

CERI 有害性評価書

1,2-ジクロロエタン

1,2-Dichloroethane

CAS 登録番号 : 107-06-2

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	3
5.1 大気中での安定性.....	3
5.2 水中での安定性.....	3
5.2.1 非生物的分解性.....	3
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	4
5.4 生物濃縮性.....	4
6. 環境中の生物への影響.....	4
6.1 水生生物に対する影響.....	4
6.1.1 藻類に対する毒性.....	4
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	5
6.1.3 魚類に対する毒性.....	6
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	7
7. ヒト健康への影響.....	8
7.1 生体内運命.....	8
7.2 疫学調査及び事例.....	21
7.3 実験動物に対する毒性.....	24
7.3.1 急性毒性.....	24
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	24
7.3.3 感作性.....	25
7.3.4 反復投与毒性.....	25
7.3.5 生殖・発生毒性.....	27
7.3.6 遺伝毒性.....	28
7.3.7 発がん性.....	30
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	32
文 献.....	34

1. 化学物質の同定情報

物質名	1,2-ジクロロエタン エチレンジクロリド
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-116
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 2-54
CAS登録番号	107-06-2
構造式	$ \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \\ \text{Cl} \quad \text{Cl} \end{array} $
分子式	C ₂ H ₄ Cl ₂
分子量	98.96

2. 我が国における法規制

法律名	項目
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質
化学物質審査規制法	指定化学物質 (第二種監視化学物質)
消防法	危険物第四類第一石油類
労働安全衛生法	危険物引火性の物 名称等を表示すべき有害物質 名称等を通知すべき有害物 第一種有機溶剤 指針を公表した化学物質 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)
下水道法	水質基準 0.04 mg/L
水質汚濁防止法	有害物質 排水基準 0.04 mg/L
土壌汚染対策法	特定有害物質、土壌溶出量基準 0.004 mg/L
海洋汚染防止法	有害液体物質 B 類
船舶安全法	引火性液体類
航空法	引火性液体
港則法	引火性液体類
廃棄物処理法	特別管理産業廃棄物 判定基準 0.4 mg/L (廃酸・廃塩基、含有量) 0.04 mg/L (汚泥など、溶出量)

3. 物理化学的性状

項目	特性値	出典
外觀	無色液体	U.S.NLM:HSDB, 2001
融点	-35.7°C	IPCS, 1999
沸点	83~84°C	Merck, 2001
引火点	13°C (密閉式) 18°C (開放式)	IPCS, 1999 ; Merck, 2001 Merck, 2001
発火点	413°C	IPCS, 1999
爆発限界	6.2~16 vol% (空气中)	IPCS, 1999
比重	1.2569 (20°C/4°C)	Merck, 2001
蒸気密度	3.42 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	5.3 kPa (10°C)、8.1 kPa (20°C)、 14.0 kPa (30°C)	Verschueren, 2001
分配係数	log Kow = 1.48 (実測値)、1.83 (計算値)	SRC: KowWin, 2002
解離定数	解離基なし	
土壌吸着係数	Koc = 44 (推定値)	SRC: PcKocWin, 2002
溶解性	水 : 8.6 g/L (25°C)	U.S.NLM:HSDB, 2001
	エタノール、クロロホルム、 エーテル : 混和	Merck, 2001
ヘンリー定数	120 Pa・m ³ /mol (23°C、測定値)	SRC:HenryWin, 2002
換算係数 (気相、20°C)	1 ppm = 4.11 mg/m ³	計算値
	1 mg/m ³ = 0.243 ppm	

4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1)

表 4-1 製造・輸入量等 (トン)

年	1997	1998	1999	2000	2001
製造量	3,491,372	3,491,292	3,501,897	3,430,642	3,274,975
輸入量	695,714	570,265	552,755	416,711	383,448
輸出量	392	315	687	29,466	20,548
国内供給量	4,186,694	4,061,242	4,053,965	3,817,887	3,637,875

出典：経済産業省 (2002)、財務省 (2003)

主に合成原料 (塩化ビニルモノマー、エチレンジアミン、ポリアミノ樹脂、イオン交換樹脂) として用いられているほか、フィルム洗浄剤、溶剤 (有機合成、ビタミン抽出)、殺虫剤、くん蒸剤に使用されている (化学工業日報社, 2003)。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性 (表5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対 象	反応速度定数 (cm ³ /分子/秒)	濃 度 (分子/cm ³)	半減期
OH ラジカル	2.48×10 ⁻¹³ (25℃、測定値)	5×10 ⁵ ~1×10 ⁶	1~2 か月
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

加水分解に対して安定であり、pH7、25℃での半減期は72年と推定されている (Barbash and Reinhard, 1989) ので、水環境中では事実上加水分解されない。

5.2.2 生分解性

a 好氣的生分解性 (表 5-2)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	0	難分解性
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	1	
全有機炭素 (TOC) 測定	2	

被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L、試験期間：2週間

出典：通商産業省 (1978) 通商産業公報 (1978年12月28日)

蒸気圧が高い (8.1 kPa、20℃) ため、生分解試験において微生物との十分な接触と馴化がなされる前に揮散する可能性があり、静置フラスコ法での試験においては試験開始時の濃度が5及び10 mg/Lの場合、7日以内に20~63%が消失したが、この内5~27%は揮散したことによると報告されている (Tabak et al., 1981)。

下水処理場の活性汚泥から分離された微生物を用いた試験で、生分解経路が明らかにされており、開始反応は脱塩素化による2-クロロエタノールの生成であり、2-クロロアセトアルデヒドを経てクロロ酢酸を生成し、さらに、脱塩素化してグリコール酸を経て完全に分解される (Janssen et al., 1985)。

b 嫌氣的生分解性

嫌氣的条件下での35日間の生分解性試験では分解されなかったことが報告されている (Jafvert and Wolfe, 1987)。

以上のことから、1,2-ジクロロエタンは馴化などの条件が調べば好氣的に生分解されると考

えられる。

5.3 環境水中での動態

1,2-ジクロロエタンのヘンリー定数は $120 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (23°C) と大きく、蒸気圧が高い (8.1 kPa , 20°C) ので、環境中に排出された大部分は大気中に移行・分布すると推定される。攪拌時の水中からの消失半減期は 5~29 分で、水深と表面積に依存する (Dilling et al., 1975)。

5.4 生物濃縮性 (表5-3)

表 5-3 化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験結果

生物種	濃度 (mg/L)	試験期間 (週間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	0.1	6	25.8~77.1	濃縮性がない 又は低い
	0.01		28.4~75.7	

出典：通商産業省 (1978) 通商産業公報 (1978 年 12 月 28 日)

その他に、生物への濃縮性は低く、ブルーギルによる 14 日間の濃縮度試験では生物濃縮係数は 2.0 で排出半減期は 2 日以下であったとの報告がある (Barrows et al., 1980)

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 藻類に対する毒性 (表6-1)

淡水緑藻における報告はいずれも 1,2-ジクロロエタンの揮発性を考慮して、閉鎖系で試験を実施したものである。72~96 時間の EC_{50} (生長障害) は、129~294 mg/L の範囲である。長期毒性とみなされる NOEC は、OECD テストガイドラインに準じたセテナストラムの生長障害を指標とした 65.6 mg/L (バイオマス) と 111 mg/L (生長速度) である (環境庁, 1996)。海産藻類については信頼できる報告はない。

表 6-1 1,2-ジクロロエタンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 ($^\circ\text{C}$)	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水					
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 GLP 止水 閉鎖系	22.9 - 23.3	72 時間 EC_{50}	129	環境庁, 1996
			24-48 時間 EC_{50}	240	
			24-72 時間 EC_{50}	294	
			72 時間 NOEC	65.6	
			24-48 時間 NOEC	111	
			24-72 時間 NOEC	111	
				(m) ²⁾	

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Scenedesmus subspicatus</i> (緑藻、セネデスマス)	OECD 201 止水 閉鎖系	25 ± 1	72 時間 EC ₅₀	生長阻害	189 (m)	Freitag et al., 1994
	止水 閉鎖系	21 - 25	< 96 時間 EC ₅₀	生長阻害	166 (m)	Behechti et al., 1995

(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 暴露開始時の測定値

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表6-2)

無脊椎動物に対する 1,2-ジクロロエタンの急性毒性については、淡水種としてオオミジンコの報告があるが、このうち信頼ができるデータは 1,2-ジクロロエタンの揮発性を考慮して、試験を半止水あるいは止水方式の密閉方式で実施したもの、あるいは試験液中の被験物質濃度を測定し、その測定濃度で毒性値を示したものである。それらの毒性値 (48 時間 LC₅₀ あるいは EC₅₀) は、99.4~270 mg/L の範囲であった。

長期毒性としては、OECD テストガイドラインなどに準じたオオミジンコの 21 日間あるいは 28 日間繁殖試験の報告があり、それぞれ NOEC が 1.02 mg/L (環境庁、1996) 及び 11 mg/L (Richter et al., 1983) である。

海産種として甲殻類のフジツボやブラインシュリンプでの報告があり、このうちブラインシュリンプの遊泳阻害を指標とした急性毒性値は 36.4 mg/L であった (Foster and Tullis, 1985)。

表 6-2 1,2-ジクロロエタンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	止水 閉鎖系	22±1	72	6.7- 8.1	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀	250 220 (n)	LeBlanc, 1980
		ASTM ¹⁾ 止水 閉鎖系	20±1	43.5-47.5	7.0- 7.7	48 時間 LC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	270 160 (m)	Richter et al., 1983
		半止水 閉鎖系	20±1	43.5-47.5	6.6- 7.9	28 日間 NOEC 28 日間 LOEC 繁殖	11 21 (m)	
		OECD 202 止水	ND	ND	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	10 (m)	Freitag et al., 1994
		OECD 202 GLP 半止水 密閉	19.7- 20.0	35.5	7.7- 7.8	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	185 99.4 (m)	環境庁, 1996

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
		OECD 202 GLP 半止水 密閉	19.6- 20.3	35.5	7.1- 7.9	21 日間 NOEC 21 日間 LOEC 繁殖	1.02 2.56 (a, n)	
海水								
<i>Elminuis modestus</i> (甲殻類、 ゾウガ科の 一種)	幼生	止水 閉鎖系	ND	ND	ND	48 時間 LC ₅₀	186 (n)	Pearson & McConnell, 1975
<i>Artemia salina</i> (甲殻類、 フラインジュリン [®])	ふ化後 30 時間	止水 閉鎖系	19	塩分濃度 3.2%	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	93.6	Foster & Tullis, 1984
		止水 閉鎖系	19	海水濃度 25% 50%	ND	24 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	36.4 79.7	Foster & Tullis, 1985

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

1) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン

6.1.3 魚類に対する毒性 (表6-3)

淡水魚では、1,2-ジクロロエタンの揮発性を考慮して、試験を流水、閉鎖系の半止水又は止水方式で実施したもの、あるいは試験液中の被験物質濃度を測定した、信頼できる急性毒性試験データがある。その LC₅₀ は 66.0~136 mg/L の範囲にあった。その中で最小の 96 時間 LC₅₀ (66.0 mg/L) は、試験溶液中の平均実測濃度に基づきオオクチバスを用いて測定した値である (Industrial Bio-Test Laboratories, Inc., 1971)。

長期毒性としては、ファットヘッドミノーの受精卵から稚魚期の 32 日間の初期生活段階毒性試験により、ふ化率、生存率、成長を指標とした LOEC が 59 mg/L、NOEC が 29 mg/L (Benoit et al., 1982)、ニジマス受精卵からふ化 4 日目まで 27 日間暴露した試験での LC₅₀ が 34 mg/L (Black et al., 1982)、さらにギンザケ受精卵から 21 日間暴露した試験での LC₅₀ が < 56 mg/L (Reid et al., 1982) であると報告されている。

海水魚としては、マコガレイ類 (*Limanda limanda*) に対する急性毒性試験があり、96 時間 LC₅₀ が 115 mg/L であった (Pearson and McConnell, 1975)。

表 6-3 1,2-ジクロロエタンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	産卵後 2-8 時間齢の 卵	流水	25±1	45	7.4	32 日間 NOEC 32 日間 LOEC ふ化、生存、 成長	29 59 (m)	Benoit et al., 1982
	25-30 日齢 0.12 g	流水	25±1	45.5	7.5	96 時間 LC ₅₀	118 (m)	Veith et al., 1983

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
	30-35 日齢	U.S. EPA 流水	25±2	45.0-45.5	6.7- 7.6	96 時間 LC ₅₀	116 (m)	Walbridge et al., 1983
	31 日齢	流水	25	44.8	7.4	96 時間 LC ₅₀	136 (m)	Geiger et al., 1985
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	1.81 cm 0.0907 g	OECD 203 GLP 半止水 密閉	23.3- 23.9	35.5	7.1- 7.8	96 時間 LC ₅₀	> 126 (m)	環境庁, 1996
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	35-75 mm	止水	18	ND	7	96 時間 LC ₅₀	94.0 (m)	Industrial Bio-Test Laboratories, Inc., 1971
<i>Poecilia reticulata</i> (グッピー)	2-3 か月齢	半止水 閉鎖系 助剤 ¹⁾	22±1	25	ND	7 日間 LC ₅₀	106 (n)	Konemann, 1981
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	受精後 30 分以内 の卵	流水 閉鎖系	13.1 ±0.1	93.9±0.4	7.8 ±0.01	23 日間 LC ₅₀ (ふ化 0 日目) 27 日間 LC ₅₀ (ふ化 4 日目)	34 34 (m)	Black et al., 1982
<i>Micropterus salmoides</i> (オクチバス)	35-75 mm	止水	13	ND	7	96 時間 LC ₅₀	66.0 (m)	Industrial Bio-Test Laboratories, Inc., 1971
<i>Oncorhynchus kisutch</i> (キンサケ)	発眼卵	半止水	3.0± 0.5	ND	5.3- 5.8	21 日間 LC ₅₀	< 56 (m)	Reid et al., 1982
海水								
<i>Limanda limanda</i> (マコガレイ類、 カレイ科)	15-20 cm	流水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	115 (n)	Pearson & McConnell, 1975

ND: データなし、(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、
(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態、
密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

1) 有機溶剤

6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

環境中の生物に対する 1,2-ジクロロエタンの影響については、比較的多くのデータがあり、致死、遊泳阻害、生 (成) 長阻害、繁殖などを指標に検討が行われている。

1,2-ジクロロエタンは揮発性が高いことから、水生生物に関して信頼できるデータは試験を流水、閉鎖系の半止水又は止水方式で実施したもの、あるいは試験液中の被験物質濃度を測定したものである。

藻類の生長阻害試験では、72～96 時間の EC₅₀ (生長阻害) は、129～294 mg/L の範囲である。これらの値は GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。また、長期毒性と考えられる NOEC は、OECD テストガイドラインに準じたセレナストラムの生長阻害を指標とした 65.6 mg/L (バイオマス) と 111 mg/L (生長速度) である。

無脊椎動物に対する急性毒性は、36.4～270 mg/L の範囲である。このうち甲殻類のブライ

シュリンプに対する値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。長期毒性としては、オオミジンコの繁殖試験での NOEC が 1.02~11 mg/L の報告がある。

魚類の急性毒性データは 66.0~136 mg/L の範囲にあり、その中で最小の LC₅₀ (96 時間)はオオクチバスに対する 66.0 mg/L である。この値は GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。長期毒性としては、ファットヘッドミノー、ニジマス及びギンザケの致死や成長を指標とした試験での NOEC や LC₅₀ が 29~56 mg/L の報告がある。

以上から、1,2-ジクロロエタンの水生生物に対する急性毒性は、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分 III に相当し、有害性を示す。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 1.02 mg/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命 (表 7-1、図 7-1)

1,2-ジクロロエタンは経口、吸入、経皮のいずれの投与経路によっても速やかに吸収される。

ラットでは 150 mg/kg を経口投与後 15 分で血中濃度は最高に達する (Reitz, et al., 1982)。また 50 mg/kg を超えると血中濃度と用量の相関性がみられず、胃腸管吸収の飽和が示されている (Spreafico et al., 1980)。

