IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.51　1,1-Dichloroethene(Vinylidene chloride)(2003)

1,1-ジクロロエテン(塩化ビニリデン)

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2009

目　次

序　言
1. 要　約 ---------- 4
2. 物質の特定および物理的・化学的性質 ---------- 7
3. 分析方法 ---------- 7
4. ヒトおよび環境の暴露源 ---------- 8
5. 環境中の移動・分布・変換 ---------- 9
5.1　移動および分布
5.1.1　大　気
5.1.2　水
5.1.3　土壌および底質
5.2　生物変換
5.3　生物蓄積
6. 環境中の濃度とヒトの暴露源 ---------- 11
6.1　環境中の濃度
6.1.1 大　気
6.1.2　水
6.1.3　下水汚泥
6.1.4　土　壌
6.2　ヒトの暴露量
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 ---------- 14
8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 ---------- 17
8.1　単回暴露
8.2　皮膚感作
8.3　短期暴露
8.3.1　経　口
8.3.2　吸　入
8.4　中期暴露
8.4.1　経　口
8.4.2　吸　入
8.5　長期暴露と発がん性
8.5.1　経　口
8.5.2　吸　入
8.5.3　経　皮
8.6　遺伝毒性および関連エンドポイント

8.7　生殖毒性
8.7.1　生殖能への影響
8.7.2　発生毒性
8.7.2.1　経口
8.7.2.2　吸入
8.8　心臓感作
8.9　作用機序
9. ヒトへの影響 ---------- 32
10. 実験室および自然界の生物への影響 ---------- 32
10.1 水生環境
10.2　陸生環境
11.　影響評価 ---------- 34
11.1　健康への影響評価
11.1.1　危険有害性の特定と用量反応の評価
11.1.2 耐容摂取量および耐容濃度の設定基準
11.1.3 リスクの総合判定例
11.2　環境への影響評価
11.2.1 環境への影響評価における不確実性
12. 国際機関によるこれまでの評価 ---------- 39

参考文献 ----— 40

APPENDIX 1　SOURCE DOCUMENTS --- ---------- 59
APPENDIX 2　CICAD PEER REVIEW ---------- 60
APPENDIX 3　CICAD FINAL REVIEW BOARD ---------- 62
APPENDIX 4　BENCHMARK DOSE ANALYSIS ---------- 64
APPENDIX 5　LIST OF ACRONYMS AND ABBREVIATIONS ---------- 69

国際化学物質安全性カード　1,1-ジクロロエテン(ICSC-0083) ---------- 70

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)

No.51　1,1-ジクロロエテン(塩化ビニリデン)
(1,1-Dichloroethene[vinylidene chloride])

序　言　　http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html を参照

1. 要　約

1,1-ジクロロエテン(塩化ビニリデン[vinylidene chloride])に関する本 CICAD は、米国環境保護庁(EPA)によって作成された。米国 EPA は、国家評価文書(US EPA, 2002d)で 2001 年 4 月の時点までに確認されたデータを検討した。この国家評価文書のピアレビューおよび入手に関する情報を Appendix 1 に示す。本 CICAD のために 2002 年 8 月まで文献検索を行った。本 CICAD のピアレビューについての情報は Appendix 2 に記した。本 CICAD は 2002 年 9 月 16 日～19 日に英国のモンクスウッドで開催された最終検討委員会で国際評価として承認された。最終検討委員会の会議参加者を Appendix 3 に示す。IPCS が作成した 1,1-ジクロロエテンに関する国際化学物質安全性カード(ICSC 0083) (IPCS, 2000)も本 CICAD に転載する。

1,1-ジクロロエテン(CAS 番号: 75-35-4)(1,1-DCE) は自然界には存在しない。本物質は、過剰塩基の存在下での 1,1,2-トリクロロエタンの脱塩化水素化、またはメチルクロロホルム(1,1,1-トリクロロエタン)の熱分解によって工業的に生産される。1,1-DCE はヒドロクロロフルオロカーボン(HCFC-141b および HCFC-142b)の製造、クロロアセチルクロリドの製造、およびホモポリマー(単独重合体)、コポリマー(共重合体)、ターポリマー(三元重合体、ラテックスおよび樹脂)の製造工程中で内部消費される反応中間体として使用される。ポリマーは食品包装、繊維、屋外用家具を含む種々の消費者製品で使用される。

11,1-DCE は、その製造および使用時における放出、ポリビニリデン(PVDC)製品の分解、および 1,1,1-トリクロロエタン、テトラクロロエテン、1,1,2-トリクロロエテン、1,1-ジクロロエタンの生物的または非生物的分解によって環境中にみられる。ヒトへの環境暴露の主要発生源は、大気および汚染飲料水である。

地下水中では、1,1-DCE の生物変換によって還元的脱塩素化反応を介して塩化ビニルを生成することがある。

1,1-DCE は、大気中においては、その高い蒸気圧と水への低い溶解度によって、他の環境コンパートメント中と比較して高濃度になる。1,1-DCE の分解には、大気中のヒドロキシラジカルが主要な役割を果している。大気中の半減期は 16 時間と推定されている。水圏、土壌、および底質からの主要な輸送過程は気化である。オクタノール／水分配係数と水への溶解度に基づいて生物蓄積は低いと予想される。

1,1-DCE は、吸入および経口暴露後速やかに吸収される。その低い相対分子量と疎水性のために、皮膚吸収の可能性もあるが、それに関して公表されたデータはない。1,1-DCE は速やかに全ての組織に分布するが、遊離型の 1,1-DCE、代謝物、および共有結合した誘導体の大部分が肝臓と腎臓に認められる。1,1-DCE はシトクロム P450 依存性モノオキシゲナーゼ 2E1(CYP2E1)によって、1,1-ジクロロエテンオキシド(DCE-エポキシド)、2-クロロアセチルクロリド、および 2,2-ジクロロアセトアルデヒドに速やかに酸化される。主要な代謝物の DCE-エポキシドおよび 2-クロロアセチルクロリドは、グルタチオン(GSH)、水、あるいは組織構成高分子と反応することがある。ヒトの肝･肺からの *in vitro* ミクロソーム標本は同じ初期産物を生成するが、1,1-DCE の代謝がヒトでも同じであるかどうかは分かっていない。

唯一既存する疫学的調査は、1,1-DCE の発がんまたは非発がん影響を評価するには不十分である。

経口または吸入による高用量暴露の場合、実験動物における標的器官は肝臓、腎臓、および肺のクララ細胞である。低用量で長期暴露の場合、ラットの経口または吸入による主要標的器官は肝臓で、マウスの吸入による主要標的器官は腎臓である。

経口暴露による発がんの生物検定がラット、マウス、およびマス(鱒)で行われた。これらの生物検定にはプロトコルに限界があるが、いずれの検定でも 1,1-DCE が経口暴露による発がん物質であるとする有意な証拠は得られなかった。吸入暴露による発がんの生物検定がラット、マウス、およびハムスターで行われた。これらの検定のほとんどにプロトコルの限界がある。ある生物検定では、ある単一の暴露濃度での雄マウスの腎腺がんの発生率の上昇が明らかになった。腎腺がんの誘発は、雄マウスの腎臓における CYP2E1 の発現に関係した性および種特異的反応であるという証拠がある。げっ歯動物 1 種の、雌雄一方の性で、ある暴露濃度によって腫瘍発生率の上昇を示した生物検定 1 件のみの結果では、暴露反応の評価をするには十分ではない。

外因性の代謝活性系の存在下で、1,1-DCE は微生物に遺伝子突然変異を起こす。*in vitro*

または *in vivo* での哺乳類細胞による試験の大部分が遺伝毒性の証拠を示していない。

生殖毒性や催奇形性が 1,1-DCE による重要影響であるという証拠はない。生殖毒性や発生毒性は、母動物の肝臓で軽微な毒性をもたらした経口暴露量では認められなかった。経口暴露後の心臓発生の変異を示すいくつかの証拠はあるが、これらの影響が 1,1-DCE への暴露によって直接引き起こされたものかどうかは明確でない。母体毒性が認められない状況下で、吸入暴露による胎仔毒性(骨化遅延)が生じた証拠がある。

ある試験によって 1,1-DCE には皮膚感作を引き起こす証拠はないことが明らかにされた。

1,1-DCE の毒性は、シトクロム P450 が触媒となって細胞質の高分子と共有結合する 1,1-DCE の反応中間体への代謝と関係している。結合の程度はグルタチオン(GSH)の枯渇と逆相関を示すため、組織の損傷度は GSH の減少と平行する。したがって、GSH がほとんど減少しない低用量での 1,1-DCE に対する反応は、GSH の大幅な減少をもたらす高用量での反応とはかなり異なっている。

経口暴露による重要影響は、雌 Sprague-Dawley ラットにおける肝小葉中層の軽微な脂肪変性である。4.6 mg/kg 体重/日の $BMDL_{10}$(10%反応率に対するベンチマーク用量の 95%信頼下限値)と不確実係数積 100 に基づき、耐容摂取量は 0.05 mg/kg 体重/日である。

吸入暴露による重要影響は、雌 Sprague-Dawley ラットにおける肝小葉中層の軽微な脂肪変性である。6.9 mg/m^3 の $BMCL_{10}$(10%反応率に対するベンチマーク濃度の 95%信頼下限値)と不確実係数積 30 に基づき、耐容濃度は 0.2 mg/m^3 である。

ヒトの 1,1-DCE への暴露には、地域に特有の汚染であるため大いにばらつきがある。しかしながら、飲料水による平均暴露は、1 日に 2 リットルを消費する体重が 70 kg の人では $6〜9 \times 10^{-5}$ mg/kg 体重/日を超えないことをデータが示している。食品と土壌からの経口暴露は無視できると考えられる。大気中で 1,1-DCE の平均濃度範囲の上限は 0.004 mg/m^3 を超えないことをデータが示している。したがって、ヒトの暴露量は、0.05 mg/kg 体重/日の耐容摂取量および 0.2 mg/m^3 の耐容濃度よりもはるかに低いと予測されている。

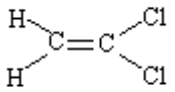
水生および陸生環境における 1,1-DCE の影響については、限られたデータしかない。閉鎖系で行われた試験で、混合メタン生成細菌の増殖阻害の EC_{20} は 0.05 mg/L、緑藻 *Chlamydomonas reinhardtii* の増殖阻害の 72 時間 EC_{50} は 9.12 mg/L、ブルーギル(*Lepomis macrochirus*)の 96 時間 LC_{50} は 74 mg/L であった。地表水の 1,1-DCE による汚染に関する限られたデータは、濃度が 1 リットル当たりマイクログラム範囲にあることを示唆してお

り、このことから、水生環境において、1,1-DCE による急性毒性のリスクは極めて小さいことがわかる。いずれの生物に対しても 1,1-DCE の亜致死的影響を評価する長期毒性データは存在しない。しかし、水生および陸生環境から 1,1-DCE は急速に気化するため、重大なリスクは予測されていない。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

1,1-ジクロロエテン(1,1-dichloroethene) (CAS No. 75-35-4; $C_2H_2Cl_2$)は、1,1-DCE、 1,1-ジクロロエチレン(1,1-dichloroethylene)、塩化ビニリデン(vinylidene chloride)、二塩化ビニリデン(vinylidene dichloride)ともよばれる。相対分子量 96.94、水への溶解度 2.5 g/L、オクタノール／水分配係数(log *K*ow)1.32、蒸気圧 67 kPa(20℃)、ヘンリー定数 23.2 kPa・m^3/mol(20℃)である。

1,1-ジクロロエテン化学構造：



1,1-ジクロロエテン(1,1-DCE)の化学的・物理的性質は本文書に転載した国際化学物質安全性カード(ICSC 0083)にまとめられている。

1,1-ジクロロエテンの大気中変換係数[1](20℃、101.3 kPa)：
1 ppm = 4.0 mg/m^3
1 mg/m^3 = 0.25 ppm

3. 分析方法

1,1-DCE は、揮発性であるため、ガスクロマトグラフィ(GC)による分析が最適で、炎イオン化(FID)、電子捕獲、電解質伝導(ECD)、質量分析(MS)などさまざまな検出器を用いる。

[1] 国際(SI)単位で測定値を表示する WHO の方針に従い、CICAD シリーズでは大気中の気体化合物の濃度をすべて SI 単位で表示する。原著や原資料が SI 単位で表示した濃度は、そのまま引用する。原著や原資料が容積単位で表示した濃度は、上記の変換係数(20℃、101.3 kPa)を用いて変換を行う。有効数字は 2 桁までとする。

分析の正確さを妨げるのは、おもに分析する媒体の他の構成成分による干渉である。

環境(大気、水圏、土壌、底質)試料中の 1,1-DCE 定量の方法は複数ある。大気中の 1,1-DCE の定量は、検出限界 1 μg/m^3 程度の場合は通常冷却あるいは吸収カラムに捕集し GC／FID を用いる(Foerst, 1979; Sidhu, 1980)。大気試料の場合、同様の検出方法で SUMMA キャニスターを用いる方法もある(US EPA, 1988; Brymer et al., 1996)。職場においては、空気試料 5L を 2～20 mg/m^3 の動作範囲でモニターする方法もある(NIOSH, 1994)。この方法では GC／FID を用いる。水中の定量にはヘッドスペース分析と GC／FID あるいは GC／ECD を用いる。検出限界は 0.1～0.5 μg/L 程度である(Piet et al., 1978; Otson & Williams, 1982)。検出限界が同程度の他の方法には、パージトラップと GC／イオントラップ検出器(Eichelberger et al., 1990; US EPA, 1995)、およびパージトラップと GC／MS(US EPA, 1998)を用いる方法がある。試料捕集の新しいテクニックには、固相マイクロ抽出法(Arthur et al., 1992; Shirey, 1995)、および膜技術を使った試料導入法(Bauer & Solyom, 1994; Wong et al., 1995)がある。土壌および底質中の 1,1-DCE の定量は、検出限界 5～10 μg/kg 程度では、有機溶媒による抽出あるいは不活性ガスによるパージ、補集、GC／MS を用いる(DeLeon et al., 1980; Speis, 1980; Amaral et al., 1994; US EPA, 1998)。

生物試料(呼気、食品、体組織)中の 1,1-DCE を定量する方法もある。ヒトの呼気中の 1,1-DCE の定量には、肺活量計を用いた試料捕集、低温トラップあるいは Tenax トラップ、GC／MS を用いる。検出限界は 0.16 μg/m^3 である(Wallace et al., 1982, 1984)。食品(Gilbert et al., 1980)および体組織(Lin et al., 1982)中の定量には、検出限界 5～10 μg/kg 程度で、ヘッドスペース法(Gilbert et al., 1980)、パージトラップと GC／ECD(Lin et al., 1982)、あるいは GC／MS (Easley et al., 1981; Hiatt, 1983)がある。

4. ヒトおよび環境の暴露源

1,1-DCE は天然には存在しない。1,1,2-トリクロロエタン(1,1,2-trichloroethane)の過剰塩基の存在下での脱塩化水素反応、あるいはメチルクロロホルム(methyl chloroform)すなわち 1,1,1-トリクロロエタン(1,1,1-trichloroetthane)の熱分解によって工業的に生産される。1,1,-DCE は、ヒドロクロロフルオロカーボン(hydroxychlorofluorocarbon,[HCFC-141b および HCFC-142ｂ])、クロロアセチルクロリド(chloroacetyl chloride)、PVDC ポリマーとしても知られているホモポリマー(単独重合体)、コポリマー(共重合体)、ターポリマー(三元重合体、ラテックスおよび樹脂)の 製造工程中で内部消費される反応中間体として使用される(W. Stott, personal communication, 2002)。これらのポリマーはエマルジョンポリマー、コーティングのための溶媒可溶性パウダー、および押出し・共押出しの樹脂として生産さ

れる。1,1-DCE を 79～90%含有する PVDC コポリマーは、防湿コーティングやフィルムに使用され、食品包装用製品になる。10～70%含有する PVDC コポリマーは、最終製品の難燃性や耐着火性を高めるために使用される。食品包装用製品に使用される PVDC 中の 1,1-DCE 残留量は、使用する方法の検出限界の 5～<1 mg/kg であることが通例である。PVDC を含有するその他の消費者製品には、絨毯裏張り用の PVDC ラテックス(1,1-DCE 残留量、<2 mg/kg)、箔/スクリム/クラフト(FSK)用の PVDC ラテックス(<3 mg/kg)、写真用フィルムコーティングの PVDC ラテックス(<100 mg/kg)、衣料品や屋外の日よけテントなどの難燃性繊維用の PVDC(<100 mg/kg)、織物用の PVDC –フッ素化コポリマー(<100 mg/kg)などがある。さらなる処理によって最終消費者製品の残留量は減少する。

1,1-DCE は、その製造および使用中の放出、PVDC 製品の分解、および 1,1,1-トリクロロエタン、テトラクロロエテン、1,1,2-トリクロロエテン、1,1-ジクロロエタンの生物的および非生物的分解によって環境中で検出されることがある。1,1-DCE は有害物廃棄処理場でしばしば検出される。

1980 年代初頭の世界年間生産量は 306000 トンと推定されている(IPCS, 1990)。IPCS(1990)は、その 1%、すなわち 3000 トンが大気中に放出されたと推定している。米国 EPA(2002c)は、米国では 1999 年に 74 トンが大気中に、0.06 トンが地表水に放出されたと報告している。米国の 1988～1999 年の大気中への放出は年間平均 99 トン、地表水への放出は 0.39 トンであった(US EPA, 2002c)。

5. 環境中の移動・分布・変換

5.1 移動および分布

5.1.1 大 気

1,1-DCE は、蒸気圧が高く水への溶解度が低いために、大気中の濃度が他の環境コンパートメントよりも相対的に高い。大気中のヒドロキシラジカルが分解に主要な役割を果たす。酸化反応の速度定数は 0.8×10^{-11}～2.6×10^{-11} cm^3/分子/秒で、大気中の 1,1-DCE の推定半減期は 16 時間である(Grosjean, 1991)。おもな反応生成物はホルムアルデヒド(formaldehyde)、ホスゲン(phosgene)、ヒドロキシアセチルクロリド(hydroxyacetyl chloride)である。1,1-DCE の塩素原子、ペルオキシラジカル、オゾン、硝酸との反応による大気中からの除去は量的にわずかであり、雨滴による除去や大気中粒子への吸着による除去もわずかである(IPCS, 1990; Grosjean, 1991)。

5.1.2 水

1,1-DCE の物理的・化学的性質を考えると、水からの主要な移動形態として気化が示唆される。深さ 6.5 cm の 1,1-DCE 攪拌水溶液(1 g/L)の蒸発半減期は 27.2 分(20℃)であった(Dilling, 1977)。計算半減期は、池の静止した水中で 6 日、河川水で 1 日であった(IPCS, 1990)。水に溶解した 1,1-DCE の除去に関して、光分解や加水分解は重要な経路ではないと考えられる。

5.1.3 土壌および底質

土壌および底質からの 1,11-DCE 除去は、主として気化によると考えられる。オクタノール／水分配係数および水への溶解度は、土壌から水への浸出が生じることも示している。

5.2 生物変換

MITI(1992)は、活性汚泥を用いた密閉瓶試験で、顕著な生分解はなかったと報告している。この試験は、経済協力開発機構 OECD のガイドライン 302C に沿って行われた。しかし、Tabak ら(1981)は、沈殿処理した家庭排水を微生物イノキュラムとして、静置フラスコでインキュベート(25℃の暗所で 7 日間)した 1,1-DCE(5 mg/L)の微生物による分解を 78%と測定している。さらに定温放置(順化後)にしたところ 100%消失した。10 mg/L では、最初の 7 日間で 45%消失した。5 および 10 mg/L の 7 日間 25℃での気化による消失はそれぞれ 24%および 15%であった。

1,1-DCE の生物変換が嫌気性ミクロコズム試験で調べられた(Barrio-Lage et al., 1986; Vogel & McCarty, 1987)。生物変換では、まず還元的脱ハロゲン化によって塩化ビニルが生成され、次に無機化されて二酸化炭素になる。Barrio-Lage ら(1986)は、フロリダ州 Everglades の異なる 2 ヵ所の底質および水を入手した。これに 1,1-DCE(5 mg/L)をスパイクし、25℃の嫌気性の暗所で、6 ヵ月までインキュベートした。この実験では、1,1-DCE は消費され、塩化ビニルが生成された。二つの微小生態系での 1,1-DCE の枯渇の一次反応速度定数は、一方が 1.67×10^{-4}/時、他方が 3.57×10^{-4}/時であり、脱ハロゲン化の速度が非常に緩やかであることを示した。消費された 1,1-DCE のすべてが塩化ビニルになったわけではなく、還元的脱ハロゲン化以外の生物変換が作用機序として働くことが示唆される。Glod ら(1997)は、生物変換の他の経路としてコバラミン(cobalamin)の関与の証拠を提示している。コバラミンは、種々の嫌気性細菌によるハロゲン化エテンの酵素的還元にかかわっている。Glod ら(1997)は、1,1-DCE の還元メカニズムを、バルク電子供与体としてクエン酸

