

六塩化ブタジエンについて（案）

六塩化ブタジエン（別添 1 参照）は既存化学物質であり、経済産業省が実施した既存化学物質の点検結果から、下記のとおり化学的变化を生じにくく（難分解性）かつ、生物の体内に蓄積されやすい（高蓄積性）という性状を有することが判明している。さらに、これまでに得られている毒性等に関する知見に基づき、継続的に摂取される場合には、人の健康を損なうおそれ（長期毒性）があるかどうかについて評価検討を行ったところ、下記のとおりであった。

これらの結果から、六塩化ブタジエンについては、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（昭和 48 年法律第 117 号）第 2 条第 2 項に該当する第一種特定化学物質として政令で定めることが適当であると考えられる。

記

1. 分解性について

別添 2 のとおり、難分解性である。

【試験結果の概要】

BOD による平均分解度 24% (6, 32, 33)

GC による平均分解度 8% (5, 11, 7)

2. 蓄積性について

別添 2 のとおり、高蓄積性である。

【試験結果の概要】

BCF_{ss} (第 1 濃度区): 6280 倍

BCF_{ss} (第 2 濃度区): 7720 倍

3. 人への長期毒性等について

別添 3 のとおり、第一種特定化学物質に相当する長期毒性を有するものと考えられる。なお、鳥類の繁殖に及ぼす影響に関して、別添 4 のとおり報告されている。

(別添1)

IUPAC名：ペルクロロ(ブタ-1,3-ジエン)

一般名(英名)：六塩化ブタジエン(hexachlorobutadiene、HCBd)

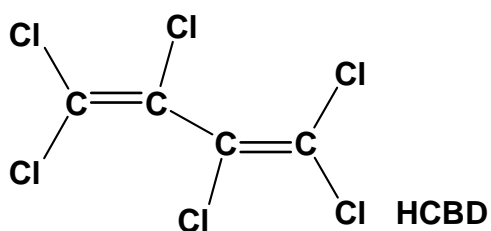
官報公示整理番号：2-121

CAS NO：87-68-3

分子式：C₄Cl₆

分子量：260.80

化学構造式：



用途等： 溶媒 (昭和48年既存化学物質登録データ)

製造・輸入量： 無 (「平成14年度化学物質の製造・輸入に関する実態調査」より)

環境分布・モニタリングデータ：

環境省による環境調査の結果は以下のとおり。

昭和56年度 水質：不検出、底質：不検出

NEDO番号 159 (K-1637, 2-0121)		分解度試験		分解度試験		分解度試験			
六塩化ブタジエン		契約 13年 11月 1日		契約 年 月 日		契約 年 月 日			
[別名:ヘキサクロロ-1,3-ブタジエン] (87-68-3)		試験期間 13.12.14~14.4.11		試験期間 . . . ~ . . .		試験期間 . . . ~ . . .			
		試験装置 標・揮		試験装置 標・揮		試験装置 標・揮			
構造式(示性式)・物理化学的性状 $\begin{array}{ccccccc} & \text{Cl} & \text{Cl} & \text{Cl} & \text{Cl} & & \\ & & & & & & \\ \text{Cl} & -\text{C} & =\text{C} & -\text{C} & =\text{C} & -\text{C} & -\text{Cl} \end{array}$ 分子式 C ₄ Cl ₆ 分子量 260.76		試験濃度		試験濃度		試験濃度			
		被験物質 100 mg/L		被験物質 mg/L		被験物質 mg/L		被験物質 mg/L	
		汚泥 30 mg/L		汚泥 mg/L		汚泥 mg/L		汚泥 mg/L	
		本試験期間 4週間		本試験期間 週間		本試験期間 週間		本試験期間 週間	
		試験結果		間接 BOD 6, 32, 33 (24)%		間接		間接	
直接 GC 5, 11, 7 (8)%				直接		直接			
純度*1 96.0%	外観 無色透明液体		審査部会 第14回		審査部会 第 回		審査部会 第 回		
不純物(物質名,含有率)	溶解度(対水,その他)		14年 5月 29日開催		年 月 日開催		年 月 日開催		
融点*2 -22	対水 2.91 mg/L(20) 対酢酸エチル 10 g/L以上		判定 ×		判定		判定		
沸点*2 210	1-オクタノール/水分分配係数*3 log Pow = 4.78		備考		備考		備考		
比重*1 d ₂₀ 1.6838	解離定数 解離基なし		1.回収率 (水+被験物質)系 97.8% (汚泥+被験物質)系 96.0%						
LD ₅₀ *2 82mg/kg(oral, rat) 175mg/kg (intraperitoneal, rat)			2.実施機関 ・財団法人 化学物質評価研究機構						
IRチャートの有無 (有)・無			3.特記事項 ・被験物質は汚泥に吸着する傾向が認められた。						
用途*4 溶媒									
生産量(年)									
試料 購入先 東京化成工業 TCI-EP									
経済産業公報発表年月日	14年 11月 8日								

