

[3] 1,2-ジクロロエタン

本物質は「化学物質の環境リスク評価 第2巻（環境省環境保健部環境リスク評価室）平成15年3月」において一般毒性及び生殖発生毒性に関する健康リスク初期評価が行われたほか、発がん性の定性的評価が行われ、発がん性に関する定量的なリスク評価を行う候補とされたものである。このため、暴露量の再検討を行った上で、発がん性の定量的リスク評価を行うとともに、非発がん影響のリスクの判定方法を見直し、本物質の健康リスクについて総合的な評価を行った。

1. 物質に関する基本的事項

本物質に関する基本的事項については、「化学物質の環境リスク評価 第2巻」を参照。

2. 暴露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には一般環境等からの暴露を評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

1,2-ジクロロエタンは化学物質排出把握管理促進法(化管法)の第一種指定化学物質である。同法に基づき集計された平成13年度の届出排出量・移動量及び届出外排出量を表2.1に示す。

表2.1 平成13年度PRTRデータによる排出量及び移動量

	届出						届出外(国による推計)				総排出量(kg/年)		
	排出量(kg/年)				移動量(kg/年)		排出量(kg/年)				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	事業所外	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	914810	4404	0	0	19	1533629	10462				919214	10462	929676

業種別届出量(割合)

化学工業	675859 (73.9%)	2762 (62.7%)	0	0	19 (100%)	1431397 (93.3%)
医薬品製造業	129851 (14.2%)	13 (0.3%)	0	0	0	98420 (6.4%)
倉庫業	82000 (9%)	0	0	0	0	970 (0.1%)
金属製品製造業	12000 (1.3%)	0	0	0	0	0
石油製品・石炭製品製造業	8120 (0.9%)	0	0	0	0	0
その他の製造業	5800 (0.6%)	0	0	0	0	2700 (0.2%)
プラスチック製品製造業	1000 (0.1%)	0	0	0	0	0
農業製造業	120 (0.01%)	0	0	0	0	0
非鉄金属製造業	60 (0.01%)	0	0	0	0	140 (0.01%)
一般廃棄物処理業(ごみ処分)	0	3 (0.1%)	0	0	0	0
下水道業	0	1543 (35%)	0	0	0	0
産業廃棄物処分業	0	83 (1.9%)	0	0	0	2 (0.0001%)

総排出量の構成比(%)	
届出	届出外
98.9	1.1

本物質の平成13年度における環境中への総排出量は、930tと報告されており、そのうち届出排出量は919tで全体の99%であった。届出排出量のうち915tが大気へ、4tが公共用水域へ排出されるとしており、大気への排出量が多い。主な届出排出源は、大気への排出が多い業種は化学工業(73.9%)、医薬品製造業(14.2%)及び倉庫業(9%)であり、公共用水域への排出が多い業種は化学工業(62.7%)及び下水道業(35%)であった。

表2.1に示したようにPRTR公表データでは、届出排出量は媒体別に報告されその集計結果が公表されているが、届出外排出量の推定は媒体別には行われていない。別途行われている届出外排出量の媒体別配分の推定結果¹⁾と届出排出量を媒体別に合計したものを表2.2に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

		推定排出量(kg)
大	気	925,218
水	域	4,477
土	壤	0

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合を PRTR データ活用環境リスク評価支援システムにより予測した²⁾。予測の対象地域は、平成 13 年度環境中への推定排出量が最大であった茨城県（大気への排出量 182 t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

		分配割合 (%)
大	気	89.9
水	域	9.9
土	壤	0.1
底	質	0.0

(注) 環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。各媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4 に示す。

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値 ¹⁾	検出率	調査地域	測定年	文献
一般環境大気 μg /m ³	<0.1	0.10	<0.00019	1.3	0.00019-0.1	291/296	全国	2002	3
	0.09	0.14	<0.0003	1.9	0.0003-0.05	338/349	全国	2001	4
	0.12	0.19	<0.001	2.7	0.001-0.1	323/335	全国	2000	5
室内空気 μg/m ³	0.07	0.09	0.02	0.17	0.00078-0.086	19/19	全国	2002	6
	0.09	0.18	0.003	0.85	0.000039-0.04	24/24	全国	2001	7
	0.08	0.11	0.02	0.32	0.0006-0.021	24/24	全国	2000	8
		0.5		11.5		205/205	全国	1998	9
食物 μg/g	< 0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	0.0002	0/50	全国	2001	10
	<0.001	<0.001	<0.0005	<0.001	0.0005-0.001	0/24	全国	2000	8

3 1,2-ジクロロエタン

飲料水	μg/L	<4	<4	<0.1	4	0.1-4	151/5588	全国	2002～2003	11 ⁴⁾
		<4	<4	<0.1	<4 ²⁾	0.1-4	113/5648	全国	2001～2002	12 ⁴⁾
		<4	<4	<0.1	<4 ³⁾	0.1-4	65/5467	全国	2000～2001	13 ⁴⁾
地下水	μg/L	<4	<4	<0.1	49	0.1-4	39/4565	全国	2002～2003	14
		<4	<4	<0.1	100	0.1-4	40/4716	全国	2001～2002	15
		<2	<2	<0.1	65	0.1-2	38/4556	全国	2000～2001	16
公共用水域・淡水	μg/L	<1	<1	<0.1	14	0.1- 1	13/2975	全国	2002～2003	17
		<1	<1	<0.1	7.7	0.1- 1	21/3627	全国	2001～2002	18
		<4	<4	<0.1	65	0.1- 4	21/3659	全国	2000～2001	19

