

有害性総合評価表

物質名 : No.20 1,2-ジブロモエタン

| 有害性の種類 | 評 価 結 果 |
|-----------|---|
| ア 急性毒性 | <p style="text-align: center;"><u>ラット</u> <u>マウス</u> <u>ウサギ</u> <u>他</u></p> <p>吸入毒性：LC₅₀ = 2304 mg/ m³/4h 試験内容：ラットの吸入ばく露では肺のうっ血、浮腫、出血、浸潤、肝細胞の腫脹と脂肪変性、壊死、腎臓では間質性うっ血、浮腫がみられた。</p> <p>経口毒性：LD₅₀ = 117 mg/kg 420 mg/kg 55 mg/kg 試験内容：ラットの経口投与では肝臓類洞腫脹と肝細胞の小葉中心性の壊死が見られた。</p> <p>経皮毒性：LD₅₀ = 300 mg/kg 300 mg/kg</p> <p>無毒性量等 (LOAEL) ヒト=215 mg/m³ (吸入)、200 mg/kg bw(経口) 根拠：1,2-ジブロモエタンの残った貯蔵タンク清掃において平均気中濃度 215 mg/m³ (28 ppm)の吸入で 30 分及び 45 分後の死亡が報告されている。またヒトの経口による致死量は体重約 60kg の女性が 12g の 1,2-ジブロモエタンで死亡したことから、200 mg/kg bw と推測される。⁸⁾</p> <p><u>健康影響</u> <u>ヒトへの影響</u></p> <p>職業ばく露による影響は頭痛、重篤な嘔吐、下痢、気道刺激、そして致死が報告されている。1,2-ジブロモエタン 384 mg/m³ (50 ppm)以上の気中濃度で鼻と咽頭刺激を起こす。1,2-ジブロモエタンの残った貯蔵タンク清掃において平均気中濃度 215 mg/m³ (28 ppm)の吸入で 30 分及び 45 分後の死亡が報告されている。⁸⁾</p> <p>1,2-ジブロモエタンを故意に服用した 6 例では、吐き気、悪心、のど焼けを起こし、2 例が死亡した。特徴的病理学変化は肝臓、肺、腎臓にみられた。広範な肝臓壊死による強度の黄疸がみられた。⁸⁾</p> <p>1~0.3 %の 1,2-ジブロモエタン溶液タンク内での経皮吸収の報告がある。1 人目の作業者はタンク内で倒れ、12 時間後に代謝性アシドーシス、中枢神経系機能低下、肝機能障害で死亡した。監督者が救出を試みたが、タンク内で同様に倒れ、64 時間後に難治性の代謝性アシドーシス、肝臓と腎臓の障害、骨格筋等の壊死で死亡した。咳、嘔吐、下痢、目、皮膚、呼吸器への刺激、昏睡、代謝性アシドーシス、幻覚、意識混濁、悪心、尿の減少、腎障害、頻脈、収縮不全が記録されている。検視の結果、肺水腫、肝障害、強度の腎臓自己融解が明らかになった(EHC, IUCLID による^{8) 10)}。</p> |
| イ 刺激性/腐食性 | <p>皮膚刺激性/腐食性：あり 根拠：0.5~1 ml の 1,2-ジブロモエタンを 9 人に投与し皮膚に熱傷、紅斑、浮腫、壊死を生じた (EHC による Pflessler らの 1938 年の報告)⁸⁾</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり 根拠：1,2-ジブロモエタンの原液、1%および 10%プロピレングリコール溶液をウサギの両眼に点眼し片方は 30 秒後に水で洗眼した。結膜刺激が両眼とも見られ、軽度の角膜表面の壊死もみられた。投与 12 日後には完全に回復し虹彩、レンズにも傷はみられなかった。原液と 1%溶液に反応差はみられなかった。(EHC による Rowe らの報告)¹⁰⁾</p> |
| ウ 感作性 | 皮膚感作性：あり |

