

有 害 性 評 価 書

**Ver. 1.0**

**No.136**

*trans*-1,2-ジクロロエチレン

*trans*-1,2-Dichloroethylene

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-119

CAS 登録番号：156-60-5

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

## 目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名.....	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号.....	1
1.5 構造式.....	1
1.6 分子式.....	1
1.7 分子量.....	1
2. 一般情報.....	1
2.1 別 名.....	1
2.2 純 度.....	1
2.3 不純物.....	1
2.4 添加剤または安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報.....	3
4.1 製造・輸入量等.....	3
4.2 用途情報.....	3
4.3 排出源情報.....	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	3
4.3.2 その他の排出源.....	4
4.4 環境媒体別排出量の推定.....	4
4.5 排出シナリオ.....	4
5. 環境中運命.....	5
5.1 大気中での安定性.....	5
5.2 水中での安定性.....	5
5.2.1 非生物的分解性.....	5
5.2.2 生分解性.....	5
5.2.3 下水処理による除去.....	6
5.3 環境水中での動態.....	6
5.4 生物濃縮性.....	6

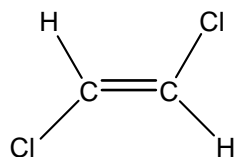
6. 環境中の生物への影響.....	6
6.1 水生生物に対する影響.....	6
6.1.1 微生物に対する毒性.....	6
6.1.2 藻類に対する毒性.....	7
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	7
6.1.4 魚類に対する毒性.....	7
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	7
6.2 陸生生物に対する影響.....	8
6.2.1 微生物に対する毒性.....	8
6.2.2 植物に対する毒性.....	8
6.2.3 動物に対する毒性.....	8
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	8
7. ヒト健康への影響.....	8
7.1 生体内運命.....	8
7.2 疫学調査及び事例.....	10
7.3 実験動物に対する毒性.....	11
7.3.1 急性毒性.....	11
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	11
7.3.3 感作性.....	12
7.3.4 反復投与毒性.....	12
7.3.5 生殖・発生毒性.....	15
7.3.6 遺伝毒性.....	15
7.3.7 発がん性.....	18
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	19
文 献.....	20
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧.....	24
有害性評価書外部レビュー一覧.....	24

## 1. 化学物質の同定情報

ジクロロエチレンには、1,1-ジクロロエチレン及び 1,2-ジクロロエチレンが存在しており、1,2-ジクロロエチレンは *cis*-体と *trans*-体に分けられる。化学物質排出把握管理促進法では、1,1-ジクロロエチレン (政令号番号：1-117)、*cis*-1,2-ジクロロエチレン (政令号番号：1-118) 及び *trans*-1,2-ジクロロエチレン (政令号番号：1-119) が指定されている。

*cis*-1,2-ジクロロエチレンについては、別途評価書があるので参照されたい。

- 1.1 物質名 : *trans*-1,2-ジクロロエチレン
- 1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-103 (ジクロロエチレン)
- 1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-119
- 1.4 CAS登録番号 : 156-60-5
- 1.5 構造式



- 1.6 分子式 : C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>
- 1.7 分子量 : 96.94

## 2. 一般情報

### 2.1 別名

*trans*-1,2-ジクロロエテン、(*E*)-1,2-ジクロロエテン、*trans*-二塩化アセチレン

### 2.2 純度

98%以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.3 不純物

*cis*-1,2-ジクロロエチレン (一般的な製品) (化学物質評価研究機構, 2002)

### 2.4 添加剤または安定剤

アミン類、フェノール類、ヒドロキノン (一般的な製品) (浅原ら：溶剤ハンドブック, 2004)

参考：安定剤を含まない *trans*-1,2-ジクロロエチレンは、

徐々に分解して塩酸を生成する (浅原ら：溶剤ハンドブック, 2004)。

### 2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

化学物質審査規制法：指定化学物質 (第二種監視化学物質)

消防法：危険物第四類第一石油類 (1,2-ジクロロエチレン)

労働基準法：疾病化学物質 (1,2-ジクロロエチレン)

労働安全衛生法：名称等を通知すべき危険物及び有害物 (ジクロロエチレン)

危険物引火性の物

名称等を表示すべき危険物及び有害物 (1,2-ジクロロエチレン)

第一種有機溶媒 (1,2-ジクロロエチレン)

作業環境評価基準 管理濃度 150 ppm (1,2-ジクロロエチレン)

環境基本法：水質汚濁に係る環境基準 0.04 mg/L

地下水の水質汚濁に係る環境基準 0.04 mg/L

土壤汚染に係る環境基準 0.04 mg/L (溶出試験検液濃度) (1,2-ジクロロエチレン)

船舶安全法：引火性液体類 (1,2-ジクロロエチレン)

航空法：引火性液体 (1,2-ジクロロエチレン)

港則法：引火性液体類 (1,2-ジクロロエチレン)

参考：cis-1,2-ジクロロエチレンに限っては次の法規制がある。

水道法：水質基準 0.04 mg/L

下水道法：水質基準 0.4 mg/L

水質汚濁防止法：有害物質 排水基準 0.4 mg/L

土壤汚染対策法：特定有害物質 土壤溶出量基準 0.04 mg/L

### 3. 物理化学的性状

外観	：無色液体	(IPCS, 2003)
融点	：-49.4℃	(Merck, 2001)
沸点	：48℃	(Verschueren, 2001)
引火点	：2～4℃ (密閉式)	(IPCS, 2003)
発火点	：460℃ (1,2-ジクロロエチレン)	(IPCS, 2003)
爆発限界	：9.7～12.8 vol % (空気中) (1,2-ジクロロエチレン)	(IPCS, 2003)
比重	：1.257 (20℃)	(Gangolli, 1999)
蒸気密度	：3.34 (空気 = 1、計算値)	
蒸気圧	：12.8 kPa (0℃)	(有機合成化学協会, 1997)
	27 kPa (14℃)	(Verschueren, 2001)
	35.3 kPa (20℃)	(IPCS, 2003)
	76.7 kPa (40℃)	(有機合成化学協会, 1997)
分配係数	：オクタノール/水分配係数 log Kow = 2.09 (測定値)、1.98 (推定値) (SRC:KowWin, 2006)	
	1.92 (測定値)	(通商産業省, 1990)
解離定数	：解離基なし	
スペクトル	：主要マススペクトルフラグメント	
	m/z 61 (基準ピーク = 1.0)、96 (0.67)、98 (0.43)	(NIST, 1998)
吸脱着性	：土壤吸着係数 Koc = 44 (推定値)	(SRC:PcKocWin, 2006)
溶解性	：水：6.3 g/L (20℃)	(Verschueren, 2001)

6.3 g/L (25°C)

(後藤ら:産業中毒便覧, 1994)

アルコール、エーテル、その他の有機溶媒：可溶 (Merck, 2001)

ヘンリー定数：950 Pa·m<sup>3</sup>/mol (9.38×10<sup>-3</sup> atm·m<sup>3</sup>/mol) (25°C、測定値) (SRC:HenryWin, 2006)

換算係数：(気相、20°C) 1 ppm = 4.03 mg/m<sup>3</sup>、1 mg/m<sup>3</sup> = 0.248 ppm (計算値)

#### 4. 発生源情報

##### 4.1 製造・輸入量等

*trans*-1,2-ジクロロエチレンは 1,1-ジクロロエチレン (塩化ビニリデン) あるいはクロロエチレン (塩化ビニル) 製造時の副生成物であるため、国内における製造・輸入はないものと考えられる (製品評価技術基盤機構, 2007)。

##### 4.2 用途情報

*trans*-1,2-ジクロロエチレンの国内における用途はないものと考えられる (製品評価技術基盤機構, 2007)。

##### 4.3 排出源情報

###### 4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 16 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」 (経済産業省, 環境省, 2006) (以下、2004 年度 PRTR データ) によると、*trans*-1,2-ジクロロエチレンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 2.4 トン、公共用水域へ 26 kg 排出され、廃棄物として 102 トン移動している。土壌への排出及び下水道への移動はない。また、届出外排出量は推計されていない。

###### a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2004 年度 PRTR データに基づき、*trans*-1,2-ジクロロエチレンの届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-1 に示す (経済産業省, 環境省, 2006)。

届出対象業種からの *trans*-1,2-ジクロロエチレンの排出量のうち、ほとんどは化学工業からの大気への排出である。また、環境への排出量より、廃棄物としての移動量の方が多い。

表 4-1 *trans*-1,2-ジクロロエチレンの届出対象業種別の排出量及び移動量  
(2004 年度実績) (トン/年)

