

## 清涼飲料水に係る汚染物質の食品健康影響評価

## 番号 35 1,2-ジクロロエタン (案)

## I. 評価対象物質の概要

## 1. 用途

塩化ビニルの製造、エチレンジアミン、合成樹脂原料、フィルム洗浄剤、有機溶剤、混合溶剤、殺虫剤、医薬品、イオン交換樹脂 (H4 専門委員会報告)

塩ビモノマー材料、エチレンジアミン、合成樹脂原料 (ポリアミノ酸樹脂)、フィルム洗浄剤、有機溶剤、混合溶剤、殺虫剤、医薬品 (ビタミン抽出)、くん蒸剤、イオン交換樹脂 (参照 29)

## 2. 一般名

1,2-ジクロロエタン、二塩化エチレン、エチレンジクロライド

## 3. 化学名

IUPAC

和名 : 1,2-ジクロロエタン

英名 : 1,2-dichloroethane

CAS No. : 107-06-2

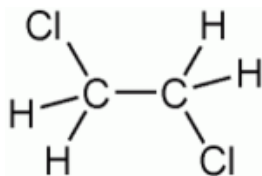
## 4. 分子式

$C_2H_4Cl_2$

## 5. 分子量

98.96

## 6. 構造式



## 7. 物理化学的性状

物理的性状 : 特徴的な臭気のある、無色の、粘稠な液体。空気、水分及び光に暴露すると暗色になる。この蒸気は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがあるため、遠距離引火の可能性が

ある。流動、攪拌などにより静電気が発生することがある。

融点 (°C) : -35.7

沸点 (°C) : 83.5

比重 (水=1) : 1.235

水への溶解性 (g/100 mL) : 0.87

水オクタノール分配係数 (log Pow) : 1.48

蒸気圧 (kPa (20°C)) : 8.7

## 8. 現行規制等

### (1) 法令の規制値等

水質管理目標 (mg/L) : 0.004

環境基準値 (mg/L) : 0.004

その他基準 (mg/L) : 給水装置の構造及び材質の基準 0.0004、

労働安全衛生法 : 作業環境評価基準 10ppm

### (2) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

WHO (mg/L) : 0.03 (第3版)

EU (mg/L) : 0.003

U.S. EPA (mg/L) : 0.005

欧州大気質ガイドライン (参照 26a) : 指針値 0.7mg/m<sup>3</sup> 平均時間 24 時間

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 毒性に関する科学的知見

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/IRIS のリスト、ATSDR の毒性学的プロファイル、IARC のモノグラフ、WHO IPCS 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した (参照 28a,26,1,13, 27,28)。

#### (1) 体内動態

##### ① 吸収

1,2-ジクロロエタンは、ヒト (参照 16) 及び実験動物の双方において、肺や皮膚、消化管を通して速やかに吸収されるとみられる (参照 1)。ラットに、1,2-ジクロロエタンを 25、50、150mg/kg 体重 (溶媒 : コーンオイル) で単回経口投与したとき、血中の最高濃度 (それぞれ、13.3、31.9、66.8 µg/mL) は 30 分以内にみられる (参照 24a)。また、別の試験において、ラットに 150 mg/kg 体重 (溶媒 : コーンオイル) で単回経口投与したとき、血中の最高濃度 (30~44 µg/mL) は 15 分以内にみられたと報告されている (参照 23)。50 mg/kg 体重までの投与量では、血中の濃度は、投与量と比例するが、100、150 mg/kg 体重の投与量では、消化管からの吸収は飽和状態であると推定された (参照 23,24a)。

実験動物における吸入暴露においても、吸収は急速である。ラットにおける

1 600 mg/m<sup>3</sup> (150 ppm) の 6 時間吸入暴露において、血中の最高濃度 (8~10  
2 µg/mL) は、吸入中の 1~2 時間以内にみられた (参照 23)。

## 3 4 ② 分布

5 1,2-ジクロロエタンは、吸収後、ヒトの体内で広範囲に分布される。1,2-ジク  
6 ロロエタンの急性経口毒性によって死亡したヒトの臓器を分析した結果、脾臓  
7 の濃度は、1~50 mg/kg 体重であり、胃の濃度は、100~1,000 mg/kg 体重であ  
8 った。肝臓、腎臓の濃度は、胃の濃度の 10 分の 1 未満であった (参照 16 ; 参  
9 照 27 より引用)。

10 同様に、吸入及び経口暴露の実験動物において、広範囲に分布が認められた。  
11 血液、肝臓、腎臓、脳、脾臓にも分布が認められたが、脂肪組織において最高  
12 濃度を示した。1,2-ジクロロエタンを 25、50、150 mg/kg 体重 (溶媒 : コーン  
13 オイル) 単回経口投与したラットにおいて、最高濃度に達した時間が最も短か  
14 った臓器は肝臓であり、最高濃度を示した臓器は脂肪組織であった。脂肪組織  
15 の最高濃度 (それぞれ低・中・高用量において、110.7、148.9、259.9 µg/mL)  
16 は、45~60 分でみられ、血液での濃度の 3.9~8.3 倍以上であった。一方、暴露  
17 10 分後にみられた肝臓の最高濃度 (それぞれ低・中・高用量において、30.0、  
18 55.0、92.1 µg/mL) は、血液での濃度の 1.3~2.2 倍以上であった (参照 24a)。

## 19 20 ③ 代謝

21 利用可能なデータから、1,2-ジクロロエタンは主に二種類の経路を通して代謝  
22 されることが示唆される。1 つ目の経路は、CYP が介在する 2-クロロアセトア  
23 ルデヒドと 2-クロロエタノールへの飽和ミクロソーム酸化及びそれに続くグル  
24 タチオンとの抱合を伴う経路である。もう 1 つは、グルタチオンとの直接抱合  
25 による S-(2-クロロエチル)グルタチオンの生成を伴う経路で、これは非酵素的に  
26 グルタチオンエピスルホニウムイオンに変換される。このイオンは、タンパク  
27 質、DNA 及び RNA との付加体を形成することがある。DNA 損傷は *in vitro*  
28 で CYP 経路により誘発される。しかし、いくつかの証拠から、グルタチオン抱  
29 合経路は、CYP 経路より主要な DNA 損傷経路であり、この代謝物の増加が高  
30 用量時における 1,2-ジクロロエタンの毒性の原因となっている可能性がある (参  
31 照 1,13,28)。

## 32 33 ④ 排泄

34 ラットに 1,2-ジクロロエタン 600 mg/m<sup>3</sup> (150 ppm) を 6 時間吸入暴露させ  
35 た場合、あるいは、150 mg/kg 体重を強制経口投与させた場合、非揮発性代謝  
36 物の排泄に有意な差はなかった。いずれの経路においても、暴露 48 時間後、総  
37 代謝物の 84%以上が尿から排泄され、呼気から CO<sub>2</sub>として 7~8%が排泄され、  
38 糞便からは約 2%が排泄された。一方、約 4%は、体内に残留した (参照 23)。

39 ラットとマウスに、放射標識した 1,2-ジクロロエタン (各々 100、150 mg/kg  
40 体重/日、溶媒 : コーンオイル) を経口投与 48 時間後の代謝物の排泄のパター

1        ンは、ラットとマウスでは同様であった。ラットでは、放射標識した 8.2%が  
 2        CO<sub>2</sub>として、69.5%が排泄物（主に尿）として回収され、一方、マウスでは、  
 3        それぞれ、18.2%と 81.1%であった。最終的な回収用量は、マウス（110.1%）  
 4        よりもラット（96.3%）の方が少なかった（参照 16a）。強制経口投与または吸  
 5        入暴露した雄の Osborne-Mendel ラットで同定された主な尿中代謝物は、チオ  
 6        二酢酸（67～68%）及びチオ二酢酸スルホキシド（26～29%）であり、速やか  
 7        に排泄された（参照 23）。