| | |
|---------------------------------------|--|
| (評価レベルが 求めれば記載 し算出根拠を 記す) | <p>根拠:自己実験の例として1,2-ジブロモエタンを数回の投与の後、感作を起こした(EHCによる Pflessner らの 1938 年の報告)⁸⁾。</p> <p>呼吸器感作性：報告なし</p> |
| <p>エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)</p> | <p><u>評価レベル-1</u></p> <p>無毒性量等 (NOEL) = 23.1 mg/m³ (3 ppm) 吸入</p> <p>根拠：Reznik ら(EHC 1996 による)⁸⁾ は F344 ラットおよび B6C3F1 マウス各群雌雄 10 匹に、23.1、115.5、 577.5 mg/m³ (3, 15 and 75 ppm) の 1,2-ジブロモエタンを 1 日 6 時間、週 6 日、13 週間吸入ばく露した。低濃度群の雄マウス 4 匹が投与期間終了前に死亡した。ラット、マウスとも 13 週には高濃度群は鼻腔の嗅上皮に重度の壊死と萎縮がみられた。中低濃度群では扁平上皮化生、過形成、鼻腔の呼吸上皮の巨大細胞がみられた。扁平上皮化生、過形成、上皮の巨大細胞も喉頭、気管、細気管支にみられた。鼻腔の変化に基づく NOEL は 23.1 mg/m³ (3 ppm)であった。</p> <p>UF=10 (種差)、</p> <p>評価レベル = 1.7 mg/m³ (2.2×10⁻¹ ppm)</p> <p>計算式：23.1 mg/m³×6/8×(1/10) = 1.73 mg/m³</p> <p>1 日あたりばく露時間 8 時間/6 時間の補正を行った。</p> <p><u>評価レベル-2</u></p> <p>無毒性量等 (NOAEL) = 40 mg/kg bw ラット 2 週間経口投与</p> <p>根拠：Ghanayem ら(IRIS2004 による)⁹⁾は雄の F344 ラット各群 8 匹に 40、80mg/kg の 1,2-ジブロモエタンを週 5 日 2 週間コーン油に溶解して経口投与した。高用量群の 50% は前胃の細胞増殖がみられたが、低用量群ではみられず、対照群でも 2 匹にみられただけであった。角化亢進も高用量群で有意な増加を示した。</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p> <p>根拠：(種差 10、試験の期間: 2 週間と短いため 10)</p> <p>評価レベル = 2.4 mg/m³ (3.1×10⁻¹ ppm)</p> <p>計算式：40 mg/kg bw×60kg/10(m³/日)×1/(100) = 2.4mg/ m³</p> |
| <p>オ 生殖・発生毒性</p> | <p>無毒性量等 (LOAEL) = 0.46 mg/m³</p> <p>根拠：Schrader ら(1988) (EHC 1996 による) は 1,2-ジブロモエタンの男性への生殖能影響についてコロラドの 10 人の森林作業者と 6 人の非ばく露者について短期縦断的研究を行っている。気中 1,2-ジブロモエタンの 6 週間の時間加重平均濃度は 0.46 mg/m³ (最高濃度 16 mg/m³)であり、経皮吸収が顕著であった。ばく露群では精子運動率、精液量が有意に減少した。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：LOAEL からの変換</p> <p>評価レベル = 4.6×10⁻² mg/m³ (6.0 ×10⁻³ ppm)</p> <p>計算式：0.46/10=0.046</p> |
| <p>カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)</p> | <p>遺伝毒性：あり</p> <p>根拠：In vitro ではほとんどの試験で陽性の結果を示す。ネズミチフス菌、大腸菌を用いる復帰突然変異試験では代謝活性化法の有無に関わらず陽性を示し、その他細菌</p> |

| | |
|-----------|---|
| | <p>を用いる突然変異試験やDNA損傷試験でも陽性である。げっ歯類細胞を用いる染色体異常試験、姉妹染色分体交換(SCE)試験、また、ヒトリンパ球細胞を用いる染色体異常試験で陽性を示すことも報告されている。</p> <p><i>In vivo</i>では、一部に陰性の結果を示す報告があるものの、多くの試験で陽性の結果を示す。マウスの小核試験、ショウジョウバエの劣性伴性致死試験も陽性と報告されている。</p> |
| キ 発がん性 | <p>発がん性の有無：ヒトに対しておそらく発がん性がある 根拠：IARCは発がん性を2Aと分類している。</p> <p>閾値の有無：閾値なし 根拠：ほとんどの <i>in vitro</i> 遺伝毒性試験及び、多種の <i>in vivo</i> 遺伝毒性試験において変異原性が確認されている。</p> <p>閾値がない場合 $RL(10^{-4}) = 2 \times 10^{-1} \mu\text{g}/\text{m}^3$ EPA IRIS では、当該物質による吸入ばく露による過剰発がんのユニットリスクを $UR=6 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ としている⁹⁾。 (データの算出根拠：US-NTPの吸入試験、ラット雌による) また相対リスクは、$RL(10^{-4})=2 \times 10^{-1}(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ としている。</p> <p>なお、当リスク評価事業における前提条件（呼吸量 10m³/日、ばく露日数 240日/年）に基づいて換算すれば以下となる。 労働補正 $RL(10^{-4}) = 1 \times 10^{-4} \text{mg}/\text{m}^3$ ($1.3 \times 10^{-5} \text{ppm}$) 計算式：$RL(10^{-4})/(10/20 \times 240/360 \times 45/75) = (2 \times 10^{-1}) / 0.2 = 1 \times 10^{-1}(\mu\text{g}/\text{m}^3)$</p> <p>(参考) 閾値がある場合 動物を用いた発がん性試験で低用量群より高頻度に腫瘍の発生がみられるため、NOAELは求められない。</p> |
| コ 許容濃度の設定 | <p>ACGIH TWA：数値は割り当てない、経皮吸収性 根拠：強度の粘膜、眼、皮膚の刺激性があり、生殖毒性も報告されている。複数の投与経路による動物実験で発がん性が報告されており発がん性記号A3を付した数値なしのTLVを勧告する。皮膚からの吸収により全身毒性を起こすことがあるため、経皮吸収注意記号を勧告する。</p> <p>日本産業衛生学会 未設定</p> <p>DFG MAK 未設定 “H” 経皮吸収に注意</p> |

有害性評価書

物質名： No.20_1,2-ジブロモエタン

1. 化学物質の同定情報 ¹⁾

名 称： 1,2-ジブロモエタン

別 名： 二臭化エチレン、エチレンジブロミド、EDB

化 学 式： $C_2H_4Br_2$

分 子 量： 187.9

CAS 番号： 106-93-4

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 279 号

2. 物理化学情報

(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 溶解性 (水)： 0.34 g/100 ml (20°C)