チタニウム(Ⅲ)を含有する均一溶液で調べた。コブ(Ⅰ)アラミン(Cob[Ⅰ]alamin)は、1,1-DCE を pH 依存性反応でエテンおよびエタンに還元した。pH7 では、主要な中間体としてアセチレンが検出され、塩化ビニルの生成は少量でしかなかった。このメカニズムには、コブ(Ⅰ)アラミンが関与した可能性がある。β-ジクロロエチルコバラミンの脱プロトン型は、塩素を失い、カルベン(carbene)中間体を生成、さらにα-水素の移動によってβ-クロロビニルコバラミンに変換する。β-クロロビニルコバラミンは、コバルト(Ⅲ)-π錯体を経てβ-脱離によってアセチレンになる。pH9 では、総体的な反応は pH7 よりかなり緩慢であり、塩化ビニルおよびエテンが同時に同量生成される。pH9 における塩化ビニルの生成には、異なる 2 経路が関与していると考えられる。第 1 経路はβ-ジクロロエチルコバラミンからの塩素のβ-脱離であり、中間体としてコバルト(Ⅲ)-π錯体がかかわっている。第 2 の経路には解離的電子移動が関与し、中間体としてクロロビニルラジカルが生じる。

Dolan と McCarty(1995)は、米国のスーパーファンド用地から単離した混合メタン生成菌培養液を用いて 1,1-DCE の好気的生物変換を調べた。初期酸化は、幅広い基質特異性を有するメタンモノオキシゲナーゼによる触媒作用と考えられる。1,1-DCE の分解は数時間後に停止したが、これはエポキシドあるいはアシルクロリドといった代謝物の毒性による可能性がもっとも高い。

5.3 生物蓄積

1,1-DCE の生物蓄積は、そのオクタノール／水分配係数および水への溶解度に基づくと低いと考えられる。魚類に対する生物濃縮係数 4 および生物蓄積係数 6.9 が報告されている(Atri, 1985)。一般的なコイ(鯉)*Cyprinus carpio* に対する生物蓄積係数は 13 未満と報告されている（MITI, 1992)。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露源

6.1 環境中の濃度

6.1.1 大　気

Sigh ら(1981)および Brodzinski と Singh(1983)は、米国内 30 ヵ所の大気中 1,1-DCE のデータを報告しており、Guicherit と Schulting(1985)はオランダの 3 ヵ所で 1,1-DCE の測定をしている。これら 3 つのすべてのデータセットに矛盾がなく、標準的な平均値は 20～120 μg/m^3、最高値は 40～560 μg/m^3 である。これらの調査では、1,1-DCE の発生源近傍の

工業地域の測定値はきわめて高く、平均値 120 × 10^3 μg/m^3、最高値 270 × 10^3 μg/m^3 であった。米国 EPA(1985)は、平均値として非工業地帯 0.02 μg/m^3、工業地帯 8.7 μg/m^3 と報告している。米国 EPA(2002a)は、1,1-DCE について 1982～2001 年の米国全域での大気品質データをまとめた。2001 年のデータは、87 ヵ所から捕集したサンプルの算術平均値を提示している。これらの地点の算術平均値は 0.004～4 μg/m^3 である[2]。

6.1.2 水

米国の有害廃棄物処理場で 1,1-DCE が検出された 439 ヵ所中 186 ヵ所では、水中の 1,1-DCE 濃度の定量情報が報告されている(US EPA, 2002b)。検出された水中濃度の最高値の平均は 2 mg/L であった。

Hallbourg ら(1992)は、米国フロリダ州の自治体埋立地 3 ヵ所の地下水および地表水中に 1,1-DCE が存在するかどうか検出限界が 1 μg/L の方法で調査した。2 ヵ所の埋立地近傍では、地表水や井戸水では全く検出されなかった。3 番目の埋立地では、2 つの井戸では不検出であったが、もう 1 つの井戸では 24.4 μg/L であった。

Yamamoto ら(1997)は大阪の 30 ヵ所の地表水の 1,1-DCE 濃度を検出限界 0.4 μg/L の方法で測定した。136 サンプル中わずか 3 サンプルで 1,1-DCE が検出された。最高値は 1 μg/L であった。

Stangroom ら(1998)は、英国の National Centre for Toxic and Persistent Substances が 1995 年に集めた 1,1-DCE のデータから、イングランドおよびウェールズの工場廃水の 4%から 1,1-DCE が検出され、平均濃度は 0.67 μg/L であったと報告している。

6.1.3 下水汚泥

Wilson ら(1994)は、イングランド北西部の 12 ヵ所(農村、都市、工業地帯)の消化汚泥中の 1,1-DCE について報告している。平均濃度は 7.97 mg/kg 乾重量(1.92～16.6 mg/kg 乾重量)であった。

6.1.4 土 壌

1,1-DCE が検出されている米国の 439 ヵ所の有害廃棄物施設中、45 ヵ所から土壌中の

---

[2] 平均濃度範囲の上限値は§11 のリスクの総合判定例で用いられている。

1,1-DCE 濃度についての量的情報が報告されている(US EPA, 2002b)。土壌中の最高検出濃度の平均値は 90 mg/kg であった。

6.2 ヒトの暴露量

一般住民では、1,1-DCE への暴露は、汚染された空気の呼吸、汚染水の飲用、汚染水への皮膚接触、汚染食品の摂取などによって起こる。

Wallace ら(1986)は、米国 EPA の 5 年にわたる研究で、都市居住者の空気からの 1,1-DCE 個人暴露を報告している。参加者 400 人中、個人別空気サンプルから 24 時間平均で 1 μg/m^3 を超える濃度の 1,1-DCE は散発的に検出されたに過ぎなかった。最近のデータは入手できなかった。

Storm(1994)は、米国カリフォルニア州で 1984～1992 年に検出限界 0.1 μg/L の方法を用いて飲料水の取水源をモニターした結果をまとめた。調査した 11686 ヵ所の飲料水源のうち、120 ヵ所が平均濃度 2.45 μg/L の 1,1-DCE を含んでいた(飲料水源 120 ヵ所の 1437 の個別サンプルに基づく)[3]。

Biziuk ら(1996)は、ポーランドのグダニスク地域で検出限界 0.01 μg/L の方法を用いて飲料水中の 1,1-DCE を調査した。分析した 22 のサンプルでは 1,1-DCE は不検出であった。

Chung ら(1997)は、韓国の 6 都市(Seoul、Pusan、Taegu、Taejon、Kwangju、Inchon)の上水道について、1993～1995 年の未処理水、処理水、水道水中の 1,1-DCE を検出限界 0.012 μg/L の方法で調査し報告している。水処理場の未処理水、処理水、各家庭の水道水の平均濃度は、それぞれ 0.012、0.022、0.019 μg/L であった。

食品からの暴露量を推定する信頼できるデータは見当たらなかった。しかし、無視してよいレベルと考えられる。

職場については Ott(1976)が、ある繊維製造施設での 1,1-DCE が 20～280 mg/m^3 であったと報告している。このデータは 1960 年および 1965 年のものである。米国 EPA(1985)は、複数のモノマーおよびポリマー工場の 1,1-DCE 濃度を 90～100 μg/m^3 および 25～50 μg/m^3 と報告している。最近のデータはみつからなかった。

---

[3] この調査の結果は§11 のリスクの総合判定例で用いられている。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

吸入あるいは経口暴露後、1,1-DCE は速やかに吸収される。その比較的低い分子量および疎水性の性質から、経皮吸収の可能性もあるが、関連する公表データはない。コーン油に混ぜてラットに強制経口投与したところ、350 mg/kg 体重以上では消化管から完全に吸収された(Jones & Hathway, 1978a,b; Putcha et al., 1986)。1,1-DCE は容易に肺胞膜を超えて移動する。吸気中の濃度 600 mg/m^3 体重以下では、ラットの血中で約 45 分後にほぼ定常状態に達した(Dallas et al., 1983)。ラットの持続的な取込みは脂肪組織への沈着をある程度反映しているが、主として 1,1-DCE の代謝によるものである。

未変化の 1,1-DCE のおもな排出経路は肺である(Jones & Hathway, 1978a)。しかし、大部分は急速に代謝されて非揮発性の物質になり、共有結合した誘導体になる(McKenna et al., 1978a,b)。動物およびヒトの組織では、CYP2E1 が初期酸化を触媒する(Dowsley et al., 1996)。共有結合および腎臓・肺・肝臓の細胞傷害は、これらの組織中のある種の細胞集団中の CYP2E1 の高濃度と相関している(Forkert, 2001)。マウスは、ラットに比較して 1,1-DCE の代謝率が高い。たとえばコーン油に入れた 50 mg/kg 体重を強制経口投与すると、マウスは未変化の 1,1-DCE を用量の 6%、ラットでは 28%を、肺経由で排出する(Jones & Hathway, 1978b)。40 mg/m^3 を単回 6 時間吸入させると、マウスは未変化 1,1-DCE を吸収量の 0.65%、ラットは 1.63%を肺経由で排出する(Jones & Hathway, 1978b)。マウスへの 125 mg/kg 体重の[^{14}C]1,1-DCE の腹腔内投与では、きわめて高濃度の共有結合(タンパク含有量に基づく)が腎臓、肺、肝臓でみられた(Okine et al., 1985; Okine & Gram, 1986a,b)。

代謝経路を Figure 1 にまとめた。これらの経路は、実験動物による試験で確立している。ヒト肝臓および肺のミクロソーム標本は、*in vitro* で同じ初期産物を生成するが、1,1-DCE の代謝がヒトにおいても同一であるかどうかはわかっていない(Dowsley et al., 1999)。

ラットの肝ミクロソームのインキュベーションで一次代謝産物は DCE エポキシド、2,2-ジクロロアセトアルデヒド(2,2-dichloroacetaldehyde)、および 2-クロロアセチルクロリド(2-chloroacetyl chloride)である(Costa & Ivanetich, 1982, 1984; Liebler et al., 1985, 1988)。これらの代謝物はマウスミクロソームのインキュベーションでも確認されている(Dowsley et al., 1995)。これらすべての求電子性代謝物は、酸化、グルタチオン(GHS)抱合、加水分解などの二次反応を起こす。主要生成物は GHS 抱合体で、DCE エポキシドから由来したと考えられる 2-(*S*-グルタチオニル)アセチルグルタチオン（2-[*S*-glutathionyl]acetyl glutathione)[B]、および 2-*S*-グルタチオニルアセタート(2-*S*-glutathionyl acetate)[C]である(Figure 1)。GSH の 2,2-ジクロロアセトアルデヒドとの反応で生成される GSH 抱合体の *S*-(2,2-ジクロロ-1-ヒドロキシ)エチルグルタチオン(*S*-[2,2-dichloro-1-hydroxy]ethyl

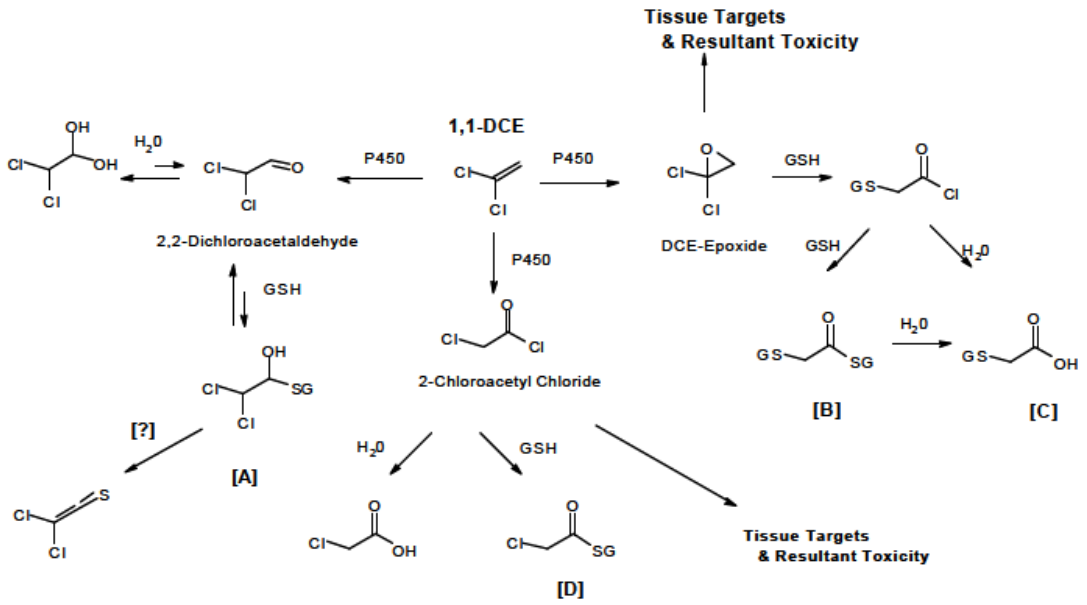


Fig. 1: Pathways for 1,1-dichloroethene metabolism and toxicity (see text for details).

glutathione) [A]は、GHS 含有の肝ミクロソームのインキュベーションでは観察されなかった(Dowsley et al., 1995)。アセタールは、2-クロロアセチルクロリドの加水分解産物であるクロロ酢酸および GSH 抱合産物である *S*-(2-クロロアセチルグルタチオン)(*S*-[2-chloroacetyl]-glutathione)[D]とともに、DCE エポキシド由来の抱合体[B]および[C]よりはるかに低い濃度で検出された。ヒト肝および肺ミクロソームのインキュベーション(Dowsley et al., 1999)では、検出される主要な代謝産物は DCE エポキシド由来の GSH 抱合体[B]および[C]である。少量の 2-2-ジクロロアセトアルデヒド(2,2-dichloroacetaldehyde)も検出された。ヒト肝ミクロソーム 5 試料中 3 試料では、1,1-DCE は、生成されるミクロソームタンパクの mg 当たり生成される GSH 抱合体に基づくと、マウス肝ミクロソームの場合より 2.5～3 倍のエポキシド由来の GSH 抱合体に代謝された。これらの GHS 抱合体はヒト肺ミクロソーム 8 試料の場合においても、主要生成物であった。2,2-ジクロロアセトアルデヒドは少量しか生成されなかった。ヒト肺ミクロソームで生成される GHS 抱合体の平均濃度は、マウスの肺ミクロソームで生成される量のほぼ 50%であった。

肝で 2,2-ジクロロアセトアルデヒドがかかわる代謝経路の重要性は明らかではない。しかし、現在わかっている証拠は、この経路には毒性学的重要性はあまりないことを示唆している。2,2-ジクロロアセトアルデヒドおよび GSH 抱合体に加えて、生成の可能性がある他の代謝物は、アセタール(アルデヒドの水和生成物)、ジクロロ酢酸、およびジクロロエタノ

ールである。ラット肝ミクロソームを用いた初期の試験では、痕跡レベルの 2,2-ジクロロアセトアルデヒドを検出したが、ジクロロ酢酸は不検出であった(Costa & Ivanetich, 1982)。その後のラットの単離肝細胞を用いた試験では、ジクロロ酢酸および痕跡レベルの 2,2-ジクロロアセトアルデヒド、2,2-ジクロロエタノール、およびクロロ酢酸が報告されている(Costa & Ivanetich, 1984)。無傷ラットを用いた Forkert (1999a)および Forkert と Boyd (2001)は、肝細胞質からアセタールを検出していない。しかし、アセタールは、ある試験では胆汁中で検出されている(Forkert, 1999a)一方、他の試験では胆汁中での検出に触れていない(Forkert & Boyd, 2001)。1,1-DCE 代謝についての初期の諸研究では、クロロ酢酸が容易に確認できる方法を用いているが、げっ歯類の尿中にはこの経路で想定される代謝産物は報告されていない(McKenna et al., 1977, 1978a,b; Jones & Hathway, 1978a,b)。薬物動態分析では、肝で生成されたジクロロ酢酸は、すべて肝中で速やかに代謝され、炭素数 2 の非塩素化化合物および二酸化炭素になる(Merdink et al., 1998)。

ラットにおける 1,1-DCE の酸化的代謝は、10～50 mg/kg 体重の経口暴露および 790 mg/m^3 の吸入暴露で飽和状態になる(McKenna et al., 1977; Andersen et al., 1979; Dallas et al., 1983; D'Souza & Andersen, 1988)。

1,1-DCE が脂肪親和性であり、ラットでの血液／空気分配係数が 5 であるため(D'Souza & Andersen, 1988)、経口あるいは吸入暴露を中止すると代謝されなかった 1,1-DCE は未変化で急速に呼気から消散する。オクタノール／水分配係数が低いため、組織中への生体内蓄積は問題になる量ではない。

D'Souza と Andersen (1988)は、ラットの経口および吸入 1,1-DCE 暴露の生理学に基づいた薬物動態(PBPK)モデルを開発した。ヒトのための有効なモデルはまだない。D'Souza と Andersen (1988)は、相対成長率を用いて、ラットとヒトで生成されるエポキシド量(mg/kg 体重)の推定値を比較した。心拍出量および肺換気量は(体重)$^{0.7}$、V_{max} は(体重)$^{0.74}$ で計測、体脂肪は 200 g のラットで 7%、70 kg のヒトで 20%と推定した。経口暴露が 5 mg/kg 体重未満の場合、エポキシドの推定生成量はラットとヒトでほぼ同じであった。吸入暴露が 400 mg/m^3 未満では、ヒトのエポキシド推定生成量はラットの 1/5 であった。

El-Masri ら(1996a,b)は、Sprague-Dawley ラットを用いた気体取込み実験と PBPK モデルを組み合わせて、1,1-DCE とトリクロロエテンの相互作用の可能性を評価した。両基質とも CYP2E1 によって活性化される。このように、両基質への同時暴露の場合、競合的阻害が生じる可能性がある。気体取込み実験を行った結果、競合的阻害に基づくモデルが確認された。しかしながら、両基質への暴露が 400 mg/m^3 以下の場合には、競合的阻害の証拠は認められなかった。これらの化学物質への環境暴露は、400mg/m^3 未満と考えられる

ため、個人がトリクロロエテンにも暴露する場合、1,1-DCE からの毒性が低減される可能性は低い。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回暴露

マウスは、1,1-DCE の急性毒性に対してラットより感受性が高い。絶食(Jaeger et al., 1974, 1975, 1977a,b; Andersen & Jenkins, 1977; McKenna et al., 1978a,b; Chieco et al., 1981; Moslen et al., 1985)、GSH の枯渇(Jaeger et al., 1974, 1977b; Andersen et al., 1980; Kanz et al., 1988; Moussa and Forkert, 1992)、あるいは鉱油やコーン油に比較して経口吸収を促進する担体、たとえば Tween 水溶液など(Chieco et al., 1981)は毒性を増強させる。シトクロム P450 系によって代謝を抑制させる物質（Andersen et al., 1978; Moslen et al., 1989)、あるいは細胞内 GHS を増加させる甲状腺機能低下(Kanz et al., 1991）は毒性を低減させる。

全米毒性計画(NTP, 1982)は、1,1-DCE の致死性を F344 ラット雌雄各 5 匹(9 週齢)および B6C3F1 マウス雌雄各 5 匹(9 週齢)を用いて調査した。コーン油に 1,1-DCE を混ぜ 0、10、50、100、500、あるいは 1000 mg/kg 体重を単回強制経口投与し、14 日間観察した。死亡率は、それぞれラット 0/10、1/10、0/10、0/10、1/10、2/10、マウス 0/10、0/10、1/10、0/10、8/10、10/10 であった。NTP はどちらの動物についても LD_{50} を計算せず、毒性の臨床徴候も報告していない。

代表的な経口 LD_{50} および吸入 LD_{50} を Table 1 にまとめた。これらの研究では毒性の臨床徴候は報告されていない。

急性経口あるいは吸入暴露の標的器官は、肝臓、腎臓、および肺クララ細胞である。肝臓に対する影響には、血清中肝酵素の増加(Jenkins et al., 1972; Jaeger, 1977; Jenkins & Andersen, 1978; Reynolds et al., 1980)、毛細胆管の崩壊、細胞質空胞変性、出血性壊死など重篤な病理組織学的損傷(Reynolds et al., 1984; Kanz & Reynolds, 1986)、1,1-DCE 共有結合の増加(Jaeger et al., 1977a,b; Forkert & Moussa, 1991, 1993)、GSH の減少(Reichert et al., 1978, 1979; Kanz et al., 1988; Forkert & Moussa, 1991, 1993)、1,1-DCE の GHS と反応する中間生成物への CYP2E1 介在性代謝(Kainz et al., 1993; Lee & Forkert, 1995)、などがある。これらの研究の詳細は米国 EPA が報告している(2002d)。

Table 1: Summary of oral LD_{50}s and inhalation LC_{50}s for exposure of rats and mice to 1,1-dichloroethene.