## 9        (2) 実験動物等への影響

### 10       ① 急性毒性試験

11       1,2-ジクロロエタンの実験動物における急性毒性は中程度である。例えば、6、  
 12       7.25 時間吸入暴露されたラットに対する LC<sub>50</sub> は、4,000 ～6,600 mg/m<sup>3</sup> の範囲  
 13       にあり、ラットやマウス、イヌ、ウサギに対する経口 LD<sub>50</sub> は、413～2,500 mg/kg  
 14       体重の範囲にあった（参照 27,28）。

### 15       ② 亜急性毒性試験

#### 16       a. 13 週間亜急性毒性試験（マウス）

17       B6C3F<sub>1</sub> マウス（雌雄、各投与群 10 匹）における 1,2-ジクロロエタン（0、  
 18       500、1,000、2,000、4,000、8,000 ppm：雄 249、448、781、2,710、4,207 mg/kg  
 19       体重/日。雌 244、647、1,182、2,478、4,926 mg/kg 体重/日）の 13 週間の飲  
 20       水投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

21       雄の 4,000 ppm 投与群（8/10）及び 8,000 ppm 投与群（9/10）に腎尿細管  
 22       の変性が認められた。また、雌の 8,000 ppm 投与群において、死亡例（9/10）  
 23       がみられた（参照 20）。

24       NOEL は、腎臓病変に基づき雄で 2,000 ppm（780 mg/kg 体重/日）、また死  
 25       亡に基づき雌で 4,000 ppm（2,500 mg/kg 体重/日）と考えられた（参照 20,27）。

26       表 1 マウス 13 週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
8,000 ppm (検体摂取量 雄：4,207 mg/kg 体重/日 雌：4,926 mg/kg 体重/日)	腎尿細管の変性	死亡
4,000 ppm 以上 (検体摂取量 雄：2,710 mg/kg 体重/日 雌：2,478 mg/kg 体重/日)		毒性所見なし
2,000 ppm (検体摂取量 雄：781 mg/kg 体重/日 雌：1,182 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	

#### 28       b. 10 日間亜急性毒性試験（ラット）

29       Sprague-Dawley ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における 1,2-ジクロロエ

タン（10、30、100、300 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル）の10日間強  
制経口投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表2に示す。

300mg/kg 体重/日投与群の雄8例及び雌の全例が死亡したが、血液学的または臨床生化学的変化は観察されなかった。雄の100 mg/kg 体重/日投与群において、肝臓の比重量の有意な増加が認められた。主な病理組織学的病変は、雌雄の100 mg/kg 体重/日投与群における前胃の粘膜層と粘膜下組織層のわずかな多発性ないしび慢性炎症であった（参照10）。

表2 ラット10日間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
300 mg/kg 体重/日	死亡	死亡
100 mg/kg 体重/日	肝臓の比重量の増加、前胃の粘膜層と粘膜下組織層のわずかな多発性ないしび慢性炎症	前胃の粘膜層と粘膜下組織層のわずかな多発性ないしび慢性炎症
30 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### c. 7週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（系統不明）における1,2-ジクロロエタン（1,600ppm：参照28aの換算によると80 mg/kg 体重/日相当）の7週間の混餌投与試験を行った。投与群で認められた毒性所見を表3に示す。

肝トリグリセリドの増加及び肝脂肪蓄積の15%増加が観察された（参照2）。

表3 ラット7週間亜急性毒性試験

投与群	
1,600 ppm (検体摂取量 80 mg/kg 体重/日)	肝トリグリセリドの増加及び肝脂肪蓄積の15%増加

### d-1. 13週間亜急性毒性試験（ラット）

F344/N ラット（雌雄、各投与群10匹）における1,2-ジクロロエタン（0、500、1,000、2,000、4,000、8,000 ppm：雄0、49、86、147、259、515 mg/kg 体重/日、雌0、58、102、182、320、601 mg/kg 体重/日相当）の13週間の飲水投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表4に示す。

雌雄の1,000 ppm以上の投与群で、腎臓の絶対及び比重量の増加が認められ、雌の500 ppm投与群では、絶対重量の増加が認められた。雄の2,000 ppm以上の投与群、雌の4,000 ppm以上の投与群で、肝臓の比重量の増加も認められた。投与と関連した臨床症状は認められなかった。雌の腎臓に、わずかな再生尿細管の増加が観察された（対照群及び500 ppm投与群:0/10、1,000 ppm投与群:1/10、2,000 ppm投与群:2/10、4,000 ppm投与群:3/10、8,000 ppm投与群:9/10）（参照17）。

表4 ラット13週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
4,000 ppm 以上 (検体摂取量 雄：259 mg/kg 体重/日 雌：320 mg/kg 体重/日)	肝の比重量の増加	肝の比重量の増加
2,000 ppm 以上 (検体摂取量 雄：147 mg/kg 体重/日 雌：102 mg/kg 体重/日)		腎の比重量の増加、 腎再生尿細管の増加 (有意差不明)
1,000 ppm 以上 (検体摂取量 雄：86 mg/kg 体重/日 雌：102 mg/kg 体重/日)	腎の絶対・比重量の増加	
500 ppm (検体摂取量 雄：49 mg/kg 体重/日 雌：58 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	腎の絶対重量の増加

1

2

3

## d-2. 13週間亜急性毒性試験(ラット)

4

5

6

7

8

9

10

11

12

Sprague-Dawley ラット(雌雄、各投与群10匹)における1,2-ジクロロエタン(0、500、1,000、2,000、4,000、8,000 ppm：雄0、60、99、165、276、518 mg/kg 体重/日、雌0、76、106、172、311、531 mg/kg 体重/日相当)の13週間の飲水投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表5に示す。

雄の4,000 ppm以上の投与群で、腎臓の比重量の増加が認められ、雌の全投与群で、絶対及び比重量の増加が認められた。雄の全投与群及び雌の8,000 ppm投与群で、肝臓の比重量の増加も認められた。雌雄の投与に関連した臨床症状、腎尿細管変性や肝の病変は認められなかった(参照17)。

表5 ラット13週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
8,000 ppm (検体摂取量 雄：518 mg/kg 体重/日 雌：531 mg/kg 体重/日)	腎の比重量の増加	肝の比重量の増加
4,000 ppm 以上 (検体摂取量 雄：276 mg/kg 体重/日 雌：311 mg/kg 体重/日)		腎の絶対・比重量の増加
500 ppm 以上 (検体摂取量 雄：60 mg/kg 体重/日 雌：76 mg/kg 体重/日)	肝の比重量の増加	

13

14

15

## d-3. 13週間亜急性毒性試験(ラット)

16

17

18

19

20

21

Osborne-Mendel ラット(雌雄、各投与群10匹)における1,2-ジクロロエタン(0、500、1,000、2,000、4,000、8,000 ppm：雄0、54、88、146、266、492 mg/kg 体重/日、雌0、82、126、213、428、727 mg/kg 体重/日相当)の13週間の飲水投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表6に示す。

雄の4,000 ppm以上の投与群で、腎臓の比重量の増加が認められ、雌の全投与群で、絶対及び比重量の増加が認められた。雄の1,000及び2,000 ppm投



表7 ラット13週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
雄：480 mg/kg 体重/日 雌：300 mg/kg 体重/日	死亡、前胃上皮（粘膜）に過形成・炎症・鉱質沈着	死亡
雄：240 mg/kg 体重/日以上 雌：150 mg/kg 体重/日以上		腎の絶対・比重量の増加
雄：120 mg/kg 体重/日 雌：75 mg/kg 体重/日以上	肝の絶対・比重量の増加（120 mg/kg 体重/日群のみ）	肝の絶対・比重量の増加
雄：60 mg/kg 体重/日以上 雌：37 mg/kg 体重/日	腎の比重量の増加	
雄：30 mg/kg 体重/日以上 雌：18 mg/kg 体重/日	腎の絶対重量の増加	

