg/m^3 (10 ppm) でみられたが (Bi et al., 1985)、腎臓及び肺への影響はラット及びマウス共それより高い用量でみられた (Lee et al., 1977; Bi et al., 1985)。ラット、マウス及びウサギはモルモットやイヌより感受性が高いと考えられる (Hong et al., 1981; Torkelson et al., 1961)。

Bi ら (1985) はラットに暴露した試験において 260 (100) 及び 7,800 mg/m^3 (3,000 ppm) で精巣の相対重量の低下を報告したが、用量相関性はみられなかった。また、これらの著者は全用量 (26、260、7,800 mg/m^3) で重度の精細管障害の発現を報告した。対照群とは中及び高用量の 2 用量でのみ有意差が認められたが、精巣障害の程度は明らかに用量に依存しており (相関係数 0.993; $p < 0.01$)、クロロエチレンの精巣への影響は 26 mg/m^3 (10 ppm) からみられると結論された。

b.　長期試験

b-1.　経口投与

短期投与の場合と同様、長期経口投与でもラットにおける主要な標的器官は肝臓である。雌ラットの方が雄ラットよりクロロエチレンの肝毒性に対する感受性が高いと考えられる (Feron et al., 1981; Til et al., 1991)。

雌雄 SD ラットにクロロエチレン 0、0.03、0.3、1.0、3.33、16.6、50 mg/kg/日を 52 週間 (4～5 日/週) 強制経口投与した実験で、3.33 mg/kg/日及び 50 mgkg/日で体重低下 (雄)、16.6 mg/kg/日で生存率の低下 (雄)がみられた (Maltoni et al., 1981, 1984)。

雌雄 Wistar ラットにおける長期の経口投与 (混餌) 実験 (0.014～14.1 mg/kg/日で 135-150 週間投与; 餌中のクロロエチレン濃度は給餌前後で確認) で、1.3 mg/kg/日以上で肝嚢胞 (雌)、肝細胞の多形性 (雌雄) 及び死亡率の増加がみられた (Feron et al., 1981; Til et al., 1983, 1991)。5.0 mg/kg/日以上で雌では広範な肝細胞壊死がみられた (Feron et al., 1981; Til et al., 1983, 1991)。14.1 mg/kg/日で造血異常 (雌雄)、肝臓の相対重量増加 (雌雄)、血液凝固時間の短縮がみられ、血清中のα-フェトプロテインの濃度が増加した (Feron et al., 1981)。

以上の結果から、経口投与での NOAEL は 0.13 mg/kg/日と報告されている (U.S. EPA, 2000)。

b-2.　吸入暴露

マウスをクロロエチレン 130 mg/m^3 (50 ppm) に 6 か月間 (Hong et al., 1981) 並びにハムスターを 520 mg/m^3 (200 ppm) に 6、12 及び 18 か月間 (Drew et al., 1983) 吸入暴露した実験で、生存率の低下がみられた。Wistar ラットをクロロエチレンに 10 か月間暴露した実験では、130 mg/m^3 で体重低下、脾臓の相対重量の増加がみられ、1,300 mg/m^3 (500 ppm) で肝臓においてクッパー細胞の増殖のような形態学的変化が報告されている (Sokal et al., 1980)。高用量に暴露されたラットでは、肝細胞の脂肪蓄積、ミトコンドリアの腫脹 (1,300 mg/m^3; Wisniewska-Knypl et al., 1980)、精巣の変性 (1,300 mg/m^3; Sokal et al., 1980)、尿細管上皮の変性及び心筋の変性 (13,000 mg/m^3 (5,000 ppm); Feron and Kroes, 1979) がみられている。

雄 Wistar ラット (7～34 匹/群) をクロロエチレン 0、130、1,300、52,000 mg/m^3 (0、50、500、20,000 ppm) に 5 時間/日、5 日/週、10 か月間暴露した実験で、全用量で有意な体重の低下、130 mg/m^3 以上で脾臓及び心臓 (中間用量は除く) の相対重量の有意な増加、1,300 及び 52,000 mg/m^3 で腎臓及び肝臓重量の増加、52,000 mg/m^3 で精巣重量の増加がみられた。骨格の変化はみられなかった (Sokal et al., 1980)。病理組織学的検査では、1,300 及び 52,000 mg/m^3 で肝細胞の核の多形 (種々のサイズや異常な形の核) の出現頻度の有意な増加及びクッパー細胞の増殖がみられた (Sokal et al., 1980)。また、全用量で肝細胞の脂肪変性、電子顕微鏡による検査で肝細胞にクリスタの破壊を伴うミトコンドリアの腫脹及び腫大、滑面小胞体の肥大及び拡張、核膜の陥入、細胞質の崩壊及び脂肪滴の増加のような超微細構造の変化がみられた (Wisniewska-Knypl et al., 1980)。さらに、Sokal ら (1980) は、主に 1,300 mg/m^3 で精巣における精上皮の壊死、合胞体細胞を伴う精子形成の乱れを報告した。

クロロエチレンの神経毒性をみた実験として、ラットをクロロエチレン 78,000 mg/m^3 (30,000 ppm) に 4 時間/日、5 日/週、12 か月間暴露した実験で、神経病理学的変化がみられた (Viola, 1970; Viola et al., 1971)。すなわち、暴露期間中、ラットに軽度の麻酔作用が認められ、グリオーシスを伴う脳の灰白質及び白質のび慢性の変性がみられた。小脳においては顆粒層の萎縮及びプル

キンエ細胞の変性が顕著であった。さらに、末梢神経束の線維化がみられた。

また、ラットを 13,000 mg/m^3 (5,000 ppm) に 52 週間暴露した実験では、動脈壁の肥厚及び心筋の変性がみられた (Feron and Kroes, 1979)。Viola (1970) は、ラットをクロロエチレン 78,000 mg/m^3 (30,000 ppm) に 4 時間/日、5 日/週、12 か月間暴露した実験で、血管内皮細胞の増殖と線維化による小動脈壁の肥厚を報告した。

以上の短期、中期及び長期吸入暴露試験の結果から、ラットの吸入暴露では 26 mg/m^3 (10 ppm) で精巣の精細管障害、肝臓の相対重量の増加等がみられたので NOAEL は求められなかったが、LOAEL は 26 mg/m^3 と報告されている (U.S. EPA, 2000)。

c. その他の影響

c-1. 免疫毒性

Sharma and Gehring (1979) は、クロロエチレンを 26、260、2,600 mg/m^3 (10、100、1,000 ppm) に 6 時間/日、5 日/週、2、4 及び 8 週間暴露したマウスから分離した脾臓のリンパ球を用いて、マイトーゲン刺激による形質転換を研究した。クロロエチレン暴露は、高用量での脾臓の重量増加を除いて体重及び器官重量への影響及び血液学的影響はみられなかった。また、剖検の結果、病理組織学的変化もみられなかった。高用量に 2 週間暴露したマウス及び 4 週間暴露したすべての用量群のマウスから分離したリンパ球の培養系において、クロロエチレン暴露はリンパ球の自発的形質転換を促進したが、用量相関性はみられなかった。リンパ球の植物マイトーゲンに対する反応は、2,600 mg/m^3 に 2 週間暴露した群及び 4 又は 8 週間暴露した全群で増加した。リンパ球の形質転換の促進は、暴露しなかったマウスから分離したリンパ球をクロロエチレンの存在下で培養した系においては観察されなかった。このことは *in vivo* で生成される代謝物が活性を有していることを示している。

ラットをクロロエチレン 26 mg/m^3 (10 ppm) に 6 か月間 (Bi et al., 1985) 又は 130 mg/m^3 (50 ppm) に 10 か月間 (Sokal et al., 1980) 暴露した実験では、脾臓の相対重量の増加がみられたが、52,000 mg/m^3 (20,000 ppm) に 92 日間暴露した実験では、脾臓重量の低下及び白血球数の減少がみられた (Lester et al., 1963)。

以上の結果から、クロロエチレンの反復投与毒性試験では、肝臓、腎臓、精巣及び肺に影響がみられている。ラット、マウス及びウサギはモルモットやイヌより感受性が高い。

ラットを高用量のクロロエチレンに 12 か月間吸入暴露した実験で、神経病理学的変化がみられた。

Wistar ラットにクロロエチレンを 149～150 週間経口投与 (給餌) した実験では、1.3 mg/kg/日で肝細胞多形性、肝のう胞及び死亡率の増加がみられており (Til et al., 1983, 1991)、NOAEL は 0.13 mg/kg/日である。また、Wistar ラットを 12 か月間吸入暴露した実験では、26 mg/m^3 (10 ppm) (試験した最低用量) で肝臓の相対重量の増加及び肝細胞の変性、精細管の障害がみられ、260 mg/m^3 (100 ppm) 以上の高用量では、用量に依存した著しい肝臓の変化がみられており (Bi et al., 1985)、LOAEL は 26 mg/m^3 である。

表 7-6　クロロエチレンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
雌雄 Wistar ラット 離乳直後、15 匹	経口投与	13 週 6 日/週	0、30、100、300 mg/kg/日 大豆油に溶解	0、30 mg/kg/日: 異常なし 100 mg/kg/日以上: 白血球数及び血糖値のわずかな低下。 300 mg/kg/日: 血清 AST 及び ALT、尿中 AST 活性の低下(雄)。その他の血液学的及び生化学的指標には有意な変化なし。雌雄で肝臓の相対重量が用量に依存して増加する傾向がみられたが、最高用量でのみ統計学的に有意。 全用量で外観、行動、体重及び摂餌量に変化なし。 NOAEL:30 mg/kg/日	Feron et al., 1975
ラット SD 雌雄 各 40 匹/群	経口投与 (強制)	52 週 4-5 日/週	0、0.03、0.3、1.0 、3.33、16.6、50 mg/kg/日 4 時間/日給餌 オリーブ油に溶解	0、 0.03、0.3、1.0 mg/kg/日: 異常なし 3.33mg/kg/日以上: 体重低下(雄) 16.6 mg/kg/日以上: 生存率低下(雄)	Maltoni et al., 1981, 1984
ラット Wistar 雌雄 各 60-80 匹/群	経口投与 (給餌)	135 週(雄) 144 週(雌)	0、1.7、5.0、14.1 mg/kg/日 4 時間/日給餌 クロロエチレンを含むポリビニルクロライド粉末を使用	0 mg/kg/日: 異常なし 1.7 mg/kg/日以上: 血液、生化学、尿、器官の機能、体重及び摂餌量に変化なし。死亡率の有意な増加(雌)、肝細胞の多形性(雄)の増加、肝のう胞の増加(雌) 5.0 mg/kg/日以上: 一般状態の悪化(18 か月で雌雄)、肝臓の広範囲な壊死(雌) 14.1 mg/kg/日: 肝臓の広範囲な壊死及び肝のう胞の増加(雄)、脾臓の造血能の増加(雄)、肝重量増加(6 か月で雌雄、12 か月で雌)、血液凝固時間(6 か月) の短縮 (雌雄) 及びα-フェトプロテイン(12 か月)の増加(雌雄)	Feron et al., 1981
ラット Wistar 雌雄 各 100 匹/群 (高用量は 50 匹/群)	経口投与 (給餌)	149 週(雄) 150 週(雌)	0、0.014、0.13、1.3 mg/kg/日 4 時間/日給餌 クロロエチレンを含むポリビニルクロライド粉末を使用	0、0.014、0.13 mg/kg/日: 異常なし 1.3 mg/kg/日: 死亡率増加(149 週、雌)、肝のう胞の増加(雌)、肝細胞の多形性(雌雄)の増加 NOAEL:0.13 mg/kg/日 (U.S EPA, 2000)	Til et al., 1983, 1991
ラット Wistar 雌雄 各 10-20 匹/群	経口投与 (強制)	95-125 週	0、3、30、300 mg/kg/日 過酸化物不含コーン油に溶解	0 mg/kg/日: 異常なし 3 mg/kg/日: 体重に影響なし、死亡 1/16 例(対照群のデータなし) 30 mg/kg/日: 体重に影響なし、皮膚の肥厚、死亡 5/15 例 300 mg/kg/日: 死亡 15/15 例(投与開始 60 日以内)	Knight & Gibbons, 1987,1999
マウス ICR	吸入暴露	a) 5-6 日 4 時間/日	a) 0、13,000、26,000 mg/m^3	a)、b) :好塩基性の顆粒斑点を有する赤血球の増加 (用量相関性なし)	Kudo et al., 1990

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
		b) 62 日連続	(0、5,000、10,000 ppm) b) 78-104 mg/m^3 (30、40 ppm)		
マウス ICR 雄 10 匹/群	吸入暴露	10 週 4 時間/日 5 日/週	13,000 mg/m^3 (5,000 ppm) 対照群なし	13,000 mg/m^3: 肺の過形成、肝のクッパー細胞の増殖、腎糸球体の増殖、精巣の巨細胞の増加	Himeno et al., 1983
マウス ICR 雌雄 各 8-28 匹/群	吸入暴露	1、3、6 か月 6 時間/日 5 日/週	0、130、650、2,600 mg/m^3 (0、50、250、1,000 ppm)	0 mg/m^3: 異常なし 130mg/m^3 以上: 生存率低下 (統計学的解析データなし) LOAEL: 130 mg/m^3	Hong et al., 1981
マウス ICR 雌雄 各 36 匹/群	吸入暴露	3-9 回 6 時間/日 5 日/週	0、2,600 mg/m^3 (0、1,000 ppm)	0 mg/m^3: 異常なし 2,600 mg/m^3: 肝細胞変性、暴露初期に死亡(雄 2、雌 1)がみられた。死亡動物では急性肝炎(うっ血、びまん性の壊死)、尿細管上皮の壊死がみられた。	Lee et al., 1977
マウス 雄 5 匹/群(1 か月)、14 匹/群(6 か月)	吸入暴露	1、6 か月 5 時間/日 5 日/週	6,500 mg/m^3 (2,500 ppm) 対照群なし	6,500 mg/m^3: 肝実質の過形成小結節及びクッパー細胞の増殖(6 か月)	Schaffner 1979
マウス ICR 雄 3-16 匹/群	吸入暴露	5-6 か月 5 時間/日 5 日/週	0、6,500、15,600 mg/m^3 (0、2,500、6,000 ppm)	0 mg/m^3: 異常なし 6,500 mg/m^3 以上: 細気管支細胞の増殖及び肥大、気管支及び細気管支上皮の過剰分泌、肺胞上皮の過形成、細気管支の炎症	Suzuki 1980
ラット Sherman 雌雄 各 12-15 匹/群	吸入暴露	92 日 8 時間/日 5 日/週	0、52,000 mg/m^3 (0、20,000 ppm)	0 mg/m^3: 異常なし 52,000 mg/m^3: 肝臓の相対重量増加及び脾臓重量低下(雌雄)、白血球数減少、肝細胞の空胞化を伴う腫脹	Lester et al., 1963
ラット Wistar 雄 8 匹/群(3 か月) 30 匹/群(6 か月)	吸入暴露	3、6、12 か月 6 時間/日 6 日/週	0、26、260、7,800 mg/m^3(0、10、100、3,000 ppm) 純度 99.9%	0 mg/m^3: 異常なし 26 mg/m^3: 脾臓の相対重量及び心臓重量の増加(6 か月)、精巣の精細管障害(用量相関性あり) 26 mg/m^3 以上: 肝臓の相対重量増加(6 か月) (用量相関性あり) 260 mg/m^3: 心臓の相対重量増加(3 か月) 260 mg/m^3 以上: 精巣の相対重量低下(6 か月)、精管障害 7,800 mg/m^3: 腎臓の相対重量及び脾臓重量増加(3 か月) LOAEL:26 mg/m^3 (U.S. EPA, 2000)	Bi et al., 1985
ラット 雌雄 各 20-24 匹/群 高用量は	吸入暴露	6 か月 7 時間/日 5 日/週 4.5 か月(高用量)	0、130、260、520、1,300 mg/m^3 (0、50、100、200、500 ppm)	0、130 mg/m^3: 異常なし 260 mg/m^3 以上: 肝臓の相対重量増加(雌雄) 1,300 mg/m^3:	Torkelson et al.,1961