比 重 (水=1)： 2.2

オクタノール/水分配係数 $\log Pow$: 1.93

沸 点： 131°C

換算係数：

$1 \text{ mg/m}^3 = 0.13 \text{ ppm@25}^\circ\text{C}$

蒸気圧： 1.5 kPa (20°C)

$1 \text{ ppm} = 7.69 \text{ mg/m}^3@25^\circ\text{C}$

蒸気密度 (空気=1)： 6.5

融 点： 10°C

(2) 物理的・化学的危険性 ¹⁾

ア 火災危険性： 不燃性。火災時に刺激性あるいは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性： 金属粉末と接触すると火災と爆発の危険性(「化学的危険性」参照)。

ウ 物理的危険性： 情報なし

エ 化学的危険性： 高温面や炎に触れると分解し、有毒で腐食性のフェーム(臭化水素、臭素)を生成する。光、水分の影響下で徐々に分解して、腐食性の臭化水素を生じる。粉末状のアルミニウムやマグネシウム、金属類(ナトリウム、カリウム、カルシウムなど)、強塩基、強力な酸化剤と激しく反応して、火災と爆発の危険をもたらす。脂肪、ゴム、ある種のプラスチック、被膜剤を侵す。

3. 生産・輸入量/使用量/用途

製造・輸入量： $10^3 \sim 10^4$ トン (2004 年) ²⁾

官報公示整理番号 2-59、 α , ω -ジブロモアルカン (C = 2 ~ 4) として

用 途： ガソリンのアンチノック剤、土壌および農作物の殺菌剤 ²⁾

製造業者： 情報なし

4. 健康影響

(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 (1,2-ジブロモエタン) の急性毒性試験結果 (致死性) を以下にまとめる。

1,2-ジブロモエタンの急性毒性試験結果

| | マウス | ラット | ウサギ |
|----------------------|--------------------------|---|--------------------------|
| 吸入、LC ₅₀ | データなし | 2304 mg/ m ³ /4h ⁸⁾ | データなし |
| 経口、LD ₅₀ | 420 mg/kg ¹⁰⁾ | 117 mg/kg ¹³⁾ | 55 mg/kg ¹³⁾ |
| 経皮、LD ₅₀ | データなし | 300 mg/kg ¹³⁾ | 300 mg/kg ¹³⁾ |
| 腹腔内、LD ₅₀ | 220 mg/kg ¹³⁾ | データなし | データなし |

イ 刺激性及び腐食性

1%の1,2-ジブロモエタンの酢酸ジエチレングリコールモノブチルエーテル溶液を14日間に10回ウサギの耳と剃毛した腹部(包帯で保護)に塗布した。耳では紅斑、皮膚剥脱など軽度の刺激が見られ、腹部では紅斑、浮腫を伴い、壊死と表皮の離脱を伴う強い刺激性を示した。投与終了後7日目には癒痕を残さず回復した。1,2-ジブロモエタンの原液、1%および10%プロピレングリコール溶液をウサギの両眼に点眼し片方は30秒後に水で洗眼した。結膜刺激が両眼とも見られ、軽度の角膜表面の壊死もみられた。投与12日後には完全に回復し虹彩、レンズにも傷はみられなかった。原液と1%溶液に反応差はみられなかった。(EHCによるRoweらの報告)¹⁰⁾

ウ 感作性

動物実験の報告は無い。¹⁰⁾

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

Reznikら(EHC 1996による)⁸⁾はF344ラットおよびB6C3F1マウス各群雌雄10匹に、23.1、115.5、577.5 mg/m³ (3, 15, 75 ppm) の1,2-ジブロモエタンを1日6時間、週6日、13週間吸入ばく露した。低濃度群の雄マウス4匹が投与期間終了前に死亡した。ラット、マウスとも13週には高濃度群は鼻腔の嗅上皮に重度の壊死と萎縮がみられた。中低濃度群では扁平上皮化生、過形成、鼻腔の呼吸上皮の巨大細胞がみられた。扁平上皮化生、過形成、上皮の巨大細胞も喉頭、気管、細気管支にみられた。鼻腔の変化に基づくNOELは23.1 mg/m³ (3 ppm)であった。

Roweら(EHC 1996による)⁸⁾は雌ラット(系統不明)10匹に768 mg/m³ (100 ppm) の1,2-ジブロモエタンを1日7時間9日間に7回ばく露した。体重減少及びばく露1、5、7回後にそれぞれ死亡がみられた。生存動物も瘦削し、汚染状態がみられた。解剖の結果胃は血液に染った餌で満たされていた。肺、肝臓、腎臓重量は有意な増加を示した。組織学検査の結果、肺胞壁は軽度の白血球浸潤を伴う肥厚、肝臓の広範な混濁腫脹(脂肪変性はみられない)、脾臓の軽度な鬱血とヘモジデリン沈着がみられた。

Nitschkeら(EHC 1996による)⁸⁾は雌雄のF344ラットに0, 23, 77, 307 mg/m³ (0, 3, 10, 40 ppm) の1,2-ジブロモエタンを1日6時間、週6日、13週間吸入ばく露した。307 mg/m³群では体重増加の抑制、肝臓、腎臓重量の高値、鼻甲介呼吸上皮の過形成と化生がみられた。77mg/m³

群では鼻甲介呼吸上皮の軽度の過形成がみられた。88 日間の回復期間では1匹を除き病変は退縮した。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