*1 東京化成工業添付資料による。 *2 Sigma-Aldrich Material Safety Data Sheets(11/1998-1/1999)による。 *3 神奈川県環境科学センター-MSDSによる。
*4 昭和48年既存化学物質登録データ。

濃縮度試験		事業対象年度 平成14年度						依 頼	毒性試験	
試験期間		14.10.29 ~ 15.2.26							年月日	
試験装置 標・揮		LC50値 0.18 mg/L(96hr)魚種(ヒメダカ)								
水槽設定濃度 (µg/L)										
	被験物質	分散剤						経過		
		HCO-40	2-メトキシエタノール							
第1濃度区	1	20	25000							
第2濃度区	0.1	2	25000							
第3濃度区										
濃縮倍率		脂質含有率		開始前 6.2%		終了後 5.1%		魚種(コイ)		
		7日後	14日後	21日後	28日後	35日後	49日後	60日後		
第1	水槽濃度(µg/L)	0.735	0.789	0.767	0.840	0.854	0.886	0.875		
	倍率	4620	6210	8040	6260	4650	5530	8450		
第2	水槽濃度(µg/L)	0.0819	0.0820	0.0797	0.0868	0.0839	0.0886	0.0823		
	倍率	4020	6110	5490	9240	7650	8690	6800		
第3	水槽濃度()									
	倍率									
審査部会		第25回 15年 6月 20日 開催								
判定結果		×								
備考		[定常状態における濃縮倍率] 第1濃度区 6280倍 第2濃度区 7720倍								
[回収率]		[定量下限濃度]								
試験水 100%		試験水 第1濃度区 0.05 µg/L 第2濃度区 0.005 µg/L								
供試魚 87.7%		供試魚 6 ng/g								
[実施機関]		株式会社 三菱化学安全科学研究所								

試験水をヘッドスペース法により分析機器へ導入。

有害性情報調査報告書

1. 六塩化ブタジエンについて

一般名(英名): ヘキサクロロブタジエン(hexachlorobutadiene、HCBd)

CAS NO: 87-68-3

化学名: ペルククロロ(ブタ-1,3-ジエン)

分子式: C_4Cl_6

分子量: 260.80

物性等: 外観 無色透明 油状の液体
 溶解性 水に対して、3.2mg/L(25)
 蒸気圧 20Pa (0.15mmHg) (20)

2. 実験動物及び in vitro 系における毒性影響

(1) 急性毒性試験

主な急性毒性試験の結果要約を表1に示す。

主な標的臓器は腎臓であり、程度は弱いが生臓にも毒性を及ぼした。

表1: HCBd の急性毒性試験結果

種	性	投与方法	LD ₅₀	文献(報告年)
マウス(OF1)	雌雄	経口	65-80mg/kg	Henschler (1988)
マウス(Alderley Park)	雌雄	腹腔内	67-85mg/kg	Lock et al. (1984)
ラット(OF2)	雌雄	経口	250-270mg/kg	Henschler (1988)
ラット(SD)	雌雄	経口	200-580mg/kg	Kociba et al. (1977a)
ハムスター	雌雄	経口	960-1920mg/kg	Henschler (1988)
ウサギ(New Zealand)	雌	経皮	1206mg/kg	Durpat & Gradiski (1978)
モルモット	雌雄	経口	90mg/kg	Murzakaev (1963)

雌ラット及び幼若雄ラットは、成熟雄ラット(いずれも Alderley Park)と比較して、HCBd による腎毒性に対する感受性が高く、成熟雄ラットでは 200mg/kg、雌ラットでは 50mg/kg、幼若雄ラットでは 25mg/kg で腎尿細管の壊死がみとめられた。さらに、雄ラットにおける、LD50(ip) は、21 日令で 57mg/kg、29 日令で 96mg/kg、7 週令で 360mg/kg と、週令を経るにつれ、低下した(Hook et al., 1983; Kuo and Hook, 1983)。さらに、マウスでは系統によらずラットより毒性が強く発現した。(Lock et al., 1984)

(2) 反復投与毒性試験

1 群雌雄各 4 匹のラット(Alderley Park)に HCBd を吸入曝露(0, 53, 107, 267mg/m³、6h/day for 15 days、1067mg/m³ 6h/day for 12days、2668mg/m³ 4h/day for 2 days)した。1067mg/m³用量群の雌 2 匹が死亡した。267 mg/m³以上の用量群においては、

