

(案)

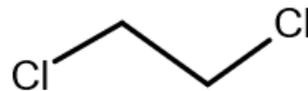
優先評価化学物質のリスク評価（一次）

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

25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

目 次

有害性評価（人健康影響）	1
1. 有害性評価に関する国内外の評価	1
1-1. 非発がん影響	1
(1) 経口	1
(2) 吸入	3
1-2. 発がん影響	6
(1) 発がん性分類	6
(2) 経口	7
(3) 吸入	9
1-3. 国内の他法令による規制値等	11
2. 一般毒性	12
2-1. 経口	12
(1) ヒト	12
(2) 実験動物	12
2-2. 吸入	13
(1) ヒト	13
(2) 実験動物	13
3. 生殖発生毒性	15
3-1. 経口	15
(1) ヒト	15
(2) 実験動物	15
3-2. 吸入	16
(1) ヒト	16
(2) 実験動物	16
4. 変異原性（遺伝毒性）	17
4-1. ヒトへの影響	18
4-2. 変異原性試験	18
(1) <i>In vitro</i> 試験	18
(2) <i>In vivo</i> 試験	19
(3) その他	21
5. 発がん性	21
5-1. 経口	21
(1) ヒト	21
(2) 実験動物	22
5-2. 吸入	23
(1) ヒト	23
(2) 実験動物	24
6. その他の有害性に関する情報	25
6-1. 生体内運命（体内動態）	25
(1) ヒト	25

66	(2) 実験動物	25
67	6-2. 急性毒性	27
68	(1) ヒト	27
69	(2) 実験動物	28
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	29
73	7. 作用機序	29
74	8. 有害性評価値の導出	31
75	9. 参照文献	33
76	9-1. 国際機関等による評価書の参照文献リスト	33
77	9-2. 国際機関等の評価書におけるキースタディ等の参照文献リスト	35
78	10. (参考) BMD 解析データ	40
79	10-1. 経口暴露による発がんリスク解析	40
80	10-2. 吸入暴露による発がんリスク解析	41
81		

82 有害性評価（人健康影響）

83 はじめに

84 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
85 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
86 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
87 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
88 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
89 してリスク評価（一次）評価Ⅱを実施することとなった。

90 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
91 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。

92 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
93 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
94 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
95 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
96 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
97 した。

98 1,2-ジクロロエタンの吸入濃度の単位換算係数は $1 \text{ mg/m}^3 = 0.243 \text{ ppm}$ 、 $1 \text{ ppm} = 4.11^{(2)} \text{ mg/m}^3$
99 （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
100 を優先）を用いた。

101 1. 有害性評価に関する国内外の評価

102 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
103 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
104 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
105 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
106 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
107 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
108 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
109 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
110 価プロファイル（OECD SIDS⁽⁶⁾ (2002)と略）などであった。

111 1-1. 非発がん影響

112 (1) 経口

113 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
114 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/m³

(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

115 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
 116 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
 117 の初期リスク評価書 (NITE⁽⁸⁾ (2005) と略) であった。

118 **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

119
 120 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
 121 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⁾)
 122 300 (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
 123 mg/kg/day を算出している。

124
 125 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
 126 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
 127 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
 128 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
 129 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
 130 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
 131 mg/kg/day としている。

132

⁽⁸⁾ National Institute of Technology and Evaluation

⁽⁹⁾ Lowest Observed Adverse Effect Level

⁽¹⁰⁾ Uncertainty Factor

⁽¹¹⁾ Minimal Risk Levels

⁽¹²⁾ Reference Dose

133 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
 134 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
 135 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
 136 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
 137 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 :
 138 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
 139 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
 140 業は必要ないとしている。

141
 142 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・
 143 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
 144 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
 145 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。

146
 147 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
 148 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
 149 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
 150 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)
 151 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-
 152 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。

153
 154 (2) 吸入

155 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
 156 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
 157 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
 158 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
 159 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。

161 **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)	

162

163 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
164 GGT 値 (Gamma Glutamyl Transpeptidase 活性値) の用量-反応データに基づいて、BMDL⁽¹⁷⁾_{1SD}
165 130 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。
166 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
167 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
168 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
169 10、試験期間 10) で除した 0.007 mg/m³を暫定 RfC⁽²⁰⁾とした。

170

171 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
172 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、
173 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。ラットの

⁽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

174 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
175 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
176 性に係る評価値を 0.42 mg/m³ (0.1 ppm) と算出した。

177
178 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
179 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
180 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、
181 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
182 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
183 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
184 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
185 とはないと判断している。

186
187 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
188 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
189 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
190 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
191 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
192 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
193 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：
194 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
195 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、
196 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
197 める必要があるとしている。

198
199 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、
200 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
201 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
202 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
203 ppm (40 mg/m³) を勧告している。

204
205 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
206 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
207 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
208 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)
209 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
210 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
211 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
212 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
213 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。

214

⁽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

215 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、
 216 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
 217 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
 218 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)、
 219 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.
 220 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)
 221 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
 222 (40 mg/m³) を提案している。

223
 224 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
 225 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
 226 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
 227 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
 228 と判断し、MRL を算出していない。

229 1-2. 発がん影響

230 (1) 発がん性分類

231 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。

232 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
 233 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
 234 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
 235 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)、
 236 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、
 237 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
 238 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
 239 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
 240 い) に分類していた。

241

242

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	癌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

243

⁽²⁴⁾ International Agency for Research on Cancer

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

244 (2) 経口

245 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
 246 (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)
 247 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
 248 (2003)と略)、WHO CICAD⁽²⁷⁾ (1998)、CEPA⁽²⁸⁾ (1994)、EPA IRIS⁽²⁹⁾ (1987)であった。

249

250 **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、1.5×10 ⁻⁶ ～1.1×10 ⁻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: 9.1×10 ⁻² (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) 2.6×10 ⁻⁶ (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

251
252 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
253 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
254 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
255 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、
256 0.16、0.016 µg/kg/day と算出している。

257
258 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
259 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
260 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
261 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
262 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 9.1×10^{-2}
263 (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
264 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
265 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
266 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
267 な評価を行う必要のある化合物としている。

268
269 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
270 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
271 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
272 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
273 (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 6.3×10^{-2}
274 (mg/kg/day)⁻¹、飲料水 UR $2.5 \times 10^{-6} (\mu\text{g/L})^{-1}$ (成人体重 50 kg、1 日の飲水量 2 L と仮定)、過剰

275 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
276 れている。

277

278 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
279 ャに採用し、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、
280 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 $1.0 \mu\text{g/kg/day}$ と算出した。また、
281 飲料水の UR は $3.3 \times 10^{-7} (\mu\text{g/L})^{-1}$ (成人体重 60 kg、1 日の飲水量 2 L と仮定)、過剰発がんリ
282 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
283 ている。