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
10 匹/群)				小葉中心性の肝細胞顆粒変性、肝重量増加(雄) NOAEL: 130 mg/m^3	
ラット SD 雌雄 各 110-128 匹/群	吸入暴露	24.5 週 7 時間/日 5 日/週	0、2,465 mg/m^3 (0、940 ppm)	0 mg/m^3: 異常なし 2,465 mg/m^3: 死亡率増加(雌雄)、血液及び生化学に異常なし	Groth et al., 1981
ラット Wistar 雌雄 10 匹/群	吸入暴露	4、13、26 週 7 時間/日 5 日/週	0、13,000 mg/m^3 (0、5,000 ppm)	0 mg/m^3: 異常なし 13,000 mg/m^3: 4 週間以上：体重低下、血液凝固時間の減少 13 週間以上:肝機能(BSB 保持試験)の低下、肝臓及び腎臓重量増加(雌雄) 26 週間:脾臓重量増加(雌雄)	Feron et al., 1979a, b Feron & Kroes 1979
ラット Wistar 雄 7-10 匹	吸入暴露	1、3、6、10 か月 5 時間/日 5 日/週	0、130、1,300、5,200 mg/m^3 (0、50、500、2,000 ppm)	0 mg/m^3: 異常なし 130 mg/m^3 以上: 肝の腫大、肝小胞体の肥大、ミトコンドリアの腫脹、油滴の増加(3-6 か月) 1,300 mg/m^3 以上: 肝重量増加(1-6 か月)、肝細胞の超微細構造の変化(3、6 か月)	Torkelson et al.,1961; Wisniewska-Knypl et al., 1980
ラット Wistar 雄 7-34 匹/群	吸入暴露	10 か月 5 時間/日 5 日/週	0、130、1,300、52,000 mg/m^3 (0、50、500、20,000 ppm)	0 mg/m^3: 異常なし 130 mg/m^3 以上: 体重増加抑制、脾臓及び心臓の相対重量の増加 1,300 mg/m^3 以上: 肝臓及び腎臓の相対重量増加、肝細胞の多形性の有意な増加、クッパー細胞の増殖、精巣における精上皮の壊死、巨大多核の合胞体細胞を伴う精子形成の乱れ 52,000 mg/m^3: 精巣重量増加、体重低下	Sokal et al., 1980
ラット Wistar	吸入暴露	12 か月 4 時間/日 5 日/週	0、78,000 mg/m^3 (0、30,000 ppm)	0 mg/m^3: 異常なし 78,000 mg/m^3: 軽度の麻酔作用、グリオーシスを伴う脳の灰白質及び白質のび慢性の変性、小脳の顆粒層の萎縮及びプルキンエ細胞の変性、末梢神経束の線維化、血管内皮細胞の増殖、線維化による小動脈壁の肥厚	Viola,1970; Viola et al., 1971
ラット Wistar 雌雄 各 62 匹/群	吸入暴露	52 週 7 時間/日 5 日/週	0、13,000mg/m^3 (0、5,000 ppm)	0 mg/m^3: 異常なし 13,000 mg/m^3: 動脈壁の肥厚及び心筋の変性	Feron & Kroes,1979
シリアンハムスター 雌 56 匹/群	吸入暴露	6、12、18 か月 6 時間/日 5 日/週	0、520 mg/m^3 (0、200 ppm)	0 mg/m^3: 異常なし 520 mg/m^3: 生存率低下	Drew et al., 1983
モルモット 雄 10-12 匹/	吸入暴露	6 か月 7 時間/日 5 日/週	0、130、260、520 mg/m^3 (0、50、100、200 ppm)	0、130、260、520 mg/m^3: 異常なし(体重、器官重量、生存率、生化学、病理組織)	Torkelson et al.,1961

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
群 雌 8-12 匹/群				NOAEL:520 mg/m^3	
ウサギ 雌雄 各 3 匹/群	吸入暴露	6 か月 7 時間/日 5 日/週	0、130、260、520 mg/m^3 (0、50、100、200 ppm)	0、130、260 mg/m^3: 異常なし 520 mg/m^3: 小葉中心性肝細胞変性(雌雄)、雌では門脈周囲細胞の浸潤を伴う。 NOAEL:260 mg/m^3	Torkelson et al.,1961
イヌ 雌雄 各 1 匹/群	吸入暴露	6 か月 7 時間/日 5 日/週	0、130、260、520 mg/m^3 (0、50、100、200 ppm)	0、130、260、520 mg/m^3: 異常なし(体重、器官重量、生存率、血液、生化学、尿、病理組織)	Torkelson et al.,1961

7.3.5　生殖・発生毒性

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 7-7に示す。

雌CF-1マウスにクロロエチレン0、130、1,300 mg/m^3 を1日7時間で妊娠6~15日目に吸入暴露した試験で、1,300 mg/m^{3}で母動物では死亡 (5/29)、体重増加抑制、摂餌量低値、胎児では生存胎児数減少、胎児体重低値、骨格変異 (頭骨、胸骨の骨化遅延) の増加がみられた (John et al., 1977, 1981)。

雌 SD ラットにクロロエチレン 0、1,300、6,500 mg/m^3 を妊娠 6~15 日目に吸入暴露した試験で、母動物では 1,300 mg/m^3 以上で体重増加抑制、6,500 mg/m^3 で摂餌量低値、肝臓重量高値、死亡(1/17) がみられ、胎児では 6,500 mg/m^3 で尿管拡張がみられた (John et al., 1977, 1981)。

雌CFYラットにクロロエチレン0、4,000 mg/m^{3}を妊娠0～8日、7～13日目または13～20日目に吸入暴露した試験で、母動物では4,000 mg/m^{3}で肝臓相対重量高値 (0～8日、7～13日、13～20日投与群)、体重増加抑制 (13～20日投与群) がみられたが、胎児に影響はみられなかった (Ungvary et al., 1978)。

雄SDラットにクロロエチレン0、130、650、2,600 mg/m^{3}を6時間/日、5日/週 で吸入暴露した優性致死試験で、650 mg/m^{3}以上で授精能の低下がみられた (Short et al., 1977)。

雌雄SDラットにクロロエチレン0、24、260、2,860 mg/m^{3}を1日6時間、週5日で吸入暴露した二世代繁殖試験で、F_0、F_1世代とも24 mg/m^{3}以上で小葉中心性の肝細胞肥大がみられた (Shah, 1998)。雄ラットにクロロエチレン26、260 mg/m^{3}を吸入暴露した試験で雄の生殖器官への影響をみると、26 mg/m^{3}以上で精巣の形態学的変化、260 mg/m^{3}で精巣の相対重量低値がみられた (Bi et al., 1985)。

雌雄SDラットにクロロエチレン0、10、100、1,100 ppmを交配前は6時間/日、5日/週、交配、妊娠及び授乳期間中ならびに離乳後は6時間/日、7日/週で吸入暴露した二世代繁殖試験で、F_0、F_1世代とも100 ppm以上で肝臓相対重量高値、小葉中心性肝細胞肥大がみられた (Huntingdon Life Sciences, 1999)。

以上、クロロエチレンは、母動物に毒性を示す用量で生存児胎児数減少、胎児体重低値などの胎児毒性を示す。ラットでの催奇形性試験では奇形はみられていない。しかし、優性致死試験

の結果、授精能の低下がみられた。

表 7-7　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
マウス CF-1 雌	吸入暴露	妊娠6-15日目、18日開腹	0、130、1,300 mg/m^3(0、50、500 ppm)、7 時間/日	F_0: 130 mg/m^3;影響なし 1,300 mg/m^3;死亡(5/29)、体重増加抑制、摂餌量低値 NOAEL:130 mg/m^3 F_1: 130 mg/m^3;影響なし 1,300 mg/m^3;生存胎児数減少、胎児体重低値、骨格変異(頭骨、胸骨の骨化遅延)の増加 NOAEL:130 mg/m^3	John et al., 1977,1981
ラット SD 雌	吸入暴露	妊娠6-15日目、21日開腹	0、1,300、6,500 mg/m^3(0、500、2,500 ppm)	F_0: 1,300 mg/m^3 以上;体重増加抑制 6,500 mg/m^3;摂餌量低値、肝臓重量高値、死亡(1/17) LOAEL:1,300 mg/m^3 F_1: 1,300 mg/m^3;影響なし 6,500 mg/m^3;尿管拡張 NOAEL:1,300 mg/m^3	John et al., 1977, 1981
ラット CFY 雌 13-28匹	吸入暴露	妊娠0-8日目、7-13日目又は13-20日目、20日開腹	0、4,000 mg/m^3	F_0: 4,000 mg/m^3(0-8 日投与);肝臓相対重量高値 4,000 mg/m^3(7-13 日投与);肝臓相対重量高値 4,000 mg/m^3(13-20 日投与);体重増加抑制、肝臓相対重量高値 F_1: 4,000 mg/m^3;影響なし	Ungvary et al., 1978
ラット SD 雄 12匹	吸入暴露 優性致死試験	記載なし	0、130、650、2,600 mg/m^3、6 時間/日、5 日/週	F_0: 650 mg/m^3 以上;授精能の低下 NOAEL:130 mg/m^3	Short et al., 1977
ラット SD 雌雄 30匹	吸入暴露	2世代繁殖試験	0、24、260、2,860 mg/m^3、6 時間/日、5 日/週	F_0: 24 mg/m^3 以上;小葉中心性肝細胞肥大 LOAEL:24 mg/m^3 F_1: 24 mg/m^3 以上;小葉中心性肝細胞肥大 LOAEL:24 mg/m^3	Shah, 1998
ラット 雄	吸入暴露	記載なし	26、260 mg/m^3	F_0: 26 mg/m^3 以上;精巣の形態学的変化 260 mg/m^3;精巣の相対重量低値 LOAEL:26 mg/m^3	Bi et al., 1985

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
ラット SD 雌雄 30匹	吸入暴露	2世代繁殖試験	0、10、100、1,100 ppm、6 時間/日、5 日/週(交配前)、6 時間/日、7 日/週(交配、妊娠及び授乳期間中、離乳後)、	F_0: 100 ppm 以上; 肝臓相対重量高値(雄)、小葉中心性肝細胞肥大(雌雄) NOAEL: 10 ppm F_1: 100 ppm 以上; 肝臓相対重量高値(雄)、小葉中心性肝細胞肥大(雌雄)	Huntingdon Life Sciences, 1999

7.3.6　遺伝毒性

クロロエチレンの遺伝毒性試験結果を表 7-8 に示す。

クロロエチレンは、*in vitro* では代謝活性化系の存在下でいくつか陽性の結果が得られている。

復帰突然変異試験では、S9 添加の条件で、ネズミチフス菌 TA100、TA1530、TA1535 で、陽性であったが、TA98、TA1537、TA1538 では陰性であった (Bartsch et al., 1975; De Meester et al., 1980; McCann et al., 1975; Rannug et al., 1974; Shimada et al., 1985)。したがって、フレームシフト型ではなく、塩基対置換型の変異が誘発されることが示唆された。また、反応性代謝物であるクロロエチレンオキシド、クロロアセトアルデヒドから生成されるエテン基-DNA 付加体も塩基対置換によって変異を起こす。いくつかの復帰突然変異試験では、S9 無添加の条件下でも陽性であるが (De Meester et al., 1980; McCann et al., 1975; Shimada et al., 1985)、S9 添加によって変異原活性はより促進された (De Meester et al., 1980; Shimada et al., 1985; Victorin and Stahlberg, 1988)。さらに S9Mix 調製に際して肝の P450 の誘導剤 (Aroclor 1254) を事前に投与するとより活性は高くなる (De Meester et al., 1980)。他の遺伝子突然変異試験では、大腸菌、酵母、チャイニーズハムスターV79 細胞において S9 添加で陽性の結果が得られている (Drevon and Kuroki, 1979; Greim et al., 1975; Loprieno et al., 1976, 1977)。クロロエチレンを代謝する CYP2E1 を発現するヒト細胞を用いた HGPRT 試験においても陽性であった (Weisman, 1992)。酵母を用いた遺伝子変換試験では S9 添加で陽性であった (Eckardt et al., 1981; Loprieno et al., 1976; Shahin, 1976)。不定期 DNA 合成試験、姉妹染色分体交換試験でも S9 添加で陽性であったが (Anderson et al., 1981; Shimada et al., 1985)、Rec-assay では S9 無添加で陰性であった (Elmore et al., 1976)。

in vivo では、クロロエチレンは姉妹染色分体交換や DNA 切断を起こす (Basler and Rohrborn, 1980; Walles and Holmberg, 1984)。また宿主経由試験で遺伝子変換と前進突然変異を引き起こす (Eckardt et al., 1981; Loprieno et al., 1976)。ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験では陽性であった (Magnusson and Ramel, 1976; Magnusson and Ramel, 1978; Verburgt and Vogel, 1977; Vogel and Nivard, 1993)。マウスとラットの優性致死試験では変異原活性はみられていない (Anderson et al., 1976; Himeno et al., 1983; Short et al., 1977)。マウススポットテストでは陰性であった (Peter and Ungvary, 1980)。ラットとハムスターで染色体異常の誘発がみられており (Anderson and Richardson, 1981; Basler and Rohrborn, 1980)、マウスの小核試験でも陽性の結果が得られている (Jenssen and Ramel, 1980; Richardson et al., 1983; Rodics et al., 1981)。

以上、クロロエチレンは *in vitro* で遺伝子突然変異、染色体異常、姉妹染色分体交換等多くの

試験で、また、*in vivo* でも小核試験などで陽性の結果が得られている。

復帰突然変異試験では、特に代謝活性化系の存在下で陽性の結果が得られており、ネズミチフス菌 TA100、TA1530 及び TA1535 において陽性であったが、TA98、TA1537 及び TA1538 では陰性であることから、塩基対置換によって突然変異が起こっていることを示している。また、他の試験でも代謝活性化の存在かで陽性の結果が得られており、これらの結果は、活性代謝物クロロエチレンオキシド及びクロロアセトアルデヒドによって形成されたエテン基-DNA 付加体が塩基対置換によって突然変異を起こすという知見と一致する。したがって、本評価書ではクロロエチレンは遺伝毒性を有すると判断する。

表 7-8　クロロエチレンの遺伝毒性試験結果

試験系		試験材料	処理条件	用量 (μg/plate)	結果 [1)] - S9　+S9	文献
in vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1535 TA1536 TA1537 TA1538	90 分間	20% クロロエチレン (空気中)	 －　＋ －　－ －　－ －　－	Rannug et al, 1974
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1530 TA1535 TA1538 G-46	1.5-48 時間	0.2、2、20% クロロエチレン(空気中)	 ND　＋ ND　＋ ND　－ ND　－	Bartsch et al,1975
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1538	3、6、9 時間	20% クロロエチレン (空気中)	 －　－ ＋　＋ ＋　＋ －　－	McCann et al, 1975
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1530	16 時間	2-20% クロロエチレン (空気中)	＋　＋	De Meester et al, 1980
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	18 時間	0.1-10% クロロエチレン (空気中)	 －　－ ＋　＋ ＋　＋ －　－ －　－	Shimada et al, 1985
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1530 TA1535 G-46	30 分間	83 mM	 ND　－ ND　－ ND　－	Bartsch et al, 1975
	遺伝子突然変異試験	大腸菌 K12	2 時間	10.6 mM	－　＋	Greim et al, 1975
	前進突然変異試験	酵母 *S.pombe* P1	1 時間	16、32、48 mM	 －　＋	Loprieno et al, 1977
	前進突然変異試験	酵母 *S.pombe* SP.198	5-240 分	16 、 48 mM	 －　＋	Loprieno et al, 1976
	復帰突然変異試験	酵母 XV185-14C	4-48 時間	0.275-0.55%	－　ND	Shahin,1976

試験系		試験材料	処理条件	用量 (μg/plate)	結果 1) - S9	+S9	文献
	前進突然変異試験	カビ *Neurospora crassa* Ema 5297	3-4 時間 (in ethanol) 3.5 or 24 時間(空気中)	25、50%	－	－	Drozdowicz & Huang, 1977
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスターV79 細胞	5 時間	5、10、20、30%	－	＋	Drevon & Kuroki, 1979
	遺伝子突然変異試験 (HGPRT)	ヒト B-リンパ芽球腫細胞	24 時間	25-400 μM	ND	+	Weisman, 1992
	遺伝子変換試験	酵母 D4	180-360 分	48 mM	－	+	Loprieno et al, 1976
	遺伝子変換試験	酵母 D5	4-48 時間	0.275、0.55%	－	ND	Shahin, 1976
	遺伝子変換試験	酵母 D7RAD	1 時間	2.5%	－	+	Eckardt et al, 1981
	トランスフォーメーション試験	ほ乳類細胞 BHK C1 13	データなし	10、20、30、40、50%	ND	+	Styles, 1980
	トランスフォーメーション試験	ほ乳類細胞 BALB/c-3T3 C1 1-13	24 時間	18、180、1,315、2,662 mg/m^3	+	ND	Tu et al, 1985
	レックアッセイ	*B.subtilis* 168M or MC-1	24 時間	22 mM	－	ND	Elmore et al, 1976
	不定期 DNA 合成試験	ラット肝細胞	18 時間	5.0、7.5、10%	ND	+	Shimada et al, 1985
	姉妹染色分体交換試験	リンパ球	3 時間	10、25、50、75、100%	－	+	Anderson et al, 1981
in vivo	優性致死試験	雄 ICR マウス 20 匹/群	6 時間/日、5 時間	0、7,800、26,000、78,000 mg/m^3	－		Anderson et al, 1976, 1977
	優性致死試験	雄 SD ラット	6 時間/日、5 日/週	0、130、650、2,600 mg/m^3	－		Short et al, 1977
	優性致死試験	雄 ICR マウス a)13 匹、対照群 11 匹 b)20 匹	a)4 時間/日、5 日 b)4 時間/日、5 日/週、10 週間	a)26,000 mg/m^3 b)13,000 mg/m^3	－		Himeno et al, 1983
	スポットテスト	雌 C57BL マウス 44 匹、対照群 51 匹	5 時間(妊娠 10 日目)	12,000 mg/m^3	－		Peter & Ungvary, 1980
	宿主経由 前進突然変異試験	Swiss マウス 4-6 匹、酵母(SP.198)	腹膜に接種、3、6、12 時間	700 mg/kg	＋		Loprieno et al, 1976
	優性致死試験	ショウジョウバエ Berlin K/m	2 時間	78,000 mg/m^3	－		Verburgt & Vogel, 1977