吸入暴露では、ヒトでは 30 分間暴露で死亡した例や (U.S. DHHS, 1999)、吸入及び経皮による職業暴露 (15.6 ppm) をうけ、母乳へ蓄積した報告がある (U.S. DHHS, 1999)。

1,2-ジクロロエタンの各組織への分布では、経口、吸入とも脂肪組織への蓄積が示されている。妊娠ラットに暴露した実験では、母動物の血中濃度と胎児中濃度は用量に相関して増加し、1,2-ジクロロエタンが胎盤を通過することが示されている。(Withey and Karpinski, 1985)。

経口投与では、ラットの実験で、尿中に硫化二酢酸とその硫酸抱合体がみられている(Reitz et al., 1980, 1982)。別のマウス及びラットの実験で、いずれの動物にも S-カルボキシメチルシステイン、硫化二酢酸、クロロ酢酸が検出されている(Mitoma et al., 1985)。また、硫化二グリコール酸、チオエーテルを検出した報告もある。高用量では代謝の飽和あるいは胃腸管吸収の飽和が示唆されている (Payan et al., 1993)。

吸入暴露でも経口投与と同様の代謝物がみられている。(Reitz et al., 1980; 1982)。別の実験では硫化二グリコール酸およびその硫酸抱合体、クロロ酢酸が検出されている (Cheever et al., 1990)。

腹腔内投与では、マウスに単回投与した実験で、放射能は尿中にクロロ酢酸、S-カルボキシメチルシステイン及びその抱合体、硫化二酢酸、2-クロロエタノール、S,S'-エチレン-ビス-システインとして検出され、呼気中に二酸化炭素として検出されている(Yllner, 1971)。

1,2-ジクロロエタンのグルタチオン抱合体は DNA と結合して変異原性及び発がん性の原因となることが示されている(Cheever et al., 1990; Reitz, 1980, 1982)。

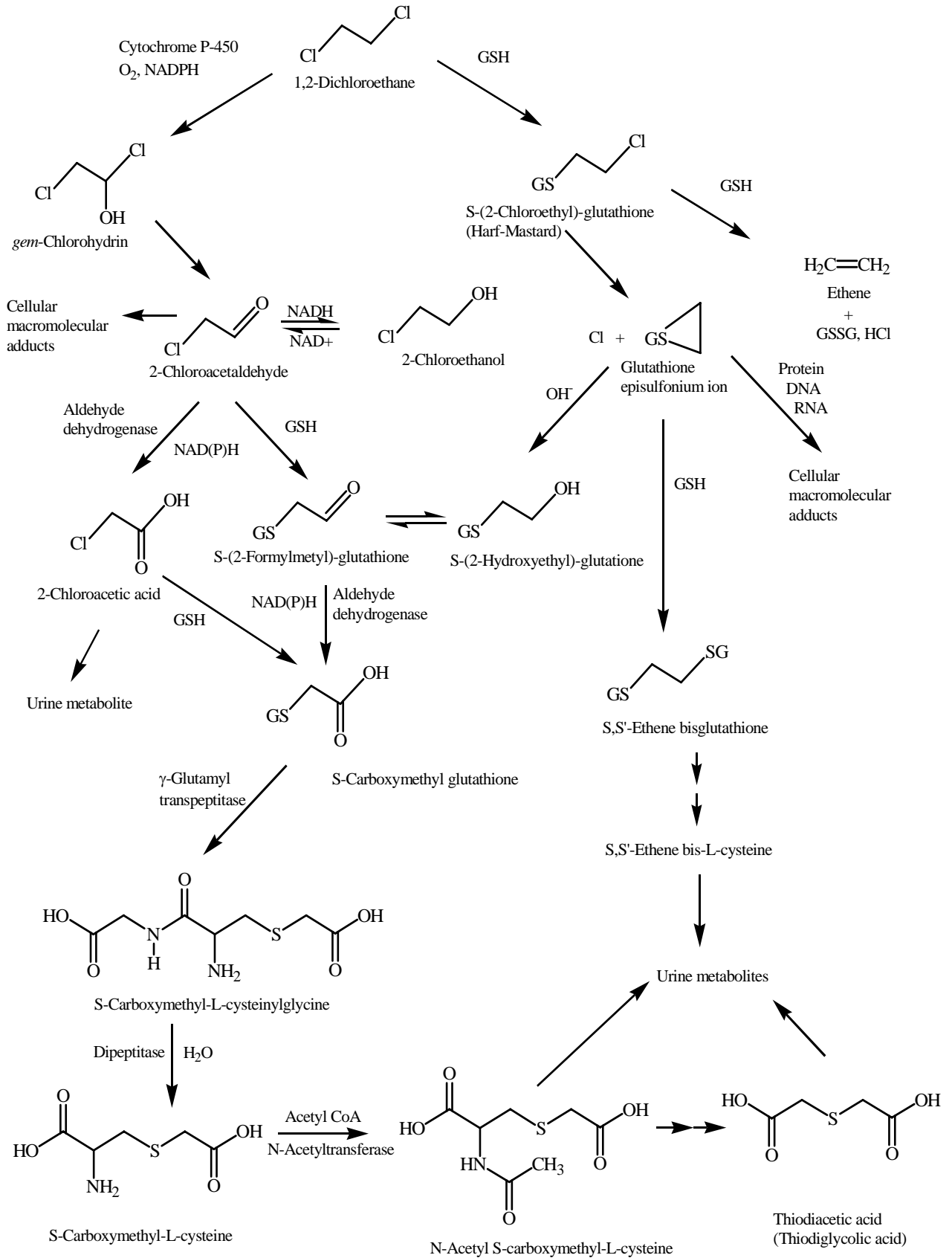


図 7-1 1,2-ジクロロエタンの代謝 (U.S. DHHS, 1999より引用)

表 7-1 1,2-ジクロロエタンの生体内運命の試験結果

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献																																																																	
ヒト 看護婦 年齢不明	吸入 経皮	15.6 ppm	授乳中の女性の乳汁から1,2-ジクロロエタン (2.8 mg/100 mL)が 検出	US DHHS, 1999																																																																	
ラット SD 雄 14か月	静脈内 単回	1、5、25 mg/kg	<p>血中からの消失は速く二相性であり、1、5、25 mg/kg でそれぞれ30分、60分、2時間後まで検出。それ以上では検出限界以下。用量の増加に依存して消失速度が減少することから排泄には飽和過程があると示唆された。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">血液</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">T_{1/2} (min)</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg</td> <td>7.30</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>9.49</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>14.07</td> </tr> <tr> <td colspan="2">AUC (μ g min/mL)</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>54</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>595</td> </tr> <tr> <td colspan="2">開始時濃度 (μ g/mL)</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg</td> <td>1.50</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>8.0</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>38.12</td> </tr> </tbody> </table>	血液		T _{1/2} (min)		1 mg/kg	7.30	5	9.49	25	14.07	AUC (μ g min/mL)		1 mg/kg	9	5	54	25	595	開始時濃度 (μ g/mL)		1 mg/kg	1.50	5	8.0	25	38.12	Spreafico et al., 1980																																							
血液																																																																					
T _{1/2} (min)																																																																					
1 mg/kg	7.30																																																																				
5	9.49																																																																				
25	14.07																																																																				
AUC (μ g min/mL)																																																																					
1 mg/kg	9																																																																				
5	54																																																																				
25	595																																																																				
開始時濃度 (μ g/mL)																																																																					
1 mg/kg	1.50																																																																				
5	8.0																																																																				
25	38.12																																																																				
ラット SD 雄 14か月	経口 単回 反復 (5日/週×2週)	単回：25、50、 150 mg/kg 反復：50 mg/kg/日	<p>最高濃度に達するのは肝臓が最も速く 10 分後。消失は 2 相性。肺は血中と同じような動態を示したが、濃度は血中より低かった。脂肪組織ではその他の器官より遅い 45-60 分後に最高濃度に達したが、濃度は高く、50、150 mg/kg では血中での約 5 倍。脂肪組織からの消失は一相性。脂肪組織への蓄積には飽和が見られた。また 50 mg/kg をこえると血中濃度と用量の相関性がみられないことから、胃腸管吸収の飽和が示された。50 mg/kg 投与では単回投与と 10 日間投与で差は見られなかった。また性差は見られなかった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>血液</th> <th>脂肪</th> <th>肺</th> <th>肝</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">T_{1/2} (min)</td> </tr> <tr> <td>25 mg/kg</td> <td>24.62</td> <td>23.22</td> <td>24.10</td> <td>18.47</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>44.07</td> <td>30.11</td> <td>38.26</td> <td>42.31</td> </tr> <tr> <td>150</td> <td>56.70</td> <td>57.63</td> <td>44.57</td> <td>66.47</td> </tr> <tr> <td colspan="5">AUC (μ g min/mL)</td> </tr> <tr> <td>25 mg/kg</td> <td>446</td> <td>5119</td> <td>136</td> <td>679</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>1700</td> <td>12543</td> <td>538</td> <td>1897</td> </tr> <tr> <td>150</td> <td>7297</td> <td>29468</td> <td>648</td> <td>5384</td> </tr> <tr> <td colspan="5">最高濃度 (μ g/mL or g)</td> </tr> <tr> <td>25 mg/kg</td> <td>13.29</td> <td>110.67</td> <td>2.92</td> <td>30.02</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>31.94</td> <td>148.92</td> <td>7.20</td> <td>55.00</td> </tr> <tr> <td>150</td> <td>66.78</td> <td>259.88</td> <td>8.31</td> <td>92.10</td> </tr> </tbody> </table>		血液	脂肪	肺	肝	T _{1/2} (min)					25 mg/kg	24.62	23.22	24.10	18.47	50	44.07	30.11	38.26	42.31	150	56.70	57.63	44.57	66.47	AUC (μ g min/mL)					25 mg/kg	446	5119	136	679	50	1700	12543	538	1897	150	7297	29468	648	5384	最高濃度 (μ g/mL or g)					25 mg/kg	13.29	110.67	2.92	30.02	50	31.94	148.92	7.20	55.00	150	66.78	259.88	8.31	92.10	Spreafico et al., 1980
	血液	脂肪	肺	肝																																																																	
T _{1/2} (min)																																																																					
25 mg/kg	24.62	23.22	24.10	18.47																																																																	
50	44.07	30.11	38.26	42.31																																																																	
150	56.70	57.63	44.57	66.47																																																																	
AUC (μ g min/mL)																																																																					
25 mg/kg	446	5119	136	679																																																																	
50	1700	12543	538	1897																																																																	
150	7297	29468	648	5384																																																																	
最高濃度 (μ g/mL or g)																																																																					
25 mg/kg	13.29	110.67	2.92	30.02																																																																	
50	31.94	148.92	7.20	55.00																																																																	
150	66.78	259.88	8.31	92.10																																																																	

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献																																																		
ラット SD 雄 14か月	吸入 単回 5時間	50、250 ppm	<p>最高濃度に達する時間は2-3時間後。250 ppmでの各組織中濃度は50 ppmの20-30倍高い。脂肪組織での高い蓄積が見られ、血中濃度より8-9倍高い。消失は肺で速く、脂肪組織で遅い。消失率は用量に依存。飽和はなし。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>血液</th> <th>脂肪</th> <th>肺</th> <th>肝</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T_{1/2} (min)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>50 ppm</td> <td>12.69</td> <td>22.63</td> <td>11.26</td> <td>10.72</td> </tr> <tr> <td>250</td> <td>22.13</td> <td>28.12</td> <td>15.53</td> <td>17.51</td> </tr> <tr> <td>AUC (μg min/mL)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>50 ppm</td> <td>26</td> <td>391</td> <td>6</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>250</td> <td>1023</td> <td>13558</td> <td>279</td> <td>694</td> </tr> <tr> <td>開始時濃度 (μg/mL or g)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>50 ppm</td> <td>1.42</td> <td>10.24</td> <td>0.39</td> <td>1.02</td> </tr> <tr> <td>250</td> <td>30.92</td> <td>265.47</td> <td>13.88</td> <td>22.06</td> </tr> </tbody> </table>		血液	脂肪	肺	肝	T _{1/2} (min)					50 ppm	12.69	22.63	11.26	10.72	250	22.13	28.12	15.53	17.51	AUC (μg min/mL)					50 ppm	26	391	6	17	250	1023	13558	279	694	開始時濃度 (μg/mL or g)					50 ppm	1.42	10.24	0.39	1.02	250	30.92	265.47	13.88	22.06	Spreafico et al., 1980
	血液	脂肪	肺	肝																																																		
T _{1/2} (min)																																																						
50 ppm	12.69	22.63	11.26	10.72																																																		
250	22.13	28.12	15.53	17.51																																																		
AUC (μg min/mL)																																																						
50 ppm	26	391	6	17																																																		
250	1023	13558	279	694																																																		
開始時濃度 (μg/mL or g)																																																						
50 ppm	1.42	10.24	0.39	1.02																																																		
250	30.92	265.47	13.88	22.06																																																		
ラット Osborne-Mendel 雄 週齢不明	吸入 単回 6時間	150 ppm	<p>血中濃度の推移 暴露開始後1-2時間で最高に達し、2時間後に8 μg/mLでプラトーに達した。暴露終了後に急速に低下した。消失は2相性を示した。</p> <p>半減期 第1相 6分 第2相 35分 AUC 3,018 μg min/mL</p>	Reitz et al., 1980																																																		

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献																																																																									
ラット Osborne- Mendel 雄	強制経口 単回 吸入 単回 [1,2- ¹⁴ C]標識体 を投与	経口 150 mg/kg 吸 入 150 ppm	<p>それぞれの経路の設定用量（それぞれ過去の発がん実験の最高用量）では、48時間後までの観察で、放射能の総量、呼気中から排泄された未変化体の量、代謝物の量はいずれも経口投与が吸入暴露より高かったが、放射能の分布、排泄経路や代謝物の種類には違いがない。また、経口の発がん実験で腫瘍発生が見られた器官と見られなかった器官で放射能の分布をしらべると、いずれの経路でも器官での分布の違いは見られなかった。</p> <p>Maltoniらによる吸入発がん実験では腫瘍発生はみられず、NCIによる経口発がん実験では腫瘍発生がみられた。本実験はこの結果の違いを明らかにする目的で行われた実験であったが、これらの結果からいずれの経路でも体内動態には違いが無く、2つの発がん実験の結果の違いを説明できなかった。また放射能の巨大分子^{a)}との結合性にも大きな差はなかった。</p> <p>48時間後の放射能の分布</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">経口</th> <th colspan="2">吸入</th> </tr> <tr> <th>μ mol/kg</th> <th>%</th> <th>μ mol/kg</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>放射標識回収量</td> <td>1539</td> <td>-</td> <td>512</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>呼気中未変化体</td> <td>447</td> <td>-</td> <td>9.4</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>代謝物</td> <td>(1092)</td> <td>(100)</td> <td>(503)</td> <td>(100)</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>926</td> <td>85.7</td> <td>432</td> <td>84.4</td> </tr> <tr> <td>CO₂</td> <td>83.1</td> <td>7.7</td> <td>36.1</td> <td>7.0</td> </tr> <tr> <td>カーカス^{b)}</td> <td>46.9</td> <td>4.3</td> <td>22.7</td> <td>4.4</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>23.6</td> <td>2.1</td> <td>8.90</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>ケージ</td> <td>12.5</td> <td>1.1</td> <td>3.34</td> <td>0.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>48時間後の各組織への分布 (nmol/g tissue)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>経口</th> <th>吸入</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝</td> <td>154</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>腎</td> <td>120</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td>肺</td> <td>51</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>脾</td> <td>59</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>前胃</td> <td>108</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>胃</td> <td>62</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>カーカス</td> <td>23</td> <td>13</td> </tr> </tbody> </table>		経口		吸入		μ mol/kg	%	μ mol/kg	%	放射標識回収量	1539	-	512	-	呼気中未変化体	447	-	9.4	-	代謝物	(1092)	(100)	(503)	(100)	尿	926	85.7	432	84.4	CO ₂	83.1	7.7	36.1	7.0	カーカス ^{b)}	46.9	4.3	22.7	4.4	糞	23.6	2.1	8.90	1.7	ケージ	12.5	1.1	3.34	0.7		経口	吸入	肝	154	75	腎	120	77	肺	51	35	脾	59	38	前胃	108	37	胃	62	30	カーカス	23	13	Reitz et al., 1980
	経口		吸入																																																																										
	μ mol/kg	%	μ mol/kg	%																																																																									
放射標識回収量	1539	-	512	-																																																																									
呼気中未変化体	447	-	9.4	-																																																																									
代謝物	(1092)	(100)	(503)	(100)																																																																									
尿	926	85.7	432	84.4																																																																									
CO ₂	83.1	7.7	36.1	7.0																																																																									
カーカス ^{b)}	46.9	4.3	22.7	4.4																																																																									
糞	23.6	2.1	8.90	1.7																																																																									
ケージ	12.5	1.1	3.34	0.7																																																																									
	経口	吸入																																																																											
	肝	154	75																																																																										
腎	120	77																																																																											
肺	51	35																																																																											
脾	59	38																																																																											
前胃	108	37																																																																											
胃	62	30																																																																											
カーカス	23	13																																																																											
ラット Osborne- Mendel 雄 週齢不明	強制経口 単回 吸入 単回 [1,2- ¹⁴ C]標識体 を投与	経口 150 mg/kg 吸 入 150 ppm	<p>巨大分子との結合 (nmol/g tissue)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>経口</th> <th>吸入</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝</td> <td>175</td> <td>268</td> </tr> <tr> <td>腎</td> <td>183</td> <td>263</td> </tr> <tr> <td>肺</td> <td>65</td> <td>130</td> </tr> <tr> <td>脾</td> <td>106</td> <td>147</td> </tr> <tr> <td>前胃</td> <td>160</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td>胃</td> <td>90</td> <td>156</td> </tr> </tbody> </table>		経口	吸入	肝	175	268	腎	183	263	肺	65	130	脾	106	147	前胃	160	71	胃	90	156	Reitz et al., 1980																																																				
	経口	吸入																																																																											
	肝	175	268																																																																										
腎	183	263																																																																											
肺	65	130																																																																											
脾	106	147																																																																											
前胃	160	71																																																																											
胃	90	156																																																																											

