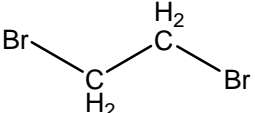


[4] 1,2-ジブロモエタン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

<p>物質名： 1,2-ジブロモエタン (別の呼称：二臭化エチレン、エチレンジブロミド、EDB) CAS 番号： 106-93-4 化審法官報公示整理番号：2-59 (, -ジブロモアルカン(C=2~4)) 化管法政令番号： 2-45 RTECS 番号： KH9275000 分子式： C₂H₄Br₂ 分子量： 187.86 換算係数： 1 ppm = 7.68 mg/m³ (気体、25) 構造式：</p>


(2) 物理化学的性状

本物質はクロロホルム臭の重い液体¹⁾である。

融点	9.8 ²⁾ 、9 ³⁾ 、9.79 ⁵⁾ 、9.97 ⁶⁾
沸点	131.3 ²⁾ 、131~132 ³⁾ 、131.36 ⁵⁾ 、131.6 ⁶⁾
密度	2.1683 g/cm ³ (25) ²⁾
蒸気圧	11.6 mmHg (=1.55 × 10 ³ Pa) (25) ²⁾ 、 11 mmHg (=1.5 × 10 ³ Pa) (25) ³⁾ 、 11.2 mmHg (=1.49 × 10 ³ Pa) (25) ⁵⁾ 、 11 mmHg (=1.5 × 10 ³ Pa) (20) ⁶⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	1.96 ^{4),5)}
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	4.12 × 10 ³ mg/1,000 g(20) ²⁾ 、 4.15 × 10 ³ mg/L(25) ⁵⁾

(3) 環境運命に関する基本的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

<p>生物分解性 好氣的分解 分解率： BOD 0%、GC *% (試験期間：2週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)⁷⁾ (*：揮散のため分解度は算出しない)⁷⁾</p>

化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $0.25 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （25、測定値）⁸⁾

半減期：21～210日(OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁹⁾と仮定して計算)

加水分解性

半減期：2.2年(pH=7.5、25)¹⁰⁾

生物濃縮性（濃縮性がない又は低いと判断される物質）¹¹⁾

生物濃縮係数 (BCF)：

1.6～3.2（試験生物：コイ、試験期間：6週間、試験濃度：150 μg/L）¹²⁾

<3.5～14.9（試験生物：コイ、試験期間：6週間、試験濃度：15 μg/L）¹²⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc)：36¹³⁾～44¹³⁾

(4) 製造輸入量及び用途

生産量・輸入量等

本物質の輸出量¹⁴⁾、輸入量¹⁴⁾の推移を表1.1に示す。化学物質排出把握管理促進法(化管法)の製造・輸入量区分は1t以上100t未満¹⁵⁾である。

表 1.1 輸出量・輸入量の推移

平成(年)	19	20	21	22	23	24
輸出量(t) ^{a)}	0.06	0.085	5	0.008	0.004	- ^{b)}
輸入量(t) ^{a)}	22	20	- ^{b)}	5.5	2.5	3.8

注：a) 普通貿易統計[少額貨物(1品目が20万円以下)、見本品等を除く]品別国別表より集計

b) 公表されていない

α, ω -ジプロモアルカン(C=2～4)としての化審法に基づき公表された平成22年度及び平成23年度における製造・輸入数量(製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含まない値)は1,000t未満^{16), 17)}である。

「化学物質の製造・輸入数量に関する実態調査」によると、平成16年度における α, ω -ジプロモアルカン(C=2～4)としての製造(出荷)及び輸入量は、1,000～10,000t/年未満¹⁸⁾である。

用途

本物質の主な用途は、試験分析用、製品原料用である¹⁹⁾。我が国における本物質の農薬登録(用途区分：殺虫剤)は、平成2年12月18日に失効している²⁰⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、化学物質排出把握管理促進法第二種指定化学物質（政令番号：45）に指定されている。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

また、本物質は、旧化学物質審査規制法(平成15年改正法)において第二種監視化学物質(通し番号:977)に指定されていた。

2. 曝露評価

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化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、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

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合（％）

排出媒体	大 気	水 域	土 壤	大気/水域/土壌
排出速度（kg/時間）	1,000	1,000	1,000	1,000（各々）
大 気	96.7	14.6	16.8	26.7
水 域	2.7	85.0	3.6	31.5
土 壤	0.6	0.1	79.6	41.7
底 質	0.0	0.3	0.0	0.1

注：数値は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。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 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文 献
一般環境大気 μg/m ³	-	-	(0.00039) ^{d)}	(0.008) ^{d)}	- ^{c)}	0/13	全国	2011	2)
	-	-	(0.0023) ^{d)}	(0.0054) ^{d)}	- ^{c)}	0/9	全国	2010	3)
	-	-	(0.0025) ^{d)}	0.0069	- ^{c)}	1/3	東京都	2009	4)
	-	-	(0.0025) ^{d)}	0.014	- ^{c)}	1/7	東京都、 大阪府	2008	5)
	-	-	(0.0024) ^{d)}	(0.011) ^{d)}	- ^{c)}	0/12	全国	2007	6)
	-	-	(0.001) ^{d)}	0.028	- ^{c)}	4/12	全国	2006	7)
	<0.028	<0.028	<0.028	<0.028	0.028	0/5	栃木県	2006	8)
	-	-	(0.0015) ^{d)}	0.013	- ^{c)}	2/14	全国	2005	9)

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文 献	
室内空気	0.045	0.046	0.040	0.054	0.019	5/5	栃木県	2005	10)	
	-	-	(0.0015) ^{d)}	0.018	- ^{c)}	1/8	全国	2004	11)	
	<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	0.009	0/5	栃木県	2004	12)	
	-	-	(0.007) ^{d)}	0.052	- ^{c)}	12/16	全国	2003	13)	
	<0.071	<0.071	<0.071	<0.071	0.071	0/13	全国	1998	14)	
	<0.02	<0.02	<0.006	0.017	0.006 ~ 0.02	1/7	全国	1997	15)	
	<0.09	<0.09	<0.09	<0.09 ^{e)}	0.09	0/19	全国	1997	16)	
食物	μg/g									
飲料水	μg/L	<0.05	<0.05	<0.05	0.05	0/19	大阪府	2007	17)	
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<u><0.0037</u>	<0.0037	<0.0037	<u><0.0037</u>	0.0037	0/14	全国	2012	18)
		<2	<2	<0.3	<2	0.3 ~2	0/2	東京都、 岐阜県	1982	19)
公共用水域・海水	μg/L	<u><0.0037</u>	<0.0037	<0.0037	<u><0.0037</u>	0.0037	0/7	全国	2012	18)
		<2	<2	<0.3	<2	0.3 ~2	0/7	神奈川県、 三重県、 兵庫県	1982	19)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.01	<0.01	<0.0016	<0.01	0.0016 ~0.01	0/2	東京都、 岐阜県	1982	19)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.01	<0.01	<0.0016	<0.01	0.0016 ~0.01	0/7	神奈川県、 三重県、 兵庫県	1982	19)

注： a) 最大値又は幾何平均値の欄の太字で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す

b) 検出下限値の欄の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

c) 報告されていない

d) 検出下限値未満のデータには検出下限値に1/2を乗じて得られた値を用いて調査地点の算術平均値を算出しており、算出した算術平均値が検出下限値より小さな値のため、括弧書きで公表されている

e) 統一検出下限値未満の値として0.0067μg/m³が得られている

(4) 人に対する曝露量の推定 (一日曝露量の予測最大量)

一般環境大気及び公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った(表2.3)。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ 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。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量
平均	大気 一般環境大気	データは得られなかった(限られた地域で概ね 0.045 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (2009)の報告がある(2005))	データは得られなかった(限られた地域で概ね 0.014 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ の報告がある)
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった(限られた地域で 0.05 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満の報告がある(2007))	データは得られなかった(限られた地域で 0.002 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満の報告がある)
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.0037 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2012)	0.00015 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった
最大値	大気 一般環境大気	概ね 0.0069 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (2009) (限られた地域で概ね 0.054 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (2009)の報告がある(2005))	概ね 0.0021 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (限られた地域で概ね 0.016 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ の報告がある)
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった(限られた地域で 0.05 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満の報告がある(2007))	データは得られなかった(限られた地域で 0.002 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満の報告がある)
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.0037 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度(2012)	0.00015 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった

人の一日曝露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入曝露の予測最大曝露濃度は、一般環境大気のデータから概ね 0.0069 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ となった。また、限られた地域を調査対象とした一般環境大気の調査において、最大で概ね 0.054 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の報告がある。

経口曝露の予測最大曝露量は、公共用水域・淡水のデータから算定すると 0.00015 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度であった。なお、限られた地域を調査対象とした飲料水のデータから算出した 0.002 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満の報告があった。

生物濃縮性は高くないため、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

表 2.4 人の一日曝露量

媒体		平均曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	予測最大曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
大気	一般環境大気	(限られた地域で 0.014)	0.0021 (限られた地域で 0.016)
	室内空気		
水質	飲料水	(限られた地域で <u>0.002</u>)	(限られた地域で <u>0.002</u>)
	地下水		
	公共用水域・淡水	<u>0.00015</u>	<u>0.00015</u>

媒体	平均曝露量 (μg/kg/day)	予測最大曝露量 (μg/kg/day)
食物		
土壌		
経口曝露量合計	<u>0.00015</u>	<u>0.00015</u>
参考値 1	<u>0.002</u>	<u>0.002</u>
総曝露量	<u>0.00015</u>	0.0021+ <u>0.00015</u>
参考値 1	<u>0.002</u>	0.0021+ <u>0.002</u>

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

2) () 内の数字は、曝露量合計の算出に用いていない

3) 総曝露量は、吸入曝露として一般環境大気を用いて算定したものである

4) 参考値 1 は、飲料水に限られた地域を調査対象としたデータを用いた場合を示す

(5) 水生生物に対する曝露の推定 (水質に係る予測環境中濃度：PEC)

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度 (PEC) を設定すると、公共用水域の淡水域、同海水域ともに 0.0037 μg/L 未満程度となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0037 μg/L 未満程度 (2012)	0.0037 μg/L 未満程度 (2012)
海 水	0.0037 μg/L 未満程度 (2012)	0.0037 μg/L 未満程度 (2012)

注：1) () 内の数値は測定年度を示す

2) 淡水は河川河口域を含む

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。

(1) 体内動態、代謝

ラットに本物質 220 mg/kg を単回強制経口投与した結果、肝臓中の本物質濃度は 5 分後に最大となり、血液中濃度は 30 分後に最大となったが、2 時間後には肝臓中で約 1/3、血液中では痕跡量にまで減少した¹⁾。

ラットに¹⁴Cでラベルした本物質 15 mg/kg を単回強制経口投与した結果、24 時間で投与した放射活性の 72.4%が尿中に、1.7%が糞中に排泄され、48 時間では尿中、糞中にそれぞれ 73.4%、2.4%が排泄された。肝臓では 24 時間後に投与量の 1.8%、48 時間後に 1.1%の放射活性がみられたが、血液や腎臓、脾臓、脂肪組織等では 24 時間後でも 1%未満であった²⁾。

ラットに¹⁴Cでラベルした本物質 50、150 mg/kg を単回強制経口投与した結果、168 時間で投与量の 82.1%、80.4%を尿中に、4%、4%を糞中に、0.5%、0.8%を呼気中に排泄したが、糞尿中の大部分が 48 時間以内に排泄され、呼気中の大部分が 2 時間以内に排泄された。また、10、50 mg/kg を単回静脈内投与した場合には、168 時間で投与量の 81.1%、74.7%を尿中に、3.2%、3.5%を糞中に、6.0%、7.2%を呼気中に排泄し、呼気中への排泄割合は経口投与時よりも多かったが、糞尿中排泄の大部分が 48 時間以内、呼気中排泄の大部分が 2 時間以内のものであった。168 時間後の体内残留は肝臓、肺、腎臓でみられたが、合計しても投与量の 1%未満であり、赤血球には 0.3%の残留があった³⁾。

モルモットに¹⁴Cでラベルした本物質 30 mg/kg を単回腹腔内投与した結果、4 時間後の肝臓で投与量の 16.3%、腎臓で 6.0%、胃で 1.1%の放射活性がみられたが、肺や脾臓等のその他の臓器では 0.4%以下であり、24 時間後には肝臓、腎臓、胃の放射活性も 4 時間後の約 1/3 まで減少した⁴⁾。

ラットに¹⁴Cでラベルした本物質 7、25、75 ppm を 6 時間吸入させた結果、48 時間で排泄された放射活性の 80%を尿中排泄が占めていた。また、尿中放射活性の半減期は 5.1 ~ 5.6 時間であり、曝露濃度による違いはほとんどなかった⁵⁾。また、ラットに 75 ppm を 2 時間吸入させた結果、気道からの吸収は 10 ~ 20 分で平衡に達し、約 58%が吸収された⁶⁾。

モルモットの背部 (3.1 cm²) に 1.0 mL の本物質を 6 時間塗布した結果、本物質の血液中濃度は急速に増加して塗布の 1 時間後には 2 mg/L の濃度となり、その後、ゆっくりと低下した⁷⁾。

本物質はチトクローム P-450 (CYP) を介する経路、グルタチオン抱合を介する経路の 2 経路で代謝されると考えられており、ラットでは 80%が CYP 経路による代謝であった⁸⁾。

本物質を経口投与又は静脈内投与したラットの尿中代謝物として *S*-(2-ヒドロキシエチル)-*N*-アセチル-L-システイン、チオ二酢酸、チオ二酢酸スルホキシドが検出され、これらで尿中放射活性の 78%を占めたが、他にも未同定の代謝物が 6 種類検出された³⁾。また、腹腔内投与したラットの尿中代謝物として *S*-[2-(*N*⁷-グアニル)エチル]-*N*-アセチル-L-システインが検出されており、これは DNA 付加体 *S*-[2-(*N*⁷-グアニル)エチル]グルタチオンに由来し、用量に依存して尿中に排泄され、肝臓及び腎臓で形成された DNA 付加体の量と良い関連がみられた⁹⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

急性毒性

表 3.1 急性毒性¹⁰⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ヒト	経口	LDLo	90 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	108 mg/kg
マウス	経口	LDLo	250 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	420 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	110 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	55 mg/kg
ヒト	吸入	LCLo	215 mg/m ³ (20 min)
ラット	吸入	LCLo	12,300 mg/m ³ (24 min)
ラット	吸入	LC ₅₀	14,300 mg/m ³ (30 min)
ラット	吸入	LC ₅₀	700 ppm[5,380 mg/m ³] (1 hr)
ラット	吸入	LC ₅₀	300 ppm[2,300 mg/m ³] (3 hr)
ラット	吸入	LC ₅₀	200 ppm[1,540 mg/m ³] (10 hr)
マウス	吸入	LCLo	1,700 mg/m ³ (100 min)
モルモット	吸入	LCLo	400 ppm[3,070 mg/m ³] (3 hr)
モルモット	吸入	LCLo	7,800 mg/m ³
モルモット	吸入	LCLo	3,000 mg/m ³ (3 hr)
ネコ	吸入	LCLo	4,100 mg/m ³
イヌ	吸入	LCLo	22,000 mg/m ³ (1 hr)
ラット	経皮	LD ₅₀	300 mg/kg
ウサギ	経皮	LDLo	210 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	300 mg/kg

注：()内の時間は曝露時間を示す。

本物質は眼、皮膚、気道を刺激する。吸入すると灼熱感、咳、息苦しさ、意識喪失を生じ、皮膚に付くと痛み、発赤、水疱、眼に入ると痛み、発赤、重度の熱傷を生じる¹¹⁾。ヒトの最小致死量 (LDLo) として 90 mg/kg とした報告があった¹⁰⁾。

中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雄 8 匹を 1 群とし、0、40、80 mg/kg/day を 2 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、80 mg/kg/day 群の前胃で細胞増殖、角化亢進の発生率に有意な増加を認め、細胞増殖は 50%、角化亢進は 75%の頻度でみられた¹²⁾。この結果から、NOAEL を 40 mg/kg/day (曝露状況で補正：29 mg/kg/day) とする。

イ) Osborne-Mendel ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、40、63、100、163、251 mg/kg/day を 6 週間 (5 日/週) 強制経口投与し、生存率及び体重変化をみた用量設定のための予備試験では、63 mg/kg/day 群での死亡はなかったが、100 mg/kg/day 群では雌雄各 1 匹が死亡した。最終体重は 63 mg/kg/day 以下の群では対照群と 10% 以内の差であったが、100 mg/kg/day 群では体重増加の抑制がみられ、雄は対照群の 75%、雌は 82%の体重であった。マウスでは 163 mg/kg/day 以下の群の雄で死亡はなく、雌では 100 mg/kg/day 群の 1 匹、251 mg/kg/day 群の 2 匹が死亡しただけであった。最終体重は 63 mg/kg/day 群の雄が対

照群の71%、163 mg/kg/day 群の雄が91%であったことを除けば、163 mg/kg/day 以下の群の雌雄で100%を超えていた¹³⁾。

ウ) Osborne-Mendel ラット雌雄各50匹を1群とし、0、40、80 mg/kg/day を強制経口投与(5日/週)した試験では、80 mg/kg/day 群の死亡率が増加したため、17週から13週間投与を中断した後に40 mg/kg/day に減量して投与を再開し、その後も両群で投与中止期間を設けながら雄は49週後、雌は61週後に屠殺した。このため、週で加重平均した低・高用量群の投与量は雄で38、41 mg/kg/day、雌で37、39 mg/kg/day となった。低・高用量群で生存率の低下、体重増加の抑制は明瞭であり、耳の発赤や円背姿勢は5週から両群でみられた。対照群及び低・高用量群の雄の肝臓で紫斑(ペリオース)が雄の0/40、10/50、9/50匹、雌の0/40、4/47、2/48匹に、副腎皮質の変性が雄の0/40、13/48匹、9/46匹、雌の1/40、3/44、8/45匹にみられた。また、精巢の萎縮が11/40、14/49、18/50匹にみられたが、対照群では61週後の屠殺時に0/20匹、107週後の屠殺時に11/20匹であったことから、投与群の精巢萎縮は投与に関連したものと考えられた。この他に雌雄の高用量群の前胃で角化亢進、棘細胞増生の発生率増加もみられた¹³⁾。この結果から、LOAELを38 mg/kg/day(曝露状況で補正:27 mg/kg/day)とする。

エ) B6C3F₁ マウス雌雄各50匹を1群とし、0、60、120 mg/kg/day を強制経口投与(5日/週)した試験では、11週から投与量を100、200 mg/kg/day に増量したが、13週に元に戻し、120 mg/kg/day 群は40週から60 mg/kg/day に減量し、各群53週まで投与した後に雄の両投与群及び雌の高用量群は78週で屠殺し、雌の低用量群は90週で屠殺した。このため、週で加重平均した低・高用量群の投与量は雌雄ともに62、107 mg/kg/day となった。低・高用量群では10週から用量に依存した体重増加の抑制が明らかであり、脱毛や軟便、円背姿勢などがみられた。また、生存率は用量に依存して有意な低下傾向を示した。対照群及び低・高用量群の雄の前胃で角化亢進が0/40、0/50、13/49匹、棘細胞増生が0/40、1/50、5/49匹、雌では角化亢進が0/40、1/49、12/50匹、棘細胞増生が0/40、0/49、9/50匹、精巢萎縮が雄の0/39、0/45、10/47匹にみられた¹³⁾。この結果から、LOAELを62 mg/kg/day(曝露状況で補正:44 mg/kg/day)とする。

オ) Fischer 344 ラット雌雄各5匹、B6C3F₁ マウス雌雄各10匹を1群とし、0、3、15、75 ppm を13週間(6時間/日、5日/週)吸入させた結果、マウスの3 ppm 群で雄4匹が死亡した。75 ppm 群のラット及びマウスの鼻腔嗅上皮では重度の壊死と萎縮がみられ、扁平上皮化生や過形成、巨大細胞は喉頭、気管、気管支、細気管支でもみられた。75 ppm 群の鼻腔ではラットの雌雄各4~5匹に巨大細胞、限局性の過形成、扁平上皮化生、線毛の消失がみられ、マウスでも雄の2~3匹、雌の8~9匹で同様の影響がみられた。15 ppm 群のマウスの鼻腔に影響はなかったが、15 ppm 群のラットの鼻腔では巨大細胞が雌雄各1匹、限局性の過形成が雄1匹、扁平上皮化生が雌1匹、線毛の消失が雄1匹雌2匹にみられた¹⁴⁾。この結果から、ラットでNOAELを3 ppm(曝露状況で補正:0.54 ppm(4.1 mg/m³))、マウスでNOAELを15 ppm(曝露状況で補正:2.7 ppm(21 mg/m³))とする。