試験系		試験材料	処理条件	用量 (μg/plate)	結果 1) - S9 +S9	文献
	伴性劣性致死試験	雄ショウジョウバエ Karsnas	a)3 時間 b)3 時間 (1%フェノバルビタールを 24 時間前処理)	a)0、1、10、20% b)0、1、10%	＋	Magnusson & Ramel, 1978
	伴性劣性致死試験	雄ショウジョウバエ Berlin K/m 50 匹	a)2 日間 b)17 日間	a)0、78、520、2,210、26,000 、 78,000 、130,000 mg/m^3 b)0、78、2,210 mg/m^3	＋ a) ≧2,210 mg/m^3 b) ≧78 mg/m^3	Verburgt & Vogel,1977
	体細胞組み換え試験	雌雄ショウジョウバエ LS	眼モザイク試験;48-72 時間齢幼虫 17 時間	5,200 mg/m^3	＋	Vogel & Nivard, 1993
	染色体異常試験	雄 Wistar ラット	24 匹/群 a) 5 日(6 時間/日) b) 3 か月(6 時間/日、5 日/週) 骨髄は暴露後 24 時間に採取	3,900 mg/m^3	＋ a)種々の染色体異常を持つ細胞が増加	Anderson & Richardson, 1981
	染色体異常試験	雌雄チャイニーズハムスター	a)雌雄各 2 匹、6、12、24 時間 b)雌雄各 5 匹、24 時間 コントロールは雌雄各 7 匹 骨髄は暴露後 26 時間に採取	a)2.5% b)5%	＋	Basler & Rohrborn, 1980
	小核試験	雄 CBA マウス、3 匹	4 時間、暴露後 30 時間に骨髄観察	0、5%	＋	Jenssen & Ramel, 1980
	小核試験	CFLP マウス	2×4 時間	0、260、860、2,600 mg/m^3	＋	Rodics et al, 1981
	小核試験	雌雄 C57BL マウス、各 10 匹	6 時間、暴露後 24、48 時間に骨髄観察	0、130,000 mg/m^3	＋	Richardson et al, 1983
	性染色体欠失試験	雄 Berlin K ショウジョウバエ	2 日間	0、78,000 mg/m^3	－	Verburgt & Vogel, 1977
	性染色体欠失試験	雄 ring-X ショウジョウバエ	48 時間	0、126,000 mg/m^3	＋	Ballering et al, 1996
	宿主経由遺伝子変換試験	雄 Wistar ラット、20-30 匹/S,cerevisiae D7RAD	24 時間、1 時間後	0、1%	＋	Eckardt et al,1981
	アルカリ溶出試験(肝臓 DNA)	雌 NMRI マウス、3-5 匹	39、60、117、234 時間 (6 時間/日、5 日/週)	1,300 mg/m^3	＋	Walles & Holmberg, 1984
	姉妹染色分体交換試験	雌雄チャイニーズハムスター、各 2 匹	6、12、24 時間	1.25-2.5%	＋	Basler & Rohrborn, 1980

ND: データなし、1) －: 陰性、 ＋: 陽性

7.3.7　発がん性

クロロエチレンの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-9に示す。

a.　経口投与

雌雄 SD ラット (13 週齢) にオリーブ油に溶解したクロロエチレン 0、3.33、16.65、50 mg/kg/日を 52 週間 (4～5 回/週) 経口投与し、120 週目まで観察した実験で、16.65 mg/kg 以上で肝臓の血管肉腫の有意な増加がみられた。また有意ではないが、3.33 mg/kg/日で肺と腹腔内の血管肉腫、16.65 mg/kg/日以上で腎芽細胞腫、50 mg/kg/日で胸腺と腹腔内の血管肉腫がみられた (Maltoni, 1977a; Maltoni et al., 1975, 1981, 1984)。

雌雄 Wistar ラット (週齢不明) にクロロエチレン (クロロエチレンを含むポリビニルクロライド粉末を混餌)0、1.7、5.0、14.1 mg/kg/日を 1 日 4 時間で、雄は 135 週間、雌は 144 週間経口投与 (給餌) した実験で、雄では 5.0 mg/kg/日以上で肝臓の血管肉腫、肝細胞腺腫、肺の血管肉腫、14.1 mg/kg/日で肝細胞がん、雌では 1.7 mg/kg/日以上で肝細胞腺腫、5.0 mg/kg/日以上で肝細胞がん、14.1 mg/kg/日で肝臓と肺の血管肉腫の有意な増加がみられた (Feron et al., 1981) 。

雌雄 Wistar ラットにクロロエチレン (クロロエチレンを含むポリビニルクロライド粉末を混餌) 0、0.014、0.13、1.3 mg/kg/日を 1 日 4 時間で、雄は 149 週間、雌は 150 週間経口投与 (給餌) した実験で、雄では 1.3 mg/kg/日で肝細胞がん、雌では 1.3 mg/kg/日で肝細胞腺腫の有意な増加がみられた (Til et al., 1983, 1991) 。

b.　吸入暴露

雌雄 Swiss マウス (11 週齢) にクロロエチレン 0、130、650、1,300、6,500、15,600、26,000 mg/m^3 (0、50、250、500、2,500、6,000、10,000 ppm)を 4 時間/日、5 日/週、30 週間吸入暴露した実験で、81 週目に、650 mg/m^3 以上で肺の腺腫、腺がん、全投与群で乳腺の腺がん、肝臓の血管肉腫の有意な増加がみられた (Maltoni, 1977; Maltoni et al., 1974; Maltoni et al, 1981, 1984)。

雌雄 ICR マウス (8～9 週齢) にクロロエチレン 0、130 mg/m^3 を 6 時間/日、5 日/週、6、12、18 か月間吸入暴露した実験で、血管肉腫、乳腺がん、肺がんの有意な増加がみられた。また第 2 実験として 2、8、14 週齢のマウスに 0、130 mg/m^3 を 6 時間/日、5 日/週、6、12 か月間吸入暴露した実験で、2、8 週齢のマウスにおいて血管肉腫、乳腺がん、肺がんの有意な増加がみられた (Drew et al., 1983)。

雌雄 SD ラット (1 日齢、11、13 週齢) にクロロエチレン 0、15,600、26,000 mg/m^3 を 5 週間吸入暴露した実験で、1 日齢では肝臓と肝臓外の血管肉腫、肝細胞がんがみられたが、11、13 週齢では影響はみられなかった (Maltoni et al., 1981; Maltoni, 1977b)。

雌雄 Wistar 及び SD ラット (3 日齢) にクロロエチレン 0、6.5、13、26、52、104、208 mg/m^3 を 8 時間/日、5 日/週、3 週間吸入暴露した実験で、ATPase 陰性の肝前がん病変が有意に増加していた (Laib et al., 1985a)。

雌雄 Wistar ラットにクロロエチレン 0、5,200 mg/m^3 を a) 妊娠期間、b) 出生後 1～5 日、c) 1～11 日、d) 1～17 日、e) 1～47 日、f) 1～83 日、g) 7～28 日、h) 21～49 日に、5～83 日間 (8 時間/日、7 日/週) 吸入暴露した実験で、c)と d)で用量依存的に ATPase 陰性の肝前がん病変が増加していた (Laib et al., 1985b)。

雌雄 SD ラット (21 週齢) にクロロエチレン 0、130、650、1,300、6,500、15,600、26,000 mg/m^3

(0、50、250、500、2,500、6,000、10,000 ppm) を 4 時間/日、5 日/週、17 週間吸入暴露し、155 週まで観察した実験で、155 週目に、26,000 mg/m^3 でジンバル腺がんと脳の神経芽細胞腫が有意に増加していた。また有意な増加ではないが、130 mg/m^3 で皮下の血管肉腫、眼窩の血管肉腫、1,300、15,600 mg/m^3 で腹内の血管肉腫、6,500 mg/m^3 で皮下と腹内の血管肉腫、26,000 mg/m^3 で皮下の血管肉腫がみられた (Maltoni, 1977a; Maltoni et al., 1974)。

雌雄 SD ラット (13 週齢) にクロロエチレン 0、130、650、1,300、6,500、15,600、26,000 mg/m^3(0、50、250、500、2,500、6,000、10,000 ppm)を 4 時間/日、5 日/週、52 週間吸入暴露した実験で、135 週目に雄では 6,500 mg/m^3 で肝臓の血管肉腫、腎芽細胞腫、26,000 mg/m^3 でジンバル腺がんが、雌では 1,300～15,600 mg/m^3 で肝臓の血管肉腫、650、1,300 mg/m^3 で腎芽細胞腫、26,000 mg/m^3 でジンバル腺がん、神経芽細胞腫の有意な増加がみられた (Maltoni et al, 1974; Maltoni et al., 1981, 1984)。同様の条件で雌雄 Wistar ラット(11 週齢)では、136 週目に 26,000 mg/m^3 で肝臓の血管肉腫の有意な増加がみられている (Maltoni et al., 1977a; Maltoni et al., 1974; Maltoni et al., 1981, 1984)。

雌雄 SD ラット (13 週齢) にクロロエチレン 0、2.6、13、26、65 mg/m^3 を 4 時間/日、5 日/週、52 週間吸入暴露した実験で、95 週目に雌で 13 mg/ m^3 以上に乳腺の腺腫の有意な増加がみられた (Maltoni et al., 1981, 1984)。

雌 F344 ラット (8～9 週齢) にクロロエチレン 0、260 mg/m^3 を 6 時間/日、5 日/週、6、12、18、24 か月間吸入暴露した実験で、全群で肝臓の血管肉腫、乳腺の線維腺腫、乳腺がん、肝細胞腺腫、12 か月以上の群で血管肉腫、肝細胞がんの有意な増加がみられた。また第 2 実験として週齢と暴露期間の影響の違いをみるため、クロロエチレン 0、260 mg/m^3 を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 2、8、14、20 か月齢のラットに 6 か月間、2、8、14 か月齢のラットに 12 か月間吸入暴露した実験で、6 か月暴露では 2 か月齢で肝臓の血管肉腫、8 か月齢で肝細胞がん、2、8 か月齢で乳腺の線維腺腫、肝細胞腺腫が、12 か月暴露では 2 か月齢で乳腺がん、肝細胞腺腫、肝細胞がん、2、8 か月齢で肝臓の血管肉腫、その他の血管肉腫、乳腺の線維腺腫の有意な増加がみられた (Drew et al., 1983)。

雌雄 Wistar ラット (離乳時) にクロロエチレン 0、13,000 mg/m^3 を 7 時間/日、5 日/週 、52 週間 (吸入暴露した実験で、13,000 mg/m^3 投与群において雌雄で鼻腔の腫瘍、雄ではジンバル腺がん、雌では肝臓の血管肉腫の有意な増加がみられた (Feron et al., 1979a, b; Feron and Kroes, 1979)。

SD ラットにクロロエチレン 15,600、26,000 mg/ m^3 (6,000、10,000 ppm) を 4 時間/日、5 日/週、 5、17、52 週間吸入暴露し 155 週目に剖検を行った実験で、5 週間暴露では影響はみられず、17 週間暴露では 15,600mg/ m^3 で肝臓の血管肉腫が 1 例 (0.6%) みられ、52 週間暴露では 15,600 mg/ m^3 と 26,000 mg/ m^3 で肝臓の血管肉腫がそれぞれ 13、9 例 (22、15%) みられた (Maltoni, 1977b)。

雄 SD ラットの飲料水中に 5%エタノールを混入した群と、混入しなかった群に、4 週間後にクロロエチレン 1,560 mg/m^3 (600 ppm) を 4 時間/日、5 日/週、12 か月間)吸入暴露した実験で、60 週目において、肝細胞がんがエタノール混入群では 21/28 (75%)、混入しなかった群では 5/13 (38%) 発生した (Radike et al., 1977)。

雌雄 SD ラット (母動物；13 週齢、胎児；妊娠 12 日) にクロロエチレン 0、6,500 mg/m^3 を 4～7 時間/日、5 日/週、7 週間吸入暴露した実験で、母動物と出生児に肝臓の血管肉腫、肝細胞がん、神経芽細胞腫の有意な増加がみられた (Maltoni and Cotti, 1988)。

雄シリアンハムスター (11 週齢) にクロロエチレン 0、130、650、1,300、6,500、15,600、26,000 mg/m^3 を 4 時間/日、5 日/週、30 週間吸入暴露した実験で、109 週目に 1,300 mg/m^3 で外耳道の腫瘍、130、1,300、26,000 mg/m^3 で皮膚の乳頭腫、1,300 mg/m^3 以上で前胃の乳頭腫、棘細胞腫の有意な増加がみられた (Maltoni et al., 1981, 1984)。雌シリアンハムスター (8～9 週齢) にクロロエチレン 0、520 mg/m^3 を 6 時間/日、5 日/週、6、12、18 か月間吸入暴露した実験で、6、12 か月で血管肉腫、6 か月以上で乳腺の腺がん、12 か月以上で胃の腺腫、12 か月で皮膚がんの有意な増加がみられた。また第 2 実験として週齢と暴露期間の影響の違いをみるため、クロロエチレン 0、520 mg/m^3 を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 2、8、14、20 か月齢のハムスターに 6 か月間、2、8、14 か月齢のラットに 12 か月間吸入暴露した実験で、6 か月暴露では 2、8 か月齢で血管肉腫、乳腺の腺がん、2、8、14 か月齢で胃の腺腫、12 か月暴露では 2 か月齢で血管肉腫、8、14 か月齢で乳腺の腺がん、胃の腺腫の有意な増加がみられた (Drew et al., 1983)。

ウサギにクロロエチレン 0、26,000 mg/m^3 (0、10,000 ppm) を 4 時間/日、5 日/週、12 か月間 吸入暴露した実験で、9-15 か月の間に皮膚の棘細胞腫が 12 例、肺の腺がんが 6 例みられた。対照群には腫瘍はみられなかった (Caputo et al., 1974)。

以上より、Maltoni らは、Swiss マウス、SD ラット、Wistar ラット、シリアンハムスターを用い、クロロエチレン 0～26,000 mg/m^3 を 1～52 週間吸入暴露した実験を行っている。その結果、Maltoni らの実験例に示した暴露濃度と暴露期間で、すべての種に肝臓の血管肉腫が、またこの他マウスでは肺の腺腫、腺がん、乳腺の腺がん、肝臓外の血管肉腫、ラットではジンバル腺がん、脳の神経芽細胞腫、皮下、眼窩、腹腔内の血管肉腫、腎芽細胞腫、乳腺の腺腫/がん、肝細胞腺がん、肝細胞がん、鼻腔の腫瘍、シリアンハムスターでは外耳道の腫瘍、皮膚の乳頭腫/がん、前胃の乳頭腫、棘細胞腫、胃の腺腫、血管肉腫、乳腺の腺がんがみられている。

c. 皮下投与

雌雄 SD ラット (21 週齢) にオリーブ油に溶解した クロロエチレン 4.25 mg/ml を皮下投与した実験で、投与群に腎芽細胞腫が 1/75 例みられた (Maltoni, 1977a)。

d. 腹腔内投与

雌雄 SD ラット (13 週齢) にオリーブ油に溶解したクロロエチレン 4.25 mg/ml を 2 か月おきに 1、2、3、4 回腹腔内投与した実験で、1 回投与で肝臓外の血管腫、ジンバル腺がん、2 回投与で肝臓外の血管肉腫、皮膚の乳頭腫、3 回投与で肝臓外の血管肉腫がそれぞれ 1 例ずつみられた (Maltoni, 1977a)。

e. 子宮内暴露

雌 SD ラット (13 週齢) にクロロエチレン 15,600、26,000 mg/m^3 (6,000、10,000 ppm) を 4 時間/日、1 週間 (妊娠 12～18 日目) に吸入暴露した実験で、143 週目に各群の出生胎児に皮下の血管肉腫が 1 例ずつみられた。その他ジンバル腺がんは 15,600 mg/m^3 で 1 例、26,000 mg/m^3