Ghanayem ら(IRIS2004 による)⁹⁾は雄の F344 ラット各群8匹に 40、80mg/kg の 1,2-ジブプロモエタンを週5日2週間コーン油に溶解して経口投与した。高用量群の50%は前胃の細胞増殖がみられたが、低用量群ではみられず、対照群でも2匹にみられたただけであった。角化亢進も高用量群で有意な増加を示した。原著の著者は前胃の細胞増殖は発がんの前段階の可能性を示唆している。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

Short ら(1979)(EHC 1996 による)⁸⁾は雄の SD ラット各群3~4匹に 1,2-ジブプロモエタンを 146, 300 及び 684 mg/m³(19, 39, 89 ppm) 1日7時間週5日10週間吸入ばく露した。300 及び 684 mg/m³群は体重増加の抑制がみられ、684 mg/m³群では死亡がみられた。これらの群では、精巣重量減少、テストステロンの低下、精巣、精嚢、前立腺、精巣上体の萎縮が見られた。146, 300 mg/m³群の雄と無処置雌の交配では90%で妊娠が認められ、着床率、胚生存率、吸収率は正常であったが、684 mg/m³群との交配では妊娠が認められなかった。雌の SD ラットに 1,2-ジブプロモエタンを 154, 300 及び 614 mg/m³(20, 39, 80 ppm) 1日7時間週7日3週間吸入ばく露した。614 mg/m³群では体重増加の抑制、死亡がみられた。3週間のばく露後、雌ラットは無処置雄と交配した。614 mg/m³群の雌はばく露後3、4日後まで発情が認められず、正常な性周期もみられず、10日間の交配期間で他の群と比較して低交配率を示した。154, 300 mg/m³群の膈スミアは正常であった。これら3群とも1腹あたりの着床率、胚生存率、吸収率に差は認められなかった。病理組織学的検査でも卵巣、子宮に異常所見は認められなかった。生殖能力での NOEL は 300 mg/m³と結論づけられた。

Short ら(1978)(EHC 1996 による)⁸⁾は妊娠した SD ラットと CD-1 マウスに 146, 292 および 614 mg/m³ (20, 38, 80 ppm)の 1,2-ジブプロモエタンを妊娠6日から15日まで1日23時間吸入ばく露した。母獣への影響はラットマウスとも体重増加、摂餌量が全投与群でみられた。死亡率の顕著な増加がラットの 614 mg/m³ 群とマウスの 292, 614 mg/m³ 群に認められた。血腫、外脳症、骨変異がラットマウスとも母体毒性が認められた高用量群の胎児にのみ認められた。

Smith と Goldman (1983) (EHC 1996 による)⁸⁾は妊娠した Long-Evans ラット各群16匹に 3.3, 51.2 および 512 mg/m³の 1,2-ジブプロモエタンを妊娠3日から20日まで1日4時間、週3日吸入ばく露した。高用量群の児は回転棒(試験でのパフォーマンス)と、T迷路による明暗弁別課題の習得過程で対照群と比較して好成績を示した。同様の変化は 51.2 mg/m³群にも軽度に見られたが、3.3 mg/m³群では効果は認められなかった。DRL-20(低頻度差別強化 20秒)、直線走路の走行速度、受動回避試験はいずれも影響は受けなかった。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

Shivanandappa ら(1987) (EHC 1996 による)⁸⁾ は離乳直後の雄アルビノラット各群 10 匹に 100 または 500 mg/kg (10 または 50 mg/kg/日相当)の 1,2-ジブプロモエタンを 90 日間混餌投与した。毒性兆候は見られず、血清中酵素活性にも変化はみられなかった。各群 5 匹は無処置の雌と交配した。生殖能に変化は見られなかった。2 週間の交配期間後、雄を解剖したが、精巣に組織学的に正常であった。妊娠雌を出産させたが、平均胎児数、出生時体重、児の性比に無処置雄による対照群との差は見られなかった。雄ラットの生殖能力に対する NOEL は 50 mg/kg/日であった。

Williams ら(1991) (EHC 1996 による)⁸⁾は精子に問題のない成熟した 12 ヶ月令の雄ニュージランド白色種ウサギ、各群 8 から 10 匹にコーン油に溶解した 15, 30 および 45 mg/kg/体重の 1,2-ジブプロモエタンを 5 日間皮下投与した。溶媒対照群も設けた。雄の授精能力は投与前と投与後 4、12 週に各動物 3 匹の雌に人工授精して検査した。妊娠率、産児数、児の体重、児の発育を検査した。45 mg/kg 群では 30%が死亡し、生存した 43%に、血清酵素活性の上昇による重篤な肝臓障害が認められた。雌妊娠率、産児数は溶媒対照群の雄の精子による群と差はなく、授精能力、妊娠成績に影響は認められなかった。またこの試験において、投与前 6 週間、投与中、投与後 12 週に精子検査を行い精子濃度、精子数、形態異常、運動能力(速度、直線性、鞭毛の運動周期、ALH(amplitude of lateral head displacement) 等)、精液の pH、浸透圧、量、果糖、クエン酸、クレアチニン蛋白質、酸性ホスファターゼレベルを測定した。45 mg/kg 群では 1,2-ジブプロモエタンにより精子の量、運動、生存率、ALH の有意な低下がみられた。精液の pH、総精液量 (15、30mg/kg 群のみ) が用量に相関して減少し、酸性ホスファターゼも 45mg/kg 群で投与 2 週間後に 116%上昇した。その他の精液パラメータは影響を受けなかった。ウサギの生殖能力の 1,2-ジブプロモエタンに対する感受性は LD₅₀ 近辺の高濃度でのみ生殖パラメータに影響があり、精子の数、生存率、形態への影響はみられないことからヒトより低く、この研究から NOEL は求められなかったとしている。