注：1) 検出下限値の欄において、斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

2) 最大検出下限値以下として最大 0.8 μg/L が検出されている。

3) 最大検出下限値以下として最大 0.4 μg/L が検出されている。

4) 水道水について測定。

(4) 人に対する暴露の推定（一日暴露量の予測最大量）

空気（一般環境大気及び室内空気）、水（飲料水及び地下水）及び食物の実測値を用いて、人に対する暴露の推定を行った（表 2.5）。化学物質の人による一日暴露量の算出に際しては、人の1日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。本物質については大気中への排出抑制が行われているため、一般環境大気については直近のデータを暴露評価に用いることとした。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日暴露量

	媒 体	濃 度	一 日 暴 露 量
平 均	大気		
	一般環境大気	0.1 μg/m ³ 程度未満(2002)	0.03 μg/kg/day 程度
	室内空気	0.09 μg/m ³ 程度(2001)	0.027 μg/kg/day 程度
	水質		
	飲料水	4 μg/L 未満(2002～2003)	0.16 μg/kg/day 未満
	地下水	4 μg/L 未満(2002～2003)	0.16 μg/kg/day 未満
	公共用水域・淡水	1 μg/L 未満(2002～2003)	0.04 μg/kg/day 未満
	食 物	0.0002 μg/g 未満(2001)	0.008 μg/kg/day 未満
土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった	
最	大気		
	一般環境大気	1.3 μg/m ³ 程度(2002)	0.39 μg/kg/day 程度
	室内空気	0.85 μg/m ³ 程度(2001)	0.26 μg/kg/day 程度

大 値 等	水質		
	飲料水	4 µg/L 程度(2002~2003)	0.16 µg/kg/day 程度
	地下水	100 µg/L 程度(2001~2002)	4 µg/kg/day 程度
	公共用水域・淡水	14 µg/L 程度(2002~2003)	0.56 µg/kg/day 程度
	食 物	0.0002 µg/g 未満(2001)	0.008 µg/kg/day 未満
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

人の一日暴露量の集計結果を表 2.6 に示す。吸入暴露の一日暴露量の予測最大量は、一般環境大気の濃度に終日暴露されるという前提では 0.39 µg/kg/day 程度（濃度としては 1.3 µg/m³ 程度）であり、室内空気の場合は 0.26 µg/kg/day 程度（濃度としては 0.85 µg/m³ 程度）であった。

経口暴露による一日暴露量の予測最大量は、飲料水及び食物を摂取する場合は 0.16 µg/kg/day 以上 0.17 µg/kg/day 未満であり、地下水及び食物を摂取する場合は 4 µg/kg/day であった。なお、本物質の土壌からの暴露量は少ないと推定された。

総暴露量を一般環境大気、飲料水及び食物のデータから推定すると、一日暴露量の予測最大量は 0.55 µg/kg/day 以上 0.56 µg/kg/day 未満であった。

表 2.6 人の一日暴露量

		平均暴露量 (µg/kg/day)	予測最大暴露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気	<u>0.03</u>	0.39
	室内空気	0.027	0.26
水質	飲料水	<u>0.16</u>	0.16
	地下水	<u>0.16</u>	4
	公共用水域・淡水	<u>(0.04)</u>	(0.56)
食物		<u>0.008</u>	<u>0.008</u>
土壌			
経口暴露量合計 ^{注2)}	ケース 1	<u>0.168</u>	0.16+ <u>0.008</u>
	ケース 2	<u>0.168</u>	4+ <u>0.008</u>
総暴露量 ^{注3)}		<u>0.198</u>	0.55+ <u>0.008</u>

注：1) アンダーラインを付した値は、暴露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

2) 経口暴露量合計（ケース 1）は、飲料水を摂取していると仮定して算出したもの。

経口暴露量合計（ケース 2）は、地下水を摂取していると仮定して算出したもの。

3) 総暴露量は、吸入暴露として一般環境大気、経口暴露量としてケース 1 を用いて算定したものである。

4) () 内の数字は、経口暴露量合計の算出に用いていない。

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。ここでは本物質の健康リスクについて発がん性も含め総合的に評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

ラットに本物質を強制経口投与した結果、10～15分以内に血中濃度のピークがみられ、100～150 mg/kg で胃腸管からの吸収は飽和する傾向がみられた^{1,2)}。また、吸入暴露でも速やかに吸収され、600 mg/m³ を6時間吸入させたラットで血中濃度のピークは1～2時間以内にみられ、経口投与、吸入ともに暴露の数時間後には血中で未検出となった²⁾。皮膚からの吸収速度はマウスで479.3±38.3 nmol/min/cm² (未希釈溶液)³⁾、ラットで169±0.44 nmol/min/cm² (0.9%NaCl 溶液)⁴⁾ と報告されており、1,000 mg/L 水溶液ではヒトとラットの皮膚で1時間後の吸収量は同程度であったが、未希釈溶液ではラットの吸収量(15分間)がヒトよりも5～10倍多く、ラットでは用量依存性があったが、ヒトの皮膚では用量に依存した吸収はみられなかった⁵⁾。

