

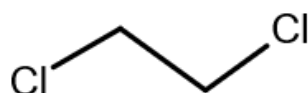
優先評価化学物質のリスク評価（一次）

人健康影響に係る評価Ⅱ

有害性情報の詳細資料

1, 2-ジクロロエタン

優先評価化学物質通し番号 11



令和4年9月

厚生労働省

26	有害性評価（人健康影響）	1
27	1. 有害性評価に関する国内外の評価	1
28	1-1. 非発がん影響	1
29	(1) 経口	1
30	(2) 吸入	3
31	1-2. 発がん影響	6
32	(1) 発がん性分類	6
33	(2) 経口	7
34	(3) 吸入	9
35	1-3. 国内の他法令による規制値等	11
36	2. 一般毒性	12
37	2-1. 経口	12
38	(1) ヒト	12
39	(2) 実験動物	12
40	2-2. 吸入	13
41	(1) ヒト	13
42	(2) 実験動物	13
43	3. 生殖発生毒性	15
44	3-1. 経口	15
45	(1) ヒト	15
46	(2) 実験動物	15
47	3-2. 吸入	16
48	(1) ヒト	16
49	(2) 実験動物	16
50	4. 変異原性（遺伝毒性）	17
51	4-1. ヒトへの影響	18
52	4-2. 変異原性試験	18
53	(1) <i>In vitro</i> 試験	18
54	(2) <i>In vivo</i> 試験	19
55	(3) その他	21
56	5. 発がん性	22
57	5-1. 経口	22
58	(1) ヒト	22
59	(2) 実験動物	22
60	5-2. 吸入	23
61	(1) ヒト	23
62	(2) 実験動物	24
63	6. その他の有害性に関する情報	25
64	6-1. 生体内運命（体内動態）	25
65	(1) ヒト	25

66	(2) 実験動物	26
67	6-2. 急性毒性	28
68	(1) ヒト	28
69	(2) 実験動物	29
70	6-3. 刺激性・腐食性及び感作性	29
71	(1) ヒト	29
72	(2) 実験動物	30
73	7. 作用機序	30
74	8. 有害性評価値の導出	31
75	9. 参考文献	34
76	9-1. 国際機関等による評価書の参照文献リスト	34
77	9-2. 国際機関等の評価書におけるケーススタディ等の参照文献リスト	36
78	10. (参考) BMD 解析データ	41
79	10-1. 経口暴露による発がんリスク解析	41
80	10-2. 吸入暴露による発がんリスク解析	42
81		

有害性評価（人健康影響）

はじめに

1, 2-ジクロロエタン（CAS 番号 107-06-2、分子量 98.96）は、人健康に関する有害性評価の優先度を検討するため 2010 年度に実施されたスクリーニング評価において、人健康影響の有害性クラス「2」、暴露クラス「3」と評価されたことから、優先度「高」と判定され、2011 年 4 月 1 日に優先評価化学物質（通し番号 11）に指定された。その後、2019 年 3 月 20 日に実施されたリスク評価（一次）評価Ⅰの優先順位付けの結果を踏まえ、詳細なリスク評価としてリスク評価（一次）評価Ⅱを実施することとなった。

国内外の評価機関による 2022 年 6 月までに公表された既存の評価書等及び新しい知見を調査し、9.参照文献に挙げた資料を用いて 1, 2-ジクロロエタンの有害性評価を実施した。

新しい知見の調査範囲については、有害性情報の包括的レビューが行われた国際機関の評価書のうち、2018 年の調査で最新であった 2002 年の OECD 既存化学物質データベース SIDS 初期評価プロファイル（OECD SIDS⁽¹⁾ (2002)と略）の発表年から 2 年遡った 2000 年から 2018 年 12 月までと、2019 年 1 月から 2022 年 6 月までの 2 回に分けて調査した。調査は、PubMed 等のデータベースを活用して、公表された文献を対象に、本評価書に追記すべき文献を調査した。

1, 2-ジクロロエタンの吸入濃度の単位換算係数は $1 \text{ mg/m}^3 = 0.243 \text{ ppm}$ 、 $1 \text{ ppm} = 4.11^{(2)}$ mg/m^3 （1 気圧 20°C、ただし、引用文献中に吸入濃度の換算値の記載がある場合は、引用元の記載を優先）を用いた。

1. 有害性評価に関する国内外の評価

国内外の各機関が実施した 1, 2-ジクロロエタンの中・長期暴露による非発がん影響及び発がん影響に関する定量的評価（有害性評価値の根拠及び導出方法等）、発がん性、変異原性に関する定性的評価等について調査した。これらのうち毒性データの包括的レビューによる網羅的な評価書は、新しい順に、米国有害物質疾病登録局の毒性プロファイル（Draft for Public Comment 版 2022 年 1 月）（ATSDR⁽³⁾ draft (2022)と略）、厚労省 労働基準局 有害性評価小委員会 資料 リスク評価書（案）（有害性評価部分）（厚労省リスク評価書（案）2019 と略）、オランダ専門家委員会諮問報告（DECOS⁽⁴⁾ (2019)と略）、EU の職業被ばく限度に関する科学委員会からの勧告（EU SCOEL⁽⁵⁾ (2016)と略）、OECD 既存化学物質データベース、SIDS 初期評価プロファイル（OECD SIDS⁽⁶⁾ (2002)と略）などであった。

1-1. 非発がん影響

(1) 経口

経口暴露による非発がん影響について定量的評価を行っていたのは、表 1 に示す ATSDR draft (2022)、US EPA による暫定審査済み毒性値評価書（US EPA PPRTVs⁽⁷⁾ (2010) と略）、環

⁽¹⁾ Organisation for Economic Co-operation and Development Screening Information Data Set

⁽²⁾ 吸入濃度の単位換算係数＝分子量 98.96 / 24.04≒4.11 mg/m^3

⁽³⁾ Agency for Toxic Substances and Disease Registry

⁽⁴⁾ Dutch Expert Committee on Occupational Safety

⁽⁵⁾ Scientific Committee on Occupational Exposure Limits

⁽⁶⁾ Organisation for Economic Co-operation and Development Screening Information Data Set

⁽⁷⁾ Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values (PPRTVs) Assessments

境省化学物質の環境リスク初期評価 (2003) (環境リスク初期評価 (2003) と略)、内閣府食品安全委員会 清涼飲料水評価書 (食安委 (2008)と略)、(独) 製品評価技術基盤機構 化学物質の初期リスク評価書 (NITE⁽⁸⁾ (2005) と略) であった。

表 1 1, 2-ジクロロエタンの経口経路の非発がん影響に関する国内外の定量的評価結果

評価機関・ 評価書・ 発表年	根拠 データ	エンドポイント	NOAEL/ LOAEL	評価値	備考
ATSDR draft (2022)	ラット 13 週間飲水投与試験 US NTP (1991)	腎臓の絶対及び 相対重量の増加	LOAEL 58 mg/kg/day	Intermediate MRL 0.2 mg/kg/day	UF 300 (LOAEL 使用 3、種差 10、個体差 10)
US EPA PPRTVs (2010)	同上	同上	同上	慢性影響の暫 定 RfD 0.006 mg/kg/day	UF 10,000 (UF の最大値として適用)
環境リスク 初期評価 (2003)	同上	同上	同上	ヒトにおける 無毒性量等 0.058 mg/kg/day	UF: 1,000 (LOAEL 使用 10、試験期 間 10、種差 10) ヒト予測最大暴露量 (飲料水 : 0.000024 mg/kg/day 未満、地下水 : 0.00017 mg/kg/day 未満) MOE (飲料水) 2,400 超 (地下水) 340 超
食安委 (2008)	ラット 90 日 間強制経口 投与試験 Daniel et al. (1994)	腎臓及び肝臓相 対重量の増加、 ヘモグロビンの 減少、血小板数 の増加	NOAEL 37.5 mg/kg/day	TDI 0.0375 mg/kg/day	UF 1,000 (種差 10、個体差 10、試 験期間 10)
NITE (2005)	同上	同上	同上	設定せず	ヒト推定経口摂取量 0.000028 mg/kg/day UF: 500 (種差 10、個体差 10、試験期間 5) MOE 1,300,000

ATSDR draft (2022) では、US NTP (1991) のラット 13 週間飲水投与試験における腎臓の絶対及び相対重量の増加を指標として LOAEL⁽⁹⁾を 58 mg/kg/day と設定し、不確実係数 (UF⁽¹⁰⁾) 300 (LOAEL 使用 3、種差 10、個体差 10) を適用し、経口 intermediate MRL⁽¹¹⁾ として 0.2 mg/kg/day を算出している。

US EPA PPRTVs (2010) では、慢性影響を評価するための適切な毒性試験結果が得られなかったため、亜慢性試験であるラット 13 週間飲水投与試験 US NTP (1991) の LOAEL 58 mg/kg/day を採用し、亜慢性の暫定 RfD⁽¹²⁾を UF 3,000 (ヒトの感受性 10、種差 10、データ不足 3、LOAEL 使用 10) で除した 0.02 mg/kg/day とした。慢性 RfD を亜慢性 RfD の 1/10 (試験期間 10) として求めた場合、UF 30,000 をセットすることになるが、この不確実係数は非現実的であることから、UF の最大値である 10,000 を適用して慢性影響の暫定 RfD を 0.006 mg/kg/day としている。

⁽⁸⁾ National Institute of Technology and Evaluation

⁽⁹⁾ Lowest Observed Adverse Effect Level

⁽¹⁰⁾ Uncertainty Factor

⁽¹¹⁾ Minimal Risk Levels

⁽¹²⁾ Reference Dose

環境リスク初期評価 (2003) では、US NTP (1991) のラット 13 週間飲水投与試験から得られた LOAEL 58 mg/kg/day (腎臓の絶対重量の増加) が信頼性のある最も低用量でみられた知見であると判断し、UF 1,000 (LOAEL 10、試験期間 10、種差 10) で除した 0.058 mg/kg/day をヒトにおける無毒性量等として採用した。非発がん影響を指標とした 2003 年の評価書では、ヒトの無毒性量等をヒト予測最大暴露量 (飲料水 : 0.000024 mg/kg/day 未満、地下水 : 0.00017 mg/kg/day 未満) で除した MOE は、飲料水の場合は 2,400 超、地下水の場合は 340 超であるため、経口暴露による健康リスクについては、現時点では情報収集に努めるなどの作業は必要ないとしている。

食安委 (2008) では、Daniel et al. (1994) のラット 90 日間の強制経口投与試験での腎・肝・脳の相対重量増加及びヘモグロビン、ヘマトクリット値の減少を指標として NOAEL を 37.5 mg/kg/day とし、UF 1,000 (種差 10、個体差 10、試験期間 10) を適用して非発がん毒性を指標とした場合の耐容一日摂取量 (TDI⁽¹³⁾) を 0.0375 mg/kg/day と算出した。

NITE (2005) では、Daniel et al. (1994) のラット 90 日間強制経口投与試験での腎臓及び肝臓相対重量の増加、ヘモグロビンの減少、血小板数の増加を指標として NOAEL⁽¹⁴⁾を 37.5 mg/kg/day とした。この NOAEL をヒト体重 1kg あたりの 1 日推定経口摂取量 0.000028 mg/kg/day で除した MOE は 1,300,000 と算出され、UF 500 (種差 10、個体差 10、試験期間 5) よりも大きいことから、非発がん毒性を指標とした場合、上記 1 日推定摂取量であれば、1, 2-ジクロロエタンはヒト健康に悪影響を及ぼすことはないとしている。

(2) 吸入

吸入暴露による非発がん影響について定量的評価を行っていたのは、表 2 に示す US EPA PPRTVs (2010)、環境省 中央環境審議会 有害大気汚染物質にかかわる指針値 (中環審 2006 と略)、NITE (2005)、環境リスク初期評価 (2003)、米国産業衛生専門家会議の化学物質の許容濃度値及び生物学的モニタリングの指標 (ACGIH⁽¹⁵⁾ 2001 と略)、WHO 欧州地域局大気質ガイドライン (WHO AQG⁽¹⁶⁾ 2000 と略)、日本産業衛生学会 (産衛学会 1984 と略) であった。

表 2 1, 2-ジクロロエタンの吸入経路の非発がん影響に関する国内外の定量的評価結果

評価機関・ 評価書・ 発表年	根拠データ	エンドポイント	NOAEL / LOAEL	評価値	備考
US EPA PPRTVs (2010)	ラット 12 か月吸入 試験 Spreafico et al. (1980) ヒト吸入暴露 Kozik (1957)	雌 GGT 値 (gamma glutamyl transpeptidase)の 用量-反応デー タ ヒト肝臓及び胆 管の疾患、神経 症状など	BMDL _{1sdHEC} = 27 mg/m ³ (Kozik (1957)の LOAEL 22 mg/m ³ と同 等)	暫定 RfC 0.007 mg/m ³	BMDL _{1SD} : 130 mg/m ³ LOAEL _{HEC} : 22 mg/m ³ (Kozik の値採 用) UF : 3,000 (種差 10、 データ不足 3、ヒト 感受性 10、LOAEL 使用 10、試験期間 10)

⁽¹³⁾ Tolerable Daily Intake

⁽¹⁴⁾ No Observed Adverse Effect Level

⁽¹⁵⁾ American Conference of Governmental Industrial Hygienists

⁽¹⁶⁾ World Health Organization Air Quality Guidelines

評価機関・ 評価書・ 発表年	根拠データ	エンドポイント	NOAEL / LOAEL	評価値	備考
中環審 (2006)	ラット 2 年間吸入 試験 (50 ppm の 1 用量) Cheever et al. (1990)	諸臓器への影響 なし	NOAEL 50 ppm (200 mg/m ³) (暴露状況で 換算 : 42 mg/m ³)	0.42 mg/m ³ (0.1 ppm)	UF 100 (種差 10、個体差 10)
NITE (2005)	ラット 12 か月吸入 試験 Spreafico et al. (1980)	ALT 上昇、 LDH、AST 低下 など	NOAEL 10 ppm (41.1 mg/m ³)	設定せず	ヒト推定吸入摂取量 0.0011 mg/kg/day UF 100 (種差 10、個 体差 10) MOE 5,800
環境リスク評 価書 (2003)	同上	同上	NOAEL 40 mg/m ³ (暴露状況で 換算 : 8.3 mg/m ³)	ヒトにお ける無毒 性量等 0.83 mg/m ³	UF 10 (種差 10) ヒト予測最大暴露量 (環境 : 0.0027 mg/m ³ 、室内 : 0.012 mg/m ³) MOE (環境) 310、(室内) 69
ACGIH (2001)	ヒト研究 Brzozowski et al. (1954) Kozik (1957) Rosenbaum (1947)	吐き気、嘔吐、 めまい、白血球 数の異常値、神 経系への影響、 肝毒性	記載なし	TLV- TWA 10 ppm (40 mg/m ³)	
WHO AQG (2000)	動物 6 か月以上の 吸入試験 Spencer et al. (1951) Heppel et al. (1946) Hofmann et al. (1971)	肝臓の病理組織 学的変化	NOAEL 400 mg/m ³ LOAEL 700 mg/m ³	0.7 mg/m ³ (0.17 ppm)	UF 1,000 (動物データからヒト への外挿)
産衛学会 (1984)	ヒト吸入暴露 Browning (1965) 動物吸入暴露 Heppel et al. (1946)、Spencer et al. (1951)	ヒト : 麻酔作 用、肝毒性、腎 毒性 動物 : 肝細胞の 脂肪変性、腎尿 細管上皮細胞変 性、肺の鬱血	記載無し	許容濃度 10 ppm (40 mg/m ³)	

US EPA PPRTVs (2010) では、Spreafico et al. (1980) のラット 12 か月吸入試験から、雌の GGT 値 (Gamma Glutamyl Transpeptidase 活性値) の用量-反応データに基づいて、BMDL⁽¹⁷⁾_{1SD} 130 mg/m³を求めた。連続暴露に補正したヒト換算 BMDL_{1SD HEC}⁽¹⁸⁾は 27 mg/m³と算出された。一方、この値は、Kozik (1957) の報告したヒト吸入職業暴露試験から得られた TWA LOAEL 61 mg/m³ (16 ppm) から算出した LOAEL_{HEC} 22 mg/m³ と同等であることから、最終的に LOAEL_{HEC} 22 mg/m³ ⁽¹⁹⁾を採用し、UF 3,000 (データ不足 3、ヒトの感受性 10、LOAEL 使用 10、試験期間 10) で除した 0.007 mg/m³を暫定 RfC⁽²⁰⁾とした。

中環審 (2006) では、有害大気汚染物質にかかわる指針値の検討に際し、1, 2-ジクロロエタンに係る発がん性以外の有害性については、Cheever et al. (1990) のラット 2 年間吸入試験 (0、50 ppm、7 時間/日、5 日/週) を採用しリスク評価を行うことが適当であるとした。ラ

⁽¹⁷⁾ Benchmark Dose Lower Confidence Limit

⁽¹⁸⁾ Human equivalent concentration

⁽¹⁹⁾ LOAEL_{HEC} = TWA 61 mg/m³ x 10/20 m³(呼吸量) x 5/7 days = 22 mg/m³

⁽²⁰⁾ Reference Concentration

ットの諸臓器への影響が認められなかった濃度 50 ppm (200 mg/m³) を NOAEL とし、1 日連続暴露量への換算値⁽²¹⁾ 42 mg/m³ に UF 100 (種差 10、個体差 10) を適用して、発がん性以外の有害性に係る評価値を 0.42 mg/m³ (0.1 ppm) と算出した。

NITE (2005) では、Spreafico et al. (1980) のラット 12 か月間吸入暴露試験における肝毒性を示す血清パラメータの変化を指標として NOAEL 10 ppm (41.1 mg/m³) を採用した。この試験は 7 時間/日、5 日/週で実施されており、ラット 1 日呼吸量 0.26 m³、ラット平均体重 350g、吸収率 100%として 1 日推定吸入摂取量に換算すると 6.4 mg/kg/day⁽²²⁾となる。この NOAEL 換算値をヒト体重 1kg あたりの 1 日推定吸入摂取量 0.0011 mg/kg/day で除した MOE は 5,800 と算出され、UF 100 (種差 10、個体差 10) よりも大きいことから、非発がん毒性を指標とした場合、上記 1 日推定摂取量であれば、1, 2-ジクロロエタンはヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断している。

環境リスク初期評価 (2003) では、Spreafico et al. (1980) のラット 12 か月間吸入試験から得られた NOAEL (ALT 上昇、LDH 及び AST 低下などがみられなかった用量) と職業暴露の疫学調査におけるヒトへの影響から得られた NOAEL (肝疾患、神経症状などがみられなかった用量) は共に 40 mg/m³であったが、ヒトの知見は 1950 年代のものであることから、ラットの知見を信頼性ありと判断し、非発がん影響の NOAEL 40 mg/m³を 1 日連続暴露濃度に換算した 8.3 mg/m³ を無毒性量等として採用した。動物における無毒性量の 1/10 である 0.83 mg/m³ をヒトにおける無毒性量等として、ヒト 1 日予測最大吸入暴露量 (一般環境大気中：0.0027 mg/m³、室内空気：0.012 mg/m³) で割った MOE は、一般環境大気については 310 と算出され、吸入暴露による健康リスクについては現時点では対応は必要ないとしている。一方、室内空気についての MOE は 69 と算出されたことから、健康リスクについて情報収集に努める必要があるとしている。

ACGIH (2001) では、1, 2-ジクロロエタンの職業暴露において 10~37 ppm で嘔吐、吐き気、めまい、白血球数の異常 (Brzozowski et al. 1954)、また、平均 16 ppm 以下 (まれに 30~50 ppm) で神経系への有害作用と肝臓及び胆管の疾患 (Kozik 1957)、25 ppm を超えない 5 年間の暴露で種々の神経系への影響 (Rosenbaum 1947) がみられたとの報告から、TLV-TWA⁽²³⁾ 10 ppm (40 mg/m³) を勧告している。

WHO AQG (2000) では、ヒトの研究で中枢神経系及び肝臓への影響がみられているが、データが限られており LOAEL や NOAEL が得られないとした。動物の研究では、複数の試験結果 (Spencer et al. 1951、Heppel et al. 1946、Hofmann et al. 1971) から、6 か月間以上の中長期間の吸入暴露試験で肝臓の病理組織学的変化 (脂肪変性を伴う肝細胞の混濁腫脹、壊死など) が 700 mg/m³ 以上の用量でみられたことから、LOAEL を約 700 mg/m³、NOAEL を約 400 mg/m³ とした。動物データから一般市民へ外挿するための UF は、1,000 が適切であると、その理由として、試験によって暴露期間がさまざまであること、データベースの不備、ヒトにおいて影響の無いレベルが確認できないことを挙げている。結果として、連続暴露 (平均時間 24 時間) のガイドライン値として LOAEL 700 mg/m³ を起点とした 0.7 mg/m³ を提案している。