Fanini ら (1984) (EHC 1996 による)⁸⁾は雄 F344 ラットに、0、1.25、2.5、及び 10mg/kg の 1,2-ジブプロモエタンを 5 日間腹腔内に投与した。投与した雄は無処置雌と投与後 4、9 週後に交配し、合計 19 腹から雄 84 匹、雌 88 匹が生まれた。F1 の行動検査を出生後 21 日までに実施した。離乳前の検査では反射機能、協調運動 (水泳、オープンフィールド) 運動量測定を行った。すべての投与群の F1 雄で運動機能発達と運動量の有意な差が認められた。この研究から NOEL は求められなかった。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

| 試験方法 | | 使用細胞種・動物種 | 結果 |
|------------|-----------------|---|-----------------------|
| In vitro | 復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌 TA100, TA1535 (S9+, -) ^{6, 8, 10)} | + |
| | | ネズミチフス菌TA98 (S9+, -) ^{6, 8, 10)} | +, - |
| | | ネズミチフス菌 TA1537, TA1538 (S9+, -) ^{6, 8, 10)} | - |
| | | 大腸菌 (S9+, -) ^{6, 8, 10)} | + |
| | DNA修復試験 | 大腸菌 (S9-) ¹⁰⁾ | + |
| | | ラット肝細胞 ¹⁰⁾ | + |
| | | CHO細胞 (S9+, -) ^{6, 10)} | + |
| | | CHL細胞 (S9+) ^{6, 7, 10)} | + |
| | 姉妹染色分体交換試験 | ヒトリンパ球 (S9-) ^{6, 8, 10)} | + |
| | | CHO細胞 (S9+, -) ^{6, 8, 10)} | + |
| | | CHL細胞 (S9+) ^{6, 8, 10)} | + |
| | 小核試験 (in vitro) | ヒトリンパ球 (S9-) ⁶⁾ | + |
| | In vivo | 小核試験 | マウス ^{6, 10)} |
| DNA鎖切断試験 | | ラット肝細胞・精巣生殖細胞 ^{6, 8, 10)} | + |
| DNA鎖切断試験 | | マウス肝細胞 ^{6, 10)} | + |
| 不定期DNA合成試験 | | ラット精母細胞 ⁶⁾ | - |
| | | ラット肝細胞 ^{6, 8)} | + |
| 体細胞突然変異試験 | | ショウジョウバエ ^{6, 8, 10)} | + |
| 伴性劣性致死試験 | | ショウジョウバエ ^{6, 8, 10)} | + |

- : 陰性 + : 陽性

本物質は国による変異原性試験の結果、強い変異原性が認められ、「変異原性が認められた化学物質による健康障害を防止するための指針」の対象物質である。⁷⁾

キ 発がん性

吸入ばく露

United States National Toxicology Program (1982)¹²⁾はF344ラット各群雌雄50匹を5週齢より0(対照群)、10、40ppmの1,2-ジブプロモエタン(純度99.3-99.4%)に1日6時間週5日103週間全身ばく露した。雄の40ppm群は88週、雌の40ppm群は92週でばく露を中止し解剖した。鼻腔の癌(雄:対照群 0/50, 低用量群 0/50, 高用量群 21/50、雌:対照群 0/50, 低用量群 0/50, 高用量群 25/50(以下発生数記載順同様))、腺癌(雄:0/50, 20/50, 28/50、雌:0/50, 20/50, 29/50)、腺腫(雄:0/50, 11/50, 0/50、雌:0/50, 11/50, 3/50)、循環器の血管肉腫(雄:0/50, 1/50, 15/50、雌:0/50, 0/50, 5/50)が雌雄の投与群で有意に増加した。雄で、鞅膜の中皮腫(0/50, 7/50, 25/50)、鼻腔の腺ポリプ(0/50, 18/50, 5/50)、雌で乳腺の繊維腺腫(4/50, 29/50, 24/50)、細気管支-肺胞上皮の腺腫と癌(0/50, 0/50, 5/50)も投与群で有意に増加した。

Wongら(1982)¹⁴⁾はSDラット各群雌雄48匹を0(対照群)、20ppmの1,2-ジブプロモエタン(純度99%)に1日7時間週5日18ヶ月間全身ばく露した。20ppm群の死亡率は雌雄とも有意に高値を示した。雌雄で脾臓の血管肉腫(雄:対照群0/48,投与群10/48,雌:対照群0/48,投与群6/48)及び副腎腫瘍(雄:対照群2/48,投与群11/48,雌:対照群1/48,投与群6/48)、雌で良性、悪性を合わせた乳腺腫瘍(対照群2/48,投与群25/48)、雄で皮下の間葉性腫瘍(対照群3/48,投与群11/48)が有意に増加した。

United States National Toxicology Program (1982)¹²⁾はB6C3F1マウス各群雌雄50匹を5週齢より0(対照群)、10、40ppmの1,2-ジブプロモエタン(純度99.3-99.4%)に1日6時間週5日103週間全身ばく露した。雄は尿路の感染症により生存率が低下し78週でばく露を中止し解剖した。雌の40ppm群は90週でばく露を中止し解剖した。細気管支-肺胞上皮腺腫と癌(雄:対照群 0/50,低用量群 3/50,高用量群23/50(以下発生数記載順同様)、雌:4/50,11/50,41/50)が雌雄の投与群で有意に増加した。雌で循環器系(主に脾臓)の血管肉腫(0/50,11/50,23/50)、皮下の繊維肉腫(0/50,5/50,11/50)、鼻腔の癌(0/50,0/50,6/50)、乳腺の腺癌(2/50,14/50,8/50)が投与群で有意に増加した。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

United States National Cancer Institute(1978)¹¹⁾ではOsborne-Mendelラット各群雌雄50匹に8週齢よりテクニカルグレードの1,2-ジブプロモエタン(純度99.1%)を高用量群は80mg/kgで16週、休薬期間を13週、その後40mg/kgで雄20週、雌30週(うち休薬期間を雄2週、雌4週含む)、(期間加重平均用量は雄41mg/kg,雌39mg/kg)で、低用量群は40mg/kgで41週、雄はその後40mg/kgで8週(うち2週休薬期間を含む)、雌はその後40mg/kgで20週(うち4週休薬期間を含む)、(期間加重平均用量は雄38mg/kg,雌37mg/kg)で、コーン油に混ぜ週5日強制経口投与した。対照群は雌雄各20匹コーン油のみを雄49週間、雌61週間投与した。前胃の扁平上皮癌(雄:対照群 0/20,低用量群 45/50,高用量群 33/50(以下発生数記載順同様)、雌:0/20,40/50,29/50)が雌雄の各投与群で有意に増加し、雌で肝細胞癌(0/20,1/49,5/48)が、雌で脾臓の血管肉腫(0/20,10/50,3/49)が低用量群で有意に増加し、高用量群でも発生した。

United States National Cancer Institute(1978)¹¹⁾ではB6C3F1マウス各群雌雄50匹を5~8週齢より、テクニカルグレードの1,2-ジブプロモエタン(純度99.1%)を高用量群は120mg/kgで10週、200mg/kgで2週、120mg/kgで27週、60mg/kgで14週、その後観察期間を雄24週、雌25週、(期間加重平均用量は雌雄107mg/kg)、低用量群は60mg/kgで10週、100mg/kgで2週、60mg/kgで41週、(期間加重平均用量は雌雄62mg/kg)で、コーン油に混ぜ週5日強制経口投与した。対照群は雌雄各20匹コーン油のみを雄59週間、雌60週間投与した。前胃の扁平上皮癌(雄:対照群 0/20,低用量群 45/50,高用量群 33/50(以下発生数記載順同様)、雌:0/20,40/50,29/50)が雌雄の各投与群で有意に増加し、細気管支-肺胞上皮腺腫も増加した。

Van Duurenら(IARC 1985による)⁶⁾はB6C3F1マウス各群雌雄30匹に、4 mmol/Lの1,2-ジブプロモエタン(純度99%以上)を蒸留水に混合し450日間投与した。摂取量は雄が116 mg/kg 体重、雌が103 mg/kg体重に相当した。雌雄の前胃に扁平上皮癌が有意に増加(雄 20/28,雌 27/29)し、雌の食道に扁平上皮乳頭腫が発生(3/30)した。これらの腫瘍は対照群の雄45匹、雌50匹に発生はみられなかった。

Van Duurenら(1979)¹⁵⁾は6~8週齢のHa:ICR Swissマウス各群雌30匹に、1,2-ジブプロモエ

タン(純度99%以上)を25または50mg、0.2 mlのアセトンに溶解し、週2回剃毛した背部皮膚に塗布した(投与期間は440~594日の間で詳細は不明)。皮膚の乳頭腫が50mg群では有意に増加し、その初発は25mg群が434日、50mg群が395日であった。肺の腫瘍が有意に増加(低用量群 24/30, 高用量群 26/30)し、胃にも腫瘍が発生した。

(2) ヒトへの影響(疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

職業ばく露による影響は頭痛、重篤な嘔吐、下痢、気道刺激、そして致死が報告されている。1,2-ジブロモエタン 384 mg/m³ (50 ppm)以上の気中濃度で鼻と咽頭刺激を起こす。1,2-ジブロモエタンの残った貯蔵タンク清掃において平均気中濃度 215 mg/m³ (28 ppm)の吸入で30分及び45分後の死亡が報告されている。⁸⁾

1,2-ジブロモエタンを故意に服用した6例では、吐き気、悪心、のど焼けを起こし、2例が死亡した。特徴的病理学変化は肝臓、肺、腎臓にみられた。広範な肝臓壊死による強度の黄疸がみられた。⁸⁾

ヒトの致死量は体重約 60kg の女性が 12g の 1,2-ジブロモエタンで死亡したことから、200 mg/kg bw と推測される。⁸⁾

1~0.3 % の 1,2-ジブロモエタン溶液タンク内での経皮吸収の報告がある。1人目の作業者はタンク内で倒れ、12時間後に代謝性アシドーシス、中枢神経系機能低下、肝機能障害で死亡した。監督者が救出を試みたが、タンク内で同様に倒れ、64時間後に難治性の代謝性アシドーシス、肝臓と腎臓の障害、骨格筋等の壊死で死亡した。咳、嘔吐、下痢、目、皮膚、呼吸器への刺激、昏睡、代謝性アシドーシス、幻覚、意識混濁、悪心、尿の減少、腎障害、頻脈、収縮不全が記録されている。検視の結果、肺水腫、肝障害、強度の腎臓自己融解が明らかになった(EHC, IUCLID による(Letz らの1984年の報告)⁸⁾¹⁰⁾。