284

285 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、
286 $\text{TD}_{0.05}$ を 6.2~34 mg/kg/day と算出した (過剰発がんリスク 10^{-5} の経口用量は 1.2~6.8
287 $\mu\text{g/kg/day}$)。

288

289 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
290 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、
291 子宮内膜間質肉腫及び肺胞/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
292 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
293 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
294 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、
295 multistage 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 6.2~297
296 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 1.2~59 $\mu\text{g/kg/day}$)。一般市民
297 の 1 日あたりの推定総摂取量 (0.43~0.70 $\mu\text{g/kg/day}$) から計算された EPI⁽³²⁾は 1.5×10^{-6} ~
298 1.1×10^{-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。

299

300 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、
301 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 mg/kg/day
302 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
303 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
304 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。
305 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
306 (UR⁽³⁴⁾) は $2.6 \times 10^{-6} (\mu\text{g/L})^{-1}$ (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
307 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、
308 4、0.4 $\mu\text{g/L}$ と算出した。なお、SF から 10^{-5} のリスクを算出すると 0.11 $\mu\text{g/kg/day}$ ⁽³⁵⁾と算出さ
309 れる。

310

311 (3) 吸入

312 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($\mu\text{g/kg/day}$) = $\text{TD}_{0.05} / 5,000 \times 1,000$

(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される特定の健康被害の起こる確率

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

313 (2019)、EU SCOEL (2016)、フランス環境労働衛生安全庁 AFSSET⁽³⁶⁾ (2009)、中環審 (2006)、
 314 WHO CICAD (1998)、EPA IRIS (1987)であった。

315
 316

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 x 10 ⁻³ (mg/m ³) ⁻¹ HBC-OCRVS : 3.18 x 10 ⁻⁴ (mg/m ³) ⁻¹ 40年間職業暴露した時のリスクレ ベル 4 x 10 ⁻⁵ の値は 0.126 mg/m ³	(4 x 10 ⁻⁵ リスク : 126 µg/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 µg/m ³)	16 µg/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} = 40x6/24x5/7=7.14 ppm (29.3 mg/m ³) TRV = 0.1/29.3=0.0034(mg/m ³) ⁻¹ Risk of 10 ⁻⁵ = 3 µg/m ³	3 µg/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 x 4 x (6/24) x (5/7) =16 mg/m ³ UR : 6.3x10 ⁻⁶ (µg/m ³) ⁻¹ リスクレベル 10 ⁻⁵ の値は 1.6 µg/m ³	1.6 µg/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}) 6.2~34 mg/kg/day を 吸入暴露濃度に換算 リスクレベル 10 ⁻⁵ に対して 3.6~20 µg/m ³	3.6~ 20 µg/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 9.1x10 ⁻² (mg/kg/day) ⁻¹ を吸入 暴露での吸収率を 100%として換算 吸入 UR 2.6x10 ⁻⁵ (µg/m ³) ⁻¹ リスクレベル 10 ⁻⁵ の値は 0.4 µg/m ³	0.4 µg/m ³

317 * : 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
 318 である。

319

320 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
 321 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
 322 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
 323 めた UR は 1.63x10⁻³ (mg/m³)⁻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
 324 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
 325 HBC-OCRVS⁽³⁸⁾ は 3.18 x 10⁻⁴(mg/m³)⁻¹ と算出した。この結果、40 年間職業暴露した時のリス
 326 クレベル 4 x 10⁻⁵ の値は 0.126 mg/m³ 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-OCRVS=1.63x10⁻³ x 40/75 year x 48/52 weeks x 5/7 days x 10/18 m³ =3.18 x 10⁻⁴ (mg/m³)⁻¹

⁽³⁸⁾ Health-Based Calculated Occupational Cancer Risk Values

327
328
329
330
331
332
333
334
335

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。

336
337
338
339
340

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。

341
342
343
344
345
346
347

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。

348
349
350
351
352

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。

353
354
355
356
357
358

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。

359 1-3. 国内の他法令による規制値等

360 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
361 について、表 6 にまとめた。

362
363

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)

364

365 2. 一般毒性

366 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
367 スタディ⁽⁴⁵⁾の概要を以下にまとめた。

368 2-1. 経口

369 (1) ヒト

370 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。

371

372 (2) 実験動物

373 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)
374 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
375 (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
376 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、
377 150 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
378 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
379 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
380 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
381 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
382 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
383 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
384 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
385 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
386 られなかった。

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

388

389 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
390 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
391 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
392 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
393 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
394 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 1,000

⁽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。

395 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
396 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
397 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
398 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
399 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
400 3/10 例、8,000 ppm 9/10 例）。

401 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
402 き、LOAEL を 58 mg/kg/day (500 ppm)と判断した。

403 2-2. 吸入

404 (1) ヒト

405 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
406 試験が記載されている。

407 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
408 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、
409 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
410 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、
411 食欲不振、白血球数の異常値がみられたと報告した。

412 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
413 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
414 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
415 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
416 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、
417 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
418 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
419 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
420 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
421 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
422 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
423 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
424 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
425 り、1 日の作業における TWA を約 15 ppm と推定した。

426 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
427 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
428 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
429 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
430 不眠などがみられたと報告した。

431

432 (2) 実験動物

433 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
434 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
435 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
436 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-ジクロロエタン
451 100、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 回、雄
452 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。病理組
453 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、モルモ
454 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 回の暴
455 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ロンビ
456 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 回の暴露後に剖
457 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 及び
458 200 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 群のモルモ
459 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、肝臓に病理組
460 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
471 ット、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

482 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
483 (NIOSH 1976)。

484 3. 生殖発生毒性

485 3-1. 経口

486 (1) ヒト

487 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。
488 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
489 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
490 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、
491 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
492 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
493 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
494 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。

495 496 (2) 実験動物

497 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つ
498 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。

499
500 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
501 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・
502 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。
503 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
504 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
505 et al. 1976)。

506 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。

507
508 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-
509 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
510 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
511 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、
512 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、
513 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
514 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)。

515 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。

516
517 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
518 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
519 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、娩出
520 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

⁽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

521 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
522 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
523 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
524 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
525 れなかった (Payan et al. 1995)。

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

527 3-2. 吸入

528 (1) ヒト

529 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。

530

531 (2) 実験動物

532 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つ
533 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。

534

535 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、
536 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
537 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
538 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
539 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
540 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
541 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
542 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
543 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、
544 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、
545 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
546 腎臓に病理組織学的影響はみられなかった (Rao et al. 1980)。

547 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
548 判断した。

549

550 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
551 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
552 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
553 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、膺
554 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
555 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
556 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
557 率にも差は認められなかった (Rao et al. 1980)。

558 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
559 と判断した。

560

561 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、
562 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

563 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
564 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、
565 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
566 なかった (Payan et al. 1995)。

