

厚生労働行政推進調査事業費補助金

化学物質リスク研究事業

家庭用品中有害物質の試験法及び基準に関する研究

平成 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 河上強志 国立医薬品食品衛生研究所

平成 30 (2018) 年 5 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

家庭用品中有害物質の試験法及び基準に関する研究 河上 強志	・ ・ ・ ・ ・ 1
----------------------------------	-------------

## II. 分担研究報告

1. 家庭用品中の溶剤試験法に関する研究 河上 強志	・ ・ ・ ・ ・ 11
2. 家庭用品中の防炎加工剤試験法に関する研究 大嶋 智子	・ ・ ・ ・ ・ 25
3. 家庭用品中の防虫剤試験法に関する研究 西 以和貴	・ ・ ・ ・ ・ 31
4. 有害物質のハザード及び曝露評価並びに 規制対象外の家庭用品及び有害物質に関する研究 河上 強志	・ ・ ・ ・ ・ 51

厚生労働行政推進調査事業補助金（化学物質リスク研究事業）  
総括研究報告書

家庭用品中有害物質の試験法及び基準に関する研究

研究代表者 河上強志 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長

**研究要旨**

本研究では、現行の家庭用品規制法における有害物質の改正試験法の開発及び規制基準値改正、並びに現行規制基準では対象外の家庭用品及び有害物質に対する規制基準設定に資する情報収集を目的としている。具体的には、溶剤 3 種類（メタノール、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン）、防炎加工剤（難燃剤） 3 種類（トリス（2,3-ジブロムプロピル）ホスフェイト[TDBPP]、ビス（2, 3-ジブロムプロピル）ホスフェイト[BDBPP] 化合物、トリス（1-アジリジニル）ホスフィンオキシド[APO]）及び防虫剤 2 種類（ディルドリン、4,6-ジクロル-7-(2,4,5-トリクロルフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンズイミダゾール [DTTB]）について、キャピラリーカラムを用いたガスクロマトグラフ質量計（GC-MS）を用いた試験法を検討する。今年度は、溶剤では、キャピラリーカラムを用いたヘッドスペース GC-MS 法により対象有害物質の分析が可能であること、カラムの種類によって分離状況が違ふこと、試料調製に用いる溶媒として N-メチル-2-ピロリジノンが適していること等が確認できた。防炎加工剤では、TDBPP 及び BDBPP 化合物について検討を行い、BDBPP 化合物は誘導体化を実施しないと GC 測定時に分解し測定が困難であること、誘導体化法として現行のメチル化よりもトリメチルシリル化が適していること等が確認できた。防虫剤では、DTTB は誘導体化が必要であること、phenyltrimethylammonium hydroxide (PTAH) が誘導体化に適していること、夾雑物による影響は試料溶液の精製により低減出来る事等が確認できた。家庭用品規制法で有害物質と指定されている溶剤 3 種類について、ハザード情報や曝露情報の収集を行った。そして、推定した曝露情報から推定した平均室内空气中濃度とハザード情報とを比較した。その結果、これら 3 種の有害物質について、現行基準値を改正する必要は無いと考えられた。また、複数の国や地域で規制されている物質について、EU における違反状況等を調査した結果、トルエンやクロロホルムは毎年違反が報告されていたり、フマル酸ジメチルでは違反件数は減少したが、以前とは異なる製品で検出されたりしていた。そのため、今後、これらの物質について注目していく必要があると考えられた。さらに、有機リン系難燃剤や PAHs について、EU 及び米国における規制状況等の現状を把握した。

## 研究分担者

河上強志 国立医薬品食品衛生研究所  
生活衛生化学部 室長  
大嶋智子 大阪健康安全基盤研究所  
衛生化学部 主幹研究員  
西以和貴 神奈川県衛生研究所  
理化学部 技師

## 研究協力者

菅谷なえ子 横浜市衛生研究所  
理化学検査研究課  
専門研究員  
味村真弓 大阪健康安全基盤研究所  
衛生化学部 主任研究員  
田原麻衣子 国立医薬品食品衛生研究所  
生活衛生化学部 主任研究官

## A. 研究目的

我が国では、家庭用品を衛生化学的観点から安全なものにすることを目的として、「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（家庭用品規制法）」（昭和48年法律第百十二号）が存在する。家庭用品規制法では指定家庭用品に含まれる有害物質の含有量や溶出量について基準を定めており、現在までに21種類の有害物質が指定されている。

この21種類の有害物質のうち、17種類が法律制定時から昭和58年までに指定され、残り3種類が平成16年に、1種類が平成27年にそれぞれ指定された。これら17種類の有害物質のほとんどは、指定当初から試験法が改正されていない。そのため、家庭用品規制法に基づく検査時に、現在の分析技術水準から乖離した分析機器や有害な試薬を使用しなければならな

いことが問題となっている。そのため、現在の分析水準等に合わせた試験法の改正は喫緊の課題となっている。また、基準値は当時の知見に基づいて設定されており、対象有害物質について新たなハザード情報や曝露に関する知見を加えることで、必要に応じて、現行基準値の見直しを検討したり、現行の「検出されないこと」とされている有害物質の基準に対して、基準値を設定したりする必要がある。さらに、指定有害物質が当初想定されていなかった家庭用品に含有されていたり、有害性が懸念される代替物質が使用されていたりすることも報告されている。そして、生活様式の多様化に伴い新たな形態の家庭用品の創出、及び新たな化学物質の使用可能性もあり、健康被害の発生が懸念される。

このような背景から、本研究では、現行の家庭用品規制法における有害物質の改正試験法の開発及び規制基準値改正、並びに現行規制基準では対象外の家庭用品及び有害物質に対する規制基準設定に資する情報収集を目的としている。

具体的には、溶剤3種類（メタノール、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン）、防炎加工剤（難燃剤）3種類（トリス（2,3-ジブロムプロピル）ホスフェイト[TDBPP]、ビス（2, 3-ジブロムプロピル）ホスフェイト[BDBPP]化合物、トリス（1-アジリジニル）ホスフィンオキシド[APO]）及び防虫剤2種類（ディルドリン、4,6-ジクロル-7-(2,4,5-トリクロルフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンズイミダゾール [DTTB]）について、前処理の簡略化と高分離能を有するキャピラリーカ

ラムを用いたガスクロマトグラフ質量分析計 (GC-MS) を用いた測定方法の開発を目指す。また、それらハザード及び曝露情報を収集し、基準値について検討する。さらに、新規に対象とすべき家庭用品又は有害物質について、諸外国の規制基準、健康被害状況等について調査し、規制基準設定の是非を検討するのに必要な情報を提供する。

## B. 研究方法

### 1. 家庭用品中の溶剤試験法に関する研究

はじめに、テトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンについて、現行の試験法に準拠した試料調製を行い、キャピラリーカラムを用いたヘッドスペース-ガスクロマトグラフ質量分析法 (HS/GC-MS 法) で対象物質を含む 25 種類の揮発性有機化合物を含む標準液を分析し、他の物質との分離状況及び繰り返し精度の確認を行った。次に、HS/GC-MS 法によるメタノール、テトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンを含む 31 種類の揮発性有機化合物の一斉分析法について、N-メチル-2-ピロリジノン (NMP) を溶媒に用いて、3 種類のキャピラリーカラム (Aquatic、Rxi-624Sil MS、VF-WAXms) について検討した。

### 2. 家庭用品中の防炎加工剤試験法に関する研究

TDBPP および BDBPP 化合物のキャピラリーカラムを用いた GC-MS による同時分析法について検討するため、トリメチルシリル (TMS) 誘導体を BDBPP 化合物に適用させて TDBPP との同時分析を

行い、さらにメチル化との比較検討を実施した。

### 3. 家庭用品中の防虫剤試験法に関する研究

DTTB について、キャピラリーカラムを用いた GC-MS 分析時の誘導体化法について、*N,O*-bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide + chlorotrimethylsilane (BSTFA + 1%TMCS)、trifluoroacetic anhydride (TFAA) 及び phenyltrimethylammonium hydroxide (PTAH)を用いて検討した。また、測定時における試料マトリックスの影響を確認するための試料として、市販の毛糸 (紺色) を用いた。また、ディルドリン及び DTTB が含まれる試料として、これらが規制される前に入手したカーペットを国立医薬品食品衛生研究所から譲り受け使用した。

羊毛の毛糸について、家庭用品規正法施行規則の DTTB 試験法に準じて試料溶液を調製し、夾雑物溶液として用いた。さらに夾雑物の精製の予備検討として、4 種類のカートリッジカラム (Sep-pak tC18、InertSep GC、Sep-pak vac Florisil 及び InertSep NH2) による精製効果を確認した。そのほか、抽出条件についても予備検討した。

### 4. 有害物質のハザード及び曝露評価並びに規制対象外の家庭用品及び有害物質に関する研究

メタノール、トリクロロエチレン及びテトラクロロエチレンについて情報収集を実施した。ハザード情報については、

国際的な研究機関等の評価文章を中心に、体内動態・代謝、ヒト及び実験動物に対する毒性情報（特に吸入曝露による影響）並びに許容濃度等について収集・整理した。曝露情報については、使用状況、用途等について調査した。また、製品技術評価基盤機構（NITE）の「消費者製品リスク評価に用いる推定ヒト曝露量の求め方」を参考に曝露評価を実施し、ハザード情報と比較して基準値について検討した。その際、「瞬間蒸発モード・単調減少」シナリオを用いた。

我が国の家庭用品において未規制で、複数の国や地域で規制されている物質のうち、揮発性有機化合物（VOCs）（ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、2-メトキシエタノール、1,2-ジクロロエタン、エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート及びクロロホルム）、並びに防カビ剤のフマル酸ジメチルについて EU の緊急警戒システム（Rapex）を用いて、2011年から2017年までの違反状況を調べた。さらに、有機リン系難燃剤のリン酸トリス（2-クロロエチル）（TCEP）、リン酸トリス（2-クロロ-1-メチルエチル）（TCPP）及びリン酸トリス[2-クロロ-1-（クロロメチル）エチル]（TDCP）や多環芳香族炭化水素類（PAHs）の規制に関する EU の動向について情報収集した。

## C. 結果

### 1. 家庭用品中の溶剤試験法に関する研究

テトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンを含む25種類の揮発性有機化合物についてキャピラリーカラム（Aquatic）を用いた HS/GC-MS 法で分析した結果、

テトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンは十分に分離して分析できることが確認できた。また、テトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンのピーク面積値の繰り返し精度も良好であった。しかし、現行のエタノールを溶媒に用いた HS/GC-MS 法では、メタノールを含む揮発性有機化合物の一斉分析は困難であった。

性質の異なる3種類のキャピラリーカラムで比較したところ、すべてのカラムで溶媒とした NMP は、分析対象とした揮発性有機化合物のピークよりも後半に溶出し、分析を妨害することはなかった。また、ほとんどの物質が良好に分離して分析されたが、それぞれのカラムで分離できない物質が存在した。

### 2. 家庭用品中の防炎加工剤試験法に関する研究

BDBPP 化合物および TDBPP について、TMS 誘導体化を行い GC-MS 分析したところ、BDBPP-TMS のピークは、親イオンは見られなかったが、Br が1つ解離したフラグメントが確認された。同様に、TDBPP-TMS のピークも親イオンは確認されず、Br が1つ解離したフラグメントが確認された。一方、BDBPP 化合物のメチル化体（BDBPP-Methyl）も、同様に Br が1つ解離したピークが確認された。また、BDBPP 化合物は誘導体化の有無にかかわらず注入口で一部が分解し、2,3-ジブromo-1-プロパノールとして検出された。また、BDBPP 化合物を誘導体化せずに分析した場合には、ピークの先端がわずかに割れた形状のピークとおおむね分離し

た 2 本のピークが確認され、いずれも同じマススペクトルを示した。BDBPP 化合物の誘導体化について TMS 化およびメチル化を比較した。TMS 化の場合、2,3-ジブromo-1-プロパノールは面積強度比で約 10%に相当し、BDBPP-TMS のピークの強度比は約 70%となった。一方、メチル化した場合に、2,3-ジブromo-1-プロパノールは TMS 化とほぼ同程度検出され、BDBPP-Methyl のピーク強度は TMS 化より低めであった。

### 3. 家庭用品中の防虫剤試験法に関する研究

複数のカラムで誘導体化をしないで DTTB を測定し、そのピーク形状を比較したところ、いずれにおいてもテーリングピークであった。また、DTTB は不活性化の不十分な注入口ライナを用いた場合や、夾雑物溶液を添加した標準溶液を測定した場合にはピークがほとんど検出されなくなった。DTTB の誘導体化については、BSTFA+1%TMCS、TFAA ではどの反応条件でも誘導体化生成物を確認できなかった。一方、PTAH メタノール溶液を用いると DTTB のメチル化体 (Me-DTTB) のピークが 2 本確認された。PTAH メタノール溶液の適切な添加量を検討した結果、0.2 mol/L PTAH メタノール溶液を 100  $\mu$ L 添加した時に未変化体のピークがほとんど認められなくなった。また、夾雑物質による誘導体化反応への影響を検討したところ、マトリックス効果により Me-DTTB のピーク面積は増大したものの、減少は認められなかった。また、ディルドリンの標準液に PTAH を

添加し、GC-MS で測定したところ、ディルドリンの分解物等は確認されず、保持時間も Me-DTTB と異なることから、互いに干渉しない良好なクロマトグラムが得られた

ディルドリン及び DTTB のピーク面積が夾雑物の影響により増大するマトリックス効果が認められた。夾雑物溶液をカートリッジカラムで精製した後、ディルドリン及び DTTB のピークの増大幅を確認したところ、ほとんどの場合で増大幅の減少が確認できた。

ディルドリン及び DTTB を同時分析するための予備検討として、現在の DTTB 試験法における羊毛の 10%水酸化ナトリウムによる溶解後に、ディルドリン及び DTTB がどのように存在するかを確認した。その結果、これらは溶解後の 10%水酸化ナトリウムにはほとんど存在せず、モノフィラメント状になった羊毛に結合または吸着した状態であることが明らかとなった。

### 4. 有害物質のハザード及び曝露評価並びに規制対象外の家庭用品及び有害物質に関する研究

メタノール、トリクロロエチレン及びテトラクロロエチレンについてハザード情報を収集し、発がん性や許容値等の情報を整理した。メタノールについて、各機関による発がん性分類に関する情報は無く、動物試験でも発がん性は認められていなかった。トリクロロエチレン及びテトラクロロエチレンについては、発がん性に関するユニットリスク値が確認できた。メタノールについて、家庭用室内

芳香剤を想定し、6 畳間の寝室にて就寝前に現行基準値濃度のメタノールを含有する製品を1度使用すると仮定した場合に、製品使用後の室内空気中の平均メタノール濃度は 3.1 mg/m<sup>3</sup>と算出された。トリクロロエチレン及びテトラクロロエチレンについては、金属製家庭用品の防錆剤・洗浄剤を想定し、現行基準値濃度のトリクロロエチレンを含有する製品を、6 畳間の広さの部屋で1時間作業した際に1度使用したと仮定した場合に、製品使用後の平均室内空気中トリクロロエチレン濃度は 1.1 mg/m<sup>3</sup>と算出された。

幾つかの VOCs 及びフマル酸ジメチルについて EU における違反状況を調べた結果、トルエン及びクロロホルムは毎年報告されているのに対して、ベンゼン及びフマル酸ジメチルは、近年報告数が減少しており、報告の無い年もあった。また、ジクロロメタン及び1,2-ジクロロエタンの2種類はそれらに比べて報告数は少なく、2-メトキシエタノール及びエチレングリコールモノエチルエーテルアセテートは報告されていなかった。また、各化合物の EU で推奨されている試験法については、EU 域内で開発され、EN 規格や ISO 規格となっている試験法もあれば、米国 EPA の規格や学術雑誌を参照しているものや、検出下限値のみ示されているもの等があった。また、我々が以前開発したフマル酸ジメチルの試験法と EU で推奨されている ISO/TS 16186 とを比較したところ、欧州では乾燥剤と製品とで試験法を分けていないことや、抽出溶媒や精製方法に違いがあった。

EU では有機リン系難燃剤である TCEP、

TCPP 及び TDCP について、乳幼児に対する発がん性及び生殖毒性の観点から、家庭用品規制法の対象となる育児用品及び家庭用家具に使用される軟質ポリウレタンフォーム中のこれらの難燃剤について、健康リスク評価が実施され、化学物質の登録、評価、認可及び制限に関する規則 (REACH) の附属書 XV 制限書の作成が提案されていた。PAHs については、8 種類に関して直接皮膚や口腔に長期間もしくは短期間に繰り返し接触する可能性のある成形品 (主にゴムやプラスチック製品) 中の各 PAH 含有量を 1 mg/kg 以下とするように規制が実施され、この対象には、スポーツ用品、工具、繊維製品及び時計バンド等が該当していた。

#### D. 考察

家庭用品中の溶剤試験法に関する研究では、キャピラリーカラムを用いた HS/GC-MS 法で、対象物質が分離して測定できることが確認できたが、使用するカラムの種類により測定物質の溶出順序が入れ替わるなど、分離状況が異なっていたため、実試料に含まれる対象化合物と夾雑物質と分離を考慮した適切なカラムの選定及び分析条件の検討が必要であると考えられた。また、エタノール及び NMP を溶媒として検討を行ったが、多量のエタノールが溶媒ピークとして検出され、エタノールの保持時間前やその付近で検出される物質の検出が困難であると考えられた。一方、NMP は、分析を妨害することなく、溶媒として有効であると考えられた。

家庭用品中の防炎加工剤試験法に関す



る研究では、誘導体化していない BDBPP 化合物は注入口で分解し、複数のピークが生成した。これらのピークを用いて定量するには、ピーク強度が弱く、ピーク面積を合算する必要があること、機器の感度によっては検出が難しくなることが推測された。一方、BDBPP 化合物の誘導体物は、ほとんど分解せずピーク強度も高いことから BDBPP 化合物の分析は誘導体化の方が望ましいと思われる。誘導体化法については、TMS 化はメチル化よりも誘導体化にかかる操作が簡便で、夾雑物ピークも少なくピーク強度も強いことから、BDBPP 化合物の誘導体化には TMS 化の方が有効と考えられた。なお、BDBPP-Methyl のピークは十分な強度があり、それによる定量が可能なことも把握できた。

家庭用品中の防虫剤試験法に関する研究では、はじめに DTTB の誘導体化について検討した。DTTB は誘導体化しない場合には、テーリングピークが確認され、条件によっては検出されなかった。そのため、誘導体化せずに DTTB を GC-MS で測定するのは困難であると考えられた。各種誘導体化試薬を検討したところ、PTAH メタノール溶液を用いると DTTB のメチル化体 (Me-DTTB) のピークが確認された。PTAH による誘導体化は試験溶液に試薬を添加し、GC/MS に導入するのみで完了することから、安全かつ簡易な誘導体化法であると考えられた。夾雑物によるディルドリン及び DTTB のピーク面積の増大は、試料溶液をカートリッジカラムで精製することにより、ほとんどの場合で増大幅が減少し、試料夾雑物に

よるマトリックス効果への対処には精製が有効であることが示唆された。DTTB の現行試験法に従い調製した試料溶液では、モノフィラメント状になった羊毛に結合または吸着した状態であることが確認され、モノフィラメント状になった羊毛に直接抽出溶媒を接触させる方法であれば、効率的にこれらを抽出できる可能性が示唆された。

メタノールについて、室内芳香剤を想定した曝露シナリオでは、職業性曝露よりも一生涯を想定した曝露の方が適していると考えられた。現行基準値濃度のメタノールを含有する製品を使用した場合の平均室内空気中濃度  $3.1 \text{ mg/m}^3$  は、メタノールの RfC  $2 \times 10^1 \text{ mg/m}^3$  と比較したとき、リスク比 (平均室内空気中濃度/RfC) は 0.155 と 1 を十分に下回った。そのため、現行基準値を改正する必要は無いものと考えられる。トリクロロエチレンの毒性として、発がん性及びその他の毒性 (中枢神経毒) が考えられる。発がん性評価におけるユニットリスク値が報告されているが、これは一生涯に渡って  $1 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  曝露された際の発がん確率を表しており、防錆・洗浄剤を用いた短期・低頻回曝露条件での曝露評価との比較には適さない。吸入 RfC についても、一生涯の曝露を想定しており同様である。そこで、労働環境の基準であるが、米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) が設定した TWA (時間加重平均、1日8時間、週40時間での許容濃度) 値 ( $54 \text{ mg/m}^3$  (10 ppm)) と、現行基準値濃度の製品を使用したと仮定した曝露評価で得られた平均室内空気中濃度 ( $1.1 \text{ mg/m}^3$ ) とを比較した。その結果、

TWAの方が十分に大きい値となった。そのため、現行基準値を改正する必要は無いものと考えられる。テトラクロロエチレンについて、トリクロロエチレンと同様に考え、ドイツの最大職場濃度(MAK)が69 mg/m<sup>3</sup>(10 ppm)と、現行基準値濃度の製品を使用したと仮定した曝露評価で得られた平均室内空气中濃度1.1 mg/m<sup>3</sup>とを比較した結果、MAKの方が十分に大きい値となり、現行基準値について改正の必要は無いものと考えられる。

EUにおいてフマル酸ジメチルは違反件数が減少傾向にあり、規制の効果が現れているものと考えられたが、我が国で2010年に実施した実態調査にて、サンダルからEUの基準値以上のフマル酸ジメチルを検出していることや、時計ストラップやジーンズなど、これまでとは異なる製品による症例が近年報告されていることから、今後も注意が必要と考えられた。EUで違反が報告されていた6物質について、ベンゼン及びジクロロメタンは国際がん研究機関(IARC)の発がん性分類で、1(ヒトに対する発がん性が認められる)及び2A(ヒトに対する発癌性がおそらくある)にそれぞれ分類されたり、トルエンはヒト吸入曝露における神経行動機能及び生殖発生への影響が指摘されたりしている。そのため、今後、これらの物質について、注目していく必要があるものと思われる。さらに、有機リン系難燃剤及びPAHsについても、今後の海外の規制状況の動向等について、注目していく必要があるものと思われた。

## E. まとめ

溶剤3種類、防炎加工剤2種類及び防虫剤2種類について、キャピラリーカラムを用いたGC-MS法を検討した。溶剤では、キャピラリーカラムを用いたHS/GC-MS法により対象有害物質の分析が可能であること、カラムの種類により分離状況が違ふこと、試料調製溶媒としてNMPが適していること等が確認できた。防炎加工剤では、BDBPP化合物はGC測定時に分解するため、誘導体化を実施しないと測定は困難であること、誘導体化法として現行のメチル化よりもTMS化が適していること等が確認できた。防虫剤では、DTTBは誘導体化が必要であり、PTAHが誘導体化に適していること、夾雑物による影響は試料溶液の精製により低減出来る事等が確認できた。家庭用品規制法で有害物質と指定されている溶剤3種類について、ハザード情報や曝露情報の収集を行った。そして、曝露情報から推定した平均室内空气中濃度とハザード情報とを比較し、これら3種の有害物質について、現行基準値を改正する必要は無いと考えられた。また、複数の国や地域で規制されている物質について、EUにおける違反状況等を調査した結果、トルエンやクロロホルムは毎年違反が報告されていたり、フマル酸ジメチルでは違反件数は減少したが、以前とは異なる製品で検出されたりしていた。そのため、今後、これらの物質について注目していく必要があると考えられた。さらに、有機リン系難燃剤やPAHsについて、EU及び米国における規制状況の現状を把握した。

## F. 健康危機情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sugaya N., Takahashi M., Sakurai K., Tanaka N., Okubo I., Kawakami T., Mass spectrometric analysis of synthetic organic pigments, J. AOAC Internal., in press
- 2) 味村真弓・中島晴信・河上強志・伊佐間和郎：繊維製品に含まれるトリス（1-アジリジニル）ホスフィンオキシド（略称：APO）の分析法の改定に向けた検討，大阪健康安全基盤研年報，1，92-99，2017.

### 2. 学会発表

- 1) 大嶋智子・角谷直哉・山口之彦：大阪市内で購入した繊維製品中のアゾ染料に係る規制対象特定芳香族アミン等の実態調査，第54回全国衛生化学協議会年会（2017.11）
- 2) 河上強志：家庭用品の規制に関する最新情報，第54回全国衛生化学技術協議会年会部門別研究会（環境・家庭用品部門）（2017.11）

- 3) 西以和貴：繊維製品中の防虫剤試験法改定に向けた試みについて，平成29年度神奈川県内衛生研究所等連絡協議会理化学情報部会（2018.3）
- 4) 味村真弓，中島晴信，河上強志，伊佐間和郎：繊維製品に含まれるトリス（1-アジリジニル）ホスフィンオキシド（略称：APO）の分析法の改定に向けた検討，日本薬学会第138年会，金沢（2018.3）

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案特許

なし

### 3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究年度終了報告書

家庭用品中有害物質の試験法及び基準に関する研究

家庭用品中の溶剤試験法に関する研究

研究分担者 河上 強志 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長  
研究協力者 菅谷 なえ子 横浜市衛生研究所 理化学検査研究課 専門研究員

要旨

「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」において有害物質に指定されている溶剤 3 種（テトラクロロエチレン・トリクロロエチレン・メタノール）の試験法は現在の分析水準から乖離しており、試験法の改正が必要とされている。そこで、本分担研究では、それら 3 種の溶剤類の試験法の改正を目的としている。本年度はテトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンについて、現行の試験法に準拠してエタノールを溶媒に用いた、ヘッドスペース-ガスクロマトグラフ質量分析法（HS-GC/MS 法）の検討を行った。対象化合物の分離にキャピラリーカラムを用いることにより、テトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンは、他の 23 種類の揮発性有機化合物と分離して分析することができた。また、テトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンを混合した標準液について、6 回の連続測定により求めた各化合物のピーク面積の相対標準偏差は、テトラクロロエチレンが 3.9%、トリクロロエチレンが 3.7% と良好であった。メタノールは文献調査の結果、HS-GC/MS 法を用いることで、テトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンを含む複数の揮発性有機化合物との一斉分析が可能であると考えられた。そして、試料調製時の溶媒を検討したところ、現行試験法で使用しているエタノールでは一斉分析は困難であると考えられたため、N-メチル-2-ピロリジノン（NMP）を溶媒に用いた HS-GC/MS 法を検討した。その結果、NMP を用いることで対象となる溶剤 3 種を含む 31 種類の揮発性有機化合物を、HS-GC/MS 法で分離して分析できることが確認できた。

A. 研究目的

有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（家庭用品規制法）の施行規則<sup>1)</sup>では、メタノールは昭和 57 年の、テ

トラクロロエチレン及びトリクロロエチレンは昭和 58 年の法律制定当時から試験法が改正されておらず、現在の分析水準に合わせた精度の高い試験法への改正が

求められている。現行の試験法では、テトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンは充填カラムを用いたヘッドスペース-ガスクロマトグラフ（電子捕獲型検出器）法で、メタノールは蒸留及びヘキサン洗浄後、充填カラムを用いたガスクロマトグラフ（水素炎型検出器）法で分析することとなっている。しかし、充填カラムを用いた分析では、カラムの分解能が低い為に分離が不十分となり、家庭用品に含まれる有害物質と夾雑物質との分離が困難であることが報告されている<sup>2,6)</sup>。さらに、メタノールでは基準値以上の場合には、性質の異なる充填カラムを用いて確認試験を行う必要があり、操作が煩雑となっている。また、家庭用品規制法で未規制の有害な揮発性有機化合物が家庭用品から検出されることも報告されている<sup>7,9)</sup>。そのため、現行の充填カラムを用いた試験法から、高分解能のキャピラリーカラムを用いた試験法へ改定する必要がある。

以上のことから、本分担研究では、家庭用品規制法におけるテトラクロロエチレン、トリクロロエチレン及びメタノールについて、キャピラリーカラムを用いた精度の高い試験法を開発するとともに、家庭用品に含まれる揮発性有機化合物の一斉分析法を確立することを目的とする。

本年度は、テトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンについて、現行の試験法に準拠した試料調製を行い、キャピラリーカラムを用いたヘッドスペース-ガスクロマトグラフ質量分析法（HS-GC/MS法）で分析し、他の物質との分離状況及び繰り返し精度の確認を行った。また、

HS-GC/MS法によるメタノール、テトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンを含む複数の揮発性有機化合物の一斉分析法について、N-メチル-2-ピロリジノン（NMP）を溶媒に用いて検討したので報告する。

## B. 研究方法

### B1. 試薬類

今回の測定対象物質を表1に示した。

ヘッドスペースオートサンプラーは日本電子製 S-trap HS を用い、ガスクロマトグラフ質量分析計はアジレントテクノロジー製 7890A 及び 5975C を用いた。キャピラリーカラムはジーエルサイエンス製 Aquatic (60 m, 0.32 mm, 1.4 μm)、RESTEK 製 Rxi-624Sil MS (60 m, 0.32 mm, 1.8 μm) 及びアジレントテクノロジー製 VF-WAXms (60 m, 0.32 mm, 0.5 μm) を用いた。揮発性有機化合物 25 種混合標準原液（表1の No. 1~25 の物質の標準品を含む、1 mg/mL、メタノール溶液）は関東化学製の化学分析用（水質分析用）を用いた。テトラクロロエチレン標準液（1 mg/mL、ヘキサン溶液）及びトリクロロエチレン標準液（1 mg/mL、ヘキサン溶液）は和光純薬工業製の家庭用品試験用をヘキサンで適宜希釈して使用した。エタノール（99.5%、残留農薬・PCB 試験用）、ヘキサン（残留農薬・PCB 試験用 5000 倍濃縮）、ジエチルエーテル（残留農薬・PCB 試験用 5000 倍濃縮）、酢酸エチル（残留農薬・PCB 試験用 5000 倍濃縮）、アセトン（残留農薬・PCB 試験用 5000 倍濃縮）、NMP（脱水、有機合成用試薬）は関東化学製を用いた。ヘッドスペースバイアル

は、容量 22 mL のものを用いた。

## B2. 試験方法

### B2-1. テトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンの HS-GC/MS 法による分析

分離状況の確認の為に、ヘッドスペースバイアルにエタノール 5 mL を入れ、そこに揮発性有機化合物 25 種混合標準液 250  $\mu$ L を加えてポリテトラフルオロエチレン (PTFE) 付きシリコンセプタムを装着したアルミキャップで密栓し、表 2 に示す条件 (測定モード: SCAN) で分析した。

次に、ヘッドスペースバイアルにエタノール 5 mL を入れ、そこにテトラクロロエチレン・トリクロロエチレン混合標準液 (濃度: 各 0.0005 %, ヘキサン溶液) を 250  $\mu$ L 加えて PTFE 付きシリコンセプタムを装着したアルミキャップで密栓し、表 2 に示す GC/MS 条件 (測定モード: SIM) で分析した。これを連続して 6 回繰り返して測定し、テトラクロロエチレンは  $m/z$  166、トリクロロエチレンは  $m/z$  130 をモニターイオンとし、その面積値の相対標準偏差を求めた。

### B2-3. HS-GC/MS 法によるメタノール、テトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンを含む揮発性有機化合物の一斉分析法の検討

揮発性有機化合物 25 種混合標準液、アセトン、ヘキサン、酢酸エチル、エタノール、ジエチルエーテル各 100  $\mu$ L を採り NMP で 10 mL にしたものを 0.2 mL 採り、NMP が 5 mL 入ったヘッドスペースバイアルに入れ、PTFE 付きシリコンセプタム

を装着したアルミキャップで密栓した。また、ヘッドスペースバイアルに NMP を 5 mL 及び揮発性有機化合物 25 種混合標準液を 250  $\mu$ L 入れて同様に調整し、これらを 3 種類のキャピラリーカラムを用い、表 3 に示す条件で分析した。

## C. 結果及び考察

### C1. テトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンの HS-GC/MS 法による分析

現行のテトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンの試験法は、容量 100 mL のヘッドスペースバイアルにエタノール 20 mL を入れ、1.0 mL の標準液または 1.00 g の試料を加えて試料溶液としている。本研究では、ヘッドスペースオートサンプラー用バイアル (容量 22 mL) を用い、エタノールや標準液の容量をすべて 4 分の 1 にして分析した。

図 1 に示す通り、Aquatic カラムでは、テトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンが他の 23 物質とトータルイオンカレント (TIC) クロマトグラムまたはマスクロマトグラム上で分離された。しかし、1,1-ジクロロエチレンより保持時間が早い物質については、溶媒であるエタノールの影響で、分析が困難であると考えられた。

テトラクロロエチレン・トリクロロエチレン混合標準液の 6 回繰り返し測定における面積値を表 4 に示した。得られた面積値の相対標準偏差はテトラクロロエチレンが 3.9 %、トリクロロエチレンが 3.7 % と良好であった。

### C3. HS-GC/MS 法によるメタノール、テ

## テトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンを含む揮発性有機化合物の一斉分析法の検討

現行のメタノールの試験方法は試料を蒸留して得られた留液をヘキサンで洗浄し、エタノールで希釈してガスクロマトグラフ（水素炎型検出器）法で分析することとなっている。一方、伊藤ら<sup>5)</sup>及び医薬品の残留溶媒試験方法<sup>10)</sup>からHS-GC/MS法でテトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンと同時分析が可能であると考えられたため、これら溶剤3種類を含む揮発性化合物の一斉分析法の検討を行った。

ヘッドスペース法では液相が均一になっていないと正しい結果を与えない。規制対象のエアゾル製品には、水性及び油性の2つのタイプがあり、多様な溶剤が使用されているため、これら多様な溶剤を溶かしうる溶媒として現行の試験法ではエタノールを採用している<sup>11)</sup>。しかし、エタノールは沸点78.5°Cで<sup>12)</sup>、図1でも示した通り、ヘッドスペース法では多量のエタノールが溶媒ピークとして検出され、エタノールの保持時間前やその付近で検出される物質の検出が困難であると考えられた。我々はこれまでに、揮発性の低い物質の分析法として、沸点が200°C以上のNMPやテトラヒドロチオフェン1,1-ジオキシドを溶媒に用いたHS-GC/MS法を報告している<sup>13,14)</sup>。そこで今回、沸点が202°Cで水、アルコール、エーテル等の様々な溶剤と混合するNMP<sup>12)</sup>を溶媒としてHS-GC/MS法の検討を行った。

メタノール、テトラクロロエチレン及

びトリクロロエチレンでは、エアゾル製品が規制対象品であるが、それには多種類の溶剤が使用されている。エアゾル製品に多く使用される溶剤として、本年度はエタノール、アセトン、ヘキサン、酢酸エチル及びジエチルエーテルを設定し、メタノール、テトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンを含む31種類の揮発性化合物について、性質の異なるキャピラリーカラムによる分離状況の違いを比較した。すべてのカラムで溶媒としたNMPは、分析対象とした揮発性有機化合物のピークよりも後半に溶出し、分析を妨害することはなかった。

Aquaticカラムでは、ベンゼンと1,2-ジクロロエタンの保持時間が接近し、トータルイオンカレント(TIC)クロマトグラム上では完全には分離されなかったが、それぞれのフラグメントイオン(ベンゼン:m/z 98、1,2-ジクロロエタン:m/z 62)を用いることで妨害を受けずに分析できた(図2)。しかし、*m*-キシレン及び*p*-キシレンはTICクロマトグラムで分離されず、また、異性体であるためフラグメントイオンも相似していることから分離して分析できなかった。

Rxi-624Sil MSカラムでは、*tert*-ブチルメチルエーテルと*trans*-1,2-ジクロロエチレンの保持時間が接近し、TICクロマトグラム上では完全には分離されなかったが、それぞれのフラグメントイオン(*tert*-ブチルメチルエーテル:m/z 73、*trans*-1,2-ジクロロエチレン:m/z 61)を用いることで妨害を受けずに分析できた(図3)。一方、*m*-及び*p*-キシレンはAquaticカラムと同様に、分離して分析できなかった。

VF-WAXms カラムでは、1,1,1-トリクロロエタンと四塩化炭素、トリクロロエチレンと *cis*-1,2-ジクロロエチレン及びブromホルムと 1,4-ジクロロベンゼンの保持時間が接近し、TIC クロマトグラム上では完全には分離されなかった (図 4)。トリクロロエチレンと *cis*-1,2-ジクロロエチレン及びブromホルムと 1,4-ジクロロベンゼンはそれぞれのフラグメントイオン (トリクロロエチレン :  $m/z$  130、*cis*-1,2-ジクロロエチレン :  $m/z$  61、ブromホルム :  $m/z$  173、1,4-ジクロロベンゼン :  $m/z$  146) を用いることで妨害を受けずに分析できたが、図 5 に示す通り四塩化炭素の主なフラグメントイオンは 1,1,1-トリクロロエタンでも生成することから、四塩化炭素の分離分析は困難であり、TIC クロマトグラム上で分離することが必要であると考えられた。

それぞれの物質の溶出順序は Aquatic 及び Rxi-624Sil MS カラムは同傾向であったが、VF-WAXms カラムはそれらと大きく異なっていた。今後、実試料に含まれる物質との分離等を考慮して、適切なカラム及び分析条件を検討する必要があると考えられた。

#### D. まとめ

現行のテトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンの試験法に準拠した試料調製で、テトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンを含む 25 種類の揮発性有機化合物についてキャピラリーカラムを用いた HS-GC/MS 法で分析した結果、テトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンは十分に分離して分析できることが

確認できた。また、テトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンのピーク面積値の繰り返し精度も良好であった。しかし、現行のエタノールを溶媒に用いた HS-GC/MS 法では、メタノールを含む揮発性有機化合物の一斉分析は困難であった。

メタノール、テトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンの規制対象製品であるエアゾル製品を想定し、アセトン、ヘキサン、酢酸エチル、エタノール及びジエチルエーテルを添加して、メタノール、テトラクロロエチレン及びトリクロロエチレンを含む 31 種類の揮発性化合物の一斉分析の検討を行った。性質の異なる 3 種類のキャピラリーカラムで比較したところ、ほとんどの物質が良好に分離して分析されたが、それぞれのカラムで分離できない物質が存在した。キャピラリーカラムにより物質の溶出順序が入れ替わるなど、カラムにより分離状況が異なっていたため、実試料に含まれる対象化合物と夾雑物質と分離を考慮した適切なカラムの選定及び分析条件の検討が必要であると考えられた。

また、本年度はエタノール及び NMP を溶媒として検討を行ったが、実試料との均一性など、適切な溶媒についてさらに検討する必要があると考えられた。

#### E. 研究発表

##### E1. 論文発表

- 1) Sugaya N., Takahashi M., Sakurai K., Tanaka N., Okubo I., Kawakami T., Mass spectrometric analysis of synthetic organic pigments, J. AOAC Internal., in press



## E.2 学会発表

なし

## F. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## G. 引用文献

- 1) 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律施行規則，昭和四十九年厚生省令第三十四号
- 2) 佐藤真由美，萩原彩子，石井崇司，小室道彦，大曾根圭子 エアゾル製品中に含まれるメタノールの疑義事例に関する検討，茨城衛生研究所年報，53，69-72，2015
- 3) 山本 淳，肥塚加奈江，石井 学，山辺真一 家庭用エアゾル製品中のメタノール分析における疑義事例の確認法の検討，岡山県環境保健センター年報，33，141-143，2009
- 4) 田邊英子，肥塚加奈江，山本 淳，北村雅美，山辺真一，今中雅章 有害物質を含有する家庭用品の検査における疑義事例，岡山県環境保健センター年報，31，143-147，2007
- 5) 伊藤裕子，三上栄一，大野勉，早川順子 家庭用エアゾル製品中のメタノール分析における妨害物質とヘッドスペースガスクロマトグラフィー法の検討，衛生化学，42，384-353，1996
- 6) 中島重人，岩間雅彦，青山大器，大野浩之，鈴木昌子，山本勝彦 家庭用エアゾル製品中のメタノール分析法における妨害物質について，名古屋市衛生研究所報，39，24-26，1993
- 7) 森謙一郎，中村義昭，金子正美，観照雄，中村弘 ドライスペース法による防水エアゾル製品中の 1,1,1-トリクロロエタン及びその安定剤の同時分析，衛生化学，39，317-323，1993
- 8) 森謙一郎，中村義昭，金子正美，観照雄，雨宮敬，鈴木助治，中村弘 家庭用エアゾル製品中の 1,1,1-トリクロロエタン及び 1,4-ジオキサンの分析，衛生化学，38，511-516，1992
- 9) 五十嵐良明，加庭正昭，小嶋茂雄，中村晃忠，有機溶剤を含む家庭用品中のベンゼンの分析，衛生化学，36，516-524，1990
- 10) 日本薬局方解説書編集委員会，日本薬局方解説書 第17改正，廣川書店株式会社，東京，日本，2016
- 11) 家庭用品安全対策研究会編集，保健衛生安全基準家庭用品規制関係実務便覧，第一法規出版株式会社，東京，日本，1975
- 12) Maryadele J. O'Neil, Patricia E. Heckelman, Cherie B. Koch, Kristin J. Roman, Catharine M. Kenny, Maryann R. D'Arecca, MERCK INDEX FORTTEENTH EDITION, Merck Research Laboratories Devision of MERCK & Co., INC., Whitehouse Station, NJ, USA, 2006
- 13) 菅谷 なえ子，中川 友夫，中川 順一，石川 智朗，森田昌敏，ヘッドスペースガスクロマトグラフ質量分析計を用

いた化粧品中のフタル酸エステル  
の分析, 環境化学, 21, 169-174, 2011

- 14) Sakurai K., Sugaya N., Nakagawa T.,  
Saito H., Uchiyama T., Fujimoto Y.,  
Takahashi K. Simultaneous analysis of  
residual 4-alkylphenols in synthetic resin  
products for drug and food using  
head-space gas chromatography-mass

spectrometry (HS-GC/MS), Journal of  
Health Science , 53, 263-270, 2007

表1 測定対象物質

No.	物質名
1	1,1-ジクロロエチレン
2	ジクロロメタン
3	<i>tert</i> -ブチルメチルエーテル
4	<i>trans</i> -1,2-ジクロロエチレン
5	<i>cis</i> -1,2-ジクロロエチレン
6	クロロホルム
7	1,1,1-トリクロロエタン
8	四塩化炭素
9	ベンゼン
10	1, 2-ジクロロエタン
11	トリクロロエチレン
12	1,2-ジクロロプロパン
13	1,4-ジオキサン
14	ブロモジクロロメタン
15	<i>cis</i> -1,3-ジクロロプロペン
16	トルエン
17	<i>trans</i> -1,3-ジクロロプロペン
18	1,1,2-トリクロロエタン
19	テトラクロロエチレン
20	ジブロモクロロメタン
21	<i>m</i> -キシレン
22	<i>p</i> -キシレン
23	<i>o</i> -キシレン
24	ブロモホルム
25	1,4-ジクロロベンゼン
26	メタノール
27	エタノール
28	ジエチルエーテル
29	アセトン
30	ヘキサン
31	酢酸エチル

表2 HS-GC/MS条件

ヘッドスペースオートサンプラー	
加熱温度	30 °C
加熱時間	30分
注入方式	ループ法 (1mL)
サンプルブロック温度	100 °C
トランスファー温度	150 °C
GC/MS	
カラム	ジーエルサイエンス製Aquatic (0.32mm × 60m、膜厚1.4µm)
キャリアガス	ヘリウム 2 mL/min
イオン源温度	230 °C
オープン温度	40 °C(3分)→10 °C/分→200 °C(1分)
測定モード	SCAN( $m/z$ 40-300)
	SIM(モニターイオン: $m/z$ 130、132、164、166)

表3 HS-GC/MS条件

ヘッドスペースオートサンプラー	
加熱温度	30 °C
加熱時間	30分
注入方式	ループ法 (1mL)
サンプルブロック温度	100 °C
トランスファー温度	150 °C
GC/MS	
キャリアガス	ヘリウム 2 mL/min
イオン源温度	230 °C
オープン温度	35 °C(5分)→5 °C/分→170 °C→20 °C/分→200 °C(10分)
測定モード	SCAN( $m/z$ 29-300)

表4 6回繰り返し測定結果

	テトラクロロエチレン	トリクロロエチレン
面積値1	10731	16209
面積値2	11068	16462
面積値3	11169	16418
面積値4	10419	15437
面積値5	11790	17500
面積値6	10829	16227
平均面積値	11001	16376
標準偏差	427	606
相対標準偏差(%)	3.9	3.7

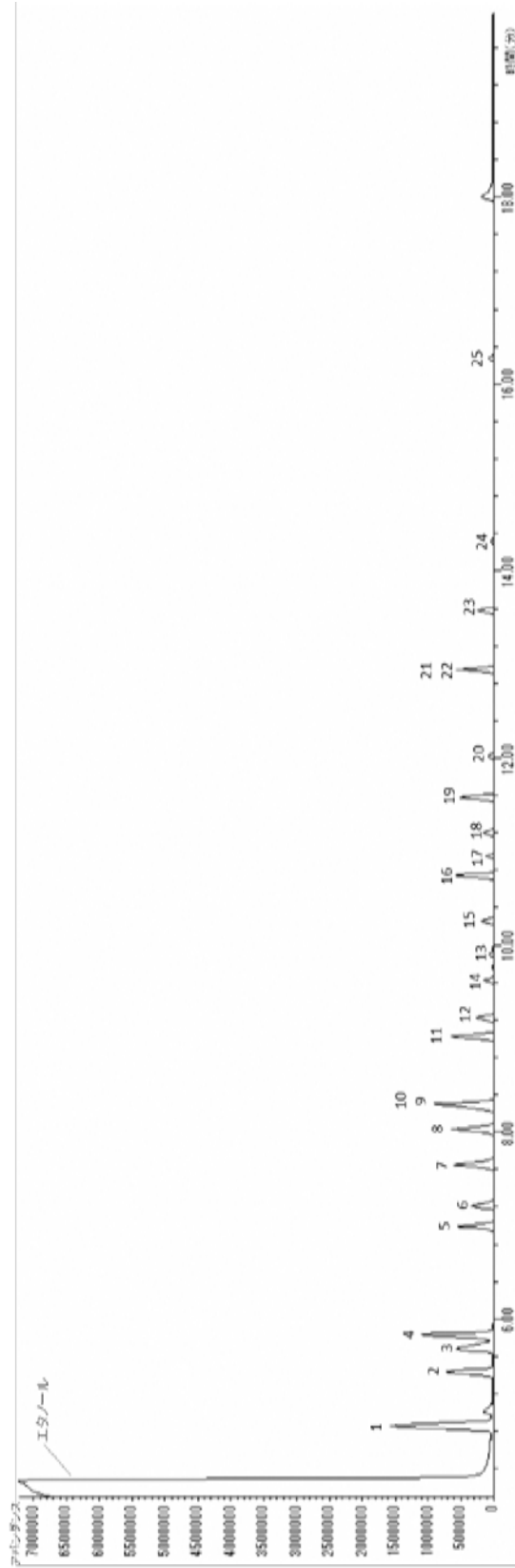


図1 Aquaticカラムによる揮発性有機化合物25物質のTICクロマトグラム(エタノール溶媒)

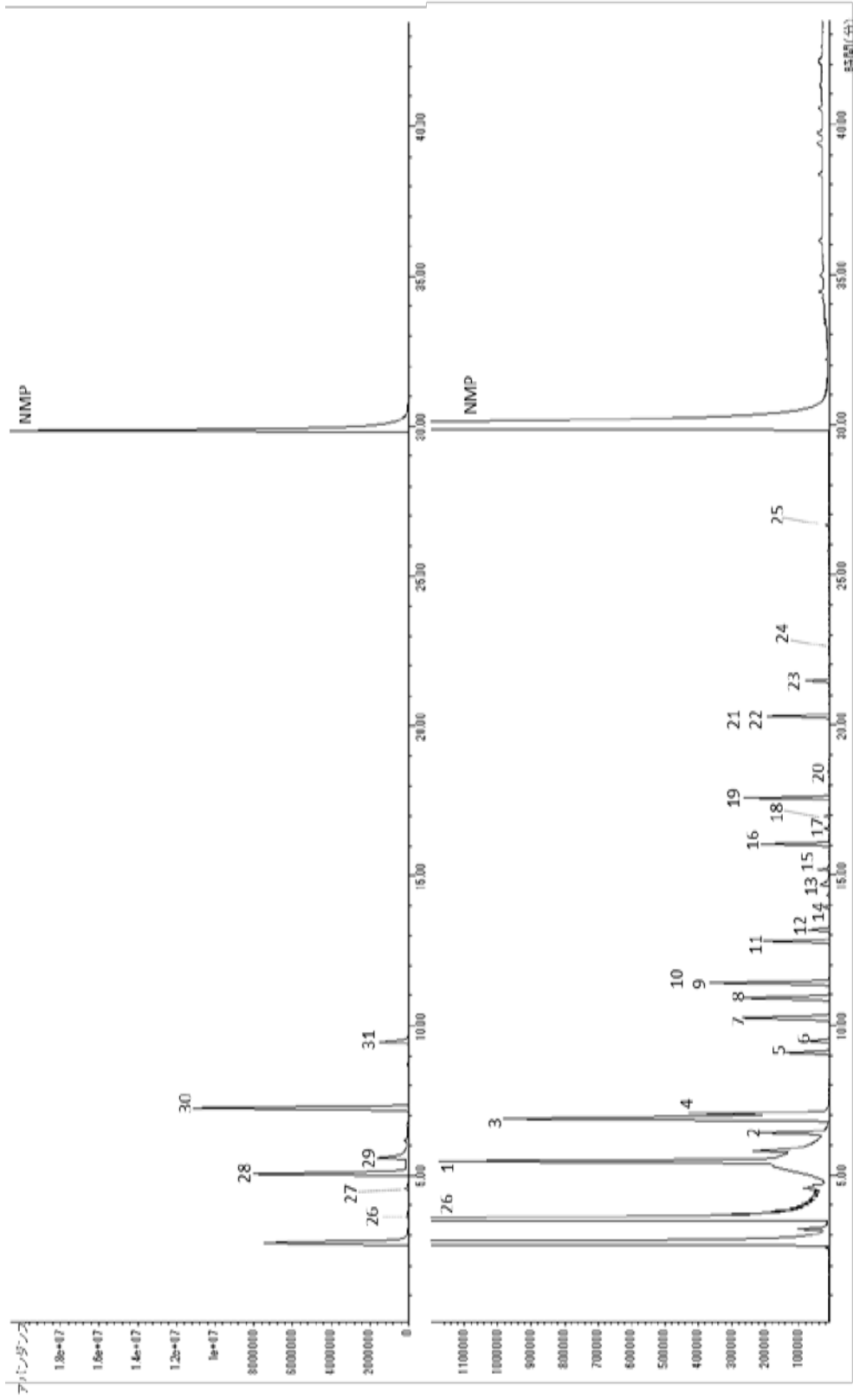


図2 Aquaticカラムによる溶剤6物質と揮発性有機化合物25物質のTICクロマトグラム (NMP溶媒)

上段にメタノール、エタノール、ジエチルエーテル、アセトン、ヘキサン、酢酸エチルの分離を、下段にメタノールと25物質の分離を示した。各ピーク番号は表1の番号と対応している。

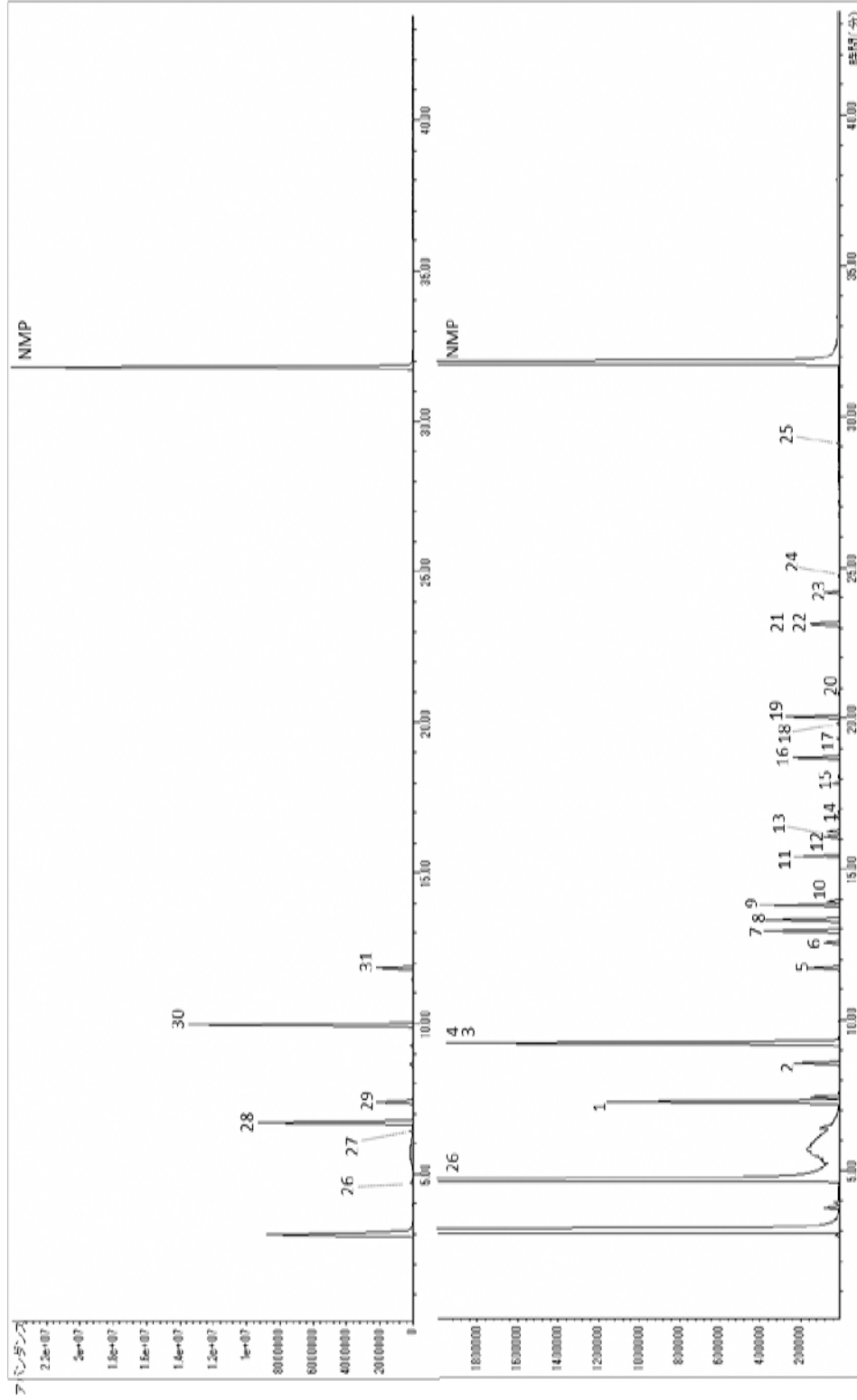


図3 Rxi-624SiIMSカラムによる溶剤6物質と揮発性有機化合物25物質のTICクロマトグラム(NMP溶媒)

上段にメタノール、エタノール、ジエチルエーテル、アセトン、ヘキサン、酢酸エチルの分離を、下段にメタノールと25物質の分離を示した。各ピーク番号は表1の番号に対応している。

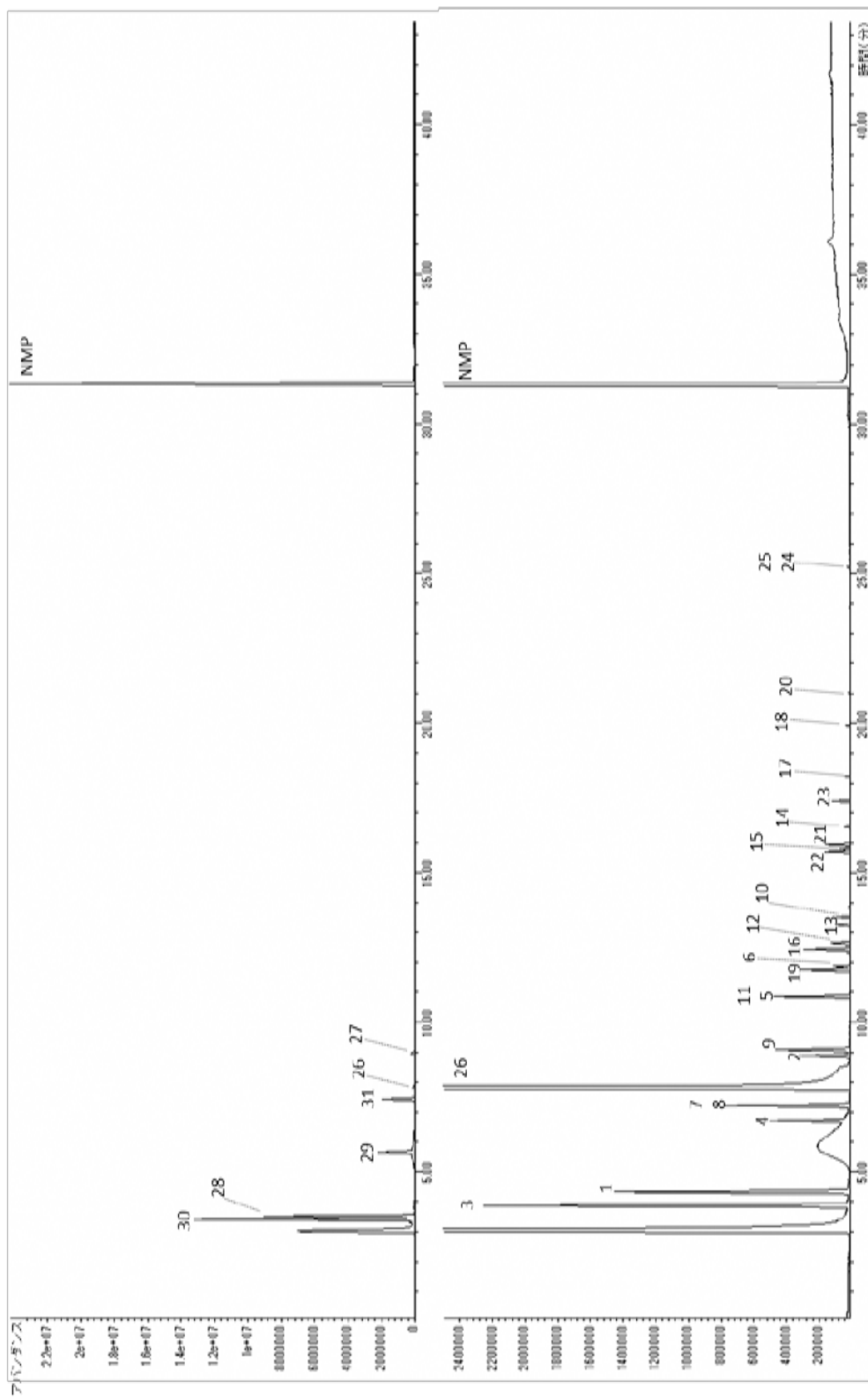


図4 VF-WAXmsカラムによる溶剤6物質と揮発性有機化合物25物質のTICクロマトグラム (NMP溶媒)