⁽²¹⁾ 200 mg/m³ / (24 時間/7 時間 x 7 日/5 日) = 42 mg/m³

⁽²²⁾ NOAEL の換算値 = 41.1 (mg/m³) x 0.26 (m³/日呼吸量) x 7 (時間) / 24 (時間) x 5 (日) / 7 (日) x 1.0 (吸収率) / 0.35 (kg 体重) = 6.4 (mg/kg/day)

⁽²³⁾ Threshold Limit Value - Time Weighted Average : 作業環境許容濃度

産衛学会 (1984) では、高濃度の 1, 2-ジクロロエタンを吸入したヒトで、麻酔作用、肝毒性、腎毒性がみられ、死亡例も報告されていること (Browning 1965)、実験動物では高濃度吸入で肝細胞の脂肪変性、腎尿細管上皮細胞の変性、肺の鬱血がみられたこと、4～6 か月間の低濃度暴露では、サル (100 又は 200 ppm)、ウサギ (200 又は 400 ppm)、モルモット (100 ppm)、ラット (100 又は 200 ppm)、マウス (100 ppm) に著変はみられなかったこと (Heppel et al. 1946、Spencer et al. 1951)、経口投与によるラット及びマウスのがん原性試験 (US NCI 1978) では動物において催腫瘍性が検出されたこと等の報告を考慮して、暫定許容濃度値 10 ppm (40 mg/m³) を提案している。

なお、ATSDR (2001) では、複数の急性及び中期吸入試験、経口投与試験の標的臓器であった肝臓、胆管を含む諸臓器に病理組織学的変化がみられなかった 50 ppm を NOAEL と判断し、UF 90 (種差 3、個体差 10、データベースの不備 3) で除し、吸入 MRL を 0.6 ppm と算出していたが、ATSDR draft (2022) では、本試験が 1 用量の試験のため MRL 算出には不適と判断し、MRL を算出していない。

1-2. 発がん影響

(1) 発がん性分類

主な評価機関による発がん性分類及び定性評価の概要を表 3 に示す。

1, 2-ジクロロエタンは、多くの機関においてヒトに対して発がん性の可能性があるとして評価されていた。IARC⁽²⁴⁾では 1979 年にデータがレビューされ、1987 年に 2B に分類された (IARC 1987)。US NTP (2016) は、ヒトに対する発がん性があると合理的に予想される物質とした判断 (US NTP 1981) を維持している。DFG MAK⁽²⁵⁾ (1992、発がん分類は 1989 年に評価実施)、EU SCOEL (2016) では、本物質を閾値のない遺伝毒性発がん性物質であるとしていた。一方、ACGIH (2001) は、経口投与によるラット及びマウスの発がん性試験等の限られたデータはあるが、暴露経路が異なるヒト職業吸入暴露による発がん性については疑問があり、発がん性を示す新たなデータがないことから A4 (ヒトに対する発がん性物質としては分類されない) に分類していた。

表 3 主な機関による 1, 2-ジクロロエタンの発がん性分類

機関・発表年	分類	分類基準
IARC (1987)	2B	ヒトに対して発がん性がある可能性がある
US NTP (1981)	R	ヒト発がん性があると合理的に予測される物質
EPA IRIS (1987)	B2	ヒトに対して発がん性の可能性が高い
DFG MAK (1989)	2	ヒトに対して発がん性があると考えられる物質。
産衛学会 (1991)	2B	ヒトに対して恐らく発がん性があると判断できる物質
ACGIH (2001)	A4	ヒトに対する発がん性物質として分類されない
EU REACH (2011)	1B	ヒトに対してがんを引き起こす可能性がある
NICNAS (2013)	2	がんを引き起こす可能性がある物質
EU SCOEL (2016)	A	閾値のない遺伝毒性発がん物質

⁽²⁴⁾ International Agency for Research on Cancer

⁽²⁵⁾ Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK=Maximum Workplace Concentration)

(2) 経口

経口暴露による発がん影響について定量的評価を行っていたのは、表 4 に示す食安委 (2008)、環境省化学物質の環境リスク初期評価 第 3 巻 (2004) (環境リスク初期評価 (2004) と略)、厚労省水質基準の見直し (2003)、WHO GDWQ⁽²⁶⁾ のための背景資料 (WHO GDWQ (2003)と略)、WHO CICAD⁽²⁷⁾ (1998)、CEPA⁽²⁸⁾ (1994)、EPA IRIS⁽²⁹⁾ (1987)であった。

表 4 1, 2-ジクロロエタンの経口経路の発がん性に関する国内外の定量評価

評価機関・評価書・発表年	根拠データ	エンドポイント	評価値・算出方法	10 ⁻⁵ のリスク
食安委(2008)	ラット 78 週間強制経口投与発がん性試験 US NCI (1978)	前胃の扁平上皮がん、脾臓等における血管肉腫(雄)、乳腺がん (雌)	数理モデルによる発がんリスク評価 経口 SF $6.3 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ リスクレベル 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} に相当する 摂取量 1.6、0.16、0.016 $\mu\text{g/kg/day}$	0.16 $\mu\text{g/kg/day}$
環境リスク初期評価 (2004)	ラット 78 週間強制経口投与発がん性試験(SF) マウス 78 週間強制経口投与発がん性試験 (TD _{0.05}) US NCI (1978)	雄血管肉腫 (SF) 雄マウス：肝細胞がん、細気管支－肺胞移行部腺腫 雌マウス：細気管支－肺胞移行部腺腫、乳腺がん、子宮内膜間質ポリープ・肉腫(TD _{0.05})	EPA IRIS による経口 SF $9.1 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ を採用、リスクレベル 10^{-5} の濃度は 0.11 $\mu\text{g/kg/day}$ 、カナダ環境省/厚生省による TD _{0.05} 6.2 mg/kg/day を採用 飲料水・食物の予想最大暴露量 0.16 $\mu\text{g/kg/day}$ 以上 0.17 $\mu\text{g/kg/day}$ 未満から算出したがん過剰発生率 1.5×10^{-5} 、EPI : 2.6×10^{-5} 以上 2.7×10^{-5} 未満 地下水・食物の予想最大暴露量 4.0 $\mu\text{g/kg/day}$ から算出したがん過剰発生率 3.6×10^{-4} 、EPI 6.5×10^{-5}	0.11 $\mu\text{g/kg/day}$
厚労省水質基準の見直し (2003)	ラット 78 週間強制経口投与発がん性試験 US NCI (1978)	前胃の扁平上皮がん、脾臓等における血管肉腫(雄)、乳腺がん (雌)	マルチステージモデルを用いた発がんリスク評価：経口 SF $6.3 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ リスクレベル 10^{-5} の値は 0.16 $\mu\text{g/kg/day}$ 飲料水 UR $2.5 \times 10^{-6} \text{ (}\mu\text{g/L)}^{-1}$ (成人体重 50 kg、1 日の飲水量 2 L と仮定) 水質管理目標を 0.004 mg/L に設定	0.16 $\mu\text{g/kg/day}$
WHO GDWQ 背景資料 (2003)	ラット及びマウス 78 週間強制経口投与発がん性試験 US NCI (1978)	血管肉腫 (雄)	線形多段階モデル 経口 SF $9.9 \times 10^{-3} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ リスクレベル 10^{-5} の値は 1.0 $\mu\text{g/kg/day}$ 飲料水 UR $3.3 \times 10^{-7} \text{ (}\mu\text{g/L)}^{-1}$ (成人体重 60 kg、1 日の飲水量 2 L と仮定) リスクレベル 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} に相当する 飲料水中濃度 0.3、0.03、0.003 mg/L	1.0 $\mu\text{g/kg/day}$

⁽²⁶⁾ WHO Guidelines for drinking-water quality

⁽²⁷⁾ WHO Concise International Chemical Assessment Documents

⁽²⁸⁾ Canadian Environmental Protection Act

⁽²⁹⁾ Environmental Protection Agency Integrated Risk Information System

評価機関・評価書・発表年	根拠データ	エンドポイント	評価値・算出方法	10 ⁻⁵ のリスク
WHO CICAD (1998)	同上	ラット：前胃の扁平上皮がん及び血管肉腫)、乳腺がん マウス：乳腺腺がん、肝細胞がん、子宮内膜間質肉腫及び肺胞/細気管支腺腫	CEPA (1994)と同様な方法を用いて TD _{0.05} を 6.2～34 mg/kg/day と算出	1.2～6.8 μg/kg/day
CEPA (EHC 1994)	同上	同上	対照群には同時期に実施した他試験のデータも追加、死亡率の高かった高濃度のデータを除外し、標準的な試験期間である 104 週間での腫瘍の発生率に補正した上で、5%の過剰発がんリスク経口用量 (TD _{0.05})を 6.2～297 mg/kg/day と算出 推定総摂取量(0.43～0.70 μg/kg/day) から計算された EPI は、 $1.5 \times 10^{-6} \sim 1.1 \times 10^{-4}$	1.2～59 μg/kg/day
EPA IRIS (1987)	ラット 78 週間強制経口投与発がん性試験 US NCI (1978)	血管肉腫(雄)	Time-to-death analysis を用いた線形マルチステージモデル法による外挿 SF: $9.1 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ リスクレベル 10 ⁻⁵ の値は 0.11 μg/kg/day 飲水 UR (成人体重 70 kg、1 日の飲水量 2 L と仮定) $2.6 \times 10^{-6} \text{ (μg/L)}^{-1}$ リスクレベル 10 ⁻⁴ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁶ に相当する飲料水中の濃度は 40、4、0.4 μg /L	0.11 μg/kg/day

食安委 (2008) では、US NCI(1978) によるラット 78 週間の強制経口投与試験をキースタディに採用し、前胃の扁平上皮がん、血管肉腫及び乳腺がんの発生頻度の用量－反応データに基づいて、数理モデルによる発がんリスクの定量的評価を行った。その結果、当該物質の発がん SF を $6.3 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ とし、10⁻⁴、10⁻⁵、10⁻⁶ の発がんリスクレベルをそれぞれ 1.6、0.16、0.016 μg/kg/day と算出している。

環境リスク初期評価 (2004) では、発がん性について閾値なしを前提とした場合の SF として、EPA IRIS 算出の $9.1 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ を採用した。その他の参考として EPI 算出に必要なとなる TD_{0.05} については、CEPA 及び CICAD が US NCI(1978) のマウスを用いた試験結果に基づき算出した値から安全性を考慮した TD_{0.05} 6.2 mg/kg/day を採用した。飲料水・食物を摂取する場合の予測最大暴露量は 0.16 μg /kg/day 以上 0.17 μg/kg/day 未満であり、SF $9.1 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ から求めた生涯のがん過剰発生率は 1.5×10^{-5} となった。また、TD_{0.05} 6.2 mg/kg/day から求めた EPI は 2.6×10^{-5} 以上 2.7×10^{-5} 未満となった。地下水・食物を摂取する場合の予測最大暴露量は 4.0 μg /kg/day であり、生涯のがん過剰発生率は 3.6×10^{-4} 、EPI は 6.5×10^{-4} となった。過剰発生率及び EPI の値から、1，2－ジクロロエタンは、情報収集及び詳細な評価を行う必要のある化合物としている。

厚労省水質基準の見直し(2003) では、US NCI(1978) のラット 78 週間経口投与試験をキースタディに採用し、雄の前胃での扁平細胞がん及び脾臓、副腎、膵臓、胃、腹腔内における血管肉腫の発生率の増加、雌の乳腺がんの発生率の増加に基づいてマルチステージモデルを用いた発がんリスク評価を実施し、評価値を 0.004 mg/L とした。なお、その詳細は、食安委 (2008) に、「マルチステージモデルを用いた発がんリスク評価により、経口 SF は $6.3 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ 、飲料水 UR $2.5 \times 10^{-6} \text{ (μg/L)}^{-1}$ (成人体重 50 kg、1 日の飲水量 2 L と仮定)、過剰

発がんリスク 10^{-5} の場合の飲料水中の濃度 0.004 mg/L を水質管理目標として設定」と記載されている。

WHO GDWQ (2003) では、US NCI (1978) のラット 78 週間の経口投与試験をキースタディに採用し、雄にみられた血管肉腫のデータに基づき、線形マルチステージモデルを用い、経口 SF を $9.9 \times 10^{-3} (\text{mg/kg/day})^{-1}$ 、リスクレベル 10^{-5} の値は $1.0 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$ と算出した。また、飲料水の UR は $3.3 \times 10^{-7} (\text{ } \mu\text{g/L})^{-1}$ (成人体重 60 kg 、1 日の飲水量 2 L と仮定)、過剰発がんリスクレベル 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} に相当する飲料水中濃度は 0.3 、 0.03 、 0.003 mg/L に相当するとしている。

WHO CICAD (1998) では、以下の CEPA (1994) と同様の試験、同様の方法を用いたが、 $\text{TD}_{0.05}$ を $6.2 \sim 34 \text{ mg/kg/day}$ と算出した (過剰発がんリスク 10^{-5} の経口用量は $1.2 \sim 6.8 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$)。

CEPA (1994) では、1, 2-ジクロロエタンの 78 週間の強制経口投与により、ラットでは前胃の扁平上皮がん、諸臓器の血管肉腫及び乳腺腺がん、マウスでは乳腺腺がん、肝細胞がん、子宮内膜間質肉腫及び肺泡/細気管支腺腫の発生率が有意に増加した結果に加え、対照群には同時期に実施した他試験のデータも追加した。さらに、雌雄ラット及び雌マウスの高用量での死亡率が他群よりも高かったことから、これらの群を定量評価から除外したうえで、発がん性の定量評価を行った。がんの発生率を標準的な発がん試験期間 (104 週) で補正し、マルチステージモデルを適用して過剰ながん発生率が 5% となる経口用量⁽³⁰⁾ ($\text{TD}_{0.05}$) を $6.2 \sim 297 \text{ mg/kg/day}$ と算出した (過剰発がんリスク 10^{-5} の経口用量⁽³¹⁾ は $1.2 \sim 59 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$)。一般市民の 1 日あたりの推定総摂取量 ($0.43 \sim 0.70 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$) から計算された EPI⁽³²⁾ は $1.5 \times 10^{-6} \sim 1.1 \times 10^{-4}$ であったことから、今後の対策の優先順位は低～中程度とした。

EPA IRIS (1987) では、1, 2-ジクロロエタン経口暴露による発がんには閾値がないと仮定し、US NCI (1978) による Osborne-Mendel ラット 78 週間の強制経口投与試験 ($0, 47, 95 \text{ mg/kg/day}$ で週 5 日) をキースタディに採用し、雄の脾臓、肝臓、副腎、膵臓、胃、腹腔内における血管肉腫の発生頻度の用量-反応データに基づいて、数理モデル (time-to-death analysis) を適用して発がんリスクの定量評価を行い、低用量暴露における過剰発がんリスクを推定した。その結果、経口スロープファクター (SF⁽³³⁾) は $9.1 \times 10^{-2} (\text{mg/kg/day})^{-1}$ 、飲料水ユニットリスク (UR⁽³⁴⁾) は $2.6 \times 10^{-6} (\text{ } \mu\text{g/L})^{-1}$ (成人体重を 70 kg 、1 日の飲水量を 2 L と仮定) となり、この値に基づき、過剰発がんリスクを 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} とした場合の飲料水中の濃度は、それぞれ 40 、 4 、 $0.4 \text{ } \mu\text{g/L}$ と算出した。なお、SF から 10^{-5} のリスクを算出すると $0.11 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$ ⁽³⁵⁾ と算出される。

(3) 吸入

吸入暴露による発がん影響について定量的評価を行っていたのは、表 5 に示す DECOS

⁽³⁰⁾ 生涯のがん過剰発生率が 5% となる用量

⁽³¹⁾ 発がんリスク 10^{-5} の経口用量 ($\text{ } \mu\text{g/kg/day}$) = $\text{TD}_{0.05} / 5,000 \times 1,000$

⁽³²⁾ Exposure/Potency Index, EPI: 暴露量を生涯のがん過剰発生率が 5% となる用量 ($\text{TD}_{0.05}$) で除した値

⁽³³⁾ Slope Factor: 単位暴露量の化学物質を毎日生涯にわたって摂取した場合の過剰発がんリスク推定値

⁽³⁴⁾ Unit Risk: 単位暴露量で生涯にわたって暴露されたときに被ると思われる特定の健康被害の起こる確率

⁽³⁵⁾ $10^{-5} / \text{SF} (2.6 \times 10^{-6} \times 1,000) = 0.11 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$

(2019)、EU SCOEL (2016)、フランス環境労働衛生安全庁 AFSSET⁽³⁶⁾ (2009)、中環審 (2006)、WHO CICAD (1998)、EPA IRIS (1987)であった。

表 5 1, 2-ジクロロエタンの吸入経路の発がん性に関する国内外の定量評価

評価機関・評価書・発表年	根拠データ	エンドポイント	評価値・算出方法	10 ⁻⁵ のリスク
DECOS (2019)	マウス吸入がん原性試験 Nagano (2006)*	雌マウスの乳腺腫瘍 (腺がん)	BMD ₁₀ : 366 ppm UR : $1.63 \times 10^{-3} (\text{mg}/\text{m}^3)^{-1}$ HBC-OCRVs : $3.18 \times 10^{-4} (\text{mg}/\text{m}^3)^{-1}$ 40 年間職業暴露した時のリスクレベル 4×10^{-5} の値は $0.126 \text{ mg}/\text{m}^3$	(4×10^{-5}) リスク : $126 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$
EU SCOEL (2016)	ラット吸入がん原性試験 Nagano (2006)*	雌ラットの乳腺腫瘍 (腺腫+線維腺腫)	BMD ₁₀ : 37.8 ppm 労働環境に調整した BMD ₁₀ : 38.58 ppm. 40 年間職業暴露した時のリスクレベル 10^{-5} の値 : 0.00386 ppm ($16 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$)	$16 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$
AFSSET (2009)	ラット吸入がん原性試験 Nagano (2006)*	雌ラットの乳腺腫瘍 (腺がん+腺腫+線維腺腫)	BMD _{10L95} : 40 ppm 補正 BMD _{10L95ADJ} = $40 \times 6/24 \times 5/7 = 7.14 \text{ ppm}$ ($29.3 \text{ mg}/\text{m}^3$) TRV = $0.1/29.3 = 0.0034 (\text{mg}/\text{m}^3)^{-1}$ Risk of 10^{-5} = $3 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$	$3 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$
中環審 (2006)	ラット吸入がん原性試験 Nagano (1998)*	雌ラットの乳腺腫瘍 (腺がん+腺腫+線維腺腫)	BMDL ₁₀ : 22.0752 ppm 補正 BMDL ₁₀ (HED) = $22.0752 \times 4 \times (6/24) \times (5/7) = 16 \text{ mg}/\text{m}^3$ UR : $6.3 \times 10^{-6} (\text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ リスクレベル 10^{-5} の値は $1.6 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$	$1.6 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$
WHO CICAD (1998)	ラット及びマウス 78 週間強制経口投与発がん性試験 US NCI (1978)	前胃の扁平上皮がん及び血管肉腫(雌雄ラット)、乳腺がん (雌ラット、マウス)、肝臓 (雄マウス)、肺 (雌雄マウス)、子宮内膜 (雌マウス) のがん	過剰な腫瘍発生率が 5%となる経口用量(TD _{0.05}) $6.2 \sim 34 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ を吸入暴露濃度に換算 リスクレベル 10^{-5} に対して $3.6 \sim 20 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$	$3.6 \sim 20 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$
EPA IRIS (1987)	ラット 78 週間強制経口投与発がん性試験 US NCI (1978)	脾臓等における血管肉腫(雄)	経口 SF $9.1 \times 10^{-2} (\text{mg}/\text{kg}/\text{day})^{-1}$ を吸入暴露での吸収率を 100%として換算 吸入 UR $2.6 \times 10^{-5} (\text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ リスクレベル 10^{-5} の値は $0.4 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$	$0.4 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$

