

有害性評価書

物質名：エチレンクロロヒドリン

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名 称：エチレンクロロヒドリン

別 名：2-クロロエタノール、2-クロロエチルアルコール、グリコールクロロヒドリン

化 学 式：C₂H₄Cl₂

分 子 量：80.5

CAS 番号：107-07-3

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 82 号

2. 物理化学的情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観：特徴的な臭気のある無色の液体

引火点 (C.C.)：60 °C

比重：1.2

発火点：425 °C

沸 点：128-130 °C

爆発限界 (空気中)：4.9 ~ 15.9 vol%

蒸気圧：0.65 kPa (20°C)

溶解性 (水)：混和する

蒸気密度 (空気=1)：2.78

オクタノール/水分配係数 log Pow：-0.06

融 点：-67 °C

換算係数⁶⁾：

1ppm = 3.31 mg/m³ (25°C)

1mg/m³ = 0.302 ppm (25°C)

嗅覚閾値：0.4 ppm²⁵⁾

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性：引火性である。火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：60°C以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。

ウ 物理的危険性：情報無し

エ 化学的危険性：燃焼すると分解し、有毒で腐食性の気体(塩化水素、ホスゲン)を生じる。酸化剤と激しく反応し、火災や爆発の危険をもたらす。水や水蒸気と反応し、有毒で腐食性のフェームを生成する。強塩基と反応してエチレンオキシドを生成し、中毒および火災の危険をもたらす。

3. 生産・輸入量／使用量／用途^{2), 3)}

製造・輸入量：1000 トン未満 (モノ(又はジ、トリ)ブロモ(又はクロロ)アルカノール(C=2~5)として) (平成 23 年度)

用 途：医薬品、農薬、染料など有機合成の中間体、重合調整剤、架橋材

製造業者：BASF ジャパン(輸入)

4. 健康影響

[体内動態(吸収、分布、代謝、排泄)]⁵⁾

エチレンクロロヒドリンは、肝においてアルコール脱水素酵素の基質である。エチレンクロロヒドリンは、哺乳類の器官(特に肝と腎において)において酵素的に毒性代謝物の 2-クロロアセトアルデヒドとクロロ酢酸に転換される。これは、アルコールが同時に投与された時、エチレンクロロヒドリンの毒性が著しく低下するという観察と合致する。代謝物はグルタチオンと抱合体を形成する。エチレンクロロヒドリンを経口投与された動物において、グルタチオンレベルとタンパク合成レベルが低下することが示されている。エチレンクロロヒドリンの毒性は、少なくとも一部は 2-クロロアセトアルデヒドのような毒性代謝物の作用に基づいている。エチレンクロロヒドリンを経口投与されたラットにおいて、主要な尿中代謝物はチオジグリコール酸(メルカプト二酢酸)とそのスルホキシドのチオニルジ酢酸と同定されている。2-クロロアセトアルデヒドおよび/あるいはクロロ酢酸を介したエチレンクロロヒドリンの代謝は、これらの中間体を介して代謝される、1,1,2-トリクロロ酢酸、2,2'-ジクロロジエチルエーテル、1,1-ジクロロエテン(塩化ビニリデン)およびクロロエテン(塩化ビニル)の代謝と同じである。

エチレンクロロヒドリンの代謝経路は、DFG : Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens” 2-Chloroethanol, Vol. 5. 65-72 (1993)の 66 ページに図示されている。

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するエチレンクロロヒドリンの急性毒性試験結果を以下にまとめる ^{4),5)}。

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
吸入、LC ₅₀	385mg/m ³ (120 ppm)	290mg/m ³ (90 ppm)	記載なし	870mg/m ³ (260 ppm)
経口、LD ₅₀	81 mg/kg 体重 91 mg/kg 体重	71 mg/kg 体重 72 mg/kg 体重 77 mg/kg 体重	100 mg/kg 体重	75 mg/kg 体重 110 mg/kg 体重
経皮、LD ₅₀	18 mg/kg 体重	293 mg/kg 体重	67 mg/kg 体重 700 mg/kg 体重	20 mg/kg 体重 84 mg/kg 体重
皮下、LD ₅₀	98 mg/kg 体重	72 mg/kg 体重 84 mg/kg 体重	100 mg/kg 体重	75 mg/kg 体重
腹腔内 LD ₅₀	97 mg/kg 体重	44 mg/kg 体重 56 mg/kg 体重 64 mg/kg 体重	80 mg/kg 体重 85 mg/kg 体重	85 mg/kg 体重 110 mg/kg 体重