上段にメタノール、エタノール、ジエチルエーテル、アセトン、ヘキサン、酢酸エチルの分離を、下段にメタノールと25物質の分離を示した。各ピーク番号は表1の番号に対応している。



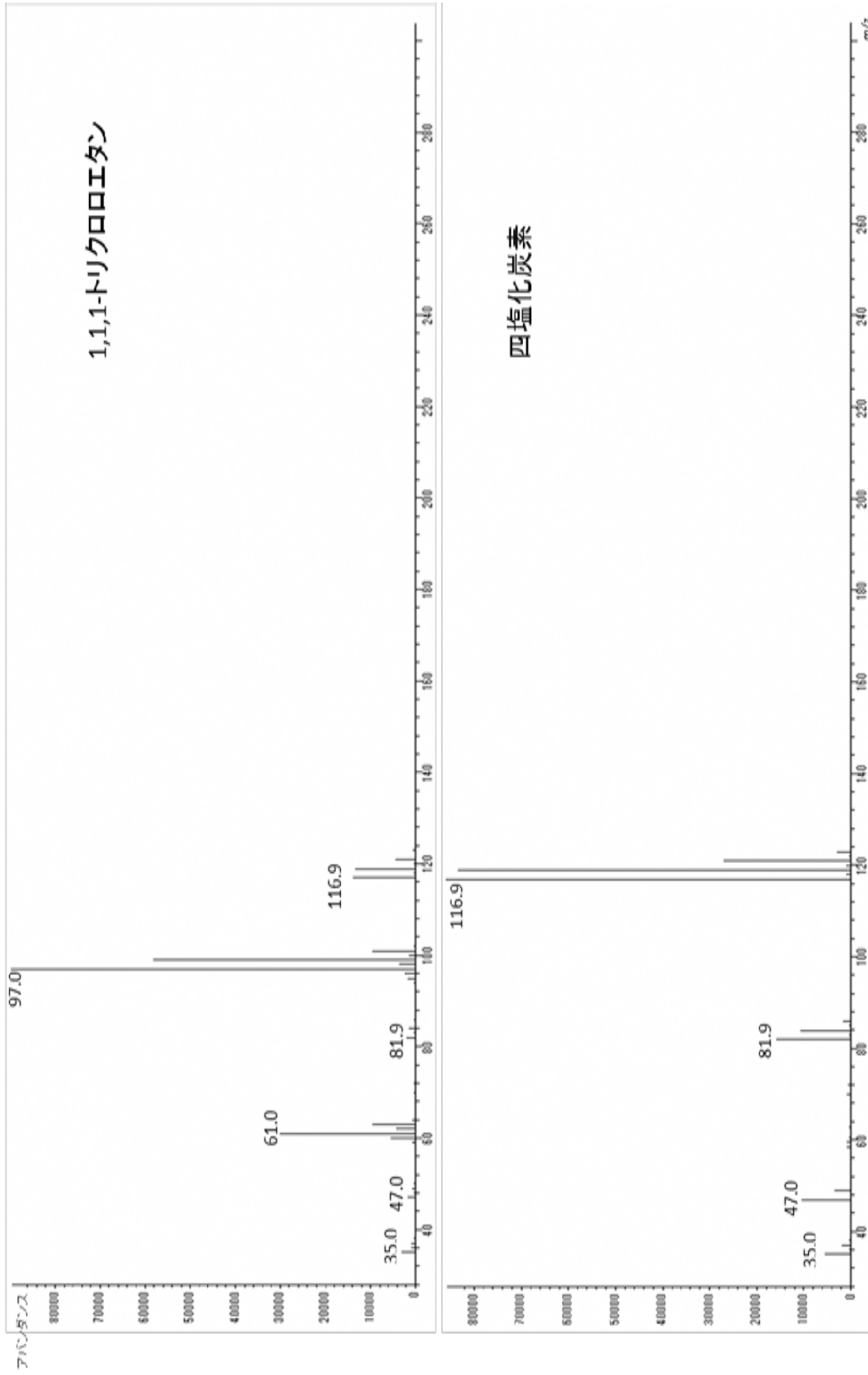


図5 1,1,1-トリクロロエタンと四塩化炭素のマススペクトル(m/z 29-300)

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究年度終了報告書

家庭用品中の有害化学物質の試験法及び基準に関する研究

家庭用品中の防炎加工剤試験法に関する研究

研究分担者 大嶋智子 大阪健康安全基盤研究所 衛生化学部 主幹研究員

研究分担者 味村真弓 大阪健康安全基盤研究所 衛生化学部 主任研究員

今年度は、有機リン系防炎加工剤のトリス（2,3-ジブロムプロピル）ホスフェイト（TDBPP）およびビス（2, 3-ジブロムプロピル）ホスフェイト（BDBPP）化合物のキャピラリーGC/MSによる同時分析法について検討した。

まず、BDBPP化合物をTMSあるいはメチル誘導体化を行い、GC/MS分析で得られたマスキロマトグラムおよびマススペクトルを確認し、分析検討を行った。その結果、TMS化はメチル化よりも誘導体化にかかる操作が簡便で、夾雑物ピークも少なく親ピークの強度も強いことから、BDBPPの誘導体化にはTMS化の方が有効と考えられた。なお、BDBPP-Methylのピークは十分な強度があり、それによる定量が可能なことも把握できた。今後は、分解ピークについての詳細な把握を行うとともに低濃度分析での検討を行い、有機リン系防炎加工剤TDBPPおよびBDBPP化合物のGC/MS同時分析への移行が可能かどうか検討する予定である。

## B. 研究目的

防炎加工剤・難燃剤には、ハロゲン系、リン系、無機系等の多種多様な化合物が用いられ、電気用品安全法、消防法、建築基準法などで難燃規制が実施され、強化される方向にある<sup>1)</sup>。健康被害の観点から「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」<sup>2)</sup>（家庭用品規制法と略す）では、有害性が確認された有機リン系防炎加工剤のトリス（1-アジリジニル）ホスフィンオキシド（APO）、TDBPPおよびBDBPP化合物の3物質が、1978～1980年に、繊維製品のうち寝衣、寝具、カーテ

ン及び床敷物への使用が禁止された。APOは綿製品の耐久性防炎加工剤として、TDBPPは合成繊維のポリエステル、アセテート、トリアセテート及びポリウレタン用の耐久性防炎加工剤として使用され、TDBPPのジ体であるBDBPP化合物は、TDBPPより水溶性が高く、麻や綿にも適用できることから、1960～1970年代に用いられた<sup>3)</sup>。しかし、動物を使った毒性試験結果から、APOは経口・経皮毒性が強く造血機能障害を有し、TDBPPおよびBDBPP化合物は発がん性を有することから経皮吸収されるおそれがあり、規制さ

れることになった。すでに家庭用品規制法による規制から 37 年を経過し、その分析法は現在の分析技術や機器のレベルに沿わなくなっている状況にある。

家庭用品規制法による TDBPP 分析法は、繊維製品試料をメタノールで還流抽出した後、溶媒を留去し、カラム精製、その溶出液を濃縮後、充填カラムを用いた炎光光度型検出器 (FPD) 付きガスクロマトグラフ (GC) による分析を行うことになっている<sup>3)</sup>。カラム精製の際の溶出溶媒には、発がん性を有するベンゼンを 100 mL 以上使用するなど、使用量の多さもあり、分析時の健康への影響が懸念される。また、分析機器には、現在汎用されているキャピラリーカラム対応 GC や GC 質量分析計 (GC/MS) ではなく、充填カラム対応 GC を適用している。キャピラリーカラムの分離能は充填カラムより優れているため、夾雑物との分離が可能となる。さらに、GC/MS を適用することで物質選択性が高くなり、物質同定が容易となる。

BDBPP 化合物については、TDBPP とほぼ同様の前処理を行うが、ジ体で水溶性があることから、溶媒抽出が困難で酢酸エチルで複数回抽出する必要があり、さらに GC 分析するにはジアゾメタンエーテル溶液でメチル化する必要がある。ジアゾメタンエーテル溶液の調製では、爆発性があることから取扱いには注意を要する。このように BDBPP 化合物分析は、TDBPP 分析以上に前処理が煩雑で、健康影響への懸念が増える分析となっている。APO についても、基本的な前処理は TDBPP と同じであるが、カラム精製時の溶出溶媒に、発がん性が懸念されるジク

ロルメタンを用いており、分析時の健康影響への懸念は払拭できない。規制対象の有機リン系防炎加工剤 3 物質の分析法は、クリンアナリシスの観点および現在の分析技術の進展に沿わない状況になっている。

そこで、本分担研究では、家庭用品規制法で規制される防炎加工剤の試験法を現在の分析技術に沿うようにキャピラリー GC/MS 分析へ対応させ、より迅速で正確な分析法への転換を検討する。今年度は、TDBPP および BDBPP 化合物のキャピラリー GC/MS による同時分析法について検討した。TDBPP に関しては、すでに石橋ら<sup>4)</sup>による簡易法が報告され、味村ら<sup>5)</sup>により標準物質の分解が報告されている。BDBPP 化合物はメチル誘導体化を行い TDBPP との GC-FPD による同時分析法が報告<sup>6)</sup>されている。今回、GC/MS への適用を検討するため、河村らがビスフェノール A で用いたより簡便なトリメチルシリル (TMS) 誘導体化<sup>7)</sup>を BDBPP 化合物に適用させて TDBPP との同時分析を行い<sup>8)</sup>、さらにメチル化との比較検討を実施した。

## B. 研究方法

### B1. 試薬類

TDBPP、BDBPP 化合物は和光純薬製の家庭用品試験用を用いた。TMS 化で用いる BSTFA kit (20 本×1mL) はスペルコ製を、メチル化で用いるトリメチルシリルジアゾメタン (ヘキサン溶液中 10% 含有) はナカライテスク製を使用した。2, 3-ジブromo-1-プロパノールは和光純薬製の 1 級品を、メタノール、*n*-ヘキサン、アセト

ンは和光純薬製の残留農薬試験用を用いた。

## B2. 装置及び分析条件

GC/MS 装置は、Agilent 製 HP6890GC/HP5973 を用いた。カラムは、HP-5ms (30 m×0.25 mm×0.25 µm) を用いた。カラム昇温条件は、40°Cで2分間保持し、毎分 20°Cで 180°Cまで昇温し、さらに毎分 10°Cで 300°Cまで昇温後、10分間保持した。キャリアーガスにヘリウムガスを用い、1.1 mL/min で定圧モードにより分析した。注入口温度は、180°C、インターフェース温度 280°C、スプリットレス注入法で、1 µL を注入した。イオン源温度は 280°C、イオン化エネルギーは 70 eV であった。

## B3. 標準溶液の調製

TDBPP、BDBPP 化合物はいずれも約 1,000 µg/mL のアセトン溶液を調製し、それを適宜混合し、*n*-ヘキサンで混合標準溶液を調製した。それを *n*-ヘキサンで検量線用に段階的に希釈した。それぞれ 1 mL を分取し、BSTFA 試薬を 100 µL 加え、混和、1時間室温で放置して TMS 誘導体化を行った。その後、窒素気流下で 0.3 mL まで濃縮し、*n*-ヘキサンで 1.0 mL としたものを GC/MS 用混合標準溶液とした。また、メチル化については、段階的に希釈した GC/MS 用混合標準溶液各 1 mL に酢酸エチル 1 mL、メタノール 0.5 mL、ジアゾメタンエーテル溶液 0.1 mL を加え、混和し、1時間放置後、先の TMS 誘導体化と同様に処理した。

## C. 結果及び考察

### C1. 標準溶液の GC/MS 分析の検討

BDBPP 化合物および TDBPP 各 50 µg/mL の標準溶液について、TMS 誘導体化を行い GC/MS 分析した時のクロマトグラムを Fig.1 に示した。誘導体化の違いについて検討を加えるため、誘導体化しない時の混合標準溶液 (各 10 µg/mL) の GC/MS クロマトグラムも合わせて図示し、得られたマススペクトルを併記した。

BDBPP-TMS (MW570) のピークは、保持時間 (RT) 18.7 分のピーク 2 で、親イオンは見られなかったが、Br が 1 つ解離した  $m/z$  489, 491 がフラグメントとして確認された。TDBPP (MW698) のピークも RT24.9 分のピーク 3 で、BDBPP-TMS と同様に親イオンは確認されず、Br が 1 つ解離した  $m/z$  617, 619 が確認された。

BDBPP 化合物のメチル化体 (MW512 : BDBPP-Methyl と略す) も、同様に Br が 1 つ解離した  $m/z$  431, 433 がピーク 4 (RT 18.2 分) のマススペクトルに確認された。また、BDBPP 化合物は誘導体化の有無にかかわらず、注入口で一部が分解しピーク 1 (RT 7.3 分) で示される 2,3-ジブロモ-1-プロパノールとして検出された。

BDBPP 化合物を誘導体化せずに分析した場合には、Fig.1 に示すように RT 16.9 ~17.2 分にピークの先端がわずかに割れた形状のピークとおおむね分離した 2 本のピークは、いずれも同じマススペクトルを示し、フラグメントは BDBPP 化合物から Br が 2 つ解離した  $m/z$  337, 339 を確認した。TDBPP および BDBPP 化合物はいずれも GC/MS 注入口で分解することが報告されている<sup>5,6,8)</sup>。ピーク 5 が、

BDBPP 化合物が注入口で分解し、Br が 2 つ解離したものを生成したと仮定すると、構造異性体が 4 つ存在し、同じスペクトルを示すピークが 4 本であることから、ピーク 5 はその仮定に一致すると考えられる。これらのピークを用いて定量するには、ピーク強度が弱く、ピーク面積を合算する必要があること、機器の感度によっては検出が難しくなることが推測された。一方、BDBPP 化合物を誘導体化することで、分解物としてではなく BDBPP の誘導体として検出でき、ピーク強度も高いことから BDBPP 化合物の分析は誘導体化の方が望ましいと思われる。

BDBPP 化合物の誘導体化について TMS 化およびメチル化を比較した。TMS 化の場合、BDBPP 化合物に由来するピーク 1 は、ピーク面積強度比で約 10%に相当し、BDBPP-TMS のピーク 2 の強度比は約 70%となった。一方、メチル化した場合に、その分解物ピーク 1 は TMS 化とほぼ同程度検出され、BDBPP-Methyl (ピーク 4) のピーク強度は TMS 化より低めであった。TMS 化はメチル化よりも誘導体化にかかる操作が簡便で、夾雑物ピークも少なくピーク強度も強いことから、BDBPP 化合物の誘導体化には TMS 化の方が有効と考えられた。なお、BDBPP-Methyl のピークは十分な強度があり、それによる定量が可能なことも把握できた。

#### D. まとめ

本調査研究について、今年度は、TDBPP および BDBPP 化合物の分析法の検討を行った。まず、BDBPP 化合物を TMS あ

るいはメチル誘導体化を行い、GC/MS 分析で得られたマスクロマトグラムおよびマススペクトルを確認し、分析検討を行った。その結果、TMS 化はメチル化よりも誘導体化にかかる操作が簡便で、夾雑物ピークも少なくピーク強度も強いことから、BDBPP の誘導体化には TMS 化の方が有効と考えられた。なお、BDBPP-Methyl のピークは十分な強度があり、それによる定量が可能なことも把握できた。今後は、分解ピークについての詳細な把握を行うとともに低濃度分析での検討を行い、有機リン系防炎加工剤 TDBPP および BDBPP 化合物の GC/MS 同時分析への移行が可能かどうか検討する予定である。また、規制対象防炎加工剤 APO についても、味村らがサロゲートによる分析法の検討を報告<sup>9)</sup>しており、さらに一般的な内部標準を用いる分析法について検討を行う予定である。

#### E. 研究発表

##### E1. 論文発表

なし

##### E.2 学会発表

- 1) 大嶋智子・角谷直哉・山口之彦：大阪市内で購入した繊維製品中のアゾ染料に係る規制対象特定芳香族アミン等の実態調査，第 54 回全国衛生化学協議会年会，(2017.11)

#### F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

G. 引用文献

- 1) 2018 年版 16918 の化学商品, 難燃剤, 1239-1240, 化学工業日報社, 2018 年
- 2) 厚生省令第 34 号: 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律施行規則, 昭和 49 年 9 月 26 日
- 3) 保健衛生安全基準家庭用品規制関係実務便覧 (加除式製本), 技術編, 2045 の 2-23, 40-43, 第一法規出版, 昭和 50 年
- 4) 石橋正博, 真鍋静子, 篠原純子, 江口征夫, 城戸浩三: 第 34 回全国衛生化学技術協議会年会講演集、p176-177 (1997)
- 5) 味村真弓, 中島晴信, 吉田 仁, 吉田俊明, 河上強志, 伊佐間和郎: 有害物質含有家庭用品規制法で規制されている繊維製品中のトリス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト分析法の改定に向けた検討, 薬学雑誌, 134 (2), 259-268 (2014)
- 6) 京都市衛生公害研究所年報, 生活衛生部門: 繊維製品中の防炎加工剤 BDBPP 及び TDBPP の分析について, 平成 19 年度, 74, 129-132 (2008)
- 7) 河村葉子, 佐野比呂美, 山田 隆: 缶コーティングから飲料へのビスフェノール A の移行, 食品衛生学雑誌, 40, 158-165 (1999)
- 8) 大嶋智子, 宮本伊織, 山口之彦, 清水充: 防炎加工繊維製品中のビス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト (BDBPP) およびトリス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト (TDBPP) 分

析法の検討, 第 50 回全国衛生化学技術協議会年会講演集、p242-243 (2013)

- 9) 味村真弓, 中島晴信, 河上強志, 伊佐間和郎: 繊維製品に含まれるトリス (1-アジリジニル) ホスフィンオキシド (略称: APO) の分析法の改定に向けた検討, 大阪健康安全基盤研究年報, 1, 92-99, (2017)

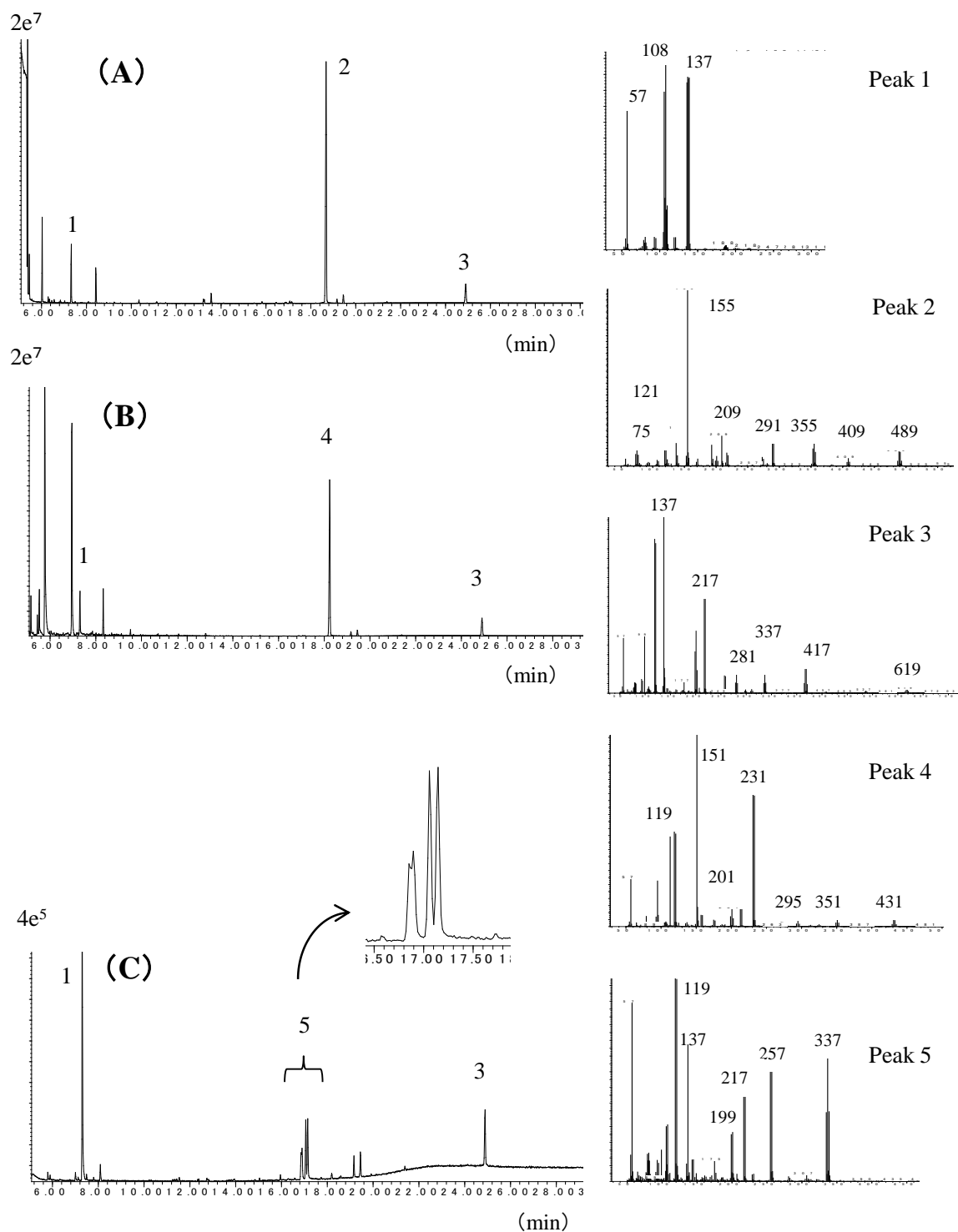


Fig 1 Typical GC/MS chromatograms and mass spectra

- (A) BDBPP-TMS derivatization (Peak 2) and TDBPP (peak 3) (each of 50  $\mu\text{g/mL}$  in acetone)  
 (B) BDBPP-Methyl derivatization (Peak 4) and TDBPP (peak 3) (each of 50  $\mu\text{g/mL}$  in acetone)  
 (C) TDBPP, BDBPP (each of 10  $\mu\text{g/mL}$  in acetone): BDBPP (peak 5) and TDBPP (Peak 3)  
 Peak 1: 2,3-dibromo-1-propanol

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究年度終了報告書

家庭用品中有害物質の試験法及び基準に関する研究

家庭用品中の防虫剤試験法に関する研究

研究分担者 神奈川県衛生研究所 理化学部 西 以和貴

要旨

有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（昭和 48 年 10 月 12 日法律第 102 号、以下「家庭用品規制法」）において、繊維製品に防虫剤として用いられるディルドリン及び 4,6-ジクロル-7-(2,4,5-トリクロルフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンズイミダゾール（DTTB）が規制対象となっている。これらの物質に対する試験法は家庭用品規制法施行規則（昭和 49 年 9 月 26 日厚生省令第 34 号）で定められているが、ディルドリンは昭和 53 年、DTTB は昭和 57 年の規制導入当初から試験法が改正されていない。本研究では、これらの試験法を現在の分析技術を用いた効率的な試験法とすべく、測定条件の検討及び精製・抽出条件の予備検討を行った。

現在の DTTB の試験法はガスクロマトグラフ（GC）で測定するために有害なジメチル硫酸を用いていることが問題点として挙げられていたが、今回の検討で Phenyltrimethylammonium Hydroxide（PTAH）を用いたより安全で簡易な誘導体化方法を開発することができた。また、この誘導体化方法はディルドリンの GC における測定を妨害しないため、ディルドリンと DTTB の GC における同時測定が可能であることが明らかとなった。一方で、試料夾雑物の影響によりこれらのピーク面積が増大してしまうマトリックス効果が認められたことから、今後試料夾雑物の効果的な精製方法を検討する必要がある。

さらに、ディルドリン及び DTTB を同時分析するための予備検討として、現在の DTTB 試験法における羊毛の 10%水酸化ナトリウム水溶液による溶解後に、ディルドリン及び DTTB がどのように存在するかを確認した。その結果、これらは溶解後の 10%水酸化ナトリウム水溶液中にはほとんど存在せず、モノフィラメント状になった羊毛に結合または吸着した状態であることが明らかとなった。したがって、このモノフィラメント状になった羊毛に直接抽出溶媒を接触させる方法であれば、効率的にこれらを抽出できる可能性が示唆された。



## A. 研究目的

有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（昭和48年10月12日法律第102号、以下「家庭用品規制法」）において、繊維製品に防虫剤として用いられるディルドリン（図1）及び4,6-ジクロロ-7-(2,4,5-トリクロルフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンズイミダゾール（DTTB）（図2）が規制対象となっている。これらの物質に対する試験法は家庭用品規制法施行規則（昭和49年9月26日厚生省令第34号）で定められているが、ディルドリンは昭和53年、DTTBは昭和57年の規制導入当初から試験法が改正されていない。試験法制定当時から約30年が経過していることから、現在の分析技術水準から乖離した分析機器や有害な試薬を使用しなければならないことが問題となっている。

現在のディルドリン及びDTTBの試験法の問題点及び改良が期待できる点には次のようなものがあると考えられる。

### ①パックドカラムの使用

⇒キャピラリーカラムを使用することでピークがシャープになり、それに伴い妨害物質からの分離及び感度の向上が期待できる。

### ②電子捕獲検出器（ECD）の使用

⇒ECDではプラスチック可塑剤に用いられるクエン酸アセチルトリブチルがディルドリンに近い保持時間に検出され、確認が困難であった事例が報告されている<sup>1)</sup>。そこで、検出器に質量分析装置（MS）を用いることで、定性的な情報がより多く得られ、確認試験が容易になると考えられる。

### ③精製におけるカラムクロマトグラフ

⇒現試験法ではカラムを自ら充填して作成しなければならないが、市販のミニカラム等を用いることにより、精製操作が容易になり、試験の再現性も高くなると考えられる。

### ④発がんのおそれのある試薬の使用

⇒現在の試験法でDTTBの誘導体化に用いられるジメチル硫酸は発がん性があるおそれがあることから、より安全性の高い別の方法を検討すべきと考えられる。

### ⑤ディルドリンとDTTBが別試験法

⇒鹿庭ら<sup>2)</sup>により同一検体から両物質を抽出する方法が示されていることから、これらを同一の試験法とし、効率化を図ることができると思われる。

以上の点を改善、改良した新規試験法開発を目的とし、本年度はキャピラリーカラム-ガスクロマトグラフ/質量分析装置（GC/MS）を用いた測定条件の検討及び精製・抽出条件の予備検討を行った。

## B. 研究方法

### B1. 試薬及び使用器具

ディルドリンはDr.Ehrenstorfer社製、DTTBは和光純薬工業製のものをを用いた。これらの純度はいずれも98%以上であった。また、内部標準物質として用いた9-ブロモアントラセン、クリセン-d<sub>12</sub>は関東化学製の内部標準混合原液3（各100µg/mLジクロロメタン溶液）を購入し用いた。誘導体化試薬である、*N,O*-bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide + 1vol% chlorotrimethylsilane (BSTFA +

1%TMCS)、trifluoroacetic anhydride (TFAA)は和光純薬工業製を用いた。同じく誘導体化試薬である phenyltrimethylammonium hydroxide (PTAH) の 0.2 mol/L メタノール溶液はジーエルサイエンス製を用いた。溶媒はピリジンを除きすべて和光純薬工業製の残留農薬・PCB 試験用のものを用いた。ピリジンは和光純薬工業製の特級を用いた。

試料前処理カラムは、Waters 社製の Sep-pak tC18 (充填剤量 400 mg)、Sep-pak vac Florisil (充填剤量 1 g)、及びジーエルサイエンス社の InertSep GC (充填剤量 500 mg)、InertSep NH2 (充填剤量 500 mg) を用いた。

## B2. 試料

測定時における試料マトリックスの影響を確認するための試料として、市販の毛糸（紺色）を用いた。また、ディルドリン及び DTTB が含まれる試料として、これらが規制される前（昭和 51 年 7 月）に入手したカーペット（ベージュ）を国立医薬品食品衛生研究所から譲り受け、使用した。

## B3. DTTB の誘導体化

BSTFA+1%TMCS については、DTTB 1  $\mu\text{g}$  に対してピリジン 100  $\mu\text{L}$ 、BSTFA+1%TMCS 50  $\mu\text{L}$  を加えた後、GC オープン内で 70 $^{\circ}\text{C}$ 又は 100 $^{\circ}\text{C}$ で 120 分間加温し反応させた後、窒素気流下で乾固したものにヘキサン 1 mL を加えて GC/MS で生成物を確認した。

TFAA については、DTTB 1  $\mu\text{g}$  に対して

ピリジン 100  $\mu\text{L}$ 、TFAA 100  $\mu\text{L}$  を加えた後、GC オープン内で 125 $^{\circ}\text{C}$ 、120 分間加温し反応させた後、窒素気流下で乾固したものにヘキサン 1 mL を加えて GC/MS で生成物を確認した。

PTAH については、DTTB 1  $\mu\text{g}$  にメタノール 1 mL を加え、0.2 mol/L PTAH メタノール溶液を 10  $\mu\text{L}$ 、50  $\mu\text{L}$ 、又は 100  $\mu\text{L}$  加え、そのまま GC/MS で測定し、生成物を確認した。

## B4. 試料中夾雑物の測定への影響の検討

家庭用品規正法施行規則の DTTB 試験法に準じて羊毛の毛糸 0.5 g を 10%水酸化ナトリウム水溶液 (w/v%) 10 mL で 2 時間浸漬して溶解した。ジエチルエーテル 10 mL で 4 回抽出し、これをロータリーエバポレーターで濃縮後、窒素気流下で乾固し、20 mL のメタノールに溶解したものを夾雑物溶液として用いた。夾雑物による GC/MS 測定への影響の確認は、ディルドリン・DTTB 標準液 (1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  メタノール溶液) 1 mL を窒素気流下で乾固した後、夾雑物溶液 1 mL を加え、GC/MS で測定することにより行った。

さらに夾雑物の精製の予備検討として、Sep-pak tC18 (400 mg)、InertSep GC (500 mg)、Sep-pak vac Florisil (1 g)、及び InertSep NH2 (500 mg)による精製効果を確認した。これら 4 つのカートリッジをメタノール 5 mL でコンディショニングした後、夾雑物のメタノール溶液を 3 mL をアプライした。メタノール 10 mL で溶出したあと、窒素気流下で濃縮し、3 mL のメタノール溶液とした。この溶液 1 mL を前述の夾雑物による影響確認と同様に、ディルドリ

ン・DTTB 標準液 (1 µg/mL メタノール溶液) 1 mL を乾固した後に加え、GC/MS で測定し、精製前の結果と比較した。

#### B5. 抽出条件の予備検討

ディルドリン及び DTTB が含まれるカーペット試料 0.5 g を 50 mL 遠沈管に採り、10% 水酸化ナトリウム水溶液 (w/v%) 20 mL で 2 時間浸漬して溶解した。この溶液を 3000 rpm、15 分遠心分離し、上澄み 10 mL を別の 50 mL 遠沈管に採った。残りの沈殿物を含む液と、上澄み液をそれぞれジエチルエーテル 10 mL で 4 回、ヘキサン 10 mL で 4 回液々抽出を行ったあと、硫酸ナトリウムで脱水した。硫酸ナトリウムをろ過により除去後、ロータリーエバポレーターで約 1 mL に濃縮し、さらに窒素気流下で乾固した。その後、メタノール 10 mL を加え溶解し、その溶液をメタノールで 10 倍に希釈した。その 1 mL に対し 0.2 mol/L PTAH メタノール溶液 100 µL、1 µg/mL 内部標準物質混合溶液 50 µL を添加し、GC/MS で測定した。

#### B6. GC/MS 測定条件

測定用試料 1 µL をスプリットレス方式で GC/MS に注入し、SIM 法を用いて定量を行った。内部標準法によりあらかじめ作成した検量線から試料中の各成分の濃度を算出した。

装置 : Agilent Technologies 7980B GC System, 5977B MSD

カラム ① : Agilent Technologies DB-5ms UI (30 m × 0.25 mmID、膜厚 0.25 µm)

カラム ② : Agilent Technologies

DB-17ms (30 m × 0.25 mmID、膜厚 0.15 µm)

注入方式 : スプリットレス、1 µL

注入口温度 : 280°C

カラム温度 : 100°C (1 分) → (20°C / 分) → 280°C (10 分)

キャリアガス : ヘリウム (カラム流量 1.5 mL/分 定流量モード)

イオン源温度 : 300°C

定量イオン : ディルドリン m/z 263  
メチル化 DTTB-1 m/z 392  
メチル化 DTTB-2 m/z 429  
9-プロモアントラセン m/z 256  
クリセン-d<sub>12</sub> m/z 240

確認イオン : ディルドリン m/z 277  
メチル化 DTTB-1 m/z 464  
メチル化 DTTB-2 m/z 414

### C. 結果及び考察

#### C1. 誘導体化しない DTTB 測定法の検討

現在の試験法で DTTB の誘導体化に用いられるジメチル硫酸は、発がん性があるおそれがある。したがって、より安全性の高い試験法にするためには、ジメチル硫酸を用いない試験法にするのが望ましい。そこで、まず、誘導体化をしない方法で GC/MS で測定可能かを検討した。

鹿庭らは無極性カラムでは DTTB のピークがテーリングすることを報告している<sup>2)</sup>。一般に、分析対象物質とカラムの極性が合わないとテーリングすることが知られていることから、極性が高いカラムを用いることでテーリングを解消できる可能性があると考えられた。そこで、微極性カラムである DB-5MS と中極性カラムである DB-17MS で DTTB を測定し、そ

のピーク形状を比較したところ、ともにテーリングピークであり、かつ両者のピーク形状に大きな差は認められなかった(図3)。また、DTTBは不活性化の不十分な注入口ライナを用いた場合や、夾雑物溶液(B4参照)を添加した標準溶液を測定した場合にはピークがほとんど検出されなくなるという現象が認められた(図4)。これは、DTTBが注入口ライナのわずかな活性点やライナに付着した夾雑物成分に吸着してしまったため起こったと考えられた。以上のことから、誘導体化せずにDTTBをGC/MSで測定するのは困難であると考えられた。

## C2. DTTBの誘導体化法の検討

DTTBの誘導体化については、BSTFA+1%TMCS、TFAAではどの反応条件でも誘導体化生成物を確認できなかった。一方、PTAHを用いるとDTTBのメチル化体(Me-DTTB)のピークが2本確認された(図5)。

PTAHによる誘導体化はGCの注入口において行われるため、注入口温度が240~280°Cの条件でそれぞれMe-DTTBのピーク面積を比較したところ、いずれの条件でもピーク面積に大きな差は認められなかった。したがって、以降は注入口温度を280°Cとして検討を行った。

続いて、PTAHの添加量を検討するために、DTTB標準液(1 µg/mLメタノール溶液)1 mLに対し、0.2 mol/L PTAHメタノール溶液の添加量を10 µL、50 µL、100 µLと変化させて未変化のDTTBのピークを確認した。その結果、未反応のDTTBは添加量10 µLの時は微量のピークが検出

されたが、50 µL・100 µLではほとんど検出されなかった(図6)。さらに、DTTB 1 µgに対し、夾雑物溶液(B4参照)を1 mL、0.2 mol/L PTAHメタノール溶液を100 µL添加したところ、マトリックス効果によりMe-DTTBのピーク面積は増大したものの、減少は認められなかったことから、0.2 mol/L PTAHメタノール溶液の添加量は100 µLで不足はないと考えられた。PTAHによる誘導体化は試験溶液に試薬を添加し、GC/MSに導入するのみで完了することから、安全かつ簡易な誘導体化法であると言える。したがって以降の検討では、DTTBの誘導体化試薬としてPTAHを採用し、標準液1 mLに対する0.2 mol/L PTAHメタノール溶液の添加量を100 µLとして検討を行った。

## C3. デイルドリン及びDTTBの同時測定法の検討

現在の試験法では、デイルドリン及びDTTBは別の試験法が定められている。デイルドリン及びDTTBは羊毛製品の防虫加工という同じ目的で使用されていたものであることから、これらを同時に分析できる分析法を開発することで、より効率的な試験が可能となると期待される。そこで、デイルドリンの標準液に対し、前項と同様の条件でPTAHを添加し、GC/MSで測定したところ、デイルドリンの分解物等は確認されず、保持時間もMe-DTTBと異なることから、互いに干渉しない良好なクロマトグラムが得られた(図7)。また、デイルドリン・DTTBの同時測定における検量線について、「水道水質検査の妥当性評価ガイドライン」<sup>3)</sup>

に準じて評価を行った。その結果、1~50 ng/mL 及び 10~250 ng/mL において各濃度点の真度が 80~120%、相対標準偏差が 20%以内というガイドラインの目標を満たす良好なものであった(表 1・2、図 8・9)。また、定量下限値は、Agilent MassHunter の Replicate Injection MDL-LOQ-LOD calculation で 1 ng/mL の 5 回繰り返し測定の結果を用いて算出したところ、ディルドリンは 0.83 ng/mL、DTTB (Me-DTTB-1) は 1.2 ng/mL であった。したがって、GC/MS によりこれらの同時分析が高感度かつ高精度で可能であることが示唆された。なお、Me-DTTB-2 より Me-DTTB-1 の方が測定感度が良いことから、定量には Me-DTTB-1 の測定結果を用いるのがよいと考えられた。

一方で、ディルドリン及び DTTB のピーク面積が夾雑物の影響により増大するマトリックス効果が認められた(図 10)。そこで、この夾雑物溶液をオクタデシル化シリカゲル (C18)、グラファイトカーボン (GCA)、フロリジル (FL)、アミノプロピル化シリカゲル (NH2) カートリッジで精製した後、ディルドリン及び DTTB のピークの増大幅を確認したところ、ほとんどの場合で増大幅の減少が確認できた。したがって、試料夾雑物によるマトリックス効果への対処には精製が有効であることが示唆された。

#### C4. 試料抽出法の予備検討

現在の試験法では、ディルドリン及び DTTB はそれぞれ別の抽出法で抽出されている。試験法を統合するためには、同じ方法でこれらを抽出できる抽出方法を

検討する必要がある。鹿庭らは、現在の DTTB 試験法でのジエチルエーテル 10 mL での 4 回による液々抽出に加え、さらにヘキサン 10 mL で 4 回液々抽出を行うことで、ディルドリンも十分に抽出されることを報告している<sup>2)</sup>。しかしながら、この方法は合計 8 回の液々抽出を行うことから非常に時間・手間がかかることは否めない。そこで、より効率的な抽出法を開発すべく、その予備検討を行った。

前述の鹿庭らの報告において、ディルドリンは標準溶液からはジエチルエーテル、ベンゼン、ヘキサンの十分に抽出されるが、実際の防虫加工と同様に加工した布からはヘキサンでしか十分に抽出されなかったことを報告している<sup>2)</sup>。この結果から、10%水酸化ナトリウムによって羊毛がモノフィラメント状になった後も、ディルドリンは繊維に結合または吸着された状態であると予想された。そこで、ディルドリン及び DTTB で加工されたカーペットについて、10%水酸化ナトリウム 20 mL で溶解後、遠心分離を行い、得られた上澄み 10 mL と残渣を含む溶液 10 mL をそれぞれジエチルエーテル及びヘキサンで抽出を行い、含まれるディルドリン及び DTTB の濃度を比較した。その結果、ディルドリン及び DTTB は上澄み溶液の抽出液からはほとんど検出されず、残渣を含む溶液からの抽出物から検出された(図 11)。したがって、ディルドリン及び DTTB はほとんどがモノフィラメント状になった繊維に結合または吸着された状態で存在していることが明らかとなった。すなわち、前述の鹿庭らの方法は、液々抽出の振とうの際にわずかにモノフ

フィラメントに接触する有機溶媒により抽出が行われており、抽出法としては非効率的である可能性が考えられた。したがって、直接的にモノフィラメントに抽出溶媒を接触させる方法であれば、効率的にディルドリン及び DTTB が抽出できると考えられた。

#### D. まとめ

ディルドリン及び DTTB の試験法は現在の分析技術水準から乖離した方法であることが問題視されている。本研究では、現在の試験法の問題点及び改良が期待できる点を洗い出し、それらを改良した新規試験法を開発するための予備的な検討を行った。

現在の DTTB の試験法では GC で測定するために有害なジメチル硫酸を用いていることが問題点として挙げられていたが、今回の検討で Phenyltrimethylammonium Hydroxide (PTAH) を用いたより安全で簡易な誘導体化方法を開発することができた。この誘導体化方法はディルドリンの GC/MS における測定を妨害しないため、ディルドリンと DTTB の GC/MS における同時測定が可能であることが明らかとなった。一方で、試料夾雑物の影響によりこれらのピーク面積が増大してしまうマトリックス効果が認められたことから、今後試料夾雑物の効果的な精製方法を検討する必要がある。

さらに、ディルドリン及び DTTB を同時分析するための予備検討として、現在の DTTB 試験法における羊毛の 10%水酸化ナトリウムによる溶解後に、ディルド

リン及び DTTB がどのように存在するかを確認した。その結果、これらは溶解後の 10%水酸化ナトリウムにはほとんど存在せず、モノフィラメント状になった羊毛に結合または吸着した状態であることが明らかとなった。したがって、このモノフィラメント状になった羊毛に直接抽出溶媒を接触させる方法であれば、効率的にこれらを抽出できる可能性が示唆された。

#### E. 研究発表

##### E1. 論文発表

なし

##### E2. 学会発表

- 1) 西以和貴: 繊維製品中の防虫剤試験法改定に向けた試みについて, 平成 29 年度神奈川県内衛生研究所等連絡協議会理化学情報部会, 2018 年 3 月

#### F. 知的所有権の取得状況

4. 特許取得  
なし
5. 実用新案登録  
なし
6. その他  
なし

#### G. 引用文献

- 1) 田邊英子・肥塚加奈江・山本淳・北村雅美・山辺真一・今中雅章: 有害物質を含有する家庭用品の検査における疑義事例, 岡山県環境保健センター年報, 31, 143-147, 2007

- 2) 鹿庭正昭・小嶋茂雄・中村晃忠・佐藤洋子: 羊毛防虫加工剤の系統別分析法, 衛生化学, 25, 80-95, 1979
- 3) 厚生労働省医薬・生活衛生局水道課. 水道水質検査方法の妥当性評価ガイドライン, 平成 29 年 10 月 18 日付け薬生水発 1018 第 1 号 別添
- 4) SRC, Inc.: FatePointers Search Module  
<http://esc.syrres.com/fatepointer/search.asp>  
(2018.3.8 閲覧)
- 5) U.S.EPA: Chemistry Dashboard  
<https://comptox.epa.gov/dashboard>  
(2018.3.8 閲覧)

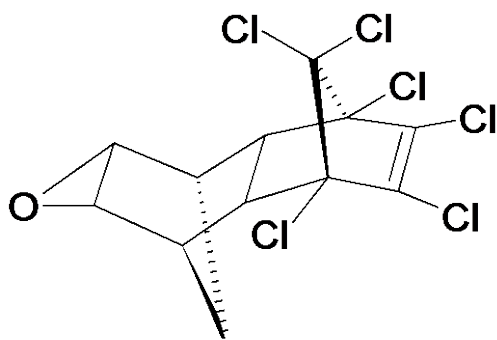
表1 デイルドリン及び DTTB の検量線 (10~250 ng/mL) における各濃度点の真度及び相対標準偏差 (n=5)

検量線濃度点(ng/mL)		10	20	50	100	250
デイルドリン	真度(%)	97.9	97.9	99.5	101	99.8
	RSD(%)	2.51	1.78	0.456	0.503	2.98
Me-DTTB-1	真度(%)	99.8	103	98.4	100	100
	RSD(%)	3.39	8.55	3.34	5.38	6.65
Me-DTTB-2	真度(%)	98.7	101	99.6	100	100
	RSD(%)	10.5	7.11	3.29	5.82	6.10

表2 デイルドリン及び DTTB の検量線 (1~50 ng/mL) における各濃度点の真度及び相対標準偏差(n=5) (Me-DTTB-2 は感度不足のため除外)

検量線濃度点(ng/mL)		1	2	5	10	20	50
デイルドリン	真度(%)	93.2	97.1	99.1	102	99.9	99.9
	RSD(%)	7.96	5.51	1.57	2.39	1.74	0.452
Me-DTTB-1	真度(%)	92.6	101	104	101	103	98.3
	RSD(%)	11.6	8.40	6.11	3.35	8.49	3.33





Cas No.: 60-57-1  
Molecular Weight: 380.912  
Boiling Point: 330°C  
LogPow: 5.4

図1 ディルドリンの構造式及び物性値等<sup>4)</sup>

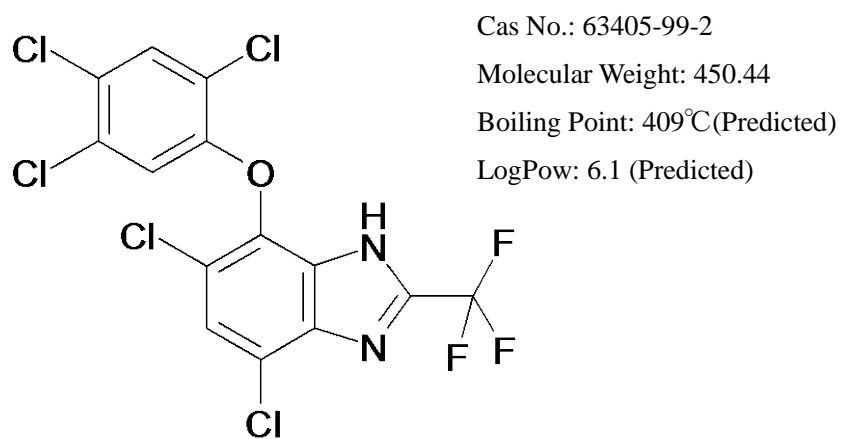


図2 DTTBの構造式及び物性値等<sup>5)</sup>

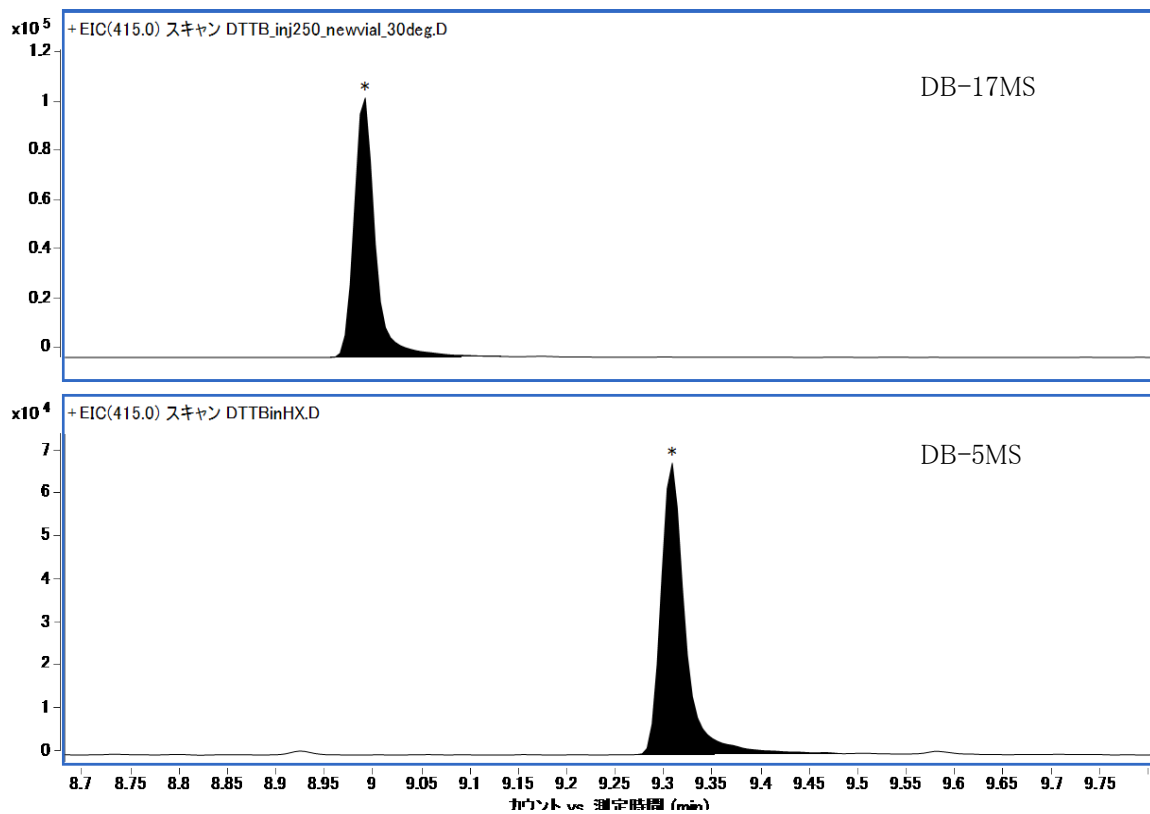


図3 極性の異なるカラムによる DTTB のピーク形状の違い

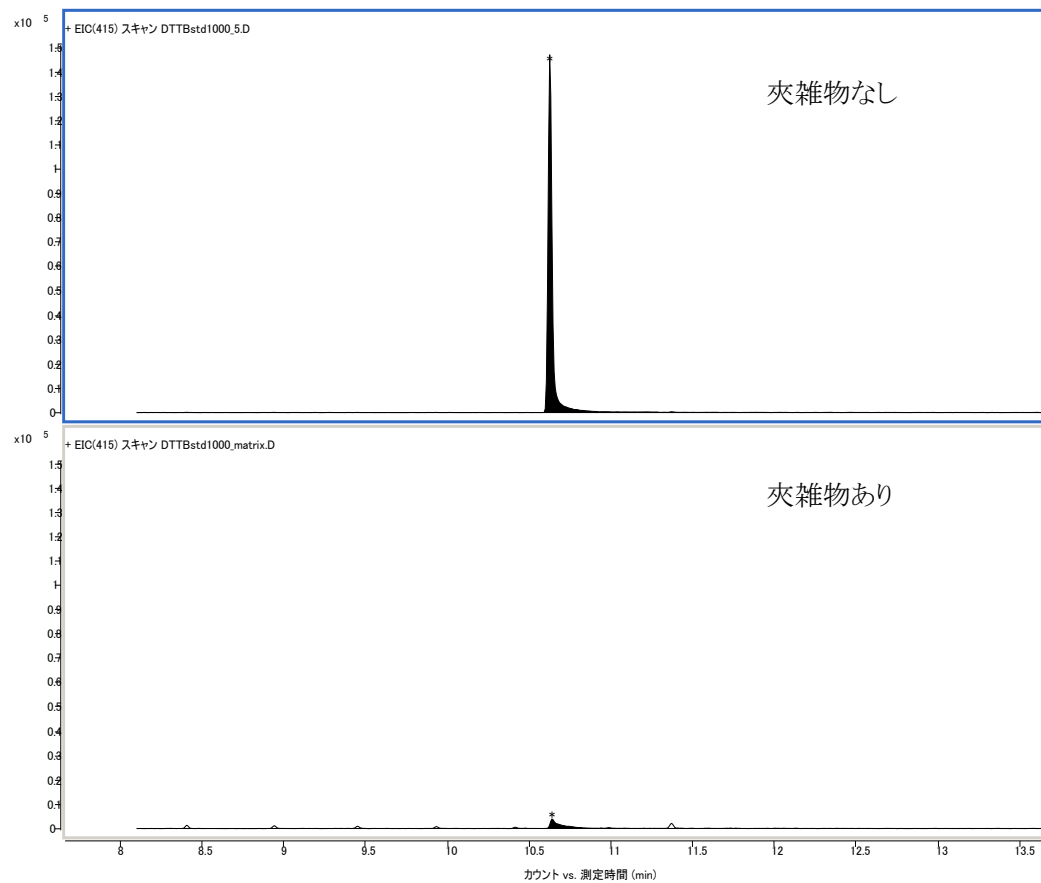


図 4 誘導体化せずに DTTB を GC/MS 測定した場合の試料夾雑物の影響  
 (1000 ng/mL をスキャン測定し、DTTB の代表的なフラグメントの質量数  $m/z$  415 で抽出したクロマトグラム)

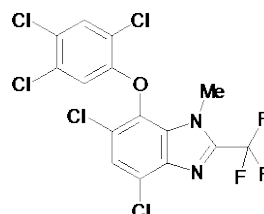
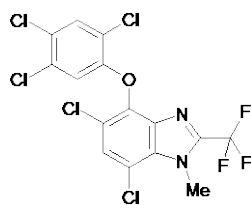
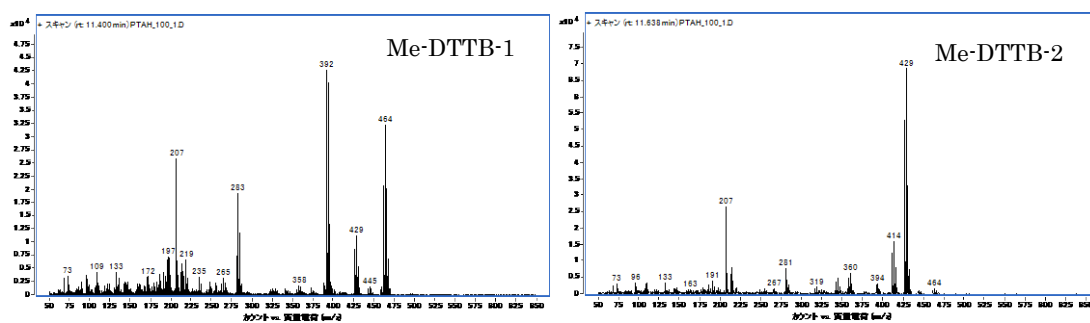
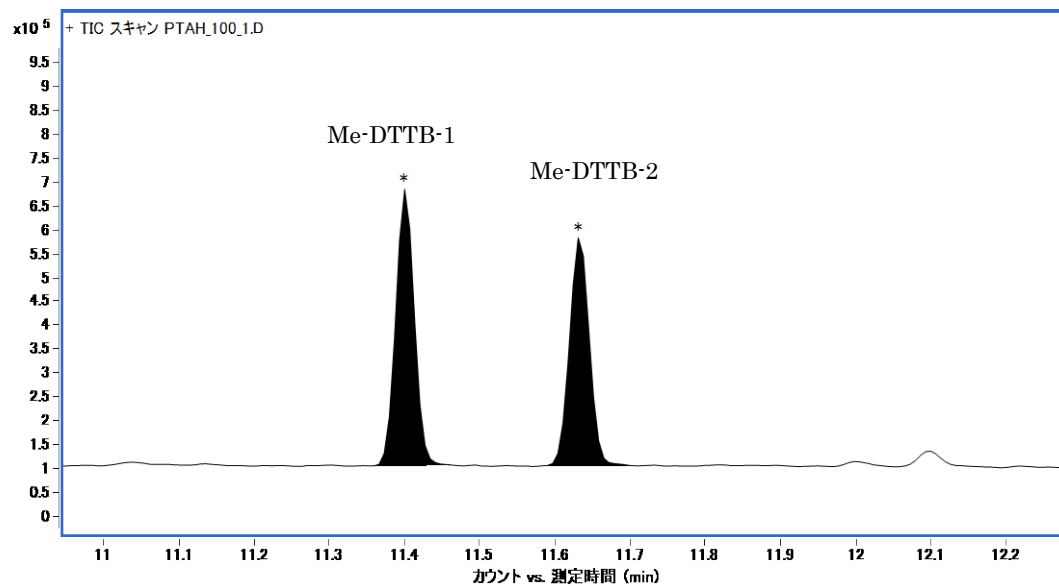


図5 PTAHによるDTTBのメチル誘導体化生成物のクロマトグラム、マススペクトラム及び構造式(構造式は鹿庭ら<sup>2)</sup>の報告を基に推定した)

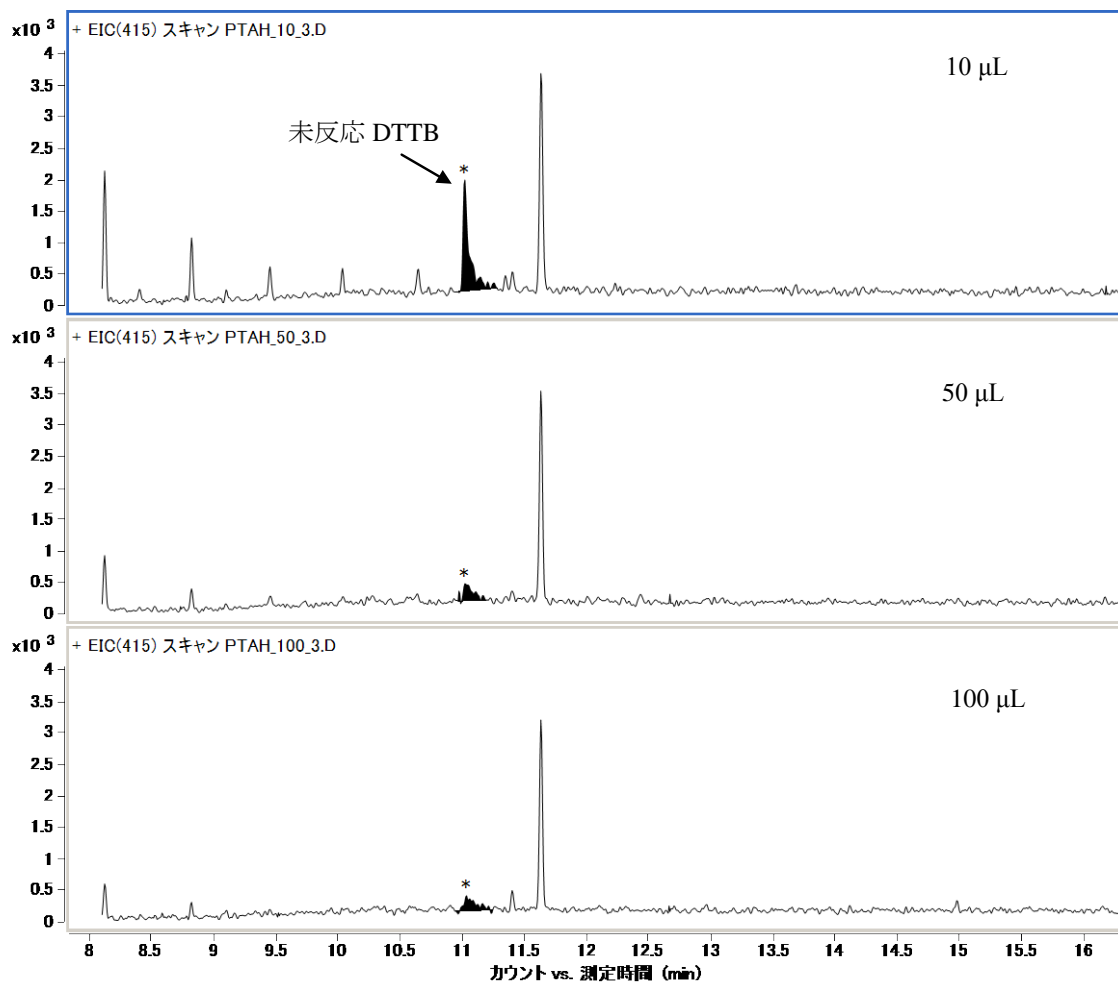


図 6 0.2 mol/L PTAH メタノール溶液の添加量の変化に伴う未反応 DTTB の残存量の変化 (SCAN 測定したものから m/z 415 を抽出したクロマトグラム)

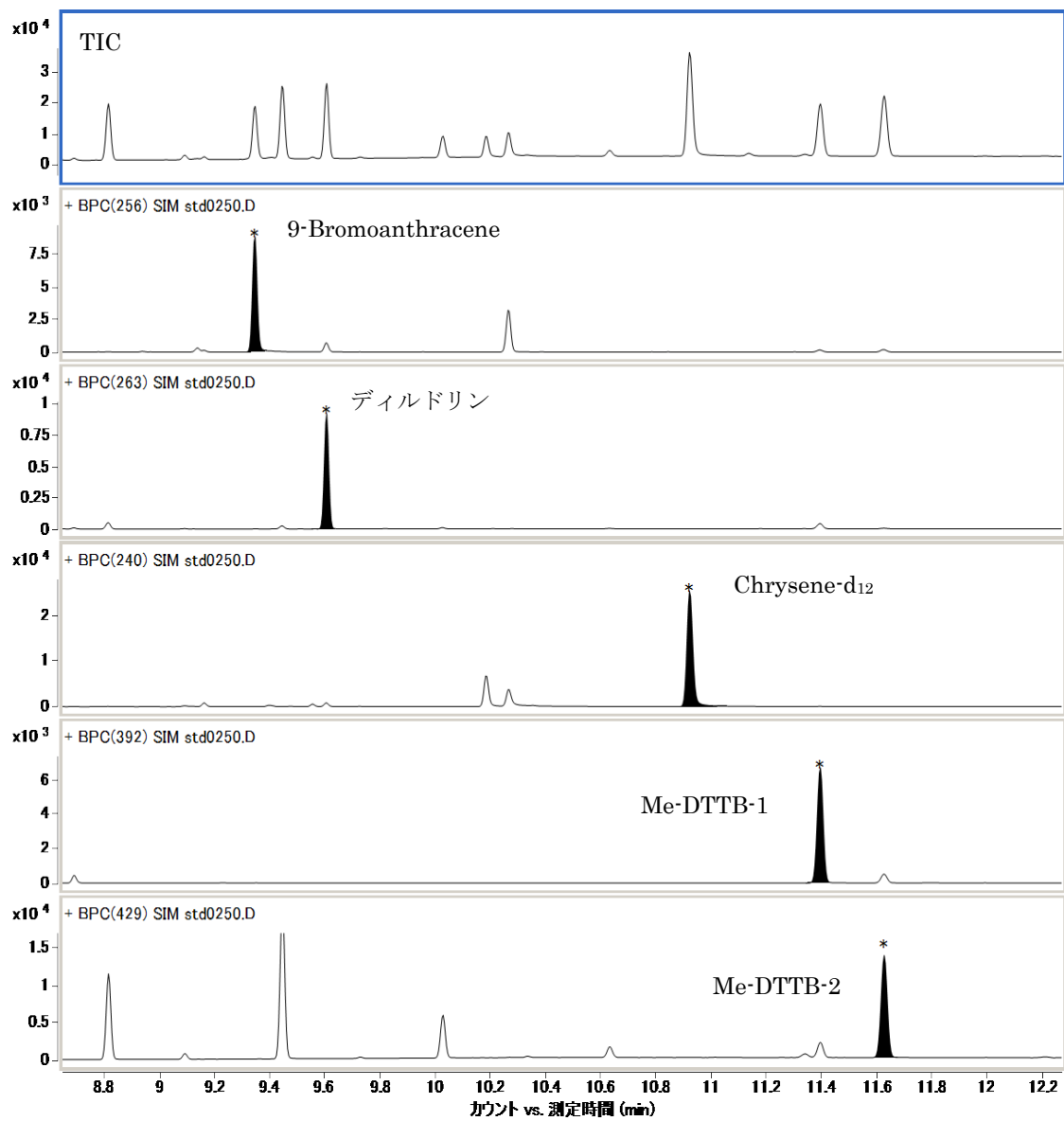
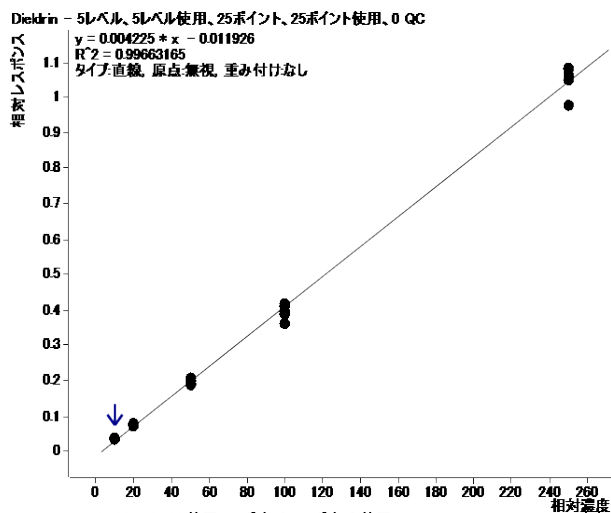
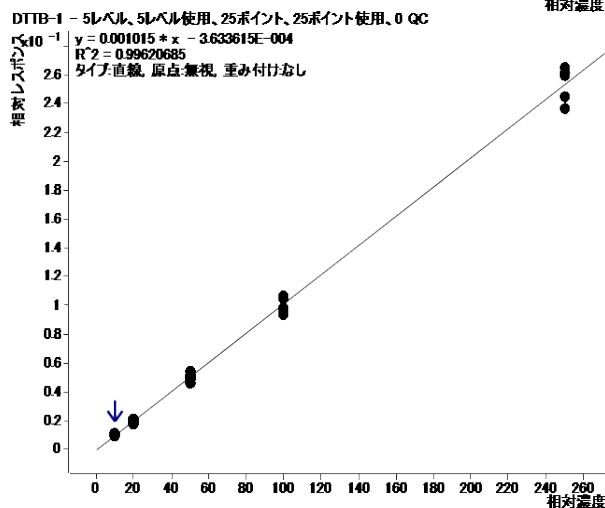


図7 Me-DTTB、ディルドリン、及び内部標準物質 (9-Bromoanthracene、Chrysene-d<sub>12</sub>) の SIMクロマトグラム

ディルドリン



Me-DTTB-1



Me-DTTB-2

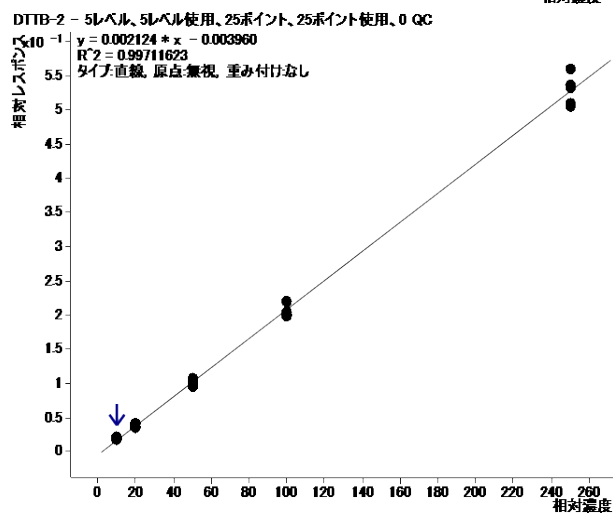
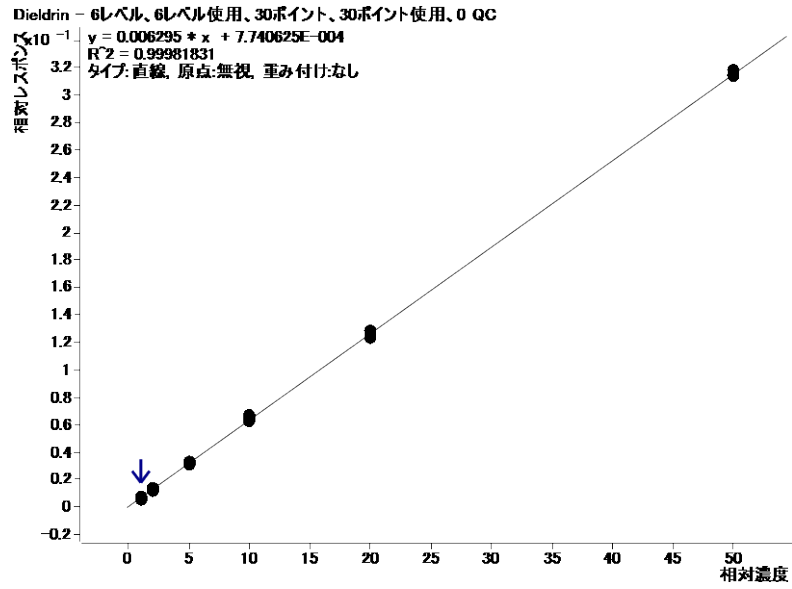


図 8 ディルドリン(内部標準物質 9-Bromoanthracene)、及び Me-DTTB (内部標準物質 Chrysene-d<sub>12</sub>)の検量線(濃度 10~250 ng/mL、各点 n=5)



ディルドリン



Me-DTTB-1

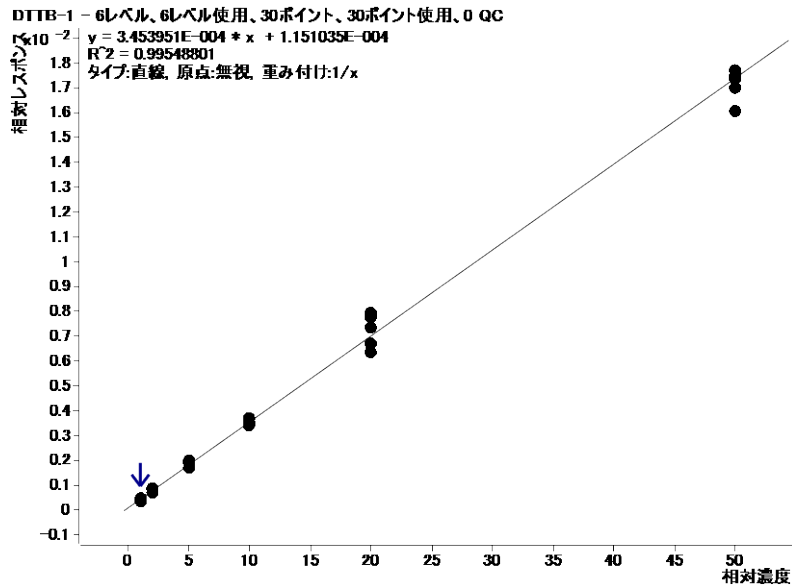


図 9 ディルドリン(内部標準物質 9-Bromoanthracene)、及び Me-DTTB (内部標準物質 Chrysene-d<sub>12</sub>)の検量線(濃度 1~50 ng/mL、各点 n=5) (Me-DTTB-2 は感度不足のため省略)

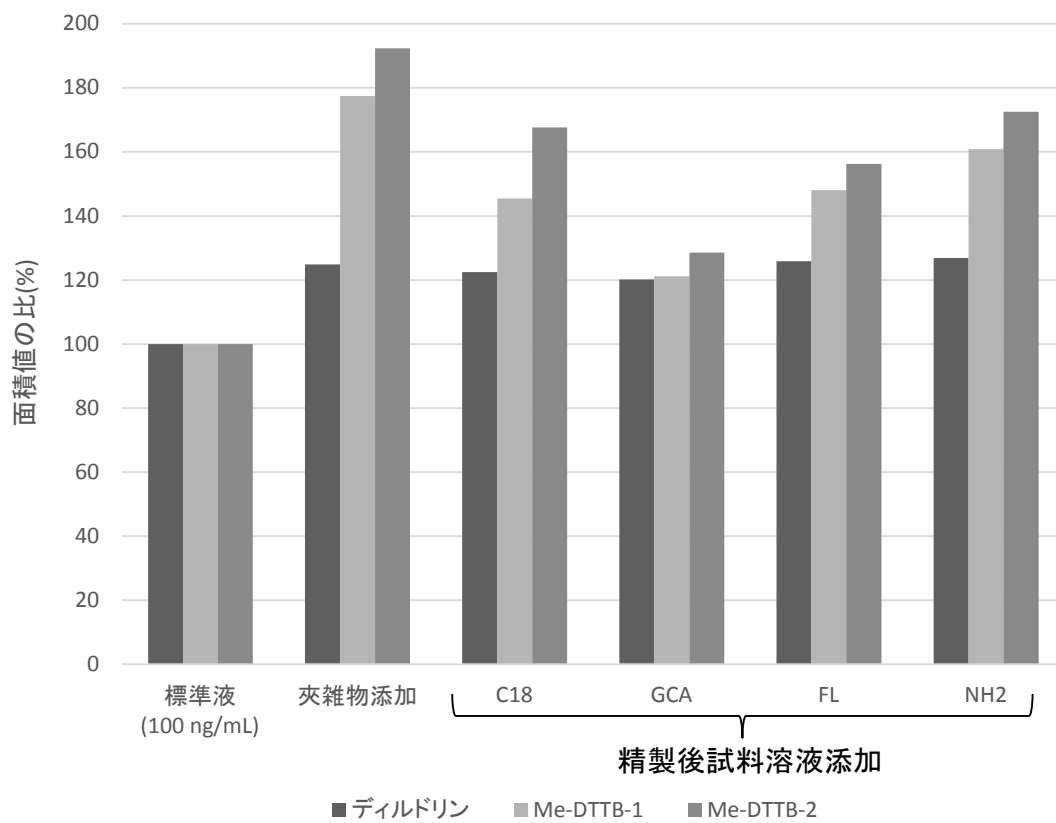


図 10 夾雑物添加によるピーク面積の増大及び夾雑物精製による増大幅の変化

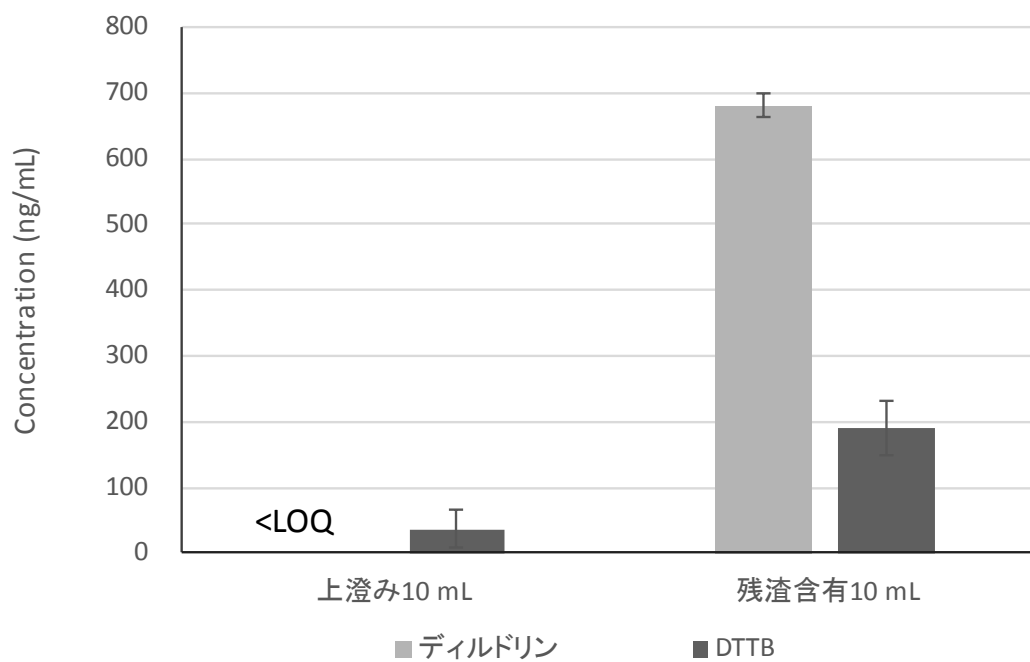


図 11 10%水酸化ナトリウム水溶液 20 mL で溶解した羊毛製品(カーペット)におけるディルドリン及び DDTB の分布(各 n=3)

※定量下限値(LOQ): 共に 10 ng/mL

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究年度終了報告書

家庭用品中有害物質の試験法及び基準に関する研究

有害物質のハザード及び曝露評価並びに  
規制対象外の家庭用品及び有害物質に関する研究

研究分担者 河上 強志 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長  
研究協力者 田原麻衣子 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 主任研究官

本研究では、家庭用品規制法の中で試験法の改正を検討している有害物質のハザードに関する新たな知見及び曝露に関する情報収集と、その基準値について検討すること、並びに現行規制基準では対象外の家庭用品及び有害物質に対する規制基準設定に資する情報を収集することを目的としている。本年度は、家庭用品規制法で有害物質と指定されている溶剤 3 種類 [メタノール、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン] について、ハザード情報や曝露情報の収集を行った。収集した情報を基にリスク評価を実施した結果、これらの有害物質について、現行基準値を改正する必要は無いと考えられた。また、複数の国や地域で規制されている物質について、EU における違反状況等を調査した。その結果、トルエンやクロロホルムは毎年違反が報告されていたり、フマル酸ジメチルでは違反件数は減少したが、以前とは異なる製品で検出されたりしていた。そのため、今後、これらの物質について注目していく必要があると考えられた。さらに、有機リン系難燃剤や PAHs について、EU 及び米国における規制状況の現状を把握した

### C. 研究目的

我が国では、家庭用品を衛生化学的観点から安全なものにすることを目的として、「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（家庭用品規制法）」（昭和 48 年法律第百十二号）が存在する<sup>1)</sup>。家庭用品規制法では指定家庭用品に含まれる有害物質の含有量や溶出量について基準を定めており、現在までに 21 種類の有害物質が指定されている。

この 21 種類の有害物質のうち、17 種類が法律制定時から昭和 58 年までに指定され、残り 3 種類が平成 16 年に、1 種類が平成 27 年にそれぞれ指定された。これら 17 種類の有害物質のほとんどは、指定当初から試験法が改正されていない。そのため、現在の分析技術水準から乖離した分析機器や有害な試薬を使用して試験しなければならないことが問題となっている。そのため、現在の分析水準等に合わ

せた試験法の改正が求められている。また、基準値は当時の知見に基づいて設定されており、対象有害物質について新たなハザード情報や曝露に関する知見を加えることで、必要に応じて、現行基準値の見直しを検討したり、現行の「検出されないこと」とされている有害物質の基準に対して、基準値を設定したりする必要がある。さらに、指定有害物質が当初想定されていなかった家庭用品に含有されていたり<sup>2)</sup>、生活様式の多様化に伴って新たな形態の家庭用品の創出や新たな化学物質が使用されたりするため、新たな健康被害が発生することが懸念される。

このような背景から、本研究では、現行の家庭用品規制法における有害物質の改正試験法の開発及び規制基準値改正、並びに現行規制基準では対象外の家庭用品及び有害物質に対する規制基準設定に資する情報収集を目的とした。

本研究では、①有害物質のハザード及び曝露情報の収集、②規制対象外の家庭用品及び有害物質に関する情報収集を行う。①では、試験法の改正を検討している有害物質について、規制基準値設定のためのハザード情報や曝露情報の収集を行う。②では、新規に対象とすべき家庭用品又は有害物質について、諸外国の規制基準、健康被害状況等について調査し、規制基準設定の是非を検討するのに必要な情報を提供する。

平成 29 年度は、家庭用品規制法で有害物質と指定されている溶剤 3 種類 [メタノール・トリクロロエチレン・テトラクロロエチレン] について、ハザード情報や曝露情報の収集を行った。また、諸外

国で規制基準の設定されている化合物を中心に、その違反状況や試験法等について調査を実施した。

## B. 研究方法

### B. 有害物質のハザード情報及び曝露情報の収集

メタノール、トリクロロエチレン及びテトラクロロエチレンについて情報収集を実施した。ハザード情報については、国際的な研究機関等 (OECD、EHC、NIOSH、EPA) の評価文章を中心に、体内動態・代謝、ヒト及び実験動物に対する毒性情報 (特に吸入曝露による影響) 並びに許容濃度等について収集・整理した。曝露情報については、使用状況、用途等について調査した。それらの詳細は参考資料として添付し、ここではその内容を抜粋して記載した。そのため、ハザード情報に関する引用文献については参考資料を参照のこと。また、製品技術評価基盤機構 (NITE) の「消費者製品リスク評価に用いる推定ヒト曝露量の求め方」<sup>3)</sup>を参考に曝露評価を実施し、ハザード情報と比較して基準値について検討した。

### B-2. 規制対象外の家庭用品及び有害物質に関する情報収集

我が国の家庭用品において未規制で、複数の国や地域で規制されている物質のうち、揮発性有機化合物 (VOCs) 及びフマル酸ジメチルについて、EU における違反状況及び試験法を調査した。さらに、有機リン系難燃剤や多環芳香族炭化水素類 (PAHs) の規制に関する EU の動向について情報収集した。

## C. 研究結果

### C-1. 有害物質のハザード情報及び曝露情報の収集

#### C-1.1. メタノール

##### (1) 基本情報

分子式: CH<sub>4</sub>O

分子量: 32.04

性状: 無色・透明・液体

沸点: 65°C

CAS RN. 67-56-1

化審法 官報公示整理番号 : (2)-201

##### (2) 用途

ホルマリン、酢酸、メチルメタクリレート、クロロメタン類、メチルアミン、溶剤、ポリビニルアルコール (PVA)、アクリル酸メチル、テレフタル酸ジメチル (DMT)、エステル基材、香料、メチル-tert-ブチルエーテル (MTBE)、ガソリン添加剤、メタノール由来オレフィン及びプロピレン (MTO 及び MTP) などの原料として使用されている (化学工業日報社 16716 の化学商品 2016)。

世界全体では、ホルムアルデヒドの製造用原料としての用途が、メタノール需要の約 40%を占めている。これらのホルムアルデヒドは、パーティクルボード、ベニヤ板の接着剤の生産に使用されている (Methanol Institute. Methanol Safe Handling Manual 2013)。

##### (3) ハザード評価

メタノールは家庭用品規制法で、対象家庭用品としてエアゾル製品が指定されている。そこで、収集した毒性情報のう

ち、吸入曝露に関するものを記載した。

### ・動物試験

#### 急性毒性

動物種	致死量、中毒量等		出典
ラット	LC <sub>50</sub>	6 時間曝露で 67,000 mL/m <sup>3</sup> (87.5 mg/L) 4 時間曝露で 98,000 mL/m <sup>3</sup> (128.2 mg/L)	BASF 1980a,b
マウス	LC <sub>50</sub>	2.25 時間曝露で 79 mg/L	Von Burg 1994
ネコ	LC <sub>50</sub>	6 時間曝露で 26~48 mg/L 4.5 時間曝露で 85.4 mg/L	Von Burg 1994、 Witte 1931
サル	死亡発現濃度	18 時間曝露で 13 mg/L 1~4 時間曝露で 52 mg/L	McCord 1931

#### 反復投与毒性

ラット (Fischer-344、雌雄、1 群 20 匹) にメタノール 0.013、0.13、1.3 mg/L (10、100、1,000 mL/m<sup>3</sup>) を 20 時間/日、7 日/週、12 ヶ月間吸入曝露した試験 (視神経、眼及び生殖器の検査を含む) では、1.3 mg/L で体重及び器官重量の軽度な変化が認められた以外、臨床及び病理組織学的検査に有意な変化は認められなかった。無影響量 (Non Observed Effectuated Levels: NOEL) は 0.13 mg/L としている (NEDO

1987)。

マウス (B6C3F1、雌雄、1 群 30 匹) にメタノール 0.013、0.13、1.3 mg/L (10、100、1,000 mL/m<sup>3</sup>) を 20 時間/日、7 日/週、12 ヶ月間吸入曝露した試験 (視神経、眼及び生殖器の検査を含む) では、1.3 mg/L で体重及び器官重量の軽度な変化、雄で肝臓の中等度の脂肪変性の発生率の軽度な増加が認められた以外、臨床及び病理組織学的検査に有意な変化は認められなかった。NOEL は 0.13 mg/L としている (NEDO 1987)。

サル (カニクイザル、1 群 8 匹) にメタノール 0.013、0.13、1.3 mg/L (10、100、1,000 mL/m<sup>3</sup>) を 21 時間/日、7 日/週、7、19 及び 29 ヶ月間吸入曝露した試験では、0.013 mg/L 以上の大脳白質で星状膠細胞の過形成反応の増加 (変性変化ではなく、回復群では消失していた)、肝臓の脂肪滴の増加が観察された。0.13 mg/L 以上では、視床の内核の軽度な変性、反応性星状膠細胞の軽度な増加が観察され、視床下部での脳室周囲組織の感受性が非常に高かったが、曝露量や曝露期間との明らかな相関性は認められず、線維化及び壊死も観察されなかった。さらに、腓骨神経の軽度だが明らかな変化、腎尿細管上皮のズダン陽性顆粒、心電図への影響が認められた。1.3 mg/L では、鼻汁、うずくまり姿勢、肝臓の線維化、腎糸球体の硝子化、線維化等の病理学的変化を伴わない心筋のズダン陽性顆粒の増加も観察された。用量不明、7 ヶ月及び 19 ヶ月の曝露で、視神経及び外側膝状体の変性が認められた。29 ヶ月の曝露では軽度な視神経の変性が疑われた。また、用量不

明の曝露で、肺胞腔内の線維化、気管の粘膜上皮の萎縮及び杯細胞の減少が認められた。最少毒性量 (Lowest Observed Adverse Effect Level: LOAEL) は定性的な変化に基づいて 0.013 mg/L としている。統計的有意差は無いが、発生例数や影響を受けた器官・組織を考慮すると、メタノールの影響と考えられた (NEDO 1987)。

#### 生殖発生毒性

CrI:CD SD ラット (1 群 36 匹) にメタノール 0.26、1.3、6.5 mg/L (200、1,000、5,000 mL/m<sup>3</sup>) を平均 22.7 時間/日、妊娠 7~17 日で吸入曝露した出生前後試験では、6.5 mg/L で母動物に関して体重増加抑制、摂餌量及び飲水量の減少、死亡及び切迫殺 (各 1 例) がみられた。出生前の発生に関しては、6.5 mg/L で後期吸収胚の増加、生存児数の減少、胎児体重の減少、奇形 (心室中隔欠損)・変異 (胸腺、脊椎、肋骨)・骨化遅延を持つ胎児のいる同腹児数の増加が認められた。出生後の発生に関しては、6.5 mg/L で妊娠期間の延長、着床後生存胚の減少、同腹児当たりの生存児数の減少、生後 4 日の生存率の低下、8 週齢時の脳・甲状腺・胸腺・精巣重量の減少がみられ、胚・胎児発生の無毒性量 (No Observed Adverse Effect: NOAEL) は 1.3 mg/L としている (NEDO 1987)。

CD-1 マウスにメタノール 1.3、2.6、6.5、9.75、13、19.5 mg/L (1,000、2,000、5,000、7,500、10,000、15,000 mL/m<sup>3</sup>) を 7 時間/日、妊娠 6~15 日に吸入曝露した胚・胎児発生に関する試験では、2.6 mg/L 以上で過剰頸肋あるいは第 7 頸椎の側方骨化

の増加、6.5 mg/L 以上で外脳症及び口蓋裂の増加、9.75 mg/L 以上で同腹児当たりの生存児数減少、13 mg/L 以上で胎児体重の減少、全胚吸収の有意な増加が認められた。頸椎-肋骨の奇形を基に、胚・胎児発生の NOAEL は 1.3 mg/L としている (Rogers et al. 1993)。

カニクイザル (1 群 9~12 匹) にメタノール 0.26、0.78、2.34 mg/L (200、600、1,800 mL/m<sup>3</sup>) を 2.5 時間/日、交配前期 120 日、交配期 70 日、妊娠期約 165 日で吸入曝露した試験では、全ての曝露群で妊娠期間の短縮、母動物の膣出血及び出生児の初期の感覚運動の発達遅延が認められた。また、2.34 mg/L の雌の出生児 7 匹のうち 12 及び 17 ヶ月齢で成長遅延を示した 2 匹に消耗症候群がみられ、剖検では重度の栄養不良及び胃腸炎が認められた (Burbacher et al. 1999、2004)。

#### 遺伝毒性

C57Bl マウスを用いた吸入曝露試験で、1 日 6 時間曝露を 5 日間、曝露濃度を 1.04、5.20 mg/L (800、4,000 mL/m<sup>3</sup>) とした際の、姉妹染色分体交換試験、小核試験及び染色体異常試験はいずれも陰性であった (Campbell et al. 1991)

#### 発がん性

Fischer ラット及び B6C3F1 マウス (1 群雌雄各 52 匹) にメタノール 0.013、0.13、1.3 mg/L (10、100、1,000 mL/m<sup>3</sup>) を 20 及び 19 時間/日、24 及び 18 ヶ月間吸入曝露した試験では、発がん性は認められなかった (NEDO 1987)。

#### 神経毒性

Long-Evans ラットにメタノール 5.85 mg/L (4,500 mL/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、妊娠 6 日~出生後 21 日に吸入曝露した試験では、神経病理学的検査 (脳の組織形態学的検査、神経細胞接着分子の発現及び行動試験) で異常は認められなかったが、神経細胞接着分子への軽微な一過性の影響、すなわち、神経細胞接着分子の発現の低下が認められ、おそらくメタノール曝露に関連したものと考えられた。オペラント行動試験では、軽微な認知機能への影響が認められた。NOAEL は 5.85 mg/L としている (Weiss et al. 1996、Stern et al. 1996 及び 1997)。

#### ・ヒトでの知見

健常人をメタノールに 0.26 mg/L、4 時間曝露した試験では、重篤な変化は認められなかった (Chuwers et al. 1995、Osterloh et al. 1996、Muttaray 2001)。

メタノールの急性中毒症状は、頭痛、めまい、悪心、嘔吐、腹痛、周期的な呼吸困難 (クスマウル呼吸) から昏睡及び呼吸不全による死亡に至る。視力障害は、軽度の羞明、霧視から著しい視力の低下と完全な失明に至る。重度の視覚障害が、1.5 mg/L (1,200 mL/m<sup>3</sup>) 以上の空气中メタノールに曝露された作業場で報告されている。眼科検査では視神経円盤の充血及び視神経円盤から網膜周囲への水腫が、死後検査では大脳基底核、特に被殻に限局性壊死が認められた (Kavet & Nauss 1990、Erlanson et al. 1965、Naraqi et al. 1979)。

99%メタノール印刷液を使っている液



体印刷機を使用あるいはその近くにいる教師補佐及び印刷工場作業者はメタノールへの曝露濃度が 0.48~4.0 mg/L (平均 1.38±0.75 mg/L) になるが、これらの人達に健康に関するアンケート調査を実施したところ、曝露されていない同組織の教師対照群と比べて、メタノール毒性に関連した症状である頭痛、めまい、眼への刺激が有意に増加していた (Frederick et al. 1984)。

ヒトの妊娠期間中のメタノール曝露と生殖発生への影響に関して、利用できる限られたデータから関連性は見いだされなかった (NTP 2003)。

#### ・発がん性分類等

各評価機関等における発がん性分類は下記のとおり。

評価機関	分類結果	設定年	出典
IARC	情報なし	2014	IARC 2018
EPA IRIS	情報なし	—	IRIS 2013
NTP	情報なし	—	NTP 2016
ACGIH	情報なし	2008	ACGIH 2017
ECHA CLP	情報なし	—	ECHA 2018
DFG	情報なし	—	DFG 2016
日本産業衛生学会	情報なし	—	産衛 2017

IARC: 国際がん研究機関

EPA IRIS: 米国環境保護庁統合リスク情報システム

NTP: 米国 国家毒性プログラム

ACGIH: 米国産業衛生専門家会議

ECHA CLP: 欧州化学品庁 分類・表示・包装に関する規則

DFG: ドイツ学術振興会

ユニットリスク等の情報は得られなかった。

#### ・許容濃度等

各評価機関等における許容濃度は下記のとおり。

評価機関	設定値	設定年	出典
ACGIH	TWA : 200 ppm STEL : 250 ppm	2008	ACGIH 2017
DFG	MAK : 200 mL/m <sup>3</sup> (ppm)、 270 mg/m <sup>3</sup> (経皮吸収あり)	—	DFG 2016
NIOSH	TWA : 200 ppm (260 mg/m <sup>3</sup> ) STEL : 250 ppm (325 mg/m <sup>3</sup> ) (経皮吸収あり)	—	NIOSH 2016
OSHA	TWA : 200 ppm (260 mg/m <sup>3</sup> )	1989	OSHA 2018、 NIOSH 2016
UK HSE	TWA : 200 ppm (266 mg/m <sup>3</sup> ) STEL : 250 ppm (333 mg/m <sup>3</sup> ) (経皮吸収あり)	—	UK HSE 2011
日本産業衛生学会	200 ppm (260 mg/m <sup>3</sup> ) (経皮吸収あり)	1963	産衛 2017

NIOSH: 米国国立労働安全衛生研究所

OSHA: 米国労働安全衛生局

UK HSE: 英国 HSE (安全衛生庁)

TWA: 時間加重平均

(1日8時間、週40時間での許容濃度)

STEL: 短時間曝露限度

(15分間の時間加重平均許容濃度)

MAK: 最大職場濃度

この他、EPA IRIS では、吸入による発癌毒性試験 (NEDO 1987) の結果に基づいて慢性吸入曝露における RfC (Reference Concentration) が  $2 \times 10^1 \text{ mg/m}^3$  と設定されている (IRIS 2013)。

#### (4) 曝露評価

NITE の「消費者製品リスク評価に用いる推定ヒト曝露量の求め方」<sup>3)</sup>を参考に、簡易的な曝露評価を実施した。メタノールを含有される可能性のある家庭用エアゾル製品として、家庭用室内芳香剤を想定した。曝露期間が長くなる状況を想定し、6 畳間の寝室にて就寝前に現行基準値濃度のメタノールを含有する製品を 1 度使用したと仮定した。噴霧直後にメタノールが全て揮散すると仮定し、曝露シナリオは「瞬間蒸発モード・単調減少」シナリオを選択して次の式にて算出した。

$$Ca_t = \frac{\left[ \frac{Ap \times W_r}{V} \right] \times [1 - \exp(-N \times t)]}{N \times t}$$

Ca<sub>t</sub>: 曝露期間中の平均室内空气中濃度 (mg/m<sup>3</sup>)

Ap: 使用製品重量 (mg)

W<sub>r</sub>: 対象化学物質含有率 (無次元)

V: 空間体積 (m<sup>3</sup>)

N: 換気回数 (回/h)

t: 曝露時間 (h)

Ap については、国民生活センターの資料<sup>4)</sup>に、1 回の使用量が 0.9~2.1 g とあることから、2.1 g を採用した。W<sub>r</sub> は現行基準値 0.05 (5w/w%) とした。また、V、N 及び t は 6 畳間 (20 m<sup>3</sup>)、0.2 回/h 及び 6 h とそれぞれ仮定した。その結果、製品使用後の室内空气中の平均メタノール濃度 Ca<sub>t</sub> は 3.1 mg/m<sup>3</sup> と算出された。

#### (5) 基準値について

メタノールについて、各機関による発がん性分類に関する情報は無く、動物試験でも発がん性は認められていなかった。また、非発がん影響に関するハザード評価値としては、職業曝露を想定した許容濃度や一生涯その濃度に曝露されても悪影響を及ぼさないとされる RfC がある。今回、室内芳香剤を想定した曝露シナリオでは、職業性曝露よりも一生涯を想定した曝露の方が適していると考えられる。現行基準値濃度のメタノールを含有する製品を使用した場合の平均室内空气中濃度 3.1 mg/m<sup>3</sup> は、メタノールの RfC  $2 \times 10^1 \text{ mg/m}^3$  と比較したとき、リスク比 (平均室内空气中濃度/RfC) は 0.155 と 1 を十分に下回った。そのため、現行基準値を改正する必要は無いものと考えられる。

#### C-1.2. トリクロロエチレン

##### (1) 基本情報

分子式: C<sub>2</sub>HCl<sub>3</sub>

分子量: 131.4

性状: 無色・透明・液体

沸点: 87°C

CAS RN. 79-01-6

化審法 官報公示整理番号: (2)-105

政令番号: 1-211

## (2) 用途

金属機械部品などの脱油脂洗浄、フロンガス製造、溶剤（生ゴム、塗料、油脂、ピッチ）、羊毛の脱脂洗浄、皮革・膠着剤の洗剤、繊維工業、抽出剤（香料）、繊維素エーテルの混合原料として使用されている（化学工業日報社、16716の化学商品2016）。

本物質は、金属部品の洗浄及び脱脂のための溶媒としてのその使用が最もよく知られているが、麻酔薬を含む数多くの他の用途として、熱伝達媒体、油脂抽出剤、クロロフルオロカーボン類等の製造中間体として、また成分として工業用及び消費者向けの多くの製品で使用されている（IARC 2014）。

現在、本物質の主な用途は、モントリオール議定書で段階的に廃止されつつある、クロロフルオロカーボン及びハイドロフルオロカーボンなどの他の化学物質を製造するための原材料である。欧州連合（EU）の現在の生産量の約 80%がこの目的のために使われている（IARC 2014）。

本物質を含んだ消費者用製品としては、自動車製品、木材仕上げ剤、タイプライター修正液、クリーナー、磨き剤などがあり、電子機器、革や布地の処理、接着剤、塗料関連製品及び潤滑剤である（IARC 2014）。

本物質は歯科用及び麻酔用の麻酔薬と

して使用され、また、天然油脂の抽出溶媒としても使用されていたが、本物質の毒性より米国食品医薬品局（FDA、1977）は、これらの使用を禁止し、医薬品、化粧品への使用も禁止した（IARC 2014）。

## (3) ハザード評価

トリクロロエチレンは家庭用品規制法で、対象家庭用品としてエアゾル製品が指定されている。そこで、収集した毒性情報のうち、吸入曝露に関するものを記載した。

### ・動物試験

#### 急性毒性

曝露経路	動物種	致死量、中毒量等	出典
吸入	ラット	LC <sub>50</sub> 26,000 ppm (1 hr) 12,000 ppm (65 mg/L) (4 hr) 5,918 ppm (雄, 6 hr)	Vernot et al. 1977、 Siegel et al. 1971、 Bonnet et al. 1980
	マウス	LC <sub>50</sub> 8,450 ppm (46 mg/L) (4 hr) 5,857 ppm (雌, 6 hr)	Friberg et al. 1953、 Gradiski et al. 1978
	マウス	LD <sub>50</sub> 2,900 mg/kg 体重	

#### 反復投与毒性

NMRI マウス、SD ラット及びスナネズミ（いずれも匹数不明）に気中濃度 0、150 ppm のトリクロロエチレンを 30 日間吸入曝露した結果、3 動物種共に肝臓重量の増加が認められ、マウスで最も顕著であった。次に、7 系統のマウスに気中濃度 0、

150 ppm のトリクロロエチレンを 30 日間吸入曝露した結果、肝臓への影響は系統特異的ではないことが明らかとなり、NZB マウスの感受性が最も高かった。さらに NMRI マウス (20 匹/群) に気中濃度 37~3,600 ppm のトリクロロエチレンを間欠的又は継続的に 120 日又は 30 日間吸入曝露した結果、用量依存的な肝臓重量の増加が認められ、病理組織学的には肝細胞肥大、細胞質空胞化が増加し、核の大きさや形に変化が認められた。変化は 120 日間曝露後でより顕著であった。30 日間曝露した 75 ppm 以上の群の雄及び 150 ppm 以上の群の雌雄で腎臓重量の増加が認められた。肝臓及び腎臓重量の変化及び肝臓の病理組織学的変化は 30 日の回復期間後には回復した。肝臓への影響の NOEL は得られなかったが、30 日間の 37 ppm 曝露では腎臓重量に影響はなかった (Kjellstrand et al. 1981、1983a、1983b)。

#### 生殖発生毒性

CD-1 マウス (1 群雄 6 匹) に 1000 ppm のトリクロロエチレンを 6 時間/日、5 日間/週で 4 週間吸入曝露した結果、精巣及び精巣上体の病理組織学的検査で上皮の脱落が観察された (Forkert et al. 2002)。

SD ラット (1 群雌 27 匹/群) に 0、50、150、600 ppm のトリクロロエチレンを 6 時間/日、7 日間/週で妊娠 6~20 日の期間吸入曝露した OECD TG414 及び GLP に準拠した発生毒性試験で、600 ppm 群の母動物で曝露開始後 3 日間の体重増加抑制 (22%) が認められた。妊娠率、黄体数、着床数、生存児数、着床前及び着床後胚損失、胚吸収率、胎児の性比、妊娠子宮

重量に影響はなかった。胎児に外部異常、内部異常、骨格異常のいずれも観察されなかった。以上のことから NOEC は母動物について 150 ppm、胎児について 600 ppm であった (Carney et al. 2006)。

#### 遺伝毒性

試験方法	動物種/用量	結果	出典
小核試験	マウス、565 µg/mL、6時間/日、5日間吸入曝露、精母細胞	—	Allen et al. 1994
	C57BL/6J マウス、5、50、500、5,000 ppm、6時間吸入曝露、脾臓細胞	—	Kligerman et al. 1994
	SDラット、5、50、500、5,000 ppm、6時間単回、4回吸入曝露、末梢血リンパ球	-/+	Kligerman et al. 1994
姉妹染色分体交換試験	C57BL/6J マウス、5、50、500、5,000 ppm、6時間吸入曝露、脾臓細胞	—	Kligerman et al. 1994
	SDラット、5、50、500、5,000 ppm、6時間単回、4回吸入曝露、末梢血リンパ球	—	Kligerman et al. 1994
染色体異常試験	C57BL/6J マウス、5、50、500、5,000 ppm、6時間吸入曝露、脾臓細胞	—	Kligerman et al. 1994
	SDラット、5、50、500、5,000 ppm、6時間単回、4回吸入曝露、末梢血リンパ球	—	Kligerman et al. 1994

#### 発がん性

SD ラット (1 群雌雄各 130~145 匹) に

気中濃度 0、100、300、600 ppm のトリクロロエチレン（純度 99.9%、エポキシ安定化剤を含まない）を 7 時間/日、5 日間/週で 104 週間吸入曝露し、その後死亡するまで観察した結果、全ての投与群の雄で精巣間細胞腫が増加した。雌の 100 ppm 群で免疫芽細胞リンパ肉腫の発生率が増加した。発生率が非常に低い腎臓がん（背景データでは、雄で 0.32%、雌で 0.11%）が雌雄の 600 ppm 群で発生した (Maltoni et al. 1986、1988、IARC 2014)。

B6C3F1 マウス (1 群雌雄各 90 匹) に 0、100、300、600 ppm のトリクロロエチレン（純度 99.9%、エポキシ安定化剤を含まない）を 7 時間/日、5 日間/週で 78 週間吸入曝露し、その後死亡するまで観察した結果、雌雄で悪性肝細胞腫が、雌で肺腫瘍（過形成、腺腫、腺がん）が用量依存的に増加した。雌の 600 ppm 群の肺腫瘍の有意な増加は主として後期腺腫によるとされている (Maltoni et al. 1986、1988、IARC 2014)。

Swiss マウス (1 群雌雄各 90 匹) に 0、100、300、600 ppm のトリクロロエチレン（純度 99.9%、エポキシ安定化剤を含まない）を 7 時間/日、5 日間/週で 78 週間吸入曝露し、その後死亡するまで観察した結果、雄で用量依存的に悪性肝細胞腫瘍及び肺腫瘍の増加が認められた (Maltoni et al. 1986、1988、IARC 2014)。

Han:NMRI Swiss マウスに 0、100、600 ppm のトリクロロエチレン（純度 99.9%、エポキシ安定化剤を含まない）（匹数は各群雌雄 100、60、72 匹）を 7 時間/日、5 日間/週で 8 週間吸入曝露した結果、統計学的に有意ではなかったが、雄で肝細胞

腫瘍が増加した。発生率は各群で 1/100、3/60、4/72 であった (Maltoni et al. 1986、1988)。

Crj:CD-1 (ICR) マウス (1 群雌 50 匹) に 0、50、150、450 ppm のトリクロロエチレン (0.02%のエピクロロヒドリンを含む) を 7 時間/日、5 日間/週で 107 週間吸入曝露した結果、肺の腺がんが増加した (Fukuda et al. 1983、IARC 2014)。

### 神経毒性

トリクロロエチレンのげっ歯類における急性吸入による行動への影響について 1960～1970 年代に多くの試験が実施された。曝露濃度は 120～1,600 ppm、曝露時間は 1～8 時間である。800 ppm のトリクロロエチレンを 6 時間吸入曝露したラットで、水泳時間及び自発的なよじ登り行動を指標とする疲労の増加が認められ、自発運動及び T 迷路における自発的交替行動が低下した。マウスでは 2,000 ppm のトリクロロエチレンの 2 時間曝露で自発運動が 50%低下した。これらの試験における NOEL はトリクロロエチレンを 6 時間曝露した場合に 400 ppm である (EU 2004)。

F344 ラット (1 群雌雄 12 匹) に 0、250、800、2,500 ppm のトリクロロエチレン (99.22%) を 7 時間/日、5 日間/週で 13 週間吸入曝露した神経毒性試験 (GLP 準拠) において、2,500 ppm 群の多くの雌、800 ppm 群の雌で時々、また 2,500 ppm の少数例の雄で、流涙が認められた。800 ppm 以上の曝露群の雌雄で中程度の刺激による視覚野からの誘導電位において中間潜時反応の振幅が用量依存的に増加した。聴

覚系では 2,500 ppm 群の雌雄でクリック音及びトーンピップ音刺激に対する聴性脳幹反応の低下が認められた。聴覚系の病理組織学的変化としては 2,500 ppm 群の蝸牛の基底回転上方の有毛細胞の限局性消失のみが認められた。以上のことから本試験における NOAEL は 250 ppm であった (The Dow Chemical Company 1993)。

#### その他 (免疫毒性試験)

SD ラット (1 群雌 16 匹) に 0、100、300、1,000 ppm のトリクロロエチレンを 6 時間/日、5 日間/週で 4 週間吸入曝露した免疫毒性試験 (OPPTS 870.3800 準拠) で、投与開始後 2 週間まで一過性のごく軽度の体重と摂餌量への影響が曝露群で認められ、1,000 ppm 群で肝臓及び腎臓の相対重量が増加した。血液学的検査、白血球分類、病理組織学的検査 (脾臓、胸腺、肺関連リンパ節) に影響は認められなかった。1,000 ppm 群において、PFC (plaque-forming cell) アッセイの反応性が 64% 低下した。気管支肺胞洗浄液中酵素や細胞数に影響はなく、気管支肺胞洗浄液中の細胞の食細胞活性にも影響はなかった。本試験における NOAEL は 300 ppm とされた (Woolhiser et al. 2006)。

#### ・ヒトでの知見

トリクロロエチレンの急性吸入曝露によるヒトにおける主な毒性影響は中枢神経抑制である。高濃度 (数千 ppm) では麻酔作用が見られ、呼吸困難か重度の心臓への影響があれば致命的な場合もある。明らかな肝臓及び腎臓障害は稀であるが、

高濃度曝露では肝臓障害を示す生化学的な変動が一過性に認められる。約 5,000～10,000 ppm で短時間の手術に麻酔として使用されることからわかるように、麻酔作用から回復する場合は完全に回復する。重篤な多源性心室頻拍を含む心調律への影響がトリクロロエチレンによる麻酔中に認められているが、心停止に至るケースは非常に稀である。高濃度曝露や、閉鎖回路麻酔システムにおいて二酸化炭素を吸収するために使用されるソーダ石灰によって毒性の高い分解産物が生じる場合には、脳神経障害が生じうる (EU 2004)。

ボランティアにおける試験で、短期反復曝露では気中濃度 200 ppm、7.5 時間/日曝露までは毒性は認められなかった。労働環境でトリクロロエチレンに曝露した作業者の健康影響に関する多くの報告があるが、気中濃度情報の不足や他の物質への同時曝露などにより、本物質曝露と認められた健康影響との定性的定量的関連を評価するのは困難である。多くの試験で疲労、めまい、頭痛、記憶の喪失、集中力の低下など中枢神経系への影響が報告されており、原因や用量相関について確定的な判断はできないものの、ヒトにおける中枢神経系への影響が重要な毒性と考えられ、その NOAEL は 50 ppm と判断された。その他、皮膚及び眼刺激性について多くの報告がある (EU 2004)。

その他、多くのコホート研究が報告されている。

#### ・発がん性分類

各評価機関等における発がん性分類は

次のとおり。

評価機関	分類結果	設定年	出典
IARC	1 ヒトに対して発がん性を示す	2014	IARC 2018
EPA IRIS	Carcinogenic to humans ヒト発がん性物質	2011	EPA 2011
NTP	Known to be Human Carcinogens ヒト発がん性があることが知られている物質	2016	NTP 2016
ACGIH	A2 人に対する発がん性が疑われている物質	2006	ACGIH 2017
ECHA CLP	カテゴリー1B ヒトに対しておそらく発がん性がある物質	—	ECHA 2018
DFG	1 ヒトにおいて発がん性を示す物質	—	DFG 2016
日本産業衛生学会	1 ヒトに対して発がん性があると判断できる物質	2015	産衛 2017

ユニットリスクについて、WHOは吸入曝露のユニットリスクの値を  $4.3 \times 10^{-7}$  per  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  としている (WHO 2000)。EPAはユニットリスクの値を、吸入曝露について  $2 \times 10^{-2}$  per ppm ( $4 \times 10^{-6}$  per  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )、経口曝露について  $5 \times 10^{-2}$  per mg/kg 体重/日と記載している (EPA 2011)。

#### ・許容濃度等

各評価機関等における許容濃度等は下記のとおり。

評価機関	設定値	設定年	出典
ACGIH	TWA : 10 ppm STEL : 25 ppm	2006	ACGIH 2017
DFG	設定なし	—	DFG 2016
NIOSH	TWA (10 時間) : 25 ppm	—	NIOSH 2016
OSHA	TWA : 100 ppm 天井値 : 200 ppm	—	OSHA 2018、 NIOSH 2016
UK HSE	TWA : 100 ppm ( $550 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) STEL : 150 ppm ( $820 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) 経皮吸収あり	—	UK HSE 2011
日本産業衛生学会	TWA : 25 ppm ( $135 \text{ mg}/\text{m}^3$ )	2015	産衛 2017

この他、EPAは吸入RfCを0.0004 ppm ( $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )、経口RfD (Referential dose) を0.0005 mg/kg 体重/日としている (EPA 2011)。

#### (4) 曝露評価

メタノールと同様に、簡易的な曝露評価を実施した。トリクロロエチレンを含有する可能性のある家庭用エアゾル製品として、金属製家庭用品の防錆剤・洗浄剤を想定した。現行基準値濃度のトリクロロエチレンを含有する製品を、6畳間の広さの部屋で1時間作業した際に1度使用したと仮定した。曝露シナリオは、噴霧直後にトリクロロエチレンが全て揮散したと仮定し「瞬間蒸発モード・単調減少」シナリオを選択して次の式にて算出した。

$$Ca_t = \frac{\left[ \frac{Ap \times W_r}{V} \right]}{N} \times \frac{[1 - \exp(-N \times t)]}{t}$$

Ca<sub>t</sub>: 曝露期間中の平均室内空気中濃度 (mg/m<sup>3</sup>)

Ap: 使用製品重量 (mg)

W<sub>r</sub>: 対象化学物質含有率 (無次元)

V: 空間体積 (m<sup>3</sup>)

N: 換気回数 (回/h)

t: 曝露時間 (h)

Apは米国EPAの調査<sup>5)</sup>による1回の使用量24gを採用した。W<sub>r</sub>は現行基準値0.001(0.1 w/w%)とした。また、V、N及びtは6畳間(20 m<sup>3</sup>)、0.2回/h及び1hとそれぞれ仮定した。その結果、製品使用後の平均室内空気中トリクロロエチレン濃度Ca<sub>t</sub>は1.1 mg/m<sup>3</sup>と算出された。

### (5) 基準値について

トリクロロエチレンの毒性として、発がん性及びその他の毒性(中枢神経毒)が考えられる。発がん性評価におけるユニットリスク値が報告されているが、これは一生涯に渡って1 μg/m<sup>3</sup>曝露された際の発がん確率を表している。従って、今回のような防錆・洗浄剤を用いた短期・低頻回曝露条件での曝露評価との比較には適さない。吸入RfCについても、一生涯の曝露を想定しており同様である。そこで、労働環境の基準であるが、ACGIHがトリクロロエチレンの中枢神経系影響及び腎毒性とがんを含む他の影響の可能性からの保護を目的として設定したTWA

(時間加重平均、1日8時間、週40時間での許容濃度)値(54 mg/m<sup>3</sup>(10 ppm))と、現行基準値濃度の製品を使用したと仮定した曝露評価で得られた平均室内空気中濃度(1.1 mg/m<sup>3</sup>)とを比較した。その結果、TWAの方が十分に大きい値となった。そのため、現行基準値を改正する必要は無いものと考えられる。

### C-1.3. テトラクロロエチレン

#### (1) 基本情報

分子式: C<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>

分子量: 165.8

性状: 無色・透明・液体

沸点: 121°C

CAS RN. 127-18-4

化審法 官報公示整理番号: (2)-114

政令番号: 1-200

#### (2) 用途

ドライクリーニング溶剤、フロンガス製造、原毛洗浄、溶剤(医薬品、香料、ゴム、塗料)、セルロースエステル及びエーテルの混合物溶剤、金属機械部品などの脱油脂洗浄の溶剤などとして使用されている。(化学工業日報社、16716の化学商品 2016)

ドライクリーニングと化学製品の製造に使用される相対的な比率は、1990年代には中間体として50%以上が使用され、ドライクリーニングには15%が使用され続けている。現在、最も一般的な用途は、フルオロカーบอนを製造するための原料である(IARC 2014)。

蒸気及び液体形態の薬剤として脱脂として使用され、多くの有機化合物(ピ



ッチ及びワックスを含む) 及び無機化合物を溶解し、金属部品の清掃に使用することができる。タイヤ、ブレーキ、エンジン、キャブレター及びワイヤーをクリーニングするためのエアゾル製品の溶媒として使用される。2004年には、米国ではこのような使用が全体の12%を占めた。これらのエアゾル自動車製品は、専門家だけでなく一般の人々によっても使用されることがある。電気機器用の洗浄製品には噴霧、はけ塗りまたは浸漬によって使用される (IARC 2014)。

### (3) ハザード評価

テトラクロロエチレンは家庭用品規制法で、対象家庭用品としてエアゾル製品が指定されている。そこで、収集した毒性情報のうち、吸入曝露に関するものを記載した。

#### ・動物試験

##### 急性毒性

吸入曝露において最も注目すべき症状は中枢神経系抑制作用であり、ラット及びマウスで16,000 mg/m<sup>3</sup>以上の4時間曝露で自発運動低下、運動失調、麻酔作用が観察された (NTP 1986)。他の試験では600 mg/m<sup>3</sup>を1時間吸入曝露したマウスで自発運動の低下が認められている (Koppel et al. 1985)。また620 mg/m<sup>3</sup>以上の濃度で1時間曝露した結果、雄マウスにおいて用量依存的な自発運動亢進が報告されている (Kjellstrand et al. 1985)。

##### 反復投与毒性

F344/DuCrj (Fischer) ラット (1群雌雄

各50匹) に0、50、200、600 ppmのテトラクロロエチレンを6時間/日、5日間/週で104週間吸入曝露した発がん性試験において、用量に対応して死亡数の増加が認められた。600 ppm群の雄及び200 ppm以上の群の雌で体重増加抑制が認められ、同群の血液生化学的検査において影響が認められた。臓器の絶対重量では雄では200 ppm以上の群で腎臓重量の高値が、雌では50及び600 ppm群で肝臓重量の高値が認められた。相対重量では雄では200 ppm以上の群で腎臓重量の高値、同群の雌では心臓、肺、腎臓及び肝臓の重量の高値が認められた。非腫瘍性病変としては、死亡/瀕死例及び定期解剖例を加えた全動物において、200 ppm以上の群の雄で肝臓の海綿状変性、600 ppm群の雄で肝臓の髄形成の増加、200 ppm以上の群の雄及び600 ppm群の雌で腎臓の近位尿細管の核増大の増加及び雌雄の600 ppm群で異型尿細管の増加が認められた。その他、定期解剖例では200 ppm以上の群の雄で脾臓の髄外造血の減少、600 ppm群の雄で慢性腎症の増加等が認められた (JBL 1993)。

B6C3F1 マウス (1群雌雄各5匹) に0、100、200、425、875、1,750 ppmのテトラクロロエチレンを6時間/日、5日間/週で2週間吸入曝露した結果、1,750 ppm群で呼吸困難、自発運動低下、自発運動亢進、麻酔作用、運動失調が認められた。同群の最終体重は対照群に比べ、雄で6%、雌で7%低値であった。875 ppm以上の群で肝細胞の細胞質空胞化 (脂肪) の増加が認められた (NTP 1986)。

Crj : BDF1 マウス (1群雌雄各10匹)

に 0、50、115、265、609、1,400 ppm のテトラクロロエチレンを 6 時間/日、5 日間/週で 13 週間吸入曝露した結果、1,400 ppm 群の雌雄及び 609 ppm 群の雄で対照群に対して 2~23% の体重増加抑制が認められた。265 ppm 群の雄及び 609 ppm 以上の曝露群の雌雄で臨床検査値の変動が認められた。1,400 ppm 群の尿検査では雄で pH の低値、雌でケトン体の陽性例の増加が認められた。臓器の絶対重量では雄では 265 及び 1,400 ppm 群で肝臓重量の高値、1,400 ppm 群で副腎重量の高値、609 ppm 以上の曝露群で心臓及び腎臓重量の低値、265 及び 1,400 ppm 群で脳重量の低値が認められた。雌では 1,400 ppm で肝臓重量の高値が認められた。相対重量では雄では 265 ppm 以上の曝露群で肝臓重量の高値、609 ppm 以上の曝露群で副腎、肺、脾臓及び脳重量の高値、雌では 115 ppm 及び 609 ppm 以上の曝露群で肺重量の高値、265 ppm 以上の曝露群で肝臓重量の高値が認められた。病理組織学的検査では 265 ppm 以上の曝露群の雌雄で肝臓の中心性腫脹、1,400 ppm 群の雌雄で腎臓の近位尿細管の再生の増加、609 ppm 以上の曝露群の雌雄で近位尿細管の核増大の増加、115 ppm 以上の曝露群の雄で腎臓の空胞変性の減少が認められた (JBL 1993)。

Crj : BDF<sub>1</sub> マウス (1 群雌雄各 50 匹) に 0、10、50、250 ppm のテトラクロロエチレンを 6 時間/日、5 日間/週で 104 週間吸入曝露した発がん性試験において、投与濃度に対応して死亡数の増加が認められた。250 ppm 群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少傾向が認められ、10 ppm 群の雌及び 50 ppm 以上の群の雌雄で血液

学的及び血液生化学的検査における変動が散見された。臓器の絶対重量では 250 ppm 群の雄で腎臓重量の低値、脾臓及び肝臓重量の高値が、相対重量では 250 ppm 群の雄で副腎、精巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓及び脳重量の高値、同群の雌で心臓、肺、腎臓及び脳重量の高値が認められた。非腫瘍性病変としては、死亡/瀕死例及び定期解剖例を加えた全動物において、250 ppm 群の雌雄で肝臓の血管拡張、中心性変性、腎臓の近位尿細管の核増大の増加、異型尿細管拡張、同群の雄で肝臓の巣状壊死の増加が見られた。その他、定期解剖例の雌雄で脾臓の随外造血の増加が認められた (JBL 1993)。

#### 生殖発生毒性

ラット (1 群雌雄各 24 匹) に 0、700、2,100、7,000 mg/m<sup>3</sup> のテトラクロロエチレンを 6 時間/日、5 日間/週で交配前 11 週から F2 世代が得られるまで吸入曝露した 2 世代繁殖性試験において、7,000 mg/m<sup>3</sup> 群で母動物での毒性 (交配前、妊娠中及び哺育中の体重増加抑制、神経毒性、腎毒性)、及び出生児での毒性 (同腹児数、児の体重、哺育中の生存率の低下) が認められた。0、7,000 ppm 群の雄を曝露していない雌と交配して得た F2 児世代に影響が認められなかったことから、影響は雄への影響に起因するものではないと考えられた。また F1 世代の雄では精巣の絶対重量の低下が 2,100 mg/m<sup>3</sup> 群 (6%) 及び 7,000 mg/m<sup>3</sup> 群 (16%) で認められた (Tinston 1995)。

New Zealand ウサギ (1 群雌対照群 10 匹、曝露群 16 匹) に 0、4,500 mg/m<sup>3</sup> のテ

トラクロロエチレンを8時間/日で器官形成期に吸入曝露した結果、母動物に体重増加抑制及び相対肝臓重量の増加が認められ、胎児では着床後胚損失及び全胚吸収の増加が認められたが、奇形は認められなかった (Szakmáry et al. 1997)。

C57BL マウス (1 群雌対照群 77 匹、曝露群 10 匹) に 0、1,500 mg/m<sup>3</sup> のテトラクロロエチレンを 8 時間/日で器官形成期に吸入曝露した結果、母動物では相対肝臓重量の増加が認められ、生存胎児数の減少、内臓異常の増加 (詳細不明、0.8%～14%) が認められた (Szakmáry et al. 1997)。

#### 遺伝毒性

調査した範囲内では、吸入曝露に関する情報は得られなかった。

#### 発がん性

F344/DuCrj ラット (1 群雌雄各 50 匹) に 0、50、200、600 ppm のテトラクロロエチレンを 6 時間/日、5 日間/週で 104 週間吸入曝露した結果、雌雄で単核球性白血病が用量依存的に増加した。雌では 50 ppm 群で乳腺の線維腺腫が増加した (JBL 1993、EPA 2012)。

B6C3F1 マウス (1 群雌雄各 49～50 匹) に 0、100、200 ppm のテトラクロロエチレンを 6 時間/日、5 日間/週で 103 週間吸入曝露した結果、雄で肝細胞腺腫、雌雄で肝細胞がんが用量依存的に増加した (NTP 1986)。

Crj:BDF1 マウス (1 群雌雄各 50 匹) に 0、10、50、250 ppm のテトラクロロエチレンを 6 時間/日、5 日間/週で 104 週間吸入曝露した結果、雌雄で肝細胞腺腫及び

肝細胞がんが用量依存的に増加した。また、雌雄の血管肉腫及び雄のハーダー腺の腺腫の発生に用量相関性が認められた (JBL 1993、EPA 2012)。

#### 神経毒性

F344 ラット (1 群雌雄各 12 匹) に 0、50、200、800 ppm のテトラクロロエチレンを 6 時間/日、5 日間/週で 13 週間吸入曝露した試験では、800 ppm 群で視覚誘発電位のわずかな変化が認められたのみで、機能観察総合評価、握力測定、その他の生理学的検査において影響は認められなかった。本試験の NOAEC は 200 ppm であった (Mattsson et al. 1998)。

#### ・ヒトでの知見

高濃度のテトラクロロエチレンに 3 日間曝露した消防士 9 名で、意識朦朧、協調運動障害、肝臓機能変化が 63 日持続した (Saland 1967)。7 時間の全身曝露で意識喪失、昏睡、急性肺水腫、低血圧が生じたが、腎臓及び肝臓の機能は正常であったと報告されている (Patel et al. 1977)。麻酔作用の生じる濃度を急性吸入した作業員で肝臓機能障害が報告されている (Stewart et al. 1961、Stewart 1969)。テトラクロロエチレン貯蔵場所に 12 時間横臥したドライクリーニング作業員で意識喪失、軽度の痙攣、一過性の肝臓及び腎臓障害が報告されている (Hake & Stewart 1977)。

5 人のボランティアに 700 mg/m<sup>3</sup> のテトラクロロエチレンを 7 時間/日で 5 日間吸入曝露した結果、大部分の被験者で軽度の眼、鼻、喉の刺激、前頭部痛、のぼせ、眠気、及び/又は会話困難の訴えがあった

が、これらは反復曝露で減少し、適応が示唆された (Stewart et al. 1970)。

母親におけるテトラクロロエチレンへの職業曝露についての研究で、特に高濃度で曝露した場合の自然流産のリスク上昇が示唆されている (EPA 2012)。

27 人のドライクリーニング作業員及び 26 人の対照集団を比較した横断研究で、トリクロロエチレン曝露に関連した姉妹染色分体交換の頻度の増加は認められなかった (Seiji et al. 1990)。

テトラクロロエチレンに曝露した 10 人の脱脂作業従事者と非曝露の対照 11 人を比較した横断研究では、数的にも構造的にも染色体異常は増加せず、姉妹染色分体交換の頻度の増加も認められなかった (Ikeda et al. 1980)。

テトラクロロエチレンに曝露した 18 人の女性ドライクリーニング作業員と非曝露の洗濯業者 18 人を比較した横断研究では、慢性遺伝毒性の指標として適切と考えられる動原体を持たない染色分体及び染色体転座の頻度が解析された。ドライクリーニング作業員の平均雇用期間は 8 年で、曝露の時間加重平均は 3.8 ppm であった。染色体転座を含む染色体異常の頻度が増加したが、統計学的に有意ではなかった (Tucker et al. 2011)。

いくつかのコホート研究及び症例対照研究においてテトラクロロエチレン曝露と膀胱がんの発生に関連が認められているが、多くの場合ドライクリーニング業での雇用がテトラクロロエチレンへの曝露の唯一の指標であり、曝露例数も少なく、曝露と反応の関連性の裏付けを欠いている (IARC 2014)。

## ・発がん性分類

各評価機関等における発がん性分類は下記のとおり。

評価機関	分類結果	設定年	出典
IARC	2A ヒトに対しておそらく発がん性を示す	2014	IARC 2018
EPA IRIS	Likely to be carcinogenic to humans ヒト発がん性の可能性が高い物質	2012	EPA 2012
NTP	Reasonably Anticipated to be Human Carcinogens ヒト発がん性があると合理的に予測される物質	2016	NTP 2016
ACGIH	A3 人との関連性は未知であるが、確定した、動物に対する発がん性がある物質	1990	ACGIH 2017
ECHA CLP	カテゴリー2 ヒトに対する発がん性が疑われる物質	—	ECHA 2018
DFG	3B In vitro 又は動物実験で他の分類には不十分な証拠あり	1988	DFG 2016
日本産業衛生学会	2B ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質	1991	日本産業衛生学会 2017

EPA は、吸入曝露についてのユニットリスクの値を  $2 \times 10^{-3}$  per ppm ( $3 \times 10^{-7}$  per  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )、経口曝露についてのスロープファクターを  $2 \times 10^{-3}$  per mg/kg 体重/日と記載している (EPA 2012)。

## ・許容濃度等

各評価機関等における許容濃度等は下記のとおりに。

評価機関	設定値	設定年	出典
ACGIH	TLV(TWA) : 25 ppm STEL : 100 ppm	1990	ACGIH 2017
DFG	MAK : 10 ppm (69 mg/m <sup>3</sup> )	—	DFG 2016
NIOSH	設定なし	—	NIOSH 2016
OSHA	TWA : 100 ppm 天井値 : 200 ppm	—	OSHA 2018 NIOSH 2016
UK HSE	TWA : 50 ppm (345 mg/m <sup>3</sup> ) STEL : 100 ppm (689 mg/m <sup>3</sup> )	—	UK HSE 2011
日本産業衛生学会	設定なし	—	産衛 2017

EPA は吸入 RfC を 0.04 mg/m<sup>3</sup>、経口 RfD を 6×10<sup>-3</sup> mg/kg 体重/日としている (EPA 2012)。

## (4) 曝露評価

トリクロロエチレンと同様に、防錆剤・洗浄剤を想定し、曝露シナリオ等も全てトリクロロエチレンと同じとし、製品使用後の平均室内空気中濃度 Ca<sub>i</sub>を 1.1 mg/m<sup>3</sup>とした。

## (5) 基準値について

曝露評価と同様に、トリクロロエチレンと同様に考え、労働環境の基準を用いて検討した。収集した情報の範囲内では、ドイツの最大職場濃度 (MAK) が 69 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm) と最も低い値であった。

この値と、現行基準値濃度の製品を使用したと仮定した曝露評価で得られた平均室内空気中濃度 1.1 mg/m<sup>3</sup>とを比較した。その結果、MAKの方が十分に大きい値となり、現行基準値について改正の必要は無いものと考えられる。

## C-2. 規制対象外の家庭用品及び有害物質に関する情報収集

我々が以前に行った家庭用品に関する海外規制調査<sup>6)</sup> (7つの国又は地域を対象) では、我が国で未規制かつ複数の国々で重複し規制している物質を整理している。その結果、3カ国 (または地域) 以上で重複している物質は 30 物質であった。このうち、10 物質は金属が占めていた。また、有機化合物では臭素系難燃剤であるポリ臭化ビフェニルが 5 カ国 (または地域)、フタル酸ジ (2-エチルヘキシル) 等の 6 種類のフタル酸エステル類 (うち 2 種類は、CAS 番号の異なる異性体がそれぞれ存在) が 4 カ国 (または地域) で規制されていた。揮発性有機化合物 (VOCs) では、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、2-メトキシエタノールが 4 カ国 (または地域)、1,2-ジクロロエタン、エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート及びクロロホルムが 3 カ国 (または地域) で規制されていた。そして、防カビ剤のフマル酸ジメチルが 3 カ国 (または地域) で規制されていた。

EU では食料品、医薬品及び医療機器以外の消費者製品について、域内の加盟国からの違反事例の報告を緊急警戒システム (Rapex: Rapid Alert System for non-food consumer products)<sup>7)</sup> にて週単位で集計し

て公開している。そこで、前述の物質のうち、玩具に関する規制が影響している金属やフタル酸エステル類、残留性有機汚染物質として国際的に規制されているポリ臭化ビフェニルを除く、VOCs 及びフマル酸ジメチルについて、2011 年から 2017 年までの違反状況を調べた（表 1）。その結果、トルエン及びクロロホルムは毎年報告されているのに対して、ベンゼン及びフマル酸ジメチルは、近年報告数が減少しており、報告の無い年もあった。また、ジクロロメタン及び 1,2-ジクロロエタンの 2 種類はそれらに比べて報告数は少なく、2-メトキシエタノール及びエチレングリコールモノエチルエーテルアセテートは報告されていなかった。

各化合物の EU で推奨されている試験法について、その概要を表 2 に示した。EU 域内で開発され、EN 規格や ISO 規格となっている試験法もあれば、米国 EPA の規格や学術雑誌を参照しているものや、検出下限値のみ示されているもの等があった。我々は以前、フマル酸ジメチルの実態調査の際に試験法を開発しているが、その試験法と EU で推奨されている ISO/TS 16186<sup>8)</sup> とを比較した（図 1）。その結果、欧州では乾燥剤と製品とで試験法を分けていないことや、抽出溶媒や精製方法に違いがあった。

EU では有機リン系難燃剤であるリン酸トリス（2-クロロエチル）（TCEP）、リン酸トリス（2-クロロ-1-メチルエチル）（TCPP）及びリン酸トリス[2-クロロ-1-（クロロメチル）エチル]（TDCEP）について、乳幼児玩具において規制基準（5 mg/kg 以下）が設定されており<sup>9)</sup>、TCEP について

は生殖毒性の観点から化学物質の登録、評価、認可及び制限に関する規則（REACH）の附属書 XIV に記載されていた（0.1%以下）<sup>10)</sup>。そして近年、EU では乳幼児に対する発がん性及び生殖毒性の観点から、家庭用品規制法の対象となる育児用品及び家庭用家具に使用される軟質ポリウレタンフォーム中のこれらの難燃剤について、健康リスク評価が実施された。この評価では、経口曝露（ダスト、マウジング等）、経皮曝露（チャイルドシート、乳幼児用マットレス及び抱っこ紐（スリング）から人工汗への溶出等）及び吸入曝露（大気、放散量等）による曝露量を推定し、育児用品及び家庭用家具からのこれらの難燃剤曝露は小児に対して健康リスクが生じると結論付けられた。現在、これらの難燃剤について、REACH 附属書 XV 制限書の作成が提案されている<sup>10)</sup>。米国においても、消費者製品安全委員会（CPSC）が有機リン系を含む有機ハロゲン難燃剤について、ガイダンス文章を公表し、子供用製品、マットレス等の家庭用品への意図的な使用を控えるように要請している<sup>11)</sup>。

また、PAHs について、家庭用品規制法ではベンゾ[a]ピレン、ベンゾ[a]アントラセン及びジベンゾ[a,h]アントラセンの 3 種類について、クレオソート油を含む木材防腐剤及び木材防虫剤並びにそれらで処理された家庭用防腐木材及び防虫木材について、含有量が規制されている。一方、EU では 2015 年 12 月 27 日から、REACH で、前述の 3 種類に、クリセン、ベンゾ[b]フルオランテン、ベンゾ[j]フルオランテン、ベンゾ[k]フルオランテン及

びベンゾ[e]ピレンを加えた8種類のPAHsに関して、直接皮膚や口腔に長期間もしくは短期間に繰り返し接触する可能性のある成形品（主にゴムやプラスチック製品）中の各PAH含有量を1 mg/kg以下とするように規制した<sup>12)</sup>。この対象には、スポーツ用品、工具、繊維製品及び時計バンド等が該当している。

#### D. 考察

メタノール、トリクロロエチレン及びテトラクロロエチレンについてハザード及び曝露に関する情報収集を実施した。収集した情報に基づき曝露評価を行い、ハザード情報と比較して基準値について検討した。その結果、いずれの有害物質についても、現行基準値を改正する必要は無いものと考えられた。ただし、今回の曝露評価は条件が限定的であり、必要に応じて家庭用品の使用条件等について詳細に検討した曝露シナリオによる評価を行う必要があるものと考えられる。

EUでの違反報告の状況や試験法を、いくつかの物質について調査した。フマル酸ジメチルについては、欧州で家具及び靴類の防かび剤として乾燥剤に同封され使用され、接触皮膚炎が多発したことから、2009年5月1日からEU圏内でフマル酸ジメチルを含有する製品の流通及び販売が禁止（含有濃度0.1 mg/kg以下）<sup>13)</sup>されており、規制の効果が現れているものと考えられた。一方、我が国においては、我々が2010年に靴類を中心としたフマル酸ジメチルの実態調査を実施し、サンダル1製品からEUの基準値以上のフマル酸ジメチルを検出している<sup>14)</sup>。さらに、

欧州では近年、時計ストラップやジーンズなど、これまで接触皮膚炎の原因として報告されてきた製品とは異なる製品による症例が報告されている<sup>15,16)</sup>。そのため、フマル酸ジメチルについては、今後も注意が必要と考えられる。また、EUで推奨されている試験法と、我々の既報における分析法とを比較し、今後、家庭用品規制法において新規に有害物質の試験法を構築する場合には、その物質について海外の規制及び規格で採用されている試験法との整合性を図る必要があると考えられた。

今回、EUで違反が報告されていた6物質について、ベンゼン及びジクロロメタンはIARCの発がん性分類で、1（ヒトに対する発がん性が認められる）及び2A（ヒトに対する発癌性がおそらくある）にそれぞれ分類<sup>17)</sup>されたり、トルエンはヒト吸入曝露における神経行動機能及び生殖発生への影響が指摘され、我が国でも室内空気濃度指針値が設定されたりしている<sup>18)</sup>。そのため、今後、これらの物質について、注目していく必要があるものと思われる。さらに、有機リン系難燃剤及びPAHsについても、今後の海外の規制状況の動向等について、注目していく必要があるものと思われた。

#### E. まとめ

家庭用品規制法で有害物質と指定されている溶剤3種類〔メタノール・トリクロロエチレン・テトラクロロエチレン〕について、ハザード情報や曝露情報の収集を行った。収集した情報を元にリスク評価を実施した結果、これら3種の有害

物質について、現行基準値を改正する必要は無いと考えられた。また、複数の国や地域で規制されている物質について、EUにおける違反状況等を調査した。その結果、トルエンやクロロホルムは毎年違反が報告されていたり、フマル酸ジメチルでは違反件数は減少したが、以前とは異なる製品で検出されたりしていた。そのため、今後、これらの物質について注目していく必要があると考えられた。さらに、有機リン系難燃剤や PAHs について、EU 及び米国における規制状況の現状を把握した。

## F. 研究発表

### F.1. 論文発表

- 1) 味村真弓・中島晴信・河上強志・伊佐間和郎：繊維製品に含まれるトリス (1-アジリジニル) ホスフィンオキシド (略称：APO) の分析法の改定に向けた検討，大阪健康安全基盤研年報，1，92-99，2017.

### F.2. 学会発表

- 1) 河上強志：家庭用品の規制に関する最新情報，第 54 回全国衛生化学技術協議会年会部門別研究会（環境・家庭用品部門）(2017.11)
- 2) 味村真弓，中島晴信，河上強志，伊佐間和郎：繊維製品に含まれるトリス (1-アジリジニル) ホスフィンオキシド (略称: APO) の分析法の改定に向けた検討，日本薬学会第 138 年会，金沢 (2018)

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## G. 引用文献

- 1) 昭和 48 年法律第百十二号：有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律
- 2) 大貫文・斎藤育江・瀬戸博・上原眞一・藤井孝：室内空気汚染発生源の推定事例 -靴用捕集剤からのテトラクロロエチレンの発生-，東京衛研年報，52，217-220，2001.
- 3) 独立行政法人製品評価技術基盤機構 (NITE)，GHS 表示のための消費者製品のリスク評価手法の ガイダンス-付属書 1 消費者製品のリスク評価に用いる推定ヒト曝露量の求め方，[http://www.nite.go.jp/chem/risk/ghs\\_risk\\_consumer\\_exposure.pdf](http://www.nite.go.jp/chem/risk/ghs_risk_consumer_exposure.pdf)
- 4) 国民生活センター：スプレータイプの消臭剤の商品テスト結果 (2001 年 6 月 6 日 発表 資 料 ) ，[http://www.kokusen.go.jp/pdf/n-20010606\\_1.pdf](http://www.kokusen.go.jp/pdf/n-20010606_1.pdf)
- 5) United States Environmental Protection Agency (USEPA): EPA Document# 740 - R1 - 4002, TSCA work plan chemical risk assessment Trichloroethylene: Degreasing, spot cleaning and arts & crafts uses, [https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-11/documents/tce\\_opptworkplanchemra\\_final\\_062414.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-11/documents/tce_opptworkplanchemra_final_062414.pdf)



- 6) 河上強志・五十嵐良明: 諸外国における家庭用品規制基準調査, 平成 28 年度家庭用品規制基準調査報告書
- 7) European Commission: Rapid Alert System for dangerous non-food products, [https://ec.europa.eu/consumers/consumers\\_safety/safety\\_products/rapex/alerts/?event=main.search](https://ec.europa.eu/consumers/consumers_safety/safety_products/rapex/alerts/?event=main.search)
- 8) ISO/TS 16186: Footwear – Critical substances potentially present in footwear and footwear components – Test method to quantitatively determine dimethyl fumarate (DMFU) in footwear materials.
- 9) European Union: COMMISSION DIRECTIVE 2014/79/EU of 20 June 2014 amending Appendix C of Annex II to Directive 2009/48/EC of the European Parliament and of the Council on the safety of toys, as regards TCEP, TCPP and TDCP, Off. J. European Union, L 182/49, 2014
- 10) European Chemical Agency (ECHA): Draft screening report - An assessment of whether the use of TCEP, TCPP and TDCP in articles should be restricted, <https://echa.europa.eu/documents/10162/df7715f2-e413-8396-119b-63f929bcde0c>
- 11) Consumer Product Safety Commission: Guidance document on hazardous additive, non-polymeric organohalogen flame retardants in certain consumer products, <https://www.federalregister.gov/documents/2017/09/28/2017-20733/guidance-document-on-hazardous-additive-non-polymeric-organohalogen-flame-retardants-in-certain>
- 12) European Chemical Agency (ECHA): Annex XVII to reach – Conditions of restriction, Entry 50, <https://echa.europa.eu/documents/10162/176064a8-0896-4124-87e1-75cdf2008d59>
- 13) EU Directive 2009/251/EC, Commission Decision of 17 March 2009 requiring Member States to ensure that products containing the biocide dimethylfumarate are not placed or made available on the market, European Commission, Off. J. Eur. Commun. 2009, L 74/32
- 14) Kawakami T., Isama K., Matsuoka A., Nishimura T.: Determination of dimethyl fumarate and other fumaric and maleic acid diesters in desiccants and consumer products in Japan, J. Health Sci., 57, 236-244, 2011.
- 15) Stingeni L., Neve D., Tondi V., Bacci M., Lisi P.: Immunological contact urticaria caused by dimethyl fumarate, Contact Dermatitis, 71, 176-190, 2014.
- 16) Whitaker S., Hughes T.M., Stone N.: Gucci guilty: contact dermatitis to a luxury leather watch strap contaminated with dimethyl fumarate, British Assoc. Dermatol., 177(Suppl), 172, 2017.
- 17) International Agency for Research on Cancer (IARC): List of Classifications, Volumes 1–121, [http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest\\_classif.php](http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php)
- 18) 厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課 化学物質安全対策室, 室内濃度指針値一覽,

<http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/situnai/hyou.html>

表1. EUにおける各物質の年別違反件数(2011年～2017年)

物質名	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	主な製品
フマル酸ジメチル	12	10	3	2	0	3	0	繊維製品・靴類
ベンゼン	14	3	5	2	2	1	0	接着剤・タイヤ修理キット・塗料
トルエン	10	1	3	4	5	2	7	接着剤・タイヤ修理キット・塗料
ジクロロメタン	0	1	0	3	0	0	0	接着剤・タイヤ修理キット・塗料
1,2-ジクロロエタン	1	1	0	1	2	2	1	接着剤・タイヤ修理キット
クロロホルム	8	7	5	9	3	5	5	接着剤・タイヤ修理キット

表2. EUIにおける各物質の試験法概要

物質名	対象製品	試験法	測定法
フマル酸ジメチル	革製品・乾燥剤・繊維製品	• Biomed. Chromatography, 2011; 25,1315-1318. • ISO/TS 16186	HPLC-DAD
	靴・革製品・プラスチック	• ISO/TS 16186	GC-MS
	革製品・繊維製品	指定無し(検出下限値 0.02 µg/g)	HPLC-DAD
	シアノアクリレート系接着剤	• EN ISO 17025:2005	GC-MS
ベンゼン	混合物	• EPA Method 5035A (solvent extraction - water dilution) • EPA Method 5021 (Headspace analysis)	GC-MS
	シアノアクリレート系接着剤	• EN ISO 17025:2005	GC-MS
トルエン	塗料	• PN-EN ISO 11890-2: 2013-06E	GC-FID
	接着剤及びビスブレイ塗料	• PN-EN ISO 11890-2	GC-FID又はGC-MS
ジクロロメタン	混合物(油性)	• EPA Method 8260C	GC-MS
	接着剤・塗料	指定無し(検出下限値 0.04%) • US EPA 8260 • US EPA 5021 • US EPA 8015 • MADEP 2004, rev. 1.1 • ISO 15009	
1,2-ジクロロエタン	固体製品		HSGC-MS又はHSGC-FID
クロロホルム	シアノアクリレート系接着剤	• EN ISO 17025:2005	GC-MS
		• US EPA 8260	
	水性製品	• US EPA 5021 • US EPA 8015 • MADEP 2004, rev. 1.1 • ISO 15009	HSGC-MS又はHSGC-FID
	水性及び油性混合製品	• EPA 8260C	GC-MS

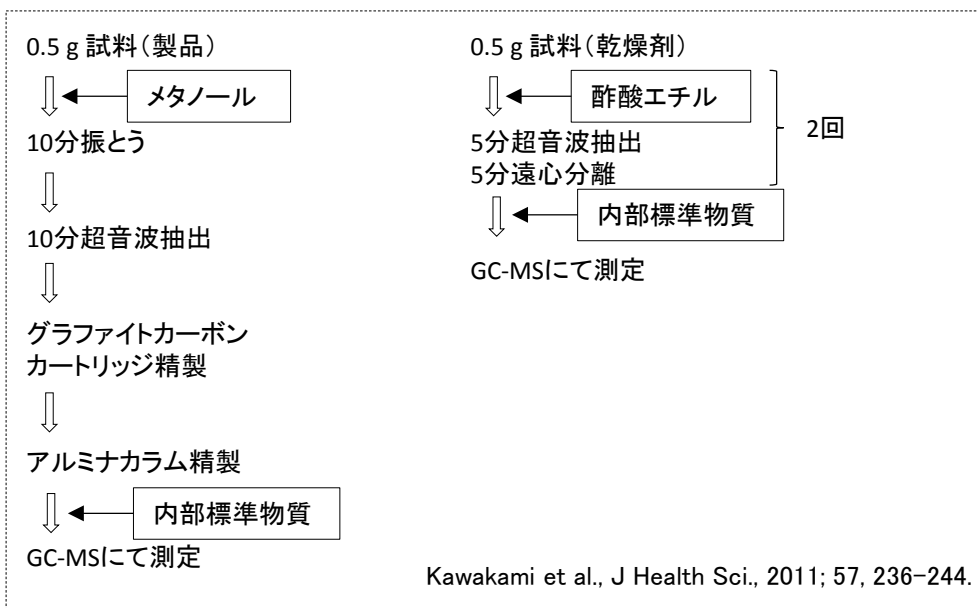
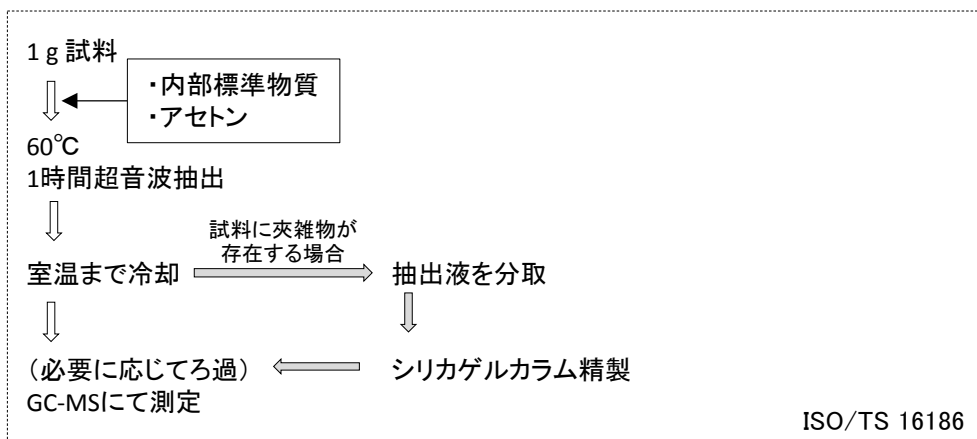


図 1. ISO/TS 16185 と既報との試験法の比較

## 参考資料

家庭用品規制法の規制基準見直しに係るメタノール、トリクロロ  
エチレン及びテトラクロロエチレンのハザード及び曝露情報の  
収集に関する調査

## 報告書

平成30年3月

株式会社住化分析センター

## 目次

概要	1～2
1. 調査対象物質	3～6
2. 対象物質の家庭用品への用途、使用状況の把握	7
2.1 文献調査結果	7
2.1.1 メタノール	7～8
2.1.2 トリクロロエチレン	9～10
2.1.3 テトラクロロエチレン	11～12
2.2 インターネットによる関連情報の調査結果	13
2.2.1 調査対象3種類の関連情報	13
2.2.2 エアゾル製品の関連情報	13～14
2.2.3 自主取組み（主にエアゾル製品関連）	14
2.2.4 海外の関連情報（警告情報など）	14～15
2.3 関連企業・団体への聞き取り調査結果	15
2.3.1 調査対象3種類のエアゾル製品	15～16
2.4 調査対象物質を含有する家庭用品（推定される用品を含む）	16～18
3. 対象物質の毒性情報及び曝露評価に資する情報の収集・整理	19
3.1 メタノール	19
3.1.1 物理化学的性状（ICSC 2000）	19
3.1.2 体内動態	19～20
3.1.3 実験動物での知見	20
3.1.3.1 急性毒性	20～21
3.1.3.2 刺激性	21
3.1.3.3 感作性	22
3.1.3.4 反復投与毒性	22～23
3.1.3.5 生殖発生毒性	23～25
3.1.3.6 遺伝毒性	25～27
3.1.3.7 発がん性	28

3.1.3.8 神経毒性	28
3.1.4 ヒトでの知見	29
3.1.4.1 疫学調査及び事例	29～30
3.1.4.2 発がん性評価	30
3.1.4.3 許容濃度に関する情報	30～31
引用文献	31～37
3.2 トリクロロエチレン	38
3.2.1 物理化学的性状（ICSC 2013）	38
3.2.2 体内動態	38～39
3.2.3 実験動物での知見	39
3.2.3.1 急性毒性	39～40
3.2.3.2 刺激性及び腐食性	40～41
3.2.3.3 感作性	41
3.2.3.4 反復投与毒性	41～43
3.2.3.5 生殖発生毒性	43～47
3.2.3.6 遺伝毒性	47～51
3.2.3.7 発がん性	51～57
3.2.3.8 神経毒性	57～59
3.2.3.9 その他の試験	59～60
3.2.4 ヒトでの知見	60
3.2.4.1 疫学調査及び事例	60～67
3.2.4.2 発がん性評価	67～68
3.2.4.3 許容濃度に関する情報	68
引用文献	68～80
3.3 テトラクロロエチレン	81
3.3.1 物理化学的性状（ICSC 2013）	81
3.3.2 体内動態	81～82
3.3.3 実験動物での知見	83

3.3.3.1 急性毒性 .....	83
3.3.3.2 刺激性及び腐食性 .....	83～84
3.3.3.3 感作性 .....	84
3.3.3.4 反復投与毒性 .....	84～87
3.3.3.5 生殖発生毒性 .....	87～88
3.3.3.6 遺伝毒性 .....	88～91
3.3.3.7 発がん性 .....	91～94
3.3.3.8 神経毒性 .....	94～95
3.3.4 ヒトでの知見 .....	95
3.3.4.1 疫学調査及び事例 .....	95～99
3.3.4.2 発がん性評価 .....	99
3.3.4.3 許容濃度に関する情報 .....	100
引用文献 .....	100～110

## 概要

### 1. 調査テーマ

メタノール、トリクロロエチレン及びテトラクロロエチレンの3種類について、規制基準改正に必要なハザード情報及び曝露情報の収集に関する調査。

### 2. 調査実施期間

平成 29 年 11 月 17 日 ～ 平成 30 年 3 月 23 日

### 3. 調査目的

家庭用品を衛生化学的観点から安全なものにすることを目的として、有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（家庭用品規制法）が制定されている。

法律制定時から昭和 58 年までに指定された有害物質（17 種類）のほとんどは、指定当初から試験法が改正されていない。

現在の分析水準に合わせた試験法の改正は、分析精度や感度の向上が予想され、現行の規制基準値の見直しが必要になる。そこで、試験法の見直し対象となる有害物質について、規制基準改正に必要なハザード情報及び曝露情報の収集に関する調査を目的とする。

### 4. 調査内容

#### 4.1 調査対象物質

家庭用品規制法で規制基準値が設定されている、メタノール、トリクロロエチレン及びテトラクロロエチレンの3種類の調査を実施する。

No	有害名称	基準	対象家庭用品	CAS No.
1	メタノール	5w/w%以下	家庭用エアゾル製品	67-56-1
2	トリクロロエチレン	0.1%以下	家庭用エアゾル製品 家庭用の洗浄剤	79-01-6
3	テトラクロロエチレン	0.1%以下	家庭用エアゾル製品 家庭用の洗浄剤	127-18-4

#### 4.2 調査項目及び方法

##### 4.2.1 対象物質の家庭用品への用途、使用状況の把握

4.1 に示す化学物質の使用状況に関する情報を集約し、使用形態（エアゾルなど）、含有化学品（化学商品名など）、主たる使用製品、出典等を整理した。

調査の対象とする家庭用品については、家庭用品規制法の適用品（家庭用エアゾル製品、家庭用の洗浄剤）および家庭内で使用される香料（芳香剤）、洗浄剤（脱脂洗



1. 調査対象物質

厚生労働省の有害物質を含有する家庭用品の規制基準の対象となっている有害物質を表1に示す。このうち、調査対象の3種類が本業務の調査対象である。

浄等)を含め、現在使用されている用途および使用が見込まれる用途を整理した。

なお、対象物質を含む製品を特定できなかった場合には、含有する可能性のある製品をリストアップした。また、情報が得られない場合には、その旨を記載した。

さらに、主たる使用製品および使用形態（エアゾルなど）における、使用状況（混入率等）の情報についてもできる限り収集し整理した。

情報の収集方法は以下のとおりとした。

○文献調査

- ・職場のあんぜんサイト 安全データシート
- ・化学商品 化学工業日報社
- ・各機関（IARC、EUなど）

○インターネット調査

- ・調査対象3種類の製造業者・使用製品製造業者等の公式HP
- ・検索エンジンにより調査

○ヒアリング

- ・エアゾルおよび香料関連団体から、対象家庭用品以外も含め意図的・非意図的を問わず使用の有無および使用製品／使用形態の聞き取りを実施した

4.2.2 対象物質の毒性情報および曝露評価に資する情報の収集・整理

対象物質について、各機関（OECD、EHCなど）の評価文書を使用し、物理化学的情報、体内動態・代謝、ヒト及び実験動物の毒性情報（特に吸入曝露による影響）を収集・整理した。

表1 有害物質を含有する家庭用品の規制基準の一覧

番号	有害物質	対象家庭用品	基準	備考
1	アゾ化合物（化学的変化により容易に <a href="#">24種</a> の特定芳香族アミンを生成するものに限る。）	(1)アゾ化合物を含有する染料が使用されている繊維製品のうち、おしめ、おしめカバー、下着、寝衣、手袋、くつした、中衣、外衣、帽子、寝具、床敷物、テーブル掛け、えり飾り、ハンカチーフ並びにタオル、バスマット及び関連製品 (2)アゾ化合物を含有する染料が使用されている革製品（毛皮製品を含む。）のうち、下着、手袋、中衣、外衣、帽子及び床敷物	所定の試験法で、それぞれの特定芳香族アミンの検出量が、試料1gあたり30μg以下 (ガスクロマトグラフ質量分析法)	H28.4.1から施行
2	塩化水素 硫酸	住宅用の洗浄剤で液体状のもの (塩化水素又は硫酸を含有する製剤たる劇物を除く。)	酸の量として10%以下及び所定の容器強度を有すること	S49.10.1から施行 (S55.4.1に一部改正)
3	塩化ビニル	家庭用エアゾル製品	所定の試験法で検出せず*（赤外吸収スペクトル法）	S49.10.1から施行
4	4,6-ジクロロル-7-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンズイミダゾール (略称：DTTB)	(1)繊維製品のうち おしめカバー、下着、寝衣、手袋、くつした、中衣、外衣、帽子、寝具及び床敷物 (2)家庭用毛糸	30ppm以下（試料1gあたり30μg以下） (電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ)	S57.4.1から施行

5	ジベンゾ[a,h]アントラセン  ベンゾ[a]アントラセン  ベンゾ[a]ピレン	(1)クレオソート油を含有する家庭用の木材防腐剤及び木材防虫剤 (2)クレオソート油及びその混合物で処理された家庭用の防腐木材及び防虫木材	(1)10ppm以下(試料1gあたり10 $\mu$ g以下) (ガスクロマトグラフ質量分析計) (2)3ppm以下(試料1gあたり3 $\mu$ g以下) (ガスクロマトグラフ質量分析計)	H16. 6. 15 から施行
6	水酸化カリウム  水酸化ナトリウム	家庭用の洗剤で液体状のもの (水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムを含有する製剤たる劇物を除く。)	アルカリの量として5%以下及び所定の容器強度を有すること	S55. 4. 1 から施行
7	テトラクロロエチレン	家庭用エアゾル製品 家庭用の洗剤	0.1%以下 (電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ)	S58. 10. 1 から施行
8	トリクロロエチレン	家庭用エアゾル製品 家庭用の洗剤	0.1%以下 (電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ)	S58. 10. 1 から施行
9	トリス(1-アジリジニル)ホスフィンオキシド (略称:APO)	繊維製品のうち 寝衣、寝具、カーテン及び床敷物	所定の試験法で検出せず(炎光光度型検出器付きガスクロマトグラフ)	S53. 1. 1 から施行 (S53. 11. 1 に一部改正)
10	トリス(2,3-ジブロムプロピル)ホスフェイト (略称:TDBPP)	繊維製品のうち 寝衣、寝具、カーテン及び床敷物	所定の試験法で検出せず(炎光光度型検出器付きガスクロマトグラフ)	S53. 11. 1 から施行

11	トリフェニル錫化合物	(1)繊維製品のうち おしめ、おしめカバー、よだれ掛け、下着、衛生バンド、衛生パンツ、手袋及びくつした (2)家庭用接着剤 (3)家庭用塗料 (4)家庭用ワックス (5)くつ墨 (6)くつクリーム	錫として1ppm以下(試料1gあたり1.0 $\mu$ g以下) (ガスクロマトグラフ質量分析法)  ※「アセトン・ヘキサン混液」の組成は、「アセトン：ヘキサン=3：7 (v/v)」	S54. 1. 1 から施行 (H28. 4. 1 に一部改正)
12	トリブチル錫化合物	繊維製品のうち おしめ、おしめカバー、よだれ掛け、下着、衛生バンド、衛生パンツ、手袋及びくつした (2)家庭用接着剤 (3)家庭用塗料 (4)家庭用ワックス (5)くつ墨 (6)くつクリーム	錫として1ppm以下(試料1gあたり1.0 $\mu$ g以下) (ガスクロマトグラフ質量分析法)  ※「アセトン・ヘキサン混液」の組成は、「アセトン：ヘキサン=3：7 (v/v)」	S55. 4. 1 から施行 (H28. 4. 1 に一部改正)
13	ビス(2,3-ジブロムプロピル)ホスフェイト化合物	繊維製品のうち 寝衣、寝具、カーテン及び床敷物	所定の試験法で検出せず(炎光光度型検出器付きガスクロマトグラフ)	S56. 9. 1 から施行
14	ヘキサクロロエポキシオクタヒドロエンドエキソジメタノナフタリン (別名:デイルドリン)	(1)繊維製品のうち おしめカバー、下着、寝衣、手袋、くつした、中衣、外衣、帽子、寝具及び床敷物 (2)家庭用毛糸	30ppm以下(試料1gあたり30 $\mu$ g以下) (電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ)	S53. 10. 1 から施行

15	ホルムアルデヒド	(1)繊維製品のうち おしめ、おしめカバー、よだれ掛け、下着、 寝衣、手袋、くつした、中衣、外衣、帽子、 寝具であって生後24ヶ月以下の乳幼児用の もの (2) (a)繊維製品のうち 下着、寝衣、手袋、くつした及びたび (b)かつら、つけまつげ、つけひげ又はく つしたのために使用される接着剤	(1)所定の試験法で吸光度差が0.05以下又は16ppm 以下(試料1gあたり16μg以下) (2)75ppm以下(試料1gあたり75μg以下)(ア セチルアセトン法)	S50.10.1から施行 (H28.4.1に一部改 正)
16	メタノール (別名:メチルアルコ ール)	家庭用エアゾル製品	5w/w%以下 (水素炎型検出器付きガスクロマトグラフ)	S57.4.1から施行
17	有機水銀化合物	(1)繊維製品のうち おしめ、おしめカバー、よだれ掛け、下着、 衛生バンド、衛生パンツ、手袋及びくつした (2)家庭用接着剤 (3)家庭用塗料 (4)家庭用ワックス (5)くつ墨 (6)くつクリーム	所定の試験法で検出せず(バックグラウンド値とし ての1ppmを越えてはいけない) (原子吸光法)	S50.1.1から施行

注1) 調査対象物質 (●)

## 2. 対象物質の家庭用品への用途、使用状況の把握

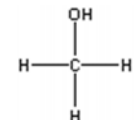
調査対象3種類について家庭用品への用途、使用状況の把握を目的として、文献調査、Webによる関連情報の収集、関連団体への聞き取り調査を行い、これらで得られた情報を取りまとめた。

### 2.1 文献調査結果

調査対象3種類について、用途、生産量、輸出入等の情報を整理した。

#### 2.1.1 メタノール

##### (1) 基本的な情報

物質名	メタノール (Methanol)													
CAS	67-56-1													
分子式	CH <sub>4</sub> O													
構造式														
化審法	官報公示整理番号: (2)-201													
化管法	政令番号: -													
許容濃度など	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>許容濃度</th> <th>発がん性評価</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日本産業衛生学会</td> <td>200ppm</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ACGIH</td> <td>200ppm(TWA)</td> <td>分類できない</td> </tr> <tr> <td>日本作業環境測定協会</td> <td>200ppm(管理濃度)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>			許容濃度	発がん性評価	日本産業衛生学会	200ppm	-	ACGIH	200ppm(TWA)	分類できない	日本作業環境測定協会	200ppm(管理濃度)	-
	許容濃度	発がん性評価												
日本産業衛生学会	200ppm	-												
ACGIH	200ppm(TWA)	分類できない												
日本作業環境測定協会	200ppm(管理濃度)	-												

##### (2) 用途

- ホルマリン・酢酸・メチルメタクリレート・クロロメタン類、メチルアミン、溶剤、PVA、アクリル酸メチル、DMT、エステル基材、香料、MTBE、ガソリン添加剤、MTO・MTPなどの原料として使用されている。

(化学工業日報社 16716の化学商品 2016)

- 世界全体では、ホルムアルデヒドの製造がメタノール需要の約40%を占めている。これらのホルムアルデヒドは、パーティクルボード、ベニヤ板の接着剤の生産に使用されている。(Methanol Institute. Methanol Safe Handling Manual 2013)

### (3) 原料、製法

原料は天然ガスである（直接原料は水素と一酸化炭素）。

製法は Ni 触媒を用いた水蒸気改質（接触水蒸気改質法）および自己熱改質（部分酸化法）で製造する（化学工業日報社、16716 の化学商品 2016）。

### (4) 生産量/輸出入量/排出・移動量

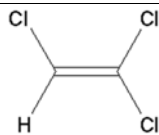
- ・輸入業者：三菱商事、三井物産、三菱ガス、住友化学など  
2014 年 輸出 11,334kg、輸入 1,741,990,205kg  
(化学工業日報社、16716 の化学商品 2016)
- ・化管法 (PRTR)：指定外化学物質

### 参考文献：

職場のあんぜんサイト 安全データシート メタノール 改訂日 2010 年 3 月 31 日  
2016 年版 16716 の化学商品 化学工業日報社  
Methanol Institute. Methanol Safe Handling Manual (2013)

## 2.1.2 トリクロロエチレン

### (1) 基本的な情報

物質名	トリクロロエチレン (Trichloroethylene)													
CAS	79-01-6													
分子式	C <sub>2</sub> HCl <sub>3</sub>													
構造式														
化審法	官報公示整理番号：(2) -105													
化管法	政令番号：1-211													
許容濃度など	<table border="1"><thead><tr><th></th><th>許容濃度</th><th>発がん性評価</th></tr></thead><tbody><tr><td>日本産業衛生学会</td><td>25ppm</td><td>2B<sup>※1</sup></td></tr><tr><td>ACGIH</td><td>10ppm (TWA)</td><td>A5<sup>※2</sup></td></tr><tr><td>日本作業環境測定協会</td><td>10ppm (管理濃度)</td><td>—</td></tr></tbody></table> <p>※1 2B：人間に対して発がん性があるかもしれないと考えられる物質 ※2 A5：人間に対して発がん性物質として疑えない物質 IARC (Vol. 106)</p>			許容濃度	発がん性評価	日本産業衛生学会	25ppm	2B <sup>※1</sup>	ACGIH	10ppm (TWA)	A5 <sup>※2</sup>	日本作業環境測定協会	10ppm (管理濃度)	—
	許容濃度	発がん性評価												
日本産業衛生学会	25ppm	2B <sup>※1</sup>												
ACGIH	10ppm (TWA)	A5 <sup>※2</sup>												
日本作業環境測定協会	10ppm (管理濃度)	—												

### (2) 用途

- ・金属機械部品などの脱油脂洗浄、フロンガス製造、溶剤（生ゴム、塗料、油脂、ビッチ）、羊毛の脱脂洗浄、皮革・膠着剤の洗剤、繊維工業、抽出剤（香料）、繊維素エーテルの混合原料として使用されている。  
(化学工業日報社、16716 の化学商品 2016)
- ・本物質は、金属部品の洗浄および脱脂のための溶媒としてのその使用が最もよく知られているが、麻酔薬を含む数多くの他の用途として、熱伝達媒体、油脂抽出剤、クロロフルオロカーボン類等の製造中間体として、また成分として工業用および消費者向けの多くの製品で使用されている。(IARC 2014)
- ・現在、本物質の主な用途は、モンリオール議定書で段階的に廃止されつつある、クロロフルオロカーボンおよびハイドロフルオロカーボンなどの他の化学物質を製造するための原材料である。欧州連合 (EU) の現在の生産量の約 80% がこの目的のために使われている。(IARC 2014)
- ・本物質を含んだ消費者用製品としては、自動車製品、木材仕上げ剤、タイプライター修正液、クリーナー、磨き剤などがあり、電子機器、革や布地の処理、接着剤、塗料関連製品および潤滑剤である。(IARC 2014)
- ・本物質は歯科用および麻酔用の麻酔薬として使用され、また、天然油脂の抽出溶

媒としても使用されていたが、本物質の毒性より米国食品医薬品局 (FDA、1977) は、これらの使用を禁止し、医薬品、化粧品への使用も禁止した。(IARC 2014)

(3) 原料、製法

原料はエチレンである。

製法は塩素化反応は逐次反応なので副反応を制御して有効な複製品の併産比率が調節できるので、パークロロエチレンなどの併産法が採用されている。

(化学工業日報社、16716 の化学商品 2016)

(4) 生産量/輸出入量/排出・移動量

- ・製造業者：関東電化工業、旭硝子（販売＝東亜合成）など

2014 年 輸出 12,448,961kg、輸入 915,890kg

- ・排出・移動量（化管法）：移動量 1,445,826 kg；排出量 2,666,957

・一般に、塩素系溶剤の環境および健康および安全への影響に関連し、トリクロロエチレンの使用および生産に影響を与える規制が制定され、トリクロロエチレンの需要は年々減少傾向であったが、1995 年のオゾン層を枯渇させる物質に関するモントリオール議定書が制定された際に逆転し、トリクロロエチレンは、クロロフルオロカーボン代替物の製造における前駆物質である 1.1.1-トリクロロエタンなどの化学物質の代替物として需要が増加した (IARC 2014)。

- ・2007 年は米国がトリクロロエチレンの最大消費国であり、続いて西ヨーロッパ、中国、および日本であった (IARC 2014)

参考文献：

職場のあんぜんサイト 安全データシート トリクロロエチレン改定日 2014 年 11 月 1 日

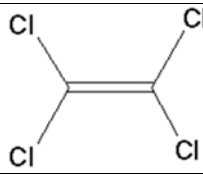
2016 年版 16716 の化学商品 化学工業日報社

IARC (2014) .IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans.

Vol.106

2.1.3 テトラクロロエチレン

(1) 基本的な情報

物質名	テトラクロロエチレン (Tetrachloroethylene)													
CAS	127-18-4													
分子式	C2Cl4													
構造式														
化審法	官報公示整理番号：(2)-114													
化管法	政令番号：1-200													
許容濃度など	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>許容濃度</th> <th>発がん性評価</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>日本産業衛生学会</td> <td>50ppm</td> <td>2B<sup>※1</sup></td> </tr> <tr> <td>ACGIH</td> <td>25ppm(TWA)</td> <td>A3<sup>※2</sup></td> </tr> <tr> <td>日本作業環境測定協会</td> <td>25ppm(管理濃度)</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1 2B：人間に対して発がん性があるかもしれないと考えられる物質          ※2 A3：動物実験では発がん性が確認されたが、人間の発がん性との関連は未知である物質</p> <p>IARC (Vol.106)</p>			許容濃度	発がん性評価	日本産業衛生学会	50ppm	2B <sup>※1</sup>	ACGIH	25ppm(TWA)	A3 <sup>※2</sup>	日本作業環境測定協会	25ppm(管理濃度)	—
	許容濃度	発がん性評価												
日本産業衛生学会	50ppm	2B <sup>※1</sup>												
ACGIH	25ppm(TWA)	A3 <sup>※2</sup>												
日本作業環境測定協会	25ppm(管理濃度)	—												

(2) 用途

- ・ドライクリーニング溶剤、フロンガス製造、原毛洗浄、溶剤（医薬品、香料、ゴム、塗料）、セルロースエステルおよびエーテルの混合物溶剤、金属機械部品などの脱油脂洗浄の溶剤などとして使用されている。

(化学工業日報社、16716 の化学商品 2016)

- ・1950 年代には、約 80%のドライクリーニングで使用され、15%が金属洗浄および蒸気脱脂であった。1980 年代までには環境規制と技術の向上により使用パターンが変化していた。約 50%がドライクリーニングに、28%は製造中間体（主にフルオロカーボンの製造用）として使用され、金属洗浄および脱脂は 10～15%となった。ドライクリーニングと化学製品の製造に使用される相対的な比率は、1990 年代には中間体として 50%以上が使用され、ドライクリーニングには 15%が使用され続けている。現在、最も一般的な用途は、フルオロカーボンを製造するための原料としてである (IARC 2014)。
- ・ドライクリーニング業界での使用制限に対応して、1-プロモプロパン、二酸化炭素、

炭化水素溶媒、プロピレングリコールエーテルなどの代替品が開発された。

- ・蒸気および液体形態の薬剤として脱脂として使用され、多くの有機化合物（ピッチおよびワックスを含む）および無機化合物を溶解し、金属部品の清掃に使用することができる。タイヤ、ブレーキ、エンジン、キャブレターおよびワイヤーをクリーニングするためのエアゾル製品の溶媒として使用される。2004年には、米国ではこのような使用が全体の12%を占めた。これらのエアゾル自動車製品は、専門家だけでなく一般の人々によっても使用されることがある。電気機器用の洗浄製品には噴霧、はけ塗りまたは浸漬によって使用される（IARC 2014）。

### (3) 原料、製法

原料は四塩化炭素の熱分解（この際へキサクロエタンが副生する。）により製造。製法は塩素化オレフィンを、300～500℃で、塩素化と脱塩酸を同時に行なって製造（コークス、活性炭、金属酸化物ゲルなどの多孔質触媒を用いる。塩化ビニルモノマーのオキシクリネーション法による製造の際に副生）。脂肪族・芳香族炭化水素または天然ガス、LPGと塩素を原料とし、エチレンの塩素化反応で併産比率が調整できるのでトリクロロエチレンとの併産法が採用されている。（化学工業日報社、16716の化学商品 2016）

### (4) 生産量/輸出入量/排出・移動量

- ・製造業者：関東電化工業、旭硝子（販売＝東亜合成）など  
2014年 輸出 6,130,500kg、輸入なし
- ・日本、西ヨーロッパと米国の生産量は1980年代をピークに減少。1992年の年間生産能力はオーストリアで1万トン、ベルギーで3万トン、フランスで6万トン、ドイツとイタリアでそれぞれ10万トン、スペインで21万トン、英国で13万トン北アイルランド、日本では9.6万トン、米国では22.3万トンである。  
2007年において、米国が最も多く（43%）消費し、西ヨーロッパ（19%）、中国（10%）、日本（9%）がそれに続いた。（IARC 2014）

### 参考文献：

職場のあんぜんサイト 安全データシート テトラクロロエチレン改定日 2014年11月1日  
2016年版 16716の化学商品 化学工業日報社  
IARC (2014). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans.  
Vol.106

## 2.2 インターネットによる関連情報の調査結果

- ### 2.2.1 の文献調査結果を踏まえ、インターネットで公開されている調査対象3種類を含有する製品（家庭内で使用される可能性のあるもの）の情報を収集・整理した。明らかに工業等の用途と思われるものは記載しなかった。結果は以下のとおりである。

### 2.2.1 調査対象3種類の関連情報

#### (1) メタノール

インターネットによるメタノール含有製品の情報収集を行ったが、家庭内で使用される可能性のあるものは見当たらなかった。家庭用品規制法対象外の車用の液体芳香剤にメタノールが2～5%含有する情報が検策されたが、その精度は定かではなかった。ベニヤ板等の接着剤に使われるホルムアルデヒドの製造に本物質が多く使用されている。

#### (2) トリクロロエチレン

インターネットによるトリクロロエチレン含有製品の情報収集を行ったが、家庭内で使用される可能性のあるものは見当たらなかった。また、原料が明らかにされている有用な情報を示したサイトも見当たらなかった。金属部品の洗浄および脱脂のための溶媒およびフロンガス製造として本物質が多く使用されている。

#### (3) テトラクロロエチレン

インターネットによるテトラクロロエチレン含有製品の情報収集を行ったが、家庭内で使用される可能性のあるものは見当たらなかった。また、原料が明らかにされている有用な情報を示したサイトも見当たらなかった。ドライクリーニング溶剤およびフロンガス製造に本物質が多く使用されている。

### 2.2.2 エアゾル製品・洗浄剤の関連情報

調査対象3種類を含むエアゾル製品・洗浄剤について、原料が明らかにされている有用な情報を示したサイトは見当たらなかった。

エアゾル製品中に含まれるメタノールの疑義事例に関する検討について、茨城衛生研究所年報 No.53 2015 に紹介されていた。

GC法ではメタノールとジメチルエーテル(DME)のピークが不分離であり、GC/MS法では分離しており同時に測定できていた。

( [https://www.pref.ibaraki.jp/hokenfukushi/eiken/kikaku/annualreport/documents/4\\_9methanol.pdf](https://www.pref.ibaraki.jp/hokenfukushi/eiken/kikaku/annualreport/documents/4_9methanol.pdf) )

車用の液体芳香剤にメタノールが 2～5%含有するものもあるので注意が必要であると、公益財団法人日本中毒情報センター 保健師・薬剤師・看護師向け中毒情報で紹介されていた。

( [http://www.j-poison-ic.or.jp/tebiki20121001.nsf/SchHyodai/80D68217904C476A492567DE002B89A9/\\$FILE/M70245\\_0101\\_2.pdf](http://www.j-poison-ic.or.jp/tebiki20121001.nsf/SchHyodai/80D68217904C476A492567DE002B89A9/$FILE/M70245_0101_2.pdf))

### 2.2.3 自主取組み (主にエアゾル製品関連)

調査対象 3 種類を含むエアゾル製品について、業界団体の自主取組みを調査した。その結果、有用な情報を示したサイトは見当たらなかった。

(1) 一般社団法人日本エアゾル協会 (<http://www.aij.or.jp/standard.html>)

圧縮ガスのみを噴射剤として用いるエアゾルに関する自主基準および家庭用エアゾル防水スプレー等の安全性向上のための自主基準等は定められていたが、調査対象 3 種類を含むエアゾル製品について有用な情報は見当たらなかった。

(2) 日本香料工業会 (<http://www.iffma-jp.org>)

香料の製造管理および品質管理に関する自主基準 (香料 GMP) が定められており、皮膚接触時間による安全性基準に洗い流す最終製品例として石鹸、シャンプー等が記載されているが、家庭用の洗浄剤について有用な情報は見当たらなかった。

(3) 芳香消臭脱臭剤協議会 (<http://www.houkou.gr.jp>)

消費者が使用する芳香剤、消臭剤、脱臭剤などについて自主基準を定め、製品の安全性、有効性、安定性および表示に関する自主基準に適合した製品に対して適合マークを発行している。

一般消費者用 芳香・消臭・脱臭剤の自主基準 (改定 平成 16 年 11 月 11 日)  
 [製造基準] 抜粋 第四条 2.管理 (12) 成分及びその含有量等については、安全性が次の諸点において確認されていること。②製品は、「毒物及び劇物取締法」第 2 条第 1 項に規定する毒物又は同条第 2 項に規定する劇物であってはならない。

### 2.2.4 海外の関連情報 (警告情報など)

対象家庭用品以外にも含め意図的・非意図的を問わず調査対象 3 種類を含むエアゾル製品・洗浄剤について有用な報告情報は見当たらなかった。

NICNAS (オーストラリア国家工業化学品届出審査機構) 勧告では、メタノールについてリスク管理が必要とされていた。

【規制管理】国内または化粧品におけるこの化学物質の使用はスケジュール (規制レベル) 管理されているこの化学物質は、製品/混合物中の濃度に基づいて、スケジュール

(規制レベル)5 または 6 の SUSMP に予定されている。

1)メタノールの濃度が 2%を超え 5%以下である場合は、国内使用のための調製物中の化学物質として、SUSMP (Standard for Scheduling of Medicines and Poisons) <https://www.legislation.gov.au/Details/F2018L00043> のスケジュール (規制レベル)5 にある。「[注意]表示包装する。」

2)5%以上のメタノールを含有する製剤は、スケジュール (規制レベル)6 に記載されている。「[毒]表示包装する。」

家庭用または化粧品用に 2%以下のメタノールを含む調整物はスケジュール (規制レベル)ではない。EU の化粧品指令 - 「完成した化粧品中の最大許容濃度は、エタノールとイソプロピルアルコールのパーセンテージとして計算された 5%」である制限の形式を検討することが望ましいとされていた。

### 2.3 関連企業・団体への聞き取り調査結果

2.1 及び 2.2 の調査結果を踏まえ、調査対象物質の①対象家庭用品以外にも含め意図的・非意図的を問わず調査対象の 3 種類のいずれかを含有している場合について、どのような製品やケースにおいてその可能性があり得るか。②主たる使用製品/使用形態における使用状況 (含有量・含有率等) の情報を把握することを目的として、業界団体への聞き取り調査 (電話・電子メール・面談) を行い、結果を以下にまとめた。