1

2

## 3 f. 90日間亜急性毒性試験（ラット）

4 Sprague-Dawley ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における 1,2-ジクロロエ  
5 タン（37.5、75、150 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル）の 90 日間の強制  
6 経口投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 8 に示す。

7 投与による死亡または肉眼病理所見は観察されなかった。75 mg/kg 体重/日  
8 以上の投与群において、有意な血液学的所見（血小板数の増加〔雌雄の  
9 150mg/kg 体重/日投与群〕、Hb・Ht 値の減少〔雄 75mg/kg 体重/日以上の投与  
10 群、雌 150mg/kg 体重/日投与群〕等）がみられた。また、雄の 75 mg/kg 体重  
11 /日以上の投与群において、脳、腎臓、肝臓の比重量の有意な増加及び 150 mg/kg  
12 体重/日投与群で、副腎・精巣の比重量の増加が認められた。雌においては、  
13 75 mg/kg 体重/日以上の投与群で腎臓の比重量の増加、150 mg/kg 体重/日投与  
14 群で肝臓の比重量の増加が認められた（参照 10）。

15

表8 ラット90日間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
150 mg/kg 体重/日	血小板数の増加、副腎・精巣の比重量の増加	血小板数の増加、Hb・Ht 値の減少、肝の比重量の増加
75 mg/kg 体重/日以上	Hb・Ht 値の減少、脳・腎・肝の比重量の増加、	腎の比重量の増加
37.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

16

17

## 18 ③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

## 19 a. 2年間慢性毒性試験（ラット）

20 ラット（系統不明、雌雄、各投与群 18 匹）における 1,2-ジクロロエタン（飼  
21 料中濃度 250、500 ppm：参照 28a の換算によると高用量で約 26～35 mg/kg  
22 体重/日に相当）の 2 年間の混餌投与試験を行った。

23 成長または飼料摂取量や飲水量への影響は観察されなかった。また、2 年間  
24 の混餌投与後に生存生物（対照群：雄 4、雌 9、低用量群：雄 3、雌 12、高用量群：  
25 雄 2、雌 10）を対象に行われた生化学検査において、肝機能及び腎機能に影響



1 は認められなかった（参照 2）。  
 2  
 3

4 **b. 78 週間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）**

5 B6C3F<sub>1</sub> マウス（雌雄、各投与群 50 匹、対照群各 20 匹）における 1,2-ジク  
 6 ロロエタン（時間加重平均：雄 97、195 mg/kg 体重/日、雌 149、299 mg/kg  
 7 体重/日、溶媒：コーンオイル）の 78 週間（週 5 日）の強制経口投与試験を行  
 8 った。各投与群で認められた毒性所見を表 9 に示す。

9 雌の高用量群において、死亡率の有意な増加が報告された（対照群 20%、  
 10 低用量群 31%、高用量群 72%）。

11 また、発がん性については、雌で、乳腺腺がん（溶媒対照群 0/20、低用量群  
 12 9/50 [18%]、高用量群 7/48 [15%]）及び子宮内膜間質の肉腫（同様に 0/20、  
 13 5/49 [10%]、高用量群 5/47 [11%]）の発生率に有意な増加が見られた。さら  
 14 に、雌雄において、肺胞／細気管支腺腫（同様に、雄 0/19、1/47 [2%]、15/48  
 15 [31%]、雌 1/20 [5%]、7/50 [14%]、15/48 [31%]）の発生率が増加し、発  
 16 がん性があると示された（参照 19）。  
 17

表 9 マウス 78 週間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄	雌
雄 195 mg/kg 体重/日 雌 299 mg/kg 体重/日	肺胞/細気管支腺腫	死亡率の増加
雄 97 mg/kg 体重/日 雌 149 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	乳腺腺がん、子宮内膜間質の 肉腫、肺胞/細気管支腺腫

18  
 19  
 20 **c. 78 週間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）**

21 Osborne-Mendel ラット（雌雄、各投与群 50 匹、対照群各 20 匹）における  
 22 1,2-ジクロロエタン（時間加重平均 47、95 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイ  
 23 ル）の 78 週間（週 5 日）の強制経口投与試験を行った。各投与群で認められ  
 24 た毒性所見を表 10 に示す。

25 高用量群において、死亡率の有意な増加が報告された。また、前胃において、  
 26 表皮肥厚及び角質増殖が認められた（雄：対照群 1/20 [5%]、低用量群 2/50  
 27 [4%]、高用量群 1/50 [2%]、雌：同様に 1/20 [5%]、6/50 [12%]、7/50 [14%]）。

28 また、発がん性においては、雄で、前胃の扁平上皮がん（溶媒対照群 0/20、  
 29 低用量群 3/50 [6%]、高用量群 9/50 [18%]）及び循環器系の血管肉腫（同様  
 30 に 0/20、9/50 [18%]、7/50 [14%]）の発生率に有意な増加がみられた。雌で  
 31 は、乳腺腺がん（同様に 0/20、1/50 [2%]、高用量群 18/50 [36%]）に有意な  
 32 発生率の増加がみられ、発がん性があると示された（参照 19）。  
 33

表 10 ラット 78 週間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄	雌
95 mg/kg 体重/日	死亡率の増加、前胃の扁平上皮がん	死亡率の増加、乳腺腺がん
47 mg/kg 体重/日以上	循環器系の血管肉腫	前胃における表皮肥厚及び角質増殖

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31

#### d. 52 週間プロモーション発がん性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub> マウス（雄、各投与群 35 匹）における 1,2-ジクロロエタン（835、2,500 mg/L [参照 28a 換算によると、高用量は約 470 mg/kg 体重/日に相当]、溶媒：コーンオイル）の 52 週間、単独またはジエチルニトロソアミン投与によるイニシエーション後の飲水投与試験を行った。

対照群と比較して肺及び肝臓の腫瘍の発生率に増加は認められなかった（参照 14）。しかし、これは生涯試験ではなく、また対照群における自然発生腫瘍の発生率は高かった（参照 28a）。

#### ④ 生殖・発生毒性試験

##### a. 多世代生殖・発生毒性試験（マウス）

ICR Swiss マウス（雌雄）における 1,2-ジクロロエタン（0、5、15、50mg/kg 体重/日）の飲水投与による多世代生殖・発生毒性試験を行った。

受胎率、妊娠率、哺育初期生存率、哺育率、児の生存率、体重増加などの生殖への影響を調べた結果、暴露との関連性は認められなかった。また、胎児の内臓または骨格異常の発生率を指標とした時、有意な発生影響は観察されなかった（参照 15）。

##### b. 発生毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラットにおける 1,2-ジクロロエタン（1.2、1.6、2.0、2.4 mmol/kg 体重/日 [最高用量=240 mg/kg 体重/日]、溶媒：コーンオイル）の妊娠 6～20 日の強制経口投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 11 に示す。

胚／胎児毒性、胎児の成長における変化や催奇形性は、認められなかった。体重増加抑制として示される母毒性が、2.0 mmol (=分子量換算すると、198 mg) /kg 体重/日以上投与群において観察された（参照 13,22）。

表 11 ラット発生毒性試験

投与群	親	児
2.0 mmol/kg 体重/日以上 (換算値 198 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制	毒性所見なし
1.6 mmol/kg 体重/日以下 (換算値 158 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	

1

2

## 3 c. 発生毒性試験 (ラット)

4 Sprague-Dawley ラットにおける 1,2-ジクロロエタン (150、200、250、300  
5 ppm [最高濃度=1,200 mg/m<sup>3</sup>]) の妊娠 6~20 日 (1 日 6 時間) の吸入暴露  
6 試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 12 に示す。