経口投与及び吸入により広く体内に分布し、¹⁴C でラベルした本物質の投与では、48時間後の放射活性の分布パターンはほぼ同様であった^{1,2)}。DNA やRNA、タンパク質などの生体高分子との結合については、経口投与は吸入よりも1.5～2倍低かったが、DNA のアルキル化は量的には少なかったものの、経口投与で3～5倍高く²⁾、腹腔内投与後の臓器(肝臓、腎臓、肺及び胃) DNA との結合はラットよりもマウスで1.45～2.26倍高かった⁶⁾。また、マウスへの静脈内投与では、嗅粘膜及び気管支上皮の放射活性が最も高く、中間代謝物の不可逆的な組織結合も鼻粘膜の方が肺や肝臓よりも高かった⁷⁾。妊娠ラットに610～8,000 mg/m³ を吸入させた実験では、母ラット及び胎仔の血中濃度は用量に依存して増加し、胎仔の血中濃度は母ラットの0.32倍であった⁸⁾。

経口投与及び吸入で排泄経路や代謝物の種類に違いはなく、48時間後には投与した放射活性の84～86%が尿中に、7～8%がCO₂として呼気中に、2%が未変化体として糞中に排泄され、体内への残留は4%で、尿中の主要代謝物はチオ二酢酸(70%)とチオ二酢酸スルホキシド(26～28%)であった²⁾。

ヒトでも経口あるいは吸入の急性中毒事故で、本物質が速やかに吸収されて広く体内に分布したこと、経口急性中毒の症例では代謝物として2-クロロエタノール、モノクロロ酢酸を検出したことが報告されている^{9,10)}。

本物質の主な代謝経路には、グルタチオンと抱合するGSH経路及びチトクロームP-450を介すCYP経路がある。GSH経路では、本物質はグルタチオンと直接的に抱合してS-(2-クロロエチル)グルタチオンを生成し、さらに非酵素的な反応によってアルキル化物質のグルタチオンエピスルフォニウムイオンに変換されるものと推定されている^{11,12)}。また、CYP経路では、チトクロームP-450による酸化によって2-クロロアセトアルデヒド、モノクロロ酢酸並びに2-クロロエタノールに代謝され、さらにグルタチオンS-トランスフェラーゼを介するか、直接的にグルタチオンと抱合して代謝物を生成する¹³⁾。

GSH経路のグルタチオンエピスルフォニウムイオンはタンパク質、DNA及びRNAとの付

加体を形成し^{11,14)}、CYP 経路の 2-クロロアセトアルデヒドは *in vitro* で DNA 傷害を誘発するが^{13,15)}、DNA 傷害の主要な経路としては GSH 経路の方が重要と考えられている^{13,16)}。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

本物質に関する一般毒性等については、「化学物質の環境リスク評価 第2巻」を参照。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がん性の評価

国際的に主要な機関による本物質の発がん性の評価については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.1 主要な機関による対象物質の発がん性評価一覧

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (1999 年)	2B ヒトに対して発がん性があるかもしれない
EU	EU (1993 年)	2 ヒトに対して発がん性であるとみなされるべき物質。
USA	EPA (1991 年)	B2 動物での発がん性の十分な証拠に基づき、恐らくヒト発がん性物質。
	ACGIH (1996 年)	A4 ヒトに対する発がん性物質として分類できない。
	NTP (2002 年)	— 合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質。
日本	日本産業衛生学会 (1992 年)	2B 人間に対して恐らく発がん性があると考えられる物質のうち、証拠が比較的十分でない物質。
ドイツ	DFG (2003 年)	2 動物の発がん性物質であり、ヒトの発がん性物質でもあると考えられる。

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、ネズミチフス菌で遺伝子突然変異^{17,18,19)}、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)^{20,21)} 及びヒトリンパ芽球様細胞 (AHH-1、TK6)²²⁾ で遺伝子突然変異を誘発し、ヒトリンパ芽球様細胞 (MCL-5) で染色体異数性の弱い誘発がみられた²³⁾。

in vivo 試験系では、マウス²⁴⁾ 及びラット²⁵⁾ の肝臓で DNA 一本鎖切断を誘発し、ラット及びマウスの種々の臓器で DNA 付加体が検出され²⁶⁾、ショウジョウバエでは伴性劣性致死突然変異^{26, 27)}、体細胞突然変異^{26,28)}、性染色体欠失²⁶⁾ を誘発した。また、マウスでは骨髄²⁹⁾ 及び末梢血³⁰⁾ での小核誘発は認められなかったが、骨髄で姉妹染色分体交換の誘発が報告されている³¹⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Osborne-Mendel ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、47、95 mg/kg/day を 78 週間 (5 日/週) 強制経口投与し、その後 32 週間経過観察した結果、雄では前胃の扁平上皮がん、循環系の血管肉腫及び皮下組織の線維腫の発生率に用量に依存した増加を認めた。雌では、乳腺の