業種名	届出					排出量合計	
	排出量			移動量		排出計	割合 (%)
	大気	公共用水域	土壌	廃棄物	下水道		
化学工業	2.4	0.026	0	102	0	2.4	100

(経済産業省, 環境省, 2006)

#### 4.3.2 その他の排出源

*trans*-1,2-ジクロロエチレンはトリクロロエチレン及びテトラクロロエチレンの微生物による分解生成物である可能性が指摘されている (平田, 1996)。一方、海外の報告書では、*trans*-1,2-ジクロロエチレンは、種々の業種からの排水中に含まれると報告されている。特に、鉄鋼業、電化製品製造業及び下水処理場の排水中に *trans*-1,2-ジクロロエチレンが多量に含まれていると報告されている (ATSDR, 1996)。

#### 4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源における *trans*-1,2-ジクロロエチレンの環境媒体別排出量を表 4-2 に示す (経済産業省, 環境省, 2006)。

各排出源における *trans*-1,2-ジクロロエチレンの環境媒体別排出量については、届出対象業種の届出外事業者、非対象業種、家庭、移動体のいずれからも排出が推計されていないことから、届出排出量を環境媒体別の排出量とする。

以上のことから、*trans*-1,2-ジクロロエチレンは大気へ 2.4 トン、公共用水域へ 26 kg 排出され、土壌への排出はない (経済産業省, 環境省, 2006)。

ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

表 4-2 *trans*-1,2-ジクロロエチレンの環境媒体別排出量 (2004 年度実績) (トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	2.4	0.026	0

(経済産業省, 環境省, 2006)

また、公共用水域への排出量 26 kg については、すべて河川への排出として届け出られている (経済産業省, 2006)。

#### 4.5 排出シナリオ

日本化学工業協会加盟企業のうち化学工業製品を製造・使用していると考えられる企業を対象として実施している調査によると、2003 年度の *trans*-1,2-ジクロロエチレンの製造段階での排出量は大気へ 2.4 トン、公共用水域へ 26 kg、土壌への排出はないと報告されている (日本化学工業協会, 2005)。また、このことより *trans*-1,2-ジクロロエチレンの使用段階での排出はないものとした。

*trans*-1,2-ジクロロエチレンは 1,1-ジクロロエチレン (塩化ビニリデン) あるいはクロロエチレン (塩化ビニル) 製造時の副生成物であり、それぞれの製造工程で焼却等の処理が行われているが、一部は排ガスとして大気へ排出されると考えられる。

## 5. 環境中運命

### 5.1 大気中での安定性

#### a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、*trans*-1,2-ジクロロエチレンと OH ラジカルとの反応速度定数は  $2.60 \times 10^{-12}$  cm<sup>3</sup>/分子/秒 (25°C、測定値) である (SRC:AopWin, 2006)。OH ラジカル濃度を  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$  分子/cm<sup>3</sup> とした時の半減期は 3~6 日と計算される。

#### b. オゾンとの反応性

対流圏大気中では、*trans*-1,2-ジクロロエチレンとオゾンとの反応速度定数は  $6.20 \times 10^{-20}$  cm<sup>3</sup>/分子/秒 (25°C、測定値) である (SRC:AopWin, 2006)。オゾン濃度を  $7 \times 10^{11}$  分子/cm<sup>3</sup> とした時の半減期は 6 か月と計算される。

#### c. 硝酸ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、*trans*-1,2-ジクロロエチレンと硝酸ラジカルとの反応速度定数は  $1.40 \times 10^{-16}$  cm<sup>3</sup>/分子/秒 (25°C、測定値) である (SRC:AopWin, 2006)。硝酸ラジカル濃度を  $2.4 \times 10^8 \sim 2.4 \times 10^9$  分子/cm<sup>3</sup> (10~100 ppt) とした時の半減期は 0.8~8 か月と計算される。

#### d. 直接光分解性

対流圏大気中では、*trans*-1,2-ジクロロエチレンは 290 nm 以上の光を吸収しないので直接光分解しないと推定される (U.S. NLM:HSDB, 2006)。

### 5.2 水中での安定性

#### 5.2.1 非生物的分解性

1,2-ジクロロエチレンは、水中で安定であるとの報告がある (日本環境管理学会, 2004)。

#### 5.2.2 生分解性

*trans*-1,2-ジクロロエチレンは、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験 (クローズドボトル法) では、試験期間 4 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は、被験物質濃度が 2.32 mg/L 及び 6.06 mg/L の場合には 0% であり、難分解性と判定されている (通商産業省, 1990)。

*trans*-1,2-ジクロロエチレンは、未馴化の下水由来の微生物を用いた好氣的生分解性試験では、5.5 mg/L の場合、試験期間 24 日間の GC 測定での分解率は 0% であった。一方、21 日間馴化させた下水由来の微生物を用い 50 mg/L のラクトースを共存させた場合、50 mg/L の *trans*-1,2-ジクロロエチレンは、9 日間で GC 測定での分解率は 3.6% であった (Mudder, 1981)。

*trans*-1,2-ジクロロエチレンは、底質を用いた嫌氣的生分解性試験では、0.124 mg/L の場合、17°C では 16 週間の誘導期間を要し、40 週間で GC 測定での分解率は 87% であった。なお、立体異性体である *cis*-1,2-ジクロロエチレンの場合には、7 週間の誘導期間があり、16 週間で GC 測定での分解率は 99% 以上であった (Wilson et al., 1986)。嫌氣的な条件下における生分解生成物としては、クロロエチレン (塩化ビニル) が報告されている (Barrio-Lage et al., 1986)。



その他、1,2-ジクロロエチレンの生分解性に関する総説があり、未馴化の微生物を用いた分解半減期は、好氣的な条件下では28～180日、嫌氣的な条件下では112～720日 (Howard et al., 1991) とされている。

以上のことから、*trans*-1,2-ジクロロエチレンは、好氣的な条件下では生分解され難い。一方、嫌氣的な条件下では生分解され難いが長期間の誘導期間の後に生分解される可能性がある。

### 5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、*trans*-1,2-ジクロロエチレンの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

## 5.3 環境水中での動態

*trans*-1,2-ジクロロエチレンは、蒸気圧が35.3 kPa (20°C)、水に対する溶解度が6.3 g/L (20°C)、ヘンリー定数が950 Pa・m<sup>3</sup>/mol (25°C) である (3章参照)。ヘンリー定数を基にした水中から大気中への*trans*-1,2-ジクロロエチレンの揮散性に関する報告があり、水深1 m、流速1 m/秒、風速3 m/秒のモデル河川での半減期は1.1時間、水深1 m、流速0.05 m/秒、風速0.5 m/秒のモデル湖水での半減期は94時間と推算されている (Lyman et al., 1990)。*trans*-1,2-ジクロロエチレンは、土壌吸着係数 (K<sub>oc</sub>) の値が44 (3章参照) であるので、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。

以上のこと及び5.2の結果より、環境水中に*trans*-1,2-ジクロロエチレンが排出された場合は、主に揮散により水中から大気中に移行すると推定される。

なお、大気中に排出された場合は、乾性及び湿性の沈着により土壌に移行する。土壌に1,2-ジクロロエチレンが排出された場合は、土壌中を移動して地下水に移行し、嫌氣的な条件下での生分解を受けてクロロエチレンを生じる可能性がある。嫌氣的な地下水中には、トリクロロエチレンやテトラクロロエチレンの還元的な脱塩素により1,2-ジクロロエチレンを生成し、それらは共存している。*cis*-1,2-ジクロロエチレンは*trans*-1,2-ジクロロエチレンよりも高濃度で存在しているとの報告もある (有機合成化学協会, 1997)。

## 5.4 生物濃縮性

調査した範囲内では、*trans*-1,2-ジクロロエチレンの生物濃縮係数 (BCF) の測定値に関する報告は得られていない。しかし、*trans*-1,2-ジクロロエチレンのオクタノール/水分配係数 (log K<sub>ow</sub>) は1.92 (3章参照) であることから、化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験では、濃縮性がない、または低いと判定されている (通商産業省, 1990)。なお、*trans*-1,2-ジクロロエチレンのBCFはlog K<sub>ow</sub> の値1.92 (3章参照) から6.0と計算される (SRC: BcfWin, 2006)。

## 6. 環境中の生物への影響

### 6.1 水生生物に対する影響

#### 6.1.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、*trans*-1,2-ジクロロエチレンの微生物に関する試験報告は得られていない。

### 6.1.2 藻類に対する毒性

調査した範囲内では、*trans*-1,2-ジクロロエチレンの藻類に関する試験報告は得られていない。

### 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

*trans*-1,2-ジクロロエチレンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

甲殻類を用いた急性毒性の報告があり、揮発性を考慮して閉鎖系で実施されたオオミジンコに対する 48 時間 LC<sub>50</sub> は 220 mg/L であった (LeBlanc, 1980)。