7 胚/胎児毒性、胎児の成長における変化や催奇形性は、認められなかった。  
8 体重増加抑制として示される母毒性が、300 ppm 暴露群において観察された  
9 (参照 13,22)。

10

表 12 ラット発生毒性試験

投与群	親	児
300 ppm	体重増加抑制	毒性所見なし
250 ppm 以下	毒性所見なし	

11

12

## 13 d. 2 年間生殖毒性試験 (ラット)

14 ラット (系統不明、雌雄、各投与群 18 匹) における 1,2-ジクロロエタン (飼  
15 料中濃度 250、500 ppm [参照 28a の換算によると高用量で約 26~35 mg/kg  
16 体重/日に相当]) の 2 年間の混餌投与試験を行った。

17 雄の受精能または雌雄の生殖能力に及ぼす影響は認められなかった (参照 2)。

18

19

## 20 ⑤ 免疫毒性試験

## 21 a. 14 日間免疫毒性試験 (マウス)

22 CD-1 マウス (雌雄、各投与群 10-12 匹) における 1,2-ジクロロエタン (4.9、  
23 49 mg/kg 体重/日) の 14 日間強制経口投与試験を行った。各投与群で認めら  
24 れた毒性所見を表 13 に示す。

25 高用量群において白血球数の有意な減少、両投与群において抗体産生細胞数  
26 の有意な減少と細胞性免疫のわずかな阻害が認められた。他の血液学的パラメ  
27 ータ、体重または肝臓、腎臓、呼吸器系への影響は観察されなかった (参照  
28 18)。

29

表 13 ラット 14 日間免疫毒性試験

投与群	雌雄
49 mg/kg 体重/日	白血球数の減少
4.9 mg/kg 体重/日以上	抗体産生細胞数の減少、細胞性免疫の阻害

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18

#### b. マウス (90 日間、飲水投与)

CD-1 マウス (雌雄、各投与群 10-12 匹) における 1,2-ジクロロエタン (時間加重平均 3、24、189 mg/kg 体重/日) の 90 日間の飲水投与試験を行った。

血液学的、免疫学的パラメータや肝臓、腎臓、呼吸器パラメータへの有意な有害影響は見られなかった (参照 18)。

### ⑥ 遺伝毒性試験

1,2-ジクロロエタンの遺伝毒性試験の結果を表 14,15 に示す (参照 1)。

#### a. *in vitro* 試験

1,2-ジクロロエタンは、特に代謝活性化存在下でサルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) で変異原性を示し、UDS や遺伝子突然変異を誘発し、哺乳類細胞の DNA と付加体を形成する (参照 28)。

1,2-ジクロロエタンはヒト MCL-5 細胞\*、h2E1 細胞†及び AHH-1 細胞‡において、主に動原体染色 (異数性の指標) されない小核を誘発した (参照 11)。

\* ヒト MCL-5 細胞：ヒト CYP1A2、CYP2A6、CYP3A4、CYP2E1 及びエポキシド加水分解酵素をコードする cDNA を安定して発現する細胞

† h2E1 細胞：CYP2E1 の cDNA を含む細胞

‡ AHH-1 細胞:Cyp1A1 発現の遺伝情報を持つ細胞

表14 1,2-ジクロロエタン *in vitro* 遺伝毒性

試験	対象	代謝活性化		著者
		有	無	
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i>	+	+	Milman et al.1988, Barber et al. 1981, Kanada and Uyeta 1978, Nestmann et al. 1980, Rannug 1978, Van Bladeren et al. 1981 (参照 1)
		+	No data	Rannug and Beije 1979 (参照 1)
		+	-	Cheh et al. 1980, Moriya et al. 1983 (参照 1)
		-	-	King et al.1979 (参照 1)
		No data	+	Their et al. 1993, Simula et al. 1993 (参照 1)
	<i>Escherichia coli</i> WP2	-	-	King et al. 1979 (参照 1)
遺伝子突然変異試験	<i>E.coli</i> 343/113	-	-	King et al. 1979 (参照 1)
	<i>Aspergillus nidulans</i>	No data	-	Crebelli and Carere 1988 (参照 1)
	CHO 細胞	+	(+)	Tan and Hsie 1981 (参照 1)
	ラット肝細胞	No data	+	Williams et al.1989 (参照 1)
	ヒトリンパ芽球 AHH-1, TK6	No data	+	Crespi et al. 1985 (参照 1)
	ヒト胚上皮様 EUE 細胞	No data	+	Fereri et al. 1983 (参照 1)
DNA 損傷試験	<i>E.coli</i>	No data	(+)	Brem et al. 1974 (参照 1)
	Bacillus subtilis / rec-assay	No data	-	Kanda and Uyeta 1978 (参照 1)
	ヒト末梢リンパ球	-	+	Tafazoli et al. 1998 (参照 1)
有糸分裂分離異常試験	<i>Aspergillus nidulans</i>	No data	+	Crebelli et al. 1984 (参照 1)
異数性誘発試験	<i>Aspergillus nidulans</i>	No data	+	Crebelli et al. 1988 (参照 1)
染色体内組換え試験	チャイニーズハムスター SP5 細胞	-	No data	Zhang and Jenssen 1994 (参照 1)
UDS 試験	マウス肝細胞	No data	+	Milman et al. 1988 (参照 1)
	マウス肝 DNA 合成(UDS)	+	No data	Banerjee 1988 (参照 1)
	ヒト末梢リンパ球	+	-	Perocco an Prodi 1981 (参照 1)
DNA 結合試験	仔ウシ胸腺 DNA	+	No data	Prodi et al. 1986 (参照 1)
	サケ精子	+	-	Banerjee and Van Duuren 1979, Benerjee et al. 1980(参照 1)
細胞形質転換試験	マウス BALB/c-3T3	No data	-	Milmann et al.1988 (参照 1)
小核試験	ヒトリンパ芽球 AHH-1, MCL-5, h2E1	No data	+	(参照 11)
	ヒト末梢リンパ球	-	+	Tafazoli et al. 1998 (参照 1)
宿主経由法 (マウス) :				
遺伝子突然変異試験	<i>E.coli</i> 343/113	-	-	King et al.1979 (参照 1)

- : 陰性、 + : 陽性、 (+) : 弱い陽性

1

2 b. *in vivo* 試験

3 1,2-ジクロロエタンは、報告されたラットとマウスのすべての *in vivo* 試験に  
4 おいて、DNA と結合するとされている。1,2-ジクロロエタンはまた、キイロ  
5 ショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) において体細胞突然変異や伴  
6 性劣性致死突然変異を誘発した (参照 27,28)。

1 1,2-ジクロロエタンは、アルカリ性単細胞ゲル電気泳動法（コメット法）に  
2 より試験した雄の CD-1 マウスの 7 種類の臓器（胃、肝、腎、膀胱、肺、脳、  
3 骨髄）すべてにおいて、DNA 損傷を誘発した（参照 24）。

4  
5  
6  
7  
8

1,2-ジクロロエタンは、広範囲のエンドポイントにおいて、多数の *in vitro*  
及び *in vivo* 試験で遺伝毒性があることが実証された（参照 28）。

表15 1,2-ジクロロエタン *in vivo* 遺伝毒性

試験	対象	結果	著者
遺伝子突然変異試験	キイロショウジョウバエ	+	Nylander et al.1978,Romert et al.1990,Krameres et al.1991, Ballering et al.1994,Vogal and Nivard 1993 (参照1)
			King et al.1979,Kramera et al.1991 (参照1)
			Ballering et al.1993 (参照1)
	マウス/スポットテスト	(+)	Gocke et al.1983 (参照 1)
染色体組換え試験	キイロショウジョウバエ	(+)	Rodriguez-Arnaiz 1998 (参照 1)
染色体異常試験	キイロショウジョウバエ	+	Ballering et al.1993 (参照 1)
DNA 結合試験	キイロショウジョウバエ	+	Fossett et al.1995 (参照 1)
	マウス/肝、腎、肺、胃	+	Prodi et al.1986 (参照 1)
	マウス/前胃、腎	+	Inskeep et al.1986 (参照 1)
	マウス/肝	+	Banerjee 1988 (参照 1)
	ラット/肝、腎、肺、胃	+	Prodi et al.1986 (参照 1)
	ラット/肝、腎	+	Inskeep et al.1986 (参照 1)
	ラット/肝、肺	+	Baertsch et al 1988 (参照 1)
	ラット/肝	+	Banerjee 1988, Cheever et al.1991 (参照 1)
SCE 試験	マウス/骨髄	+	Giri and Hee 1988 (参照 1)
小核試験	マウス	-	Jenssen and Galloway 1993 (参照 1)
	マウス, Eμ-PIM-1	-	Sasaki et al.1994 (参照 1)
DNA 損傷試験	マウス/肝臓	+	Storeret al.1984,Taningher et al.1981 (参照 1)
	マウス/肝、腎、膀胱、肺、脳、骨髄	+	(参照 24)

- : 陰性、 + : 陽性、 (+) : 弱い陽性

9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19

### (3) ヒトへの影響

ヒトにおける 1,2-ジクロロエタンの摂取や吸入による死亡は、循環不全及び呼吸不全に起因する。作業環境における反復暴露は、食欲不振や吐気、腹痛、粘膜刺激、肝・腎機能障害、急性影響で見られるような神経疾患と関連付けられた（参照 13）。

1 ppm 付近の 1,2-ジクロロエタンに暴露された労働者に、リンパ球姉妹染色分体交換の頻度の増加が報告されている（参照 8）。

1 5つのコホート研究（参照 3,5,12,21,25）及び脳腫瘍についての1つのネステ  
2 ッドケースコントロール研究（参照 4）において、1,2-ジクロロエタンの潜在暴  
3 露を受けた労働者の発がんリスクが調べられた。WHO では、リンパ及び造血  
4 器系がんの増加が3つの研究において、胃がんの増加が1つの研究において観  
5 察され、また、膵臓がんの増加が1つの研究において観察されたとしている（参  
6 照 28a）。いずれのコホート研究においても複数の物質による潜在暴露を受けた  
7 労働者が含まれていることから、1,2-ジクロロエタンに関連したリスクの増加を  
8 調べることはできなかった（参照 13）。

9  
10 米国ニュージャージー州での疫学研究では、1,2-ジクロロエタンで汚染された  
11 公共飲料水による暴露と出生児の主要循環器障害（1 ppb 以下暴露に対する 1  
12 ppb を越える暴露集団のオッズ比が 2 以上）との間に関連性があると報告され  
13 た（参照 6,7）。また、1,2-ジクロロエタン汚染があった NPL 地区住民の子供の  
14 神経管の欠陥について、有意な差はなかったが、オッズ比の増加（1.7）が認め  
15 られたとしている（参照 9）。ATSDR では、これらの研究対象集団は、他の高  
16 レベルの多くの有機汚染物質に同時に暴露されていたため、これらの結果の解  
17 釈には注意が必要としている（参照 1）。

## 2. 国際機関等の評価

### (1) International Agency for Research on Cancer (IARC)

22 グループ 2B: ヒトに対して発がん性の可能性がある。

23 1,2-ジクロロエタンは、実験動物において発がん性であるという十分な証拠が  
24 あるがヒトにおいては不十分な証拠しかない（参照 13）。

### (2) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA)

27 1,2-ジクロロエタンは *in vitro*、*in vivo* の両方の試験系で遺伝毒性があり、ま  
28 た経口投与によりマウス及びラットに発がん性があると結論した。よって ADI  
29 の設定はせず、1,2-ジクロロエタンを食物に用いてはならないとした（参照 13a）。

### (3) WHO 飲料水水質ガイドライン 第3版（参照 28a）

32 IARC は、1,2-ジクロロエタンをグループ 2B（ヒトに対して発がんの可能性  
33 あり）に分類している。実験動物に比較的まれな血管肉腫を含む多くの型の腫  
34 瘍を統計的に有意に増加させることが示され、証拠の比較検討によっても、遺  
35 伝毒性があることが示唆されている。

36 78 週間の経口投与試験で、雄ラットにみられた血管肉腫のデータに基づき、  
37 線形マルチステージモデルを用い、過剰発がんリスクを  $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$  とした  
38 場合の飲料水中の濃度は、それぞれ 300、30、3  $\mu\text{g/L}$  に相当する。 $10^{-5}$  リスク  
39 レベルに基づいた 30  $\mu\text{g/L}$  のガイドライン値は、IPCS（1998）から得られた値  
40 と一致している。

1 ガイドライン値は、現在利用可能な処理技術で達成可能である。  
 2 なお、評価については、第2版（1996）ガイドライン値と同様である。

#### 3 4 (4) 米国環境保護庁 (U. S. EPA)

##### 5 Integrated Risk Information System (IRIS) (参照 26)

6 EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口リファレンスドーズ（経口 RfD）として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口暴露によるリスクについての情報を提供している。

##### 10 ① 経口 RfD

11 評価書なし

##### 13 ② 発がん性

##### 14 発がん性分類

15 米国 EPA は経口投与によるラット及びマウスの数種類の腫瘍発生と、局所投与によるマウスの肺の乳頭腫の発生に基づき、1,2-ジクロロエタンをグループ B2（ヒトに対して発がん性の可能性が高い）と分類した。

##### 19 経口暴露によるリスク

20 EPA は 1,2-ジクロロエタンによる発がんには閾値がないと仮定し、低濃度暴露における過剰発がんリスクを数理モデル（線形マルチステージモデル）により推定した。その際、EPA は Osborne-Mendel ラットへの強制経口投与による血管肉腫発生の用量-反応データ（参照 19）に基づいて、発がんリスクの定量的評価を行った。その結果、当該物質に体重 1kg あたり 1mg の用量で生涯にわたり経口暴露した時にこの暴露に関係してがんが生じるリスク（経口傾斜係数：Oral Slope Factor、高い方の 95%信頼限界で表す）は  $9.1 \times 10^{-2}$  となった。

27 この値に基づき、成人体重を 70kg、1 日の飲水量を 2L と仮定して、飲料水ユニットリスク（当該物質を 1L あたり 1 $\mu$ g 含む飲料水を生涯にわたり摂取するときの過剰発がんリスク）を算出したところ、 $2.6 \times 10^{-6}$  となる。また、この値に基づき、摂取したときに一定のリスクレベルとなる飲料水中の濃度を算出すると下表のようになる。

32 ・経口傾斜係数 (Oral Slope Factor) :  $9.1 \times 10^{-2} / (\text{mg/kg 体重/日})$

33 ・飲料水ユニットリスク :  $2.6 \times 10^{-6} / (\mu\text{g/L})$

34 ・外挿法 : time-to-death analysis を用いた線形マルチステージモデル、過剰リスク

36 (ただし水中濃度が 4000  $\mu\text{g/L}$  を越える場合には、ユニットリスクは適当ではない可能性があるため適用すべきではない。)

38 ・リスクレベルと飲料水中濃度



リスクレベル	濃度 (µg/L)
10 <sup>-4</sup> (1/10,000)	40
10 <sup>-5</sup> (1/100,000)	4
10 <sup>-6</sup> (1/1,000,000)	0.4

### (5) 我が国における水質基準の見直しの際の評価

1,2-ジクロロエタンは、ヒトでの発がん性に関しては限られた情報しかないが、実験動物での発がん性に関しては、十分な証拠があるとして、IARC では、グループ 2B (人に対して発がん性の可能性あり) に分類されている (IARC 1999)。