呼吸困難のほか、腎近位尿細管及び副腎皮質の変性がみとめられ、より高用量の群においては、肉眼的に腎及び副腎の肥大がみとめられた。また、1067mg/m³ 用量群においては、雌雄とも体重抑制がみとめられ、雌では軽度の貧血がみとめられた。雄に比べ雌では毒性変化がより強くみとめられた。(Gage, 1970)

1 群雄各 5 匹のラット(SD)に HCBD を 3 週間経口投与 (0, 0.2, 20mg/kg/day) した。最高用量群では、体重抑制及び腎の相対重量の増加がみとめられた。病理組織学的検査は腎臓について行われ、最高用量群において、腎皮質中間帯及び内帯における細胞質の消失、核濃縮、好塩基性変化、細胞分裂像の増加、細胞残屑の増加がみとめられた。(Stott et al., 1981)

1 群雌各 4 匹のラット(SD)に HCBD を 30 日間混餌投与 (換算値 : 0, 1, 3, 10, 30, 65, 100mg/kg/day) した。3mg/kg/day 以上の用量群において、腎の相対重量の増加がみとめられた。肝及び腎について病理組織学的検査が行われ、10mg/kg/day 以上の用量群において、腎近位尿細管の変性、壊死、再生変化がみとめられた。肝については 100mg/kg/day 群において、肝細胞の腫大がみとめられた。そのほか、10mg/kg/day 以上の用量群において、体重及び摂餌量の低下がみとめられた。以上より NOAEL は 1mg/kg/day とされた。(Kociba et al., 1971)

1 群雌雄各 6 匹のラット(Wistar)離乳児に HCBD を 2 週間混餌投与(0, 73, 182, 447ppm 換算値 : 0, 7.3, 18.2, 44.7mg/kg/day) した。全ての投与群において、食餌効率の低下が、用量依存的にみとめられた。腎においては、全ての投与群で、用量依存的な尿細管細胞の変性が、特に髓質外帯に位置する近位尿細管の直部に強くみとめられ、182ppm 以上の投与群において腎の相対重量が増加した。(Harleman and Seinen, 1979)

1 群雌雄各 10 匹のラット(Wistar)離乳児に HCBD を 13 週間混餌投与(0, 0.4, 1, 2.5, 6.3, 15.6mg/kg/day) した。6.3mg/kg/day 以上の用量群において、摂餌量、体重、食餌効率が低下した。腎に関係する影響として、雄 0.4mg/kg/day、雌 6.3mg/kg/day 以上の用量群で腎の相対重量が増加し、雄 6.3mg/kg/day、雌 2.5mg/kg/day 以上で腎近位尿細管の変性がみとめられた。また、雌 2.5mg/kg/day 以上の用量群で多尿、雄 15.6mg/kg/day、雌 2.5mg/kg/day 以上の用量群で尿浸透圧の低下がみとめられた。その他の毒性として、6.3mg/kg/day 以上の用量群で肝及び脾臓の相対重量の増加がみとめられ、雄では肝における細胞成分に富む肉芽形成がみとめられた。以上より、NOAEL は雄 2.5mg/kg/day、雌 1mg/kg/day とされた。(Herleman and Seinen, 1979)

1 群雌雄各 5 匹のマウス(B₆C₃F₁)に HCBD を 2 週間混餌投与 (0, 30, 100, 300, 1000, 3000ppm 換算値 : 0, 4.3, 14.3, 43, 143, 430mg/kg/day) した。143mg/kg/day 以上の用量群では全例が投与開始 7 日以内に死亡あるいは切迫屠殺され、腎尿細管壊死、肝の

細胞質空胞化、精細管における巨細胞形成を特徴とする精巢の変化がみとめられた。全ての投与群において、腎尿細管細胞の再生がみとめられ、43mg/kg/day以上の用量群では、骨髓造血細胞の減少がみとめられた。(Yang et al., 1989; Yang, 1991)

1群雌雄各10匹のマウス(B₆C₃F₁)にHCBBDを13週間混餌投与(0, 1, 3, 10, 30, 100ppm換算値:雄0, 0.1, 0.4, 1.5, 4.9, 16.8mg/kg/day、雌0, 0.2, 0.5, 1.8, 4.5, 19.2mg/kg/day)した。腎に関する変化として、雄10ppm以上、雌100ppm以上で腎重量の低下、雄30ppm以上、雌1ppm以上で腎尿細管の再生がみとめられた。その他の影響として、雄100ppm群で心臓重量の低下がみとめられた。また、対照群と比べ、投与群において精子の運動性が有意に減少していたが、用量依存性はみとめられなかった。(Yang et al., 1989; Yang, 1991)

*この試験について、ATSDRではHCBBDのLOAELは0.2mg/kg/dayとされたが、一方でEHCでは雌1ppmにおける腎尿細管再生は1例のみであることからこれを毒性変化とせず、NOAELを0.2mg/kg/dayとした。

(3)長期投与毒性試験及びがん原性試験

対照群雌雄各90匹及び3投与群(0.2, 2, 20mg/kg/day)雌雄各39-40匹のラット(SD)にHCBBDを雄について22ヶ月間、雌について24ヶ月間混餌投与した。高用量群の雄9/39、雌6/40において、腎尿細管の腺腫及び腺癌がみとめられた。腎に関連する影響として、雌雄とも中用量群以上において、腎尿細管の過形成がみとめられた。高用量群においては、腎相対重量の増加、尿中コプロポルフィリンの上昇、雄における赤血球の減少がみとめられた。その他、高用量群の雌雄で体重の減少、雄で死亡率の上昇、精巢の相対重量の減少、雌では脳の相対重量の上昇がみとめられた。以上より、NOAELは0.2mg/kg/dayと考えられる。(Kociba et al., 1977a, b)

無処置対照群雌100匹、溶媒対照群雌30匹及びHCBBD処置群雌30匹のマウス(Ha:ICR Swiss)にアセトンに溶解したHCBBDを剃毛した背部皮膚(6mg/kg/day、3day/week)に144-594日間塗布した。処置終了後、皮膚、肝、胃、腎臓の剖検を行ったが、これらの器官の癌の発生頻度に有意差はみとめられなかった。また、マウスを用いて対照群及びHCBBD処置群雌各20匹にHCBBD15mg/kgを経皮投与し、14日後、発がんプロモーターTPAを5µg/day週3日428-576日にわたって経皮投与して2段階発がん試験を行ったところ、乳頭腫の発生率に有意差はみとめられなかった。(Van Duuren et al., 1979)

(4)生殖発生毒性試験

1群雄10-12匹雌20-24匹のラット(SD)にHCBBDを交配90日前から最長15日間の交配期間を経て、妊娠、分娩、児の離乳まで混餌投与(0, 0.2, 2, 20mg/kg/day)した。中用量群以上の親動物において、腎尿細管上皮の変性、肥大及び過形成などの病理組織学的変化がみとめられた。最高用量群では、他に摂餌量及び体重の減少、肝及び腎の相対

重量の増加などがみとめられた。最高用量群の離乳児の低体重がみられた。(Schwetz et al., 1977)

ラット(Wistar)を用いて、1群雌6匹のラット(Wistar)に HCBd を交配3週間前から最長3週間の交配期間を経て、妊娠、分娩、児の離乳まで混餌投与(0, 150, 1500ppm; 換算値0, 7.5, 75mg/kg/day)した。1500ppm投与群は投与開始後10週、対照群および150ppm用量群では投与開始後18週に剖検した。150ppm以上の投与群においては、腎の相対重量が増加し、腎上皮細胞の過形成、水腎症、腎近位尿細管の壊死等の病理組織学的変化がみとめられた。1500ppm投与群においては、後肢の衰弱、運動失調等がみとめられ、大腿神経の脱髄および断片化がみとめられた。生殖毒性については、1500ppm群においては、受胎がみられず、卵巣では卵胞活性が著しく低下し、子宮では着床痕がみとめられなかった。150ppm群においては、有意差はないものの受胎率低下、同腹児数及び出産児の低体重がみられた。(Harleman and Sinen, 1979)

1群雌各24-25匹のラット(SD)に HCBd を妊娠6日から20日まで吸入曝露(0, 21, 53, 107, 160mg/m³, 6h/day)した。53, 160mg/m³曝露群において、母動物の体重増加が抑制された。また、最高曝露群において胎児体重が減少した。いずれの群においても催奇形性はみとめられなかった。(Saillenfait et al., 1989)

交配した雌10-15匹のラット(SD)に HCBd を妊娠1日から15日まで腹腔内投与(0, 10mg/kg/day)した。母動物については生存率が減少したが、母体組織に病理組織学的変化はみとめられなかった。胎児については、体重・身長が減少したほか、心臓発生の遅延及び尿管拡張がみとめられたが、外表及び内臓奇形は観察されなかった。(Hardin et al., 1981)

(5)変異原性試験

Ames 試験

- ・陰性。(TA100, TA1535, TA1537, TA98 (0.33-33μg/plate), S9- and S9+(rat and hamster S9))(Haworth et al, 1989)
- ・HCBd は通常のラット肝 S9 の Ames 試験では陰性を示すが、グルタチオン(GSH)の添加により陽性を示し、さらに、ラット腎 S9 の添加により変異頻度は増加する。HCBd は -glutamyltranspeptidase (-GT)と、グルタチオンとの抱合反応により 1-(glutathion-S-yl)-1,2,3,4,4-pentachloro-1,3-butadiene (GTB)等に代謝されるが、この GTB が強い変異原性を持つことが示された。ラット肝臓では -GT の活性が低く、また GSH 濃度も低いいため、十分量の GTB が産生されないため陰性となったものと予想される。また、GTB の変異原性はラット腎 S9 の添加によりさらに増強されるが、これは -リアーゼの特異的阻害剤である AOAA 添加により減弱される。体内動態の項でも触れているように HCBd は GSH 抱合 / システイン抱合 / リアーゼによる代謝

産物が腎毒性の原因としているが、変異原性に関しても同様と考えられる (Vamvakas et al., 1988)

染色体異常試験

陰性。CHO cell (S9-:5.3-35 $\mu\text{g/ml}$), (S9+: 5.3-24.9 $\mu\text{g/ml}$) (Galloway et al., 1987)

in vitro 姉妹染色分体交換試験

陽性。CHO cell (S9- and S9+:1.4-14 $\mu\text{g/ml}$)、S9-は少なくとも 1.4 $\mu\text{g/ml}$ 以上で陽性、S9+は 4.2 $\mu\text{g/ml}$ 以上で陽性。(Galloway et al., 1987)

ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験

15ppm、混餌、注射いずれにおいても陰性。(Woodruff et al., 1985)

(6)体内動態

HCBD は、経皮、経口、吸入等により体内に吸収される。

^{14}C -HCBD200mg/kg を雄ラットに経口投与した場合、16 時間後までにほぼ全量が吸収された。(Nash et al., 1984) 全身オートラジオグラフィーでは、特に腎髄質外部、肝、脂肪組織に放射活性の蓄積がみとめられた。ラットでは、100mg/kg 以下の HCBD を経口投与した場合、72 時間以内に投与量の 65%以上が排出された。マウスでは、HCBD30mg/kg を経口投与した場合、72 時間以内に投与量の 85%以上が排泄された。(Dakant et al. 1988a; Reichert et al., 1985; Nash et al., 1984)

吸収された HCBD は、主に肝にとりこまれ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼによりグルタチオン抱合を受け、モノ - 或いはビス - グルタチオン抱合体として、胆汁中に排泄される。グルタチオン抱合体は小腸より再吸収され、腎、小腸などの γ -グルタミルトランスフェラーゼやジペプチターゼの作用により、システイン-S-抱合体が生成する。システイン抱合体は、腎によくとりこまれて蓄積し、N-アセチル化や脱アミノ化などを受ける。システイン抱合体の一部は、腎において高い活性をもつ β -リアーゼにより不安定なエンチオールを生じ、更に求電子反応性の高いトリクロロビニルクロロチオケテンやスルフェン酸を生成すると考えられる。これら HCBD の活性代謝物が、主に腎毒性を示す原因と考えられる。(Lock, 1987a,b; Anders et al., 1987; Dekant et al., 1990 a, b; Koob and Dekant, 1991; Henscheller and Dekant 1990)

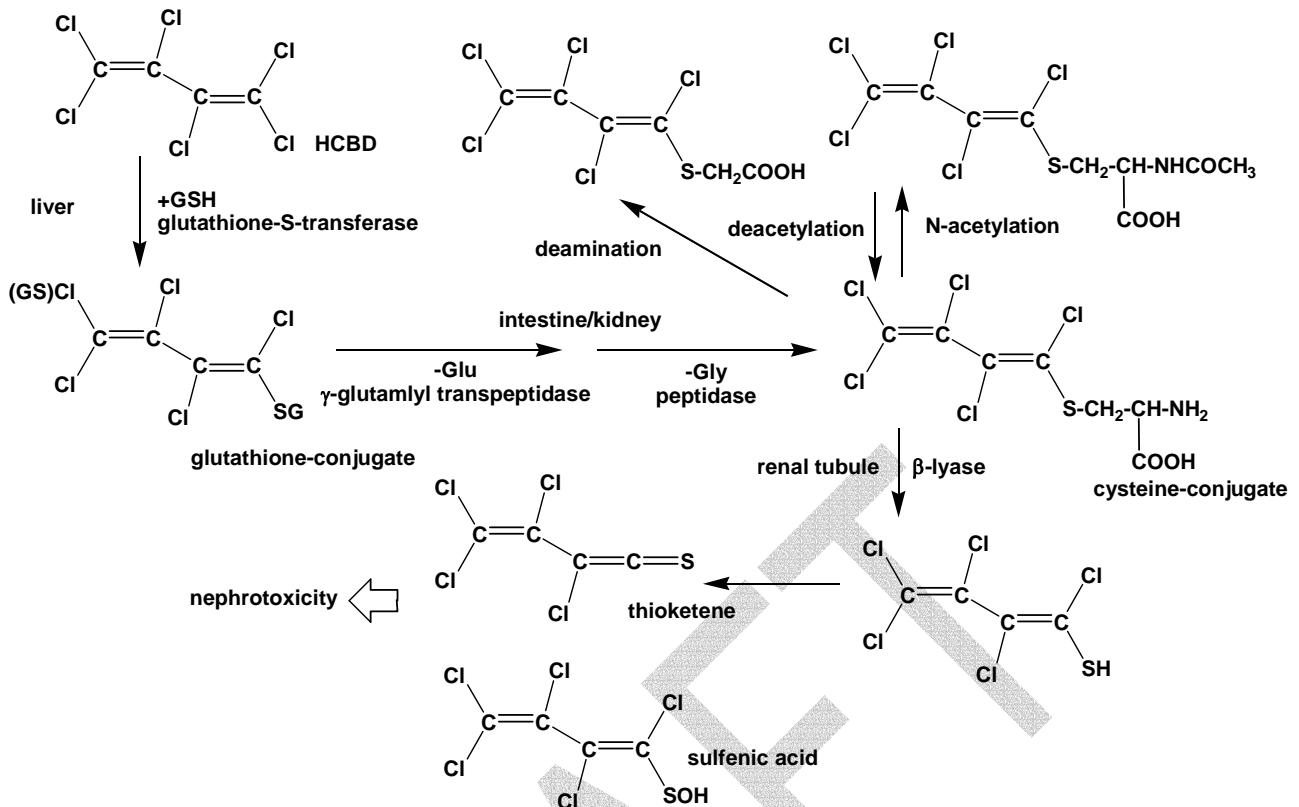


図1 想定される HCBd の代謝経路

HCBd の代謝活性化過程に関わる代謝酵素の活性について、ヒトとラットで比較した。その結果、ヒトの肝のグルタチオン抱合能はラットの 1/5、腎の γ -リアーゼ、N-アセチルトランスフェラーゼの活性は、それぞれ 1/3、1/3.5 であり、ヒトではアシラーゼの活性はみとめられなかった。(Green, 2003)

3. ヒトに与える影響

(1) 長期暴露に関する情報

HCBd の製造に従事する労働者らを細胞遺伝学的に調査したところ、末梢リンパ球における染色体異常の頻度の上昇がみとめられた。HCBd への被曝濃度は 1.6~16.0mg/m³ であった。染色体異常の頻度は、従事した期間とは相関しなかった。(German, 1986)

長期にわたり、産業廃棄物処理場近隣に在住し、自宅より HCBd が検出された住民らの健康状態を診断したところ、尿細管由来のタンパク尿がみとめられた。これらの住民が自宅より避難した 10 ヶ月後では、これらの値に改善がみとめられた。(Staple et al., 2003)

4 . 毒性評価

- (1) HCBBD の急性毒性試験においては、主な標的臓器は腎臓であり、程度は弱いですが肝臓にも毒性を及ぼした。
- (2) 反復投与毒性試験についても、主な標的臓器は腎臓であった。用量依存性の影響として、腎の相対重量の増加、尿細管上皮の変性などがみとめられた。その他に、体重、摂餌量、肝臓、精巣等に毒性がみとめられた。マウスにおける 13 週間反復投与試験において、NOAEL は 0.2mg/kg/day であった。
- (3) ラットの長期投与毒性試験及びがん原性試験における主な標的は腎であり、雌雄とも腎尿細管腫瘍が増加し、NOAEL は 0.2mg/kg/day であった。
- (4) 生殖毒性試験において、母動物に毒性を示す 20 あるいは 7.5mg/kg/day 以上で、それぞれ出生児及び新生児の体重の低下がみとめられた。また、75mg/kg/day で受胎率低下及び着床阻害がみとめられた。
- (5) 変異原性試験については、*in vitro* の通常の代謝活性化系の存在下及び非存在下において、変異原性を示さなかったものの、特殊な代謝活性化系存在下の試験においては、変異原性を有すると考えられることから、ラットの腎尿細管腫瘍の発生に、遺伝毒性の関与を否定できないものと考えられる。
- (6) 放射標識された HCBBD を投与した場合、マウス及びラットにおける放射活性の半減期は 72 時間以内であった。HCBBD の腎特異的な毒性発現は、HCBBD のシステイン抱合体が腎に蓄積し、活性代謝物を生じることによると考えられる。
- (7) IARC(International Agency for Research on Cancer)では、HCBBD のがん原性について、Group 3(「ヒトに対する発がん性について分類できない」としている。(IARC, 1999)
- (8) 米 ATSDR(Agency for Toxic Substances and Disease Registry)では、マウスにおける 13 週間反復投与試験の LOAEL 0.2mg/kg/day を基に、不確実係数を 1000 として、MRL (最小リスクレベル：特定の期間暴露しても、がん以外の有害影響を与える実質的なリスクがないであろうヒトに対する 1 日当たりの暴露量の推定値と定義されている) を 0.0002mg/kg/day と算出している。(ATSDR, 1994)
- (9) WHO による EHC(Environmental Health Criteria)では、マウスにおける 13 週間反復投与試験及びラットにおけるがん原性試験の NOAEL 0.2mg/kg/day を基に、ヒトにおける NOAEL*を 0.03-0.05mg/kg/day と外挿している。(EHC, 1994) (*原文通り:

$\text{Dose}(\text{human}) = \text{Dose}(\text{animal}) * \{ \text{body weight}(\text{animal}) / \text{body weight}(\text{human}) \} ^{0.25}$
(Boxenbaum, 1982)としてNOAELが計算されている。)

5. 毒性に関する総合評価

HCBDの毒性については、主として、腎臓及び精巣に対する軽微とは言い難い毒性影響が認められている。また、受胎率の低下等の生殖毒性が認められており、遺伝毒性についてもこれを否定できないものと考えられている。以上から、継続的に摂取される場合には人の健康を損なうおそれ(長期毒性)があるものと考えられる。また、長期毒性の発現の程度は、既存の「第一種特定化学物質」と比較して、同程度かそれ以上であり、第一種特定化学物質に相当する長期毒性を有するものと考えられる。

DRAFT

参考文献

Anders MW, Elfaaea AA, and Lash LH (1987) Cellular effects of reactive intermediates: nephrotoxicity of S-conjugates of amino acids. *Arch Toxicol*, 60: 103-108.

Boxenbaum H(1982) Interspecies scaling, allometry, physiological time, and the ground plan of pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Biopharm*, 10: 201-27.

Dekant W, Schrenk D, Vamvakas S, Henschler D (1988a) Metabolism of hexachloro-1,3-butadiene in mice: in vivo and in vitro evidence for activation by glutathione conjugation. *Xenobiotica*, 18: 803-816.

Dekant W, Vamvakas S, Anders MW (1990a) Bioactivation of hexachlorobutadiene by glutathione conjugation. *Food Chem Toxicol*, 28: 285-293.

Dekant W, Vamvakas S, Koob M, Kochling A, Kanhai W, Muller D, Henschler D (1990b) A mechanism of haloalkene-induced renal carcinogenesis. *Environ Health Perspect*, 88: 107-110.

Duprat P and Gradiski D (1978) Percutaneous toxicity of hexachlorobutadiene. *Acta Pharmacol Toxicol*, 43: 346-353.

Gage JC (1970) The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals. *Br J Ind Med*, 27: 1-18.

Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpo J, Margolin BH, Resnick MA, Anderson B, Zeiger E (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen*, 10(Suppl): 1-175.

German IV (1988) [Level of chromosome aberrations in worker coming in contact with hexachlorobutadiene during production.] *Gig Tr Prof Zabol*, 5:57-59

Green T, Lee R, Farrar D, Hill J (2003) Assessing the health risks following environmental exposure to hexachlorobutadiene. *Toxicol Lett*, 138:63-73.

Hardin BD, Bond GP, Sikov MR, Andrew FD, Beliles RP, Niemeier RW (1981) Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand J Work Environ Health*, 7(Suppl 4): 66-75.

Harleman JH and Seinen W (1979) Short-term toxicity and reproduction studies in rats with hexachloro-(1,3)-butadiene. *Toxicol Appl Pharmacol*, 47: 1-14.

Haworth S, Lawloer T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutagen*, Suppl 1: 3-142.

Henshler D (1988) Hexachlorobutadiene; Gesundheitsschadliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten (1. –14. Lieferung 1988); VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim. S. 1-5

Henshler D and Dekant W (1990) Nephrocarcinogenic xenobiotics. *Toxicol Lett* 53 : 105-110

Hook JB, Ishmael J, Lock EA (1982) Nephrotoxicity of hexachloro-1,3-butadiene in the rat : the effect of age, sex, and strain. *Toxicol Appl Pharmacol*, 67: 122-131

Kociba RJ, Gehring PJ, Humiston CG, Sparschu GL (1971) Toxicologic study of female rats administered hexachlorobutadiene or hexachlorobenzene for thirty days. Midland, Michigan, Dow Chemical Company, Chemical Biology Research (Unpublished report).

Kociba RJ, Keyes DG, Jersey GC, Ballard JJ, Dittenber DA, Quast JF, Wade CE, Humiston CG, Schwetz BA (1977a) Results of a two year chronic toxicity study with hexachlorobutadiene in rats. *Am Ind Hyg Assoc J*, 38: 589-602.