#### 2.3.1 調査対象 3 種類のエアゾル製品

##### 関連団体

問合せ先	一般社団法人日本エアゾル協会
質問事項	対象家庭用品以外にも含め意図的・非意図的を問わず調査対象の 3 種類のいずれかを含有している場合について、どのような製品やケースにおいてその可能性があり得るか
聞き取り結果	協会では把握していないため、関連工業会および企業に問い合わせで欲しい。
質問事項	主たる使用製品/使用形態における使用状況 (含有量・含有率等) の情報
聞き取り結果	現場の経験上、エアゾル製品にメタノールは使用されていない。各社製品の含有成分について確認するのはかなりハードルが高いと思われる。使用状況についても各商品のメーカー対象でなく、商品充填事業者が本協会の対象事業者となる為、不明である。

問合せ先	日本香料工業会
質問事項	対象家庭用品以外も含め意図的・非意図的を問わず調査対象の3種類のいずれかを含有している場合について、どのような製品やケースにおいてその可能性があり得るか
聞き取り結果	香料工業会は香料の情報のみで、技術的な情報等は把握していない。香料関係については、メタノール・トリクロロエチレン・テトラクロロエチレンは使用されていない。
質問事項	主たる使用製品／使用形態における使用状況（含有量・含有率等）の情報
聞き取り結果	エアゾール製品については添加量等の情報は把握していない

問合せ先	芳香消臭脱臭協議会
質問事項	対象家庭用品以外も含め意図的・非意図的を問わず調査対象の3種類のいずれかを含有している場合について、どのような製品やケースにおいてその可能性があり得るか
聞き取り結果	製品配合有無の情報や配合率は企業の秘密情報にあたるため当協議会で本件をお受けすることができません。
質問事項	主たる使用製品／使用形態における使用状況（含有量・含有率等）の情報
聞き取り結果	団体から情報提供は出来ないのので、各メーカーに直接問い合わせして下さい

#### 2.4 調査対象物質を含有する家庭用品（推定される用品を含む）

2.1 から 2.3 の調査結果を踏まえ、調査対象 3 種類を含有する、もしくは含有する可能性があると考えられる家庭用品のリストを作成した。なお、明らかに工業等の用途（試薬類、原料等）以外とした

まず、調査対象 3 種類の用途をまとめ表 2 に示した。

- ・塗料・香料・燃料
- ・脱脂洗浄剤・溶剤
- ・合成原料・ドライクリーニング溶剤

これらの用途のうち、燃料、溶剤、合成原料については、用品等の有用な情報は見当たらなかった。このため家庭用品および関連する用品のリストは、塗料、香料、脱脂洗浄剤、ドライクリーニング溶剤についてリストアップした。

家庭用エアゾール製品のリストアップは、一般社団法人日本エアゾール協会のエアゾー

ル製品を参考にして表 3 にリストを示した。エアゾール製品・洗浄剤等に関連する用品については、主に 2.2 の調査結果に基づき表 4 に示した。

表 2 家庭用品と関連がある／関連があると考えられる用途の概要

物質名	用途	備考
メタノール	塗料 香料 燃料	・労働安全衛生法で第二種有機溶剤 ・本物質の輸出入量：2014 年 輸出 11 t、輸入 1741990 t
トリクロロエチレン	脱脂洗浄剤 代替フロン合成原料 溶剤（生ゴム、塗料等）	・労働安全衛生法で第二種特定化学物質 ・本物質の輸出入量：2014 年 輸出 12448 t、輸入 915 t
テトラクロロエチレン	ドライクリーニング溶剤 代替フロン合成原料 脱油脂洗浄剤	・労働安全衛生法で第二種特定化学物質 ・本物質の輸出入量：2014 年 輸出 6130 t、輸入なし

表 3 エアゾール製品・洗浄剤に関連する家庭用品（推定される用品を含む）

製品分類	該当する用品	対象家庭用品
消臭剤・芳香剤	居室用消臭剤／芳香剤 生ごみ用 トイレ用消臭剤／芳香剤 ペット用	家庭用エアゾール製品
クリーナー類	ガラス磨き カーペット 換気扇／オープン／レンジ 家具（木製、スチール、布製） エアコン洗浄	家庭用エアゾール製品
ワックス・ポリッシュ	フローリング 家具 靴 革靴	家庭用エアゾール製品
家庭用品	洗濯のり 防水剤 撥水剤 衣類静電気防止剤 スポーツ用品	家庭用エアゾール製品
塗料	住宅用	家庭用エアゾール製品



	手芸用 プラモデル用	
殺虫剤	蚊 ハエ ゴキブリ 不快害虫 園芸用殺虫剤	家庭用エアゾル製品
脱脂剤	家庭用脱脂剤	家庭用の洗浄剤
染み抜き	染み抜き剤	家庭用の洗浄剤
剥離	剥離剤	家庭用の洗浄剤

表 4 エアゾル製品・洗浄剤等に関連する用品（推定される用品を含む）

製品分類	該当する用品
化粧品	ヘアスプレー、シェービングクリーム、ムース、育毛剤、整髪剤、染毛剤、消臭制汗剤、デオドラント、洗顔フォーム、化粧水
医薬品	筋肉消炎剤、水虫薬
塗料	工業用、自動車補修用
工業用品	金属深傷剤、防錆剤、潤滑剤、接着剤
自動車用品	曇り止め、解氷剤、室内消臭芳香剤
さび除去	さび除去剤
ワックス	靴クリーム、つや出し剤
洗剤	工業用せっけん、ドライクリーニング剤、脱脂洗浄剤、業務用せっけん

### 3. 調査対象 3 種類の毒性情報及び曝露評価に資する情報の収集・整理

調査対象 3 種類（メタノール、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン）について、物理化学性状、体内動態・代謝、毒性情報の収集・整理を行い、以下にまとめた。このうち、メタノールに関する情報については、毒性情報は各国規制当局又は国際機関（OECD、EHC、EU、IAR など）の評価文書を利用し、物理化学的情報、体内動態、ヒト及び実験動物における毒性情報を収集・整理した。

#### 3.1 メタノール（CAS 番号：67-56-1）

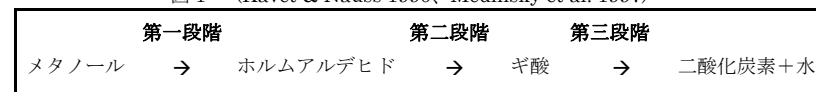
##### 3.1.1 物理化学的性状（ICSC 2000）

分子量：32.04	
外 観：特徴的な臭気のある、無色の液体。	
沸点：65℃	融点：-98℃
蒸気圧：12.3 kPa (20℃)	溶解性（水）：混和する
log Pow（オクタノール/水分配係数）：-0.82/-0.66	比重（水=1）：0.79
蒸気密度（空気=1）：1.1	引火点：12℃（C.C.）
発火点：464℃	爆発限界：5.5-44 vol%（空気中）

##### 3.1.2 体内動態

- メタノールは吸入、経口摂取、皮膚への曝露により容易に吸収され、曝露経路に関わらず器官・組織の水分含量に従って均等に、速やかに分布する（IPCS/WHO 1997）。
- 哺乳類のメタノール代謝は主に肝臓で起こり、最初にホルムアルデヒドに（第一段階）、次にギ酸に酸化（第 2 段階）される。ギ酸は二酸化炭素及び水に酸化（第 3 段階）される（図 1 に示す）。

図 1 （Kavet & Nauss 1990、Medinsky et al. 1997）



- メタノールの第一段階の酸化は、ヒト及びサルではアルコールデヒドロゲナーゼにより、げっ歯類ではカタラーゼーペルオキシダーゼ経路を介して行われる。第二段階の酸化はホルムアルデヒドデヒドロゲナーゼにより、第三段階の酸化はホルミルテトラヒドロ葉酸シンターゼによる。げっ歯類では第一段階のカタラーゼーペルオキシダーゼ経路が律速段階となるため毒性用量ではメタノールが蓄積するのに対し、ヒト及びサルでは第三段階のホルミルテトラヒドロ葉酸シンターゼが律速段階となり、これが血中及び感受性の高い標的組織（中枢神経系及び網膜など）においてギ酸が増加する原因となっている（Johlin et al. 1987、Kavet & Nauss 1990、Medinsky et al. 1997）。

- ・霊長類では、メタノール 500 mg/kg 体重の用量以上でギ酸の蓄積が認められる (Tephly & McMartin 1984)。
- ・ラットとサルにおけるギ酸の血中濃度は 600 mg/kg 体重の用量までは同等であったが、3,000 mg/kg 体重の用量ではサルの方が相当高くなる (Katoh 1989)。
- ・ギ酸の二酸化炭素への変換は内因性葉酸量にも影響を受け、サルではラットの約 25～50%程度しかない (McMartin et al. 1977)。
- ・ヒトの葉酸代謝経路を飽和させるメタノールの用量は 210 mg/kg 体重と推定されている (Kavet & Nauss 1990)。
- ・メタノールの低用量 (例えば 2 mg/kg 体重) を経口摂取したげっ歯類及びサルでは、90%程度が二酸化炭素として呼気中に排泄される。高用量 (1,000 mg/kg 体重) の曝露でも、ほぼ 80%が二酸化炭素として排泄される (Kavet & Nauss 1990)。
- ・メタノールの少量は未変化体として腎及び肺へ排泄される (IPCS/WHO 1997)。
- ・ヒトにおけるメタノールの半減期は、100 mg/kg 体重の用量以下では約 2.5～3 時間であり、より高用量 (1,000 mg/kg 体重) での半減期は 24 時間以上である (IPCS/WHO 1997)。
- ・ギ酸の最大排泄率は、サルでは約 34 mg/kg 体重/時間、ラットでは約 73 mg/kg 体重/時間である (McMartin et al. 1977)。
- ・ギ酸の血中からの半減期は、投与用量によってサルで 30～50 分、ラットで 12～23 分である (Clay et al. 1975)。

### 3.1.3 実験動物での知見

#### 3.1.3.1 急性毒性

曝露経路	動物種	致死量、中毒量等	出典
吸入	ラット	LC <sub>50</sub> 6 時間曝露で 67,000 mL/m <sup>3</sup> (87.5 mg/L) 4 時間曝露で 98,000 mL/m <sup>3</sup> (128.2 mg/L)	BASF 1980a,b
	マウス	LC <sub>50</sub> 2.25 時間曝露で 79 mg/L	Von Burg 1994
	ネコ	LC <sub>50</sub> 6 時間曝露で 26～48 mg/L 4.5 時間曝露で 85.4 mg/L	Von Burg 1994、 Witte 1931
	サル	死亡 発現 濃度 18 時間曝露で 13 mg/L 1～4 時間曝露で 52 mg/L	McCord 1931
経皮	ラット	35,000 mg/kg 体重で死亡なし 45,000 mg/kg 体重で死亡発現	Eulner & Gedicke 1955
	ウサギ	LD <sub>50</sub> 約 17,000 mg/kg 体重	Carnegie-Mellon

			1981
	サル	4 日間曝露 400 mg/kg 体重 (計 1,600 mg/kg 体重) で重篤な毒性及び死亡発現	McCord 1931
経口	ラット マウス ウサギ イヌ	LD <sub>50</sub> 5,600～14,400 mg/kg 体重 致死量やそれに近い用量でもヒトでは典型的にみられるアシドーシス及び眼の変化はなし	BASF 1975、 Kimura et al. 1971、 Smyth et al. 1941、 IPCS/WHO 1997、 Munch 1972、 Gilger & Potts 1955
	サル	1,000～2,000 mg/kg 体重で死亡なし 3,000～8,000 mg/kg 体重でアシドーシス、 半昏睡、眼の変化及び死亡発現	Gilger & Potts 1955
		6,000 mg/kg 体重で網膜外顆粒層に囊胞変性及び視神経の脱髄 LD <sub>50</sub> 7,000～9,000 mg/kg 体重	Potts 1955、 Potts et al. 1955 Cooper & Felig 1961

#### 3.1.3.2 刺激性

- ・ウサギ (5 匹) の皮膚に適用量不明のメタノール原液を 1、5、15 分及び 20 時間閉塞適用後、24 時間及び 8 日後の観察では皮膚刺激性は認められなかった (BASF 1975)。
- ・ウサギの皮膚に 500 mg を適用した別の報告では、中等度の皮膚刺激性が認められた (NIOSH 1982)。
- ・ウサギ (2 匹) の眼にメタノール原液を 0.05 mL 適用した結果、軽度から中等度の眼刺激性が認められたが、8 日後には回復した (BASF 1975)。
- ・NZW ウサギ (6 匹) の眼にメタノール原液を 0.1 mL 適用した結果、軽度な眼刺激性が認められた (Jacobs 1990)。
- ・ラット (雌雄 12 匹) に 20℃の飽和メタノール蒸気 (150 mg/L 以上) を 8 時間吸入曝露させた結果、3 時間までは死亡は見られなかったが 8 時間後に全例が死亡した。臨床徴候としては強度の粘膜刺激性などが認められた (BASF 1975)。

### 3.1.1.3.3 感作性

- ・モルモット（雌 10 匹）の皮膚に 50%水溶液を感作及び惹起濃度として 0.1 mL 適用した Maximization test では、感作性はみられなかった（BASF 1979）。
- ・雌モルモット各 12 匹を使用した感作性試験 2 試験では、1/12 匹（試験 1）及び 2/12 匹（試験 2）で 24 及び 48 時間後に軽度な皮膚反応が認められた（BASF 1979）。
- ・以上の結果から、低スコアを示した動物がわずか（34 匹のうち 3 匹）であり、メタノールには明らかな皮膚感作性はないといえる（OECD 2004）。

### 3.1.1.3.4 反復投与毒性

#### (1) 吸入曝露

- ・ラット（SD、雌雄、1 群 5 匹）にメタノール 0.66、2.7、6.6 mg/L (500、2,000、5,000 mL/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、5 日/週、4 週間以上吸入曝露した試験では、鼻への刺激性及び眼の分泌物が認められたが、病理組織学的検査で変化はなかった。2.7 mg/L の雌で脾臓の比重量の増加がみられたが、全身毒性に対する NOAEL は 6.6 mg/L としている（Andrews et al. 1987）。
- ・ラット（Fischer-344、雌雄、1 群 20 匹）にメタノール 0.013、0.13、1.3 mg/L (10、100、1,000 mL/m<sup>3</sup>) を 20 時間/日、7 日/週、12 ヶ月間吸入曝露した試験（視神経、眼及び生殖器の検査を含む）では、1.3 mg/L で体重及び器官重量の軽度な変化が認められた以外、臨床及び病理組織学的検査に有意な変化は認められなかった。NOEL は 0.13 mg/L としている（NEDO 1987）。
- ・マウス（B6C3F1、雌雄、1 群 30 匹）にメタノール 0.013、0.13、1.3 mg/L (10、100、1,000 mL/m<sup>3</sup>) を 20 時間/日、7 日/週、12 ヶ月間吸入曝露した試験（視神経、眼及び生殖器の検査を含む）では、1.3 mg/L で体重及び器官重量の軽度な変化、雄で肝臓の中等度の脂肪変性の発生率の軽度な増加が認められた以外、臨床及び病理組織学的検査に有意な変化は認められなかった。NOEL は 0.13 mg/L としている（NEDO 1987）。
- ・サル（カニクイザル、1 群 4 匹）にメタノール 3.9、6.5、9.1、13 mg/L (3,000、5,000、7,000、10,000 mL/m<sup>3</sup>) を 21 時間/日、20 日間吸入曝露した試験で、3.9 mg/L 以上の曝露 20 日時点では、大脳基底核及び白質の髄鞘周囲における軽度から中等度の星状膠細胞の過形成性増加及び線維化が認められた。また、視神経の萎縮及び有髄線維の減少、肝臓の軽度な脂肪変性も認められた。6.5 mg/L 以上の曝露 5 及び 14 日時点では、2/3 匹に大脳基底核の壊死が、2/2 匹に大脳水腫（回復性あり）が認められた。さらに、肝臓の線維化、腎臓の一部空胞化した硝子変性が認められた。9.1 mg/L 以上の曝露 6 日以内では、昏睡と死亡が発現した。LOAEL は 3.9 mg/L としている。（NEDO 1987）。
- ・サル（カニクイザル、1 群 8 匹）にメタノール 0.013、0.13、1.3 mg/L (10、100、1,000 mL/m<sup>3</sup>) を 21 時間/日、7 日/週、7、19 及び 29 ヶ月間吸入曝露した試験では、0.013 mg/L

以上の大脳白質で星状膠細胞の過形成反応の増加（変性変化ではなく、回復群では消失していた）、肝臓の脂肪滴の増加が観察された。0.13 mg/L 以上では、視床の内核の軽度な変性、反応性星状膠細胞の軽度な増加が観察され、視床下部での脳室周囲組織の感受性が非常に高かったが、曝露量や曝露期間との明らかな相関性は認められず、線維化及び壊死も観察されなかった。さらに、腓骨神経の軽度だが明らかな変化、腎尿細管上皮のズダン陽性顆粒、心電図への影響が認められた。1.3 mg/L では、鼻汁、うずくまり姿勢、肝臓の線維化、腎糸球体の硝子化、線維化等の病理学的変化を伴わない心筋のズダン陽性顆粒の増加も観察された。用量不明、7 ヶ月及び 19 ヶ月の曝露で、視神経及び外側膝状体の変性が認められた。29 ヶ月の曝露では軽度な視神経の変性が疑われた。また、用量不明の曝露で、肺胞腔内の線維化、気管の粘膜上皮の萎縮及び杯細胞の減少が認められた。LOAEL は定性的な変化に基づいて 0.013 mg/L としている。統計的有意差は無いが、発生例数や影響を受けた器官・組織を考慮すると、メタノールの影響と考えられた（NEDO 1987）。

#### (2) 経皮曝露

- ・調査した範囲内で情報はなかった。

#### (3) 経口投与/その他の経路等

- ・ラット（SD、雌雄、1 群 10 匹）にメタノール 100、500、2,500 mg/kg 体重/日を 90 日間強制経口投与した試験では、肝酵素の増加と脳重量の減少が認められたため、NOAEL は 500 mg/kg 体重/日としている（US EPA 1986）。

### 3.1.1.3.5 生殖発生毒性

#### (1) 吸入曝露

- ・SD ラットにメタノール 6.5、13、26 mg/L (5,000、10,000、20,000 mL/m<sup>3</sup>) を 7 時間/日、妊娠 1～19 日（6.5、13 mg/L）あるいは妊娠 7～15 日（26 mg/L）に吸入曝露した胚・胎児発生に関する試験では、13 mg/L 以上で胎児体重の軽度減少が、26 mg/L で母動物のふらつき歩行、胎児の内臓及び骨格異常が認められた。NOAEL は母動物について 13 mg/L、胚・胎児発生について 6.5 mg/L としている（Nelson et al. 1985）。
- ・CrI:CD SD ラット（1 群 36 匹）にメタノール 0.26、1.3、6.5 mg/L (200、1,000、5,000 mL/m<sup>3</sup>) を平均 22.7 時間/日、妊娠 7～17 日に吸入曝露した出生前後試験では、6.5 mg/L で母動物に関して体重増加抑制、摂餌量及び飲水量の減少、死亡及び切迫殺（各 1 例）がみられた。出生前の発生に関しては、6.5 mg/L で後期吸収胚の増加、生存児数の減少、胎児体重の減少、奇形（心室中隔欠損）・変異（胸腺、脊椎、肋骨）・骨化遅延を持つ胎児のいる同腹児数の増加が認められた。出生後の発生に関しては、6.5 mg/L で妊娠期間の延長、着床後生存胚の減少、同腹児当たりの生存児数の減少、生

後4日の生存率の低下、8週齢時の脳・甲状腺・胸腺・精巣重量の減少がみられ、胚・胎児発生のNOAELは1.3 mg/Lとしている(NEDO 1987)。

- SDラットにメタノール0.013、0.13、1.3 mg/L (10、100、1,000 mL/m<sup>3</sup>)を19~20時間/日、7日/週、F0世代103~108日、F1世代61~62及び145~153日、F2世代54~56日で吸入曝露した2世代試験では、1.3 mg/LのF1及びF2世代の脳重量減少が認められ、胚・胎児発生のNOAELは0.13 mg/Lとしている(NEDO 1987、Takeda & Katoh 1988)。
- CD-1マウスにメタノール1.3、2.6、6.5、9.75、13、19.5 mg/L (1,000、2,000、5,000、7,500、10,000、15,000 mL/m<sup>3</sup>)を7時間/日、妊娠6~15日に吸入曝露した胚・胎児発生に関する試験では、2.6 mg/L以上で過剰頸肋あるいは第7頸椎の側方骨化の増加、6.5 mg/L以上で外脳症及び口蓋裂の増加、9.75 mg/L以上で同腹児当たりの生存児数減少、13 mg/L以上で胎児体重の減少、全胚吸収の有意な増加が認められた。頸椎・肋骨の奇形を基に、胚・胎児発生のNOAELは1.3 mg/Lとしている(Rogers et al. 1993)。
- CD-1マウスにメタノール6.5、13、19.5 mg/L (5,000、10,000、15,000 mL/m<sup>3</sup>)を6時間/日、妊娠6~15、7~9あるいは9~11日に吸入曝露した胚・胎児発生に関する試験では、神経管及び眼の奇形(妊娠7~9日曝露群)、後肢の異常(妊娠9~11日曝露群)、口蓋裂・腎盂拡張/水腎症・尾の異常(妊娠7~9及び9~11日曝露群、13 mg/L以上)、吸収胚の増加(曝露期間に妊娠7日を含む群、19.5 mg/L)、胎児体重の減少及び同腹児当たりの生存児数減少(19.5 mg/L)、初期の着床後胚損失の増加(6.5 mg/L)がみられ、胚・胎児発生のLOAELは6.5 mg/Lとしている(Bolon et al. 1993)。
- カニクイザル(1群9~12匹)にメタノール0.26、0.78、2.34 mg/L (200、600、1,800 mL/m<sup>3</sup>)を2.5時間/日、交配前期120日、交配期70日、妊娠期約165日で吸入曝露した試験では、全ての曝露群で妊娠期間の短縮、母動物の膣出血及び出生児の初期の感覚運動の発達遅延が認められた。また、2.34 mg/Lの雌の出生児7匹のうち12及び17ヵ月齢で成長遅延を示した2匹に消耗症候群がみられ、剖検では重度の栄養不良及び胃腸炎が認められた(Burbacher et al. 1999、2004)。

(2) 経皮曝露

- 調査した範囲内で情報はなかった。

(3) 経口投与/その他の経路等

- B6C3F1マウス(雄、4ヶ月齢、10匹)にメタノール1,000 mg/kg 体重/日、5日間経口投与し5週間後に精子形成を観察した試験では、形態学的な異常は認められず、NOAELは1,000 mg/kg 体重/日としている(Ward et al. 1984)。
- CD-1マウスにメタノール4,000 mg/kg 体重/日 (2,000 mg/kg 体重/日を1日2回投与)

あるいは5,000 mg/kg 体重/日 (2,500 mg/kg 体重/日を1日2回投与)を妊娠7日に経口投与した試験では、口蓋裂及び第7頸椎の過剰頸肋の増加、第2頸椎の分離・融合・不完全形成がみられ、LOAELは4,000 mg/kg 体重としている(Connelly & Rogers 1997)。

- 葉酸欠乏及び葉酸補充状態のCD-1マウスにメタノール5,000 mg/kg 体重/日 (2,500 mg/kg 体重/日を1日2回投与)を妊娠6~10日に経口投与した試験では、葉酸補充マウスにメタノール投与で外脳症の催奇形性の疑い、葉酸欠乏マウスにメタノール投与なしで口蓋裂及び外脳症の催奇形性なし、葉酸欠乏マウスにメタノール投与で口蓋裂の有意な増加及び外脳症の催奇形性なしという結果となり、LOAELは5,000 mg/kg 体重/日としている(Fu et al. 1996、Heid et al. 1992)。

3.1.3.6 遺伝毒性

- In vitro*試験においてメタノールは、大部分の試験で陰性であるが、ネズミチフス菌TA102株を用いた復帰突然変異試験でのどちらとも言えない結果、大腸菌WP株を用いたDNA損傷及び修復試験でのどちらとも言えない結果、マウスリンフォーマ試験での陽性結果、真菌を用いた染色体異常分離試験での陽性結果がある。*In vivo*試験においてメタノールは、大部分の試験で陰性であるが、10試験中2試験で陽性結果がある(OECD 2004)。

*In vitro* 試験

試験方法	使用細胞種/動物種・S9の有無・濃度/用量	結果	出典
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 2.5 mg/plate以下 (±S9)	—	DeFlora 1981
	ネズミチフス菌 TA97 ネズミチフス菌 TA102 7.5 mg/plate以下 (±S9)	— ?	DeFlora et al. 1984a
	ネズミチフス菌 TA98、TA1535、TA1537、TA 1538 3.6 mg/plate以下 (+S9)	—	Gocke et al. 1981
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA 1538 0.005~5 mg/plate (±S9)	—	Shimizu et al. 1985

試験方法	使用細胞種/動物種・S9の有無・濃度/用量	結果	出典
	大腸菌 WP2uvrA (復帰突然変異) 0.005~5 mg/plate (±S9)	-	Shimizu et al. 1985
DNA損傷及び修復試験	大腸菌 WP67、WP2、CM871 (遺伝毒性指標としてのDNA修復欠損株において細胞毒性増加) 20 mg/microwell (~60 mg/mL)	?	DeFlora et al. 1984b
小核試験	チャイニーズハムスター V79細胞 約40 mg/mL (-S9)	-	Lasne et al. 1984
	シリアンハムスター胚細胞 濃度情報なし (用量設定試験により設定)	-	Fritzenschaf et al. 1993
姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) 1 mg/mL以下、1回/日、8日間 (-S9)	-	Obe & Ristow 1977
細胞形質転換試験	マウス胚線維芽細胞 C3H/10T1/2Cl8 5~100 mg/mL (±S9、±TPA)	-	Ragan & Boreiko 1981
	シリアンハムスター腎細胞BHK21 C13 約8~80 mg/mL (±S9)	-	Strobel & Greb 1981
遺伝子変異試験	チャイニーズハムスター V79細胞 8-Aza、6TG、Quabain抵抗性への変異 約16~63 mg/mL (±S9)	-	NEDO 1987
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺細胞 約7~28 mg/mL (±S9)	-	NEDO 1987
マウスリンフォーマ試験	マウスリンパ腫L5178Y細胞 7.9 mg/mL (+S9)	+	McGregor et al. 1985
染色体分離異常試験	真菌、二倍体 P1株 6% (v/v) (-S9)	+	Crebelli et al. 1989
遺伝子突然変異試験	分裂酵母 (ade 6座) 5% (v/v) (+/-S9)	-	Abbondandolo et al. 1980

- : 陰性    + : 陽性    ? : どちらとも言えない

*In vivo* 試験

試験方法	使用細胞種/動物種・濃度/用量	結果	出典
染色体異常試験、小核試験、姉妹染色分体交換試験	マウス、経口投与、1,000 mg/kg体重	+	Pereira et al. 1982、 NTP 2003
姉妹染色分体交換試験	C57Blマウス、吸入曝露、6時間/日、5日間、1.04、5.20 mg/L (800、4,000 mL/m <sup>3</sup> )、初代肺培養細胞	-	Campbell et al. 1991
小核試験	C57Blマウス、吸入曝露、6時間/日、5日間、1.04、5.20 mg/L (800、4,000 mL/m <sup>3</sup> )、初代肺培養細胞及び末梢血	-	
	ICRマウス、単回、強制経口投与、1,050、2,110、4,210、8,410 mg/kg体重	-	NEDO 1987
	CD-1マウス、強制経口投与、妊娠6~10日に投与、葉酸補充及び葉酸欠乏状態、2,500 mg/kg体重/日、母動物及び胎児末梢血	-	Fu et al. 1996
	NMRIマウス、単回、腹腔内投与、1,920、3,200、4,480 mg/kg体重	-	Gocke et al. 1981
	Swiss Websterマウス、腹腔内投与、4日間、葉酸補充及び葉酸欠乏状態、300、600、1,200、2,500 mg/kg体重/日	-	Am. Petrol. Inst. 1991
	染色体異常試験	C57Blマウス、吸入曝露、6時間/日、5日間、1.04、5.20 mg/L (800、4,000 mL/m <sup>3</sup> )、初代肺培養細胞及びパキテン期の精母細胞	-
	マウス、腹腔内投与、総量を3日間で分割投与、75~300 mg/kg 体重、骨髓細胞	+	Chang et al. 1983、 NTP 2003
点及び構造突然変異	雄キイロショウジョウバエを用いたSLRL試験 (伴性劣性致死突然変異) 1,000 mM 混餌投与	-	Gocke et al. 1981

- : 陰性    + : 陽性

### 3.1.3.7 発がん性

#### (1) 吸入曝露

- ・Fischer ラット及び B6C3F1 マウス (1 群雌雄各 52 匹) にメタノール 0.013、0.13、1.3 mg/L (10、100、1,000 mL/m<sup>3</sup>) を 20 及び 19 時間/日、24 及び 18 ヶ月間吸入曝露した試験では、発がん性は認められなかった (NEDO 1987)。

#### (2) 経皮曝露

- ・調査した範囲内で情報はなかった。

#### (3) 経口投与/その他の経路等

- ・ラットにメタノールを生生涯にわたり飲水投与した試験では、耳道腺腫、頭部の骨肉腫、血リンパ細網腫瘍の発生率が増加したと報告された。しかし、NTP の Pathology Working Group は報告された造血器腫瘍の発生率の増加、非常に発生率の低い、耳、外耳道、頭蓋骨、ジンバル腺の腫瘍を確認することができなかった (IARC 2014)。
- ・ラット及びマウスにメタノールを飲水投与した試験では、マウスには発がん性は認められなかったが、雄ラットの肺の腺腫+腺癌及び雌ラットの褐色細胞腫の発生率が増加した (IARC 2014)。
- ・Eppley Swiss Webster マウスにメタノールを長期飲水あるいは経皮投与した試験では、飲水投与で正常範囲内の発生率であったが悪性リンパ腫の発生率が増加した (IARC 2014)。

### 3.1.3.8 神経毒性

#### (1) 吸入曝露

- ・Long-Evans ラットにメタノール 5.85 mg/L (4,500 mL/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、妊娠 6 日～出生後 21 日に吸入曝露した試験では、神経病理学的検査 (脳の組織形態学的検査、神経細胞接着分子の発現及び行動試験) で異常は認められなかったが、神経細胞接着分子への軽微な一過性の影響、すなわち、神経細胞接着分子の発現の低下が認められ、おそらくメタノール曝露に関連したものと考えられた。オペラント行動試験では、軽微な認知機能への影響が認められた。NOAEL は 5.85 mg/L としている (Weiss et al. 1996、Stern et al. 1996 及び 1997)。

#### (2) 経皮曝露

- ・調査した範囲内で情報はなかった。

#### (3) 経口投与/その他の経路等

- ・調査した範囲内で情報はなかった。

### 3.1.4 ヒトでの知見

#### 3.1.4.1 疫学調査及び事例

- ・健康人をメタノールに 0.26 mg/L、4 時間曝露した試験では、重篤な変化は認められなかった (Chuwers et al. 1995、Osterloh et al. 1996、Muttray 2001)。
- ・急性中毒で血中濃度が 500 mg/L 以上の場合、血液透析による治療が必要であり、成人が 316 mg (あるいは 0.4 mL) /kg 体重のメタノールを経口摂取すると、血中濃度 500 mg/L に達する (Kavet & Nauss 1990)。
- ・通常、メタノールの血中濃度が 200 mg/L 以上で一過性の中枢作用、500 mg/L 以上で眼の症状が現れる。メタノールの初期の濃度が 1,500～2,000 mg/L の範囲の患者を処置しない場合にはしばしば死亡する。ヒトに対するメタノールの最小致死量は 300～1,000 mg/kg 体重である (Roe 1982、Kavet & Nauss 1990、IPCS/WHO 1997)。
- ・メタノールの急性中毒症状は、頭痛、めまい、悪心、嘔吐、腹痛、周期的な呼吸困難 (クスマウル呼吸) から昏睡及び呼吸不全による死亡に至る。視力障害は、軽度の羞明、霧視から著しい視力の低下と完全な失明に至る。重度の視覚障害が、1.5 mg/L (1,200 mL/m<sup>3</sup>) 以上の空気中メタノールに曝露された作業場で報告されている。眼科検査では視神経円盤の充血及び視神経円盤から網膜周囲への水腫が、死後検査では大脳基底核、特に被殻に限局性壊死が認められた (Kavet & Nauss 1990、Erlanson et al. 1965、Naraqi et al. 1979)。
- ・メタノール毒性に対するヒト感受性の 2 つの重要な決定要因は、(1) メタノールが代謝経路に入るのを遅延させるエタノールの同時摂取、(2) ギ酸の解毒速度を左右する肝臓における葉酸の状態と考えられる (Kavet & Nauss 1990、IPCS/WHO 1997、EHC 1997)。
- ・0.3～7.8 年メタノールに曝露された男女の作業者のうち、高度に曝露された作業者では、作業中あるいは作業後に視界のぼやけ、頭痛、鼻への刺激の訴えがしばしば認められた。羞明及び網膜の変化はみられなかった。約 1.0～1.6 mg/L に曝露された 3 人及び 0.12～3.6 mg/L に曝露された 1 人の作業者のうち、2 人に瞳孔反射の遅れが、1 人に軽度の瞳孔拡大がみられたが、恒久的な眼の障害は認められなかった。他には物忘れと皮膚感受性の増加の訴えが認められた (Kawai et al. 1991、IPCS/WHO 1997)。
- ・99%メタノール印刷液を使っている液体印刷機を使用あるいはその近くにいる教師補佐及び印刷工場作業者はメタノールへの曝露濃度が 0.48～4.0 mg/L (平均 1.38±0.75 mg/L)になるが、これらの人達に健康に関するアンケート調査を実施したところ、曝露されていない同組織の教師対照群と比べて、メタノール毒性に関連した症状である頭痛、めまい、眼への刺激が有意に増加していた (Frederick et al. 1984)。
- ・ヒトの妊娠期間中のメタノール曝露と生殖発生への影響に関して、利用できる限られたデータから関連性は見いだされなかった (NTP 2003)。
- ・出生児の口唇口蓋裂の有無について出産女性の職業と混合物曝露との関連を調べた疫

学調査では、メタノール曝露と口蓋裂との関連性は見いだされなかった (Lorente et al. 2000)。

- ・葉酸を含むマルチビタミンの妊娠前後の使用と神経管欠損や口腔顔面裂といった先天異常との関連性を調査したところ、ヒトにおける葉酸欠乏によりメタノールの先天異常のリスクが高まる恐れが示唆された (NTP 2003)。

### 3.1.4.2 発がん性評価

#### (1) 発がん性分類

評価機関	分類結果	設定年	出典
IARC	情報なし	2014	IARC 2018
EPA IRIS	情報なし	—	IRIS 2013
NTP	情報なし	—	NTP 2016
ACGIH	情報なし	2008	ACGIH 2017
ECHA CLP	情報なし	—	ECHA 2018
DFG	情報なし	—	DFG 2016
産衛学会	情報なし	—	産衛 2017

#### (2) ユニットリスク等の情報

- ・調査した範囲内で情報はなかった。

### 3.1.4.3 許容濃度に関する情報

評価機関	設定値	設定年	出典
ACGIH	TWA : 200 ppm STEL : 250 ppm	2008	ACGIH 2017
DFG	MAK : 200 mL/m <sup>3</sup> (ppm)、270 mg/m <sup>3</sup> (経皮吸収あり)	—	DFG 2016
NIOSH	TWA : 200 ppm (260 mg/m <sup>3</sup> ) STEL : 250 ppm (325 mg/m <sup>3</sup> ) (経皮吸収あり)	—	NIOSH 2016
OSHA	TWA : 200 ppm (260 mg/m <sup>3</sup> )	1989	OSHA 2018、 NIOSH 2016
UK HSE	TWA : 200 ppm (266 mg/m <sup>3</sup> ) STEL : 250 ppm (333 mg/m <sup>3</sup> ) (経皮吸収あり)	—	UK HSE 2011

産衛学会	200 ppm (260 mg/m <sup>3</sup> ) (経皮吸収あり)	1963	産衛 2017
------	--	------	---------

TWA : 時間加重平均 (1日8時間、週40時間での許容濃度)

STEL : 短時間曝露限度 (15分間の時間加重平均許容濃度)

MAK : 最大職場濃度

- ・EPA IRIS では慢性吸入曝露における RfC (Reference Concentration) が吸入による発生毒性試験 (NEDO 1987) の結果に基づいて 2×10<sup>1</sup> mg/m<sup>3</sup> と設定されている (IRIS 2013)。

引用文献 :

産衛 (2017): 日本産業衛生学会 (2017): 許容濃度等の勧告 (2017年度)、産業衛生学雑誌 59巻5号、153-185

(<https://www.sanei.or.jp/images/contents/309/kyoyou.pdf>)

Abbondandolo A et al. (1980): The use of organic solvents in mutagenicity testing. Mutat Res. 79: 141-150 (OECD 2004 から引用)

ACGIH (2017): American Conference of Governmental Industrial Hygienists: TLVs and BELs (Booklet 2017)

American Petroleum Institute (1991): Submission to US EPA, TSCATS, OTS0000812, Doc. I.D. FYI-OTS-0791-0812, 19 July 1991 (SRI Project 1409-C01-90) (OECD 2004 から引用)

Andrews JJC et al. (1987): Subchronic inhalation toxicity of methanol. J Toxicol Envir Health. 20: 117-124 (OECD 2004 から引用)

BASF AG (1975): Short-term studies with methanol. Unpublished data, (XXIV 436), 03 July 1975 (OECD 2004 から引用)

BASF AG (1979): Bericht zur Prüfung auf sensibilisierende Wirkung am Meerschweinchen-Maximierungstest (Magnusson und Kligman). Unpublished data, (78/333), 11 April / 11 July 1979 (OECD 2004 から引用)

BASF AG (1980a): Bestimmung der akuten Inhalationstoxizität LC50 von Methanol bei 6stuendiger Exposition an Sprague-Dawley-Ratten. Unpublished report, (80/158), 07 August 1980 (OECD 2004 から引用)

BASF AG (1980b): Bestimmung der akuten Inhalationstoxizität LC50 von Methanol bei 4-stuendiger Exposition an Sprague-Dawley-Ratten. Unpublished report, (80/158), 20 November 1980 (OECD 2004 から引用)

Bolon B et al. (1993): Phase-specific developmental toxicity in mice following maternal methanol inhalation. Fund Appl Toxicol. 21: 508-516 (OECD 2004 から引用)

Burbacher T et al. (1999): Reproductive and Offspring Developmental Effects Following

Maternal Inhalation Exposure to Methanol in Nonhuman Primates. Part I. Methanol Disposition and Reproductive Toxicity in Adult Females. And Part II. Developmental Effects in Infants Exposed Prenatally to Methanol. Research Report No. 89, Health Effects Institute (HEI) (October 1999) (OECD 2004 から引用)

Burbacher T et al. (2004): Chronic maternal methanol inhalation in nonhuman primates (*Macaca Fascicularis*) reproductive performance and birth outcome. *Neurotoxicol & Teratol.* 26: 639-50 (産業衛生学雑誌 56 巻 (2014)、225-226 から引用)

Campbell JA et al. (1991): Evidence that methanol inhalation does not induce chromosome damage in mice. *Mutation Research.* 260: 257-264 (OECD 2004 から引用)

Carnegie-Mellon Institute of Research, unpublished data. Cited in Rowe and McCollister, 1981 (OECD 2004 から引用)

Chang LW et al. (1983): The evaluation of six monitors from the exposure to formaldehyde in laboratory animals. *Environ Mutagen.* 5: 381-387 [cited in IPCS/WHO, 1997] (OECD 2004 から引用)

Chuwars P et al. (1995): Neurobehavioral effects of low-level methanol vapor exposure in healthy human volunteers. *Environ Res.* 71: 141-150 (OECD 2004 から引用)

Clay KL et al. (1975): Experimental methanol toxicity in the primate. Analysis of metabolic acidosis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 34: 49-61 (OECD 2004 から引用)

Connolly LE & Rogers JM (1997): Methanol causes posteriorization of cervical vertebrae in mice. *Teratology.* 55: 138-144 (OECD 2004 から引用)

Cooper JR & Felig P (1961): The biochemistry of methanol poisoning. II. Metabolic acidosis in the monkey. *Toxicol Appl Pharmacol.* 3: 202-209 (OECD 2004 から引用)

Crebelli R et al. (1989): A comparative study on ethanol and acetaldehyde as inducers of chromosome malsegregation in *Aspergillus nidulans*. *Mutation Research.* 215: 187-195 (OECD 2004 から引用)

DeFlora S (1981): Study of 106 organic and inorganic compounds in the Salmonella/microsome test. *Carcinogenesis.* 2: 283-298 (OECD 2004 から引用)

DeFlora S et al. (1984a): Mutagenicity testing with TA97 and TA102 of 30 DNA-damaging compounds, negative with other Salmonella strains. *Mutat Res.* 134: 159-165 (OECD 2004 から引用)

DeFlora S et al. (1984b): Genotoxic activity and potency of 135 compounds in the Ames reversion test and in a bacterial DNA-repair test. *Mutat Res.* 133: 161-198

(OECD 2004 から引用)

DFG (2016): Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT Values 2016: Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report 52 (<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9783527805983>)

ECHA (2018): The European Chemicals Agency: Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Methanol (2018年2月検索) (<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/37212>)

EHC (1997): ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA 196 Methanol (<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc196.htm>)

Erlanson P et al. (1965): Severe methanol intoxication. *Acta Med Scand.* 177: 393-408 (OECD 2004 から引用)

Eulner HH & Gedicke KH (1955): Ueber die Hautresorption von Methylalkohol. *Sammlung Vergiftungsfalle.* 15: 409-414 [cited in DGMK, 1982] (OECD 2004 から引用)

Frederick LJ et al. (1984): Investigation and control of occupational hazards associated with the use of spirit duplicators. *Am Ind Hyg Assoc.* 45: 51-55 [cited in DFG, 1999 and Kavet and Nauss, 1990] (OECD 2004 から引用)

Fritzenschaf H et al. (1993): Testing of known carcinogens in Syrian hamster embryo (SHE) micronucleus test *in vitro*; correlations with *in vivo* micronucleus formation and cell transformation. *Mutat Res.* 319: 47-53 (OECD 2004 から引用)

Fu SS et al. (1996): Influence of dietary folic acid on the developmental toxicity of methanol and the frequency of chromosomal breakage in the CD-1 mouse. *Reprod Toxicol.* 10: 455-463 (OECD 2004 から引用)

Gilger AP & Potts AM (1955): Studies on the visual toxicity of methanol, V. The role of acidosis in experimental methanol poisoning. *Amer J Ophthalmol.* 39: 63-86. [Cited in DGMK 1982.] (OECD 2004 から引用)

Gocke E et al. (1981): Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Community. *Mutat Res.* 90: 91-109 (OECD 2004 から引用)

Heid MK et al. (1992): Folate deficiency alone does not produce neural tube defects in mice. *J Nutr.* 122: 1198-1200 (OECD 2004 から引用)

IARC (2014): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. International Report 14/002. Report of the Advisory Group to Recommend



Priorities for IARC Monographs during 2015-2019. 7-9 April 2014. Lyon France

IARC (2018): IARC, International Agency for Research on Cancer, Agents Classified by the IARC Monographs. LIST OF CLASSIFICATIONS, VOLUMES 1-118 (Last update 26 Jan 2018)  
([http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest\\_classif.php](http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php))

ICSC (2000): 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版(2000)、メタノール、ICSC 番号 0057 (<http://www.nihs.go.jp/ICSC/icssj-c/icss0057c.html>)

IPCS/WHO (1997): Methanol, Environmental Health Criteria 196, International Program on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva (OECD 2004 から引用)

IRIS (2013): United States Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System (IRIS): METHANOL: TOXICOLOGICAL REVIEW & IRIS Summary  
([https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance\\_nmbr=305](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=305))

Jacobs GA (1990): OECD eye irritation tests on three alcohols, in: Acute Toxicity Data. J Am Coll Toxicol. 1: 56-57 (OECD 2004 から引用)

Johlin FC et al. (1987): Studies on the role of folic acid and folate-dependent enzymes in human methanol poisoning. Mol Pharmacol. 31: 557-561 (OECD 2004 から引用)

Katoh M (1989): New Energy Development Organization data. Presented at the Methanol Vapors and Health Effects Workshop: What We Know and What We Need to Know - Summary Report. Washington, DC. ILSI Risk Science Institute/US Environmental Protection Agency/Health Effects Institute/American Petroleum Institute, p. A-7. [cited in IPCS/WHO, 1997] (OECD 2004 から引用)

Kavet R & Nauss KM (1990): The toxicity of inhaled methanol vapors. Critical Reviews in Toxicology. 21(1): 21-50 (OECD 2004 から引用)

Kawai R et al. (1991): Methanol in urine as a biological indicator of occupational exposure to methanol vapor. Int Arch Occup Environ Health. 63: 311-318 [cited in DFG, 1999] (OECD 2004 から引用)

Kimura ET et al. (1971): Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. Toxicol Appl Pharmacol. 19: 699-704 [cited in DGMK, 1982] (OECD 2004 から引用)

Lasne C et al. (1984): The *in vitro* micronucleus assay for the detection of cytogenetic effects induced by mutagen-carcinogens: Comparison with the *in vitro* sister-chromatid exchange assay. Mutat Res. 130: 273-282 (OECD 2004 から引用)

用)

Lorente C et al. (2000): Maternal occupational risk factors for oral clefts. Scan J Work Environ Health. 26: 137-145 (OECD 2004 から引用)

McCord CP (1931): Toxicity of methyl alcohol (methanol) following skin absorption and inhalation. Industrial and Engineering Chemistry. 23: 931-936 (OECD 2004 から引用)

McGregor DB et al. (1985): Optimisation of a metabolic activation system for use in the mouse lymphoma L5178Y tk+tk- mutation system. Environ Mutagen. 7 (Suppl 3): 10 (abstr) (OECD 2004 から引用)

McMartin KE et al. (1977): Methanol poisoning, V. Role of formate metabolism in the monkey. J Pharmacol Exp Ther. 201: 564-572 (OECD 2004 から引用)

Medinsky M et al. (1997): Pharmacokinetics of methanol and formate in female Cynomolgus monkeys exposed to methanol vapors. Health Effects Institute, Res Report No. 77 (OECD 2004 から引用)

Munch JC (1972): Industr Med. 41: 31-33 [cited in: DGMK, 1982] (OECD 2004 から引用)

Muttray A (2001): Int Arch Occup Environ Health. 74: 43-48 (OECD 2004 から引用)

Naraqi S et al. (1979): An outbreak of acute methyl alcohol intoxication. Aust NZ J Med. 9: 65-68 (OECD 2004 から引用)

NEDO (1987): Toxicological Research of Methanol as a Fuel for Power Station, Summary Report on Tests with Monkeys, Rats and Mice. New Energy Development Organization, Tokyo, Japan (OECD 2004 から引用)

Nelson BK & Brightwell WS (1985): Teratological assessment of methanol and ethanol at high inhalation levels in rats. Fund Appl Toxicol. 5: 727-736 (OECD 2004 から引用)

NIOSH (1982): Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. Ausgabe Juli. [cited in: DGMK, 1982] (OECD 2004 から引用)

NIOSH (2016): National Institute for Occupational Safety & Health (2016): NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards, Methyl alcohol  
(<https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0397.html>)

NTP (2003): NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Methanol. NIH Publication No. 03-4478. September 2003 (OECD 2004 から引用)

NTP (2016): National Toxicology Program: 14th Report on Carcinogens  
(<https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index-1.html>)

Obe G & Ristow H (1977): Chromosomal damage by alcohol *in vitro* and *in vivo*. Mutat Res. 56: 211-213 (OECD 2004 から引用)

OECD (2004): Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD SIDS Initial Assessment Report For SIAM 19 Berlin, Germany, 18-20 October, 2004 ([https://hpvchemicals.oecd.org/UI/SIDS\\_Details.aspx?key=97badb98-5c3c-4e21-8fc6-789e0e0d6caf&idx=0](https://hpvchemicals.oecd.org/UI/SIDS_Details.aspx?key=97badb98-5c3c-4e21-8fc6-789e0e0d6caf&idx=0))

OSHA (2018): OSHA, Occupational Safety and Health Administration : OSHA Occupational Chemical Database. Methanol (2018年2月検索) (<https://www.osha.gov/chemicaldata/chemResult.html?recNo=474>)

Osterloh JD et al. (1996): Serum concentrations of methanol after inhalation at 200 ppm. *J Occup Environ Med.* 38: 571-576 [cited in Bouchard et al., 1998] (OECD 2004 から引用)

Pereira MA et al. (1982): Battery of short-term tests in laboratory animals to corroborate the detection of human population exposures to genotoxic chemicals. *Environ Mutagen.* 4: 317 (abstr) (OECD 2004 から引用)

Potts AM (1955): The visual toxicity of methanol, VI. The clinical aspects of experimental methanol poisoning treated with base. *Amer J Ophthalmol.* 39: 86-92 [cited in DGMK, 1982] (OECD 2004 から引用)

Potts AM et al. (1955): Studies on the visual toxicity of methanol, VIII. Additional observations on methanol poisoning in the primate test object. *Amer J Ophthalmol.* 40: 76-83 [cited in DGMK, 1982] (OECD 2004 から引用)

Ragan DL & Boreiko CJ (1981): Initiation of C3H/10T1/2 cell transformation by formaldehyde. *Cancer Letters.* 13: 325-331 (OECD 2004 から引用)

Roe O (1982): Species differences in methanol poisoning. *Crit Rev Toxicol.* 10: 275-286 (OECD 2004 から引用)

Rogers JM et al. (1993): The developmental toxicity of inhaled methanol in the CD-1 mouse, with quantitative dose-response modeling for estimation of benchmark doses. *Teratology.* 47: 175-188 (OECD 2004 から引用)

Shimizu H et al. (1985): The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *Jpn J Ind Health.* 27: 400-419 (OECD 2004 から引用)

Smyth HF et al. (1941): The single dose toxicity of some glycols and derivatives. *J Ind Hyg Toxicol.* 23: 259 (OECD 2004 から引用)

Stern S et al. (1996): Perinatal methanol exposure in the rat, I. Blood methanol concentration and neural cell adhesion molecules. *Fund Appl Toxicol.* 34: 36-46 (OECD 2004 から引用)

Stern S et al. (1997): Perinatal methanol exposure in the rat, II. Behavioral effects in neonates and adults. *Fund Appl Toxicol.* 36: 163-176 (OECD 2004 から引用)

Strobel R & Greb W (1981): Reproducibility of and experiences with the BHK cell

transformation assay. *Toxicology.* 19: 55-66 (OECD 2004 から引用)

Takeda K & Katoh N (1988): Long-term effects of methanol vapor at low concentration. *Proc of the 8th Int Symp Alcohol Fuels.* Tokyo, Japan (OECD 2004 から引用)

Tephly TR & McMartin KE (1984): Methanol metabolism and toxicity. In: Stegnick LD & Filer LJ Jr ed. *Aspartame: Physiology and biochemistry.* New York, Basel, Marcel Dekker. Pp 111-140 [cited in IPCS/WHO, 1997] (OECD 2004 から引用)

UK HSE (2011): UK HSE, U.K. Health and Safety Executive : EH40/2005 Workplace exposure limits (Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended)) (<http://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf>)

US EPA (1986): Rat oral subchronic toxicity study with methanol. Office of Solid Waste, Washington, DC (<https://www.epa.gov/iris/supporting-documents-methanol>)

Von Burg R (1994): *J Appl Toxicol.* 14(4): 309-313 (OECD 2004 から引用)

Ward JB et al. (1984): Sperm count, morphology, and fluorescent body frequency in autopsy service workers exposed to formaldehyde. *Mutat Res.* 130: 417-424 (OECD 2004 から引用)

Weiss B et al. (1996): Developmental neurotoxicity of methanol exposure by inhalation in rats. Health Effects Institute (HEI), Res Report No. 73 (OECD 2004 から引用)

Witte R (1931): Dissertation Wuerzburg [cited in: DGMK, 1982] (OECD 2004 から引用)

### 3.2 トリクロロエチレン

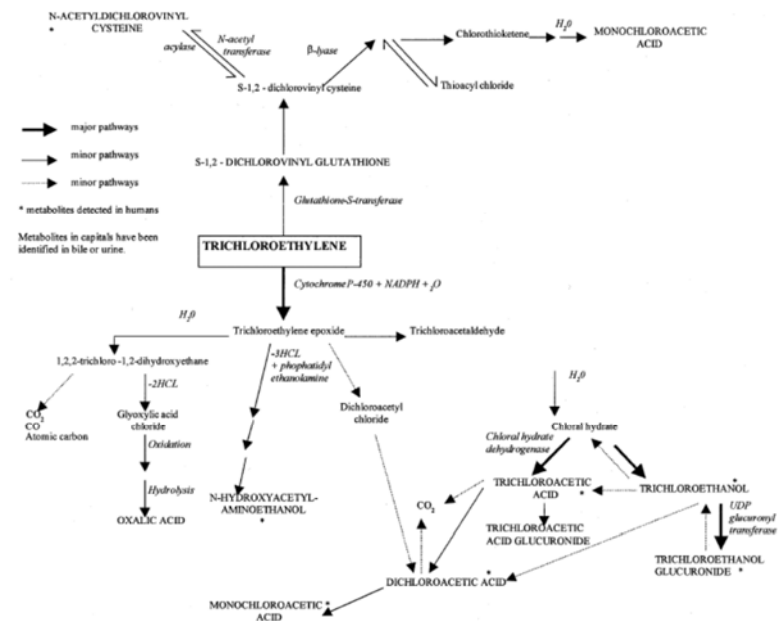
#### 3.2.1 物理化学的性状 (ICSC 2013)

分子量：131.4	
外 観：特徴的な臭気のある、無色の液体。	
20℃での蒸気/空気混合気体の相対密度 (空気=1)：1.3	
沸点：87℃	融点：-86℃
蒸気圧：7.8 kPa (20℃)	水への溶解度 (20℃)：0.1 g/100 mL
相対蒸気密度 (空気=1)：4.5	比重 (水=1)：1.5 (20℃)
Log Pow (オクタオール/水分配係数)：2.42	導電率：800 pS/m
発火温度：410℃	爆発限界：7.9～100 vol% (空气中)

#### 3.2.2 体内動態

- ・実験動物及びヒトでの試験結果から、トリクロロエチレンは吸入、経皮、経口のいずれの曝露経路からも速やかに吸収されることが示されている。吸収された後は体内のあらゆる組織、臓器に速やかに分布する。トリクロロエチレンは脂肪に富む組織に分布しやすいが、それら組織に長期間残存する証拠はない。主として吸収された量の 50～99%が代謝により体内から排泄される。ヒト及び様々な種の実験動物における試験結果から、代謝経路 (図 2 に示す) は全ての動物種で共通であることが示唆されている。全ての種における主要代謝経路の最初の段階は、チトクロム P450 によるトリクロロエチレンの一時的なエポキシドへの転換である。このエポキシドは分子内異性化によりトリクロロアセトアルデヒドとなり、次いで抱水クロラールに加水分解される。抱水クロラールはアルコール脱水素酵素及び抱水クロラール脱水素酵素によりそれぞれトリクロロエタノール及びトリクロロ酢酸となる。その他の非主要代謝経路としてグルタチオンによる抱合経路がラット、マウス及びヒトで報告されている (EU 2004)。
- ・全ての種が共通の代謝経路を持つが、ラット及びマウスの種及び系統間でトリクロロエチレンの代謝の飽和における差異が報告されている。ヒトではどの代謝経路でも飽和は報告されていないが、曝露量が実験動物で用いられた用量より低く、飽和が生じる濃度には達していないものと思われる (EU 2004)。
- ・トリクロロエチレンの排泄経路はヒトと実験動物で同じであり、曝露経路による影響を受けるとい報告はない。未変化体の大部分は呼気に排泄される。代謝が飽和すると呼気排泄の割合は増加する。呼気中に検出される他の代謝物は二酸化炭素、一酸化炭素、少量のトリクロロエタノールである。トリクロロエチレンの代謝物は主として尿中に排泄され、少量が胆汁及び糞中に排泄される (EU 2004)。

図 2. トリクロロエチレンの代謝経路



#### 3.2.3 実験動物での知見

##### 3.2.3.1 急性毒性 (EU 2004)

曝露経路	動物種	致死量、中毒量等	出典
吸入	ラット	LC <sub>50</sub> 26,000 ppm (1 hr) 12,000 ppm (65 mg/L) (4 hr) 5,918 ppm (雄、6 hr)	Vernot et al. 1977、 Siegel et al. 1971、 Bonnet et al. 1980
	マウス	LC <sub>50</sub> 8,450 ppm (46 mg/L) (4 hr) 5,857 ppm (雌、6 hr)	Friberg et al. 1953、 Gradiski et al. 1978
経皮	ウサギ	LD <sub>50</sub> > 29,000 mg/kg 体重 > 20,000 mg/kg 体重	Smyth et al. 1962、 Smyth et al. 1969 Kinkead & Wolfe 1980
経口	ラット	LD <sub>50</sub> 5,400～7,200 mg/kg 体重	Aviado et al. 1976、 Domenico et al. 1977、

曝露経路	動物種	致死量、中毒量等		出典
	マウス	LD <sub>50</sub>	2,900 mg/kg 体重	Jones et al. 1958、 Kinkead & Wolfe 1980、Smyth et al. 1962、Smyth et al. 1969

- ・ラット及びマウスに対する吸入曝露において認められる主な毒性症状は中枢神経抑制である。5,000 ppm のトリクロロエチレンの4時間曝露で完全な麻酔作用が観察された。また血中のトリクロロエチレン濃度が100 µg/mL以上(2,000~4,000 ppmで4時間曝露など)で中枢神経抑制及び麻酔作用が認められる(EU 2004)。
- ・ラット及びマウスに約1,000 ppmのトリクロロエチレンを2~6時間吸入曝露した結果、肝機能障害の指標となる血清酵素の一過性の上昇、及び脂肪浸潤を伴う肝臓の重量増加が認められた。ラットに1,000 ppm以上のトリクロロエチレンを6時間吸入曝露した1試験において、腎毒性を示唆する生化学的な指標の変動が認められた。6,000 ppm以上のトリクロロエチレンに曝露したウサギ、25,000 ppmで1時間曝露したラット及び10,000 ppmで10分間曝露したイヌにおいて、カテコールアミン刺激に対する心臓の反応亢進が認められた(EU 2004)。
- ・経口投与においては中枢神経抑制及び肝臓への影響(脂肪浸潤、肝機能障害の指標となる血清酵素の一過性の上昇)のみが報告されている(EU 2004)。