Species	Dose/exposure	Effect	Reference
Oral			
Rat (male)	**1550 mg/kg body weight per day**	LD_{50}	Jenkins et al., 1972
Rat (male)	1800 mg/kg body weight per day	LD_{50}	Ponomarkov & Tomatis, 1980
Rat (female)	1500 mg/kg body weight per day	LD_{50}	Ponomarkov & Tomatis, 1980
Mouse (male)	217 mg/kg body weight per day	LD_{50}	Jones & Hathway, 1978b
Mouse (female)	194 mg/kg body weight per day	LD_{50}	Jones & Hathway, 1978b
Inhalation			
Rat (male, fed)	25 000 mg/m^3 / 4 h	LC_{50}	Siegel et al., 1971
Rat (male, fasted)	800 mg/m^3 / 4.1 h	LT_{50}[a]	Andersen et al., 1978
	1600 mg/m^3 / 3.6 h		
	2000 mg/m^3 / 3.0 h		
	4000 mg/m^3 / 2.4 h		
	8000 mg/m^3 / 1.4 h		
Mouse (male)	390 mg/m^3 / 22–23 h	LC_{50}	Short et al., 1977c
Mouse (female)	420 mg/m^3 / 22–23 h	LC_{50}	Short et al., 1977c

[a] LT_{50} values are times taken for 50% mortality following exposure at the concentrations indicated.

1,1-DCE 暴露の腎臓への毒性作用は、腎重量の増加、血中尿素窒素およびクレアチニン値の上昇(Jenkins & Andersen, 1978; Jackson & Conolly, 1985)、空胞化、尿細管拡張、近位尿細管壊死などの病理組織学的変化(Jenkins & Andersen, 1978; Jackson & Conolly, 1985)などである。これらの変化は、近位尿細管における CYP2E1 による 1.1-DCE の代謝活性化、GSH 濃度の低下、1.1-DCE の共有結合の増加、腎組織中の比較的高濃度のβ-リアーゼ活性の存在(Dekant et al., 1989; Brittebo et al., 1993; Dekant, 1996)と相関している。付け加えると、腎システイニル-β-リアーゼの阻害剤であるアミノオキシ酢酸(aminooxyacetic acid)を実験動物に事前投与すると、腎毒性を抑制することができる(Ban et al., 1995; Cavelier et al., 1996)。

肺クララ細胞への影響には、広範囲の病理組織学的変化(Forkert & Reynolds, 1982; Forkert et al., 1985, 1990)、細胞増殖による損傷の修復(Forkert et al., 1985)、GSH 枯渇および CYP1E1 による DCE エポキシド生成に媒介された 1,1-DCE 共有結合(Forkert & Moussa, 1991; Moussa & Forkert, 1992; Lee & Forkert, 1995; Dowsley et al., 1996; Forkert, 1999b)などがある。これらの研究の詳細は米国 EPA が報告している(2002d)。

8.2 皮膚感作

Warbrick ら(2001)は、1,1-DCE の皮膚感作性について局部リンパ節を用いて試験した。1,1-DCE をアセトン：オリーブ油(4:1 v/v)溶液中に、0%、10%、25%、50%の濃度で溶解した。マウス(1 群 n=4)には、試験溶液 25 µL を連続 3 日間毎日両耳背面に塗布した。マウスに[^{3}H]メチルチミジン(methyl thymidine)を注射して 5 時間後に屠殺した。耳介所属リン

パ節を切除し[^{3}H]チミジンの取込みを調べた。1,1-DCE は、すべての濃度で陽性反応を引き起こさなかった。

8.3 短期暴露

8.3.1 経 口

NTP(1982)は、F344 ラット(雌雄各 5 匹、9 週齢)に、コーン油に溶解した 1,1-DCE を 14 日間強制経口投与した。濃度 0、10、50、100、500、1000 mg/kg 体重/日の生存率はそれぞれ 10/10、10/10、10/10、10/10、7/10、3/10 であった。500 mg/kg 体重/日以上では平均体重が有意に減少した。肝の出血性壊死が 500 および 1000 mg/kg 体重/日で死亡したすべてのラットで観察された。NTP は毒性の臨床徴候について報告していない。

NTP(1982)は、B6C3F1 マウス(雌雄各 5 匹、9 週齢)に、コーン油に溶解した 1,1-DCE を 14 日間強制経口投与した。濃度 0、10、50、100、500、1000 mg/kg 体重/日の生存率はそれぞれ 10/10、10/10、10/10、10/10、10/10、0/10 であった。肝の出血性壊死が 1000 mg/kg 体重/日のすべてのマウスで観察された。NTP は毒性の臨床徴候について報告していない。

8.3.2 吸 入

Prendergast ら(1967)は、1,1-DCE の毒性を、Long-Evans ラット、Sprague-Dawley ラット、Hartley モルモット、ビーグル犬、New Zealand 白色ウサギ、リスザルを用いて評価した。実験動物(ラット 15 匹、モルモット 15 匹、ウサギ 3 羽、ビーグル犬 2 匹、サル 3 匹/群)を 1,1-DCE の蒸気 395 ± 32 mg/m^3 に 8 時間/日、5 日/週、総計 30 回暴露した。動物の年齢は明らかではない。暴露した動物の明らかな毒性作用の徴候、死亡率、血液学的・病理学的変化、体重の変化について評価した。本試験では、1,1-DCE 暴露に帰する致死例、明らかな毒性徴候、血液学的・病理組織学的変化はなかった。ウサギおよびサルは体重が減少した(それぞれ 3.6%および 5.9%)。本試験の無毒性量(NOAEL)は 395 mg/m^3(最高暴露量)で、連続暴露に調整すると NOAEL は 94 mg/m^3 に相当する。

Plummer ら(1990)は、black-hooded Wistar ラットに、1,1-DCE を 1000 mg/m^3、6 時間/日、5 日/週、4 週間(雌雄各 6 匹、年齢不記載)、あるいは 200 mg/m^3 を連続 4 週間(週に 1.5 時間の中断 2 回を含む)(雌雄各 18 匹、年齢不記載)暴露した。2 件の実験の総暴露量(濃度×時間)はおよそ同量(連続暴露 132000 mg/m^3、断続暴露 120000 mg/m^3)であった。断続暴露群は肝臓に初期の凝固壊死の徴候を示した(発生率は不記載)。連続暴露群(11/12)は、数の多少はあるが脂肪変性が生じた肝細胞および散発的な肝細胞巣状壊死など、比較的軽度

の損傷が観察された。本実験の最小毒性量(LOAEL)は 200 mg/m^3 である。

8.4 中期暴露

8.4.1 経 口

NTP(1982)は、F344 ラット(雌雄各 10 匹、9 週齢)にコーン油に混ぜた 1,1-DCE を、0、5、15、40、100、250 mg/kg 体重/日、5 回/週、13 週間強制経口投与する試験を行った。250 mg/kg 体重/日を投与したラットおよび対照ラットの代表的組織(皮膚、肺および気管支、気管、骨および骨髄、脾臓、リンパ節、心臓、唾液腺、肝臓、膵臓、胃、小腸、大腸、腎臓、膀胱、下垂体、副腎、甲状腺、副甲状腺、乳腺、前立腺および精嚢あるいは子宮、精巣あるいは卵巣、脳、胸腺、喉頭、食道)の顕微鏡的検査を行った。肝臓は全群を検査した。250 mg/kg 体重/日を投与した雌ラット中 3 匹が試験の最初の週に死亡した。他のラットに死亡はみられなかった。250 mg/kg 体重/日を投与した雄ラットの平均体重は対照ラットに比べて 13%減少した。他群の平均体重は対照ラットと同程度であった。肝臓のみが 1,1-DCE の影響を示した。250 mg/kg 体重/日の死亡した雌ラット 3 匹は重度の小葉中心性壊死を呈していた。同群の他のラットにはごく軽微から中等度の肝細胞肥大が見られた。100 mg/kg 体重/日の雄(6/10)および雌(3/10)にごく軽微から軽度の肝細胞肥大が見られた。40 mg/kg 体重/日以下では有意な生物学的変化は観察されなかった。この試験(5 日/週)の NOAEL は 40 mg/kg 体重/日(28.6 mg/kg 体重/日に相当)、LOAEL は 100 mg/kg 体重/日(71.4 mg/kg 体重/日に相当)である。

NTP(1982)は、B6C3F1 マウス(雌雄各 10 匹、9 週齢)にコーン油に混ぜた 1,1-DCE を、0、5、15、40、100、250 mg/kg 体重/日、5 回/週、13 週間強制経口投与する試験を行った。100 および 250 mg/kg 体重/日を投与したマウスおよび対照のマウスの代表的組織(上記参照)を顕微鏡で調べた。全群の肝臓を検査した。各群の生存率はそれぞれ、雄で 10/10、10/10、10/10、9/10、8/10、0/10、雌で 10/10、9/10、9/10、10/10、7/10、1/10 であった。雄の 100 mg/kg 体重/日群で平均体重の減少(14%)がみられたが、雌ではみられなかった。それ以下の暴露量では、平均体重に有意な生理学的変化は観察されなかった。1,1-DCE による影響は肝のみにみられた。250 mg/kg 体重/日群の雄(5/10)と雌(5/10)、および 100 mg/kg 体重/日群の雄(2/10)と雌(2/10)に肝小葉中心性壊死が観察された。40 mg/kg 体重/日以下のマウスには肝に有意な生理学的変化はみられなかった。この試験(5 日/週)の NOAEL は 40 mg/kg 体重/日(28.6 mg/kg 体重/日に相当)、LOAEL は 100 mg/kg 体重/日(71.4 mg/kg 体重/日に相当)である。

Quast ら(1983)は、ピーナツ油に混ぜた 0、 6.25、 12.5、25 mg/kg 体重/日の 1,1-DCE

を、ビーグル犬(4 匹/群、8 月齢)に 97 日間強制経口投与した。すべての群で、外観および行動、死亡率、体重、摂餌量、血液所見、尿分析、臨床化学検査値、臓器重量、臓器体重比に有意差はなかった。組織に暴露に関連した肉眼的あるいは病理組織学的変化はなかった。肝臓あるいは腎臓の非タンパク質性スルフヒドリル基の枯渇はなかった。この試験の無作用量(NOEL)は、25 mg/kg 体重/日(試験の最高暴露量)である。

8.4.2 吸 入

Prendergast ら(1967)は、1,1-DCE の毒性を Long-Evans あるいは Sprague-Dawley ラット、Hartley モルモット、ビーグル犬、New Zealand 白色ウサギ、リスザルを用いて調べた。実験動物(ラット 15 匹、モルモット 15 匹、ウサギ 3 羽、イヌ 2 匹、サル 3 あるいは 9 匹/群）に、1,1-DCE 蒸気 20 ± 2.1、61 ± 5.7、101 ± 4.4、あるいは 189 ± 6.2 mg/m^3 を 90 日間にわたって連続暴露した。同時対照群は、ラット 304 匹、モルモット 314 匹、ウサギ 48 羽、イヌ 34 匹、サル 57 匹であった。動物の年齢は不記載である。暴露動物の、明らかな毒性徴候、死亡率、血液学・生化学・病理学的変化、体重の変化を評価した。モルモットおよびサルに暴露と関係すると考えられる死がみられた。0、20、61、101、189 mg/m^3 暴露群の死亡数は、それぞれモルモットが 2/314、2/45、3/15、3/15、7/15、サルが 1/57、1/21、0/9、2/3、3/9 であった。モルモットは、61、101、189 mg/m^3 群が、それぞれ 3 日目と 4 日目、3 日目～6 日目、4 日目～9 日目に死んだ。サルは、101 mg/m^3 群が 39 日目と 47 日目に、189 mg/m^3 群が 26、60、64 日目に死んだ。生き残った動物に明らかな毒性徴候はみられなかった。この試験(下記参照)で、明らかな毒性徴候が観察されず、明白であったのは非致死性の肝障害のみであったことから、モルモットおよびサルの死亡データは重要視されていない。すべての暴露群で程度はさまざまであるが成長抑制がみられたが、全動物種で有意な成長抑制がみられたのは 189 mg/m^3 群のみであった。試験動物には有意な血液学的変化はみられず、測定を行った全暴露群で血清尿素窒素レベルはコントロール可能な範囲であった。189 mg/m^3 のラットおよびモルモット(他動物は試験せず)では血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼおよび肝型アルカリホスファターゼ活性の有意な上昇が、ラットではそれぞれ 3 倍および 1.75 倍、モルモットではそれぞれ 7 倍および 2.4 倍みられたが、20 mg/m^3 ではみられなかった(中間量の暴露群の酵素レベルは測定されず)。イヌ、サル、ラット肝の病理組織学的検査(他動物種は検査せず)では、189 mg/m^3 群で傷害が検出された。観察されたのは、脂肪変性、巣状壊死、ヘモジデリン沈着、リンパ球浸潤、胆管増殖、線維化などである。イヌではこれらの変化がもっとも重度であった。すべてのラットの腎切片は尿細管上皮核肥大を示していた。101 mg/m^3 以下ではどの動物種でも検知しうる肝あるいは腎障害は観察できなかった。この試験における NOAEL は 101 mg/m^3、LOAEL は 189 mg/m^3 である。

8.5 長期暴露と発がん性

8.5.1 経 口

経口暴露によるがんの生物学的検定が、ラット(Ponomarkov & Tomatis, 1980; NTP, 1982; Quast et al., 1983; Maltoni et al., 1985)、マウス(NTP, 1982)、マス(鱒)(Hendricks et al., 1995) を用いて行われている。これらのうち数件は、最大耐量より低濃度の暴露で行われた。Maltoni ら(1985)によって行われた検定は、実験動物を 1 年しか暴露していない。ラット(Quast et al., 1983) およびマウス(NTP, 1982)の検定は、きちんと計画実施され、両検定ともに最高濃度で肝へのなんらかの毒性を示した。が、1,1-DCE が経口暴露による発がん性物質であるという有意な証拠は示していない。

Quast ら(1983)は、Sprague-Dawley ラット(6～7 週齢)を用いて、1,1-DCE の 2 年間慢性毒性および発がん性試験を行い、その結果をまとめている。Humiston ら(1978)はその試験の詳細なデータを報告している。対照群は雌雄各 80 匹、各暴露群は雌雄各 48 匹であった。1,1-DCE は、0、50、100、200 mg/L の名目濃度で飲水に混ぜた。2 年間にわたる時間加重平均暴露量は、雄で 7、10、20 mg/kg 体重/日、雌で 9、14、30 mg/kg 体重/日であった。各濃度群で、外観や行動、死亡率、体重、摂餌量、摂水量、血液学的所見、尿分析、臨床化学測定値、内臓重量、内臓体重比に有意差はなかった。試験開始 1 年後、肝あるいは腎の非タンパク質性スルフヒドリル基の枯渇はなかった(Rampy et al., 1977)。ラットの暴露に関与した作用として観察されたのは、肝小葉中層のわずかな脂肪変性および肝細胞腫大のみであった。試験終了時、雄ラットではわずかな肝細胞脂肪変性(対照: 14/80、50 mg/L: 5/48、100 mg/L: 13/48、200 mg/L: 19/47)、およびわずかな肝細胞腫大(対照: 0/80、50 mg/L: 1/48、100 mg/L: 2/48、200 mg/L: 3/47)の発症率の上昇があった。これらの変化は 200 mg/L 群でのみ統計的に有意(P＜0.05)であった。試験終了時、雌ラットではわずかな肝細胞脂肪変性(対照: 10/80、50 mg/L: 12/48、100 mg/L: 14/48、200 mg/L: 22/48、100 および 200 mg/L で統計的に有意[P＜0.05])、およびわずかな肝細胞腫大(対照: 3/80、50 mg/L: 7/48、100 mg/L: 11/48、200 mg/L: 20/48、全群で統計的に有意[P＜0.05])な発症率の上昇があった。全暴露群で肝細胞壊死の証拠はなかった。さらに、肝重量の変化や肝障害を診断する臨床化学測定値に変化はなく、そのほかの肝機能の異常を示す徴候もなかった。著者らが報告した軽微な肝細胞腫大に基づくと、この影響は生物学的に意味があるとは考えられず、この試験の有害作用とは言えない。しかしながら、統計的に有意な肝小葉中層の脂肪変性はこの試験におけるわずかな有害作用と考えられる。したがって、雄ラットの NOAEL は 10 mg/kg 体重/日、LOAEL は 20 mg/kg 体重/日、雌ラットの NOAEL は 9 mg/kg 体重/日、LOAEL は 14 mg/kg 体重/日となる。米国 EPA は雌ラットの結果について BMD 分析を行った(Appendix 4)。雌ラットの BMD_{10}(10%に反応が現れる BMD)は 6.6

mg/kg 体重/日、$BMDL_{10}$ は 4.6 mg/kg 体重/日である。

8.5.2 吸 入

吸入暴露によるがん検定が、ラット(Lee et al., 1977, 1978; Viola & Caputo, 1977; Hong et al., 1981; Maltoni et al., 1985; Quast et al., 1986; Cotti et al., 1988)、マウス(Lee et al., 1977, 1978; Hong et al., 1981; Maltoni et al., 1985)、ハムスター(Maltoni et al., 1985)を用いて行われている。これらの検定は現行のプロトコルに沿っていない。これらの検定の多くの主要な欠点は、動物への暴露が 1 年であること、および最大耐量未満の暴露であることである。唯一発がん性の証拠をある程度示したのは Swiss-Webster マウスを用いた試験である(Maltoni et al., 1985)。この試験では、ほぼ最大耐量の 200 mg/m^3 で暴露したマウスは数回の暴露で死に至った。

Quast ら(1986)および Rampy ら(1977)は、雌雄の Sprague-Dawley ラット(Spartan 亜種、各群雌雄各 86 匹)に、1,1-DCE を 6 時間/日、5 日/週、18 ヵ月まで吸入暴露した。1 ヵ月目、6 ヵ月目、12 ヵ月目に中間屠殺(各群、雌雄各 4～5 匹)した。ラットは試験最初の 5 週間は 1,1-DCE 濃度 40 あるいは 160 mg/m^3 で暴露した。暴露 1 ヵ月後の屠殺で、暴露に関連した影響が観察されなかったことから、100 および 300 mg/m^3 に濃度を上げ、この濃度で 18 ヵ月目まで暴露を続けた。生き残ったラットは、1,1-DCE 暴露を中止した状態でさらに 24 ヵ月まで飼育した。細胞遺伝学的評価は、別の動物群(雌雄各 4 匹)を 0、100、300 mg/m^3 に 6 ヵ月間暴露して行われた。死亡率、外観および行動、体重、臨床化学的測定値、血液学的評価、尿分析、あるいは骨髄試料の細胞遺伝学的評価に暴露が関与した変化は認められなかった。6 ヵ月の中間屠殺では 100 および 300 mg/m^3 群の雌雄ラットの肝小葉中央部にわずかな肝細胞脂肪変性が観察された(雄：対照: 0/5、100 mg/m^3: 1/5、300 mg/m^3: 4/5、雌：対照: 0/5、100 mg/m^3: 2/5、 300 mg/m^3: 4/5)。脂肪変性は 12 ヵ月目の屠殺でも観察されたが、重症度の進行は示唆されなかった(雄：対照: 0/5、100 mg/m^3: 3/5、300 mg/m^3: 5/5、雌：対照: 0/5、100 mg/m^3: 5/5、 300 mg/m^3: 5/5)。18 ヵ月目の屠殺では、この変性発現は雄ラットでは増加していなかった(対照: 0/27、100 mg/m^3: 0/25、300 mg/m^3: 1/27)が、雌ラットでは変性発現が続いていた(対照: 0/16、100 mg/m^3: 6/29、300 mg/m^3: 7/20)。脂肪変性は高暴露群に限って統計的に有意($P < 0.05$)であった。暴露停止後の 6 ヵ月間に、これらの影響は認識できなくなっていた(雄：対照: 0/46、100 mg/m^3: 1/47、300 mg/m^3: 0/51、雌：対照: 0/49、100 mg/m^3: 0/46、300 mg/m^3: 1/48)。肝小葉中層のわずかな脂肪変性は可逆性で、肝重量の変化、肝障害を診断される臨床化学的変化、あるいは肝機能の明らかな低下もなかったが、肝臓の脂肪変性は軽微な有害作用と考えられる。したがって、この試験の雄ラットの NOAEL は 300 mg/m^3(試験の最高濃度)である。雌ラットの NOAEL は 100 mg/m^3、LOAEL は 300 mg/m^3 である。米国 EPA は BMC 分析(Appemdix 4)を行った。雌

ラットでは、変換係数 3.97 によって、BMC_{10}(10%反応が現われる BMC)が 59.9 mg/m³、$BMCL_{10}$ が 38.9 mg/m³ となり、連続暴露に調整すると 6.9 mg/m³ に相当する(38.9 mg/m³ × 6/24 × 5/7)。