		95 mg/kg 体重		
--	--	-------------	--	--

健康影響

- ・ネコ 1 匹にエチレンクロロヒドリン 1370ppm を 2 日間吸入ばく露（延べ 11 時間ばく露）させた実験、およびモルモット 4 匹に 1100ppm を 2 日間吸入ばく露（延べ 10.5 時間ばく露）させた実験では、動物が死亡した。ネコ 1 匹に 750ppm を 1 日 3 時間で連続 4 日間吸入ばく露させた実験でも動物が死亡した。3 匹のラットに 770ppm を毎日 15 分間吸入ばく露させた実験では、3 日目、6 日目、11 日目に死亡した。ラット 6 匹に 32ppm を 4 時間ばく露した実験でも 2-4 匹の死亡例がみられた⁵⁾。
- ・ラットに 7.5ppm の 1 時間 1 回ばく露、あるいは 2ppm の 1 時間の繰り返しばく露により死亡例があることが報告されているが、この実験ではばく露濃度を測定していないので、この結果は採用できない⁶⁾。
- ・イヌにエチレンクロロヒドリン 46mg/kg 体重を 1 回静脈注射した実験では、生物学的半減期は 40.8 ± 5.7 分間であった。嘔吐がみられたが、血液ガス濃度と血清中酵素レベルには変化はみられなかった⁵⁾。
- ・エチレンクロロヒドリン 0.1mL をモルモットの皮膚に塗布した実験、および 25% 水溶液 0.5mL（エチレンクロロヒドリン 0.12mL に相当）をラットの皮膚に塗布した実験では、24 時間以内に死亡した。ウサギはエチレンクロロヒドリン 0.5mL の一回の塗布では致死性ではなかったが、4 日間連続の繰り返し塗布では死亡例もみられた⁵⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ・エチレンクロロヒドリン 0.2mL をラットの皮膚に塗布した実験では、ほとんどみえない紅斑を引き起こした。一方、粘膜への塗布では、強い浮腫と紅斑を生じさせた。エチレンクロロヒドリンの水溶液 0.2mL を皮内注射する実験では、1%以上では刺激作用が認められた⁵⁾。
- ・エチレンクロロヒドリンの原液はウサギの皮膚に対する強い刺激性はなかったが、眼には強い刺激を与えた⁷⁾。

ウ 感作性

- ・調査した範囲内では報告なし

エ 反復投与毒性（生殖毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

- ・0.23、0.023、0.017 および 0.0033ppm を 4 ヶ月間吸入ばく露した実験では、死亡例はなかった。また、0.0033ppm ばく露で影響はみられなかったが、0.017ppm ばく露で、血中酸性ホスファターゼ活性と尿への窒素の排泄量の変化がみられた。また、弱い中枢神経抑制作用もみられた(元の実験データは入手できない)⁶⁾。

経口投与

- ・1 群 5 匹の若齢ラットにエチレンクロロヒドリンを 0.12 あるいは 0.16% 含む餌を 220 日間与えた実験では、食餌摂取量の減少によるものではない成長抑制がみられた。含有率が 0.24% 以上の場合は、用量依存的に死亡率が増加し、0.08% (34.6mg/kg 体重) では成長抑制はみられなかった⁵⁾。

腹腔内投与

- ・エチレンクロロヒドリンの LD₅₀ の 1/10 量 (6.4mg/kg 体重/日) を 30 日間毎日若齢ラットに腹腔内投与した実験では、生理食塩水を投与した対照群と比較して、死亡率および体重増加に差はみられなかった。しかし、投与量を LD₅₀ の 1/5 量に増加すると、死亡率が著しく上昇し、成長の遅延もみられた。週 3 回の投与では、これらの影響はみられなかった⁵⁾。

[神経毒性]

- ・0.23、0.023、0.017 および 0.0033ppm を 4 ヶ月間吸入ばく露した実験で、0.0033ppm ばく露で影響はみられなかったが、0.017ppm ばく露で、弱い中枢神経抑制作用もみられた(元の実験データは入手できない)⁶⁾。

オ 生殖毒性

吸入ばく露

- ・調査した範囲内では報告なし

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・CD1 マウス (1 群 34-50 匹) にエチレンクロロヒドリン 0、60 および 120mg/kg 体重/日を、妊娠 4-6 日、6-8 日、8-10 日あるいは 10-12 日に静脈内投与する実験が行われている。60mg/kg 投与群では、母動物には影響はみられなかったが、8-10 日投与では胎児に低体重がみられた。120mg/kg 投与群では、いずれの投与時期でも、母動物の死亡や体重増加の抑制がみられた。さらに、胚・胎児毒性として、低体重、胚吸収、胎児死亡がみられた。奇形の詳細は記載されていないが、120mg/kg 体重/日の 8-10 日投与では、発生率は 2.3% であった⁵⁾。
- ・ニュージーランドホワイトウサギ (1 群 15-21 匹) に妊娠 6 日から 14 日まで、エチレンクロロヒドリン 0、9、18、36mg/kg 体重/日を 1 日 1 回静脈投与する実験が行われている。これらの量では、母動物および胎児には毒性影響はみられず、催奇形性は認められなかった⁵⁾。
- ・CD1 マウス (1 群 10-12 匹) に妊娠 6 日から 16 日までエチレンクロロヒドリン 50、100、150mg/kg 体重/日を毎日強制経口投与した実験が行われている。50mg/kg 群では影響はみられなかった。100mg/kg 群では母動物に影響がみられ、顕著な体重増加抑制がみられた。胎児毒性の兆候と考えられる胎児の体重および肝臓重量の減少がみられた。150mg/kg 群では、すべての母動物が死亡した。同じグループの別の実験では、CD1 マウスに妊娠 6 日から 16 日までエチレンクロロヒドリン 10、25、50、200mg/kg 体重/日を混水投与した。毒性影響はみられず、奇形発生率も増加しなかった⁵⁾。