* : Nagano (2006) は、1998 年の試験報告書 (Nagano 1998) の内容を 2006 年に学術論文として公表したものである。

DECOS (2019) では、Nagano et al. (2006) のラット及びマウスの吸入暴露がん原性試験のうち、ヒトへの外挿性があると考えられる乳腺腫瘍で、より低用量からみられた雌マウスの腺がんを選定し、その発生頻度に BMD 法を適用し BMD₁₀ 366 ppm を求めた。この値から求めた UR は $1.63 \times 10^{-3} (\text{mg}/\text{m}^3)^{-1}$ と算出され、ヒトの労働環境に調整 (1 日 8 時間、週 5 日、年間 48 週間、40 年間労働) した健康人を対象にした職業暴露による発がんリスク換算⁽³⁷⁾した HBC-OCRVs⁽³⁸⁾ は $3.18 \times 10^{-4} (\text{mg}/\text{m}^3)^{-1}$ と算出した。この結果、40 年間職業暴露した時のリスクレベル 4×10^{-5} の値は $0.126 \text{ mg}/\text{m}^3$ と算出した。

⁽³⁶⁾ Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET)

2010 年 7 月 1 日にフランス食品衛生安全庁(AFSSA)と合併し、フランス食品環境労働衛生安全庁(ANSES)

⁽³⁷⁾ HBC-OCRV= $1.63 \times 10^{-3} \times 40/75 \text{ year} \times 48/52 \text{ weeks} \times 5/7 \text{ days} \times 10/18 \text{ m}^3 = 3.18 \times 10^{-4} (\text{mg}/\text{m}^3)^{-1}$

⁽³⁸⁾ Health-Based Calculated Occupational Cancer Risk Values

EU SCOEL (2016) では、Nagano et al. (2006) のラット及びマウスの吸入暴露がん原性試験のうち、統計学的有意差を示し、発生頻度が背景データを超えていた雌ラットの乳腺腫瘍を選定し、腺がん、腺腫あるいは線維腺腫のいくつかの組み合わせたデータを用いて BMD 法を適用した。このうち、最も小さい BMD₁₀ を示した腺腫＋線維腺腫の組み合わせから得られた値 37.8 ppm を用いて、労働環境に調整（1 日 8 時間、年間 48 週間、40 年間労働）した BMD₁₀⁽³⁹⁾ を求めた。その結果、職業暴露によるリスクレベル 10⁻⁵ の値は 0.00386 ppm (16 µg/m³) と算出された。

AFSSET (2009) は、Nagano et al. (2006) のラット吸入暴露がん原性試験（1 日 6 時間、週 5 日）を選択し、雌の乳腺腫瘍（腺がん＋腺腫＋線維腺腫）の発生頻度の合算データに BMD 法を適用し、BMD_{10L95}⁽⁴⁰⁾ を 40 ppm、補正 BMD_{10L95ADJ}⁽⁴¹⁾ を 29.3 mg/m³ とし、毒性参照値 (TRV⁽⁴²⁾) 0.0034 (mg/m³)⁻¹ を求め、10⁻⁵ のリスクレベルを 3 µg/m³ と算出した。

中環審 (2006) では、1, 2-ジクロロエタンに係る発がん性について Nagano et al. (1998) によるラットに 1 日 6 時間、週 5 日、104 週間吸入暴露したがん原性試験における雌の乳腺腫瘍（腺がん＋腺腫＋線維腺腫）の発生頻度の結合データにベンチマークドース (BMD) 法を適用し、BMDL₁₀⁽⁴³⁾ 22.0752 ppm を求めた。ラットのデータをヒトの同等用量 (BMDL₁₀ HED⁽⁴⁴⁾) に換算した値 16 mg/m³ から算出された UR は 6.3×10⁻⁶ (µg/m³)⁻¹ となり、1, 2-ジクロロエタンの発がん性に係るリスクレベル 10⁻⁵ の値は 1.6 µg/m³ と算出された。

WHO CICAD (1998) では、前述（経口の項参照）の方法で算出した TD_{0.05} 6.2～34 mg/kg/day から、リスクを無視できるとされる 5,000 分の 1（リスク 10⁻⁵ 相当）のヒト摂取用量 1.2～6.8 µg/kg/day を、空気中の濃度に換算（体重 60kg、呼吸量 20 m³/day）して発がんリスク 10⁻⁵ の吸入暴露濃度を 3.6～20 µg/m³ と算出した。

EPA IRIS (1987) では、Reitz et al. (1982) の経口投与及び吸入暴露の実験において、両経路で主要な尿中代謝物の相対量に差がなかったと報告されていることなどから、吸入暴露での吸収率を 100% と仮定した。US NCI (1978) の雄ラットを用いた経口投与試験でみられた血管肉腫をエンドポイントとした経口 SF 9.1×10⁻² (mg/kg/day)⁻¹ を吸入換算して求めた UR を 2.6×10⁻⁵ (µg/m³)⁻¹ とした。また、10⁻⁵ の生涯過剰発がんリスクに対応する 1, 2-ジクロロエタンの大気中濃度を 0.4 µg/m³ と報告している。

1-3. 国内の他法令による規制値等

国内の一般環境、労働環境等における大気や水の基準値、指針値、勧告値等の主な規制値について、表 6 にまとめた。

表 6 1, 2-ジクロロエタンの国内の他法令による規制値

⁽³⁹⁾ 労働環境に調整した BMD₁₀ = 37.8 x 6.7 m³/10 m³ x 75/40 years x 6/8 h x 52/48 weeks = 38.58 ppm.

⁽⁴⁰⁾ 脚注⁽³⁷⁾と同様（France ANSES で用いられる BMDL₁₀ と同意語）

⁽⁴¹⁾ 暴露時間による調整：40 ppm x 6/24 h x 5/7 days = 7.14 ppm = 29.3 mg/m³

⁽⁴²⁾ Toxicity Reference Value

⁽⁴³⁾ BenchMark Dose Lower confidence limit₁₀：10%発現レベルをもたらす用量-反応曲線の 95%信頼区間下限値

⁽⁴⁴⁾ Human Equivalent Dose

法令	規制値
大気汚染防止法	有害大気汚染物質指針値：1.6 µg/m ³ 以下(年平均値)
水質汚濁防止法	有害物質、排水基準：0.04 mg/L
水道法	水質基準：0.004 mg/L 以下
下水道法	排水基準：0.04 mg/L
労働安全衛生法	管理濃度：10 ppm
環境基本法	水質汚濁に係る環境基準：0.004 mg/L 地下水の水質汚濁に係る環境基準：0.004 mg/L 土壌汚染に係る環境基準：0.004 mg/L (溶出試験検液濃度)

2. 一般毒性

国内外の主要な評価書における一般毒性の情報について、評価値導出の根拠となったキースタディ⁽⁴⁵⁾の概要を以下にまとめた。

2-1. 経口

(1) ヒト

1, 2-ジクロロエタンの経口暴露によるヒトの一般毒性に関する情報は得られなかった。

(2) 実験動物

食安委 (2008) 及び NITE (2005) によると、ラット 90 日間経口投与試験 (Daniel et al. 1994) では、SD ラット (雌雄各群 10 例) に 1, 2-ジクロロエタンを 37.5、75、150 mg/kg/day の用量 (溶媒：コーンオイル) で 90 日間強制経口投与した。その結果、投与期間中に、投与による死亡例はなく、臨床症状、眼検査、肉眼及び病理組織学的検査に異常はみられなかったが、150 mg/kg 群の雄で体重及び摂餌量の減少がみられた。臨床検査では、以下の統計学的に有意な変化が認められた。血液学的検査では、75 mg/kg 以上群で軽度の各変化 (血小板数の増加；雌雄 150 mg/kg 群、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の減少；雄 75 mg/kg 以上群、雌 150 mg/kg 群、白血球数の増加及び赤血球数の減少；雌 150 mg/kg 群等) がみられた。血液生化学的検査では、雌の 75 mg/kg 以上群でカリウムの上昇とアルブミンの低下が、雄の 75 mg/kg 以上群で ALP の増加がみられた。また、臓器重量では、雄の 75 mg/kg 以上群で脳、腎臓及び肝臓の相対重量の増加が、150 mg/kg 群で副腎及び精巣の相対重量の増加が認められた。雌では、75 mg/kg 以上群で腎臓の相対重量の増加が、150 mg/kg 群で肝臓の相対重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、いずれの用量群においても投与に起因した変化は認められなかった。

以上の結果から、本評価では NOAEL を 37.5 mg/kg/day と判断した。

ATSDR draft (2022) 及び環境リスク初期評価 (2003) によると、F344/N ラットを用いた 13 週間飲水投与試験 (US NTP 1991) では、F344/N ラット (雌雄、各投与群 10 例) に 1, 2-ジクロロエタンを 0、500、1,000、2,000、4,000 及び 8,000 ppm (雄 0、49、86、147、259 及び 515 mg/kg/day 相当、雌 0、58、102、182、320 及び 601 mg/kg/day 相当) の用量で 13 週間飲水投与した。その結果、投与に関連した臨床症状は認められず、死亡例もなかったが、4,000 ppm 以上群の雄で体重増加抑制を認め、用量に依存した飲水量の減少がみられた。雌雄の

⁽⁴⁵⁾ キースタディとは、各機関の評価書において、定量的評価の根拠とされたものを指す。

1,000 ppm 以上群で腎臓の絶対及び相対重量の増加が、雌の 500 ppm 群で絶対重量の増加が認められた。雄の 2,000 ppm 以上群、雌の 4,000 ppm 以上群で肝臓の相対重量の増加が認められた。病理組織学的検査において、雄では、対照群を含む全ての投与群の 9/10 例に軽微または軽度の腎尿細管上皮細胞の再生が見られたが、雌では、同所見が用量に依存して発生増加した（対照群及び 500 ppm 群 0/10 例、1,000 ppm 群 1/10 例、2,000 ppm 群 2/10 例、4,000 ppm 群 3/10 例、8,000 ppm 9/10 例）。

以上の結果から、本評価では、雌の 500 ppm 以上群にみられた腎臓絶対重量の増加に基づき、LOAEL を 58 mg/kg/day (500 ppm)と判断した。

2-2. 吸入

(1) ヒト

厚労省リスク評価書（案）(2019)、ACGIH (2001)、及び NIOSH (1997)によると、以下の 3 試験が記載されている。

Brzozowski et al. (1954) は、ポーランドの石油精製所において、1, 2-ジクロロエタン 10～200 ppm の範囲の環境濃度に暴露された労働者の症状を報告した。42 人のうち 6 人は、めまい、吐き気、嘔吐、食欲不振を訴えた。それらのうちの 2 人は上腹部に痛み、3 人は肝臓の肥大があった。10～37 ppm の 1, 2-ジクロロエタンに暴露された労働者にもめまい、吐き気、嘔吐、食欲不振、白血球数の異常値がみられたと報告した。

Kozik (1957) は、溶媒として 1, 2-ジクロロエタンを含む接着剤を取り扱うロシアの飛行機工場で作業者の健康調査（1951～55 年）を報告した。さまざまな場所とタイミングで測定された作業環境中の 1, 2-ジクロロエタン濃度は 5～40 ppm であった。接着剤の塗布作業を行う 5～6 分間は 22～40 ppm であり、その後乾燥するにしたがって濃度は低下し、15 分後の乾燥終了時は 7.5～10 ppm であった。調査した作業者 83 名のうち、19 人に肝臓及び胆管の疾患、13 人に神経症状、11 人に自律神経失調症、10 人に甲状腺機能亢進症又は甲状腺腫、5 人に無力症の症状などがみられた。また、暴露群 17 人及び対照群 10 人の労働者に対して、週明け及び週末に視覚運動反応 (Visual-motor reaction) の検査を実施したところ、単純な反応試験では両群に実質的な差異はなかったが、複雑な反応試験ではエラーを示す人数が対照群の 0 人に対して暴露群では大多数であり、さらに複雑な反応試験では対照群では 4 人が週末にのみエラーを示したのに対し、暴露群では 15 人が週末および週明けともにエラーを示したと報告した。この結果から、NIOSH (1976) は、原著者が示している濃度データと作業実施状況から、塗布作業中の平均濃度は 28 ppm、乾燥時は 16 ppm、塗布以外の作業時は 11 ppm であり、1 日の作業における TWA を約 15 ppm と推定した。

Rosenbaum (1947) は、1934～1945 年にロシアで産業に従事した労働者を調査した。25 ppm を超えない濃度 (TLV-TWA 10 ppm (40 mg/m³)) の 1, 2-ジクロロエタンに 6 か月から 5 年間暴露された労働者 100 人の血液及び内臓機能検査に変化はみられなかったが、一部の労働者に自律神経失調、びまん性紅色皮膚描記症、筋緊張、徐脈、多汗症、疲労、過敏性あるいは不眠などがみられたと報告した。

(2) 実験動物

中環審 (2006) によると、ラット 2 年間吸入試験 (Cheever et al. 1990) において、SD ラット（雌雄各 50 例）に 50 ppm (200 mg/m³) の 1, 2-ジクロロエタンを 1 日 7 時間、週 5 日、2 年間にわたって吸入暴露したところ、生存率や体重増加、臓器重量に投与の影響はなく、病理組織学的検査でも、投与に起因した変化は認められなかったと報告した。

437 以上の成績から、本評価では、NOAEL を 50 ppm (200 mg/m³) と判断した。

438
439 NITE (2005) 及び環境リスク初期評価 (2003) によると、Spreafico et al. (1980) は、雌雄の
440 SD ラット (雌雄各 8~10 例/群) に 3 か月齢から 3、6、18 か月間、12 か月齢から 12 か月
441 間、0、5、10、50、150 ppm (0、20.6、41.1、205.5、616.5 mg/m³ 相当) の濃度で 7 時間/日、
442 5 日/週の頻度で吸入暴露し、血液学的、血液生化学的検査を行った。3 か月齢から 3、6、18
443 か月間の暴露した実験ではいずれの群においても影響がみられなかった。一方、12 か月齢か
444 ら 12 か月間暴露した実験では、50 ppm 群以上の雌雄に ALT、尿酸の上昇、コレステロール
445 の減少、雌に γ -GTP の上昇、150 ppm 群の雌雄にグルコースの上昇が観察されたと報告した。
446 病理組織学的検査は行われていない。

447 以上の報告から、本評価では、NOAEL を 10 ppm (41.1 mg/m³) と推定した。

448
449 WHO AQG (2000) は NIOSH (1976) の記載を二次引用し、以下の 3 試験を報告している。

450 Spencer et al. (1951) は、ラット、モルモット、サルあるいはウサギに 1、2-ジクロロエ
451 タン 100、200、400 ppm を 7 時間/日、吸入暴露した。400 ppm の用量では、雌ラットに 10
452 回、雄ラットに 40 回、雄モルモットに 10 回、雌モルモットに 24 回暴露した後に剖検した。
453 病理組織学的検査では、ラット及びモルモットの肝臓に脂肪変性を伴う肝細胞の混濁腫脹、
454 モルモットの腎臓に尿細管上皮細胞の腫脹が見られた。400 ppm 群の 2 例のサルは 8 及び 12
455 回の暴露後に全身状態の悪化により剖検され、肝臓と腎臓における脂肪変性及び血漿プロト
456 ロンビン時間の延長が認められた。400 ppm 群のウサギ (雌 1 例、雄 2 例) は 165 回の暴露
457 後に剖検されたが、いずれの臓器、組織においても病理組織学的所見は見られなかった。100
458 及び 200 ppm 群のラット (151 回暴露) では影響はみられなかった。100 及び 200 ppm 群の
459 モルモット (180 回暴露) では体重増加抑制、肝臓の相対重量の高値がみられたが、肝臓に
460 病理組織学的変化はみられなかった (NIOSH 1976)。

461
462 Heppel et al. (1946) は、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、ネコあるいはサルに
463 100、200、400、1,000 ppm の濃度で、7 時間/日、5 日/週の吸入暴露を実施した。1,000 ppm 群
464 では全てのマウス (22 例) が 1 回の暴露で死亡し、1 例のサルは 2 回、もう 1 例のサルは 32
465 回の暴露で死亡した。最終的に 1,000 ppm 群において、ラットは 20/26 例、ウサギは 5/6 例、
466 モルモットは 36/41 例、イヌは 2/6 例、ネコは 2/6 例が死亡した。病理組織学的に、腎臓尿細
467 管上皮細胞の変性 (ラット、サル)、巣状出血を伴う肺のうっ血 (ラット)、肝臓のうっ血、
468 肝細胞の脂肪変性及び壊死 (ネコ)、巣状心筋炎 (イヌ、サル)、脾臓の炎症 (ラット) など
469 がみられた。400 ppm 群では 177 日間暴露したが、モルモット、ウサギ、ラットでは死亡率
470 が高く、病理組織学的所見は 1,000 ppm 群と同様であった。200 ppm 群ではマウス、モルモッ
471 ト、ラットの死亡率は高かったが、病理組織学的変化は、少数例の肺うっ血及び腎尿細管上
472 皮細胞の脂肪変性 (ラット)、肝細胞の壊死と出血 (モルモット) などに限られていた。39 例
473 のラット、16 例のモルモットに 100 ppm を 4 か月間暴露したが、影響はみられなかった
474 (NIOSH 1976)。

475
476 Hofmann et al. (1971) は、100、500 ppm の濃度で、6 時間/日、5 日/週の頻度で 6 週間、ネ
477 コ (4 例)、ウサギ (4 例)、ラット (10 例)、モルモット (10 例) に吸入暴露した。500 ppm
478 ではラット (死亡動物数記載なし)、モルモット (9/10 例)、ウサギ (3/4 例) に死亡がみられ
479 たが、ネコは 30 回の暴露後もすべて生存した。剖検において、500 ppm を暴露したすべての
480 ネコ及びウサギに心臓の拡張がみられ、ラットでは肺の充血及び浮腫が認められた。病理組
481 織学的検査では、ラット及びモルモットの心筋細胞、肝細胞及び副腎に脂肪変性及び壊死が

みられた。100 ppm の暴露では、各種動物に死亡例及び病理学的変化はみられなかった (NIOSH 1976)。

3. 生殖発生毒性

3-1. 経口

(1) ヒト

1, 2-ジクロロエタン単独のヒトへの経口暴露による生殖発生毒性に関する情報はなかった。Bove et al. (1996) は、米国ニュージャージー州での疫学研究で、1, 2-ジクロロエタン等で汚染された公共飲料水暴露による出生児の心臓に対する障害のオッズ比が、1 ppb を越える暴露集団において、対照群 (1 ppb 以下の暴露集団) に比し 2 以上増加したと報告した。また、Bove (1995) は、1, 2-ジクロロエタン等による汚染があった NPL⁽⁴⁶⁾地区住民の子供にみられた神経管の欠陥に関するオッズ比が、有意差はなかったものの増加 (1.7) したと報告した。しかし、ATSDR draft (2022) によると、これらの研究対象集団は、他の多くの有機汚染物質にも高レベルで暴露されていたため、結果の解釈には注意が必要としている。

(2) 実験動物

経口暴露による動物試験で生殖発生毒性の有害性評価値の算出を行った評価書はなかったが、厚労省リスク評価書 (案) (2019) によると、以下の 3 試験が報告されている。

雌雄ラット (系統不明、各群雌雄各 18 例) に飼料中濃度 250、500 ppm (用量はそれぞれ 25、50 mg/kg/day に相当) の 1, 2-ジクロロエタンを 2 年間混餌投与し、この間、7 回の交配・出産をさせて、成長、生殖能 (交配、分娩、仔動物)、血液生化学などについて検査した。その結果、いずれの投与群においても雌雄の受胎率に影響はみられず、同腹児数、児動物の体重 (出生時及び離乳時)、死亡率 (出生時及び離乳時) にも影響は認められなかった (Alumot et al. 1976)。

以上の結果から、本評価では NOAEL を 50 mg/kg/day 以上と判断した。

ICR マウス (雄 10 例/群、雌 30 例/群) の F0 及び F1 に 0、5、15、50 mg/kg/day 相当の 1, 2-ジクロロエタンを妊娠・授乳・交配期間を含めて約 25 週間 (5 週間+2 回の交配 (F1 は 10 週間+交配)、妊娠、授乳期間、2 週間の休薬期間)、飲水投与した。親動物 (F0、F1) についてはいずれの投与群においても摂水量、体重、受胎率、妊娠率に有意な変化はみられず、剖検時に投与に関連した変化もみられなかった。児動物 (F1、F2) についても、同腹児数、出生後体重 (生後 7、14、21 日)、生存率 (生後 4、21 日) に変化はなく、用量依存的な剖検所見、先天性の外表/内臓/骨格の奇形は認められなかった (Lane et al. 1982)。

以上の結果から、本評価では、NOAEL を 50 mg/kg/day 以上と判断した。

妊娠 SD ラットに 1, 2-ジクロロエタンを 0 (溶媒: コーンオイル)、120、160、200、240 mg/kg/day の用量で妊娠 6~20 日に強制経口投与した。その結果、200 mg/kg 体重以上で母動物に体重増加抑制がみられた。240 mg/kg 群では 3 匹に早産 (妊娠 20 日) がみられ、娩