イ 刺激性及び腐食性

0.5~1 ml の 1,2-ジブロモエタンを9人に投与し皮膚に熱傷、紅斑、浮腫、壊死を生じた(EHC による Pflesser らの1938年の報告)⁸⁾。この他にヒトの症例の報告は無い⁸⁾。

ウ 感作性

自己実験の例として 1,2-ジブロモエタンを数回の投与の後、感作を起こした(EHC による Pflesser らの1938年の報告)⁸⁾。この他にヒトの症例の報告は無い。¹⁰⁾

エ 反復ばく露毒性(生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く)

1,2-ジブロモエタンの反復ばく露による障害の報告は生殖・発生毒性、発がん性に集約される。

オ 生殖・発生毒性

Ter Haar (1980)(EHC 1996 による)⁸⁾ は 1,2-ジブロモエタンばく露による不妊、精子濃度、児への影響はみられないとしている。

Ratliff ら(1987)と Schrader ら(1987) (EHC 1996 による)⁸⁾ はハワイのパパイヤ消毒工場における46人の作業者の精液について5年間の横断的研究を行っている。呼吸位置での気中 1,2-

ジブロモエタンの幾何平均濃度は 0.68 mg/m³ (88 ppb) (8 時間、時間加重平均)であった。対照群は近隣の砂糖精製工場の 43 人の非ばく露者とした。対象者の喫煙率、カフェイン、アルコール摂取率、年齢、泌尿器病歴、他検査に影響を与える項目についてばく露群、対象群を考慮し解析した。1 回あたりの精子数、精子生存率、運動率の減少、形態異常率の有意な増加がみられた。この結果 1,2-ジブロモエタンはこの濃度にばく露された男性への生殖影響を起すことが示された。

Schrader ら(1988) (EHC 1996 による)⁸⁾ は 1,2-ジブロモエタンの男性への生殖能影響についてコロラドの 10 人の森林作業者と 6 人の非ばく露者について短期縦断的研究を行っている。気中 1,2-ジブロモエタンの 6 週間の時間加重平均濃度は 0.46 mg/m³ (最高濃度 16 mg/m³)であり、経皮吸収が顕著であった。ばく露群では精子運動率、精液量が有意に減少した。

以上 2 つの研究より 1,2-ジブロモエタンは男性生殖器と精巣に多方面の作用を生じることが示唆された。

Wong ら(1985) (EHC 1996 による)⁸⁾ による英国の 4 つの工場で 1,2-ジブロモエタンにばく露された男性作業者の後向き調査から、統計的にかろうじて有意な受胎率(妻の出産数)の減少が示された。平均ばく露濃度は 38.5 mg/m³ (5 ppm)以下であるが正確な濃度は測定されていない。

カ 遺伝毒性

ヒトリンパ球 *in vitro* 姉妹染色分体交換試験、小核試験では陽性の報告がある⁶⁾⁸⁾¹⁰⁾。

1,2-ジブロモエタンばく露労働者の末梢リンパ球への遺伝毒性研究が IARC(1999)⁶⁾に 2 つ収録されている。Steenland ら(1985)による、松倒木消毒作業者 14 人の数ヶ月にわたる作業の前後の血液による報告がある。同時に採取された非ばく露者 6 人を対象としている。ばく露濃度は 8 時間時間加重平均濃度 60 ppb(5-281 ppb の範囲)、4 から 15 分間の呼吸位置におけるピーク値平均が 463 ppb(8-2165 ppb の範囲)であった。Steenland ら(1986)による 6 工場、60 人のパパイヤ包装労働者では、呼吸位置での幾何平均が 16 から 165 ppb で、同ジェリアの 42 人の製糖労働者を対照としている。この調査では性、年齢、喫煙、飲酒、薬剤の使用、調査時の疾病の有無の調整がされている。いずれの研究でも姉妹染色分体交換、染色体異常とも増加は見られなかった。

キ 発がん性

吸入ばく露

1,2-ジブロモエタンのヒトへの発がん性に関する報告はいくつかあるがその統計学的検出力の低さや、ばく露情報が不十分であることから、IARC(1999)⁶⁾はヒトに関する不確実な証拠としている。

Ott ら(1980)¹⁶⁾による、2 つの 1,2-ジブロモエタン製造工場(ユニット 1, ユニット 2)での 161 人の労働者についての疫学調査がある。ユニット 1 は 1942 年から 1969 まで、有機臭素化合物では 1,2-ジブロモエタンを主に取り扱っていたが、定量的なばく露濃度など環境調査は行われていない。ユニット 2 は 1920 年代半ばから 1976 年まで 1,2-ジブロモエタン及び各種臭素化合物を取り扱っていた。ユニット 2 における 1949 年の呼吸位置での濃度は 1 から 10.6ppm の範囲、1952 年にはエリアサンプルで 19ppm から気温の高い日で 31ppm、ドラム缶充填で 13.4ppm であった。1971 から 1972 年には時間加重平均で 2.9 から 4ppm であった。ユニット 1 では悪性腫瘍発生の期待値が 3.6 であるのに対し 2 例しか報告されなかった。ユニット 2 では悪性腫瘍発生の期待値が 2.2 であるのに対し 5 例報告されたが、1,2-ジブロモエタン以外による腫瘍発生と区別できない