日本では、NCI (参照 19) の Osborne-Mendel ラットへの 47、95 mg/kg 体重で週 5 日、78 週間経口投与により、雄ラットの前胃で扁平細胞がんと循環器系で血管肉腫の発生率が増加し、雌のラットでは、乳腺がんの発生率が有意に増加した結果に基づいてマルチステージモデルを用いた発がんリスクから評価値：0.004 mg/L を設定した。

前回の基準作成以後、新たな基準設定にかかわる毒性情報は報告されておらず、安全性の観点から健康にかかわる評価値としては、現行の基準値 0.004 mg/L を維持することが適切であると考えられる、とした。

表 16 WHO 等におけるモデル外挿法による過剰発がんリスクの定量的評価

根拠	リスクレベル	濃度 (µg/L)	用量 (µg/kg 体重/日)
WHO/DWG (第 3 版) ラットの経口投与 (参照 19) における血管肉腫	10 <sup>-4</sup> (1/10,000)	300	10 <sup>a</sup>
	10 <sup>-5</sup> (1/100,000)	30	1 <sup>a</sup>
	10 <sup>-6</sup> (1/1,000,000)	3	0.1 <sup>a</sup>
EPA/IRIS ラットの強制経口投与 (参照 19) における血管肉腫	10 <sup>-4</sup> (1/10,000)	40	1.01
	10 <sup>-5</sup> (1/100,000)	4	0.11
	10 <sup>-6</sup> (1/1,000,000)	0.4	0.01
水道水 ラットの強制経口投与 (参照 19) における雄の扁平細胞がん及び血管肉腫の増加、雌の乳腺がんの増加	10 <sup>-5b</sup>	4	0.16 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> 成人体重 60kg、1 日の飲水量を 2L と仮定し、飲料水ユニットリスク：3.3×10<sup>-7</sup>/µg/L (当該物質を 1L あたり 1µg 含む飲料水を生涯にわたり摂取するときの過剰発がんリスク)、経口傾斜係数：9.9×10<sup>-3</sup>/mg/kg 体重/日及び用量を算出。

<sup>b</sup> 1,2-ジクロロエタンにおける水質基準の見直しの際の評価書には、10<sup>-5</sup> との記載はないが、水質基準の概要における評価値の算出方法において、原則 10<sup>-5</sup> となるリスクレベルを設定しているとの記載から、10<sup>-5</sup> として計算。

<sup>c</sup> 成人体重 50kg、1 日の飲水量を 2L と仮定し、飲料水ユニットリスク：2.5×10<sup>-6</sup>/µg/L (当該物質を 1L あたり 1µg 含む飲料水を生涯にわたり摂取するときの過剰発がんリスク)、経口傾斜係数：6.3×10<sup>-2</sup>/mg/kg 体重/日及び用量を算出。

### 3. 暴露状況

1 平成 18 年度の水質管理目標設定項目等基準化検討調査における 1,2-ジクロロエ  
 2 タンの水道水の検出状況（表 17）は、原水において、水道法水質管理目標値  
 3 (0.004mg/L) の 20%超過～30%以下で 1 箇所のみみられたが、大部分の調査地点で  
 4 は、10%以下 (1586/1590) であった。一方、浄水において、水質管理目標値の 10%  
 5 超過～20%以下で 1 箇所にみられたが、その他の調査地点では、10%以下  
 6 (1553/1555) であった。

7  
8

表 17 水質管理目標設定項目等基準化検討調査（原水・浄水）での検出状況（参照 30）

浄水／ 原水 の別	水源種別	測定 地点 数	目標値に対する度数分布表										
			10%以下	10%超 過 20% 以下	20%超 過 30% 以下	30%超 過 40% 以下	40%超 過 50% 以下	50%超 過 60% 以下	60%超 過 70% 以下	70%超 過 80% 以下	80%超 過 90% 以下	90%超 過 100% 以下	100%超 過
			～ 0.0004 (mg/L)	～ 0.0008 (mg/L)	～ 0.0012 (mg/L)	～ 0.0016 (mg/L)	～ 0.0020 (mg/L)	～ 0.0024 (mg/L)	～ 0.0028 (mg/L)	～ 0.0032 (mg/L)	～ 0.0036 (mg/L)	～ 0.0040 (mg/L)	0.0041 (mg/L) ～
原 水	全体	1590	1586	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	466	466	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム、湖沼水	145	145	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	813	809	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	166	166	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浄 水	全体	1555	1553	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	337	337	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム、湖沼水	100	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	799	798	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	318	317	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(平成 18 年度調査結果)

9  
10

### 11 III. 食品健康影響評価

12 1,2-ジクロロエタンは、遺伝毒性については、多数の *in vitro* 及び *in vivo* 試験  
 13 で陽性が示されている。*in vitro* 試験では、サルモネラ菌で変異原性を示し、UDS  
 14 や遺伝子突然変異を誘発し、哺乳類細胞の DNA と付加体を形成した。また、ヒ  
 15 トリンパ芽球において、小核の誘発が認められている。*in vivo* 試験では、ラット  
 16 及びマウスの DNA 結合試験で陽性であり、キイロショウジョウバエで体細胞突  
 17 然変異や伴性劣性致死突然変異の誘発が認められている。また、雄のマウスの  
 18 DNA 損傷試験において、7 種類の臓器（胃、肝、腎、膀胱、肺、脳、骨髄）すべ  
 19 てにおいて、陽性であった。

20 一方、非発がん毒性においては、ラットの 2 年間の混餌投与試験で、生育、肝  
 21 機能及び腎機能の生化学検査指標、雄の受精能、雌雄の生殖能力に影響の認めら  
 22 れなかった NOAEL 26 mg/kg 体重/日が最小値であった。しかし、この試験にお  
 23 いては、2 年間の試験であるが影響が認められず、系統不明でもあることから、  
 24 信頼性にかける。また、ラットの 10 日間の経口投与試験で肝重量及び胃粘膜炎症  
 25 をもとにした NOAEL は、30 mg/kg 体重/日であったが、短期間の投与であり、  
 26 慢性影響を指標とした TDI 設定の根拠とするのは不適當であった。そこで、次に

1 低い用量で認められたラットの 90 日間の経口投与試験における腎・肝・脳の比重量  
 2 増加及びヘモグロビン・ヘマトクリット値減少の NOAEL 37.5 mg/kg 体重/日を  
 3 TDI 設定根拠に採用した。1,2-ジクロロエタンの非発がん毒性に関する TDI は、  
 4 これを根拠に不確実係数 1000 (種差・個体差各 10、亜急性試験 10) を適用して、  
 5 37.5 µg/kg 体重/日となる。

6 発がん性については、78 週間の強制経口投与試験において、ラットでは、前胃  
 7 の扁平上皮がん、循環器系の血管肉腫及び乳腺腺がん、マウスでは、乳腺腺がん、  
 8 子宮内膜間質の肉腫及び肺胞/細気管支腺腫の有意な発生率の増加が認められて  
 9 いる。

10 上記のことから、1,2-ジクロロエタンは、発がん性に対して遺伝毒性が関与す  
 11 ると判断される発がん物質である。数理モデルによる発がんリスクを評価した場合、  
 12 Osborne-Mendel ラットへの強制経口投与による血管肉腫発生の用量-反応デー  
 13 タに基づいて、発がんリスクの定量的評価を行った結果、当該物質に体重 1kg あ  
 14 たり 1 mg/日の用量で生涯にわたり経口暴露した時にこの暴露に関係してがんが  
 15 生じるリスクは  $6.3 \times 10^{-2}$  となった。

16 以上、食品安全委員会では、非発がん毒性を指標とした場合の TDI を 37.5 µg/kg  
 17 体重/日、発がん性を指標とした場合の発がんリスクを  $6.3 \times 10^{-2}$  と設定した。