腺がん及び線維腺腫の発生率に用量に依存した増加を認めた他、47 mg/kg/day 以上の群で循環系の血管肉腫の発生率に有意な増加を認めた^{32,33)}。

また、B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、雄に 0、97、195 mg/kg/day、雌に 0、149、299 mg/kg/day を 78 週間（5 日/週）強制経口投与し、その後 13 週間経過観察した結果、雄では 97 mg/kg/day 以上の群で肝細胞がん、195 mg/kg/day 群で細気管支－肺胞移行部腺腫の発生率の増加がみられ、雌では 149 mg/kg/day 以上の群で細気管支－肺胞移行部腺腫、乳腺腺がん及び子宮内膜間質ポリープ・肉腫の発生率に有意な増加を認めた^{32,33)}。

U.S.EPA はラットの実験結果から、下記に示した雄での血管肉腫の発生率に線形多段階モデルを適用し、スロープファクターを $9.1 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出している³⁴⁾。

雄ラット：経口投与量 mg/kg/day	0	47	95
血管肉腫	0/40	9/48	7/27

一方、カナダ環境省及び厚生省は上記のラット及びマウスの実験でみられた腫瘍のうち、下記に示した腺腫及びがんの発生率を標準的な発がん試験期間（104 週）で補正し、雌雄ラットの 95 mg/kg/day 群及び雌マウスの 299 mg/kg/day 群では死亡率が他群よりも高かったことから除外した上で、対照群には同時期に実施した他試験のデータも追加して線形多段階モデルを適用し、TD_{0.05} を 6.2～297 mg/kg/day としており³⁵⁾、CICAD は同じデータから、TD_{0.05} を 6.2～34 mg/kg/day と算出している³⁶⁾。

この他、WHO 飲料水水質ガイドライン第 2 版では、U.S.EPA と同じデータに線形多段階モデルを適用して、生涯にわたるがんの過剰発生率 10^{-5} に対応する濃度を 30 µg/L としており³⁷⁾、これをスロープファクターに戻すと $1.0 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ となる。しかし、同ガイドラインの第 3 版ドラフトではこのスロープファクターの採用をやめ、CICAD³⁶⁾ の検討を引用して、TD_{0.05} 6.2 mg/kg/day をもとにガイドライン値 4 µg/L を設定している³⁸⁾。

ラット：経口投与量 mg/kg/day		0	47	95
雄	前胃の扁平上皮がん	0/60	3/50	9/50
	血管肉腫	1/60	9/50	7/50
	皮下組織の線維腫	0/60	5/50	6/50
雌	血管肉腫	0/59	4/50	4/50
	乳腺の腺がん・線維腺腫	6/59	15/50	24/50

雄マウス：経口投与量 mg/kg/day		0	97	195
肝細胞がん		4/59	6/47	12/48
細気管支－肺胞移行部腺腫		0/59	1/47	15/48
雌マウス：経口投与量 mg/kg/day		0	149	299
細気管支－肺胞移行部腺腫		2/60	7/50	15/48
乳腺腺がん		0/60	9/50	7/48
子宮内膜間質ポリープ・肉腫		0/60	5/49	5/47

BDF₁ マウス及びFischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、マウスに 0、40、120、360 mg/m³、ラットに 0、40、160、640 mg/m³ を 104 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、雄マウスの 120 mg/m³ 以上の群で肝臓の血管肉腫の発生率に有意な増加を認め、雌マウスでは肝細胞腺腫、細気管支-肺胞移行部腺腫及び腺がん、乳腺腺がん及び子宮内膜間質ポリープの発生率に用量に依存した増加を認めた。また、雄ラットでは皮下組織の線維腫、乳腺線維腺腫及び腹膜中皮腫、雌ラットでは皮下組織の線維腫、乳腺線維腺腫、腺腫及び腺がんの発生率に用量に依存した増加を認めた³⁹⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

スウェーデンで酸化エチレン製造に 1 年間以上従事し、本物質、酸化エチレン、エチレンクロロヒドリン及びビス（2-クロロエチル）エーテルの暴露を受けた労働者 175 人を対象とした疫学調査の結果、1961 年から 1977 年の死亡は 37 人で、スウェーデン人口から求めた標準化死亡比（SMR、95%信頼区間は不明）は 1.4、がんによる死亡は 12 人で、SMR は 1.8 であった。また、胃がん（死亡 4 人、SMR 5.0）、白血病（死亡 3 人、SMR 11.1）では死亡率の有意な増加を認めたが、本物質以外にも複数の化学物質の暴露を受けていたため、原因物質の特定はできなかった。なお、1941～1947 年には平均で 100 mg/m³ の暴露を受けた労働者もいたと推定されたが、その後は製造方法の変更に伴って暴露濃度も低下した⁴⁰⁾。

米国の石油化学工場で本物質を含む複数の化学物質に暴露した可能性のある労働者で悪性脳腫瘍による死亡者が発生し、白人男性労働者 6,588 人を対象とした疫学調査の結果、1941 年から 1977 年の死亡者は 765 人で、米国白人男性人口から求めた SMR は 0.83（95%信頼区間 0.77～0.89）、がんによる死亡は 150 人、SMR は 0.86（同 0.73～1.01）であった。このうち、悪性脳腫瘍による死亡は 12 人、SMR 1.6（同 0.8～2.8）であり、死亡率の有意な増加はなかった⁴¹⁾。さらに、悪性脳腫瘍による死亡者 21 人（平均勤続年数 17.5 年）と悪性脳腫瘍以外で死亡した労働者（平均勤続年数 18.9 年）、腫瘍以外で死亡した労働者（平均勤続年数 17.8 年）について、本物質、ベンゼン、酸化エチレン、硫酸ジエチル及び塩化ビニルへの暴露を比較した結果、暴露状況は同程度であり、脳腫瘍による死亡者のうちの 4 人が暴露を受けたと推定された 37 物質について比較した結果でも有意差はなかった⁴²⁾。