Maltoni ら(1985)は、Swiss マウスを用いて 1,1-DCE の発がん性および毒性を検定した。マウス(9 あるいは 16 週齢)に 0、40、100 mg/m³ を 4 時間/日、4～5 日/週、52 週間吸入暴露した。200 mg/m³ 以上に暴露したマウスは数回の暴露で極めて高い毒性があらわれたため、この群の試験は中止された。試験には対照として 180 匹(雌雄各 90 匹)、および 200 匹(雌雄各 100 匹)の 2 群を用意した。40 mg/m³ 群は 60 匹(雌雄各 30 匹)である。100 mg/m³ 群は 60 匹(雌雄各 30 匹)および 240 匹(雌雄各 120 匹)の 2 群である。52 週間の暴露後、自然死するまで観察した(総持続期間 126 週)。体重は 52 週間の暴露中は 2 週間ごとに、その後は 8 週間ごとに計測した。剖検および病理組織学的検査を行った。体重には生物学的に有意な変化はみられなかった。暴露マウスの方が対照よりもいくらか高い生存率を示した。腎臓の腺がんが、100 mg/m³ の雄マウスでは対照と比較して統計的に有意（$P<0.01$）に増加したが、40 mg/m³ では増加せず、雌マウスではいずれの暴露量でも増加しなかった。米国 EPA の報告による雄マウスの発症率は、2 つの対照群が 0/126(0%)、40 mg/m³ が 0/25(0%)、2 つの 100 mg/m³ 群が 28/119(23.5%)であった。典型的な加齢による腎臓の変化に伴う病理組織学的変化との関係において、腎腫瘍発生を評価することは試験計画上不可能であった。雌マウスの乳がんについては、両暴露群とも、対照に比較して統計的に有意($P<0.01$)に増加したが、暴露反応関係が明白ではなかった。米国 EPA の報告(1985)による発症率は、2 つの対照群が 3/185(1.6%)、40 mg/m³ が 6/30(20%)、2 つの 100 mg/m³ 群が 16/148(11%)であった。さらに、肺腺腫については、2 つの暴露群とも、対照に比較して統計的に有意(P＜0.01)に増加したが、明白な暴露反応関係はみられなかった。米国 EPA の報告(1985)による発症率は、雄マウスでは 2 つの対照群が 6/153(3.9%)、40 mg/m³ が 11/28(39.3%)、2 つの 100 mg/m³ 群が 23/141(16.3%)、雌マウスでは、それぞれ 6/178 (3.4%)、3/30 (10%)、18/147 (12.2%)であった。どのマウスにも肺がんの発症はなかった。発症率のデータは、臓器に最初に腫瘍が観察された時点(腎腺がん 55 週目、乳腺腫瘍 27 週目、肺腺腫 36 週目)で生存マウス中の当該腫瘍発生マウス数で報告された。研究者達は乳腺および肺腫瘍の(増加の)有意性を低く評価した。

8.5.3 経 皮

Van Duuren ら(1979)は、雌雄の非近交系 Ha:ICR Swiss マウスを用いて 1,1DCE の発がん性を評価した。発がん性は 3 種の試験、すなわち皮膚イニシエーション・プロモーション試験、反復皮膚塗布試験、皮下注射試験で検定した。賦形剤群、非処置群、陽性対照群も試験に加えた。イニシエーション･プロモーション試験では、1,1-DCE の腫瘍イニシエー

ション作用を、ホルボールミリスチン酸アセタート(phorbol myristate acetate)をプロモーターとして試験した。雌マウス 30 匹を 121 mg の 1,1-DCE で処置した。皮膚乳頭腫の有意(P＜0.005)な増加(8 匹のマウスに 9 個)が観察された。皮膚反復塗布試験では、40 あるいは 121 mg の 1,1-DCE を剃毛マウス(各群雌 30 匹)の背部に塗布した。処置部位に肉腫は観察されなかった。高用量群 19 匹および低用量群 12 匹に肺腫瘍、高用量群 2 匹に胃腫瘍が生じたが、両部位の腫瘍発生率は対照(肺腫瘍 30 および胃腫瘍 5)と有意差がなかった。皮下注射試験では、1,1-DCE を毎週 2 mg 注射したが、548 日後、1,1-DCE 注射部位に肉腫が発生したマウスはなかった。1,1-DCE は 2 段階発がん性試験ではイニシエーション活性がみられたが、マウス全身への経皮発がん性あるいは皮下注射では不活性であった。

8.6 遺伝毒性および関連エンドポイント

1,1-DCE の遺伝毒性についてはかなり広範囲なデータベースが存在する。遺伝毒性試験の結果をすべて Table 2 にまとめた。1,1-DCE は、外因性の代謝活性化系の存在下でネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* および大腸菌 *Escherichia coli* に突然変異を誘発した。1,1-DCE はまた、代謝活性化系の非存在下でネズミチフス菌 TA 100 に対して弱い変異原性を示した。1,1-DCE は、出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* を用いる *in vitro* およびマウスの宿主経由法において、復帰突然変異および有糸分裂遺伝子変換を誘発した。*Saccharomyces cerevisiae* の単一試験では、代謝活性化の有無にかかわらず異数性が誘発された。*in vitro* 試験では、外因性の代謝系の有無にかかわらず、マウスのリンパ腫細胞で遺伝子突然変異が増加したが、Chinese ハムスターの肺細胞では増加しなかった。単一試験で、1,1-DCE は、外因性代謝活性化系の存在下で Chinese ハムスターの肺細胞に姉妹染色分体交換を誘発したが、非存在下では誘発しなかった。複数の *in vivo* 単一試験で、1,1-DCE は、マウスの骨髄や胎児赤血球、あるいはラットの骨髄に小核や染色体異常を誘発せず、マウスやラットに優性致死突然変異も誘発しなかった。マウスリンパ腫を用いる染色体損傷試験は行われなかった。

Reitz ら(1980)は、ラットおよびマウスの肝臓および腎臓を用いて、1,1-DCE の DNA アルキル化、および DNA 修復・複製の能力を検証した。雄 Sprague-Dawley ラット(体重 200～250 g)および雄 CD-1 マウス(体重 18～20 g)に 40 あるいは 200 mg/m^3 を 6 時間吸入させた。200 mg/m^3 でラットおよびマウスの DNA アルキル化はわずかに増加した。同様に、マウス腎の DNA 修復は 200 mg/m^3 でごくわずかに増加した。しかし、組織の損傷(200 mg/m^3 で腎壊死、40 mg/m^3 でわずかな影響)、DNA 複製の増加([^{3}H]チミジン取込みが 40 mg/m^3 では 7 倍、200 mg/m^3 では 25 倍)、有糸分裂像の増加が生じた。40 あるいは 200 mg/m^3 で、マウス肝に病理組織学的損傷や DNA 複製の増加は観察されなかった。40 mg/m^3 で、ラット腎では DNA 複製のわずかな増加([^{3}H]チミジン取込みが 2 倍)がみられたが、肝では

Table 2: Genetic and related effects of 1,1-dichloroethene.

Test system	Result[a] Without MA	Result[a] With MA	Dose[b] (LED/HID)	Reference
S. typhimurium BA13/BAL13, forward mutation	–	+	500	Roldan-Arjona et al., 1991
S. typhimurium TA 100, reverse mutation	NT	+	2% in air	Malaveille et al., 1997
S. typhimurium TA 100, reverse mutation	NT	+	5% in air	Jones & Hathway, 1978c
S. typhimurium TA 100, reverse mutation	–	+	5% in air	Simmon & Tardiff, 1978
S. typhimurium TA 100, reverse mutation	+	+	5% in air	Waskell, 1978
S. typhimurium TA 100, reverse mutation	NT	+	2% in air	Bartsch et al., 1979
S. typhimurium TA 100, reverse mutation	–	+	1500 mg/m^3 in air	Oesch et al., 1983
S. typhimurium TA 100, reverse mutation	(+)	+	125	Strobel & Grummt, 1987
S. typhimurium TA 104, reverse mutation	–	–	500	Strobel & Grummt, 1987
S. typhimurium TA 1535, reverse mutation	–	+	3% in air	Baden et al., 1977
S. typhimurium TA 1535, reverse mutation	NT	+	5% in air	Jones & Hathway, 1978c
S. typhimurium TA 1535, reverse mutation	–	+	1500 mg/m^3 in air	Oesch et al., 1983
S. typhimurium TA 1537, reverse mutation	–	(+)	1500 mg/m^3 in air	Oesch et al., 1983
S. typhimurium TA 98, reverse mutation	–	+	1500 mg/m^3 in air	Oesch et al., 1983
S. typhimurium TA 98, reverse mutation	–	(+)	125	Strobel & Grummt, 1987
S. typhimurium TA 92, reverse mutation	–	(+)	1500 mg/m^3 in air	Oesch et al., 1983
S. typhimurium TA 97, reverse mutation	–	+	5	Strobel & Grummt, 1987
E. coli K12, forward or reverse mutation	–	(+)	242	Oesch et al., 1983
E. coli WP2 uvrA, reverse mutation	–	+	1500 mg/m^3 in air	Oesch et al., 1983
S. cerevisiae D7, gene conversion	–	+	2910	Bronzetti et al., 1983
S. cerevisiae D7, mitotic gene conversion	+[c]	–	7300	Koch et al., 1988
S. cerevisiae D7, reverse mutation	–	+	2910	Bronzetti et al., 1983
S. cerevisiae D7, reverse mutation	+[c]	+	4876	Koch et al., 1988
S. cerevisiae D61.M, aneuploidy	+	+	2435	Koch et al., 1988
Gene mutation, Chinese hamster lung V79 cells, *hprt* locus *in vitro*	–	–	10% in air	Drevon & Kuroki, 1979
Gene mutation, Chinese hamster lung V79 cells, ouabain resistance *in vitro*	–	–	10% in air	Drevon & Kuroki, 1979
Gene mutation, mouse lymphoma L5178Y cells, *tk* locus *in vitro*	?	+	0.16% in air	McGregor et al., 1991
Sister chromatid exchange, Chinese hamster lung *in vitro*	–	+	75	Sawada et al., 1987
Chromosomal aberrations, Chinese hamster DON-6 cells *in vitro*	–	NT	2910	Sasaki et al., 1980
Chromosomal aberrations, Chinese hamster fibroblast CHL cells *in vitro*	–	NT	2000	Ishidate, 1983
Chromosomal aberrations, Chinese hamster lung cells *in vitro*	–	+	250	Sawada et al., 1987
Host-mediated assay, *S. cerevisiae* D7 in CD mouse hosts	+	NT	100 po × 23	Bronzetti et al., 1981
Host-mediated assay, *S. cerevisiae* D7 in CD mouse hosts	+	NT	400 po × 1	Bronzetti et al., 1981
Micronucleus test, mouse bone marrow *in vivo*	–		200 po × 1	Sawada et al., 1987
Micronucleus test, mouse fetal erythrocytes *in vivo*	–		100 po × 1	Sawada et al., 1987
Chromosomal aberrations, Sprague-Dawley rat bone marrow *in vivo*	–		300 mg/m^3 inh, 6 h/day, 5 days/week, 6 months	Rampy et al., 1977
Dominant lethal test, male CD-1 mice	–		200 mg/m^3 inh, 6 h/day, 5 days	Anderson et al., 1977
Dominant lethal test, CD rats	–		220 mg/m^3 inh, 6 h/day, 5 days/week, 11 weeks	Short et al., 1977b

[a] MA, metabolic activation; +, positive; (+), weak positive; –, negative; NT, not tested; ?, inconclusive.
[b] LED, lowest effective dose; HID, highest ineffective dose. *In vitro* tests, µg/ml; *in vivo* tests, mg/kg body weight; po, orally; inh, inhalation.
[c] Positive in cells grown in logarithmic phase.

みられなかった。200 mg/m^{3}では、この分析は行われなかった。

8.7 生殖毒性

8.7.1　生殖能への影響

Nitschke ら(1983)は、1,1-DCE の生殖および発生毒性を Sprague-Dawley ラットを用いて検討した。3 世代のラットを 1,1-DCE 名目濃度 0(雄 15 匹、雌 30 匹)、50、100、200 mg/L(各群雄 10 匹、雌 20 匹)を含む飲水に暴露した。著者らは摂水量についての情報を提示していない。この試験は、飲水に同濃度の 1,1-DCE を用いた Quast ら(1983)との並行試験であった。Quast らの試験では、雌への平均暴露は 9、14、30 mg/kg 体重/日である。暴露 100 日後に交尾させた。この 3 世代試験では、どの濃度でも受胎率、1 腹平均産仔数、産仔の平均体重、生存率、に生物学的に有意な変化はなかった。1,1-DCE を飲水から摂取している母ラットの F_2 および F_3a の新生仔生存率は同時対照に比べて低下した。しかし、生存率は、この研究室におけるこの系のラットの対照値の範囲内であった。著者らは、F_2 の生存率の低下を 1,1-DCE に暴露した母ラットが出産した産仔数が増加した所為とした。F_3a 産仔にみられた影響は、同じ親ラットのその後の交尾で生まれた F_3b あるいは F_3c にはみられなかった。著者らは、F_3a にみられた生存率の低下は偶然によるものとした。子宮内で、授乳中、および乳離れ後、1,1-DCE に暴露した成長ラットの病理組織学的所見では、肝細胞のわずかな脂肪変性、可逆性の特徴的な肝小葉パターンがみられた(観察データの報告はないが、Quast ら[1983]の長期試験の報告と矛盾していない)。これらの影響は、F_1 世代の 100 および 200 mg/L 群、および F_2 世代の全群で観察された。著者らは発生率のデータを発表せず、統計的分析の報告もしていない。軽度の用量依存性の変化を肝臓に生じさせる濃度での飲水中の 1,1-DCE への暴露は、3 世代を通してラットの生殖能に影響せず、6 腹の出産があった。本試験の生殖および発生毒性に対する NOAEL は、飲水中 1,1-DCE への暴露で 200 mg/L である(試験の最高濃度で、ほぼ 30 mg/kg 体重/日に相当)。

8.7.2　発生毒性

8.7.2.1　経口

Murray ら(1979)は、1,1-DCE を飲水に混ぜ、0(27 匹)、あるいは 200 mg/L(26 匹)の妊娠 Sprague-Dawley ラット(体重 250 g)に投与し、発生毒性を調べた。ラットを妊娠 6～15 日目に 40 mg/kg 体重/日に暴露した。標準的手法による胚の硬軟組織の検査では、催奇性作用はみられず、母ラットやその出生仔への毒性の証拠もみられなかった。本試験の発生毒性に対する NOEL は、40 mg/kg 体重/日(試験された唯一の濃度)である。

Dawson ら(1993)は、1,1-DCE を飲水に入れて、0.15 あるいは 100 mg/L を雌 Sprague-Dawley ラット(体重 250 g)に与え、胎仔の心臓の変異が誘発されるかどうか評価した。ラットに 110 mg/L の 1,1-DCE を交尾前 61 日間、あるいは交尾前 48 日間および妊

娠中 20 日間与えた。他のラットには 0.15 mg/L を交尾前 82 日間、あるいは交尾前 56 日間および妊娠中 20 日間与えた。妊娠 22 日目に屠殺し、妊娠子宮を摘出し検査した。母ラットの体重増加量、平均吸収胚数(発生開始したが、のちに吸収された部位)、あるいは平均着床痕数(着床のみで発生せず、子宮筋層腺までの部位)に影響はみられなかった。母ラットを交尾前のみに暴露した場合には、心臓の変異の発現頻度は増加しなかった。しかし、交尾前および妊娠中に暴露した場合は、心臓の変異(心房中隔・僧坊弁・大動脈弁の変化)を有する胎仔の割合が統計的に有意(P＜0.01)に増加した。発現頻度は、対照群 7/232(3%)、0.15 mg/L 群 14/121(11.6%)、110 mg/L 群 24/184(13%)であった。この統計分析は影響を受けた胎仔の総発生数に基づいている。暴露したのは母ラットであって、個々の胎仔ではないため、階層統計分析が望ましい。こういった解析には、1 同腹内、および複数の同腹内の階層効果の可能性のある胎仔の相互関係を考慮に入れる必要なすべてのデータが入手できないため、この分析は行われなかった。試験の著者(B. Dawson, personal communication, 2001)は、各群の暴露情報の誤字誤植を解決するため、および影響を受けた同腹仔数および影響を受けた同腹胎仔数をはっきりさせるため、追加データを提供した。妊娠前および妊娠後の母ラットの暴露用量は、対照群は 0、0.15 mg/L 群は 0.02 mg/kg 体重/日、110 mg/L 群は 18 mg/kg 体重/日であった。影響を受けた同腹仔数は、それぞれ 5/21(24%)、8/11(73%)、13/17(76%)であった。影響を受けた平均同腹胎仔数は、影響を受けた同腹仔のみで算定すると、それぞれ 1.40(同腹胎仔の 13%)、1.75(16%)、1.85(17%)であった。影響を受けた同腹仔のみでなくすべての影響を受けた平均同腹胎仔数は、それぞれ 0.33(3%)、1.27(12%)、1.41(13%)であった。

Dawson ら(1993)は、心臓発生の変異について、標準的な発生毒性試験のプロトコルよりもはるかに詳細な評価を行った。他の試験や研究室にはこのような変異についてのバックグラウンド発生率あるいは機能的意味を調べたものはない。対照胎仔の心臓発生の変異の発生率(全胎仔の 3%、全同腹仔の 24%、1 同腹仔あたりの変異発生胎仔数 1.40)から高いバックグラウンド発生率が示唆される。著者らは、処置群については盲検検査であったと報告しており、観察者のバイアスがデータに影響を与えることはなかったと推定できる。

Dawson ら(1993)は用量反応関係を立証していない。暴露が 900 倍であっても、影響の反応の程度は有意に増加しなかった。3 世代の試験で、成長や生存に生物学的に意味のある影響をおよぼさなかったことから、心臓の変異の生物学的有意性は疑わしい(Nitschke et al., 1983)。出生前発育試験で心臓への影響は報告されていない(Murray et al., 1979)。しかし、この試験では 1,1-DCE への暴露は全妊娠期間を通して行われたわけではない。1,1-DCE の薬物動態論によれば、心臓の変異の原因に暴露が関与しているとは生物学的には信じがたい。Dawson ら(1993)が用いた暴露量は、ラット肝の CYP2E1 飽和レベルに達していない。母ラットに投与された 1,1-DCE は基本的にはすべて肝臓で代謝され、肝の GSH あるいは

巨大分子と反応する(§7 の考察および参考文献参照)。したがって、1,1-DCE あるいはその有害な代謝産物のかなりの量が胎仔のコンパートメントに入ることは全くありえないと考えられる。CYP2E1 は胎仔肝では発現しないが、出生後まもなく発現しはじめる(Cresteil, 1998)。胎仔心臓組織での CYP2E1 発現に関する情報はない。しかし、心臓組織は、一般に生体異物の代謝能を有する組織ではないと考えられている。これらの理由から、心臓の変異が 1,1-DCE 暴露によって生じたと結論づけることはできない。

8.7.2.2 吸入

Short ら(1977a)は、妊娠 CD ラット(Charles River)に 1,1-DCE を吸入暴露し発生毒性試験を行った。ラットには 0 mg/m^3(58 匹)、60 mg/m^3(18 匹)、230 mg/m^3(20 匹)、1200 mg/m^3(18 匹)、1800 mg/m^3(18 匹)を妊娠 6～13 日に 22～23 時間/日暴露し、妊娠 20 日目に屠殺した。60 mg/m^3 以上での重度の体重低下(＞28 g)と、230 mg/m^3 以上での統計的に有意な母体死亡率によって示されるように、母体毒性が認められた。死亡率は、対照(0 mg/m^3)、60 mg/m^3、230 mg/m^3、1200 mg/m^3、1800 mg/m^3 で、それぞれ 0/58、2/18、3/20、4/18、7/18 であった。60 mg/m^3 および 230 mg/m^3 では、脳水腫の平均同腹胎仔数が統計的に有意に増加し、60 mg/m^3 では胸骨分節の配列不整、230 mg/m^3 では胸骨分節の骨化不全を伴っていた。60 mg/m^3 以上では重度の母体毒性のため、本試験で発生毒性を検討するには役に立たなかった。

Short ら(1977a)は、妊娠 CD-1 マウス(Charles River)に 1,1-DCE を吸入暴露し発生毒性の評価を行った。マウスには 0 mg/m^3(65 匹)、60 mg/m^3(23 匹)、120 mg/m^3(19 匹)、230 mg/m^3(21 匹)、580 mg/m3(18 匹)、1200 mg/m^3(15 匹)を、妊娠 6～16 日に 22～23 時間/日暴露した。母マウスを妊娠 17 日目に屠殺した。120 mg/m^3 以上では、重度の胎仔毒性によって同腹仔の完全な早期吸収が生じた。60 mg/m^3 では母体毒性の証拠はなく、胎仔体重の減少、あるいは胎仔生存率の低下も認められなかった。60 mg/m^3 では、同腹仔あたりの脳水腫、鼻道閉塞、小眼球症、口蓋裂、小肝症、水腎症の平均胎仔数が増加した。しかし、これらの変化は、対照と比較した場合統計的に有意ではなかった。さらに、60 mg/m^3 では、キヌタ骨の未骨化および胸骨の不完全骨化の平均胎仔数が統計的に有意に増加していた。本試験では 60 mg/m^3 が胎仔毒性を有する証拠を提供した。本試験の発生毒性の LOAEL は、最低暴露濃度の 60 mg/m^3 である。

Short ら(1977a)は、CD ラット(Charles River)に 1,1-DCE を吸入暴露し発生神経毒性を評価した。ラットの妊娠 8～20 日目に、0 mg/m^3(24 匹)、220 mg/m^3(20 匹)、1100 mg/m^3(19 匹)を 22～23 時間/日暴露した。両用量で母体毒性が生じ、220 mg/m^3 では 7 g、1100 mg/m^3 では 15 g 体重が減少したが、両用量とも死には至らなかった。1000 mg/m^3 では 3 同腹仔