ため、1,2-ジブロモエタンがヒトへの発がん物質であるかは結論できないとしている。

Alavanja ら(1990)¹⁷⁾ は 22,938 人の白人男性の穀物製粉労働者について 1955 年から 1985 年までのコホート調査を報告している。この集団の死亡率は、同年齢の米国白人男性より有意に低値であった。非ホジキンリンパ腫(NHL)、白血病及びすい臓がん発生の過剰リスクは、より多く農薬を使用する小麦製粉労働者に限られていた。またコホート内症例対照研究でもこれらの労働者に過剰リスクがみられたが、その相対リスクは NHL(オッズ比 4.2)ですい臓がん(オッズ比 2.2)、白血病(オッズ比 1.8)の 2 倍程度であった。しかし、小麦製粉 57 工場では 1,2-ジブロモエタン以外にすべての工場で四塩化炭素、マラチオン、臭化メチル、ホスフィン、ピレスラムも使用されており、1,2-ジブロモエタンばく露によるものか不明である。

Sweeney ら(1986, IARC 1999 による)⁶⁾ は化学工場における 2510 人の男性労働者について 1952 年から 1977 年までの多発性骨髄腫と脳腫瘍による死亡についての研究を報告している。ばく露された可能性のある物質は燃料添加物の四エチル鉛、1,2-ジブロモエタン、二塩化エチレン、無機鉛、塩化ビニルモノマーであった。総死亡発生の期待値が 211.14 であるのに対し 156 例の報告であったが、総死亡数の少なさ、腫瘍発生検出力の低さ、労働環境ばく露データの不足が指摘されている。

発がんの定量的リスク評価

EPA IRIS⁹⁾ では、当該物質による吸入ばく露による過剰発がんのユニットリスクを

$UR=6 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ としている。(http://cfpub.epa.gov/ncea/iris 2/10/09 確認)

(データの算出根拠：US-NTP の吸入試験、ラット雌の鼻腔の腺腫、腺癌、乳頭腫、扁平上皮癌、および血管肉腫と中皮腫の発生増加による)

また相対リスクは、 $RL(10^{-4})=2 \times 10^{-1}(\mu\text{g}/\text{m}^3)$

としている。

発がん性分類

IARC : 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある)

NTP 11th : R(ヒトに対しておそらく発がん性がある)

ACGIH : A3 (ヒトに対して発がん性が疑われる)

産業衛生学会 : 第 2A 群 (ヒトに対しておそらく発がん性がある)

EU Annex I : Carc. Cat. 2; R45 (ヒトに対しておそらく発がん性がある)

DFG MAK : Carc. Cat. 2 (ヒトに対しておそらく発がん性がある)

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 数値は割り当てない (1996)

報告要旨：強度の粘膜、眼、皮膚の刺激性があり、生殖毒性も報告されている。複数の投与経路による動物実験で発がん性が報告されており発がん性記号 A3 を付した数値なしの TLV を勧告する。皮膚からの吸収により全身毒性を起こすことがあるため、経皮吸収注意記号を勧告する。

日本産業衛生学会 許容濃度：未設定

DFG MAK : 未設定 “H” 経皮吸収に注意

引用文献

- 1) IPCS、国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語版 No.45 (1993)
- 2) 経済産業省、化学物質の製造・輸入に関する実態調査(平成16年度実績)の確報値
- 3) ACGIH、Documentation of the TLVs and BEIs (2007 CD版)
- 4) 「許容濃度の勧告(2007年度)」産業衛生雑誌 49巻 p149-174
- 5) ドイツ学術振興会(DFG)、List of MAK and BAT Values 2007
- 6) IARC、Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans Vol. 71、p641-669 (1999)
- 7) 日本化学物質安全・情報センター、労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質 変異原性試験データ集 (1996) p59,478-479
- 8) IPCS、環境保健クライテリア (EHC : Environmental Health Criteria) 177 (1996)
- 9) US EPA、Integrated Risk Information System (IRIS,361)
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris>)
- 10) European Commission, ECB-IUCLID Database (2000)
(<http://ecb.jrc.it/esis/index.php?PGM=dat>)
- 11) National Cancer Institute、Bioassay of 1,2-Dibromoethane for Possible Carcinogenicity NCI Technical Report Series No.86 (1978)
- 12) National Toxicology Program、Carcinogenesis Bioassay of 1,2-Dibromoethane in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Study) NTP TR-210 (1982)
- 13) NIOSH : RTECS (CD版 : 最新版)
- 14) Wong, L.C.K., Winston, J.M., Hong, C.B., Plotnick, H. (1982) Carcinogenicity and toxicity of 1,2-dibromoethane in the rat. Toxicol Appl Pharmacol 63:155-165.
- 15) Van Duuren, B.L., Goldschmidt, B.M., Loewengart, G., Smith, A.C., Melchionne, S., Seidman, I. & Rock, D. (1979) Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. J. Natl Cancer Inst., 63: 1433-1439
- 16) Ott, M.G., Scharnweber, H.C., Langner, R.R. (1980) Mortality Experience of 161 Employees Exposed to Ethylene Dibromide in Two Production Units. Br. J. Ind. Med. 37:163-168.
- 17) Alavanja, M.C., Blair, A. & Masters, M.N. (1990) Cancer mortality in the US flour industry. J.natl Cancer Inst., 82, 840-848.