

(案)

清涼飲料水評価書

**清涼飲料水に係る化学物質の
食品健康影響評価について
シス-1,2-ジクロロエチレン、
トランス-1,2-ジクロロエチレン**

2007年2月

食品安全委員会 汚染物質専門調査会

化学物質専門調査会

目 次

目次	・・・ 1
・ 審議の経緯	・・・ 2
・ 食品安全委員会委員名簿	・・・ 2
・ 食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会 合同ワーキンググループ専門委員名簿	・・・ 2
・ 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価 シス-1,2-ジクロロエチレン（案）、トランス-1,2-ジクロロエチレン（案）	
Ⅰ．当該化学物質の概要	・・・ 3
1．物質特定情報	・・・ 3
2．物理化学的性状	・・・ 3
3．主たる用途	・・・ 3
4．現行規制等	・・・ 4
Ⅱ．毒性に関する科学的知見	・・・ 4
1．体内動態及び代謝	・・・ 4
2．ヒトへの影響	・・・ 7
3．実験動物等への影響	・・・ 7
Ⅲ．国際機関等の評価	・・・ 13
1．IARC	・・・ 13
2．JECFA	・・・ 13
3．WHO 飲料水水質ガイドライン	・・・ 13
4．米国環境保護庁	・・・ 14
5．我が国における水質基準の見直しの際の評価	・・・ 15
Ⅳ．食品健康影響評価	・・・ 16
1．有害性の評価	・・・ 17
2．暴露状況	・・・ 18
Ⅴ．まとめ	・・・ 19
表（表1 <i>in vitro</i> 遺伝毒性、表2 <i>in vivo</i> 遺伝毒性、 表3 WHO 等によるリスク評価、 表4 各試験における NOAEL 等、 表5 水道水（原水・浄水）での検出状況）	・・・ 20
本評価書で使用した略号一覧	・・・ 25
参考文献	・・・ 26
・ 概要版 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価 シス-1,2-ジクロロエチレン（案） トランス-1,2-ジクロロエチレン（案）	・・・ 29

<審議の経緯>

平成 15 年 7 月 1 日 厚生労働大臣より食品健康影響評価について要請、関係書類の
接受

平成 15 年 7 月 18 日 第 3 回食品安全委員会（要請事項説明）

平成 18 年 10 月 18 日 第 4 回汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ

平成 19 年 2 月 1 日 第 176 回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

H18.6.30 まで

委員長 寺田 雅昭
委員長代理 寺尾 允男
小泉 直子
坂本 元子
中村 靖彦
本間 清一
見上 彪

H18.12.20 まで

委員長 寺田 雅昭
委員長代理 見上 彪
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

H18.12.21 から

委員長 見上 彪
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

<食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ>

汚染物質専門調査会

安藤 正典
佐藤 洋（座長）
千葉 百子
広瀬 明彦
前川 昭彦

化学物質専門調査会

太田 敏博
立松 正衛
廣瀬 雅雄

清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

シス-1,2-ジクロロエチレン（案）

トランス-1,2-ジクロロエチレン（案）

I. 当該化学物質の概要

1. 物質特定情報（厚生労働省 2003³⁵）

名称	シス-1,2-ジクロロエチレン	トランス-1,2-ジクロロエチレン
CAS No.※	156-59-2	156-60-5
	540-59-0 (Mixed isomers)	
分子式	$C_2H_2Cl_2$ / $ClCH=CHCl$	
分子量	97	

2. 物理化学的性状（厚生労働省 2003³⁵）

名称	シス-1,2-ジクロロエチレン	トランス-1,2-ジクロロエチレン
物理的性状	特徴的な臭気のある、無色の液体	
沸点（℃）	60.3	48.0～48.5
融点（℃）	-81.5	-49.4
比重（水=1）	1.28	1.26
水への溶解性	溶けにくい	
水オクタノール分配係数（log Pow）	1.86	2.09
蒸気圧（kPa（20℃））	24.0	35.3

（日本語版 ICSC）

3. 主たる用途（厚生労働省 2003³⁵）

【シス体】トランス異性体との混合物として他の塩素系溶剤の製造工程中に反応中間体として使用。溶剤、染料抽出、香料、ラッカー等にも使用。

【トランス体】シス異性体との混合物として他の塩素系溶剤の製造工程中に反応中間体として使用。溶剤、染料抽出、香料、ラッカー等にも使用。

※ 参考文献 35 には、1,2-ジクロロエチレンの CAS No.である 540-59-0 のみの記載であるが、番号を運営・管理している米国化学会の一部門である CAS（Chemical Abstracts Service）ではシス、トランス体それぞれに No を付与している。

4. 現行規制等（厚生労働省 2003³⁵）

（1）法令の規制値等

名称	シス-1,2-ジクロロエチレン	トランス-1,2-ジクロロエチレン
水質基準値 (mg/L)	0.04	—
水質管理目標 (mg/L)	—	0.04
環境基準値 (mg/L)	0.04	—
その他の基準値	給水装置の構造及び材質の基準 0.004 mg/L	—
	労働安全衛生法：作業環境評価基準 (ppm)：150	

（2）諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

WHO (mg/L)：0.05【シス及びトランスの和として】（第3版）

EU (mg/L)：なし

US EPA (mg/L)：【シス体】 0.07 (Maximum Contaminant Level)、

【トランス体】 0.1 (Maximum Contaminant Level)

II. 毒性に関する科学的知見

1. 体内動態及び代謝

1,2-ジクロロエチレン (1,2-DCE) は肺で急速に吸収されると考えられている。ヒトにおける研究では、吸入された 1,2-DCE の約 75%が肺を通して吸収された、と報告されている。1,2-DCE は肝臓において肝臓ミクロソームの CYP で代謝され、ジクロロエタノール及びジクロロ酢酸を生成する。動物での試験において、シス異性体はトランス異性体よりも急速に代謝され、シス異性体はしばしば CYP の活性を阻害ないし破壊したのに対し、トランス異性体はしばしば同酵素レベルを上昇させた。ヒト及び動物における 1,2-DCE の排泄については、情報が無い (ATSDR 1996²)。