が完全に吸収された。正常分娩後、両用量とも分娩第 1 日に、対照に比較して出生仔には平均体重の統計的に有意な減少がみられた。対照仔と暴露した出生仔との体重差は、時間経過とともに減少し、生後 21 日目には差は消失した。生後 1～21 日の様々な時期に、平面立ち直り、旋回運動、聴覚性驚愕、棒つかみ行動、空中立ち直り、視覚性置き直し、水泳能力、身体成熟、運動量などを行動テストバッテリーで評価したが、両暴露群ともに発生神経毒性の証拠はみられなかった。試験では、両暴露群ともに母体毒性および胎仔毒性の証拠が認められたが、発生神経毒性の証拠は認められなかった。したがって、発生神経毒性に対する本試験の NOAEL は最高暴露濃度である 1100 mg/m^3 である。

Murray ら(1979)は、Sprague-Dawley 妊娠ラット(体重 250 g)に 1,1-DCE を吸入暴露し発生毒性を評価した。ラットに、0 mg/m^3(20 あるいは 47 匹)、80 mg/m^3(44 匹)、320 mg/m^3(30 匹)、640 mg/m^3(30 匹)を妊娠 6～15 日に 7 時間/日暴露した。80 mg/m^3 では母体毒性はなく、胚あるいは胎仔の発生に影響がなかった。320 および 640 mg/m^3 では、母ラットへの毒性(妊娠 6～9 日の体重増加の統計的に有意な抑制が 320 mg/m^3 で 45%、640 mg/m^3 で 86%)がみられた。320 および 640 mg/m^3 では、波状肋骨および頭骨の骨化遅延の発現率が統計的に有意に上昇し、胚毒性作用とみなされた。両作用とも 640 mg/m^3 でより重度であった。催奇形性作用はどの濃度でもみられなかった。本試験の発生毒性の NOAEL は 80 mg/m^3 である。

Murray ら(1979)は、New Zealand White ウサギ(体重 3.4～4.7 kg)に 1,1-DCE を吸入暴露し発生毒性を評価した。ウサギに、0 mg/m^3(16 匹)、320 mg/m^3 (22 匹)、640 mg/m^3(18 匹)を妊娠 6～18 日に 7 時間/日暴露した。320 mg/m^3 では母体毒性はなく、胚あるいは胎仔の発生に影響がなかった。640 mg/m^3 では、母ウサギおよび発生中の胚への毒性が観察された。1 腹あたりの胚吸収率が著しく上昇(0.3±0.6 対 2.7±3.9)した。出生仔では、13 対の肋骨発生率の上昇などいくつかの軽度の骨格異常、および第五胸骨分節の骨化遅延の発症率の上昇など有意な変化(データ不記載)がみられた。催奇形性作用はどの濃度でもみられなかった。本試験の発生毒性の NOAEL は 320 mg/m^3 である。

8.8 心臓感作

Siletchnik と Carlson(1974)は、雄アルビノラットを用いて 1,1-DCE の心臓感作へのエピネフリンの影響を検討した。ラット(体重 250～400 g)には、0 あるいは 100000±2400 mg/m^3 の 1,1-DCE を暴露し、エピネフリンは不整脈を生じさせる最低有効濃度を確認するため滴定した。エピネフリン 4 μg/kg 体重では気中暴露したラットに不整脈を誘発しなかった。しかし、1,1-DCE に 58～61 分暴露後では 2.0 μg/kg 体重で、64 分暴露後では 1.0 μg/kg 体重で、67～80 分暴露後では 0.5 μg/kg 体重で、生死にかかわる不整脈が生じた。心臓感

作は 1,1-DCE 暴露を中止すれば完全に回復可能であることがわかった。

8.9 作用機序

1,1-DCE の毒性および代謝についての種々の観察所見から、細胞毒性はシトクロム P450 に触媒された 1,1-DCE の細胞高分子に共有結合する反応中間体への代謝にかかわっていることがわかる。結合の程度は GSH 消失と反比例し、組織の損傷度は GSH の減少に匹敵する(Forkert & Moussa, 1991; Moussa & Forkert, 1992)。肝毒性も GSH が減少する処置によって高まる(Jaeger et al., 1974, 1977b; McKenna et al., 1978b; Andersen et al., 1980)。そのため、GSH の減少が少ない低濃度の 1,1-DCE に対する反応は、GSH がかなり枯渇する高濃度の 1,1-DCE への反応とかなり違うことが予想される。毒性の標的になるのは、小葉中心性の肝細胞および細気管支クララ細胞(Forkert et al., 1985)、CYP2E1 が豊富な細胞(Forkert et al., 1991; Forkert, 1995)である。免疫組織化学的研究で、小葉中心性肝細胞およびクララ細胞内で DCE-エポキシド-システインタンパク質付加物が生じることが示された(Forkert, 1999a,b)。高濃度の 1,1-DCE を短時間暴露すると、種々のマウス系に生じるクララ細胞および肝細胞の損傷の程度は、組織中の DCE-エポキシド生成量および CYP2E1 レベルと相関した(Forkert, 2001; Forkert & Boyd, 2001; Forkert et al., 2001)。さらに、これらの所見から、DCE に誘発される毒性は、標的組織である小葉中心性肝細胞およびクララ細胞内の DCE-エポキシドの生成および反応性に関係していることが示される(Forkert, 2001)。

Speerschneider と Dekant (1995)は、1,1-DCE の種および性特異的腎毒性および腫瘍原性の代謝的基礎を研究した。雄 Swiss-Webster マウスの腎臓ミクロソームでは、1,1-DCE 酸化速度は、マウスのホルモン状態に依存する。1,1-DCE の酸化は、去勢すると減少するが、外因性のテストステロンを補うと回復する。実験未使用の雌マウスの腎ミクロソームでは、1,1-DCE 酸化速度は雄に比べてかなり遅いが、テストステロンを補うと速度を速めることが可能である。研究者らはラット肝 CYP2E1 抗体を用い、雄マウス腎ミクロソームで交差反応タンパクが発現することを示した。その発現はテストステロンによって調節され、1,1-DCE や CYP2E1 の他の基質(すなわち *p*-ニトロフェノール[*p*-nitrophenol]およびクロロゾキサゾン[chlorozoxazone])を酸化させる能力と相関していた。また、系が異なるマウスは異なるレベルの CYP2E1 を発現することも示した。1,1-DCE の作用にもっとも感受性が高い系では、高レベルの CYP2E1 を発現する。Swiss-Webster マウスに 1,1-DCE を吸入させると、外因性テストステロン処置を施した雌雄ともに腎毒性が観察されたが、未処置の雌では観察されなかった。雌雄ラットから採取した腎ミクロソーム中、および男性ドナーからのヒト腎 6 試料中では、*p*-ニトロフェノール酸化活性は検出されなかった。ほかの研究グループも、ヒト腎組織から CYP2E1 は検出できなかったと報告している(Amet et al.,

1997; Cummings et al., 2000)。

9. ヒトへの影響

Ott ら(1976)は、塩化ビニル(vinyl chloride)は関係しない工程で職業的に 1,1-DCE に暴露している従業員 138 人の保健記録を検討した。検討対象の個々人は、実験的あるいは生産準備工場のポリマー化作業、モノマー製造でのタンク車積み込み作業、あるいはモノフィラメント繊維製造作業に従事していた。総体的に、血液所見、臨床化学、あるいは死亡率に暴露集団と対照に有意な差はなかった。本研究は、対象者数が少なく、検査した評価項目数も限られており、1,1-DCE の毒性情報としてはきわめて限られている。

10. 実験室および自然界の生物への影響

1,1-DCE の水生および陸生環境における生物への影響に関するデータは限られている。

10.1 水生環境

1,1-DCE の水生生物への影響についてのデータを Table 3 にまとめた。これらの大部分の研究の限界は 1,1-DCE の気化を防がなかったことである。さらに、水生植物については生長速度ではなくバイオマス量の増加が測定されている。

Anderson と McCarty(1996)は、メタン資化性菌の混合培養における増殖速度への 1,1-DCE の影響を測定した。メタン 460 µg/L 培養液(中)の成長速度は、1,1-DCE 0.05 mg/L の存在下で約 20%減少した。

Hendricks ら(1995)は、ニジマス(*Oncorhynchus myskiss*)(8 週齢)を用いて 1,1-DCE 4 mg/kg 体重/日を 18 ヵ月混餌投与し発がん性を調べた。新生物を調べた組織は、肝臓、腎臓、脾臓、鰓、生殖腺、胸腺、甲状腺、心臓、胃、幽門垂、十二指腸、直腸、膵臓、浮き袋である。用いられた投与量の 1,1-DCE では新生物は生じず、肝重量の増加もなかった。そのほかの慢性的な毒性作用の証拠もみられなかった。

10.2 陸生環境

Table 3: Aquatic toxicity of 1,1-dichloroethene.

Species	Method[a]	Effect	Value (µg/litre)	Reference
Freshwater species				
Alga *Chlamydomonas reinhardtii*	S, M, closed system	72-h EC_{10}	3 940	Brack & Rottler, 1994
		72-h EC_{50}	9 120	
		chlorophyll(a)		
Alga *Selenastrum capricornutum*	S, N	96-h EC_{50}	>798 000	US EPA, 1978
		chlorophyll(a) and cell count		
Alga *Scenedesmus subspicatus*	S, N	96-h EC_{10}	240 000	Geyer et al., 1985
		96-h EC_{50}	410 000	
		cell count		
Cladoceran *Daphnia magna*	S, N	24- and 48-h LC_{50}	11 600	Dill et al., 1980
	S, N, capped jar	24-h LC_{50}	98 000	Leblanc, 1980
		48-h LC_{50}	79 000	
	S, N	48-h LC_{50}	79 000	US EPA, 1978
Fathead minnow *Pimephales promelas*	S, N	96-h LC_{50}	169 000	Dill et al., 1980
	FT, M	96-h LC_{50}	108 000	Dill et al., 1980
Bluegill *Lepomis macrochirus*	S, N	96-h LC_{50}	73 900	US EPA, 1978
	S, N	96-h LC_{50}	220 000	Dawson et al., 1977
	S, N, capped jar	96-h LC_{50}	74 000	Buccafusco et al., 1981
Fathead minnow *Pimephales promelas*	FT, M	13-day LC_{50}	29 000	Dill et al., 1980
	E-L	NOEC	>2 800	US EPA, 1978
Saltwater species				
Alga *Skeletonema costatum*	S, N	96-h EC_{50}	>712 000	US EPA, 1978
		chlorophyll(a) and cell count		
Mysid shrimp *Mysidopsis bahia*	S, N	96-h LC_{50}	224 000	US EPA, 1978
Sheepshead minnow *Cyprinodon variegatus*	S, N	96-h NOEC	80 000	Heitmuller et al., 1981
		24-, 48-, 72-, and 96-h LC_{50}	250 000	
	S, N	96-h LC_{50}	249 000	US EPA, 1978
	S, N	96-h LC_{50}	250 000	Dawson et al., 1977
Tidewater silversides *Menidia beryllina*	S, N	96-h LC_{50}	250 000	Dawson et al., 1977

[a] S = static, FT = flow-through, N = nominal, M = measured, E-L = embryo-larval.

Scheunert (1984)は、「高等植物の生長テスト」についての OECD ガイドライン(草案、1981)に従って、陸生植物への 1,1-DCE の毒性を検討した。オオムギ(*Brassica rapa*)、カブ(*Avena sativa*)への 14 日間の 1,1-DCE1000 mg/kg 乾燥土壌(最高濃度)暴露でも新芽重量に影響がなかった。Pestemer と Auspurg (1986)は、さらに栽培植物など 14 種(シロガラシ *Sinapis alba*、セイヨウアブラナ *Brassica napus*、カブ *Brassica rapa*、ハクサイ *Brassica chinenesis*、ダイコン *Raphanus sativus*、カラスノエンドウ *Vicia sativa*、ヤエナリ *Phaseolus aureus*、ムラサキツメクサ *Trifolium pratense*、*Trigonella meliotus-coerulea*、ホソムギ *Lolium perenne*、コムギ *Triticum aestivum*、モロコシ *Sorghum vulgare*、コショウソウ *Lepidum sativum*、チシャ *Lactuca sativa*)を用いて同様の試験を行い、これらの結果を確認した。

Viswanathan(1984)は、OECD ガイドラインに従って、ミミズの一種 *Eisenia fetida* への 1,1-DCE の毒性を調べた。人工的な混合土壌への暴露後、28 日間 LC_{50} は＞1000 mg/kg

乾燥土壌と確認された。土壌中 100～1000 mg/kg の 1,1-DCE によって、試験したミミズの体重が有意に減少した。本試験の妥当性は限られている。試験にはガイドラインに指示された最低体重に達していないミミズが 32%あった。さらに、適用した化学物質の生体内利用度を決定する因子を全く考慮していないため、ミミズ試験の環境への関連性は疑問である。

11. 影響評価

11.1 健康への影響評価

11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

唯一存在する疫学的研究は、1,1-DCE のがんあるいは非腫瘍性の健康への影響を評価するには不十分である。

1,1-DCE は、実験動物では経口および吸入暴露によって速やかに吸収される。1,1-DCE は全組織に速やかに分布するが、遊離 1,1-DCE、その代謝物、および共役結合した誘導体の大部分は肝臓および腎臓で検出される。1,1-DCE は CYP2E1 によって速やかに酸化される(Figure 1)。1,1-DCE の代謝がヒトでも同じかどうかはわかっていないが、ヒト肝あるいは腎ミクロソーム標本は *in vitro* で同じ初期産物を生成する。

経口あるいは吸入経路による高濃度暴露後の標的器官は、肝臓、腎臓、肺クララ細胞である。急性毒性を生じるより低い濃度による長期継続経口あるいは吸入暴露後のラットの主要な標的は肝臓である(Quast et al., 1983, 1986)。長期暴露後にラットで観察される肝臓の軽微な脂肪変性は、第一に肝小葉中層で生じるが、その変化が肝小葉中心領域に限られるわけではない。軽微な脂肪変性は、肝 GHS が著しく枯渇していなくとも生じる。軽微な脂肪変性は、このレベルで暴露したラットでの機能的変化がなく、GSH レベルも低下しないため、有害とは考えられなくても、経口および吸入暴露による重要影響と定義される。なぜなら、暴露をこのレベルにとどめることによって、肝機能を危険にさらす一層重大な損傷から肝臓が守られるからである。

マウスへの吸入暴露後のおもな標的器官は腎臓である。この作用は、マウスへの吸入暴露は 1,1-DCE が経口暴露よりも腎臓へ相対的に多く到達すること、雄マウスでの性特異的な CYP2E1 発現、および他の種に比較してマウスの腎組織の β-リアーゼの量が多いためである。

ラットの肝臓やマウスの腎臓に軽微な毒性を及ぼすレベルの 1,1-DCE の暴露が、気道に毒性影響をもたらす証拠はない。しかし、毒性試験でこれらの部位の評価に用いた方法が、嗅上皮に限局された反応あるいは細気管支のクララ細胞変性を見逃した可能性もある。

3 世代試験で示されたように、生殖毒性が 1,1-DCE の重要影響であるという証拠はない。母動物の肝臓に軽微な毒性をあらわすレベルの暴露で、生殖あるいは発生毒性は観察されていない。催奇形性が重要影響であるという証拠もない。妊娠ラットへの 1,1-DCE の飲水投与によって心臓に発生変異が生じる若干の証拠はある(Dawson et al., 1993)が、この影響が直接 1,1-DCE によるものかどうか明確ではない。これら心臓の構造的変異の生物学的有意性は明らかではない。実験動物のこれらの構造的な変異が機能的な因果関係を有する徴候はない。しかし、構造的変異をもつことがわかっている動物がストレスのかかる条件下で試験されたことは無い。

神経毒性に的を絞った研究はないが、ラットおよびマウスの経口あるいは吸入暴露による長期の生殖あるいは発生毒性試験において、神経毒性が重要な毒性エンドポイントであることは認められていない。暴露経路を問わず、実験動物を用いて免疫毒性を調べた長期試験は行われていない。長期生物検定で免疫毒性が重要影響である可能性を示唆したものはない。

経口暴露によって、ラット(Ponomarkov & Tomatis, 1980; NTP, 1982; Quast et al., 1983; Maltoni et al., 1985)、マウス(NTP, 1982)、およびマス(鱒) (Hendricks et al., 1995)を用いて発がん性の検定が行われている。いくつかは最大耐量(MTD)以下の暴露で行われた。Maltoni ら(1985)によって行われた試験は、動物を 1 年しか暴露していない。ラット(Quast et al.,1983)およびマウス(NTP, 1982)の検定は周到に行われており、最高濃度で肝臓に若干の毒性がみられた。この 2 件の試験は、どちらも 1,1-DCE が経口暴露による発がん性を有するという有意な証拠は提供していない。

吸入暴露による発がん性の生物検定が、ラット(Lee et al., 1977, 1978; Viola & Caputo, 1977; Hong et al., 1981; Maltoni et al., 1985; Quast et al., 1986; Cotti et al., 1988)、マウス(Lee et al., 1977, 1978; Hong et al., 1981; Maltoni et al., 1985)、ハムスター(Maltoni et al., 1985)を用いている。これらのうち、現行の試験プロトコルの基準を満たして行われた試験はない。これらの試験の大部分のおもな欠点は、動物への暴露期間が 1 年であり、暴露量が最大耐量未満であったことである。発がん性の証拠をある程度示している唯一の試験は Swiss-Webster マウスによる検定である(Maltoni et al., 1985)。本試験は、200 mg/m^3 に暴露したマウスが数回の暴露で死亡したように、最大耐量あるいはほぼ最大耐量で行わ

れた。マウスは 1 年しか暴露していないが、その後自然死するまで観察されており、雄マウスは、100 mg/m^3 で腎腺がんの発症率が上昇したが、40 mg/m^3 では上昇しなかった。雌マウスの乳がんおよび雌雄の肺腺腫は、用量が増加しても発症は増大しなかった。実際には、100 mg/m^3 のほうが 40 mg/m^3 より発症が少なかったが、生存率や他の毒性に関しては類似していた。腎腺がんの誘発には、雄マウスの腎臓の CYP2E1 発現に関して性および種特異的な反応が存在する証拠がある(Speerschneider & Dekant, 1995; Amet et al., 1997; Cummings et al., 2000)。しかし、雄マウスの腎腫瘍がヒトの健康のリスク評価に関連性をもたないという結論をだすには、これらの研究者が示したデータは十分ではない。1,1-DCE の構造に類似した化合物(テトラクロロエテン、トリクロロエテン、1,2-ジクロロエテンなど)が実験動物による生物検定で、程度は異なるが腎腫瘍を誘発していることが知られているためである。遺伝毒性試験も不完全であるが、哺乳類による検定の多くは遺伝毒性がないことを示している。したがって、雄マウスの腎腺がんの発症率の上昇(Maltoni et al., 1985)は、吸入による暴露に発がん性が示唆される証拠を提供している。反応が性・種特異的であるという検定結果は、暴露反応関係の評価を正当化するには十分ではない。

1,1-DCE は外因性の活性化系の存在下で微生物に遺伝子突然変異を起こす。哺乳類の細胞を用いた試験の多くで、遺伝毒性の証拠が示されなかったが、マウスリンパ腫を用いる染色体損傷試験が行われなかったため、試験バッテリーとしては不完全である。

適切な PBPK モデルがないため、異種間の外挿に不確実係数を用いて、経口暴露の耐容摂取量および吸入暴露の耐容濃度を求める標準手順が用いられた。経口暴露の耐容摂取量および吸入暴露の耐容濃度の算定の開始点は、Appendix 4 に記述した 10%反応の BMD あるいは BMC の 95%下限値(BMDL$_{10}$、BMCL$_{10}$)である。

11.1.2 耐容摂取量および耐容濃度の設定基準

経口暴露による重要影響は、雌 Sprague-Dawley ラットの肝小葉中層の軽微な脂肪変性である(Quast et al., 1983)。この影響の BMDL$_{10}$ は 4.6 mg/kg 体重/日である(Appendix 4)。耐容摂取量 0.05 mg/kg 体重/日は不確実係数積 100 を用いて BMDL$_{10}$ から算出した(4.6 mg/kg 体重/日÷100＝0.046、四捨五入して 0.05 mg/kg 体重/日)。不確実係数 10 を種間外挿、および 10 を種内変動に用いたのは、デフォルト値から開始するための適切なデータがなかったためである。

吸入暴露による重要影響は、雌 Sprague-Dawley ラットの肝小葉中層の軽微な脂肪変性である(Quast et al., 1983)。この影響の BMCL$_{HEC}$(BMCL$_{10}$ をヒト相当濃度に調整)は 6.9 mg/m^3 である(Appendix 4)。耐容濃度 0.2 mg/m^3 は、BMCL$_{HEC}$ の 6.9 mg/m^3 を不確実係数

積 30 を用いて算出した(6.9 mg/m3÷30＝0.23 mg/m^3、四捨五入で 0.2 mg/m^3)。不確実係数 3 は種間外挿である。ドシメトリックな調整を用いたため、トキシコキネティクスの差異のデフォルト値 3 は 1 に縮小、トキシコダイナミクスの差異のデフォルト値は 3 に据え置かれた。デフォルト値から開始するための適切なデータがないため、種内変動には不確実係数 10 が用いられた。