カ) Fischer 344 ラット雄40匹、雌20匹を1群とし、0、3、10、40 ppm を13週間(6時間/日、5日/週)吸入させた結果、10 ppm 以上の群の雌で肝臓相対重量の有意な増加、40 ppm 群の雌で尿比重、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の有意な減少、雄で体重増加の有意な抑制、肝臓及び腎臓の相対重量の有意な増加を認めた。組織への影響は主に鼻腔前部

に限られており、10 ppm 群の雌雄で多巢性の呼吸上皮過形成、40 ppm 群の雌雄でび慢性又は限局性の呼吸上皮の扁平上皮化生（未角化）や過形成を認め、さらに 40 ppm 群の呼吸上皮では限局性の細胞壊死もみられた。また、40 ppm 群の雌では肝臓の脂肪量に軽度増加もみられた。なお、10 ppm 以上の群の雄では呼吸上皮の過形成が 1 週間後からみられたが、約 13 週間後の回復群（雌雄各 10 匹/群）では 40 ppm 群の雌 1 匹の呼吸上皮で過形成を認めたのみであった¹⁵⁾。この結果から、ラットで NOAEL を 3 ppm（曝露状況で補正：0.54 ppm(4.1 mg/m³)) とする。

キ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、10、40 ppm を吸入（6 時間/日、5 日/週）させた試験では、10 ppm 群の雌雄のラットは 103 週間、40 ppm 群の雄ラットは 88 週間、雌ラットは 91 週間吸入させた後に屠殺した。その結果、40 ppm 群で雌雄の体重は試験期間を通して一貫して低く、52 週から四肢や体の脱力がみられるようになり、生存率は有意に低下した。10 ppm 以上の群の雄の鼻腔や気管支、細気管支、肺で化膿性の炎症や上皮の過形成、扁平上皮化生、肝臓で出血や壊死、精巣で変性などの発生率増加を認めた。10 ppm 群の雌でも気道や肝臓への影響が同様にみられ、副腎皮質の変性、腎症の発生率増加もみられた¹⁶⁾。この結果から、LOAEL を 10 ppm（曝露状況で補正：1.8 ppm(14 mg/m³)) とする。

ク) B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、10、40 ppm を吸入（6 時間/日、5 日/週）させた試験では、雄マウスは 78 週間、10 ppm 群の雌マウスは 103 週間、40 ppm 群の雌マウスは 90 週間吸入させた後に屠殺した。その結果、40 ppm 群で雌雄の体重は試験期間を通して一貫して低く、2 年目には四肢や体の脱力がみられるようになり、雌の 10 ppm 以上の群で生存率は有意に低下した。10 ppm 以上の群の雄の鼻腔で炎症、細気管支で上皮の過形成、肺で肺胞上皮の過形成、腎臓の腎盂で化膿性炎症、膀胱で上皮の過形成、前立腺で化膿性の炎症、40 ppm 群の気管支で上皮の過形成の発生率に増加を認めた。10 ppm 群の雌でも鼻腔の炎症、気管支や細気管支の上皮過形成、肺胞上皮の過形成、脾臓の造血亢進、肝臓の限局性壊死の発生率に増加を認め、40 ppm 群の鼻腔で上皮の過形成、肺で腺腫様過形成、子宮内膜腺で嚢胞の発生率増加もみられた¹⁶⁾。この結果から、LOAEL を 10 ppm（曝露状況で補正：1.8 ppm(14 mg/m³)) とする。

ケ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 48 匹を 1 群とし、0、20 ppm を 18 ヶ月間（7 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、20 ppm 群の雌雄で体重増加の有意な抑制、生存率の有意な低下を認めた。赤血球数やヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等に影響はなかった。20 ppm 群の雄の脾臓で萎縮、ヘモジデリン沈着の発生率に有意な増加を認めた¹⁷⁾。この結果から、LOAEL を 20 ppm（曝露状況で補正：4.2 ppm(32 mg/m³)) とする。

生殖・発生毒性

ア) B6C3F₁ マウス雌 10 匹を 1 群とし、0、31.25、62.5、125 mg/kg/day を 12 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、125 mg/kg/day 群で発情周期の有意な延長を認め、ヘモグロビン濃度やヘマトクリット値の有意な減少もみられた¹⁸⁾。この結果から、NOAEL を 62.5 mg/kg/day（曝露状況で補正：44.6 mg/kg/day）とする。

イ) New Zealand White ウサギ雄に 60 mg/kg/day までの用量で 5 日間までの経口投与を行った

予備試験の結果、肝臓への影響と死亡を認めたが、精巣への影響はみられなかった。しかし、皮下投与では精巣の萎縮がみられ、その他の毒性の発現はなかった。このため、投与方法として皮下投与を選択し、8~10匹を1群とした雄ウサギに0、15、30、45 mg/kg/dayを5日間投与し、投与前6週から投与後12週の精子への影響を検討した。その結果、45 mg/kg/day群で3/10匹が最終投与の数時間後に瀕死となって屠殺したが、それらの剖検では3匹の肝臓で肝細胞の壊死、胆管増生、2匹の精巣で排精障害がみられた。45 mg/kg/day群で精子の遊泳速度、運動精子の割合、精液のpH、射精量に有意な減少を認めたが、精子の数や生存率、形態等に影響はなく、投与前及び投与後4、12週に実施した未処置雌に対する人工授精でも雄の受胎能や胎仔の発育に影響はなかった¹⁹⁾。

ウ) 雄ラット10匹(系統不明)を1群とし、0、0.005、0.01、0.025、0.05%の濃度で餌に添加して90日間投与した結果、体重に影響はなく、肝臓、腎臓、肺、脳、脾臓、副腎、精巣の重量や組織、肝酵素等の活性にも影響はなかった。また、未処置の雌と交尾させた結果、受胎能や同腹仔数、仔の出生時体重や性比等に影響はなかった²⁰⁾。この結果から、NOAELを0.05%(約25 mg/kg/day)以上とする。

エ) Sprague-Dawley ラット雌15~16匹、CD-1 マウス雌20~22匹を1群とし、0、20、38、80 ppmを妊娠6日から15日まで吸入(23時間/日)させた結果、ラットでは38 ppm以上の群で体重の減少を認め、80 ppm群で8/16匹が死亡した。80 ppm群では着床数が有意に少なく、胎仔の生存率は0%、初期胚吸収率は88%と高く、生存していた7/8匹で完全吸収胚を認めた。マウスでは80 ppm群の全数、38 ppm群の7/20匹が死亡し、20 ppm以上の群で体重増加の有意な抑制を認めた。38 ppm群で胎仔の生存率は有意に低く、生存していた6/10匹で完全吸収胚を認め、胎仔の体重は20 ppm以上の群で有意に低かった。ラット及びマウスの胎仔で奇形の発生率に増加はなかったが、マウスでは20 ppm以上の群で上後頭骨等の骨化遅延、38 ppm群で内臓系の小型化の発生率が有意に高かった²¹⁾。この結果から、NOAELをラットで38 ppm(曝露状況で補正: 36 ppm(276 mg/m³))、マウスでLOAELを20 ppm(曝露状況で補正: 19 ppm(146 mg/m³))とする。

オ) Sprague-Dawley ラット雄30~33匹を1群とし、0、19、39、89 ppmを10週間(7時間/日、5日/週)吸入させた結果、39 ppm以上の群で体重増加の有意な抑制を認め、89 ppm群で7/33匹が死亡した。89 ppm群では精巣重量は約1/7、血清テストステロン濃度は約1/2に減少し、全数で精巣、精巣上体、前立腺、精囊の萎縮がみられ、精巣の石灰化、前立腺の炎症の発生率も有意に高かった。その後、未処置の雌と交尾させたところ、39 ppm以下の群では受胎能に影響はなかったが、89 ppm群では妊娠した雌はいなかった。

一方、雌20匹を1群とし、0、20、39、80 ppmを3週間(7時間/日、5日/週)吸入させた結果、80 ppm群で体重増加の有意な抑制と死亡(20%)がみられた。その後、未処置の雄と交尾させたところ、39 ppm以下の群では膣スメアは正常であったが、80 ppm群は発情間期にあり、3~4日後に発情が始まったことから、交尾期間(10日)内の交尾回数は有意に少なく、妊娠した雌の数も有意に少なかった。しかし、妊娠雌の着床数や生存胚数、吸収胚数に有意差はなく、子宮や卵巣の組織にも影響はなかった²²⁾。

この結果から、体重への影響でみると39 ppm(曝露状況で補正: 8.1 ppm(62 mg/m³))は雄でLOAEL、雌でNOAELであったが、受胎能への影響でみるとNOAELは雄で39 ppm、雌で80 ppm以上であった。

カ) Long-Evans ラット雌 16 匹を 1 群とし、0、0.43、6.67、66.67 ppm を妊娠 3 日から 20 日まで吸入 (4 時間/日、3 日/週) させた結果、66.67 ppm では排便回数が有意に増加し、体重増加は抑制傾向にあったが、出産率や同腹仔数に影響はなかった。66.67 ppm 群の仔では授乳期の体重は一貫して低かったが、66、83 日齢の体重は対照群と同程度であった。また、離乳後の仔 (F₁) で実施した各種行動試験では、6.67 ppm 以上の群で回転棒試験、66.67 ppm 群で T 字迷路試験の成績が良かったが、その他の試験成績には明らかな差はなかった²³⁾。なお、本報告は一元配置分散分析によって統計処理されていたため、対照群との有意差については不明であった。