### 3.2.3.2 刺激性及び腐食性

- ・ウサギの皮膚にトリクロロエチレン原液を24時間閉塞適用した結果、重度の皮膚刺激性が観察された(Duprat et al. 1976)。
- ・モルモット(対照群22匹、適用群6匹)及びウサギ(対照群12匹、適用群4匹)に0.1 mLのトリクロロエチレン原液を10日間毎日開放適用した結果、最初の24時間で紅斑及び浮腫が認められ、反復塗布後には全動物が亀裂及び鱗屑を伴う重度の反応を示した。両動物で、適用7日で皮膚の厚さが対照群又は適用前の200%以上となった。別の試験ではウサギの皮膚に0.1 mLのトリクロロエチレン原液を適用した結果、5分以内24時間まで紅斑が見られ、皮膚の厚さが適用前の150%に達した(Wahlberg 1984)。
- ・雌のDunkin-Hartleyモルモットに10 µLのトリクロロエチレン溶液(溶媒はアルコール)又は5 µLのトリクロロエチレン水溶液(いずれも濃度は不明)を3回/日、3日間開放適用した結果、既知刺激性物質である2%ラウリル硫酸ナトリウム溶液と同等の反応が認められた(Anderson et al. 1986)。
- ・ウサギの眼に0.1 mLのトリクロロエチレン原液を適用した結果、軽度から中等度の

結膜炎が認められ、フルオレセインを用いた観察により上皮の剥離が認められた。7日目の病理組織学的検査では回復過程における上皮の角化が認められた。眼は2週以内に正常に回復した(Duprat et al. 1976)。

### 3.2.3.3 感作性

- ・FMMUモルモット(性別不明、1群4匹)に0.1 mLのトリクロロエチレンを皮内投与して感作し、21日後に0.2 mLを皮膚塗布して誘発した結果、紅斑及び浮腫が観察され、感作率は71.4%、反応スコアは2.3であった(それぞれ陽性対照の2,4-ジニトロクロロベンゼンでは100%及び6.0)。トリクロロエチレンは強い感作性物質であると判断された(Tang et al. 2002)。
- ・FMMUモルモット(1群雌10匹)を総投与量340 mg/kg体重以下で感作及び誘発した結果、紅斑及び浮腫が観察され、感作率は66%であり、強い感作性物質であると判断された(Tang et al. 2008)。

### 3.2.3.4 反復投与毒性

#### (1) 吸入曝露

- ・Wistarラット(1群雌雄各6匹)に気中濃度0、3,000 ppmのトリクロロエチレンを7時間/日、5日間/週で5週間吸入曝露した結果、死亡は認められず、体重増加抑制、中枢神経への影響(興奮、自発運動亢進、平衡感覚の障害)、肝臓及び腎臓の相対重量の増加が認められたが、これら臓器に病理組織学的変化は見られなかった(Adams et al. 1951)。
- ・ラット(系統不明、1群雌雄各15匹)に気中濃度0、200、400 ppmのトリクロロエチレンを7時間/日、5日間/週で約8ヵ月間吸入曝露した試験では、死亡はなく、中枢神経系への影響は認められず、軽度の体重増加抑制が雄の400 ppm群で認められ、同群の雌雄で肝臓及び腎臓の相対重量が増加した。本試験におけるNOELは200 ppmであった(Adams et al. 1951)。
- ・ラット(系統、匹数不明)にトリクロロエチレンを気中濃度500、1,000 ppmで90日間(18時間/日)、771 ppmで6週間(8時間/日、5日間/週)、35 ppmで90日間(24時間/日)、それぞれ吸入曝露した結果、毒性症状は認められなかった。また血液学的検査、心臓、肝臓、肺、脾臓、腎臓に肉眼的、病理組織学的変化は認められなかった(Nowill et al. 1954、Prendergast et al. 1967)。
- ・NMRIマウス、SDラット及びスナネズミ(いずれも匹数不明)に気中濃度0、150 ppmのトリクロロエチレンを30日間吸入曝露した結果、3動物種共に肝臓重量の増加が認められ、マウスで最も顕著であった。次に、7系統のマウスに気中濃度0、150 ppmのトリクロロエチレンを30日間吸入曝露した結果、肝臓への影響は系統特異的ではないことが明らかとなり、NZBマウスの感受性が最も高かった。さらにNMRIマウ

ス (20 匹/群) に気中濃度 37~3,600 ppm のトリクロロエチレンを間欠的又は継続的に 120 日又は 30 日間吸入曝露した結果、用量依存的な肝臓重量の増加が認められ、病理組織学的には肝細胞肥大、細胞質空胞化が増加し、核の大きさや形に変化が認められた。変化は 120 日間曝露後より顕著であった。30 日間曝露した 75 ppm 以上の群の雄及び 150 ppm 以上の群の雌雄で腎臓重量の増加が認められた。肝臓及び腎臓重量の変化及び肝臓の病理組織学的変化は 30 日の回復期間後には回復した。肝臓への影響の NOEL は得られなかったが、30 日間の 37 ppm 曝露では腎臓重量に影響はなかった (Kjellstrand et al. 1981, 1983a, 1983b)。

## (2) 経皮曝露

・調査した範囲内で情報はなかった。

## (3) 経口投与/その他の経路等

- ・F344 ラット (1 群雌雄各 10 匹) に、雄には 0, 125, 250, 500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重/日、雌には 0, 6.25, 125, 250, 500, 1,000 mg/kg 体重/日のトリクロロエチレンを 5 日間/週で 13 週間、強制経口投与した発がん性試験の用量設定試験で、最高用量群の雌雄で肺の血管炎及び腎尿細管の軽微又は軽度の巨大細胞及び巨大核が認められたのみであった (NTP 1990)。
- ・ACI, August 及び Marshall ラット (1 群雌雄各 10 匹) に、雄には 0, 125, 250, 500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重/日、雌には 0, 62.5, 125, 500, 1,000 mg/kg 体重/日のトリクロロエチレンを 5 日間/週で 13 週間強制経口投与した発がん性試験の用量設定試験で、2,000 mg/kg 群の August ラットの雄で死亡が認められた。体重増加抑制は 3 系統の雄ラット全ての最高用量群で認められたが、病理組織学的に投与に関連した変化は認められなかった (NTP 1988)。
- ・F344 ラット (1 群雌雄各 50 匹) に 0, 500, 1,000 mg/kg 体重/日のトリクロロエチレンを 5 日間/週で 2 年間強制経口投与した発がん性試験で、両投与群の雄で生存率が低下し (0 mg/kg 群 : 70%, 500 mg/kg 群 : 40%, 1,000 mg/kg 群 : 32%)、体重増加抑制が雄の 1,000 mg/kg 群及び雌の両投与群で認められた。投与群のほぼ全ての動物で腎臓の巨大細胞が観察された (NTP 1990)。
- ・ACI, August, Marshall 及び Osborne-Mendel ラット (1 群雌雄各 50 匹) に 0, 500, 1,000 mg/kg 体重/日のトリクロロエチレンを 5 日間/週で 2 年間強制経口投与した発がん性試験で、ACI ラットの雄及び 1,000 mg/kg 群の雌、Osborne-Mendel ラットの 1,000 mg/kg 群の雌、ならびに Marshall ラットの雌で生存率が低下した。4 系統の投与群のほぼ全ての動物で腎臓の巨大細胞が観察された。加えて、伸長し平坦となった上皮細胞から成る尿管拡張を特徴とする、加齢性ではない腎症が全ての投与群で認められた (NTP 1988)。

- ・ラット (1 群雌雄各 30 匹) に 0, 50, 250 mg/kg/体重/日のトリクロロエチレンを 4 又は 5 日間/週で 52 週間強制経口投与し、その後自然死するまで動物を観察した試験の結果、一般毒性としては 250 mg/kg 群の雄で腎尿細管の巨大核が認められたのみであった (Maltoni et al. 1986)。
- ・マウス (1 群雄 6 匹) に 0, 500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重/日のトリクロロエチレンを 5 日間/週で 4 週間強制経口投与した結果、2,000 mg/kg 群で肝臓及び腎臓の重量が増加した。1,000 mg/kg 以上の投与群で肝細胞の腫大、空胞化、変性/壊死、及び類洞の内皮細胞の顕著な増生が認められた。2,000 mg/kg 群では腎病変はより著しく、糸球体腎症、尿管上皮の変性/剥離、糸球体へのアミロイド沈着が認められた。肝臓及び腎臓中の酵素の変動も認められた。血液学的検査では赤血球数の増加及び白血球数の低下、ならびに細胞密度及びδ-アミノレブリン酸脱水素酵素活性の低下が認められた (Goel et al. 1992)。
- ・B6C3F1 マウス (1 群雌雄各 10 匹) に 0, 375, 750, 1,500, 3,000, 6,000 mg/kg 体重/日のトリクロロエチレンを 5 日間/週で 13 週間強制経口投与した発がん性試験の用量設定試験で、1,500 mg/kg 以上の投与群で死亡が、また 750 mg/kg 以上の投与群の雄で体重増加抑制が認められた。用量依存的な肝臓重量の増加が 750 mg/kg 以上の投与群の雄及び 1,500 mg/kg 以上の投与群の雌で認められた。6,000 mg/kg 群の雌雄で肝臓の小葉中心性壊死が、3,000 mg/kg 以上の投与群の雌雄で腎尿細管の軽度又は中等度の巨大細胞及び巨大核が認められた (NTP 1990)。
- ・B6C3F1 マウス (1 群雌雄各 50 匹) に 0, 1,000 mg/kg 体重/日のトリクロロエチレンを 5 日間/週で 2 年間強制経口投与した発がん性試験で、雄の投与群で生存率の低下と体重増加抑制が認められた。雌雄の投与群の大部分の動物で腎臓の巨大細胞が観察されたが、ラットで認められた程重篤ではなかった (NTP 1990)。

## 3.2.3.5 生殖発生毒性

### (1) 吸入曝露

- ・Wistar ラット (1 群雄 12~13 匹) に 0, 376 ppm のトリクロロエチレンを 4 時間/日、5 日間/週で 2~10 週間吸入曝露し、無処置の雌と交配させた結果、2 又は 10 週曝露群、5 週曝露後 2 週の後回復期間を設けた群で、精巢の病理組織学的変化 (精細管の小型化、壊死)、異常精子の増加、着床前及び着床後胚損失が認められた (Kumar et al. 2000)。
- ・CD-1 マウス (1 群雄 4~27 匹群) に 0, 1,000 ppm のトリクロロエチレンを 6 時間/日、5 日間/週で 1~6 週間吸入曝露した結果、体重、精巢及び精巢上体重量、精子数、精子形態及び運動性に影響は認められなかったが、2 週以上曝露した群で *in vitro* における卵母細胞に結合する精子数の減少が認められ、曝露直後に交配した無処置の雌から採取した卵の受精率の低下も認められた (Xu et al. 2004)。

- ・その他、精子への影響が次のように報告されている。CD マウス (1 群雄 12 匹) に 0、100、500 ppm のトリクロロエチレンを 7 時間/日、5 日間/週で 10 週間吸入曝露した結果、異常精子の割合が 500 ppm 群で 1 及び 4 週時に増加した (NIOSH 1980)。C57Bl × C3H マウス (1 群雄 5~15 匹) に 0、200、2,000 ppm のトリクロロエチレンを 4 時間/日で 5 日間吸入曝露し、曝露開始 28 日後に精子を採取した結果、2,000 ppm 群で異常精子の割合が増加した (Land et al. 1981)。CD-1 マウス (1 群雄 6 匹) に 1000 ppm のトリクロロエチレンを 6 時間/日、5 日間/週で 4 週間吸入曝露した結果、精巣及び精巣上体の病理組織学的検査で上皮の脱落が観察された (Forkert et al. 2002)。CD-1 マウス (1 群雄 4 匹) に 0、1,000 ppm のトリクロロエチレンを 6 時間/日、5 日間/週で 1~4 週間吸入曝露した結果、曝露 1 週で精巣上体の上皮細胞の変性及び脱落が認められ、4 週ではより顕著になった。電顕による観察で細胞質内小胞、外側基底細胞膜の崩壊、上皮細胞の脱落が認められた。精子は変性した精巣上体細胞の細胞質内に認められ、精巣上体腔内の多くの精子の頭部及び尾部が異常であった (Kan et al. 2007)。
- ・SD ラット (1 群雌 27 匹/群) に 0、50、150、600 ppm のトリクロロエチレンを 6 時間/日、7 日間/週で妊娠 6~20 日の期間吸入曝露した OECD TG414 及び GLP に準拠した発生毒性試験で、600 ppm 群の母動物で曝露開始後 3 日間の体重増加抑制 (22%) が認められた。妊娠率、黄体数、着床数、生存児数、着床前及び着床後胚損失、胚吸収率、胎児の性比、妊娠子宮重量に影響はなかった。胎児に外部異常、内部異常、骨格異常のいずれも観察されなかった。以上のことから NOEC は母動物について 150 ppm、胎児について 600 ppm であった (Carney et al. 2006)。
- ・Long Evans hooded ラット (1 群雌 30 匹) に 0、1,800 ppm のトリクロロエチレンを交配前 2 週間及び妊娠期間中、交配前 2 週間のみ、又は妊娠期間中のみ期間吸入曝露した試験で、母動物に毒性は認められなかった。また同腹児数、着床後胚損失、胎児体重、出生後の運動量などに投与の影響は認められなかった (Dorfmueller et al. 1979)。
- ・0、500 ppm のトリクロロエチレンを 7 時間/日で、SD ラット (1 群雌 20~28 匹) に妊娠 0~18 日、6~18 日、又は妊娠期間中に加えて交配前 3 週間の間吸入曝露した試験、及び New Zealand White ウサギ (1 群雌 24~28 匹) に妊娠 0~21 日、7~21 日、又は妊娠期間中に加えて交配前 3 週間の間吸入曝露した試験において、いずれの試験においても母動物及び胎児に毒性は認められなかった (NIOSH 1980)
- ・Wistar ラット (対照群雌 31 匹、曝露群雌 32 匹) に 0、100 ppm のトリクロロエチレンを 4 時間/日で妊娠 8~21 日の間吸入曝露し、妊娠 21 日で胎児を観察した試験で、母動物の毒性の有無は報告されていない。100 ppm 群で同腹児が全死亡した動物が増加した (対照群 : 2/31、100 ppm 群 : 7/32)。また、同群で児体重が低下し、骨化中心の欠損又は分割などの骨格変異の発生率の増加が認められた (Healy et al. 1982)。

- ・SD ラット (1 群雌 20~35 匹) 及び Swiss webster マウス (1 群雌 30~40 匹) に 0、300 ppm のトリクロロエチレンを 7 時間/日で妊娠 6~15 日の期間吸入曝露した結果、母動物に 4~5%の体重低下が認められた以外、着床前及び着床後胚損失、同腹児数、胎児体重、頭殿長に影響はなく、外部異常、内部異常、骨格異常も見られなかった (Schwetz et al. 1975)。
- ・SD ラット (1 群雌匹) 及び New Zealand White ウサギ (1 群雌匹) に 0、500 ppm のトリクロロエチレンを 6~7 時間/日で妊娠 1~19 日 (ラット)、1~24 日 (ウサギ) の期間吸入曝露し、妊娠 21 日 (ラット)、30 日 (ウサギ) に帝王切開した発生毒性試験で、母動物に毒性は認められず、いずれの種においても奇形は認められなかったが、500 ppm 群の 2 匹の母ウサギの 2 匹の胎児で水頭症が認められた (Hardin et al. 1981)。
- ・NMRI マウスの雌雄に 0、150 ppm のトリクロロエチレンを 24 時間/日で交配前 30 日、交配期間中 7 日間、及び雌には出産までの妊娠期間中に吸入曝露し、出生後 30 日までの出生児 (1 群 6~12 匹) の脳比重を調べた結果、150 ppm 群の児の皮質の比重が出生後 1 及び 10 日で、後頭葉皮質及び小脳の比重が出生後 20~22 日で低下した (Westergren et al. 1984)。

## (2) 経皮曝露

- ・調査した範囲内で情報はなかった。

## (3) 経口投与/その他の経路等

- ・F344 ラット (1 群雌雄対照群 40 匹、投与群各 20 匹) に餌中 0、0.15、0.3、0.6% (0、75、150、300 mg/kg 体重/日) のトリクロロエチレンを交配前 1 週間及び交配期間 17 週間、混餌投与した Continuous Breeding 法による生殖発生毒性試験の結果、F0 世代の全投与群の雌雄で軽度の体重増加抑制が認められ、F1 世代でも同様に体重増加抑制が認められた。0.6%群で出産回数が低下し (0%群 : 3.49±0.15、0.6%群 : 2.90±0.22)、同腹児数は 0.3%以上の群で低下した (0%群 : 10.36±0.36、0.3%群 : 9.39±0.35、0.6%群 : 8.66±0.64)。F0 世代の交叉交配の結果、受胎能及び児の数に影響はなく、F1 親世代の繁殖能に影響はなかった。0.6%群の F0 世代の雌雄で肝臓、雄で左精巣/精巣上体、雌で腎臓/副腎の相対重量が増加したが、精液の質に影響はなかった。F1 世代では全投与群の雄、及び 0.3%以上の投与群の雌で肝臓の相対重量が増加した (NTP 1986)。
- ・Long-Evans hooded ラット (1 群雌 23 匹) に 0、10、100、1,000 mg/kg 体重/日のトリクロロエチレンを交配前 2 週間及び交配期間中には 5 日間/週で、妊娠期間中には 7 日間/週で強制経口投与した結果、1000 mg/kg 群で交配前及び交配期間中に母動物の体重増加抑制がみられた。母動物の受胎能、性周期、同腹児数、児の体重増加量に影響

響は認められなかったが、1,000 mg/kg 群で児の離乳までの生存率が低下した (0 mg/kg 群 : 92%、1,000 mg/kg 群 : 83%) (Manson et al. 1984)。

- Long-Evans ラット (1 群雄 10 匹) に 0、10、100、1,000 mg/kg 体重/日のトリクロロエチレンを 5 日間/週で 6 週間強制経口投与後 4 週間観察し、1、5、10 週時に無処置の雌と交配させた結果、1,000 mg/kg 群で体重増加抑制及び肝臓重量の増加が認められた。同群においてトリクロロエチレンの麻酔作用に起因すると考えられる交尾行動への影響 (雌を無視する時間の増大、不完全な性器接触例の増加) が 1 週時に認められた。精子及び血漿テストステロン濃度に影響は認められなかった (Zenick et al. 1984)。1,000 mg/kg を経口投与した確認試験においても交尾行動への影響 (射精までの潜時の延長) が認められた (Nelson & Zenick 1986)。
- SD 又は Simonson albino ラット (1 群雄各 3 匹) に飲水中 0、0.2、0.4% (0、143、270 mg/kg 体重/日) のトリクロロエチレンを 14 日間飲水投与した結果、in vitro において、無処置ラットの卵母細胞への精子受精能が用量依存的に低下した (DuTeaux et al. 2004)。
- SD 由来の Simonson ラット (1 群雌 5~6 匹) に飲水中 0、0.45% のトリクロロエチレンを 2 週間飲水投与した試験で、摘出した卵母細胞の透明帯を除去し、in vitro において無処置の雄から得た精子と受精させた結果、投与群の卵母細胞の受精能が低下した (0%群 : 56%、0.45%群 : 46%) (Berger & Horner 2003)。
- Simonson ラット (匹数不明) に飲水中 0、0.45% (0、0.66 g/kg 体重/日) のトリクロロエチレンを排卵前 2 週間の期間中 1~5、6~10、11~14、又は 1~14 日の間飲水投与した試験で、摘出した卵母細胞を in vitro において無処置の雄から得た精子と受精させた結果、いずれの投与期間でも受精能 (脱凝縮した精子頭部の存在で評価) が有意に低下し、6~10、11~14、1~14 日投与群の動物から得た卵母細胞の精子への結合能が低下した (Wu & Berger 2007)。
- CD-1 マウス (1 群雌雄対照群 40 匹、投与群各 20 匹) に餌中 0、0.15、0.3、0.6% (0、187、350、750 mg/kg 体重/日) のトリクロロエチレンを交配前 1 週間及び交配期間 17 週間、混餌投与した Continuous Breeding 法による生殖毒性試験の結果、F0 世代の症状、体重増加、受胎能に影響はなく、出産回数及び同腹児数に差はなかった。しかしながら 0.6%群の F1 世代の児動物の出生時及び最終の哺育期間中の体重が軽度低値であった。また最終同腹児の哺育期間中の死亡が増加した (0%群 : 28%、0.6%群 : 61%)。F1 親動物の受胎能には影響がなかった。0.6%群の F0 世代の肝臓相対重量が 30~40%増加し、運動精子割合が減少した (0%群 : 78%、0.6%群 : 43%)。同群では小葉中心性肝細胞肥大、腎尿管の変性、尿管細胞の巨大核が認められ、同様の変化が F1 親動物の同用量群でも認められた (NTP 1986)。
- 雌の Dutch-belted ウサギに飲水中 0、9.5、28.5 ppm のトリクロロエチレンを妊娠 20 日から哺育期間中、離乳した児 (7~9 匹/群) には出生後 15 週まで飲水投与した後、

61 週時まで観察した結果、両投与群で交尾行動の低下、精子の先体の形成不全及び核の形成異常、血清 LH の低下、hCG (ヒト絨毛性ゴナドトロピン) 刺激に対するテストステロン分泌量の低下が認められた (Veeramachaneni et al. 2001)。

- F344 ラット (1 群雌 16~21 匹) に 0、1,125、1,500 mg/kg 体重/日のトリクロロエチレンを妊娠 6~19 日の期間強制経口投与し、妊娠 1、3、6 日に胎児を観察した発生毒性スクリーニング試験で、両投与群で母動物の体重増加抑制、運動失調などが認められ、全胚吸収の増加、同腹児数の減少、児の出生時体重の低下、眼の異常 (小眼球、無眼球) の発生率の増加が認められた (Narotsky & Kavlock 1995)。
- F344 ラット (1 群雌 8~12 匹) に 0、475、633、844、1,125 mg/kg 体重/日のトリクロロエチレンを妊娠 6~15 日の期間強制経口投与した用量設定試験、及び 0、10.1、32、101、320 mg/kg 体重/日のトリクロロエチレンを妊娠 6~15 日の期間強制経口投与した 5×5×5 試験で、母動物では 1,125 mg/kg 群で死亡が見られ、全投与群で用量依存的な体重増加抑制が見られた。475 mg/kg 以上の投与群で分娩の遅延、633 mg/kg 以上の投与群で運動失調が認められた。475 (評価書上は 425) mg/kg 以上の投与群で全胚吸収及び出生後の児の死亡率が増加し、児の体重が出生後 1 及び 6 日で低下した。101 mg/kg 以上の投与群で用量依存的に眼の異常が確認された (Narotsky et al. 1995)。
- SD ラット (雌 116 匹/11 群) に飲水中 0、1.5、1,100 ppm のトリクロロエチレンを、妊娠前約 2 ヶ月間及び妊娠期間中、妊娠期間中のみ、又は妊娠前約 3 ヶ月間の期間、飲水投与し、心臓における奇形を検討した試験で、生存児数、着床数、吸収数に影響は認められなかった。用量相関は認められないものの、投与群で大血管転換、大動脈、中隔、及び弁の異常などの心臓の異常が多発性に増加した (0 ppm 群 : 3%、投与群 : 8.2~13.0%) (Dawson et al. 1993)。
- トリクロロエチレンの心臓への影響の閾値を求めるため、1989 年~1995 年に実施された 5 試験のデータが再解析された。それら試験では SD ラット (対照群雌 55 匹、投与群雌 9~13 匹) に飲水中 0、0.0025、0.25、1.5、1,100 ppm のトリクロロエチレンが妊娠期間中に飲水投与された。その結果、0.25 ppm 以上の投与群で心臓の異常の発生頻度及び心臓の異常を持つ同腹児の割合が用量依存的に増加した (Johnson et al. 2005、2003)。
- B6D2F1 マウス (1 群雌 28~62 匹) に 0、24.02、240.2 mg/kg 体重/日のトリクロロエチレンを妊娠 1~5、6~10、11~15 日に強制経口投与し、出生児を離乳又は 6 週齢まで観察した結果、出生児数、性比、体重、頭殿長、6 週時の生殖腺重量等に投与の影響はなかった (Cosby & Dukelow 1992)。

### 3.2.3.6 遺伝毒性

- 多くの試験が実施されているが、一部の試験においては安定化剤として既知の変異原

性物質であるエポキシ化合物（エピクロロヒドリン及び/又は1,2-エポキシブタン）を含む被験物質が使われている。そのようなエポキシ化合物を含まない被験物質を用いて実施された試験のみを下表に示した（IARC 2014）。

*In vitro* 試験（IARC 2014、EPA 2011）

試験方法	使用細胞種/動物種/濃度	結果 <sup>1)</sup>		出典
		-S9	+S9	
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100、TA1535 1~2.5% (蒸気) <sup>2)</sup>	-	+ (TA100)	Simmon et al. 1977
	ネズミチフス菌 TA100 TA1535 1~3% (蒸気) <sup>2)</sup>	-	+ -/(+)	Baden et al. 1979
	ネズミチフス菌 TA100 5~20% (v/v) 蒸気	-	-	Bartsch et al. 1979
	ネズミチフス菌 TA100 0.33~1.33% (蒸気)	-	+	Crebelli et al. 1982
	ネズミチフス菌 TA100、TA1535 1~5% (蒸気) <sup>3)</sup>	(+) (TA1535)	-	Shimada et al. 1985
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537 10~1,000 µL/plate <sup>2)</sup>	-	-	Mortelmans et al. 1986
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535 ≤10,000 µg/plate (蒸気)	NT	-	MacGregor et al. 1989
	ネズミチフス菌 TA1535 <sup>2)</sup>	(+)	NT	Kringstad et al. 1981
	酵母 D7	-	+	Bronzetti et al. 1978
	前進突然変異試験	分裂酵母 P1（静止期、増殖期） 0.2~200 mM	-	-
遺伝子変換試験	酵母 D7	-	+	Bronzetti et al. 1978
不定期DNA合成試験	ヒトリンパ球 2.5、5、10µL/mL	-/(+)	(+)	Perocco & Prodi 1981
	ラット肝細胞 <sup>3)</sup>	-	NT	Shimada et al. 1985

試験方法	使用細胞種/動物種/濃度	結果 <sup>1)</sup>		出典
		-S9	+S9	
哺乳動物培養細胞 遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫L5178Y細胞 <sup>2)</sup>	-	+	Caspary et al. 1988
	ヒトリンパ芽球様細胞 TK6	-	-	Caspary et al. 1988
染色体異常試験	CHO細胞 -S9、745~14,900 µg/mL <sup>2)</sup> +S9、499~14,900 µg/mL <sup>2)</sup>	-	-	Galloway et al. 1987
	ヒトhepatoma Hep G2細胞 0.5~4mM	+	NT	Hu et al. 2008
小核試験	ヒト、ラット腎臓初代培養細胞 1.0、2.0、4.0 mM	+	NT	Robbiano et al. 2004
	CHO細胞 K1 0.8~1.4 ppm	+	NT	Wang et al. 2001
姉妹染色分体交換試験	CHO細胞 -S9、17.9~700 µg/mL +S9、49.7~14,900 µg/mL	(+)/+	(+)/+	Galloway et al. 1987
	CD-1マウス 400 mg/kg体重、 単回経口投与 <sup>4)</sup> (肝、肺、腎)、 酵母D4、遺伝子変換	+	NT	Bronzetti et al. 1978
宿主經由試験	CD-1マウス 400 mg/kg体重、 単回経口投与 <sup>4)</sup> (肝、腎)、 酵母D7、遺伝子変換	+	NT	Bronzetti et al. 1978
	CD-1マウス 400 mg/kg体重、 単回経口投与 <sup>4)</sup> (肺)、酵母D7、 遺伝子変換	-	NT	Bronzetti et al. 1978
	CD-1マウス 400 mg/kg体重、 単回経口投与 <sup>4)</sup> (肝、肺、腎)、 酵母D7、復帰突然変異	+	NT	Bronzetti et al. 1978
	CD-1×C57B1マウス、2,000 mg/kg 体重、単回静脈内又は腹腔内投与 <sup>4)</sup> 分裂酵母P1、前進突然変異	-	NT	Rossi et al. 1983

- 1) - : 陰性、+ : 陽性、(+): 弱い陽性、NT : 実施せず  
-/(+), (+)/+ : 機関によって評価結果が異なることを示す  
2) 純度 : >99%



3) 低濃度 (0.001%) の安定化剤添加

4) 陰性を示した最高用量、又は陽性を示した最低用量

*In vivo* 試験 (IARC 2014、EPA 2011)

試験方法	動物種/用量	結果 <sup>1)</sup>	出典
不定期 DNA合成試験	CD-1マウス、1,000 mg/kg体重、単回経口投与 <sup>3)</sup> 、肝細胞	—	Doolittle et al. 1987
小核試験	マウス、750 mg/kg体重、2回経口投与 <sup>3)</sup> 、骨髓細胞	+	Duprat & Gradiski 1980
	B6C3F <sub>1</sub> マウス、2,500 mg/kg体重、3回腹腔内投与 <sup>3)</sup> 、骨髓細胞 <sup>2)</sup>	—	Shelby et al. 1993
	マウス、565 µg/mL、6時間/日、5日間吸入曝露 <sup>3)</sup> 、精母細胞	—	Allen et al. 1994
	C57BL/6Jマウス、5、50、500、5,000 ppm、6時間吸入曝露、脾臓細胞	—	Kligerman et al. 1994
	SDラット、5、50、500、5,000 ppm、6時間単回、4回吸入曝露、末梢血リンパ球	-/+	Kligerman et al. 1994
	SDラット、3,591 mg/kg体重、経口投与、腎臓細胞	+	Robbiano et al. 2004
姉妹染色体分体交換試験	C57BL/6Jマウス、5、50、500、5,000 ppm、6時間吸入曝露、脾臓細胞	—	Kligerman et al. 1994
	SDラット、5、50、500、5,000 ppm、6時間単回、4回吸入曝露、末梢血リンパ球	—	Kligerman et al. 1994
染色体異常試験	C57BL/6Jマウス、5、50、500、5,000 ppm、6時間吸入曝露、脾臓細胞	—	Kligerman et al. 1994
	SDラット、5、50、500、5,000 ppm、6時間単回、4回吸入曝露、末梢血リンパ球	—	Kligerman et al. 1994
優性致死試験	雄NMRI-Han/BGAマウス、3400 µg/mL、24時間吸入曝露 <sup>2,3)</sup>	—	Slacik-Erben et al. 1980

1) — : 陰性、+ : 陽性、-/+ : 機関によって評価結果が異なることを示す

2) 純度 : >99%

3) 陰性を示した最高用量、又は陽性を示した最低用量

・トリクロロエチレンの代謝物であるトリクロロエタノール、DCVG (S-(1,2-ジクロロビニル)グルタチオン)、DCVC (S-(1,2-ジクロロビニル)-L-システイン)、Na<sub>2</sub>DCVC (N-アセチル DCVC) は変異原性陽性を示す。また、DCVG、DCVC、Na<sub>2</sub>DCVC については腎臓のミトコンドリア、細胞質、ミクロゾーム存在下で作用が増強され、AOAA (アミノオキシ酢酸、ピリドキサルリン酸依存性β-リアーゼ阻害剤) 添加により作用は減弱した。肝細胞の成分分画添加で変異原性は増強しなかった (IARC 2014)。

3.2.3.7 発がん性

(1) 吸入曝露

・SDラット (1群雌雄各130~145匹) に気中濃度0、100、300、600 ppmのトリクロロエチレン (純度99.9%、エポキシ安定化剤を含まない) を7時間/日、5日間/週で104週間吸入曝露し、その後死亡するまで観察した結果、全ての投与群の雄で精巣間細胞腫が増加した。雌の100 ppm群で免疫芽細胞リンパ肉腫の発生率が増加した。発生率が非常に低い腎臓がん (背景データでは、雄で0.32%、雌で0.11%) が雌雄の600 ppm群で発生した (Maltoni et al. 1986、1988、IARC 2014)。

曝露濃度 (ppm)	0	100	300	600	傾向検定
雄 動物数	135	130	130	130	↑
精巣間細胞腫	6	16*	30**	31**	
総腎臓がん	0	0	0	4	
総腎臓がん (補正) <sup>1)</sup>	(0/122)	(0/121)	(0/116)	(4/124)	
雌 動物数	145	130	130	130	
免疫芽細胞リンパ肉腫	0	4*	1	1	
総腎臓がん	0	0	0	1	
総腎臓がん (補正) <sup>1)</sup>	(0/141)	(0/128)	(0/127)	(1/127)	

\* : P<0.05      \*\* : P<0.01 (Fisher exact test)

↑ : P<0.001 (Cochran-Mantel-Haenszel test)

1) 最初に腎尿管で巨核細胞化が見られた時期 (47週) に生存していた動物数で補正

・B6C3F<sub>1</sub>マウス (1群雌雄各90匹) に0、100、300、600 ppmのトリクロロエチレン (純度99.9%、エポキシ安定化剤を含まない) を7時間/日、5日間/週で78週間吸入曝露し、その後死亡するまで観察した結果、雌雄で悪性肝細胞腫が、雌で肺腫瘍 (過形成、腺腫、腺がん) が用量依存的に増加した。雌の600 ppm群の肺腫瘍の有意な増加は主として後期腺腫によるとされている (Maltoni et al. 1986、1988、IARC 2014)。

曝露濃度 (ppm)	0	100	300	600	傾向検定
雄 動物数	90	90	90	90	
肝細胞腫瘍 (悪性)	17	20	27	21	
雌 動物数	90	90	90	90	
肝細胞腫瘍 (悪性)	3	4	4	9	
肺腫瘍 (過形成、腺腫、腺がん)	4	6	7	15*	↑

\* : P<0.05 (Fisher exact test)

↑ : Cochran-Armitage linear trend test で有意

- Swiss マウス (1 群雌雄各 90 匹) に 0、100、300、600 ppm のトリクロロエチレン (純度 99.9%、エポキシ安定化剤を含まない) を 7 時間/日、5 日間/週で 78 週間吸入曝露し、その後死亡するまで観察した結果、雄で用量依存的に悪性肝細胞腫瘍及び肺腫瘍の増加が認められた (Maltoni et al. 1986、1988、IARC 2014)。

曝露濃度 (ppm)	0	100	300	600	傾向検定
雄 動物数	90	90	90	90	
肝細胞腫瘍 (悪性)	4	2	8	13*	↑
肺腫瘍 (過形成、腺腫、腺がん)	10	11	23*	27**	↑

\* : P<0.05、\*\* : P<0.01 (Fisher exact test)

↑ : Cochran-Armitage linear trend test で有意

- Han:NMRI Swiss マウスに 0、100、600 ppm のトリクロロエチレン (純度 99.9%、エポキシ安定化剤を含まない) (匹数は各群雌雄 100、60、72 匹) を 7 時間/日、5 日間/週で 8 週間吸入曝露した結果、統計学的に有意ではなかったが、雄で肝細胞腫瘍が増加した。発生率は各群で 1/100、3/60、4/72 であった (Maltoni et al. 1986、1988)。

- Crj:CD-1 (ICR) マウス (1 群雌 50 匹) に 0、50、150、450 ppm のトリクロロエチレン (0.02%のエピクロロヒドリンを含む) を 7 時間/日、5 日間/週で 107 週間吸入曝露した結果、肺の腺がんが増加した (Fukuda et al. 1983、IARC 2014)。

曝露濃度 (ppm)	0	50	150	450	傾向検定
雌 動物数	49	50	50	46	
肺腺がん	1	3	8*	7*	↑**

\* : P<0.05 (Fisher exact test)

\*\* : P=0.034 (Cochran-Mantel-Haenszel test)

## (2) 経皮曝露

- 調査した範囲内で情報はなかった。

## (3) 経口投与/その他の経路等

- F344/N ラット (1 群雌雄 50 匹) に 0、500、1,000 mg/kg 体重/日のトリクロロエチレン (純度 99.9%、エピクロロヒドリンを含まない) を 5 日間/週で 103 週間強制経口投与した結果、投与ミスとトリクロロエチレンによる腎症に起因して投与群で生存率が低下したが、雄で用量に依存した腎臓の腺腫及びがん、ならびに 500 mg/kg 群で腹膜の中皮腫が増加した (NTP 1990)。

投与量 (mg/kg 体重/日)	0	500	1,000	傾向検定
雄				
腎臓 がん	0/48	0/49	3 <sup>a</sup> /49	↑ <sup>c</sup>
腺腫/がん (combined)	0/48	2/49	3 <sup>a</sup> /49	↑ <sup>d</sup>
腹膜 悪性中皮腫	1/50	5/50 <sup>b</sup>	0/49	
全中皮腫	1/50	5/50 <sup>b</sup>	1/49	

a : P=0.028 (life table)、P=0.028 (incidental tumor test)、

b : P=0.042 (life table)、

c : P=0.009 (life table 及び incidental tumor test)、P=0.038 (Cochran-Armitage trend test)、

d : P=0.019 (life table)、P=0.030 (incidental tumor test)

- Osborne-Mendel ラット (1 群雌雄各 50 匹) に 0、500、1,000 mg/kg 体重/日のトリクロロエチレン (純度 99.9%) を 5 日間/週で 103 週間強制経口投与した結果、雄で腎臓の腫瘍が、雌で副腎の皮質腺腫が増加した (NTP 1988)。

投与量 (mg/kg 体重/日)	0	500	1,000	傾向検定
雄 動物数	50	50	50	
腎臓 腺腫	0	6 <sup>a</sup>	1	
がん	0	0	1	
腺腫/がん (combined)	0	6 <sup>a</sup>	2	
雌 動物数	50	50	49	
副腎 皮質腺腫	16	13	19 <sup>b</sup>	↑ <sup>c</sup>

a : P=0.007 (life table)、P=0.007 (incidental tumor test)、P=0.013 (Fisher exact test)、 b : P=0.011 (life table)、

c : P=0.008 (life table)

・ACI ラット (1 群雌雄各 50 匹) に 0、500、1,000 mg/kg 体重/日のトリクロロエチレン (純度 99.9%) を 5 日間/週で 2 年間強制経口投与した結果、雄で精巣の間細胞腫が用量依存的に増加し、雌では腎尿管腫瘍が増加した (NTP 1988)。

投与量 (mg/kg 体重/日)	0	500	1,000	傾向検定
雄 動物数	49	49	49	
精巣 良性間細胞腫	36	23 <sup>a</sup>	17 <sup>b</sup>	↑ <sup>d</sup>
雌 動物数	48	47	43	
腎臓 腺腫	0	2	0	
尿管細胞腺がん (腎がん)/腺がん NOS	0	1	1	
尿管細胞腺がん (腎がん)/腺がん NOS/腺腫	0	3 <sup>c</sup>	1	

NOS : Not otherwise specified

a : P=0.024 (life table)、b : P<0.001 (life table)、c : P=0.044 (life table)、  
d : P<0.001 (life table)、P=0.019 (incidental tumor test)

・August ラット (1 群雌雄各 50 匹) に 0、500、1,000 mg/kg 体重/日のトリクロロエチレン (純度 99.9%) を 5 日間/週で 2 年間強制経口投与した結果、雌雄の少数例で腎臓の腫瘍が認められた。雄では皮下組織の肉腫が、雌では白血病が、用量依存的に増加した (NTP 1988)。

投与量 (mg/kg 体重/日)	0	500	1,000	傾向検定
雄 動物数	50	50	49	
腎臓 腺腫	0	1	1	
がん	0	1	0	
皮下組織 肉腫	0	1	3 <sup>b</sup>	↑ <sup>c</sup>
精巣 良性間細胞腫	34	30 <sup>a</sup>	26	
雌				
腎臓 腺腫	1/49	2/48	0/50	
がん	0/49	2/48	0/50	
腺腫/がん (combined)	1/49	4/48	0/50	
白血病 (単球形/NOS)	1/50	0/50	5/50	↑ <sup>d</sup>
甲状腺 C 細胞腺腫/がん	0/49	4/49	1/50	

NOS : Not otherwise specified

a : P=0.049 (life table)、b : P=0.050 (incident tumour test)、  
c : P=0.033 (life table)、P=0.032 (incidental tumor test)、  
d : P=0.027 (life table)、P=0.020 (incidental tumor test)、P=0.037 (Cochran-Armitage trend test)

・Marshall ラット (1 群雌雄各 50 匹) に 0、500、1,000 mg/kg 体重/日のトリクロロエチレン (純度 99.9%) を 5 日間/週で 2 年間強制経口投与した結果、雄で精巣の間細胞腫が増加し、中皮腫も認められた。雌では腎臓の腫瘍が認められた (NTP 1988)。

投与量 (mg/kg 体重/日)	0	500	1,000	傾向検定
雄				
腎臓 腺腫	0/49	1/50	0/47	
がん	0/49	0/50	1/47	
精巣 良性/悪性間細胞腫	17/46	21/48 <sup>a</sup>	32/48 <sup>a,b</sup>	↑ <sup>c</sup>
中皮腫	2/50	2/50	3/50	
雌 動物数	50	48	44	
腎臓 腺腫	1	1	0	
がん	0	1	1	
腺腫/がん (combined)	1	2	1	

a : P<0.001 (life table)、P<0.001 (incidental tumour test)、

b : P=0.094 (Fisher exact test)、

c : P<0.001 (life table 及び incidental tumour test)、P=0.003 (Cochran-Armitage trend test)

・SD ラット (1 群雌雄 30 匹) に 0、50、250 mg/kg 体重/日のトリクロロエチレン (純度 99.9%) を 4 又は 5 日間/週で 52 週間強制経口投与した結果、雄で白血病 (血液リンパ細網系の悪性腫瘍) がわずかに増加した。発生率は各群で 0/30、2/30、3/30 であった (Maltoni et al. 1986)。

・B6C3F<sub>1</sub> マウス (1 群雌雄各 50 匹) に 0、1,000 mg/kg のトリクロロエチレン (純度 99.9%) を 5 日間/週で 103 週間強制経口投与した結果、雌雄で肝細胞腫瘍、雄でハーダー腺腺腫、雌でリンパ腫又は白血病、細気管支肺腺腫が増加した (NTP 1990)。

投与量 (mg/kg 体重/日)	0	1,000	統計処理結果
雄			
肝臓 肝細胞腺腫	7/48	14/50 <sup>a,b</sup>	P=0.02 <sup>a</sup> 、P=0.048 <sup>b</sup>

投与量 (mg/kg 体重/日)	0	1,000	統計処理結果
肝細胞がん	8/48	31/50 <sup>a,b,c</sup>	P<0.001 <sup>a,b,c</sup>
肝細胞腺腫/がん(combined)	14/48	39/50 <sup>a,b,c</sup>	P<0.001 <sup>a,b,c</sup>
ハーダー腺 腺腫	0/48	4/48 <sup>a</sup>	P=0.044 <sup>a</sup>
雌			
肝臓 肝細胞腺腫	4/48	16/49 <sup>a,b,c</sup>	P<0.001 <sup>a,b</sup> , P<0.003 <sup>c</sup>
肝細胞がん	2/48	13/49 <sup>a,b,c</sup>	P<0.001 <sup>a</sup> , P<0.002 <sup>b,c</sup>
肝細胞腺腫/がん (combined)	6/48	22/49 <sup>a,b,c</sup>	P<0.001 <sup>a,b,c</sup>
悪性リンパ腫	7/48	13/49 <sup>a</sup>	P=0.047 <sup>a</sup>
リンパ腫/白血病 (combined)	7/48	14/49 <sup>a</sup>	P=0.032 <sup>a</sup>
細気管支肺腺腫	0/48	4/48 <sup>a</sup>	P=0.040 <sup>a</sup>

a : life table、b : incidental tumour test、c : Fisher exact test

- B6C3F<sub>1</sub> マウス (1 群雌雄対照群各 20 匹、投与群各 50 匹) に雄には 0、1,169、2,339 mg/kg 体重/日、雌には 0、869、1,739 mg/kg 体重/日のトリクロロエチレン (純度 >99%、0.09%のエピクロロヒドリン及び 0.19%の 1,2-エポキシブタンを含む) を 5 日間/週で 78 週間強制経口投与し、90 週まで観察した結果、雌雄で肝細胞がんが増加した (NCI 1976)。

投与量 (mg/kg 体重/日)	0	雄 1,169/ 雌 869	雄 2,339/ 雌 1,739	傾向検定
雄 動物数	20	50	47	
肝臓 肝細胞がん	1	26 <sup>a</sup>	31 <sup>b</sup>	↑ <sup>d</sup>
雌 動物数	20	50	47	
肝臓 肝細胞がん	0	4	11 <sup>c</sup>	↑ <sup>e</sup>

a : P=0.04 (modifications of Cox and Tarone tests)、  
b : P=0.001 (modifications of Cox and Tarone tests)、  
c : P=0.008 (modifications of Cox and Tarone tests)、  
d : P<0.001 (年齢調整テスト (Tarone))、  
e : P=0.002 (年齢調整テスト (Tarone))

- B6C3F<sub>1</sub> マウス (雄、対照群 10 匹、投与群 75 匹) に 0、800 mg/kg 体重/日のトリクロロエチレンを 5 日間/週で 76 週間強制経口投与して肝臓の病理組織学的検査のみを実施した試験で、肝細胞腺腫及び肝細胞がんが増加した (Anna et al. 1994)。

投与量 (mg/kg 体重/日)	0	800
雄 動物数	10	75
肝臓 肝細胞腺腫	2	50*
肝細胞がん	0	30*

\* : P<0.05

- B6C3F<sub>1</sub> マウス (雄、対照群 15 匹、投与群 40 匹) に 0、1,000 mg/kg 体重/日のトリクロロエチレンを 79 週間強制経口投与し、肝臓の病理組織学的検査のみ実施した試験で、肝臓の「腫瘍」と識別された肉眼病変が投与群で有意に増加した (Fisher exact test)。0 及び 1,000 mg/kg 群での肝細胞腺腫の発生率は 2/15、23/36、肝細胞がんの発生率は 1/15、7/36 であった (統計学的有意差なし) (Bull et al. 2002)。
- Swiss (ICR/HA) マウス (1 群雌雄各 30 匹) に 0、0.5 mg/匹のトリクロロエチレンを 1 回/週で 89 週間強制経口投与し、肺、肝臓、胃のみを病理組織学的に検査した試験で、腫瘍発生の増加は認められなかった (Van Duuren et al. 1979)。

### 3.2.3.8 神経毒性

#### (1) 吸入曝露

- トリクロロエチレンのげっ歯類における急性吸入による行動への影響について 1960～1970 年代に多くの試験が実施された。曝露濃度は 120～1,600 ppm、曝露時間は 1～8 時間である。800 ppm のトリクロロエチレンを 6 時間吸入曝露したラットで、水泳時間及び自発的なよじ登り行動を指標とする疲労の増加が認められ、自発運動及び T 迷路における自発的交替行動が低下した。マウスでは 2,000 ppm のトリクロロエチレンの 2 時間曝露で自発運動が 50%低下した。これらの試験における NOEL はトリクロロエチレンを 6 時間曝露した場合に 400 ppm である (EU 2004)。
- Wistar ラット (1 群雄 8 匹) に 0、250、500、1,000、2,000、4,000 ppm のトリクロロエチレンを濃度の低い順に 10～20 日の間隔を空けて 4 時間曝露した結果、刺激回避成績が用量依存的に低下した。250 ppm 群では曝露開始後 140 分以内に成績に影響が見られ、500 ppm 群では 80 分以内に、1,000 及び 2,000 ppm 群では 20 分以内に影響が認められた。4,000 ppm では影響は顕著で、麻酔作用も認められた。刺激回避成績への影響は曝露終了後 140 分でも認められた。250 及び 500 ppm 群の 4 時間曝露終了時の血中濃度 10～40 µg/mL で刺激回避成績の軽度低下及び中枢神経抑制が生じ、2,000 及び 4,000 ppm 群の 4 時間曝露終了時にはより高い血中濃度 (100 µg/mL 以上) に達し、中枢神経抑制及び麻酔作用が認められた (Kishi et al. 1993)。
- F344 ラット (1 群雌雄 12 匹) に 0、250、800、2,500 ppm のトリクロロエチレン (99.22%) を 7 時間/日、5 日間/週で 13 週間吸入曝露した神経毒性試験 (GLP 準拠) において、2,500 ppm 群の多くの雌、800 ppm 群の雌で時々、また 2,500 ppm の少数

例の雄で、流涙が認められた。800 ppm 以上の曝露群の雌雄で中程度の刺激による視覚野からの誘導電位において中間潜時反応の振幅が用量依存的に増加した。聴覚系では 2,500 ppm 群の雌雄でクリック音及びトーンピップ音刺激に対する聴性脳幹反応の低下が認められた。聴覚系の病理組織学的変化としては 2,500 ppm 群の蝸牛の基底回転上方の有毛細胞の限局性消失のみが認められた。以上のことから本試験における NOAEL は 250 ppm であった (The Dow Chemical Company 1993)。

- ・ラットにトリクロロエチレンの 0、300、1,000、3,000 ppm を 8 時間/日で、又は 6,000 ppm を 4 時間/日でそれぞれ 3 日間吸入曝露した試験、及び 0、50、100、300 ppm を 8 時間/日で 6 週間曝露した試験が実施された。その結果、3,000 ppm 以上の曝露群で、脳波の異常に関連する、曝露期間中の姿勢維持能力の喪失及び散発的な後肢の痙攣が認められたが、これらの所見は曝露終了後 1 時間で消失した。全曝露群で、曝露期間中の覚醒状態の低下を伴う徐派睡眠の増加が認められたが、曝露終了後も継続したのは 100 ppm 以上の群の 6 週間曝露又は 3,000 ppm 群の 3 日間曝露においてのみであった。その他、心拍数のサーカディアンリズムの乱れが特に 6 週間曝露動物で認められた。3 日間曝露試験において、脳組織 1g 中のトリクロロエタノールの量が 40 µg で覚醒状態が低下し、160 µg で脳波の異常と姿勢維持への影響が認められた (Arito et al. 1993、1994)。
- ・Wistar ラット (1 群雄 10 匹) に 0、400 ppm のトリクロロエチレンを 8 時間/日、5 日間/週で 44 週間吸入曝露した結果、行動に異常はなく、曝露時間に応じた水泳速度の低下及び迷路での探索行動の増加が認められた。学習能力及び条件回避行動に影響はなかった (Battig & Grandjean 1963)。
- ・ラット (1 群 9 又は 10 匹) に 0、400 ppm のトリクロロエチレンを 8 時間/日、5 日間/週で 43 週間吸入曝露した結果、迷路において探索行動の増加が認められたが、これは大部分はオープンフィールド回避行動の喪失に関連していた。曝露終了 1 週間で行動は正常に戻った (Battig 1964)。

#### (1) 経皮曝露

- ・調査した範囲内で情報はなかった。

#### (2) 経口投与/その他の経路等

- ・雌の SD ラット (匹数不明) に飲水中 0、312、625、1,250 mg/L (母動物の摂取量 : 0、35、60、110 mg/kg 体重/日) のトリクロロエチレンを交配前 2 週間、交配期間中及び出生 21 日後の児の離乳までの哺育期間中に飲水投与し、雄の児について探索行動等を検討した試験で、母動物の毒性有無は不明であった。全投与群の 60 日齢の雄で探索行動の増加が見られたが、用量依存性は見られなかった。90 日齢の雄では 1,250

mg/L 群でのみ探索行動の増加が認められた。同用量では特に暗期の最初の 3 時間で自発運動の増加が認められた (Taylor et al. 1985)。

- ・SD ラット (1 群雌 6 匹) に 0、312、625 mg/L (母動物の摂取量 : 0、28、56 mg/kg 体重/日) のトリクロロエチレンをを交配前 2 週間、交配期間中及び出生 21 日後の児の離乳までの哺育期間中に飲水投与した結果、両投与群の児より出生後 21 日で摘出した海馬において、網状分子層の有髄線維が約 40%減少した (Isaacson & Taylor 1989)。
- ・SD ラット (21 日齢、1 群雄 6 匹) に、第 1 群には精製水を 8 週間、第 2 群にはトリクロロエチレンを 4 週間、次いで精製水を 4 週間、第 3 群はトリクロロエチレンを 4 週間、次いで精製水を 2 週間、さらにトリクロロエチレンを 2 週間、それぞれ飲水投与 (投与量は最初の 4 週間は 5.5 mg/日、最後の 2 週間で 8.5 mg/日) して実施したモリス水迷路試験で、対照群と第 2 群では最初の 5、6 日では迷走的であったが、後半には学習効果により一貫性が見られたのに対し、トリクロロエチレンを 2 度投与した第 3 群では 2 日以降安定し、他の群よりも成績が良かった。両トリクロロエチレン投与群で海馬の網状分子層で有髄神経線維の減少が認められた (Isaacson et al. 1989)。
- ・NMRI マウス (1 群雄 12 匹) に 0、50、290 mg/kg 体重/日のトリクロロエチレンを出生後 10~16 日の期間に強制経口投与した結果、出生後 17 日には自発運動に影響は認められなかったが、出生後 60 日には両投与群で立ち上がり行動の低下が認められた (Fredriksson et al. 1993)。
- ・MRL+/+マウスに飲水中 0、0.1 mg/mL (親動物 : 0、25.7 mg/kg 体重/日、出生後 24~42 日の児動物 : 0、31.0 mg/kg 体重/日) のトリクロロエチレンを妊娠 0 日~出生後 42 日まで飲水投与した結果、児 (3 匹/腹) の正向反射、握力試験、背地走性などの検査において、何ら影響は認められなかったが、出生後 35 日の児の巣作り行動が低下し、出生後 40 日の児の侵入者に対する行動がより攻撃的になった。脳の病理組織学的検査では神経損傷や炎症の所見は認められなかった (Blossom et al. 2008)。

#### 3.2.3.9 その他の試験

##### (1) 免疫毒性試験

- ・SD ラット (1 群雌 16 匹) に 0、100、300、1,000 ppm のトリクロロエチレンを 6 時間/日、5 日間/週で 4 週間吸入曝露した免疫毒性試験 (OPPTS 870.3800 準拠) で、投与開始後 2 週間まで一過性のごく軽度の体重と摂餌量への影響が曝露群で認められ、1,000 ppm 群で肝臓及び腎臓の相対重量が増加した。血液学的検査、白血球分類、病理組織学的検査 (脾臓、胸腺、肺関連リンパ節) に影響は認められなかった。1,000 ppm 群において、PFC (plaque-forming cell) アッセイの反応性が 64%低下した。気管支肺胞洗浄液中酵素や細胞数に影響はなく、気管支肺胞洗浄液中の細胞の食細胞活性に

も影響はなかった。本試験における NOAEL は 300 ppm とされた (Woolhiser et al. 2006)。

### 3.2.4 ヒトでの知見

#### 3.2.4.1 疫学調査及び事例

##### (1) 急性毒性

- ・トリクロロエチレンの急性吸入曝露によるヒトにおける主な毒性影響は中枢神経抑制である。高濃度 (数千 ppm) では麻酔作用が見られ、呼吸困難か重度の心臓への影響があれば致死的な場合もある。明らかな肝臓及び腎臓障害は稀であるが、高濃度曝露では肝臓障害を示す生化学的な変動が一過性に認められる。約 5,000~10,000 ppm で短時間の手術に麻酔として使用されることからわかるように、麻酔作用から回復する場合は完全に回復する。重篤な多源性心室頻拍を含む心調律への影響がトリクロロエチレンによる麻酔中に認められているが、心停止に至るケースは非常に稀である。高濃度曝露や、閉鎖回路麻酔システムにおいて二酸化炭素を吸収するために使用されるソーダ石灰によって毒性の高い分解産物が生じる場合には、脳神経障害が生じうる (EU 2004)。
- ・ボランティアに 1,000 ppm のトリクロロエチレンを 2 時間吸入曝露した結果、視覚運動テストの成績への顕著な影響が認められた。この試験又は他の試験において 300 ppm 以下での 2~8 時間曝露では明らかな影響は認められなかった (EU 2004)。
- ・事故、麻酔としての使用、又はボランティア試験におけるトリクロロエチレンの急性吸入曝露において、肺毒性は認められなかった (EU 2004)。
- ・450 mg/kg 体重以下のトリクロロエチレンの急性経口投与における主な毒性影響も中枢神経抑制であり、この用量では通常完全に回復する。1,100 mg/kg 体重以上では中枢神経抑制及び心臓への影響 (頻拍及び心室期外収縮) が認められた。約 1,100 mg/kg 体重の摂取で死に至る心室細動が報告されているが、それより 4 倍高用量において回復も報告されている (EU 2004)。

##### (2) 刺激性及び腐食性

- ・トリクロロエチレンは脱脂作用を持つため、反復皮膚接触により皮膚の粗面化、荒れ、紅斑を生じる。液体又は蒸気のトリクロロエチレンに曝露した作業場で、湿疹、剥脱性の皮膚炎が報告されている (Irish 1963, Schirren 1971, Bauer & Rabens 1974)。
- ・液体のトリクロロエチレンに手を浸漬した結果、30 分の浸漬時間の終了に向かうにつれて灼熱感及び明確な痛みが生じた。液体から手を引き上げた後、中等度の紅斑が手の甲に認められ、それは 1 時間以上残った (Sato & Nakajima 1978)。
- ・28 歳の男性が脱脂処理タンクに 15~20 分程度入り、トリクロロエチレン蒸気に曝露した後で皮膚病変を発症したことが報告されている。男性は意識不明で入院し、意識

を回復してからかすみ目と複視、皮膚の灼熱感を訴えた。結膜は右角膜剥離を伴う 1 度の化学熱傷と診断され、身体の大部分の皮膚は軽度紅斑を生じ、小水疱性発疹となるまで悪化し続けた。11 日以内に病変は治癒し、影響は残らなかった (Malloof 1949)。

- ・液体のトリクロロエチレンが直接眼に触れた場合、痛みや角膜上皮への障害が認められるが、通常数日以内に完全に回復する (Grant 1974)。

##### (3) 感作性

- ・トリクロロエチレン蒸気に曝露し、紅皮症や浮腫などの重篤な皮膚障害を発症した後、10 週で完全に回復した 21 歳の印刷作業員について、4 ヶ月後にパッチテストを実施した結果、10、25%のトリクロロエチレン及び 0.005、0.05、5%のトリクロロエタノールに対して陽性反応が認められた (Nakayama et al. 1988)。
- ・刃物類を扱う工場で 8 年間作業し、身体中の紅斑性病変が剥脱性に至った 25 歳の女性についてパッチテストを実施した結果、5%のトリクロロエチレンに対して赤色の鱗状の反応が認められた。症状がなくなってから数ヶ月後に 100 ppm に近い濃度のトリクロロエチレンに曝露した結果、4~5 時間後に顔面や手に病変が発現し、首の横から体幹にかけて水疱膿疱性病変が見られた。女性の血液及び尿中にトリクロロエチレンの代謝物は検出されなかった。症状が回復した後、右足のみをトリクロロエチレン飽和空気に曝露した結果、数時間後に紅斑が現れ、その後体幹及び屈曲部に数時間の間発疹が認められた (Conde-Salazar et al. 1983)。

