IPCS

UNEP/ILO/WHO

国際簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.1 1,2-Dichloroethane (1998)

世界保健機関　　国際化学物質安全計画

国立医薬品食品衛生研究所 化学物質情報部

2001

国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部

2024 改訂

目　　次

はじめに

１．要約　３

２．物質の同定、物理的・化学的特性　４

３．分析方法　４

４．ヒトおよび環境中への暴露源　５

５．環境中における移行、分布および変換　５

６．環境中濃度とヒトへの暴露　５

７．実験動物とヒトにおける体内動態と代謝の比較　７

８．実験動物と*in vitro*試験系に対する影響　８

９．ヒトへの影響　１５

１０．他の実験動物種と自然界の生物への影響　１５

１１．影響評価　１６

１２．国際機関によるこれまでの評価　１９

１３．ヒトの健康に対する防御と緊急処置　１９

１４．現在の規制、ガイドラインおよび基準　２１

REFERENCES　２１

APPENDIX１　SOURCE　DOCUMENTS　３８

APPENDIX２ CICAD FINAL REVIEW BOARD　４２

国際簡潔評価文書（Concise International Chemical Assessment Document）

No.1　1,2-ジクロロエタン(1,2-Dichloroethane)

序言　http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html　を参照のこと

１．要約

1,2-ジクロロエタンのCICADは、環境中経由の暴露によるヒトの健康への潜在的な影響と環境への影響を評価したIPCSの環境保健クライテリア = EHC: Environmental Health Criteria（IPCS,1995）を元に、カナダ保健省環境保健部が作成した。このため、1993年5月（健康影響データ）および、1994年10月（環境影響データ）までのデータがレビューされた。付録１に、EHCでのピアレビューと、EHCの入手方法について記した。

本CICADの場合、CICAD作成における最終検討会議前のピアレビューは、EHC作成のためになされたピアレビューで済ませた。最終検討会議のメンバーは、メールの交換により1,2-ジクロロエタンのCICADはEHC作成に際して寄せられたコメントも検討して、本CICAD出版の最終承認をくだした。最終検討会議のメンバー構成は、付録２に記した。IPCSが1993年に作成した国際化学物質安全性カード（ICSC0250）が原本CICADに添付されており、本訳中ではリンク先を示している。

1,2-ジクロロエタン（CAS番号：107-06-2）は、揮発性の合成炭化水素で、主として塩化ビニルモノマーや塩素化溶剤の合成に用いられる。有鉛ガソリンの添加物あるいは、燻蒸剤としても使用されるが、前者の使用は減少している。環境へは、主として大気中に放出され、しばらく残留する。しかしオゾン層破壊には影響を及ぼさないと考えられる。1,2-ジクロロエタンが生物に蓄積される可能性は低い。ヒトが暴露される主な経路は吸入による。

1,2-ジクロロエタンの影響について、ヒトでのデータはほとんどない。発癌性についての非常に限られた疫学データからは、結論が導出できない。

1,2-ジクロロエタンは動物試験では中程度の急性毒性を示す。短期、亜慢性、慢性の発癌以外の影響を調べた毒性試験における限られた知見から、肝臓と腎臓が主要な標的臓器であると思われる；経口の最小毒性発現量は49-82 mg/kg体重（ラットの13週間暴露での肝重量の増加）と、吸入の最小毒性発現量は202 mg/m^3（ラットの12ヵ月暴露での肝臓と腎臓の機能への影響）であった。限られた試験データにおいてであるが、1,2-ジクロロエタンは動物試験では催奇形性を示さず、他の一般毒性が見られる暴露濃度より低い濃度では生殖毒性や発生毒性を示すという証拠はない。

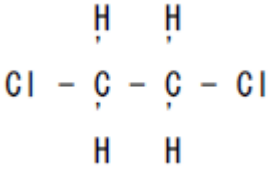
ラットおよびマウスを1,2-ジクロロエタンに78週間経口暴露した時、血管肉腫、胃、乳腺、肝臓、肺、子宮内膜を含む種々の臓器に腫瘍発生の有意な増加が見られた。吸入暴

露においては、ラットあるいはマウスに腫瘍発生の有意な増加は見られなかったが、1,2-ジクロロエタンのマウスへの経皮あるいは腹腔内への反復投与により、肺腫瘍の増加が見られた。

1,2-ジクロロエタンは、前核細胞、糸状菌、ヒトを含む哺乳類細胞を用いた多数の*in vitro*試験系で遺伝毒性を示した。同様に、ラット、マウス、昆虫を用いた*in vivo*試験系でも例外なく遺伝毒性試験の結果は陽性、およびDNAへの結合活性を示した。水棲生物への影響の種々のエンドポイントについて報告された最も低いIC_{50}（50%阻害濃度）と、EC_{50}（50%影響濃度）はそれぞれ25 mg/Lと、105 mg/Lであった。ミジンコ（Daphnia）に対するLC_{50}（50%致死濃度）は220 mg/Lであり、生殖への影響は20.7 mg/Lで観察された。試験されたうち最も感受性の高い淡水に棲む脊椎動物は、サンショウウオ（Ambystoma gracile）で幼生の生存の減少は2.5 mg/Lで観察された。陸棲生物への影響については、限られたデータしかない。入手されたデータから、1,2-ジクロロエタンは「おそらくヒトに発癌性を持つ（Probable carcinogen）」と考えられ、したがって暴露は極力避けるべきである。動物が経口で暴露された時に5%の腫瘍増加が見られた濃度から推察したこの物質の発癌性は、6.2–34 mg/kg体重/日であった。ヒトの主要な暴露経路である大気について、推察された発癌性に5000倍または50000倍の安全係数を掛けて計算した指針値は、3.6–20 μg/m^3あるいは0.36–2.0 μg/m^3であった。しかし入手されたデータによれば、吸入による1,2-ジクロロエタンの発癌性はより弱いと推察されることから、この指針値はリスクを過剰に見積もっている可能性が高い（相当する経口の濃度は1.2–6.8 μg/kg体重/日あるいは、0.12–0.68 μg/kg体重/日となる）。この値は「基本的に無視しうるリスク（essentially negligible risk=遺伝毒性を示す発癌物質について10^{-5}あるいは10^{-6}レベルのリスク）」としていくつかの当局で表現されている値に相当する。一例としてある環境中での暴露値を元にリスクの評価を推算したところ、暴露レベルは指針値の300分の１程度であった。

２．　物質の同定、物理的・化学的特性

1,2-ジクロロエタン（CAS番号：107-06-2、別名：エチレンジクロライド、ジクロ-1,2-エタン、下記の構造式を参照）は、室温で無色の液体の化学合成品である。蒸気圧は8.5 kPa（20℃）で揮発性も強く、水溶性で溶解度は8690 mg/L（20℃）である。1,2-ジクロロエタンのオクタノール／水分配係数は1.76である。追加された物理的・化学的特性が本文書に添付され国際化学物質安全性カードInternational Chemical Safety Cardに示されている。



３．　分析方法

環境媒体中における1,2-ジクロロエタンは、通常、電子捕獲検出、水素炎イオン化検出、または質量分析との組み合わせによるガスクロマトグラフで分析する。検出限界範囲は、大気では0.016から4 μg/m^{3}ないしそれ以上、水では0.001から4.7 μg/L、各種の食品では6から10 μg/kgである（ASTDR、1992）。

４． ヒトおよび環境中への暴露源

1,2-ジクロロエタンが天然産物として存在することは知られていない。1,2-ジクロロエタンの主な用途は塩化ビニルモノマーの合成であり、各種の塩素化溶剤の製造にもかなり使用されている。1,2-ジクロロエタンはアンチノックガソリン添加物にも混合されており（数カ国で有鉛ガソリンの段階的な使用停止に伴って、その利用は減少傾向にあるが）、また、燻蒸剤として使われてきた。カナダ（1990年）および米国（1991）における年間総生産量は、それぞれ、およそ922 ktと6318 ktである（化学品市場報告 Chemical Marketing Report、1992）。

５． 環境中における移行、分布および変換

流出した1,2-ジクロロエタンの大部分は大気へ放出される。1,2-ジクロロエタンの大気中での残留は中程度であり、推定大気寿命は43～111日間である。少量の1,2-ジクロロエタンが成層圏へ移動して、光分解によって塩素ラジカルが生成してオゾンと次々に反応する可能性がある（SpenceおよびHanst、1978;Callaghanら、1979）。一部の1,2-ジクロロエタンは工場排水となって水域環境へ流出して、揮発により速やかに除かれる（Dillingら、1975）。1,2-ジクロロエタンは工場廃棄物処理場近辺の地下水にもおそらく浸出している。水生生物または陸生生物での生物濃縮は予想されていない。

６． 環境中濃度とヒトへの暴露

6.1 環境中濃度

環境媒体における1,2-ジクロロエタンの濃度に関して、現在最も代表的なものと考えられるデータを表1に要約する。都市の暴露発生源地域ではない、大気調査による1,2-ジクロロエタンの平均濃度は、カナダが0.07～0.28 μg/m^3、日本で<0.004～3.8 μg/m^3、英国およびオランダでは1.2 μg/m^{3}となっている。しかし、以前の米国での調査では平均濃度0.33～6.05 μg/m^{3}と報告されており、化学製造プラント近くのピーク濃度は736 μg/m^{3}の高濃度範囲に及んでいた（米国環境保護庁US EPA、1985）。住居地区屋内空気の平均濃度はカナダで<0.1 μg/m^3、米国で0.1～0.5 μg/m^3、オランダでは3.4 μg/m^{3}と報告されて

いる。

飲料水では、カナダ、米国、日本、スペインにおける調査結果に基づけば、1,2-ジクロロエタンの平均濃度は一般に0.5 μg/L未満である。最近のデータはほとんど無いが、地表水で10 μg/Lより高い1,2-ジクロロエタンの濃度は極めて稀にしか検出されていない。

カナダと米国における広範囲にわたる調査では、1,2-ジクロロエタンは食料品中には極めて稀にしか検出されなかった。さらに、1,2-ジクロロエタンは生物濃縮の可能性は低いことより、食品は主要な暴露源にはなり得ない。