調査した範囲内では、長期試験及び海産種に関する試験報告は得られていない。

表 6-1 *trans*-1,2-ジクロロエチレンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 24 時間 以内	U.S. EPA 止水 閉鎖系	21-23	160-186	7.8- 8.2	48 時間 LC <sub>50</sub>	220 (n)	LeBlanc, 1980

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

### 6.1.4 魚類に対する毒性

*trans*-1,2-ジクロロエチレンの魚類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

淡水魚の急性毒性について、ブルーギルに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> が 135 mg/L であった (U.S. EPA, 1980)。この試験では、用いた 1,2-ジクロロエチレンが *trans*-体、*cis*-体あるいは混合物のいずれかであったかが不明である。また、この試験では揮発性も考慮されていないため、評価できない。

調査した範囲内では、長期試験及び海産種に関する試験報告は得られていない。

表 6-2 *trans*-1,2-ジクロロエチレンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>急性毒性 淡水</b>								
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	ND	止水	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	135 (n)	U.S. EPA, 1980

ND: データなし、(n): 設定濃度

### 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、*trans*-1,2-ジクロロエチレンのその他の水生生物 (両生類等) に関する試験報告は得られていない。

## 6.2 陸生生物に対する影響

### 6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、*trans*-1,2-ジクロロエチレンの微生物（土壌中の細菌や菌類）に関する試験報告は得られていない。

### 6.2.2 植物に対する毒性

タバコ (*Nicotiana tabacum*) の発芽を指標とした 2 時間 ED<sub>50</sub> は 64 mg/L であった (Schubert et al.,1995)。

### 6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、*trans*-1,2-ジクロロエチレンの動物に関する試験報告は得られていない。

## 6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

*trans*-1,2-ジクロロエチレンの環境中の生物に対する毒性影響について、水生生物では甲殻類及び魚類の急性毒性に関して検討が行われている。

無脊椎動物について、甲殻類のオオミジンコに対する 48 時間 LC<sub>50</sub> が 220 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。

魚類に対する急性毒性については、ブルーギルに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> が 135 mg/L であったが、用いた 1,2-ジクロロエチレンが *trans*-体、*cis*-体あるいは混合物のいずれかであったかが不明であり、また、揮発性も考慮されていないため、本評価書ではこのデータを評価できない。

陸生植物について、タバコの発芽を指標とした 2 時間 ED<sub>50</sub> は 64 mg/L であった。

以上から、*trans*-1,2-ジクロロエチレンの水生生物に対する急性毒性について、現在までに得られている毒性データは甲殻類に対して 100 mg/L 以上を示しており、GHS 急性毒性有害性区分に該当せず、有害性を示す可能性は小さい。長期毒性についての NOEC 等は得られていない。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコに対する 48 時間 LC<sub>50</sub> の 220 mg/L である。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命

*trans*-1,2-ジクロロエチレンの動物における代謝経路を図 7-1 に示す。

#### a. 吸収・分布

*trans*-1,2-ジクロロエチレンを吸入したヒトで、72~75%が肺から吸収された (Lehmann and Schmidt-Kehl, 1936) との古い年代の報告があるが、詳細は不明である。

ソーダ石灰を入れた密閉したガラス容器内で、Wistar ラットに *trans*-1,2-ジクロロエチレンを暴露した実験で、*trans*-1,2-ジクロロエチレンは 1.5 時間以内に動物体 (組織、血液) との間で平衡に達した (Filser and Bolt, 1979)。

*trans*-1,2-ジクロロエチレンの分配係数 (対空気) は、0.9%食塩水溶液で 1.41 (±0.04)、オリーブ

油で 178 ( $\pm 6$ )、ラットの血液で 9.58 ( $\pm 0.94$ )、肝臓で 8.96 ( $\pm 0.61$ )、筋肉で 3.52 ( $\pm 0.54$ )、脂肪組織で 148 ( $\pm 11$ )、ヒトの血液で 6.04 ( $\pm 0.38$ )であった (Gargas et al., 1988, 1989)。これは、*trans*-1,2-ジクロロエチレンが筋肉よりも血液、肝臓、脂肪組織に高い親和性を示すものであるが、ラットの肝臓を摘出し、55 nmol/mL の濃度の *trans*-1,2-ジクロロエチレンを速度 1.0  $\pm$  0.05 mL/分/g liver の条件で灌流した実験で、60 分後の *trans*-1,2-ジクロロエチレンの肝臓組織中濃度は 6%であったことから、肝臓への蓄積性は低いと考えられる (Bonse et al., 1975)。

調査した範囲内では、経口及び経皮での *trans*-1,2-ジクロロエチレンの吸収及び分布に関する試験報告は得られていない。

## b. 代謝

*trans*-1,2-ジクロロエチレンが代謝される過程で、エポキシ体が生じることを示す直接の研究報告はないが、ラットの摘出肝臓を用いた灌流実験で、肝細胞中に 2,2-ジクロロ酢酸、2,2-ジクロロアセトアルデヒド及び 2,2-ジクロロエタノールが検出されたが、モノクロロ酢酸は検出されなかった。この結果から、ジクロロエチレンの二重結合のエポキシ化が行われることが示唆され、その後、*trans*-ジクロロエチレンエポキシドには、酵素が関与しない塩素の転移反応が生じると推定されている。また、肝ミクロソームにより、2,2-ジクロロアセトアルデヒドが生成し、その後、大部分は肝臓の細胞質及びミトコンドリアのアルデヒド脱水素酵素及びアルコール脱水素酵素で、2,2-ジクロロエタノール及び 2,2-ジクロロ酢酸に代謝されると推定される。この代謝過程は、*trans*-及び *cis*-1,2-ジクロロエチレン異性体いずれでも同様であり、*trans*-及び *cis*-1,2-ジクロロエチレン異性体は、肝シトクロム P450 の活性部位に結合して代謝されると考えられる (Bonse et al., 1975; Costa and Ivanetich, 1982, 1984; Leibman and Ortiz, 1977)。

シトクロム P450 阻害剤を用いた *in vitro* の実験で、1,2-ジクロロエチレンのジクロロアセトアルデヒドへの代謝が阻害されることを確認し、1,2-ジクロロエチレンはシトクロム P450 に結合して代謝され、特定のシトクロム P450 で特異的に行われるのではないと推定された。肝ミクロソームを用いた代謝速度は *trans*-体は *cis*-体に比べ 1/4 倍であり、ラットの肝臓を摘出・灌流した実験でも同様に代謝速度は *cis*-体に比べ 1/4 倍であった (Bonse et al., 1975)。

ラットの摘出肝臓を用いた実験で、ジクロロエチレン異性体のジクロロエタノール及びジクロロ酢酸への代謝速度は、*trans*-体ではそれぞれ 0.001 nmol/nmol シトクロム P450/分、0.006 nmol/nmol シトクロム P450/分、*cis*-体では 0.29 nmol/nmol シトクロム P450/分及び 0.036 nmol/nmol シトクロム P450/分であり、ジクロロエタノール及びジクロロ酢酸への代謝速度は *cis*-体の方が速かった。また *trans*-体では、ジクロロ酢酸へ代謝速度の方が 2,2-ジクロロエタノールへの代謝速度に比べて速かったが、*cis*-体ではこの逆であり、2,2-ジクロロエタノールへの代謝速度の方が速かった (Costa and Ivanetich, 1984)。

1,2-ジクロロエチレンの両異性体は、肝ミクロソームのシトクロム P450 に依存する代謝を阻害する (McMillan, 1986)。

肝ミクロソーム分画に 1,2-ジクロロエチレン異性体混合物 (混合比、*trans*: *cis* =7:3) 及び NADPH 系を添加し 15 分間培養した *in vitro* 実験で、ヘム構造は初期値の 28%に減少した。この結果は、反応性の高い 1,2-ジクロロエチレンの代謝物 (エポキシド) がラットの肝ミクロソームのシトクロム P450 のヘム構造を変化させ、ミクロソームのシトクロム P450 の活性を低下させるこ

とを示唆している (Costa and Ivanetich, 1982)。

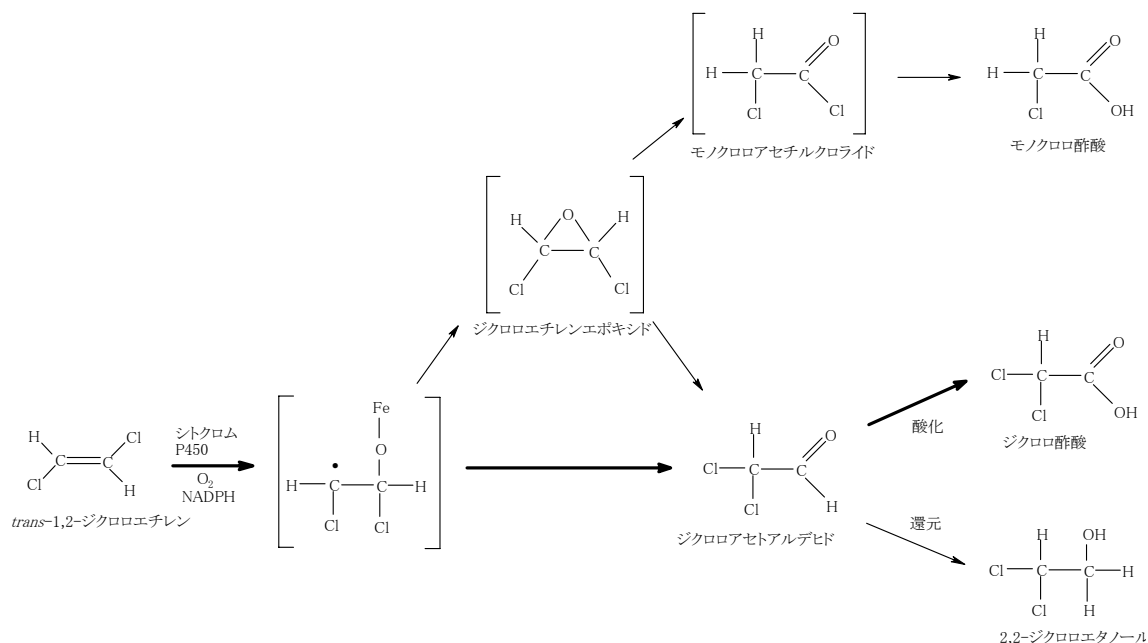


図 7-1 *trans*-1,2-ジクロロエチレンの代謝経路図

(Costa and Ivanetich 1982, 1984; Leibman and Ortiz, 1977 より作成)

### c. 排泄

調査した範囲内では、*trans*-1,2-ジクロロエチレンの排泄に関する試験報告は得られていない。

以上、*trans*-及び*cis*-1,2-ジクロロエチレンは揮発性、脂溶性のため、呼吸器、胃腸から容易に吸収されると考えられ、低分子量で脂溶性のため、生体膜の透過は単純拡散 (受動的透過) で行われると推定される。また、脂肪組織、血液、肝臓に高い親和性を示す (Gargas et al., 1988, 1989) とする一方、組織への蓄積性は低い (Bonse et al., 1975) とする報告がある。

*in vitro* 実験で、1,2-ジクロロエチレン異性体混合物によりラット肝マイクロソームのシトクロム P450 の活性は低下することが示唆された (Costa and Ivanetich, 1982)。

## 7.2 疫学調査及び事例

### a. 急性影響

*trans*-1,2-ジクロロエチレンの吸入暴露により、吐き気、嘔吐、衰弱、振戦、上腹部痛、中枢神経系の抑制がみられ、水溶液に接触することにより、眼、皮膚に刺激を生じた (U. S. Coast Guard, 1984-5)との報告があるが、暴露濃度、暴露時間等の詳細は不明である。

ヒト (男性) が*trans*-1,2-ジクロロエチレン830 ppmに5~30分間暴露された際、眼に軽度の炎症がみられたが、280 ppmでは影響はみられなかった (Lehmann and Schmidt-Kehl, 1936)。

1,2-ジクロロエチレン (異性体の組成の割合不明) 2,200 ppm (8,866 mg/m<sup>3</sup>) の暴露により、焼灼感を伴う眼の痛み、めまい及び吐き気が報告されている (ACGIH, 2006)。

ゴムを溶解した 1,2-ジクロロエチレン液槽に転落し、死亡したとの報告がある (Hamilton, 1934) が、暴露濃度、期間、死に至る状況及び死因、異性体の組成比率の記載はない。また、1,2-ジクロロエチレン異性体混合物の蒸気を、狭い場所で吸入後、死亡した (Hamilton, 1934) との報告がある。

## b. 慢性影響

調査した範囲内では、*trans*-1,2-ジクロロエチレンの慢性影響に関する疫学研究報告は得られていない。

## 7.3 実験動物に対する毒性

### 7.3.1 急性毒性

*trans*-1,2-ジクロロエチレンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-1 に示す (Barnes, et al., 1985; Gradiski, et al., 1978; Munson, et al., 1982; U. S. NIOSH, 2002)。

経口投与での LD<sub>50</sub> は、マウスで 2,122~2,391 mg/kg、ラットで 1,235~10,000 mg/kg であった。吸入暴露の LC<sub>50</sub> は、マウスへの 2 時間暴露で 18,750 ppm (7,500 mg/m<sup>3</sup>)、6 時間暴露で 21,723 ppm、ラットで 24,100 ppm (97,100 mg/m<sup>3</sup>)、また、経皮投与の LD<sub>50</sub> は、ウサギで 5,000 mg/kg 超であった。

ラットに *trans*-1,2-ジクロロエチレンを経口投与した試験では、主な急性毒性症状として、運動失調、立ち直り反射 (righting reflex)、立毛、円背位姿勢及び胃粘膜と小腸粘膜表面の充血がみられた (Barnes et al., 1985)。

ラットに *trans*-体及び *cis*-体混合物 16,000 ppm を吸入暴露した試験で、中枢神経系の抑制、平衡障害及び虚脱がみられた (U. S. NLM, 2006)。

表 7-1 *trans*-1,2-ジクロロエチレンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口 LD <sub>50</sub> mg/kg	2,122 - 2,391	1,235 - 10,000	ND
吸入 LC <sub>50</sub> ppm (mg/m <sup>3</sup> )	18,750 (7,500) (2 時間) 21,723 (6 時間)	24,100 (97,100)	ND
経皮 LD <sub>50</sub> mg/kg	ND	ND	> 5,000
腹腔内 LD <sub>50</sub> mg/kg	3,952	7,411	ND

ND: データなし

### 7.3.2 刺激性及び腐食性

NZW ウサギ (雄 5 匹、雌 1 匹) に *trans*-1,2-ジクロロエチレン (無希釈) 0.5 mL を剪毛皮膚に 24 時間閉塞適用した試験で、軽度から中等度の紅斑がみられた (Brock, 1990)。

NZW ウサギ (雌 2 匹) に *trans*-1,2-ジクロロエチレン (無希釈) 0.01 mL を結膜のうに滴下し、1 匹は 20 秒後に両眼をぬるま湯 (lukewarm tap water) で洗浄し、残りの 1 匹は洗浄しなかった試験で、洗浄した眼では重度の角膜混濁がみられ、また、洗浄、非洗浄に関わらず、中等度の虹彩炎及び結膜炎が観察されたが、3 日後、2 匹とも回復した (Brock, 1990)。

以上の結果から、*trans*-1,2-ジクロロエチレンは、皮膚及び眼に対して刺激性を示すと考える。

### 7.3.3 感作性

調査した範囲内では、*trans*-1,2-ジクロロエチレンの感作性に関する試験報告は得られていない。

### 7.3.4 反復投与毒性

*trans*-1,2-ジクロロエチレンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-2 に示す。

#### a. 経口投与

雌雄の ICR マウスに *trans*-1,2-ジクロロエチレン 0、21、210 mg/kg/日を 14 日間強制経口投与した試験で、210 mg/kg/日群で、フィブリノーゲン量の減少、プロトロンビン時間の短縮、血清中の乳酸脱水素酵素活性の減少がみられた (Barnes et al., 1985)。

雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウスにマイクロカプセル化した *trans*-1,2-ジクロロエチレンを 0、3,125、6,250、12,500、25,000、50,000 ppm (雄: 0、480、920、1,900、3,850、8,065 mg/kg/日相当; 雌 0、450、915、1,830、3,760、7,925 mg/kg/日相当) の濃度で飼料に混合し、14 週間投与した試験で、雄では 12,500 ppm 以上の群で肝臓相対重量の増加、50,000 ppm 群で試験終了時体重減少、雌では 12,500 ppm 以上の群で試験終了時体重増加抑制 (50,000 ppm 群では試験終了時体重減少)、25,000 ppm 以上の群で肝臓相対重量の増加がみられた。なお、中枢神経系などへの影響をみた機能観察試験 (FOB 試験) では異常はみられなかった (U.S. NTP, 2002)。