で 3 例、腎芽細胞腫が 26,000 mg/m^3 で 1 例みられた。暴露された母動物では 26,000 mg/m^3 でジンバル腺がんが 1 例みられた (Maltoni, 1974; Maltoni, 1977a)。

以上、クロロエチレンを含むポリ塩化ビニル粉末を Wistar ラットに長期経口投与 (給餌) した試験では、0.13 mg/kg/日の用量では影響はみられなかったが、最高用量である 1.3 mg/kg/日で肝細胞腺腫 (雌)の有意な増加がみられ (Til et al., 1983、1991)、 また別の試験でも 5.0 mg/kg/日以上で肝細胞がん (雄)、の有意な増加がみられている (Feron et al., 1981)。

吸入暴露による発がん性試験の結果が数多く報告されており、マウス、ラット、ハムスターなどで、肝血管肉腫及び高い用量ではジンバル腺がんに明確な用量相関性がみられた。肝がん、肝臓外の血管肉腫、腎芽細胞腫、神経芽腫及び乳腺の悪性腫瘍では明確な用量相関性はみられなかった。マウスにおいては長期吸入暴露によって誘発された腫瘍はラットのそれと同じであったが、肺腫瘍の増加はマウスのみでみられた。ハムスターでは肝血管肉腫、乳腺及び耳管腫瘍、黒色腫、胃及び皮膚表皮腫瘍が報告されている。吸入暴露による最低の発がん用量は、雌ラットへの 52 週間投与試験で乳腺腫瘍が発生した 13 mg/m^3 と推定される (Maltoni et al., 1981、1984)。

国際機関等でのクロロエチレンの発がん性評価を表 7-10 に示す。

なお、米国 EPA（2002）は、クロロエチレンの Wistar ラットを用いた経口投与 (給餌) 試験 (Feron et al.,1981) の結果から、線形多段階外挿法を用いて成人期に連続的に暴露を受けた場合の発がんの経口スロープファクターを 0.72/(mg/kg/日)、飲料水ユニットリスクを 2.1×10-5/(μg/L)、SD ラットを用いた吸入暴露試験 (Maltoni et al., 1981, 1984) の結果から吸入ユニットリスクを 4.4×10^{-6}/(μg/m^3) と算出している。これらから 10^{-6} の生涯過剰発がんリスクに対応する飲料水中濃度は 0.048 μg/L であり、10^{-5} では 0.48 μg/L であること、また、10^{-6} の生涯過剰発がんリスクに対応する大気中濃度は 0.23 μg/m^3 であり、10^{-5} では 2.3 μg/m^3 であるとしている。IARC は、信頼できる疫学データがあることから、グループ 1（ヒトに対して発がん性がある物質）に分類している。

表 7-9　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 SD 雌雄 13 週齢 各群 40 匹	経口投与 オリーブ油に溶解	52 週間、 4-5 回/週	0、3.33、16.65、50 mg/kg/日	3.33 mg/kg/日 肺と腹内の血管肉腫 16.65 mg/kg/日 肝臓の血管肉腫、腎芽細胞腫 50 mg/kg/日 肝臓の血管肉腫、腎芽細胞腫、胸腺と腹内の血管肉腫	Maltoni, 1977a; Maltoni et al., 1975, 1981, 1984
ラット Wistar 雌雄 週齢不明 各群 60-80 匹	経口投与 (給餌) クロロエチレンを含むポリ塩化ビニル粉末を混餌して投与	雄; 135 週間、 雌; 144 週間、 4 時間/日	0、1.7、5.0、14.1 mg/kg/日	＜雄＞ 投与群 (mg/kg/日) 0 / 1.7 / 5.0 / 14.1 肝臓の血管肉腫 0/55 / 0/58 / 6*/56 / 27*/59 肝細胞腺腫 0/55 / 1/58 / 7*/56 / 23*/59 肝細胞がん 0/55 / 1/58 / 2/56 / 8*/59 肺の血管肉腫 0/55 / 0/58 / 4*/56 / 19*/59 ＜雌＞ 投与群 0 / 1.7 / 5.0 / 14.1	Feron et al.,1981

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
				(mg/kg/日) 肝臓の血管肉腫　0/57　0/58　2/59　9*/57 肝細胞腺腫　2/57　26*/58　39*/59　44*/57 肝細胞がん　0/57　4/58　19*/59　29*/57 肺の血管肉腫　0/57　0/58　1/59　5*/57	
ラット Wistar 雌雄 週齢不明 各群 100 匹	経口投与 (給餌) クロロエチレンを含むポリ塩化ビニル粉末を混餌して投与	雄; 149 週間、雌;150 週間、 4 時間/日	0、0.014、0.13、1.3 mg/kg/日	＜雄＞ 投与群　0　0.014　0.13　1.3 (mg/kg/日) 肝臓の血管肉腫　0/99　0/99　0/99　1/49 肝細胞腺腫　0/99　0/99　0/99　3/49 肝細胞がん　0/99　0/99　0/99　3*/49 ＜雌＞ 投与群　0　0.014　0.13　1.3 (mg/kg/日) 肝臓の血管肉腫　0/98　0/100　0/96　2/49 肝細胞腺腫　0/98　1/100　1/96　10*/49 肝細胞がん　1/98　0/100　1/96　3/49	Til et al., 1983, 1991
マウス Swiss 雌雄 11 週齢 各群 30 匹	吸入暴露	30 週間、 5 日/週、 4 時間/日	0、130、650、1,300、6,500、15,600、26,000 mg/m^3 (0、50、250、500、2,500、6,000、10,000 ppm)	投与量(mg/kg/日) 130　650　1,300　6,500 15,600　26,000 動物(%) 肺の腺腫/腺がん 3.5　57*　66*　57*　70*　70* 乳腺がん　33*　32*　24*　30*　28*　47* 肝臓の血管肉腫　2*　19*　19*　20*　5*　16*	Maltoni, 1977; Maltoni et al., 1974
マウス ICR 雌雄 8-9 齢	吸入暴露	6、12、18 か月、第 2 実験;6、12 か月、 5 日/週、 6 時間/日	0、130 mg/m^3	暴露期間(月)　対照群　6　12　18 血管肉腫　1/71　29*/67　30*/47　20*/45 乳腺がん　2/71　33*/67　22*/47　22*/45 肺がん　9/71　18*/67　15*/47　11*/45 ＜6 か月暴露＞ 週齢　対照群　2　8　14 血管肉腫　1/71　29*/67　11*/49　5/53 乳腺がん　2/71　33*/67　13*/49　2/53 肺がん　9/71　18*/67　13*/49　7/53 ＜12 か月暴露＞ 週齢　対照群　2　8　14 血管肉腫　1/71　30*/47　17*/46　3/50 乳腺がん　2/71　22*/47　8*/46　0/50 肺がん　9/71　15*/47　9*/46　3/50	Drew et al.,1983
ラット SD 雌雄 11 週齢 各群 120 匹 対照群 240 匹	吸入暴露	5 週間、 5 回/週、 4 時間/日	0、15,600、26,000 mg/m^3	投与量 (mg/m^3)　0　15,600　26,000 肝臓の血管肉腫　0/227　0/120　1/118 ジンバル腺がん　0/227　9/120　9/118 肝がん　0/227　0/120　1/118 腎芽細胞腫　0/227　1/120　0/118 神経芽細胞腫　0/227　1/120　0/118	Maltoni et al., 1981
ラット SD	吸入暴露	5 週間、 5 日/週、	0、15,600、26,000	肝がん 投与群	Maltoni, 1977b

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
13 週齢、1 日齢		4 時間/日	mg/m^3	(mg/m^3)　15,600　26,000 13 週齢　0　1 1 日齢　13　15 血管肉腫 投与群 (mg/m^3)　15,600　26,000 13 週齢　0　0 1 日齢　10　10	
ラット SD 雌雄 3 日齢 各群 2-27 匹	吸入暴露	3 週間、5 日/週、8 時間/日	0、6.5、13、26、52、104、208 mg/m^3	ATPase 陰性の肝前がん病変 ＞52 mg/m^3 で有意に増加 (雄 SD ラットは＞104 mg/m^3 で有意に増加) ※両種において、雌は雄よりも割合が高い	Laib et al.,1985a
ラット Wistar 雌雄 週齢は右に記載、各群 4-10 匹	吸入暴露	5-83 日間、7 日/週、8 時間/日	0、5,200 mg/m^3	ラットの週齢 a)妊娠期間、b)出生後 1-5 日、c)1-11 日、d)1-17 日、e)1-47 日、f)1-83 日、g)7-28 日、h)21-49 日 ATPase 陰性の肝前がん病変 c)、d)で用量依存的に増加	Laib et al.,1985b
ラット SD 雌雄 21 週齢、各群 30 匹	吸入暴露	17 週間、5 日/週、4 時間/日 155 週目まで観察	0、130、650、1,300、6,500、15,600、26,000 mg/m^3 (0、50、250、2,500、6,000、10,000 ppm)	155 週の剖検結果 投与量 (mg/kg/日)　0　130　650　1,300　6,500　15,600　26,000 ジンバル腺がん　1　0　1　1　3　6　7* 腎芽細胞腫　－　1　2　0　2　1　1 肝臓の血管肉腫　－　0　0　1　1　1　0 肝臓外の血管肉腫　1　2　0　1　2　1　1 脳の神経芽細胞腫　0　0　0　2　2　6* 130 mg/m^3 で皮下の化骨を伴う血管肉腫、眼窩の血管肉腫、1,300、15,600 mg/m^3 で腹内の血管肉腫、6,500 mg/m^3 で皮下と腹内の血管肉腫、26,000 mg/m^3 で皮下の血管肉腫がみられた。	Maltoni, 1977a; Maltoni et al., 1974
ラット SD 雌雄 13 週齢 各群 29-30 匹	吸入暴露	52 週間、5 日/週、4 時間/日	0、130、650、1,300、6,500、15,600、26,000 mg/m^3(0、50、250、500、2,500、6,000、10,000 ppm)	＜雄＞ 投与群 (mg/m^3)　0　130　650　1,300　6,500　15,600　26,000 肝臓の血管肉腫　0　0　1　0　6*　3　3 ジンバル腺がん　0　0　0　3　1　3　10* 腎芽細胞腫　0　0　1　2　5*　4　3 神経芽細胞腫　0　0　0　0　2　2　2 ＜雌＞ 投与群 (mg/m^3)　0　130　650　1,300　6,500　15,600　26,000 肝臓の血管肉腫　0　1　2　6*　7*　10*　4 ジンバル腺がん　0　0　0　1　1　4　6* 肝がん　0　0　0　5　2　1　0 腎芽細胞腫　0　1　4*　4*　1　1　2 神経芽細胞腫　0　0　0　0　2　1　5* 乳腺の腫瘍　0　2　2　1　2　0　3	Maltoni et al., 1981, 1984; Maltoni et al., 1974
ラット Wistar 雌雄	吸入暴露	52 週間、5 日/週、4 時間/日	0、130、650、1,300、	投与群 (mg/m^3)　0　130　650　1,300　6,500　15,600　26,000	Maltoni et al., 1981, 1984

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
11 週齢 各群 30 匹			6,500、 15,600、 26,000 mg/m^3(0、 50、250、 500、 2,500、 6,000、 10,000 ppm)	肝臓の血管肉腫　0/38　0/28 1/28 3/27　3/25　3/26　8*/27 肝がん　0/38　0/28 0/28 0/27　1/25　2/26　0/27 腎芽細胞腫　0/38　1/28 0/28 2/27　0/25　2/26　1/27 神経芽細胞腫　0/38　0/28 0/28 0/27　1/25　1/26　3/27 ジンバル腺がん　0/38　0/28 0/28 0/27　0/25　2/26　2/27	
ラット SD 13 週齢 各群 60 匹	吸入暴露	52 週間、 5 日/週、 4 時間/日	0、2.6、13、 26、65 mg/m^3	＜雄＞ 投与群 (mg/m^3)　0　2.6　13　26　65 肝臓の血管肉腫　0　0　0　0　1 腎芽細胞腫　0　0　0　0　1 ＜雌＞ 投与群 (mg/m^3)　0　2.6　13　26　65 肝臓の血管肉腫　0　0　0　1　4 乳腺の腫瘍　6　12　22*　21*　15* 肝がん　0　0　0　0　1	Maltoni et al., 1981, 1984
ラット F344 8-9 週齢	吸入暴露	①6、12、18、24 か月 ②6、12 か月、 5 日/週、 6 時間/日	0、260 mg/m^3	暴露期間 (月)　対照群　6　12　18　24 肝臓の血管肉腫　1/112　4*/76　11*/55　13*/55　19*/55 血管肉腫　2/112　4/76　12*/55　15*/55　24*/55 乳腺線維腺腫　24/112 28*/76　28*/55　24*/55　26*/55 乳腺がん　5/112　6*/76　11*/55　9*/55　5*/55 肝細胞腺腫　4 /112 15*/76　20*/55　7*/55　6*/55 肝細胞がん　1/112　3/76　4*/55　8*/55　9*/55 ＜6 か月＞ 月齢　対照群　2　8　14　20 肝臓の血管肉腫　1/112　4*/76　2/52　0/51　0/53 血管肉腫　2 /112　4/76　2/52　0/51　0/53 乳腺線維腺腫　24/112　28*/76 23*/52　17/51　20/53 乳腺がん　5 /112　6/76　2 /52　3/51　2/53 肝細胞腺腫　4 /112　15*/76 10*/52　2/51　4/53 肝細胞がん　1/112　3/76　6*/52　0/51　1/53 ＜12 か月＞ 月齢　対照群　2　8　14 肝臓の血管肉腫　1/112　11*/55　5*/54　2/49 血管肉腫　2/112　12*/55　5*/54　2/49 乳腺線維腺腫　24/112　28*/55　16* /54　15/49 乳腺がん　5/112　11*/55　4 /54　0/49 肝細胞腺腫　4/112　20*/55　4/54　4/49 肝細胞がん　1/112　4* /55　1/54　0/49	Drew et al.,1983
ラット Wistar 雌雄 離乳時 各群 62 匹	吸入暴露	52 週間、 5 日/週、 7 時間/日	0、13,000 mg/m^3	投与群　雄　雌 (mg/m^3)　0　13,000　0　13,000 肝臓の血管肉腫　0/62　3/62　0/62　6*/62 ジンバル腺がん　0/62　7*/62　0/62　4/62 鼻腔の腫瘍　0/62　10*/62　0/62　10*/62	Feron et al., 1979a,b; Feron & Kroes, 1979
ラット SD	吸入暴露	5、17、52 週間、 5 日/週、 4 時間/日	15,600、 26 ,000 mg/m^3 (6,000、	肝臓の血管肉腫 投与群　15,600　26,000 (mg/m^3)	Maltoni et al., 1977b