表1　環境媒体中における1,2-ジクロロエタン濃度

媒体	場所	年	濃度	出典
外界空気	カナダ	1988～1990	0.07～0.28 μg/m^3（平均）	T.Dann、未発表データ、1992
外界空気	日本	1992	< 0.004～3.8 μg/m^3（平均）	環境庁、1993
外界空気	英国	1982, 1983	1.2 μg/m^3（平均）	Clark ら、1984a,b
外界空気	オランダ	1980	1.2 μg/m^3（平均）	Guiche および Shulting、1985
外界空気	米国	1980～1992	0.33～6.05μg/m^3（平均）	Singh ら、1980、1981、1982
屋内空気（居住区域）	カナダ	1991	< 0.1 μg/m^3（平均）	Fellin ら、1992
屋内空気（居住区域）	米国		0.1～0.5 μg/m^3（平均）	米国環境保護庁 1992
屋内空気（居住区域）	オランダ	1984～1985	3.4 μg/m^3（平均）	Kiest ら、1989
飲料水	カナダ	1988～1991	< 0.05～0.139μg/（平均）	P. Lachmaniuk 私信、1991
		1990	< 0.2 μg/L（平均）	Ecobichon および Allen、1990
		1982～1983	< 0.1 μg//L（平均）	Otson、1987
飲料水	米国	1980 年代初期	非検出[a]～19 μg/L	Letkiewicz ら、1982
			非検出～0.05 μg/L	Barkley ら、1980
飲料水	日本	1976	< 0.5～0.9 μg/L	Fujii、1977
飲料水	スペイン	1987	2～22 μg/L	Freiria-Gandara ら、1992
地表水	カナダ	1981～1985	< 0.08 μg/L	Keiser、1983；Kaiser および Comba、1986；Lum および Kaise、1986
地表水	日本	1992	0.01～3.4 μg/L	環境庁、1993
食品 (34 グループ)	カナダ	1991	< 50 μg/kg(固体)；< 1 μg/l（液体）	Enviro-Test Laboratories、1991
		1992	< 5 μg/kg(固体)；< 1 μg/l（液体）	Enviro-Test Laboratories、1992

食品 （19 品目）	米国	非特定	非検出～0.31 μg//kg	Heikes、1987, 1990
		非特定	非検出～8.2 μg//kg	Heiles、1987
食品 （231 品目）	米国	非特定	< 9～30 μg/kg	Daft、1988

[a]検出限界は報告されていない。

6.2 ヒトへの暴露

一般環境下での推定間接暴露の一例をここに示す。一般の人々の一般媒体中の1,2-ジクロロエタン暴露は、各種媒体中の濃度と、体重並びに摂取パターンに対する参考値に基づいて推定できる。関連データが利用できるので、暴露量は主に北米から得られたデータに基づいて推定された。しかし、他の諸国もできればここで概説しているのと同様のやり方で、各国のデータに基づいて総暴露量を推定するように奨励されている。

成人の1日吸気量が22 m^3、男女の平均体重は64 kg、24時間のうち4時間を屋外で過ごす（国際化学物質安全性計画IPCS、1994）ものとし、カナダ全土の調査された都市における外界空気中の1,2-ジクロロエタンの平均濃度範囲が0.07～0.28 μg/m^3であることに基づいて、一般の人々の外界空気からの1,2-ジクロロエタン平均摂取量は、0.004～0.02 μg/kg体重/日の範囲であると推定された。24時間のうち20時間を屋内で過ごす（国際化学物質安全性計画IPCS、1994）ものとし、さらに、カナダおよび米国における屋内空気または個人的 'personal' 空気中の1,2-ジクロロエタン濃度範囲は、0.1～0.5 μg/m^3の範囲に満たないことに基づいて、屋内空気中の1,2-ジクロロエタンの平均摂取量は、0.03～0.1 μg/kg体重/日ないしそれ以下の範囲であると推定された。成人の1日摂水量が1.4 リットル、平均体重は64 kg（国際化学物質安全性計画IPCS、1994）、カナダにおける1,2-ジクロロエタンの平均濃度の調査結果が0.05～0.139 μg/Lないしそれ以下の範囲であることから、飲料水からの平均の1,2-ジクロロエタン摂取量は0.001～0.003 μg/kg体重/日ないしそれ以下の範囲であると推定された。広範な調査で食品中には1,2-ジクロロエタンが検出されず、また生物濃縮の可能性は低いことより、食品からの1,2-ジクロロエタン摂取は無視できるであろう。したがって、一般の人々に対する1,2-ジクロロエタンの主な暴露源は、外界および屋内空気であり、その外に飲料水が微量の暴露源となっている。

1,2-ジクロロエタンに対する職業的暴露に関するデータで確認されたものはほとんどない。北米の場合、労働者が1,2-ジクロロエタンに暴露されるのは主に他の化学物質製造においてである。このような状況下では、暴露の主要経路は吸と、場合によっては経皮接触である可能性が高い。

７． 実験動物およびヒトにおける体内動態と代謝の比較

1,2-ジクロロエタンを吸入、経口摂取、皮膚暴露すると容易に吸収されて、速やかに、かつ広範囲に体内に分布される。ラットに150 mg/kg体重の単回経口投与した場合と、150 ppm (600 mg/m^3) の濃度で6時間吸入させた場合も、放射活性（おそらく代謝物として）の相対分布は似通っていた（Reitzら、1982）。ラットおよびマウスで、1,2-ジクロロエタンは速やかに、かつ広く体内各部で代謝され、主にイオウ含有代謝物が尿中に用量依存的に排出される。ラットでは血中濃度が5〜10 μg/mLになる暴露レベルでは、代謝は飽和または制限されてしまうようである（Reitzら、1982）。強制経口投与 (bolus) によって150 mg/kg体重に暴露したときの方が、150 ppm (600 mg/m^3) の濃度で6時間吸入させた場合よりも、アルキル化DNAのレベルは高かった（Reitzら、1982）。

利用できるデータによれば、1,2-ジクロロエタンは2つの主要な経路を介して代謝されることが示唆される。第一の経路は、２－クロロアセトアルデヒドと２－クロロエタノールへのチトクロムP-450によって媒介される飽和性ミクロソーム酸化であり、その後にグルタチオンとの抱合が行われる。第二の経路は、グルタチオンとの直接的な抱合でS-(2－クロロエチル)－グルタチオンの形成を伴い、これはおそらく非酵素的反応でグルタチオンエピスルフォニウムイオンに変換される。このイオンは、タンパク、DNAあるいはRNAと付加体を形成し得る。DNA損傷が*in vitro*のP-450経路で誘起されたが（Banerjeeら、1980；Guengerichら、1980；Linら、1985）、DNA損傷に対する主経路としては、グルタチオン抱合経路の方がP-450経路よりもおそらく重要であるということを示すいくつかの証拠がある（Guengerichら、1980；Rannungら、1980；Sundheimerら、1982；Inskeepら、1986；Kogaら、1986；Simulaら、1993）。

８．実験動物と *in vitro*試験系に対する影響

8.1 単回暴露

1,2-ジクロロエタンは中程度の急性毒性を実験動物で示す。例えば、ラットに6または7.25時間吸入暴露したときのLC_{50}（50%致死濃度）は4000から6600 mg/m^{3}の範囲であったのに対し（Spencerら、1951）、ラット、マウス、イヌおよびウサギに対する経口投与のLD_{50}（50%致死量）は413から2500 mg/kg体重の範囲であった（BarsoumおよびSaad、1934；McCollisterら、1956；Smyth、1982；LarionovおよびKokaroviseva、1976；Munsonら、1982；NIOSH、1994a）。

8.2 刺激作用および感作

実験動物の皮膚への1,2-ジクロロエタンの塗布は、顕微鏡的変化を起こして中程度の浮腫が生じた（Dupratら、1976；Kroneviら、1981；Jakobsonら、1982）。同様に、動物の眼に直接投与した場合には、組織学的な変化と軽度な刺激作用が観察された（Kuwabaraら、1968；Dupratら、1976）。この物質による皮膚感作の可能性に関する情報は確認されなか

った。

8.3 短期暴露

1,2-ジクロロエタンの短期暴露の毒性に関するデータは確認されなかった。少数群のラット、ウサギ、モルモット、イヌおよびブタを用いて、1,2-ジクロロエタンを6000 mg/m^{3}の濃度で1日7時間の吸入暴露を6日間行なったとき、肺と副腎のうっ血および出血を伴って、肝臓と腎臓の変性および壊死が観察された（Heppelら、1976）。ラットに最大量150 mg/kg体重/日まで2週間経口投与して検討されたが、体重または臓器重量、組織学的所見、臨床生化学検査値に影響は認められなかった（van Eschら、1977；Reitzら、1982）。

8.4 長期暴露

8.4.1 亜慢性暴露

数種の実験動物による亜慢性試験の結果、肝臓と腎臓が1,2-ジクロロエタン暴露の標的臓器であることが示されている。しかし、これらの試験のほとんどは、全般的に記述の不十分さと少数群の動物で試験された限られた範囲のエンドポイントしか調べられていないことより、信頼できる無影響量no-observed-effect levelまたは最小作用量lowest-observed effect levelの設定のための根拠として役立たせるには不十分である。初期の限定された一連の試験では、800 mg/m^{3}という低濃度の空気中に亜慢性暴露（7時間／日）した後、いくつかの種で肝臓の形態学的変化が観察された（Heppelら、1946；Spencerら、1951；Hofmannら、1971）。亜慢性的に49～82 mg/kg体重/日を13週間以上、ラットに経口投与して相対的な肝重量の増加がみられた（van Eschら、1977；米国国家毒性プログラムNTP、1991）。

8.4.2 慢性暴露と発がん性

入手可能な慢性試験において、非腫瘍性影響に関する情報はほとんど得られなかった。肝および腎毒性を示す血清パラメータの変化が、1群当たり8～10匹の雄または雌のSprague-Dawley系ラットに対して、わずか202 mg/m^{3}の空気中濃度で12ヶ月間暴露したときに見られたが、組織病理学的検査がこの試験で行われなかった（Spreaficoら、1980）。

1,2-ジクロロエタンの発がん性が、実験動物による限られた少数の生物検定法で検討された（短期間の暴露と高い死亡率という制限も含まれている）。1群当たり90匹の雄または雌のSprague-Dawley系ラットに対する吸入試験において、1,2-ジクロロエタンを最高150 ppm (607 mg/m^3) の濃度で、7時間／日、5日／週、78週間暴露し、自然死が見られるまで観察されたが、いずれの型の腫瘍発生率も有意な増加が報告されなかった（Maltoniら、1980）。しかし、濃度とは関連していなかったが、この試験では死亡率が高く、腫瘍発生率は試験群間での異なる死亡率の調整がなされてはいなかった。雌のSprague-

Dawley系ラット(n=50) に1,2-ジクロロエタンを50 ppm (200 mg/m^3) の濃度で、7時間／日、5日／週、2年間暴露した試験で、被験物質に関連した他の毒性は観察されなかったが、乳腺の腺腫と線維腺腫の発生率の増加（有意ではない）が認められた（Cheeverら、1990）。1群当たり90匹の雄または雌のSwiss系マウスに対する吸入試験において、1,2-ジクロロエタンを最高150 ppm (607 mg/m^3) の濃度で、7時間／日、5日／週、78週間暴露し、自然死が見られるまで観察されたが、いずれの型の腫瘍発生率も増加が見られなかった（Maltoniら、1980）。Osborne-Mendel系ラット（各性の暴露群でn = 50；対応する対照群はn = 20；共同対照群でn = 60）に対して、コーン油に溶解した検体を時間加重平均用量で、47または95 mg/kg体重/日、5日／週、78週間強制経口投与し、その後さらに32週間観察が行われた試験では、数箇所の部位で有意な腫瘍発生の増加が見られた。前胃の扁平上皮がん発生率の増加が、雄の両暴露群で有意に認められた（同時対照の共同対照溶媒投与群、対応対照群、低用量投与群、高用量投与群の腫瘍発生率はそれぞれ0/60、0/20、3/50、9/50）。さらに、血管肉腫の発生率が暴露した雄（1/60、0/20、9/50、7/50）と雌（0/59、0/20、4/50、4/50）で有意に増加した。皮下組織の線維腫の発生率が有意に雄で増加した（0/60、0/20、5/50、6/50）。雌の場合は、乳腺の腺腫と線維腺腫の発生率（両腫瘍を合わせた発生率）が有意に増加した（6/59、0/20、15/50、24/50）。死亡率は雌雄共に高用量群で有意に増加し、対照群に比べて暴露したラットでは毒性臨床徴候の発現頻度が大きかった。慢性マウス肺炎が各群の60～94%のラットで発症したが、発生率は投与量とは関係なかった（米国国立がん研究所 NCI、1987）。