カ 遺伝毒性（変異原性）

- ・エチレンクロロヒドリンは肺炎桿菌の変異株に対して変異原性があった。ネズミチフス菌を用いた試験でも弱い変異原性が認められた。しかしながら、シゾサッカロミセス・ボンベあるいはショウジョウバエを用いた試験では変異原性はみられなかった。これらの試験結果を解釈する場合、フラボバクテリウム属などの細菌はエチレンクロロヒドリンを変異原性および発がん性物質であるエチレンオキサイドに代謝することができることに注意しなければならない⁵⁾。
- ・チャイニーズハムスター卵巣培養細胞を用いた染色体異常試験および姉妹染色分体交換試験ではいずれも陽性の結果がでている⁶⁾。ラットを使用した *in vivo* 試験では、0.22ppm ばく露で骨髄細胞の染色体異常の増加が認められている⁶⁾。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100, TA1535 ⁸⁾ (代謝活性化ーおよび＋)	＋
		ネズミチフス菌TA100, TA1535, TA98, TA1537, 大腸菌 WP2uvrA ⁸⁾ (代謝活性化ーおよび＋)	＋
		ネズミチフス菌TA100, TA1535, TA98, TA1537, 大腸菌WP2uvrA ⁸⁾ (代謝活性化ーおよび＋)	＋
		ネズミチフス菌TA100 ⁸⁾ (代謝活性化ーおよび＋)	＋
		ネズミチフス菌TA100, TA1535 ⁸⁾ (代謝活性化ーおよび＋)	＋
		ネズミチフス菌TA100 ⁸⁾ (代謝活性化ーおよび＋)	＋
		ネズミチフス菌TA1530 ⁸⁾ (代謝活性化ーおよび＋)	＋
		ネズミチフス菌TA1530 ⁸⁾ (代謝活性化ーおよび＋)	＋
		ネズミチフス菌TA100, TA1535, TA1537, TA98 ⁸⁾ (代謝活性化ーおよび＋)	＋
		ネズミチフス菌TA100, TA1535, TA1537, TA1538, TA98 ⁸⁾ (代謝活性化ー)	－
		ネズミチフス菌TA100, TA1535, TA1537, TA98 ⁸⁾ (代謝活性化ーおよび＋)	＋
		ネズミチフス菌TA1535 ⁸⁾ (代謝活性化ー)	＋

		ネズミチフス菌TA100, TA1535, TA1537, TA98 ⁸⁾ (代謝活性化ーおよび+)	ー
		ネズミチフス菌TA1535 ⁸⁾ (代謝活性化ー)	+
		肺炎桿菌 ⁵⁾ (代謝活性化ー)	+
	酵母遺伝子突然変異試験	分裂酵母P1 ⁸⁾ (代謝活性化ーおよび+)	ー
		シゾサッカロミセス・ポンベ ⁸⁾ (代謝活性化ーおよび+)	ー
	不定期DNA合成試験	ヒト線維芽細胞 ⁸⁾ (代謝活性化ー)	+
		ラット肝細胞 ⁸⁾ (代謝活性化ー)	ー
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣培養細胞 ⁶⁾ (代謝活性化ーおよび+)	+
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター卵巣培養細胞 ⁶⁾ (代謝活性化ーおよび+)	+
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死突然変異試験	ショウジョウバエ ⁵⁾	ー
	染色体異常試験	ラット骨髓細胞 ⁶⁾	+

ー：陰性　＋：陽性

キ　発がん性

吸入ばく露

- ・ 調査した範囲内では報告なし

経口投与/経皮投与・その他の経路等

- ・新生マウスの雌雄にエチレンクロロヒドリンを1回皮下注射し15ヵ月間の観察期間後に検討したが、発がんの証拠はみられなかった⁵⁾。
- ・A/Jax マウスの雌 50 匹および CF1 マウスの雌 50 匹にエチレンクロロヒドリン 1.2mg/匹を静脈注射した実験、および同量を CF1 マウス 20 匹に1ヵ月間隔で7回静脈注射した実験では、28週間の観察期間後に、対照群と比較して、肺腫瘍の有意な増加はみられなかった⁵⁾。
- ・雌雄各々の1群80匹、60匹、40匹および20匹のラットにそれぞれ0.3, 1, 3, および10mg/kg 体重/日のエチレンクロロヒドリンを週2回1年間にわたり皮下注射した。18ヵ月以内に解剖したが、雌で下垂体腫瘍の増加がみられた(投与群100匹中7匹に対して、対照群120匹中2匹)。雄では同様の増加はみられなかった。また、他の臓器での腫瘍の有意な増加はみられなかった⁵⁾。
- ・NMRI マウス雌の1群100匹に0, 0.3, 1, 3 mg/匹のエチレンクロロヒドリンを週1回106週間にわたり皮下注射した。高濃度群では死亡率が高く、65週目から投与量を2mg/匹に下げた。平均総投与量は175.9、76.3, 23.0 mg/匹であるが、注入部位でも他の部位でも発がん性は示されなかった。Sprague-Dawley ラット雌の50匹に2.5, 10mg/kg 体重/日のエ