Kociba RJ, Schwetz BA, Keyes DG, Jersey GC, Ballard JJ, Dittenber DA, Quast JF, Wade CE, and Humiston CG (1977b) Chronic toxicity and reproduction studies of hexachloro-butadiene in rats. *Environ Health Perspect*, 21: 49-53.

Koob M and Dekant W (1991) Bioactivation of xenobiotics by formation of toxic glutathione conjugates. *Chem-Biol Interact*, 77: 107-136.

Kuo CH, and Hook JB (1983) Effects of age and sex on hexachloro-1,3-butadiene toxicity in the Fischer 344 rat. *Life Sci*, 33: 517-523.

Lock EA (1987a) Metabolic activation of halogenated chemicals and its relevance to nephrotoxicity. In: Bach PH & Lock EA ed. Nephrotoxicity in the experimental and clinical situation. Dordrecht, Martinus Nijhoff Publishers, pp 429-461.

Lock EA (1987b) The nephrotoxicity of haloalkane and haloalkene glutathione conjugates. In: DeMatteis F & Lock EA ed. Selectivity and molecular mechanisms of toxicity. New York, McMillan Publishing Company, pp 59-83.

Lock EA, Ishmael J, Hook JB (1984) Nephrotoxicity of hexachloro-1,3-butadiene in the mouse: the effect of age, sex, strain, monooxygenase modifiers, and the role of glutathione. *Toxicol Appl Pharmacol*, 72: 484-494.

Murzakayev FG (1963) [Data for substantiating maximal permissible concentrations of hexachlorobutadiene and polychlorobutane in water basins.] *Gig i Sanit*, 28: 9-14 (in Russian).

Nash JA, King LJ, Lock EA, Green T (1984) The metabolism and disposition of hexachloro-1,3-butadiene in the rat and its relevance for nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 73: 124-137.

Reichert D, Schütz S, Metzler M (1985) Excretion pattern and metabolism of hexachlorobutadiene in rats. Evidence for metabolic activation by conjugation reactions. *Biochem Pharmacol*, 34: 499-505.

Saillenfait AM, Bonnet P, Guenier JP, De Ceaurriz J (1989) Inhalation teratology study on hexachloro-1,3-butadiene in rats. *Toxicol Lett*, 47: 235-240.

Schwetz BA, Smith FA, Humiston CG, Quast JF, Kociba RJ (1977) Results of a reproduction study in rats fed diets containing hexachlorobutadiene. *Toxicol Appl Pharmacol*, 42: 387-398.

Stott WT, Quast JF, Watanabe PG (1981). Differentiation of the mechanism of oncogenicity of 1,4-dioxane and 1,3-hexachlorobutadiene in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 60:286-300.

Staples B, Howse ML, Mason H, Bell GM (2003) Land contamination and urinary abnormalities: cause for concern? *Occup Environ Med*, 60:463-7.

Vamvakas S, Kordowich FJ, Dekant W, Neudecker T, Henschler D (1988) Mutagenicity of hexachloro-1,3-butadiene and its S-conjugates in the Ames test - role of activation by the mercapturic acid pathway in its nephrocarcinogenicity. *Carcinogenesis*, 9: 907-910.

Van Duuren BL, Goldschmidt BM, Loewengart G, Smith AC, Melchlonne S, Seldman I, Roth D (1979) Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *J Natl Cancer Inst*, 63:1433-1439.

Woodruff RC, Mason JM, Valencia R, Zimmering S (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. V. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen*, 7:677-702.

Yang RSH (1991) Toxicity studies of hexachloro-1,3-butadiene in B₆C₃F₁ mice (feed studies). Research Triangle Park, North Carolina, National Toxicology Program (NTP TOX 1) (NIH Publication No. 91-3120).

Yang RSH, Abdo KM, Elwell MR, Levy AC, Brennecke LH (1989) Subchronic toxicology studies of hexachloro-1,3-butadiene (HCBd) in B₆C₃F₁ mice by dietary incorporation. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 9: 323-332.

|

DRAFT

ヘキサクロロブタジエン《鳥類の繁殖に及ぼす影響》

ニホンウズラ *Coturnix coturnix japonica* への 90 日間混餌投与繁殖毒性試験

HCBD(純度 99.00%)を 2 . 5 月齡の成熟ニホンウズラ雌雄に 90 日間混餌投与した(0, 0.3, 3, 10, 30ppm)。すべての濃度において体重、行動、摂餌量、産卵、受精率及び孵化率、孵化した雛の生存率、卵殻の厚さに対する影響は認められなかった。また、試験期間中、明らかな毒性兆候は認められなかった。試験終了時の剖検においても投与に起因する異常は認められなかった。

(Schwetz 1974)

(出典：EHC)

Schwetz BA (1974) Reproduction study in Japanese quail fed Hexachlorobutadiene for 90 days. *Toxicol Appl Pharmacol*, 30: 255-265