同様の生物検定法で、B6C3F$_1$系マウス（各性の暴露群でn = 50；対応する対照群はn = 20；共同対照群でn = 60）に対して、コーン油に溶解した検体を時間加重平均用量で、雄には97または195 mg/kg体重/日、雌の場合は149または299 mg/kg体重/日、5日／週、78週間強制経口投与し、その後さらに13週間観察が続けられた。肝細胞がんの発生率が暴露された雄で有意に増加したが（共同対照溶媒投与群、対応対照群、低用量投与群、高用量投与群の発生率はそれぞれ4/59、1/19、6/47、12/48）、既存対照群の間での肝腫瘍発生率の変動が大きかったため、著者らは確信をもって当該腫瘍の発生率の増加が被験化学物質起因するものではないとしている。肺・気管支腺腫の発生率が高用量群の雄で有意に増大し（0/59、0/19、1/47、15/48）、雌では高低の両用量群（2/60、1/20、7/50、15/48）で有意に増大した；高用量群の1匹の雌は肺・気管支がんであった。乳腺の腺がんが雌の高低両用量群で有意に増加した（0/60、0/20、9/50、7/48）。雌で子宮内膜間質ポリープまたは子宮内膜間質肉腫の発生率（両方を合わせた発生率）が高低の両用量群で有意に上昇した（0/60、0/20、5/49、5/47）。

用量相関性のある致死率の増加が雌で認められたが、雄では認められなかった。さらに、高用量投与された雌で体重減少があった（米国国立がん研究所NCI、1978）。雌の非近交系Ha:ICRマウス（n = 30）に、1,2-ジクロロエタンを週3回、440～594日間、皮膚塗布したところ肺腫瘍（良性肺乳頭腫）の発生率が有意に増加した（van Duurenら、1979）。1,2-ジクロロエタンを反復腹腔内投与し、感受性のある系統 (A/St) によるスクリーニング生物試験によって、マウス当たりの肺腺腫数の用量相関性のある増加結果を得たが、これらの増加は有意ではなかった（Theissら、1977）。1,2-ジクロロエタン吸入とジスルフィラム (抗酒薬) 混餌によるラットへの併用暴露により、肝内胆管のがんと嚢腫、皮下線維

腫、肝腫瘍結節、精巣の間細胞腫瘍、および乳房腺がんの発生率は、いずれか片方の化合物のみの投与ラット、あるいは無処置の対照ラットに比べて増加した（Cheeverraら、1990）。組織病理学的検査の範囲が限られてはいたが、これらの3つの生物試験において、腫瘍発生を惹起または促進させる可能性がないのは明らかであった（van Duurenら、1979；Klaungら、1986；Storyら、1986；Milmanら、1988）。

8.5　遺伝毒性と関連エンドポイント（評価項目）

1,2-ジクロロエタンは広範囲のエンドポイントに対する多数の*in vitro* (表2) および*in vivo* 試験 (表3) において、遺伝毒性があることが一貫して証明されている。1,2-ジクロロエタンはサルモネラ菌Salmonella typhimuriumでの試験では変異原性が見られ、特に、その変異原性は外来性の代謝活性系が存在すれば顕著であり、さらに、不定期DNA合成の誘起、遺伝子突然変異の誘起および*in vitro*哺乳動物細胞でDNAとの付加体を形成した。1,2-ジクロロエタンはラットおよびマウスによる*in vivo*試験の全てでDNAに結合することが報告されている。また、1,2-ジクロロエタンはキイロショウジョウバエDrosophila melanogasterで体細胞伴性劣性致死変異を誘導した。

遺伝毒性に関する利用できるデータは、「グルタチオン抱合経路（すなわち、グルタチオンエピスルフォニウムイオンの生成）は、DNA損傷に対する主経路としてP-450経路よりもおそらく重要である」という仮説に一致している（Guengerichら、1980；Rannungら、1980；Sundheimerら、1982；Inskeepら、1986；Kogaら、1986；Simulaら、1993）；ヒト細胞株における変異頻度はグルタチオンーSー転移酵素活性レベルと一致していた（Crespiら、1085）。

8.6　生殖発生毒性

限られた数の試験に基づくが、1,2-ジクロロエタンが実験動物で催奇形性があるという証拠はなく、他の全身的影響を与える量以下の投与量で生殖または発生に対して影響を及ぼすという根拠もほとんど無い（Alumotら、1976；Vozovaya、1977；Kavlockら、1979；Raoら、1980；Laneら、1982）。

8.7　免疫学的および神経学的影響

免疫学的影響としては、連鎖球菌感染に対する抵抗力の低下、マウスにおける肺の殺菌活性の低下およびウサギにおける抗体産生レベルの変化が、それぞれ20および10 mg/m^3以上の1,2-ジクロロエタンへの急性あるいは亜慢性亜暴露後に観察された（Shmuter、1977；Sherwoodら、1987）が、ラットでは最高が800 mg/m^3の濃度で数日間暴露しても影

響が見られなかった（Sherwoodら、1987）。また、抗体レベルへの影響と細胞依存性反応に対する可逆的影響も、1,2-ジクロロエタンを3 mg/kg体重/日に相当する濃度で約14または90日間飲料水でマウスに暴露させて観察された（Munsonら、1982）。

1,2-ジクロロエタンの神経学的影響に関するデータは確認されなかった。

表2　　*In vitro*における1,2-ジクロロエタンの遺伝毒性

（（米）有害物質・疾病登録局ASTDR、1992より改変）

種族（試験系）	エンドポイント	結果 代謝活性化あり	結果 代謝活性化なし	出典
原核生物系				
ネズミチフス菌	遺伝子突然変異	+	+	Miliman ら、1988
		+	+	Barber ら、1981
		+	+	Kanada および Uyeta、1978
		+	+	Nestmann ら、1980
		+	+	Rannung ら、1978
		+	+	van Bladeren ら、1981
		+	NT	Rannung および Beije、1979
		+	-	Cheh ら、1980
		+	-	Moriya ら、1983
		-	-	King ら、1979
		+	+	Strobel および Grummt、1987
		NT	+[a]	Simula ら、1993
ネズミチフス菌／スポット・テスト	遺伝子突然変異	NT	(+)	Brem ら、1974
		(+)	−	Principe ら、1981
		NT	−	Buijs ら、1984
ネズミチフス菌／アラビノース抵抗試験（標準）	遺伝子突然変異	(+)	−	Roldan-Arjona ら、1991
ネズミチフス菌／アラビノース抵抗試験（液体）	遺伝子突然変異	(+)	(+)	Roldan-Arjona ら、1991
放線菌 (Streptomyces coelicolor)	遺伝子突然変異	NT	−	Principe ら、1981
大腸菌 K12/343/113	遺伝子突然変異	−	−	King ら、1979
大腸菌 wp2	遺伝子突然変異	NT	(+)	Hemminki ら、1980
		−	−	Moiya ら、1983
大腸菌 PolA	DNA 損傷	NT	(+)	Brem ら、1974

枯草菌/rec⁻ assay (ＤＮＡ修復試験)	DNA 損傷	NT	−	Kanada および Uyeta、1978
真核生物				
—真菌				
コウジカビ菌	遺伝子突然変異	NT	−	Crebelli および Carere、1988
		NT	−	Principe ら、1981
コウジカビ菌	有糸分裂異常	NT	+	Crebelli ら、1984
コウジカビ菌	異数体誘発	NT	+	Crebelli ら、1988
酵母	体細胞組換	NT	(+)	Simmon、1980
—動物試験系				
ハムスター細胞(CHO)/HGPRT	遺伝子突然変異	+	(+)	Tan および Hsie、1981
		+	(+)	Zamora ら、1993
ラット肝細胞	不定期 DNA 合成	NT	+	Williams ら、1989
マウス肝細胞	不定期 DNA 合成	NT	+	Milman ら、1988
マウス肝細胞 DNA	DNA 結合	+	NT	Benerjee、1988
子ウシ胸腺 DNA	DNA 結合	+	NT	Prodi ら、1986
サケ精子 DNA	DNA 結合	+	−	Benerjee および van Duuren、 1979; Benerjee ら、1980
マウス BALB/c-3T3	細胞形質転換	NT	−	Miliman ら、1988
		NT	−	Tu ら、1985
マウス C3H10T'	細胞形質転換	NT	+b	Schultz ら、1992
ゴールデンハムスター胎芽細胞	細胞形質転換	NT	+	Hatch ら、1983
—ヒト細胞				
ヒトリンパ芽球 AHH-1	遺伝子突然変異	NT	+	Crespi ら、1985
ヒトリンパ芽球 TK6	遺伝子突然変異	NT	+	Crespi ら、1985
ヒト胎芽類上皮 EUE 細胞	遺伝子突然変異	NT	+	Ferreri ら、1983
ヒト末梢リンパ球	不定期 DNA 合成	+	−	Perocco および Prodi、1981

NT＝試験していない、－＝陰性、＋＝陽性、(＋)＝弱い陽性または陽性限界

[a]GSTA1-1 を発現している細胞の増加

[b]ヌードマウスで腫瘍化した形質転換細胞

表3　*In vivo*における1,2-ジクロロエタンの遺伝毒性

種族（試験系）	エンドポイント	結 果	出典
哺乳類での試験			
マウス	優性致死変異	—	Lane ら、1982
マウス／スポット・テスト	遺伝子突然変異	(+)	Gocke ら、1983
マウス骨髄	姉妹染色分体交換	+	Giri および Que Hee、1988
マウス骨髄	小核	−	King ら、1979 ; Jenssen および Ramal、1980
マウス末梢赤血球	小核	−	Amstrong および Galloway、1983
マウス肝、腎、肺、胃	DNA 結合	+	Prodi ら、1986
マウス肝、腎、肺、胃	DNA 結合	+	Arfelini ら、1984
マウス前胃、腎	DNA 結合	+	Hellman および Brandt、1986
マウス肝	DNA 結合	+	Banerjee、1988
ラット肝、腎、脾、肺、前胃、胃	DNA 結合	+	Reitz ら、1982
ラット肝、腎、肺、胃	DNA 結合	+	Arfellini ら、1984
ラット肝、腎、肺、胃	DNA 結合	+	Prodi ら、1986
ラット肝、腎	DNA 結合	+	Inskeep ら、1986
ラット肝、肺	DNA 結合	+	Baertsch ら、1991
ラット肝	DNA 結合	+	Banerjee 、1988
ラット肝		+	Cheever ら、1990
マウス肝	DNA 損傷	+	Storer および Conolly 、 1983、1985 ;
		+	Storer ら、1984
マウス肝	DNA 損傷	+	Taningher ら、1991
昆虫での試験			
キイロショウジョウバエ／体細胞変異	遺伝子突然変異	+	Nylander ら、1978
キイロショウジョウバエ／体細胞変異	遺伝子突然変異	+	Romert ら、1990
キイロショウジョウバエ／体細胞変異	遺伝子突然変異	+	Kramers ら、1991
キイロショウジョウバエ／体細胞変異	遺伝子突然変異	(+)	Ballering ら、1993
キイロショウジョウバエ／劣性致死	遺伝子突然変異	+	Ballering ら、1993
キイロショウジョウバエ／赤色座位	遺伝子突然変異	+	Ballering ら、1993
キイロショウジョウバエ／伴性劣性	遺伝子突然変異	+	King ら、1979
キイロショウジョウバエ／伴性劣性	遺伝子突然変異	+	Kramers ら、1991
キイロショウジョウバエ	染色体欠失／増量	+/+	Valencia ら、1984
宿主経由試験			
大腸菌 K12/343/113 マウス宿主経由試験	遺伝子突然変異	−	King ら、1979