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
			10,000 ppm)	5 週間　0　0 17 週間　1　0 52 週間　13　9	
ラット SD 雄 各群 80 匹	吸入暴露	12 か月間、 5 日/週、 4 時間/日	1,560 mg/m^3 (600 ppm)	投与群　エタノール混入　未混入 肝がん　21/28　5/13	Radike et al., 1977
ラット SD 13 週齢	吸入暴露	7 週間、 5 日/週、 4 - 7 時間/日	0、6,500 mg/m^3	＜母動物＞ 投与群 (mg/m^3)　0　6,500 肝臓の血管肉腫　0/60　27*/54 肝細胞がん　0/60　5*/54 乳腺がん　4/60　4/54 神経芽細胞腫　0/60　32*/54 ＜胎児＞ 投与群　雄　雌 (mg/m^3)　0　6,500　0　6,500 肝臓の血管肉腫　0/158　35*/63　0/149　47*/64 肝細胞がん　1/158　27*/63　0/149　39*/64 乳腺がん　-　-　8/149　3/64 神経芽細胞腫　0/158　30*/63　0/149　27*/64	Maltoni & Cotti, 1988
ラット SD 雌 13 週齢、各群 30 匹	吸入暴露	1 週間(妊娠 12-18 日目)、 4 時間/日	15,600、26,000 mg/m^3 (6,000、10,000 ppm)	投与群 (mg/m^3)　15,600　26,000 ＜出生児＞ 皮下の血管肉腫　1　1 ジンバル腺がん　1　3 腎芽細胞腫　0　1 ＜母動物＞ ジンバル腺がん　0　1	Maltoni et al., 1977a; Maltoni et al., 1974
シリアンハムスター 雄 11 週齢 各群 30 匹	吸入暴露	30 週間、 5 日/週、 4 時間/日	0、130、650、1,300、6,500、15,600、26,000 mg/m^3 (0、50、250、500、2,500、6,000、10,000 ppm)	投与群　0　130　650　1,300　6,500　15,600　26,000 (mg/m^3) 肝臓の血管肉腫　0　0　0　2　0　1　0 外耳道の腫瘍　0　0　0　3*　1　2　1 黒色腫　0　1　0　0　1　2　1 前胃の乳頭腫/棘細胞腫　3　3　4　9*　17*　10*　10* 皮膚の乳頭腫　3　9*　3　7*　3　1　7*	Maltoni et al., 1981, 1984
シリアンハムスター 雌 8-9 週齢	吸入暴露	5 日/週、 6 時間/日	0、520 mg/m^3	対照群　6　12　18 血管肉腫　0/143　13*/88　4/52　2/103 乳腺がん　0/143　28*/87　31*/52　47*/102 胃の腺腫　5/138　23*/88　3*/50　20*/101 皮膚がん　0/133　2/80　9*/48　3/90 ＜6 か月暴露＞ 月齢　対照群　2　8　14　20 血管肉腫　0/143　13*/88　3*/53　0/50　0/52 乳腺がん　0/143　28*/87　2*/52　0/50　1/52 胃の腺腫　5/138　23*/88　15*/53　6*/49　0/52 皮膚がん　0/133　2/80　0/49　0/46　0/50	Drew et al.,1983

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結　　果	文献
				＜12 か月暴露＞ 月齢　対照群　2　8　14 血管肉腫　0/143　4*/52　1/44　0/43 乳腺がん　0/143　31*/52　6*/44　0/42 胃の腺腫　5/138　3*/50　10*/44　3/41 皮膚がん　0/133　2/80　0/38　0/30	
ウサギ 40 匹/群	吸入暴露	12 か月、 5 日/週、 4 時間/日	0、26,000 mg/m^3 (0、10,000 ppm)	投与群　0　26,000 (mg/m^3) 皮膚の棘細胞腫　0/20　12/40 肺の腺がん　0/20　6/40	Capito et al.,1974
ラット SD 雌雄 21 週齢 75 匹/群	皮下投与	不明	4.25 mg	腎芽細胞腫 1/75 例	Maltoni, 1977a
ラット SD 雌雄 13 週齢 各群 30 匹	腹腔内投与	2か月おきに 1、2、3、4 回投与	4.25 mg	1 回投与 肝臓外 (皮下、眼窩) の血管腫　1/55 ジンバル腺腫　1/55 2 回投与 肝臓外 (皮下、眼窩) の血管肉腫　1/56 皮膚の乳頭腫　1/56 3 回投与 肝臓外 (皮下、眼窩) の血管肉腫　1/53	Maltoni, 1977a

*　統計学的有意差あり、P≦0.05

表 7-10　国際機関等での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 1	ヒトに対して発がん性がある。
ACGIH (2002)	A1	ヒトへの発がん性が確認された物質。
日本産業衛生学会 (2002)	第 1 群	人間に対し発がん性のある物質である。
U.S.EPA (2002)	グループ A	ヒト発がん性物質。
U.S. NTP (2002)	K	ヒトに対し発がん性があることが知られている物質。

(2002 現在)

7.4　ヒト健康への影響　(まとめ)

クロロエチレンは経口及び吸入経路から速やかに吸収される。暴露の主要な経路は吸入経路である。ヒト及び実験動物において定常状態下で吸入したクロロエチレンの約 40%が吸収されており、実験動物での経口投与による実験では、クロロエチレンは 95%以上が吸収されたと報告されている。

ラットにおける経口投与及び吸入暴露による実験で､吸収されたクロロエチレンは体の広い範囲に、速やかに分布した。クロロエチレンは速やかに代謝、排泄されるので、高濃度に蓄積されることはない。クロロエチレンはラットにおいて胎盤移行性が認められている。

クロロエチレンは、代謝の主要な過程で、まずシトクロム P450 (CYP2E1) により酸化されク

ロロエチレンオキシド (CEO) になる。CEO は非常に反応性が高く、寿命が短いエポキシドであるため速やかにクロロアセトアルデヒド (CAA) に変わる。CEO、CAA 及び CAA の脱水素反応によって生成されたモノクロロ酢酸の最初の解毒反応は、グルタチオン-*S*-トランスフェラーゼによって触媒されるグルタチオン抱合である。この抱合体はさらにシステイン誘導体(*S*-(2-ヒドロキシエチル)システイン、*N*-アセチル-*S*-(2-ヒドロキシエチル)システイン、*S*-カルボキシメチルシステイン及びチオジグリコール酸) に変換され、尿中に排泄される。CYP2E1 及びグルタチオン-*S*-トランスフェラーゼは、種間及び個体間で活性に大きな差があることが知られている。

低用量のクロロエチレンを経口投与又は吸入暴露した実験では、クロロエチレンは代謝され、主に非揮発性の代謝物となって尿中に排泄される。投与用量が高くなるに従って、実験動物における排泄の主要な経路は呼気になり、代謝経路の飽和により未変化体のクロロエチレンが排泄される。投与量に関係なく、糞中への排泄はわずかである。CEO はクロロエチレンの変異原性及び発がん性に関係しているので *in vivo* における最も重要な代謝物と考えられる。CEO は DNA と反応して、DNA 付加体 7-(2'-オキソエチル)グアニン (7-OEG) を形成する。また、より少ないが、1,N6-エテノアデニン (Epsilon A)、3,N4-エテノシトシン (Epsilon C) 及び N2,3-エテノグアニン (Epsilon G) などのエテノ付加体を形成する。エテノ DNA 付加体は、主要な付加体 7-OEG が非変異原物質であるのと異なり、変異原物質の前駆体である。7-OEG、Epsilon A、Epsilon C 及び Epsilon G は クロロエチレンに暴露されたげっ歯類の種々の組織中に検出される。

ヒトに対する影響としては、2,590 mg/m^3 (1,000 ppm) 付近の濃度のクロロエチレンに 1 か月から数年以上暴露された労働者に、所謂“塩化ビニル病”と呼ばれた病理学的に特異的な症候群がみられたことが報告されている。症状は眼の痛み、頭痛、めまい、不明瞭な視力、疲労、欲求の欠如、吐気、不眠、無呼吸、胃痛、肝臓/脾臓部分の痛み、腕及び脚の痛み及び刺痛感、四肢の冷感、性欲の欠如及び体重減少である。臨床所見としては、指の強皮症様変化に続く先端骨溶解症として知られる指の先端骨の変化、レイノー病の様相を示す末梢循環系の変化、肝臓肥大、及び呼吸器症状の発現である。ヒトにおける研究は生殖への影響を確認するにはデータが不足している。クロロエチレン労働者の循環器病の増加を研究した報告が 2～3 ある。しかし、大規模なコホート研究は、心臓血管病による死亡率は低いことを報告している。

疫学研究は、クロロエチレンが稀にしかみられない腫瘍である肝臓の血管肉腫を誘発することを強く示唆した。決定的証拠はないが、脳腫瘍及び肝細胞がんもまたクロロエチレンと関係がある可能性がある。その他では肺、リンパ及び造血組織、皮膚にがんの発生が多くみられている。疫学研究において明確な用量相関性がみられるのは血管肉腫のみである。クロロエチレンはヒトで変異原性及び染色体異常誘発能が知られている。高濃度のクロロエチレンに暴露された労働者の末梢血リンパ球で、用量及び暴露期間に依存した染色体異常、小核及び姉妹染色分体交換頻度の上昇がみられている。高濃度に暴露された重合缶清掃労働者の肝血管肉腫及びクロロエチレン労働者の肝細胞がんの *p53* 及び *ras* 遺伝子に点突然変異が検出されている。

種々の実験動物への吸入暴露の実験結果から、クロロエチレンの急性毒性は弱いと考えられる。ラット及びマウスの LC_{50} (2 時間) は、それぞれ 390,000 及び 294,000 mg/m^3 である。経口及び経皮投与の急性毒性データは報告されていない。クロロエチレンは麻酔作用を有しており、ラット及びマウスでは運動量の増加、運動失調及び痙攣により呼吸不全を起こして死に至って

いる。ラット及びマウスをクロロエチレンに急性吸入暴露した実験における病理学的検査では、肺の水腫、肺、肝臓及び腎臓の出血がみられている。

クロロエチレンの眼及び皮膚刺激性並びに皮膚感作性に関する報告はない。

クロロエチレンの反復投与毒性試験では、肝臓、腎臓、精巣及び肺に影響がみられている。ラット、マウス及びウサギはモルモットやイヌより感受性が高い。Wistar ラットにクロロエチレンを 149～150 週間経口投与 (給餌) した実験では、1.3 mg/kg/日で肝細胞多形性、肝のう胞及び死亡率の増加がみられており、NOAEL は 0.13 mg/kg/日である。

また、Wistar ラットを 12 か月間吸入暴露した実験では、26 mg/m^3 (試験した最低用量) で肝臓の相対重量の増加及び肝細胞の変性、精細管の障害がみられ、260 mg/m^3 以上の高用量では、用量に依存した著しい肝臓の変化がみられており、LOAEL は 26 mg/m^3 である。

クロロエチレンは、母動物に毒性を示す用量で生存胎児数減少、胎児体重低値などの胎児毒性を示す。ラットでの催奇形性実験では奇形はみられず、催奇形性は認められない。しかし、優性致死試験の結果、授精能の低下がみられた。

遺伝毒性については、クロロエチレンは *in vitro* で遺伝子突然変異、染色体異常、姉妹染色分体交換等、多くの試験で、また、*in vivo* でも小核試験などで陽性の結果が得られている。

復帰突然変異試験では、特に代謝活性化系の存在下で陽性の結果が得られており、ネズミチフス菌 TA100、TA1530 及び TA1535 において陽性であったが、TA98、TA1537 及び TA1538 では陰性であることから、塩基対置換によって突然変異が起こっていることを示している。

また、他の試験でも代謝活性化の存在かで陽性の結果が得られており、これらの結果は、活性代謝物クロロエチレンオキシド及びクロロアセトアルデヒドによって形成されたエテン基-DNA 付加体が塩基対置換によって突然変異を起こすという知見と一致する。

クロロエチレンはヒトで変異原性及び染色体異常誘発能が知られている。高濃度のクロロエチレンに暴露された労働者の末梢血リンパ球で、用量及び暴露期間に依存した染色体異常、小核及び姉妹染色分体交換頻度の上昇がみられている。高濃度に暴露されたオートクレーブ清掃労働者の肝血管肉腫及びクロロエチレン労働者の肝細胞癌の *p53* 及び *ras* 遺伝子に点突然変異が検出されている。したがって、クロロエチレンは遺伝毒性を有すると判断する。

発がん性については、ヒトでの疫学研究において、稀にしか見られない腫瘍である肝臓の血管肉腫を誘発することを強く示唆している。決定的証拠はないが、脳腫瘍及び肝細胞癌もまたクロロエチレンと関係がある可能性がある。その他では肺、リンパ及び造血組織、皮膚にがんの発生が多くみられている。疫学研究においては血管肉腫で明確な用量相関性がみられている。

実験動物では、クロロエチレンを含むポリビニルクロライド粉末を Wistar ラットに長期経口投与 (給餌) した試験で、0.13 mg/kg/日の用量では影響はみられなかったが、最高用量である 1.3 mg/kg/日で肝細胞腺腫 (雌)の有意な増加がみられ、 また別の試験でも 5.0 mg/kg/日以上で肝細胞がん (雄)、の有意な増加がみられている。

吸入暴露による発がん性試験の数多く報告されており、マウス、ラット、ハムスターなどで、肝血管肉腫及び高い用量ではジンバル腺がんに明確な用量相関性がみられた。肝がん、肝臓外の血管肉腫、腎芽細胞腫、神経芽腫及び乳腺の悪性腫瘍では明確な用量相関性はみられなかった。マウスにおいては長期吸入暴露によって誘発された腫瘍はラットのそれと同じであったが、肺腫瘍の増加はマウスのみでみられた。ハムスターでは肝血管肉腫、乳腺及び耳管腫瘍、黒色

腫、胃及び皮膚表皮腫瘍が報告されている。最低の発がん用量は 13 mg/m^3 と推定される。 ヒト及び実験動物に対し明らかに発がん性を示すことから、IARC はグループ 1 (ヒトに対して発がん性がある物質)に分類している。

文　献　（文献検索時期: 2002 年 4 月）[1)]

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) TLVs and BEIs.

Anderson, D., Hodge, M.C.E. and Purchase, I.F.H. (1976) Vinyl chloride: Dominant lethal studies in male CD-1 mice. Mutat. Res., **40**, 359-370. (IARC, 1979; ECETOC, 1988; GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999 から引用)

Anderson, D., Hodge, M.C.E. and Purchase, I.F.H. (1977) Dominant lethal studies with the halogenated olefins vinyl chloride and vinylidene dichloride in male CD-1 mice. Environ. Health Perspect, **21**, 71-78. (IARC, 1979; ECETOC, 1988; GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999 から引用)

Anderson, D. and Richardson, C.R. (1981) Issues relevant to the assessment of chemically induced chromosome damage *in vivo* and their relationship to chemical mutagenesis. Mutat. Res., **90**, 261-272. (IPCS, 1999 から引用)

Anderson, D., Richardson, C.R., Weight, T.M., Purchase, I.F.H. and Adams, W.G.F. (1980) Chromosomal analyses in vinyl chloride exposed workers. Results from analysis 18 and 42 months after initial sampling. Mutat. Res., **79**, 151-162. (ECETOC, 1988; GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999 から引用)

Anderson, D., Richardson, C.R., Purchase, I.F.H., Evans, H.J. and O'Riordan, M.L. (1981) Chromosomal analysis in vinyl chloride exposed workers: Comparison of the standard technique with the sisterchromatid exchange technique. Mutat. Res., **83**, 137-144. (ECETOC, 1988; GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999 から引用)

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1997) Toxicological Profile for vinyl chloride. U.S. Department of Health and Human Service, Atlanta, GA.

Ballering, L.A.P., Nivard, M.J.M. and Vogel, E.W. (1996) Characterization by two-endpoint comparisons of the genetic toxicity profiles of vinyl chloride and related etheno-adduct forming carcinogens in Drosophila. Carcinogenesis, **17**, 1083-1092. (IPCS 1999 から引用)

Bao, Y.S., Jiang, H. and Liu, J. (1988) [The effects of vinyl chloride on pregnancy parturition and fetal development among female workers.] Chin. J. Prev. Med., **22**, 343-346 (in Chinese). (IPCS, 1999 から引用)

Baretta, E.D., Stewart, R.D. and Mutchler, J.E. (1969) Monitoring exposures to vinyl chloride vapor: Breath analysis and continuous air sampling. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., **30**, 537-544. (ECETOC, 1988; IPCS, 1999 から引用)

Bartsch, H., Malaveille, C. and Montesano, R. (1975) Human rat and mouse liver-mediated mutage -nicity of vinyl chloride in S. typhimurium strains. Int. J. Cancer, **15**, 429-437. (IARC, 1979; GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999; U.S. EPA, 2000 から引用)

Basler, A. and Rohrborn, G. (1980) Vinyl chloride: An example for evaluating mutagenic effects in

---

[1)] 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。

mammals *in vivo* after exposure to inhalation. Arch. Toxicol., **45**, 1-7. (GDCh BUA,1989; IPCS, 1999 から引用)

Belli, S., Bertazzi, P.A., Comba, P., Foa, V., Maltoni, C., Masina, A., Pirastu, R., Reggiani, A. and Vigotti, M.A. (1987) A cohort study on vinyl chloride manufacturers in Italy: study design and preliminary results. Cancer Lett., **35**, 253-261. (U.S. EPA, 2002 から引用)

Bi, W., Wang, Y., Huang, M. and Meng, D. (1985) Effect of vinyl chloride on testis in rats. Ecotoxicol. Environ. Saf., **10**, 281-289.

Block, J.B. (1974) Angiosarcoma of the liver following vinyl chloride exposure. J. Am. Med. Assoc., **229**, 53-54. (IARC, 1979 から引用)

Boivin, S., Pedron, S., Bertrand, S., Desmouliere, A., Martel-Planche, G., Bancel, B., Montesano, R., Trepo, C. and Marion, M.J. (1997) Myofibroblast-like cells exhibiting a mutated *p53* gene isolated from liver human tumor of a worker exposed to vinyl chloride. In: Wisse, E., Knook, D.L. and Balabaud, C. ed., Cells of the hepatic sinusoid. Leiden, The Netherlands, Kupffer Cell Foundation, 449-451.