ヒトへの影響

- ア) 1982 年 12 月から 1984 年 6 月にかけて、自殺目的で本物質を摂取した 6 人の事例では、嘔吐や吐き気、喉の灼熱感で苦しみ、2 人が死亡した。主な影響は肝臓、肺、腎臓にみられ、強度の黄疸を呈して死亡した症例では、広範な肝臓の壊死がみられた²⁴⁾。
- イ) 本物質を用いたパイアの燻蒸作業を行うハワイの 6 工場で 2 ヶ月以上雇用 (平均 4.9 年 ± 3.6 年) された男性労働者 46 人、非曝露の精糖工場の労働者 43 人を対象とし、精液への影響を検討した断面調査では、本物質の作業環境濃度 (8 時間加重平均) は 16 ~ 175 ppb の範囲にあり、幾何平均で 88 ppb であったが、ピーク時は 262 ppb であった。その結果、1 回の射精当たりの精子数は曝露群で少なく、禁欲状況で調整しても有意に少なく、精子数が 20,000,000/mL 以下の人の割合は有意に高かった。また、精子の生存率や運動精子の割合は年齢で調整しても曝露群で有意に低く、頭部異常 (巨大、先細、欠損、頭部幅) 尾部異常の精子の割合も有意に高かった²⁵⁾。さらに精液の pH は有意に低かったが、曝露群は中程度に経皮曝露を受けていた²⁶⁾。
- ウ) 本物質に約 6 週間曝露された森林労働者 10 人と非曝露の男性 10 人を対象にしてコロラド州で実施された縦断的研究では、精子の遊泳速度は曝露群の 10 人全員で減少し、精液量は 10 人中 9 人で減少したが、対照群でこれらの変化は各 2 人にみられたただけであった。なお、本物質の曝露濃度は時間加重平均で 60 ppb であったが、タンクへの充填時には不検出 ~ 2,165 ppb、散布時には 57 ~ 525 ppb であった。しかし、広範囲に及ぶ経皮曝露が曝露群で観察されており、経皮吸収も主要な曝露経路と考えられた²⁶⁾。
- エ) 本物質を製造するアメリカの 4 工場 で 1958 ~ 1977 年に勤務していた男性労働者の夫婦 297 組を対象にした調査では、この間に 62 人の出産があったが、全米の出生率をもとにした期待値は 77.18 人であった。この結果を有意差検定すると、片側検定では p 値が 0.04 となって有意差ありと判定されたが、両側検定での p 値は 0.08 であり、有意差はなかった。このデータは統計学的にはボーダーラインの有意差であったが、本物質を曝露した労働者で出生率が低下することを示すものと考えられた²⁷⁾。
- オ) 本物質を製造するアメリカの A 工場 で 1942 ~ 1969 年に勤務していた男性労働者 99 人、B 工場 で 1940 ~ 1970 年に勤務していた男性労働者 62 人の調査では、1976 年 1 月 1 日の時点で A 工場の 19 人、B 工場の 10 人ががん以外で死亡していたが、全米の白人男性の死亡率をもとにした期待値と比較して有意差のあった死因は B 工場でのインフルエンザ・肺炎 (2 人、期待値 0.3) のみであった²⁸⁾。

(3) 発がん性

主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (1999)	2A ヒトに対して恐らく発がん性がある。
EU	EU (2008)	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 (1988)	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 (1995)	A3 動物に対して発がん性が確認されたが、ヒトへの関連性は不明な物質。
	NTP (2011)	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 (2001)	第2群 A ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質のうち、証拠が比較的十分な物質。
ドイツ	DFG (2006)	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りとえられる。

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、代謝活性化系 (S9) 添加・無添加のネズミチフス菌²⁹⁻³⁹⁾、大腸菌^{35, 40, 41)}、放線菌³³⁾、糸状菌^{33, 40)}、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞^{42, 43)}、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)⁴⁴⁾、ヒト上皮細胞 (EUE)⁴⁵⁾、ヒトリンパ芽球様細胞 (AHH-1, TK6)⁴⁶⁾ で遺伝子突然変異を誘発し、マウス線維芽細胞 (BALB/c3T3) で細胞形質転換^{47, 48)}、ラット肝細胞 (初代培養)⁴⁹⁾、ラット精巣の生殖細胞 (初代培養)⁵⁰⁾ で DNA 鎖切断を誘発した。また、ラット肝細胞 (初代培養)^{51, 52)}、ラット精母細胞 (初代培養)⁵²⁾ で不定期 DNA 合成、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79)⁵³⁾、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞⁵⁴⁾、ヒト末梢血リンパ球⁵⁵⁾ で姉妹染色分体交換、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79)⁵³⁾、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞⁵⁴⁾ で染色体異常、ヒト末梢血リンパ球⁵⁶⁾ で小核を誘発した。

in vivo 試験系では、経口投与や吸入させたショウジョウバエ⁵⁷⁻⁵⁹⁾ で伴性劣性致死突然変異、経口投与や腹腔内投与したラットやマウスの肝細胞⁶⁰⁻⁶³⁾、精巣の生殖細胞⁵⁰⁾ で DNA 鎖切断、肝細胞⁵²⁾ で不定期 DNA 合成を誘発したが、マウスの肝臓⁶¹⁾ で複製 DNA 合成、ラットの精母細胞^{52, 64)} で不定期 DNA 合成を誘発しなかった。また、腹腔内投与したマウスの骨髄細胞で姉妹染色分体交換⁶⁵⁾ を誘発したが、腹腔内投与したマウスの骨髄細胞で小核^{65, 66)}、染色体異常⁶⁵⁾、経口投与や腹腔内投与したラットやマウスで優性致死突然変異⁶⁷⁻⁷⁰⁾ を誘発しなかった。

なお、腹腔内投与したラットやマウスの肝臓、腎臓、胃、肺で DNA 付加体、RNA 付加

体の形成が報告されており⁷¹⁻⁷³⁾、尿中からはそれらの代謝物も検出されている⁹⁾。

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、40、80 mg/kg/day の強制経口投与（5 日/週）で開始し、投与量の減量や投与中止期間を設けながら、雄に 49 週間、雌に 61 週間投与（加重平均で雄 0、38、41 mg/kg/day、雌に 0、37、39 mg/kg/day）した結果、雌雄の低・高用量群の前胃で扁平上皮癌の発生率に有意な増加を認め、雄の低用量群で血管肉腫の発生率も有意に高かった。また、発生率を生存期間で調整すると、雄の低用量群の血管肉腫、雌の高用量群の肝細胞癌、肝細胞癌又は腫瘍性結節、副腎皮質腺腫又は癌の発生率は有意に高かった¹³⁾。

B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、60、120 mg/kg/day の強制経口投与（5 日/週）で開始し、投与量の増量や減量をしながら 53 週間投与（加重平均で 0、62、107 mg/kg/day）し、78～90 週に屠殺した結果、雄の高用量群の肺で肺胞/細気管支腺腫、低・高用量群の前胃で扁平上皮癌、扁平上皮乳頭腫又は扁平上皮癌の発生率に有意な増加を認めた。雌では低用量群の肺で肺胞/細気管支腺腫、肺胞/細気管支腺腫又は癌、低・高用量群の前胃で扁平上皮癌の発生率に有意な増加を認めた。なお、雌の低・高用量群で悪性リンパ腫の発生率は有意に低かった。発生率を生存期間で調整すると、雌雄の高用量群で肺胞/細気管支腺腫、低・高用量群の前胃で扁平上皮癌の発生率は有意に高かった¹³⁾。

これらの結果から、本物質は経口投与した Osborne-Mendel ラット及び B6C3F₁ マウスに対して発がん性を有すると NCI（1978）は結論した¹³⁾。

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、10、40 ppm を吸入（6 時間/日、5 日/週）させた試験では、10 ppm 群の雌雄のラットは 103 週間、40 ppm 群の雄ラットは 88 週間、雌ラットは 91 週間吸入させた結果、雌雄の鼻腔では 10 ppm 以上の群で腺癌、腺腫様ポリープ、10 ppm 群で腺腫、40 ppm 群で癌の発生率に有意な増加を認め、これらに扁平上皮癌や扁平上皮乳頭腫などを合わせた腫瘍の発生率は対照群の 0～2% に対して 10 ppm 群で 68～78%、40 ppm 群で 82～86% と有意に高かった。雄では 40 ppm 群で血管肉腫、10 ppm 群で悪性中皮腫の発生率は有意に高く、精巣では間質細胞腫の発生率は 10 ppm 群で有意に高く、40 ppm 群で有意に低かったが、10 ppm 以上の群で精巣鞘膜中皮腫の発生率は有意に高かった。雌では 40 ppm 群で肺胞/気管支癌又は腺腫、血管肉腫、10 ppm 以上の群で乳腺線維腺腫の発生率は有意に高かった。なお、雌雄の下垂体では 10 ppm 群で腺腫の発生率は有意に高かったが、色素嫌性腺腫の発生率は 10 ppm 以上の群で有意に低かった¹⁶⁾。

B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、10、40 ppm を吸入（6 時間/日、5 日/週）させた試験では、雄マウスは 78 週間、10 ppm 群の雌マウスは 103 週間、40 ppm 群の雌マウスは 90 週間吸入させた結果、雄では 40 ppm 群の肺で気管支、気管支/細気管支の腺腫様ポリープ、肺胞/細気管支腺腫、肺胞/細気管支癌、肺胞/細気管支腺腫又は癌の発生率に有意な増加を認め、それらを合わせた呼吸器系腫瘍の発生率も 40 ppm 群で有意に高かった。雌では 10 ppm 以上の群の皮下組織又は肋骨で線維肉腫、40 ppm 群の鼻腔で癌、癌又は腺腫、腺腫様ポリープ又は腺腫、それらをあわせた鼻腔腫瘍の発生率に有意な増加を認めた。また、40 ppm 群の肺では気管支の腺腫、癌又は腺腫、腺腫又は腺腫様ポリープ、肺胞/細気管支腺腫、肺胞/細気管支癌、肺胞/細気管支腺腫又は癌の発生率は有意に高く、これらを合わ

せた呼吸器系腫瘍の発生率は 10 ppm 以上の群で有意に増加した。さらに 10 ppm 以上の群で血管肉腫、血管腫又は血管肉腫、乳腺腺癌の発生率に有意な増加を認めた。なお、雌の 40 ppm 群でリンパ腫、リンパ腫又は白血病の発生率は有意に低かった¹⁶⁾。

これらの結果から、本物質は吸入曝露した Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウスに対して発がん性を有すると NTP (1982) は結論した¹⁶⁾。

Sprague-Dawley ラット雌雄各 48 匹を 1 群とし、0、20 ppm を 18 ヶ月間 (7 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、20 ppm 群の雌雄で脾臓の血管肉腫、副腎腫瘍 (褐色細胞腫、副腎皮質腺腫又は癌)、雄で皮下の間葉腫、雌で乳腺腫瘍 (腺腫、線維腺腫、癌、腺癌) の発生率に有意な増加を認めた¹⁷⁾。