（（米）有害物質・疾病登録局ASTDR、1992より改変）－＝陰性、＋＝陽性、（＋）＝弱い陽性または陽性限界

９． ヒトへの影響

9.1　症例報告

1,2-ジクロロエタンの吸入または経口摂取によるヒトでの偶発的急性暴露は、中枢神経系、肝臓、腎臓、肺臓および心臓血管系への影響を含む種々の影響を及ぼしている（例えば、Hinkel、1965；SuveerおよびBabichenko、1969；Dorndorfら、1975；Andriukin、1979；Nouchiら、1984）。利用できるヒトにおける限られたデータに基づいて、1,2-ジクロロエタンの経口致死量は20～50 mLと推定された。

9.2　疫学的研究

暴露されたヒトにおける1,2-ジクロロエタンの発がん性は広範には調査されていない。他の化学薬品と共に、主として1,2-ジクロロエタンに暴露されていた化学薬品製造プラントにおける278人の作業者グループで、膵臓がんによる死亡率が有意に増加した（8人の症例に基づき、標準化死亡比 (standardized mortality ratio) [SMR] = 492）。この要因による死亡率は暴露期間の長期化と共に増加した。さらに、症例数が少なく（すなわち4例）、しかも暴露期間との関連性はあまり一致しないが、白血病による死亡率もこれらの作業者で増加した（BensonおよびTeta、1993）。

1,2-ジクロロエタンに対する職業的暴露と脳腫瘍との関連性は、少数例の患者対照研究では認められなかった（AustinおよびSchnatter、1983）。

本来限られた生態学的研究において、大腸がんと直腸がんの発生率は飲料水中の1,2-ジクロロエタン濃度と関連して増加しているが、他の物質に対する同時暴露が観察された影響に寄与している可能性がある（Isacsonら、1985）。

１０． 実験室と自然界の他の生物への影響

10.1　水生環境

実験室および自然界における多くの水生生物に及ぼす1,2-ジクロロエタンの影響も調査

された。細菌の場合、ガス産生とアンモニア消費について報告された最も低いIC_{50}（50%阻害濃度）は、メタン生成菌methanogenでは25 mg/L、ニトロソモナス属Nitrosomonasで29 mg/Lであった（BlumおよびSpeece、1991）。試験された淡水産藻類アオコのうちで最も感受性が高かったのはミクロキスティスエルギノーサMicrocystis aeruginosaであり、細胞増殖に対する阻害EC_{50}（50%影響濃度）が105 mg/mLであった（BringmannおよびKuhn、1978）；海産珪藻での唯一確認された試験において、フェオダクチラム・トリコルヌーツムPhaeodactylum tricornutumの炭素の取込みに対するEC_{50}が340 mg/mLであったと報告されている（PearsonおよびConnell、1975）。3種の水生原生動物に対する毒性閾値（細胞増殖阻害）は105 mg/mL以上であった（BringmannおよびKuhn、1980）。ミジンコDaphniaに対する遊泳阻害試験で最低のEC_{50}（10%遊泳阻止濃度）は150 mg/Lであったが（Freiraら、1994）、最低のLC_{50}（50%致死濃度）は220 mg/Lであった（Leblancら、1980）。ミジンコへ影響は、生殖に対して20.7 mg/L、成長に対しては71.7 mg/Lでそれぞれ観察された。10.6 mg/Lおよび41.6 mg/Lの濃度で、それぞれのエンドポイントに対して影響はなかった（Richterら、1983）。利用できるデータに基づけば、最も感受性の高い淡水に棲む脊椎動物は、northwestern salamander（サンショウウオの一種）であり、幼生の9日生存（孵化後4日）が2.5 mg/Lで減少した（Blackら、1982）。

10.2　陸生環境

陸生生物に対する1, 2-ジクロロエタンの毒性について確認されたデータは、評価を行なうには十分ではない。

１１．影響評価

11.1　健康への影響の評価

11.1.1　ハザードの特定および用量反応評価

利用可能なヒトにおける限られたデータに基づいて、1,2-ジクロロエタンの経口致死量は20～50 mLと推定された。実験動物の結果に基づけば、1,2-ジクロロエタンは吸入によって中程度の急性毒性を示す。1,2-ジクロロエタンには皮膚および眼の刺激作用もある。

ヒトにおける利用可能な研究には限界があるため、無影響レベルまたは発がん性の定量的推定値を導き出すための基礎として、実験動物での利用可能な実験データに頼る必要がある。しかし、確認された短期および亜慢性のほとんどの試験において、限られた範

囲のエンドポイントのみが試験されており、また文書化も不完全であった。同様に、非腫瘍性作用に関する情報は長期発がん性試験でほとんど提出されていなかった。報告されている最低影響濃度は、経口摂取の場合は49～82 mg/kg体重/日の用量で13週間（ラット肝重量の増加）（米国国家毒性プログラムNTP、1991）であり、そしてラットでも吸入では202 mg/m^3（12ヶ月間ラットを暴露したときの肝および腎機能に対する影響）（Spreaflcoら、1980）であった。限られたデータに基づくものではあるが、1,2-ジクロロエタンに実験動物で催奇形性があるという証拠はなく、あるいは他の全身的毒性作用を誘起する用量以下で生殖または発生毒性を誘起するという証拠もない。

1,2-ジクロロエタンがおそらくヒトの発がん物質であると見なされるのは次のような根拠に基づいている：１）現在までで最も信頼できる限られた疫学的試験で、主に1,2-ジクロロエタンに暴露された作業員に発がん性が証明されたこと（BensonおよびTeta、1993）、２）ラットとマウスに経口暴露して稀な腫瘍と通常の腫瘍が誘導され（米国国立がん研究所NCI、1978）、これは他の限定された生物検定法での証明もなされたこと、３）*in vivo*でDNAをアルキル化する反応性に富む中間体が生成されること、４）遺伝毒性のいろいろな*in vitro*試験で陽性結果が得られていること。

1,2-ジクロロエタンの発がん能は各種の発がん発生率の増加に基づいて予測されているが、B6C3F$_1$マウスを経口暴露したときに、肺／気管支腺腫、乳腺の腺がん、および子宮内膜間質ポリープあるいは肉腫（両者を合わせて）の発生率（マッチさせた（同じ試験）およびプールした（同時研究）溶媒対照群両方のデータが取り込まれた）の増加があったばかりでなく、胃の扁平上皮細胞がん、血管肉腫、皮下組織線維腫、および乳腺の腺がん或いは線維腺腫（両者を合わせて）の発生率が同様の暴露によってOsborne-Mendelラットでも増加したからである。しかし、この試験において、高用量の場合に雌のマウスと雌雄のラットでの死亡率が他の用量群よりも高かったことに注意せねばならない。したがって、これらの高用量群は発がん能の定量的推定値の誘導には加えられなかった。104週間連続暴露を標準暴露期間とし、104週間のバイオアッセイによるげっ歯類の予測腫瘍増加率として補正されたデータの多段モデリングに基づいて、腫瘍発生率の5%増加範囲 ($TD_{0.05}$s) は、6.2～34 mg/kg体重/日の範囲である。1,2-ジクロロエタンの発がん性は未変化体ではなく、むしろ代謝物に起因する可能性があることより、げっ歯類とヒトでの体表面積の違いに対する尺度係数を取り込むことが適切であるとは考えらなかった。

11.1.2　1,2-ジクロロエタンの指針値設定基準

入手されたデータは1,2-ジクロロエタンは遺伝毒性発がん物質であることを示しているので、暴露は極力避けるべきである。ヒトに対して1,2-ジクロロエタンが発がん性を有する可能性があることより、次の指針が暴露限界の導入および環境媒体の質の判断のための根拠として、関係当局により提出されている。入手されたデータから、空気が一般

環境下での主要な暴露源（6.2節を参照）であると信じられており、空気がここで検討されている主要な媒体である。入手されたデータは非腫瘍性病変に対する耐容摂取量の設定に資する根拠としては不十分と考えられている。

遺伝毒性発がん物質に対する暴露は極力避けることは望ましいが、例えば$TD_{0.05}$sよりも5000倍または50000倍低い値が指針値として適当であると考えられる。この安全域（5000～50000）は、いくつかの当局で「基本的に無視しうる」（すなわち、10^{-5}～10^{-6}）として一般的に考えられている低濃度リスク範囲と同様のリスク防止となっている。この範囲は3.6～20 μg/m^3あるいは0.36～2.0 μg/m^3の空気濃度範囲に相当している（相当する経口摂取量は1.2～6.8 μg/kg体重/日あるいは、0.12～0.68 μg/kg体重/日となる）。

しかし、一般の人々における暴露はほとんどが吸入によるものであるのに対して、$TD_{0.05}$sは実験動物が1,2-ジクロロエタンを経口大量瞬時投与 (bolus) で与えられた試験に基づいているので、空気の暴露リスクを過剰に見積もっている可能性が大きい。入手されたデータによれば、毒物動態学試験における投与処置間のバラツキが主な原因となって、bolus投与よりも吸入の場合の方が1,2-ジクロロエタンの発がん能は弱いようである。

11.1.3　試料のリスク特性

動物における非腫瘍性病変は、一般環境における主な暴露媒体（空気）中の濃度よりも700000倍高濃度でのみ観察された（6.2節で一般環境下での間接的暴露に対して示された暴露推定値に基づく）。確認されたデータは職業性環境における1,2-ジクロロエタンの暴露を推定するのに十分ではない。

可能であるなら、遺伝毒性発がん物質への暴露は極力避けるべきであるが、6.2節で示されている試料中の推定濃度に基づいた一般環境における集団の間接的暴露濃度は、利用可能な発癌性の用量—反応データから妥当であろうと見なされた指針値（すなわち、3.6～20 μg/m^3あるいは0.36～2.0 μg/m^3、$TD_{0.05}$sを5000または50000で除した値）よりも、およそ300倍（最大で）も低い。確認されたデータは職業性環境における1,2-ジクロロエタンの暴露を推定するのに十分ではない。