雌雄の ICR マウスに *trans*-1,2-ジクロロエチレンを 0、0.1、1.0、2.0 mg/mL (雄: 0、17、175、387 mg/kg/日相当、雌: 0、23、224、452 mg/kg/日相当) 含む水を 90 日間与えた試験で、雄では、1.0 mg/mL 以上の群で血清アルカリホスファターゼ (ALP) 活性の上昇、2.0 mg/mL 群で肝臓のグルタチオン濃度の低下がみられ、雌では、1.0 mg/mL 群以上で、白血球数の増加、胸腺の相対重量減少、2.0 mg/mL 群では、肺相対重量の減少がみられた (Barnes et al., 1985)。本評価書は、雄の 1.0 mg/mL (175 mg/kg/日) で血清 ALP 活性の上昇がみられたため、NOAEL を 0.1 mg/mL (17 mg/kg/日) と判断した。

ICR マウスに *trans*-1,2-ジクロロエチレン 0、0.1、1.0、2.0 mg/mL (雄: 0、17、175、387 mg/kg/日相当、雌: 0、23、224、452 mg/kg/日相当) を含む濃度の水を 90 日間与え、免疫系に対する影響を調べた試験 (液性免疫はヒツジ赤血球 (sRBC) 投与による脾臓細胞の IgM 抗体産生細胞数、血清中の抗ヒツジ赤血球抗体量、B-細胞マイトゲンに対する脾臓リンパ球の反応、細胞性免疫はヒツジ赤血球投与後の遅延型過敏反応、膝窩リンパ節増生の定量、T リンパ球マイトゲン (コンカナバリン A) に対する脾臓細胞の反応、マクロファージの機能測定はヒツジ赤血球 (放射性同位元素 (<sup>51</sup>Cr) で標識) の血液からの消失速度及び肝臓、脾臓、肺、胸腺、腎臓への蓄積量、腹腔内浸出細胞 (PEC) の recruitability、付着性、走化性、貪食作用の測定を実施) で、雄の 0.1 mg/mL 以上の群に、ヒツジ赤血球に対する脾臓細胞の抗体産生能減少がみられたが、細胞性免疫への影響はみられなかった (Shopp et al., 1985)。著者らは、脾臓細胞の抗体産生能減少は、液性免疫機能を抑制する減少ではないと結論づけている。

F344 ラットにマイクロカプセル化した *trans*-1,2-ジクロロエチレンを 0、3,125、6,250、12,500、25,000、50,000 ppm (雄: 0、190、380、770、1,540、3,210 mg/kg/日相当; 雌: 0、190、395、780、1,580、3,245 mg/kg/日相当) の濃度で飼料に混合し、14 週間投与した試験で、雄では 6,250 ppm 群以上で赤血球数の減少、12,500 ppm 群以上でヘマトクリット値の低下、25,000 ppm 群以上で腎臓絶対重

量の減少、50,000 ppm 群で試験終了時に体重減少、雌では 6,250ppm 群以上で、肝臓の絶対及び相対重量の増加、25,000 ppm 群以上で、ヘマトクリット値の低下、ヘモグロビン量の低下、赤血球数の減少がみられた。なお、中枢神経系などへの影響をみた機能観察試験 (FOB 試験) では異常はみられなかった (U. S. NTP, 2002)。

SD ラットに *trans*-1,2-ジクロロエチレン 0、500、1,500、3,000 mg/kg/日(雄: 0、402、1,314、3,114 mg/kg/日相当; 雌: 0、353、1,257、2,809 mg/kg/日相当)を 90 日間飲水投与した試験で、雌の 1,500 mg/kg/日群以上で、腎臓の絶対及び相対重量の増加がみられた (Hayes et al., 1987)。

## b. 吸入暴露

Wistar ラットに *trans*-1,2-ジクロロエチレン 0、200 ppm (0、806 mg/m<sup>3</sup>) を 8 時間/日、5 日/週の頻度で 16 週間吸入暴露した試験で、200 ppm 群に肝細胞及びクッパー細胞の軽度から重度の脂肪変性、肺の充血、肺胞間中隔の拡張、肺の重度の炎症細胞浸潤 (pneumonic infiltration) がみられた。なお、中枢神経系への影響はみられなかった (Freundt et al., 1977)。本評価書では LOAEL を 200 ppm (806 mg/m<sup>3</sup>)と判断した。

## c. 経皮投与

ウサギの剪毛した背部皮膚に *trans*-1,2-ジクロロエチレン 0、5,000 mg/kg を 24 時間閉塞投与した試験で、14 日間の観察で 5,000 mg/kg 群に皮膚に重度の刺激性反応、体重の減少がみられた以外に毒性影響はみられなかった (Brock, 1990)。

以上の試験報告から、*trans*-1,2-ジクロロエチレンの反復投与毒性の主な標的器官は、肝臓及び肺である。マウスへの 90 日間反復経口 (飲水投与) 試験で、血清 ALP 活性の上昇が 1.0 mg/mL (175 mg/kg/日) 以上でみられたため、本評価書は経口経路の NOAEL を 17 mg/kg/日 と判断する。また、ラットへの 16 週間の吸入暴露で、200 ppm で肝臓、肺への影響がみられたとする報告があることから、LOAEL は 200 ppm (806 mg/m<sup>3</sup>) である。なお、中枢神経系への影響を示唆する症状及び所見はみられなかった。

表 7-2 *trans*-1,2-ジクロロエチレンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス ICR 雌雄 9-10 匹/ 群	強制経口 投与	14 日間	0、21、210mg/kg/ 日	210mg/kg/日: フィブリノーゲン量の減少、プロトロン ビン時間の短縮、血清中乳酸脱水素 酵素活性の減少	Barnes et al., 1985
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 7 週齢 10 匹/群	経口投与 (マイク ロカプセル 化して 混餌)	14 週間	0、3,125、6,250、 12,500、25,000、 50,000 ppm (雄: 0、480、920、 1,900、3,850、8,065 mg/kg/日相当; 雌 0、450、915、 1,830、3,760、7,925 mg/kg/日相当)	雄: 12,500 ppm 以上: 肝臓相対重量の増加 50,000 ppm: 試験終了時体重減少 雌: 12,500 ppm 以上: 試験終了時体重増加 抑制 25,000 ppm 以上: 肝臓相対重量の増加 50,000 ppm: 試験終了時体重減少	U.S. NTP, 2002



動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				FOB 試験で異常なし	
マウス ICR 雌雄 媒体対 照群:23 匹、投与 群:15-16 匹/群	経口投与 (飲水)	90 日間	0、0.1、1.0、 2.0mg/mL (雄: 0、17、175、 387mg/kg/日相当、 雌: 0、23、224、 452mg/kg/日相当)	雄: 1.0mg/mL 以上:血清 ALP 活性の上昇 2.0mg/mL: 肝臓のグルタチオン濃度の 低下 雌: 1.0mg/mL 以上: 白血球数の増加、胸腺 の相対重量減少 2.0mg/mL: 肺の相対重量の減少  NOAEL: 0.1mg/mL (17 mg/kg/日) (本評 価書の判断)	Barnes et al., 1985
マウス ICR 雌雄 12 匹/群	経口投与 (飲水)	90 日間	0、0.1、1.0、 2.0mg/mL (雄: 0、17、175、 387mg/kg/日相当、 雌: 0、23、224、 452mg/kg/日相当)	免疫系への影響 雌雄:いずれの用量でも細胞免疫系に影 響なし 雄: 0.1 mg/mL 群以上:ヒツジ赤血球に対す る脾臓細胞の抗体産生能減少(ただ し、細胞性免疫への影響(液性免疫機 能)を抑制する減少ではない(著者))  雌:液性免疫系に影響なし	Shopp et al., 1985
ラット F344 7 週齢 雌雄 10 匹/群	経口投与 (マイク ロカプセ ル化して 混餌)	14 週間	0、3,125、6,250、 12,500、25,000、 50,000ppm (雄: 0、190、380、 770、1,540、3,210 mg/kg/日相当; 雌: 0、190、395、 780、1,580、3,245 mg/kg/日相当)	雄: 6,250ppm 以上:赤血球数の減少 12,500 ppm 以上: ヘマトクリット値の 低下 25,000ppm 以上:腎臓絶対重量の減少 50,000ppm:試験終了時体重減少 雌: 6,250ppm 以上:肝臓絶対/相対重量の増 加 25,000ppm 以上:ヘマトクリット値の低 下、ヘモグロビン量の低下、赤血球 数の減少  FOB 試験で異常なし	U.S. NTP, 2002
ラット SD 雌雄 29-37 日 齢 20 匹/群	経口投与 (飲水)	90 日間	0、500、1,500、3,000 mg/kg/日 (雄: 0、402、1,314、 3,114 mg/kg/日相 当、 雌: 0、353、1,257、 2,809 mg/kg/日相 当)	雌: 1,500 mg/kg/日以上:腎臓の絶対/相対重 量の増加	Hayes et al., 1987
ラット Wistar 雌 6 匹/群	吸入暴露 (全身)	16 週間 8 時間/ 日 5 日/週	0、200 ppm (0、806 mg/m <sup>3</sup> )	200 ppm:肝細胞及びクッパー細胞の軽 度から重度の脂肪変性、肺の充血、肺 胞間中隔の拡張、肺の重度の炎症細胞 浸潤 (pneumonic infiltration) 中枢神経系への影響はみられず  LOAEL: 200 ppm (806 mg/m <sup>3</sup> 、本評 価書の判断)	Freundt et al., 1977