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献									
ラット Osborne- Mendel 雄 週齢不明	単回強制経口と 単回6時間吸入 の各々の投与で 比較	経口 150 mg/kg 吸入 150 ppm	<p>・血中濃度の推移</p> <p>吸入：血中からの消失は2相性であった。暴露開始後4時間の血中濃度は8.3 μg/mLであった。血中濃度は暴露開始2-3時間後に一定になった。6時間後の暴露終了時の濃度に対し、暴露60分後で55%、160分後で92%である。最高濃度は8-10 μg/mLである。今回ラットが摂取した量は113 mg/kgと計算され、これは150 mg/kg経口投与の約75%である。消失は2コンパートメントモデルが考えられた。AUCは2,910 μg/mLで経口(4,500 μg/mL)の65%であった。</p> <p>経口：血中濃度は15分以内に最高に達し、吸入の場合より高く30-44 μg/mLである。</p> <p>・体内動態</p> <p>両方の経路で特に違いは無かった。(Reitz, R.H., et al., 1980に記述)</p> <p>・尿中代謝物</p> <p>いずれの経路からも thiodiacetic acid と thiodiacetic acid sulfoxide が検出された。</p> <p>尿中代謝物 (尿から回収された放射能を100%として)</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>経口</th> <th>吸入</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>thiodiacetic acid</td> <td>67</td> <td>68</td> </tr> <tr> <td>thiodiacetic acid sulfoxide</td> <td>28.8</td> <td>26</td> </tr> </tbody> </table>		経口	吸入	thiodiacetic acid	67	68	thiodiacetic acid sulfoxide	28.8	26	Reitz et al., 1982
	経口	吸入											
thiodiacetic acid	67	68											
thiodiacetic acid sulfoxide	28.8	26											

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献																																																
ラット Osborne- Mendel 雄 週齢不明	単回強制経口と 単回6時間吸入 の各々の投与で 比較	経口 150 mg/kg 吸 入 150 ppm	<p>・巨大分子との結合性 両方の経路で特に違いなし。(Reitz, R.H., et al., 1980 に記述)</p> <p>・バクテリアにおける DNA のアルキル化と変異原性 ネズミチフス菌 TA1535 とインキュベートする と、アルキル化と復帰変異コロニーの増加に相関あり。</p> <table border="1"> <tr> <td>サイトソル濃度(%)</td> <td>2.2</td> <td>7.8</td> <td>27</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td>DNAアルキル化 (dpm/mg DNA)</td> <td>8.65</td> <td>27</td> <td>107</td> <td>137</td> </tr> <tr> <td>復帰変異コロニー (revertants/108 cells)</td> <td>4.6</td> <td>23.5</td> <td>80.2</td> <td>111</td> </tr> </table> <p>・ラットにおける DNA のアルキル化 経口のほうが吸入の 3-5 倍のアルキル化。脾臓の アルキル化は他の器官の 1/3。剖検、生化学的検査、 病理組織学的検査で異常なし。</p> <p>ラットにおける DNA のアルキル化 (結合EDC の μmol/mol DNA)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>経口</th> <th>吸入</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Experiment-1</td> </tr> <tr> <td>肝</td> <td>21.3</td> <td>8.2</td> </tr> <tr> <td>脾</td> <td>5.8</td> <td>1.8</td> </tr> <tr> <td>腎</td> <td>17.4</td> <td>5.2</td> </tr> <tr> <td>胃</td> <td>14.9</td> <td>2.8</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Experiment-2</td> </tr> <tr> <td>肝</td> <td>13.9</td> <td>3.3</td> </tr> <tr> <td>脾</td> <td>2.5</td> <td>1.8</td> </tr> <tr> <td>腎</td> <td>14.5</td> <td>2.0</td> </tr> <tr> <td>胃</td> <td>6.7</td> <td>1.9</td> </tr> </tbody> </table>	サイトソル濃度(%)	2.2	7.8	27	71	DNAアルキル化 (dpm/mg DNA)	8.65	27	107	137	復帰変異コロニー (revertants/108 cells)	4.6	23.5	80.2	111		経口	吸入	Experiment-1			肝	21.3	8.2	脾	5.8	1.8	腎	17.4	5.2	胃	14.9	2.8	Experiment-2			肝	13.9	3.3	脾	2.5	1.8	腎	14.5	2.0	胃	6.7	1.9	Reitz et al., 1982
サイトソル濃度(%)	2.2	7.8	27	71																																																
DNAアルキル化 (dpm/mg DNA)	8.65	27	107	137																																																
復帰変異コロニー (revertants/108 cells)	4.6	23.5	80.2	111																																																
	経口	吸入																																																		
Experiment-1																																																				
肝	21.3	8.2																																																		
脾	5.8	1.8																																																		
腎	17.4	5.2																																																		
胃	14.9	2.8																																																		
Experiment-2																																																				
肝	13.9	3.3																																																		
脾	2.5	1.8																																																		
腎	14.5	2.0																																																		
胃	6.7	1.9																																																		
ラット Osborne- Mendel 雄 週齢不明	単回強制経口と 単回6時間吸入 の各々の投与で 比較	経口 150 mg/kg 吸入 150 ppm	<p>グルタチオンの枯渇 経口投与 4 時間後、吸入暴露 6 時間後に肝臓の 一部を取り出し、肝臓の非タンパク SH 濃度を測定 しグルタチオンに換算。いずれの経路も対照群より 有意に低い。</p> <p>グルタチオンの枯渇</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>無処置</th> <th>経口</th> <th>吸入</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SH濃度 mg/g (グルタチオン換算)</td> <td>1.35</td> <td>0.35</td> <td>0.31</td> </tr> </tbody> </table>		無処置	経口	吸入	SH濃度 mg/g (グルタチオン換算)	1.35	0.35	0.31	Reitz et al., 1982																																								
	無処置	経口	吸入																																																	
SH濃度 mg/g (グルタチオン換算)	1.35	0.35	0.31																																																	

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献												
マウス 雄 ICR 週齢不明	経皮 閉塞 15分間 2.92 cm ²	0.5 mL	<p>マウス体内への取りこみ量は 2,078 μg、そのうち 76.0 μg が暴露中に呼気から排泄されており、経皮吸収率は 479.3 nmoles/min/cm²。同時に試験した塩素系溶剤 7 種を含め、経皮吸収率は水への溶解度とほぼ直線的な相関あり。</p> <p>これらの値からヒトの両手を 1,2-ジクロロエタンに 1 分間浸した場合の体内取りこみ量を算出すると 36.6 mg であり、これは 3,615 ppm を 1 分間吸入暴露した場合と同等。</p> <p>マウスでの実験</p> <table border="0"> <tr> <td>体内残存量(μg)</td> <td>2,002</td> </tr> <tr> <td>呼気排泄量(μg)</td> <td>76.0</td> </tr> <tr> <td>経皮吸収総量(μg)</td> <td>2,078</td> </tr> <tr> <td>経皮吸収率(nmol/min/cm²)</td> <td>479.3</td> </tr> </table> <p>ヒトでの予測*</p> <table border="0"> <tr> <td>1 分暴露後の体内残存量(mg)</td> <td>36.6</td> </tr> <tr> <td>相当する 1 分吸入暴露濃度(ppm)</td> <td>3,615</td> </tr> </table> <p>*計算式</p> <p>両手の表面積：800 cm² 呼吸量：5L/min 吸入した 1,2-ジクロロエタンの保持率：50%</p> <p>1 分暴露後の体内残存量 = 表面積×適用部 1cm²あたりの体内残存量÷15 分 = 800 cm²×2002 μg×1/2.92 cm²×1/15 min×10⁻³ =36.6 mg/min</p> <p>相当する 1 分吸入暴露濃度 =1 分経皮暴露後の体内残存量÷(呼吸量×保持率) ×ppm 換算 =36.6 mg/min ÷ (5 L/min × 0.5 × 98.97/24.45 × 1/1000) =3615 ppm</p>	体内残存量(μg)	2,002	呼気排泄量(μg)	76.0	経皮吸収総量(μg)	2,078	経皮吸収率(nmol/min/cm ²)	479.3	1 分暴露後の体内残存量(mg)	36.6	相当する 1 分吸入暴露濃度(ppm)	3,615	Tsuruta, 1975
体内残存量(μg)	2,002															
呼気排泄量(μg)	76.0															
経皮吸収総量(μg)	2,078															
経皮吸収率(nmol/min/cm ²)	479.3															
1 分暴露後の体内残存量(mg)	36.6															
相当する 1 分吸入暴露濃度(ppm)	3,615															
ラット SD 雌(妊娠) 週齢不明	吸入 5時間 妊娠17日目	153、305、552、 1,039、1,509、 1,999 ppm	<p>暴露終了直後に母動物の血液と胎児(全体)での1,2-ジクロロエタン濃度と、胎児体重を測定した。1,2-ジクロロエタン濃度は母動物と胎児のいずれにおいても暴露量に依存して直線的に増加し、胎児の濃度は母動物の0.316倍。</p> <p>胎児の濃度は子宮内の位置に依存しており、1,2-ジクロロエタン濃度は子宮の卵巣方向から子宮頸部方向に向かって減少。また、胎児体重は子宮の両端で低く、中心部で高かった。胎児体重と胎児の濃度に相関はなし。</p>	Withey & Karpinski, 1985												

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット Wistar 雄 週齢不明	強制経口 単回	100 mg/kg (溶媒：水またはコーンオイル)	投与後300分まで血液を採取し、1,2-ジクロロエタンの血中濃度を測定。溶媒を水とコーンオイルと比較すると、コーンオイルのほうがAUCが小さく、最高濃度の低下と最高濃度に至る時間に増加あり。 溶媒によるAUCの比較 (投与後300分)($\mu\text{g min/mL}$) コーンオイル 水 比 <hr/> AUC($\mu\text{g min/mL}$) 1242 4825 3.88 溶媒による排泄率、最高血中濃度、ピーク時間の比較 <hr/> コーンオイル 水 $\beta\text{ min}^{-1}$ 0.0156 0.0201 最高濃度($\mu\text{g/mL}$) 15.9 84.6 時間(min) 10.6 3.2	Withey et al., 1983
ラット Wistar 雄 週齢不明	静脈内 単回	3、6、9、12、 15 mg/kg	投与後2分から検出限界以下になるまで血液を採取し、血中濃度を測定。1,2-ジクロロエタンの分布は3、6 mg/kgでは2コンパートメントモデル、9、12、15 mg/kgでは3コンパートメントモデルに一致。 2コンパートメントモデル $\ln C_t = \ln(Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t})$ 3コンパートメントモデル $\ln C_t = \ln(Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t})$ <hr/> (mg/kg) 3.0 6.0 9.0 12.0 15.0 Vd(mL) 42.40 44.06 78.64 59.71 65.43 A($\mu\text{g/mL}$) 22.60 50.67 39.87 61.82 71.23 $\alpha\text{ (min}^{-1}\text{)}$ 0.22 0.15 0.16 0.21 0.26 B($\mu\text{g/mL}$) 3.72 3.31 11.14 15.23 24.79 $\beta\text{ (min}^{-1}\text{)}$ 0.048 0.029 0.019 0.039 0.048 C($\mu\text{g/mL}$) - - 1.412 1.425 2.518 $\gamma\text{ (min}^{-1}\text{)}$ - -0.0112 0.0106 0.0123	Withey & Colins, 1980
ラット Wistar 雄	静脈内 単回	15 mg/kg	5-300分後まで心臓、肝臓、肺、脾臓、腎臓、脳、腎周囲脂肪組織を採取し、それ以降24-30時間後は腎周囲脂肪組織のみ採取 (その他の器官で検出限界以下となったため)。組織の取りこみと排泄は血液でみられる動態と近かったが、腎周囲の脂肪組織では遅かった。 <hr/> 器官 $\alpha\text{ min}^{-1}$ $\beta\text{ min}^{-1}$ A $\mu\text{g/mL}$ B $\mu\text{g/mL}$ 血液 0.4132 0.0242 58.0 24.2 心臓 0.0323 - 6.72 - 肺 0.0226 - 4.20 - 肝臓 0.0399 - 9.38 - 脾臓 0.0514 - 6.00 - 腎臓 0.0253 - 7.70 - 脳 0.0378 - 9.20 - 脂肪組織 - 0.0088 36.9 -	Withey & Colins, 1980
モルモット 雌雄 週齢不明	経皮 12時間閉塞 (3.1 cm ²)	1.0 mL	血中濃度は30分まで増加した後、顕著に減少し、1時間後に再び増加に転じ、暴露終了まで増加。排泄は非曲線性を示し、2-コンパートメント以上のモデルが考えられる。 血中濃度 <hr/> 適用箇所 匹数 0.5時間後 6時間後 1 4 1.4 3.8 2 4 4.9 7.1	Jakobson et al., 1982