11.2　環境影響の評価

1,2-ジクロロエタンは工場からの排出物に主として放出され、その高い揮発性のために、大気が1,2-ジクロロエタンの主な環境消滅域である。1,2-ジクロロエタンは空気中で中程度の残留性がある。成層圏での光分解により塩素ラジカルを生成させて、オゾンと反応する可能性がある。しかし、オゾン破壊性は弱く（フロン11の千分の一）、「オゾン層を破壊する物質に関するモントリオール議定書 (the Montreal Protocol on Substances that

Deplete the Ozone Layer)」に本化合物は収載されていない。

陸生生物が大気中の1,2-ジクロロエタンに暴露される可能性がもっとも大きい。しかし、1,2-ジクロロエタンの影響に関して入手されたデータは、陸生生物におけるリスクを特徴づけるのに不十分である。

産業プロセスおよび廃棄を介して表面水または土壌に1,2-ジクロロエタンが放出され、加水分解および微生物分解は緩やかであるが、本物質は高い揮発性によってこれらの環境媒体中に残留する可能性はない。水生生物における種々の毒性試験の結果、影響濃度は一般に10 mg/L以上であることが分かっている。表面水濃度は影響を及ぼすことが証明されている濃度よりも一般に数オーダーも低いので、1,2-ジクロロエタンは水生生物に対して無視できるリスクしかないと言えよう。

１２．国際機関によるこれまでの評価

国際がん研究機関International Agency for Research on Cancer (IARC、1979) は、実験動物による発がん性の十分な証拠に基づき1,2-ジクロロエタンをグループ2B（ヒトに対して発がん性があるかもしれない）に分類した。

FAO/WHO合同食品添加物専門家会議Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) は1,2-ジクロロエタンを3回の機会（WHO、1971、1980、1992）において評価した。その最後の評価において、この化合物は*in vitro*および*in vivo*試験系で遺伝毒性があり、マウスおよびラットに経口投与されたとき発がん性が見られると委員会は結論した。したがって、一日許容摂取量 (ADI) は設定されなかった。委員会は1,2-ジクロロエタンは食品に用いてはならないという見解を表明した。

現行のWHOの飲料水水質ガイドラインGuideline for drinking-water quality（WHO、1993）では、マウスおよびラットの血管肉腫に関する一次元多段モデリングに関する米国国立がん研究所NCI (1978) の試験に基づいて、10^{-4}、10^{-5}および10^{-6}の過剰リスクと関連して推定された飲料水の1,2-ジクロロエタン濃度は、それぞれ300、30および3 µg/Lである。

国際的なハザード分類および表示に関する情報は、国際化学物質安全性カードInternational Chemical Safety Cardに収められている。

１３．ヒトの健康保護と緊急アクション

ヒトの健康障害は、予防・防止手段および適切な応急処置法と共に、国際化学物質安全性カード International Chemical Safety Card (ICSC0250) (https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.listcards3?p_lang=ja) に紹介されている。

13.1 健康障害

1,2-ジクロロエタンは極めて引火性が強い。長期または反覆暴露すると、ヒトに発がんの可能性があると考えられている。

13.2 医師への忠告

応急処置の場合、汚染された衣服を脱がせて、水と石鹸で皮膚を洗浄することが重要である。中毒の場合は、対症療法と支持療法を行なう。死亡は暴露後5日までに生じるが、通常、48時間生存している場合は完全な回復を意味する。

13.3 健康モニタリングに対する忠告

肝臓および腎臓機能のモニタリングが1,2-ジクロロエタンに暴露されたヒトの健康モニタリングプログラムに必要である。

13.4 爆発および火災災害

13.4.1 爆発災害

1,2-ジクロロエタン蒸気濃度が空気中で6～12%になると爆発性の混合気体となる。

13.4.2 火災災害

1,2-ジクロロエタンは極めて引火性が強い。

13.4.3 防止

電気伝導度が低いため、1,2-ジクロロエタンは流動または攪拌により静電気を発生させることがある。密閉系で、換気を施して、防爆型の電気設備だけを使用すること。全ての電気設備にはアースの使用が必要である。

13.5 漏洩

1,2-ジクロロエタンは極めて引火性が強い。漏洩が生じた場合、付近の着火源となるものを全て取り除く。本物質は皮膚を介して吸収されるので、漏洩された物に適切な防護用具を使用せずに、触れたりまたはその上を跨いだりしてはならない。燃焼危険性を避けるため、直ちに濡れたまたは汚染された衣類を脱ぎ、清掃にはスパークしない用具を使用する。下水や河川に流してはならない。

本物質の生命または健康に直接危険なIDLH (Immediately Dangerous to Life or Health) 値は極めて低く、50 ppm（200 mg/m^3）である（国立労働安全衛生研究所NIOSH、1994b）。

１４．現在の規制、ガイドラインおよび基準

各国の規則、ガイドラインおよび基準に関する情報は、国際有害化学物質登録制度International Register of Potentially Toxic Chemicals（IRPTC）の法的ファイルから入手できる。ある国で採用されている化学物質に関する規制決定は、その国の法律の枠組においてのみ十分に理解され得るものだということを読者は認識しておかねばならない。全ての国の規則およびガイドラインは、改定されるものであり、適用される前に適切な規制当局によって常に確かめられる必要がある。

REFERENCES

Alumot E, Nachtomi E, Mandel E, Holstein P (1976) Tolerance and acceptable daily intake of chlorinated fumigants in the rat diet. Food and cosmetics toxicology, 14: 105-110.

Andrunkin AA (1979) [Toxic effect of dichloroethane on the cardiovascular system] Klinicheskaya Medistina (Moscow),57: 43-47 (in Russian).

Arfellini G, Bartoli S, Colacci A, Mazzullo M, Galli MC, Prodi G, Grilli S (1984) In vivo and in vitro binding of 1,2-dibromoethane and 1,2- dichloroethane to macromolecules in rat and m ouse organs. Journal of cancer research and clinical oncology,108: 204-213.

Armstrong MJ, Galloway SM (1983) Micronuclei induced in peripheral blood of Eμ-PIM-1 transgenic mice by chronic oral treatment with 2-acetylaminofluorene or benzene but not with diethyl-nitrosamine or 1,2-dichloroethane. Mutation research, 302: 61-70.

ATSDR (1992) Toxicological profile for 1,2-dichloroethane (draft). Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Austin SG, Schnatter AR (1983) A case-control study of chemical exposures and brain tumors in petrochemical workers. Journal of occupational medicine, 25(4): 313-320.

Baertsch A , Lutz WK, Schlatter C (1991) Effect of inhalation exposure regimen on DNA binding potency of 1,2-dichloroethane in the rat. Archives of toxicology, 65: 169-176.

Ballering LAP, Nivard MJM, Vogel EW (1993) Characterization of the genotoxic action of three structurally related 1,2-dichloroethanes in Drosophila melanogaster. Mutation research,285: 209-217.

Banerjee S (1988) DNA damage in rodent liver by 1,2-dichloroethane, a hepatocarcinogen. Cancer biochemistry and biophysics,10: 165-173.

Banerjee S; van Duuren BL (1979) Binding of carcinogenic halogenated hydrocarbons to cell macromolecules. Journal of the National Cancer Institute, 63, 707-711.

Banerjee S, van Duuren BL, Oruambo FI (1980) Microsome-mediated covalent binding of 1,2-dichloroethane to lung microsomal protein and salmon sperm DNA. Cancer Research,40: 2170-2173.

Barber RD, Donish WH, Muller KR (1981) A procedure for the quantitative measurement of the mutagenicity of volatile liquids in the Ames Salmonella microsome assay. Mutation Research, 90: 31-48.

Barkley J, Bunch J, Bursey JT, Castillo SD, Davis JM, Erickson MD, Harris BSH, Kirkpatrrick M, Michael LC, Parks SP, Pellizzari ED, Ray M, Smith D, Tomer KB, Wagner R, Zweidinger Ra (1980) Gas chromatography mass spectrometry computer analysis of volatile haloganated hydrocarbones in man and his environment— A multimedia environmental study. Biomedical and environmental mass spectrometry, 7: 1390146.

Barsoum GS, Saad K (1934) Relative toxicity of certain chlorine derivatives of the aliphatic series. Quarterly journal of pharmacy and pharmacology, 7: 205-214.

Benson LO; Teta MJ (1993) Mortality due to pancreatic and lymphopoietic cancers in chlorohydrin production workers. British journal of industrial medicine, 50: 710-716.

Black JA, Birge WJ, McDonnell WE, Westerman AG, Ramey BA, Bruser DM (1982) The aquatic toxicity of organic compounds to embryo-larva stages of the fish and amphibians. Lexington, KY. University of Kentucky (Research Report No. 133).

Blum DJW, Speece RE (1991) A database of chemical toxicity to environmental bacteria and its use in interspecies comparisons and correlations. Research journal of the Water Pollution Control Federation, 63 (3): 198-207.

Bonnet P, Francin J-M, Grakiski D, Raoult G, Zissu D (1980) Determination de la concentration lethale50 des principux hydrocarbures aliphatiques chloreis chez le rat. Archives des maladies protssionnelies de medecine du travaiil et de securite sociate (Paris), 41 (6-7): 317-321.

Brem H, Stein AB, Rosenkranz HS (1974) The mutagenicity and DNA-modifying effect of haloalkanes. Cancer research, 34: 2576-2579.

Bringmann G, Kühn R (1978) Testing of substances for their toxicity threshold: model organisms Microcystis (Diplocystis) aeruginosa and Scenedesmus quadncauda. Mitteilungen Intemationale

Vereinigung für Theoretishe und Angewandte Limnologie, 21: 275-284.

Bringmann G, Kühn R (1978) Comparison of the toxicity thresholds of water pollutants to bacteria, algae, and protozoa in the cell multiplication inhibition test. Water research,14: 231-241.

Buijs W; van der Gen A; Mohn GR; Breimer DD (1984) The direct mutagenic activity of alpha, omega-dihalogenoalkanes in Salmonella typhimurium. Strong correlation between chemical properties and mutagenic activity. Mutation reseach.141: 11-14.

Callaghan MA, Slimak MW, Gaebel NW, May IP, Fowler CF, Freed JR, Jennings P, Durfee RL, Whitemore FC, Maestri B, Mabey WR, Holt BR, Gould C (1979) Water-related fate of 129 priority pollutants. Vol.Ⅱ. Washington, DC. US Environmental Protection Agency (EPA 40/4-79-029b).

Cheever KL, Chlakis JM, El-Hawari AM, Kovatch RM, Weeisburger EK (1990) Ethylene dichloride: the influence of disulfiram or ethanol on oncogenicity, metabolism and DNA conventional binding in rats. Fundamental and applied toxicology, 14: 243-261.

Chen AM, Hooper AB, Skochdopole J, Henke CA, McKinnell RG (1980) A comparison of the ability of frog and rat S-9 to activate promutsgens in the Ames test.

Environmental and molecular mutagenesis, 2: 487-508.