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ウサギ (雄2匹、 雌3匹)	経皮投与 (閉塞)	24時間	0、5,000mg/kg	5,000mg/kg: 14日間の観察で、皮膚に重 度の刺激性反応、体重の減少	Brock, 1990

ALP: アルカリフォスホターゼ

### 7.3.5 生殖・発生毒性

*trans*-1,2-ジクロロエチレンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表7-3に示す。

#### a. 生殖毒性

調査した範囲内では、*trans*-1,2-ジクロロエチレンの生殖毒性に関する試験報告は得られていない。

#### b. 発生毒性

雌のSDラットに *trans*-1,2-ジクロロエチレン 0、2,000、6,000、12,000 ppm (0、8,060、24,180、48,360 mg/m<sup>3</sup>) を妊娠7～16日目に1日6時間吸入暴露し、妊娠22日目に帝王切開した試験で、母動物では、2,000 ppm 群以上で流涙、眼周囲の毛の変色及び眼の刺激、12,000 ppm 群で体重増加抑制、摂餌量の減少、嗜眠、流涎、及び脱毛が認められた。また、胎児に奇形はみられなかったが、12,000 ppm 群で低体重がみられた (Hurtt et al., 1993)。

*trans*-1,2-ジクロロエチレンの生殖毒性試験報告は得られず、NOAEL等は設定できない。

発生毒性試験報告に関しては、最高用量で胎児に低体重がみられたが、母動物に摂餌量の減少や体重増加抑制などが観察されているため、発生毒性による影響か否かは明確に判断できない。

表 7-3 *trans*-1,2-ジクロロエチレンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌 11週齢 24匹/群	吸入暴露 (全身)	妊娠7-16日(10 日間) 6時間/日  妊娠22日目に 帝王切開	0、2,000、6,000、 12,000 ppm (0、8,060、24,180、 48,360 mg/m <sup>3</sup> )	親 2,000 ppm 以上: 流涙、眼周囲の毛の変 色、眼の刺激 12,000 ppm: 体重増加抑制、摂餌量の減 少、嗜眠、流涎、脱毛  児 12,000 ppm: 低体重	Hurtt et al., 1993

### 7.3.6 遺伝毒性

*trans*-1,2-ジクロロエチレンの遺伝毒性試験結果を表7-4に示す。

#### *in vitro*

#### a. 突然変異

ネズミチフス菌 (TA 98、100、1535、1537、1538、1950、1951、1952) 及び大腸菌 (K12) を用いた復帰突然変異試験で、S9の添加の有無にかかわらず、陰性であった (Cerna and Kypenova 1977; Greim et al., 1975; Mortelmans et al., 1986; U. S. NTP, 2002)。

酵母 (*S. cerevisiae* D7) を用いた遺伝子突然変異試験で、S9 の添加の有無にかかわらず陰性であった (Bronzetti et al., 1984; Cantelli-Forti and Bronzetti, 1988)。

#### b. 染色体異常

チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL 細胞) 及びチャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞 (CHO 細胞) を用いた染色体異常試験で、S9 の添加の有無にかかわらず、陰性であった (Sawada et al., 1987; U. S. NTP, 2002)。

#### c. DNA 損傷性

CHL 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験で、S9 の添加の有無にかかわらず陰性であった (Sawada et al., 1987)。

CHO 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験で、S9 の無添加で陰性であった (Galloway et al., 1987; U. S. NTP, 2002)。

ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験で、陰性を示した (Costa and Ivanetich, 1984)。

### *in vivo*

#### a. 突然変異

*trans*-1,2-ジクロロエチレンのマウスを宿主とした、酵母 (*S. cerevisiae* D7) の復帰突然変異試験で、1,300 mg/kg の単回経口投与、総量 3,000 mg/kg の反復経口投与のいずれでも陰性であった (Bronzetti et al., 1984; Cantelli-Forti and Bronzetti, 1988)。

マウスを宿主とした、ネズミチフス菌 (TA 1950、1951、1952) の復帰突然変異試験で、LD<sub>50</sub> 及び LD<sub>50</sub> の 1/2 の用量の単回経口投与で陰性であった (Cerna and Kypenova 1977)。

#### b. 染色体異常

雌の ICR マウスに *trans*-1,2-ジクロロエチレンを DMSO (ジメチルスルホキシド) に溶解し、LD<sub>50</sub> の 1/2 量を 1 回、または 1/6 量を 10 回 (投与間隔不明) を投与した試験で、骨髄細胞の染色体異常は認められなかった (Cerna and Kypenova, 1977)。

#### c. DNA 損傷性

マウスを用いた、酵母 (*S. cerevisiae* D7) の宿主経由遺伝子変換試験 (gene conversion test) で、1,300 mg/kg の単回経口投与、総量 3,000 mg/kg の反復経口投与のいずれでも陰性であった (Bronzetti et al., 1984; Cantelli-Forti and Bronzetti, 1988)。

*trans*-1,2-ジクロロエチレンは、*in vitro*の復帰突然変異、染色体異常等、*in vivo*での遺伝子突然変異、染色体異常等多くの試験で陰性の結果が得られている。従って、*trans*-1,2-ジクロロエチレンは遺伝毒性を示さないと判断する。

表 7-4 *trans*-1,2-ジクロロエチレンの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA 98、100、1535、1538、1950、1951、1952	0.05mL/プレート	0、1、10、100% (DMSO に溶解)	—	ND	Cerna & Kypenova, 1977
		ネズミチフス菌 TA 98、100、1535、1537	ND	0、100、333.3、1,000、3,333.3、10,000 $\mu$ g/プレート	—	—	Mortelmans et al., 1986
		ネズミチフス菌 TA 98、100、1535、1537	ND	0、33.3、100、333.3、1,000、3,333.3、10,000 $\mu$ g/プレート	—	—	U. S. NTP, 2002
		大腸菌 K12	6-9 $\times$ 10 <sup>8</sup> 細胞 /1.5 mL 培養液 一夜培養	0、223 $\mu$ g/mL	—	—	Greim et al., 1975
	遺伝子突然変異試験	酵母 <i>S. cerevisiae</i> D <sub>7</sub>	ND	0、388、776、969 $\mu$ g/mL	—	—	Bronzetti et al., 1984
		酵母 <i>S. cerevisiae</i> D <sub>7</sub>	ND	0、388、776、969 $\mu$ g/mL	—	—	Cantelli-Forti & Bronzetti, 1988
	染色体異常試験	CHL 細胞	DMSO に溶解 6 時間培養	0、250、500、1,000、2,000 $\mu$ g/mL	—	—	Sawada et al., 1987
		CHO 細胞	ND	0、1,600、3,000、5,000 $\mu$ g/mL	—	—	U. S. NTP, 2002
	姉妹染色分体交換試験	CHL 細胞	DMSO に溶解 6 時間培養	0、250、500、1,000、2,000 $\mu$ g/mL	—	—	Sawada et al., 1987
		CHO 細胞	26 時間培養、培養開始 2 時間後プロモデオキシウリジン添加	0、160、500、1,600、5,000 $\mu$ g/mL	—	?	Galloway et al., 1987; U. S. NTP, 2002
	不定期 DNA 合成試験	ラット肝細胞	メタノールに溶解	ND	—	ND	Costa & Ivanetich, 1984