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献																									
PB-PKモデル			<p>PB-PKモデルの構築</p> <p>1,2-ジクロロエタンの代謝について、①代謝は肺と肝臓で行われる、②コンパートメントは Richly Perfused Tissues、Slowly Perfused Tissues、Fat の3つとする、③代謝は P-450 による酸化(飽和が起こる)とグルタチオン抱合(高濃度投与では GSH 枯渇が起こる)の2つとする、等の条件で PB-PKモデルを構築したところ、ラット、マウスでの血中濃度の実測値と、肝臓、肺での GSH 濃度についてモデルからの計算値が良く一致。</p> <p>計算に使用された値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>分配係数比</th> <th>SD</th> <th>F344</th> <th>B6C3F₁</th> <th>Human</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Blood:air</td> <td>27.6</td> <td>30.4</td> <td>29.7</td> <td>21.1</td> </tr> <tr> <td>Richly perfused:blood</td> <td>1.1</td> <td>1.2</td> <td>1.0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Slowly perfused:blood</td> <td>0.8</td> <td>0.8</td> <td>0.8</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Fat:blood</td> <td>12.2</td> <td>11.4</td> <td>12.1</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>速度定数等</p> <p>DCE Vmax=3.25 mg/h/kg、Km=0.25 mg/L、Kf=9.0/h kg GSH Kgs=0.0014/h kg、Hfee=4500/h kg、Kgs=0.14/h kg</p> <p>げっ歯類のデータからヒトへの外挿</p> <p>PB-PKモデルによる計算から、投与量に対するグルタチオン抱合体の生成量をプロットすると、肝臓ではマウス、ラット、ヒトで同じであるが肺ではマウスはヒトの2.5倍で、これより、ヒトでの肺がんの発生はマウスの1/2.5であると考えられ、一般的に体表面積の比から使用されている係数の12.7はこの場合適当ではなかった。</p>	分配係数比	SD	F344	B6C3F ₁	Human	Blood:air	27.6	30.4	29.7	21.1	Richly perfused:blood	1.1	1.2	1.0	-	Slowly perfused:blood	0.8	0.8	0.8	-	Fat:blood	12.2	11.4	12.1	-	D'Souza et al., 1987
分配係数比	SD	F344	B6C3F ₁	Human																									
Blood:air	27.6	30.4	29.7	21.1																									
Richly perfused:blood	1.1	1.2	1.0	-																									
Slowly perfused:blood	0.8	0.8	0.8	-																									
Fat:blood	12.2	11.4	12.1	-																									
PB-PKモデル ¹⁾			<p>グルタチオン抱合体の生成量</p> <p>過去の経口、吸入の発がん実験について、グルタチオン抱合体(これまでの報告から DNA と結合して遺伝毒性を示す原因とされている)の生成量を肝臓と肺で計算すると、吸入の場合はいずれも経口投与の低用量(75 mg/kg)より低かった。吸入暴露実験で発がん性が見られなかったのはこのように発がんに関係するグルタチオン抱合体の生成量が経口投与より低かったためと考えられた。</p> <p>グルタチオン抱合体の生成量(mg/L 計算値)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与条件</th> <th>肝</th> <th>肺</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>強制経口投与</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>150 mg/kg</td> <td>630</td> <td>131</td> </tr> <tr> <td>75 mg/kg</td> <td>372</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td>吸入暴露</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>150 ppm (7h)</td> <td>230</td> <td>64</td> </tr> </tbody> </table>	投与条件	肝	肺	強制経口投与			150 mg/kg	630	131	75 mg/kg	372	71	吸入暴露			150 ppm (7h)	230	64	D'Souza et al., 1987							
投与条件	肝	肺																											
強制経口投与																													
150 mg/kg	630	131																											
75 mg/kg	372	71																											
吸入暴露																													
150 ppm (7h)	230	64																											

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献														
ラット Osborne- Mendel 雄 4-6週齢	強制経口 非標識体5日/週 4週+標識体1回	25、100 mg/kg	<p>・放射能の回収率(%)</p> <table border="1"> <tr> <td>呼気</td> <td>呼気中 CO₂</td> <td>尿+糞+肝+腎</td> <td>カーカス</td> </tr> <tr> <td>11.48</td> <td>8.20</td> <td>69.51</td> <td>7.05</td> </tr> </table> <p>呼気中 CO₂、尿+糞+肝+腎の extract、カーカスの総量が 81.03%と高いことから多くが代謝されることが示された。</p> <p>・肝タンパクとの結合性(nmol eq/mg protein)</p> <table border="1"> <tr> <td>25</td> <td>100 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>0.18</td> <td>1.07</td> </tr> </table> <p>類似の塩素化炭化水素化合物の中では低かった。</p> <p>・代謝物としてS-カルボキシメチルシステイン、硫化二酢酸(thiodiacetic acid)、塩化酢酸(chloroacetic acid)を確認。</p>	呼気	呼気中 CO ₂	尿+糞+肝+腎	カーカス	11.48	8.20	69.51	7.05	25	100 mg/kg	0.18	1.07	Mitoma et al., 1985		
呼気	呼気中 CO ₂	尿+糞+肝+腎	カーカス															
11.48	8.20	69.51	7.05															
25	100 mg/kg																	
0.18	1.07																	
マウス B6C3F ₁ 雄 4-6週齢	強制経口 非標識体5日/週 4週+標識体1回	37.5、150 mg/kg	<p>・放射能の回収率(%)</p> <table border="1"> <tr> <td>呼気</td> <td>呼気中 CO₂</td> <td>尿+糞+肝+腎</td> <td>カーカス</td> </tr> <tr> <td>7.65</td> <td>18.21</td> <td>81.88</td> <td>2.37</td> </tr> </table> <p>呼気中 CO₂、尿+糞+肝+腎の extract、カーカスの総量が 81.3%と高いことから多くが代謝されることが示された。</p> <p>・肝タンパクとの結合性(nmol eq/mg protein)</p> <table border="1"> <tr> <td>37.5</td> <td>150 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>0.14</td> <td>0.52</td> </tr> </table> <p>類似の塩素化炭化水素化合物の中では低かった。</p> <p>・代謝物として S-カルボキシメチルシステイン、硫化二酢酸(thiodiacetic acid)、塩化酢酸(chloroacetic acid)を確認。</p>	呼気	呼気中 CO ₂	尿+糞+肝+腎	カーカス	7.65	18.21	81.88	2.37	37.5	150 mg/kg	0.14	0.52	Mitoma et al., 1985		
呼気	呼気中 CO ₂	尿+糞+肝+腎	カーカス															
7.65	18.21	81.88	2.37															
37.5	150 mg/kg																	
0.14	0.52																	
ラット SD 雄 週齢不明	強制経口 単回	0、0.12、0.25、0.50、1.01、2.02、4.04、8.08 mmol/kg	<p>[¹⁴C]で放射標識した1,2-ジクロロエタンを投与し、投与後24時間の尿を採取してThiodiglycolic acid(TDGA)とthioethersを検出したところ、排泄された放射能の、投与量に対する%は用量が増加するに従い減少したが、TDGAとしては1.01 mmol/kgまで一定で21.8%であった。TDGEの排泄量は用量に相関して増加した。排泄率が減少したのは代謝の飽和、胃腸管吸収の飽和などの理由と考えられる。</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">尿中排泄された放射能(投与量を100%として)</td> </tr> <tr> <td>用量</td> <td>排泄率</td> </tr> <tr> <td>0.12、0.25 mmol/kg</td> <td>62.1%</td> </tr> <tr> <td>8.08 mmol/kg</td> <td>7.4%</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">尿中排泄されたTDGA(投与量を100%として)</td> </tr> <tr> <td>用量</td> <td>排泄率</td> </tr> <tr> <td>0.12-1.01 mmol/kg</td> <td>21.8%</td> </tr> </table>	尿中排泄された放射能(投与量を100%として)		用量	排泄率	0.12、0.25 mmol/kg	62.1%	8.08 mmol/kg	7.4%	尿中排泄されたTDGA(投与量を100%として)		用量	排泄率	0.12-1.01 mmol/kg	21.8%	Payan et al., 1993
尿中排泄された放射能(投与量を100%として)																		
用量	排泄率																	
0.12、0.25 mmol/kg	62.1%																	
8.08 mmol/kg	7.4%																	
尿中排泄されたTDGA(投与量を100%として)																		
用量	排泄率																	
0.12-1.01 mmol/kg	21.8%																	

動物種	投与条件	投与量	結 果		文献
ラット SD 雌雄 5.5-6週齢	吸入+ (Disulfiram混餌) or (Ethanol飲水) 7時間/日 5日/週 2年の試験終了 後に放射標識体 を投与	50 ppm+ (Disulfiram 0.5%) or (Ethanol 5%)	(DCE: 1,2-ジクロロエタン; DS: Disulfiram; ET: Ethanol) 血中濃度 [DCE+DS]群と[DCE]群で血中濃度が高かった。 群 性 0.25時間後 2.25時後		Cheever et al., 1990
			DCE 雄 0.28 0.22		
			DCE+DS 雄 1.46 1.20		
			DCE+ET 雄 0.36 0.38		
			DCE 雌 0.26 0.28		
			DCE+DS 雌 1.54 1.08		
			DCE+ET 雌 0.30 0.35		
			体内動態 放射標識体を単回経口投与した場合の排泄は、投与により影響を受けた。対照群は尿中に47-55%、呼気中に未変化体を28-30%排泄したが、[DCE+DS]群は尿中に35-36%、呼気中に未変化体を41-55%排泄。		
			雄(投与量を100%として)		
			群 尿 揮発性有機物 CS2 糞 総量		
			Control 46.6 30.5 0.5 1.8 79.4		
			DS 35.2 40.5 <0.1 1.0 76.7		
			ET 45.6 29.8 0.1 2.6 78.2		
			DCE 42..5 27.3 0.1 0.9 70.8		
			DCE+DS 27.6 57.6 <0.1 0.9 86.0		
			DCE+ET 51.1 17.7 0.2 1.9 71.0		
			雌		
			群 尿 揮発性有機物 CS2 糞 総量		
			Control 55.0 28.0 0.7 1.1 84.7		
			DS 36.4 55.3 <0.1 0.2 91.9		
			ET 41.6 29.8 0.2 2.4 73.9		
			DCE 33.9 40.3 0.1 0.9 75.3		
			DCE+DS 24.9 57.7 <0.1 0.2 82.9		
			DCE+ET 55.1 17.8 0.2 0.9 73.9		

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献																																																																																																																
ラット SD 雌雄 5.5-6週齢	吸入+ (Disulfiram混餌) or (Ethanol飲水) 7時間/日 5日/週 2年の試験終了 後に放射標識体 を投与	50 ppm+ (Disulfiram 0.5%) or (Ethanol 5%)	<p>(DCE: 1,2-ジクロロエタン; DS: Disulfiram; ET: Ethanol)</p> <p>尿中代謝物</p> <p>それぞれの群に試験終了1週間前に¹⁴C標識したDCEを投与したところ、代謝物の種類は[DCE+DS]、[DCE+ET]、[DCE]でかわらず thiodiglycolic acid、thiodiglycolic acid sulfoxide、chloroacetic acidであった。</p> <p>尿中代謝物</p> <p>① Fraction I ② Thiodiglycolic acid sulfoxide ③ Fraction III ④ Thiodiglycolic acid ⑤ Chloroacetic acid</p> <p>雄</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>群</th> <th>①</th> <th>②</th> <th>③</th> <th>④</th> <th>⑤</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Control</td><td>1.7</td><td>26.7</td><td>5.0</td><td>65.3</td><td>0.7</td></tr> <tr><td>DS</td><td>2.3</td><td>32.7</td><td>6.3</td><td>57.0</td><td>1.7</td></tr> <tr><td>ET</td><td>2.3</td><td>28.7</td><td>4.7</td><td>63.0</td><td>0.3</td></tr> <tr><td>DCE</td><td>2.3</td><td>28.7</td><td>7.0</td><td>60.0</td><td>1.7</td></tr> <tr><td>DCE+DS</td><td>1.7</td><td>28.0</td><td>5.0</td><td>60.7</td><td>4.0</td></tr> <tr><td>DCE+ET</td><td>3.7</td><td>31.3</td><td>7.3</td><td>54.3</td><td>2.7</td></tr> </tbody> </table> <p>雌</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>群</th> <th>①</th> <th>②</th> <th>③</th> <th>④</th> <th>⑤</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Control</td><td>2.0</td><td>23.7</td><td>4.7</td><td>68.3</td><td>1.0</td></tr> <tr><td>DS</td><td>1.5</td><td>24.0</td><td>5.0</td><td>65.5</td><td>3.5</td></tr> <tr><td>ET</td><td>2.0</td><td>22.3</td><td>6.0</td><td>67.3</td><td>1.3</td></tr> <tr><td>DCE</td><td>3.0</td><td>20.0</td><td>5.3</td><td>69.3</td><td>1.7</td></tr> <tr><td>DCE+DS</td><td>1.7</td><td>18.0</td><td>4.3</td><td>71.0</td><td>4.3</td></tr> <tr><td>DCE+ET</td><td>1.3</td><td>28.7</td><td>7.0</td><td>60.7</td><td>1.3</td></tr> </tbody> </table> <p>肝DNAとの共有結合</p> <p>それぞれの群に試験終了10-14日後に¹⁴C標識したDCEを150 mg/kg強制経口投与したところ、肝DNAとの共有結合は対照群でやや高かったもののいずれの群も有意差はなし。</p> <p>(μ mole/mol DNA)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>群</th> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雌雄</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Control</td><td>43.5</td><td>36.4</td><td>40.0</td></tr> <tr><td>DS</td><td>41.6</td><td>29.0</td><td>35.3</td></tr> <tr><td>ET</td><td>37.5</td><td>26.9</td><td>33.2</td></tr> <tr><td>DCE</td><td>18.9</td><td>35.0</td><td>28.6</td></tr> <tr><td>DCE+DS</td><td>35.6</td><td>22.5</td><td>29.0</td></tr> <tr><td>DCE+ET</td><td>53.3</td><td>23.1</td><td>38.2</td></tr> </tbody> </table>	群	①	②	③	④	⑤	Control	1.7	26.7	5.0	65.3	0.7	DS	2.3	32.7	6.3	57.0	1.7	ET	2.3	28.7	4.7	63.0	0.3	DCE	2.3	28.7	7.0	60.0	1.7	DCE+DS	1.7	28.0	5.0	60.7	4.0	DCE+ET	3.7	31.3	7.3	54.3	2.7	群	①	②	③	④	⑤	Control	2.0	23.7	4.7	68.3	1.0	DS	1.5	24.0	5.0	65.5	3.5	ET	2.0	22.3	6.0	67.3	1.3	DCE	3.0	20.0	5.3	69.3	1.7	DCE+DS	1.7	18.0	4.3	71.0	4.3	DCE+ET	1.3	28.7	7.0	60.7	1.3	群	雄	雌	雌雄	Control	43.5	36.4	40.0	DS	41.6	29.0	35.3	ET	37.5	26.9	33.2	DCE	18.9	35.0	28.6	DCE+DS	35.6	22.5	29.0	DCE+ET	53.3	23.1	38.2	Cheever et al., 1990
群	①	②	③	④	⑤																																																																																																															
Control	1.7	26.7	5.0	65.3	0.7																																																																																																															
DS	2.3	32.7	6.3	57.0	1.7																																																																																																															
ET	2.3	28.7	4.7	63.0	0.3																																																																																																															
DCE	2.3	28.7	7.0	60.0	1.7																																																																																																															
DCE+DS	1.7	28.0	5.0	60.7	4.0																																																																																																															
DCE+ET	3.7	31.3	7.3	54.3	2.7																																																																																																															
群	①	②	③	④	⑤																																																																																																															
Control	2.0	23.7	4.7	68.3	1.0																																																																																																															
DS	1.5	24.0	5.0	65.5	3.5																																																																																																															
ET	2.0	22.3	6.0	67.3	1.3																																																																																																															
DCE	3.0	20.0	5.3	69.3	1.7																																																																																																															
DCE+DS	1.7	18.0	4.3	71.0	4.3																																																																																																															
DCE+ET	1.3	28.7	7.0	60.7	1.3																																																																																																															
群	雄	雌	雌雄																																																																																																																	
Control	43.5	36.4	40.0																																																																																																																	
DS	41.6	29.0	35.3																																																																																																																	
ET	37.5	26.9	33.2																																																																																																																	
DCE	18.9	35.0	28.6																																																																																																																	
DCE+DS	35.6	22.5	29.0																																																																																																																	
DCE+ET	53.3	23.1	38.2																																																																																																																	
マウス 性別、系 統、週齢不 明	腹腔内 単回	50、100、140、 170 mg/kg	<p>1,2-ジクロロエタンの放射標識体をマウスに腹腔内投与し、放射能の排泄を調べた。51-73%が尿中に4~12%が二酸化炭素として排泄され、その代謝物はクロロ酢酸、S-カルボキシメチルシステイン、硫化二酢酸(thiodiacetic acid)、2-クロロエタノール、S,S'-エチレン-ビス-システインで、クロロ酢酸を投与した場合の結果と良く一致していたため、1,2-ジクロロエタンの代謝は主としてクロロ酢酸を経由すると考えられる。</p>	Yllner, 1971																																																																																																																

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット SD 週齢不明 肝	肝サイトソルと 37°Cで30分イン キュベーション	3 mL中にリン 酸緩衝液 50 μ mol、GSH 30 μ mol、1,2- ジクロロエタ ン225 μ mol、 サイトソル 6 mg proteinを 含む	ラット肝サイトソルにおける 1,2-ジクロロエタンからエチレンへの代謝は NADPH に依存しないが、還元型 GSH の存在に強く依存。また、腎臓のサイトソルでの代謝は肝臓の約 50%、肺、脳、筋肉のサイトソルは 10%未満。 SH基と反応する物質やGSH S転移酵素の基質の物質では代謝を阻害。	Anders & Livesey, 1980.