経口暴露の生物検定からは 1,1-DCE が発がん物質である証拠は得られていない。したがって、経口暴露の勾配因子は求められなかった。吸入経路での暴露では 1 件の検定が発がん性を示唆する証拠を認めている。しかし、本試験は吸入のユニットリスクを引き出すには証拠の重みが十分ではなかった。

11.1.3 リスクの総合判定例

1,1-DCE は、場所や地域に特有の汚染であるため、ヒトの暴露量には大幅なばらつきがある。しかし、データによれば、飲料水中の平均濃度は 0.002～0.003 mg/L を超えることはなく、これは体重 70 kg のヒトが 1 日当たり 2 リットルを摂取するとして 6～9×10^{-5} mg/kg 体重/日に相当すると考えられる。食物や土壌からの経口摂取は無視してよいと考えられる。データによれば、大気中 1,1-DCE の平均濃度の上限が 0.0004 mg/m^3 を超えることはない。このように、ヒトの暴露量は耐容摂取量の 0.05 mg/kg 体重/日、および耐容濃度の 0.2 mg/m^3 よりはるかに低い。

11.1.4 ヒトの健康評価における不確実性

大気、地表水、地下水、飲料水中の 1,1-DCE の推定値は、測定場所に特有の条件によって大きく異なっている。

唯一存在する疫学研究が影響を示さなかったため、実験動物のデータが標的組織であるとした肝臓、肺、腎臓が、ヒトにおいても正確な標的組織であるとすることに若干の不安がある。しかし、ヒトの肝組織や肺組織に CYP2E1 が存在することが明らかなため、ヒトにおいてもこれらの組織が標的になる可能性はある。データによれば、ヒトの腎組織には CYP2E1 がないため、ヒトの腎臓は 1,1-DCE の標的組織ではないことが示唆される。また、催奇形性が重要影響である証拠はないが、妊娠ラットが 1,1-DCE を混ぜた飲水摂取で心臓に発生変異が生じた若干の証拠もある。しかし、これらの影響が 1,1-DCE 暴露によって直接生じたものかどうか明らかではない。これらの心臓の構造変異の生物学的意義は明確ではない。

1,1-DCE の発がん性評価には、いくつかの不確実性がある。吸入暴露の生物検定の多くは、実験動物の最大耐量あるいは全生存期間で行われたわけではない。さらに、1,1-DCE のヒトでの代謝経路について得られた知識は不完全である。ヒトでの 1,1-DCE の初期酸化は CYP2E1 を介している可能性が高いが、1,1-DCE を活性化させるのが他の CYP イソ型の可能性もある。このように、Maltoni ら(1985)が雄マウス腎で観察した明らかな種・性特異的反応に類似の、種特異的な発がん性の反応がヒトにも存在する可能性がある。

ヒトにおける有用なデータがないため、ヒトの暴露反応関係の評価は不確実である。経口暴露 10、吸入暴露 3 の係数を用いて種間外挿が行われた。また、不確実係数 10 がヒトの CYP2E1 発現のばらつきに適切に対処しているかどうかにも不確実性がある。

11.2 環境への影響評価

水生生物への 1,1-DCE の影響に関する調査は限られており、藻類、無脊椎動物、魚類での急性毒性、およびマス(鱒)での発がん性および慢性毒性を調べた 1 件の調査のみである。これらの調査のおもな限界は、1,1-DCE の気化を防がなかったことである。1,1-DCE の初期濃度を測定して調査されたのは 3 種のみである。これらの調査中 *Chlamydomonas reinhardtii* を用いた藻類の生長抑制試験のみが密閉条件下で行われた。この種による藻類生長抑制がもっとも感受性の高いエンドポイントであった(72 時間 EC_{50} は 9.12 mg/L)。この結果と不確実係数 1000 を用いて予測無影響濃度(PNEC)の推定値が求められた(EC, 1996)。

PNEC = 9.12 mg/L / 1000 = 0.009 mg/L

1,1-DCE の慢性毒性を評価するための長期の影響に関するデータは見当たらない。しかし、上記に導出した PNEC には、慢性毒性の防御に十分な不確実係数が考慮されている。

地表水中の 1,1-DCE の存在に関するデータは限られているが、濃度はリットルあたりマイクログラムの範囲であることを示している。大阪の地表水で報告された最高濃度 0.001 mg/L を予測暴露濃度(Predicted exposure concentration [PEC])とすると、危険有害性指数 PEC/PNEC は 0.11 である。1 未満であるため、淡水種に関するさらなる情報、試験、あるいはリスク軽減対策は必要でない。

陸生環境に対する 1,1-DCE の影響を評価するにはデータが不十分である。しかし、1,1-DCE は気化が速いため著しいリスクはないものと考えられる。

11.2.1 環境への影響評価における不確実性

海洋環境に特有のリスク判定を行うには、海洋での暴露やその影響のデータが十分でない。異なる栄養段階の一連の海洋・河口種について試験期間中を通して 1,1-DCE 濃度を測定する閉鎖実験系で更なる試験を行う必要がある。

12. 国際機関によるこれまでの評価

IPCS(1990)は、1990 年に 1,1-DCE のヒトの健康および環境への影響を評価した。本アセスメントはその評価を更新するものである。

WHO は、1993 年に飲料水中の 1,1,-DCE を 0.03 mg/L とする品質ガイドラインを定めた。WHO はこのガイドラインは見直し中であると報告している[4]。

IARC(1999)は、1,1-DCE の発がん性および遺伝毒性を評価し、ヒトへの発がん性については証拠が不十分であると結論した。実験動物での発がん性の証拠が限られているため、およびヒトへの発がん物質として分類不可能であるためである(グループ 3)。

4　改定ガイドラインに関する新しい情報は、WHO のウェブサイトで入手できる。http:// www.who.int/water_sanitation_health/GDWQ/Chemicals/orgconstitindex.htm.

参考文献

Amaral OC, Olivella L, Grimalt J, Albaiges J (1994) Combined solvent extraction–purge and trap method for the determination of volatile organic compounds in sediments. *Journal of Chromatography*, 675:177–187.

Amet Y, Berthou F, Fournier G, Dreano Y, Bardou L, Cledes J, Menez JF (1997) Cytochrome P450 4A and 2E1 expression in human kidney microsomes. *Biochemical Pharmacology*, 53:765–771.

Andersen ME, Jenkins LJ Jr (1977) Oral toxicity of 1,1-dichloroethylene in the rat: effects of sex, age, and fasting. *Environmental Health Perspectives*, 21:157–163.

Andersen ME, Jones RA, Jenkins LJ Jr (1978) The acute toxicity of single, oral doses of 1,1-dichloroethylene in the fasted, male rat: effect of induction and inhibition of microsomal enzyme activities on mortality. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 46:227–234.

Andersen ME, French JE, Gargas ML, Jones RA, Jenkins LJ Jr (1979) Saturable metabolism and the acute toxicity of 1,1-dichloroethylene. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 47:385–394.

Andersen ME, Thomas OE, Gargas ML, Jones RA, Jenkins LJ Jr (1980) The significance of multiple detoxification pathways for reactive metabolites in the toxicity of 1,1-dichloroethylene. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 52:422–432.

Anderson D, Hodge MCE, Purchase IFH (1977) Dominant lethal studies with the halogenated olefins vinyl chloride and vinylidene chloride in male CD-1 mice. *Environmental Health Perspectives*, 21:71–78.

Anderson JE, McCarty PL (1996) Effect of three chlorinated ethenes on growth rates for a methanotrophic mixed culture. *Environmental Science and Technology*, 30:3517–3524.

Arthur CL, Pratt K, Motlagh S, Pawliszyn J, Belardi RP (1992) Environmental analysis of organic compounds in water using solid phase microextraction. *Journal of High Resolution Chromatography*, 15:741–744.

Atri FR (1985) [Chlorinated compounds in the environment.] *Schriftenreihe des Vereins für Wasser-, Boden-, und Lufthygiene, Berlin-Dahlem*, 60:309–317 (in German) [cited in IPCS, 1990].

Baden JM, Kelley M, Wharton RS, Hitt BA, Simmon VF, Mazze RI (1977) Mutagenicity of halogenated ether anesthetics. *Anesthesiology*, 46:346–350.

Ban M, Hettich D, Cavelier L (1995) Nephrotoxicity mechanism of 1,1-dichloroethylene in mice. *Toxicology Letters*, 78:87–92.

Barrio-Lage G, Parsons FZ, Nassar RS, Lorenzo PA (1986) Sequential dehalogenation of chlorinated ethenes. *Environmental Science and Technology*, 20:96–99.

Bartsch H, Malaveille C, Barbin A, Planche G (1979) Mutagenic and alkylating metabolites of halo-ethylenes, chlorobutadienes, and dichlorobutenes produced by rodent or human liver tissues. Evidence for oxirane formation by P450-linked microsomal mono-oxygenases. *Archives of Toxicology*, 41:249–277.

Bauer S, Solyom D (1994) Determination of volatile organic compounds at parts per trillion level in complex aqueous matrices using membrane introduction mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, 66:4422–4431.

Biziuk M, Namiesnik J, Czerwinski J, Gorlo D, Makuch B, Janicki W, Polkowska Z, Wolska L (1996) Occurrence and determination of organic pollutants in tap and surface waters of the Gdansk district. *Journal of Chromatography*, 733:171–183.

Brack W, Rottler H (1994) Toxicity testing of highly volatile chemicals with green algae: a new assay. *Environmental Science and Pollution Research International*, 1:223–228.

Brittebo EB, Darnerud PO, Eriksson C, Brandt I (1993) Nephrotoxicity and covalent binding of 1,1-dichloroethylene in buthionine sulphoximine-treated mice. *Archives of Toxicology*, 67:605–612.

Brodzinski R, Singh HB (1983) *Volatile organic chemicals in the atmosphere: an assessment of available data.* Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Environmental Sciences Research Laboratory (EPA/600/3-83-027(a)).

Bronzetti G, Bauer C, Corsi C, Leporini C, Nieri R, del Carratore R (1981) Genetic activity of vinylidene chloride in yeast. *Mutation Research*, 89:179–185.

Bronzetti G, Bauer C, Corsi C, del Carratore R, Nieri R, Paolini M, Galli A, Giagoni P (1983) Comparison of genetic and biochemical effects of halogenated olefins. *Mutation Research*, 113:236–237 (Abstract No. 24).

Brymer DA, Ogle LD, Jones CJ, Lewis DL (1996) Viability of using SUMMA polished canisters for the collection and storage of parts per billion by volume level volatile organics. *Environmental Science and Technology*, 30:188–198.

Buccafusco RJ, Ells SJ, Leblanc GA (1981) Acute toxicity of priority pollutants to bluegill (*Lepomis macrochirus*). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 26:446–452.

Cavelier L, Bonnet P, Morel G, de Ceaurriz J (1996) Role of cysteine conjugation in vinylidene choride-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity in fasted rats. *Journal of Applied Toxicology*, 16:109–113.

Chieco P, Moslen MT, Reynolds ES (1981) Effect of administration vehicle on oral 1,1-dichloroethylene toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 57:146–155.

Chung Y, Shin D, Park S, Lim Y, Choi Y, Cho S, Yang J, Hwang M, Park Y, Lee H (1997) Risk assessment and management of drinking water pollutants in Korea. *Water Science and Technology*, 36:309–323.

Costa AK, Ivanetich KM (1982) Vinylidene chloride: its metabolism by hepatic microsomal cytochrome P-450 *in vitro*. *Biochemical Pharmacology*, 31:2083–2092.

Costa AK, Ivanetich KM (1984) Chlorinated ethylenes: their metabolism and effect on DNA repair in rat hepatocytes. *Carcinogenesis*, 5:1629–1636.

Cotti G, Maltoni C, Lefemine G (1988) Long-term carcinogenicity bioassay on vinylidene chloride administered by inhalation to Sprague-Dawley rats. New results. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 534:160–168.

Cresteil T (1998) Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications. *Food Additives and Contaminants*, 15(Supplement): 45–51.

Cummings BS, Lasker JM, Lash LH (2000) Expression of glutathione-dependent enzymes and cytochrome P450s in freshly isolated and primary cultures of proximal tubular cells from human kidney. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 293:677–685.

Dallas CE, Weir FW, Feldman S (1983) The uptake and disposition of 1,1-dichloroethylene in rats during inhalation exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 68:140–151.

Dawson GW, Jennings AL, Drozddowski D, Rider E (1977) The acute toxicity of 47 industrial chemicals to fresh and saltwater fishes. *Journal of Hazardous Materials*, 1:303–318.

Dawson BV, Johnson PD, Goldberg SJ, Ulreich JB (1993) Cardiac teratogenesis of halogenated hydrocarbon-contaminated drinking water. *Journal of the American College of Cardiology*, 21:1466–1472.

Dekant W (1996) Biotransformation and renal processing of nephrotoxic agents. *Archives of Toxicology*, Supplement 18:163–172.

Dekant W, Vamvakas S, Anders MW (1989) Bioactivation of nephrotoxic haloalkenes by glutathione conjugation: formation of toxic and mutagenic intermediates by cysteine conjugate ß-lyase. *Drug Metabolism Reviews*, 20:43–83.

DeLeon IR, Maberry MA, Overton EB, Raschke CK, Remele PC, Steele CF, Laseter JL (1980) Rapid gas chromatographic method for the determination of volatile and semivolatile organochloride compounds in soil and chemical waste disposal site samples. *Journal of Chromatographic Science*, 18:85–88.

Dill DC, McCarty WM, Alexander HC, Bartlett EA (1980) *Toxicity of 1,1-dichloroethylene (vinylidene chloride) to aquatic organisms.* Midland, MI, Dow Chemical Company (PB 81-111098) [cited in US EPA, 1980].

Dilling WL (1977) Interphase transfer processes. II. Evaporation rates of chloromethanes, ethanes, ethylenes, propanes and propylenes from dilute aqueous solution. Comparison with theoretical predictions. *Environmental Science and Technology*, 11:405–409.

Dolan ME, McCarty PL (1995) Methanotropic chloroethene transformation capacities and 1,1-dichloroethene transformation product toxicity. *Environmental Science and Technology*, 29:2741–2747.

Dowsley TF, Forkert PG, Benesch LA, Bolton JL (1995) Reaction of glutathione with the electrophilic metabolities of 1,1-dichloroethylene. *Chemico-Biological Interactions*, 95:227–244.

Dowsley TF, Ulreich JB, Bolton JL, Park SS, Forkert PG (1996) CYP2E1-dependent bioactivation of 1,1-dichloroethylene in murine lung: formation of reactive intermediates and glutathione conjugates. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 139:42–48.

Dowsley TF, Reid K, Petsikas D, Ulreich JB, Fisher RL, Forkert PG (1999) Cytochrome P-450-dependent bioactivation of 1,1-dichloroethylene to a reactive epoxide in human lung and liver microsomes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 289:641–648.

Drevon C, Kuroki T (1979) Mutagenicity of vinyl chloride, vinylidene chloride and chloroprene in V79 Chinese hamster cells. *Mutation Research*, 67:173–182.

D'Souza RW, Andersen ME (1988) Physiologically based pharmacokinetic model for vinylidene chloride. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 95:230–240.

Easley DM, Kleopfer RD, Carasea AM (1981) Gas chromatographic–mass spectrometric determination of volatile organic compounds in fish. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 64:653–656.

EC (1996) *Technical guidance document in support of the Commission Directive 93/EEC on risk assessment for new notified substances and the Commission Regulation (EC) 1488/94 on risk assessment for existing substances*. Brussels, European Commission.

Eichelberger JW, Bellar TA, Donnelly JP, Budde WL (1990) Determination of volatile organics in drinking water using USEPA method 524.2 and the ion trap detector. *Journal of Chromatographic Science*, 28:460–467.

el-Masri HA, Constan AA, Ramsdell HS, Yang RS (1996a) Physiologically based pharmacodynamic modeling of an interaction threshold between trichloroethylene and

1,1-dichloroethylene in Fischer 344 rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 141:124–132.

el-Masri HA, Tessari JD, Yang RS (1996b) Exploration of an interaction threshold for the joint toxicity of trichloroethylene and 1,1-dichloroethylene: utilization of a PBPK model. *Archives of Toxicology*, 70:527–539.

Foerst D (1979) A sampling and analytical method for vinylidene chloride in air. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 40:888–893.

Forkert P-G (1995) CYP2E1 is preferentially expressed in Clara cells of murine lung: localization by *in situ* and immunohistochemical methods. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 12:589–596.

Forkert P-G (1999a) *In vivo* formation and localization of 1,1-dichloroethylene epoxide in murine liver: identification of its glutathione conjugate 2-*S*-glutathionyl acetate. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 290:1299–1306.

Forkert P-G (1999b) 1,1-Dichloroethylene-induced Clara cell damage is associated with *in situ* formation of the reactive epoxide. Immunohistochemical detection of its glutathione conjugate. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 20:1310–1318.

Forkert P-G (2001) Mechanisms of 1,1-dichloroethylene-induced cytotoxicity in lung and liver. *Drug Metabolism Reviews*, 33:49–80.

Forkert P-G, Boyd SM (2001) Differential metabolism of 1,1-dichloroethylene in livers of A/J, CD-1, and C57BL/6 mice. *Drug Metabolism and Disposition*, 29:1396–1402.

Forkert P-G, Moussa M (1991) 1,1-Dichloroethylene elicits dose-dependent alterations in covalent binding and glutathione in murine liver. *Drug Metabolism and Disposition*, 19:580–586.

Forkert P-G, Moussa M (1993) Temporal effects of 1,1-dichloroethylene on nonprotein sulfhydryl content in murine lung and liver. *Drug Metabolism and Disposition*, 21:770–776.

Forkert P-G, Reynolds ES (1982) 1,1-Dichloroethylene-induced pulmonary injury. *Experimental Lung Research*, 3:57–68.

Forkert P-G, Forkert L, Farooqui M, Reynolds ES (1985) Lung injury and repair: DNA synthesis following 1,1-dichloroethylene. *Toxicology*, 36:199–214.

Forkert P-G, Geddes BA, Birch DW, Massey TE (1990) Morphologic changes and covalent binding of 1,1-dichloroethylene in Clara and alveolar type II cells isolated from lungs of mice following *in vivo* administration. *Drug Metabolism and Disposition*, 18:534–539.

Forkert P-G, Massey TE, Park SS, Gelboin HV, Anderson LM (1991) Distribution of cytochrome P450IIE1 in murine liver after ethanol and acetone administration. *Carcinogenesis*, 12:2259–2268.

Forkert P-G, Boyd SM, Ulreich JB (2001) Pulmonary bioactivation of 1,1-dichloroethylene is associated with CYP2E1 levels in A/J, CD-1, and C57Bl/6 mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 297:1193–1200.

Geyer H, Scheunert I, Korte F (1985) The effects of organic environmental chemicals on the growth of the alga *Scenedesmus subspicatus*: a contribution to environmental biology. *Chemosphere*, 14:1355–1370.

Gilbert J, Shepherd MJ, Startin JR, McWeeny D (1980) Gas chromatographic determination of vinylidene chloride monomer in packing films and foods. *Journal of Chromatography*, 197:71–78.

Glod G, Brodmann U, Angst W, Hollinger C, Schwarzenbach RP (1997) Cobalamin-mediated reduction of *cis*- and *trans*-dichloroethene, 1,1-dichloroethene, and vinyl chloride in homogeneous aqueous solution: reaction kinetics and mechanistic considerations. *Environmental Science and Technology*, 31:3154–3160.

Grosjean D (1991) Atmospheric chemistry of toxic contaminants. 5. Unsaturated halogenated aliphatics: allyl chloride, chloroprene, hexachloropentadiene, vinylidene chloride. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 41:182–189.

Guicherit R, Schulting FL (1985) The occurrence of organic chemicals in the atmosphere of the Netherlands. *The Science of the Total Environment*, 43(3):193–219.

Hallbourg RR, Delfina JJ, Miller WL (1992) Organic priority pollutants in groundwater and surface water at three landfills in north central Florida. *Water, Air, and Soil Pollution*, 65:307–322.

Heitmuller PT, Hollister TA, Parrish PR (1981) Acute toxicity of 54 industrial chemicals to sheepshead minnows (*Cyprinodon variegatus*). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 27:596–604.

Hendricks JD, Shelton DW, Loveland PM, Pereira CB, Bailey GS (1995) Carcinogenicity of dietary dimethylnitrosomorpholine, *N*-methyl-*N*'-nitro-*N*-nitrosoguanidine, and dibromoethane in rainbow trout. *Toxicologic Pathology*, 23:447–457.

Hiatt MH (1983) Determination of volatile organic compounds in fish samples by vacuum distillation and fused silica capillary gas chromatography/mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, 55:506–516.

Hong CB, Winston JM, Thornburg LP, Lee CC, Woods JS (1981) Follow-up study on the carcinogenicity of vinyl chloride and vinylidene chloride in rats and mice; tumor incidence and mortality subsequent to exposure. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 7:909–924.