⁽⁴⁶⁾ National Priorities List: 長期的な浄化が必要とされる有害廃棄物汚染地区のリスト

出児は全て死亡した。母動物による喰殺も考慮し、これらの母動物についての生殖パラメータは除外して解析すると、240 mg/kg 群まで着床数、生存胎児数、胎児の性比、及び胎児体重に有意な影響は認められなかった。200 mg/kg 以上の群では死亡吸収胚の有意な増加がみられた。その他の胚／胎児毒性、胎児の生育変化、奇形学的所見には、いずれの群においても影響は認められなかった。奇形や変異は全群に散発的にみられたが、暴露との関連は認められなかった (Payan et al. 1995)。

以上の結果から、本評価では、NOAEL を 160 mg/kg/day と判断した。

3-2. 吸入

(1) ヒト

ヒトへの吸入暴露による生殖発生毒性に関する情報は見つからなかった。

(2) 実験動物

吸入暴露による動物試験で生殖発生毒性の有害性評価値の算出を行った評価書はなかったが、厚労省リスク評価書（案）(2019) によると、以下の 4 試験が報告されている。

雌雄 SD ラット（対照群 30 例、投与群 20 例/群）(F0) に 1, 2-ジクロロエタン蒸気を 0、25、75、150 ppm (103、308、617 mg/m³) の濃度で交配前 60 日間（6 時間/日、5 日間/週）吸入暴露した後、児動物 (F1a) を得るため同じ処置をした雌雄を 1:1 で交配した。さらに、交配後の雌雄ラットに同様の条件（ただし 7 日/週）で 116 日間、吸入暴露した。母動物は妊娠 21 日から分娩後 4 日間は吸入暴露しなかった。F1a は 21-25 日齢で剖検した。最後の F1a の離乳分離 7 日後に、児動物 (F1b) を得るため雌雄 F0 ラットを再度交配し、各雌ラットは 2 回目の分娩をした。F1b は F1a と同様に検査した。F0 ラットは、最後の F1b を分娩哺育後に各種臓器（肝臓、腎臓、子宮、卵巣、精巣）の病理組織学的検査を行った。その結果、雌雄 F0 ラットの体重は対照群と差がなく、諸臓器に暴露による病理組織学的変化はみられず、受胎率及び妊娠期間にも影響はみられなかった。また、児動物の体重あるいは成長、性比、生存率、肝臓重量、外表／内臓／骨格の所見に影響は認められなかった。さらに、肝臓及び腎臓に病理組織学的影響はみられなかった (Rao et al. 1980)。

以上の結果から、本評価では、親動物及び児動物に対する NOAEL は、ともに 150 ppm と判断した。

妊娠 SD ラット（0、100 ppm 群：30 例、300 ppm 群：16 例）に 0、100、300 ppm の 1, 2-ジクロロエタン蒸気を 7 時間/日、妊娠 6～15 日に吸入暴露し、妊娠 21 日に解剖する試験を実施した。その結果、100 ppm 群では有意な体重増加がみられたが、死亡はなく毒性徴候もなかった。300 ppm 群では母動物毒性は著しく、嗜眠、運動失調、体重減少、摂餌量減少、膣出血、死亡（10/16 例）が認められた。300 ppm 群の生存動物のうち着床痕が観察されたのは 1 腹のみであり、そのすべてが吸収されていた。100 ppm 群では、平均同腹児数、吸収胚の発生率、胎児の体重と体長に対照群との差はみられず、また外表／内臓／骨格の奇形の発生率にも差は認められなかった (Rao et al. 1980)。

以上の結果から、本評価では、母動物及び胎児に対する NOAEL は、両者ともに 100 ppm と判断した。

妊娠 SD ラットに 1, 2-ジクロロエタンを 0、150、200、250、300 ppm (約 0、600、800、1,000、1,200 mg/m³ 相当) の濃度で、妊娠 6~20 日に 1 日 6 時間 吸入暴露した。300 ppm 群の 2/26 例の母動物が暴露期間中に死亡し、同群では体重増加抑制がみられたが、250 ppm 以下の群では母動物の体重に変化はなかった。胚/胎児毒性 (着床数、吸収胚数、生存胎児数、性比、胎児体重、外表/内臓/骨格の所見への影響) や催奇形性は、300ppm 群まで認められなかった (Payan et al. 1995)。

以上の結果から、本評価では、母動物に対する NOAEL を 250 ppm (1,000 mg/m³) と判断し、胎児に対する NOAEL は 300ppm (1,200 mg/m³) と判断した。

妊娠 NZW ウサギ (19~21 例/群) に 0、100、300 ppm の 1, 2-ジクロロエタンを 7 時間/日、妊娠 6~18 日に吸入暴露し、妊娠 29 日に解剖する試験が行われた。両暴露群で母動物の死亡 (100 ppm 群: 4/21 例、300 ppm 群: 3/19 例、対照群: 0/20 例) が観察されたが、濃度依存性がなく、また剖検で病理学的変化はみられず、死因は不明であった。生存した母動物から得られた平均同腹児数、一腹あたりの胎児数、吸収胚の発生率、胎児の体重及び体長、性比に 300ppm 群まで差はなかった。外表/内臓/骨格の奇形の発生も 300ppm 群まで対照群と差はみられなかった (Dow Chemical Company 1979)。

以上の結果から、本評価では、母動物に対する LOAEL を 100 ppm、胎児に対する NOAEL を 300 ppm と判断した。

4. 変異原性 (遺伝毒性)

NITE (2005)、環境リスク初期評価 (2004)、ACGIH (2001)、WHO AQG (2000)、IARC (1999)、DFG MAK (1992)、WHO CICAD (1998)、産衛学会 (1984) などの主な評価機関では、細菌、菌類 (真菌、酵母) 及び哺乳動物細胞 (ヒトを含む) を用いた多くの *in vitro* 試験、及びラット、マウス、昆虫を用いた *in vivo* 試験において、1, 2-ジクロロエタンは、陽性結果を示したと報告されている。NICNAS (2013) では、*in vitro* 試験における陽性結果、*in vivo* での Swiss マウスを用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験及び単一 DNA 鎖切断解析から遺伝毒性陽性の証拠は揃っていると報告している。また、EU SCOEL (2016) では、*in vitro* で遺伝子変異、不定期 DNA 合成、小核を誘発するため遺伝毒性があり、代謝活性化システムの存在下でグルタチオン結合などを介して DNA 付加体を形成すると考えられる。しかし、マウスを用いた *in vivo* 小核試験では陰性を示すことから、変異原性に関して決定的な結論を出せないが、発がん性の誘発において非遺伝毒性の作用様式を支持する強力なデータがないことから、保守的な立場として、閾値のない発がん物質との仮定を採用している。DECOS (2019) では、*in vivo* では決定的な遺伝毒性を示すデータがないが、*in vitro* では陽性を示す遺伝毒性試験があることから、1, 2-ジクロロエタンは、低活性変異原物質で、遺伝毒性発がん物質と結論づけている。厚労省リスク評価書 (案) (2019) では、1, 2-ジクロロエタンは、*in vitro* 試験系では、復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験や不定期 DNA 合成試験、DNA 結合性試験等で陽性を示し、*in vivo* 試験系でも小核試験を除き、染色体異常試験、SCE 試験、コメットアッセイ、DNA 損傷試験 (一本鎖切断) 及び DNA 結合試験のいずれにおいても陽性を示していることから、遺伝子傷害性を有すると判断している。

以上より、1, 2-ジクロロエタンは、*in vivo* 試験では陰性と陽性の結果が混在することから明確な結論を出すことは難しいが、多くの *in vitro* 変異原性試験では陽性を示すことから、本評価では、1, 2-ジクロロエタンは変異原性 (遺伝毒性) を有する物質として扱うことが妥当と考えた。

4-1. ヒトへの影響

DECOS (2019) によれば、Cheng et al. (2000) は、台湾の 2 か所の塩化ビニルモノマー製造工場で働く 1, 2-ジクロロエタンあるいは塩化ビニルモノマーに暴露された 51 人の男性と、暴露されていない 20 人のオフィス労働者からの採血で得られたリンパ球を用いて SCE 頻度を測定した。その結果、SCE 頻度の増加は 1, 2-ジクロロエタンの暴露 (約 1 ppm) に関連していたが、塩化ビニルモノマー暴露には関連していなかったと報告した。

4-2. 変異原性試験

主な変異原性試験成績のうち *in vitro* 試験を表 7 に、*in vivo* 試験を表 8 に、その他を表 9 に記載した。

(1) *In vitro* 試験

1, 2-ジクロロエタンの評価書及びレビュー文献である ATSDR draft (2022)、Gwinn et al. (2011) 及び NITE (2005)、OECD SIDS (2002)、WHO CICAD (1998) によれば、以下のように報告されている。

細菌を用いたネズミチフス菌による復帰突然変異試験では、S9 添加の有無に関わらず陽性であった (Barber et al. 1981、Brem et al. 1974、Rannug et al. 1978)。

Rannug (1978) らは S9 への還元型グルタチオンの添加が変異原活性を増強することを見出し、この活性化にはグルタチオン-S-トランスフェラーゼが関与しており、1, 2-ジクロロエタンのグルタチオン抱合体に強い変異原活性があることを報告した。

大腸菌を用いた試験では、S9 無添加のみで行われた DNA 修復試験で陽性が (Brem et al. 1974)、また、プロフェージ誘発試験では S9 を添加した場合に弱い陽性反応がみられた (DeMarini et al. 1992)。

培養細胞を用いた試験では、ヒトやチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞による遺伝子突然変異試験が数件報告されているが、いずれも陽性であり、2 種類のヒトの細胞を用いた試験では、グルタチオン S-トランスフェラーゼ活性の強い AHH-1 細胞で用量相関性のある、より高い突然変異の誘発がみられた (Tan et al. 1981、Crespi et al. 1985、Ferreri et al. 1983)。

ヒトリンパ球による試験では、明確な用量相関性はみられていないが、*in vitro* での小核試験、コメットアッセイとも S9 無添加の場合に陽性が (Tafazoli et al. 1998)、不定期 DNA 合成試験では S9 添加の場合に陽性が報告されている (Perocco et al. 1981)。

DNA との結合性については、市販の DNA と試験管内でインキュベートした実験で、DNA 付加体が検出されており、この付加体の量は肝ミクロソーム又は細胞質可溶性画分の添加で増加した (Arfellini et al. 1984)。

表 7 主な *in vitro* 遺伝毒性試験

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 a)、 b)		文献 (引用元の評価書)
				-S9	+S9	
復帰突然 変異試験	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	プレート法 密閉ガス暴 露	(μ M/plate) 31.8 - 231.8 31.8 - 231.8 31.8 - 231.8 不明: 不明	— + + — —	— + + — —	Barber et al. 1981 (NITE 2005, ATSDR draft 2022, WHO CICAD 1998)
	ネズミチフス菌 TA1530 TA1535 TA1538	スポットテ スト	(μ M) 10 10 10	+ + —	ND ND ND	Brem et al. 1974 (NITE 2005, ATSDR draft 2022, WHO CICAD 1998)
	ネズミチフス菌 TA1535	プレート法	(μ M/plate) 20 - 60	+	+	Rannug et al. 1978 (NITE 2005, ATSDR draft 2022, WHO CICAD 1998)
	DNA 修復	大腸菌 polA ⁺ /A ⁻	10 μ L	+	ND	Brem et al. 1974 (NITE 2005)
	プロファ ージ誘発	大腸菌 TH-008	37°C、1 晩 処理 (μ M) —S9: 19,736 - 631,568 +S9: 19,736 - 1,263,136	—	weak +	DeMarini et al. 1992 (NITE 2005)
	遺伝子突 然変異	CHO 細胞 (HGPRT)	5 時間処理 -S9: 5 - 50 mM +S9: 1 - 3 mM	+	+	Tan et al. 1981 (NITE 2005, ATSDR draft 2022, WHO CICAD 1998)
遺伝子突 然変異	ヒトリンパ芽球 AHH-1(HGPRT) TK6(TK ⁺ /-)	28 時間処理 20 時間処理	100 - 1,000 μ g/mL 200 - 1,000 μ g/mL	+ +	ND ND	Crespi et al. 1985 (NITE 2005, ATSDR draft 2022, WHO CICAD 1998)
	ヒト EUE 細胞	24 時間処理	10^{-3} - 5×10^{-2} M	+	ND	Ferreri et al. 1983 (NITE 2005, ATSDR draft 2022, WHO CICAD 1998)
小核	ヒトリンパ球	-S9 : 72 時 間 +S9 : 3 時間	2 - 20 mM	+	—	Tafazoli et al. 1998 (NITE 2005, ATSDR draft 2022)
コメット アッセイ	ヒトリンパ球	3 時間処理	2 - 6 mM	+	—	Tafazoli et al. 1998 (NITE 2005, ATSDR draft 2022)
不定期 DNA 合成	ヒトリンパ球	4 時間処理	2.5 - 10 μ L/mL	—	+	Perocco et al. 1981(NITE 2005, ATSDR draft 2022, WHO CICAD 1998)
DNA 結合 性	市販 DNA	37°C、90 分 インキュベ ート	2.5 μ Ci 14 C- DCE/1.5 mg DNA	+	+	Arfellini et al. 1984 (NITE 2005)

a) — : 陰性、+ : 陽性、ND : 試験せず

b) カッコ内は陽性反応が観察された用量 (μ g/plate)(2) *In vivo* 試験

In vivo 試験では、ラットに単回腹腔内投与後、骨髄を用いて小核、染色体異常を、血液を用いて DNA 損傷 (コメット) を検査したところ、すべてに陽性を示した (Lone et al. 2009) との報告がある。また、Swiss マウスに単回腹腔内投与後、骨髄で SCE 頻度を検査したところ、陽性 (Giri & Que Hee 1988) と報告された。マウスへの腹腔内投与及びトランスジェニックマウスへの経口投与試験で、骨髄及び末梢血に小核の有意な増加はみられなかった (Sasaki et al.

1994、King et al. 1979、Armstrong et al. 1993)。また、トランスジェニックマウスへの単回経口あるいは複数回腹腔内投与後の肝臓及び精巣における *lacZ* 変異誘発試験では、両臓器共に陰性であった (Hachiya et al 2000)。

コメットアッセイでは胃、肝、腎、膀胱、肺、脳、骨髄について調べられているが、いずれの器官においても DNA 損傷が検出された(Sasaki et al. 1998)。

また、マウスによる DNA 損傷試験で、経口または腹腔内投与した場合は肝臓に DNA の 1 本鎖切断が観察されたが、吸入暴露試験では陰性の結果であった (Storer et al. 1983、1984、1985)。

DNA との結合性に関しては、マウス及びラットによる試験が複数報告されているが、いずれも陽性で、特に肝臓、腎臓で高い結合性がみられているのに対し、肺での結合はわずかであった。また、ラットよりマウスで結合量が多くみられた (Banerjee 1988、Arfellini et al. 1984、Baertsch et al. 1991)。

なお、F344/DuCrI 雌ラットに 1，2-ジクロロエタン蒸気を 0 または 200 ppm (乳腺腫瘍を誘発すると報告されている濃度より 20%程度高い濃度) の濃度で 1 日 6 時間、週 7 日で 28 日間暴露し、乳腺組織 (標的臓器) と肝臓 (非標的臓器) でのコメットアッセイと DNA 付加体を測定した。その結果、1，2-ジクロロエタン暴露ラットの肝臓の N7-グアニルエチルグルタチオン付加体レベルは乳腺組織より約 54%高く、コメットアッセイでは、乳腺上皮細胞に DNA 損傷は認められなかった。このことから、1，2-ジクロロエタンは、遺伝毒性作用も、乳腺組織における発がんに関連する特定の DNA 付加物検出もされなかったとの報告がある (LeBaron et al. 2021)。

表 8 主な *in vivo* 遺伝毒性試験

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a)}	文献 (引用元の評価書)
小核	ICR マウス/末梢血	単回腹腔内投与	45, 90, 180, 360 mg/kg	—	Sasaki et al. 1994 (NITE 2005) Morita et al. 1997
	NMRI マウス	2 回腹腔内投与 (24 時間間隔)	4 mM/kg	—	King et al. 1979 (NITE 2005, ATSDR draft 2022, WHO CICAD 1998)
	Eμ-PIM-1 transgenic マウス/末梢血	14 週間および 41 週間経口投与	雄 100、200 mg/kg 雌 150、300 mg/kg	—	Armstrong et al. 1993 (NITE 2005, ATSDR draft 2022, WHO CICAD 1998)
小核及び染色体異常	ラット骨髄	単回腹腔内投与	80.7, 161.4, 242.1 mg/kg	+	Lone et al. 2016 (DECOS 2009, ATSDR draft 2022)
コメットアッセイ	ラット血液			+	
姉妹染色分体交換	Swiss マウス/骨髄	単回腹腔内投与	0, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 16 mg/kg	+	Giri & Que Hee 1988 (NICNAS 2013, DECOS 2019, NITE 2005, ATSDR draft 2022, CICAD 1998)
遺伝子突然変異	<i>lacZ</i> transgenic マウス/肝、精巣	単回経口投与あるいは複数回腹腔内投与	肝臓：単回経口 75, 150 mg/kg、複数回腹腔内 20, 40 mg/kg, 精巣：複数回腹腔内 20, 40 mg/kg,	肝臓、精巣共に—	Hachiya et al. 2000 (DECOS 2009, ATSDR draft 2022)

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 a)	文献 (引用元の評価書)
コメットアッセイ	CD-1 マウス/ 胃、肝、腎、膀胱、肺、脳、 骨髄	単回腹腔内投与	200 mg/kg	全臓器 +	Sasaki et al. 1998 (NITE 2005, ATSDR draft 2022)
DNA 損傷 (1 本鎖切断)	B ₆ C ₃ F ₁ マウス/ 肝	単回腹腔内投与	1 - 3 mM/kg	+	Storer et al. 1983 (NITE 2005, ATSDR draft 2022, WHO CICAD 1998)
	B ₆ C ₃ F ₁ マウス/ 肝	単回の経口、 腹腔内投与及び吸入暴露	経口 100 - 400 mg/kg 腹腔 100 - 300 mg/kg 吸入 150 - 500 ppm	経口 + 腹腔 + 吸入 -	Storer et al. 1984 (NITE 2005, ATSDR draft 2022, WHO CICAD 1998)
	B ₆ C ₃ F ₁ マウス/ 肝	単回腹腔内投与	200 mg/kg	+	Storer et al. 1985 (NITE 2005, ATSDR draft 2022)
DNA 結合性	Arochlor 1254 前処理ラット及びマウス/肝	単回腹腔内投与	1.38 mg/動物	マウス+ ラット+	Banerjee, 1988 (NITE 2005, ATSDR draft 2022, WHO CICAD 1998)
	BALB/c マウス、 Wistar ラット/胃、肝、 腎、肺	単回腹腔内投与	8.7 µM/kg	マウス+ ラット+	Arfellini et al. 1984 (NITE 2005, WHO CICAD 1998)
	F344 ラット/ 肝、肺	吸入暴露	80 ppm×4 時間 4,400 ppm×数分	+	Baertsch et al. 1991 (NITE 2005, WHO CICAD 1998)
コメットアッセイ	F344/DuCrI 雌 ラット/乳腺	吸入暴露	200 ppm 6 時間、7 日/週	—	LeBaron et al. (2021)
DNA 結合性				—	

a) —：陰性、+：陽性、ND：試験せず

(3) その他

細胞形質転換試験の結果を表 9 に示す。

密閉系で蒸気暴露を行った BALB/c-3T3 細胞による形質転換試験は陰性の結果であるが (Arthur D. Little, Inc. 1983)、同じ蒸気暴露した SA7 ウイルスを接種したハムスター胎児細胞を用いた試験では形質転換の促進がみられた (Hatch et al. 1983)。マウスの C3H/10T1/2 細胞による試験でも細胞の形質転換がみられた (Schultz et al. 1992)。

表 9 細胞形質転換に関する情報

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 a)		文献 (引用元の評価書)
				— S9	+ S9	
細胞形質転換	BALB/c-3T3 細胞	密閉系で 24 時間 蒸気暴露 開放系で 72 時間 処理	4 - 250 µg/mL 5 - 50 µg/mL	— —	ND ND	Arthur D. Little Inc. 1983 (NITE 2005)
	SA7 ウイルス接種 ハムスター胎児細胞 (SHE)	密閉系で 20 時間 蒸気暴露	0.2 - 0.8 mL/flask	+	ND	Hatch et al. 1983 (NITE 2005, WHO CICAD 1998)
	C3H/10T1/2 細胞	48 時間処理	25 - 600 µg/mL	+	ND	Schultz et al. 1992 (NITE 2005, WHO CICAD 1998)

a) —：陰性、+：陽性、ND：試験せず

5. 発がん性

5-1. 経口

(1) ヒト

経口暴露によるヒトでの発がん性について、有害性評価値の算出を行った評価書はなかった。IARC (1999) には、以下のヒトの疫学調査に関する報告があったが、他化合物との複合暴露の可能性があるため、参考として記載した。

米国中部において、がん発生率と飲料水汚染物質の関係について、人口 1,000 から 10,000 人の都市におけるがん発生率と地下水の有機塩素化合物及び金属濃度との関連を調べた。その結果、男性において、1, 2-ジクロロエタン濃度 (≥ 0.1 ppm) と結腸がん ($p = 0.009$) 並びに直腸がん ($p = 0.02$) に有意な関連性がみられたと報告した (Isacson et al. 1985)。しかし、本疫学調査は、1, 2-ジクロロエタン以外の物質も飲料水を汚染していたことに留意が必要である (IARC 1999)。

(2) 実験動物

食安委 (2008)、環境リスク初期評価書 (2004)、WHO GDWQ (2003)、厚労省水質基準の見直し (2003)、WHO CICAD (1998)、CEPA (1994)、EPA IRIS (1987) では、以下の US NCI (1978) ラットによる 78 週間強制経口投与発がん性試験を報告している (表 4 参照)。

US NCI (1978) は、雌雄 Osborne-Mendel ラット (各群雌雄 50 例、対照群は雌雄各 20 例 [表 10 の脚注 a)、b) 参照]) に 1, 2-ジクロロエタン 0 (溶媒: コーンオイル)、47、95 mg/kg/day の用量 (TWA⁽⁴⁷⁾ 用量) で 78 週間強制経口投与し、その後 32 週間観察した。高用量群の雄は投与終了後の観察期間の 23 週目までに全例死亡し、雌は 15 週目までに全例死亡した。雄では、投与による有意ながん発生率の増加が前胃の扁平上皮がん及び血管肉腫 (発現臓器: 脾臓 (低/高用量: 6 例/2 例)、肝臓 (1/0)、副腎 (0/1)、膵臓 (1/2)、胃 (2/0)、腹腔内 (1/1)) でみられた。雌では、乳腺腺がんには発生率の有意な増加がみられた (表 10 参照)。

表 10 ラット経口発がん性試験における担腫瘍動物数 (US NCI 1978)

mg/kg/day	0 Pooled vehicle control a)	0 Matched vehicle control b)	47 (TWA 用量)	95 (TWA 用量)	傾向検定	
雄						
前胃: 扁平上皮がん	0/60	0/20	3/50	9/50 ^{##} *	(↑↑)	↑↑
血管肉腫	1/60	0/20	9/50 ^{##} *	7/50 [#]	(↑)	—
雌						
乳腺: 腺がん	1/59	0/20	1/50	18/50 ^{##} **	(↑↑)	↑↑

a): 本試験と同時に実施され、同じ溶媒を投与された、他の化合物試験における対照群で、同じ動物室で飼育され、同じ病理学者によって評価されている。

b): 本試験の溶媒対照群

[#]: $p \leq 0.05$ 、^{##}: $p \leq 0.01$ Fisher exact test with the pooled vehicle control

^{*}: $p \leq 0.05$ 、^{**}: $p \leq 0.01$ Fisher exact test with the matched vehicle control

(↑): $p \leq 0.05$ 、(↑↑): $p \leq 0.01$ Cochran-Armitage test with the pooled vehicle control

↑: $p \leq 0.05$ 、↑↑: $p \leq 0.01$ Cochran-Armitage test with the matched vehicle control

⁽⁴⁷⁾ Time Weighted Average: 時間加重平均値

環境リスク初期評価 (2004)、WHO CICAD (1998)、CEPA (1994)では、上記ラットの試験に加えて US NCI (1978) によるマウス 78 週間試験も報告している (表 4 参照)。

雌雄 B6C3F1 マウス (各群雌雄 50 例、対照群は雌雄各 20 例 [表 11 の脚注 a)、b)参照]) に雄は 0、97、195 mg/kg/day、雌は 0、149、299 mg/kg/day (TWA 用量) の用量で 1、2-ジクロロエタンを 78 週間強制経口投与し、その後 13 週間観察した。雌の高用量群において、死亡率が有意に増加した (対照群 20%、低用量群 31%、高用量群 72%)。腫瘍の発生に関しては、雌で乳腺腺がん及び子宮内膜間質肉腫、雄で肝細胞がん、雌雄において肺胞／細気管支腺腫の発生率が有意に増加した (表 11 参照)。

表 11 マウス経口発がん性試験における担腫瘍動物数 (US NCI 1978)

mg/kg/day	0 Pooled vehicle control a)	0 Matched vehicle control b)	雄 97 雌 149 (TWA 用量)	雄 195 雌 299 (TWA 用量)	傾向検定	
雄						
肺胞／細気管支：腺腫	0/59	0/19	1/47	15/48 ^{##} **	(↑↑)	↑↑
肝細胞がん	4/59	1/19	6/47	12/48 ^{##}	(↑↑)	↑
雌						
乳腺：腺がん	0/60	0/20	9/50 ^{##} *	7/48 ^{##}	(↑↑)	—
子宮：内膜間質肉腫	0/60	0/20	5/49 [#]	5/47 [#]	(↑)	—
肺胞／細気管支：腺腫	2/60	1/20	7/50 [#]	15/48 ^{##} *	(↑↑)	↑↑

a): 本試験と同時に実施され、同じ溶媒を投与された、他の化合物試験における対照群で、同じ動物室で飼育され、同じ病理学者によって評価されている。

b): 本試験の溶媒対照群

[#]: $p \leq 0.05$ 、^{##}: $p \leq 0.01$ Fisher exact test with the pooled vehicle control,

^{*}: $p \leq 0.05$ 、^{**}: $p \leq 0.01$ Fisher exact test with the matched vehicle control,

(↑): $p \leq 0.05$ 、(↑↑): $p \leq 0.01$ Cochran-Armitage test with the pooled vehicle control,

↑: $p \leq 0.05$ 、↑↑: $p \leq 0.01$ Cochran-Armitage test with the matched vehicle control

5-2. 吸入

(1) ヒト

吸入暴露によるヒトでの発がん性について、有害性評価値の算出を行った評価書はなかった。環境リスク初期評価 (2004) からの二次引用によれば、以下に記載したヒトの疫学調査に関する報告があるが、いずれの報告も、他の化合物との複合暴露であるため、参考として記載している。

スウェーデンで酸化エチレン製造に 1 年間以上従事し、1、2-ジクロロエタン、酸化エチレン、エチレンクロロヒドリン及びビス (2-クロロエチル) エーテルの暴露を受けた労働者 175 人を対象とした疫学調査を実施した。その結果、1961 年から 1977 年の死亡は 37 人で、スウェーデン人口から求めた標準化死亡比 (SMR、95%信頼区間は不明) は 1.4、がんによる死亡は 12 人で、SMR は 1.8 であった。また、胃がん (死亡 4 人、SMR 5.0)、白血病 (死亡 3 人、SMR 11.1) では死亡率の有意な増加を認めたが、1、2-ジクロロエタン以外にも複数の化学物質の暴露を受けていたため、原因物質の特定はできなかったと報告している (Hogstedt et al. 1979)

米国の石油化学工場で 1、2-ジクロロエタンを含む複数の化学物質に暴露した可能性のある労働者に悪性脳腫瘍による死亡者が発生したことから、白人男性労働者 6,588 人を対象とした疫学調査を行った。その結果、1941 年から 1977 年の死亡者は 765 人で、米国白人男性人口から求めた標準化死亡率 (SMR) は 0.83 (95%信頼区間 0.77~0.89)、がんによる死亡

は 150 人、SMR は 0.86（同 0.73～1.01）であった。このうち、悪性脳腫瘍による死亡は 12 人、SMR 1.6（同 0.8～2.8）であり、死亡率の有意な増加はなかった（Austin 1983）。

米国のクロロヒドリン製造工場で 1940 年から 1967 年の間に製造工程に従事し、1，2－ジクロロエタン以外にもエチレンクロロヒドリン及びビス（2-クロロエチル）エーテルの暴露を受けた男性労働者 278 人（平均勤続年数 5.9 年、各物質の暴露濃度は不明）を対象とした Benson et al. (1993) による疫学調査の結果、死亡は 147 人で、米国白人男性人口から求めた SMR は 1.0（同 0.9～1.2）であった。このうち、がんによる死亡は 40 人、SMR 1.3（同 0.9～1.8）で暴露期間に依存した死亡率の増加がみられ、膵臓がんによる死亡は 8 人、SMR 4.9（同 1.6～11.4）、リンパ系・造血系のがんによる死亡は 8 人、SMR 2.9（同 1.3～5.8）で、死亡率の有意な増加を認めたが、1，2－ジクロロエタン以外にも複数の化学物質の暴露も受けていたことから、原因物質の特定はできなかった（Benson et al. 1993）。

米国の化学工場で 1940 年から 1992 年の間に 30 日間以上雇用され、本物質を含む複数の化学物質の暴露（暴露濃度は不明）を受けた男性労働者 1,361 人を対象とした Olsen et al. (1997) の調査では、死亡 300 人、SMR 0.9（同 0.8～1.0）であった。このうち、がんによる死亡は 75 人、SMR 0.9（同 0.7～1.2）で死亡率の有意な増加はなく、工場、製造工程、雇用期間との関連性もなく、さらに 25 年間の潜伏期間を仮定した場合にも死亡率の有意な増加はなかった（Olsen et al. 1997）。

（2）実験動物

中環審（2006）及び EU SCOEL（2016）では、以下の Nagano et al. (2006) のラット 104 週間吸入暴露発がん性試験を、DECOS（2019）では、Nagano et al. (2006) のマウス 104 週間吸入暴露がん原性試験をキースタディとして報告している（表 5 参照）。

Nagano et al. (2006) は、F344 ラット（雌雄各 50 例/群）に 1，2－ジクロロエタンを 0、10、40、160 ppm（全身暴露：0、40、160、640 mg/m³）の濃度で 1 日 6 時間、週 5 日間の頻度で 104 週間暴露した試験を実施した。その結果、雄に乳腺の線維腺腫、皮下組織の線維腫、腹膜の中皮腫、雌に皮下組織の線維腫、乳腺の腺腫、線維腺腫、腺がんの発生の増加傾向が認められた。対照群と比較して統計学的に有意な発生頻度の増加がみられたのは 160 ppm 群の雄の乳腺の線維腺腫、雌の皮下組織の線維腫と乳腺の腺腫、線維腺腫であった。また、試験実施施設の背景データと比較すると、160 ppm 群の雌雄の上述全ての腫瘍と 40 ppm 群の雄の皮下組織の線維腫及び雌の乳腺腫瘍合計（腺がん＋腺腫＋線維腺腫）の発生頻度は背景データの最大値を超えていた（表 12 参照）。

表 12 ラット吸入がん原性試験における担腫瘍動物数（Nagano et al. 2006）

性	腫瘍	暴露濃度(ppm)				Peto's test	背景データ	
		0	10	40	160		発生数 a (%)	最小－最大 b
雄	乳腺 線維腺腫	0/50	0/50	1/50	5/50*	↑↑	13/749 (1.7)	0/50－3/50
	皮下 線維腫	6/50	9/50	12/50	15/50	↑	55/749 (7.3)	1/50－10/50
	腹膜 中皮腫	1/50	1/50	1/50	5/50	↑	16/479 (2.1)	0/50－4/50
雌	皮下 線維腫	0/50	0/50	1/50	5/50*	↑↑	8/747 (1.1)	0/50－4/50
	乳腺 腺腫	3/50	5/50	5/50	11/50*	↑↑	28/747 (3.7)	0/50－9/50
	乳腺 線維腺腫	4/50	1/50	6/50	13/50*	↑↑	76/747 (10.2)	0/50－8/50
	乳腺 腺がん	1/50	2/50	0/50	5/50	↑	5/474 (0.7)	0/50－2/50
	乳腺腫瘍（腺がん＋腺腫＋線維	8/50	8/50	11/50	25/50**	↑↑	104/747 (13.9)	2/50－10/50

性	腫瘍	暴露濃度(ppm)				背景データ		
		0	10	40	160	Peto's test	発生数 a (%)	最小-最大 b

腺腫)

*: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$ Fisher's exact test, $\uparrow: \leq 0.05$, $\uparrow\uparrow: \leq 0.01$: Peto's test

a: 吸入がん原性 15 試験の腫瘍発生数/検査動物数とその%

b: 吸入がん原性 1 試験の腫瘍発生動物数/検査動物数の最小値と最大値

下線: 試験実施施設の背景データの最大値を超えた例数に下線

Nagano et al. (2006) は、BDF1 マウス（雌雄各 50 例/群）に 1, 2-ジクロロエタンを 0、10、30、90 ppm（全身暴露：0、40、120、360 mg/m³）の用量で 1 日 6 時間、週 5 日間の頻度で 104 週間吸入暴露した試験を実施した。その結果、雌に乳腺の腺がん、肺の細気管支・肺胞上皮腺腫／がん、肝臓の肝細胞腺腫及び子宮の内膜間質性ポリープの発生増加傾向が認められた。また、試験実施施設の背景データと比較すると、雄の 30 ppm の肝細胞腺腫、雌の 90 ppm 群の肝細胞腺腫、肺細気管支・肺胞上皮の腺腫／がん、乳腺腺がん及び子宮内膜間質性ポリープの発生頻度は背景データの最大値を超えていた。雄の 30 ppm 以上の群でみられた肝臓の血管肉腫及び雌の 10、30 ppm 群でみられた悪性リンパ腫の発生頻度は統計学的に有意な増加であったが、これら 2 つの腫瘍の発生頻度は傾向検定では有意ではなく、また後者は背景データの範囲内にあった（表 13 参照）。

表 13 マウス吸入がん原性試験における担腫瘍動物数 (Nagano et al. 2006)

性	腫瘍	暴露濃度(ppm)				背景データ		
		0	10	30	90	Peto's test	発生数 a (%)	最小-最大 b
雄	肝臓 血管肉腫	0/50	4/49	<u>6/50*</u>	5/50*	-	27/748 (3.6)	0/50 - 5/50
	乳腺 腺がん	1/49	2/50	1/50	<u>6/50</u>	$\uparrow\uparrow$	20/749 (2.7)	0/50 - 4/50
	肺 気管支・肺胞腺腫／がん	5/49	1/50	4/50	<u>11/50</u>	$\uparrow\uparrow$	49/749 (6.5)	0/50 - 6/50
雌	肝臓 肝細胞腺腫	1/49	1/50	1/50	<u>6/50</u>	$\uparrow\uparrow$	33/749 (4.4)	1/50 - 4/50
	子宮 内膜間質性ポリープ	2/49	0/50	1/50	<u>6/50</u>	$\uparrow\uparrow$	26/748 (3.5)	0/50 - 4/50
	リンパ節 悪性リンパ腫	6/49	17/50**	22/50**	12/50	-	241/749 (28.6)	2/50 - 23/50

*: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$ Fisher's exact test, $\uparrow: \leq 0.05$, $\uparrow\uparrow: \leq 0.01$: Peto's test

a: 吸入がん原性 15 試験の腫瘍発生数/検査動物数とその%

b: 吸入がん原性 1 試験の腫瘍発生動物数/検査動物数の最小値と最大値

下線: 試験実施施設の背景データの最大値を超えた例数に下線

6. その他の有害性に関する情報

6-1. 生体内運命（体内動態）

(1) ヒト

ヒトにおける生体内運命についての報告は多くはない。

環境リスク初期評価 (2004) によると、1, 2-ジクロロエタンの吸入暴露を受けた労働者の急性中毒についての症例報告から、1, 2-ジクロロエタンは吸入暴露後、速やかに吸収されて広く体内に分布することが報告されている。ヒトの中毒例で代謝物である 2-クロロエタノール及びモノクロロ酢酸が少量検出されている (Nouchi et al. 1984)。

IARC (1999) によると、ヒト肝臓ミクロソームを用いた試験で1, 2-ジクロロエタンの酸化は主として CYP2E1 により代謝されることが報告されている (Guengerich et al. 1991)。

ATSDR draft (2022) 及び NITE (2005) によると、ヒトでは 30 分間の 1, 2-ジクロロエタン吸入暴露 (濃度不明) し、20 時間後に死亡した例や、吸入及び経皮による職業暴露 (推定 15.6 ppm) により、本物質が母乳へ移行 (2.8 mg/100 mL) したとの報告があった (Urusova 1953)。

(2) 実験動物

NITE (2005) によれば、1, 2-ジクロロエタンの吸収、分布、代謝、排泄及び DNA との結合性に関して、二次引用により以下のように報告している。

吸収に関して、ラットなどを用いた動物実験の結果、経口、吸入のいずれの経路でも極めて速やかに吸収されるとし、経口投与では、ラットに 1, 2-ジクロロエタン 150 mg/kg を投与後 15 分で最高血中濃度 30~44 µg/mL に達すること (Reitz, et al. 1982)、また、ラットに 25~150 mg/kg を経口投与で投与した場合、50 mg/kg を超えると投与用量と血中濃度との相関性がみられず、胃腸管吸収の飽和が示されていたと報告されている (Spreafico et al, 1980)。吸入経路では、ラットに 150 ppm の用量で暴露すると、1~2 時間、あるいは 2~3 時間で血中濃度は最高に達し、6 時間暴露の最高血中濃度は 8~10 µg/mL であったと報告している (Reitz et al. 1980, 1982)。

1, 2-ジクロロエタンの各組織への分布に関して、経口、吸入とも、速やかに血液、肝臓、脾臓、脳に分布し、脂肪組織に多くの分布が示されている。ラットに 1, 2-ジクロロエタンを経口投与した実験で肝臓は他の組織に比べ最も早く (10 分後)、飽和に達した。脂肪組織中の濃度は 45-60 分後に飽和し、その濃度は血中濃度の約 5 倍であった (Spreafico et al. 1980)。吸入暴露では、ラットに 250 ppm を暴露した場合の各組織中の濃度は 50 ppm 暴露の 20-30 倍であった。脂肪組織での高い蓄積がみられ、血中濃度の 8-9 倍であった (Spreafico et al. 1980)。妊娠ラットに 153-1,999 ppm を 5 時間暴露した実験では、母動物の血中濃度と胎児中濃度は用量に相関して増加し、1, 2-ジクロロエタンが胎盤を通過することが示されている。胎児中濃度は母動物の血中濃度の 0.316 倍であった (Withey et al. 1985)。

1, 2-ジクロロエタンの代謝、排泄に関して、経口投与では、ラットに 150 mg/kg の放射標識体を投与した実験で、尿中に硫化二酢酸とその硫酸抱合体がみられている。放射能の尿中排泄は 85.7%、呼気中二酸化炭素としての排泄は 7.7%であった (Reitz et al. 1980, 1982)。別の報告でマウスに 37.5、150 mg/kg、ラットに 25、100mg/kg 経口投与した実験で、いずれの動物にも S-カルボキシメチルシステイン、硫化二酢酸、クロロ酢酸が検出されている。呼気中二酸化炭素としての排泄はマウスで 18.21%、ラットで 8.20%であった (Mitoma et al. 1985)。また、硫化二グリコール酸、チオエーテルを検出した報告もある。この実験では放射能の尿中排泄量が低用量では 62.1%であるのに対し、高用量で 7.4%に減少することから代謝の飽和あるいは胃腸管吸収の飽和が示唆されている (Payan et al.1993)。吸入暴露でも経口投与と同様の代謝物がみられ、150 ppm に 6 時間暴露した実験で尿中に硫化二酢酸とその硫酸抱合体がみられている。また、それぞれの比率も経口投与と差異はみられなかった。放射能の尿中排泄は 84%、呼気中二酸化炭素としての排泄は 7%であった (Reitz et al. 1980, 1982)。別の実験では 50 ppm 暴露で硫化二グリコール酸およびその硫酸抱合体、クロロ酢酸が検出されている (Cheever et al. 1990)。