- 放射性同位体で標識した化学物質又はその代謝物が DNA、RNA、タンパク質などの生体高分子と共有結合する性質。
- 器官を取り除いた残りの屠体。
- ヒト及び動物の生理学的、解剖学的、生化学的データを組み込むことができる生理学的速度論 (PB-PK) モデルの略称。

7.2 疫学調査及び事例 (表 7-2)

1,2-ジクロロエタンは粘膜に対する刺激性を有し、多量に飲み込んだ場合や高濃度のガスに暴露された場合には中枢神経系、循環器系に急性影響をぼし死に至る場合がある。臨床症状は頭痛、めまい、脱力、悪心、血液や胆汁を混じた嘔吐、瞳孔散大、心窩部痛、心臓の狭窄感を主とするが、チアノーゼがみられることもあり、死亡例の剖検では主要器官の充血や出血、また肺水腫がみられたとの報告がある。

慢性暴露では神経障害、肝及び腎の機能障害、粘膜に対する刺激、腹痛、悪心、食欲不振などの症状を呈するとの報告がある (Bove et al., 1995; NIOSH, 1976; Zhao et al., 1989)。

表 7-2 1,2-ジクロロエタンのヒトでの疫学調査および事例

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
精神分裂 病患者 30歳男性	経口	40 mL (ethylene dichloride plexiglass cement)	摂取直後：軽い結膜の発赤と呼吸の刺激臭があったが、胃洗浄の結果、大量の刺激臭を伴う胃内容物と未消化の食物の排出。その後、ショック状態となり、呼吸が浅くなり、皮膚温の低下。酸素テント内で保温され、coramineやcaffeineの点滴。 3時間後：意識を回復したが、多動を示し、繰り返しの嘔吐。 4時間後：大量の腐敗臭を呈する便を排便し、瀕脈及び血圧の低下。500 mLの輸血と1,500 mLのブドウ糖の静脈注射を受けた後、高感受性及び半昏睡状態に陥り、腸管からの大量出血に至るまで頻回にわたり嘔吐。 22時間後：死亡	Garrison & Leadingham, 1954
63 歳男性	ジンと間違えて1,2-ジクロロエタンを誤飲	2オンス (60 mL程度)	誤飲後：昏迷、嘔吐、下痢、チアノーゼ、体温低下。 22時間後：循環器障害により死亡	Hueper & Smith, 1935
57 歳男性	経口、恐らく自殺目的で摂取	40 mL	胃腸炎、肝壊死、凝固因子類の不全による出血傾向、循環器障害を呈して死亡	Martin et al., 1969

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
14歳少年	誤飲	15 mL	誤飲2時間：激しい頭痛を訴え、ふらつき。 6日目：低血糖や高カルシウム血症などを呈して死亡 剖検所見では激しい肝臓壊死、尿細管壊死、副腎の限局性変性及び壊死。	Yodaiken & Babcock, 1973
25歳男性	自殺目的で 飲用	50 mL	一部肝硬変症状があったが、飲用の87日後に退院	Prezdziaak & Bakula, 1975
50歳男性	誤飲	30 mL	10時間後に死亡	Lochhead & Close, 1951
50歳男性	ND	714 mg/kg/日相当 (回数不明)の1,2-ジクロロエタンを 摂取	腎臓の充血及び出血。	Schiinborn et al., 1970
51歳船員	タンカー中の 1,2-ジクロロエタン 残査を排出中に1,2-ジ クロロエタンの ガスを吸入	濃厚なガスを30分 間吸入。	暴露直後：うずくまり、傾眠傾向を呈し、タンクから助け出された後、すぐに覚醒したが、刺激反応性を示した。 1日後：傾眠傾向及び呼吸困難を訴え、意識混濁・振戦・昏睡。 5日後：多臓器不全を呈し死亡	Nouchi et al., 1984
ヒト	吸入	ND	鼻や眼に対する刺激性は2,000 ppmでは6分、4,000-4,500 ppmでは3-10分、10,000-35,000 ppmでは1-2分、60,000-70,000 ppmでは1分で現れる。本物質が眼に接触した場合、痛み、刺激、流涙などの症状がみられるが、重篤な障害が現れるのは洗眼によって直ちに本物質を除去しなかった場合のみ。	Sayers et al., 1930
ヒト	吸入	4,800 mg/m ³ 、 2 min	影響なし 慢性暴露では神経障害、肝及び腎の機能障害、粘膜に対する刺激、腹痛、悪心、食欲不振など。	Sayers et al., 1930
ヒト	経皮	ND	本物質の経皮暴露はしばしば重篤な中毒。また、継続的暴露や長期間の暴露は皮膚の脱脂と乾燥、ひび割れ。	Oak ridge National Laboratory, 1979
1,2-ジクロロエタンに慢性的に暴露されたロシアの航空機産業労働者83人	労働時間の70-75%は暴露を受けていた。	吸入暴露 暴露濃度は5-40 ppmの範囲	同工場内作業員の消化器障害、神経症、脊髄神経根炎などの疾患に対する罹患率は1,2-ジクロロエタンに暴露されていた作業員と暴露を受けていない作業員では暴露を受けた集団が高い。1,2-ジクロロエタンの暴露を受けていた作業員83人の内、19人は肝・胆管疾患、13人は神経症症状、11人は自律神経失調症、10人は甲状腺腫或いは甲状腺機能亢進症、5人は無力症の症状。	NIOSH, 1976
ポーランド人農夫 118人	1,2-ジクロロエタンを薫蒸剤として使用。	15-60 ppm (作業中の暴露濃度は16 mg/m ³ と推定、 実験的には同条件において60 mg/m ³ 、1,2-ジクロロエタンを注ぐ作業中は240 mg/m ³ と推測)	118人中 90人に結膜充血(69%)、脱力(46%)、咽頭の発赤(42%)、気管支の症状(35%)、口内の金属味(34%)、頭痛(33%)、皮膚描記症(31%)、悪心(26%)、咳(25%)、右季肋部痛(25%)、結膜の灼熱感(20%)、頻脈(18%)、運動後の呼吸困難(18%)。	NIOSH, 1976

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献
New Jersey 州北 部の 多胎児及 び染色体 異常児を 除く80,938 例の出生 児及び594 例の死亡 胎児	飲水 (水道水)	19 ppb	中枢神経障害及び主要循環器障害発生に対するDCE暴露のオッズ比は1.5以上。	Bove et al., 1995
中国の合 成繊維工 場に働く 女性労働 者(54人) 及び男性 労働者(44 人)の配偶 者	女性労働者は 妊娠期間中を 通して1,2-ジク ロロエタンに 暴露、男性労働 者の配偶者は 配偶者が妊娠 する少なくと も1年前から 1,2-ジクロロエ タンに暴露さ れていた。	吸入暴露 0.4-384 ppm	早産の増加、ただし殆どのケースで他の化学物質の複合暴露があることや実験計画の中に環境要因や行動要因など考慮に入れなければならない要因を含む。	Zhao et al., 1989
1,2-ジクロ ロエタン に暴露さ れた労働 者(人数不 明)	ND	ND	1,2-ジクロロエタンに暴露された労働者の1/3で高色素性赤血球がみられたが、巨赤芽球はみられていない。約半数では血中グロブリンの増加による中～高度の沈降速度を呈し、好中球及びリンパ球の絶対数及び割合の減少による白血球減少症。中等度から高度の単球増加症。チュルク氏細胞も5人の内1人の末梢血中に観察され、単球増加症及びチュルク氏細胞の出現は1,2-ジクロロエタンの細網内皮系への刺激に起因すると考えられている。	Khubutiya, 1964
エチレン オキサ イド製 造に携 わる 労働者 89人	ND	ND	高い死亡率やがん発生率と特定の化学物質が関連しているとは断定できないがエチレンオキサイドとジクロロエタンが最も原因物質として疑われる。	Hogstedt et al., 1979
中国の塩 化ビニ ル製 造工 場に 勤める 労働者 (人数 不明)	ND	塩化ビニル(VCM) と1,2-ジクロロエ タン(EDC)の混 合物に暴露 暴露濃度は 低VCM・低EDC群 (VCM: 0.25 - 0.39 ppm; EDC: 0.20 - 0.29 ppm); 低VCM・中EDC群 (VCM: 0.16 - 0.27 ppm; EDC: 0.69 - 1.31 ppm); 中VCM・中EDC群 (VCM: median of 1.63 ppm; EDC: median of 0.77 ppm)	1,2-ジクロロエタンの暴露による姉妹染色分体交換頻度の上昇。この傾向は非喫煙者で顕著。	Cheng et al., 2000

ND : データなし

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表7-3)

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)。またラットの吸入暴露による主な症状として中枢神経系の抑制、チアノーゼ、体温低下、昏睡、無呼吸がみられ、生存例の剖検所見等から、肝臓及び腎臓重量の増加、プロトロンビン時間延長、ホスファターゼ減少、肝臓の脂質増加、うっ血、実質の出血性壊死、脂肪変性、腎臓のうっ血、出血、皮質の変性等がみられている (Spencer et al., 1951)。

表 7-3 1,2-ジクロロエタンの急性毒性試験結果

	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LC ₅₀	≦3,000 ppm	12,000 ppm (0.53 時間) 3,000 ppm (2.75 時間) 1,000 ppm (7.20時間)	≦3,000 ppm (7 時間)	≦3,000 ppm (7 時間)
経皮LD ₅₀	—	—	4890 mg/kg	—
気管内LD ₅₀	—	120 mg/kg	—	—

出典：Barsoum and Saad,1934; Heppel et al., 1945; Munson et al., 1982; Spencer et al., 1951; Stauffer Chemical Co., 1973; Union Carbide Corp., 1987

7.3.2 刺激性及び腐食性 (表7-4)

ウサギを用いた 1,2-ジクロロエタンの刺激性に関しての実験報告では、皮膚刺激性は 24 時間閉塞適用では中等度の刺激性、4 時間適用では刺激性なしであることから、軽度の刺激性を有すると評価されている (Duprat et al., 1976; Stauffer Chemical Co., 1973)。また、眼刺激性に関しては刺激性なしであることから、軽度の刺激性を有すると評価されている (Duprat et al., 1976; Stauffer Chemical Co., 1973)。

調査した範囲内では実験動物に対する腐食性に関する報告はない。

表 7-4 1,2-ジクロロエタンの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ウサギ	皮膚刺激性 ドレイズ法	単回	0.5 mL	中等度の皮膚刺激性を有する。	Duprat et al., 1976
ウサギ	眼刺激性 ドレイズ法	単回	0.1 mL	軽度の眼刺激性を有する。	Duprat et al., 1976
ウサギ	皮膚刺激性	4時間適用	0.5 mL	刺激性なし～軽度の刺激性	Stauffer Chemical Co., 1973
ウサギ	眼刺激性	単回	0.1 mL	刺激性なし	Stauffer Chemical Co., 1973

7.3.3 感作性

調査した範囲内では実験動物に対する 1,2-ジクロロエタンの感作性に関する報告はない。

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-5)

マウス及びラットを用いた 1,2-ジクロロエタンの反復投与毒性試験が実施されている。、ほとんどが少数の投与群による限られた範囲のエンドポイントでしか調べられていないことに注意する必要があるが、これらの結果は肝臓、腎臓が標的器官であることを示している。以下に NOAEL を決定する際に重要な試験報告を記載する。

雌雄の SD ラット (8 週齢) に 1,2-ジクロロエタン 0、37.5、75、150 mg/kg/日を 90 日間強制経口投与した実験で、75 mg/kg/日群の雄で腎、肝相対重量の増加、ヘモグロビンの減少、血小板数の増加、雌で腎相対重量の増加、150 mg/kg/日群の雄で体重、摂餌量の減少及び脳、精巣、腎臓、肝臓、副腎の相対重量の増加、雌で肝臓及び腎臓の相対重量の増加、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、リンパ球比率の減少、白血球数、血小板数、好中球比率、単球比率の増加がみられたと報告されている。著者らは NOAEL を 37.5 mg/kg/日としている (Daniel et al., 1994)。

吸入暴露では雌雄の SD ラットに 3 か月齢から 3、6、18 か月間、12 か月齢から 12 か月間、0、5、10、50、150 ppm を暴露し、血液学的、血液生化学的検査を行った実験が報告されている。3 か月齢から 3、6、18 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 か月齢から 12 か月間暴露した実験では、50 ppm 群以上の雌雄で ALT、尿酸の上昇、コレステロールの減少、雌で γ -GTP の上昇、150 ppm 群の雌雄でグルコースの上昇が観察された (Spreafico et al., 1980)。本実験では組織病理学的検査が行われておらず、また高齢 (12 か月齢) からの暴露でのみ影響がみられたが、肝毒性を示す血清パラメータの変化がみられたことを重視し、本初期評価書では本試験における NOAEL を 10 ppm (41.1 mg/m³) と判断する。

従って、最小 NOAEL は経口摂取の場合は、SD ラットを用いた 90 日間強制経口投与試験の 37.5 mg/kg/日 (Daniel et al., 1994)、吸入暴露の場合は、SD ラットを用いた 12 か月間暴露実験の 10 ppm (41.1 mg/m³) (Spreafico et al., 1980) である。

表 7-5 1,2-ジクロロエタンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス B6C3F ₁ 6 週齢 雌雄	飲水	13 週間	0、500、1,000、2,000、 4,000、8,000 ppm (雄: 0、249、448、 781、2,710、4,207 mg/kg/日 雌: 0、244、647、1,182、 2,478、4,926 mg/kg/日 相当)	4,000 ppm 雄: 腎臓尿細管の軽微な変性 8,000 ppm 雄: 腎臓尿細管の変性 雌: 9/10 死亡 NOAEL: 雄: 2,000 ppm (781 mg/kg/日相当) 雌: 4,000 ppm (2,478 mg/kg/日相当)	U.S.NTP, 1991

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雌雄 8週齢 10匹/群	強制 経口	10日間	0、30、100、300 mg/kg/ 日	100 mg/kg/日 雄：肝臓相対重量増加、血清コレステ ロール増加、前胃の粘膜と粘膜固 有層の炎症 雌：前胃の粘膜と粘膜固有層の炎症 300 mg/kg/日 雄：死亡（8例） 雌：死亡（全例）	Daniel et al., 1994
ラット SD 雌雄 8週齢 10匹/群	強制 経口	90日間	0、37.5、75、150 mg/kg/ 日	75 mg/kg/日 雄：腎、肝相対重量の増加、ヘモグロ ビンの減少、血小板数の増加 雌：腎相対重量の増加 150 mg/kg/日 雄：体重、摂餌量の減少、脳、精巣、 腎臓、肝臓、副腎相対重量増加 雌：腎、肝相対重量増加、赤血球数、 ヘモグロビン、ヘマトクリット、 リンパ球比率の減少、白血球数、 血小板数、好中球比率、単球比率 の増加 NOAEL: 37.5 mg/kg/日	Daniel et al., 1994
ラット F344 雌雄 6週齢 10匹/群	強制 経口	13週間	雄：0、30、60、120、 240、480 mg/kg/日 雌：0、18、37、75、 150、300 mg/kg/日	雄： 240 mg/kg/日 死亡（全例）、小脳壊死、前胃粘膜の 過形成、炎症、胸腺の壊死 480 mg/kg/日 死亡（全例）、前胃粘膜の過形成、炎 症、胸腺の壊死 雌： 300 mg/kg/日 死亡（9例）、小脳壊死、前胃粘の過 形成、炎症、胸腺の壊死 NOAEL: 雄：120 mg/kg/日 雌：150 mg/kg/日	Morgan et al., 1990; U.S.NTP, 1991
ラット F344 雌雄 6週齢 10匹/群	飲水	13週間	0、500、1,000、2,000、 4,000、8,000 ppm (雄：0、49、86、147、 259、515 mg/kg/日 雌：0、58、102、182、 302、601 mg/kg/日 相当)	1,000 ppm 以上 雌雄：腎臓尿細管上皮の可逆性変化	Morgan et al., 1990; U.S.NTP, 1991
ラット SD 雌雄 6週齢 10匹/群	(雄：0、60、99、165、 276、518 mg/kg/日 雌：0、76、106、172、 311、531 mg/kg/日 相当)		500-8,000 ppm 肝臓または腎臓の相対重量の増加		
ラット Osborne- Mendel 雌雄 6週齢 10匹/群	(雄：0、54、88、146、 266、492 mg/kg/日 雌：0、82、126、213、 428、727 mg/kg/日 相当)		500-8,000 ppm 肝臓または腎臓の相対重量の増加		