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					-S9	+S9	
in vivo	宿主経由 復帰突然変異 試験	酵母 <i>S. cerevisiae</i> D <sub>7</sub> 宿主: マウス	3×10 <sup>8</sup> 細胞 /0.2mL 生理 食塩液を眼 窩血管に投 与 肝臓、腎臓、 肺から抽出 した酵母菌 の遺伝子突 然変異を測 定 (ilv locus)	単回経口投 与 : 1,300 mg/kg  反復経口投 与: 3,000 mg/ kg (総量)  溶媒: コーン 油	-	-	Bronzetti et al., 1984; Cantelli-For ti & Bronzetti, 1988
		ネズミチフス菌 TA 1950、1951、 1952  宿主:マウス	DMSO に溶 解	単回経口投 与: LD <sub>50</sub> 及び LD <sub>50</sub> の 1/2 (LD <sub>50</sub> 不明)	-	-	Cerna & Kypenova, 1977
	染色体異常試 験	雌 ICR マウス骨 髄細胞	DMSO に溶 解 腹腔内投与 骨髄細胞を 観察 投与後観察 時間: 記載 なし	単回投与: LD <sub>50</sub> の 1/2 量  10 回投与: LD <sub>50</sub> の 1/6 量  観察は最終投 与 6 時間後 (LD <sub>50</sub> 不明)	-	-	Cerna & Kypenova, 1977
	宿主経由 遺伝子変換試 験	酵母 <i>S. cerevisiae</i> D <sub>7</sub> 宿主: マウス	3×10 <sup>8</sup> 細胞 /0.2mL 生理 食塩液を眼 窩血管に投 与 肝臓、腎臓、 肺から抽出 した酵母菌 の遺伝子交 換を測定 (trp locus)	単回経口投 与 : 1,300 mg/kg  反復経口投 与: 3,000 mg/ kg (総量)  溶媒: コーン 油	-	-	Bronzetti et al., 1984; Cantelli-For ti & Bronzetti, 1988

+: 陽性、-: 陰性、?: 不明瞭のため判定不可、ND: データなし

CHL 細胞: チャイニーズハムスター肺線維芽細胞

CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞

### 7.3.7 発がん性

調査した範囲内では、*trans*-1,2-ジクロロエチレンの発がん性に関する試験報告は得られていない。

なお、ラット、ウサギ、モルモット及びイヌに、市販の1,2-ジクロロエチレン異性体混合物 (CAS No. 540-59-0) 0、500、1,000 ppmの濃度で、7時間/日、5日/週の頻度で6か月間吸入暴露した試験で、がんの発生はみられなかった (Torkelson, 1965)。

国際機関等では *trans*-1,2-ジクロロエチレンの発がん性を評価していない (ACGIH, 2006; IARC,

2006; U.S. EPA, 2006; U.S. NTP, 2005; 日本産業衛生学会, 2006)。

#### 7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

*trans*-1,2-ジクロロエチレンはヒトの血液、肝臓、脂肪組織に比較的高い親和性があり、吸入した空気中の1,2-ジクロロエチレンの72~75%が肺から吸収されるとされている。

代謝は、*trans* 体及び *cis* 体の異性体いずれも同様に、まず肝ミクロソームのシトクロム P450 により行われ、ジクロロエチレンの二重結合がエポキシ化され、塩素化エチレンエポキシドは、酵素の関与しない転移反応が生じる。さらに、肝ミクロソームにより、ジクロロアセトアルデヒドが主な代謝物として形成される。その後、肝臓のサイトドゾル及びミトコンドリアのアルデヒド脱水素酵素及びアルコール脱水素酵素でジクロロエタノール及びジクロロ酢酸に代謝される。分布、排泄についての報告はない。

ヒトが *trans*-1,2-ジクロロエチレンを吸入すると、吐き気、嘔吐、衰弱、振戦、上腹部の痛み、中枢神経系の抑制がみられ、水溶液、蒸気等の暴露で眼、皮膚への刺激が生じる。なお、異性体混合物では狭所での反復吸入暴露で死亡した例が報告されている。

実験動物に対する経口投与での LD<sub>50</sub> は、マウスで 2,122~2,391 mg/kg、ラットで 1,235~10,000 mg/kg、吸入暴露の LC<sub>50</sub> は、マウスで 2 時間暴露で 18,750 ppm (7,500 mg/m<sup>3</sup>)、6 時間暴露で 21,723 ppm、また、経皮投与の LD<sub>50</sub> はウサギで 5,000 mg/kg 超であった。主な急性毒性症状として、経口投与では運動失調、立ち直り反射、立毛、円背位姿勢及び胃粘膜と小腸粘膜表面の充血がみられ、吸入暴露では、中枢神経系の抑制、平衡障害及び虚脱がみられている。

*trans*-1,2-ジクロロエチレンは、皮膚及び眼に対して刺激性を示す。

調査した範囲内では、*trans*-1,2-ジクロロエチレンの感作性に関する試験報告は得られていない。

*trans*-1,2-ジクロロエチレンの反復投与毒性の主な標的器官は、肝臓及び肺である。マウスの 90 日間反復経口 (飲水) 投与試験で、血清 ALP 活性の上昇、肝臓相対重量の増加 175 mg/kg/日以上でみられたため、経口経路の NOAEL は 17 mg/kg/日である。ラットの 16 週間の吸入暴露で、200 ppm で肝臓及び肺への影響がみられたとする報告があることから、LOAEL は 200 ppm (806 mg/m<sup>3</sup>) である。なお、中枢神経系への影響を示唆する症状及び所見はみられていない。

*trans*-1,2-ジクロロエチレンの生殖毒性試験報告は得られていない。発生毒性に関しては、胎児に低体重がみられたが、母動物に摂餌量の減少や体重増加抑制などが観察されているため、発生毒性による影響か否かは明確に判断できない。

*trans*-1,2-ジクロロエチレンは、*in vitro* 及び *in vivo* の多くの試験で陰性の結果が得られていることから、遺伝毒性を示さないと判断する。

*trans*-1,2-ジクロロエチレンの発がん性に関する試験報告はない。国際機関等では *trans*-1,2-ジクロロエチレンの発がん性を評価していない。

文 献 (文献検索時期：2006年4月<sup>1)</sup>)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2006) TLVs and BEIs.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1996) Toxicological profile for 1,2-dichloroethene, Atlanta, GA.
- Barnes, D. W., Sanders, V. M., White, K. L. Jr., Shopp, G. M. Jr and Munson, A. E. (1985) Toxicology of *trans*-1,2-dichloroethylene in the mouse. *Drug. Chem. Toxicol.*, **8**, 373-392.
- Barrio-Lage, G., Parsons, F. Z., Nassar, R. S. and Lorenzo, P. A. (1986) Sequential dehalogenation of chlorinated ethenes. *Environ. Sci. Technol.*, **20**, 96-99.
- Bonse, G., Urban, T., Reichert, D. and Henschler, D. (1975) Chemical reactivity, metabolic oxirane formation and biological reactivity of chlorinated ethylenes in the isolated perfused rat liver preparation. *Biochem. Pharmacol.*, **24**, 1829-1834.
- Brock, W. J. (1990) Acute toxicity studies with *trans*-1,2-dichloroethylene (DCE). *Journal of the American College of Toxicology*, **1**, 10-11.
- Bronzetti, G., Bauer, C., Corsi, C., Del Carratore, R., Galli, A., Nieri, R., Paolini, M., Cundari, E., Cantelli-Forti, G. and Crenshaw, J. (1984) Comparative genetic activity of *cis*- and *trans*-1,2-dichloroethylene in yeast. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, **4**, 365-375.
- Cantelli-Forti, G. and Bronzetti, G. (1988) Mutagenesis and carcinogenesis of halogenated ethylenes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **534**, 679-693.
- Cerna, M. and Kypenova, H. (1977) Mutagenic activity of chloroethylene analyzed by screening system tests. *Mutat. Res.*, **46**, 214-215.
- Costa, A. K. and Ivanetich, K. M. (1982) The 1,2-dichloroethylenes: Their metabolism by hepatic cytochrome P-450 *in vitro*. *Biochem. Pharmacol.* **31**, 2093-2102.
- Costa, A. K. and Ivanetich, K. M. (1984). Chlorinated ethylenes: Their metabolism and effect on DNA repair in rat hepatocytes. *Carcinogenesis*, **5**, 1629-1636.
- Filser, J. G. and Bolt, H. M. (1979) Pharmacokinetics of halogenated ethylenes in rats. *Arch. Toxicol.*, **42**, 123-136.
- Freundt, K., Liebaltd, G. P. and Lieberwirth, E. (1977) Toxicity studies on *trans*-1,2-dichloroethylene. *Toxicology*, **7**, 141-153.
- Galloway, S. M., Armstrong, M. J., Reuben, C., Colman, S., Brown, B., Cannon, C., Bloom, A. D., Nakamura, F., Ahmed, M., Duk, S., Rimpo, J., Margolin, B. H., Resnick, M. A., Anderson, B. and Zeiger, E. (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluation of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, **10**, 1-175.
- Gargas, M. L., Seybold, P. G. and Andersen, M. E. (1988) Modeling the tissue solubilities and metabolic rate constant (Vmax) of halogenated methanes, ethanes, and ethylenes. *Toxicol. Lett.*, **43**, 235-256.