1, 2-ジクロロエタンのグルタチオン抱合体は DNA と結合して変異原性及び発がん性の原因となることが示されており、放射性標識体の経口投与及び吸入暴露で 1, 2-ジクロロエタンと DNA との結合性が示されている (Cheever et al. 1990、Reitz, 1980, 1982)。また経口投与及び吸入暴露後の肝臓中の SH 濃度の測定から、1, 2-ジクロロエタンによるグルタチオンの消費が示されている (Reitz et al. 1982)。

以下に 1, 2-ジクロロエタンの代謝経路を示す (NITE 2005 より二次引用 : U.S. DHHS 1999)。

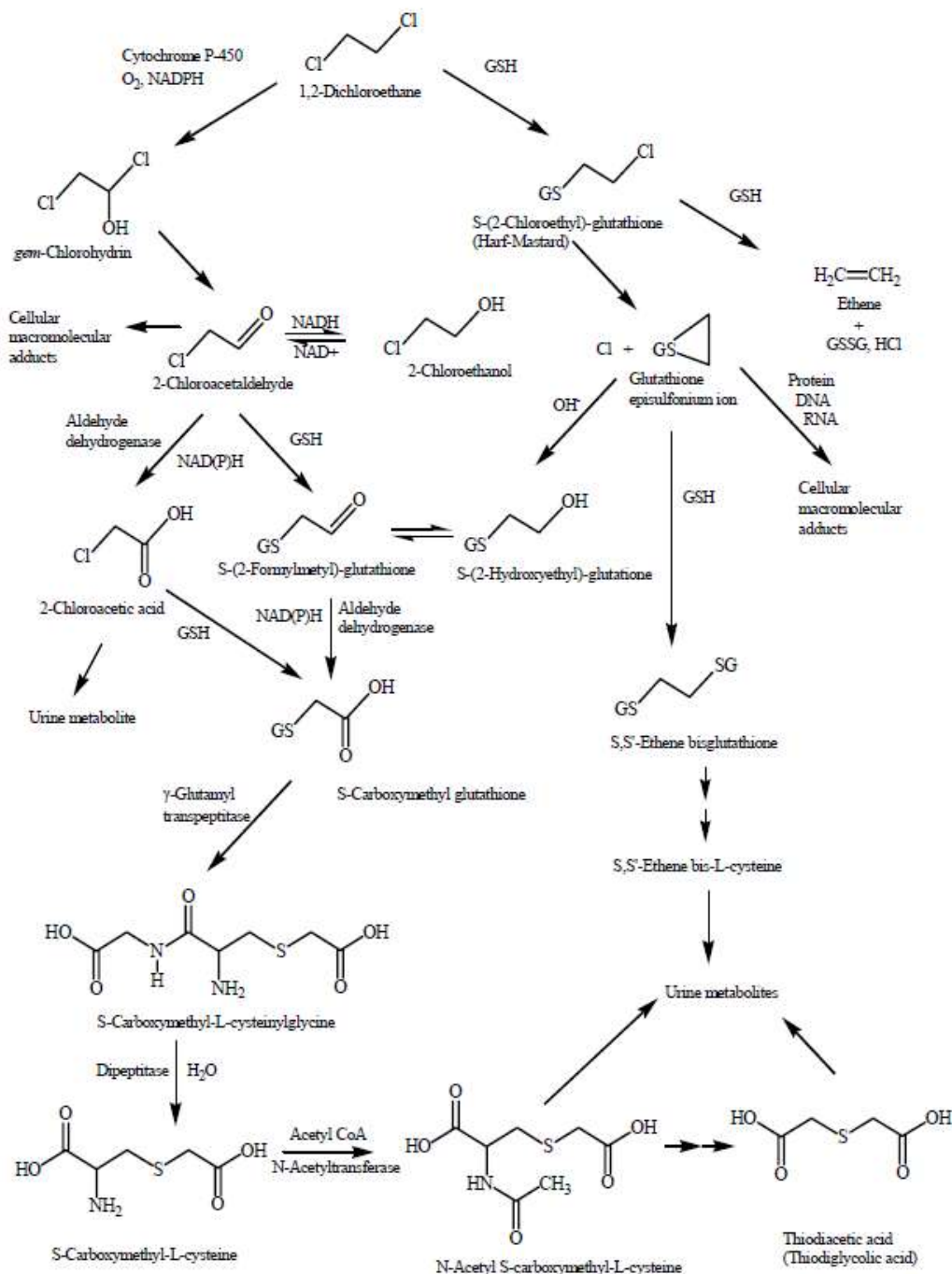


図 1 1, 2-ジクロロエタンの代謝経路 (NITE 2005 より二次引用 : U.S. DHHS 1999)

6-2. 急性毒性

(1) ヒト

ヒトにおける急性毒性について1, 2-ジクロロエタンは粘膜に対する刺激性を有し、多量に飲み込んだ場合や高濃度のガスに暴露された場合には強い急性毒性を示し、死に至る場合がある。臨床症状は摂取後2時間以内に現れ、頭痛、めまい、脱力、悪心、血液や胆汁を混じた嘔吐、瞳孔散大、心窩部痛、心臓の狭窄感を主とするが、チアノーゼがみられることもあり、死亡例の剖検では主要器官の充血や出血、また、肺水腫がみられたとの報告がある。これらのデータから、1, 2-ジクロロエタンは経口又は吸入摂取により中枢神経系、循環器系に影響を及ぼし、経口による致死量は15~60 mLと推定される (NITE 2005)。

ヒトにおける誤飲や自殺目的等による経口摂取での中毒例としての事例報告を以下に示した。

1, 2-ジクロロエタン 15 mL を誤飲した14才の少年では、2時間以内に激しい頭痛、ふらつきがみられ、その後、病院で傾眠、定期的な嘔吐が続いた。翌日以降からはAST及びLDHの上昇、呼吸困難、傾眠及び乏尿症の悪化、肺水腫、一時的な心停止などが現れ、5日目には難治性の低血圧、低血糖を発症し、6日目に死亡した (Yodaiken et al. 1973)。

1, 2-ジクロロエタン 30-60 mL を誤飲した30歳、50歳および63歳男性の3事例では、10-22時間後に循環器障害により死亡したが (Garrison et al. 1954, Lochhead et al. 1951, Hueper et al. 1935)、25歳男性が自殺目的で50 mL を飲用したケースでは87日後に回復して退院した (Prezdziak et al. 1975)。出現した症状をまとめると、摂取後2時間以内に頭痛・粘膜発赤・嘔吐・下痢・頻脈・血圧低下・混迷・昏睡・チアノーゼ・体温低下・低血糖・高カルシウム血症などがみられている。死後の剖検所見では、肝・腎・副腎の実質細胞の壊死、肺水腫などが報告されている (Yodaiken et al. 1973)。

急性の職業性暴露例として、タンカー中で高濃度と推定される1, 2-ジクロロエタン蒸気を約30分間吸入した51歳の船員では、傾眠と嘔吐がみられてから呼吸困難となり、20時間後には、せん妄、振戦などがみられた。入院中は血清乳酸塩及びアンモニアなどの著明な高値がみられ、肝臓は触知可能であったが、血中の肝機能検査値は正常であった。その後、昏睡状態となり、その翌日にはAST、ALTが著しく上昇し、入院4日目(暴露5日後)に多臓器不全を発生し不整脈で死亡した。剖検では、重度の肺うっ血・水腫、びまん性心筋変性、小葉中心性肝細胞壊死、急性尿細管壊死、脳の神経細胞の変性などが認められた (Nouchi et al. 1984)。

1, 2-ジクロロエタンで汚染された船を修理する作業に従事して死亡した3症例に肝障害及び腎障害が、うち1症例に肺水腫が見られたことから、高濃度では麻酔作用のほか肝障害作用・腎障害作用を示すと報告した (Browning 1965)。また、高濃度の1, 2-ジクロロエタンの蒸気に暴露された急性中毒例では、肝腫大とタンパク尿が認められたことが報告されている (産衛学会 1984)。

米国で発生した、パイプラインからの1, 2-ジクロロエタン流出現場で除去作業に従事していた221名の作業員(多くは保護具の着用なし)を対象に、健康影響調査と神経生理学

923 的検査が行われた。その結果、処理速度、注意力、認知的柔軟性、運動協調速度、言語性記憶、言語的流暢さ及び視覚空間能力に低下を認め、これらの労働者では、気分障害や視覚障害も認められた (Bowler et al. 2003)。

927 (2) 実験動物

928 1, 2-ジクロロエタンの実験動物に対する経口及び吸入暴露の LD₅₀ 値を以下 (表 14) に示した (NITE 2005 より二次引用 : Barsoum et al. 1934, Heppel et al. 1945, Munson et al. 1982, Spencer et al. 1951, Stauffer Chemical Co. 1973, Union Carbide Corp. 1987)。

932 表 14 実験動物に対する経口及び吸入暴露の LD₅₀ 値 (NITE 2005)

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
経口 LD ₅₀	413-911 mg/kg	794 mg/kg	890 mg/kg	—
吸入 LD ₅₀	≤ 3,000 ppm	12,000 ppm (0.53 h) 3,000 ppm (2.75 h) 1,000 ppm (7.2 h)	≤ 3,000 ppm (7h)	≤ 3,000 ppm (7h)

933
934 ラットの経口急性毒性試験における主な症状として自発運動低下、歩行失調がみられている (Stauffer Chemical Co. 1973)。また、ラットの急性吸入暴露による主な症状として中枢神経系の抑制、チアノーゼ、体温低下、昏睡、無呼吸がみられ、生存例の剖検所見等から、肝臓及び腎臓重量の増加、プロトロンビン時間延長、ホスファターゼ減少、肝臓の脂質増加、うっ血、肝細胞の出血性壊死及び脂肪変性、腎臓尿細管上皮細胞のうっ血、出血等がみられている (Spencer et al. 1951)。

941 単回吸入暴露試験では、Fischer 344 ラットに 0、50、200、600、2,000 ppm の 1, 2-ジクロロエタンを 4 時間、又は 0、50、100、150 ppm を 8 時間単回吸入暴露して、1、8、及び 15 日目に急性神経毒性作用を中心に調べた。その結果、中枢神経系の抑制を示す神経行動学的症状が 600 ppm 以上の濃度で投与 1 日目にみられたが、中枢神経系に病理学的変化は認められなかった。15 日後の検査において 2,000 ppm の暴露では副腎、腎臓重量の増加、肝臓重量の減少、腎臓と肝臓に変性/壊死が、200 ppm の 4 時間、100 ppm の 8 時間暴露で嗅上皮の変性/壊死、再生が認められた。この結果から、ラットで最大 8 時間の無影響濃度は 50 ppm と評価された (Hotchkiss et al 2010)。

949 6-3. 刺激性・腐食性及び感作性

950 (1) ヒト

951 眼に 1, 2-ジクロロエタンが接触すると、通常、痛み、刺激、流涙が起こるが、重篤な症状は、洗眼によって直ちに本物質を除去しなかった場合にのみ認められた (US EPA 1979)。

953 皮膚への継続的・長期的な暴露により、皮膚の脱脂、乾燥、ひび割れなどが観察された (US EPA 1979)。

955 ポーランドにおいて、薫蒸剤として使用した 15-60 ppm の 1, 2-ジクロロエタンに農夫 118 人が吸入暴露された結果、結膜充血 (69%)、咽頭発赤 (42%)、気管支症状 (35%) などが認められた (NIOSH 1976)。

958 なお、調査した範囲内では、感作性に関する報告は得られていない。

(2) 実験動物

NITE (2005) によれば、ウサギを用いた 1, 2-ジクロロエタンの刺激性に関する実験報告では、皮膚刺激性は 24 時間閉塞適用では中等度の刺激性、4 時間適用では刺激性なしから軽度の刺激性を有すると評価されている (Duprat et al. 1976、Stauffer Chemical Co. 1973)。

OECD SIDS (2002) によれば、眼刺激性に関しては、ウサギの結膜嚢に 1, 2-ジクロロエタン 0.1 mL の純物質を結膜嚢に投与した試験で、中等度の流涙、角膜上皮の擦過傷、軽度から中等度のカタル性結膜炎が観察された。角膜炎は 7 日目には明らかに軽減し、発症の 7 日後に消失した。Draize スコアは 7 (最大 110) であった (Duprat et al. 1976)。以上の結果から、1, 2-ジクロロエタンは軽度の刺激性ありと判断される。

ECHA によれば、雌性 CBA マウスを用いて局所リンパ節試験 (LLNA 法 ; OECD TG 429 準拠、GLP 対応) を実施 (用量 : 25, 50, 100%濃度 (溶媒 : アセトン/オリーブ油 (4:1 v/v)) したが、死亡、臨床的徴候、耳介における皮膚反応、及び耳介厚みの顕著な増加はいずれもみられず、また、遅延型接触過敏症の誘導や局所刺激作用を示さなかった (ECHA/REACH, SCOEL 2016)。従って、1, 2-ジクロロエタンは皮膚感作性を有さないと考えられた。

7. 作用機序

1, 2-ジクロロエタンは、その物理的特性である高い親油性、蒸気圧及び血清/空気分配係数により、肺の肺胞膜、胃腸管粘膜を通して、速やかに吸収される可能性が高いことが示唆されている (ATSDR draft 2022)。本物質は体内に入ると多くの臓器・組織に分布し、より親油性の高い組織に蓄積する。吸収された 1, 2-ジクロロエタンは、ラット及びマウスを用いた代謝に関する試験で、細胞高分子に共有結合する反応中間体を生成することが示されている (Fabricant et al. 1980, Jean et al. 1989)。1, 2-ジクロロエタンの生体内変化は、肝臓におけるグルタチオンの量に大きく依存し、低用量では直線性があるが、高用量では P-450 酵素が飽和するにつれてグルタチオン抱合体の量が不均衡に上昇するとされ、非常に高用量では GSH 経路も再び飽和する。この様に、暴露の上昇に伴い CYP を介した生体内変化プロセスが飽和すると、より高いレベルの 1, 2-ジクロロエタンが体中を循環し、解毒・除去される代わりに、グルタチオンと結合した多くの反応性中間体が生成し、毒性が発現すると考えられている (D'Souza et al. 1987, Reitz et al. 1982)。

生体物質とグルタチオンとの抱合を触媒するグルタチオン S-トランスフェラーゼは、肝臓、腎臓、腸、精巣、副腎及び肺に存在し、主にそれらの実質細胞の細胞質に高レベルで (>95%) 存在している (Parkinson 1996)。S- (2-クロロエチル) グルタチオン及び S- (2-クロロエチル) -L-システインのような推定されるグルタチオン依存性代謝産物は、自然に変換して、細胞性高分子に結合することができる求電子性エプスルホニウムイオンを形成すると考えられている (Peterson et al. 1988)。肝細胞グルタチオンの急速な枯渇並びに肝臓 DNA 及びタンパク質への S- (2-クロロエチル) グルタチオン及び S- (2-クロロエチル) -L-システインの結合が *in vitro* で実証されている (Jean and Reed 1989)。同様に、腎皮質は、初期の抱合反応を触媒可能な高活性のグルタチオン S-トランスフェラーゼを含むことが報告されており (Lock 1989)、S- (2-クロロエチル) グルタチオン抱合体及び S- (2-クロロエチル) -L-システイン抱合体は、ラットにおいて腎毒性を示すことがわかっている。競合代謝反応を触媒するチトクロム P450 (主に CYP2E1) は腎臓において比較的低い活性であるため、腎臓における 1, 2-ジクロロエタンの代謝が毒性代謝産物の産生へとシフトさせることから、毒作用が発現しやすいと考えられている。

また、*in vitro* でラット肝細胞 (Sano et al. 1990) 及び動脈内皮細胞及び大動脈平滑筋細胞 (Tse et al. 1990) の脂質過酸化を促進すると報告されている。このことは、急性職業暴露死

亡例の剖検所見で、肝臓、腎臓、心臓などに組織障害がみられた (Nouchi et al. 1984) こととの関連が示唆される。

1, 2-ジクロロエタンは、*in vivo* 変異原性試験からは明確な結論を出すことは難しいが、多くの *in vitro* 変異原性試験で陽性を示すことから、変異原性 (遺伝毒性) を有する物質として扱うことが妥当であると考えた。

発がん性との関連では、1, 2-ジクロロエタンを 28 日間ラットに吸入暴露した試験 (LeBaron et al. 2021) で、乳腺及び肝臓のコメットアッセイ及び DNA 付加体検査で陰性を示し、遺伝毒性作用も、乳腺組織における発がんに関連する特定の DNA 付加物検出もされなかったとの報告がある。しかし、DNA との結合性に関しては、*in vitro* 試験 (Cheever et al. 1990、Reitz, 1980, 1982) においても、*in vivo* 試験 (Banerjee 1988、Arfellini et al. 1984、Baertsch et al. 1991)においても、DNA との結合性が報告されている。従って、DNA 付加体形成などが動物実験における発がん性に関与している可能性が考えられる。また、発がん性のメカニズムが非遺伝毒性機序によるとの証拠が見当たらないことから、1, 2-ジクロロエタンは、閾値のない遺伝毒性発がん物質として考えるのが妥当であると判断した。

なお、類似体の 1,2-ジブromoエタンは同じメカニズムで活性化され、明らかに発がん性も強いとされている。両化合物を 5 mg/kg の用量で腹腔内投与してラットの肝臓、腎臓で形成された DNA 付加体を測定した結果、1, 2-ジクロロエタンは、1,2-ジブromoエタンに比較して 10~50 倍低いレベルであった (Watanabe et al. 2007)。したがって、*in vivo* における 1, 2-ジクロロエタンの遺伝毒性惹起作用は 1,2-ジブromoエタンに比較して弱いと考えられる。

8. 有害性評価値の導出

ヒト及び実験動物において、1, 2-ジクロロエタンの毒性データをレビューしたところ、一般毒性の標的は肝臓、腎臓、中枢神経系などであった。生殖発生毒性については、1, 2-ジクロロエタンによる明らかな毒性影響は認められなかった。変異原性試験では、*in vivo* 試験系では明確な結論を出すことは難しいが、多くの *in vitro* 試験系で陽性を示す。また、発がん性試験では、経口及び吸入経路共にラット、マウスで発がん性が認められた。これらの試験成績及び前章で示した作用機序に関する考察から、1, 2-ジクロロエタンは、閾値のない遺伝毒性発がん物質として扱うこととした。

経口経路では、1, 2-ジクロロエタンの単剤暴露による人健康影響データは得られていないが、動物試験成績が存在する。一方、吸入経路では、少数の職業暴露による疫学研究報告と多くの動物試験成績がある。各経路において、キースタディを選択し、各毒性項目の評価値を算出したのち、安全面を考慮して最も小さい値を経口経路、吸入経路それぞれの評価値とすることとした。

経口経路に関しては、動物試験成績から評価値を導出することとし、投与用量に依存した毒性プロファイル、NOAEL が得られた試験を選択し、毒性項目ごとに評価値を算出した。

①一般毒性については、ラット 90 日間強制経口投与試験 (Daniel et al. 1994) を選択し、腎臓及び肝臓相対重量の増加、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の減少などの変化の見られない 37.5 mg/kg/day を NOAEL とし、UF 1,000 (種差 10、個体差 10、試験期間 10) で除した 37.5 µg/kg/day を有害性評価値として算出した。②発がん性については、ラット及びマウスの 78 週間強制経口投与発がん性試験 (US NCI 1978) 結果から、最も低用量から誘発された雄ラットの血管肉腫 (脾臓、肝臓、副腎、膵臓、胃、腹腔内) を選択することが適切であると

考え、ベンチマークドース法の適用に関するガイダンス⁽⁴⁸⁾に従って BMD 法を適用した。その結果、BMDL₁₀ は 9.3 mg/kg/day、スロープファクターは $1.07 \times 10^{-2} (\text{mg/kg/day})^{-1}$ 、発がんリスク 10^{-5} の値は 0.93 $\mu\text{g/kg/day}$ と算出された。

算出された評価値①、②のうち、より小さい値であり、重篤性の高い閾値の無い発がん性を毒性エンドポイントとした②の発がん性に基づく 0.93 $\mu\text{g/kg/day}$ を、1, 2-ジクロロエタンの本評価での経口経路による有害性評価値とした。(表 15 及び 10-1 (参考) BMD 解析データ (1) 経口暴露による発がんリスク解析 参照)。