米国のクロロヒドリン製造工場で 1940 年から 1967 年の間に製造工程に従事し、本物質以外にもエチレンクロロヒドリン及びビス（2-クロロエチル）エーテルの暴露を受けた男性労働者 278 人（平均勤続年数 5.9 年、各物質の暴露濃度は不明）を対象とした疫学調査の結果、死亡は 147 人で、米国白人男性人口から求めた SMR は 1.0（同 0.9～1.2）であった。このうち、がんによる死亡は 40 人、SMR 1.3（同 0.9～1.8）で暴露期間に依存した死亡率の増加がみられ、膵臓がんによる死亡は 8 人、SMR 4.9（同 1.6～11.4）、リンパ系・造血系のがんによる死亡は 8 人、SMR 2.9（同 1.3～5.8）で、死亡率の有意な増加を認めたが、本物質以外にも複数の化学物質の暴露も受けていたことから、原因物質の特定はできなかった⁴³⁾。

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

さらに25年間の潜伏期間を仮定した場合にも死亡率の有意な増加はなかった⁴⁴⁾。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性に関する知見が得られており、発がん性については、実験動物で発がん性を示す証拠があり、ヒトに対しても発がん性があるかもしれないとされている。

経口暴露については、非発がん影響について中・長期毒性ア) のラットの試験から得られた LOAEL 58 mg/kg/day (腎臓の絶対重量の増加) が、信頼性のある最も低用量の知見であると判断できる。発がん性について閾値を示した知見は得られなかったため、非発がん影響の LOAEL 58 mg/kg/day について、LOAEL であるために10で除し、さらに試験期間が13週間と短いために10で除した 0.58 mg/kg/day を無毒性量等として採用する。

発がん性について閾値なしを前提とした場合のスロープファクターとして、ラットの実験結果から得られた U.S. EPA の 9.1×10^2 (mg/kg/day)⁻¹、WHO の 1.0×10^2 (mg/kg/day)⁻¹ があつたが、ここでは安全側の評価を行う観点から 9.1×10^2 (mg/kg/day)⁻¹ を採用する。

その他参考としての EPI (Exposure/Potency Index) 算出に必要となる TD_{0.05} については、マウスを用いた同じ実験結果からカナダ環境省及び厚生省の 6.2~297 mg/kg/day、CICAD 及び WHO ドラフトの 6.2~34 mg/kg/day という値があつたが、ここでは安全側の評価を行う観点から 6.2 mg/kg/day を採用する。

一方、吸入暴露については、非発がん影響について中・長期毒性ウ) のラットの試験から得られた NOAEL 40 mg/m³ (GPT 上昇、LDH・GOT 低下など) とヒトへの影響から得られた NOAEL 40 mg/m³ (肝疾患、神経症状など) はいずれも 40 mg/m³ であつたが、ヒトの知見は1950年代のものであることから、ラットの知見を信頼性のある最も低濃度の知見であると判断する。発がん性については閾値を示した知見は得られなかったため、非発がん影響の NOAEL 40 mg/m³ を暴露状況で補正した 8.3 mg/m³ を無毒性量等として採用する。

発がん性について閾値なしを前提としたユニットリスクは得られなかった。

② リスク評価の結果

経口暴露については、飲料水・食物を摂取する場合は、平均暴露量は 0.17 µg/kg/day 未満、予測最大暴露量は 0.16 µg/kg/day 以上 0.17 µg/kg/day 未満であり、地下水・食物を摂取する場合は、平均暴露量は 0.17 µg/kg/day 未満、予測最大暴露量は 4.0 µg/kg/day であつた。

表 3.2 経口暴露による健康リスク (MOE の算定)

暴露経路・媒体		平均暴露量	予測最大暴露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水・ 食物	0.17 µg/kg/day 未満	0.16 µg/kg/day 以上 0.17 µg/kg/day 未満	0.58 mg/kg/day ラット	34 超 ~36
	地下水・ 食物	0.17 µg/kg/day 未満	4.0 µg/kg/day		1.5

無毒性量等 0.58 mg/kg/day と予測最大暴露量から、動物実験結果より設定された無毒性量等であるため 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は、飲料水及び食物を摂取する場合は 34 以上 36 未満となり、情報収集に努める必要があると考えられ、地下水・飲料水を摂取する場合は 1.5 となるため、詳細な評価を行う候補と考えられる。

表 3.3 経口暴露による健康リスク（がん過剰発生率及び EPI の算定）

暴露経路・媒体		予測最大暴露量	スロープ ^o ファクター	過剰発生率	TD _{0.05}	EPI
経口	飲料水 ・食物	0.16 µg/kg/day 以上 0.17 µg/kg/day 未満	9.1 × 10 ⁻² (mg/kg/day) ⁻¹	1.5 × 10 ⁻⁵	6.2 mg/kg/day	2.6 × 10 ⁻⁵ 以上 2.7 × 10 ⁻⁵ 未満
	地下水 ・食物	4.0 µg/kg/day		3.6 × 10 ⁻⁴		6.5 × 10 ⁻⁴