18  
 19 ●非発がん毒性を指標とした場合の TDI

20	TDI	37.5 µg/kg 体重/日
21	(TDI 設定根拠)	亜急性毒性試験
22	(動物種)	ラット
23	(期間)	90 日間
24	(投与方法)	強制経口投与
25	(NOAEL 設定根拠所見)	腎・肝・脳比重量の増加、ヘモグロビン・ヘマ トクリット値減少
26		
27	(NOAEL)	37.5mg/kg 体重/日
28	(不確実係数)	1000 (種差、個体差各々 : 10、亜急性試験 : 10)

29  
 30  
 31 ●発がん性を指標とした場合の発がんリスク

32 発がんリスク : [体重 1kg あたり 1mg/日の用量で生涯にわたり経口暴露した  
 33 時の扁平細胞がん、血管肉腫及び乳腺がんが生じるリスク]  
 34  $6.3 \times 10^{-2}$

35	(設定根拠)	慢性毒性試験
36	(動物種)	ラット
37	(期間)	78 週間
38	(投与方法)	経口投与
39	(設定根拠所見)	前胃での扁平細胞がんと循環器系での血管肉腫、及び 40 乳腺がんの発生率増加

1 (リスクレベルと用量)  $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ に相当する用量は、  
2 それぞれ 1.6、0.16、0.016  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{体重}/\text{日}$ 。  
3

4 [参考]

5 今回、食品安全委員会では非発がん毒性を指標とした TDI と発がん性に関し  
6 てのリスクを算出した。リスク管理機関においては、清涼飲料水中の 1,2-ジクロ  
7 ロエタンの管理基準を検討する際には、これら指標を踏まえ適切に基準値を設定  
8 する必要がある。

9 なお、非発がん毒性を指標とした場合、上記の  $37.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日を用いて、  
10 寄与率を 10%とし、体重 50kg のヒトが 1 日 2L 飲料水を摂取したとき、飲料水  
11 中の濃度は  $93.8 \mu\text{g}/\text{L}$  となる。一方、発がん性を指標とした場合、上記の発がん  
12 リスクを用いたとき、WHO 飲料水水質ガイドラインにおいて発がん物質であっ  
13 ても無視し得るレベルと判断している  $10^{-5}$  発がんリスクに相当する飲料水中の  
14 濃度は  $4 \mu\text{g}/\text{L}$  となる。  
15  
16

表 18 各試験における NOEL 等

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント	NOEL mg/kg 体重/ 日	LOAEL mg/kg 体重/ 日	備考
①	マウス B6C3F1 雌雄 10	13 週間 飲水投与	雄: 腎臓尿管の変性(2710-) 雌: 9/10 例死亡(4926)	NOEL 雄 780(A,W) 雌 2500(A,W)	雄 2710 雌 4926	
②	ラット SD 雌雄 10	10 日間 強制経口投 与 (溶媒コー ンオイル)	死亡(300、雄 8/10 雌: 全例)、 肝比重量増加(雄 100), 前胃粘 膜・粘膜下層炎症(100),	30(T)	100(T)	
③	ラット (系統不 明)	7 週間混餌 投与	肝影響(トリグリセリド <sup>ト</sup> 増加, 脂肪蓄 積増加)		80	
④	ラット F344/N 雌雄 10	13 週間 飲水投与	腎臓のわずかな再生尿管の 増加(雌のみ)、絶対腎重量(雄 86-,雌 58-)、腎比重量(雄 86-,雌 102-)、肝比重量の増加(雄 147-, 雌 320-) 臨床症状影響なし	雄 49	雄 86 雌 58	著 者 (Morgan) は、毒性なし と判断。
	ラット SD 雌雄 10		絶対腎重量(雌 76-)、腎比重量 (雄 276-,雌 76-)、肝比重量の増 加(雄 60-,雌 531) 臨床症状影響なし		雄 60 雌 76	
	ラット OM 雌雄 10		絶対腎重量(雌 82-)、腎比重量 (雄 266-,雌 82-)、肝比重量の増 加(雄 88 及び 146) 臨床症状影響なし	雄 54	雄 88 雌 82	
⑤	ラット F344/N 雌雄 10	13 週間 強制経口投 与 (溶媒コー ンオイル)	死亡, 前胃の病変 (粘膜炎症, 過形成等) (雄 240-, 雌 300)、絶 対腎重量(雄 30-,雌 75-)、腎比重 量(雄 60-,雌 75-)、肝絶対及び比 重量(雄 120-,雌 18-) ※肝・腎の組織学的変化なし	NOEL 雄 120 (A,W) 雌 150 (A,W)	雄 240  雌 300  肝重量 雌 18	
⑥	ラット SD 雌雄 10	90 日間 強制経口投 与 (溶媒コー ンオイル)	腎比重量増加(75-)、肝比重量増 加(雄 75-,雌 150)、脳比重量増加 (雄 75-)、副腎・精巣比重量増加 (雄 150)血小板数の増加(150) Hb・Ht 減少 (雄 75-,雌 150)	37.5(A)	75	
⑦	マウス B6C3F1 雌雄 50	78 週間 (週 5 日) 強制経 口投与 (溶媒 コーンオイル)	死亡率の増加(雌 299)	雌 149	雌 299 (T)	
⑧	ラット OM 雌雄 50	78 週間 (週 5 日) 強制経 口投与 (溶媒 コーンオイル)	死亡率の増加(95)、前胃の表皮 肥厚・角質増殖(47-)		95 (T)  47	
⑨	ラット 系統不明	2 年間混餌 投与	生育、肝機能及び腎機能の生 化学検査指標に影響なし	26-35		

生 ⑩	マウス ICR Swiss	飲水投与 多世代	生殖影響（受胎率，妊娠率，哺育早期生存率，哺育率，児の生存率）なし 胎児の発生影響なし	50(T)		有意な影響なし。
⑪	ラット SD	妊娠6-20日 強制経口投与（溶媒コーンオイル）	胚/胎児への影響なし 母動物毒性（体重増加抑制） (198)	母毒性： 1.6 mmol/ kg 体重/日 = 158	母毒性： 2.0 mmol/ kg 体重/日 = 198	発生影響なし。
⑫	ラット SD	妊娠6-20日 1日6時間吸入暴露	胚/胎児への影響なし 母動物毒性（体重増加抑制） (1200 mg/m <sup>3</sup> )	母毒性： 250ppm= 1000mg/m <sup>3</sup>	母毒性： 300ppm= 1200mg/m <sup>3</sup>	発生影響なし。
⑬	ラット 系統不明	2年間 混餌投与	雄の受精能，雌雄の生殖能力に影響なし	26-35		有意な影響なし。
免 ⑭	マウス CD-1 雌 雄 10-12	14日間 強制経口投与	白血球数の減少(49)，抗体産生細胞数減少，細胞性免疫阻害(4.9)		4.9	
⑮	マウス CD-1 雌 雄 10-12	90日間 飲水投与	血液・免疫パラメータ，肝・腎・呼吸器に影響なし	189		

亜：亜急性毒性試験 慢：慢性毒性試験 生：生殖・発生毒性試験 免：免疫毒性試験

A：著者 W：WHO T：ATSDR 無印：食品安全委員会

1

2

本評価書中で使用した略号については次にならった

ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
AP、ALP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
BUN	血液尿素窒素
BMDL <sub>10</sub>	10%の影響に対するベンチマーク用量の95%信頼下限値
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度
COHb	一酸化炭素ヘモグロビン
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
CYP	シトクロムP 450
GSH	グルタチオン
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCV	平均赤血球容積
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度到達時間
UDS	不定期DNA合成