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雌雄 8-10匹 /群	吸入	3か月齢 から3、6、 18か月間 投与	0、5、10、50、150 ppm (0、20.6、41.1、205.5、 616.5 mg/m ³ 相当)	いずれの群でも影響がみられていない	Spreafico et al., 1980
		12か月齢 から12か 月間投与		50 ppm 以上の群 雌雄：ALT 上昇、コレステロール減少、 尿酸上昇 雌：γ-GST 上昇 150 ppm 雌雄：グルコース上昇 NOAEL: 10 ppm (41.1 mg/m ³) 本評価書の判断	
		7時間/日 5日/週			

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-6)

生殖・発生毒性試験結果から、マウスの2世代経口投与試験から親動物及び児動物のNOAELは50 mg/kg/日以上、ラットの1世代吸入暴露試験から親動物及び児動物のNOAELは150 ppm以上と推定される。また妊娠ラットに対する催奇形性試験では親動物のNOAELが吸入暴露試験から100 ppm、経口投与試験から160 mg/kg/日であるのに対し、児動物に対しては吸入暴露試験では300 ppm、経口投与試験では240 mg/kg/日まで影響がみられていない。

表 7-6 1,2-ジクロロエタンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR 雌雄 9週齢(F ₀) 雄：10匹/群 雌：30匹/群	飲水	F ₀ ：25週間(5 週間+2回の 交配、妊娠、 授乳期間、2週 間の休薬期間) F ₁ ：24週間(10 週間+交配、 妊娠、授乳期 間、2週間の休 薬期間)	0、5、15、50 mg/kg/日相当	親動物及び児動物にいずれの群でも影響は みられていない NOAEL：50 mg/kg/日以上	Lane et al., 1982
ラット SD 雌 25-26匹/群 週齢記載 なし	経口	妊娠6-20日 開腹21日	0、1.2、1.6、 2.0、2.4 mmol/kg/日 (0、120、160、 200、240 mg/kg/ 日)	親動物 2.0 mmol/kg/日：体重増加抑制、死亡胎児、 吸収胚増加 2.4 mmol/kg/日：早産、死亡児増加、吸収胚 増加 児動物 いずれの群でも影響はみられていない	Payan et al., 1995
ラット SD 雌 25-26匹/群 週齢記載 なし	吸入	妊娠6-20日 開腹21日	0、150、200、 250、300 ppm/6 時間/日	親動物 300 ppm：体重増加抑制、死亡 児動物 いずれの群でも影響はみられていない	Payan et al., 1995

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット SD 雌 16-30匹/群 週齢記載 なし	吸入	妊娠6-15日 開腹21日	0、100、300 ppm/7時間/日 (0、411、1,233 mg/m ³ 相当)	親動物 100 ppm：体重高値 300 ppm：嗜眠、運動失調、体重減少、 摂餌量減少、死亡、全胚死亡 児動物 いずれの群でも影響はみられていない	Rao et al., 1980
ラット SD 雌 30匹(0、 100ppm群) 16匹(300 ppm群) 週齢記載 なし	吸入	妊娠6-15日 開腹21日	0、100、300 ppm/7時間/日 (0、411、1,233 mg/m ³ 相当)	親動物 100 ppm：体重増加促進、摂水量増加 300 ppm：10/16死亡、肝臓絶対重量減少、 全胚吸収 児動物 いずれの群でも影響はみられていない	Schlahcter et al., 1979
ウサギ NZW 雌 19-21匹/群 週齢記載 なし	吸入	妊娠6-18日 開腹29日	0、100、300 ppm/7時間/日	親動物 100 ppm 以上：死亡	Schlahcter et al., 1979;Rao et al., 1980
ラット SD 雌雄 30匹(0ppm)、 20匹(25、75、 150ppm)	吸入	雄60日+2回 の交配期間+ 雌の妊娠0-20 日+雌の分娩 5-20日+雌の1 回の7日(回復 期間) 雌60日+2回 の交配期間+ 妊娠0-20日+ 分娩5-20日+1 回の7日(回復 期間)	0、25、75、150 ppm/6時間/日、 5日/週 (7日/週 交配 期間) (0、103、308、 617 mg/m ³ 相 当)	親動物及び児動物にいずれの群でも影響は みられていない NOAEL：150 ppm 以上	Murray et al., 1980; Rao et al., 1980

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-7)

1,2-ジクロロエタンの変異原性は、*in vitro* 試験では、ネズミチフス菌による復帰突然変異試験、ヒトやチャイニーズハムスターの培養細胞による遺伝子突然変異試験、マウス C3H/10T1/2細胞による形質転換試験、小核試験、コメットアッセイ等大部分の試験で陽性である。*in vivo* 試験では、マウスでの小核試験で有意な増加はみられていないが、マウスによる姉妹染色分体交換試験、コメットアッセイ、DNA 損傷試験で陽性である。また、マウス及びラットによるDNAとの結合性に関する試験や、キイロショウジョウバエを用いた種々の試験においても陽性と報告されている。

表 7-7 1,2-ジクロロエタンの遺伝毒性試験結果

	試験	試験材料	処理条件	用量	結果		文献	
					-S9	+S9		
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA1538	プレート法 密閉ガス暴露	(μ mol/plate) 31.8-231.8 31.8-231.8 31.8-231.8 不明 不明	-	-	Barber et al., 1981	
		ネズミチフス菌 TA1530 TA1535 TA1538	スポットテスト	(μ mol) 10 10 10	+	NT		Brem et al., 1974
		ネズミチフス菌 TA1535	プレート法	(mol/plate) 20-60	+	+		
	DNA 修復	大腸菌 <i>polA⁺/A⁻</i>	スポットテスト	10 μ L	+	NT	Brem et al., 1974	
	プロフェージ誘発	大腸菌 TH-008	1晩処理 原文どおり。 時間の記載なし。	(μ M) -S9: 19,736-631,568 +S9: 19,736-1,263,136	-	w+	DeMarini & Brooks, 1992	
	染色体不分離	<i>Aspergillus nidulans</i> P1	液体培地中 3時間処理	0-2 %	+	NT	Crebelli & Carere, 1988	
	遺伝子突然変異	<i>Aspergillus nidulans</i> 35	緩衝液中で処理	0-2 %	-	NT		
	体細胞組換え	<i>Aspergillus nidulans</i> P1	液体培地中 3時間処理	0-2 %	-	NT		
	DNA 結合性	市販 DNA	37°C、90 分インキュベート	2.5 μ Ci ¹⁴ C-DCE/1.5 mg DNA	+	+	(マイクロソーム又は細胞質の添加で結合が増加)	Arfellini et al., 1984
	遺伝子突然変異	CHO-K ₁ -BH ₄ (HGPRT)	5 時間処理	-S9: 5-50 mM +S9: 1-3 mM	+	+		
		ヒトリンパ芽球 AHH-1(HGPRT) TK6(TK ^{+/+})	28 時間処理 20 時間処理	(μ g/mL) 100-1,000 200-1,000	+	NT	Crespi et al., 1985	
		ヒト EUE 細胞	24 時間処理	10 ⁻³ -5 × 10 ⁻² M	+	NT		Ferreri et al., 1983
	細胞形質転換	BALB/c-3T3 cl. 1-13	密閉系で 24 時間蒸気暴露 開放系で 72 時間処理	4-250 μ g/mL 5-50 μ g/mL	-	NT	Arthur D. Little Inc., 1983	
SA7 ウイルス接種ハムスター胎児細胞		密閉系で 20 時間蒸気暴露	0.2-0.8 mL/flask	+	NT	Hatch et al., 1983		
C3H/10T1/2		48 時間処理	200-600 μ g/mL	+	NT	Schultz et al., 1992		
小核	ヒトリンパ球	-S9 : 72 時間 +S9 : 3 時間	2-20 mM	+	-	Tafazoli et al., 1998		
コメットアッセイ	ヒトリンパ球	3 時間処理	2-6 mM	+	-			
不定期 DNA 合成	ヒトリンパ球	4 時間処理	2.5-10 μ L/mL	-	+	Perocco & Prodi, 1981		
<i>in vivo</i>	小核	ICR マウス	腹腔内投与、末梢血	0-360 mg/kg	-	Sasaki et al., 1994		

試験	試験材料	処理条件	用量	結果 -S9 +S9	文献
	NMRI マウス	24 時間 2 回腹腔内投与	4 mmol/kg	-	King et al., 1979
	Eμ-PIM-1trans-genic マウス	経口投与、7 日/週 14, 41 週、末梢血	雄 100、200 mg/kg 雌 150、300 mg/kg	-	Armstrong & Galloway, 1993
宿主経由	大腸菌 K12(343/113)/N MRI マウス	単回の腹腔内投与	2 mmol/kg (最大耐量)	-	King et al., 1979
姉妹染色分体交換	Swiss マウス	単回の腹腔内投与、骨髄	0-16 mg/kg	+	Giri & Que Hee, 1988
コメットアッセイ	CD-1 マウス	単回の腹腔内投与、胃、肝、腎、膀胱、肺、脳、骨髄	200 mg/kg	+	Sasaki et al., 1998
DNA 損傷 (1 本鎖切断)	B6C3F ₁ マウス	単回の腹腔内投与、肝	1-3 mmol/kg	+	Storer & Colony, 1983
	B6C3F ₁ マウス	単回の経口、腹腔内投与及び吸入暴露、肝	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
	B6C3F ₁ マウス	単回の腹腔内投与、肝	200 mg/kg	+	Storer & Colony, 1985
DNA 結合性	Arochlor 1254 前処理ラット及びマウス	単回の腹腔内投与、肝	1.38 mg/動物	マウス + ラット +	Banerjee, 1988
	BALB/c マウス Wistar ラット	単回の腹腔内投与、胃、肝、腎、肺	8.7 μ mol/kg	マウス + ラット +	Arfellini et al., 1984
	F344 ラット	吸入暴露 肝、肺	80 ppm×4 時間 4,400 ppm×数分	+	Baertsch et al., 1991
眼色復帰変異	キイロシヨウジ ヨウバエ	混餌	0.1-0.5% (幼虫期)	+	Nylander et al., 1978
	キイロシヨウジ ヨウバエ	吸入暴露	200-400 ppm ×17 時間 (幼虫期)	+	Vogel & Nivard, 1993
伴性劣性致死	キイロシヨウジ ヨウバエ	吸入暴露	800 mg/m ³ ×6 時間 8 mg/m ³ ×96 時間 7 mg/m ³ ×1 週 7 mg/m ³ ×2 週	+	Kramers et al., 1991
翅毛スポット	キイロシヨウジ ヨウバエ	吸入暴露	40-250 mg/m ³ (胚期から蛹期)	+	
翅毛スポット	キイロシヨウジ ヨウバエ	混餌	50-1,000 ppm (時間不明)	+	Romert et al., 1990
染色体ロス及び不分離	キイロシヨウジ ヨウバエ	吸入暴露	不明	+	Valencia et al., 1984

- : 陰性 + : 陽性 w+ : 弱い陽性 NT : 試験せず

7.3.7 発がん性 (表 7-8、7-9)

IARC は、グループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) に分類している。

表 7-8 1,2-ジクロロエタンの国際機関等での発がん性評価

機関 / 出典	分類	分類基準
IARC (2001)	グループ 2B	ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質。
ACGIH (2002)	A4	ヒトへの発がん性として分類できない物質。
日本産業衛生学会 (2001)	第 2 群 B	ヒトに対しておそらく発がん性があると考えられる物質。証拠が比較的十分にない物質。
U.S. EPA (2002)	グループ B2	ヒトでは証拠が不十分もしくは証拠がないが、動物で十分な証拠があり、ヒトに対しておそらく発がん性を示す。
U.S.NTP (2002)	R	合理的にヒト発がん性があることが予想される物質。

がん原性試験における 1,2-ジクロロエタンの影響は経口投与で皮下、胃、乳腺、肺、子宮、血管に腫瘍が、吸入暴露では皮下、乳腺、子宮、肝臓に腫瘍が、経皮投与では肺に腫瘍がみられている。

表 7-9 1,2-ジクロロエタンの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス B6C3F ₁ 雌雄 対照群： 20 匹/群 投与群： 50 匹/群	強制 経口	78 週間 + 観察期間 13 週間	雄 0、97、195 mg/kg (0、100、200 mg/kg 相当) 雌 0、149、299 mg/kg (0、200、400 mg/kg 相当)	雄： 細気管支・肺胞腺腫の増加 (0、97、195 mg/kg 群： 0/19、1/47、15/48) 雌： 細気管支・肺胞腺腫の増加 (0、149、299 mg/kg 群： 1/20、7/50、15/48) 乳腺の腺がんの増加 (0、149、299 mg/kg 群： 0/20、9/50、7/48) 子宮内膜ポリープ・肉腫の増加 (0、149、299 mg/kg 群： 0/20、5/49、5/47) 胃の扁平上皮がんの増加 (0、299 mg/kg 群： 1/20、5/48)	NCI, 1978; Ward, 1980
マウス Swiss 雌雄 11 週齢 90 匹/群	吸入	78 週間 7 時間/日 5 日/週	0、5、10、50、150、 250 ppm	いずれの群でも影響がみられていない	Maltoni et al., 1980
マウス BDF ₁ 雌雄 6 週齢 50 匹/群	吸入	104 週間 6 時間/日 5 日/週	0、10、30、90 ppm	雄： 肝臓の血管肉腫 の増加 (0、10、30、90 ppm 群： 0/50、4/49、6/50、5/50) 雌： 肝細胞腺腫 の増加 (0、10、30、90 ppm 群： 1/49、1/50、1/50、6/50) 細気管支・肺胞腺腫及びびがんの増加 (0、10、30、90 ppm 群： 5/49、1/50、4/50、11/50) 乳腺の腺がんの増加 (0、10、30、90 ppm 群： 1/49、2/50、1/50、6/50) 子宮内膜ポリープの増加 (0、10、30、90 ppm 群： 2/49、0/50、1/50、6/50)	Nagano et al., 1998
マウス Ha : ICR 雌雄	経皮	6-8 週-576 日 3 回/週	0、42、126 mg/匹	雄：いずれの群でも影響がみられていない 雌：肺乳頭腫の増加 (0、42、126 mg/kg 群： 11/30、17/30、26/30)	Van Duuren et al., 1979