Humiston CG, Quast JF, Wade CE, Ballard JJ, Beyer JE, Lisowe RW (1978) *Results of a two-year toxicity and oncogenicity study with vinylidene chloride incorporated in the drinking water of rats.* Midland, MI, Dow Chemical USA, Health and Environmental Research, Toxicology Research Laboratory.

IARC (1999) *Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine, and hydrogen peroxide (part 3).* Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 1163–1180 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 71).

IPCS (1990) *Vinylidene chloride*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 187 pp. (Environmental Health Criteria 100).

IPCS (2000) *International Chemical Safety Card — Vinylidene chloride*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0083), at website

http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc00/icsc0083.htm.

Ishidate M, ed. (1983) *The data book of chromosomal aberration tests* in vitro *on 587 chemical substances using a Chinese hamster fibroblast cell line (CHL Cell).* Tokyo, Realize Inc.

Jackson NM, Conolly RB (1985) Acute nephrotoxicity of 1,1-dichloroethylene in the rat after inhalation exposure. *Toxicology Letters*, 29:191–200.

Jaeger RJ (1977) Effect of 1,1-dichloroethylene exposure on hepatic mitochondria. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 18:83–94.

Jaeger RJ, Conolly RB, Murphy SD (1974) Effect of 18-hr fast and glutathione depletion of 1,1-dichloroethylene-induced hepatotoxicity and lethality in rats. *Experimental and Molecular Pathology*, 20:187–198.

Jaeger RJ, Conolly RB, Murphy SD (1975) Short-term inhalation toxicity of halogenated hydrocarbons: effects on fasting rats. *Archives of Environmental Health*, 30:26–31.

Jaeger RJ, Shoner LG, Coffman L (1977a) 1,1-Dichloroethylene hepatotoxicity: proposed mechanism of action and distribution and binding of carbon-14 radioactivity following inhalation exposure in rats. *Environmental Health Perspectives*, 21:113–119.

Jaeger RJ, Szabo S, Coffman LJ (1977b) 1,1-Dichloroethylene hepatotoxicity: effect of altered thyroid function and evidence for the subcellular site of injury. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 3:545–556.

Jenkins LJ Jr, Andersen ME (1978) 1,1-Dichloroethylene nephrotoxicity in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 46:131–142.

Jenkins LJ Jr, Trabulus MJ, Murphy SD (1972) Biochemical effects of 1,1-dichloroethylene in rats: comparison with carbon tetrachloride and 1,2-dichloroethylene. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 23:501–510.

Jones BK, Hathway DE (1978a) The biological fate of vinylidene chloride in rats. *Chemico-Biological Interactions*, 20:27–41.

Jones BK, Hathway DE (1978b) Differences in metabolism of vinylidene chloride between mice and rats. *British Journal of Cancer*, 37:411–417.

Jones BK, Hathway DE (1978c) Tissue-mediated mutagenicity of vinylidene chloride in *Salmonella typhimurium* TA 1535. *Cancer Letters*, 5(1):1–6.

Kainz A, Cross H, Freeman S, Gescher A, Chipman JK (1993) Effects of 1,1-dichloroethene and of some of its metabolites on the functional viability of mouse hepatocytes. *Fundamental and Applied Toxicology*, 21(2):140–148.

Kanz MF, Reynolds ES (1986) Early effects of 1,1-dichloroethylene on canalicular and plasma membranes: ultrastructure and stereology. *Experimental and Molecular Pathology*, 44:93–110.

Kanz MF, Whitehead RF, Ferguson AE, Moslen MT (1988) Potentiation of 1,1-dichloroethylene hepatotoxicity: comparative effects of hyperthyroidism and fasting. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 95:93–103.

Kanz MF, Taj Z, Moslen MT (1991) 1,1-Dichloroethylene hepatotoxicity: hyperthyroidism decreases metabolism and covalent binding but not injury in the rat. *Toxicology*, 70:213–229.

Koch R, Schlegelmilch R, Wolf HU (1988) Genetic effects of chlorinated ethylenes in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutation Research*, 206:209–216.

Leblanc GA (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 24:684–691.

Lee CC, Bhandari JC, Winston JM, House WB, Peters PJ, Dixon RL, Woods JS (1977) Inhalation toxicity of vinyl chloride and vinylidene chloride. *Environmental Health Perspectives*, 21:25–32.

Lee CC, Bhandari JC, Winston JM, House WB, Dixon RL, Woods JS (1978) Carcinogenicity of vinyl chloride and vinylidene chloride. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 24:15–30.

Lee RP, Forkert PG (1995) *In vitro* biotransformation of 1,1-dichloroethylene by hepatic cytochrome P4502E1 in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 270:371–376.

Liebler DC, Meredith TM, Guengerich FP (1985) Formation of glutathione conjugates by reactive metabolites of vinylidene chloride in microsomes and isolated hepatocytes. *Cancer Research*, 45:186–193.

Liebler DC, Latwesen DG, Reeder TC (1988) *S*-(2-chloroacetyl) glutathione, a reactive glutathione thio ester and a putative metabolite of 1,1-dichloroethylene. *Biochemistry*, 27:3652–3657.

Lin SN, Fu FWY, Bruckner JV, Feldman S (1982) Quantitation of 1,1- and 1,2-dichloroethylene in body tissues by purge-and-trap gas chromatography. *Journal of Chromatography*, 244:311–320.

Malaveille C, Planche G, Bartsch H (1997) Factors for efficiency of the *Salmonella*/microsome mutagenicity assay. *Chemico-Biological Interactions*, 17:129–136.

Maltoni C, Lefemine G, Cotti G, Chieco P, Patella V (1985) Experimental research on vinylidene chloride carcinogenesis. In: Maltoni C, Mehlman MA, eds. *Archives of research on industrial carcinogenesis. Volume III.* Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishers, Inc., 229 pp.

McGregor D, Brown AG, Cattanach P, Edwards I, McBride D, Riach C, Shepherd W, Caspary WJ (1991) Responses of the L5178Y mouse lymphoma forward mutation assay: V. Gases and vapors. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 17:122–129.

McKenna MJ, Watanabe PG, Gehring PJ (1977) Pharmacokinetics of vinylidene chloride in the rat. *Environmental Health Perspectives*, 21:99–105.

McKenna MJ, Zempel JA, Madrid EO, Gehring PJ (1978a) The pharmacokinetics of [^{14}C]vinylidene chloride in rats following inhalation exposures. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 45:599–610.

McKenna MJ, Zempel JA, Madrid EO, Braun WH, Gehring PJ (1978b) Metabolism and pharmacokinetic profile of vinylidene chloride in rats following oral administration. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 45:821–835.

Merdink JL, Gonzalez-Leon A, Bull RJ, Schultz IR (1998) The extent of dichloroacetate formation from trichloroethylene, chloral hydrate, trichloracetate, and trichloroethanol in B6C3F1 mice. *Toxicological Science*, 45:33–41.

MITI (1992) *Biodegradation and bioaccumulation data of existing chemicals based on the CSCL Japan.* Tokyo, Ministry of International Trade and Industry.

Moslen MT, Poisson LR, Reynolds ES (1985) Cholestasis and increased biliary excretion of inulin in rats given 1,1-dichloroethylene. *Toxicology*, 34:201–209.

Moslen MT, Whitehead RF, Ferguson AE, Kanz MF (1989) Protection by L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate, a cysteine prodrug, against 1,1-dichloroethylene hepatotoxicity in rats is associated with decreases in toxin metabolism and cytochrome P-450. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 248:157–163.

Moussa MT, Forkert PG (1992) 1,1-Dichloroethylene-induced alterations in glutathione and covalent binding in murine lung: morphological, histochemical, and biochemical studies. *Journal of Pathology*, 166:199–207.

Murray FJ, Nitschke KD, Rampy LW, Schwetz BA (1979) Embryotoxicity and fetotoxicity of inhaled or ingested vinylidene chloride in rats and rabbits. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 49:189–202.

NIOSH (1994) *NIOSH manual of analytical methods*, 4th ed. Cincinnati, OH, National Institute of Occupational Safety and Health, at website, http://www.cdc.gov/niosh/nmam/nmammenu.html.

Nitschke KD, Smith FA, Quast JF, Norris JM, Schwetz BA (1983) A three-generation rat reproductive toxicity study of vinylidene chloride in the drinking water. *Fundamental and Applied Toxicology*, 3:75–79.

NTP (1982) *Carcinogenesis bioassay of vinylidene chloride in F344 rats and B6C3F1 mice (gavage study).* Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP Technical Report Series No. 228).

Oesch F, Protic-Sabljic M, Friedberg T, Klimisch HJ, Glatt HR (1983) Vinylidene chloride: changes in drug-metabolizing enzymes, mutagenicity and relation to its targets for carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 4:1031–1038.

Okine LK, Gram TE (1986a) *In vitro* studies on the metabolism and covalent binding of [^{14}C]1,1-dichloroethylene by mouse liver, kidney, and lung. *Biochemical Pharmacology*, 35:2789–2795.

Okine LK, Gram TE (1986b) Tissue distribution and covalent binding of [^{14}C]1,1-dichloroethylene in mice: *in vivo* and *in vitro* studies. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 197:903–910.

Okine LK, Gochee JM, Gram TE (1985) Studies on the distribution and covalent binding of [^{14}C]1,1-dichloroethylene in the mouse. *Biochemical Pharmacology*, 34:4051–4057.

Otson R, Williams DT (1982) Headspace chromatographic determination of water pollutants. *Analytical Chemistry*, 54:942–946.

Ott MG, Fishbeck WA, Townsend JC, Schneider EJ (1976) A health study of employees exposed to vinylidene chloride. *Journal of Occupational Medicine*, 18:735–738.

Pestemer W, Auspurg B (1986) Eignung eines Testpflanzensortiments zur Risikoabschätzung von Stoffwirkungen auf höhere Pflanzen im Rahmen des Chemikaliengesetzes. *Nachrichtenblatt des Deutschen Pflanzenschutzdienstes (Braunschweig)*, 38:120–125.

Piet GJ, Slingerland P, DeGrunt FE, Van Den Heuvel MPM, Zoeteman BCL (1978) Determination of very volatile halogenated organic compounds in water by means of direct head-space analysis. *Analytical Letters*, A11:437–448.

Plummer JL, Hall PM, Ilsley AH, Jenner MA, Cousins MJ (1990) Influence of enzyme induction and exposure profile on liver injury due to chlorinated hydrocarbon inhalation. *Pharmacology and Toxicology*, 67:329–335.

Ponomarkov V, Tomatis L (1980) Long-term testing of vinylidene chloride and chloroprene for carcinogenicity in rats. *Oncology*, 37:136–141.

Prendergast JA, Jones RA, Jenkins LJ Jr, Siegel J (1967) Effects on experimental animals of long-term inhalation of trichloroethylene, carbon tetrachloride, 1,1,1-trichloroethane, dichlorodifluoromethane, and 1,1-dichloroethylene. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 10:270–289.

Putcha L, Bruckner JV, D'Souza R (1986) Toxicokinetics and bioavailability of oral and intravenous 1,1-dichloroethylene. *Fundamental and Applied Toxicology*, 6:240–250.

Quast JF, Humiston CG, Wade CE, Ballard J, Beyer JE, Schwetz RW, Norris JM (1983) A chronic toxicity and oncogenicity study in rats and subchronic toxicity study in dogs on ingested vinylidene chloride. *Fundamental and Applied Toxicology*, 3:55–62.

Quast JF, McKenna MJ, Rampy LW, Norris JM (1986) Chronic toxicity and oncogenicity study on inhaled vinylidene chloride in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 6:105–144.

Rampy LW, Quast JF, Humiston CG, Balmer MF, Schwetz BA (1977) Interim results of two-year toxicological studies in rats of vinylidene chloride incorporated in the drinking water or administered by repeated inhalation. *Environmental Health Perspectives*, 21:33–43.

Reichert D, Werner HW, Henschler D (1978) Role of liver glutathione in 1,1-dichloroethylene metabolism and hepatotoxicity in intact rats and isolated perfused rat liver. *Archives of Toxicology*, 41:169–178.

Reichert D, Werner HW, Metzler M, Henschler D (1979) Molecular mechanism of 1,1-dichloroethylene toxicity: excreted metabolites reveal different pathways of reactive intermediates. *Archives of Toxicology*, 42:159–169.

Reitz RH, Watanabe PG, McKenna MJ, Quast JF, Gehring PJ (1980) Effects of vinylidene chloride and DNA synthesis and DNA repair in the rat and mouse: a comparative study with dimethylnitrosamine. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 52:357–370.

Reynolds ES, Moslen MT, Boor PJ, Jaeger RJ (1980) 1,1-Dichloroethylene hepatoxicity. Time course of GSH changes and biochemical aberrations. *American Journal of Pathology*, 101:331–342.

Reynolds ES, Kanz MF, Chieco P, Moslen MT (1984) 1,1-Dichloroethylene: an apoptotic hepatotoxin? *Environmental Health Perspectives*, 57:313–320.

Roldan-Arjona T, Garcia-Pedrajas MD, Luque-Romero FL, Hera C, Pueyo C (1991) An association between mutagenicity of the Ara test of *Salmonella typhimurium* and carcinogenicity in rodents for 16 halogenated aliphatic hydrocarbons. *Mutagenesis*, 6:199–205.

Sasaki M, Sugimura K, Yoshida MA, Abe S (1980) Cytogenic effects of 60 chemicals on cultured human and Chinese hamster cells. *Kromosomo II*, 20:574–584.

Sawada M, Sofuni T, Ishidate M Jr (1987) Cytogenic studies on 1,1-dichloroethylene and its two isomers in mammalian cells *in vitro* and *in vivo*. *Mutation Research*, 187:157–163.

Scheunert I (1984) Wachstumstest mit höheren Pflanzen. In: Ballhorn L, Freitag D, eds. *Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsvorschriften und der Aussagekraft der Stufe I und II des E. Chem. G.* Neuherberg, Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung München mbH, pp. 113–123.

Shirey RE (1995) Rapid analysis of environmental samples using solid-phase microextractions (SPME) and narrow bore capillary columns. *Journal of High Resolution Chromatography*, 18:495–499.

Short RD, Minor JL, Peters P, Winston JM, Ferguson P, Unger T, Sawyer M, Lee CC (1977a) *The developmental toxicity of vinylidene chloride inhaled by rats and mice during gestation*. Report prepared by Midwest Research International, Kansas City, MO, for US Environmental Protection Agency, Washington, DC (EPA 560/6-77-022; PB-281-713).

Short RD, Minor JL, Winston JM, Lee CC (1977b) A dominant lethal study in male rats after repeated exposures to vinyl chloride or vinylidene chloride. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 3:965–968.

Short RD, Winston JM, Minor JL, Hong CB, Seifter J, Lee CC (1977c) Toxicity of vinylidene chloride in mice and rats and its alteration by various treatments. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 3:913–921.

Sidhu KS (1980) A gas-chromatographic method for the determination of vinylidene chloride in air. *Journal of Analytical Toxicology*, 4:266–268.

Siegel J, Jones RA, Coon A (1971) Effects on experimental animals of acute, repeated and continuous inhalation exposures to dichloroacetylene mixtures. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 18:168–174.

Siletchnik LM, Carlson GP (1974) Cardiac sensitizing effects of 1,1-dichloroethylene: enhancement by phenobarbital pretreatment. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 210:359–364.

Simmon VF, Tardiff RG (1978) The mutagenic activity of halogenated compounds found in chlorinated drinking water. In: Jolley RL, Gorchev H, Hamilton DH Jr, eds. *Water chlorination. Environmental impact and health effects. Volume 2*. Ann Arbor, MI, Ann Arbor Science, pp. 417–431.

Singh HB, Salas LJ, Smith AJ, Shigeishi M (1981) Measurements of some potentially hazardous organic chemicals in urban environments. *Atmospheric Environment*, 210:601–612.

Speerschneider P, Dekant W (1995) Renal tumorigenicity of 1,1-dichloroethene in mice: the role of male-specific expression of cytochrome P450 2E1 in the renal bioactivation of 1,1-dichloroethene. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 130:48–56.

Speis DN (1980) Determination of purgeable organics in sediments. *Environmental Science and Technology*, 16:201–206.

Stangroom SJ, Collins CD, Lester JN (1998) Sources of organic micropollutants to lowland rivers. *Environmental Technology*, 19:643–666.

Storm DL (1994) Chemical monitoring of California's public drinking water sources: public exposures and health impacts. In: Wang RGM, ed. *Water contamination and health: Integration of exposure assessment, toxicology, and risk assessment.* New York, NY, Marcel Dekker, pp. 67–124 (Environmental Science and Pollution Control Series 9).

Strobel K, Grummt T (1987) Aliphatic and aromatic hydrocarbons as potential mutagens in drinking water. III. Halogenated ethanes and ethenes. *Toxicology and Environmental Chemistry*, 15:101–128.

Tabak H, Quave SA, Mashni CI, Barth EF (1981) Biodegradability studies with organic priority pollutant compounds. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 53:1503–1518.

US EPA (1978) *In-depth studies on health and environmental impacts of selected water pollutants.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency (Contract No. 68-01-4646) [cited in US EPA, 1980].

US EPA (1980) *Ambient water quality criteria for dichloroethylenes.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Water, Regulations and Standards Division (EPA 440/5-80-041).

US EPA (1985) *Health assessment document for vinylidene chloride.* Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office (EPA/600/8-83-031F).

US EPA (1988) *Compendium of methods for the determination of toxic organic compounds in ambient air.* Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development (EPA/600/4-84-041).

US EPA (1994) *Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA/600/8-90/066F).

US EPA (1995) *Method 502.2 and 524.2. Methods for the determination of organic compounds in drinking water — Supplement III.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA/600/R-95-131).

US EPA (1998) *Method 8260B. SW-846 manual.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency, at website http://www.epa.gov/epaoswer/hazwaste/test/SW846.htm.

US EPA (2002a) *AirData.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency, at website http://www.epa.gov/aqspubl1/annual_summary.html.

US EPA (2002b) CERCLIS database. Washington, DC, US Environmental Protection Agency.

US EPA (2002c) *Toxics Release Inventory (TRI) Program*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, at website http://www.epa.gov/tri.

US EPA (2002d) *Toxicological review of 1,1-dichloroethylene (CAS No. 75-35-4) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS).* Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA/635/R02/002), at website http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0039-tr.pdf.

Van Duuren BL, Goldschmidt BM, Loewengart G, Smith AC, Melchionne S, Seldman I, Roth D (1979) Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *Journal of the National Cancer Institute*, 63:1433–1439.

Viola PL, Caputo A (1977) Carcinogenicity studies on vinylidene chloride. *Environmental Health Perspectives*, 21:45–47.

Viswanathan R (1984) Regenwurmtest. In: Ballhorn L, Freitag D, eds. *Überprüfung der Durchführbarkeit von Prüfungsworschriften und der Aussagekraft der Stufe I und II des E. Chem. G.* Neuherberg, Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung München mbH, pp. 124–131.

Vogel TM, McCarty PL (1987) Abiotic and biotic transformations of 1,1,1-trichloroethane under methanogenic conditions. *Environmental Science and Technology*, 21:1208–1213.

Wallace L, Zweidinger R, Erickson M, Cooper S, Whitaker D, Pellizzari E (1982) Monitoring individual exposure. Measurements of volatile organic compounds in breathing-zone air, drinking water, food, and exhaled breath. *Environment International*, 8:269–282.

Wallace L, Pellizzari E, Hartwell T, Rozensweig M, Erickson M, Sparacino C, Zelon H (1984) Personal exposure to volatile organic compounds. I. Direct measurements in breathing-zone air, drinking water, food, and exhaled breath. *Environmental Research*, 35:293–319.

Wallace LA, Pellizzari E, Sheldon S, Hartwell T, Sparacino C, Zelon H (1986) The total exposure assessment methodology (TEAM) study: direct measurements of personal exposures through air and water for 600 residents of several US cities. In: Cohen Y, ed.

Pollutants in a multimedia environment. New York, NY, Plenum Publishing Corporation, pp. 289–315.

Warbrick EV, Dearman RJ, Ashby J, Schmezer P, Kimber I (2001) Preliminary assessment of the skin sensitizing activity of selected rodent carcinogens using the local lymph node assay. *Toxicology*, 163:63–69.

Waskell L (1978) A study of the mutagenicity of anesthetics and their metabolism. *Mutation Research*, 57:141–153.

WHO (1993) *Guidelines for drinking-water quality*, 2nd ed. *Volume 1. Recommendations*. Geneva, World Health Organization.

Wilson SC, Burnett V, Waterhouse KS, Jones KC (1994) Volatile organic compounds in digested United Kingdom sewage sludges. *Environmental Science and Technology*, 28:259–266.

Wong PS, Cooks RG, Cisper ME, Hemberger PH (1995) On-line, *in situ* analysis with membrane introduction MS. *Environmental Science and Technology*, 29:215A-218A.

Yamamoto K, Fukushima M, Kakutani N, Kuroda K(1997) Volatile organic compounds in urban rivers and their estuaries in Osaka, Japan. *Environmental Pollution*, 95:135-143.