- 1  
2 <参照>
- 3 1 ATSDR; Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2001) Toxicological profile  
4 for 1,2-dichloroethane. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services  
5 2001
- 6 2 Alumot E, Nachtomi E, Mandel E, Horstein P. Tolerance and acceptable daily intake of  
7 chlorinated fumigants in the rat diet. *Food Cosmetol Toxicol* 1976; 14:105-110
- 8 3 Austin SG, Schnatter AR. A cohort mortality study of petrochemical workers. *J Occup  
9 Med* 1983a; 25:304-312
- 10 4 Austin SG, Schnatter AR. A case-control study of chemical exposures and brain tumors  
11 in petrochemical workers. *J Occup Med* 1983b; 25:313-320
- 12 5 Benson LO, Teta MJ. Mortality due to pancreatic and lymphopietic cancers in  
13 chlorohydrin production workers. *Br J Ind Med* 1993; 50:710-716
- 14 6 Bove FJ. Public drinking water contamination and birth weight, prematurity, fetal  
15 deaths, and birth defects. *Toxicol Ind Health* 1996; 12(2):255-266
- 16 7 Bove FJ, Fulcomer MC, Klotz JB, Esmart J, Dufficy EM, Savrin JE. Public drinking  
17 water contamination and birth outcomes. *Am J Epidemiol* 1995; 141:850-862
- 18 8 Cheng T, Chou P, Huang M, Du C, Wong R, Chen P. Increased lymphocyte sister  
19 chromatid exchange frequency in workers with exposure to low level of ethylene  
20 dichloride. *Mutat Res* 2000; 470(2):109-114
- 21 9 Croen LA, Shaw GM, Sanbonmatsu L, Selvin S, Buffler PA. Maternal residential  
22 proximity to hazardous waste sites and risk for selected congenital malformations.  
23 *Epidemiology* 1997; 8(4):347-354.
- 24 10 Daniel FB, Robinson M, Olson GR, York RG, Condie LW. Ten and ninety-day toxicity  
25 studies of 1,2-dichloroethane in Sprague-Dawley rats. *Drug Chem Toxicol* 1994;  
26 17:463-477
- 27 11 Doherty AT, Ellard S, Parry EM, Parry JM. An investigation into the activation and  
28 deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent  
29 human cells. *Mutagenesis* 1996; 11(3):247-274
- 30 12 Hogstedt C, Rohlen O, Berndtsson BS, Axelson O, Ehrenberg L. A cohort study of  
31 mortality and cancer incidence in ethylene oxide production workers. *Br J Ind Med*  
32 1979; 36:276-280
- 33 13 IARC 1,2-Dichloroethane. In: IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic  
34 risk of chemicals to humans. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and  
35 hydrogen peroxide (part two). Lyon, France, International Agency for Research on  
36 Cancer 1999; 501-529
- 37 13a JECFA: JECFA Monographs No.752, dichloroethane, 1,2-, WHO Food Additives Series,  
38 No.30 on INCHEM. 1993
- 39 14 Klaunig JE, Ruch RJ, Pereira MA. Carcinogenicity of chlorinated methane and ethane  
40 compounds administered in drinking water to mice. *Environ Health Perspect* 1986;  
41 69:89-95
- 42 15 Lane RW, Riddle BL, Borzelleca JF. Effects of 1,2-dichloroethane and



- 1 1,1,1-trichloroethane in drinking water on reproduction and development in mice.  
2 Toxicol Appl Pharmacol 1982; 63:409-421
- 3 16 Luznikov EA, Lisovik ZA, Novikovskaya TV (1985) Metabolism of 1,2-dichloroethane in  
4 human body after acute poisonings. Forens Med Expert 2:47-49 (in Russian)
- 5 16a Mitoma C, Steeger T, Jackson SE, Wheeler KP, Rogers JH, Milman HA Metabolic  
6 disposition study of chlorinated hydrocarbons in rats and mice. Drug Chem Toxicol, 1985;  
7 8: 183-194.  
8
- 9 17 Morgan DL, Bucher JR, Elwell MR, Lilja HS, Murthy ASK. Comparative toxicity of  
10 ethylene dichloride in F344/N, Sprague-Dawley and Osborne-Mendel rats. Food Chem  
11 Toxicol 1990; 28(12):839-845
- 12 18 Munson AE, Sanders VM, Douglas KA, Sain LE, Kauffmann BM, White KL In vivo  
13 assessment of immunotoxicity. Environ Health Perspect 1982; 43:41-52
- 14 19 National Cancer Institute Bioassay of 1,2-dichloroethane for possible carcinogenicity.  
15 Washington, DC, US Department of Health, Education and Welfare 1978;  
16 (NCI-CG-TR-55)
- 17 20 NTP Toxicity studies of 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride) (CAS No. 107-06-2) in  
18 F344/N rats, Sprague Dawley rats, Osborne Mendel rats and B6C3F1 mice (drinking  
19 water and gavage studies). Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health  
20 and Human Services, National Institute of Health, National Toxicology Program, 1991;  
21 NIH Publication No. 9 1-3 123
- 22 21 Olsen GW, Lacy SE, Bodner KM, Chau M, Arceneaux TG, Cartmill JB. et al Mortality  
23 from pancreatic and lymphopietic cancer among workers in ethylene and propylene  
24 chlorohydrin production. Occup Environ Med 1997; 54:592-598
- 25 22 Payan JP, Saillenfait AM, Bonnet A, Fabry JP, Langonne I, Sabate JP. Assessment of  
26 the developmental toxicity and placental transfer of 1,2-dichloroethane in rats. Fundam  
27 Appl Toxicol 1995; 28:187-198
- 28 23 Reitz RH, Fox TR, Ramsey JC. Pharmacokinetics and macromolecular interactions of  
29 ethylene dichloride in rats after inhalation or gavage. Toxicol Appl Pharmacol 1982;  
30 62:190-204
- 31 24 Sasaki Y, Saga A, Akasaka M, Ishibashi S, Yoshida K, Su Y et al. Detection of in vivo  
32 genotoxicity of haloalkanes and haloalkenes carcinogenic to rodents by the alkaline  
33 single cell gel electrophoresis (comet) assay in multiple mouse organs. Mutat Res 1998;  
34 419(1-3):13-20
- 35 24a Spreafico F, Zuccato E, Marcucci F, Sironi M, Paglialunga S, Madonna M et al.  
36 Pharmacokinetics of ethylene dichloride in rats treated by different routes and its long-term  
37 inhalatory toxicity. In: Ames B, Infante P, & Reitz R ed. Ethylene dichloride: A potential  
38 health risk? Cold Spring Harbor, New York, Cold Spring Harbor Laboratory, 1980; pp  
39 107-133 (Banbury Report No. 5)  
40
- 41 25 Sweeney MH, Beaumont JJ, Waxweiler RJ, Halperin WE An investigation of mortality  
42 from cancer and other causes of death among workers employed at an east Texas  
43 chemical plant. Arch Environ Health 1986; 41:23-28
- 44 26 U.S. EPA (Environmental Protection Agency) Integrated Risk Information System  
45 (IRIS). Washington, DC. 1991; Available online at <http://www.epa.gov/iris/>
- 46 26a WHO : Air Quality Guidelines for Europe. Secound edition, Chapter 3 Summary of

- 1 the guidelines 2000
- 2 27 WHO IPCS 1,2-Dichloroethane (Second Edition) Geneva, World Health Organization  
3 (Environmental Health Criteria, No.176) 1995
- 4 28 WHO 1,2-Dichloroethane. Geneva, World Health Organization (Concise International  
5 Chemical Assessment Document1) 1998
- 6 28a WHO Background document for development WHO Guidelines for Drinking Water  
7 Quality, Third edition, 2003. 1,2-Dichloroethane (03.04/ 67).
- 8 29 厚生労働省 水質基準の見直しにおける検討概要 平成15年4月、厚生科学審議会、生活環  
9 境水道部会、水質管理専門委員会 2003
- 10
- 11 30 日本水道協会： 水道統計 平成18年度版 2008
- 12