（1）吸収

経口投与におけるシス-あるいはトランス-1,2-DCE の吸収速度及び吸収率に関する研究は見つからなかった (ATSDR 1996²)。

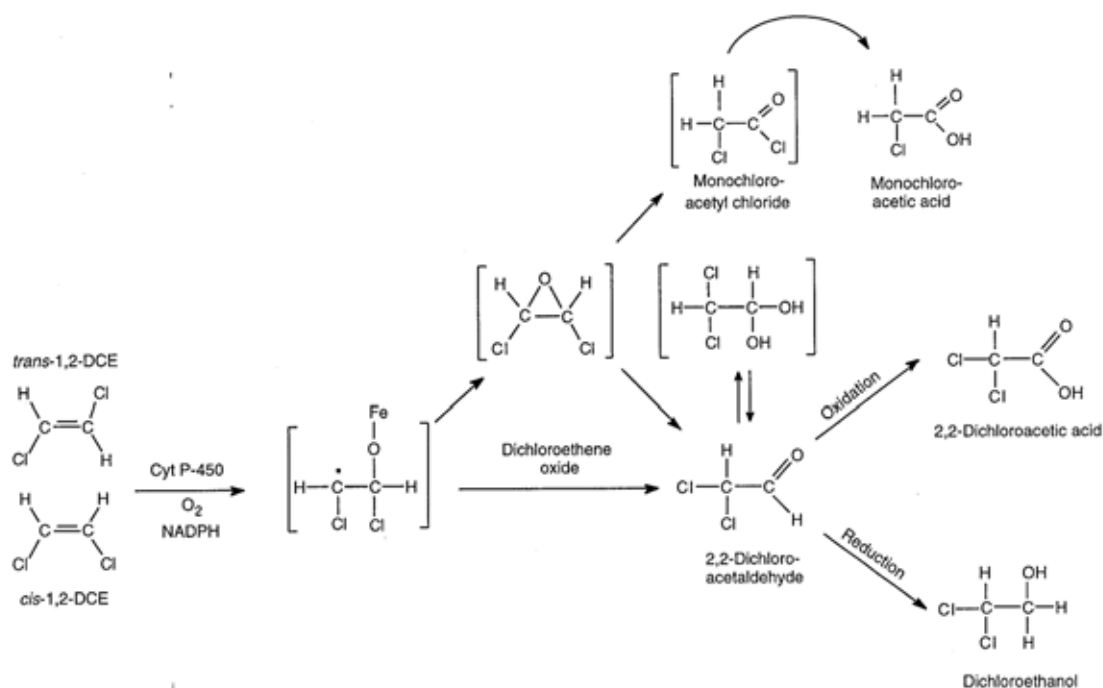
(2) 分布

暴露経路を問わず、シス-あるいはトランス-1,2-DCE の分布に関する研究は見つからなかった (ATSDR 1996 ²⁾)。

(3) 代謝

1,2-DCE の代謝は、まず、肝臓ミクロソームの CYP を触媒として起こる (Costa and Ivanetich 1982 ⁹, 1984 ¹⁰)。直接の証拠はないが、エポキシドの合成に関する研究が示唆するところによると、この代謝にはエチレンの二重結合のエポキシ化が関与し、二塩素化エポキシドが生成される (図 1)。この二塩素化エポキシドはその後非酵素的転位を受けると考えられる (ATSDR 1996 ²)。肝臓ミクロソーム・CYP の主代謝物はジクロロアセトアルデヒドであり、さらに、ジクロロアセトアルデヒドの多くが、サイトゾル・アルデヒド脱水酵素及び／またはミトコンドリア・アルデヒド脱水酵素及び肝細胞内に存在するアルコール脱水酵素によりジクロロエタノール及びジクロロ酢酸に変換されること、を示す証拠が得られている (Costa and Ivanetich 1982 ⁹, 1984 ¹⁰)。これは、1,2-DCE のシス及びトランス両異性体を灌流したラット肝臓においてジクロロエタノール及びジクロロ酢酸に変換された、という報告 (Bonse et al. 1975 ⁵) と一致する。

シス-1,2-DCE とトランス-1,2-DCE の代謝には類似性と相違が観察されている (ATSDR 1996 ²)。両異性体とも肝臓 CYP の活性部位と結合する、とされている (Costa and Ivanetich 1982 ⁹)。さらに、CYP の典型的阻害剤は両異性体からジクロロアセトアルデヒドが生成されるのを阻害する、ということも示されている。1,2-DCE の結合及び代謝は CYP の型に特異的なものではないようである。シス異性体は *in vitro* における肝臓ミクロソーム内での回転率がトランス異性体の 4 倍であった (ATSDR 1996 ²)。これは分離・灌流したラット肝臓での研究結果 (シス異性体の代謝はトランス異性体の代謝よりも急速であったこと (Bonse et al. 1975 ⁵)) と一致する。このほか、ラットの肝細胞において、シス-1,2-DCE とトランス-1,2-DCE ではジクロロエタノール及びジクロロ酢酸の生成速度に差があることが報告されている (Costa and Ivanetich 1984 ¹⁰)。



Adapted from Costa and Ivanetich 1982

図1 推定される 1,2-DCE の代謝経路 (ATSDR 1996²)

いくつかの報告が、1,2-DCE は CYP 及び混合機能オキシダーゼの活性を変化させる、ということを示唆している。McMillan (1986²⁴) は、CYP 依存性のミクロソーム代謝が 1,2-DCE の両異性体により抑制されることを報告したのに対し、Paolini et al. (1992²⁸) は CYP 酵素がトランス-1,2-DCE により誘導されると報告した。また、ラットに 200 ppm の 1,2-DCE の両異性体を単回 8 時間吸入暴露した時、両異性体は、*in vivo* でヘキシバルビタールの代謝を競合的に阻害した。この影響（阻害）は、トランス異性体よりもシス異性体の方が、強く認められた。さらに、トランス-1,2-DCE は肝臓ミクロソームによるアミノピリンの酸化的脱メチル及び p-ニトロアニソルの O-脱メチルを競合的に阻害した (Freundt and Macholz 1978¹³)。マウスに両異性体を腹腔内注射した試験において、トランス異性体では CYP レベル (Paolini et al. 1992²⁸ の所見と一致) 及びアミノピリン N-デメチラーゼ活性が上昇するのに対し、シス異性体では同酵素の活性が阻害されるか、もしくは破壊される傾向が強かった (Bronzetti et al. 1984⁶)。

1,2-DCE の代謝的排出は飽和的で用量依存性のプロセスと記述されている。“飽和点”を超える空气中濃度の 1,2-DCE に暴露したラットでは、排出がゼロ次動態（排出速度は化合物の暴露濃度に左右されない）で進行する。飽和未満の濃度では一次動態となる。閉鎖式

吸入暴露システムのガス相における1,2-DCE排出に関する薬物動態試験では、シス異性体の一次クリアランスがトランス異性体のそれよりも急速であった。シス異性体はまた、トランス異性体と比べて、飽和状態で代謝排出が速いことを示している（Filser and Bolt 1979¹¹）。この所見は、ラット肝臓ミクロソーム（Costa and Ivanetich 1982⁹）及び分離・灌流した肝臓（Bonse et al. 1975⁵）によるシス異性体の代謝がトランス異性体の代謝に比べて急速である、という所見と一致するものである。

（４）排泄

暴露経路を問わず、ヒトあるいは動物における1,2-DCEの排泄に関する研究は見つからなかった（ATSDR 1996²）。

２．ヒトへの影響

ヒトにおけるシス-あるいはトランス-1,2-DCEの経口摂取による有害影響研究は見つからなかった（ATSDR 1996²，新知見検索）。

３．実験動物等への影響

（１）急性毒性試験

シス-1,2-DCE 51 mmol/kg（分子量換算 4,900 mg/kg 体重/日）の経口暴露後、ラット 6 匹中 2 匹が死亡し（McMillan 1986²⁴）、トランス-1,2-DCE 0.9 mL/kg（ATSDR 換算によると 1,130 mg/kg 体重/日）の経口暴露後では、ラット 10 匹中 7 匹が死亡した（Freundt et al. 1977¹²）。CD ラットにおいては、トランス-1,2-DCE の経口投与において、7,902mg/kg（雄）、9,939mg/kg（雌）の LD₅₀ 値が報告されている（Hayes et al. 1987¹⁸）。

CD-1 マウスでは、トランス-1,2-DCE 暴露から、2,122～2,221mg/kg（雄）、2,391mg/kg（雌）の LD₅₀ 値が報告されている（Barnes et al. 1985³, Munson et al. 1982²⁶）。

トランス-1,2-DCE の経口致死量に伴う症状としては、活動性の低下、運動失調、正向反射の低下または完全消失、ならびに、呼吸減少などが観察された（Barnes et al. 1985³, Hayes et al. 1987¹⁸）。

剖検では、数匹のラットにおいて、心筋の腫脹及び重度の充血と共に、肺毛細血管充血及び肺泡拡張（ATSDR 1996²）が、また、マウスにおいて胃及び小腸粘膜表面に充血（Barnes et al. 1985³）が認められた。

(2) 短期毒性試験

【シス体】

1) ラット (単回、経口投与)

Holtzman ラットにおけるシス-1,2-DCE (400、1,500mg/kg 体重/日) の単回経口投与試験において、肝臓及び血清の酵素活性に対する影響を調査した結果、両投与群において、肝臓の ALP の有意な上昇が認められた (Jenkins 1972²⁰)。

2) ラット (単回、経口投与)

SD ラット (雄、各群 6 匹) におけるシス-1,2-DCE (26、51mmol/kg [分子量換算 2,500、4,900mg/kg]) の単回経口投与試験において、肝毒性を調査した結果、両投与群で、SDH の有意な上昇が認められた (McMillan 1986²⁴)。

3) ラット (14 日間、強制経口投与)

SD ラット (雌雄) におけるシス-1,2-DCE (1、3、10、20mmol/kg 体重/日 = 分子量から換算する (ARSDR 換算) と、97、290、970、1,900mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル) の 14 日間の強制経口投与試験を行った (McCauley et al. 1995²³)。970 mg/kg 体重/日群で死亡率の増加が認められ、20 匹中 2 匹が投与 1 週間以内に死亡した。死因については報告されていないが、これらのラットは中枢神経系の抑制及び鼻・口周囲に分泌物を示した (ATSDR 1996²)。