EPA (2004) は経口投与した雄の Osborne-Mendel ラットにみられた腫瘍 (前胃腫瘍、血管肉腫、甲状腺濾胞細胞腺腫又は癌) の発生率に多段階モデルを適用し、スロープファクターを $2 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出した⁷⁴⁾。カリフォルニア州 EPA (1988) は雌雄の Osborne-Mendel ラット及び B6C3F₁ マウスで死因と仮定できた前胃扁平上皮癌の発生率に多段階モデルを適用し、それらを幾何平均した $3.6 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ をスロープファクターとして算出した⁷⁵⁾。WHO (1998) は多様な腫瘍に対してがんの過剰発生率 10^{-5} を生じる本物質の飲料水濃度を $0.4 \text{ }\mu\text{g/L}$ としており⁷⁶⁾、飲水量 2 L/day 、体重 50 kg を仮定すると、スロープファクターは $6.3 \times 10^{-1} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ となる。カナダ環境省及びカナダ保健省 (2013) は雄ラットの前胃扁平上皮癌の発生状況から、5%の過剰発生率を示す用量 (TD₀₅) を 0.04 mg/kg/day と算出した⁷⁷⁾。

EPA (2004) は吸入曝露した雄の Fischer 344 ラットの鼻腔腫瘍 (腺腫、腺癌、乳頭状腺腫、扁平上皮癌、乳頭腫)、血管肉腫、中皮腫の発生率に多段階モデルを適用し、ユニットリスクを $6 \times 10^{-4} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ と算出した⁷⁴⁾。カリフォルニア州 EPA (1988) は雄の Fischer 344 ラットの鼻腔腫瘍の発生率に多段階モデルを適用し、ユニットリスクを $7.1 \times 10^{-5} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ と算出した⁷⁸⁾。

ヒトに関する発がん性の知見

本物質を製造するアメリカの A 工場で 1942~1969 年に勤務していた男性労働者 99 人、B 工場で 1940~1970 年に勤務していた男性労働者 62 人の調査では、1976 年 1 月 1 日の時点で A 工場の 2 人 (呼吸器系腫瘍 1 人、消化器系腫瘍 1 人)、B 工場の 5 人 (消化器系腫瘍 2 人、その他 3 人) が悪性腫瘍で死亡していたが、全米の白人男性の死亡率をもとにした期待値と比較すると、有意差はなかった²⁸⁾。

本物質を製造するテキサス州の化学工場で 1952~1977 年に勤務していた男性労働者 2,510 人を対象とした調査では、1977 年末までに 156 人が死亡しており、全米の白人男性をもとにした標準化死亡比 (SMR) は 0.74 で有意に低かった。悪性腫瘍による死亡は 38 人であったが、SMR の有意な増加はなく、個々の部位の腫瘍についてみても SMR の有意な増加はなかった⁷⁹⁾。

アメリカの穀物製粉業者の組合に加盟する工場で 1955 年から 1985 年の間に 3 ヶ月以上雇用された白人男性労働者 22,938 人を対象としたコホート調査 (後向き) では、同年齢の同国白人男性をもとにした全死因の SMR (0.89、95%CI : 0.86~0.92) は有意に低かった。

しかし、他に比べて農薬の使用頻度が多い小麦製粉業者では、非ホジキンリンパ腫（SMR 1.49）、白血病（SMR 1.36）、膵臓がん（SMR 1.33）の過剰リスク（有意差なし）がみられた。コホート内症例対照研究でも小麦製粉業者ではそれらの腫瘍の過剰リスクがみられ、年齢で調整したオッズ比は非ホジキンリンパ腫で 4.2（95%CI：1.2～14.2）、膵臓がん 2.2（95%CI：1.1～4.3）、白血病 1.8（95%CI：0.8～3.9）であり、小麦製粉業者の中ではメンテナンス部門の労働者で非ホジキンリンパ腫のオッズ比 8.1（95%CI：1.4～47.7）が有意に高かった。なお、各工場では本物質以外にも四塩化炭素、二硫化炭素、臭化メチル、ホスフィン等が使用されており、どの物質による影響であるかは不明であった⁸⁰⁾。

(4) 健康リスクの評価

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動物実験で発がん性を示す証拠があり、ヒトに対して恐らく発がん性があるとされている。

経口曝露の非発がん影響については、中・長期毒性ウ)のラットの試験から得られた LOAEL 38 mg/kg/day（体重増加の抑制、肝臓、副腎皮質、精巣への影響）を曝露状況で補正して 27 mg/kg/day とし、LOAEL であるために 10 で除した 2.7 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断できる。発がん性について閾値の存在を示唆した知見は得られなかったため、非発がん影響の 2.7 mg/kg/day を無毒性量等として設定する。

発がん性については、閾値なしを前提にした場合のスロープファクターとして、ラット、マウスの試験結果（前胃の腫瘍等）から求めた $6.3 \times 10^{-1}(\text{mg/kg/day})^{-1} \sim 3.6 (\text{mg/kg/day})^{-1}$ という値があったが、初期評価であることを考慮して安全側の評価結果が得られる $3.6 (\text{mg/kg/day})^{-1}$ を採用する。また、その他の手法として、EPI（Exposure/Potency Index）算出に必要な TD₀₅ については、ラットの前胃扁平上皮癌から求めた 0.04 mg/kg/day を採用する。

一方、吸入曝露については、中・長期毒性オ)及びカ)のラットの試験から得られた NOAEL 3 ppm（鼻腔組織への影響、肝臓相対重量の増加）を曝露状況で補正して 0.54 ppm（4.1 mg/m³）とし、試験期間が短かったことから 10 で除した 0.41 mg/m³ が信頼性のある最も低濃度の知見と判断できる。発がん性について閾値の存在を示唆した知見は得られなかったため、非発がん影響の 0.41 mg/m³ を無毒性量等として設定する。

発がん性については、閾値なしを前提にした場合のユニットリスクとしてラットの試験結果から求めた $7.1 \times 10^{-5}(\mu\text{g/m}^3)^{-1} \sim 6 \times 10^{-4}(\mu\text{g/m}^3)^{-1}$ という値があったが、初期評価であることを考慮して安全側の評価結果が得られる $6 \times 10^{-4}(\mu\text{g/m}^3)^{-1}$ を採用する。

健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口曝露による健康リスク（MOE の算定）

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	-	-	2.7 mg/kg/day ラット	-
	公共用水域・淡水	0.00015 μg/kg/day 未満程度	0.00015 μg/kg/day 未満程度		180,000 超

表 3.4 経口曝露による健康リスク（がん過剰発生率及び EPI の算定）

曝露経路・媒体		予測最大曝露量	スロープファクター	過剰発生率	TD ₀₅	EPI
経口	飲料水	-	3.6 (mg/kg/day) ⁻¹	-	0.04 mg/kg/day	-
	公共用水域・淡水	0.00015 µg/kg/day 未満程度		5.4 × 10 ⁻⁷ 未満		3.8 × 10 ⁻⁶ 未満

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量はともに 0.00015 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 2.7 mg/kg/day と予測最大曝露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 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 180,000 超となる。一方、発がん性については予測最大曝露量に対する過剰発生率をスロープファクターから求めると 5.4 × 10⁻⁷ 未満となる。また、参考として TD₀₅ から求めた EPI は 3.8 × 10⁻⁶ 未満となる。環境媒体から食物経由で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露を加えても MOE やがんの過剰発生率が大きく変化することはないと考えられる。

従って、本物質の経口曝露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

なお、限られた地域のデータとして報告のあった飲料水濃度の最大値から算出した経口曝露量は 0.002 µg/kg/day 未満であり、検出下限値が公共用水域・淡水に比べて 1 桁大きかったことから、これから算出した MOE は 14,000 超、がんの過剰発生率は 7.2 × 10⁻⁶ 未満、EPI は 5.0 × 10⁻⁵ 未満となった。しかし、一般的には、飲料水中の化学物質濃度は、浄水処理により公共用水域・淡水中濃度と比べ同等又はより低くなると考えられることから、検出下限値が公共用水域・淡水よりも大きかった飲料水による結果は採用しなかった。

表 3.5 吸入曝露による健康リスク（MOE の算定）

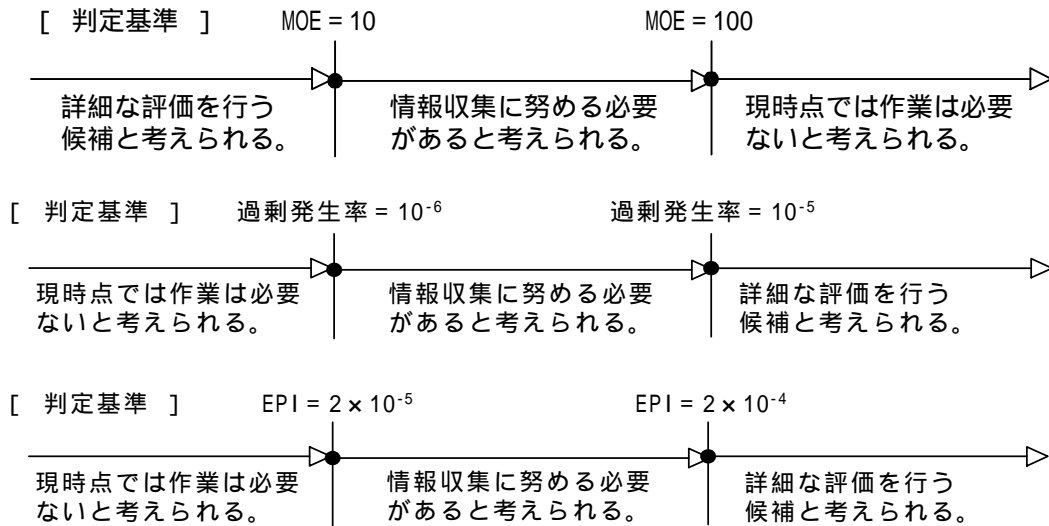
曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	-	概ね 0.0069 µg/m ³	0.41 mg/m ³ ラット	590
	室内空気	-	-		-

表 3.6 吸入曝露による健康リスク（がん過剰発生率及び EPI の算定）

曝露経路・媒体		予測最大曝露濃度	ユニットリスク	過剰発生率	TC ₀₅	EPI
吸入	環境大気	概ね 0.0069 µg/m ³	6 × 10 ⁻⁴ (µg/m ³) ⁻¹	4.1 × 10 ⁻⁶	-	-
	室内空気	-		-		-

吸入曝露については、一般環境大気中の濃度についてみると、予測最大曝露濃度は概ね 0.0069 µg/m³ 程度であった。予測最大曝露濃度と無毒性量等 0.41 mg/m³ から、動物実験結果より設定された知見であるために 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 590 となる。一方、発がん性については予測最大曝露量に対する過剰発生率をユニットリスクから求めると 4.1 × 10⁻⁶ となる。また、限られた地域のデータとして報告のあった値の最大値は 0.054 µg/m³ であったが、参考としてこれから算出した MOE は 76、がんの過剰発生率は 3.2 × 10⁻⁵ となる。

従って、本物質の一般環境大気の吸入曝露による健康リスクについては、情報収集に努める必要があると考えられる。



4 . 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群(藻類、甲殻類、魚類及びその他の生物)ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類 / 和名 (試験条件等)	エンドポイント / 影響内容 (試験条件等)	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類			28,000	<i>Chlorella</i> sp.	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	D	C	4)-2013109
			39,000	<i>Chlorella</i> sp.	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	D	C	4)-2013109
甲殻類			3,610	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-71675
			6,500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-71675
			25,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	D	C	1)-56394
			28,000	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	4)-2013109
魚類			34	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ (7日齢)	NOEC MOR / DVP (次世代)	90	D	C	1)-61885
			4,300	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッドミノー	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-71675
			4,800	<i>Cyprinodon variegatus</i>	キプリノドン属	LC ₅₀ MOR	2	D	C	1)-10693
			5,810 ^{*1}	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ (0~3日齢仔魚)	NOEC GRO	28	B	C ^{*1}	1)-14908
			6,200	<i>Centropomus undecimalis</i>	スズキ目	LC ₅₀ MOR	2	D	C	1)-10693
			9,290 ^{*1}	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ (1~4日齢仔魚)	NOEC MOR	28	B	C	1)-17120
			15,000	<i>Micropterus salmoides</i>	ブラックバス	TLm MOR	2	C	C	1)-2786
			18,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	TLm MOR	2	C	C	1)-2786
			32,100	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-14908
			183,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	TLm MOR	2	D	C	4)-2011189
	その他			25,000 ^{*2}	<i>Octopus joubini</i>	マダコ属	LC ₅₀ MOR	3	C	C
			25,000 ^{*2}	<i>Octopus maya</i>	マダコ属	LC ₅₀ MOR	3	C	C	4)-2011178
			32,000	<i>Lemna</i> sp.	アオウキクサ属	NOEC GRO (RATE)	7	D	C	4)-2013109
			>40,000	<i>Cloeon dipterum</i>	フタバカゲロウ	TLm MOR	2	B	B	4)-2011179

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類 / 和名 (試験条件等)	エンドポイント / 影響内容 (試験条件等)	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
			42,000 ^{*2}	<i>Octopus bimaculoides</i>	マダコ属	LC ₅₀ MOR	2	C	C	4)-2011178
			50,000	<i>Hydra oligactis</i>	ヒドラ属	LC ₅₀ MOR	3	B	B	1)-2051
			69,000	<i>Lemna</i> sp.	アオウキクサ属	EC ₅₀ GRO (RATE)	7	D	C	4)-2013109
			95,000	<i>Chironomus tepperi</i>	ユスリカ属	LC ₅₀ MOR	2	B	B	4)-2013109

毒性値 (太字): PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線): PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性: 本初期評価における信頼性ランク

A: 試験は信頼できる、B: 試験は条件付きで信頼できる、C: 試験の信頼性は低い、D: 信頼性の判定不可

E: 信頼性は低いと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性: PNEC 導出への採用の可能性ランク

A: 毒性値は採用できる、B: 毒性値は条件付きで採用できる、C: 毒性値は採用できない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration): 半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration): 半数致死濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration): 無影響濃度、TLm (Median Tolerance Limit): 半数生存限界濃度

影響内容

DVP (Development): 発生 (ここでは奇形胚の出現率) GRO (Growth): 生長 (植物) 又は成長 (動物)

IMM (Immobilization): 遊泳阻害、MOR (Mortality): 死亡

毒性値の算出方法

RATE: 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 ふ化仔魚を用いた試験から得られた値であり、胚からふ化期までの毒性が確認できないため、慢性毒性値としては採用できない

*2 文献に基づき再計算した値

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 甲殻類

Kszos ら¹⁾⁻⁷¹⁶⁷⁵ は米国 EPA の試験方法 (EPA/600/4-90/027F, 1993) に準拠し、ニセネコゼミジノコ *Ceriodaphnia dubia* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式 (密閉系、ヘッドスペースなし) で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 5 濃度区であった。試験用水には、脱イオン水で希釈した市販ミネラル水 (硬度 98 mg/L) が用いられた。被験物質の実測濃度 (推測値含む) は、0 (対照区)、1.2、2.2、3.2、4.2、5.2 mg/L であった。48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 3,610 μg/L であった。

2) 魚類

Kszos ら¹⁾⁻⁷¹⁶⁷⁵ は米国 EPA の試験方法 (EPA/600/4-90/027F, 1993) に準拠し、ファットヘッドミノ *Pimephales promelas* の急性毒性試験を実施した。試験は半止水式 (48 時間後換水、密閉容器使用) で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 4 濃度区であった。試験用水には、脱イオン水で希釈した市販ミネラル水 (硬度 98 mg/L) が用いられた。被験物質の実測濃度 (試験開始時及び換水時の平均値、推測値含む) は、0 (対照区)、1.5、2.9、4.0、6.2 mg/L であった。96

時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 4,300 µg/L であった。

3) その他

西内^{4)-2011¹⁷⁹}は、著者の既報の試験方法 (1979) に従って、フタバカゲロウ *Cloeon dipterum* の若齢幼虫を用いて急性毒性試験を実施した。試験溶液の調製には、試験用水として脱塩素水が、助剤としてアセトンが用いられた。48 時間半数生存限界濃度 (TLm) は 40,000 µg/L 超であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

甲殻類	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	48 時間 LC ₅₀	3,610 µg/L
魚類	<i>Pimephales promelas</i>	96 時間 LC ₅₀	4,300 µg/L
その他	<i>Cloeon dipterum</i>	48 時間 TLm	40,000 µg/L 超

アセスメント係数：1,000 [2 生物群 (甲殻類、魚類) 及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

その他の生物を除いた、小さい方の値 (甲殻類の 3,610 µg/L) をアセスメント係数 1,000 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 3.6 µg/L が得られた。

慢性毒性については信頼できる知見が得られなかったため、本物質の PNEC としては、甲殻類の急性毒性値から得られた 3.6 µg/L を採用する。

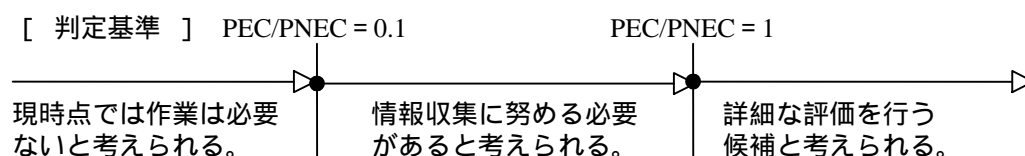
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0037 µg/L 未満程度 (2012)	0.0037 µg/L 未満程度 (2012)	3.6 µg/L	<0.001
公共用水域・海水	0.0037 µg/L 未満程度 (2012)	0.0037 µg/L 未満程度 (2012)		<0.001

注：1) 水質中濃度の () の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.0037 $\mu\text{g/L}$ 未満程度であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) も、淡水域、海水域ともに平均濃度と同様に 0.0037 $\mu\text{g/L}$ 未満程度であり、検出下限値未満であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は淡水域、海水域ともに 0.001 未満となるため、現時点では作業の必要はないと考えられる。

5 . 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 大木道則ら(1989) : 化学大辞典 東京化学同人 : 1306.
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry.
- 4) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 4.
- 5) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997) : Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 176.
- 6) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 7) 通商産業省 (1975) : N-メチルアニリン(N-メチルアミノベンゼン)の分解度試験成績報告書.
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, PhysProp, EPI Suite™v.4.11.
- 9) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 10) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: 378-379.
- 11) 通産省公報 (1978.12.12).
- 12) 通商産業省 (1977) : 1,2-ジブロムエタンの濃縮度試験成績報告書.
- 13) Donald Mackay, Wan Ying Shiu, Kuo-Ching Ma, Sum Chi Lee (2006): Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals, Second Edition on CD-ROM. Boca Raton, FL, U.S.A., CRC Press : 1143-1147.
- 14) 財務省 : 貿易統計 (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> , 2013.06.13 現在).
- 15) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合(第4回)(2008) : 参考資料2 追加候補物質の有害性・暴露情報, (<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).
- 16) 経済産業省 (2012) : 一般化学物質等の製造・輸入数量(22年度実績)について, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H22jisseeki-matome-ver2.html, 2012.3.30 現在).
- 17) 経済産業省 (2013) : 一般化学物質等の製造・輸入数量(23年度実績)について, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H23jisseeki-matome.html, 2013.3.25 現在).

- 18) 経済産業省 (2007) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 16 年度実績) の確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html, 2007.4.6 現在).
- 19) 厚生労働省 (2011) : 詳細リスク評価書 No.38 (詳細) 1,2-ジブプロモエタン.
- 20) (独) 農林水産消費安全技術センター : 登録・失効農薬情報, (<http://www.acis.famic.go.jp/toroku/sikkouseibun.htm>, 2013.7.1 現在).

(2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.4.11.
- 2) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2013) : 平成 23 年度大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告) .
- 3) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2012) : 平成 22 年度大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告) .
- 4) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2010) : 平成 21 年度大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果) .
- 5) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2009) : 平成 20 年度大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果) .
- 6) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2008) : 平成 19 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について.
- 7) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2007) : 平成 18 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について.
- 8) 栃木県大気環境部 (2007) : 栃木県における揮発性有機化合物の大気中濃度実態調査及びPRTR 排出量データを用いた大気中濃度推定シミュレーション解析(第 3 報). 栃木県保健環境センター年報. 12:143-147.
- 9) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2006) : 平成 17 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について.
- 10) 山田真里, 小池静司, 斎藤由実子, 高山彩香, 見目ススム (2006) : 栃木県における揮発性有機化合物の大気中濃度実態調査及びPRTR 排出量データを用いた大気中濃度推定シミュレーション解析(第 2 報). 栃木県保健環境センター年報. 11:60-67.
- 11) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2005) : 平成 16 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について.
- 12) 山田真里, 小池静司, 斎藤由実子, 高山彩香, 見目ススム (2005) : 栃木県における揮発性有機化合物の大気中濃度実態調査及びPRTR 排出量データを用いた大気中濃度推定シミュレーション解析(第 1 報). 栃木県保健環境センター年報. 10:67-74.
- 13) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2004) : 平成 15 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について.
- 14) 環境庁環境保健部環境安全課 (1999) : 平成 10 年度化学物質環境汚染実態調査
- 15) 環境庁水・大気環境局大気環境課 (1998) : 平成 9 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について.