吸入経路に関しては、①ヒトにおける一般毒性に関して、1, 2-ジクロロエタンを含む接着剤を取り扱う工場作業者の健康調査 (Kozik 1957) を選択し、神経系への影響、肝毒性が見られた TWA 15 ppm (62 mg/m³) を LOAEL とし、連続暴露変換⁽⁴⁹⁾した 3.6 ppm (14.8 mg/m³) を UF 1,000 (個人差 10、LOAEL 使用 10、暴露期間が明確でないため試験期間 10) で除した 14.8 $\mu\text{g/m}^3$ (0.0036 ppm) を評価値として算出した。②動物における一般毒性に関しては、ラット 12 か月吸入暴露試験 (Spreafico et al. 1980) を選択し、ALT、尿酸値の上昇、コレステロール値の減少などの変化が見られなかった 41.1 mg/m³ (10 ppm) を NOAEL とし、連続暴露換算⁽⁵⁰⁾及びヒト等価用量換算⁽⁵¹⁾により算出された 160 $\mu\text{g/m}^3$ (0.038 ppm) を評価値とした。③発がん性においては、ラット及びマウスの 104 週間吸入暴露発がん性試験 (Nagano et al. 2006) 結果から、用量反応関係が明確な雌ラットの乳腺腫瘍を選択した。雌ラットの乳腺腫瘍 (乳腺腺腫、線維腺腫及び腺がん) は、いずれも発生組織が同じで、発生機序も同様と考えられ、良性腫瘍が悪性腫瘍に移行する可能性があるため、全てのタイプ (腺がん+腺腫+線維腺腫) の担がん動物数を基に評価することが適切であると考え、ベンチマークドース法の適用に関するガイダンスに従って BMD 法を適用した。その結果、BMDL₁₀ は 11.5 ppm、連続暴露 (1 日 6 時間、週 5 日暴露)、呼吸量 (ラット 0.26 m³/day、ヒト 20 m³/day)、ラット体重 0.35 kg、ヒト体重 50 kg を適用したヒト等価用量 BMDL₁₀ HED は 15.7 mg/m³、ユニットリスクは $6.40 \times 10^{-6} (\mu\text{g/m}^3)^{-1}$ 、発がんリスク 10^{-5} の値は 1.6 $\mu\text{g/m}^3$ (0.00039 ppm) と算出された。なお、この値は、ヒト体重 50kg、呼吸量 20 m³/day としたときの 1 日摂取量 0.64 $\mu\text{g/kg/day}$ ⁽⁵²⁾ に相当する。

算出された評価値①～③のうち、最も小さい値であり、重篤性の高い閾値の無い発がん性を毒性エンドポイントとした③の発がん性に基づく 1.6 $\mu\text{g/m}^3$ (0.00039 ppm) を 1, 2-ジクロロエタンの吸入経路による有害性評価値とした (表 15 及び 10-2 (参考) BMD 解析データ (2) 吸入暴露による発がんリスク解析 参照)。

また、1, 2-ジクロロエタンは、体内に吸収された後、暴露経路や標的臓器に関わらず同じメカニズムにより毒性 (発がん性) が誘発される可能性が高いことから、経口及び吸入経路のハザード比 (HQ) を合算することによりリスク推計を行うことが適切と考えられる。

(48) ベンチマークドース法の適用に関するガイダンス http://dra4.nihs.go.jp/bmd/BMDS_guidance.pdf

(49) 連続暴露換算: $62 \times 8/24 \text{ 時間} \times 5/7 \text{ 日} = 14.8 \text{ mg/m}^3$

(50) 連続暴露換算: $41.1 \times 7/24 \text{ 時間} \times 5/7 \text{ 日} = 8.56 \text{ mg/m}^3$

(51) ヒト等価用量換算: $8.56 \times (0.26/20) \times (50/0.35) = 16 \text{ mg/m}^3$

(ラット: 体重 0.35kg、呼吸量 0.26 m³/day、ヒト: 体重 50 kg、呼吸量 20 m³/day)

(52) 1 日摂取量: $1.6 \times 20 \times \text{吸収率 } 1.0 / 50 = 0.64 \mu\text{g/kg/day}$ (ヒト 1 日呼吸量 20 m³/day、体重 50 kg)

1083

表 15 1, 2-ジクロロエタンの有害性評価値のまとめ

暴露経路	有害性評価値	根拠データ及び導出方法
経口	0.93 µg/kg/day	ラット 78 週間強制経口投与発がん性試験 (US NCI 1978) 結果から、雄ラットの血管肉腫を選択し、BMD 解析から得られた BMDL ₁₀ 9.3 mg/kg/day を得た。その結果、スロープファクター $1.07 \times 10^{-2} (\text{mg/kg/day})^{-1}$ 、発がんリスク 10^{-5} の値は 0.93 µg/kg/day と導出された。
吸入	1.6 µg/m ³ (0.00039 ppm) (1 日摂取量 0.64 µg/kg/day に相当)	ラット 104 週間吸入暴露発がん性試験 (Nagano et al. 2006) 結果から、雌ラットの乳腺腫瘍（腺がん＋腺腫＋線維腺腫合算）を選択し BMD 解析から得られた BMDL ₁₀ 11.5 ppm から BMDL ₁₀ HED 15.7 mg/m ³ を得た。その結果、ユニットリスク $6.40 \times 10^{-6} (\mu\text{g/m}^3)^{-1}$ 、発がんリスク 10^{-5} の値は 1.6 µg/m ³ (0.0039 ppm) と導出された。

1084

1085

1086 9. 参考文献

1087 9-1. 国際機関等による評価書の参考文献リスト

- ACGIH (2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Documentation of the threshold limit values for chemical substances and biological exposure indices, 7th Edition: ETHYLENE DICHLORIDE, CAS number: 107-06-2, Synonym:1,2-Dichloroethane
- ATSDR draft (2022) US Department of Health and Human Services, Public Health Service/Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Toxicological Profile for 1,2-Dichloroethane
<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp38.pdf>
- CEPA (1994) Government of Canada (Health and Welfare Canada, Environment Canada) Canadian Environmental Protection Act, Priority Substances List Assessment Report, 1,2-Dichloroethane.
https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psl1-lsp1/1_2_dichloroethane/1_2_dichloroethane-eng.pdf
- DECOS (2019) Dutch Expert Committee on Occupational Safety (DECOS) A committee of the Health Council of the Netherlands Advisory report 1,2-Dichloroethane
https://www.healthcouncil.nl/binaries/healthcouncil/documenten/advisory-reports/2019/08/27/12-dichloorethaan/Advies_1%2C2-dichloroethane_v1.pdf
- DFG MAK (1992) Deutsche Forschungsgemeinschaft. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, Part I: MAK Value Documentations Volume 3 1,2-Dichloroethane.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb10706e0003>
- ECHA/REACH (2022 access) European Chemical Agency. REACH Registration dossier, 1,2-dichloroethane
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15430>
- EPA IRIS (1987) US Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System. Chemical Assessment Summary 1,2-Dichloroethane; CASRN 107-06-2
https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0149_summary.pdf
- EU SCOEL (2016) SCOEL/REC/302 1,2-Dichloroethane (Ethylene dichloride) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits
<https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/a827e898-c680-11e6-a6db-01aa75ed71a1>
- IARC (1979) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, Vol.20. 1,2-Dichloroethane. pp.429-448
https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/1568/91745f20178ce526c22f48e21993964032fa110e.pdf
- IARC (1987) Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1–42 IARC Monographs Supplement 7, p 62
https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/3283/b2fe295e10e63fd88e772d2ab60ae9a1e3ddd446.pdf
- IARC (1999) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, Vol.71. 1,2-Dichloroethane. pp.501-529
<https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono71-21.pdf>
- NICNAS (2013) Australian Government Department of Health, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme IMAP Single Assessment Report. Ethane, 1,2-dichloro-: Human health tier II assessment
<https://www.industrialchemicals.gov.au/sites/default/files/Ethane%2C%201%2C2-dichloro-Human%20health%20tier%20II%20assessment.pdf>
- NIOSH (1976) Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Ethylene Dichloride (1,2-dichloroethane)
<https://www.cdc.gov/niosh/docs/76-139/>
- NITE (2005) (独) 製品評価技術基盤機構 (NITE) 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No.3 1, 2-ジクロロエタン
https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/116riskdoc.pdf

- OECD/SIDS (2002) OECD Existing Chemicals Database, 1,2-Dichloroethane. SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report for 14th SIAM
<https://hpcchemicals.oecd.org/ui/handler.axd?id=95f8d194-732a-4cc9-b59b-839ed3b18732>
- U.S. DHHS (1999) Toxicological Profile for 1,2-Dichloroethane (Draft). Agency for Toxic Substances and Disease Registry, United States Department of Health and Human Services.
 (NITE 2005 より引用)
- US EPA (1979) INVESTIGATIONS OF SELECTED ENVIRONMENTAL POLLUTANTS: 1,2-DICHLOROETHANE ORNL/EIS-148 EPA-560/2-78-006
<https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/910138GG.PDF?Dockey=910138GG.PDF>
- US EPA PPRTVs (2010) Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for 1,2-Dichloroethane (CASRN 107-06-2) EPA/690/R-10/011F Final 10-01-2010 Superfund Health Risk Technical Support Center National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development US Environmental Protection Agency Cincinnati, OH
<https://cfpub.epa.gov/ncea/pprtv/documents/Dichloroethane12.pdf>
- US NCI (1978) US DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION, AND WELFARE Public Health Service, National Institutes of Health. National Cancer Institute CARCINOGENESIS Technical Report Series No. 55. Bioassay of 1,2-Dichloroethane for Possible Carcinogenicity CAS No. 107-06-2
https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr055.pdf
- US NTP (1991) US DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION, AND WELFARE Public Health Service, National Institutes of Health. National Cancer Institute. NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM (NTP) NTP REPORT ON THE TOXICITY STUDIES OF 1,2-DICHLOROETHANE (ETHYLENE BICHLORIDE) IN F344/N RATS, SPRAGUE DAWLEY RATS, OSBORNE-MENDEL RATS, AND B6C3F1 MICE (DRINKING WATER AND GAVAGE STUDIES)
https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st_rpts/tox004.pdf
- US NTP (2016) U. S. Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP), Report on Carcinogens. 14th. ed. 1,2-Dichloroethane
<https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/dichloroethane.pdf>
- WHO AQG (2000) WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, WHO Regional Publications, European Series, No. 91, Air Quality Guidelines for Europe 2nd Edition, 1,2-Dichloroethane
http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf#search=%2775150+Europe+air+quality+guideline%27
- WHO CICAD (1998) Concise International Chemical Assessment Documents 1, 1,2-Dichloroethane
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42027/9241530014.pdf>
- WHO GDWQ のための背景資料 (2003) 1,2-Dichloroethane in Drinking-water, Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality
http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/12-Dichloroethane.pdf
- 環境省 (2003) 環境省環境リスク評価室 化学物質の環境リスク初期評価 第2巻 [10] 1, 2-ジクロロエタン
<http://www.env.go.jp/chemi/report/h15-01/pdf/chap01/02-2/10.pdf>
- 環境省 (2004) 環境省環境リスク評価室 化学物質の環境リスク初期評価 第3巻 [3] 1, 2-ジクロロエタン
http://www.env.go.jp/chemi/report/h16-01/pdf/chap01/02_4_3.pdf
- 産衛学会 (1984) 日本産業衛生学会 許容濃度の暫定値(1984年度) の提案理由 産業医学 26(4)356-357 https://www.jstage.jst.go.jp/article/joh1959/26/4/26_4_354/_pdf/-char/ja
- 産衛学会 (2018) 日本産業衛生学会 (2018) 許容濃度等の勧告(2018年度) 産衛誌: 60 (5): 116-148
https://www.jstage.jst.go.jp/article/sangyoeisei/60/5/60_S18001/_pdf/-char/ja
- 食安委 (2008) 食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会 清涼飲料水評価書 (案) 1, 2-ジクロロエタン
<http://www.fsc.go.jp/fscis/attachedFile/download?retrievalId=kai20081106sfc&fileId=110>
- 中環審 (2006) 中央環境審議会 今後の有害大気汚染物質の対策について (第八次答申) 1, 2-ジクロロエタンに係る健康リスク評価について
<https://www.env.go.jp/content/900437689.pdf>

厚労省 (2003) 厚生科学審議会 水質基準の見直しにおける検討概要
<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/moku05.pdf>

厚労省 (2019) 労働基準局 有害性評価小委員会 1, 2-ジクロロエタン リスク評価書 (案)
(有害性評価部分)
<https://www.mhlw.go.jp/content/11201000/000467736.pdf>
別添 1 有害性総合評価表
<https://www.mhlw.go.jp/content/11201000/000467737.pdf>
別添 2 有害性評価書 (改定)
<https://www.mhlw.go.jp/content/11201000/000467738.pdf>

1088 9-2. 国際機関等の評価書におけるキースタディ等の参考文献リスト

- 1089 Alumot E, Nachtomi E, Mandel E, Holstein P. Tolerance and acceptable daily intake of chlorinated fumigants
1090 in the rat diet. Food Cosmet Toxicol. 1976;14(2):105-110. (OECD/SIDS 2002 より引用)
- 1091 Arfellini G, Bartoli S, Colacci A, et al. *In vivo* and *in vitro* binding of 1,2-dibromoethane and 1,2-
1092 dichloroethane to macromolecules in rat and mouse organs. J Cancer Res Clin Oncol.
1093 1984;108(2):204-213.
- 1094 Arthur D. Little, Inc. (1983) Cell transformation assays of 11 chlorinated hydrocarbon analogs. EPA Doc.
1095 No.40+8324457, NTIS OTS No. 0509392 (NITE 2005 より引用).
- 1096 Armstrong MJ, Galloway SM. Micronuclei induced in peripheral blood of E mu-PIM-1 transgenic mice by
1097 chronic oral treatment with 2-acetylaminofluorene or benzene but not with diethyl-nitrosamine or
1098 1,2-dichloroethane. Mutat Res. 1993;302(1):61-70.
- 1099 Austin SG, Schnatter AR. A cohort mortality study of petrochemical workers. J Occup Med. 1983;25(4):304-
1100 312.
- 1101 Baertsch A, Lutz WK, Schlatter C. Effect of inhalation exposure regimen on DNA binding potency of 1,2-
1102 dichloroethane in the rat. Arch Toxicol. 1991;65(3):169-176.
- 1103 Banerjee S, Van Duuren BL, Oruambo FI. Microsome-mediated covalent binding of 1,2-dichloroethane to
1104 lung microsomal protein and salmon sperm DNA. Cancer Res. 1980;40(7):2170-2173.
- 1105 Barber ED, Donish WH, Mueller KR. A procedure for the quantitative measurement of the mutagenicity of
1106 volatile liquids in the Ames Salmonella/microsome assay. Mutat Res. 1981;90(1):31-48.
- 1107 Barsoum G.S., Saad, K. (1934) Relative toxicity of certain chlorine derivatives of the aliphatic series. Quart.
1108 J. Pharm. Pharmacol., 7, 205-214 (NITE 2005 より引用).
- 1109 Benson LO, Teta MJ. Mortality due to pancreatic and lymphopietic cancers in chlorohydrin production
1110 workers. Br J Ind Med. 1993;50(8):710-716.
- 1111 Bove FJ, Fulcomer MC, Klotz JB, Esmart J, Dufficy EM, Savrin JE. Public drinking water contamination and
1112 birth outcomes. Am J Epidemiol. 1995;141(9):850-862.
- 1113 Bove FJ. Public drinking water contamination and birthweight, prematurity, fetal deaths, and birth defects.
1114 Toxicol Ind Health. 1996;12(2):255-266.
- 1115 Bowler RM, Gysens S, Hartney C. Neuropsychological effects of ethylene dichloride exposure.
1116 Neurotoxicology 2003; 24: 553-562. (厚労省リスク評価書 (案) 2019 より引用)
- 1117 Brem H, Stein AB, Rosenkranz HS. The mutagenicity and DNA-modifying effect of haloalkanes. Cancer Res.
1118 1974;34(10):2576-2579.
- 1119 Browning E. : Toxicity and Metabolism of Organic Solvents, 252, Elsevier, Amsterdam, 1965.
- 1120 Brzozowski J, Czajka J, Dutkiewicz T, Keszy I, Wojcik J. [Hygiene and health conditions of workers employed
1121 in eradication of potato beetle with hexachlorocyclohexane and with dichloroethane]. Med Pr.
1122 1954;5(2):89-98. (ACGIH (2001)より引用)

1123 Cheever KL, Cholakakis JM, el-Hawari AM, Kovatch RM, Weisburger EK. Ethylene dichloride: the influence
 1124 of disulfiram or ethanol on oncogenicity, metabolism, and DNA covalent binding in rats. *Fundam*
 1125 *Appl Toxicol.* 1990;14(2):243-261.
 1126 Cheng TJ, Chou PY, Huang ML, Du CL, Wong RH, Chen PC. Increased lymphocyte sister chromatid exchange
 1127 frequency in workers with exposure to low level of ethylene dichloride. *Mutation research* 2000;
 1128 470(2): 109-14.
 1129 Crespi CL, Seixas GM, Turner TR, Ryan CG, Penman BW. Mutagenicity of 1,2-dichloroethane and 1,2-
 1130 dibromoethane in two human lymphoblastoid cell lines. *Mutat Res.* 1985;142(3):133-140.
 1131 Daniel FB, Robinson M, Olson GR, York RG, Condie LW. Ten and ninety-day toxicity studies of 1,2-
 1132 dichloroethane in Sprague-Dawley rats. *Drug Chem Toxicol.* 1994;17(4):463-477.
 1133 DeMarini DM, Brooks HG. Induction of prophage lambda by chlorinated organics: detection of some single-
 1134 species/single-site carcinogens. *Environ Mol Mutagen.* 1992;19(2):98-111.
 1135 Dow Chemical Company (1979) Initial Submission: the Effects of Inhaled Ethylene Dichloride on Embryonal
 1136 and Fetal Development in Rats and Rabbits (final Report) with Cover Letter dated 112291
 1137 OTS0534988. 1979.
 1138 D'Souza R, Francis WR, Bruce RD, et al. 1987. Physiologically based pharmacokinetic model for ethylene
 1139 dichloride and its application in risk assessment. In: *Pharmacokinetics in risk assessment: Drinking*
 1140 *water and health.* Washington, DC: National Research Council, 8:286-301.
 1141 (ATSDR draft 2022 より引用)
 1142 Duprat P., Delsaut, L. and Gradski, D. (1976) Pouvoir irritant des principaux solvants chlores aliphatiques sur
 1143 la peau et les muqueuses oculaires du lapin. *Eur. J. Toxicol.*, 9, 171-177. (NITE 2005 より引用)
 1144 Fabricant JD, Chalmers Jr JH. 1980. Evidence of the mutagenicity of ethylene dichloride and structurally
 1145 related compounds. In: Ames BN, Infante P, Reitz R, eds. *Ethylene dichloride: A potential health*
 1146 *risk? Banbury report No. 5.* Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory, 309-329.
 1147 Ferreri AM, Rocchi P, Capucci A, Prodi G. Induction of diphtheria toxin-resistant mutants in human cells by
 1148 halogenated compounds. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1983;105(1):111-112.
 1149 Garrison SC, Leadingham RS. A fatal case of ethylene chloride poisoning in an occupational therapy
 1150 department of a neuropsychiatric hospital. *Am J Phys Med* 1954; 33: 230-237.
 1151 (厚労省リスク評価書 (案) 2019 より引用)
 1152 Giri AK, Que Hee SS. In vivo sister chromatid exchange induced by 1,2-dichloroethane on bone marrow cells
 1153 of mice. *Environ Mol Mutagen* 1988; 12(3): 331-4. (NICNAS 2013 より引用)
 1154 Guengerich F. P., Kim, D.-H. & Iwasaki, M. (1991) Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation
 1155 of many low molecular weight cancer suspects. *Chem. Res. Toxicol.*, 4, 168-179
 1156 (IARC 1999 より引用)
 1157 Gwinn MR, Johns DO, Bateson TF, Guyton KZ. A review of the genotoxicity of 1,2-dichloroethane (EDC).
 1158 *Mutat Res.* 2011;727(1-2):42-53.
 1159 Hatch GG, Mamay PD, Ayer ML, Casto BC, Nesnow S. Chemical enhancement of viral transformation in
 1160 Syrian hamster embryo cells by gaseous and volatile chlorinated methanes and ethanes. *Cancer Res.*
 1161 1983;43(5):1945-1950.
 1162 Hachiya N, Motohashi Y. Examination of lacZ mutant induction in the liver and testis of Muta Mouse
 1163 following injection of halogenated aliphatic hydrocarbons classified as human carcinogens. *Ind*
 1164 *Health.* 2000 Apr;38(2):213-20.
 1165 Heppel L.A., Neal, P.A., Perrin, T.L., Endicott, K.M. and Porterfield V.T. (1945). The toxicology of 1,2-
 1166 dichloroethane (ethylene) III. Its acute toxicity and the effect of protective agents. *J. Pharmacol. Exp.*
 1167 *Ther.* 84, 53-63. (NOISH 1976 より引用)