Ht 値の低下は、雌の 290 mg/kg 体重/日以上で認められたが、雄ではいずれの群でも有意な血液学的変化は認められなかった。肝臓の相対重量は、用量依存的に全投与群で有意に増加した。血清コレステロールの有意な上昇が、雌の 1,900mg/kg 体重/日群で認められた。リン (phosphorous) の増加は、雌の全投与群と雄の 290mg/kg 体重/日群に認められた。多くの臨床化学及び血液学的影響は、生物学的意味または用量関連性はなかった。BUN の低下と共に腎臓の相対重量の増加は、雌の 970 mg/kg 体重/日以上で認められたが、雄では最高用量群 1,900 mg/kg 体重/日でも変化はなかった。体重減少は、雄の最高用量 1,900mg/kg 体重/日において認められたが、その他の雄の群及び雌においては、有意な体重変化は認められなかった。また、組織病理学的な変化は認められなかった (McCauley et al. 1995²³)。

4) ラット (90 日間、強制経口投与)

SD ラット (雌雄) におけるシス-1,2-DCE (0.33、1、3、9mmol/kg 体重/日=分子量から換算 (ATSDR 換算) すると、32、97、290、870mg/kg 体重/日、溶媒: コーンオイル) の 90 日間の強制経口試験を行った (McCauley et al. 1995²³)。97 mg/kg 体重/日群の雄 10 匹中 3 匹、870 mg/kg 体重/日群の雄 10 匹中 4 匹、32 及び 97 mg/kg 体重/日群の雌 10 匹中 1 匹が 1 週間以内に死亡した。これらの死亡の発生率は対照群 (20 匹中 1 匹) と比べて統計学的に有意ではなかった。この 90 日間試験で、これ以外の死亡はなく、McCauley らは死亡と当該物質暴露とを関連づけることはできなかった (ATSDR 1996²⁾)。

Ht 値の低下は、97 mg/kg 体重/日以上群の雄、及び、290mg/kg 体重/日以上群の雌で認められ、Hb レベルの低下については、290 mg/kg 体重/日以上群の雌雄に認められた。肝臓の相対重量は、雌雄ともに用量依存的に増加し、97 mg/kg 体重/日以上群で有意であった。AST は、雌雄ともに軽度な低下 (統計的に有意ではない) が認められた。腎臓の相対重量は、雄では、全投与群で有意に増加し、870mg/kg 体重/日群で、BUN 及びクレアチニンレベルが低下したが、雌では、腎臓に対するいずれの影響も認められなかった。体重については、雌雄ともに、有意な変化は認められなかった。胸腺の相対重量については、870 mg/kg 体重/日群の雌で増加が認められた。また、組織病理学的な変化は認められなかった (McCauley et al. 1995²³)。

【トランス体】

1) ラット (単回、経口投与)

Holtzman ラットにおけるトランス-1,2-DCE (400、1,500mg/kg 体重/日) の単回経口投与試験を行い、肝臓及び血清の酵素活性に対する影響を調べた。肝臓及び血清において、ALP の有意な上昇は認められなかった (Jenkins 1972²⁰)。

2) ラット (単回、経口投与)

SD ラット (雄、各群 6 匹) におけるトランス-1,2-DCE (51mmol/kg [分子量換算 4,900mg/kg]) の経口投与試験において、肝臓毒性を調べた結果、投与群において、GSH、ALT、AST、SDH に有意な影響はなかった (McMillan 1986²⁴)。

3) ラット (90 日間、飲水投与)

Sprague-Dawley ラット (雌雄、各群 20 匹) におけるトランス-1,2-DCE (雄: 402、1,314、3,114 mg/kg 体重/日、雌: 353、1,257、2,809mg/kg 体重/日、emulphor [ポリエトキシル化植物油の一種] で乳化) の 90 日間飲水投与試験を行った。雌の 1,257mg/kg 体重/日以上 の群において腎臓の絶対及び脳との相対重量が用量依存的に有意に増加したが、病理組織 学的変化は認められなかった (Hayes et al. 1987¹⁸)。

4) ラット (14 週間、混餌投与)

F344/N ラット (雌雄各群 10 匹) におけるトランス-1,2-DCE (3,125、6,250、12,500、25,000、50,000 ppm: 雄 190、380、770、1,540、3,210 mg/kg 体重/日、雌 190、395、780、1,580、3,245 mg/kg 体重/日、マイクロカプセル封入) の 14 週間混餌投与試験を行った。平均体重が、雄の 50,000ppm 群で、対照群と比較して有意に低かった。投与開始 21 日に Ht 値、Hb 濃度、赤血球数の減少が雌雄の 25,000 ppm 以上の群で認められた。また、雌の 6,250 ppm 以上の群で肝臓の絶対及び相対重量の増加が認められ、25,000 ppm 以上の群の 雄では腎臓の絶対重量の増加が認められたが、病理組織学的変化は認められなかった。こ の試験では非常に弱い毒性しか認められなかった (NTP 2002²⁷)。

5) マウス (90 日間、飲水投与)

CD-1 マウス (雌雄各投与群 140 匹、対照群 260 匹) におけるトランス-1,2-DCE (雄 17、175、387 mg/kg 体重/日、雌 23、224、452 mg/kg 体重/日) の 90 日間飲水投与試験を行っ た。雌の最高用量 452 mg/kg 体重/日群に肺重量の軽度の低下 (11%) が認められた。雄の 最高用量 387 mg/kg 体重/日群の肺には、病理組織学的変化を含め影響は認められなかった (Barnes et al. 1985³)。

肝臓における病理変化は認められなかった (ATSDR 1996²)。224mg/kg 体重/日以上 の群の雌において、AST 及び ALT に用量依存性の低下が認められた。175 mg/kg 体重/日以上 の群の雄では、用量相関性は明確ではないものの ALP が有意に増加した。これらの影響は雌 では見られなかった。224 mg/kg 体重/日以上 の群の雌において、胸腺の相対重量の低下が 認められた (Barnes et al. 1985³)。

6) マウス (14 週間、混餌投与)

B6C3F₁ マウス(雌雄各群 10 匹)におけるトランス-1,2-DCE(3,125、6,250、12,500、25,000、50,000 ppm : 雄 480、920、1,900、3,850、8,065 mg/kg 体重/日、雌 450、915、1,830、3,760、7,925 mg/kg 体重/日、マイクロカプセル封入) の 14 週間混餌投与試験を行った。平均体重が、雌では 12,500 ppm 以上の群、雄では 50,000 ppm 群で、対照群と比較して有意に低かった。病理組織学的変化は認められなかった。この試験では非常に弱い毒性しか認められなかった (NTP 2002²⁷)。

【シス・トランス体混合】

1) ラット (30 日間、経口投与)

SD ラット (雄、各群 6 匹) における 1,2-DCE (シス及びトランス異性体の 50%混合物を 5mmol/kg (=480 mg/kg 体重/日)、溶媒: ゴマ油。対照群: ゴマ油) の 30 日間経口投与試験を行った。投与群で肝臓の相対重量が有意に増加した。総血球数、赤血球数、ヘモグロビン及び Ht 値が有意に低下した。いずれの臓器にも投与に起因する組織病理学的に有意な変化は認められなかった (McMillan 1986²⁴)。

(3) 長期毒性試験

シス-及びトランス-1,2-DCE の長期毒性の報告はなかった。

(4) 生殖・発生毒性試験

【シス体】

生殖発生毒性に関する知見はないが、ラットの 14 日間 (投与量 1、3、10、20mmol/kg 体重/日) 及び 90 日間 (投与量 0.33、1、3、9mmol/kg 体重/日) 強制経口投与試験において、生殖器官 (乳腺、陰核腺、卵巣、子宮、精囊、前立腺、精巣、包皮腺) に投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった (McCauley et al. 1995²³)。

【トランス体】

生殖発生毒性に関する知見はないが、ラットの 90 日間 (雄 402、1,314、3,114mg/kg 体重/日、雌 353、1,257、2,809 mg/kg 体重/日) 飲水投与試験において、生殖器官 (睾丸、卵巣) に投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった (Hayes et al. 1987¹⁸)。

(5) 遺伝毒性試験

ATSDR、NTP がまとめた *in vitro*、*in vivo* の試験結果を 表 1・2 に示す (ATSDR 1996²、NTP 2002²⁷)。

1) *in vitro* 試験

【シス体】

大腸菌 (*Escherichia coli*) K12 株を用いた遺伝子突然変異試験 (Greim et al. 1975¹⁷)、サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) の数種の菌株を用いた復帰突然変異試験 (Zeiger et al 1988)、あるいは、酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) D7 を用いた遺伝子突然変異及び遺伝子変換試験において、代謝活性化存在下及び非存在下において変異原性を示さなかった (ATSDR 1996²)。しかし、酵母を用いた遺伝子突然変異試験に関しては、代謝活性の有無に関わらず、陽性の結果も報告されている (Bronzetti et al 1984⁶)。チャイニーズハムスターCHL 細胞に染色体異常あるいは姉妹染色分体交換を誘発しなかった (Sawada et al. 1987³⁰)。チャイニーズハムスターCHO 細胞における姉妹染色分体交換試験において、代謝活性化なしで陽性及び弱い陽性の報告がある (NTP 2002²⁷)。サルモネラ菌株、及び酵母を用いたマウスにおける宿主経路法において、シス異性体は変異原性を示した (Cerna and Kypenova 1977⁸, Bronzetti et al. 1984⁶, Cantelli-Forti and Bronzetti 1988⁷)。

【トランス体】

大腸菌を用いた遺伝子突然変異試験 (Greim et al. 1975¹⁷)、サルモネラの数種の菌株を用いた復帰突然変異試験 (Zeiger et al 1988)、あるいは、酵母を用いた遺伝子突然変異及び遺伝子変換試験において、代謝活性化存在下及び非存在下において変異原性を示さなかった (ATSDR 1996²)。酵母を用いた遺伝子変換試験において、代謝活性化で高濃度の場合に、陽性の結果を得た (Bronzetti et al. 1984⁶)。チャイニーズハムスターCHL 細胞、CHO 細胞に染色体異常あるいは姉妹染色分体交換を誘発しなかった (Sawada et al. 1987³⁰, NTP 2002²⁷)。サルモネラ菌株、及び酵母を用いたマウスにおける宿主経路法において、トランス異性体は変異原性を示さなかった (Cerna and Kypenova 1977⁸, Bronzetti et al. 1984⁶)。

【シス・トランス体混合】

シス異性体及びトランス異性体の 1:1 混合物は、チャイニーズハムスターCHO 細胞にお

いて、代謝活性化有無によらず姉妹染色分体交換を有意に誘発したが、染色体異常は誘発しなかった。サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験では陰性であった（NTP 2002²⁷）。

2) *in vivo* 試験

【シス体】

シス-1,2-DCE は、マウス骨髄細胞において染色体異常及び姉妹染色分体交換を誘発しなかった（NTP 2002²⁷）。マウス骨髄細胞において染色体異常を誘発するとの報告もあるが、要旨のみでデータが示されていない（Cerna and Kypenova 1977⁸）。

【トランス体】

トランス-1,2-DCE ではマウス骨髄細胞において染色体異常及び姉妹染色分体交換を誘発しなかった（NTP 2002²⁷）。マウス末梢血の小核試験において陰性の結果が得られている（MacGregor et al. 1990）。

（6）発がん性試験

シス-及びトランス-1,2-DCE の発がん性試験の報告はなかった（ATSDR 1996²，新知見検索）。

III. 国際機関等の評価

1. International Agency for Research on Cancer (IARC)

評価書なし（シス体及びトランス体共に）

2. Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) Monographs and Evaluations

評価書なし（シス体及びトランス体共に）

3. WHO 飲料水水質ガイドライン 第3版 (WHO 2004³³)

シス・トランス両異性体を合わせたガイドライン値を設定。

1,2-DCE のシス異性体は、*in vitro*試験系においてトランス異性体より迅速に代謝される。シス及びトランス両異性体ともに、げっ歯類において ALP を上昇させることが報告されている。トランス異性体を 90 日間飲水投与したマウスの試験 (Barnes et al. 1985³⁾) では、血清中 ALP の上昇と胸腺及び肺の重量の低下が報告された。シス異性体について唯一行われたラットの毒性試験 (McCauley et al. 1995²³⁾) では、トランス異性体がマウスで引き起こしたのと同程度の有害影響より高用量で認められた。

2 つの異性体が何らかの遺伝毒性を持つ可能性を示唆するデータは僅かしかない。発がん性に関する情報はない。

1993 年の WHO ガイドラインでは、1,2-DCE の 2 つの異性体に、0.05 mg/L の共通のガイドライン値を算定した。トランス-1,2-ジクロロエチレンを 90 日間飲水投与したマウスの試験 (Barnes et al. 1985³⁾) で、ALP の上昇及び胸腺重量の減少をエンドポイントとして NOAEL が 17 mg/kg 体重/日であることを基に、不確実係数 1000 (種差及び個人差に 100、試験期間が短いことに 10) を適用し、TDI としては 17 µg/kg 体重/日が得られている。

なお、TDI については、第 2 版 (1996) ガイドライン値と同様である。

〔参考〕

成人の体重を 60 kg、1 日当たりの飲水量を 2L、TDI の飲料水に対する寄与率を 10%とすると、ガイドライン値は 0.05 mg/L となる。

2 つの異性体の共同のガイドライン値の算定に、マウスにおけるトランス異性体のデータを使用した理由は、トランス異性体はシス異性体より低用量で毒性を示したこと、また、マウスはラットより感受性が高かったことによる。

検出限界は GC/MS で 0.17 µg/L。GAC あるいは通気を用いると、0.01 mg/L の濃度にまで処理することができる。

4. 米国環境保護庁 (US EPA)

Integrated Risk Information System (IRIS)

EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口リファレンスドース (経口 RfD) として慢性非発がん性の情報を提供するとともに、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口暴露によるリスクについての情報を提供している。

(1-1) 経口 RfD 【シス体】 (U.S.EPA 1995³²⁾)

評価書なし

(1-2) 経口 RfD【トランス体】(U.S. EPA 1989^{31a})

影響 (Critical Effect)	用量*	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
雄マウスにおける血清中 ALP の増加 マウス 90 日飲水投与試験 (Barnes et al.1985 ³)	NOAEL: 0.1mg/L (換算値: 17 mg/kg 体重/日) LOAEL: 1mg/L (換算値: 175mg/kg 体重/日)	** 1000	1	2×10^{-2} mg/kg 体重/日

* Barnes ら (1985³) による飲水量、体重、濃度の実測値からの換算値

** 種差: 10、個人差: 10、亜慢性試験から慢性試験への外挿: 10

(2-1) 発がん性【シス体】(U.S.EPA 1995³²)発がん性分類

米国 EPA は、ヒトあるいは動物における発がん性のデータがなく、また変異原性試験の結果が総じて非陽性であることから、シス-1,2-DCE をグループ D (ヒトの発がん性に関しては分類できない: not classifiable as to human carcinogenicity) に分類した。

経口暴露によるリスク

評価書なし

(2-2) 発がん性【トランス体】(U.S. EPA 1989^{31a})

評価書なし

5. 我が国における水質基準の見直しの際の評価 (厚生労働省 2003³⁵)

【シス体】シス及びトランス-1,2-DCE は、両方とも単回投与により、血清 ALP を上昇させる。また、シス及びトランス-1,2-DCE は両方とも発がん性に関する知見は報告されていない。*in vitro*系の遺伝毒性試験では、両異性体とも陰性の結果であるが、*in vivo*系の研究では陽性を示唆する結果が報告されている。

平成 4 年専門委員会及び WHO (1996) では以下のように評価されている。

シス体に関する反復毒性試験の報告は少ないが、ラットに比べて感受性の高い結果を示したトランス体を用いたマウスの 90 日間の飲水投与試験結果 (Barnes et al. 1985³) を基に評価値の算定を行った。この試験では、雄での血清 ALP の有意な増加と雌での胸腺相対重量減少を根拠に NOAEL は 17mg/kg 体重/日であった。この NOAEL を基に、不確実係数

1000（種差及び個体差に関して：100、短期試験結果を用いたことにより：10）を適用して、TDI は、17 μ g/kg 体重/日と算定された。

平成4年の専門委員会の評価以後、評価値設定に関わる新たな知見は報告されていないので、前回の評価法に従い、TDI：17 μ g/kg 体重/日に対する飲料水の寄与率を10%とし、体重50kgのヒトが1日2L飲むと仮定して求められた評価値：0.04mg/Lを維持することが適切である、とした。

【トランス体】シス及びトランス-1,2-DCEは、両方とも単回投与により、血清ALPを上昇させる。また、シス及びトランス-1,2-DCEは両方とも発がん性に関する知見は報告されていない。*in vitro*系の遺伝毒性試験では、両異性体とも陰性の結果であるが、*in vivo*系の研究では陽性を示唆する結果が報告されている。

平成4年専門委員会及びWHO（1996）では以下のように評価されている。
マウスの90日間の飲水投与試験結果（Barnes et al. 1985³）を基に評価値の算定を行った。この試験では、雄での血清ALPの有意な増加と雌での胸腺相対重量減少を根拠にNOAELは17mg/kg 体重/日であった。このNOAELを基に、不確実係数1000（種差及び個体差に関して：100、短期試験結果を用いたことにより：10）を適用して、TDI は、17 μ g/kg 体重/日と算定された。

平成4年の専門委員会の評価以後、評価値設定に関わる新たな知見は報告されていないので、前回の評価法に従い、TDI：17 μ g/kg 体重/日に対する飲料水の寄与率を10%とし、体重50kgのヒトが1日2L飲むと仮定して求められた評価値：0.04mg/Lを維持することが適切である。

IV. 食品健康影響評価

WHO飲料水水質ガイドライン（第3版）、我が国の水質基準見直しの際の評価等に基づき、当該物質に係る食品健康影響評価を行った。

ヒトへの健康影響に関わるデータはなく、評価に供したデータは、実験動物試験として、急性毒性試験（ラット、マウス）、短期毒性試験（ラット、マウス）、（生殖・発生毒性試験（ラット））、遺伝毒性試験等である。各試験におけるNOAEL等を表4に示した。

1. 有害性の評価

(1) 有害性の確認

1) 急性毒性試験

シス-1,2-DCE の 4,900 mg/kg の経口暴露において、ラット 6 匹中 2 匹に死亡が認められた。トランス-1,2-DCE の LD₅₀ 値は、ラットでは、雄 7,902mg/kg、雌 9,939mg/kg、マウスでは、雄 2,122~2,221mg/kg、雌 2,391mg/kg と判断できる。

2) 短期毒性試験

現時点で入手可能な知見から、【シス体】の NOAEL は、ラットの 90 日間強制経口投与で得られた Ht 値の低下をエンドポイントとし、32mg/kg 体重/日と判断できる。【トランス体】の NOAEL は、マウスの 90 日間飲水投与で得られた血清 ALP の上昇（用量相関性は明確でない）をエンドポイントとし、17mg/kg 体重/日と判断できる。

3) 長期毒性試験

現時点で入手可能な知見から、評価を判断できる報告はなかった。

4) 生殖・発生毒性試験

現時点で入手可能な知見から、評価を判断できる報告はなかった。ただし、【シス体】では、ラットの 90 日間強制経口投与において 870mg/kg 体重/日で、【トランス体】では、ラットの 90 日間飲水投与において雄 3,114、雌 2,809mg/kg 体重/日で、生殖器官に病理組織学的影響は認められなかった。

5) 遺伝毒性試験、発がん性試験

現時点で入手可能な知見から、【シス体】において、*in vitro* で、マウスを用いた宿主経路法でのサルモネラ菌、酵母に対して変異原性を示した（Bronzetti et al. 1984⁶）が、細菌を用いた遺伝子突然変異、培養細胞を用いた染色体異常試験の多くの試験結果が陰性であった。【トランス体】においては、マウス宿主経路法で酵母に対して変異原性を示した（Bronzetti et al. 1984⁶）が、その他の細菌を用いた遺伝子突然変異、培養細胞を用いた染色体異常試験では陰性であった。【シス体】、【トランス体】ともに、*in vivo* 試験系では、マウス骨髄細胞の染色体異常試験が陰性であることから、遺伝毒性があるとは考えられない。

発がん性に関して、現時点で入手可能な知見から、報告はなかった。

以上のことから、現時点においては、発がん性に関する十分なデータがないため、シス及びトランス-1,2-DCE を遺伝毒性発がん物質（genotoxic carcinogen）と判断す

る根拠はない。

(2) 用量反応評価

WHO 第3版及び水質基準見直しの際の評価では、マウスを用いたトランス異性体の90日間飲水投与試験 (Barnes et al. 1985³⁾) による、血清中 ALP の上昇を最も鋭敏なエンドポイントとして、それらが 175mg/kg 体重/日群で認められたことに基づき、NOAEL は 17mg/kg 体重/日とした。トランス異性体は、シス異性体よりも低用量で毒性を示したこと、及びマウスはラットより感受性が高かったこと、また、シス異性体とトランス異性体の明確な代謝系がわかっていないことより、2つの異性体の TDI の算出に、トランス異性体をマウスに投与した試験を用いることとする。

よって、WHO 第3版及び水質基準見直しの際の評価と同様に、血清中 ALP の上昇を最も鋭敏なエンドポイントとして、NOAEL を 17 mg/kg 体重/日とする。また、特にシス異性体において、有用なデータが限られていることから、評価値は、WHO 第3版と同様に、シス異性体とトランス異性体の和で、算出することとする。

(3) TDI の設定

1) NOAEL 17 mg/kg 体重/日

<根拠>マウスを用いたトランス異性体の90日間飲水投与試験における血清中 ALP の上昇

2) 不確実係数として 1000

(種差、個体差各々：10、短期試験：10)

3) 以上を適用して、TDI は、17 µg/kg 体重/日

2. 暴露状況

平成 16 年度水道統計における、シス-1,2-DCE の水道水の検出状況 (表 5) は、原水において、最高検出値は水道法水質基準値 (0.04 mg/L) の 100%超過 (1/1,179 地点) であったが、大部分は 10%以下 (1,168/1,179 地点) であった。一方、浄水においては、最高検出値は水質基準値の 30%超過～40%以下であったが、大部分は水質基準値の 10%以下 (2,233/2,242 地点) であった。また、平成 16 年水質管理目標設定項目等基準化検討調査における、トランス-1,2-DCE の水道水の検出状況 (表 5) は、原水・浄水ですべて水道法

水質管理目標値 (0.04 mg/L) の 10%以下 (原水 1,123/1,123 地点、浄水 868/868 地点) であった。

シス-1,2-DCE の水道法水質基準値の 10%である濃度 0.004 mg/L とトランス-1,1-ジクロロエチレンの水質管理目標値の 10%である濃度 0.004 mg/L の合算値である 0.008 mg/L の水を体重 53.3kg^{*}の人が 1 日あたり 2L 摂水した場合、体重 1kg の摂取量は、0.3µg/kg 体重/日と考えられる。この値は、TDI 17µg/kg 体重/日の 57 分の 1 度である。

V. まとめ

物質名：1,2-ジクロロエチレン

(※シス-1,2-ジクロロエチレンとトランス1,2-ジクロロエチレンの和)

耐容一日摂取量 : 17 µg/kg 体重/日

〈根拠〉マウスを用いたトランス異性体の 90 日間飲水投与試験 (Barnes et al. 1985

³⁾ における血清中 ALP の上昇

NOAEL 17 mg/kg 体重/日

不確実係数 1000

^{*}国民栄養の現状－平成 10 年、11 年、12 年国民栄養調査結果－健康・栄養情報研究会編、2000 年、2001 年、2002 年 (平成 10 年、11 年、12 年の 3 ヶ年の平均体重)

表 1. 1,2-DCE *in vitro* 遺伝毒性試験結果 (ATSDR 1996², NTP 2002²⁷)

試験系	指標	結果		用量	著者
		代謝活性化有	代謝活性化無		
【シス体】					
大腸菌 K12	遺伝子突然変異	—	—		Greim et al. 1975 ¹⁷ (ATSDR 1996 ²)
サルモネラ菌	遺伝子突然変異	ND	—		Cerma & Kypenova 1977 ⁸ (ATSDR 1996)
		—	—		Mortelmans et al. 1986 (ATSDR 1996 ²)
サルモネラ菌 TA100	復帰突然変異	—	—	33～3333, 100～10000 µg/plate	Zeiger et al. 1988 (NTP 2002 ²⁷)
サルモネラ菌 TA1535		—	—		
サルモネラ菌 TA1537		—	—	33 ～ 2,500 µg/plate	
サルモネラ菌 TA97		—	—	33～3333, 100～10000 µg/plate	
サルモネラ菌 TA98		—	—		
酵母 D7	遺伝子突然変異	+	+※		Bronzetti et al. 1984 ⁶ (ATSDR 1996 ²)
		—	—		Galli et al. 1982 (ATSDR 1996 ²)
	遺伝子変換	—	—		
チャイニーズハムスター CHO 細胞	姉妹染色分体交換	?	+, ±	50～5000 µg/mL	Galloway et al. 1987 (NTP 2002 ²⁷)
	染色体異常	—	—	500～5000 µg/mL	
チャイニーズハムスター CHL 細胞	姉妹染色分体交換	—	—		Sawada et al. 1987 ³⁰ (ATSDR 1996)
	染色体異常	—	—		
ラット肝細胞	不定期 DNA 合成	NA	—		Costa & Ivanetich 1984 ¹⁰ (ATSDR 1996 ²)
マウス宿主経由法 サルモネラ菌	遺伝子突然変異		+		Cerna & Kypenova ⁸ 1977 (ATSDR 1996 ²)
マウス宿主経由法 酵母 D7	遺伝子突然変異		+		Cantelli-Forti & Bronzetti 1988 ⁷ , Bronzetti et al. 1984 ⁶ (ATSDR 1996 ²)
マウス宿主経由法 酵母 D7	遺伝子変換		+		Bronzetti et al. 1984 ⁶ (ATSDR 1996 ²)
			—		Cantelli-Forti & Bronzetti 1988 ⁷ (ATSDR 1996 ²)
【トランス体】					
大腸菌 K12	遺伝子突然変異	—	—		Greim et al. 1975 ¹⁷ , Cantelli-Forti & Bronzetti 1988 ⁷ (ATSDR 1996 ²)
サルモネラ菌	遺伝子突然変異	ND	—		Cerna & Kypenova 1977 ⁸ (ATSDR 1996 ²)
酵母 D7	遺伝子突然変異	+※	—		Bronzetti et al. 1984 ⁶ , Galli et al. 1982 (ATSDR 1996 ²)
酵母 D7	遺伝子変換	—	—		Bronzetti et al. 1984 ⁶ , Galli et al. 1982 (ATSDR 1996 ²)
サルモネラ菌 TA100	復帰突然変異	—	—	33.3 ～ 10000.0 µg/plate	Mortelmans et al. 1986 (NTP 2002 ²⁷)
サルモネラ菌 TA1535		—	—		
サルモネラ菌 TA1537		—	—		
サルモネラ菌 TA98		—	—		

チャイニーズハムスター CHL 細胞	姉妹染色分体交換	—	—		Sawada et al. 1987 ³⁰ (ATSDR 1996 ²)
	染色体異常		—		
チャイニーズハムスター CHO 細胞	姉妹染色分体交換	?	—	160～5000 µg/mL	Galloway et al. 1987 (NTP 2002 ²⁷)
	染色体異常	—	—	1600 ~ 5000 µg/mL	
ラット肝細胞	不定期 DNA 合成	NA	—		Costa & Ivenetich 1984 ⁹ (ATSDR 1996 ²)
マウス宿主経路法 サルモネラ菌	遺伝子突然変異		—		Cerna & Kypenova 1977 ⁸ (ATSDR 1996 ²)
マウス宿主経路法 酵母 D7	遺伝子突然変異		—		Cantelli-Forti & Bronzetti 1988 ⁷ , Bronzetti et al. 1984 ⁶ (ATSDR 1996 ²)
	遺伝子変換		+※		Bronzetti et al. 1984 ⁶ (ATSDR 1996 ²)
			—		Cantelli-Forti & Bronzetti 1988 ⁷ (ATSDR 1996 ²)
【シス,トランス体混合】					
サルモネラ菌 TA100	復帰突然変異	—	—	33.3 ~ 3333.3 µg/plate	Mortelmans et al. 1986 (NTP 2002 ²⁷)
サルモネラ菌 TA1535		—	—		
サルモネラ菌 TA1537		—	—		
サルモネラ菌 TA98		—	—		
チャイニーズハムスター CHO 細胞	姉妹染色分体交換	+	+	126 ~ 12,630 µg/mL	Galloway et al. 1987 (NTP 2002 ²⁷)
	染色体異常	—	—	455 ~ 12,630 µg/mL	

—: 陰性, +: 弱い陽性, ++: 陽性, ?: 不確か (Equivocal), NA: 実施せず, ND: データなし

※ATSDR において、陰性と判断されているが、原著 (Bronzetti et al. 1984⁶) より、陽性と判断できる

表 2 1,2-DCE *in vivo* 遺伝毒性試験結果 (ATSDR 1996², NTP 2002²⁷)

試験系	指標	結果	用量	著者
【シス体】				
雄マウス骨髓細胞	姉妹染色分体交換	—	500～2000 mg/kg	Tice et al. 1987 (NTP 2002 ²⁷)
	染色体異常	—		
【トランス体】				
雄マウス骨髓細胞	姉妹染色分体交換	—	500～2000 mg/kg	Tice et al. 1987 (NTP 2002 ²⁷)
	染色体異常	—	500～2000 mg/kg	
雄雌マウス末梢赤血球	小核	—	3125～50000 ppm	MacGregor et al. 1990 (NTP 2002 ²⁷)

—: 陰性, ++: 陽性,

表3 WHO等による1,2-DCEのTDI法のリスク評価

根拠	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL	不確実係数	TDI (µg/kg 体重/日)
WHO/DWGL				
【シス体】【トランス体】 シス・トランス両異性体を合わせたガイドライン値を設定。				
第3版	マウスのトランス異性体の 90日間飲水投与試験 血清中ALPの上昇と胸腺重量の低下 (Barnes et al. 1985 ³)	17	—	1000 10(種差) × 10(個体差) ×10(短期試験の採用に 対して)
EPA/IRIS	マウスのトランス異性体の 90日間飲水投与試験 血清中ALPの上昇 (Barnes et al. 1985 ³)	同上	175	同上
水道水 【シス体】 及び 【トランス体】	マウスのトランス異性体の 90日間飲水投与試験 血清中ALPの上昇と胸腺相 対重量の低下 (Barnes et al. 1985 ³)	同上	—	同上

表 4 各試験における NOAEL 等

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL mg/kg 体重/ 日	LOAEL mg/kg 体重/ 日	備考
短 ①	ラット SD 雄雌	【シス体】 14 日間 強制経口投 与(コーンオイル 溶解)	Ht 値低下(雌 290-) 、相 対 肝 重 量 増 加 (97-)、BUN の低下、相 対 腎 重 量 増 加 (雌 970-)	雌 97 (T)	雌 290 (T)	ATSDR では、相対肝 重量の増加について は、病理組織学的変 化を伴わないため、 採用せず。
②	ラット SD 雄雌	【シス体】 90 日間強制 経口投与 (コーンオイル溶 解)	Ht 値低下(雄 97-、雌 290-)、相対肝重量増 加 (組織変化なし) (97-)、相対腎重量の 増加(組織変化なし) (雄 32-)BUN・クレアチンの 有意な減少 (組織変化 なし) (雄 870)、胸腺 相対重量増加(雌 870)	雌雄 32 (T)	雌 雄 97 (T)	相対腎重量は、雄の 全群でみられたが組 織変化なし。
③	ラット SD 雄雌 20	【トランス体】 90 日間飲水 投与	腎絶対・相対(脳との) 重量増加 (組織変化な し) (雌 1,257-)	雄 3,114 (T) 雌 353 (T)	雌 1,257 (T)	
④	ラ ッ ト F344/N 雄雌 10	【トランス体】 14 週間混餌 投与 (マイクロカプセル 封入)	血液への影響(Ht, Hb, 赤血球数の減少) (雄 1,540-、雌 1,580-)、 肝絶対・相対重量増加 (雌 395-)、腎絶対重量 の増加(雄 1,540-) (組 織変化なし)	雄 770 雌 190	雄 1,540 雌 395	弱い毒性しか認めら れなかった (A)
⑤	マ ウ ス CD-1 雄雌各投 与群 140, 対照 260	【トランス体】 90 日間飲水 投与	肺重量の軽度の低下 (雌 425)、血清 ALP 上 昇 (雄 175-)、AST・ALT 減少、胸腺相対重量減 少(雌 224-)	雄 17 (T) 雌 23 (T)	雄 175 (T) 雌 224 (T)	
⑥	マ ウ ス B6C3F1 雄雌 10	【トランス体】 14 週間混餌 投与(マイクロ カプセル封入)	平均体重の低下 (雄 8,065、雌 1,830-)	雄 3,850 雌 915	雄 8,065 雌 1,830	弱い毒性しか認めら れなかった (A)
⑦	ラット SD 雄 6	【シス:トランス =1:1 混合】 30 日間経口 投与 (コ ー マ 油 溶 解)	総 血 球 数 , 赤 血 球 数 , Hb , Ht 値の有意な 減少、 相 対 肝 重 量 の 有 意 な 増加		雄 480 (T)	

短：短期毒性試験 生：生殖・発生毒性試験

A：著者 T：ATSDR 無印：WG

表5 水道水（原水・浄水）での検出状況³⁶

○シス-1,2-DCE

年度	浄水／ 原水の別	水源種別	測定 地点数	基準値に対する度数分布表（上段：％ 下段：個/mL）										
				10%以下	10%超 過 20%以下	20%超 過 30%以下	30%超 過 40%以下	40%超 過 50%以下	50%超 過 60%以下	60%超 過 70%以下	70%超 過 80%以下	80%超 過 90%以下	90%超 過 100%以下	100% 超 過
				～ 0.004	～ 0.008	～ 0.012	～ 0.016	～ 0.020	～ 0.024	～ 0.028	～ 0.032	～ 0.036	～ 0.040	0.041 ～
H16	原水	全体	1,179	1,168	5	1	2	0	1	0	0	1	0	1
		表流水	384	384	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		ダム、湖沼水	124	124	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	481	470	5	1	2	0	1	0	0	1	0	1
		その他	190	190	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	全体	2,242	2,233	7	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		表流水	512	512	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		ダム、湖沼水	159	159	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	1,088	1,084	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		その他	483	478	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0

○トランス-1,2-DCE

年度	浄水／ 原水の別	水源種別	測定 地点数	目標値に対する度数分布表（上段：％ 下段：mg/L）										
				10%以下	10%超 過 20%以下	20%超 過 30%以下	30%超 過 40%以下	40%超 過 50%以下	50%超 過 60%以下	60%超 過 70%以下	70%超 過 80%以下	80%超 過 90%以下	90%超 過 100%以下	100% 超 過
				～ 0.004	～ 0.008	～ 0.012	～ 0.016	～ 0.020	～ 0.024	～ 0.028	～ 0.032	～ 0.036	～ 0.040	0.041 ～
H16	原水	全体	1,123	1,123	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		表流水	407	407	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		ダム、湖沼水	110	110	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	604	604	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		その他	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	全体	868	868	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		表流水	295	295	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		ダム、湖沼水	92	92	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	453	453	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		その他	28	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

本評価書中で使用した略号については次にならった

ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
AP、ALP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
AUC	血中薬物濃度－時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C _{max}	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
CYP	シトクロムP450
GSH	グルタチオン
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
SDH	ソルビトール脱水酵素
T _{1/2}	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間

参考文献

- 1 ^{14T-8} Andersen ME, Gargas M, Jones R, et al. 1980. Determination of the kinetic constants for metabolism of inhaled toxicants in vivo using gas uptake measurements. *Toxicol Appl Pharmacol* 54:100-116.
- 2 ^{14T} ATSDR. 1996. Toxicological Profile for 1,2-Dichloroethene. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 3 ^{14T-27} Barnes DW, Sanders VM, White KL Jr., et al. 1985. Toxicology of trans-1,2-dichloroethylene in the mouse. *Drug Chem Toxicol* 8:373-392.
- 4 ^{14T-36} Bolt HM, Filser JG, Wiegand M, et al. 1979. Studies on liver microsomal metabolism and interaction of vinyl chloride and related compounds in relation to possible carcinogenicity. *Proc 19th Int Congr Occup Health*, vol. 1, *Chem Hazards* 30:369-377.
- 5 ^{14T-38} Bonse G, Urban TH, Reichert D, et al. 1975. Chemical reactivity, metabolic oxirane formation and biological reactivity of chlorinated ethylenes in the isolated perfused rat liver preparation. *Biochem Pharmacol* 24: 1829- 1834.
- 6 ^{14T-41} Bronzetti G, Bauer C, Corsi C, et al. 1984. Comparative genetic activity of cis- and trans-1,2,dichloroethylene in yeast. *Teratog Carcinog Mutagen* 4:365-375.
- 7 ^{14T-45} Cantelli-Forti G, Bronzetti G. 1988. Mutagenesis and carcinogenesis of halogenated ethylenes. *Ann N Y Acad Sci* 534:679-693.
- 8 ^{14T-49} Cerna M, Kypenova H. 1977. Mutagenic activity of chloroethylene analyzed by screening system tests. *Mutat Res* 46:214-215.
- 9 ^{14T-58} Costa AK, Ivanetich KM. 1982. The 1,2-dichloroethylenes: Their metabolism by hepatic cytochrome P-450 in vitro. *Biochem Pharmacol* 31:2093-2102.
- 10 ^{14T-59} Costa AK, Ivanetich KM. 1984. Chlorinated ethylenes: Their metabolism and effect on DNA repair in rat hepatocytes. *Carcinogenesis* 5:1629-1636.
- 11 ^{14T-115} Filser JG, Bolt HM. 1979. Pharmacokinetics of halogenated ethylenes in rats. *Arch Toxicol* 42:123-136.
- 12 ^{14T-123} Freundt KJ, Liebaltd GP, Lieberwirth E. 1977. Toxicity studies on trans-1,2-dichloroethylene. *Toxicology* 7:141-153.
- 13 ^{14T-124} Freundt KJ, Macholz J. 1978. Inhibition of mixed function oxidases in rat liver by trans-and cis-1,2-dichloroethylene. *Toxicology* 10:131-139.
- 14 ^{14T-130} Gargas ML, Seybold PG, Andersen ME. 1988. Modeling the tissue solubilities and metabolic rate constant (Vmax) of halogenated methanes, ethanes, and ethylenes. *Toxicol Lett* 43(1):235-256.
- 15 ^{14T-128a} Gargas ML, Burgess RJ, Voisard DE, et al. 1989. Partition coefficients of low-molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. *Toxicol Appl Pharmacol* 98(1):87-99.
- 16 ^{14T-129} Gargas ML, Clewell HJ III, Andersen ME. 1990. Gas uptake inhalation techniques and the rates of metabolism of chloromethanes, chloroethanes, and chloroethylenes in the rat inhalation. *Toxicology* 2(3):295-319.