##### (4) 反復投与毒性

- ・ボランティアにおける試験で、短期反復曝露では気中濃度 200 ppm、7.5 時間/日曝露までは毒性は認められなかった。労働環境でトリクロロエチレンに曝露した作業員の健康影響に関する多くの報告があるが、気中濃度情報の不足や他の物質への同時曝露などにより、本物質曝露と認められた健康影響との定性的定量的関連を評価するのは困難である。多くの試験で疲労、めまい、頭痛、記憶の喪失、集中力の低下など中枢神経系への影響が報告されており、原因や用量相関について確定的な判断はできないものの、ヒトにおける中枢神経系への影響が重要な毒性と考えられ、その NOAEL は 50 ppm と判断された。その他、皮膚及び眼刺激性について多くの報告がある (EU 2004)。

##### (5) 生殖発生毒性

- ・トリクロロエチレン曝露による女性の受胎能の低下、性周期への影響等が報告されているが、結論のできるだけの適切な情報は得られていない (EPA 2011)。
- ・男性への影響としては精子の形態、精子運動の亢進、内分泌系への影響、性欲及び性功能の減退、受胎能への影響が報告されている (EPA 2011)。

(6) 遺伝毒性

- トリクロロエチレン曝露と von Hippel-Lindau (VHL) がん抑制遺伝子の突然変異との関連を検討した多くの試験が実施されている。VHL 遺伝子の突然変異は腎臓がんの例で高率に報告されている。しかしながら、VHL 遺伝子の突然変異に関する疫学調査では結論に至っていない。ドイツで実施された 3 試験ではトリクロロエチレン曝露に関連した VHL 遺伝子の突然変異が報告されているが、最も影響を受けるエクソンが試験間で異なっている。また、これらの結果はフランスで実施された試験や欧州の腎臓がんについての大規模な試験において再現されていない (IARC 2014)。

(7) 発がん性

- 腎臓がん：米国の航空機及び航空宇宙産業に携わる作業員、ならびにデンマークにおけるトリクロロエチレンを使用する企業での作業員に関するコホート研究のいくつかにおいて、腎臓がん発生の相対危険度のわずかな増加が報告されている。北欧のコホート研究 3 試験においては腎臓がん発生の相対危険度の上昇は報告されていないが、これらの研究においては多様な業界の曝露量が広範囲にわたる作業員が対象となっており、また小規模である等により、わずかな危険度の上昇は検出できなかった可能性がある。フランスで実施された症例対照研究では、切削油に曝露せず、トリクロロエチレンのみに曝露した作業員では、曝露と腎臓がん発生とのオッズ比は 1.62 (95%信頼区間 (CI)、0.76~3.44) で統計的に有意ではなかったが、最も高いトリクロロエチレン曝露カテゴリーの作業員 (切削油にも曝露) ではオッズ比 2.70 (95%CI、1.02~7.17) であり、統計的に有意であった。東欧での症例対照研究はフランスで実施されたものより大規模であったが、トリクロロエチレンへの曝露がより低く、全曝露カテゴリーでオッズ比は 1.63 (95%CI、1.04~2.54)、最も高い曝露カテゴリーで 2.34 (95%CI、1.05~2.51) であった。最近相互に独立して実施された症例対照研究とコホート研究のメタ解析 2 試験において、腎臓がんトリクロロエチレン曝露との間に 1.3 及び 1.4 と、有意な相対危険度が報告されている。一方のメタ解析ではより高い曝露グループで高い相対危険度 1.6 (95%CI、1.3~2.0) が報告されている (IARC 2014)。
- 非ホジキンリンパ腫：米国の航空機及び航空宇宙産業に携わる作業員に関するコホート研究及び北欧でのコホート研究において、非ホジキンリンパ腫発生の相対危険度のわずかな上昇が報告されている。また、いくつかの症例対照研究においても、トリクロロエチレン曝露と非ホジキンリンパ腫の間に有意な関係が報告されているが、結果には一貫性が認められない。曝露量と発生率に相関は認められるが、概ね統計的に有意ではない。コホート試験と症例対照研究のメタ解析試験において、非ホジキンリンパ腫とトリクロロエチレン曝露の間の相対危険度 1.2 (95%CI、1.1~1.4) は有意であり、特に曝露量が多い場合は 1.4 (95%CI、1.1~1.8) であった。メタ解析における相

対危険度はコホート研究について 1.33 (95%CI、1.13~1.58)、症例対照研究について 1.11 (95%CI、0.89~1.38) であった (IARC 2014)。

- その他：肝臓がんトリクロロエチレン曝露との関連がいくつかのコホート研究と症例対照研究で報告されているが、コホート研究では結果に一貫性がなく、飲酒など他のリスク要因を除外できない。いくつかの試験で肺、子宮頸部、食道におけるがん発生でリスクの上昇が報告されているが、いずれも評価には不十分である (IARC 2014)。

- 表 5~8 にコホート研究及び症例対照研究の概要を示す (IARC 2014)。

表 5. コホート研究結果概要 (推定相対危険度)–腎臓がん、非ホジキンリンパ腫、白血病、全血液系がん

出典、試験地域	がんの部位			
	腎臓	非ホジキンリンパ腫	白血病	全血液系がん
Axelsson et al. 1994 Sweden	1.16 (0.42 - 2.52)	1.56 (0.51-3.64)	NR	NR
Anttila et al. 1995 Finland	0.87 (0.32-1.89)	1.81 (0.78-3.56)	1.08 (0.35 - 2.53)	1.51 (0.92-2.33)
Henschler et al. 1995 Germany	7.97 (2.59-18.59)	NR	NR	1.10 (0.01-77.3)
Hansen et al. 2001 Denmark	0.9 (0.2-2.6)	3.5 (1.5-6.9)	1.9 (0.6-4.4)	NR
Raaschou-Nielsen et al. 2001, Denmark	1.21 (0.95-1.52)	1.26 (1.02-1.53)	1.15 (0.91-1.42)	NR
Garabrant et al. 1988 San Diego, USA	0.93 (0.48-1.64)	NR	0.82 (0.47-1.34)	0.78 (0.56-1.08)
Greenland et al. 1994 Massachusetts, USA	0.99 (0.30-3.32)	0.76 (0.24-2.42)	1.10 (0.46-2.66)	NR
Morgan et al. 1998 Arizona, USA	1.32 (0.57-2.60)	NR	1.05 (0.50-1.93)	0.99 (0.64-1.47)
Ritz 1999 Ohio, USA	0.65 (0.21-1.51)	NR	1.09 (0.56-1.91)	1.28 (0.90-1.77)
Zhao et al. 2005 <sup>c</sup> California, USA	7.40 (0.47-116) <sup>a</sup>	0.20 (0.03-1.46) <sup>b</sup>	0.20 (0.03-1.46) <sup>b</sup>	5.15 (1.20-22.2) <sup>a</sup>
Boice et al. 2006 <sup>c</sup> California, USA	2.22 (0.89-4.57)	0.21 (0.01-1.18)	1.08 (0.35-2.53)	0.74 (0.34-1.40)

出典、試験地域	がんの部位			
	腎臓	非ホジキンリンパ腫	白血病	全血液系がん
Lipworth et al. 2011 California, USA	0.66 (0.38-1.07)	1.31 (0.97-1.73)	0.88 (0.61-1.23)	NR
Radican et al. 2008 Utah, USA	1.18 (0.47-2.94)	1.36 (0.77-2.39)	0.64 (0.35-1.18)	1.06 (0.75-1.51)
Bahr et al. 2011 Kentucky, USA	0 cases	1.49 (1.02-2.10)	1.40 (0.46-4.24)	NR

- a : 高レベル曝露後、20年の無曝露期間、がんの発生率、  
b : 非ホジキンリンパ腫+白血病 (combined)、  
c : 対象集団が重なっている、  
NR : 報告なし

表 6. コホート研究結果概要 (推定相対危険度)–肝臓/胆嚢、肺、膀胱、子宮頸部

出典、試験地域	がんの部位			
	肝臓/胆嚢	肺	膀胱	子宮頸部
Axelsson et al. 1994 Sweden	1.41 (0.38-3.60)	0.69 (0.31-1.30)	1.02 (0.44-2.00)	NR
Anttila et al. 1995 Finland	2.27 (0.74-5.29)	0.92 (0.59-1.35)	0.82 (0.27-1.90)	2.42 (1.05-4.77)
Hansen et al. 2001 Denmark	2.6 (0.8-6.0)	0.8 (0.5-1.3)	1.1 (0.5-2.0)	3.8 (1.0-9.8)
Raaschou-Nielsen et al. 2001, Denmark	1.35 (1.02-1.75)	1.43 (1.32-1.55)	1.06 (0.92-1.21)	1.9 (1.42-2.37)
Garabrant et al. 1988 San Diego, USA	0.94 (0.40-1.86)	0.80 (0.68-0.95)	1.26 (0.74-2.03)	NR
Greenland et al. 1994 Massachusetts, USA	0.54 (0.11-2.63)	1.01 (0.69-1.47)	0.85 (0.32-2.23)	NR
Morgan et al. 1998 Arizona, USA	0.98 (0.36-2.13)	1.10 (0.89-1.34)	1.36 (0.59-2.68)	0 cases
Ritz 1999 Ohio, USA	1.66 (0.71-3.26)	1.03 (0.85-1.24)	1.17 (0.50-2.31)	NR
Zhao et al. 2005 <sup>b</sup> California, USA	NR	3.10 (1.09-8.79) <sup>a</sup>	3.68 (0.87-15.5) <sup>a</sup>	NR

出典、試験地域	がんの部位			
	肝臓/胆嚢	肺	膀胱	子宮頸部
Boice et al. 2006 <sup>b</sup> California, USA	1.28 (0.35-3.27)	1.24 (0.92-1.63)	1.66 (0.54-3.87)	NR
Lipworth et al. 2011 California, USA	0.89 (0.57-1.33)	0.80 (0.71-0.90)	1.03 (0.72-1.43)	0 cases
Radican et al. 2008 Utah, USA	1.25 (0.31-4.97)	0.83 (0.63-1.08)	0.80 (0.41-1.58)	1.67 (0.54-5.22)
Bahr et al. 2011 Kentucky, USA	0.43 (0.10-1.84)	0.75 (0.72-0.79)	NR	NR

- a : 高レベル曝露後、20年の無曝露期間、がんの発生率、  
b : 対象集団が重なっている、  
NR : 報告なし

表 7. トリクロロエチレン曝露と腎臓がんとの関係についての症例対照研究概要

出典、試験地域及び期間	総例数 対照例数	曝露カテゴリー	曝露 例数	オッズ比 (95% CI)
Charbotel et al. 2006 France 1993-2003	87 316	曝露なし	49	1
		低レベル	12	1.62 (0.75-3.47)
		中レベル	9	1.15 (0.47-2.77)
		高レベル	16	2.16 (1.02-4.60)
		高レベル <sup>1)</sup>	16	1.96 (0.71-5.37)
		蓄積量+ピーク		
		曝露なし	49	1
		低/中、ピークなし	18	1.35 (0.69-2.63)
		低/中、ピークあり	3	1.61 (0.36-7.30)
		高、ピークなし	8	1.76 (0.65-4.73)
高、ピークあり	8	2.73 (1.06-7.07)		
高、ピークあり <sup>1)</sup>	8	2.63 (0.79-8.83)		
Charbotel et al. 2009 France (Charbotel et al. 2006 の補足)	87 316	TCE <sup>2)</sup> /切削液曝露なし	46	1
		切削液曝露、TCE 曝露 なし	3	2.39 (0.52 - 11.03)
		TCE 曝露、切削液曝露 なし	15	



出典、試験地域及び期間	総例数 対照例数	曝露カテゴリー	曝露 例数	オッズ比 (95% CI)
		両者への曝露、かつ TCE < 50 ppm	12	1.62 (0.76-3.44)
		両者への曝露、かつ TCE ≥ 50 ppm	10	1.14 (0.49-2.66)
				2.70 (1.02-7.17)
Moore et al. 2010 Central-eastern Europe 1999-2003		曝露なし	777	1
		TCE 曝露あり	48	1.63 (1.04-2.54)
		TCE 曝露あり (信頼性 高)	29	2.05 (1.13-3.73)
		蓄積曝露		
		<1.58 ppm·yr	17	1.19 (0.61-2.35)
	1097 1476	>1.58 ppm·yr	31	2.02 (1.14-3.59)
		平均濃度		傾向検定 P = 0.02
		<0.076 ppm	31	
		>0.076 ppm	17	1.38 (0.81- 2.35) 2.34 (1.05- 5.21)
				傾向検定 P=0.02

1) 切削液及び他の石油類への曝露を考慮

2) TCE : トリクロロエチレン

表 8. トリクロロエチレン曝露と各種瘍発生との関係についてのメタ解析結果概要

出典、解析の対照	腫瘍の部位 曝露カテゴリー	メタ相対危険度 (95% CI)
Scott and Jinot 2011 コホート研究及び症例対照 研究計 24 試験	腎臓腫瘍	1.27 (1.13-1.43)
	最高曝露カテゴリー	1.58 (1.28-1.96)
	高曝露 10 試験	1.64 (1.31-2.04)
	非ホジキンリンパ腫	1.23 (1.07-1.42)
	出版バイアス補正	1.15 (0.97-1.36)
	最高曝露カテゴリー	1.43 (1.13-1.82)
	肝臓/胆管腫瘍	1.29 (0.07-1.56)
	最高曝露カテゴリー	1.28 (0.93-1.77)

出典、解析の対照	腫瘍の部位 曝露カテゴリー	メタ相対危険度 (95% CI)
Karami et al. 2012 コホート研究 15 試験 症例対照研究 13 試験	腎臓腫瘍	
	コホート研究	1.41 (0.98-2.05)
	症例対照研究	1.55 (1.18-2.05)
	高曝露カテゴリー	1.96 (1.24-3.08)
	低曝露カテゴリー	1.55 (1.05-2.28)
	コホート/症例対照	1.41 (1.16-1.70)
Wartenberg et al. 2000	腎臓腫瘍	1.7 (1.1-2.7)
	非ホジキンリンパ腫	1.5 (0.9-2.3)
Kelsh et al. 2010 コホート研究及び症例対照 研究計 23 試験	腎臓腫瘍	
	コホート研究	1.24 (1.06-1.45)
	曝露データ高質	1.34 (1.07-1.67)
	曝露データ低質	0.88 (0.58-1.33)
	症例研究	1.57 (1.06-2.30)
Mandel et al. 2006 コホート研究 14 試験 症例対照研究 4 試験	非ホジキンリンパ腫	
	曝露データ高質	2.33 (1.39-3.91)
	曝露データ低質	0.84 (0.73-0.98)
	症例研究	1.39 (0.62-3.10)

### 3.2.4.2 発がん性評価

#### (1) 発がん性分類

評価機関	分類結果	設定年	出典
IARC	1 ヒトに対して発がん性を示す	2014	IARC 2018
EPA IRIS	Carcinogenic to humans ヒト発がん性物質	2011	EPA 2011
NTP	Known to be Human Carcinogens ヒト発がん性があることが知られている物質	2016	NTP 2016
ACGIH	A2 人に対する発がん性が疑われている物質	2006	ACGIH 2017
ECHA CLP	カテゴリー1B ヒトに対しておそらく発がん性がある物質	—	ECHA 2018
DFG	1 ヒトにおいて発がん性を示す物質	—	DFG 2016
産衛学会	1	2015	産衛 2017

	ヒトに対して発がん性があると判断できる物質		
--	-----------------------	--	--

(2) ユニットリスク等の情報

- ・WHO は吸入曝露のユニットリスクの値を  $4.3 \times 10^{-7}$  per  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  としている (WHO 2000)。
- ・EPA はユニットリスクの値を、吸入曝露について  $2 \times 10^{-2}$  per ppm ( $4 \times 10^{-6}$  per  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )、経口曝露について  $5 \times 10^{-2}$  per mg/kg 体重/日と記載している (EPA 2011)。

3.2.4.3 許容濃度に関する情報

評価機関	設定値	設定年	出典
ACGIH	TWA : 10 ppm STEL : 25 ppm	2006	ACGIH 2017
DFG	設定なし	—	DFG 2016
NIOSH	TWA (10 時間) : 25 ppm	—	NIOSH 2016
OSHA	TWA : 100 ppm 天井値 : 200 ppm	—	OSHA 2018、 NIOSH 2016
UK HSE	TWA : 100 ppm ( $550 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) STEL : 150 ppm ( $820 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) 経皮吸収あり	—	UK HSE 2011
産衛学会	TWA : 25 ppm ( $135 \text{ mg}/\text{m}^3$ )	2015	産衛 2017

TWA : 時間加重平均 (1 日 8 時間、週 40 時間での許容濃度)

STEL : 短時間暴露限度 (15 分間の時間加重平均許容濃度)

- ・EPA は吸入 RfC を  $0.0004 \text{ ppm}$  ( $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )、経口 RfD を  $0.0005 \text{ mg}/\text{kg}$  体重/日としている (EPA 2011)。

引用文献 :

産衛日本産業衛生学会 (2017).許容濃度の勧告(2017 年度)、産業衛生学雑誌 59 巻 5 号、153-185

(<https://www.sanei.or.jp/images/contents/309/kyoyou.pdf>)

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2017). TLVs and BELs (Booklet 2017)

Adams EM, Spencer HC, Rowe VK, et al. (1951). Vapor toxicity of trichloroethylene determined by experiments on laboratory animals. Arch Ind Hyg Occup Med. 4: 469-481. (EU 2004 から引用)

Allen JW, Collins BW and Evansky PA (1994). Spermatid micronucleus analyses of

trichloroethylene and chloral hydrate effects in mice. Mutat Res. 323: 81-88. (IARC 2014 から引用)

Anderson C, Sundberg K and Groth O (1986). Animal model for assessment of skin irritancy. Contact Dermatitis. 15: 143-151. (EU 2004 から引用)

Anna CH, Maronpot RR, Pereira MA et al. (1994). Ras proto-oncogene activation in dichloroacetic acid-, trichloroethylene- and tetrachloroethylene-induced liver tumors in B6C3F1 mice. Carcinogenesis. 15: 2255-2261. (IARC 2014 から引用)

Anttila A, Pukkala E, Sallmen M et al. (1995). Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. J Occup Environ Med. 37: 797-806. (IARC 2014 から引用)

Arito H, Takahashi M, Sotoyama M, Tsuruta H and Ishikawa T (1993). Electroencephalographic and autonomic responses to trichloroethylene inhalation in freely moving rats. Arch Toxicol. 67: 193-199. (EU 2004 から引用)

Arito H, Takahashi M and Ishikawa T (1994). Effect of subchronic inhalation exposure to low-level trichloroethylene on heart rate and wakefulness-sleep in freely moving rats. Jpn J Ind Health. 36: 1-8 (EU 2004 から引用)

Aviado D, Zakhari S, Simaan J and Ulsamer A (1976). Methyl chloroform and trichloroethylene in the environment. Cleveland CRC Press 47-89. (EU 2004 から引用)

Axelsson O, Selden A, Andersson K, and Hogstedt C (1994). Updated and expanded Swedish cohort study on trichloroethylene and cancer risk. J Occup Med. 36: 556-562. (IARC 2014 から引用)

Baden JM, Kelley M, Mazze RI, and Simmon VF (1979). Mutagenicity of inhalation anaesthetics: trichloroethylene, divinyl ether, nitrous oxide and cyclopropane. Br J Anaesth. 51: 417-421. (IARC 2014、EPA 2011 から引用)

Bahr DE, Aldrich TE, Seidu D et al.; Paducah Gaseous Diffusion Plant Project Team; Contractors (2011). Occupational exposure to trichloroethylene and cancer risk for workers at the Paducah Gaseous Diffusion Plant. Int J Occup Med Environ Health. 24: 67-77. (IARC 2014 から引用)

Bartsch H, Malaveille C, Barbin A, and Planche G (1979). Mutagenic and alkylating metabolites of halo-ethylenes, chlorobutadienes and dichlorobutenes produced by rodent or human liver tissues. Evidence for oxirane formation by P450-linked microsomal mono-oxygenases. Arch Toxicol. 41: 249 - 277. (IARC2014、EPA 2011 から引用)

Battig K (1964). Comparison of the effects of trichloroethylene with the effects of drugs on exploratory behaviour in the rat. In: 14th International Congress on

Occupational Health, Madrid. Vol. 2: 887-889. (EU 2004 から引用)

Battig K and Grandjean E (1963). Chronic effects of trichloroethylene on rat behaviour. Arch Environ Health. 7: 694-699. (EU 2004 から引用)

Bauer M and Rabens SF (1974). Cutaneous manifestations of trichloroethylene toxicity. Arch Dermatol. 110: 886-890. (EU 2004 から引用)

Berger, T and Horner, C. (2003). In vivo exposure of female rats to toxicants may affect oocyte quality. Reprod Toxicol. 17: 273-281. (EPA 2011 から引用)

Blossom S et al. (2008). Developmental exposure to trichloroethylene promotes CD4+ T cell differentiation and hyperactivity in association with oxidative stress and neurobehavioral deficits in MRL+/+ mice. Toxicol Appl Pharmacol. 231: 344-353. (EPA 2011 から引用)

Boice JD Jr, Marano DE, Cohen SS et al. (2006). Mortality among Rocketdyne workers who tested rocket engines, 1948-1999. J Occup Environ Med. 48: 1070-1092. (IARC 2014 から引用)

Bonnet P, Francin J-M, Gradiski D, Raoult G and Zissu D (1980). Determination de la concentration lethale50 desprincipaux hydrocarbures aliphatiques chlores chez le rat. Arch Mal Prof. 41: 317-321. (EU 2004 から引用)

Bronzetti G, Zeiger E, and Frezza D (1978). Genetic activity of trichloroethylene in yeast. J Environ Pathol Toxicol. 1: 411-418. (IARC 2014 より引用)

Bull RJ, Orner GA, Cheng RS et al. (2002). Contribution of dichloroacetate and trichloroacetate to liver tumor induction in mice by trichloroethylene. Toxicol Appl Pharmacol. 182: 55-65. (IARC 2014 から引用)

Carney E, Thorsrud B, Dugard P and Zablony C. (2006). Developmental toxicity studies in CrI:CD (SD) rats following inhalation exposure to trichloroethylene and perchloroethylene. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 77: 405-412.(EPA 2011 から引用)

Caspary WJ, Langenbach R, Penman BW et al. (1988). The mutagenic activity of selected compounds at the TK locus: rodent vs. human cells. Mutat Res. 196: 61-81. (IARC 2014 から引用)

Charbotel B, Fevotte J, Hours M et al. (2006). Case-control study on renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. Part II: Epidemiological aspects. Ann Occup Hyg. 50: 777-787. (IARC 2014 から引用)

Charbotel B, Fevotte J, Martin JL, and Bergeret A (2009). [Renal cell carcinoma and exposure to trichloroethylene: are the French limits of occupational exposure relevant?] Rev Epidemiol Sante Publique. 57: 41-47. (IARC 2014 から引用)

Conde-Salazar L, Guimarcien D, Romero LV and Sanchez-Yus E (1983). Subcorneal

pustular eruption and erythema from occupational exposure to trichloroethylene. Contact Dermatitis. 19: 235-237. (EU 2004 から引用)

Cosby, N and Dukelow, W. (1992). Toxicology of maternally ingested trichloroethylene (TCE) on embryonal and fetal development in mice and of TCE metabolites on in vitro fertilization. Toxicol Sci. 19: 268-274. (EPA 2011 から引用)

Crebelli R, Bignami M, Conti L and Carere A (1982). Mutagenicity of trichloroethylene in Salmonella typhimurium TA100. Ann Ist Super Sanita. 18: 117-121. (IARC 2014、EPA 2011 から引用)

Dawson B, Johnson P, Goldberg S and Ulreich J (1993). Cardiac teratogenesis of halogenated hydrocarbon-contaminated drinking water. J Am Coll Cardiol. 21: 1466-1472. (EPA 2011 から引用)

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2016). List of MAK and BAT Values 2016: Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report 52 (<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9783527805983>)

Domenico V, Turletti M and Lubinu F (1977). An experimental contribution to the study of poisoning by trichloroethylene. Studi Sassa Sez. 255: 569-595. (EU 2004 から引用)

Doolittle DJ, Muller G, Scribner HE (1987). The *in vivo/in vitro* hepatocyte assay for assessing DNA repair and DNA replication: studies in the CD-1 mouse. Food Chem Toxicol. 25: 399-405. (IARC 2014 から引用)

Dorfmüller MA, Henne SP, York RG, Bornschein RL and Manson JM (1979). Evaluation of teratogenicity and behavioural toxicity with inhalation exposure of maternal rats to trichloroethylene. Toxicology. 14: 153-166. (EU 2004 から引用)

Duprat P, Delsaut L and Gradiski D (1976). Irritant potency of the principal chlorinated aliphatic solvents on the skin and ocular mucous membranes of rabbits. Eur J Toxicol. 3: 171-177. (EU 2004 から引用)

Duprat P and Gradiski D (1980). Cytogenetic effect of trichloroethylene in the mouse as evaluated by the micronucleus test. IRCS Med Sci. 8: 182 (IARC 2014 から引用)

DuTeaux S, Berger T, Hess R, Sartini B, and Miller M (2004). Male reproductive toxicity of trichloroethylene: Sperm protein oxidation and decreased fertilizing ability. Biol Reprod. 70: 1518-1526. (EPA 2011 から引用)

ECHA, The European Chemicals Agency (2018). Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), trichloroethylene. (2018年2月に検索)

(<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/124309>)

EPA, United States Environmental Protection Agency (2011). TOXICOLOGICAL REVIEW OF TRICHLOROETHYLENE (CAS No. 79-01-6), In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS)

EU, European Union (2004). European Union Risk Assessment Report, Trichloroethylene  
(<https://echa.europa.eu/documents/10162/83f0c99f-f687-4cdf-a64b-514f1e26fde0>)

Forkert P, Lash L, Nadeau V, Tardif R and Simmonds A (2002). Metabolism and toxicity of trichloroethylene in epididymis and testis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 182: 244-254. (EPA 2011 から引用)

Fredriksson A, Danielsson B and Eriksson P (1993). Altered behaviour in adult mice orally exposed to tri- and tetrachloroethylene as neonates. *Toxicol Lett.* 66: 13-19. (EPA 2011 から引用)

Friberg L, Kylin B and Nystrom A (1953). Toxicities of trichloroethylene and tetrachloroethylene and Fujiwara's pyridine-alkali reaction. *Acta Pharmacol Toxicol.* 9: 303-312. (EU 2004 から引用)

Fukuda K, Takemoto K and Tsuruta H (1983). Inhalation carcinogenicity of trichloroethylene in mice and rats. *Ind Health.* 21: 243-254. (IARC 2014 から引用)

Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C et al. (1987). Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 10: Suppl 10:1-175. (IARC 2014、EPA 2011 から引用)

Garabrant DH, Held J, Langholz B and Bernstein L (1988). Mortality of aircraft manufacturing workers in southern California. *Am J Ind Med.* 13: 683-693. (IARC 2014 から引用)

Goel SK, Rao GS, Pandya KP and Shanker R (1992). Trichloroethylene toxicity in mice: A biochemical, haematological and pathological assessment. *Indian J Exp Biol.* 30: 402-406. (EU 2004 から引用)

Gradiski D, Bonnet P, Raoult G and Magadur JL (1978). A comparison of acute pulmonary toxicity of the main chlorinated aliphatic solvents. *Arch Mal Prof.* 39: 249-257. (EU 2004 から引用)

Grant MW (1974). *Toxicology of the eye.* 2nd Edition. pp. 1034-1045. Pub: Charles C Thomas, Springfield, Illinois. (EU 2004 から引用)

Greenland S, Salvan A, Wegman DH et al. (1994). A case-control study of cancer mortality at a transformer-assembly facility. *Int Arch Occup Environ Health.* 66: 49-54. (IARC 2014)

Hansen J, Raaschou-Nielsen O, Christensen JM et al. (2001). Cancer incidence among Danish workers exposed to trichloroethylene. *J Occup Environ Med.* 43: 133-139. (IARC 2014 から引用)

Hardin B, Bond G, Sikov M, Andrew F, Beliles R and Niemeier R (1981). Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand J Work Environ Health.* 7: 66-75. (EPA 2011 から引用)

Healy TE, Poole TR and Hopper A (1982). Rat fetal development and maternal exposure to trichloroethylene 100ppm. *Br J Anaesth* 54: 337-341. (EU 2004 から引用)

Henschler D, Vamvakas S, Lammert M et al. (1995). Increased incidence of renal cell tumors in a cohort of cardboard workers exposed to trichloroethene. *Arch Toxicol.* 69: 291-299. (IARC 2014 から引用)

Hu C, Jiang L, Geng C et al. (2008). Possible involvement of oxidative stress in trichloroethylene-induced genotoxicity in human HepG2 cells. *Mutat Res.* 652: 88-94. (IARC2014、EPA 2011 から引用)

IARC, International Agency for Research on Cancer (2014). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 106 (2014), Trichloroethylene, Tetrachloroethylene, and Some Other Chlorinated Agents, Trichloroethylene.

IARC, International Agency for Research on Cancer (2018). Agents Classified by the IARC Monographs. LIST OF CLASSIFICATIONS, VOLUMES 1-118 (Last update 26 Jan 2018)  
([http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest\\_classif.php](http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php))

ICSC、国際化学物質安全性カード 日本語版 (2013)、トリクロロエチレン、ICSC 番号 0081  
([http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p\\_lang=ja&p\\_card\\_id=0081&p\\_ersion=2](http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0081&p_ersion=2))

Irish DD (1963). Aliphatic hydrocarbon solvents. In: *Industrial Hygiene and Toxicology* 2 (Ed. Patty FA). pp. 1309-1313. Pub: Interscience, New York. (EU 2004 から引用)

Isaacson LG and Taylor DH (1989). Maternal exposure to 1,1,2-trichloroethylene affects myelin in the hippocampal formation of the developing rat. *Brain Res.* 488: 403-407. (EU 2004 から引用)

Isaacson LG, Spohler SA and Taylor DH (1989). Trichloroethylene affects learning and decreases myelin in the rat hippocampus. *Neurotoxicol Teratol.* 12: 375-381.

(EU 2004 から引用)

- Johnson P, Goldberg S, Mays M and Dawson B (2003). Threshold of trichloroethylene contamination in maternal drinking waters affecting fetal heart development in the rat. *Environ Health Perspect.* 111: 289-292. (EPA 2011 から引用)
- Johnson P, Goldberg S, Mays M and Dawson B (2005). Correction: Threshold of trichloroethylene contamination in maternal drinking waters affecting fetal heart development in the rat. *Environ Health Perspect.* 113: A18. (EPA 2011 から引用)
- Jones WM, Margolis G and Stephen CR (1958). Hepatotoxicity of inhalation anaesthetic drugs. *Anaesthesiology.* 19: 715-723. (EU 2004 から引用)
- Kan F, Forkert P and Wade M (2007). Trichloroethylene exposure elicits damage in epididymal epithelium and spermatozoa in mice. *Histol Histopathol.* 22: 977-988. (EPA 2011 から引用)
- Karami S, Lan Q, Rothman N et al. (2012). Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer risk: a meta-analysis. *Occup Environ Med.* 69: 858-67 (IARC 2014 から引用)
- Kelsh MA, Alexander DD, Mink PJ and Mandel JH (2010). Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer: a meta-analysis. *Epidemiology.* 21: 95-102. (IARC 2014 から引用)
- Kinthead ER and Wolfe RE (1980). Dermal toxicity of various compounds to female rabbits. Single oral toxicity of various organic compounds. *J Am Coll Toxicol.* 2: 712-713. (EU 2004 から引用)
- Kishi R, Harabuchi I, Ikeda T, Katakura Y and Miyake H (1993). Acute effects of trichloroethylene on blood concentrations and performance decrements in rats and their relevance to humans. *Br J Ind Med.* 50: 470-480. (EU 2004 から引用)
- Kjellstrand P, Kanje M, Mansson L, Bjerkemo M, Mortensen I, Lanke J and Holmquist B (1981). Trichloroethylene: effects on body and organ weights in mice, rats and gerbils. *Toxicology.* 21: 105-115. (EU 2004 から引用)
- Kjellstrand P, Holmquist B, Alm P, Kanje M, Romare S, Jonsson I, Mansson L and Bjerkemo M (1983a). Trichloroethylene: further studies of the effects on body and organ weights and plasma butyrylcholinesterase activity in mice. *Acta Pharmacol Toxicol Copenh.* 53: 375-384. (EU 2004 から引用)
- Kjellstrand P, Holmquist B, Mandahl N and Bjerkemo M (1983b). Effects of continuous trichloroethylene inhalation on different strains of mice. *Acta Pharmacol Toxicol Copenh.* 53: 369-374. (EU 2004 から引用)
- Kligerman AD, Bryant MF, Doerr CL et al. (1994). Inhalation studies of the genotoxicity

- of trichloroethylene to rodents. *Mutat Res.* 322: 87-96. (IARC 2014 から引用)
- Kringstad KP, Ljungquist PO, De Sousa F and Stroemberg LM (1981). Identification and mutagenic properties of some chlorinated aliphatic compounds in the spent liquor from kraft pulp chlorination. *Environ Sci Technol.* 15: 562-566. (IARC から引用)
- Kumar P, Prasad A, Saxena D, Manu U, Maji B and Dutta K (2000). Fertility and general reproduction studies in trichloroethylene exposed rats. *Indian Journal of Occupational Health.* 43: 117-126. (EPA 2011 から引用)
- Land PC, Owen EL and Linde HW (1981). Morphologic changes in mouse spermatozoa after exposure to inhalational anesthetics during early spermatogenesis. *Anesthesiology.* 54: 53-56. (EU 2004 から引用)
- Lipworth L, Sonderman JS, Mumma MT et al. (2011). Cancer mortality among aircraft manufacturing workers: an extended follow-up. *J Occup Environ Med.* 53: 992-1007. (IARC 2014 から引用)
- Maloof CC (1949). Burns of the skin produced by trichloroethylene vapours at room temperature. *J Ind Hyg Toxicol.* 31: 295-296 (EU 2004 から引用)
- Maltoni C, Lefermine G and Cotti G (1986). Experimental research on trichloroethylene carcinogenesis. In: *Archives of Research on Industrial Carcinogenesis* (Eds: Maltoni C, Mehlman MA) Vol. 5: 1-393. Pub: Princeton Scientific, Princeton, NJ. (EU 2004 及び IARC 2014 から引用)
- Maltoni C, Lefemine G, Cotti G and Perino G (1988). Longterm carcinogenicity bioassays on trichloroethylene administered by inhalation to Sprague-Dawley rats and Swiss and B6C3F1 mice. *Ann N Y Acad Sci.* 53: 4: 316-342. (IARC 2014 から引用)
- Mandel JH, Kelsh MA, Mink PJ et al. (2006). Occupational trichloroethylene exposure and non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis and review. *Occup Environ Med.* 63: 597-607. (IARC 2014 から引用)
- Manson JM, Murphy M, Richdale N and Smith MK (1984). Effects of oral exposure to trichloroethylene on female reproductive function. *Toxicology.* 32: 229-242. (EU 2004 から引用)
- McGregor DB, Reynolds DM and Zeiger E (1989). Conditions affecting the mutagenicity of trichloroethylene in Salmonella. *Environ Mol Mutagen.* 13: 197-202. (IARC 2014、EPA 2011 から引用)
- Moore LE, Boffetta P, Karami S et al. (2010). Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk: evidence of genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants. *Cancer Res.* 70: 6527-6536. (IARC 2014、EPA 2011

から引用)

- Morgan RW, Kelsh MA, Zhao K and Heringer S (1998). Mortality of aerospace workers exposed to trichloroethylene. *Epidemiology*. 9: 424-431. (IARC 2014 から引用)
- Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T et al. (1986). Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen*. 8: Suppl 7: 1-119. (IARC 2014、EPA 2011 から引用)
- Nakayama H, Kobayashi M, Takahashi M, Ageishi Y and Takano T (1988). Generalized eruption with severe liver dysfunction associated with occupational exposure to trichloroethylene. *Contact Dermatitis*. 19: 48-51. (EU 2004 から引用)
- Narotsky, M and Kavlock, R. (1995). A multidisciplinary approach to toxicological screening: II. Developmental toxicity. *J Toxicol Environ Health*. 45: 145-171. (EPA 2011 から引用)
- Narotsky M, Weller E, Chinchilli V and Kavlock R (1995). Nonadditive developmental toxicity in mixtures of trichloroethylene, di(2-ethylhexyl) phthalate, and heptachlor in a 5 x 5 x 5 design. *Fundam Appl Toxicol*. 27: 203-216. (EPA 2011 から引用)
- NCI, National Cancer Institute (1976). Carcinogenesis bioassay of trichloroethylene. Bethesda, MD: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, Tech Rep Series 2, pp 1-215. (IARC2014 から引用)
- Nelson JL and Zenick H (1986). The effect of trichloroethylene on male sexual behaviour: possible opioid role. *Neurobehav Toxicol Teratol*. 8: 441-445. (EU 2004 から引用)
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety & Health (1980). Teratogenic - Mutagenic Risk of Workplace Contaminants: Trichloroethylene, Perchloroethylene, and Carbon Disulphide. National Institute for Occupational Safety and Health. Contract No. 210-77-0047. (EU 2004 から引用)
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety & Health (2016) : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards, Trichloroethylene (<https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0629.html>)
- Nowill WK, Stephen CR and Margolis G (1954). The chronic toxicity of trichloroethylene: a study. *Anaesthesiology*. 15: 462-465. (EU 2004 から引用)
- NTP, National Toxicology Program (1986). Toxicology and carcinogenesis studies of trichloroethylene in Fischer-344/N rats and B6C3F1 mice. US National Toxicology Program. NTP, Research Triangle Park, NC. (EU 2004 から引用)
- NTP, National Toxicology Program (1988). NTP technical report on the toxicology and

carcinogenesis studies of trichloroethylene in four strains of rats. US National Toxicology Program TR 273. NTP, Research Triangle Park, NC. (EU 2004 から引用)

- NTP, National Toxicology Program (1990). Carcinogenesis studies of trichloroethylene (without epichlorohydrin) (CAS No 79-01-6) in Fischer-344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). US National Toxicology Program. NTP, Research Triangle Park, NC. (EU 2004、IARC 2014 から引用)
- NTP, National Toxicology Program (2016). 14th Report on Carcinogens (<https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index-1.html>)
- OSHA, Occupational Safety and Health Administration (2018). OSHA Occupational Chemical Database. TRICHLOROETHYLENE (<https://www.osha.gov/chemicaldata/chemResult.html?recNo=684>)
- Perocco P and Prodi G (1981). DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured in vitro. *Cancer Lett*. 13: 213-218. (IARC 2014、EPA 2011 から引用)
- Prendergast JA, Jones RA, Jenkins LJ and Siegel J (1967). Effects on experimental animals of long term inhalation of trichloroethylene, carbon tetrachloride, 1,1,1-trichloroethane, dichlorodifluoromethane, and 1,1-dichloroethylene. *Toxicol Appl Pharmacol*. 10: 270-289. (EU 2004 から引用)
- Raaschou-Nielsen O, Hansen J, Christensen JM et al. (2001). Urinary concentrations of trichloroacetic acid in Danish workers exposed to trichloroethylene, 1947-1985. *Am J Ind Med*. 39: 320-327. (IARC 2014)
- Radican L, Blair A, Stewart P and Wartenberg D (2008). Mortality of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other hydrocarbons and chemicals: extended follow-up. *J Occup Environ Med*. 50: 1306-1319. (IARC 2014 から引用)
- Ritz B (1999). Cancer mortality among workers exposed to chemicals during uranium processing. *J Occup Environ Med*. 41: 556-566. (IARC 2014 から引用)
- Robbiano L, Baroni D, Carrozzino R et al. (2004). DNA damage and micronuclei induced in rat and human kidney cells by six chemicals carcinogenic to the rat kidney. *Toxicology*. 204: 187-195. (IARC 2014、EPA 2011 から引用)
- Rossi AM, Migliore L, Barale R and Loprieno N (1983). In vivo and in vitro mutagenicity studies of a possible carcinogen, trichloroethylene, and its two stabilizers, epichlorohydrin and 1,2-epoxybutane. *Teratog Carcinog Mutagen*. 3: 75-87. (IARC 2014、EPA 2011 から引用)
- Sato A and Nakajima T (1978). Differences following skin or inhalation exposure in the absorption and excretion kinetics of trichloroethylene and toluene. *Br J Ind*

Med. 35: 43-49. (EU 2004 から引用)

Schirren JM (1971). Skin injuries caused by trichloroethylene in a metal working firm. *Berufsdermatosen*. 19: 240-245. (EU 2004 から引用)

Schwetz B, Leong B and Gehring P (1975). The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform, and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 32: 84-96. (EPA 2011 から引用)

Scott CS and Jinot J (2011). Trichloroethylene and cancer: systematic and quantitative review of epidemiologic evidence for identifying hazards. *Int J Environ Res Public Health*. 8: 4238-4272. (IARC 2014 から引用)

Siegel J, Jones RA, Coon RA and Lyon JP (1971). Effects on experimental animals of acute, repeated and continuous inhalation exposures to dichloroacetylene mixtures. *Toxicol Appl Pharmacol*. 18: 168-174. (EU 2004 から引用)

Shelby MD, Erexson GL, Hook GJ and Tice RR (1993). Evaluation of a three-exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: results with 49 chemicals. *Environ Mol Mutagen*. 21: 160-179. (IARC 2014 から引用)

Shimada T, Swanson AF, Leber P and Williams GM (1985). Activities of chlorinated ethane and ethylene compounds in the Salmonella/rat microsome mutagenesis and rat hepatocyte/DNA repair assays under vapor phase exposure conditions. *Cell Biol Toxicol*. 1: 159-179. (IARC 2014、EPA 2011 から引用)

Siegel J, Jones RA, Coon RA and Lyon JP (1971). Effects on experimental animals of acute, repeated and continuous inhalation exposures to dichloroacetylene mixtures. *Toxicol Appl Pharmacol*. 18: 168-174. (EU 2004 から引用)

Simmon V, Kauhanen K and Tardiff R (1977). Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. In: *Progress in Genetic Toxicology*, vol. 2. Scott D, BBFS, editor. New York; Amsterdam: Elsevier/North Holland Press, pp. 249-258. (IARC 2014、EPA 2011 から引用)

Slacik-Erben R, Roll R, Franke G and Uehleke H (1980). Trichloroethylene vapours do not produce dominant lethal mutations in male mice. *Arch Toxicol*. 45: 37-44. (IARC 2014 から引用)

Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC and Striegel JA (1962). Range finding toxicity data: List VI. *Am Ind Hyg Assoc J*. 23: 95-107. (EU 2004 から引用)

Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, et al. (1969). Range finding toxicity data: List VII. *Am Ind Hyg Assoc J*. 30: 470-476. (EU 2004 から引用)

Tang X, Li L, Huang J and Deng Y (2002). Guinea pig maximization test for trichloroethylene and its metabolites. *Biomed Environ Sci*. 15: 113-118. (EPA

2011 から引用)

Tang X, Que B, Song X, Li S, Yang X, Wang H, Huang H, Kamijima M, Nakajima T, Lin Y and Li L (2008). Characterization of liver injury associated with hypersensitive skin reactions induced by trichloroethylene in the guinea pig maximization test. *J Occup Health*. 50: 114-121. (EPA 2011 から引用)

Taylor DH, Lagory KE, Zaccaro DJ, Pfohl RJ and Laurie RD (1985). Effect of trichloroethylene on the exploratory and locomotor activity of rats exposed during development. *Sci Total Environ*. 47: 415-420. (EU 2004 から引用)

The Dow Chemical Company (1993). Neurotoxicological examination of rats exposed to trichloroethylene vapour for 13 weeks. Unpublished report (EU 2004 から引用)

UK HSE, U.K. Health and Safety Executive (2011). EH40/2005 Workplace exposure limits (Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations (as amended)) (<http://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf>)

Van Duuren BL, Goldschmidt BM, Loewengart G et al. (1979). Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *J Natl Cancer Inst*. 63: 1433-1439. (IARC 2014 から引用)

Veeramachaneni D Palmer J and Amann R (2001). Long-term effects on male reproduction of early exposure to common chemical contaminants in drinking water. *Hum Reprod*. 16: 979-987. (EPA 2011 から引用)

Vernot EH, MacEwen JD, Haun CC and Kinkead ER (1977). Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicol Appl Pharmacol*. 42: 417-423. (EU 2004 から引用)

Wahlberg JE (1984). Edema inducing effects of solvents following topical administration. *Derm Benf Umwelt*. 32: 91-94. (EU 2004 から引用)

Wang J-L, Chen W-L, Tsai S-Y et al. (2001). An in vitro model for evaluation of vaporous toxicity of trichloroethylene and tetrachloroethylene to CHO-K1 cells. *Chem Biol Interact*. 137: 139-154. (IARC 2014 から引用)

Wartenberg D, Reyner D and Scott CS (2000). Trichloroethylene and cancer: epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect*, 108: Suppl 2: 161-176. (IARC 2014 から引用)

Westergren I Kjellstrand P Linder L Johansson B (1984). Reduction of brain specific gravity in mice prenatally exposed to trichloroethylene. *Toxicol Lett*. 23: 223-226. (EPA 2011 から引用)

WHO (2000). Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition, WHO Regional Publications, European Series, No. 91

- Woolhiser M Krieger S Thomas J and Hotchkiss J (2006). Trichloroethylene (TCE): Immunotoxicity potential in CD rats following a 4-week vapor inhalation exposure. Midland, MI: Unpublished. (EPA 2011 から引用)
- Wu K and Berger T (2007). Trichloroethylene metabolism in the rat ovary reduces oocyte fertilizability. *Chem Biol Interact.* 170: 20-30. (EPA 2011 から引用)
- Xu, H Tanphaichitr, N Forkert P-G and Anupriwan A Weerachatyanukul, W Vincent, R Leader, A Wade, M (2004). Exposure to trichloroethylene and its metabolites causes impairment of sperm fertilizing ability in mice. *Toxicol Sci.* 82: 590-597. (EPA 2011 から引用)
- Zenick H, Blackburn K, Hope E, Richdale N and Smith MK (1984). Effects of trichloroethylene exposure on male reproductive functions in rats. *Toxicology.* 31: 237-250. (EU 2004 から引用)
- Zhao Y, Krishnadasan A, Kennedy N et al. (2005). Estimated effects of solvents and mineral oils on cancer incidence and mortality in a cohort of aerospace workers. *Am J Ind Med.* 48: 249-258. (IARC 2014 から引用)

### 3.3 テトラクロロエチレン

#### 3.3.1 物理化学的性状 (ICSC 2013)

外 観：特徴的な臭気のある、無色の液体

沸 点：121℃

融 点：-22℃

密度 (20℃)：1.62 g/cm<sup>3</sup>

水への溶解度 (20℃)：0.015 g/100 mL

蒸気圧：1.9 kPa (20℃)

相対蒸気密度 (空気=1)：5.7

20℃での蒸気/空気混合気体の相対密度 (空気=1)：1.09

発火温度：> 650℃

Log Pow (オクタノール/水分配係数)：3.4

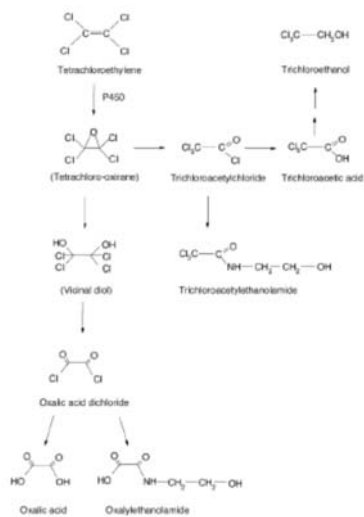
#### 3.3.2 体内動態

- ・テトラクロロエチレンは哺乳動物において吸入及び経口曝露によりよく吸収され、主として脂肪組織に分布するが、より少ない量が肝臓、脳、腎臓及び肺にも分布する。経皮吸収も起こり得る。ヒト及び実験動物において、吸収されたテトラクロロエチレンの大部分は未変化体として呼気に排泄され、少量が代謝物として尿中に排泄される。主代謝物はトリクロロ酢酸で、その他にシュウ酸、ジクロロ酢酸、エチレングリコール、トリクロロアセチルアミド、チオエーテル類、及び二酸化炭素などがある。肝臓におけるチトクロム P-450 による酸化的代謝が主代謝経路で、トリクロロ酢酸が生成する。高濃度の曝露ではこの代謝経路は飽和し、第二の経路であるグルタチオン抱合経路による代謝が増加する。この代謝経路はヒト及びマウスよりラットにおいて重要であり、腎臓において細胞毒性及び遺伝毒性を示す物質に代謝される S-(1,2,2-トリクロロビニル)-L-システインを生じる。両代謝経路において生成する反応性中間代謝物は蛋白及び核酸に共有結合する (IPCS 2006)。

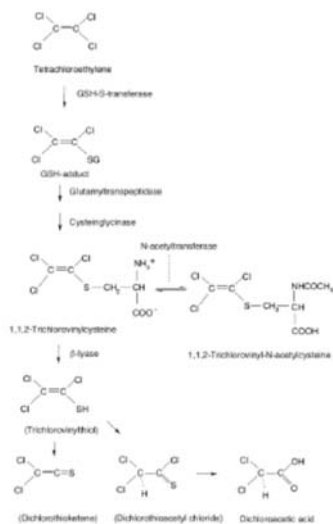


図 3. テトラクロロエチレンの代謝経路 (IPCS 2006)

a. 酸化代謝経路



b. 抱合経路



3.3.3 実験動物での知見

3.3.3.1 急性毒性

曝露経路	動物種	致死量、中毒量等		出典
		LC <sub>50</sub>	致死量、中毒量等	
吸入	ラット	LC <sub>50</sub>	28,000 ppm (6 hr) 35,000 ppm (8 hr)	Bonnet et al. 1980 Pozzani et al. 1959
	マウス	LC <sub>50</sub>	40,000 ppm (2 hr) 36,000 ppm (4 hr) 21,000 ppm (6 hr)	Friberg et al. 1953 Friberg et al. 1953 Duprat & Bonnet 1979
経皮	ウサギ	死亡例数	1.3、2.5、5、10、20 g/kg 体重 重：0/4、1/4、1/4、1/4、2/4	Wolf 1956
経口	ラット	LD <sub>50</sub>	2.4 ~ 4.5 g/kg 体重	Pozzani et al. 1959, Withey & Hall 1975, Hayes et al. 1986
	マウス	LD <sub>50</sub>	4.7 ~ 9.6 g/kg 体重	Dybing & Dybing 1946, Wenzel & Gibson 1951, Klaassen & Plaa 1966

- ・吸入曝露において最も注目すべき症状は中枢神経系抑制作用であり、ラット及びマウスで 16,000 mg/m<sup>3</sup> 以上の 4 時間曝露で自発運動低下、運動失調、麻酔作用が観察された (NTP 1986)。他の試験では 600 mg/m<sup>3</sup> を 1 時間吸入曝露したマウスで自発運動の低下が認められている (Koppel et al. 1985)。また 620 mg/m<sup>3</sup> 以上の濃度で 1 時間曝露した結果、雄マウスにおいて用量依存的な自発運動亢進が報告されている (Kjellstrand et al. 1985)。
- ・20 mg/kg 体重のテトラクロロエチレンをウサギの皮膚に 24 時間閉塞塗布した結果、痙攣が観察された (Wolf 1956)。

3.3.3.2 刺激性及び腐食性

- ・ウサギの皮膚にテトラクロロエチレン原液を 24 時間閉塞適用した結果、重度の皮膚刺激 (Duprat et al. 1976) 及び壊死 (Wolf 1956) が認められた。
- ・ウサギの皮膚にテトラクロロエチレン原液を 4 時間適用した結果、顕著な刺激性が認められたが、腐食性は認められなかった (Van Beek 1990)。
- ・モルモットの皮膚にテトラクロロエチレンを適用した結果、適用後 0.25~16 時間の皮膚生検で表皮に変性、接合部の分離、真皮への細胞浸潤が認められた (Kronevi et al. 1981)。
- ・ウサギの眼に 0.1 mL のテトラクロロエチレン原液を適用した結果、ごく軽度 (最高 110 に対して 4) の刺激性が認められた (Duprat et al., 1976)。
- ・ウサギの眼に直接テトラクロロエチレンを噴霧した結果、眼瞼痙攣が生じ、角膜上皮細

胞の顆粒状で光学的に不規則な外見、及び上皮細胞の欠損が観察されたが、2日以内に完全に回復した (Grant 1962)。

### 3.3.3.3 感作性

- ・モルモット (9匹) を用いた Split Adjuvant Test では皮膚感作性は認められなかったが、動物数が少なく、感作及び惹起が不適切である (Rao et al. 1981)。

### 3.3.3.4 反復投与毒性

#### 吸入曝露

- ・F344/N ラット (1群雌雄各5匹) に0、100、200、425、875、1750 ppm のテトラクロロエチレンを6時間/日、5日間/週で2週間吸入曝露した結果、1750 ppm 群の雄で2例、雌で3例の死亡が認められ、同群の雄で体重増加抑制が、雌雄で呼吸困難、自発運動低下、麻酔作用、運動失調が認められた (NTP 1986)。
- ・F344/DuCrj (Fischer) ラット (1群雌雄各10匹) に0、200、400、800、1,600、3,200 ppm のテトラクロロエチレンを6時間/日、5日間/週で2週間吸入曝露した結果、3,200 ppm 群の雄で5例、雌で7例の死亡が認められた。同群の雌雄で投与期間初期より自発運動減少、立毛、円背位、流涎、異常呼吸及び麻痺性歩行等が認められた。1,600 ppm 以上の群の雄及び3,200 ppm 群の雌で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められ、1,600 ppm 以上の群の雌雄で臨床検査値の変動が認められた。3,200 ppm 群の生存例では雄で胸腺の萎縮が認められたが、病理組織学的には異常所見は認められなかった。同群の死亡例では肺のうっ血及び出血、胸腺のうっ血等が認められた (JBL 1993)。
- ・F344/N ラット (1群雌雄各10匹) に0、100、200、400、800、1,600 ppm のテトラクロロエチレンを6時間/日、5日間/週で13週間吸入曝露した結果、1,600 ppm 群の雄で4例、雌で7例の死亡が認められた。同群の最終体重は対照群に比べ、雄で20%、雌で11% 低値であった。同群では肺のうっ血も認められた。また肝臓のうっ血の発生率と重篤度が用量依存的に増加した (NTP 1986)。
- ・ラット (系統不明、雌雄) に2,500 ppm のテトラクロロエチレンを7時間/日、5日間/週で3週間吸入曝露した結果、意識の消失を伴った重度の中樞神経系の機能低下、肝細胞の混濁腫脹及び軽度のび慢性脂肪滴がみられた。さらに雌のラット (系統不明) に1,600 ppm のテトラクロロエチレンを7時間/日、5日間/週で4週間吸入曝露した結果、1週目から昏睡、2週目から流涎、重度の不穏及び過敏、接触による嘔みつき及び引掻き行動、平衡感覚の障害がみられたほか、体重増加抑制がみられた (Rowe et al. 1952)。
- ・F344/DuCrj (Fischer) ラット (1群雌雄各10匹) に0、50、115、265、609、1400 ppm のテトラクロロエチレンを6時間/日、5日間/週で13週間吸入曝露した結果、1,400 ppm 群の雄で体重増加抑制が認められた。609 ppm 以上の群の雌雄で血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査において変動が散見された臓器の絶対重量では、雄では1400 ppm

群で腎臓重量の高値、265 ppm 以上の群で脳重量の低値、雌では1,400 ppm 群で腎臓重量の高値、609 ppm 以上の群で肝臓重量の高値が認められた。また相対重量では、雄では1,400 ppm 群で副腎及び精巣重量の高値、609 ppm 以上の群で腎臓及び肝臓重量の高値、雌では1,400 ppm 群で腎臓重量の高値、50 ppm 以上の群で肝臓重量の高値が認められた。病理組織学的検査では有意な変化は認められなかった (JBL 1993)。

- ・F344/DuCrj (Fischer) ラット (1群雌雄各50匹) に0、50、200、600 ppm のテトラクロロエチレンを6時間/日、5日間/週で104週間吸入曝露した発がん性試験において、用量に対応して死亡数の増加が認められた。600 ppm 群の雄及び200 ppm 以上の群の雌で体重増加抑制が認められ、同群の血液生化学的検査において影響が認められた。臓器の絶対重量では雄では200 ppm 以上の群で腎臓重量の高値が、雌では50及び600 ppm 群で肝臓重量の高値が認められた。相対重量では雄では200 ppm 以上の群で腎臓重量の高値、同群の雌では心臓、肺、腎臓及び肝臓の重量の高値が認められた。非腫瘍性病変としては、死亡/瀕死例及び定期解剖例を加えた全動物において、200 ppm 以上の群の雄で肝臓の海綿状変性、600 ppm 群の雄で肝臓の髄形成の増加、200 ppm 以上の群の雄及び600 ppm 群の雌で腎臓の近位尿細管の核増大の増加及び雌雄の600ppm 群で異型尿細管の増加が認められた。その他、定期解剖例では200 ppm 以上の群の雄で脾臓の髄外造血の減少、600 ppm 群の雄で慢性腎症の増加等が認められた (JBL 1993)。
- ・B6C3F<sub>1</sub> マウス (1群雌雄各5匹) に0、100、200、425、875、1,750 ppm のテトラクロロエチレンを6時間/日、5日間/週で2週間吸入曝露した結果、1,750 ppm 群で呼吸困難、自発運動低下、自発運動亢進、麻酔作用、運動失調が認められた。同群の最終体重は対照群に比べ、雄で6%、雌で7%低値であった。875 ppm 以上の群で肝細胞の細胞質空胞化 (脂肪) の増加が認められた (NTP 1986)。
- ・Crj : BDF<sub>1</sub> マウス (1群雌雄各10匹) に0、200、400、800、1,600、3,200 ppm のテトラクロロエチレンを6時間/日、5日間/週で2週間吸入曝露した結果、3200 ppm 群の雄で9/10例、雌で7/10例の死亡が認められた。同群の雌雄で自発運動低下、失調性歩行、麻痺歩行、流涎、異常な呼吸の所見、立毛及び円背位が認められた。同群では体重増加抑制も認められた。摂餌量は投与期間前期では3,200 ppm 群で低下し、後期では1,600 ppm 以下の群及び3,200 ppm 群の生存例で増加が認められた。1,600 ppm 以上の群の雌雄で血液学的検査での変動が、また雌雄の800 ppm 以上の群で血液生化学的検査での変動がそれぞれ認められた。病理組織学的検査では死亡例の多くで肝臓の中心性腫脹、腎臓近位尿細管の再生及び壊死が認められた。生存例では1,600 ppm 以上の群で肝臓の中心性腫脹が、800 ppm 以上の群の雄で近位尿細管の再生、壊死、核増大が、雌で近位尿細管の再生が、また3,200 ppm 群の雌で近位尿細管の壊死が認められた (JBL 1993)。
- ・B6C3F<sub>1</sub> マウス (1群雌雄各10匹) に0、100、200、400、800、1,600 ppm のテトラクロロエチレンを6時間/日、5日間/週で13週間吸入曝露した結果、1,600 ppm 群の雄で2例、雌で4例の死亡が認められた。同群の雄の最終体重は対照群に比べて8%低値であっ