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
6-8 週齢 30 匹/群					
ラット Osborne- Mendel 雌雄 20 匹/対 照群 50 匹/投 与群	強制 経口	78 週間 + 観察期間 32 週間	0、47、95 mg/kg (0、 0-75、0-150 mg/kg 相当)	雄： 皮下線維腫の増加 (0、47、95 mg/kg 群： 0/20、5/50、6/50) 胃の扁平上皮がんの増加 (0、47、95 mg/kg 群： 0/20、3/50、9/50) 血管肉腫の増加 (0、47、95 mg/kg 群： 0/20、9/50、7/50) 雌： 乳腺の腺がんの増加 (0、47、95 mg/kg 群： 0/20、1/50、18/50) 乳腺腫瘍の増加 (0、47、95 mg/kg 群： 0/20、14/50、8/50)	NCI, 1978; Ward, 1980
ラット 系統不明 5 週齢 雌雄 18 匹/群	経口 (混 餌)	2 年間	0、250、500 ppm	雌雄共にいずれの群でも影響がみられていない	Alumot et al., 1976
ラット SD 雌雄 12 週齢 90 匹/群	吸入	78 週間 7 時間/日、 5 日/週	0、5、10、50、 150-250 ppm	雄：いずれの群でも影響がみられていない 雌：乳腺線維腫、線維腺腫の増加 (5、10、50、150-250 ppm 群： 65/90、43/90、58/90、52/90)	Maltoni et al., 1980
ラット F344 雌雄 6 週齢 50 匹/群	吸入	104 週間 6 時間/日、 5 日/週	0、10、40、160 ppm	雄： 皮下線維腫の増加 (0、10、40、160 ppm 群：6/50、9/50、12/50、15/50) 乳腺線維腺腫の増加 (0、10、40、160 ppm 群：0/50、0/50、1/50、5/50) 中皮腫の増加 (0、10、40、160 ppm 群：1/50、1/50、1/50、5/50) 雌： 皮下線維腫の増加 (0、10、40、160 ppm 群：0/50、0/50、1/50、5/50) 乳腺の線維腺腫の増加 (0、10、40、160 ppm 群：4/50、1/50、6/50、13/50) 乳腺の腺腫の増加 (0、10、40、160 ppm 群：3/50、5/50、5/50、11/50) 乳腺の腺がんの増加 (0、10、40、160 ppm 群：1/50、0/50、1/50、5/50)	Nagano et al., 1998
ラット SD 雌雄 6 週齢 50 匹/群	吸入	2 年間	0、50 ppm	雌雄共にいずれの群でも影響がみられていない	Cheever et al., 1990

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ヒト及び実験動物で 1,2-ジクロロエタンは経口、吸入、経皮のいずれの経路によっても速やかに吸収される。

1,2-ジクロロエタンは粘膜に対する刺激性を有し、多量を経口摂取した場合や高濃度のガス

に暴露された場合には強い急性毒性を示し、死に至る場合がある。

実験動物では刺激性に関してはウサギを用いた実験が報告されており、皮膚に対して刺激性なしから中等度、眼に対して刺激性なしから軽度の刺激性ありと評価されている。感作性についてはヒト、実験動物とも報告がない。

実験動物における1,2-ジクロロエタンの経口投与による急性毒性試験のLD₅₀は、ラットで794 mg/kgであった。

1,2-ジクロロエタンのラットでの反復投与毒性については、肝臓および腎臓の他、胃、小脳、血液系が標的器官で、NOAELは90日間強制経口投与試験で37.5 mg/kg/日、12か月間吸入暴露試験で10 ppm (41.1 mg/m³)である。

生殖毒性については、1,2-ジクロロエタンに催奇形作用はみられていない。妊娠ラットに対する吸入の催奇形性試験では親動物のNOAELが100 ppm (411 mg/m³/日相当)であるのに対し、仔動物に対しては300 ppm (1,233 mg/m³/日相当)まで影響がみられていない。また、マウスの2世代経口投与試験から親動物及び仔動物のNOAELは50 mg/kg/日相当以上、ラットの1世代吸入暴露試験から親動物及び仔動物のNOAELは150 ppm (617 mg/m³相当)以上と推定される。

1,2-ジクロロエタンの変異原性は、*in vitro*試験では、ネズミチフス菌による復帰突然変異試験、ヒトやチャイニーズハムスターの培養細胞による遺伝子突然変異試験、マウスC3H/10T1/2細胞による形質転換試験、小核試験、コメットアッセイ等大部分の試験で陽性である。*in vivo*試験では、マウスでの小核試験で有意な増加はみられていないが、マウスによる姉妹染色分体交換試験、コメットアッセイ、DNA損傷試験で陽性である。また、マウス及びラットによるDNAとの結合性に関する試験や、キロシヨウジョウバエを用いた種々の試験においても陽性と報告されている。

1,2-ジクロロエタンはマウスやラットにおいて発がん性を有し、経口投与で皮下、胃、乳腺、肺、子宮、血管、吸入暴露で皮下、乳腺、子宮、肝臓、経皮投与で肺に腫瘍がみられている。

これら変異原性及び発がん性の原因は、1,2-ジクロロエタンのグルタチオン抱合体とDNAとの結合によると考えられている。

IARCは、グループ2B（ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質）に分類している。

文 献 (文献検索時期: 2001 年 4 月)¹⁾

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2002) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 7th ed.
- Alumot, E., Nachtomi, E., Mandel, E. and Holstein, P. (1976) Tolerance and acceptable daily intake of chlorinated fumigants in the rat diet. *Fd. Cosmet. Toxicol.*, **14**, 105-110.
- Anders, M.W. and Livesey, J.C. (1980) Metabolism of 1,2-dihaloethanes. *Banbury Report*, **5**, 331-341.
- Arferllini, G., Bartoli, S., Colacci, A., Mazzullo, M., Galli, M.C., Prodi, G. and Grilli, S. (1984) *In vivo* and *in vitro* binding of 1,2-dibromoethane and 1,2-dichloroethane to macromolecules in rat and mouse organs. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **108**, 204-213.
- Armstrong, M.J. and Galloway, S.M. (1993) Micronuclei induced in peripheral blood of E μ -PIM-1 transgenic mice by chronic oral treatment with 2-acetylaminofluorene or benzene but not with diethyl-nitrosamine or 1,2-dichloroethane. *Mutat. Res.*, **302**, 61-70.
- Arthur D. Little, Inc. (1983) Cell transformation assays of 11 chlorinated hydrocarbon analogs. EPA Doc. No.40+8324457, NTIS OTS No. 0509392.
- Baertsch, A., Lutz, W.K. and Schlatter, C. (1991) Effect of inhalation exposure regimen on DNA binding potency of 1,2-dichloroethane in the rat. *Arch. Toxicol.*, **65**, 169-176.
- Barbash, J.E. and Reinhard, M.,(1989), Abiotic Dehalogenation of 1,2-Dichloroethane and 1,2-Dibromoethane in Aqueous Solution Containing Hydrogen Disulfide. *Environ. Sci. Technol.*, **23**, 1349-1357. (IPCS, 1995 から引用)
- Barber, E.D., Donish, W.H. and Mueller, K.R. (1981) A procedure for the quantitative measurement of the mutagenicity of volatile liquids in the Ames Salmonella/microsome assay. *Mutat. Res.*, **90**, 31-48.
- Barrows, M.E., Petrocelli, S.R., Macek, K.J. and Carroll, J.J. (1980) Bioconcentration and elimination of selected water pollutants by bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*). In: Haque R. ed. Dynamics, Exposure and Hazard Assessment of Toxic Chemicals. Ann Arbor, Michigan, Ann Arbor Science Publishers, Chapter 24, pp 379-392. (IPCS, 1995 から引用)
- Barsoum, G.S., Saad, K. (1934) Relative toxicity of certain chlorine derivatives of the aliphatic series. *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, **7**, 205-214. (OECD, 2002 から引用)
- Behechti et al. (1995) Toxicity of Chlorinated Alkanes on the Alga *Scenedesmus subspicatus* in a closed Test Vessel. *Fresenius environ. Bull.*, **4**, 148-153.
- Benoit, D. A., Puglisi, F. A. and Olson, D. L. (1982) A fathead minnow *Pimephales promelas* early life stage toxicity test method evaluation and exposure to four organic chemicals. *Environmental Pollution (Series A)*, **28**, 189-197.
- Black, J. A., Birge, W. J., McDonnell, W. E., Westerman, A. G. and Ramey, B. A. (1982) The aquatic toxicity of organic compounds to embryo-larval stages of fish and amphibians. Lexington, Kentucky, University of Kentucky (Research Report No. 133).
- Blum, D. J. W. and Speece, R. E. (1991) A database of chemical toxicity to environmental bacteria and its use in interspecies comparisons and correlations. *Research Journal WPCF*, **63**, 198-207.
- Bove, F.J., Fulcome, M.C., Klotz, J.B., Esmart, J., Dufficy, E.M. and Savrin, J.E. (1995) Public drinking water contaminant and birth outcomes. *Am. J. Epidemiol.*, **141**, 850-862.
- Brem, H., Stein, A.B. and Rosenkranz, H.S. (1974) The mutagenicity and DNA-modifying effect of haloalkanes. *Cancer Res.*, **34**, 2576-2579.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen Schädwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoa. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **11**, 210-215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1976) Vergleichende Befunde der Schädwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*). *Gwf-wasser/abwasser*, **117**, 410-413.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977) Grenzwerte der Schädwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*). *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **10**, 87-98.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980a) Bestimmung der biologischen Schädwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen II. Bakterienfressende Ciliaten. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **1**, 26-31.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980b) Bestimmung der biologischen Schädwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen III. Saprozoische Flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forschung*, **13**, 170-173.

¹⁾ データベースの検索を 2001 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2004 年 4 月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- Cheever, K.L., Cholakis, J.M., El-Hawari, A.M., Kovatch, R.M. and Weisburger, E.K. (1990) Ethylene dichloride: The influence of disulfiram or ethanol on oncogenicity, metabolism, and DNA covalent binding in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **14**, 243-261.
- Cheng, T.J. Chou, P.Y., Huang, M.L., Du, Ch.L., Wong, R.H. and Chen, P.Ch. (2000) Increased sister chromatid exchange frequencies in workers with exposure to low level of ethylene dichloride. *Mutat. Res.*, **470**, 109-114 (OECD, 2002 から引用).
- Crebelli, R. and Carere, A. (1988) Genotoxic activity of halogenated aliphatic hydrocarbons in *Aspergillus nidulans*. *J. Occup. Toxicol.*, **8**, 437-442.
- Crespi, C.L., Seixas, G.M., Turner, T.R., Ryan, C.G. and Penman, B.W. (1985) Mutagenicity of 1,2-dichloroethane and 1,2-dibromoethane in two human lymphoblastoid cell lines. *Mutat. Res.*, **142**, 133-140.
- Daniel, F.B., Robinson, M., Olson, G.R., York, R.G. and Condie, L.W. (1994) Ten and ninety-day toxicity studies of 1,2-dichloroethane in Sprague-Dawley rats. *Drug Chem Toxicol.*, **17**, 463-77.
- DeMarini, D.M. and Brooks, H.G. (1992) Induction of prophage lambda by chlorinated organics: detection of some single-species/single-site carcinogens. *Environ. Mol. Mutagen.*, **19**, 98-111.
- Dilling, W.L., Teftriller N.B. and Kalos G.J. (1975) Evaluation rate and reactivities of methylene chloride, chloroform, 1,1,1-trichloroethane, trichloroethylene, tetrachloroethylene and other chlorinated compounds in dilute aqueous solution. *Environ. Sci. Technol.*, **9**, 833-838. (IPCS, 1995 から引用)
- Duprat, P., Delsaut, L. and Gradski, D. (1976) Pouvoir irritant des principaux solvants chlores aliphatiques sur la peau et les muqueuses oculaires du lapin. *Eur. J. Toxicol.*, **9**, 171-177.
- D'Souza, R.W., Francis, W.R., Bruce, R.D. and Andersen, M.E. (1987) Physiologically based pharmacokinetic model for ethylene dichloride and its application in risk assessment. *Pharmacokinetics in risk assessment-Drinking water and health*, **8**, 286-301.
- Ehrenberg, L., Osterman-Golkar, S., Singh, D. and Lundqvist, U. (1974) On the reaction kinetics and mutagenic activity of methylating and β -halogenoethylating gasoline additives, *Radiat Bot.*, **15**, 185-194
- Ferreri, A.M., Rocchi, P., Capucci, A. and Prodi, G. (1983) Induction of Diphtheria toxin-resistant mutants in human cells by halogenated compounds. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **105**, 111-112.
- Foster, G. D. and Tullis R. E. (1984) A quantitative structure-activity relationship between partition coefficients and the acute toxicity of naphthalene derivatives in *Artemia salina* nauplii. *Aquatic Toxicology*, **5**, 245-254.
- Foster, G. D. and Tullis R. E. (1985) *Environ. Pollution (Series A)*, **38**, 273-281.
- Freitag, D., Ballhorn, L., Behechti, A., Fischer, K. and Thumm W. (1994) Structural configuration and toxicity of chlorinated alkanes. *Chemosphere*, **28**, 253-259.
- Garrison, S.C. and Leadingham, R.S. (1954) A fatal case of ethylene chloride poisoning in an occupational therapy department of a neuropsychiatric hospital. *Am. J. Phys. Med.*, **33**, 230-237.
- Geiger, D. L., Northcott, C. E., Call, D. J. and Brooke, L. T. ed. (1985) Acute toxicity of organic chemicals to Fathead minnows (*Pimephales promelas*), Volume II. Center for Lake Superior Environmental Studies, University of Wisconsin-Superior.
- German Chemical Society (1994) BUA Report 163, 1,2-Dichloroethane.
- Giri, A.K., Shane S. and Que Hee, S.S. (1988) In vivo sister chromatid exchange induced by 1,2-dichloroethane on bone marrow cells of mice. *Environ. Mol. Mutagen.*, **12**, 331-334.
- Hatch, G.G., Mamay, P.D., Ayer, M.L., Casto, B.C. and Nesnow, S. (1983) Chemical enhancement of viral transformation in Syrian hamster embryo cells by gaseous and volatile chlorinated methanes and ethanes. *Cancer Res.*, **43**, 1945-1950.
- Heppel, L.A., Neal, P.A., Perrin, T.L., Endicott, K.M. and Porterfield V.T. (1945). The toxicology of 1,2-dichloroethane (ethylene) III. Its acute toxicity and the effect of protective agents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **84**, 53-63.
- Hogstedt, C., Rohlen, O., Berndtsson, B.S. and Axelsson, O. (1979) A cohort study of mortality and cancer incidence in ethylene oxide production workers. *British J. Industrial Med.*, **36**, 276-280.
- Hueper, W.C. and Smith, C. (1935) Fatal ethylene dichloride poisoning. *Am. J. Med. Sci.*, **189**, 778-784.
- IARC (2001) IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1995) 1,2-dichloroethane (second edition), Environmental Health Criteria 176, WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1999) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. (1971) Four-day static fish toxicity studies with methyl chloride, ethyl chloride, vinyl chloride and ethylene dichloride in bluegills and largemouth bass. 1-5, 31-37. NTIS/OTS 0516114 # 86-870001211, US Department of Commerce, Springfield, VA.
- Jafvert, P. and Wolfe N.L. (1987) Degradation of selected halogenated ethanes in anoxic sediment-water systems.

- Environ. Toxicol. Chem., **6**, 827-837. (IPCS, 1995 から引用)
- Jakobson, I., Wahlberg, J.E., Holmberg, B. and Johansson, G. (1982) Uptake via the blood and elimination of 10 organic solvents following epicutaneous exposure of anesthetized guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **63**, 181-187.
- Janssen, D.B., Scheper, A., Dijkhuizen, L. and Witholt, B. (1985) Biodegradation of halogenated aliphatic compounds by *Xanthobacter autotrophicus* GJ10, *Appl. Environ. Microbiol.*, **49**, 673-677.
- Khubutiya, V.A. (1964) Hematological changes in those working with dichloroethane (synopsis). *Hyg. Sanit (USSR)*, **29**, 125-126. (U.S. EPA, 1979 から引用)
- King, M.T., Beikirch, H., Eckhardt, K., Gocke, E. and Wild, D. (1979) Mutagenicity studies with X-ray-contrast media, analgesics, antipyretics, antirheumatics and some other pharmaceutical drugs in bacterial, drosophila and mammalian test systems. *Mutat. Res.*, **66**, 33-43.
- Kramers, P.G.N., Mout, H.C.A., Bissumbar, B. and Mulder, C.R. (1991) Inhalation exposure in Drosophila mutagenesis assays: experiments with aliphatic halogenated hydrocarbons, with emphasis on the genetic profile of 1,2-dichloroethane. *Mutat. Res.*, **252**, 17-33.
- Könemann, H. (1981) Quantitative structure-activity relationship in fish toxicity studies. *Toxicology*, **19**, 209-221.
- Lane, R.W., Riddle, B.L. and Borzelleca, J.F. (1982) Effects of 1,2-Dichloroethane and 1,1,1-Trichloroethane in drinking water on reproduction and development in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **63**, 409-421.
- LeBlanc, G. A. (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). *Bull Environ. Contam. Toxicol.*, **24**, 684-691.
- Lochhead, H. B. and Close, H.P. (1951) Ethylene dichloride plastic cement: A case of fatal poisoning. *J. Am. Med. Assoc.*, **146** 1323. (U.S. DHHS, 1999 から引用)
- Maltoni, C., Valgimigli, L. and Scarnato, C. (1980) Long-term carcinogenic bioassays on ethylene dichloride administered by inhalation to rats and mice. *Banbury Report No.5*. 3-33.
- Martin, G., Knorpp, K., Huth, K., Heinrich, F. and Mittermayer, C. (1969) Clinical features, pathogenesis and management of dichloroethane poisoning. *Germ. Med. Mth.*, **XIV**, 62-67.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed. Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mitoma, C., Steeger, T., Jackson, S.E., Wheeler, K.P., Rogers, J.H. and Milman, H.A. (1985) Metabolic disposition study of chlorinated hydrocarbons in rats and mice. *Drug Chem. Toxicol.*, **8**, 183-194.
- Morgan, D.L., Bucher, J.R. and Elwell, M.R. (1990) Comparative toxicity of ethylene dichloride in F344/N, Sprague-Dawley and Osborne-mendel rats. *Fd. Chem. Toxicol.*, **28**, 839-845.
- Munson, A.E. et al. (1982) *In vivo* assessment of immunotoxicity. *Environ. Health Perspect.*, **43**, 41-52. (OECD, 2002 から引用).
- Murray et al. (1980) NTIS #FYI-AX-0680-0078.
- Nagano, K., Nishizawa, T., Yamamoto, S. and Matsushima, T. (1998) Inhalation carcinogenesis studies of six halogenated hydrocarbons in rats and mice. *Advances in the Prevention of Occupational Respiratory Diseases.*, 741-746.
- NCI (1978) Bioassay of 1,2-dichloroethane for possible carcinogenicity CAS No. 107-06-2. National Cancer Institute, NCI-CG-TR-55, NTIS PB 285 968.
- Neuhauser, E. F., Loehr, R. C., Malecki, M. R., Milligan, D. L. and Durkin, P. R. (1985) The toxicity of selected organic chemicals to the earthworm *Eisenia fetida*. *J. Environ. Qual.*, **14**, 383-388.
- NIOSH (1976) Occupational Exposure to Ethylene Dichloride (1,2-Dichloroethane). National Institute for Occupational Safety and Health. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Washington, D.C. 157 (U.S. EPA, 1979 から引用).
- Nouchi, T., Miura, H., Kanayama, M., Mizuguchi, O. and Takano, T. (1984) Fatal intoxication by 1,2-dichloroethane-a case report. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **54**, 111-113.
- Nylander, P., Olofsson, H., Rasmuson, B. and Svahlin, H. (1978) Mutagenetic effects of petrol in *Drosophila melanogaster* I. Effects of benzene and 1,2-dichloroethane. *Mutat. Res.*, **57**, 163-167.
- Oak Ridge National Laboratory (ORNL) (1979) Investigations of selected environmental pollutants 1,2-dichloroethane. Oak Ridge, TN: Oak Ridge National Laboratory, 79-105. (U.S. EPA, 1982 から引用)
- OECD, Organization for Economic Cooperation and Development (2002) 1,2-Dichloroethane. SIDS Initial Assessment Report for 14th SIAM,
- Payan, J.P., Beydon, D., Fabry, J.P., Brondeau, M.T., Ban, M. and De Ceaurriz, J. (1993) Urinary thiodiglycolic acid and thioether excretion in male rats dosed with 1,2-Dichloroethane. *J. Appl. Toxicol.*, **13**, 417-422.
- Payan, J.P., Saillenfait, A.M., Bonnet, P., Fabry, J.P., Langonne, I. and Sabate, J.P. (1995) Assessment of the developmental toxicity and placental transfer of 1,2-dichloroethane in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **28**, 187-198.
- Pearson, C. R. and McConnell, G. (1975) Chlorinated C₁ and C₂ hydrocarbons in the marine environment. *Proc. R. Soc.*

- Lond. B., **189**, 305-332.
- Perocco, P. and Prodi, G. (1981) DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured in vitro. *Cancer Lett.*, **13**, 213-218.
- Prezdziak, J and Bakula, S.(1975) Acute poisoning with 1,2-dichloroethane. *Wiad. Lek.*, **28** (11), 983-987. (U.S. EPA, 1982 から引用)
- Rannug, U., Sundvall, A. and Ramel, C. (1978) The mutagenic effect of 1,2-dichloroethane on *Salmonella typhimurium* I. Activation through conjugation with glutathion *in vitro*. *Chem.-Biol. Interactions*, **20**, 1-16.
- Rao, K.S., Murray, J.S., Deacon., M.M., John, J.A., Calhoun, L.L. and Young, J.T. (1980) Teratogenicity and reproduction studies in animals inhaling ethylene dichloride. Banbury Report 5, 149-166.
- Reid, B. J., Morgan, J. D. and Whelen, M. A. (1982) A Preliminary Examination of the Ethylene Dichloride on the Hatchability of Coho Salmon Eggs (*Oncorhynchus kisutch*), Ca. Tech. Rep. Fish Aquat. Sci., **1163**, 145-153.
- Reitz, R.H., Fox, T.R., Domoradzki, J.Y., Quast, J.F., Langvardt, P. and Watanabe, P.G. (1980) Pharmacokinetics and macromolecular interactions of ethylene dichloride: Comparison of oral and inhalation exposure. Banbury Report, **5**, 135-148.
- Reitz, R.H., Fox, T.R., Ramsey, J.C., Quast, J.F., Langvardt, P.W. and Watanabe, P.G. (1982) Pharmacokinetics and macromolecular interactions of ethylene dichloride in rats after inhalation or gavage. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **62**, 190-204.
- Richter, J. E., Peterson, S. F. and Kleiner, C. F. (1983) Acute and Chronic Toxicity of Some Chlorinated Benzenes, Chlorinated Ethanes, and Tetrachloroethylene to *Daphnia magna*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **12**, 679-684.
- Romert, L., Magnusson, J. and Ramel, C. (1990) The importance of glutathione and glutathione transferase for somatic mutations in *Drosophila melanogaster* induced *in vivo* by 1,2-dichloroethane. *Carcinogenesis*, **11**, 1399-1402.
- Sasaki, Y.F., Sakaguchi, M., Yamada, H. and Matsushashi, T. (1994) Evaluation of micronucleus induction in mice by four organochlorine pesticides: 1,2-dibromo-3-chloropropane, 1,3-dichloropropene, 1,2-dichloroethane, and nitrofen. *MMS Com.*, **2**, 87-93.
- Sasaki, Y.F., Saga, A., Akasaka, M., Ishibashi, S., Yoshida, K., Su, Ying Quan, Matsusaka, N. and Tsuda, S. (1998) Detection of *in vivo* genotoxicity of haloalkanes and haloalkenes carcinogenic to rodents by the alkaline single cell gel electrophoresis (comet) assay in multiple mouse organs. *Mutat. Res.*, **419**, 13-20.
- Sayers, R.R., Yant, W.P., Waite, C.P. and Patty, F.A. (1930) Acute Responses of guinea pigs to vapors of some new commercial organic compounds: I .Ethylene dichloride. *Public Health Rep.* **45** 225-239. (U.S. EPA, 1979 から引用)
- Schiinborn, H., Prellwitz, W. and Baum, P. (1970) Consumption coagulation pathology of 1,2-dichloroethane poisoning. *Klin Wochenschr* 48822824. (German) (U.S. EPA, 1979 より引用)
- Schlacter, M.M., Crawford, A.A., John, J.A., Lederer, T.S., Murray, F.J., Murray, J.S., and Pilny, M.K. (1979) The effects of inhaled ethylene dichloride on embryonal and feral development in rats and rabbits. *OTS 05 15988*.
- Schubert, U., Wisanowsky, L. and Kull, U. (1995) Determination of phytotoxicity of several volatile organic compounds by investigating the germination pattern of tobacco pollen. *J. Plant Physiol.*, **145**, 514-518.
- Schultz, K., Ghosh, L. and Banerjee, S. (1992) Neoplastic expression in murine cells induced by halogenated hydrocarbons. *In Vitro Cell. Dev. Biol.*, **28A**, 267-272.
- Spencer, H.C., Rowe, V.K., Adams, E.M., McCollister, D.D. and Irish, D.D. (1951) Vapor toxicity of ethylene dichloride determined by experiments on laboratory animals. *Am. Med. Assoc. Arch. Ind. Hyg.*, **4**, 482-493.
- Spreafico, F., Zuccato, E., Marcucci, F., Sironi, M., Paglialunga, S., Madonna, M. and Mussini, E. (1980) Pharmacokinetics of ethylene dichloride in rats treated by different routes and its long-term inhalatory toxicity. Banbury Report, **5**, 107-133.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Stauffer Chemical Co. (1973). Four toxicological studies of 1,2-dichloroethane. EPA Doc. No. 86-870000606, NTIS OTS No. OTS0515133.
- Storer, R.D. and Conolly, R.B. (1983) Comparative *in vivo* genotoxicity and acute hepatotoxicity of three 1,2-dihaloethanes. *Carcinogenesis*, **4**, 1491-1494.
- Storer, R.D. and Conolly, R.B. (1985) An investigation of role of microsomal oxidative metabolism in the *in vivo* genotoxicity of 1,2-dichloroethane. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **77**, 36-46.
- Storer, R.D., Jackson, N.M. and Conolly, R.B. (1984) *In vivo* genotoxic and acute hepatotoxicity of 1,2-dichloroethane in mice: comparison of oral, intraperitoneal and inhalation routes of exposure. *Cancer Res.*, **44**, 4267-4271.
- Tabak, H.H., Quave S.A., Mashni C.I. and Barth E.F.(1981), Biodegradability studies with organic priority pollutant compounds, *J Water Pollut. Control Fed.*, **53**, 1513-1518 (IPCS, 1995 から引用)
- Tafazoli, M., Baeten, A., Geerlings, P. and Kirsch-Volders, K. (1998) *In vitro* mutagenicity and genotoxicity study of a

- number of short-chain chlorinated hydrocarbons using the micronucleus test and the alkaline single cell gel electrophoresis technique (Comet assay) in human lymphocytes: a structure-activity relationship (QSAR) analysis of the genotoxic and cytotoxic potential. *Mutagenesis*, **13**, 115-126.
- Tan, E.L. and Hsie, A.W. (1981) Mutagenicity and cytotoxicity of haloethanes as studied in the CHO/HGPRT system. *Mutat. Res.*, **90**, 183-191.
- Tsuruta, H. (1975) Percutaneous absorption of organic solvents: 1) Comparative study of the *in vivo* percutaneous absorption of chlorinate solvents in mice. *Industrial Health*, **13**, 227-236.
- Union Carbide Corp. (1987) NTIS/OTIS 0515565 #86-870001403. (OECD, 2002 から引用)
- 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.
- U.S. EPA (1979) Investigation of selected environmental pollutants: 1,2-dichloroethane. Oak Ridge National Laboratory, ORNL/EIS-148, EPA-560/2-78-006, NTIS PB-295 865 United States Environmental Protection Agency.
- U.S. EPA (1982) An exposure and risk assessment for dichloroethanes. Arthur D. Little, Inc., EPA-440/4-85-009, NTIS PB 85-220564, United States Environmental Protection Agency
- U.S. EPA (1985) Health and environmental effects profile for dichloroethanes. EPA Doc. No. 600/X-85/359, NTIS PB88-178777, United States Environmental Protection Agency.
- U.S. EPA (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine, United States Environmental Protection Agency (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. NIST, National Institute of Standards and Technology (2002) NIST Library of 54K compounds. Gaithersburg, MD.
- U.S. NLM, National Library of Medicine (2001) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U.S. NTP (1991) Toxicity Studies of 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride) in F344/N rats, Sprague Dawley rats, Osborne-Mendel rats, and B6C3F₁ mice (drinking water and gavage studies), National Toxicology Program, NTP TOX4, NIH publication No. 91-3123, MTIS PB91-185363.
- U.S. NTP (2002) 9th Report on Carcinogens, U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program,
- Valencia, R., Abrahamson, S., Lee, W.R., Von Halle, E.S., Woodruff, R.C., Wurgler, F.E. and Zimmering, S. (1984) Chromosome mutation tests for mutagenesis in *Drosophila melanogaster*. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat. Res.*, **134**, 61-88.
- Van Duuren, B.L., Goldschmidt, B.M., Loewengart, G., Smith, A.C., Melchionne, S., Seldman, I., and Roth, D (1979) Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, **63**, 1433-1439.
- Veith, G. D., Call, D. J. and Brooke, L. T. (1983) Structure-toxicity relationships for the fathead minnow, *Pimephales promelas*: Narcotic industrial chemicals. *Can. J. Fish Aquat. Sci.*, **40**, 743-748.
- Vogel, E.W. and Nivard, M.J.M. (1993) Performance of 181 chemicals in a *Drosophila* assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis*, **8**, 57-81.
- Walbridge, C. T., Fiandt, J. T., Phipps, G. L. and Holcombe, G. W. (1983) Acute Toxicity of Ten Chlorinated Aliphatic Hydrocarbons to the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*). *Arch Environ. Contam. Toxicol.*, **12**, 661-666.
- Ward, J.M. (1980) The carcinogenicity of ethylene dichloride in Osborne-Mendel rats and B6C3F₁ mice. *Banbury Report* **5**, 35-53.
- Withey, J.R. and Colins, B.T. (1980) Chlorinated aliphatic hydrocarbons used in the foods industry: The comparative pharmacokinetics of methylene chloride, 1,2-dichloroethane, chloroform and trichloroethylene after i.v. administration in the rat. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **3**, 313-332.
- Withey, J.R. and Karpinski, K. (1985) The fetal distribution of some aliphatic chlorinated hydrocarbons in the rat after vapor phase exposure. *Biol. Res. Preg. Perinatol.*, **6**, 79-88.
- Withey, J.R., Collins, B.T. and Collins, P.G. (1983) Effect of vehicle on the pharmacokinetics and uptake of four halogenated hydrocarbons from the gastrointestinal tract of the rat. *J. Appl. Toxicol.*, **3**, 299-253.
- Yllner, S. (1971) Metabolism of 1,2-Dichloroethane-¹⁴C in the mouse. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **30**, 257-265.
- Yodaiken, R.E. and Babcock, J.R. (1973) 1,2-dichloroethane poisoning. *Arch. Environ. Health*, **26**, 281-284.
- Zhao, S.F., Zhang, X.C., Bao, Y.S. (1989) The study on the effects of 1,2-dichloroethane on reproductive function. *Chinese J. Prevent Med.* **23** 199-202. (U.S. DHHS, 1999 から引用)

化学工業日報社 (2003) 14303 の化学商品, 化学工業日報社, 東京.

化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/cerij_jp/koukai/sheet/sheet_idx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)

環境庁 (1996) 平成 7 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業,

- 1,2-ジクロロエタンの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する生長阻害試験 (化学品検査協会, 試験番号: 91501, 1996年3月28日)
- 1,2-ジクロロエタンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (化学品検査協会, 試験番号: 91502, 1996年3月28日)
- 1,2-ジクロロエタンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (化学品検査協会, 試験番号: 91503, 1996年4月5日)
- 1,2-ジクロロエタンのメダカ (*Orizias latipes*) に対する急性毒性試験 (化学品検査協会, 試験番号: 91504, 1996年3月28日) .

経済産業省 (2002) 平成 13 年度化学工業統計年報.

経済産業省 (2003) 告示第 53 号 (官報, 平成 15 年 3 月 11 日).

経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 13 年度) .

経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要 .
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm から引用)

財務省 (2003) 貿易統計. (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> から引用)

製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

通商産業省 (1978) 通商産業省公報 (1978 年 12 月 28 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報.
(<http://www.nite.go.jp> から引用)

日本化学工業協会 (2002) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について—2002 年度化学物質排出量調査結果— (2001 年度実績).

日本産業衛生学会 (2001) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **43**, 95-119.

CERI 有害性評価書 1,2-ジクロロエタン

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。