チレンクロロヒドリンを週 2 回 150 週間にわたり胃内投与した実験でも同様の結果であった⁵⁾。

- ・C57BL/6 マウスの雄 100 匹にエチレンクロロヒドリン 1.2mg/匹を皮下注射した。5 週間後、注射した部位の組織を全ての動物から採取して碎片化し、同年齢の別のマウス 25 匹に等量ずつ皮下に注入した。18 週間の観察期間後に解剖したが、発がんの証拠はみられなかった⁵⁾。
- ・エチレンクロロヒドリンの発がん性の有無については、この物質の代謝と明確な発がん物質である塩化ビニルの代謝の関係から考えなければならない。塩化ビニルはエポキシサイド（クロロオキシラン）に代謝され、さらに自然にクロロアセトアルデヒドに変化する。最近の研究では、塩化ビニルの代謝物の中で DNA と結合する物質はクロロオキシランのみであること、蛋白質と結合する物質はクロロアセトアルデヒドであることが示された。この事実、新生ラットに 50mg/kg 体重/日の 2,2'-ジクロロジエチルエーテルあるいはエチレンクロロヒドリンを 3 週間にわたり経口投与し、その後 10 週間通常飼育した実験で、前癌病変と考えられている肝臓の ATP アーゼ陰性病巣がみられなかった結果と一致している。これは、塩化ビニルの投与の場合は、同レベルの上記代謝物が生成され、6-12 週間後には肝臓にそのような病変が見出されたことと対照的である⁵⁾。
- ・F344/N ラット 1 群 50 匹にエチレンクロロヒドリンを 0、50、100mg/kg 体重/日および CD1 マウス 1 群 50 匹に 0、7.5、15mg/匹/日（1 週間目で 0、253、630mg/kg 体重に、100 週目で 0、180、411mg/kg 体重に相当）を週 5 日間で 2 年間にわたり皮膚投与した実験が行われている。エチレンクロロヒドリンは 70%エタノール水溶液として塗布した。ラットでは、生存率および体重はエチレンクロロヒドリンの影響を受けなかった。雄マウスでは、高濃度ばく露群の生存率の低下がみられた。マウスの体重にはエチレンクロロヒドリンの影響はみられなかった。リンパ腫/白血病および肺胞・細気管支の腺腫/癌腫の発生率に僅かの上昇がみられたが、用量反応性がみられないため、エチレンクロロヒドリンによるものではないと考えられる⁹⁾。

(2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

ア 急性毒性

- ・42 ケースの中毒事例があり。この中には他の溶剤も同時にばく露されているケースもある。この中で 14 ケースは死亡例である⁵⁾。
- ・摂取から症状出現までの潜伏期間は、中毒の重症度によって異なり、30 分間から数時間である。吸入の場合は、ばく露後数時間で最初の症状が出現する⁵⁾。
- ・300-500ppm に約 2 時間ばく露後、24 時間以内に心循環不全と肺水腫により死亡した事例がある。この濃度はアルコールの弱い臭いがする程度である。初期症状は、頭痛、めまい、眼のヒリヒリ感、吐き気、嘔吐、指と手のしびれであり、続いて、錯乱、呼吸困難、意識喪失、循環虚脱が起こる⁵⁾。
- ・急性中毒による死亡例の剖検では、全身臓器の充血、脳浮腫、肺水腫、肝臓の脂肪浸潤、心筋の脂肪変性、腎臓の混濁腫脹がみられた⁵⁾。
- ・重症ではないケースでは、眼のヒリヒリ感、めまい、吐き気、嘔吐などの症状がみられる。

そのような症状は約 18ppm にばく露（ばく露時間は不明）された場合にみられ、ケースによっては症状（低血圧、意識昏迷、呼吸器刺激）が 2 カ月以上続くが、回復後、悪影響が残ることはなかった⁵⁾。

- ・約 2ml の事故的飲用により、23 カ月の児童が死亡した⁵⁾。
- ・26 歳の研究技師が口でピペット吸引していて、不注意で飲み込んでしまい、死亡している。中毒症状は、吸入した場合と同様であった。口、喉および食道の局所的な刺激はない。胃粘膜に多発性出血性病変がみられた⁵⁾。
- ・主に皮膚吸収による中毒の重症度は、皮膚の接触面積、濃度および接触時間に依存する。症状は吸入の場合と基本的には同じである。体表面の 1/4 が 0.5 時間接触した事例では、重度の中毒になった。さらに、その後まもなく、吐き気、嘔吐、重度の精神症状がみられ、その後、意識喪失、肺水腫、呼吸まひの初期兆候が出現した。病理組織学的検査および臨床化学的検査からは、肝臓と腎臓の障害が認められた。5 日間の意識喪失後、症状が軽減していったが、錐体外路症状は 2 年後もみられた⁵⁾。
- ・男性の経皮ばく露による致死毒性量は 5ml 未満と推定される⁵⁾。

イ 刺激性及び腐食性

- ・中毒事故の生存者は、吐き気、嘔吐、眼・鼻・肺の刺激を感じた⁶⁾。

ウ 感作性

- ・調査した範囲内では報告なし

エ 反復ばく露毒性（生殖毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

- ・調査した範囲内では報告なし

【神経毒性】

- ・300－500ppm に約 2 時間ばく露後、24 時間以内に心循環不全と肺水腫により死亡した事例の初期症状は、頭痛、めまい、眼のヒリヒリ感、吐き気、嘔吐、指と手のしびれであり、続いて、錯乱、呼吸困難、意識喪失、循環虚脱が起こる⁵⁾。
- ・体表面の 1/4 が 0.5 時間接触した事例では、重度の中毒になった。さらに、その後まもなく、吐き気、嘔吐、重度の精神症状がみられ、その後、意識喪失、肺水腫、呼吸まひの初期兆候が出現した。5 日間の意識喪失後、症状が軽減していったが、錐体外路症状は 2 年後もみられた⁵⁾。

オ 生殖毒性

- ・調査した範囲内では報告なし

カ 遺伝毒性

- ・調査した範囲内では報告なし

キ 発がん性

- ・ウエストバージニア州 Kanawha Valley にある Union Carbide の South Charleston 工場のクロロヒドリン製造部門に、1925 年から 1957 年までの間に在籍した男性 278 人において、膵臓癌と白血病による過剰死亡が報告されている（追跡期間 1940-78 年）。膵臓癌による死亡は 6 人（期待値 0.7 人）および白血病による死亡は 3 人（期待値 0.4 人）である。これらの疾患による死亡リスクがクロロヒドリン部門での在籍期間に伴い増加する傾向があり、統計学的に有意であった。クロロヒドリン部門では、エチレンと塩素から主にエチレンクロロヒドリンを製造しており、エチレンジクロライドとビスクロロエチルエーテルが副生成物として製造されていた。別の工程では、これらの副産物の製造とエチレンクロロヒドリンの特別製造のために、エチレンオキサイドが断続的に使用されていた。追跡期間を 10 年間延長した結果、膵臓癌は 2 人が追加され 8 人（期待値 1.6 人）になり、SMR は 4.92（原著によれば、95%信頼区間は 1.58-11.4 である¹⁰⁾）となった。白血病の新規発生はなかったが、リンパ・造血系悪性腫瘍の過剰リスクがみられた（観察値 8 人、期待値 2.7 人、SMR2.94（原著によれば、95%信頼区間は 1.27-5.80 である¹⁰⁾）。これらのケースの多くは、製造が初期段階でばく露管理が不十分であった 1930 年代にこの部門に在籍していた者である。著者は、毒性学的知見、膵臓癌 3 人の事故的高濃度ばく露の記録、さらに利用できる産業衛生関連データに基づき、エチレンジクロライドへの高いばく露、それは他の塩素化炭化水素との混合ばく露であるが、それらが原因であろうと示唆している⁷⁾。
- ・Dow Chemical のエチレンクロロヒドリンおよびプロピレンクロロヒドリン製造部門に在籍していた男性労働者における膵臓癌とリンパ・造血系悪性腫瘍による死亡に関する報告がある。コホートは 1940 年から 1992 年までの間に在籍した労働者 1361 人からなるが、膵臓癌のリスクおよびリンパ・造血系悪性腫瘍のリスクの増加はみられなかった⁷⁾。

発がんの定量的リスク評価

- ・エチレンクロロヒドリンについてのユニットリスクに関する報告はない。^{11), 12) 13), 14), 15)}

発がん性分類

- IARC：情報なし¹⁶⁾
- 産衛学会：情報なし¹⁷⁾
- EU CLP：情報なし¹⁸⁾
- NTP 12th：情報なし¹⁹⁾
- ACGIH：A4²⁰⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH：TLV-TWA 設定無し、TLV-Ceiling 1 ppm、Skin（経皮吸収に注意）（1996）²⁰⁾

勧告根拠⁶⁾：

エチレンクロロヒドリンの標的臓器は、中枢神経系（呼吸抑制、無気力、脳障害）、循環器

系（心筋症、洞頻脈、循環性ショック）、肝臓（グルタチオン喪失、薬物代謝酵素の不活性化、変性）、腎臓（多尿症、電解質や窒素の排泄異常、変性）、消化器系（吐き気、嘔吐、腹痛）、皮膚（紅斑、ピクノーシス、水疱）、眼（刺激）である。中枢神経系、循環器系、肝臓および腎臓への影響を予防するために天井値として 1ppm を勧告する。この値は、眼、皮膚、鼻および肺の刺激、腹痛、吐き気、嘔吐などの消化器系への影響も最小限にできる。皮膚投与による LD₅₀ 値が複数の動物種で報告されており、経皮吸収注意を表記する。ラットとマウスを用いた 2 年間の皮膚塗布試験では発がん性はみられなかったため A4、つまりヒトへの発がん性として分類できないと判断する。SEN 表記については十分なデータがない。

日本産業衛生学会：設定なし¹⁷⁾

DFG MAK : 1 ppm (3.3 mg/m³)、H (経皮吸収の危険性)、Pregnancy Risk C²¹⁾

勧告根拠⁵⁾ :

1983 年まではエチレンクロロヒドリンの MAK 値は 5ppm に定められていた。この値は、類似物質である 2,2'-ジクロロジエチルエーテル、1,1,2-トリクロロエタンおよび 1,1-ジクロロエテンの MAK 値 10ppm を参考に決定されたものである。いくつかの事例はこの物質への特別な注意が必要であることを示している。例えば、濃度レベルには疑問もあるが、18ppm にばく露された男性が顕著な症状を示しているし、7.5 および 32ppm にばく露されたラットが死亡している。これらの事例を考慮し、MAK 値を 1ppm に下げる。この値は暫定的なものである。また、この物質の皮膚吸収により、動物では死亡例が、ヒトでは重症例があり、H (経皮吸収の危険性)印を付す必要がある。マウスおよびウサギへの静脈注射による高ばく露により母動物には影響がみられたが、胚毒性および胎児毒性はみられない。経口により母動物に影響がでる高量投与によっても、催奇形性はみられない。これらの結果により、この物質を Pregnancy Risk C に分類する。

NIOSH : TLV-Ceiling 1 ppm (3 mg/m³)、Skin (経皮吸収に注意)²³⁾

OSHA : TLV-Ceiling 5 ppm (16 mg/m³)、Skin (経皮吸収に注意)²⁴⁾

UK : Short-term Exposure Limit (15 分間) 1 ppm (3.4 mg/m³)²⁵⁾

引用文献

- 1) IPCS: 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語 2-クロロエタノール ICSC 番号 0236 (2003)
- 2) 化学工業日報社 : 16313 の化学商品 p450 (2013)
- 3) 経済産業省 : 平成 20 年度製造・輸入量実態調査集計結果
- 4) NIOSH: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2011))
- 5) DFG : Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens” 2-Chloroethanol, Vol. 5. 65-72 (1993)
(http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
- 6) ACGIH : ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure

- Indices for Ethylene chlorohydrin. (2001)
- 7) Bevan C. Monohydric alcohols C7 to C18, aromatic and other alcohols. In: Bingham E, Cohrssen B, Powell CH, eds. Patty's Toxicology 5th ed. New York: John Wiley & Sons, 461-541 (2001)
- 8) European Chemicals Bureau : International Uniform Chemical Information Database (IUCLID) (2000) (<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/index.php?PGM=dat>)
- 9) National Toxicology Program: Toxicology and Carcinogenesis Studies of 2-Chloroethanol (Ethylene Chlorohydrin) in F344/N Rats and Swiss CD-1 Mice (TR-275) (1985)
- 10) Benson LO, Teta MJ. Mortality due to pancreatic and lymphopietic cancers in chlorohydrin production workers. Br J Ind Med, 50:710-716 (1993)
- 11) US EPA : Integrated Risk Information System (IRIS), Cancer Unit Risk Values
- 12) WHO : "Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition" ,(2000) (<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 13) WHO : "Air Quality Guidelines – global update 2005" (http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- 14) California EPA (OEHHA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (updated 2011) (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- 15) California EPA (OEHHA) : Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines Part II "Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures.May 2009"(2009) (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/TSDCancerPotency.pdf)
- 16) IARC : Agents Classified by the IARC Monographs. (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 17) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 54 巻 5 号 (2012)
- 18) European Commission Joint research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008 (<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 19) National Institute of Health : Carcinogens Listed in NTP 12th Report (<http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12>)
- 20) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2012)
- 21) Deutsche Forschungsgemeinschaft : List of MAK and BAT values. (2012) (http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
- 22) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- 23) OSHA : 1988 OSHA PEL Project Documentation (<http://www.cdc.gov/niosh/pel88/npelname.html>)
- 24) UK : EH40/2005 Table-1:List of WEL (as consolidated with amendments December 2011)

- 363 (<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>)
- 364 25) US EPA: Acute Exposure Guideline Levels: Ethylene chlorohydrin (2008 Interim)
- 365

366

367

368

有害性総合評価表

物質名：エチレンクロロヒドリン

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<u>致死性</u> <u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 290 mg/m³ 経口毒性：LD₅₀ = 71 mg/kg 体重 経皮毒性：LD₅₀ = 293 mg/kg 体重 皮下注射：LD₅₀ = 72 mg/kg 体重 腹腔内投与：LD₅₀ = 44 mg/kg 体重 <u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 385 mg/m³ 経口毒性：LD₅₀ = 81 mg/kg 体重 経皮毒性：LD₅₀ = 18 mg/kg 体重 皮下注射：LD₅₀ = 98 mg/kg 体重 腹腔内投与：LD₅₀ = 97 mg/kg 体重 <u>ウサギ</u> 吸入毒性：LC₅₀ = データなし 経口毒性：LD₅₀ = 100 mg/kg 体重 経皮毒性：LD₅₀ = 67 mg/kg 体重 皮下注射：LD₅₀ = 100 mg/kg 体重 腹腔内投与：LD₅₀ = 80 mg/kg 体重 <u>モルモット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 870 mg/m³ 経口毒性：LD₅₀ = 75 mg/kg 体重 経皮毒性：LD₅₀ = 20 mg/kg 体重 皮下注射：LD₅₀ = 75 mg/kg 体重 腹腔内投与：LD₅₀ = 85 mg/kg 体重 <u>健康影響</u> 動物への影響 ・ネコにエチレンクロロヒドリン 1370ppm を 2 日間吸入ばく露（延べ 11 時間ばく露）させた実験、およびモルモットに 1100ppm を 2 日間吸入ばく露（延べ 10.5 時間ばく露）させた実験では、動物が死亡した。ネコに 750ppm を 1 日 3 時間で連続 4 日