- 17 ^{14T-140} 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.
- 18 ^{14T-155} Hayes JR, Condie LW Jr., Egle JL Jr., et al. 1987. The acute and subchronic toxicity in rats of trans- 1,2-dichloroethylene in drinking water. *J Am Coll Toxicol* 6:471-478.
- 19 ^{14T-158} Henschler D. 1977. Metabolism and mutagenicity of halogenated olefins: A comparison of structure and activity. *Environ Health Perspect* 21:61-64.
- 20 ^{14T-172} Jenkins LJ Jr., Trabulus MJ, Murphy SD. 1972. Biochemical effects of 1,1-dichloroethylene in rats: Comparison with carbon tetrachloride and 1,2-dichloroethylene. *Toxicol Appl Pharmacol* 23:501-510.
- 21 ^{14T-173, 37T-84} Kallman MJ, Lynch MR, Landauer MR. 1983. Taste aversions to several halogenated hydrocarbons. *Neurobehav Toxicol Teratol* 5:23-27.
- 22 ^{14T-196} McCauley PT, Robinson M, Condie LW, et al. 1990. The effect of subacute and subchronic oral exposure to cis-1,2-dichloroethylene in rats. Cincinnati OH: U.S. Environmental Protection Agency, Health Effects Research Laboratory, and Air Force Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson AFB, OH. (入手不可能)
- 23 ^{14N-C24, 36N-C24} McCauley PT, Robinson M, Daniel FB, Olson GR. 1995. The effects of subacute and subchronic oral exposure to cis-1,2-dichloroethylene in Sprague-Dawley rats. *Drug Chem Toxicol.* 18(2-3):171-184.
- 24 ^{14T-198} McMillan DA. 1986. Toxicity of the cis- and trans-isomers of 1,2-dichloroethylene. *Diss Abstr Int B* 47:111.
- 25 ^{14T-206} Mochida K, Gomyoda M, Fujita T. 1995. Toxicity of 1,1-Dichloroethane and 1,2-Dichloroethylene determined using cultured human KB cells. *Bull Environ Contam Toxicol* 55:316-319.
- 26 ^{14T-211} Munson AE, Sanders VM, Douglas KA, et al. 1982. *In vivo* assessment of immunotoxicity. *Environ Health Perspect* 43:41-52.
- 27 ^{14N-C12, 36N-C12} NTP (National Toxicology Program) 2002. NTP Technical Report on the toxicity studies of trans-1,2-dichloroethylene (CAS no. 156-60-5) administered in microcapsules in feed to F344/N rats and B6C3F(1) mice. *Toxic Rep Ser.* 2002 Apr;(55):1-F12.
- 28 ^{14T-230} Paolini M, Mesirca R, Pozzetti L, et al. 1992. Selective induction of murine liver cytochrome P450 IIB 1 by halogenated hydrocarbons. *Toxicol Environ Chem* 36(3):235-49.
- 29 ^{14T-252} Sato A, Nakajima T. 1979. A structure-activity relationship of some chlorinated hydrocarbons. *Arch Environ Health* 34(2):69-75.
- 30 ^{14T-255} Sawada M, Sofuni T, Ishidate M, Jr. 1987. Cytogenetic studies on 1,1-dichloroethylene and its two isomers in mammalian cells in vitro and in vivo. *Mutat Res* 187: 157- 164.
- 31 ^{14T-264} Shopp GM Jr, Sanders VM, White KL Jr, et al. 1985. Humoral and cell-mediated immune status of mice exposed to trans-1,2-dichloroethylene. *Drug Chem Toxicol* 8:393-407.
- 31a ^{36I} U.S. EPA (Environmental Protection Agency) 1989. Integrated Risk Information System (IRIS). trans-1,2-Dichloroethylene (CASRN 156-60-5), Reference Dose for Chronic Exposure (RfD), Last Revised 01/01/1989, Washington, DC. Available online at

<http://www.epa.gov/iris/>

- 32 ^{14I} U.S. EPA (Environmental Protection Agency) 1995. Integrated Risk Information System (IRIS). cis-1,2-Dichloroethylene (CASRN 156-59-2), Carcinogenicity Assessment for Lifetime Exposure Last Revised 02/01/1995, Washington, DC. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>
- 33 ^{14W3f} WHO 2004. Guidelines for Drinking-water Quality. THIRD EDITION. Volume 1 Recommendations. World Health Organization.
- 34 ^{14T-306} Witmer C, Cooper K, Jowa L, et al. 1990. Oral toxicity of trans-1,2-dichloroethylene (DCE) and 1,1,1-trichloroethane (TCE) given alone and in combination to rats [Abstract]. Toxicologist 1051.
- 35 ^{14MH, 36MH} **厚生労働省 2003. 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会**
- 36 **日本水道協会 2006. 水道統計 平成16年度、厚生労働省 平成 1 6 年水質管理目標設定項目等基準化検討調査**

(概要版) 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

シス-1,2-ジクロロエチレン (案)
トランス-1,2-ジクロロエチレン (案)

1. ヒトへの影響

- ・ヒトに關してのシス-及びトランス-1,2-ジクロロエチレンの経口摂取による有害影響研究の報告はない。

2. 実験動物等への影響

(1) 急性毒性試験

【シス体】ラット (6 匹中 2 匹死亡) 4,900mg/kg 体重

【トランス体】ラット (LD₅₀) 雄 7,902、雌 9,939 mg/kg 体重、

マウス (LD₅₀) 雄 2,122~2,221、雌 2,391 mg/kg 体重

(2) 短期毒性試験

【シス体】

- ・ラット (90 日間、強制経口投与) NOAEL : 32 mg/kg 体重/日 (Ht 値の低下)

【トランス体】

- ・マウス (90 日間、飲水投与) NOAEL : 17 mg/kg 体重/日
(血清 ALP の上昇 (用量相関性は明確でない))

(3) 長期毒性試験

- ・有用な報告なし。

(4) 生殖・発生毒性試験

- ・有用な報告なし。

ただし、【シス体】ラット 870 mg/kg 体重/日 (90 日間、強制経口投与)、

【トランス体】ラット雄 3,114、雌 2,809 mg/kg 体重/日 (90 日間、飲水投与) で、

生殖器官に病理組織学的影響は認められなかった。

(5) 遺伝毒性・発がん性試験

- ・【シス体】マウス宿主経路法でサルモネラ菌、酵母に対して変異原性を示したが、細菌を用いた遺伝子突然変異、培養細胞を用いた染色体異常試験の多くの試験結果が陰性であった。
- ・【トランス体】マウス宿主経路法で酵母に対して変異原性を示したが、その他の細菌を用いた遺伝子突然変異、培養細胞を用いた染色体異常試験では、陰性であった。
- ・【シス体】、【トランス体】ともに、*in vivo*のマウス骨髓細胞の染色体異常試験が陰性であることから、遺伝毒性があるとは考えられない。
- ・発がん性 報告なし。
- ・以上のことから、現時点においては、発がん性の十分なデータがないため、遺伝毒性発がん物質と判断する根拠はない。

3. TDI の設定

(シスとトランスの和で、基準値設定)

(1) NOAEL 17 mg/kg 体重/日

〈根拠〉マウスを用いたトランス異性体の 90 日間飲水投与試験(Barnes et al.1985³)における血清中 ALP の上昇

(2) 不確か係数 1000 (種差、個体差、短期試験 : 各 10)

(3) TDI 17 µg/kg 体重/日

4. 参考 (国際機関等の評価)

	根拠論文、NOAEL 等	不確実係数	TDI
我が国の水質基準見直し (2003) 【シス体】及び【トランス体】	マウス トランス異性体 90 日間、 飲水投与 血清中 ALP の上昇と胸腺相対重量 の低下 NOAEL 17 mg/kg 体重/日 (Barnes et al.1985 ³)	1000 (種差、個体差、短期試験：各 10)	17 µg/kg 体重/日
WHO 第3版 (2004) 【シス体】【トランス体】の合算値	マウス トランス異性体 90 日間、 飲水投与 血清中 ALP の上昇と胸腺重量の低 下 NOAEL 17 mg/kg 体重/日 (Barnes et al.1985 ³)	同 上	同 上
EPA/IRIS (1989) 【トランス体】	マウス トランス異性体 90 日間、 飲水投与 血清中 ALP の上昇 NOAEL 17 mg/kg 体重/日 (Barnes et al.1985 ³)	同 上	20 µg/kg 体重/日
EPA/IRIS(1995) 【シス体】グループD：ヒトの発がん性に関しては分類できない			