閾値なしの前提による発がん性の評価では、飲料水・食物を摂取する場合、スロープファクター 9.1 × 10⁻² (mg/kg/day)⁻¹ から求めた生涯のがん過剰発生率は 1.5 × 10⁻⁵ となり、詳細な評価を行う候補と考えられ、参考として TD_{0.05} 6.2 mg/kg/day から求めた EPI は 2.6 × 10⁻⁵ 以上 2.7 × 10⁻⁵ 未満となり、情報収集が必要と考えられた。また、地下水・食物を摂取する場合は、生涯のがん過剰発生率は 3.6 × 10⁻⁴ となり、詳細な評価を行う候補と考えられ、EPI は 6.5 × 10⁻⁴ となり、詳細な評価を行う候補と考えられた。なお、本物質はヒトでの発がん性の証拠については十分でないと考えられているが、WHO 飲料水ガイドライン第 2 版ではスロープファクターによりガイドライン値を設定しており、現在検討中の同ガイドライン第 3 版ドラフトでは EPI による値が設定されていることに留意する必要がある。

従って、本物質の経口暴露による健康リスクについては、詳細な評価を行う候補と考えられる。

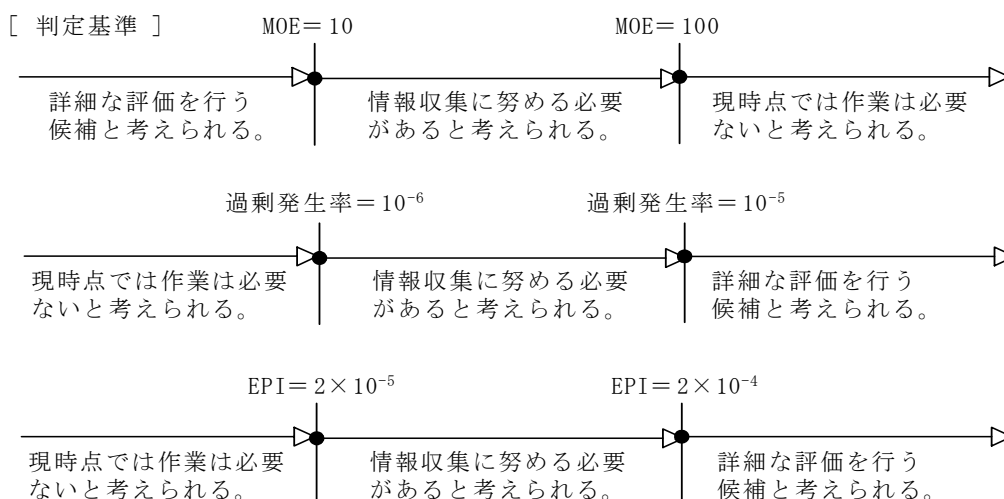
吸入暴露については、一般環境大気については平均暴露濃度は 0.1 µg/m³ 未満、予測最大暴露濃度は 1.3 µg/m³ であり、室内空気については平均暴露濃度は 0.09 µg/m³、予測最大暴露濃度は 0.85 µg/m³ であった。

表 3.4 吸入暴露による健康リスク（MOE の算定）

暴露経路・媒体		平均暴露濃度	予測最大暴露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	0.1 µg/m ³ 未満	1.3 µg/m ³	8.3 mg/m ³	ラット	64
	室内空気	0.09 µg/m ³	0.85 µg/m ³			98

無毒性量等 8.3 mg/m³ と予測最大暴露濃度から、動物実験結果より設定された無毒性量等であるため 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 10 で除して求めた MOE は、一般環境大気については 64 となり、室内空気については 98 となる。

従って、本物質の吸入暴露による健康リスクについては、一般環境大気及び室内空気のいずれについても、情報収集に努める必要があると考えられる。



4. 引用文献等

(1) 暴露評価

- 1) 環境省環境リスク評価室、(社)環境情報科学センター (2003) : PRTR データ活用環境リスク評価支援システム 2.0a
- 2) (独) 国立環境研究所 (2004) : 平成 15 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書
- 3) 環境省環境管理局 (2003) : 平成 14 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果
- 4) 環境省環境管理局 (2002) : 平成 13 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果
- 5) 環境省環境管理局 (2001) : 平成 12 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果
- 6) 環境省環境保健部環境安全課 (2003) : 平成 14 年度版化学物質と環境
- 7) 環境省環境保健部環境安全課 (2002) : 平成 13 年度版化学物質と環境
- 8) 環境省環境保健部環境安全課 (2001) : 平成 12 年度版化学物質と環境
- 9) 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室 (1999) : 居住環境中の揮発性有機化合物の全国実態調査について
- 10) (財) 日本食品分析センター (2002) : 平成 13 年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書 (環境省請負業務)
- 11) (社) 日本水道協会編 (2004) : 平成 14 年度水道統計 (水質編)
- 12) (社) 日本水道協会編 (2003) : 平成 13 年度水道統計 (水質編)
- 13) (社) 日本水道協会編 (2002) : 平成 12 年度水道統計 (水質編)
- 14) 環境省環境管理局水環境部 (2003) : 平成 14 年度地下水質測定結果
- 15) 環境省環境管理局水環境部 (2002) : 平成 13 年度地下水質測定結果
- 16) 環境省環境管理局水環境部 (2001) : 平成 12 年度地下水質測定結果