	間吸入ばく露させた実験でも動物が死亡した。3 匹のラットに 770ppm を毎日 15 分間吸入ばく露させた実験では、3 日目、6 日目、11 日目に死亡した。ラットに 32ppm を 4 時間ばく露した実験でも死亡例がみられた。 - エチレンクロロヒドリン 0.1mL をモルモットの皮膚に塗布した実験、および 25% 水溶液 0.5mL（エチレンクロロヒドリン 0.12mL に相当）をラットの皮膚に塗布した実験では、24 時間以内に死亡した。ウサギはエチレンクロロヒドリン 0.5mL の一回の塗布では致死性ではなかったが、4 日間連続の繰り返し塗布では死亡例もみられた。 ヒトへの影響 300－500ppm に約 2 時間ばく露後、24 時間以内に心循環不全と肺水腫により死亡した事例がある。この濃度はアルコールの弱い臭いがする程度である。初期症状は、頭痛、めまい、眼のヒリヒリ感、吐き気、嘔吐、指と手のしびれであり、続いて、錯乱、呼吸困難、意識喪失、循環虚脱が起こる。 - 急性中毒による死亡例の剖検では、全身臓器の充血、脳浮腫、肺水腫、肝臓の脂肪浸潤、心筋の脂肪変性、腎臓の混濁腫脹がみられた。 - 重症ではないケースでは、眼のヒリヒリ感、めまい、吐き気、嘔吐などの症状がみられる。そのような症状は約 18ppm にばく露（ばく露時間は不明）された場合にみられ、ケースによっては症状（低血圧、意識昏迷、呼吸器刺激）が 2 カ月以上続くが、回復後、悪影響が残ることはなかった。 26 歳の研究技師が口でピペット吸引していて、不注意で飲み込んでしまい、死亡している。中毒症状は、吸入した場合と同様であった。口、喉および食道の局所的な刺激はない。胃粘膜に多発性出血性病変がみられた。 - 体表面の 1/4 が 0.5 時間接触した事例では、重度の中毒になった。その後まもなく、吐き気、嘔吐、重度の精神症状がみられ、その後、意識喪失、肺水腫、呼吸まひの初期兆候が出現した。病理組織学的検査および臨床化学的検査からは、肝臓と腎臓の損傷が認められた。5 日間の意識喪失後、症状が減少していったが、錐体外路症状は 2 年後もみられた。
イ 刺激性/腐食性	皮膚刺激性/腐食性：あり - エチレンクロロヒドリン 0.2mL をラットの皮膚に塗布した実験では、ほとんどみえない紅斑を引き起こした。一方、粘膜への塗布では、強い浮腫と紅斑を生じさせた。エチレンクロロヒドリンの水溶液 0.2mL を皮内注射する実験では、1%以上では刺激作用が認められた。 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり - エチレンクロロヒドリンの原液はウサギの皮膚に対する強い刺激性はなかったが、眼には強い刺激を与えた。

	・中毒事故の生存者は、吐き気、嘔吐、眼・鼻・肺の刺激を感じた。
ウ 感作性	皮膚感作性：報告なし 調査した範囲内で情報は得られていない 呼吸器感作性：報告なし 調査した範囲内で情報は得られていない
エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性は除く) (信頼できる評価レベルが複数求まる場合は複数記載する)	信頼できる吸入毒性のデータが利用できないので、他の投与経路による試験結果を評価レベルの参考とする。 NOAEL = 34.6 mg/kg 体重/日 根拠：1 群 5 匹の若齢ラットにエチレンクロロヒドリンを 0.12 あるいは 0.16% 含む飼料を 220 日間与えた実験では、食餌摂取量の減少によるものではない成長抑制がみられた。含有率が 0.24% 以上の場合は、量依存的に死亡率が増加し、0.08% (34.6mg/kg 体重) では成長抑制はみられなかった。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 6.3 ppm (20.8 mg/m³) 計算式：34.6mg/kg 体重/日 × 60kg/10m³ × 1/10(種差) = 20.8 mg/m³ NOAEL = 6.4mg/kg 体重/日 根拠：エチレンクロロヒドリンの LD₅₀ の 1/10 量 (6.4mg/kg 体重/日) を 30 日間毎日若齢ラットに腹腔内投与した実験では、生理食塩液を投与した対照群と比較して、死亡率および体重増加に差はみられなかった。しかし、投与量を LD₅₀ の 1/5 量 (12.8mg/kg 体重/日) に増加すると、死亡率が著しく上昇し、成長の遅延もみられた。週 3 回の投与では、これらの影響はみられなかった。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10)、 評価レベル = 1.2 ppm (3.8 mg/m³) 計算式：6.4mg/kg 体重/日 × 60kg/10m³ × 1/10(種差) × 1/5 = 3.84 mg/m³ (1.16 ppm) [神経毒性] ・300－500ppm に約 2 時間ばく露後、24 時間以内に心循環不全と肺水腫により死亡したヒトの初期症状は、頭痛、めまい、眼のヒリヒリ感、吐き気、嘔吐、指と手のしびれであり、続いて、錯乱、呼吸困難、意識喪失、循環虚脱が起こる。 ・体表面の 1/4 が 0.5 時間接触したヒトでは、重度の中毒になった。さらに、その後まもなく、吐き気、嘔吐、重度の精神症状がみられ、その後、意識喪失、肺水腫、呼吸

	まひの初期兆候が出現した。5 日間の意識喪失後、症状が軽減していったが、錐体外路症状は 2 年後もみられた。 ・動物において、0.23、0.023、0.017 および 0.0033ppm を 4 ヶ月間吸入ばく露した実験で、0.0033ppm ばく露で影響はみられなかったが、0.017ppm ばく露で、弱い中枢神経抑制作用もみられた。
オ 生殖毒性 (信頼できる 評価レベルが 複数求まる場 合は複数記載 する)	生殖毒性：判断できない 信頼できる吸入毒性のデータが利用できないので、他の投与経路による試験結果を評価レベルの参考とする。 NOAEL = 50 mg/kg 体重/日 根拠：CD1 マウス（1 群 10-12 匹）に妊娠 6 日から 16 日までエチレンクロロヒドリン 50、100、150mg/kg 体重/日を毎日強制経口投与した実験が行われている。 50mg/kg 群では影響はみられなかった。100mg/kg 群では母動物に影響がみられ、顕著な体重増加抑制がみられた。胎児毒性の兆候と考えられる胎児の体重および肝臓重量の減少がみられた。150mg/kg 体重/日では、すべての母動物が死亡した。 不確実性係数 UF = 10 根拠：種差 (10) 評価レベル = 9 ppm (30 mg/m³) 計算式：50mg/kg 体重/日 × 60kg/10m³ × 1/10(種差) = 30 mg/m³
カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)	遺伝毒性：あり 根拠：本物質は、<i>in vitro</i> 試験系では、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験では陽性の報告が多く、シゾサッカロミセス・ポンベを用いた突然変異試験では陰性の結果となっている。また、不定期 DNA 合成試験で陽性と陰性の結果、染色体異常試験および姉妹染色分体交換試験 (SCE) では陽性の結果が報告されている。一方、<i>in vivo</i> 試験系では、0.22ppm ばく露でラット骨髄細胞の染色体異常頻度の増加が認められている。以上より、遺伝毒性があると判断した。
キ 発がん性	発がん性：動物の経皮試験では、発がん性はみられなかった。 根拠：IARC：情報なし 産衛学会：情報なし EU Annex VI：情報なし NTP 12th：情報なし ACGIH：A4

コ 許容濃度の設定	ACGIH : TLV-TWA 設定なし、 TLV-Ceiling 1 ppm、Skin (経皮吸収に注意) (1996) 根拠： エチレンクロロヒドリンの標的臓器は、中枢神経系（呼吸抑制、無気力、脳障害）、循環器系（心筋症、洞頻脈、循環性ショック）、肝臓（グルタチオン喪失、薬物代謝酵素の不活性化、変性）、腎臓（多尿症、電解質や窒素の排泄異常、変性）、消化器系（吐き気、嘔吐、腹痛）、皮膚（紅斑、ピクノーシス、水疱）、眼（刺激）である。中枢神経系、循環器系、肝臓および腎臓への影響を予防するために天井値として 1ppm を勧告する。この値は、眼、皮膚、鼻および肺の刺激、腹痛、吐き気、嘔吐などの消化器系への影響も最小限にできる。皮膚投与による LD₅₀ 値が複数の動物種で報告されており、経皮吸収注意を表記する。ラットとマウスを用いた 2 年間の皮膚塗布試験では発がん性はみられなかったため A4、つまりヒトへの発がん性として分類できないと判断する。SEN 表記については十分なデータがない。 日本産業衛生学会：情報なし DFG MAK : 1 ppm (3.3 mg/m³)、H (経皮吸収の危険性)、Pregnancy Risk C 根拠：1983 年まではエチレンクロロヒドリンの MAK 値は 5ppm に定められていた。この値は、類似物質である 2,2'-ジクロロジエチルエーテル、1,1,2-トリクロロエタンおよび 1,1-ジクロロエテンの MAK 値 10ppm を参考に決定されたものである。この値のままでもよいかもしれないが、いくつかの事例はこの物質への特別な注意が必要であることを示している。例えば、濃度レベルには疑問もあるが、18ppm にばく露された男性が顕著な症状を示しているし、7.5 および 32ppm にばく露されたラットが死亡している。これらの事例を考慮し、MAK 値を 1ppm に下げる。この値は暫定的なものである。また、この物質の皮膚吸収により、動物では死亡例が、ヒトでは重症例があり、H (経皮吸収の危険性)印を付す必要がある。マウスおよびウサギへの静脈注射による高ばく露により母獣には影響がみられたが、胚毒性および胎児毒性はみられない。経口により母獣に影響がでる高量投与によっても、催奇形性はみられない。これらの結果により、この物質を Pregnancy Risk C に分類する。 NIOSH : TLV-Ceiling 1 ppm (3 mg/m³)、Skin (経皮吸収に注意) OSHA : TLV-Ceiling 5 ppm (16 mg/m³)、Skin (経皮吸収に注意) UK : Short-term Exposure Limit (15 分間) 1 ppm(3.4 mg/m³)
------------------	--