567 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、
568 胎児に対する NOAEL は 300ppm (1,200 mg/m³) と判断した。

569

570 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/
571 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
572 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
573 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
574 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
575 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
576 差はみられなかった (Dow Chemical Company 1979)。

577 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
578 を 300 ppm と判断した。

579

580 4. 変異原性（遺伝毒性）

581 NITE (2005)、環境リスク初期評価 (2004)、ACGIH (2001)、WHO AQG (2000)、IARC (1999)、
582 DFG MAK (1992)、WHO CICAD (1998)、産衛学会 (1984) などの主な評価機関では、細菌、
583 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
584 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
585 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
586 マウスを用いた姉妹染色分体交換 (SCE) アッセイ及び単一 DNA 鎖切断解析から遺伝毒性陽
587 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、
588 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
589 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
590 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、
591 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
592 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*
593 *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
594 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
595 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、
596 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
597 を示し、*in vivo* 試験系でも小核試験を除き、染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験 (SCE)、
598 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
599 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。

600 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
601 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
602 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
603 考えた。

604 4-1. ヒトへの影響

605 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
606 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
607 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姉妹染色分
608 体交換 (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
609 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。

610 4-2. 変異原性試験

611 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
612 記載した。

613

614 (1) *In vitro* 試験

615 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.
616 (2011) 及び NITE (2005)、OECD SIDS (2002)、WHO CICAD (1998) によれば、以下のように
617 報告されている。

618

619 バクテリア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
620 らず陽性であった (Barber et al. 1981、Brem et al. 1974、Rannug et al. 1978)。

621 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
622 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
623 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。

624 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.
625 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
626 (DeMarini et al. 1992)。

627

628 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
629 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
630 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
631 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)。

632 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
633 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
634 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)。

635

636 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
637 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
638 増加した (Arfellini et al. 1984)。

639

640

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	($\mu\text{M}/\text{plate}$) 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	(μM) 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	($\mu\text{M}/\text{plate}$) 20 - 60	+	+	Rannug et al. 1978 (NITE 2005, ATSDR draft 2022, WHO CICAD 1998)
DNA 修復	大腸菌 polA^+/A^-		10 μL	+	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	(μM) -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)
	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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 200 - 1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$	+ +	ND ND	Crespi et al. 1985 (NITE 2005, ATSDR draft 2022, WHO CICAD 1998)
遺伝子突 然変異	ヒト EUE 細胞	24 時間処理	$10^{-3} - 5 \times 10^{-2} \text{ M}$	+	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 $\mu\text{L}/\text{mL}$	-	+	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 μCi ^{14}C - DCE/1.5 mg DNA	+	+	Arfellini et al. 1984 (NITE 2005)

642 a) - : 陰性、+ : 陽性、ND : 試験せず

643 b) カッコ内は陽性反応が観察された用量 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)

644

645 (2) *In vivo* 試験

646 *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
647 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
648 の報告がある。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、
649 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、
650 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

651 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
652 et al 2000)。

653
654 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
655 れの器官においても DNA 損傷が検出された(Sasaki et al. 1998)。

656 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
657 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、
658 1985)。

659
660 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
661 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
662 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、
663 Baertsch et al. 1991)。

664
665 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
666 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
667 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
668 を測定した。その結果、1,2-ジクロロエタン曝露ラットの肝臓の N7-グアニルエチルグルタチ
669 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
670 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
671 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
672 et al. 2021)。

673
674

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			+	
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
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)

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)
	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				—	

675 a) - : 陰性、+ : 陽性、ND : 試験せず

676

677 (3) その他

678 細胞形質転換試験の結果を表 9 に示す。

679 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
680 (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
681 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
682 による試験でも細胞の形質転換がみられた (Schultz et al. 1992)。

683

684

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	4 - 250 µg/mL	-	ND	Arthur D. Little Inc. 1983 (NITE 2005)
		開放系で 72 時間 処理	5 - 50 µg/mL	-	ND	
	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)

685 a) - : 陰性、+ : 陽性、ND : 試験せず

686 5. 発がん性

687 5-1. 経口

688 (1) ヒト

689 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つ
690 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
691 暴露の可能性があるため、参考として記載した。

692 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
 693 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
 694 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
 695 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
 696 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
 697 る (IARC 1999)。

698
 699 (2) 実験動物

700 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
 701 直し (2003)、WHO CICAD (1998)、CEPA (1994)、EPA IRIS (1987) では、以下の US NCI (1978)
 702 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)。

703 US NCI (1978) は、雌雄 Osbone-Mendel ラット (各群雌雄 50 例、対照群は雌雄各 20 例 [表
 704 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
 705 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
 706 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
 707 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
 708 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
 709 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)。

710
 711 **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 ^{##} **	(↑↑)	↑↑

712 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、
 713 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。

714 b): 本試験の溶媒対照群

715 #: $p \leq 0.05$ 、#: $p \leq 0.01$ Fisher exact test with the pooled vehicle control

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

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

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

719

720

721 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
 722 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)。

723 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])
 724 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
 725 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
 726 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、
 727 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
 728 の発生率が有意に増加した (表 11 参照)。

729

(47) Time Weighted Average : 時間加重平均値

730

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 ^{##} *	(↑↑)	↑↑

731 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、
732 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。

733 b): 本試験の溶媒対照群

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

735 ^{*}: p ≤ 0.05、^{**}: p ≤ 0.01 Fisher exact test with the matched vehicle control,

736 (↑): p ≤ 0.05、(↑↑): p ≤ 0.01 Cochran-Armitage test with the pooled vehicle control,

737 ↑: p ≤ 0.05、↑↑: p ≤ 0.01 Cochran-Armitage test with the matched vehicle control

738 5-2. 吸入

739 (1) ヒト

740 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つ
741 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
742 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
743 記載している。

744 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
745 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
746 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
747 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
748 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
749 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
750 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つたと報告している (Hogstedt et
751 al. 1979)

752
753 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
754 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
755 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
756 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
757 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
758 1.6 (同 0.8~2.8) であり、死亡率の有意な増加はなかつた (Austin 1983)。

759
760 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
761 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
762 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
763 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
764 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
765 ~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
766 (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、

767 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
768 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)。

769
770 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
771 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.
772 (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
773 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
774 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
775 なかった (Olsen et al. 1997)。

776
777 (2) 実験動物

778 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
779 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
780 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)。

781 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、
782 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
783 104 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
784 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
785 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
786 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
787 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
788 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
789 タの最大値を超えていた (表 12 参照)。

790
791 **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	<u>5/50*</u>	↑↑	13/749 (1.7)	0/50 - 3/50
	皮下 線維腫	6/50	9/50	<u>12/50</u>	<u>15/50</u>	↑	55/749 (7.3)	1/50 - 10/50
	腹膜 中皮腫	1/50	1/50	1/50	<u>5/50</u>	↑	16/479 (2.1)	0/50 - 4/50
雌	皮下 線維腫	0/50	0/50	1/50	<u>5/50*</u>	↑↑	8/747 (1.1)	0/50 - 4/50
	乳腺 腺腫	3/50	5/50	5/50	<u>11/50*</u>	↑↑	28/747 (3.7)	0/50 - 9/50
	乳腺 線維腺腫	4/50	1/50	6/50	<u>13/50*</u>	↑↑	76/747 (10.2)	0/50 - 8/50
	乳腺 腺がん	1/50	2/50	0/50	<u>5/50</u>	↑	5/474 (0.7)	0/50 - 2/50
	乳腺腫瘍 (腺がん+腺腫+線維腺腫)	8/50	8/50	<u>11/50</u>	<u>25/50**</u>	↑↑	104/747 (13.9)	2/50 - 10/50

792 *: p ≤ 0.05, **: p ≤ 0.01 Fisher's exact test, ↑: ≤ 0.05, ↑↑: ≤ 0.01: Peto's test

793 a: 吸入がん原性 15 試験の腫瘍発生数/検査動物数とその%

794 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

795 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

796
797 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、
798 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
799 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
800 腫/がんと、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。
801 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
802 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

803 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
 804 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
 805 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
 806 ータの範囲内にあった（表 13 参照）。

807

808 **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</u> /50*	5/50*	-	27/748 (3.6)	0/50 - 5/50
	乳腺 腺がん	1/49	2/50	1/50	<u>6</u> /50	↑↑	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</u> /50	↑↑	49/749 (6.5)	0/50 - 6/50
雌	肝臓 肝細胞腺腫	1/49	1/50	1/50	<u>6</u> /50	↑↑	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</u> /50	↑↑	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

809 *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$ Fisher's exact test, ↑: ≤ 0.05 , ↑↑: ≤ 0.01 : Peto's test

810 a: 吸入がん原性 15 試験の腫瘍発生数/検査動物数とその%

811 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

812 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

813 6. その他の有害性に関する情報

814 6-1. 生体内運命 (体内動態)

815 (1) ヒト

816 ヒトにおける生体内運命についての報告は多くはない。

817 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
 818 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
 819 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
 820 びモノクロロ酢酸が少量検出されている (Nouchi et al. 1984)。

821
 822 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
 823 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)。

824 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
 825 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
 826 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)。

827 828 (2) 実験動物

829 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
 830 性に関して、二次引用により以下のように報告している。

831
 832 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
 833 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
 834 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

835 ~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
836 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
837 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
838 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
839 (Reitz et al. 1980, 1982)。

840

841 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
842 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
843 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
844 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)。
845 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
846 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.
847 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
848 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
849 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)。

850

851 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
852 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
853 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
854 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
855 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
856 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)。
857 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
858 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
859 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
860 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
861 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
862 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
863 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
864 いる (Cheever et al. 1990)。

865

866 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
867 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
868 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
869 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
870 費が示されている (Reitz et al. 1982)。

871

872 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)。

892
893
894
895
896
897
898
899
900

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 (Prezdziaik 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)。

901
902
903
904
905
906
907
908

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)。

909
910
911
912
913
914

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)。

915
916
917
918
919
920

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)。

921
922 (2) 実験動物

923
924
925

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)。

926
927

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)

928
929
930
931

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

932 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
933 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
934 いる (Spencer et al. 1951)。

935

936 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
937 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
938 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
939 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
940 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
941 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
942 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
943 れた (Hotchkiss et al 2010)。

944 6-3. 刺激性・腐食性及び感作性

945 (1) ヒト

946 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
947 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)。

948 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
949 EPA 1979)。

950 ポーランドにおいて、薰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
951 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
952 られた (NIOSH 1976)。

953 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。

954

955 (2) 実験動物

956 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
957 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
958 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)。

959 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
960 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
961 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
962 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-
963 ジクロロエタンは軽度の刺激性ありと判断される。

964 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
965 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
966 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
967 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
968 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。

969 7. 作用機序

970 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
971 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

972 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
973 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
974 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
975 (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
976 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
977 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
978 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
979 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、
980 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
981 (D'Souza et al. 1987, Reitz et al. 1982)。

982 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、
983 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%)
984 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
985 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
986 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
987 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
988 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
989 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
990 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
991 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
992 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
993 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
994 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
995 いと考えられている。

996 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
997 (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
998 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
999 の関連が示唆される。

1000 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
1001 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
1002 扱うことが妥当であると考えた。

1003 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
1004 et al. 2021) で、乳腺及び肝臓の Comet アッセイ及び DNA 付加体検査で陰性を示し、遺伝毒
1005 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
1006 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,
1007 1980, 1982) においても、*in vivo* 試験 (Banerjee 1988, Arfellini et al. 1984, Baertsch et al. 1991)
1008 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
1009 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
1010 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
1011 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。

1012 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、明らかに発癌性も強
1013 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
1014 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
1015 ~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
1016 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。

1017 8. 有害性評価値の導出

1018 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
1019 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
1020 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
1021 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
1022 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
1023 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
1024 ん物質として扱うこととした。

1025 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
1026 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
1027 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
1028 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
1029 することとした。

1030
1031 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
1032 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。

1033 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
1034 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
1035 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
1036 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
1037 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
1038 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
1039 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
1040 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
1041 スク 10^{-5} の値は 0.93 µg/kg/day と算出された。

1042 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
1043 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 µg/kg/day を、1,2-ジクロロエタンの
1044 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
1045 (1) 経口暴露による発がんリスク解析 参照)。

1046
1047 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
1048 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
1049 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
1050 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
1051 µg/m³ (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
1052 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
1053 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⁾
1054 及びヒト等価用量換算⁽⁵¹⁾により算出された 160 µg/m³ (0.038 ppm) を評価値とした。③発が
1055 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

(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 x 8/24 時間 x 5/7 日 = 14.8 mg/m³

(50) 連続暴露換算：41.1 x 7/24 時間 x 5/7 日 = 8.56 mg/m³

(51) ヒト等価用量換算；8.56 x (0.26/20) x (50/0.35) = 16 mg/m³

(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)

1056 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
 1057 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、
 1058 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）
 1059 の担癌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
 1060 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
 1061 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
 1062 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 x
 1063 10⁻⁶ (μg/m³)⁻¹、発がんリスク 10⁻⁵ の値は 1.6 μg/m³ (0.00039 ppm) と算出された。なお、この値
 1064 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 μg/kg/day⁽⁵²⁾ に相当する。

1065 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
 1066 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 μg/m³ (0.00039 ppm) を 1,2-ジクロロ
 1067 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)
 1068 吸入暴露による発がんリスク解析 参照)。

1070 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
 1071 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
 1072 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。