- 17) 環境省環境管理局水環境部(2004)：平成14年度公共用水域水質測定結果
- 18) 環境省環境管理局水環境部(2003)：平成13年度公共用水域水質測定結果
- 19) 環境省環境管理局水環境部(2002)：平成12年度公共用水域水質測定結果

(2) 健康リスクの初期評価

- 1) Spreafico, F., E. Zuccato, F. Marcucci, M. Sironi, S. Paglialunga, M. Madonna and E. Mussini (1980): Pharmacokinetics of ethylene dichloride in rats treated by different routes and its long-term inhalatory toxicity. *Banbury Report*. 5: 107-133.
- 2) Reitz, R.H., T.R. Fox, J.C. Ramsey, J.F. Quast, P.W. Langvardt and P.G. Watanabe (1982): Pharmacokinetics and macromolecular interactions of ethylene dichloride in rats after inhalation or gavage. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 62: 190-204.
- 3) Tsuruta, H. (1975): Percutaneous absorption of organic solvents: 1) Comparative study of the *in vivo* percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice. *Ind. Health*. 13: 227-236.
- 4) Tsuruta, H. (1977): Percutaneous absorption of organic solvents: 2) A method for measuring the penetration rate of chlorinated solvents through excised rat skin. *Ind. Health*. 15: 131-139.
- 5) Ward, R.J. (1992): Ethylene dichloride: *In vitro* absorption through human and rat epidermis. ICI Central Toxicology Laboratory (Unpublished report). Cited in: IPCS (1995): 1,2-Dichloroethane. Second edition. *Environmental Health Criteria*. 176.
- 6) Arfellini, G., S. Bartoli, A. Colacci, M. Mazzullo, M.C. Galli, G. Prodi and S. Grilli (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.
- 7) Brittebo, E.B., B. Kowalski, H. Ghantous and I. Brandt (1989): Epithelial binding of 1,2-dichloroethane in mice. *Toxicology*. 56: 35-45.
- 8) Withey, J.R. and K. Karpinski (1985): The fetal distribution of some aliphatic chlorinated hydrocarbons in the rat after vapor phase exposure. *Biol. Res. Pregnancy Perinatol.* 6: 79-88.
- 9) Nouchi, T., H. Miura, M. Kanayama, O. Mizuguchi and T. Takano (1984): Fatal intoxication by 1,2-dichloroethane--a case report. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 54: 111-113.
- 10) Luznikov, E.A., G.A. Lisovik and T.V. Novikovskaya (1985): Metabolism of 1,2-dichloroethane in human organisms after acute poisonings. *Forensic Med. Expert.* 2: 47-49 (in Russian).
- 11) Schasteen, C.S. and D.J. Reed (1983): The hydrolysis and alkylation activities of *S*-(2-haloethyl)-L-cysteine analogs--evidence for extended half-life. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 70: 423-32.
- 12) Foureman, G.L. and D.J. Reed (1985): Evidence for a non-episulfonium ion intermediate during alkylation by *S*-[2-(*N*7-guanyl)ethyl] glutathione, the major DNA adduct formed from 1,2-dibromoethane. *Biochemistry*. 25: 2192-2198.
- 13) Guengerich, F.P., W.M. Crawford Jr., J.Y. Domoradzki, T.L. Macdonald and P.G. Watanabe (1980): *In vitro* activation of 1,2-dichloroethane by microsomal and cytosolic enzymes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 55: 303-317.
- 14) Foureman, G.L. and D.J. Reed (1987): Formation of *S*-[2-(*N*7-guanyl)ethyl] adducts by the postulated *S*-(2-chloroethyl)cysteinyl and *S*-(2-chloroethyl)glutathionyl conjugates of