- 16) 環境庁環境保健部環境安全課 (1998): 平成 9 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 17) 大阪府 (2007): 平成 19 年度大阪府水道水中微量有機物質調査について.
- 18) 環境省環境保健部環境安全課 (2013): 平成 24 年度化学物質環境実態調査.
- 19) 環境庁環境保健部保健調査室 (1983): 昭和 57 年度化学物質環境汚染実態調査.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Nachtomi, E. and E. Alumot (1972): Comparison of ethylene dibromide and carbon tetrachloride toxicity in rats and chicks: blood and liver levels; lipid peroxidation. *Exp. Mol. Pathol.* 16: 71-78.
- 2) Plotnick, H.B., W.W. Weigel, D.E. Richards and K.L. Cheever (1979): The effect of dietary disulfiram upon the tissue distribution and excretion of ^{14}C -1,2-dibromoethane in the rat. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 26: 535-545.
- 3) Wormhoudt, L.W., A.M. Hissink, J.N. Commandeur, P.J. van Bladeren and N.P. Vermeulen (1988): Disposition of 1,2- ^{14}C Dibromoethane in male Wistar rats. *Drug Metab. Dispos.* 26: 437-447.
- 4) Plotnick, H.B. and W.L. Conner (1976): Tissue distribution of ^{14}C -labeled ethylene dibromide in the guinea pig. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 13: 251-258.
- 5) Watanabe, P.G., J.D. Young, M.M. Schlachter, J.A. Zempel and R.J. Karbowski (1978): Fate of inhaled ethylene dibromide in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45: 224.
- 6) Stott, W.T. and M.J. McKenna (1984): The comparative absorption and excretion of chemical vapors by the upper, lower, and intact respiratory tract of rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 4: 594-602.
- 7) Jakobson, I., J.E. Wahlberg, B. Holmberg and G. Johansson (1982): Uptake via the blood and elimination of 10 organic solvents following epicutaneous exposure of anesthetized guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 63: 181-187.
- 8) Alexeeff, G.V., W.W. Kilgore and M.Y. Li (1990): Ethylene dibromide: toxicology and risk assessment. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 112: 49-122.
- 9) Kim, D.H. and F.P. Guengerich (1989): Excretion of the mercapturic acid *S*-[2-(N^7 -guanyl)ethyl]-*N*-acetylcysteine in urine following administration of ethylene dibromide to rats. *Cancer Res.* 49: 5843-5847.
- 10) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database. (2013.12.10 現在).
- 11) IPCS (1993): International Chemical Safety Cards. 0045. Ethylene dibromide.
- 12) Ghanayem, B.I., R.R. Maronpot and H.B. Matthews (1986): Association of chemically induced forestomach cell proliferation and carcinogenesis. *Cancer Lett.* 32: 271-278.
- 13) NCI (1978): Bioassay of 1,2-dibromoethane for possible carcinogenicity (CAS No. 106-93-4). NCI-CG-TR-86.
- 14) Reznik, G., S.F. Stinson and J.M. Ward (1980): Respiratory pathology in rats and mice after inhalation of 1,2-dibromo-3-chloropropane or 1,2 dibromoethane for 13 weeks. *Arch. Toxicol.* 46: 233-240.

- 15) Nitschke, K.D., R.J. Kociba, D.G. Keyes and M.J. McKenna (1981): A thirteen week repeated inhalation study of ethylene dibromide in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1: 437-442.
- 16) NTP (1982): Carcinogenesis bioassay of 1,2-dibromoethane (CAS No. 106-93-4) in F344 rats and B6C3F₁ mice (inhalation Study). Technical Report Series No. 210.
- 17) Wong, L.C., J.M. Winston, C.B. Hong and H. Plotnick (1982): Carcinogenicity and toxicity of 1,2-dibromoethane in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 63: 155-165.
- 18) Ratajczak, H.V., P.T. Thomas, J. Gerhart and R.B. Sothorn (1995): Immunotoxicologic effects of ethylene dibromide in the mouse and their modulation by the estrous cycle. *in vivo.* 9: 299-304.
- 19) Williams, J., B.C. Gladen, T.W. Turner, S.M. Schrader and R.E. Chapin (1991): The effects of ethylene dibromide on semen quality and fertility in the rabbit: evaluation of a model for human seminal characteristics. *Fundam. Appl. Toxicol.* 16: 687-700.
- 20) Shivanandappa, T., M.K. Krishnakumari and S.K. Majumder (1987): Reproductive potential of male rats fed dietary ethylene dibromide. *J. Food Saf.* 8: 147-155.
- 21) Short, R.D., J.L. Minor, J.M. Winston, J. Seifter and C.C. Lee (1978): Inhalation of ethylene dibromide during gestation by rats and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 46: 173-182.
- 22) Short, R.D., J.M. Winston, C.B. Hong, J.L. Minor, C.C. Lee and J. Seifter (1979): Effects of ethylene dibromide on reproduction in male and female rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 49: 97-105.
- 23) Smith, R.F. and L. Goldman (1983): Behavioral effects of prenatal exposure to ethylene dibromide. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 5: 579-585.
- 24) Saraswat, P.K., M. Kandara, A.K. Dhruva, V.K. Malhotra and R.S. Jhanwar (1986): Poisoning by ethylene di-bromide--six cases: a clinicopathological and toxicological study. *Indian J. Med. Sci.* 40: 121-123.
- 25) Ratcliffe, J.M., S.M. Schrader, K. Steenland, D.E. Clapp, T. Turner and R.W. Hornung (1987): Semen quality in papaya workers with long term exposure to ethylene dibromide. *Br. J. Ind. Med.* 44: 317-326.
- 26) Schrader, S.M., T.W. Turner and J.M. Ratcliffe (1988): The effects of ethylene dibromide on semen quality: a comparison of short-term and chronic exposure. *Reprod. Toxicol.* 2: 191-198.
- 27) Wong, O., R.W. Morgan and M.D. Whorton (1985): An epidemiologic surveillance program for evaluating occupational reproductive hazards. *Am. J. Ind. Med.* 7: 295-306.
- 28) Ott, M.G., H.C. Scharnweber and R.R. Langner (1980): Mortality experience of 161 employees exposed to ethylene dibromide in two production units. *Br. J. Ind. Med.* 37: 163-168.
- 29) Rannug, U., A. Sundvall and C. Ramel (1978): The mutagenic effect of 1,2-dichloroethane on *Salmonella typhimurium* I. Activation through conjugation with glutathion *in vitro*. *Chem. Biol. Interact.* 20: 1-16.
- 30) Elliott, B.M. and J. Ashby (1980): Ethylene dibromide and disulfiram: studies *in vivo* and *in vitro* on the mechanism of the observed synergistic carcinogenic response. *Carcinogenesis.* 1: 1049-1057.
- 31) Stolzenberg, S.J. and C.H. Hine (1980): Mutagenicity of 2- and 3-carbon halogenated compounds in the *Salmonella*/mammalian-microsome test. *Environ. Mutagen.* 2: 59-66.

- 32) 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.
- 33) Principe, P., E. Dogliotti, M. Bignami, R. Crebelli, E. Falcone, M. Fabrizi, G. Conti and P. Comba (1981): Mutagenicity of chemicals of industry and agricultural relevance in *Salmonella*, *Streptomyces* and *Aspergillus*. *J. Sci. Food Agric.* 32: 826-832.
- 34) Moriya, M., T. Ohta, K. Watanabe, T. Miyazawa, K. Kato and Y. Shirasu (1983): Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat. Res.* 116: 185-216.
- 35) Dunkel, V.C., E. Zeiger, D. Brusick, E. McCoy, D. McGregor, K. Mortelmans, H.S. Rosenkranz and V.F. Simmon (1985): Reproducibility of microbial mutagenicity assays: II. Testing of carcinogens and noncarcinogens in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. *Environ. Mutagen.* 7(Suppl. 5): 1-248.
- 36) Quillardet, P., C. de Bellecombe and M. Hofnung (1985): The SOS Chromotest, a colorimetric bacterial assay for genotoxins: validation study with 83 compounds. *Mutat. Res.* 147: 79-95.
- 37) Nakamura, S.I., Y. Oda, T. Shimada, I. Oki and K. Sugimoto (1987): SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals. *Mutat. Res.* 192: 239-246. Erratum in: *Mutat. Res.* (1988): 207: 213.
- 38) Ong, T.M., J. Stewart, Y.F. Wen and W.Z. Whong (1987): Application of SOS umu-test for the detection of genotoxic volatile chemicals and air pollutants. *Environ. Mutagen.* 9: 171-176.
- 39) Oda, Y., H. Yamazaki, R. Thier, B. Ketterer, F.P. Guengerich and T. Shimada (1996): A new *Salmonella typhimurium* NM5004 strain expressing rat glutathione S-transferase 5-5: use in detection of genotoxicity of dihaloalkanes using an SOS/*umu* test system. *Carcinogenesis.* 17: 297-302.
- 40) Scott, B.R., A.H. Sparrow, S.S. Schwemmer and L.A. Schairer (1978): Plant metabolic activation of 1,2-dibromoethane (EDB) to a mutagen of greater potency. *Mutat. Res.* 49: 203-212.
- 41) Mohn, G.R., P.R. Kerklaan, A.A. van Zeeland, J. Ellenberger, R.A. Baan, P.H. Lohman and F.W. Pons (1984): Methodologies for the determination of various genetic effects in permeable strains of *E. coli* K-12 differing in DNA repair capacity. Quantification of DNA adduct formation, experiments with organ homogenates and hepatocytes, and animal-mediated assays. *Mutat. Res.* 125: 153-184.
- 42) 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.
- 43) Brimer, P.A., E.L. Tan and A.W. Hsie (1982): Effect of metabolic activation on the cytotoxicity and mutagenicity of 1,2-dibromoethane in the CHO/HGPRT system. *Mutat. Res.* 95: 377-388.
- 44) Clive, D., K.O. Johnson, J.F. Spector, A.G. Batson and M.M. Brown (1979): Validation and characterization of the L5178Y/TK^{+/+} mouse lymphoma mutagen assay system. *Mutat. Res.* 59: 61-108.
- 45) Ferreri, A.M., P. Rocchi, A. Capucci and G. Prodi (1983): Induction of diphtheria toxin-resistant mutants in human cells by halogenated compounds. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 105: 111-112.