APPENDIX 1 — SOURCE DOCUMENTS

US EPA (2002d): ***Toxicological review of 1,1-dichloroethylene (CAS No. 75-35-4) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS)*** **(EPA/635/R02/002)**

Copies of the document may be obtained from:

EPA Risk Assessment Hotline
513-569-7254 (telephone)
513-569-7159 (fax)
rih.iris@epa.gov (e-mail address)
http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0039-tr.pdf (Internet pdf file)

This document and summary information on IRIS have received peer review both by Environmental Protection Agency (EPA) scientists and by independent scientists external to EPA. Subsequent to external review and incorporation of comments, this assessment has undergone an Agency-wide review process whereby the IRIS Program Manager has achieved a consensus approval among the Office of Research and Development; Office of Air and Radiation; Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances; Office of Solid Waste and Emergency Response; Office of Water; Office of Policy, Planning, and Evaluation; and the Regional Offices.

Internal EPA reviewers:

J. Cogliano, C. Kimmel, L. Flowers, K. Hogan, National Center for Environmental Assessment, Washington, DC
J. Strickland, National Center for Environmental Assessment, Research Triangle Park, NC
D. Niedzwiecki, Colorado Department of Public Health and Environment

External peer reviewers:

Melvin E. Andersen, Colorado State University, Ft. Collins, CO
James V. Bruckner, University of Georgia, Athens, GA
Poh-Gek Forkert, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada
Sam Kacew, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada
Kannan Krishnan, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

US EPA (1980): *Ambient water quality criteria for dichloroethylenes* (EPA 440/5-80-041)

This report was prepared by the Office of Water Regulations and Standards, the Office of Research and Development, the Carcinogen Assessment Group, and the Environmental Research Laboratories of the US Environmental Protection Agency (EPA). It was reviewed by the Environmental Criteria and Assessment Office, US EPA, and approved for publication. It is available to the public from the National Technical Information Service in Springfield, Virginia, or on the Internet at: http://www.epa.gov/ost/pc/ambientwqc/dichloroethylenes80.pdf.

IPCS (1990): *Vinylidene chloride* (Environmental Health Criteria 100)

The first draft of this Environmental Health Criteria document was prepared by Dr J.K. Chipman, University of Birmingham, England. The draft was sent for peer review to IPCS national Contact Points and Collaborating Centres and was reviewed and approved as an international assessment document at a Task Group Meeting held in October 1988 in Rome, Italy.

This report is available from Marketing and Dissemination, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland (fax + 41 22 791 4857) or at bookorders@who.int; it is also available on the Internet at http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc100.htm.

APPENDIX 2 — CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on 1,1-DCE was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

Å. Andreassen, Department of Chemical Toxicology, Norwegian Institute of Public Health, Norway

R.M. Bruce, US Environmental Protection Agency, USA

R.J. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, USA

C. Cooke, Health and Safety Executive, United Kingdom

C. Cooke, Health and Safety Executive, United Kingdom

C. Cowles, Health and Safety Executive, United Kingdom

C.L. Deford, The Dow Chemical Company, USA

I. Desi, University of Szeged, Hungary

G. Dura, Fodor József National Public Health Centre, Hungary

C. Elliott-Minty, Health and Safety Executive, United Kingdom

L. Fishbein, Private Consultant, USA

E. Frantik, National Institute of Public Health, Czech Republic

M. Gwinn, National Institute of Occupational Safety and Health, USA

K. Hattefield, National Institute of Occupational Safety and Health, USA

R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Germany

C. Hiremath, US Environmental Protection Agency, USA

A. Hirose, National Institute of Health Sciences, Japan

A. Hirvonen, Institute of Occupational Health, Finland

P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, United Kingdom

J. Kielhorn, Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research, Germany

G. Koennecker, Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research, Germany

S.H. Lee, Catholic University, Korea

J. Rantanen, Institute of Occupational Health, Finland

J. Stauber, CSIRO Energy Technology, Australia

J.H.M. Temmink, Wageningen Agricultural University, Netherlands

D. van Wijk, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC) / Euro Chlor, Belgium

K. Victorin, Karolinska Institutet, Sweden

I. Zastenskaya, Scientific Institute of Sanitary and Hygiene, Belarus

APPENDIX 3 — CICAD FINAL REVIEW BOARD

Monks Wood, United Kingdom, 16–19 September 2002

Members

Dr R. Benson, US Environmental Protection Agency, Region VIII, Denver, CO, USA

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Dr S. Chou, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Atlanta, GA, USA

Dr S. Czerczak, Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr G. Dura, National Institute of Environmental Health, Jozsef Fodor Public Health Centre, Budapest, Hungary

Dr L. Fishbein, Private Consultant, Fairfax, VA, USA

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr Y. Hayashi, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Ministry of Health, Labour and Welfare, Tokyo, Japan

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr A. Hirose, Division of Risk Assessment, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Mr P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Prof. J. Jeyaratnam, Colombo, Sri Lanka

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Prof. Y.-X. Liang, School of Public Health, Fudan University, Shanghai Medical College, Shanghai, People's Republic of China

Dr R. Liteplo, Existing Substances Division, Environmental Contaminants Bureau, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Ms M.E. Meek, Existing Substances Division, Safe Environments Programme, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Mr F.K. Muchiri, Directorate of Occupational Health and Safety Services, Nairobi, Kenya

Dr O. Sabzevari, Department of Toxicology & Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr F.P. Simeonova, Sofia, Bulgaria

Dr J. Stauber, CSIRO Energy Technology, Centre for Advanced Analytical Chemistry, Bangor, Australia

Dr M.H. Sweeney, Document Development Branch, Education and Information Division, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, DG Employment & Social Affairs, Luxembourg

Resource Persons

Dr C. Cowles, Health and Safety Executive, Industrial Chemicals Unit HD, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr C. Elliott-Minty, Health and Safety Executive, Industrial Chemicals Unit HD, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Dr K. Fuller, Health and Safety Executive, Industrial Chemicals Unit HD, Bootle, Merseyside, United Kingdom

Observers

Mr A.G. Berends, Solvay S.A., Brussels, Belgium; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

Mr W. Gulledge, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

Mr C. Newsome, Dow Chemical Company Limited, West Drayton, Middlesex, United Kingdom; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

Mr M.A. Pemberton, Wilmslow, United Kingdom; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

Mr W. Stott, Dow Chemical Company, Midland, MI, USA; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

Mr J.M. Waechter, Jr, The Dow Chemical Company, Midland, MI, USA; European Chemical Industry Council / European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (CEFIC/ECETOC)

Secretariat

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr T. Ehara, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr H. Malcolm, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Ms C. Vickers, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

APPENDIX 4 — BENCHMARK DOSE ANALYSIS

Oral

Data on fatty change in the liver from Quast et al. (1983) were analysed using EPA's benchmark dose software. Each of the seven models gave an adequate fit ($P > 0.2$). The gamma, logistic, multistage, quantal-linear, and Weibull models showed the best visual fit to the data points. The gamma, multistage, quantal-linear, and Weibull models showed identical Akaike's Information Criterion (AIC) values and identical BMDs and BMDLs. The results from the gamma model are presented.

The form of the probability function is:

```
P[response] =  background + (1 - background) * CumGamma
                [slope * dose, power]
```

where CumGamma(.) is the cumulative Gamma distribution function.

Default initial (and specified) parameter values

Background = 0.12963
Slope = 0.0192007
Power = 1.12817

Asymptotic correlation matrix of parameter estimates

(*** The model parameter Power has been estimated at a boundary point or has been specified by the user and does not appear in the correlation matrix)

	Background	Slope
Background	1	–0.54
Slope	–0.54	1

Parameter estimates

Variable	Estimate	Standard error
Background	0.125627	0.0350171
Slope	0.0158781	0.00405428
Power	1	NA

NA - Indicates that this parameter has hit a bound implied by some inequality constraint and thus has no standard error.

Analysis of deviance table

Model	Log(like-lihood)	Deviance	Test DF	*P*-value
Full model	–119.212			
Fitted model	–119.229	0.0326243	2	0.9838
Reduced model	–128.113	17.8011	3	0.0004834
AIC = 242.458				

Goodness of fit

Dose	Est. prob.	Exp.	Obs.	Size	Scaled residual
0	0.1256	10.050	10	80	–0.01693
9	0.2421	11.619	12	48	0.1284
14	0.2999	14.396	14	48	–0.1246
30	0.4570	21.935	22	48	0.01895

Chi-square = 0.03; DF = 2; *P*-value = 0.9838

Benchmark dose computation

Specified effect =	**0.1**
Risk type =	Extra risk
Confidence level =	0.95
BMD =	6.63557 mg/kg body weight per day
BMDL =	4.61215 mg/kg body weight per day

Inhalation

Data on fatty change in the liver from Quast et al. (1986) were analysed using EPA's benchmark dose software. The gamma, multistage, quantal-linear models gave an adequate fit ($P > 0.2$). These models also gave an adequate visual fit to the data points. The quantal-linear model gave the lowest AIC value. The results from this model are presented.

The form of the probability function is:

P[response] = background + (1 - background) * [1 - EXP(-slope * dose)]

Default initial (and specified) parameter values

Background =	**0.0294118**
Slope =	**0.00549306**
Power =	1 Specified

Asymptotic correlation matrix of parameter estimates

(*** The model parameters Background and Power have been estimated at a boundary point or have been specified by the user and do not appear in the correlation matrix)

Slope = 1

Parameter estimates

Variable	Estimate	Standard error
Background	0	NA
Slope	0.00697979	0.00194885

NA - Indicates that this parameter has hit a bound implied by some inequality constraint and thus has no standard error.

Analysis of deviance table

Model	Log(likeli-hood)	Deviance test	DF	*P*-value
Full model	-27.7336			
Fitted model	-28.0929	0.718624	2	0.6982
Reduced model	-32.5262	9.58514	2	0.008291
AIC = 58.1858				

Goodness of fit

Dose	Est. prob.	Exp.	Obs.	Size	Scaled residual
0	0.0000	0.000	0	16	0
25	0.1601	4.643	6	29	0.6869
75	0.4075	8.151	7	20	-0.5237

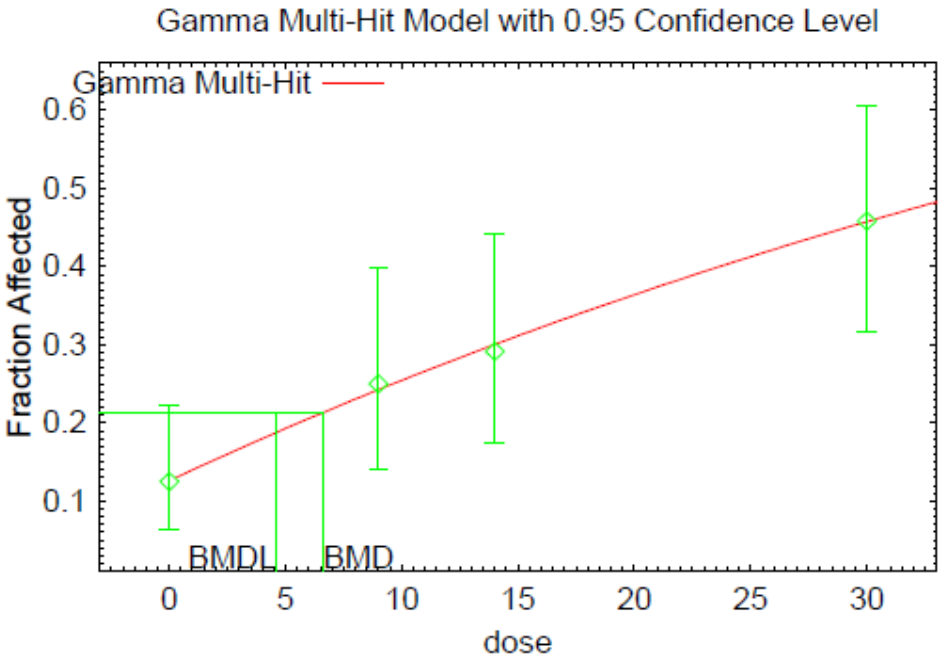
Chi-square = 0.75; DF = 2; *P*-value = 0.6886

Benchmark dose computation

Specified effect =	**0.1**
Risk type =	Extra risk
Confidence level =	0.95
BMC =	15.0951 ppm
BMCL =	9.84365 ppm
$BMCL_{adj}$ =	BMCL x 6/24 x 5/7 x 3.97 mg/m^3/ppm = 6.9 mg/m^3
$BMCL_{HEC}$ =	$BMCL_{adj}$ x $(H_{b/g})_A/(H_{b/g})_H$ = 6.9 mg/m^3

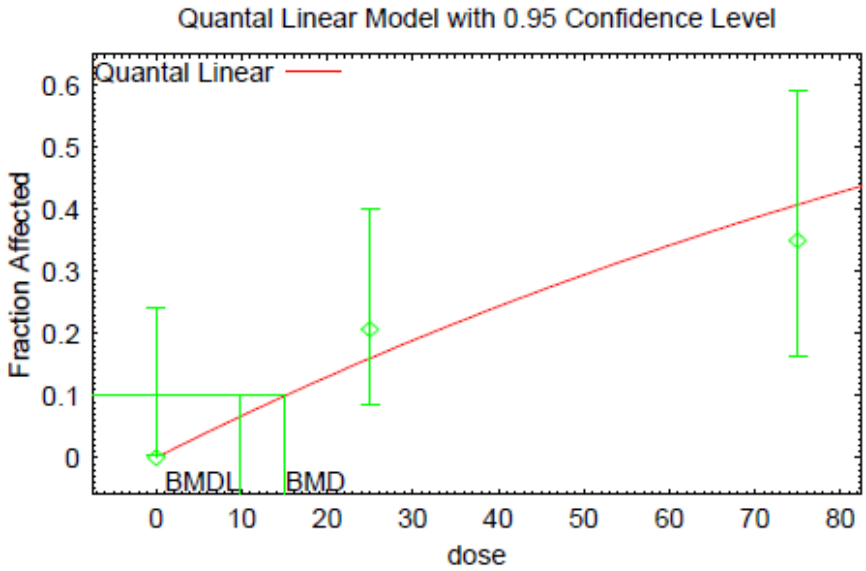
The blood:air partition coefficient in rats ($(H_{b/g})_A$) is 5 (D'Souza & Andersen, 1988). No published data are available to determine the blood:air partition coefficient in humans ($(H_{b/g})_H$). Therefore, the default value of 1 is used for $(H_{b/g})_A/(H_{b/g})_H$ (US EPA, 1994). The $BMCL_{HEC}$ is 6.9 mg/m^3.

Oral*



* Note: Dose units are mg/kg body weight per day.

Inhalation*



* Note: Dose units are ppm. BMD = BMC; BMDL = BMCL.

APPENDIX 5 — LIST OF ACRONYMS AND ABBREVIATIONS

AIC	**Akaike's Information Criterion**
BMC_{10}	benchmark concentration for a 10% response
$BMCL_{10}$	lower 95% confidence limit on the benchmark concentration for a 10% response
$BMCL_{adj}$	lower 95% confidence limit on the benchmark concentration for a 10% response adjusted to continuous exposure
$BMCL_{HEC}$	lower 95% confidence limit on the benchmark concentration for a 10% response adjusted to a human equivalent concentration
BMD	benchmark dose
BMD_{10}	benchmark dose for a 10% response
BMDL	lower 95% confidence limit on the benchmark dose
$BMDL_{10}$	lower 95% confidence limit on the benchmark dose for a 10% response
CYP2E1	cytochrome P450-dependent monooxygenase 2E1
1,1-DCE	1,1-dichloroethene
DCE-epoxide	1,1-dichloroethene oxide
EC_{10}	effective concentration for a 10% response
EC_{20}	effective concentration for a 20% response
EC_{50}	effective concentration for a 50% response
ECD	electrolytic conductivity detector
EPA	**Environmental Protection Agency (US)**
FID	**flame ionization detector**
GC	gas chromatography
GSH	glutathione
$(H_{b/g})_A$	blood:air partition coefficient for laboratory animal species
$(H_{b/g})_H$	blood:air partition coefficient for human
LC_{50}	concentration for 50% lethality
LD_{50}	dose for 50% lethality
LOAEL	lowest-observed-adverse-effect level
LT_{50}	time for 50% lethality
MS	mass spectrometry
NOAEL	no-observed-adverse-effect level
NOEC	no-observed-effect concentration
NOEL	no-observed-effect level
NTP	National Toxicology Program (US)
PBPK	physiologically based pharmacokinetic
PEC	**predicted exposure concentration**
PNEC	predicted no-effect concentration
PVDC	polyvinylidene chloride

国際化学物質安全性カード

塩化ビニリデン

ICSC番号:0083

塩化ビニリデン
VINYLIDENE CHLORIDE
1,1-Dichloroethene
1,1-Dichloroethylene
VDC
$C_2H_2Cl_2$ / $H_2C=CCl_2$
分子量:97

CAS登録番号:75-35-4
RTECS番号:KV9275000
ICSC番号:0083
国連番号:1303(安定剤入り)
EC番号:602-025-00-8

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	引火性がきわめて高い。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。	**裸火禁止、火花禁止、禁煙。**	粉末消火薬剤、水噴霧、泡消火薬剤、二酸化炭素。
爆発	蒸気/空気の混合気体は爆発性である。	密閉系、換気、防爆型電気および照明設備。防爆用工具を使用する。	火災時:水を噴霧して容器類を冷却する。
身体への暴露		**ミストの発生を防ぐ!**	
吸入	めまい、嗜眠、意識喪失。	換気、局所排気、または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。必要な場合には人工呼吸。医療機関に連絡する。
皮膚	発赤、痛み。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。
眼	発赤、痛み。	安全ゴーグル、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、咽頭痛。 他の症状については「吸入」参照。	作業中は飲食、喫煙をしない。	口をすすぐ。**吐かせない。** 多量の水を飲ませる。安静。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・危険区域から立ち退く! ・専門家に相談する! ・すべての発火源を取り除く。 ・漏れた液やこぼれた液を密閉式の容器に出来る限り集める。 ・残留液を砂または不活性吸収剤に吸収させて安全な場所に移す。 ・**下水に流してはならない。** ・**この物質を環境中に放出してはならない。** ・(個人用保護具:自給式呼吸器付完全保護衣)。	・耐火設備(条件)。 ・消火により生じる流出物を収容するための用意。 ・混触危険物質(「化学的危険性」参照)から離しておく。 ・涼しい場所。 ・暗所に保管。 ・安定化した状態でのみ貯蔵。	・気密。 ・破損しない包装。破損しやすい包装のものは密閉式の破損しない容器に入れる。 ・海洋汚染物質。 ・EU分類 記号:F+, Xn R:12-20-40 S:(2-)7-16-29-36/37-46 Note:D ・国連危険物分類(UN Haz Class):3 ・国連包装等級(UN Pack Group):I

重要データは 次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

重要データ

物理的状態; 外観:
特徴的な臭気のある、揮発性、無色の液体。

物理的危険性:
この物質の蒸気は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある;遠距離引火の可能性がある。モノマーは抑制されておらず貯蔵タンクの排気孔や火炎防止器の中でポリマーを生成し、排気孔などを詰まらせることがある。

化学的危険性:
爆発性過酸化物を生成しやすい。加熱や酸素、日光、銅、アルミニウムの影響により容易に重合し、火災や爆発の危険を伴う。加熱や炎との接触により、爆発することがある。燃焼により分解し、有毒で腐食性のフューム(塩化水素、ホスゲン)を生じる。酸化剤と激しく反応する。

許容濃度:
TLV:5 ppm(TWA);A4(人における発がん性が分類できていない物質)(ACGIH 2004)

MAK:2 ppm, 8.0 mg/m³; ピーク暴露限度カテゴリー:II(2); 発がん性カテゴリー:3B; 妊娠中のリスクグループ:C (DFG 2004)
(訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)

暴露の経路:
体内への吸収経路:吸入、経口摂取。

吸入の危険性:
20℃で気化すると、空気が汚染されてきわめて急速に有害濃度に達することがある。

短期暴露の影響:
眼、皮膚、気道を刺激する。液体を飲み込むと、肺に吸い込んで化学性肺炎を引き起こす危険がある。高濃度の場合、意識低下を引き起こすことがある。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の皮膚への接触により、皮膚炎を引き起こすことがある。腎臓、肝臓に影響を与えることがある。

物理的性質

・沸点:32℃
・融点:−122℃
・比重(水=1):1.2
・水への溶解度:0.25 g/100 ml(25℃)
・蒸気圧:66.5 kPa(20℃)
・相対蒸気密度(空気=1):3.3
・20℃での蒸気/空気混合気体の相対密度(空気=1):2.5
・引火点:−25℃(C.C.)
・発火温度:570℃
・爆発限界:5.6〜16 vol%(空気中)
・log Pow (オクタノール/水分配係数):1.32

環境に関するデータ

・水生生物に対して毒性がある。

注

・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・添加された安定剤や抑制剤がこの物質の毒性に影響を与える可能性があるので、専門家に相談する。
・許容濃度を超えても、臭気として十分に感じないので注意すること。
・**火や高温面の近くで、または溶接作業中に使用してはならない。**

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)−30S1303
NFPA(米国防火協会)コード:H(健康危険性)2;F(燃焼危険性)4;R(反応危険性)2

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。