1073
 1074 **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 x 10 ⁻² (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 x 10 ⁻⁶ (μg/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。

1075

1076

⁽⁵²⁾ 1 日摂取量 : 1.6 x 20 x 吸収率 1.0 / 50 = 0.64 μg/kg/day (ヒト 1 日呼吸量 20 m³/day、体重 50 kg)

1077 9. 参照文献

1078 9-1. 国際機関等による評価書の参照文献リスト

- 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://hpvchemicals.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/fsciis/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>

1079 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

- 1080 Alumot E, Nachtomi E, Mandel E, Holstein P. Tolerance and acceptable daily intake of chlorinated fumigants
 1081 in the rat diet. Food Cosmet Toxicol. 1976;14(2):105-110. (OECD/SIDS 2002 より引用)
- 1082 Arfellini G, Bartoli S, Colacci A, et al. *In vivo* and *in vitro* binding of 1,2-dibromoethane and 1,2-
 1083 dichloroethane to macromolecules in rat and mouse organs. J Cancer Res Clin Oncol.
 1084 1984;108(2):204-213.
- 1085 Arthur D. Little, Inc. (1983) Cell transformation assays of 11 chlorinated hydrocarbon analogs. EPA Doc.
 1086 No.40+8324457, NTIS OTS No. 0509392 (NITE 2005 より引用).
- 1087 Armstrong MJ, Galloway SM. Micronuclei induced in peripheral blood of E mu-PIM-1 transgenic mice by
 1088 chronic oral treatment with 2-acetylaminofluorene or benzene but not with diethyl-nitrosamine or
 1089 1,2-dichloroethane. Mutat Res. 1993;302(1):61-70.
- 1090 Austin SG, Schnatter AR. A cohort mortality study of petrochemical workers. J Occup Med. 1983;25(4):304-
 1091 312.
- 1092 Baertsch A, Lutz WK, Schlatter C. Effect of inhalation exposure regimen on DNA binding potency of 1,2-
 1093 dichloroethane in the rat. Arch Toxicol. 1991;65(3):169-176.
- 1094 Banerjee S, Van Duuren BL, Oruambo FI. Microsome-mediated covalent binding of 1,2-dichloroethane to
 1095 lung microsomal protein and salmon sperm DNA. Cancer Res. 1980;40(7):2170-2173.
- 1096 Barber ED, Donish WH, Mueller KR. A procedure for the quantitative measurement of the mutagenicity of
 1097 volatile liquids in the Ames Salmonella/microsome assay. Mutat Res. 1981;90(1):31-48.
- 1098 Barsoum G.S., Saad, K. (1934) Relative toxicity of certain chlorine derivatives of the aliphatic series. Quart.
 1099 J. Pharm. Pharmacol., 7, 205-214 (NITE 2005 より引用).
- 1100 Benson LO, Teta MJ. Mortality due to pancreatic and lymphopietic cancers in chlorohydrin production
 1101 workers. Br J Ind Med. 1993;50(8):710-716.
- 1102 Bove FJ, Fulcomer MC, Klotz JB, Esmart J, Dufficy EM, Savrin JE. Public drinking water contamination and
 1103 birth outcomes. Am J Epidemiol. 1995;141(9):850-862.
- 1104 Bove FJ. Public drinking water contamination and birthweight, prematurity, fetal deaths, and birth defects.
 1105 Toxicol Ind Health. 1996;12(2):255-266.
- 1106 Bowler RM, Gysens S, Hartney C. Neuropsychological effects of ethylene dichloride exposure.
 1107 Neurotoxicology 2003; 24: 553-562. (厚労省リスク評価書 (案) 2019 より引用)
- 1108 Brem H, Stein AB, Rosenkranz HS. The mutagenicity and DNA-modifying effect of haloalkanes. Cancer Res.
 1109 1974;34(10):2576-2579.
- 1110 Browning E. : Toxicity and Metabolism of Organic Solvents, 252, Elsevier, Amsterdam, 1965.
- 1111 Brzozowski J, Czajka J, Dutkiewicz T, Keszy I, Wojcik J. [Hygiene and health conditions of workers employed
 1112 in eradication of potato beetle with hexachlorocyclohexane and with dichloroethane]. Med Pr.
 1113 1954;5(2):89-98. (ACGIH (2001)より引用)

1114 Cheever KL, Cholakis JM, el-Hawari AM, Kovatch RM, Weisburger EK. Ethylene dichloride: the influence
1115 of disulfiram or ethanol on oncogenicity, metabolism, and DNA covalent binding in rats. *Fundam*
1116 *Appl Toxicol.* 1990;14(2):243-261.

1117 Cheng TJ, Chou PY, Huang ML, Du CL, Wong RH, Chen PC. Increased lymphocyte sister chromatid exchange
1118 frequency in workers with exposure to low level of ethylene dichloride. *Mutation research* 2000;
1119 470(2): 109-14.

1120 Crespi CL, Seixas GM, Turner TR, Ryan CG, Penman BW. Mutagenicity of 1,2-dichloroethane and 1,2-
1121 dibromoethane in two human lymphoblastoid cell lines. *Mutat Res.* 1985;142(3):133-140.

1122 Daniel FB, Robinson M, Olson GR, York RG, Condie LW. Ten and ninety-day toxicity studies of 1,2-
1123 dichloroethane in Sprague-Dawley rats. *Drug Chem Toxicol.* 1994;17(4):463-477.

1124 DeMarini DM, Brooks HG. Induction of prophage lambda by chlorinated organics: detection of some single-
1125 species/single-site carcinogens. *Environ Mol Mutagen.* 1992;19(2):98-111.

1126 Dow Chemical Company (1979) Initial Submission: the Effects of Inhaled Ethylene Dichloride on Embryonal
1127 and Fetal Development in Rats and Rabbits (final Report) with Cover Letter dated 112291
1128 OTS0534988. 1979.

1129 D'Souza R, Francis WR, Bruce RD, et al. 1987. Physiologically based pharmacokinetic model for ethylene
1130 dichloride and its application in risk assessment. In: *Pharmacokinetics in risk assessment: Drinking*
1131 *water and health.* Washington, DC: National Research Council, 8:286-301.
1132 (ATSDR draft 2022 より引用)

1133 Duprat P., Delsaut, L. and Gradski, D. (1976) Pouvoir irritant des principaux solvants chlores aliphatiques sur
1134 la peau et les muqueuses oculaires du lapin. *Eur. J. Toxicol.*, 9, 171-177. (NITE 2005 より引用)

1135 Fabricant JD, Chalmers Jr JH. 1980. Evidence of the mutagenicity of ethylene dichloride and structurally
1136 related compounds. In: Ames BN, Infante P, Reitz R, eds. *Ethylene dichloride: A potential health*
1137 *risk? Banbury report No. 5.* Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory, 309-329.

1138 Ferreri AM, Rocchi P, Capucci A, Prodi G. Induction of diphtheria toxin-resistant mutants in human cells by
1139 halogenated compounds. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1983;105(1):111-112.

1140 Garrison SC, Leadingham RS. A fatal case of ethylene chloride poisoning in an occupational therapy
1141 department of a neurophysiatric hospital. *Am J Phys Med* 1954; 33: 230-237.
1142 (厚労省リスク評価書 (案) 2019 より引用)

1143 Guengerich F. P., Kim, D. -H. & Iwasaki, M. (1991) Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation
1144 of many low molecular weight cancer suspects. *Chem. Res. Toxicol.*, 4, 168-179
1145 (IARC 1999 より引用)

1146 Gwinn MR, Johns DO, Bateson TF, Guyton KZ. A review of the genotoxicity of 1,2-dichloroethane (EDC).
1147 *Mutat Res.* 2011;727(1-2):42-53.

1148 Hatch GG, Mamay PD, Ayer ML, Casto BC, Nesnow S. Chemical enhancement of viral transformation in
1149 Syrian hamster embryo cells by gaseous and volatile chlorinated methanes and ethanes. *Cancer Res.*
1150 1983;43(5):1945-1950.

1151 Hachiya N, Motohashi Y. Examination of lacZ mutant induction in the liver and testis of Muta Mouse
1152 following injection of halogenated aliphatic hydrocarbons classified as human carcinogens. *Ind*
1153 *Health.* 2000 Apr;38(2):213-20.

1154 Heppel L.A., Neal, P.A., Perrin, T.L., Endicott, K.M. and Porterfield V.T. (1945). The toxicology of 1,2-
1155 dichloroethane (ethylene) III. Its acute toxicity and the effect of protective agents. *J. Pharmacol. Exp.*
1156 *Ther.* 84, 53-63. (NOISH 1976 より引用)

1157 Heppel LA, Neal PA, et al. The Toxicology of 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride); the effects of daily
1158 inhalations. *J Ind Hyg Toxicol.* 1946;28:113-120. (NOISH 1976 より引用)

- 1159 Hofmann HT, Birnstiel H, Jobst P. [On the inhalation toxicity of 1,1- and 1,2-dichloroethane]. Arch Toxicol.
1160 1971;27(3):248-265. (NOISH 1976 より引用)
- 1161 Hogstedt C, Rohlen O, Berndtsson BS, Axelson O, Ehrenberg L. A cohort study of mortality and cancer
1162 incidence in ethylene oxide production workers. Br J Ind Med. 1979;36(4):276-280.
- 1163 Hotchkiss JA, Andrus AK, Johnson KA, Krieger SM, Woolhiser MR, Maurissen JP. Acute toxicologic and
1164 neurotoxic effects of inhaled 1,2-dichloroethane in adult Fischer 344 rats. Food Chem Toxicol.
1165 2010;48(2):470-481.
- 1166 Hueper WC, Smith C. Fatal ethylene dichloride poisoning. Am J Med Sci 1935; 189: 778-784.
1167 (厚労省リスク評価書 (案) 2019 より引用)
- 1168 Isacson P., Bean, J.A., Sp linter, R., Olson, D.B. & Kohler, J. (1985) Drinking water and cancer incidence in
1169 Iowa. III. Association of cancer with indices of contamination. Am. J. Epidemiol., 1 21, 856-869
1170 (IARC 1999 より引用)
- 1171 Jean PA, Reed DJ. 1989. In vitro dipeptide, nucleoside, and glutathione alkylation by S-(2-chloroethyl)
1172 glutathione and S-(2-chloroethyl)-L-cysteine. Chem Res Toxicol 2:455-460.
1173 (ATSDR draft 2022 より引用)
- 1174 King MT, Beikirch H, Eckhardt K, Gocke E, Wild D. Mutagenicity studies with X-ray-contrast media,
1175 analgesics, antipyretics, antirheumatics and some other pharmaceutical drugs in bacterial, Drosophila
1176 and mammalian test systems. Mutation Research/Genetic Toxicology. 1979;66(1):33-43.
- 1177 Kozik IV. Some problems of occupational hygiene in the use of dichloroethane in the aircraft industry. Gigiena
1178 truda i professional'nye zabelevanija. 1957;1:31-38.
1179 (厚労省リスク評価書 (案) 2019 及び NIOSH 1997 より引用)
- 1180 Lane RW, Riddle BL, Borzelleca JF. Effects of 1,2-dichloroethane and 1,1,1-trichloroethane in drinking water
1181 on reproduction and development in mice. Toxicol Appl Pharmacol. 1982;63(3):409-421.
- 1182 LeBaron MJ, Hotchkiss JA, Zhang F, Koehler MW, Boverhof DR. Investigation of potential early key events
1183 and mode of action for 1,2-dichloroethane-induced mammary tumors in female rats. J Appl Toxicol.
1184 2021 Mar;41(3):362-374.
- 1185 Lochhead HB, Close HP. Ethylene dichloride plastic cement: A case of fatal poisoning. J Am Med Assoc
1186 1950; 146: 1323. (厚労省リスク評価書 (案) 2019 より引用)
- 1187 Lock EA. 1989. Mechanism of nephrotoxic action due to organohalogenated compounds. Toxicol Lett 46:93-
1188 106. (ATSDR draft 2022 より引用)
- 1189 Lone MI, Nazam N, Hussain A, Singh SK, Dar AH, Najar RA, Al-Qahtani MH, Ahmad W. Genotoxicity and
1190 immunotoxic effects of 1,2-dichloroethane in Wistar rats. J Environ Sci Health C Environ Carcinog
1191 Ecotoxicol Rev. 2016 Jul 2;34(3):169-186.
- 1192 Mitoma C., Steeger, T., Jackson, S.E., Wheeler, K.P., Rogers, J.H. and Milman, H.A. (1985) Metabolic
1193 disposition study of chlorinated hydrocarbons in rats and mice. Drug Chem. Toxicol., 8, 183-194.
1194 (NITE 2005 より引用).
- 1195 Morita T, Asano N, Awogi T, Sasaki YF, Sato S, Shimada H, Sutou S, Suzuki T, Wakata A, Sofuni T, Hayashi
1196 M (1997) Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (Groups
1197 1, 2A and 2B), The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS·MMS. Mutation
1198 Res 389, 3-122
- 1199 Munson A.E. et al. (1982) In vivo assessment of immunotoxicity. Environ. Health Perspect., 43, 41-52
1200 (NITE 2005 より引用).
- 1201 Nagano K, Nishizawa T, Yamamoto S and Matsushima T (1998) Inhalation carcinogenesis studies of six
1202 halogenated hydrocarbons in rats and mice. In: Chiyotani, K., Hosoda, Y. & Aizawa, Y., EDS,

1203 Advances in the Prevention of Occupational Respiratory Diseases, Amsterdam, Elsevier, pp.741-746.
1204 (中環審 2006 より引用)

1205 Nagano K, Umeda Y, Senoh H, et al. Carcinogenicity and chronic toxicity in rats and mice exposed by
1206 inhalation to 1,2-dichloroethane for two years. J Occup Health. 2006;48(6):424-436.

1207 Nouchi T, Miura H, Kanayama M, Mizuguchi O, Takano T. Fatal intoxication by 1,2-dichloroethane--a case
1208 report. Int Arch Occup Environ Health. 1984;54(2):111-113.

1209 Olsen GW, Lacy SE, Bodner KM, et al. Mortality from pancreatic and lymphopoietic cancer among workers
1210 in ethylene and propylene chlorohydrin production. Occup Environ Med. 1997;54(8):592-598.

1211 Payan JP, Saillenfait AM, Bonnet P, Fabry JP, Langonne I, Sabate JP. Assessment of the developmental
1212 toxicity and placental transfer of 1,2-dichloroethane in rats. Fundam Appl Toxicol. 1995;28(2):187-
1213 198.

1214 Parkinson A. 1996. Biotransformation of xenobiotics. In: Klaassen CD, Amdur MO, Doull J, eds. Casarett and
1215 Doull's toxicology: The basic science of poisons. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc.,
1216 113-114,172-175.

1217 Perocco P, Prodi G. DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured *in vitro*. Cancer Lett.
1218 1981;13(3):213-218.

1219 Peterson LA, Harris TM, Guengerich FP. 1988. Evidence for an episulfonium ion intermediate in the formation
1220 of S-[2-(N7-guanyl)ethyl] glutathione in DNA. J Am Chem Soc 110:3284-3291.

1221 Prezdziak J, Bakula S. Acute poisoning with 1,2-dichloroethane. Wiad Lek 1975; 28 (11): 983-987.
1222 (厚労省リスク評価書 (案) 2019 より引用)

1223 Rannug U, Sundvall A, Ramel C. The mutagenic effect of 1,2-dichloroethane on Salmonella typhimurium I.
1224 Activation through conjugation with glutathion *in vitro*. Chem Biol Interact. 1978;20(1):1-16.

1225 Rao KM, JS; Deacon, MM; John, JA; Calhoun, LL; Young, JT. Teratogenicity and reproduction studies in
1226 animals inhaling ethylene dichloride. A Potential Health Risk? Banbury Report (Ames, B et al, eds),
1227 No 5. 1980:149-166. (厚労省リスク評価書 (案) 2019 より引用)

1228 Reitz R.H., Fox, T.R., Domoradzki, J.Y., Quast, J.F., Langvardt, P. and Watanabe, P.G. (1980)
1229 Pharmacokinetics and macromolecular interactions of ethylene dichloride: Comparison of oral and
1230 inhalation exposure. Banbury Report, 5, 135-148. (ATSDR draft 2022 より引用)

1231 Reitz R.H., Fox, T.R., Ramsey, J.C., Quast, J.F., Langvardt, P.W. and Watanabe, P.G. (1982)
1232 Pharmacokinetics and macromolecular interactions of ethylene dichloride in rats after inhalation or
1233 gavage. Toxicol. Appl. Pharmacol., 62, 190-204. Rosenbaum ND. Ethylene dichloride as an
1234 industrial poison. Gig Sanit. 1947;12:12-17. (ATSDR draft 2022 より引用)

1235 Sasaki YF, Saga A, Akasaka M, et al. Detection of *in vivo* genotoxicity of haloalkanes and haloalkenes
1236 carcinogenic to rodents by the alkaline single cell gel electrophoresis (comet) assay in multiple mouse
1237 organs. Mutat Res. 1998;419(1-3):13-20.

1238 Sasaki YFS, M. Yamada, H. and Matsushashi, T. Evaluation of micronucleus induction in mice by four
1239 organochlorine pesticides: 1,2-dibromo-3-hloropropane, 1,3-dichloropropene, 1,2-dichloroethane,
1240 and nitrofen. MMS Com. 1994;11:1399-1402. (NITE 2005 より引用)

1241 Sano M, Tappel AL. 1990. Halogenated hydrocarbon and hydroperoxide induced lipid peroxidation in rat
1242 tissue slices. J Agric Food Chem 38:437-441. (ATSDR draft 2022 より引用)

1243 Schultz K, Ghosh L, Banerjee S. Neoplastic expression in murine cells induced by halogenated hydrocarbons.
1244 *In vitro* Cell Dev Biol. 1992;28a(4):267-272.

1245 Spencer HCR, V.K. Adams, E.M. McCollister, D.D. and Irish, D.D. Vapor toxicity of ethylene dichloride
1246 determined by experiments on laboratory animals. AMA Arch Ind Hyg Occup Med. 1951;4:482-493.
1247 (NIOSH 1976 より引用)

1248 Spreafico FEZ, F. Marcucci, M. Sironi, S. Paglialunga, M. Madonna, and E Mussini. Pharmacokinetics of
1249 ethylene dichloride in rats treated by different routes and its long-term inhalatory toxicity. Banbury
1250 Report 5 Ethylene Dichloride: A Potential Health Risk? 1980:107-129. (NITE 2005 より引用).

1251 Stauffer Chemical Co. (1973). Four toxicological studies of 1,2-dichloroethane. EPA Doc. No. 86-870000606,
1252 NTIS OTS No. OTS0515133.

1253 Storer RD, Conolly RB. Comparative *in vivo* genotoxicity and acute hepatotoxicity of three 1,2-dihaloethanes.
1254 Carcinogenesis. 1983;4(11):1491-1494.

1255 Storer RD, Conolly RB. An investigation of the role of microsomal oxidative metabolism in the *in vivo*
1256 genotoxicity of 1,2-dichloroethane. Toxicol Appl Pharmacol. 1985;77(1):36-46.

1257 Storer RD, Jackson NM, Conolly RB. *In vivo* genotoxicity and acute hepatotoxicity of 1,2-dichloroethane in
1258 mice: comparison of oral, intraperitoneal, and inhalation routes of exposure. Cancer Res.
1259 1984;44(10):4267-4271.

1260 Tafazoli M, Baeten A, Geerlings P, Kirsch-Volders M. *In vitro* mutagenicity and genotoxicity study of a
1261 number of short-chain chlorinated hydrocarbons using the micronucleus test and the alkaline single
1262 cell gel electrophoresis technique (Comet assay) in human lymphocytes: a structure-activity
1263 relationship (QSAR) analysis of the genotoxic and cytotoxic potential. Mutagenesis. 1998;13(2):115-
1264 126.

1265 Tan EL, Hsie AW. Mutagenicity and cytotoxicity of haloethanes as studied in the CHO/HGPRT system. Mutat
1266 Res. 1981;90(2):183-191.

1267 Tse SYH, Mak IT, Weglicki WB, et al. 1990. Chlorinated aliphatic hydrocarbons promote lipid peroxidation
1268 in vascular cells. J Toxicol Environ Health 31:217-226.

1269 Urusova T. 1953. [The possible presence of dichloroethane in human milk with exposure in industrial
1270 conditions.] Gig Sanit 18:36-37. (ATSDR draft 2022 より引用)

1271 Union Carbide Corp. (1987) NTIS/OTIS 0515565 #86-870001403. (NITE 2005 より引用)

1272 Watanabe K, Liberman RG, Skipper PL, Tannenbaum SR, Guengerich FP. Analysis of DNA adducts formed
1273 *in vivo* in rats and mice from 1,2-dibromoethane, 1,2-dichloroethane, dibromomethane, and
1274 dichloromethane using HPLC/accelerator mass spectrometry and relevance to risk estimates. Chem
1275 Res Toxicol. 2007;20(11):1594-1600.

1276 Withey J.R. and Karpinski K. (1985) The fetal distribution of some aliphatic chlorinated hydrocarbons in the
1277 rat after vapor phase exposure. Biol. Res. Preg. Perinatol., 6, 79-88. (NITE 2005 より引用).

1278 Yodaiken RE, Babcock JR. 1,2-Dichloroethane poisoning. Arch Environ Health. 1973;26(5):281-284.
1279 (厚労省リスク評価書 (案) 2019 より引用)

1280

1281

1282 10. (参考) BMD 解析データ

1283 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
 1284 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
 1285 (http://dra4.nihs.go.jp/bmd/BMDS_guidance.pdf) に示された方法に従った。

1286 10-1. 経口暴露による発がんリスク解析

1287 US NCI 1978 雄ラット 血管肉腫担癌動物数

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

Model : Log-Logistic
 BMDL₁₀ = 9.3 mg/kg/day
 スロープファクター = 0.1/9.3 = 1.07 x 10⁻² (mg/kg/day)⁻¹
 発がんリスク 10⁻⁵ の値 = 0.93 μg/kg/day

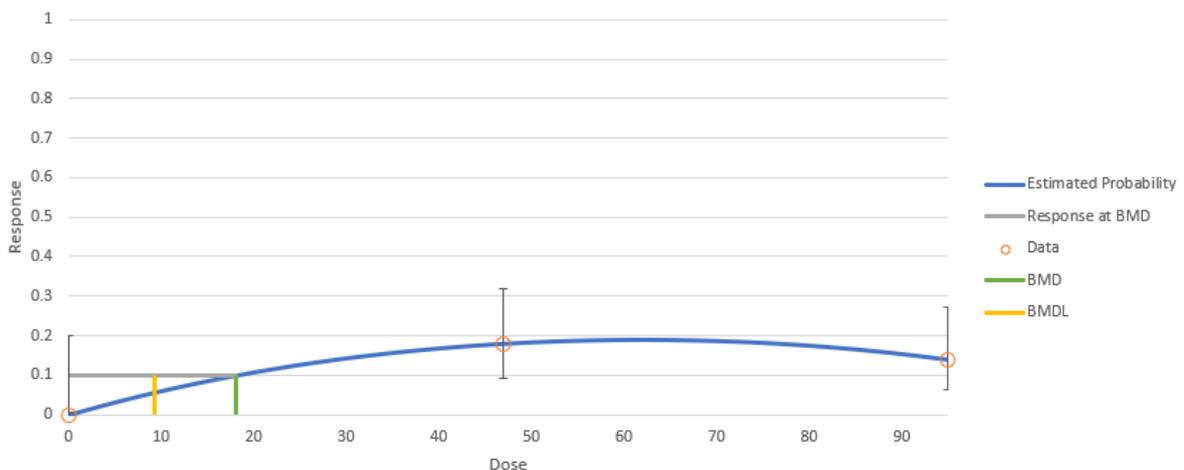
1288 BMDS (version 3.1.2, US EPA)による出力結果

1289 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
 1290 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	BMRf	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

1291

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



1292

1293 10-2. 吸入暴露による発がんリスク解析

1294 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。

1295 Nagano et al. (2006) ラット 雌乳腺腫瘍（腺がん＋腺腫＋線維腺腫）担癌動物数

1296

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
 $BMDL_{10} \text{ ヒト等価用量} = 8.45 \times (0.26/20) \times (50/0.35) = 15.7 \text{ mg/m}^3$
 $\text{ユニットリスク} = 0.1/15.7 = 6.40 \times 10^{-6} (\mu\text{g/m}^3)^{-1}$
 発がんリスク 10^{-5} の値 $= 1.6 \mu\text{g/m}^3 (0.00039 \text{ ppm})$

1297

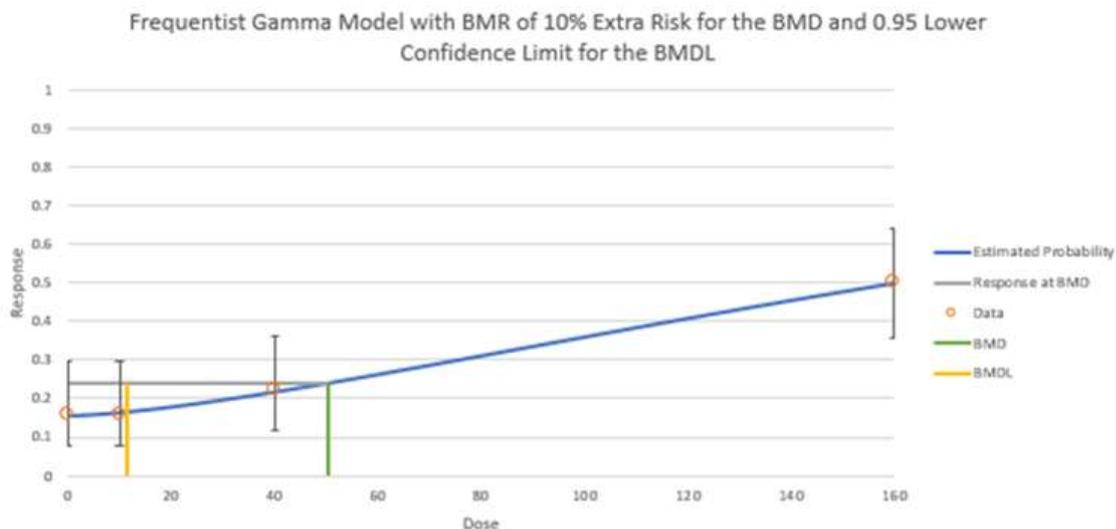
1298

1299 BMDS (version 3.1.2, US EPA)による出力結果

1300 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

1301



1302