---

<sup>1)</sup> データベースの検索を2006年4月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- Gargas, M. L., Burgess, R. J., Voisard, D. E., Cason, G. H. and Andersen, M. E. (1989) Partition coefficients of low-molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **98**, 87-99.
- Gradiski, D., Bonnet, P., Raoult, G. and Magadur, J. L. (1978) Comparative acute inhalation toxicity of the principal chlorinated aliphatic solvents. *Arch. Mal. Prof. Med. Trav. Secur. Sot.* **39**, 249-257.
- Grant, W.M. (1986) *Toxicology of the Eye*. Toxicology of the Eye., Charles C. Thomas Publisher. 325-326.
- Greim, H., Bonse, G., Radwan, Z., Reichert, D. and Henschler, D. (1975) Mutagenicity *in vitro* and potential carcinogenicity of chlorinated ethylenes as a function of metabolic oxirane formation. *Biochem. Pharmacol.* **24**, 2013-2017.
- Hamilton, A. (1934) *Industrial toxicology*. New York, NY: Harper and Brothers Publishers, 217-218.
- Hayes, J. R., Condie, L. W. Jr., Egle, J. L. Jr., Borzelleca, J. F. (1987) The acute and subchronic toxicity in rats of *trans*- 1,2-dichloroethylene in drinking water. *J. Am. Coll. Toxicol.*, **47**, 1-478.
- Howard, P. H., Boethling, R. S., Jarvis, W. F., Meylan, W. M. and Michalenko, E. M. Eds. (1991) *Handbook of Environmental Degradation Rates*, Lewis Publishers, Inc., Chelsea, MI.
- Hurt, M. E., Valentine, R. and Alvarez, L. (1993) Developmental toxicity of inhaled *trans*-1,2-dichloroethylene in the rat. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **20**, 225-230.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2006) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2003) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Kallman, M. J., Lynch, M. R., Landauer, M. R. (1983) Taste aversions to several halogenated hydrocarbons. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.*, **5**, 23-27.
- LeBlanc, G. A. (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **24**, 684-691.
- Lehmann, K. B. and Schmidt-Kehl, L. (1936) The thirteen most important chlorinated aliphatic hydrocarbons from the standpoint of industrial hygiene. *Arch. Fur. Hygiene*, **116**, 131.
- Leibman, K. C. and Ortiz, E. (1977) Metabolism of halogenated ethylenes. *Environ. Health Perspect*, **21**, 91-97.
- Lyman, W.J. et al. (1990) *Handbook of Chemical Property Estimation Methods*. Amer. Chem. Soc., Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2004 から引用)
- McMillan, D. A. (1986) Toxicity of the *cis*- and *trans*-isomers of 1,2-dichloroethylene. *Diss. Abstr. Int.*, **B**, **47**, 111.
- Merck (2001) *The Merck Index*, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Mortelmans, K., Haworth, S., Lawlor, T., Speck, W., Tainer, B. and Zeiger, E. (1986) Salmonella mutagenicity tests. II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ. Mutag.*, **7**, 1-119.



- Mudder, T. I. (1981) Development of empirical structure-biodegradability relationships and testing protocol for slightly soluble and volatile priority pollutants. *Diss. Abstr. Int. B.*, **42**, 1804.
- Munson, A. E., Sanders, V. M., Douglas, K. A., Sain, L. E., Kauffmann, B. M. and White, K. L. Jr. (1982) *In vivo* assessment of immunotoxicity. *Environ. Health Perspect*, **43**, 41-52.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Sawada, M., Sofuni, T. and Ishidate, M., Jr. (1987) Cytogenetic studies on 1,1-dichloroethylene and its two isomers in mammalian cells *in vitro* and *in vivo*. *Mutat. Re.*, **187**, 157- 164.
- Shopp, G. M. Jr., Sanders, V. M., White, K. L. Jr. and Munson, A. E. (1985) Humoral and cell-mediated immune status of mice exposed to *trans*-1,2-dichloroethylene. *Drug Chem. Toxicol.*, **8**, 393-407.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2006) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- Schubert, U., Wisanowsky, L. and Kull, U. (1995) Determination of phytotoxicity of several volatile organic compounds by investigating the germination pattern of tobacco pollen. *J. Plant Physiol.* **145**, 514-518.
- Torkelson, T. R. (1965) Communication to ACGIH. Animal experiments on the toxicity of a vinyl chloride and vinyl chloride copolymer and of two substances that can be used to stabilize dispersions. Dow Chemical Co., Midland, MI.
- U. S. Coast Guard, Department of Transportation (1984-5): CHRIS - Hazardous Chemical Data. Volume II, Washington, D. C., U. S. Government Printing Office.
- U. S. EPA, Environmental Protection Agency (1980) Ambient water quality criteria document for dichloroethenes. Prepared by the U. S. Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office, Cinn., OH, for the Office of Water Regulations and Standards, Washington, DC. EPA-440/5-80-041.
- U. S. EPA, Environmental Protection Agency (2006) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U. S. NLM, National Library of Medicine (2006) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用)
- U. S. NTP, National Toxicology Program (2002) NTP technical report on the toxicity studies of *trans*-1,2-Dichloroethylene (CAS No.156-60-5). Administered in microcapsules in feed to F344/N rats and B6C3F1 mice. Toxicity report series Number 55 (TOX-55).
- U. S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.
- U. S. NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2002) Registry of Toxic Effects of

Chemical Substance, STN online.

Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.

Wilson, B. H., Smith, G. B. and Rees, J. F. (1986) Biotransformations of selected alkylbenzenes and halogenated aliphatic hydrocarbons in methanogenic aquifer material : A microcosm study. Environ. Sci. Technol., **20**, 997-1002.

Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T. and Mortelmans, K. (1988) *Salmonella* mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. Environ. Mol. Mutagen, **11** (Suppl. 12), 1-158.

浅原照三, 戸倉仁一郎, 大河原信, 熊野谿従, 妹尾学 (2004) 溶剤ハンドブック, 講談社, 東京.

化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. ([http://www.cerij.or.jp/ceri\\_jp/koukai/sheet/sheet\\_indx4.htm](http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm), [http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk\\_hyoka.hyoka\\_home](http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home) に記載あり)

経済産業省 (2006) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 第 11 条に基づく開示 (排出年度 : 平成 16 年度).

経済産業省, 環境省 (2006) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度 : 平成 16 年度) [http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h16kohyo/shukeikekka.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h16kohyo/shukeikekka.htm) に記載あり).

後藤稠, 池田正之, 原一郎編 (1994) 産業中毒便覧 (増補版), 医歯薬出版, 東京.

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

製品評価技術基盤機構 (2006) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 17 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

通商産業省 (1990) 通商産業公報 (1990 年 12 月 28 日), 3 省共同化学物質データベース. (<http://www.safe.nite.go.jp/tmdb/Init.do> から引用)

西田耕之助, 大迫政浩, 樋口能士, 樋口隆哉, 北川雅之, 遠藤淳 (1995) 水中の悪臭物質の気中への蒸散に関する研究, 水処理技術, **36**, 57-75.

日本化学工業協会 (2005) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について - 2004 年度化学物質排出量調査結果 - (2003 年度実績).

日本環境管理学会編 (2004) 改訂 3 版 水道水質基準ガイドブック, 丸善, 東京.

日本産業衛生学会 (2006) 許容濃度等の勧告 (2006 年度), 産衛誌, **48**, 98-123.

平田健正 (1996) 土壌・地下水汚染と対策, 丸善

有機合成化学協会編 (1997) 溶剤ポケットブック, オーム社, 東京.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	林 浩次
6. 生態影響評価	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	清水 康資 石井 かおり

有害性評価書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響 (6章)

川合 真一郎 神戸女学院大学 人間環境科学部

ヒト健康への影響 (7章)

堤 雅弘 済生会中和病院

改訂記録

2007年3月 Ver.0.4 原案作成

2007年9月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会審査部会

第31回安全評価管理小委員会審議了承