た。曝露開始2日後に1,600 ppm群の全例で行動異常及び意識喪失、800 ppm群で浅速呼吸及び刺激性がそれぞれ見られ、400 ppm群では円背位を示し、動きがなかった。400 ppm以上の曝露群で肝臓での所見(白血球の浸潤、小葉中心性壊死、胆汁うっ滞)が見られ、1,600 ppm群では腎尿管上皮細胞の巨大核(核の腫大)が認められた(NTP 1986)。

- Crj : BDF1 マウス(1群雌雄各10匹)に0、50、115、265、609、1,400 ppmのテトラクロロエチレンを6時間/日、5日間/週で13週間吸入曝露した結果、1,400 ppm群の雌雄及び609 ppm群の雄で対照群に対して2~23%の体重増加抑制が認められた。265 ppm群の雄及び609 ppm以上の曝露群の雌雄で臨床検査値の変動が認められた。1,400 ppm群の尿検査では雄でpHの低値、雌でケトン体の陽性例の増加が認められた。臓器の絶対重量では雄では265及び1,400 ppm群で肝臓重量の高値、1,400 ppm群で副腎重量の高値、609 ppm以上の曝露群で心臓及び腎臓重量の低値、265及び1,400 ppm群で脳重量の低値が認められた。雌では1,400 ppmで肝臓重量の高値が認められた。相対重量では雄では265 ppm以上の曝露群で肝臓重量の高値、609 ppm以上の曝露群で副腎、肺、脾臓及び脳重量の高値、雌では115 ppm及び609 ppm以上の曝露群で肺重量の高値、265 ppm以上の曝露群で肝臓重量の高値が認められた。病理組織学的検査では265 ppm以上の曝露群の雌雄で肝臓の中心性腫脹、1,400 ppm群の雌雄で腎臓の近位尿管の再生の増加、609 ppm以上の曝露群の雌雄で近位尿管の核増大の増加、115 ppm以上の曝露群の雄で腎臓の空胞変性の減少が認められた(JBL 1993)。
- Crj : BDF1 マウス(1群雌雄各50匹)に0、10、50、250 ppmのテトラクロロエチレンを6時間/日、5日間/週で104週間吸入曝露した発がん性試験において、投与濃度に対応して死亡数の増加が認められた。250 ppm群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少傾向が認められ、10 ppm群の雌及び50 ppm以上の群の雌雄で血液学的及び血液生化学的検査における変動が散見された。臓器の絶対重量では250 ppm群の雄で腎臓重量の低値、脾臓及び肝臓重量の高値が、相対重量では250 ppm群の雄で副腎、精巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓及び脳重量の高値、同群の雌で心臓、肺、腎臓及び脳重量の高値が認められた。非腫瘍性病変としては、死亡/瀕死例及び定期解剖例を加えた全動物において、250 ppm群の雌雄で肝臓の血管拡張、中心性変性、腎臓の近位尿管の核増大の増加、異型尿管拡張、同群の雄で肝臓の巣状壊死の増加が見られた。その他、定期解剖例の雌雄で脾臓の随外造血の増加が認められた(JBL 1993)。

#### 経皮曝露

- 調査した範囲内で情報はなかった。

#### 経口投与/その他の経路等

- Osborne-Mendel ラット(対照群雌雄各20匹、投与群雌雄各50匹)に雄では0、471、941 mg/kg 体重/日、雌では0、474、949 mg/kg 体重/日のテトラクロロエチレンを5日間

/週で78週間強制経口投与した結果、両投与群で死亡率の有意な増加、腎臓に皮髄境界部の近位尿管における混濁腫脹を伴った変性、尿管上皮の脂肪変性及び壊死を特徴とする腎障害がみられた(NCI 1977)。

- SD ラット(1群雌雄各20匹)に0、14、400、1,400 mg/kg 体重/日のテトラクロロエチレンを90日間飲水投与した結果、1,400 mg/kg 群の雄及び400 mg/kg 以上の群の雌で体重増加抑制、1,400 mg/kg 群の雌雄で肝臓、400 mg/kg 以上の群で腎臓の相対重量増加がみられた(Hayes et al. 1986)。
- 雄のB6C3F<sub>1</sub>マウスに0、100、250、500、1000 mg/kg 体重/日のテトラクロロエチレンを11日間強制経口投与した結果、100 mg/kg 以上の群で小葉中心性肝細胞腫大、肝臓重量の増加、肝臓DNA含量の減少がみられた(Schumann et al. 1980)。
- 雄のSwiss マウスに0、20、100、200、500、1,000、1,500、2,000 mg/kg 体重/日を6週間反復強制経口投与した実験で、100 mg/kg 以上の群で肝臓の相対重量増加、肝細胞肥大、トリグリセライドの増加、200 mg/kg 以上で湿重量/乾重量比率の減少、肝臓の脂肪変性、核崩壊、壊死及びALTの増加、500 mg/kg 以上でG-6-P(グルコース-6-フォスファターゼ)活性の減少、ALTの増加がみられた(Buben & O'Flaherty 1985)。

#### 3.3.3.5 生殖発生毒性

##### 吸入曝露

- ラット(1群雌雄各24匹)に0、700、2,100、7,000 mg/m<sup>3</sup>のテトラクロロエチレンを6時間/日、5日間/週で交配前11週からF2世代が得られるまで吸入曝露した2世代繁殖性試験において、7,000 mg/m<sup>3</sup>群で母動物での毒性(交配前、妊娠中及び哺育中の体重増加抑制、神経毒性、腎毒性)、及び出生児での毒性(同腹児数、児の体重、哺育中の生存率の低下)が認められた。0、7,000 ppm群の雄を曝露していない雌と交配して得たF2児世代に影響が認められなかったことから、影響は雄への影響に起因するものではないと考えられた。またF1世代の雄では精巣の絶対重量の低下が2,100 mg/m<sup>3</sup>群(6%)及び7,000 mg/m<sup>3</sup>群(16%)で認められた(Tinston 1995)。

- SD ラット(1群雌25~30匹)に0、300 ppmのテトラクロロエチレンを7時間/日で妊娠6~15日に吸入曝露した結果、300 ppm群の母動物で軽度の体重増加抑制が見られたが、肝臓重量には影響はなかった。同群で同腹児数、黄体数、着床痕数、生存胎児数、性比、胎児体重、胎児身長に影響はなかったが、吸収胚の増加(対照群4%に対し9%)が認められた。奇形は認められなかった(Schwetz et al. 1975)。
- SD ラット(1群雌30匹)に0、500 ppmのテトラクロロエチレンを7時間/日で妊娠0~18日、交配前3週間及び妊娠0~18日、又は交配前3週間及び妊娠6~18日に吸入曝露した結果、胎児への影響は認められなかった。New Zealand White ウサギ(1群雌20匹)に妊娠7~21日の期間、曝露した同様の試験においても、胎盤異常の増加が報告され

たのみであった (Beliles et al. 1980, Hardin et al. 1981)。

- CFY ラット (1 群雌 18~19 匹) に 0, 1,500, 4,500, 8,500 mg/m<sup>3</sup> のテトラクロロエチレンを 8 時間/日で妊娠 0~21 日に曝露した結果、4,500 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で母動物への影響 (体重増加抑制、相対肝臓重量の増加) 及び胚・胎児への影響 (着床前胚損失の増加、胎児体重の低下、骨化遅延、過剰肋骨) が認められた (Szakmáry et al. 1997)。
- New Zealand ウサギ (1 群雌対照群 10 匹、曝露群 16 匹) に 0, 4,500 mg/m<sup>3</sup> のテトラクロロエチレンを 8 時間/日で器官形成期に吸入曝露した結果、母動物に体重増加抑制及び相対肝臓重量の増加が認められ、胎児では着床後胚損失及び全胚吸収の増加が認められたが、奇形は認められなかった (Szakmáry et al. 1997)。
- Swiss-Webster マウス (1 群雌 30~40 匹) に 0, 300 ppm のテトラクロロエチレンを 7 時間/日で妊娠 6~15 日に吸入曝露した結果、母動物で肝臓重量の増加が認められた。また胎児体重の減少、腹当りの評価で頭蓋骨及び胸骨の骨化遅延、胸骨の開裂、皮下浮腫の増加が認められた (Schwetz et al. 1975)。
- C57BL マウス (1 群雌対照群 77 匹、曝露群 10 匹) に 0, 1,500 mg/m<sup>3</sup> のテトラクロロエチレンを 8 時間/日で器官形成期に吸入曝露した結果、母動物では相対肝臓重量の増加が認められ、生存胎児数の減少、内臓異常の増加 (詳細不明、0.8%~14%) が認められた (Szakmary et al. 1997)。

#### 経皮曝露

- 調査した範囲内で情報はなかった。

#### 経口投与/その他の経路等

- F344 ラット (雌、匹数不明) に 900 mg/kg 体重/日のテトラクロロエチレンを妊娠 6~19 日に強制経口投与した発生毒性スクリーニング試験において、母動物に毒性 (運動失調及び体重増加抑制) が認められ、胚吸収、奇形 (小眼球又は無眼球) 及び出生後の死亡が増加した (Narotsky & Kavlock 1995)。

#### 3.3.3.6 遺伝毒性

##### *In vitro* 試験

試験方法	使用細胞種/動物種/濃度 <sup>1)</sup>	結果 <sup>2)</sup>		出典
		-S9	+S9	
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100, 660 µg/mL	—	—	Bartsch et al. 1979
	ネズミチフス菌 TA100, TA1535, TA1537, TA98, 167 µg/mL	—	—	Haworth et al. 1983

試験方法	使用細胞種/動物種/濃度 <sup>1)</sup>	結果 <sup>2)</sup>		出典	
		-S9	+S9		
ネズミチフス菌	TA100, TA98, UTH8413, UTH8414 1000 µg/mL	—	—	Connor et al. 1985	
	TA100, 166 µg/mL (蒸気) TA1535, 66 µg/mL (蒸気)	— <sup>3)</sup>	—	Shimada et al. 1985	
	TA100, 332 µg/mL	—	+/(+) <sup>4)</sup>	Vamvakas et al. 1989	
	TA100, 1.3 µg/mL	—	—	DeMarini et al. 1994	
	TA1535, 50 µg/mL	—	NT	Kringstad et al. 1981	
	大腸菌 K12, 150 µg/mL	—	—	Greim et al. 1975	
	酵母 D7 (対数期), 810 µg/mL	(+)	NT	Callen et al. 1980	
	酵母 D7 9960 µg/mL	—	—	Bronzetti et al. 1983	
	酵母 D7 (対数期、静止期), 2440 µg/mL	—	—	Koch et al. 1988	
	前進突然変異試験	ネズミチフス菌 BAL13, 76 µg/mL	—	—	Roldan-Arjona et al. 1991
		大腸菌 K12, 150 µg/mL	—	—	Greim et al. 1975
遺伝子変換/組み換え試験	酵母 D7 (対数期) (遺伝子変換、有糸分裂組み替え等) 1100 µg/mL	+	NT	Callen et al. 1980	
	酵母 D7 (遺伝子変換) (遺伝子変換、有糸分裂組み替え) 9960 µg/mL	—	—	Bronzetti et al. 1983	
	酵母 D7 (対数期、静止期) (遺伝子変換), 2440 µg/mL	—	—	Koch et al. 1988	
不定期 DNA 合成試験	ヒトリンパ球, 10 mM	+	—	Peroocco et al. 1983	
	ラット肝細胞, 166 µg/mL (蒸気)	— <sup>3)</sup>	NT	Shimada et al. 1985	
コメットアッセイ	ヒトリンパ球, 5 mM	—	—	Hartmann & Speit 1995	

試験方法	使用細胞種/動物種/濃度 <sup>1)</sup>	結果 <sup>2)</sup>		出典
		-S9	+S9	
SOS試験	大腸菌PQ37、8150 µg/mL	-	-	Mersch-Sundermann et al. 1989
インダクション試験	大腸菌 WP2、10,000 µg/mL	-	-	DeMarini et al. 1994
哺乳動物培養細胞遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫L5178Y細胞、245 µg/mL	-	-	NTP 1986
染色体異常試験	CHL細胞、500 µg/mL	-	-	Sofuni et al. 1985
	CHO細胞、136 µg/mL	-	-	Galloway et al. 1987
	酵母 D61.M (増殖期) (異数性)、810 µg/mL	(+)	(+)	Koch et al. 1988
小核試験	CHO-K1細胞 (蒸気を培地に溶解)、~1.85 ppm	+	NT	Wang et al. 2001
	CHL/IU細胞、250 µg/mL	-	NT	Matsushima et al. 1999
	ヒトリンパ球 AHH-1 (CYP1A1発現)、5 mM h2E1 (CYP2E1発現)、1mM MCL-5 (CYP1A2、2A6、3A4、2E1発現)、1mM	+	NT	Doherty et al. 1996
姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球、2 mM	-	-	Hartmann & Speit 1995
	CHO細胞、164 µg/mL	-	-	Galloway et al. 1987
宿主経路試験	CD-1マウス 2000 mg/kg体重/日×12回経口投与 (肝、肺、腎)、酵母D7、遺伝子変換、復帰突然変異	-	NT	Bronzetti et al. 1983

- 1) 陰性を示した最高用量、又は陽性を示した最低用量
- 2) - : 陰性、+ : 陽性、(+): 弱い陽性、NT: 実施せず
- 3) 安定化剤を含まない場合の結果を示す
- 4) 代謝活性化系と結果は下記の通り

ラット肝臓 S9 : (+)、  
ラット腎臓 S9+グルタチオン (GSH) : +、  
ラット腎臓 S9+GSH+GSH-S-トランスフェラーゼ : + (強い)

#### In vivo 試験

試験方法	動物種/用量 <sup>1)</sup>	結果 <sup>2)</sup>	出典
コメットアッセイ	CD-1マウス、 肝細胞 1000 mg/kg体重/日 2000 mg/kg体重/日 腎細胞 2000 mg/kg体重/日	+/- +/- -	Cederberg et al. 2010
小核試験	ddYマウス、 網赤血球 2000 mg/kg体重、1回投与 肝細胞 1000 mg/kg体重、1回投与、肝部分切除 2000 mg/kg体重、1回投与、肝部分切除なし	- + -	Murakami & Horikawa 1995
伴性劣性致死試験	キイロシヨウジョウバエ 1000 mg/kg体重 注入 4000 mg/kg体重 混餌	- -	Valencia et al. 1985

1) 陰性を示した最高用量、又は陽性を示した最低用量

2) - : 陰性、+ : 陽性、+/- : わずかな陽性

#### 3.3.3.7 発がん性

##### 吸入曝露

・F344 ラット (1群雌雄各50匹) に0、200、400 ppm のテトラクロロエチレンを6時間/日、5日間/週で103週間吸入曝露した結果、雌雄で単核球性白血病が用量相関性を伴って増加した。雄では脳の神経膠細胞腫及び精巣間細胞腫も増加し、通常稀な腎臓腫瘍も認められた (NTP 1986)。

曝露濃度 (ppm)	0	200	400	傾向検定
雄				
単核球性白血病 (全ステージ)	28/50	37/50*	37/50*	P<0.01 <sup>a</sup>
単核球性白血病 (ステージ3)	20/50	24/50*	27/50*	P<0.05 <sup>a</sup>
腎臓 尿細管腺腫/がん (combined)	1/49	3/49	4/50	
腎臓 尿細管がん	0/49	0/49	2/50	

曝露濃度 (ppm)	0	200	400	傾向検定
脳 神経膠細胞腫	1/50	0/50	4/50	P<0.05 <sup>a</sup>
精巣 間細胞腫	35/50	39/49 <sup>#</sup>	41/50 <sup>#</sup>	P<0.05 <sup>b</sup>
雌 動物数	50	50	50	
単核球性白血病 (全ステージ)	18	30 <sup>a</sup>	29	P=0.053 <sup>a</sup>
単核球性白血病 (ステージ3)	10	18	21 <sup>a</sup>	P<0.05 <sup>a</sup>

\* : P<0.05 (life-table test)、# : P<0.05 (incidental tumour test)

a : life-table test、b : incidental tumour test

・F344/DuCrj ラット (1 群雌雄各 50 匹) に 0、50、200、600 ppm のテトラクロロエチレンを 6 時間/日、5 日間/週で 104 週間吸入曝露した結果、雌雄で単核球性白血病が用量依存的に増加した。雌では 50 ppm 群で乳腺の線維腺腫が増加した (JBL 1993、EPA 2012)。

曝露濃度 (ppm)	0	50	200	600	傾向検定 <sup>1)</sup>
雄 動物数	50	50	50	50	
単核球性白血病	11	14	22	27*	P<0.001
雌 動物数	50	50	50	50	
単核球性白血病	10	17	16	19	P<0.001
乳腺 線維腺腫	3	13*	1	0	

\* : P<0.05 (Fisher exact test)

1) Peto 検定

・B6C3F<sub>1</sub> マウス (1 群雌雄各 49~50 匹) に 0、100、200 ppm のテトラクロロエチレンを 6 時間/日、5 日間/週で 103 週間吸入曝露した結果、雄で肝細胞腺腫、雌雄で肝細胞がんが用量依存的に増加した (NTP 1986)。

曝露濃度 (ppm)	0	100	200	傾向検定
雄 動物数	49	49	50	
肝細胞腺腫	12	8	19*	P<0.01
肝細胞がん	7	25*	26*	P<0.01
肝細胞腺腫/がん (combined)	17	31*	41*	P<0.001
雌 動物数	48	50	50	
肝細胞がん	1	13***	36***	P<0.001
肝細胞腺腫/がん (combined)	4	17***	38***	P<0.001

\* : P<0.05      \*\*\* : P<0.001 (incidental tumor test)

・Crj:BDF1 マウス (1 群雌雄各 50 匹) に 0、10、50、250 ppm のテトラクロロエチレンを 6 時間/日、5 日間/週で 104 週間吸入曝露した結果、雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞がんが用量依存的に増加した。また、雌雄の血管肉腫及び雄のハーダー腺の腺腫の発生に用量相関性が認められた (JBL 1993、EPA 2012)。

曝露濃度 (ppm)	0	10	50	250	傾向検定 <sup>2)</sup>
雄 動物数	50	50	50	50	
肝細胞腺腫	7	13	8	26**	P<0.001
肝細胞がん	7	8	12	25**	P<0.001
肝細胞腺腫/がん (combined)	13	21	19	40**	P<0.001
全臓器血管腫/血管肉腫 (combined)	2	1	6	8	P<0.05
脾臓 血管肉腫	4 <sup>1)</sup>	2 <sup>1)</sup>	7 <sup>1)</sup>	11 <sup>1)</sup>	
脾臓 血管肉腫	1	1	3	5	P<0.05
肝臓 血管肉腫	1	1	5	5	P<0.05
ハーダー腺 腺腫	2	2	2	8	P<0.05
雌 動物数	50	47	49	49	
肝細胞腺腫	3	3	7	26***	P<0.001
肝細胞がん	0	0	0	14***	P<0.001
肝細胞腺腫/がん (combined)	3	3	7	33***	P<0.001
全臓器 血管腫/血管肉腫 (combined)	1	0	2	3	P<0.05

\*\* : P<0.01、\*\*\* : P<0.001 (Fisher exact test)

1) EPA による再解析の結果 (EPA 2012)

2) Peto 検定

#### 経皮曝露

・Ha:ICR Swiss マウス (1 群雌雄各 30 匹) にアセトン中 0、18、54 mg のテトラクロロエチレンを 0.2 mL/回、3 回/週で 63 週間経皮塗布した試験で、18 mg 群の 1 例で皮膚の乳頭腫が認められた (Van Duuren et al. 1979)。しかしながら、使用動物数の少なさ、投与期間の短さ、結果記述の不完全性、及び被験物質の蒸発による減少が不明であることから、結果解釈は限定的である (IARC 2014)。

#### 経口投与/その他の経路等

・Osborn-Mendel ラット (1 群雌雄対照群各 20 匹、投与群各 50 匹) に雄では 0、471、941

mg/kg 体重/日、雌では0、474、949 mg/kg 体重/日のテトラクロロエチレンを5日間/週で78週間強制経口投与し、その後32週間観察した結果、雌雄で腫瘍発生率に差は認められなかった (NCI 1977、Weisburger 1977)。

- ・B6C3F<sub>1</sub>マウス (1群雌雄対照群各20匹、投与群各50匹) に雄では0、536、1,072 mg/kg 体重/日、雌では0、386、772 mg/kg 体重/日のテトラクロロエチレンを5日間/週で78週間強制経口投与し、その後12週間観察した結果、雌雄で肝細胞がんが用量依存的に増加した (NCI 1977、Weisburger 1977)。

投与量(雄/雌、mg/kg 体重/日)	0	536/386	1,072/772	傾向検定 <sup>1)</sup>
雄 動物数	20	49	48	
肝細胞がん	2	32***	27***	P<0.01
雌 動物数	20	48	48	
肝細胞がん	0	19***	19***	P<0.01

\*\*\* : P<0.001 (Fisher exact test)

1) Cochran-Armitage test

### 3.3.3.8 神経毒性

#### 吸入曝露

- ・F344ラット (1群雌雄各12匹) に0、50、200、800 ppm のテトラクロロエチレンを6時間/日、5日間/週で13週間吸入曝露した試験では、800 ppm 群で視覚誘発電位のわずかな変化が認められたのみで、機能観察総合評価、握力測定、その他の生理学的検査において影響は認められなかった。本試験のNOAECは200 ppmであった (Mattsson et al. 1998)。
- ・SDラット (1群雄4匹) に0、200 ppm のテトラクロロエチレンを6時間/日で4日間吸入曝露した結果、最終曝露後1時間で歩行運動が増加したが、17時間後には回復した。曝露により脳のRNA量が減少し、非特異的コリンエステラーゼ量が増加した (Savolainen et al. 1977)。
- ・SDラット (1群雌13~21匹) に0、100、900 ppm のテトラクロロエチレンを7時間/日で妊娠7~13日又は14~20日に吸入曝露した結果、妊娠7~13日曝露の900 ppm 群の母動物で摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた。同群の児動物 (10~14日齢) において神経筋機能の低下が見られた。21日齢の児動物では脳アセチルコリンの低下 (両900 ppm 群)、脳ドーパミンの低下 (妊娠7~13日曝露の900 ppm 群) が認められた。900 ppm 群の31~32日齢の児動物ではオープンフィールドテストにおいて顕著な活動性亢進が認められた (Nelson et al. 1980)。

#### 経皮曝露

- ・調査した範囲内で情報はなかった。

#### 経口投与/その他の経路等

- ・幼若SDラット (3~4週齢、1群雄9匹) に0、5、50 mg/kg 体重/日のテトラクロロエチレンを5日間/週で8週間強制経口投与した結果、両投与群で体重増加抑制が認められた。同群で痛覚検査 (尾の浸漬、ホットプレート、昇温ホットプレート) での反応の軽度遅延が認められたが、用量相関性は見られなかった。両投与群で自発運動及び立ち上がり行動が低下し、50 mg/kg 群では有意であった。両群でミオクロームス及び前肢の間代発作の閾値の上昇が認められた (Chen et al. 2002)。
- ・雌のF344ラット (匹数不明) に50~1,500 mg/kg 体重/日のテトラクロロエチレンを14日間強制経口投与した結果、一連の神経毒性テストで影響は見られなかった。しかしながら、150 mg/kg 体重の1回投与で流涙、興奮、異常歩行の増加、四肢協調及び自発運動の低下、聴覚刺激への反応低下が認められた (Moser et al. 1995)。
- ・NMRIマウス (1群雄12匹) に0、5、320 mg/kg 体重/日のテトラクロロエチレンを出生後10~16日の間強制経口投与した結果、17日目の自発運動、立ち上がり行動は影響を受けなかった。60日齢では両群で自発運動及び総活動量の増加が同程度に認められた。立ち上がり行動は5 mg/kg 群では影響なく、320 mg/kg 群では低下した。1時間の活動量の低下で定義される馴化は両投与群で減弱した (Fredriksson et al. 1993)。

### 3.3.4 ヒトでの知見

#### 3.3.4.1 疫学調査及び事例

##### (1)急性毒性

- ・3250 mg/m<sup>3</sup> のテトラクロロエチレンを130分間吸入曝露したボランティアで知覚の変化及び意識高揚が、また6280 mg/m<sup>3</sup> の95分間吸入曝露で倦怠感、精神疲労、高揚感が、10,000 mg/m<sup>3</sup> 曝露で酩酊状態が生じ、13,400 mg/m<sup>3</sup> は耐えられないと報告されている (Carpenter 1937)。570~900 mg/m<sup>3</sup> のテトラクロロエチレン蒸気を1時間吸入曝露した6人のボランティアでは眼の刺激性以外の影響は見られなかった。1,420~1,620 mg/m<sup>3</sup> を0.75~2時間曝露した結果、眩暈、眠気が、1,420~2,450 mg/m<sup>3</sup> で2時間曝露した結果、ふらつき感、心神喪失、悪心及び協調運動障害が認められた (Rowe et al. 1952)。
- ・高濃度 (測定実施されず) のテトラクロロエチレンに3分間曝露した消防士9名で、意識朦朧、協調運動障害、肝臓機能変化が63日持続した (Saland 1967)。7時間の全身曝露で意識喪失、昏睡、急性肺水腫、低血圧が生じたが、腎臓及び肝臓の機能は正常であったと報告されている (Patel et al. 1977)。麻酔作用の生じる濃度を急性吸入した作業場で肝臓機能障害が報告されている (Stewart et al. 1961、Stewart 1969)。テトラクロロエチレン貯蔵場所に12時間横臥したドライクリーニング作業場で意識喪失、軽度の痙攣、一過

性の肝臓及び腎臓障害が報告されている (Hake & Stewart 1977)。

- ・駆虫薬としての用途では約 4.5~6 g 摂取で眩暈、酩酊状態、悪心、眠気、意識喪失を来す (Kendrick 1929, Wright et al. 1937, Sandground 1941, HSE 1987)。重度の精神障害 (Haerer & Udelman 1964) 及び死亡 (Goldbloom & Boyd 1954, Lemburg et al. 1979) も報告されている。小児では 1.6~4.8 g/kg 体重の摂取で嘔吐、消化管出血、ショック、及び死亡も報告されている (EC 2004)。

### (2) 刺激性及び腐食性

- ・テトラクロロエチレン原液はヒトの皮膚に対して刺激性を示す (Meyer 1973, Nicolis & Helwig 1973, Hake & Stewart 1977, Metz et al. 1982)。テトラクロロエチレンで濡れた衣服を着た状態で 0.5~1 時間意識不明となっていた作業員 2 名で広範囲の皮膚の紅斑及び水疱が認められた (Morgan 1969, Ling & Lindsay 1971)。
- ・ボランティアを用いたテトラクロロエチレン蒸気の曝露で、520~550 mg/m<sup>3</sup> で数分以内に、また 690 mg/m<sup>3</sup> で 2 時間以内に、一過性の軽度な眼の刺激性が報告されている (Stewart et al. 1961, 1970)。6,400~8,200 mg/m<sup>3</sup> 曝露では直ちに重度の眼刺激性が認められる (Rowe et al. 1952)。

### (3) 感作性

- ・パッチテストにより確認されたテトラクロロエチレンによるアレルギー性接触皮膚炎が 2 例、報告されている (Vail 1974)。

### (4) 反復投与毒性

- ・5 人のボランティアに 700 mg/m<sup>3</sup> のテトラクロロエチレンを 7 時間/日で 5 日間吸入曝露した結果、大部分の被験者で軽度の眼、鼻、喉の刺激、前頭部痛、のぼせ、眠気、及び/又は会話困難の訴えがあったが、これらは反復曝露で減少し、適応が示唆された (Stewart et al. 1970)。

### (5) 生殖発生毒性

- ・母親におけるテトラクロロエチレンへの職業曝露についての研究で、特に高濃度で曝露した場合の自然流産のリスク上昇が示唆されている (EPA 2012)。

### (6) 遺伝毒性

- ・27 人のドライクリーニング作業員及び 26 人の対照集団を比較した横断研究で、トリクロロエチレン曝露に関連した姉妹染色体交換の頻度の増加は認められなかった (Seiji et al. 1990)。
- ・テトラクロロエチレンに曝露した 10 人の脱脂作業員と非曝露の対照 11 人を比較し

た横断研究では、数的にも構造的にも染色体異常は増加せず、姉妹染色体交換の頻度の増加も認められなかった (Ikeda et al. 1980)。

- ・テトラクロロエチレンに曝露した 18 人の女性ドライクリーニング作業員と非曝露の洗濯作業員 18 人を比較した横断研究では、慢性遺伝毒性の指標として適切と考えられる動原体を持たない染色体及び染色体転座の頻度が解析された。ドライクリーニング作業員の平均雇用期間は 8 年で、曝露の時間加重平均は 3.8 ppm であった。染色体転座を含む染色体異常の頻度が増加したが、統計学的に有意ではなかった (Tucker et al. 2011)。

### (7) 発がん性

- ・いくつかのコホート研究及び症例対照研究においてテトラクロロエチレン曝露と膀胱がんの発生に関連が認められているが、多くの場合ドライクリーニング業での雇用がテトラクロロエチレンへの曝露の唯一の指標であり、曝露回数も少なく、曝露と反応の関連性の裏付けを欠いている (IARC 2014)。

- ・各表にコホート研究及び症例対照研究の概要を示す (IARC 2014)。

表 9. テトラクロロエチレン職業曝露と膀胱がんとの関係についてのコホート研究概要

出典、試験地域、期間、総例数	対象/部位	曝露カテゴリー	曝露例数	相対危険度 (95% CI)
Boice et al. 1999 California, USA 1960~66	航空機産業従事者 2631 例 膀胱及び他の泌尿器	日常的な曝露	2	0.70 <sup>1)</sup> (0.09-2.53)
Blair et al. 2003 Missouri, USA 1948~93	ドライクリーニング作業員 5369 例 膀胱	全て 低レベル/曝露なし 中レベル/高レベル	12 5 7	1.3 <sup>1)</sup> (0.7-2.4) 1.4 <sup>1)</sup> (0.4-3.2) 1.5 <sup>1)</sup> (0.6-3.1)
Lynge et al. 2006 Denmark, Finland, Norway, Sweden 1970~2001	ドライクリーニング作業員 46768 例 膀胱 (上皮内がんを除く)	全て	93	1.44 (1.07-1.93)
Calvert et al. 2011 California, Illinois, Michigan, New York, USA 1940-2004	ドライクリーニング作業員 1704 例 膀胱	全て 雇用期間<5 年、雇用から≥20 年 雇用期間≥5 年、雇用から≥20 年	10 1 9	1.8 <sup>1)</sup> (0.9-3.3) 0.5 <sup>1)</sup> (0.03-2.5) 4.1 <sup>1)</sup> (2.1-7.1)

1) SMR (標準化死亡比)



表 10. テトラクロロエチレン曝露と膀胱がんとの関係についての症例対照研究概要

出典、試験地域	総例数 対照例数	曝露カテゴリー	曝露例 数	相対危険度 (95% CI)
Aschengrau et al. 1993 Massachusetts, USA, 1983-89	61 852	曝露あり 高レベル	13 4	1.39 <sup>3)</sup> (0.40-10.01) 4.03 <sup>3)</sup> (0.65-25.10)
Schoenberg et al. 1984 USA, New Jersey 1978-79	658 1258	白人男性、 ドライクリーニング 作業の経験あり	7	1.3 <sup>3)</sup> (0.5-3.6)
Steineck et al. 1990 Sweden, Stockholm 1985-87	254 287	男性ドライクリー ニング作業	2	1.2 (0.2-9.2)
Burns & Swanson 1991 USA, Michigan	2160 3979	ドライクリーニング 作業	8	1.9 <sup>3)</sup> (0.7-4.9)
Swanson & Burns 1995 USA, Michigan	627 1972	女性ドライクリー ニング作業	6	2.0 <sup>3)</sup> (0.7-6.2)
Pesch et al. 2000 Germany, 5 regions 1991-95	704 2650	JEM <sup>1)</sup> 男性 中レベル 女性 中レベル 男性 高レベル 女性高レベル 男性 相当量 女性 相当量 JTEM <sup>2)</sup> 男性 中レベル 男性 高レベル 男性 相当量	162 21 172 15 71 3 37 47 22	1.1 (0.9-1.3) 1.8 (1.0-3.0) 1.2 (1.0-1.5) 1.0 (0.6-1.9) 1.4 (1.0-1.9) 0.7 (0.2-2.5) 1.0 (0.7-1.5) 1.2 (0.8-1.7) 1.8 (1.1-3.1)
Gaertner et al. 2004 Canada, 7 Provinces 1994-97	男性 535 男性 1430	ドライクリーニング 作業	4	1.24 <sup>3)</sup> (0.23- 6.64)
Colt et al. 2011 USA, Maine, New Hampshire, Vermont	女性 263 男性 895 女性 371	ドライクリーニング 工場作業 女性	6	2.2 <sup>3)</sup> (0.4-11.9)

出典、試験地域	総例数 対照例数	曝露カテゴリー	曝露例 数	相対危険度 (95% CI)
2001-04	男性 1031	男性	4	0.9 <sup>3)</sup> (0.2-3.8)
Christensen et al. 2013 Montreal, Canada	男性 484 男性 533	曝露あり 相当量曝露	2 2	0.5 <sup>3)</sup> (0.1-3.0) 0.9 <sup>3)</sup> (0.1-7.3)

- 1) job-exposure マトリクス
- 2) job-task exposure マトリクス
- 3) オッズ比

### 3.3.4.2 発がん性評価

#### (1) 発がん性分類

評価機関	分類結果	設定年	出典
IARC	2A ヒトに対しておそらく発がん性を示す	2014	IARC 2018
EPA IRIS	Likely to be carcinogenic to humans ヒト発がん性の可能性が高い物質	2012	EPA 2012
NTP	Reasonably Anticipated to be Human Carcinogens ヒト発がん性があると合理的に予測される物質	2016	NTP 2016
ACGIH	A3 人との関連性は未知であるが、確定した、動物に対する発がん性がある物質	1990	ACGIH 2017
ECHA CLP	カテゴリー2 ヒトに対する発がん性が疑われる物質	—	ECHA 2018
DFG	3B In vitro 又は動物実験で他の分類には不十分な証拠あり	1988	DFG 2016
産衛学会	2B ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質	1991	産衛 2017

#### (2) ユニットリスク等の情報

・EPA は、吸入曝露についてのユニットリスクの値を  $2 \times 10^{-3}$  per ppm ( $3 \times 10^{-7}$  per  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )、経口曝露についてのスロープファクターを  $2 \times 10^{-3}$  per mg/kg 体重/日と記載している (EPA 2012)。

### 3.3.4.3 許容濃度に関する情報

評価機関	設定値	設定年	出典
ACGIH	TLV(TWA) : 25 ppm STEL : 100 ppm	1990	ACGIH 2017
DFG	MAK : 10 ppm (69 mg/m <sup>3</sup> )	—	DFG 2016
NIOSH	設定なし	—	NIOSH 2016
OSHA	TWA : 100 ppm 天井値 : 200 ppm	—	OSHA 2018 NIOSH 2016
UK HSE	TWA : 50 ppm (345 mg/m <sup>3</sup> ) STEL : 100 ppm (689 mg/m <sup>3</sup> )	—	UK HSE 2011
産衛学会	設定なし	—	産衛 2017

TWA : 時間加重平均 (1日8時間、週40時間での許容濃度)

STEL : 短時間暴露限度 (15分間の時間加重平均許容濃度)

MAK : 最大職場濃度

・EPAは吸入RfCを0.04 mg/m<sup>3</sup>、経口RfDを6×10<sup>-3</sup> mg/kg体重/日としている (EPA 2012)。

引用文献 :

産衛、日本産業衛生学会 (2017), 許容濃度の勧告(2017年度)、産業衛生学雑誌 59 巻 5 号、153-185

(<https://www.sanei.or.jp/images/contents/309/kyoyou.pdf>)

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists : TLVs and BELs (Booklet 2017)

Aschengrau A, Ozonoff D, Paulu C et al. (1993). Cancer risk and tetrachloroethylene-contaminated drinking water in Massachusetts. Arch Environ Health. 48: 284-292. (IARC 2014 から引用)

Bartsch H, Malaveille C, Barbin A and Planche G (1979). Mutagenic and alkylating metabolites of halo-ethylenes, chlorobutadienes and dichlorobutenes produced by rodent or human liver tissues. Evidence for oxirane formation by P450-linked microsomal mono-oxygenases. Arch Toxicol. 41: 249-277. (IARC 2014 から引用)

Beliles RP, Brusick DJ and Mecler FJ (1980). Teratogenic-mutagenic risk of workplace contaminants: Trichloroethylene, perchloroethylene and carbon disulfide. Washington, DC, United States Department of Health, Education and Welfare (Contract No. 210-77-0074) [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006、EPA 2012 から引用)

Blair A, Petralia SA and Stewart PA (2003). Extended mortality follow-up of a cohort of dry-cleaners. Ann Epidemiol. 13: 50-56. (IARC 2014 から引用)

Boice JD Jr, Marano DE, Fryzek JP et al. (1999). Mortality among aircraft manufacturing workers. Occup Environ Med. 56: 581-597. (IARC 2014 から引用)

Bonnet P, Francin J-M, Gradski D, Raoult G and Zissu D (1980). Determination of the lethal concentration-50 of the principal chlorinated hydrocarbons in the rat. Archives des Maladies Professionnelles de Medecine du Travail et de Sécurité Sociale. 41: 317-321 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)

Bronzetti G, Bauer C, Corsi C et al. (1983). Genetic and biochemical studies on perchloroethylene 'in vitro' and 'in vivo'. Mutat Res. 116: 323-331. (IARC 2014 から引用)

Buben J and O'Flaherty E (1985). Delineation of the role of metabolism in the hepatotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene: a dose effect study. Toxicology and Applied Pharmacology. 78: 105-122. (NITE 2006 から引用)

Burns PB and Swanson GM (1991). Risk of urinary bladder cancer among blacks and whites: the role of cigarette use and occupation. Cancer Causes Control. 2: 371-379. (IARC 2014 から引用)

Callen DF, Wolf CR and Philpot RM (1980). Cytochrome P-450 mediated genetic activity and cytotoxicity of seven halogenated aliphatic hydrocarbons in Saccharomyces cerevisiae. Mutat Res. 77: 55-63. (IARC 2014 から引用)

Calvert GM, Ruder AM and Petersen MR (2011). Mortality and end-stage renal disease incidence among dry cleaning workers. Occup Environ Med. 68: 709-716. (IARC 2014 から引用)

Carpenter CP (1937). The chronic toxicity of tetrachloroethylene. Journal of Industrial Hygiene and Toxicology. 19: 323-336 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)

Cederberg H, Henriksson J and Binderup ML (2010). DNA damage detected by the alkaline comet assay in the liver of mice after oral administration of tetrachloroethylene. Mutagenesis. 25: 133-138. (IARC 2014 から引用)

Chen H-H, Chan M-H and Fu S-H (2002). Behavioural effects of tetrachloroethylene exposure in rats: acute and subchronic studies. Toxicology. 170: 201-209. (IPCS 2006 から引用)

Christensen KY, Vizcaya D, Richardson H et al. (2013). Risk of selected cancers due to occupational exposure to chlorinated solvents in a case-control study in Montreal. J Occup Environ Med. 55: 198-208. (IARC 2014 から引用)

Colt JS, Karagas MR, Schwenn M et al. (2011). Occupation and bladder cancer in a population-based case-control study in Northern New England. *Occup Environ Med.* 68: 239–249. (IARC 2014 から引用)

Connor TH, Theiss JC, Hanna HA et al. (1985). Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. *Toxicol Lett*, 25: 33-40. (IARC 2014 から引用)

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2016). List of MAK and BAT Values 2016: Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report 52 (<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9783527805983>)

DeMarini DM, Perry E and Shelton ML (1994). Dichloroacetic acid and related compounds: induction of prophage in *E. coli* and mutagenicity and mutation spectra in *Salmonella* TA100. *Mutagenesis*. 9: 429-437. (IARC 2014 から引用)

de Raat K (2003). The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Standards. 133. Tetrachloroethylene (PER). Stockholm, National Institute for Working Life (Arbete och Hälsa NR 2003:14; ISBN 91-7045-695-X). (IPCS 2006 から引用)

Doherty AT, Ellard S, Parry EM and Parry JM (1996). An investigation into the activation and deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells. *Mutagenesis*. 11: 247-274. (IARC 2014 から引用)

Duprat P, Delsant L and Gradiski D (1976). Irritant potency of the principal aliphatic chloride solvents on the skin and ocular mucous membranes of rabbits. *European Journal of Toxicology*. 3: 171–177 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)

Duprat P and Bonnet P (1979). Study on the organic lesions in the mouse produced by chlorinated aliphatic solvents administered by inhalation. *INRS Bulletin de documentation*. 1103: 73–101 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)

Dybing F and Dybing O (1946). The toxic effect of tetrachloromethane and tetrachloroethylene in oily solution. *Acta Pharmacologica*. 2: 223–226 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)

EC (2004). European Union risk assessment report. Tetrachloroethylene. CAS No: 127-81-4 [sic], EINECS No: 204-825-9. Draft human health report. Luxembourg, European Commission, May. (IPCS 2006 から引用)

ECHA, The European Chemicals Agency (2018). Harmonised classification - Annex VI

of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), trichloroethylene. (2018年2月に検索)  
(<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/124309>)

EPA, U.S. Environmental Protection Agency (2012). Toxicological review of Tetrachloroethylene (Perchloroethylene) (CAS No. 127-18-4) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-08/011F. Washington, DC, USA (IARC2014 から引用)

Fredriksson A, Danielsson BRG and Eriksson P (1993). Altered behaviour in adult mice orally exposed to tri- and tetrachloroethylene as neonates. *Toxicology Letters*. 66: 13–19. (IPCS 2006 から引用)

Friberg L, Kylin B and Nyström A (1953). Toxicities of trichloroethylene and tetrachloroethylene and Fujiwara's pyridine-alkali reaction. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. 9: 303–312 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)

Gaertner RR, Trpeski L and Johnson KC; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group (2004). A case-control study of occupational risk factors for bladder cancer in Canada. *Cancer Causes Control*. 15: 1007–1019. (IARC 2014 から引用)

Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C et al. (1987). Chromosome aberrations and sisterchromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen*, 10: Suppl 101-175. (IARC 2014 から引用)

Goldbloom AA and Boyd LJ (1954). Tetrachloroethylene fatality. Case report of a patient with infectious (virus) hepatitis and hookworm infestation. *Industrial Medicine and Surgery*. 23:116-119 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)

Grant WM (1962). Toxicology of the eye. Springfield, IL, Charles C. Thomas [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)

Greim H, Bonse G, Radwan Z et al. (1975). Mutagenicity in vitro and potential carcinogenicity of chlorinated ethylenes as a function of metabolic oxirane formation. *Biochem Pharmacol*. 24: 2013-2017. (IARC 2014 から引用)

Haerer AF and Udelman HD (1964). Acute brain syndrome secondary to tetrachloroethylene ingestion. *American Journal of Psychiatry*. 12: 78–79 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)

Hake CL and Stewart RD (1977). Human exposure to tetrachloroethylene: Inhalation and skin contact. *Environmental Health Perspectives*. 21: 231–238. (IPCS

2006 から引用)

- Hardin BD, Bond GP, Sikov MR, Andrew FD, Beliles RP and Niemeier RW (1981). Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. 7(Suppl. 4): 66–75 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006、EPA 2012 から引用)
- Hartmann A and Speit G (1995). Genotoxic effects of chemicals in the single cell gel (SCG) test with human blood cells in relation to the induction of sister-chromatid exchanges (SCE). *Mutat Res*. 346: 49–56. (IARC 2014 から引用)
- Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K et al. (1983). Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutagen*. 5: Suppl 11–142. (IARC 2014 から引用)
- Hayes JR, Condie LW and Borcalleca JF (1986). The subchronic toxicity of tetrachloroethylene (perchloroethylene) administered in the drinking water of rats. *Fundamental and Applied Toxicology* 7: 119–125. (IPCS 2006、NITE 2006 から引用)
- HSE, Health and Safety Executive (1987). Tetrachloroethylene (tetrachloroethene, perchloroethylene): Toxicity review 17. London, Health and Safety Executive, HMSO Publications Centre [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2014). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 106 (2014), Trichloroethylene, Tetrachloroethylene, and Some Other Chlorinated Agents, Tetrachloroethylene.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2018). Agents Classified by the IARC Monographs. LIST OF CLASSIFICATIONS, VOLUMES 1–118 (Last update 26 Jan 2018)  
([http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest\\_classif.php](http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php))
- ICSC, 国際化学物質安全性カード 日本語版 (2013)、テトラクロロエチレン、ICSC 番号 0076  
([http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p\\_card\\_id=0076&p\\_edit=&p\\_version=2&p\\_lang=ja](http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_card_id=0076&p_edit=&p_version=2&p_lang=ja))
- Ikedo M, Koizumi A, Watanabe T et al. (1980). Cytogenetic and cytokinetic investigations on lymphocytes from workers occupationally exposed to tetrachloroethylene. *Toxicol Lett*. 5: 251–256. (IARC 2014 から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2006), Concise International Chemical Assessment Document 68, TETRACHLOROETHENE
- JBL, 中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター (1993). テトラクロロエチ

レンのラット及びマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書

- Kendrick JF (1929). Treatment of hookworm disease with tetrachloroethylene. *American Journal of Tropical Medicine*. 438–488 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)
- Kjellstrand P, Holmquist B, Jonsson I, Romare S, and Mansson L (1985). Effects of organic solvents on motor activity in mice. *Toxicology*. 35: 35–46. (IPCS 2006 から引用)
- Klaassen CD and Plaa GL (1966). Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 9: 139–151 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)
- Koch R, Schlegelmilch R and Wolf HU (1988). Genetic effects of chlorinated ethylenes in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res*. 206: 209–216. (IARC 2014 から引用)
- Koppel C, Arndt I, Arendt U and Koeppe P (1985) Acute tetrachloroethylene poisoning: Blood elimination kinetics during hyperventilation therapy. *Journal of Toxicology and Clinical Toxicology*. 23: 103–115 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)
- Kringstad KP, Ljungquist PO, De Sousa F and Stroemberg LM (1981). Identification and mutagenic properties of some chlorinated aliphatic compounds in the spent liquor from kraft pulp chlorination. *Environ Sci Technol* 15: 562–566. (IARC 2014 から引用)
- Kronevi T, Wahlberg JE and Holmberg B (1981). Skin pathology following epicutaneous exposure to seven organic solvents. *International Journal of Tissue Reactions*. 3: 21–30 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)
- Lemburg P, Sprock I, Bretschneider A, Storm W and Gobel U (1979). A new concept of therapy in accidental intoxications with halogenated hydrocarbons. *Veterinary and Human Toxicology*. 21: 37–40 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)
- Ling S and Lindsay WA (1971). Perchloroethylene burns. *British Medical Journal*. 3: 115 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)
- Lynge E, Andersen A, Rylander L et al. (2006). Cancer in persons working in dry-cleaning in the Nordic countries. *Environ Health Perspect*. 114: 213–219. (IARC 2014 から引用)
- Matsushima T, Hayashi M, Matsuoka A et al. (1999). Validation study of the in vitro micronucleus test in a Chinese hamster lung cell line (CHL/IU). *Mutagenesis*. 14: 569–580. (IARC 2014 から引用)

Mattsson JL, Albee RR, Yano BL, Bradley GJ and Spencer PJ (1998). Neurotoxicologic examination of rats exposed to 1,1,2,2-tetrachloroethylene (perchloroethylene) vapour for 13 weeks. *Neurotoxicology and Teratology* 20: 83–98. (IPCS 2006、EPA 2012 から引用)

Mersch-Sundermann V, Muller G and Hofmeister A (1989). Examination of mutagenicity of organic microcontaminations of the environment. IV. Communication: the mutagenicity of halogenated aliphatic hydrocarbons with the SOS-chromotest. [in German]*Zbl Hyg.* 189: 266-271. (IARC 2014 から引用)

Metz V, Graben N and Bock KD (1982). Symptoms and differential therapy of tetra-(=per)chloroethylene poisoning by ingestion or inhalation. *Die Medizinische Welt.* 33: 892–894 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)

Meyer HJ (1973). Bronchopulmonary changes induced by trichloroethylene and other halogenated hydrocarbons. *Bronches.* 23: 113–124 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)

Morgan B (1969). Dangers of perchloroethylene. *British Medical Journal.* 2: 513 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)

Moser VC, Cheek BM and MacPhail RC (1995). A multidisciplinary approach to toxicological screening: III. Neurobehavioral toxicity. *Journal of Toxicology and Environmental Health.* 45: 173–210. (IPCS 2006 から引用)

Murakami K and Horikawa K (1995). The induction of micronuclei in mice hepatocytes and reticulocytes by tetrachloroethylene. *Chemosphere.* 31: 3733-3739. (IARC 2014 から引用)

Narotsky MG and Kavlock RJ (1995). A multidisciplinary approach to toxicological screening: II. Development toxicity. *Journal of Toxicology and Environmental Health.* 45: 145–171. (IPCS 2006 から引用)

NCI, National Cancer Institute (1977). Bioassay of Tetrachloroethylene for Possible Carcinogenicity (CAS No. 127-18-4) (NCI Tech. Rep. Ser. No. 13; NIH Publ. No. 77-813). Bethesda, MD, USA: US Department of Health, Education, and Welfare (IARC 2014 から引用)

Nelson BK, Taylor BJ, Setzer JV and Hornung RW (1980). Behavioral teratology of perchloroethylene in rats. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology.* 3: 233–250 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)

Nicolis GD and Helwig EB (1973). Exfoliate dermatitis. A clinicopathological study of 135 cases. *Archives of Dermatology.* 108: 788-797 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)

NIOSH, National Institute for Occupational Safety & Health (2016) : NIOSH Pocket

Guide to Chemical Hazards, Tetrachloroethylene  
(<https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0599.html>)

NITE, 独立行政法人 製品評価技術基盤機構 (2006). 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No. 65、テトラクロロエチレン

NTP, National Toxicology Program (1986). Toxicology and carcinogenesis studies of tetrachloroethylene (perchloroethylene) (CAS No. 127-18-4) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (inhalation studies). ResearchTriangle Park, NC, United States Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (Technical Report Series No. 311) [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006、IARC 2014 から引用)

NTP, National Toxicology Program (2016). 14th Report on Carcinogens.  
(<https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index-1.html>)

OSHA, Occupational Safety and Health Administration (2018). OSHA Occupational Chemical Database. PERCHLOROETHYLENE (2018年2月検索)  
(<https://www.osha.gov/chemicaldata/chemResult.html?recNo=190>)

Patel R, Janakiraman N and Towne WD (1977). Pulmonary edema due to tetrachloroethylene. *Environmental Health Perspectives.* 21: 247–249 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)

Perocco P, Bolognesi S and Alberghini W (1983). Toxic activity of seventeen industrial solvents and halogenated compounds on human lymphocytes cultured in vitro. *Toxicol Lett.* 16: 69-75. (IARC 2014 から引用)

Pesch B, Haerting J, Ranft U et al.; MURC Study Group (2000). Occupational risk factors for urothelial carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter urothelial and renal cancer study. *Int J Epidemiol.* 29: 238–247. (IARC 2014 から引用)

Pozzani UC, Weil CS and Carpenter CP (1959). The toxicological basis of threshold limit values: 5. The experimental inhalation of vapour mixture by rats, with notes upon the relationship between single dose inhalation and single dose oral data. *American Industrial Hygiene Association Journal.* 20: 364–369 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)

Rao KS, Betso JE and Olson KJ (1981). A collection of guinea pig sensitisation test results — grouped by chemical class. *Drug and Chemical Toxicology.* 4: 331–351 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006)

Roldan-Arjona T, Garcia-Pedrajas MD, Luque-Romero FL et al. (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. (IARC 2014 から引用)

Rowe VK., McCollister DD, Spencer HC, Adams EM and Irish DD (1952). Vapor toxicity of tetrachloroethylene for laboratory animal and human subjects. Arch. Industr. Hyg. 5: 566-579. (IPCS 2006 から引用)

Saland G (1967). Accidental exposure to perchloroethylene. New York State Journal of Medicine. 67: 2359-2361 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)

Sandground JH (1941). Coma following medication with tetrachloroethylene. Journal of the American Medical Association. 117: 440-441 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)

Savolainen H, Pfäffli P, Tengen M and Vainio H (1977). Biochemical and behavioural effects of inhalation exposure to tetrachloroethylene and dichloromethane. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. 36: 941-949 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006、EPA 2012 から引用)

Schoenberg JB, Stenhagen A, Mogielnicki AP et al. (1984). Case-control study of bladder cancer in New Jersey. I. Occupational exposures in white males. J Natl Cancer Inst. 72: 973-981. (IARC 2014 から引用)

Schumann, A.M., Quast, J.F. and Watanabe, P.G. (1980). The pharmacokinetics and macromolecular interactions of perchloroethylene in mice and rats as related to oncogenicity. Toxicol. Appl. Pharmacol. 55: 207-219. (NITE 2006 から引用).

Schwetz BA, Leong BKJ and Gehring PJ (1975). The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform, and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats. Toxicology and Applied Pharmacology. 32: 84-96 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006、EPA 2012 から引用)

Seiji K, Jin C, Watanabe T et al. (1990). Sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of workers exposed to benzene, trichloroethylene, or tetrachloroethylene, with reference to smoking habits. Int Arch Occup Environ Health. 62: 171-176. (IARC 2014 から引用)

Shimada T, Swanson AF, Leber P and Williams GM (1985). Activities of chlorinated ethane and ethylene compounds in the Salmonella/rat microsome mutagenesis and rat hepatocyte/DNA repair assays under vapor phase exposure conditions. Cell Biol Toxicol. 1: 159-179. (IARC 2014 から引用)

Sofuni T, Hayashi M, Matsuoka A et al. (1985). [Mutagenicity tests on organic chemical contaminants in city water and related compounds. II. Chromosome aberration tests in cultured mammalian cells] [in Japanese] Eisei Shikenjo Hokoku. 103: 64-75. (IARC 2014 から引用)

Steineck G, Plato N, Gerhardsson M et al. (1990). Increased risk of urothelial cancer in Stockholm during 1985-87 after exposure to benzene and exhausts. Int J Cancer. 45: 1012-1017. (IARC 2014 から引用)

Stewart RD (1969). Acute tetrachloroethylene intoxication. Journal of the American Medical Association. 208: 1490-1492 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)

Stewart RD, Gay HH, Erley DS, Hake CL and Schaffer AW (1961). Human exposure to tetrachloroethylene vapor. Archives of Environmental Health. 2: 40-46 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)

Stewart RD, Baretta ED, Dodd HC and Torkelson TR (1970). Experimental human exposure to tetrachloroethylene. Archives of Environmental Health. 20: 225-229 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS/CICAD 2006 から引用)

Tucker JD, Sorensen KJ, Ruder AM et al. (2011). Cytogenetic analysis of an exposed-referent study: perchloroethylene-exposed dry cleaners compared to unexposed laundry workers. Environ Health. 10: 16. (IARC 2014 から引用)

Swanson GM and Burns PB (1995). Cancer incidence among women in the workplace: a study of the association between occupation and industry and 11 cancer sites. J Occup Environ Med. 37: 282-287. (IARC 2014 から引用)

Szarmáry É, Ungváry G and Tátrai E (1997). The offspringdamaging effect of tetrachloroethylene in rats, mice and rabbits. Central European Journal of Occupational and Environmental Medicine. 3: 31-39. (IPCS 2006 から引用)

Tinston DJ (1995). Perchloroethylene: multigeneration inhalation study in the rat. Report of Zeneca Central Toxicology Laboratory. Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, Zeneca Central Toxicology Laboratory (Report No. CTL/P/4097). (IPCS 2006 から引用)

Vail JT (1974). False-negative reaction to patch testing with volatile compounds [letter]. Archives of Dermatology. 110: 130 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)

Valencia R, Mason JM, Woodruff RC and Zimmering S (1985). Chemical mutagenesis testing in Drosophila.III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. Environ Mutagen. 7: 325-348. (IARC 2014 から引用)

Vamvakas S, Herkenhoff M, Dekant W and Henschler D (1989). Mutagenicity of tetrachloroethene in the Ames test-metabolic activation by conjugation with glutathione. J Biochem Toxicol. 4: 21-27. (IARC 2014 から引用)

Van Beek L (1990). Investigation of a possibility to reduce the use of rabbits in skin

- irritation tests: experiments with dichloromethane, trichloroethylene, tetrachloroethylene and 1,1,1-trichloroethane. Zeist, TNO-CIVO Institute (Report V89-265) (cited in EC, 2004). (IPCS 2006 から引用)
- Van Duuren BL, Goldschmidt BM, Loewengart G et al. (1979). Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *J Natl Cancer Inst.* 63: 1433–1439. (IARC 2014 から引用)
- Wang JL, Chen WL, Tsai SY et al. (2001). An in vitro model for evaluation of vaporous toxicity of trichloroethylene and tetrachloroethylene to CHO-K1 cells. *Chem Biol Interact.* 137: 139–154. (IARC 2014 から引用)
- Weisburger EK (1977). Carcinogenicity studies on halogenated hydrocarbons. *Environ Health Perspect.* 21: 7–16. (IARC 2014 から引用)
- Wenzel DG and Gibson RD (1951). A study of the toxicity and the anthelmintic activity of n-butylidene chloride. *Journal of Pharmacology.* 3: 169–176 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)
- Withey RJ and Hall JW (1975). The joint toxic action of perchloroethylene with benzene in rats. *Toxicology.* 4: 5–15 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)
- Wolf MA (1956). Results of skin absorption studies on carbon tetrachloride, ethylene dichloride, tetrachloroethylene, trichloroethylene and chloroethene. Report for the Dow Chemical Company (cited in EC, 2004). (IPCS 2006 から引用)
- Wright WH, Bozicevick J and Gordon LS (1937). Studies on oxyuriasis. V. Therapy with single doses of tetrachloroethylene. *Journal of the American Medical Association.* 109: 570–573 [cited in de Raat, 2003]. (IPCS 2006 から引用)

研究成果の刊行に係る一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugaya N., Takahashi M., Sakurai K., Tanaka N., Okubo I., Kawakami T.	Mass spectrometric analysis of synthetic organic pigments.	J. AOAC Internal		In press	2018
味村真弓 中島晴信 河上強志 伊佐間和郎	繊維製品に含まれるトリ ス(1-アジリジニル)ホス フィンオキシド(略称: APO)の分析法の改定に 向けた検討	大阪健康 安全基盤 研年報	1	92-99	2017