Chemical Marketing Reporter (1992) Chemical profile: ethylene dichloride. Chemical Marketing Reporter magazine, 241(19): 42.

Clark AL, McIntyre AE, Lester JN, Perry R (1984a) Ambient air measurement of aromatic and halogenated hydrocarbons at urban, rural, and motorway locations. The science of the total environment, 39: 265-279.

Clark AL, McIntyre AE, Perry R, Lester JN (1984b) Monitoring and assessment of aromatic and

halogenated hydrocarbons at urban, rural, and motorway locations. Environmental pollution series B, 7: 141-158.

Comba ME, Kaiser KLE (1985) Volatile halocarbons in the Detroit River and their relationship with contaminant sources. Journal of Great Lakes research, 11(3): 404-418.

CPI (1991) CPI product profiles: ethylene dichloride. Don Mills, Ontario, Canadian Process

Industries, Corpus Information Services.

Crebelli R, Carere A (1988) Genotoxic activity of halogenated aliphatic hydrocarbons in Aspergillus nidulans. Journal of occupational toxicology, 8: 437-442.

Crebelli R; Conti G; Conti L; Carere A (1984) Induction of somatic segregation by halogenated aliphatic hydrocarbons in Aspergillus nidulans. Mutation Research, 138: 33-38.

Crebelli R; Benigni R; Franekic J; Conti G; Conti L; Carere A (1988)
Induction of chromosome malsegregation by halogenated organic solvents in Aspergillus nidulans: unspecific or specific mechanism? Mutation Research, 201: 401-411.

Crespi CL, Seixas GM, Turner TR, Ryan CG, Penman BW (1985) Mutagenicity of 1,2-dichloroethane and 1,2-dibromoethane in two human lymphoblastoid cell lines. Mutation research, 142: 133-140.

Daft JL (1988) Rapid determination of fumigant and industrial chemical residues in food. Journal of the Association of Official Analytical Chemists, 71(4): 748-760.

Dilling WL, Tefertiller NB, Kalos GJ (1975) Evaporation rates and reactities, of methylene chloride, chloroform, 1,1,1-trichloroethane, trichloroethylene, and other chlorinated compounds in dilute aqueous solutions. Environmental science and technology, 9(9): 833-838.

Domdorf W, Kresses M, Christian W, Katritzki KG (1975) [Dichloroethane poisoning with myoclonic syndrome, eplileptic attacks, and irreversible cerebral effects.] Arch für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 220: 373-379 (in German).

Duprat P, Delsaut L, Gradiski D (1976) Pouvir irritant des principaux solvants chlorés aliphatiques sur la peau et les muqueses oculaires du lapin. European journal of toxicology, 9: 171-177

Ecobichon DL, Allen MC (1990) New Brunswick — Water Quality Surveillance Program, New Brunswick public water supplies, data summary report 1990. New Brunswick Department of Health and Community Services.

Environmental Agency Japan (1993) Chemicals in the environment — 1993. Tokyo.

Enviro-Test Laboratories (1991) Cayley background study: analysis of food products for target

organic and inorganic parameters. Edmonton (Report No.91-E1208).

Enviro-Test Laboratories (1992) Windsor area background study: analysis of food products for target organic and inorganic parameters. Edmonton (Report No.E1052).

Fellin P, Barnett SE, Tran QA (1992) Results of a national pilot survey of airborne volatile organic compounds in Canadian residences. Vol. 1 . Prepared by Concord Environmental Corporation for Health and Welfare Canada, Ottawa, Ontario.

Freiria-Gandara MJ, Lorenzo-RA, Alvarez-Devesa A, Bermejo F (1992) Occurrence of halogenated hydrocarbons in the water supply of different cities of Galicia (Spain). Environmental technology, 13: 437-447.

Freitag D, Ballhorn L, Behechti A, Fischer K, Thumm W (1994) Structural configuration and toxicity of chlorinated alkanes. Chemosphere, 28(2): 253-259.

Fujii T (1977) Direct aqueous injection gas chromatography.Journal of chromatography, 139: 297-302.

Giri AK, Que Hee SS (1988) In vivo sister chromatid exchange induced by 1,2-dichloroethane on bone marrow cells of mice. Environmental and molecular mutagenesis, 12: 331-334.

Gocke E, Wild D, Eckhardt K, King MT (1983) Mutagenicity studies with the mouse spot test. Mutation research, 117: 201-212.

Guengerich FP, Crawford WM Jr, Domoradzki JY, Macdonald TL, Watanabe PG (1980) In vitro activation of 1,2-dichloroethane by microsomal and cytosolic enzymes. Toxicology and applied pharmacology, 55: 303-317.

Guicherit R, Schulting FL (1985) The occurrence of organic chemicals in the atmosphere of The Netherlands. The science of the total environment, 43: 193-219.

Hatch GG, Mamay PD, Ayer ML, Casto BC, Nesnow S (1983) Chemical enhancement of viral transformation in Syrian hamster embryo cells by gaseous and volatile chlorinated methanes and ethanes. Cancer research, 43: 1945-1950.

Hellman B, Brandt I (1986) Effects of carcinogenic halogenated aliphatic hydrocarbons on [3H]thymidine incorporation into various organs of the mouse. A comparison between 1,2-dibromoethane and 1,2-dichloroethane. Mutation research, 163: 193-199.

Hemminki K, Falck K, Vainio H (1980) Comparison of alkylation rates and mutagenicity of directly acting industrial and laboratory chemicals: epoxides, glycidyl ethers, methylating and ethylating agents, halogenated hydrocarbons, hydrazine derivatives, aldehydes, thiuram and dithiocarbamate derivatives. Archives of Toxicology, 46: 277-285.

Heppel LA, Neal PA, Perrin TL, Endicott KM, Porterfield VT (1945) The toxicology of 1,2-dichlorethane (ethylene chloride). Ⅲ. Its acute toxicity and the effect of protective agents.

Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 84: 53-63.

Heppel LA, Neal PA, Perrin TL, Endicott KM, Porterfield VT (1946) The toxicology of 1,2-dichlorethane (ethylene chloride). V. The effects of daily inhalations. Journal of industrial hygiene and toxicology, 28(4): 113-120.

Hofmann HT, Birnstiel H, Jobst P (1971) Zur Inhalationstoxicitat von 1,1- und 1,2-Dichlorathan.[The inhalation toxicity of 1,1- and 1,2-dichlorethane] Archiv für Toxikologie,27: 248-265.

IARC (1979) Some halogenated hydrocarbons. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 20).

Inskeep PB, Koga N, Cmarik JL, Guengerich FP (1986) Covalent binding of 1,2-dihaloalkanes to DNA and stability of the major DNA adduct, S-[2-(N7-guanyl)ethyl]glutathione. Cancer research,46: 2839-2844.

IPCS (1993) International Chemical Safety Card — 1,2-Dichlorethane. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (No.0250).

IPCS (1994) Environmental health criteria for assessing risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety.

IPCS (1995) 1,2-Dichlorethane. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria No. 176).

Isacson P, Bean JA, Splinter R, Olson DB, Kohler J (1985) Drinking water and cancer incidence in Iowa. Ⅲ. Association of cancer with indices of contamination. American journal of epidemiology,121(6): 856-869.

Jakobson I, Wahlberg JE, Holmberg B, Johansson G (1980) Uptake via the blood and elimination of 10 organic solvents following epicutaneous exposure of anesthetized guinea pigs. Toxicology and applied pharmacology, 63: 181-187.

Jenssen D, Ramel C (1980) The micronucleus test as part of a short-term mutagenicity test program for the prediction of carcinogenicity evaluated by 143 agents tested.Mutation research, 75: 191-202.

Kaiser KLE, Comba ME (1986) Volatile hydrocarbon contaminant survey of the St. Clair River. Water pollution research journal of Canada, 21(3): 323-331.

Kaiser KLE, Comba ME, Huneault H (1986) Volatile hydrocarbon contaminants in the Niagara River and in Lake Ontario. Journal of Great Lakes research, 9(2): 212-223.

Kanada T, Uyeta M (1978) Mutagenicity screening of organic solvents in microsomal systems. Mutation research, 54: 215.

Kavlock R, Chernoff N, Carver B, Kopfler F (1979) Teratology studies in mice exposed to municipal drinking-water concentrates during organogenesis. Food and cosmetic toxicology, 17:343-347.

King M -T, Beikirch H, Eckhardt K, Gocke E, Wild D (1979) Mutagenicity studies with x-ray-contrast media, analgesics, antipyretics, antirheumatics and some other pharmaceutical drugs in bacterial, Drosophila and mammalian test systems. Mutation research, 66: 33-43.

Klaunig JE, Ruch RJ, Pereira MA (1986) Carcinogenicity of chlorinated methane and ethane c ompounds administered in drinking water to mice. Environmental health perspectives, 69: 89-95.

Kliest J, Fast T, Boley JSM, van de Wiel H, Bloemen H (1989) The relationship between soil contaminated with volatile organic compounds and indoor air pollution. Environment international, 15: 419-525.

Koga N, Inskeep PG, Harris TM, Guengerich FP (1986) S-[2-(N7-guanyl)ethyl]glutathione, the major DNA added formed from 1,2-dibromoethane. Biochemistry, 25: 2129-2198.

Kramers PG, Mout HC, Bissumbhar B, Mulder CR (1991) Inhalation exposure in Drosophila mutagenesis assays: experiments with aliphatic halogenated hydrocarbons, with emphasis on the genetic activity profile of 1,2-dichloroethane. Mutation Research,252: 17-33.

Kronevi T, Wahlberg JE, Holmberg B (1981) Skin pathology following epicutaneous exposure to seven organic solvents. International journal of tissue reactions, 3: 21-30.

Kuwabara T, Quevedo AR, Cogan DG (1968) An experimental study of dichloroethane poisoning. Archives ophthalmology, 79: 321-330.

Lane RW, Riddle BL, Borzelleca JF (1982) Effects of 1,2-dichloroethane and 1,1,1-thichloroethane in drinking water on reproduction and development in mice. Toxicology and applied pharmacology 63: 409-421.

Larionov VG, Kokarovtseva MG (1976) Morphological constitution of peripheral blood in intoxication with dichloroethane and its metabolisms. In: Actual problems of pesticide application in different climatographic zones. Yerevan, Aiastan Publishers, pp. 131-133.

Leblanc GA (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (Daphnia magna). Bulletin of environmental contamination and toxicology, 24: 684-691.

Letkiewicz F, Jhonston P, Coleman J (1982) Occurrence of 1,2-dichloroethane in drinking water, food and air. Prepared by JRB Association, Washington DC, under Contract No.68-01-6185 for the US Environmental Protection Agency.

Lin ELC, Mattox JK, Pereira MA (1985) Glutathione plus cytosol- and microsome-mediated binding of 1,2-dichloroethane to polynucleotides. Toxicology and applied pharmacology, 78: 428-435.

Lum KR, Kaiser KLE (1986) Organic and inorganic contaminants in the St. Lawrence River: some preliminary results on their distribution. Water pollution research journal of Canada, 21(4): 592-603.