- 1,2-dichloroethane. *Biochemistry*. 26: 2028-2033.
- 15) Lin, E.L., J.K. Mattox and M.A. Pereira (1985): Glutathione plus cytosol- and microsome-mediated binding of 1,2-dichloroethane to polynucleotides. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 78: 428-435.
 - 16) Koga, N., P.B. Inskeep, T.M. Harris and F.P. Guengerich (1986): S-[2-(N7-guanyl)ethyl]glutathione, the major DNA adduct formed from 1,2-dibromoethane. *Biochemistry*. 25: 2192-2198.
 - 17) Barber, E.D., W.H. Donish and K.R. Mueller (1981) A procedure for the quantitative measurement of the mutagenicity of volatile liquids in the Ames *Salmonella*/microsome assay. *Mutat. Res.* 90: 31-48.
 - 18) Brem, H., A.B. Stein and H.S. Rosenkranz (1974): The mutagenicity and DNA-modifying effect of haloalkanes. *Cancer Res.* 34: 2576-2579.
 - 19) Rannug, U. and C. Ramel (1977): Mutagenicity of waste products from vinyl chloride industries. *J. Toxicol. Environ. Health.* 2: 1019-1029.
 - 20) Tan, E.L. and A.W. Hsie (1981): Mutagenicity and cytotoxicity of haloethanes as studied in the CHO/HGPRT system. *Mutat. Res.* 90: 183-191.
 - 21) Zamora, P.O., J.M. Benson, T.C. Marshall, B.V. Mokler, A.P. Li, A.R. Dahl, A.L. Brooks and R.O. McClellan (1983): Cytotoxicity and mutagenicity of vapor-phase pollutants in rat lung epithelial cells and Chinese hamster ovary cells grown on collagen gels. *J. Toxicol. Environ. Health.* 12: 27-38.
 - 22) Crespi, C.L., G.M. Seixas, T.R. Turner, C.G. Ryan and B.W. Penman (1985): Mutagenicity of 1,2-dichloroethane and 1,2-dibromoethane in two human lymphoblastoid cell lines. *Mutat. Res.* 142: 133-140.
 - 23) Doherty, A.T., S. Ellard, E.M. Parry and J.M. Parry (1996): An investigation into the activation and deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells. *Mutagenesis*. 11: 247-274.
 - 24) Storer, R.D., N.M. Jackson and R.B. Conolly (1984): *In vivo* genotoxicity and acute hepatotoxicity of 1,2-dichloroethane in mice: comparison of oral, intraperitoneal and inhalation routes of exposure. *Cancer Res.* 44: 4267-4271.
 - 25) Kitchin, K.T. and J.L. Brown (1994): Dose-response relationship for rat liver DNA damage caused by 49 rodent carcinogens. *Toxicology*. 88: 31-49.
 - 26) Kramers, P.G.N., H.C.A. Mout, B. Bissumbhar and C.R. Mulder (1991): Inhalation exposure in *Drosophila* mutagenesis assays: experiments with aliphatic halogenated hydrocarbons, with emphasis on the genetic activity profile of 1,2-dichloroethane. *Mutat. Res.* 252: 17-33.
 - 27) Ballering, L.A.P., M.J.M. Nivard and E.W. Vogel (1993): Characterization of the genotoxic action of three structurally related 1,2-dihaloalkanes in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 285: 209-217.
 - 28) Nylander, P.O., H. Olofsson, B. Rasmuson and H. Svahlin (1978): Mutagenic effects of petrol in *Drosophila melanogaster*. I. Effects of benzene and 1,2-dichloroethane. *Mutat. Res.* 57: 163-167.
 - 29) King, M.T., H. Beikirch, K. Eckhardt, E. Gocke and D. Wild (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.

- 30) Armstrong, M.J. and S.M. Galloway (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 diethylnitrosamine or 1,2-dichloroethane. *Mutat. Res.* 302: 61-70.
- 31) Giri, A.K. and S.S. Que Hee (1988): *In vivo* sister chromatid exchange induced by 1,2-dichloroethane on bone marrow cells of mice. *Environ. Mol. Mutag.* 12: 331-334.
- 32) NCI (1978): Bioassay of 1,2-Dichloroethane for Possible Carcinogenicity. TR-55.
- 33) Ward, J.M. (1980): The carcinogenicity of ethylene dichloride in Osborne-Mendel rats and B6C3F₁ mice. *Banbury Report.* 5: 35-53.
- 34) U.S.EPA (1991):IRIS(Integrated Risk Information System). No.0149: 1,2-Dichloroethane .
- 35) カナダ環境省及び厚生省 (2000) : Priority Substances List Assessment Report. 1,2-Dichloroethane.
- 36) IPCS (1998): Concise International Chemical Assessment Document No.1. 1,2-Dichloroethan.
- 37) WHO/Guidelines for Drinking Water Quality. Second Edition. Vol.2 (1996): 1,2-Dichloroethane: 410-416.
- 38) WHO/Guidelines for Drinking Water Quality. Third Edition. Draft document. (2003): 1,2-Dichloroethane.
- 39) Nagano, K., T. Nishizawa, S. Yamamoto and T. Matsushima (1998): Inhalation carcinogenesis studies of six halogenated hydrocarbons in rats and mice. Cited in: Chiyotani, K., Y. Hosoda and Y. Aizawa, eds, *Advances in the Prevention of Occupational Respiratory Diseases*, Amsterdam, Elsevier. 741-746.
- 40) Hogstedt, C., O. Rohlén, B.S. Berndtsson, O. Axelson and L. Ehrenberg (1979): A cohort study of mortality and cancer incidence in ethylene oxide production workers. *Br. J. Ind. Med.* 36: 276-280.
- 41) Austin, S.G. and A.R. Schnatter (1983): A cohort mortality study of petrochemical workers. *J. Occup. Med.* 25: 304-312.
- 42) Austin, S.G. and A.R. Schnatter (1983): A case-control study of chemical exposures and brain tumors in petrochemical workers. *J. Occup. Med.* 25: 313-320.
- 43) Benson, L.O. and M.J. Teta (1993): Mortality due to pancreatic and lymphopietic cancers in chlorohydrin production workers. *Br. J. Ind. Med.* 50: 710-716.
- 44) Olsen, G.W., S.E. Lacy, K.M. Bodner, M. Chau, T.G. Arceneaux, J.B. Cartmill, J.M. Ramlow and J.M. Boswell (1997): Mortality from pancreatic and lymphopietic cancer among workers in ethylene and propylene chlorohydrin production. *Occup. Environ. Med.* 54: 592-598.