- 46) 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.
- 47) Perocco, P., A. Colacci, M.A. Santucci, M. Vaccari and S. Grilli (1991): Transforming activity of ethylene dibromide in BALB/c 3T3 cells. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 73: 159-172.
- 48) Colacci, A., P. Perocco, M. Vaccari, C. Da Vià, P. Silingardi, E. Manzini, W. Horn, S. Bartoli and S. Grilli (1995): 1,2-Dibromoethane as an initiating agent for cell transformation. *Jpn. J. Cancer Res.* 86: 168-173.
- 49) Sina, J.F., C.L. Bean, G.R. Dysart, V.I. Taylor and M.O. Bradley (1983): Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat. Res.* 113: 357-391.
- 50) Bradley, M.O. and G. Dysart (1985): DNA single-strand breaks, double-strand breaks, and crosslinks in rat testicular germ cells: measurements of their formation and repair by alkaline and neutral filter elution. *Cell Biol. Toxicol.* 1: 181-195.
- 51) Williams, G.M., M.F. Laspia and V.C. Dunkel (1982): Reliability of the hepatocyte primary culture/DNA repair test in testing of coded carcinogens and noncarcinogens. *Mutat. Res.* 97: 359-370.
- 52) Working, P.K., T. Smith-Oliver, R.D. White and B.E. Butterworth (1986): Induction of DNA repair in rat spermatocytes and hepatocytes by 1,2-dibromoethane: the role of glutathione conjugation. *Carcinogenesis.* 7: 467-472.
- 53) Tezuka, H., N. Ando, R. Suzuki, M. Terahata, M. Moriya and Y. Shirasu (1980): Sister-chromatid exchanges and chromosomal aberrations in cultured Chinese hamster cells treated with pesticides positive in microbial reversion assays. *Mutat. Res.* 78: 177-191.
- 54) Ivett, J.L., B.M. Brown, C. Rodgers, B.E. Anderson, M.A. Resnick and E. Zeiger (1989): Chromosomal aberrations and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells *in vitro*. IV. Results with 15 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 14: 165-187.
- 55) Tucker, J.D., J. Xu, J. Stewart and T. Ong (1984): Detection of sister-chromatid exchanges in human peripheral lymphocytes induced by ethylene dibromide vapor. *Mutat. Res.* 138: 93-98.
- 56) Channarayappa, Ong T. and J. Nath (1992): Cytogenetic effects of vincristine sulfate and ethylene dibromide in human peripheral lymphocytes: micronucleus analysis. *Environ. Mol. Mutagen.* 20: 117-126.
- 57) Ballering, L.A., M.J. 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.
- 58) Foureman, P., J.M. Mason, R. Valencia and S. Zimmering (1994): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. X. Results of 70 coded chemicals tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mol. Mutagen.* 23: 208-227.
- 59) Kale, P. and R. Kale (1995): Induction of delayed mutations by benzene and ethylene dibromide in *Drosophila*. *Environ. Mol. Mutagen.* 25: 211-215.

- 60) Nachtomi, E. and D.S. Sarma (1977): Repair of rat liver DNA *in vivo* damaged by ethylene dibromide. *Biochem. Pharmacol.* 26: 1941-1945.
- 61) White, R.D., I.G. Sipes, A.J. Gandolfi and G.T. Bowden (1981): Characterization of the hepatic DNA damage caused by 1,2-dibromoethane using the alkaline elution technique. *Carcinogenesis*. 2: 839-844.
- 62) Storer, R.D. and R.B. Conolly (1983): Comparative *in vivo* genotoxicity and acute hepatotoxicity of three 1,2-dihaloethanes. *Carcinogenesis*. 4: 1491-1494.
- 63) 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.
- 64) Bentley, K.S. and P.K. Working (1988): Activity of germ-cell mutagens and nonmutagens in the rat spermatocyte UDS assay. *Mutat. Res.* 203: 135-142.
- 65) Krishna, G., J. Xu, J. Nath, M. Petersen and T. Ong (1985): *In vivo* cytogenetic studies on mice exposed to ethylene dibromide. *Mutat. Res.* 158: 81-87.
- 66) Asita, A.O., M. Hayashi, Y. Kodama, A. Matsuoka, T. Suzuki and T. Sofuni (1992): Micronucleated reticulocyte induction by ethylating agents in mice. *Mutat. Res.* 271: 29-37.
- 67) Epstein, S.S., E. Arnold, J. Andrea, W. Bass and Y. Bishop (1972): Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 23: 288-325.
- 68) Teramoto, S., R. Saito, H. Aoyama and Y. Shirasu (1980): Dominant lethal mutation induced in male rats by 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP). *Mutat. Res.* 77: 71-78.
- 69) Barnett, L.B., D.P. Lovell, C.F. Felton, B.J. Gibson, R.R. Cobb, D.S. Sharpe, M.D. Shelby and S.E. Lewis (1992): Ethylene dibromide: negative results with the mouse dominant lethal assay and the electrophoretic specific-locus test. *Mutat. Res.* 282: 127-133.
- 70) Teaf, C.M., J.B. Bishop and R.D. Harbison (1990): Potentiation of ethyl methanesulfonate-induced germ cell mutagenesis and depression of glutathione in male reproductive tissues by 1,2-dibromoethane. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 10: 427-438.
- 71) 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.
- 72) Prodi, G., G. Arfellini, A. Colacci, S. Grilli and M. Mazzullo (1986): Interaction of halocompounds with nucleic acids. *Toxicol. Pathol.* 14: 438-444.
- 73) Kim, D.H. and F.P. Guengerich (1990): Formation of the DNA adduct S-[2-(*N*⁷-guanyl)ethyl]glutathione from ethylene dibromide: effects of modulation of glutathione and glutathione S-transferase levels and lack of a role for sulfation. *Carcinogenesis*. 11: 419-424.
- 74) EPA (2004): Integrated Risk Information System. 1,2-Dibromoethane (CASRN 106-93-4).
- 75) California Environmental Protection Agency (2003): Public health goals for chemicals in drinking water. Ethylene dibromide.
- 76) WHO (1998): Guidelines for drinking-water quality. Second edition. Volume 2. Health criteria and other supporting information. Addendum. Ethylene dibromide.
- 77) Environment Canada and Health Canada (2013): Screening Assessment Report. Ethane, 1,2-dibromo-: (1,2-Dibromoethane). Chemical Abstracts Service Registry Number 106-93-4.

- 78) California Environmental Protection Agency (2009): Technical Support Document for Cancer Potency Factors: Methodologies for derivation, listing of available values, and adjustments to allow for early life stage exposures. Ethylene dibromide.
- 79) Sweeney, M.H., J.J. Beaumont, R.J. Waxweiler and W.E. Halperin (1986): An investigation of mortality from cancer and other causes of death among workers employed at an east Texas chemical plant. Arch. Environ Health. 41: 23-28.
- 80) Alavanja, M.C., A. Blair and M.N. Masters (1990): Cancer mortality in the U.S. flour industry. J. Natl. Cancer Inst. 82: 840-848.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「AQUIRE」

- 2051 : Herring, C.O., J.A. Adams, B.A. Wilson, and S. Pollard Jr. (1988): Dose-Response Studies Using Ethylene Dibromide (EDB) in Hydra Oligactis. Bull.Environ.Contam.Toxicol. 40(1):35-40.
- 2786 : Davis, J.T., and W.S. Hardcastle (1959): Biological Assay of Herbicides for Fish Toxicity. Weeds 7:397-404.
- 10693 : Landau, M., and J.W. Tucker Jr. (1984): Acute Toxicity of EDB and Aldicarb to Young of Two Estuarine Fish Species. Bull.Environ.Contam.Toxicol. 33(2):127-132.
- 14908 : Holcombe, G.W., D.A. Benoit, D.E. Hammermeister, E.N. Leonard, and R.D. Johnson (1995): Acute and Long-Term Effects of Nine Chemicals on the Japanese Medaka (*Oryzias latipes*). Arch.Environ.Contam.Toxicol. 28(3):287-297.
- 17120 : Johnson, R., J. Tietge, and G. Stokes (1993): Validation of the Medaka Assay for Chemical Carcinogens. In: Technical Report 9306, Compendium of the FY1988 & FY1989 Research Reviews for the Research Methods Branch, U.S.Army Biomedical Research & Development Lab., Ft.Detrick, Frederick, MD :45-60 (U.S.NTIS AD-A272667).
- 56394 : Trel, J., and R. Kühn (1982): Bewertung Wassergefährdender Stoffe im Hinblick auf Lagerung, Umschlag und Transport. Umweltforschungsplan des Bundesministers des Innern.
- 61885 : Hawkins,W.E., W.W. Walker, M.O. James, C.S. Manning, D.H. Barnes, C.S. Heard, and R.M. Overstreet (1998): Carcinogenic Effects of 1,2-Dibromoethane (Ethylene Dibromide; EDB) in Japanese Medaka (*Oryzias latipes*). Mutat. Res.399(2): 221-232.
- 71675 : Kszos,L.A., S. Talmage, G.W. Morris, B.K. Konetsky, and T. Rottero (2003): Derivation of Aquatic Screening Benchmarks for 1,2-Dibromoethane. Arch. Environ. Contam. Toxicol.45(1): 66-71.
- 2) 環境省（庁）データ；該当なし
- 3) （独）国立環境研究所報告書；該当なし
- 4) その他
- 2011178 : Adams, P.M., R.T. Hanlon, and J.W. Forsythe (1988): Toxic Exposure to Ethylene Dibromide and Mercuric Chloride: Effects on Laboratory-Reared Octopuses. Neurotoxicology and Teratology. 10(6):519-523.

- 2011179 : 西内康浩 (1980) : 農薬製剤の数種淡水産動物に対する毒性-LXX. 水産増殖
27(4) : 225-231.
- 2011189 : 通商産業省 (1977) : 1,2-ジブロムエタンの濃縮度試験成績報告書.
- 2013109 : Binet, M.T., J.L. Stauber, M.S. Adams, S. Rhodes, and J. Wech (2010) : Toxicity of
Brominated Volatile Organics to Freshwater Biota. Environ.Toxicol.Chem. 29(9) : 1984-1993.