Maltoni C, Valgimigli L, Scamato C (1980) Long-term carcinogenic bioassays on ethylene dichloride administered by inhalation to rats and mice. In: Ames BN, Infante P, Reitz R, eds. Ethylene dichloride: a potential health risk? Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, pp. 3-33 (Banbury Report No. 5).

McCollister DD, Hollingsworth RL, Oyen F, Rowe VK (1956) Comparative inhalation toxicity of fumigant mixtures. Individual and joint effect of ethylene dichloride, carbon tetrachloride, and ethylene dibromide. Archives of industrial health, 13: 1-7.

Millman HA, Storey DL, Riccio ES, Sivak A, Tu AS, Williams GM, Tong C, Tyson CA (1988) Rat liver foci and in vitro assays to detect initiating and promoting effects of chlorinated ethanes and ethylenes. Annals of the New York Academy of Sciences, 534: 521-530.

Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K, Shirasu Y (1983) Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. Mutation research, 116: 185-216.

Munson M, Sanders VM, Douglas KA, Sain LE, Kauffmann BM, White KL Jr (1982) In vivo assessment of immunotoxicity. Environmental health perspectives, 43: 41-52.

NCI (1978) Bioassay of 1,2-dichloroethane for possible carcinogenicity. Beheads, MD, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Services, National Institutes of Health., National Cancer Institute(HEW (NIH) Publication No. 78-1305).

Nestmann ER, Lee EG, Matula TI, Douglas GR, Mueller JC (1980) Mutagenicity of constituents identified in pulp and paper mill effluents using the Salmonella/mammalian-microsome assay. Mutation research, 79:203-212.

NIOSH (1994a) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health (last revision Nay 1994).

NIOSH (1994b) NIOSH pocket guide to chemical hazards. US Department of Human and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, June.

Nouchi T, Miura H, Kanayama M, Mizuguchi O, Takano T (1984) Fatal intoxication by 1,2-dichloroethane
— A case report. International archives of occupational and environmental health, 54: 111-113.

NTP (1991) Toxicity studies of 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride) in F344/N rats, Sprague Dawley rats, Osborne-Mendel rats, and B6C3F1 mice (drinking water and gavage studies). Research

Triangle Park, NC, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NIH Publication No. 91-3123).

Nylander PO, Olofsson H, Rasmuson B, Svahlin H (1978) Mutagenic effects of petrol in Drosophila melanogaster. I. Effects of benzene and 1,2-dichloroethane. Mutation research, 57: 163-167.

Otson R (1987) Purgeable organics in Great Lakes raw and treated water. International journal of environmental analytical chemistry, 31(1): 41-53.

Pearson CR, McConnell G (1975) Chlorinated C1 and C2 hydrocarbons in the marine environment. Proceedings of the Royal Society of London B, 189: 305-332.

Perocco P, Prodi G (1981) DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured in vitro. Cancer letters, 13: 213-218.

Principe P, Dogliotti E, Bignami M, Crebelli R, Falcone E, Fabrizi M, Conti G, Comba P (1981)

Mutagenicity of chemicals of industry and agricultural relevance in Salmonella, Streptomyces and Aspergillus. Journal of the science of food and agriculture, 32(8):826-832.

Prodi G, Arfellini G, Colacci A, Grilli S, Mazzullo M (1986) Interaction of halocompounds with nucleic acids. Toxicologic pathology, 14: 438-444.

Rannug U (1980) Genotoxic effects of 1,2-dibromoethane and 1,2-dichloroethane. Mutation research, 76: 269-295.

Rannug U, Beije B (1979) The mutagenic effect of 1,2-dichloroethane on Salmonella typhimurium. Ⅱ. Activation by the isolated perfused rat liver. Chemico-biological interactions, 24: 265-285.

Rannug U, Sundvall A, Ramel C (1978) The mutagenic effect of 1,2-dichloroethane on Salmonella typhimurium. I. Activation through conjugation with glutathione in vitro. Chemico-biological interactions, 20: 1-16.

Rao KS, Murray JS, Deacon MM, Jhon JA, Calhoun LL, Young JT (1980) Teratogenicity and reproduction studies in animals inhaling ethylene dichloride. In: Ames BN, Infante P, Reitz R, eds. Ethylene dichloride: a potential health risk? Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, pp. 149-166 (Banbury Report No. 5).

Reitz RH, Fox TR, Ramsey JC, Quast JF, Langvardt PW, Watanabe PG (1982) Pharmacokinetics and macromolecular interactions of ethylene dichloride in rats after inhalation or gavage. Toxicology and applied pharmacology, 62: 190-204.

Richter JE, Peterson SF, Kleiner CF (1983) Acute and chronic toxicity of some chlorinated benzenes, chlorinated ethanes, and tetrachloroethylene to Daphnia magna. Archives of environmental contamination and toxicology, 12: 679-684.

Roldan-Arjona T, Garcia-Pedrajas MD, Luque-Romero FL, Hera C, Pueyo C (1991) An association between mutagenicity of the Ara test of Salmonella typhimurium and carcinogenicity

in rodents for 16 halogenated aliphatic hydrocarbons.

Mutagenesis, 6: 199-205.

Romert L, Magnusson J, Ramel C (1990) The importance of glutathione and glutathione transferase for somatic mutations in Drosophila melanogaster induced in vivo by 1,2-dichloroethane. Carcinogenesis, 11: 1399-1402.

Schultz K, Ghosh L, Banerjee S (1992) Neoplastic expression in murine cells induced by halogenated hydrocarbons. In vitro cellular and developmental biology, 28A: 267-272.

Sherwood RL, O'Shea W, Thomas PT, Ratajczak HV, Aranyi C, Graham JA (1987) Effects of inhalation of ethylene dichloride on pulmonary defenses of mice and rats. Toxicology and applied pharmacology, 91: 491-496.

Shmuter LM (1977) [Effect of chronic exposure to low concentrations of chlorinated hydrocarbons of the ethane series on the specific and nonspecific immunologic reactivity of experimental animals] Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya, 8: 38-42 (in Russian).

Simmon VF (1980) Review of non-bacterial tests of genotoxic activity of ethylene dichloride. In: Ames BN, Infante P, Reitz R, eds. Ethylene dichloride: a potential health risk? Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, pp. 97-103 (Banbury Report No. 5).

Simula TP, Glancey MJ, Wolf CR (1993) Human glutathione S-transferase-expressing Salmonella typhimurium tester strains to study the activation/detoxification of mutagenic compounds: studies with halogenated compounds, aromatic amines and aflatoxin B1. Carcinogenesis, 14: 1371-1376.

Singh HB, Salas LJ, Smith AJ, Shigeishi H (1980) Atmospheric measurements of selected toxic organic chemicals. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Environmental Sciences Research Laboratory (EPA-600/3-80-072; PB80-198898).

Singh HB, Salas LJ, Smith AJ, Shigeishi H （1981） Measurements of some potentially

hazardous organic chemicals in urban environments. Atmospheric environment, 15: 601-612.

Singh HB, Salas LJ, Stiles RE (1982) Distribution of selected gaseous mutagens and suspect carcinogens in ambient air. Environmental science and technology, 16: 872-880.

Smyth HF Jr (1969) Acute toxicity of ethyl compounds. In: Spector WC, ed. Handbook of toxicology. Vol. 1. Philadelphia, PA, W.B. Saunders Company.

Spence JW, Hanst PL (1978) Oxidation of chlorinated ethanes. Journal of the Air Pollution Control Association, 28(3): 250-253.

Spencer HC, Rowe VK, Adams EM, McCollister DD, Irish DD (1951) Vapor toxicity of ethylene dichloride determined by experiments on laboratory animals. American Medical Association archives of industrial hygiene and occupational medicine, 4: 482-493.

Spreafico F, Zuccato E, Marcucci F, Sironi M, Paglialunga S, Madonna M, Mussini E (1980) Pharmacokinetics of ethylene dichloride in rats treated by different routes and its long-term inhalatory toxicity. In: Ames BN, Infante P, Reitz R, eds. Ethylene dichloride: a potential health risk? Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, pp. 107-133 (Banbury Report No. 5).

Storer RD, Conolly RB (1983) Comparative in vivo genotoxicity and acute hepatotoxicity of three 1,2- dihaloethanes. Carcinogenesis, 4: 1491-1494.

Storer RD, Conolly RB (1985) An investigation of the role of microsomal oxidative metabolism in the in vivo genotoxicity of 1,2-dichloroethane. Toxicology and applied pharmacology, 77: 36-46.

Storer RD, Jackson NM, Conolly RB (1984) In vivo genotoxicity and acute hepatotoxicity of 1,2-dichloroethane in mice: comparison of oral, intraperitoneal, and inhalation routes of exposure. Cancer research, 44: 4267-4271.

Story DL, Meierhenry EF, Tyson CA, Milman HA (1986) Differences in rat liver enzyme-positive foci produced by chlorinated aliphatics and phenobarbital. Toxicology and industrial

health, 2: 351-362.

Strobel K, Grummt T (1987) Aliphatic and aromatic halocarbons as potential mutagens in drinking water, Ⅲ. Halogenated ethanes and ethenes. Toxicology and environmental chemistry, 15: 101-128.

Sundheimer DW, White RD, Brendel K, Sipes IG (1982) The bioactivation of 1,2-dibromoethane in rat hepatocytes: covalent binding to nucleic acids. Carcinogenesis, 3: 1129-1133.

Suveev IM, Babichenko ME (1969) [On the problem of the clinical aspects and therapy of acute poisoning by dichloroethane vapors] Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya, 13: 50-51 (in Russian).

Tan EL, Hsie AW (1981) Mutagenicity and cytotoxicity of haloethanes as studied in the CHO/HGPRT system. Mutation research, 90: 183-191.

Taningher M, Parodi S, Grilli S, Colacci A, Mazzullo M, Bordone R, Santi L (1991) Lack of correlation between alkaline DNA fragmentation and DNA covalent binding induced by polychloroethanes after in vivo administration. Problems related to the assessment of a carcinogenic hazard. Cancer detection and prevention, 15: 35-39.

Theiss JC, Stoner GD, Shimkin MB, Weisburger EK (1977) Test for carcinogenicity of organic contaminants of United States drinking waters by pulmonary tumor response in strain A mice. Cancer research, 37: 2717-2720.

Tu AS, Murray TA, Hatch KM, Sivak A, Milman HA (1985) In vitro transformation of BALB/c-3T3 cells by chlorinated ethanes and ethylenes. Cancer letters, 28: 85-92.

US EPA (1985) Health assessment document for 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride). Final report. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA/600/8-84/006F; NTIS PB86-122702).

US EPA (1985) Health assessment document for 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride). Final report. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA/600/8-84/006F; NTIS PB86-122702).

US EPA (1992) Indoor air quality data base for organic compounds. Research Triangle Park, NC,US Environmental Protection Agency (EPA-600-R-92-025; NTIS PB92-158468).