1168 Heppel LA, Neal PA, et al. The Toxicology of 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride); the effects of daily
 1169 inhalations. *J Ind Hyg Toxicol.* 1946;28:113-120. (NOISH 1976 より引用)
 1170 Hofmann HT, Birnstiel H, Jobst P. [On the inhalation toxicity of 1,1- and 1,2-dichloroethane]. *Arch Toxikol.*
 1171 1971;27(3):248-265. (NOISH 1976 より引用)
 1172 Hogstedt C, Rohlen O, Berndtsson BS, Axelson O, Ehrenberg L. A cohort study of mortality and cancer
 1173 incidence in ethylene oxide production workers. *Br J Ind Med.* 1979;36(4):276-280.
 1174 Hotchkiss JA, Andrus AK, Johnson KA, Krieger SM, Woolhiser MR, Maurissen JP. Acute toxicologic and
 1175 neurotoxic effects of inhaled 1,2-dichloroethane in adult Fischer 344 rats. *Food Chem Toxicol.*
 1176 2010;48(2):470-481.
 1177 Hueper WC, Smith C. Fatal ethylene dichloride poisoning. *Am J Med Sci* 1935; 189: 778-784.
 1178 (厚労省リスク評価書(案) 2019 より引用)
 1179 Isacson P., Bean, J.A., Sp linter, R., Olson, D.B. & Kohler, J. (1985) Drinking water and cancer incidence in
 1180 Iowa. III. Association of cancer with indices of contamination. *Am. J. Epidemiol.*, 1 21, 856-869
 1181 (IARC 1999 より引用)
 1182 Jean PA, Reed DJ. 1989. In vitro dipeptide, nucleoside, and glutathione alkylation by S-(2-chloroethyl)
 1183 glutathione and S-(2-chloroethyl)-L-cysteine. *Chem Res Toxicol* 2:455-460.
 1184 (ATSDR draft 2022 より引用)
 1185 King MT, Beikirch H, Eckhardt K, Gocke E, Wild D. Mutagenicity studies with X-ray-contrast media,
 1186 analgesics, antipyretics, antirheumatics and some other pharmaceutical drugs in bacterial, *Drosophila*
 1187 and mammalian test systems. *Mutation Research/Genetic Toxicology.* 1979;66(1):33-43.
 1188 Kozik IV. Some problems of occupational hygiene in the use of dichloroethane in the aircraft industry. *Gigiena*
 1189 *truda i professional'nye zabolevaniya.* 1957;1:31-38.
 1190 (厚労省リスク評価書(案) 2019 及び NIOSH 1997 より引用)
 1191 Lane RW, Riddle BL, Borzelleca JF. Effects of 1,2-dichloroethane and 1,1,1-trichloroethane in drinking water
 1192 on reproduction and development in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1982;63(3):409-421.
 1193 LeBaron MJ, Hotchkiss JA, Zhang F, Koehler MW, Boverhof DR. Investigation of potential early key events
 1194 and mode of action for 1,2-dichloroethane-induced mammary tumors in female rats. *J Appl Toxicol.*
 1195 2021 Mar;41(3):362-374.
 1196 Lochhead HB, Close HP. Ethylene dichloride plastic cement: A case of fatal poisoning. *J Am Med Assoc*
 1197 1950; 146: 1323. (厚労省リスク評価書(案) 2019 より引用)
 1198 Lock EA. 1989. Mechanism of nephrotoxic action due to organohalogenated compounds. *Toxicol Lett* 46:93-
 1199 106. (ATSDR draft 2022 より引用)
 1200 Lone MI, Nazam N, Hussain A, Singh SK, Dar AH, Najar RA, Al-Qahtani MH, Ahmad W. Genotoxicity and
 1201 immunotoxic effects of 1,2-dichloroethane in Wistar rats. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog*
 1202 *Ecotoxicol Rev.* 2016 Jul 2;34(3):169-186.
 1203 Mitoma C., Steeger, T., Jackson, S.E., Wheeler, K.P., Rogers, J.H. and Milman, H.A. (1985) Metabolic
 1204 disposition study of chlorinated hydrocarbons in rats and mice. *Drug Chem. Toxicol.*, 8, 183-194.
 1205 (NITE 2005 より引用).
 1206 Morita T, Asano N, Awogi T, Sasaki YF, Sato S, Shimada H, Sutou S, Suzuki T, Wakata A, Sofuni T, Hayashi
 1207 M (1997) Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (Groups
 1208 1, 2A and 2B), The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS・MMS. *Mutation*
 1209 *Res* 389, 3-122
 1210 Munson A.E. et al. (1982) In vivo assessment of immnotoxicity. *Environ. Health Perspect.*, 43, 41-52
 1211 (NITE 2005 より引用).

1212 Nagano K, Nishizawa T, Yamamoto S and Matsushima T (1998) Inhalation carcinogenesis studies of six
 1213 halogenated hydrocarbons in rats and mice. In: Chiyotani, K., Hosoda, Y. & Aizawa, Y., EDS,
 1214 Advances in the Prevention of Occupational Respiratory Diseases, Amsterdam, Elsevier, pp.741-746.
 1215 (中環審 2006 より引用)
 1216 Nagano K, Umeda Y, Senoh H, et al. Carcinogenicity and chronic toxicity in rats and mice exposed by
 1217 inhalation to 1,2-dichloroethane for two years. J Occup Health. 2006;48(6):424-436.
 1218 Nouchi T, Miura H, Kanayama M, Mizuguchi O, Takano T. Fatal intoxication by 1,2-dichloroethane--a case
 1219 report. Int Arch Occup Environ Health. 1984;54(2):111-113.
 1220 Olsen GW, Lacy SE, Bodner KM, et al. Mortality from pancreatic and lymphopietic cancer among workers
 1221 in ethylene and propylene chlorohydrin production. Occup Environ Med. 1997;54(8):592-598.
 1222 Payan JP, Saillenfait AM, Bonnet P, Fabry JP, Langonne I, Sabate JP. Assessment of the developmental
 1223 toxicity and placental transfer of 1,2-dichloroethane in rats. Fundam Appl Toxicol. 1995;28(2):187-
 1224 198.
 1225 Parkinson A. 1996. Biotransformation of xenobiotics. In: Klaassen CD, Amdur MO, Doull J, eds. Casarett and
 1226 Doull's toxicology: The basic science of poisons. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc.,
 1227 113-114,172-175.
 1228 Perocco P, Prodi G. DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured *in vitro*. Cancer Lett.
 1229 1981;13(3):213-218.
 1230 Peterson LA, Harris TM, Guengerich FP. 1988. Evidence for an episulfonium ion intermediate in the formation
 1231 of S-[2-(N7-guanyl)ethyl] glutathione in DNA. J Am Chem Soc 110:3284-3291.
 1232 Prezdziak J, Bakula S. Acute poisoning with 1,2-dichloroethane. Wiad Lek 1975; 28 (11): 983-987.
 1233 (厚労省リスク評価書(案) 2019 より引用)
 1234 Rannug U, Sundvall A, Ramel C. The mutagenic effect of 1,2-dichloroethane on Salmonella typhimurium I.
 1235 Activation through conjugation with glutathione *in vitro*. Chem Biol Interact. 1978;20(1):1-16.
 1236 Rao KM, JS; Deacon, MM; John, JA; Calhoun, LL; Young, JT. Teratogenicity and reproduction studies in
 1237 animals inhaling ethylene dichloride. A Potential Health Risk? Banbury Report (Ames, B et al, eds),
 1238 No 5. 1980:149-166. (厚労省リスク評価書(案) 2019 より引用)
 1239 Reitz R.H., Fox, T.R., Domoradzki, J.Y., Quast, J.F., Langvardt, P. and Watanabe, P.G. (1980)
 1240 Pharmacokinetics and macromolecular interactions of ethylene dichloride: Comparison of oral and
 1241 inhalation exposure. Banbury Report, 5, 135-148. (ATSDR draft 2022 より引用)
 1242 Reitz R.H., Fox, T.R., Ramsey, J.C., Quast, J.F., Langvardt, P.W. and Watanabe, P.G. (1982)
 1243 Pharmacokinetics and macromolecular interactions of ethylene dichloride in rats after inhalation or
 1244 gavage. Toxicol. Appl. Pharmacol., 62, 190-204. Rosenbaum ND. Ethylene dichloride as an
 1245 industrial poison. Gig Sanit. 1947;12:12-17. (ATSDR draft 2022 より引用)
 1246 Sasaki YF, Saga A, Akasaka M, et al. Detection of *in vivo* genotoxicity of haloalkanes and haloalkenes
 1247 carcinogenic to rodents by the alkaline single cell gel electrophoresis (comet) assay in multiple mouse
 1248 organs. Mutat Res. 1998;419(1-3):13-20.
 1249 Sasaki YFS, M. Yamada, H. and Matsushashi, T. Evaluation of micronucleus induction in mice by four
 1250 organochlorine pesticides: 1,2-dibromo-3-hloropropane, 1,3-dichloropropene, 1,2-dichloroethane,
 1251 and nitrofen. MMS Com. 1994;11:1399-1402. (NITE 2005 より引用)
 1252 Sano M, Tappel AL. 1990. Halogenated hydrocarbon and hydroperoxide induced lipid peroxidation in rat
 1253 tissue slices. J Agric Food Chem 38:437-441. (ATSDR draft 2022 より引用)
 1254 Schultz K, Ghosh L, Banerjee S. Neoplastic expression in murine cells induced by halogenated hydrocarbons.
 1255 *In vitro* Cell Dev Biol. 1992;28a(4):267-272.

1256 Spencer HCR, V.K. Adams, E.M. McCollister, D.D. and Irish, D.D. Vapor toxicity of ethylene dichloride
 1257 determined by experiments on laboratory animals. AMA Arch Ind Hyg Occup Med. 1951;4:482-493.
 1258 (NIOSH 1976 より引用)

1259 Spreafico FEZ, F. Marcucci, M. Sironi, S. Paglialunga, M. Madonna, and E Mussini. Pharmacokinetics of
 1260 ethylene dichloride in rats treated by different routes and its long-term inhalatory toxicity. Banbury
 1261 Report 5 Ethylene Dichloride: A Potential Health Risk? 1980:107-129. (NITE 2005 より引用).

1262 Stauffer Chemical Co. (1973). Four toxicological studies of 1,2-dichloroethane. EPA Doc. No. 86-870000606,
 1263 NTIS OTS No. OTS0515133.

1264 Storer RD, Conolly RB. Comparative *in vivo* genotoxicity and acute hepatotoxicity of three 1,2-dihaloethanes.
 1265 Carcinogenesis. 1983;4(11):1491-1494.

1266 Storer RD, Conolly RB. An investigation of the role of microsomal oxidative metabolism in the *in vivo*
 1267 genotoxicity of 1,2-dichloroethane. Toxicol Appl Pharmacol. 1985;77(1):36-46.

1268 Storer RD, Jackson NM, Conolly RB. *In vivo* genotoxicity and acute hepatotoxicity of 1,2-dichloroethane in
 1269 mice: comparison of oral, intraperitoneal, and inhalation routes of exposure. Cancer Res.
 1270 1984;44(10):4267-4271.

1271 Tafazoli M, Baeten A, Geerlings P, Kirsch-Volders M. *In vitro* mutagenicity and genotoxicity study of a
 1272 number of short-chain chlorinated hydrocarbons using the micronucleus test and the alkaline single
 1273 cell gel electrophoresis technique (Comet assay) in human lymphocytes: a structure-activity
 1274 relationship (QSAR) analysis of the genotoxic and cytotoxic potential. Mutagenesis. 1998;13(2):115-
 1275 126.

1276 Tan EL, Hsie AW. Mutagenicity and cytotoxicity of haloethanes as studied in the CHO/HGPRT system. Mutat
 1277 Res. 1981;90(2):183-191.

1278 Tse SYH, Mak IT, Weglicki WB, et al. 1990. Chlorinated aliphatic hydrocarbons promote lipid peroxidation
 1279 in vascular cells. J Toxicol Environ Health 31:217-226.

1280 Urusova T. 1953. [The possible presence of dichloroethane in human milk with exposure in industrial
 1281 conditions.] Gig Sanit 18:36-37. (ATSDR draft 2022 より引用)

1282 Union Carbide Corp. (1987) NTIS/OTIS 0515565 #86-870001403. (NITE 2005 より引用)

1283 Watanabe K, Liberman RG, Skipper PL, Tannenbaum SR, Guengerich FP. Analysis of DNA adducts formed
 1284 *in vivo* in rats and mice from 1,2-dibromoethane, 1,2-dichloroethane, dibromomethane, and
 1285 dichloromethane using HPLC/accelerator mass spectrometry and relevance to risk estimates. Chem
 1286 Res Toxicol. 2007;20(11):1594-1600.

1287 Withey J.R. and Karpinski K. (1985) The fetal distribution of some aliphatic chlorinated hydrocarbons in the
 1288 rat after vapor phase exposure. Biol. Res. Preg. Perinatol., 6, 79-88. (NITE 2005 より引用).

1289 Yodaiken RE, Babcock JR. 1,2-Dichloroethane poisoning. Arch Environ Health. 1973;26(5):281-284.
 1290 (厚労省リスク評価書 (案) 2019 より引用)

10. (参考) BMD 解析データ

US EPA が公開しているソフトウェア BMDS (Version 3.1.2)を用いて、下記の BMD 解析を行った。モデル選択等の解析方法は、ベンチマークドース法の適用に関するガイダンス (http://dra4.nihs.go.jp/bmd/BMDS_guidance.pdf) に示された方法に従った。

10-1. 経口暴露による発がんリスク解析

US NCI 1978 雄ラット 血管肉腫担がん動物数

Dose (mg/kg/day)	N	Incidence
0	20	0
47	50	9
95	50	7

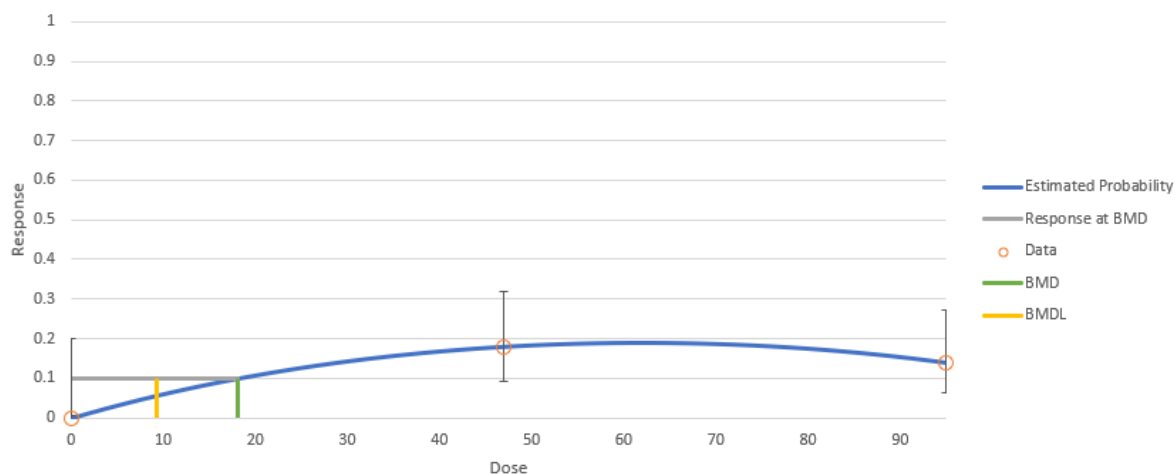
Model : Multistage Degree 2
 BMDL₁₀ = 9.3 mg/kg/day
 スロープファクター = $0.1/9.3 = 1.07 \times 10^{-2} (\text{mg/kg/day})^{-1}$
 発がんリスク 10^{-5} の値 = 0.93 $\mu\text{g/kg/day}$

BMDS (version 3.1.2, US EPA)による出力結果

最小 BMDL₁₀ (1.16 mg/kg/day) は、「最低用量/BMDL 比 が 10 以上となる」ことから、ガイダンスに記載された除外推奨に従い除外した。

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMR	BMD	BMDL	BMDU	P Value
Dichotomous Hill	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	2.50379E-06	0	Infinity	0.585378714
Gamma	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	43.06013405	29.28842377	Infinity	0.045180938
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	40.64748862	26.39101107	Infinity	0.173280264
Log-Probit	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	122.5431173	45.14081877	Infinity	0.034990095
Multistage Degree 2	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	43.06003451	29.28792121	Infinity	0.134534329
Multistage Degree 1	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	43.06003451	29.28887804	Infinity	0.045180968
Weibull	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	43.05676737	29.28848196	Infinity	0.045187668
Dichotomous Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0	0	Infinity	0.585378718
Gamma	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	6.535958187	1.160235913	52.59448583	0.693980454
Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	95.25311229	57.43377387	Infinity	0.046303513
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0	0	Infinity	0.861672461
Log-Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0	0	Infinity	0.861623414
Multistage Degree 2	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	18.1458196	9.349256569	56.30048277	0.999556908
Multistage Degree 1	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	43.06004018	29.28874028	Infinity	0.04518097
Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	90.43877846	54.18259822	Infinity	0.046202877
Quantal Linear	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	43.0600385	29.28835878	Infinity	0.045180965
Weibull	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	65535	0	Infinity	0.861732446

Frequentist Multistage Degree 2 Model with BMR of 10% Extra Risk for the BMD and 0.95 Lower Confidence Limit for the BMDL



1304 10-2. 吸入暴露による発がんリスク解析

1305 吸入試験 ラットの雌 乳腺（腺がん＋腺腫＋線維腺腫）の3つの腫瘍の組み合わせ。
1306 Nagano et al. (2006) ラット 雌乳腺腫瘍（腺がん＋腺腫＋線維腺腫）担がん動物数
1307

Dose (ppm)	N	Incidence
0	50	8
10	50	8
40	50	11
160	50	25

Model : Gamma

$BMDL_{10} = 11.5 \text{ ppm} = 11.5 \times 4.11 = 47.3 \text{ mg/m}^3$

$BMDL_{10} \text{ 連続暴露換算} = 47.3 \times (6/24) \times (5/7) = 8.45 \text{ mg/m}^3$

ラット 1 日呼吸量 $0.26 \text{ m}^3/\text{day}$ 、ヒト 1 日呼吸量 $20 \text{ m}^3/\text{day}$

ラット体重 0.35 kg 、ヒト体重 50 kg

$BMDL_{10} \text{ ヒト等価用量} = 8.45 \times (0.26/20) \times (50/0.35) = 15.7 \text{ mg/m}^3$

ユニットリスク $= 0.1/15.7 = 6.40 \times 10^{-6} (\mu\text{g/m}^3)^{-1}$

発がんリスク 10^{-5} の値 $= 1.6 \mu\text{g/m}^3 (0.00039 \text{ ppm})$

1308
1309
1310 BMDs (version 3.1.2, US EPA)による出力結果
1311 ガイダンスに従い、最小 $BMDL_{10}$ (11.5 ppm) を選択した。

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRf	BMD	BMDL	BMDU	P Value
Dichotomous Hill	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	49.73483084	14.95601237	155.5984431	NA
Gamma	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	50.29382565	22.62305128	135.1686927	0.907775475
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	49.73960731	18.12081933	150.1058716	0.914517248
Log-Probit	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	55.99924488	39.50306683	156.6638108	0.968764745
Multistage Degree 3	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	51.70513153	22.58753593	112.321808	0.850391249
Multistage Degree 2	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	51.70511723	22.58722746	94.81978097	0.850391248
Multistage Degree 1	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	32.90813446	22.07457844	56.85249849	0.830136236
Weibull	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	50.64789081	22.61778095	150.6190066	0.894802389
Dichotomous Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	49.41367196	12.78409907	154.950223	NA
Gamma	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	50.29525994	11.52757258	135.1690852	0.907775564
Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	51.0174793	40.08442153	71.14150864	0.980107869
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	49.74354149	12.76585808	150.1058907	0.914491532
Log-Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	48.82371512	13.61269437	158.2721736	0.965382192
Multistage Degree 3	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	47.46060848	6.886367359	151.9338275	NA
Multistage Degree 2	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	51.70513153	16.14567602	116.3574517	0.850391244
Multistage Degree 1	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	32.90142059	22.07470829	56.85295904	0.830122995
Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	48.53151542	37.95468512	69.02441774	0.977566225
Quantal Linear	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	32.90823853	22.074661	56.84891805	0.830136469
Weibull	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	50.60279091	11.95575357	150.6280461	0.894797015