Bolt, H.M., Kappus, H. Buchter, A. and Bolt, W. (1976) Disposition of [1,2-^{14}C] vinyl chloride in the rat. Arch. Toxicol., **35**, 153-162. (IPCS 1999 から引用)

Bolt HM, Laib RJ, Kappus H, & Buchter A (1977) Pharmacokinetics of vinyl chloride in the rat. Toxicology, **7**, 179-188.

Brack, W., Rottler, H. and Frank, H. (1998) Volatile fractions of landfill leachates and their effect on chlamydomonas Reinhardtii: *In vivo* chlorophyll A fluorescence. Environ. Toxicol. Chem., **17**, 1982-1991.

Bringmann, G. and Kühn, R. (1976) Vergleichende befunde der schadwirkung wassergefahrdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und blaualgen (*Microcystis aeruginosa*). Gwf-wasser/abwasser, **117,** 410-413.

Bringmann, G. and Kühn, R. (1977) Grenzwerte der schadwirkung wassergefahrdender stoffe gegen bakterien (*Pseudomonas putida*) und grunalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im zellvermehrungshemmtest. Z. Wasser Abwasser Forsch., **10**, 87-98.

Brown, E.R., Sinclair, T., Keith, L., Beamer, P., Hazdra, J.J. Nair, V. and Callaghan O. (1977) Chemical pollutants in relation to diseases in fish. Ann. N.Y. Acad. Sci., **298**, 535-546.

Buchter, A., Bolt, H.M. and Kappus, H. (1977) [The distribution of 1,2-^{14}C-vinyl chloride in rat tissue.] Int. Arch. Occup. Environ. Health., **39**, 27-32 (in German). (IPCS, 1999 から引用)

Buchter, A., Bolt, H.M., Filser, J., Georgens, H.W., Laib, R.J. and Bolt, W. (1978) Pharmacokinetics and carcinogenesis of vinyl chloride: occupational risk evaluation. Verh. Dtsch Ges. Arbeitsmed., **18** 111-124 (in German). (IPCS, 1999 から引用)

Byren, D., Engholm, G. and Englund, A. et al., (1976) Mortality and cancer morbidity in a group of Swedish VCM production woekers. Environ. Health Perspect., **17**, 167-170. (U.S. EPA, 2002 から引用)

Byren, D. and Holmberg, B. (1975) Two possible cases of angiosarcoma of the liver in a group of Swedish vinyl chloride-polyvinyl chloride workers. Ann. N.Y. Acad. Sci., **246**, 249-250. (IARC,

1979 から引用)

Caputo, A., Viola, P.L. and Bigott, A. (1974) Oncogenicity of vinyl chloride at low concentrations in rats and rabbits. Med. Sci., **2**, 1582. (IARC, 1979; IPCS, 1999 から引用)

Chemical Manufacturers Association (CMA) (1998) Epidemiological study of men employed in the vinyl chloride industry between 1942 and 1972: I. Re-analysis of mortality through December 31, 1982. II. Update of mortality through December 31, 1995. Final Report. CMA, Arlington, VA. pp. 1-178. (U.S. EPA, 2002 から引用)

Chen, C.W. and Blancato, J.N. (1989) Incorporation of biological information in cancer risk assessment: example-vinyl chloride. Cell Biol. Toxicol., **5**, 417-444. (U.S. EPA, 2002 から引用)

Chiazze, L., Nichols, W.E. and Wong, O. (1977) Mortality among employees of PVC fabricators. J. Occup. Med., **19**, 623-628. (IPCS, 1999 から引用)

Clement Associates, (1987) Investigation of cancer risk assessment methods. Final report. Vol. 1: introduction and epidemiology. Prepared for the U.S. Environmental Protection Agency, the Department of Defence, and the Electric Power Research Institute. (U.S. EPA, 2002 から引用)

Cooper, W.C. (1981) Epidemiologic study of vinyl chloride workers: mortality through December 31, 1972. Environ. Health Perspect., **41**, 101-106. (U.S. EPA, 2002 から引用)

Couderc, P., Panh, M.-H., Pasquier, B., Pasquier, D., N'Golet, A. and Faure, H. (1976) [Angiosarcoma of the bone indicating a hepatic tumour in a worker exposed to vinyl chloride.] Semin. Hop. Paris., **52**, 1721-1722 (in French). (IARC, 1979 から引用)

Creech, J.L.Jr. and Johnson, M.N. (1974) Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. J. Occup. Med., **16**, 150-151. (IARC, 1979; GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999 から引用)

Danziger, H. (1960) Accidental poisoning by vinyl chloride: Report of two cases. Can. Med. Assoc. J., **82**, 828-830. (GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999 から引用)

Davis, J.W. and Carpenter C.L. (1990) Aerobic biodegradation of vinyl chloride in groundwater samples. Appl. Envron. Microbial., **56**, 3878-3880. (IPCS, 1999 から引用)

De Meester, C., Duverger van Bogaert, M., Lambotte-Vandepaer, M., Roberfroid, M., Poncelet, F. and Mercier, M. (1980) Mutagenicity of vinyl chloride in the Ames test: Possible artifacts related to experimental conditions. Mutat. Res., **77**, 175-179. (IPCS, 1999 から引用)

Delorme, F. and Theriault, G. (1978) Ten cases of angiosarcoma of the liver in Shawinigan. Quebec. J. Occup. Med., **20**, 338-340. (IARC, 1979 から引用)

DeVivo, I, Marion, M-J., Smith, S.J., Carney, W.P. and Brandt-Rauf, P.W. (1994) Mutant c-Ki- *ras* p 21 protein in chemical carcinogenesis in humans exposed to vinyl chloride. Cancer.Causes.Control, **5**, 273-278.

Doll, R. (1988) Effects of exposure to vinyl chloride. Scand. J. Work Environ. Health, **14**, 61-78. (U.S. EPA, 2002 から引用)

Dow Chemical Company (1986) Co-initial submission: an update of an epidemiologic study with vinyl chloride workers, 1942-1982 (final report) with cover letter dated 072492 and attachments. Document Number: 88-920005649. Journal/Source: U.S. EPA/OTS public files. Fiche Number: 0544432 (1). (U.S. EPA, 2002 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. (ECETOC, 1988; GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999 から引用)

Drew, R.T., Boorman, G.A. Haseman, J.K. McConnell. E.E. Busey, W.M. and Moore, J.A. (1983) The effect of age and exposure duration on cancer induction by a known carcinogen in rats, mice and hamsters. Toxicol Appl Pharmacol, **68**, 120-130.

Drozdowicz, B.Z. and Huang, P.C. (1977) Lack of mutagenicity of vinyl chloride in two strains of Neurospora Crassa. Mutat. Res., **48**, 43-50. (IARC, 1979; ECETOC, 1988; GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999 から引用)

Duprat, F., Fabry, J.P., Gradiski, D. and Magadur, J.L. (1977) Metabolic approach to industrial poisoning: Blood kinetics and distribution of [^{14}C]-vinyl chloride monomer (VCM). Acta. Pharmacol. Toxicol., **41**(suppl), 142-143. (ECETOC, 1988; IPCS, 1999 から引用)

ECETOC, European Chemical Industry Ecology & Toxicology Centre (1988) The Mutagenicity and Carcinogenicity of Vinyl Chloride: A Historical Review and Assessment. Technical Report, No. 31

Eckardt, F., Muliawan, H., De Ruiter, N. and Kappus, H. (1981) Rat hepatic vinyl chloride metabolites induce gene conversion in the yeast strain d7 rad *in vitro* and *in vivo*. Mutat. Res., **91**, 381-390. (IPCS, 1999 から引用)

Elmore, J.D., Wong, J.L., Laumbach, A.D. and Streips, U.N. (1976) Vinyl Chloride mutagenicity via the metabolites chloro oxirane and chloroacetaldehyde monomer hydrate. Biochim. Biophys. Acta., **442**, 405-419. (GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999 から引用)

Falk, H., Creech, J.L.Jr., Heath, C.W.Jr., Johnson, M.N. and Key, M.M. (1974) Hepatic disease among workers at a vinyl chloride polymerization plant. J. Am. med. Assoc., **230**, 59-63. (IARC, 1979; IPCS, 1999 から引用)

Feron, V.J., Speek, A.J., Willems, M.I., Van Battum, D. and De Groot, A.P. (1975) Observations on the oral administration and toxicity of vinyl chloride in rats. Food Cosmet.Toxicol., **13**, 633-638.

Feron, V.J., Kruysse, A. and Til, H.P. (1979a) One-year time sequence inhalation toxicity study of vinyl chloride in rats: I. Growth, mortality, haematology, clinical chemistry, and organ weights. Toxicology, **13**, 25-28.

Feron, V.J., Spit, B.J., Immel, H.R. and Kroes, R. (1979b) One-year time-sequence inhalation toxicity study of vinyl chloride in rats: III. Morphological changes in the liver. Toxicology, **13**, 143-154.

Feron, V.J. and Kroes, P. (1979) One-year time-sequence inhalation toxicity study of vinyl chloride in rats. II. Morphological changes in the respiratory tract, ceruminous gland, brain, kidneys, heart and spleen. Toxicology, **13**, 131-141.

Feron, V.J., Hendriksen, C.F.M., Speek, A.J., Til, H.P. and Spit, B.J. (1981) Lifespan oral toxicity study of vinyl chloride in rats. Food Cosmet. Toxicol., **19**, 317-333.

Fontana, L., Baietto, M. and Becker, F. et al., (1995) Etude clinique capillaroscopique de phenomenes de raynaud chez des retraites anciennement exposes au chlorure de vinyle monomere. J. Mal. Vasculaires, **20**, 268-273. (U.S. EPA, 2002 から引用)

Fox, A.J. and Collier, P.F. (1977) Mortality experience of workers exposed to vinyl chloride monomer

in the manufacture of polyvinyl chloride in Great Britain. Br. J. Ind. Med., **34**, 1-10. (U.S. EPA, 2002 から引用)

Freitag, D., Ballhorn, L., Geyer, H. and Korte, F (1985) Environmental hazard profile of organic chemicals. Chemosphere, **14**, 1589-1616 (ATSDR, 1997 から引用)

Fucic, A., Garaj-Vrhovac, V., Barkovic, D. and Kubelka, D. (1994) The sensitivity of the micronucleus assay for the detection of occupational exposure to vinyl chloride monomer. Mutat. Res., **325**, 53-56. (IPCS 1999 から引用)

Fucic, A., Barkovic, D., Garaj-Vrhovac, V., Kubelka, D., Ivanic, B., Dabo, T. and Mijic, A. (1996) A nine-year follow up study of a population occupationally exposed to vinyl chloride monomer. Mutat. Res., **361**, 49-53. (IPCS, 1999 から引用)

Gangolli, S. (1999) The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd ed., The Royal Society of Chemistry, Cambrige.

GDCh BUA, German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (1989) Vinyl Chloride (Chloroethene). BUA Report No.35, S. Hirzel Verlag, Stuttgart.

Green, T. and Hathway, D.E. (1975) The biological fate in rats of vinyl chloride in relation to its oncogenicity. Chem-Biol. Interact., **11**, 545-562. (IARC, 1979; ECETOC, 1988; GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999; U.S. EPA, 2000 から引用)

Greim, H., Bonse, G., Radwan, Z., Reichert, D. and Henschler, D. (1975) Mutagenicity *in vitro* and potential carcinogenicity of chlorinated.ethylenes as a function of metabolic oxirane formation. Biochem Pharmacol, **24**, 2013-2017. (IARC, 1979; ECETOC, 1988; GDCh BUA, 1989; IPCS 1999 から引用)

Greiser, E., Reinl, W. and Weber, H. (1982) [Vinyl chloride exposure and mortality of German chemical workers in comparison to comparison of non-exposed chemical workers and PVC workers.] Zent. bl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz Prophyl., **32**, 44-62 (in German). (IPCS, 1999 から引用)

Groeneveld, A.H.C., Zijlstra, A.G., Feenstra, A.F.M. and Berends, A.G. (1993) The acute toxicity of vinylchloride to the Zebra fish (Brachydanio rerio). Graveland The Netherlands, Solvay Duphar BV, pp1-19.

Groth, D.H. et al., (1981) Effects of aging on the induction of angiosarcoma. Environ Health Perspect, **41**, 53-57. (IPCS, 1999 から引用)

Hann R.W. and Jensen, P.A. (1974) Water quality characteristics of hazardous materials. In: Hann R.W. and Jensen, P.A. ed. Water quality characteristics of hazardous materials. College Station, Texas, Environmental Engineering Information Center, pp 1-21.

Hansteen, I-L., Hillestad, L., Thiis-Evensen, E. and Heldaas, S.S. (1978) Effects of vinyl chloride in man: A cytogenetic follow-up study. Mutat. Res., **51**, 271-278. (ECETOC, 1988; GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999; U.S EPA, 2000 から引用)

Harris, D.K. (1953) Health problems in the manufacture and use of plastics. Br. J. Ind. Med., **10**, 255-268. (IPCS, 1999 から引用)

Harris, D.K. and Adams, W.G.F. (1967) Acro-osteolysis occurring in men engaged in the polymerization

of vinyl chloride. Br. Med. J., **3,** 712-714. (ECETOC, 1988; IPCS, 1999 から引用)

Hatch, M., Kline, J. and Stein, Z. (1981) Power considerations in studies of reproductive effects of vinyl chloride and some structural analogs. Environ. Health Perspect., **41**, 195-201. (U.S. EPA, 2002 から引用)

Hefner, R.E., Watanabe, P.G. and Gehring, P.J. (1975) Short communication: Percutaneous absorption of vinyl chloride. Toxicol. Appl. Pharmacol., **34**, 529-532. (IPCS, 1999 から引用)

Hehir, R.M., McNamara, B.P., McLaughlin, J., Willigan, D.A., Bierbower, G. and Hardisty, J.F. (1981) Cancer induction following single and multiple exposure to a constant amount of vinyl chloride monomer. Environ. Health Perspect., **41**, 63-72. (ECETOC, 1988; GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999; U.S. EPA, 2000 から引用)

Heldaas, S.S., Langard, S. and Andersen, A. (1984) Incidence of cancer among vinyl chloride and polyvinyl chloride workers. Br. J. Ind. Med., **41**, 25-30. (IARC, 1987; ECETOC, 1988; IPCS, 1999; U.S. EPA, 2000 から引用)

Heldaas, S.S., Langard, S.L. and Andersen, A.A. (1987) Incidence of cancer among vinyl chloride and polyvinyl chloride workers: Further evidence for an association with malignant melanoma. Br. J. Ind. Med., **44**, 278-280. (ECETOC, 1988; IPCS, 1999 から引用)

Helfgott,T.B., Hart, F.L. and Bedard, R.G. (1977) An index of refractory organics. Ada, OK: U.S. Environmental Protection Agency. EPA-600/2-77-174 (IPCS,1999 から引用)

Hill, J., Kolling, H.P., Paris, D.F., Wolfe, N.L. and Zepp, R.G. (1976) Dynamic behavior of vinyl chloride in aquatic ecosystems. Athens, Georgia, U.S. Environmental Protection Agency, Environmental Research Laboratory, pp1-43 (EPA 600/3-76-001).

Himeno, S., Okuda, H. and Suzuki, T. (1983) Lack of dominant lethal effects in male CD-1 mice after short-term and long-term exposures to vinyl chloride monomer. Toxicol. Lett., **16**, 47-53. (IPCS, 1999 から引用)

Ho, S.F., Phoon ,W.H. Gan, S.L. and Chan, Y.K. (1991) Persistent liver dysfunction among workers at a vinyl chloride monomer polymerization plant. J. Soc. Occup. Med., **41**, 10-16. (IPCS 1999; U.S. EPA, 2002 から引用)

Hoffmann, D., Patrianakos, C., Brunnemann, K.D. et al., (1976) Chromatographic determination of vinyl chloride in tobacco smoke. Anal. Chem., **48**,47-50（ATSDR, 1997 から引用）

Hollstein, M., Marion, M.-J., Lehman, T., Welsh, J., Harris, C.C., Martel-Planche,G., Kusters, I., and Montesano, R. (1994) *p53* Mutations at A:T base pairs in angiosarcomas of vinyl chloride-exposed factory workers. Carcinogenesis, **15**, 1-3.

Hong, C.B., Winston, J.M., Thornburg, L.P., Lee, C.C. and Woods, 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.

Huang, M. (1993a) Prospective epidemiological investigation on occupational malignant tumor in workers exposed to vinyl chloride. J. Hyg. Res., **22**, 193-196. (IPCS, 1999 から引用)

Huang, M-Y. (1993b) Epidemiological investigation on malignant tumors in workers exposed to vinyl chloride. Chin. J. Ind. Hyg. Occup. Dis., **11**, 147-151. (IPCS, 1999 から引用)

Huang, M-Y. (1994) An investigation on the effect of reproductive function in workers occupationally exposed to vinyl chloride. Chin. J. Ind. Hyg. Occup. Dis., **12**, 12-15. (IPCS, 1999 から引用)

Huntingdon Life Sciences (1999) Vinyl chloride combined inhalation two-generation reproduction and developmental toxicity study in CD rats (Study No. 96-4080). Reproductive Toxicity Study Final Report (Re-issued). Submitted to Chemical Manufacturer's Association, Arlington VA, November 10, 1999. (OECD, 2001 から引用)

Huttner, E. and Nikolova, T. (1998) Cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes in a population exposed to vinyl chloride through an accidental release into the environment. Toxicol. Lett., 96/97: 143-148. (IPCS, 1999 から引用)

IARC, International Agency for Research on Cancer (1979) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vinylidene Chloride, Vol. 19, pp. 377.

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)

Infante, P.F., Wagoner, J.K. and Waxweiler, R.J. (1976) Carcinogenic, mutagenic, and teratogenic risks associated with vinyl chloride. Mutat. Res., **41**, 131-142. (U.S. EPA, 2002 から引用)

IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) Environmental Health Criteria, 215, Vinyl chloride, WHO,Geneva.

IPCS, International Programme on Chemical Safety (2002) ICSC, International Chemical Safety Cards,Geneva. (http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm から引用)

Jenssen, D. and Ramel, C. (1980) The micronucleus test as part of a short-term mutagenicity test program for the prediction of carcinogenicity evaluated by 143 agents tested. Mutat. Res., **75**, 191-202. (IPCS, 1999 から引用)

Jiangl, H. (1990) The effects of vinyl chloride on pregnancy, parturition and fetal development among female workers. Abstr. Pap. Am. Chem. Soc , **199**, 1-2. (IPCS, 1999 から引用)

John, J.A., Smith, F.A., Leong, B.K.J. and Schwetz, B.A. (1977) The effects of maternally inhaled vinyl chloride on embryonal and fetal development in mice, rats and rabbits. Toxicol. Appl. Pharmacol., **39**, 497-513.

John, A.J., Smith, F.A. and Schwetz, B.A. (1981) Vinyl chloride: Inhalation teratology study in mice, rats and rabbits. Environ. Health Perspect., **41**, 171-177.

Jones, R.W., Smith, D.M. and Thomas, P.G. (1988) A mortality study of vinyl chloride monomer workers employed in the United Kingdom in 1940-1974. Scand. J. Work Environ. Health, **14**, 153-160. (U.S. EPA, 2002 から引用)

Knight, K.R. and Gibbons, R. (1987) Increased collagen synthesis and cross-link formation in the skin of rats exposed to vinyl chloride monomer. Clin. Sci., **72**, 673-678.

Kotseva, K. (1996) Five year follow-up study of the incidence of arterial hypertension and coronary heart disease in vinyl chloride monomer and polyvinyl chloride production workers. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **68**, 377-379. (IPCS, 1999 から引用)

Krajewski, J., Dobecki, M. and Gromiec, J. (1980) Retention of vinyl chloride in the human lung. Br. J. Ind. Med., **37**, 373-374. (IPCS, 1999; U.S. EPA, 2000 から引用)

Kudo, Y.Y. et al. (1990) On the changes in peripheral red cells in mice exposed to vinyl chloride monomer. Pol. J. Occup. Med., **3**, 301-310. (IPCS, 1999 から引用)

Lahl, U., Zeschmar-Lahl, B. and Jager, J. (1991) Release of pollutants from municipal waste deponies. Wasser Luft Boden, **1**, 64-66 (EHC から引用).

Laib, R.J., Pellio, T., Wunschel, U.M., Zimmermann, N. and Bolt, H.M. (1985a) The rat liver foci bioassay: II. Investigations on the dose-dependant induction of the ATPase-deficient foci by vinyl chloride at very low doses. Carcinogenesis, **6**, 69-72.

Laib, R.J., Klein, .K.P. and Bolt, H.M. (1985b) The rat liver foci bioassay: I. Age-dependence of induction by vinyl chloride of ATPase-deficient foci. Carcinogenesis, **6**: 65-68. (IPCS, 1999 から引用)

Langauer-Lewowicka, H., Kurzbauer, H., Byczkowska, Z. and Wocka-Marek, T. (1983) Vinyl chloride disease -- neurological disturbances. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **52**, 151-157. (IPCS, 1999 から引用)

Lange, C.E., Juhe, S., Stein, G. and Veltman, G. (1974) [The so-called vinyl chloride disease: An occupationally caused systemic sclerosis.] Int. Arch. Arbeitsmed., **32**, 1-32 (in German). (ECETOC, 1988; IPCS, 1999 から引用)

Lange, C.E., Juhe, S., Stein, G. and Veltman, G. (1975) Further results in polyvinyl chloride production workers. Ann. N.Y. Acad. Sci., **246**, 18-21. (IARC, 1979 から引用)

Laplanche, A., Clavel-Chapelon, F., Contassot, J.C. and Lanouziere, C. (1992) Exposure to vinyl chloride monomer: Results of a cohort study after a seven year follow up. Br. J. Ind. Med., **49**, 134-137. (IPCS, 1999 から引用)

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., Winston, J.M., House, W.B., Dixon, R.L. and Woods, J.S. (1978) Carcinogenicity of vinyl chloride and vinylidene chloride. J. Toxicol. Environ. Health, **4**, 15-30

Lee, F.I. and Harry, D.S. (1974) Angiosarcoma of the liver in a vinyl-chloride worker. Lancet, **1**, 1316-1318. (IARC, 1979 から引用)

Lelbach, W.K. (1996) A 25-year follow-up study of heavily exposed vinyl chloride workers in Germany. Am. J. Ind. Med., **29**, 446-458. (IPCS, 1999 から引用)

Lelbach, W.K. and Marsteller, H.J. (1981) Vinyl chloride -- associated disease. Adv. Intern. Med. Pediatr., **47**, 1-110. (IPCS, 1999 から引用)

Lester, D., Greenberg, L.A. and Adams, W.R. (1963) Effects of single and repeated exposures of humans and rats to vinyl chloride. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., **24**, 265-275. (ECETOC, 1988; IPCS, 1999 から引用)

Lloyd, J.W. (1975) Angiosarcoma of the liver in vinyl chloride/polyvinyl chloride workers. J. Occup. Med., **17**, 333-334. (IARC, 1979 から引用)

Loprieno, N., Barale, R., Baroncelli, S., Bauer, C., Bronzetti, G., Cammellini, A., Cercignani, G., Corsi,

C., Gervasi, G., Leporini, C., Nieri, R., Rossi, A.M., Stretti, G. and Turchi, G. (1976) Evaluation of the genetic effects induced by vinyl chloride monomer (VCM) under mammalian metabolic activation: Studies *in vitro* and *in vivo*. Mutat. Res., **40**, 85-95. (IARC, 1979; ECETOC, 1988; GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999 から引用)

Loprieno, N., Barale, R., Baroncelli, S., Bartsch, H. Bronzetti, G., Cammellini, A., Corsi, C., Frezza, D., Nieri, R., Leporini, C., Rosellini, D. and Rossi, A.M. (1977) Induction of gene mutations and gene conversions by vinyl chloride metabolites in yeast. Cancer Res., **36**, 253-257. (IARC, 1979; ECETOC, 1988; GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999 から引用)

Lyman, W.J. et al. (1982), Handbook of Chemical property estimation methods. Environmental behavior of organic compounds. Washington, D.C., American Chemical Society. (IPCS, 1999 から引用)

Magnusson, J. and Ramel, C. (1976) Mutagenic effects of vinyl chloride in Drosophila melanogaster. (Abstract No.7) Mutat. Res., **38**, 115. (IARC, 1979; ECETOC, 1988; GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999 から引用)

Magnusson, J. and Ramel, C. (1978) Mutagenic effects of vinyl chloride on Drosophila melanogaster with and without pretreatment with sodium phenobarbiturate. Mutat. Res., **57**, 307-312. (ECETOC, 1988; GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999 から引用)

Makarov, I.A. (1984) Sexual disorders in male workers occupationally exposed to methylmethacrylate and vinyl chloride. Gig. Tr. Prof. Zabol., **6**, 19-23 (in Russian). (IPCS, 1999 から引用)

Makk, L., Creech, J.L., Whelan, J.G. Jr., and Johnson, M.N. (1974) Liver damage and angiosarcoma in vinyl chloride workers. A systematic detection program. J. Am. Med. Assoc., **230**, 64-68. (IARC, 1979 から引用)

Malachowsky, K.J., Phelps, T.J., Teboli, A.B., Minnikin, D.E. and White, D.C. (1994) Aerobic mineralization of trichloroethylene, vinyl chloride, and aromatic compounds by Rhodococcus species. Appl. Envron. Microbial., **60**, 542-548. (IPCS,1999 から引用)

Maltoni, C. (1974) Angiosarcoma of the liver in workers exposed to vinyl chloride. First two cases found in Italy (Ital.). Med. Lav., **65**, 445-450. (IARC,1979 から引用)

Maltoni, C., Lefemine, G., Chieco, P. and Carretti, D. (1974) Vinyl chloride carcinogenesis: current results and perspectives. Med. Lav., **65**, 421-444.

Maltoni, C., Ciliberti, A., Gianni, L. and Chieco, P. (1975) [Carcinogenicity of vinyl chloride administered by the oral route in rats.] Osp. Vita., **2**, 102-109 (in Italian). (IARC, 1979 から引用)

Maltoni, C. (1977a) Vinyl chloride carcinogenicity: an experimental model for carcinogenesis studies. In: Hiatt, H.H., Watson, J.D. and Winsten, J.A., eds., Origins of Human Cancer, Book A, Cold Spring Harbor, NY, CSH Press, pp. 119-146.

Maltoni, C. (1977b) Recent findings on the carcinogenicity of chlorinated olefins. Environ. Health Perspect, **21**, 1-5.

Maltoni, C., Lefemine, G., Ciliberti, A., Cotti, G. and Carretti, D. (1981) Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride monomer: A model of risk assessment on an experimental basis. Environ. Health Perspect., **41**, 3-29. (IPCS, 1999; U.S. EPA, 2000 から引用)

Maltoni, C., Lefemine, G., Ciliberti, A., Cotti, G. and Carretti, D. (1984) In : Maltoni, C., Lefemine, G., Ciliberti, A., Cotti, G., Carretti, D. ed., Experimental research on vinyl chloride carcinogenesis -- Volume II: Archives of research on industrial carcinogenesis. Princeton, New Jersey, Princeton Scientific Publisher Inc., 533 pp. (IPCS, 1999; IARC, 1987 から引用)

Maltoni, C. and Cotti, G. (1988) Carcinogenicity of vinyl chloride in Sprague-Dawley rats after prenatal and postnatal exposure. Ann. N.Y .Acad. Sci., **534**, 145-159. (IPCS, 1999 から引用)

Marion, M.-J., De Vivo, I., Smith, S., Luo, J.C. and Brandt, R.P. (1996) The molecular epidemiology of occupational carcinogenesis in vinyl chloride exposed workers. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **68**, 394-398.

Marion, M.-J., Froment, O. and Trepo, C. (1991) Activation of Ki- *ras* gene by point mutation in human liver angiosarcoma associated with vinyl chloride exposure. Mol. Carcinogen, **4**, 450-454.

Mastromatteo, E., Fisher, A.M., Christie, H. and Danziger, H. (1960) Acute inhalation toxicity of vinyl chloride to laboratory animals. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., **21**, 394-398. (IPCS, 1999 から引用)

McCann, J., Simmon, V., Streitwieser, D. and Ames, B.N. (1975) Mutagenicity of chloroacetaldehyde, a possible metabolic product of 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride), chloroethanol (ethylene chlorohydrin), vinyl chloride, and cyclophosphamide. Proc. Natl. Acad. Sci., (USA), **72**, 3190 -3193. (IPCS, 1999 から引用)

Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.

Monson, R.R., Peters, J.M. and Johnson, M.N. (1974) Proportional mortality among vinyl chloride workers. Lancet, **2**, 397-398. (IARC, 1979 から引用)

Monson, R.R., Peters, J.M. and Johnson, M.N. (1975) Proportional mortality among vinyl chloride workers. Environ. Health Perspect., **11**, 75-77. (IPCS, 1999; U.S. EPA, 2000 から引用)

NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.

Noria, D.F., Ritchie, S. and Silver, M.D. (1976) Angiosarcoma of the liver after vinyl chloride exposure: report of a case and review of the literature (Abstract). Lab. Invest., **34**, 346. (IARC, 1979 から引用)

Occidental Chemical Corporation, (1975) Initial submission: Pottstown vinyl chloride medical survey results (final report with attachments and cover letter dated 022192). U.S. EPA/OTS files (8eCP). Fiche number 053773. Document number 88-920001077. (U.S. EPA, 2002 から引用)

OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development (2001) Vinyl Chloride, Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Report for SIAM 13

Patty, F.A., Yant, W.P. and Waite, C.P. (1930) Acute response of Guinea pigs to vapors of some new commercial organic compounds: V. Vinyl chloride. Public. Health Rep., **45**, 1963-1971. (ECETOC, 1988; GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999 から引用)

Penin, H., Sargar, G., Lange, C-E. and Veltman, G. (1975) [Neurological, psychiatrical and electroen -cephalographical findings in patients with vinyl chloride disease.] Verh. Dtsch. Ges. Arbeitsmed., **15,** 299-304 (in German). (IPCS, 1999 から引用)

Peoples, A.S. and Leake, C.D. (1933) The an esthetic action of vinyl chloride. J. Pharmacol. Exp. Ther.,

48, 284-285. (GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999 から引用)

Perticoni, G.F., Abbritti, G., Cantisani, T.A., Bondi, L. and Mauro, L. (1986) Polineuropathy in workers with long exposure to vinyl chloride electrophysiological study. Electromyogr Clin. Neurophysiol, **26**, 41-47. (IPCS, 1999 から引用)

Peter, S. and Ungvary, G. (1980) Lack of mutagenic effect of vinyl chloride monomer in the mammalian spot test. Mutat. Res., **77**, 193-196. (ECETOC, 1988; GDCh BUA,1989; IPCS, 1999 から引用)

Phelps, T.J., Malachowsky, K.J., Schram, R.M. and White D.C. (1991)Aerobic mineralization of vinyl chloride by a bacterium of the oder Actinomycetales. Appl. Envron. Microbial., **57**, 1252 -1254. (IPCS 1999 から引用)

Picciano, D.J., Flake, R.E., Gay, P.C. and Kilian, D.J. (1977) Vinyl chloride cytogenetics. J. Occup. Med., **19**, 527-530. (ECETOC,1988; IPCS, 1999 から引用)

Pirastu, R., Comba, P. and Reggianai, A. et al. (1990) Mortality from liver disease among Italian vinyl chloride monomer/polyvinyl chloride manufacturers. Am. J. Ind. Med., **17**, 155-161. (U.S. EPA, 2002 から引用)

Pleil, J.D. and Lindstrom, A.B. (1997) Exhaled human breath measurement methods for assessing exposure to halogenated volatile organic compounds. Clin. Chem., **43**, 723-730. (IPCS, 1999 から引用)

Podoll, K., Berg-Dammer, E. and Noth, J. (1990) [Neurological and psychiatrical disorders in vinyl chloride disease.] Fortschr Neurol Psychiatr, **58**, 439-443 (in German). (IPCS, 1999 から引用)

Prodan, L., Suciu, I., Pislaru, V., Ilea, E. and Pascu, L. (1975) Experimental acute toxicity of vinyl chloride (monochloroethene). Ann. N.Y. Acad. Sci., **246**, 154-158. (IARC, 1979; ECETOC, 1988; GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999 から引用)

Purchase, I.F.H., Richardson, C.R., Anderson. D., Paddle, G.M. and Adams, W.G.F. (1978) Chromosomal analyses in vinyl chloride-exposed workers. Mutat. Res., **57**, 325-334. (ECETOC, 1988; GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999 から引用)

Radike, M.J., Stemmer, K.L., Brown, P.G., Larson, E. and Bingham, E. (1977) Effect of ethanol and vinyl chloride on the induction of liver tumors: preliminary report. Environ. Health Perspect., **21**, 153-155. (IARC, 1979 から引用)

Rannug, U., Johansson, A. Ramel, C. and Wachtmeister, C.A. (1974) The mutagenicity of vinyl chloride after metabolic activation. Ambio., **3**, 194-197. (IARC, 1979; GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999 から引用)

Rasche, M.E., Hyman, M.R. and Arp, D.J. (1991) Factors limiting aliphatic chlorocarbon degradation by *Nitrosomonas europaea*: cometabolic inactivation of ammonia monooxygenase and sbstrate specificity. Appl. Environ. Mictobiol., **57**, 2986-2994.

Ravier, E., Diter, J.M. and Pialat, J. (1975) [A case of hepatic angiosarcoma in a worker exposed to vinyl chloride monomer.] Arch. Mal. prof. med. trav. Sec. Soc., **36**, 171-177 (in French). (IARC, 1979 から引用)

Richardson, C.R., Styles, J.A. and Bennett, I.P. (1983) Activity of vinyl chloride monomer in the mouse micronucleus assay. Mutat. Res., **122**, 139-142. (ECETOC, 1988; GDCh BUA,1989; IPCS, 1999

から引用)

Roche, J., Fournet, J., Hostein, J., Panh, M. and Bonnet-Eymard, J. (1978) [Hepatic angiosarcoma due to vinyl chloride. Report of 4 cases.] Gastroenterol. Clin. Biol., **2**, 669-678 (in French). (IARC, 1979 から引用)

Rodics, K., Barcza, G. and Ungvary, G. (1981) Mutagenicity of VC exposition: Studies of the dose-response relationship in the micronucleus test. Egeszsegtudomany, **25**, 313-416. (IPCS, 1999 から引用)

Sanotsky, I.V., Davtian, R.M. and Glushchenko, V.J. (1980) [Study of the reproductive function in men exposed to chemicals.] Gig. Tr. Prof. Zabol., **6**, 28-32 (in Russian). (IPCS, 1999 から引用)

Saric, M., Kulcar, Z., Zorica, M. and Gelic, I. (1976) Malignant tumors of the liver and lungs in an area with a PVC industry. Environ. Health Perspect., **17**, 189-192. (IARC, 1979; ECETOC, 1988 から引用)

Sauvant, M.P., Pepin, D., Groliere, C.A. and Bohatier, J. (1995) Effects of organic and inorganic substances on the cell proliferation of L-929 fibroblasts and Tetrahymena pyriformis GL protozoa used for toxicological bioassays. Bull. Environ. Contam. Toxicol. **55**, 171-178

Schaffner F. (1979) Effect of long-term vinyl chloride exposure in mouse liver structure. Proceedings of the Symposium on Primary Liver Tumors, Titisee, Germany, 3-5 October 1977. New York, MTP Press Limited, International Medical Publishers, pp 189-199. (IPCS, 1999 から引用)

Shah, H.C. (1998) Vinyl chloride combined inhalation two-generation reproduction and developmental toxicity study in CD rats: Reproduction study -- Final report (Study No. 96-4080). East Millstone, Huntingdon Life Sciences Inc., vol I, pp 1-1726 (Unpublished report).

Shahin, M.M. (1976) The non-mutagenicity and -- recombinogenicity of vinyl chloride in the absence of metabolic activation. Mutat. Res., **40**, 269-272. (IPCS, 1999 から引用)

Sharma, R.P. and Gehring, P.J. (1979) Immunologic effects of vinyl chloride in mice. Ann. N.Y. Acad. Sci,, **320**, 551-563. (IPCS, 1999 から引用)

Shimada, T., Swanson, A.F., Leber, P. and Williams, G.M. (1985) Activities of chlorinated ethane and ethylene compounds in the Salmonella/rat microsome mutagenesis and rat hepatocyte/DNA repair assays under vapor phase exposure conditions. Cell Biol. Toxicol., **1**, 159-179. (IPCS, 1999 から引用)

Shin, M.S., Carpenter, J.T. and Ho, K-J. (1991) Epithelioid hemangioendothelioma: CT manifestations and possible linkage to vinyl chloride exposure. J. Comput. Assist. Tomogr., **15**, 505-507. (IPCS, 1999 から引用)

Short, R.D., Minor, J.L., Winston, J.M. and Lee, C-C. (1977) A dominant lethal study in male rats after repeated exposures to vinyl chloride or vinylidene chloride. J Toxicol Environ Health, **3**, 965-968.

Simonato, L., L'Abbe, K.A., Andersen, A., Belli, S., Comba, P., Engholm, G., Ferro, G., Hagmar, L., Langard, S., Lundberg, I., Pirastu, R., Thomas, P., Winkelmann, R. and Saracci, R. (1991) A collaborative study of cancer incidence and mortality among vinyl chloride workers. Scand. J .Work Environ. Health, **17**, 159-169. (IPCS, 1999; U.S. EPA, 2002 から引用)

Sinues, B., Sanz, A. and Bernal, M.L. (1991) Sister chromatid exchanges, proliferating rate index, and

micronuclei in biomonitoring of internal exposure to vinyl chloride monomer in plastic industry workers. Toxicol. Appl. Pharmacol., **108**, 37-45. (U.S. EPA, 2002 から引用)

Smith, P.M., Williams, D.M.J. and Evans, D.M.D. (1976) Hepatic angiosarcoma in a vinyl chloride worker. Bull. N.Y. Acad. Med., **52**, 447-452. (IARC, 1979 から引用)

Smulevich, V.B., Fedotova, I.V. and Filatova, V.S. (1988) Increasing evidence of the rise of cancer in workers exposed to vinyl chloride. Br. J. Ind. Med., **45**, 93-97. (IPCS, 1999; U.S. EPA, 2000 から引用)

Sokal, J.A., Baranski, B. Majka, J. et al. (1980) Experimental studies on the chronic toxic effects of vinyl chloride in rats. J. Hyg. Epidemiol. Microiol. Immunol., **24**, 285-294.

Spencer, A.B. and Colonna, G.R. (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed., National Fire Protection Association, Quincy, MA.Spirtas, R. and Kaminski, R. (1978) Angiosarcoma of the liver in vinyl chloride/polyvinyl chloride workers. 1977 Update of the NIOSH Register. J. Occup. Med., **20**, 427-429. (IARC, 1979 から引用)

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.

SRC, Syracuse Research Corporation (2002) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, 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)

Strom, J.E. and Rozman, K.K. (1997) Evaluation of alternative methods for establishing safe levels of occupational exposure to vinyl halides. Regul. Tox. Pharmacol., **24**, 240-255. (U.S. EPA, 2002 から引用)

Styles, J.A. (1980) Studies on the detection of carcinogens using a mammalian cell transformation assay with liver homogenate activation. In: Norpoth, K.H. and Garner, R.C. ed., Short-term test systems for detecting carcinogens. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, pp 226-238. (IPCS, 1999 から引用)

Suciu, I., Prodan, L., Ilea, E., Paduraru, A. and Pascu, L. (1975) Clinical manifestations in vinyl chloride poisoning. Ann. N.Y. Acad. Sci., **246**, 53-69. (IARC, 1979; ECETOC, 1988; IPCS, 1999 から引用)

Suzuki, Y. (1980) Nonneoplastic effects of vinyl chloride in mouse lung. Environ. Res., **21**, 235-253. (IPCS, 1999 から引用)

Tatrai, E. and Ungvary, G. (1981) On the acute hepatotoxicity of inhaled vinyl chloride. Acta. Morphol. Acad. Sci. Hung., **29**, 221-226. (IPCS, 1999 から引用)

Thériault, G. and Allard, P. (1981) Cancer mortality of a group of Canadian workers exposed to vinyl chloride monomer. J. Occup. Med., **23**, 671-676.

Thiess, A.M. and Versen, P. (1974) [Occupational medical thoughts on the so-called 'vinyl chloride disease'.] Arbeitsmed Sozialmed Praventivmed, **7**, 146-148 (in German). (IPCS, 1999 から引用)

Til, H.P., Feron, V.J. and Immel, H.R. (1991) Lifetime (149-week) oral carcinogenicity study of vinyl chloride in rats. Food Chem. Toxicol., **29**, 713-718.

Til, H.P., Immel, H.P. and Feron, F.J. (1983) Lifespan oral carcinogenicity study of vinyl chloride in rats. Zeist, The Netherlands, Organization for Applied Scientific Research (TNO), pp 1-29 (TNO Report No. V-83.285/291099).

Torkelson, T.R., Oyen, F. and Rowe, V.K. (1961) The toxicity of vinyl chloride as determined by repeated exposure of laboratory animals. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., **22**, 354-361. (ECETOC, 1988; GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999 から引用)

Tu, A.S., Murray, T.A., Hatch, K.M., Sivak, A. and Milman, H.A. (1985) *In vitro* transformation of BALB/c-3T3 cells by chlorinated ethanes and ethylenes. Cancer Lett., **28**, 85-92. (IPCS, 1999 から引用)

Ungvary, G., Hudak, A., Tatrai, E., Lorincz, M. and Folly, G. (1978) Effects of vinyl chloride exposure alone and in combination with trypan blue -- applied systematically during all thirds of pregnancy on the fetuses of CFY rats. Toxicology, **11**, 45-54. (IPCS, 1999 から引用)

U.S. EPA, Environmental Prptection Agency (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS 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 (2001) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens Revised January 2001.

U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.

Veltman, G., Lange, C.E., Juhe, S., Stein, G. and Bachner, U. (1975) Clinical manifestations and course of vinyl chloride disease. Ann. N.Y. Acad. Sci., **246**, 6-17. (IARC,1979; IPCS, 1999 から引用)

Verburgt, F.G. and Vogel, E. (1977) Vinyl chloride mutagenesis in Drosophila melanogaster. Mutat. Res., **48**, 327-337. (IARC,1979; ECETOC, 1988; IPCS, 1999 から引用)

Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.

Victorin, K. and Stahlberg, M. (1988) A method for studying the mutagenicity of some gaseous compounds in Salmonella typhimurium. Environ. Mol. Mutagen., **11**, 65-77. (IPCS, 1999 から引用)

Viola, P.L. (1970) Pathology of vinyl chloride. Med. Lav., **61**, 174-180. (ECETOC, 1988; IPCS, 1999; U.S. EPA, 2000 から引用)

Viola, P.L. Bigotti A. Caputo, A. (1971) Oncogenic response of rat skin, lungs, and bones to vinyl chloride. Cancer Res., **31**, 516-522.

Vogel, E.W. and Nivard, M.J.M. (1993) Performance of 181 chemicals in a Drosophila assay

predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. Mutagenesis, **8**, 57-81. (IPCS, 1999 から引用)

Wackett, L.P., Brusseau, G.A., Householder, S.R. and Hanson, R.S. (1989) Survey of microbial oxygenase:Trichloroethylene degradation by Propane-Oxidizing bacteria. Appl. Envron. Microbial., **55**, 2960-2964.

Walker, A.E. (1976) Clinical aspects of vinyl chloride disease: Skin. Proc. R. Soc. Med., **69**, 286-289. (IPCS, 1999 から引用)

Walles, S.A. and Holmberg, B. (1984) Induction of single-strand breaks in DNA of mice after inhalation of vinyl chloride. Cancer Lett., **25**, 13-18. (GDCh BUA,1989; IPCS, 1999 から引用)

Ward, A.M., Udnoon, S., Watkins, J., Walker, A.E. and Darke, C.S. (1976) Immunological mechanisms in the pathogenesis of vinyl chloride disease. Br. Med. J., **1**, 936-938. (ECETOC, 1988; IPCS, 1999 から引用)

Watanabe, P.G. and Gehring, P.J. (1976) Dose-dependent fate of vinyl chloride and its possible relationship to oncogenicity in rats. Environ. Health Perspect., **17**, 145-152. (ECETOC,1988; GDCh BUA,1989; IPCS, 1999; U.S. EPA, 2000 から引用)

Watanabe, P.G., McGowan, G.R. and Gehring, P.J. (1976a) Fate of [14C]vinyl chloride after single oral administration in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., **36**, 339-352. (IARC, 1979; ECETOC, 1988; GDCh BUA, 1989; IPCS, 1999; U.S. EPA, 2000 から引用)

Watanabe, P.G., McGowan, R.G., Madrid, E.O. and Gehring, P.J. (1976b) Fate of [14C]vinyl chloride following inhalation exposure in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., **37**, 49-59. (IARC, 1979; ECETOC, 1988; GDCh BUA,1989; IPCS, 1999 から引用)

Watanabe, P.G., Zempel, J.A. and Gehring, P.J. (1978) Comparison of the fate of vinyl chloride following single and repeated exposure in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., **44**, 391-399. (IPCS,1999 から引用)

Waxweiler, R.J., Falk, H. and McMichael, A. et al., (1977) A cross-sectional epidemiologic survey of vinyl chloride workers. NTIS PB274193. (U.S. EPA, 2002 から引用)

Waxweiler, R.J., Stringer. W., Wagoner, J.K., Jones J., Falk, H. and Carter, C. (1976) Neoplastic risk among workers exposed to vinyl chloride. Ann. N.Y. Acad. Sci., **271**, 40-48. (IARC, 1979; ECETOC, 1988; IPCS, 1999; U.S. EPA, 2002 から引用)

Weber, H., Reinl, W. and Geiser, E. (1981) German investigations on morbidity and mortality workers exposed to vinyl chloride. Environ. Health Perspect., **41**, 95-99. (U.S. EPA, 2002 から引用)

Weisman, W. H. (1992) Toxicity, mutagenicity, and mutational spectra of vinyl chloride, 2-chloroethylene oxide, and chloroacetaldehyde in a human lymphoblastoid line expressing cytochrome P 450IIE1. Chapel Hill, North Carolina, University of North Carolina, pp 1-85 (AFIT/CI/CIA-92-030). (IPCS, 1999 から引用)

Wisniewska-Knypl, J.M., Klimczak, J. and Kolakowski, J. (1980) Monooxygenase activity and ultrastructural changes of liver in the course of chronic exposure of rats to vinyl chloride. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **46**, 241-249. (IPCS, 1999 から引用)

Withey, J.R. (1976) Pharmacodynamics and uptake of vinyl chloride monomer administered by various

routes to rats. J. Toxicol. Environ. Health, **1**, 381-394. (IARC, 1979; IPCS, 1999 から引用)

Wong, O., Whorton, M.D., Foliart. D.E. and Ragland, D. (1991) An industry-wide epidemiologic study of vinyl chloride workers, 1942-1982. Am. J. Ind. Med., **20**, 317-334. (IPCS, 1999; U.S. EPA, 2000 から引用)

Wu, W., Steeland, K. and Brown, D. et al., (1989) Cohort and case-control analyses of workers exposed to vinyl chloride: an update. J. Occup. Med., **31**, 618-523. (U.S. EPA, 2002 から引用)

Zuccato, E., Marcucci, F. Fanelli, R. and Mussini, E. (1979) Head-space gas-chromatographic analysis of vinyl chloride monomer in rat blood and tissues. Xenobiotica, **9**, 27-31. (IPCS, 1999 から引用)

塩ビ工業・環境協会（2004）塩ビ工業・環境協会ホームページ「塩ビとは」（http://www.vec.gr.jp から引用）

化学物質評価研究機構編 (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.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)

経済産業省 (2001) 平成 12 年度化学工業統計年報.

経済産業省 (2002) 平成 13 年度化学工業統計年報.

経済産業省 (2003a) 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 から引用).

経済産業省（2003b）「有害大気汚染物質に関する自主管理計画の実施状況について」有害大気汚染物質対策 WG（平成 15 年 10 月 7 日）資料

財務省 (2003) 貿易統計 (http://www.customs.go.jp/toukei/info/から引用).

製品評価技術基盤機構 (2003) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 14 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構　委託事業).

通商産業省 (1997) 通商産業省広報 (1997 年 12 月 26 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)

通商産業省 (1998) 平成 9 年度化学工業統計年報.

通商産業省 (1999) 平成 10 年度化学工業統計年報.

通商産業省 (2000) 平成 11 年度化学工業統計年報.

日本たばこ産業株式会社（2004）、 国内たばこ事業関連データ (http://www.jti.co.jp/JTI/tobacco/data/data1.html から引用)

日本化学工業協会 (2002a) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について－2002 年度化学物質排出量調査結果－ (2001 年度実績).

平田健正（1996）土壌・地下水汚染と対策（丸善）

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	三浦　千明
6.　生態影響評価	野坂　俊樹
7.　ヒト健康影響評価	谷口　芳信 梶原　美次 江田　雅雄 奥田　尚子

有害性評価書外部レビュア一覧

環境中の生物への影響

青山　勲　　岡山大学資源生物科学研究所

ヒト健康への影響

津田　洋幸　国立がんセンター研究所化学療法部

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・審査部会
第 17 回安全評価管理小委員会審議了承

2004 年 9 月　Ver.1.1　初期リスク評価書作成指針等の変更による修正、
新たな情報の追加