Valencia R, Abrahamson S, Lee WR, von Halle ES, Woodruff RC, Wurgler FE, Zimmering S (1984) Chromosome mutation tests for mutagenesis in Drosophila melanogaster. A report of the US Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. Mutation research, 134: 61-88.

van Bladeren PJ, Breimer DD, Rotteveel-Smijs GM, de Knijff P, Mohn GR, van Meeteren-Walchli B, Buijs W, van der Gen A (1981) The relation between the structure of vicinal dihalogen compounds and their mutagenic activation via conjugation to glutathione. Carcinogenesis, 2: 499-505.

van Duuren BL, Goldschmidt BM, Loewengart G, Smith AC, Melchionne S, Seldman I, Roth D (1979) Carcinogenicity of halogenated o lefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. Journal of the National Cancer Institute, 63: 1433-1439.

van Esch GJ, Kroes R, van Logten MJ, den Tonkelaar EM (1977)Ninety-day toxicity study with 1,2-dichloroethane (DCE) in rats. Bilthoven, National Institute of Public Health and Environmental Hygiene (Report 195/77 AI. Tox.).

Vozovaya M (1977) [The effect of dichloroethane on the sexual cycle and embryogenesis of experimental animals,] Akusherstvo i Ginekologiya (Moscow), 2: 57-59 (in Russian).

WHO (1971) Evaluation of food additives: specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: some extraction solvents and certain other substances; a review of the technological efficacy of some antimicrobial agents. Fourteenth report of the Expert Committee. Geneva, World Health Organization (WHO Technical Report Series No. 462).

WHO (1980) Evaluation of certain food additives. Twenty-third report of the joint FAO/WHO Expert Committee on FOOD Additives. Geneva, World Health Organization (WHO Technical Report Series No. 648 and corrigenda).

WHO (1992) Evaluation of certain food additives and naturally occurring toxicants. Thirty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on FOOD Additives. Geneva, World Health Organization (WHO Technical Report Series No. 828).

WHO (1992) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol.1. Recommendations. Geneva, World Health Organization.

Williams GM, Mori H, McQueen CA (1989) Structure-activity relationships in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. Mutation research, 221: 263-286.

Zamora PO, Benson JM, Li AP, Brooks AL (1983) Evaluation of an exposure system using cells grown on collagen gels for detecting highly volatile mutagens in the CHO/HGPRT mutation assay. Environmental mutagenesis, 5: 795-801.

APPENDIX 1 —SOURCE DOCUMENTS

国際化学物質安全性計画International Programme on Chemical Safety—環境保健クライテリアモノグラフ Environmental Health Criteria Monograph No.176 (1995)

1,2-ジクロロエタンに関する環境保健クライテリア文書は、健康・安全性ガイドHealth and Safety Guide（1991）および国際化学物質安全性カードInternational Chemical Safety Card（1993）と同様に国際化学物質安全性計画International Programme on Chemical Safetyによって作成されたものであり、その写しは下記の機関から入手できる：

International Programme on Chemical Safety World Health Organization

Geneva, Switzerland

カナダ保健省環境衛生理事会Environmental Health Directorate, Health CanadaのMs K. Hughesにより作成されたモノグラフの第一次案は、1994年6月にコメントを求めるためにIPCSの関係機関および関係者Contact Points（およそ150の、政府、業界、大学、独立組織、個人）に配布された。受理されたコメントに基づいて改訂された第二次案は、またMs K. Hughesにより作成された。IPCSの中央部門Central Unitの委員であるDr E. SmithとDr P.G. Jenkinsがそれぞれ科学的内容と技術的な編集の責任を持った。

1,2-ジクロロエタンに関するモノグラフは、1994年10月25日から11月3日にかけてジュネーブで開催された農薬に関する合同会議Joint Meeting on Pesticides (JMP) のコアアセスメントグループCore Assessment Group (CAG) によってまとめられた。コアアセスメントグループCore Assessment Groupはモノグラフ草案を再調査と改訂を行ない、ヒトの健康および環境に対する1,2-ジクロロエタン暴露のリスク評価を行なった。コアアセスメントグループ会議Core Assessment Group meeting出席者は以下の通りであった：

Dr T. Balley, Ecological Effects Branch, Environmental Fate and Effects Division, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr A.L. Black, Department of Human Services and Health, Canberra, ACT, Australia

Mr D.J. Clegg, Carp, Ontario, Canada

Dr S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom （副議長)

Dr P.E.T. Douben, Her Majesty's Inspectorate of Pollution, London, United Kingdom (環境保健クライテリアのジョイント・ラポーターEHC Joint Rapporteur)

Dr P. Fenner-Crisp, Office of Pesticide Programs, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr. R. Halley, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Public Health Services, Department of Health and Human Services, research triangle Park, NC, USA

Ms K. Hughes, Priority Substances Section, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada (環境保健クライテリアのジョイント・ラポーターEHC Joint Rapporteur)

Dr D. Kanungo, Division of Medical Toxicology, Central Insecticides Laboratory, Government of India, Ministry of Agriculture & Cooperation, Dirctorate of Plant Protection, Quarantine & Storage, Faridabad, Haryana, India

Dr L. Landner, MFG, European Environmental Research Group Ltd, Stockholm, Sweden

Dr M.H. Litchifield, Melrose Consultancy, Fontwell, Arundel, West Sussex, United Kingdom

Professor M. Lotti, Institute of Occupational Medicine, University of Padua, Padua, Italy （議長)

Dr D.R. Mattison, University of Pittsburgh, Graduate School of Public Health, Pittsburgh, PA, USA

Dr J. Sekizawa, Division of Information on Chemical Safety, National Institute of Health Sciences, Setagaya-ku, Tokyo, Japan

Dr P. Sinhaseni, Department of Pharmacology, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Dr S.A. Soliman, Pesticide Chemicals & Toxicology, King Saud University, Bureidah, Saudi Arabia

Dr M. Tasheva, Department of Toxicology, National Center of Hygiene, Medical Ecology and Nutrition, Sofia, Bulgaria

Mr J.R. Taylor, Pesticides Safety Directorate, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, York, United Kingdom

Dr H.M. Temmink, Department of Toxicology, Wageningen Agricultural University, Wageningen, The Netherlands

Dr M.I. Willems, Department of Occupational Toxicology, TNO Nutrition and Food Research Institute, AJ Zeist, The Netherlands

環境保健クライテリア文書作成手順

EHCモノグラフ発刊に至るまでの手順の順番がフローチャートに示されている。文書内容の科学的質に責任を負うIPCSの指定された正規の委員が審査官Responsible Officer（RO）として任務に就く。IPCSの編集者がレイアウトと言葉づかいに責任を負っている。顧問或いは、通常IPCS参加研究機関のスタッフにより作成された第一次案は、国際有害化学物質登録制度International Register of Potentially Toxic ChemicalsやMedlineおよびToxlineのような参照データベースから得られたデータに基づいて作成される。

審査官ROにより受理された草案は、その科学的質と客観的妥当性を確定するために、専門家よりなる審査員団によって初期レビューが要求されるであろう。審査官ROがその文書を第一次案として受諾できるものと見なせば、世界中の150をかなり超えるEHCの関係機関および関係者Contact Pointsに未編集のまま配布されて、その完全性および正確さについてのコメント提出が依頼され、必要な場合には追加資料の提供が依頼される。通常、各国の政府により指定された関係機関および関係者Contact Pointsは、参加研究機関、IPCSの中心拠点、または特定の専門的知識で知られている個々の科学者がなるものと思われる。一般的に、審査官ROおよび著者がコメントを考察するのに概ね4ヶ月が猶予されている。受理されたコメントを取り込んでIPCSの理事Directorにより承認を受けた第二次案は、ピア・レビューを行なう作業グループTask Groupの委員に会議よりも少なくとも6ヶ月前に配布される。

作業グループTask Groupの委員は、如何なる組織、政府、または業界の代表としてではなく、個々の科学者として任務に当たる。彼等の役割は文書にある情報の正確さ、意義、および関連性を評価して、化学製品に対する暴露による健康および環境リスクを評価することである。要約および今後の研究並びに安全面の改善ための勧告もさらに要求される。作業グループTask Groupの構成は、会議の主題に要求される専門知識の範囲およびバランスの取れた地理的分布の必要によって指定される。

IPCSの3協同組織は、非政府間組織によって果たされている重要な役割を認めている。関連のある国家および国際的協会からの代表が、オブザーバーとして作業グループTask Groupに参加するために招待されるであろう。オブザーバーは活動の進行に貴重な貢献をしているが、議長による勧誘があったときだけ発言できる。オブザーバーは化学製品の最終評価には参加しない：これは作業グループTask Groupの委員の単独責任である。作業グループTask Groupが妥当であると判断した場合は、最終評価は「非公開」で行なわれることもある。

著者、顧問、またはアドバイザートしてEHCモノグラフ作成に参加している個人は、科学者として個人の能力を役立たせることに加えて、現実的なものかあるいは可能性であるかは別にして、利益相反が認められるのであれば、審査官ROに通知しなければならない。彼等は利益相反の陳述に署名するように要求される。そのような手順によって、活動経過の透明性と高潔性が保証されている。

作業グループTask Groupがレビューを終了し、審査官ROが文書の科学的な正確さおよび完全性について容認した場合、語法の編集、参照（データベース）のチェック、およびカメラレディ・コピーの作成へと進む。IPCSの理事Directorの承認が得られた後に、モノグラフは印刷のためにWHO出版部WHO Office of Publicationに提出される。このとき、最終草案のコピーが作業グループTask Groupの議長と報告担当者に誤りをチェックするために送付される。

APPENDIX 2　CICAD FINAL REVIEW BOARD

Dr A. Aitio, Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

Dr K. Bentley, Director, Environment Policy Section, Commonwealth Department of Human Services and Health, Canberra, Australia

Mr R. Cary, Toxicology and Existing Substances Regulation Unit, Health and Safety Executive, Merseyside, United Kingdom

Dr J. de Fouw, National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, The Netherlands

Dr C. DeRosa, Director, Division of Toxicology, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr W. Farland, Director, National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA (Chairperson)

Dr T.I. Fortoul, Depto. Biologia Celular y Tisular, National University of Mexico and Environmental Health Directorate of the Health Ministry, Mexico D.F., Mexico

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers &

Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Mr J.R. Hickman, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr T. Lakhanisky, Head, Division of Toxicology, Institute of Hygiene and Epidemiology, Brussels, Belgium (Vice-Chairperson)

Dr I. Mangelsdorf, Documentation and Assessment of Chemicals, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Sciences, Hanover, Germany

Ms E. Meek, Head, Priority Substances Section, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr K. Paksy, National Institute of Occupational Health, Budapest, Hungary

Mr D. Renshaw, Department of Health, London, United Kingdom

Dr J. Sekizawa, Division of Chemo-Bio Informatics, National Institute of Hygienic Sciences, Tokyo, Japan

Dr H. Sterzl-Eckert, GSF-Forschungszentrum fur Umwelt und Gesundheit GmbH, Institut fur Toxikologie, Oberschleissheim, Germany

Professor S. Tarkowski, Department of Environmental Health Hazards, The Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland

Dr M. Wallen, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

Secretariat

Dr M. Baril, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr L. Harrison, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr M. Mercier, Director, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr P. Toft, Associate Director, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland