

1,2-ジクロロエタンのラット及びマウスを用いた
吸入によるがん原性試験報告書

試験番号

急性性：ラット/0041；マウス/0042
2週間：ラット/0047；マウス/0048
13週間：ラット/0055；マウス/0056
がん原性：ラット/0067；マウス/0068

平成3年6月28日

中央労働災害防止協会
日本バイオアッセイ研究センター

1,2-ジクロロエタンのラット及びマウスを用いた
吸入によるがん原性試験報告書

試験番号

急性 : ラット/0041 ; マウス/0042

2週間 : ラット/0047 ; マウス/0048

13週間 : ラット/0055 ; マウス/0056

がん原性 : ラット/0067 ; マウス/0068

本 文

| | 目 次 | 頁 |
|------------------------|-------|----|
| 要約 | | 1 |
| 1,2-ジクロロエタンについて | | 2 |
| I 試験材料 | | |
| I-1 被験物質の使用ロット等 | | 7 |
| I-2 被験物質の同一性・安定性 | | 7 |
| I-2-1 同一性 | | 7 |
| I-2-2 安定性 | | 7 |
| I-3 試験動物 | | 8 |
| II 試験方法 | | |
| II-1 投与 | | |
| II-1-1 投与経路、投与方法及び投与期間 | | 9 |
| II-1-2 投与濃度及びその設定理由 | | 9 |
| II-1-3 被験物質の発生方法と濃度調整 | | 11 |
| II-1-4 被験物質の濃度測定 | | 11 |
| II-2 動物管理 | | |
| II-2-1 群分け及び個体識別方法 | | 12 |
| II-2-2 飼育条件 | | 12 |
| II-3 観察・検査項目及び方法 | | |
| II-3-1 動物の一般症状の観察 | | 13 |
| II-3-2 体重測定 | | 13 |
| II-3-3 摂餌量測定 | | 13 |
| II-3-4 血液学的検査 | | 13 |
| II-3-5 血液生化学的検査 | | 14 |
| II-3-6 尿検査 | | 14 |
| II-3-7 病理学的検査 | | 14 |
| II-4 数値処理と統計学的方法 | | 15 |
| II-5 試資料の保管 | | 16 |

| | | |
|-------|-------------------------|----|
| Ⅲ | 試験成績 | |
| Ⅲ-1 | ラットを用いた試験 | |
| Ⅲ-1-1 | 急性試験 | |
| | (1) 動物の状態観察 | 17 |
| | (2) 病理学的検査 | 18 |
| Ⅲ-1-2 | 2週間試験 | |
| | (1) 動物の状態観察 | 19 |
| | (2) 病理学的検査 | 20 |
| Ⅲ-1-3 | 13週間試験 | |
| | (1) 動物の状態観察 | 21 |
| | (2) 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査 | 22 |
| | (3) 病理学的検査 | 22 |
| Ⅲ-1-4 | がん原性試験 | |
| | (1) 動物の状態観察 | 24 |
| | (2) 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査 | 25 |
| | (3) 病理学的検査 | 26 |
| Ⅲ-2 | マウスを用いた試験 | |
| Ⅲ-2-1 | 急性試験 | |
| | (1) 動物の状態観察 | 29 |
| | (2) 病理学的検査 | 29 |
| Ⅲ-2-2 | 2週間試験 | |
| | (1) 動物の状態観察 | 30 |
| | (2) 病理学的検査 | 31 |
| Ⅲ-2-3 | 13週間試験 | |
| | (1) 動物の状態観察 | 32 |
| | (2) 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査 | 32 |
| | (3) 病理学的検査 | 33 |
| Ⅲ-2-4 | がん原性試験 | |
| | (1) 動物の状態観察 | 34 |
| | (2) 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査 | 35 |
| | (3) 病理学的検査 | 35 |
| Ⅳ | 考察・結論 | 39 |
| Ⅴ | 文献 | 45 |

T A B L E S

- TABLE 1 EXPERIMENTAL DESIGN AND MATERIALS AND METHODS
IN THE INHARATION STUDIES OF 1,2-DICHLOROETHANE
- TABLE 2 DEAD ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE RAT (ACUTE STUDIES)
- TABLE 3 DEAD ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE RAT (ACUTE STUDIES)
- TABLE 4 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE RAT (TWO-WEEK STUDIES)
- TABLE 5 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE RAT (TWO-WEEK STUDIES)
- TABLE 6 FOOD CONSUMPTION IN MALE RAT (TWO-WEEK STUDIES)
- TABLE 7 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE RAT (TWO-WEEK STUDIES)
- TABLE 8 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE RAT (THIRTEEN-WEEK STUDIES)
- TABLE 9 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE RAT (THIRTEEN-WEEK STUDIES)
- TABLE 10 FOOD CONSUMPTION IN MALE RAT (THIRTEEN-WEEK STUDIES)
- TABLE 11 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE RAT (THIRTEEN-WEEK STUDIES)
- TABLE 12 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE RAT (TWO-YEAR STUDIES)
- TABLE 13 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE RAT (TWO-YEAR STUDIES)
- TABLE 14 FOOD CONSUMPTION IN MALE RAT (TWO-YEAR STUDIES)
- TABLE 15 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE RAT (TWO-YEAR STUDIES)
- TABLE 16 CLINICAL OBSERVATION (EXTERNAL MASS) - RAT: TWO-YEAR STUDIES -

T A B L E S (CONTINUED)

- TABLE 17 NEOPLASTIC LESIONS (SUBCUTIS)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS :RAT :MALE
- TABLE 18 NEOPLASTIC LESIONS (SUBCUTIS)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS :RAT :FEMALE
- TABLE 19 NEOPLASTIC LESIONS (MAMARY GRAND)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS :RAT :MALE
- TABLE 20 NEOPLASTIC LESIONS (MAMARY GRAND)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS :RAT :FEMALE
- TABLE 21 NEOPLASTIC LESIONS (PERITONEUM)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS :RAT :MALE
- TABLE 22 CAUSE OF DEATH : RAT
- TABLE 23 DEAD ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE MOUSE (ACUTE STUDIES)
- TABLE 24 DEAD ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE MOUSE (ACUTE STUDIES)
- TABLE 25 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE MOUSE (TWO-WEEK STUDIES)
- TABLE 26 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE MOUSE (TWO-WEEK STUDIES)
- TABLE 27 FOOD CONSUMPTION IN MALE MOUSE (TWO-WEEK STUDIES)
- TABLE 28 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE MOUSE (TWO-WEEK STUDIES)
- TABLE 29 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE MOUSE (THIRTEEN-WEEK STUDIES)
- TABLE 30 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE MOUSE (THIRTEEN-WEEK STUDIES)
- TABLE 31 FOOD CONSUMPTION IN MALE MOUSE (THIRTEEN-WEEK STUDIES)
- TABLE 32 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE MOUSE (THIRTEEN-WEEK STUDIES)

T A B L E S (CONTINUED)

- TABLE 33 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE MOUSE (TWO-YEAR STUDIES)
- TABLE 34 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE MOUSE (TWO-YEAR STUDIES)
- TABLE 35 FOOD CONSUMPTION IN MALE MOUSE (TWO-YEAR STUDIES)
- TABLE 36 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE MOUSE (TWO-YEAR STUDIES)
- TABLE 37 CLINICAL OBSERVATION (EXTERNAL MASS) -MOUSE:TWO-YEAR STUDIES-
- TABLE 38 NEOPLASTIC LESIONS (LUNG/BRONCHUS)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS :MOUSE :FEMALE
- TABLE 39 NEOPLASTIC LESIONS (LIVER)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS :MOUSE :MALE
- TABLE 40 NEOPLASTIC LESIONS (LIVER)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS :MOUSE :FEMALE
- TABLE 41 NEOPLASTIC LESIONS (UTERUS)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS :MOUSE :FEMALE
- TABLE 42 NEOPLASTIC LESIONS (MAMMARY GLAND)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS :MOUSE :FEMALE
- TABLE 43 CAUSE OF DEATH : MOUSE

F I G U R E S

- FIGURE 1 METABOLISM OF 1,2-DICHLOROETHANE
- FIGURE 2 1,2-DICHLOROETHANE VAPOR GENERATION SYSTEM AND INHALATION SYSTEM
- FIGURE 3 SURVIVAL ANIMAL RATE : RAT:MALE (TWO-YEAR STUDIES)
- FIGURE 4 SURVIVAL ANIMAL RATE : RAT:FEMALE (TWO-YEAR STUDIES)
- FIGURE 5 BODY WEIGHT CHANGES : RAT:MALE (TWO-YEAR STUDIES)
- FIGURE 6 BODY WEIGHT CHANGES : RAT:FEMALE (TWO-YEAR STUDIES)
- FIGURE 7 FOOD CONSUMPTION : RAT:MALE (TWO-YEAR STUDIES)
- FIGURE 8 FOOD CONSUMPTION : RAT:FEMALE (TWO-YEAR STUDIES)
- FIGURE 9 SURVIVAL ANIMAL RATE : MOUSE:MALE (TWO-YEAR STUDIES)
- FIGURE 10 SURVIVAL ANIMAL RATE : MOUSE:FEMALE (TWO-YEAR STUDIES)
- FIGURE 11 BODY WEIGHT CHANGES : MOUSE:MALE (TWO-YEAR STUDIES)
- FIGURE 12 BODY WEIGHT CHANGES : MOUSE:FEMALE (TWO-YEAR STUDIES)
- FIGURE 13 FOOD CONSUMPTION : MOUSE:MALE (TWO-YEAR STUDIES)
- FIGURE 14 FOOD CONSUMPTION : MOUSE:FEMALE (TWO-YEAR STUDIES)

P H O T O G R A P H S

- PHOTOGRAPH 1 SUBCUTIS, MASS (SUBCUTIS, FIBROMA)
RAT, MALE, 160ppm, ANIMAL NO. 0067-1316
- PHOTOGRAPH 2 SUBCUTIS, FIBROMA
RAT, MALE, 160ppm, ANIMAL NO. 0067-1338
- PHOTOGRAPH 3 SUBCUTIS, MASS (MAMMARY GLAND, ADENOMA)
RAT, FEMALE, 160ppm, ANIMAL NO. 0067-2312
- PHOTOGRAPH 4 SUBCUTIS, MASS, CROSS SECTION (MAMMARY GLAND, FIBROADENOMA)
RAT, MALE, 160ppm, ANIMAL NO. 0067-1310
- PHOTOGRAPH 5 MAMMARY GLAND, ADENOMA
RAT, FEMALE, 160ppm, ANIMAL NO. 0067-2341 (H. E., X150)
- PHOTOGRAPH 6 MAMMARY GLAND, FIBROADENOMA
RAT, FEMALE, 160ppm, ANIMAL NO. 0067-2302 (H. E., X150)
- PHOTOGRAPH 7 MAMMARY GLAND, ADENOCARCINOMA
RAT, FEMALE, 160ppm, ANIMAL NO. 0067-2307 (H. E., X150)
- PHOTOGRAPH 8 PERITONEUM, MESOTHELIOMA
RAT, MALE, 160ppm, ANIMAL NO. 0067-1342 (H. E., X60)
- PHOTOGRAPH 9 LUNG, NODULE (BRONCHIOLAR-ALVEOLAR CARCINOMA)
MOUSE, FEMALE, 90ppm, ANIMAL NO. 0068-2311
- PHOTOGRAPH 10 LUNG, BRONCHIOLAR-ALVEOLAR CARCINOMA
MOUSE, FEMALE, 90ppm, ANIMAL NO. 0068-2311 (H. E., X150)
- PHOTOGRAPH 11 LUNG, BRONCHIOLAR-ALVEOLAR ADENOMA
MOUSE, FEMALE, 90ppm, ANIMAL NO. 0068-2350 (H. E., X60)
- PHOTOGRAPH 12 LIVER, HEPATOCELLULAR ADENOMA
MOUSE, FEMALE, 90ppm, ANIMAL NO. 0068-2315 (H. E., X150)
- PHOTOGRAPH 13 SUBCUTIS, MASS (MAMMARY GLAND, ADENOCARCINOMA)
MOUSE, FEMALE, 90ppm, ANIMAL NO. 0068-2343
- PHOTOGRAPH 14 MAMMARY GLAND, ADENOCARCINOMA, TYPE-B WITH SQUAMOUS CELL METAPLASIA
MOUSE, FEMALE, 90ppm, ANIMAL NO. 0068-2343 (H. E., X150)

P H O T O G R A P H S (CONTINUED)

PHOTOGRAPH 15 MAMMARY GLAND, ADENOCARCINOMA, TYPE-C
MOUSE, FEMALE, 90ppm, ANIMAL NO.0068-2327 (H. E. , X150)

PHOTOGRAPH 16 UTERUS, ENDOMETRIAL STROMAL POLYP
MOUSE, FEMALE, 90ppm, ANIMAL NO.0068-2343 (H. E. , X60)

PHOTOGRAPH 17 LIVER, HEMANGIOSARCOMA
MOUSE, MALE, 30ppm, ANIMAL NO.0068-1210 (H. E. , X150)

PHOTOGRAPH 18 LIVER, HEMANGIOSARCOMA
MOUSE, MALE, 90ppm, ANIMAL NO.0068-1317 (H. E. , X150)

A P P E N D I X E S

- APPENDIX A 1-1 CLINICAL OBSERVATION (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE
- APPENDIX A 1-2 CLINICAL OBSERVATION (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE
- APPENDIX A 1-3 CLINICAL OBSERVATION (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE
- APPENDIX A 1-4 CLINICAL OBSERVATION (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX A 2-1 BODY WEIGHT CHANGES (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE
- APPENDIX A 2-2 BODY WEIGHT CHANGES (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE
- APPENDIX A 2-3 BODY WEIGHT CHANGES (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE
- APPENDIX A 2-4 BODY WEIGHT CHANGES (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX A 3-1 GROSS FINDINGS (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX A 3-2 GROSS FINDINGS (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX A 3-3 GROSS FINDINGS (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX A 3-4 GROSS FINDINGS (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX A 3-5 GROSS FINDINGS (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX A 3-6 GROSS FINDINGS (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX A 3-7 GROSS FINDINGS (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX A 3-8 GROSS FINDINGS (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

A P P E N D I X E S (CONTINUED)

- APPENDIX A 4-1 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX A 4-2 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX A 4-3 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX A 4-4 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX A 4-5 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX A 4-6 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:DEAD AND MRIBUND ANIMALS
- APPENDIX A 4-7 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX A 4-8 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (ACUTE STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX A 5-1 IDENTITY AND PURITY IN THE ACUTE STUDIES OF 1,2-DICHLOROETHANE
PERFORMED AT THE JAPAN BIOASSAY LABORATORY
(ACUTE, TWO-WEEK AND THIRTEEN-WEEK STUDIES)
- APPENDIX A 5-2 STABILITY IN THE ACUTE STUDIES OF 1,2-DICHLOROETHANE
AT THE JAPAN BIOASSAY LABORATORY
(ACUTE, TWO-WEEK AND THIRTEEN-WEEK STUDIES)
- APPENDIX A 6-1 CONCENTRATION OF 1,2-DICHLOROETHANE IN INHALATION CHAMBER
(ACUTE STUDIES)
- APPENDIX A 6-2 ENVIRONMENT OF INHALATION CHAMBER (ACUTE STUDIES)

A P P E N D I X E S (CONTINUED)

- APPENDIX B 1-1 CLINICAL OBSERVATION (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE
- APPENDIX B 1-2 CLINICAL OBSERVATION (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE
- APPENDIX B 1-3 CLINICAL OBSERVATION (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE
- APPENDIX B 1-4 CLINICAL OBSERVATION (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX B 2-1 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE
- APPENDIX B 2-2 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE
- APPENDIX B 2-3 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE
- APPENDIX B 2-4 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX B 3-1 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE
- APPENDIX B 3-2 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE
- APPENDIX B 3-3 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE
- APPENDIX B 3-4 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX B 4-1 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX B 4-2 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX B 4-3 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX B 4-4 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

A P P E N D I X E S (CONTINUED)

- APPENDIX B 4-5 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX B 4-6 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX B 4-7 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX B 4-8 GROSS FINDINGS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX B 5-1 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX B 5-2 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX B 5-3 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX B 5-4 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX B 5-5 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX B 5-6 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:DEAD AND MRIBUND ANIMALS
- APPENDIX B 5-7 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX B 5-8 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX B 6-1 CONCENTRATION OF 1,2-DICHLOROETHANE IN INHALATION CHAMBER
(TWO-WEEK STUDIES)
- APPENDIX B 6-2 ENVIRONMENT OF INHALATION CHAMBER (TWO-WEEK STUDIES)

A P P E N D I X E S (CONTINUED)

- APPENDIX C 1-1 CLINICAL OBSERVATION (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE
- APPENDIX C 1-2 CLINICAL OBSERVATION (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE
- APPENDIX C 1-3 CLINICAL OBSERVATION (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE
- APPENDIX C 1-4 CLINICAL OBSERVATION (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX C 2-1 BODY WEIGHT CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE
- APPENDIX C 2-2 BODY WEIGHT CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE
- APPENDIX C 2-3 BODY WEIGHT CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE
- APPENDIX C 2-4 BODY WEIGHT CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX C 3-1 FOOD CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE
- APPENDIX C 3-2 FOOD CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE
- APPENDIX C 3-3 FOOD CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE
- APPENDIX C 3-4 FOOD CONSUMPTION CHANGES (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX C 4-1 HEMATOLOGY (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE
- APPENDIX C 4-2 HEMATOLOGY (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE
- APPENDIX C 4-3 HEMATOLOGY (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE
- APPENDIX C 4-4 HEMATOLOGY (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

A P P E N D I X E S (CONTINUED)

- APPENDIX C 5-1 BIOCHEMISTRY (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE
- APPENDIX C 5-2 BIOCHEMISTRY (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE
- APPENDIX C 5-3 BIOCHEMISTRY (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE
- APPENDIX C 5-4 BIOCHEMISTRY (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX C 6-1 URINALYSIS (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE
- APPENDIX C 6-2 URINALYSIS (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE
- APPENDIX C 6-3 URINALYSIS (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE
- APPENDIX C 6-4 URINALYSIS (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX C 7-1 GROSS FINDINGS (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX C 7-2 GROSS FINDINGS (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX C 7-3 GROSS FINDINGS (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX C 7-4 GROSS FINDINGS (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX C 7-5 GROSS FINDINGS (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX C 7-6 GROSS FINDINGS (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX C 7-7 GROSS FINDINGS (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

A P P E N D I X E S (CONTINUED)

- APPENDIX C 8-1 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY), ABSOLUTE
RAT:MALE
- APPENDIX C 8-2 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY), ABSOLUTE
RAT:FEMALE
- APPENDIX C 8-3 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY), ABSOLUTE
MOUSE:MALE
- APPENDIX C 8-4 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY), ABSOLUTE
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX C 9-1 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY), RELATIVE
RAT:MALE
- APPENDIX C 9-2 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY), RELATIVE
RAT:FEMALE
- APPENDIX C 9-3 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY), RELATIVE
MOUSE:MALE
- APPENDIX C 9-4 ORGAN WEIGHT (THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY), RELATIVE
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX C 10-1 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS
(THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY) RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX C 10-2 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS
(THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY) RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX C 10-3 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS
(THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY) RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX C 10-4 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS
(THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY) RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX C 10-5 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS
(THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY) MOUSE:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX C 10-6 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS
(THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY) MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX C 10-7 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS
(THIRTEEN-WEEK STUDIES:SUMMARY) MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX C 11-1 CONCENTRATION OF 1,2-DICHLOROETHANE IN INHALATION CHAMBER
(THIRTEEN-WEEK STUDIES)
- APPENDIX C 11-2 ENVIRONMENT OF INHALATION CHAMBER (THIRTEEN-WEEK STUDIES)

A P P E N D I X E S (CONTINUED)

- APPENDIX D 1 CLINICAL OBSERVATION (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE
- APPENDIX D 2 CLINICAL OBSERVATION (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE
- APPENDIX D 3 CLINICAL OBSERVATION (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE
- APPENDIX D 4 CLINICAL OBSERVATION (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX E 1 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE
- APPENDIX E 2 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE
- APPENDIX E 3 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE
- APPENDIX E 4 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX F 1 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE
- APPENDIX F 2 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE
- APPENDIX F 3 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE
- APPENDIX F 4 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX G 1 HEMATOLOGY (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE
- APPENDIX G 2 HEMATOLOGY (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE
- APPENDIX G 3 HEMATOLOGY (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE
- APPENDIX G 4 HEMATOLOGY (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

A P P E N D I X E S (CONTINUED)

- APPENDIX H 1 BIOCHEMISTRY (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE
- APPENDIX H 2 BIOCHEMISTRY (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE
- APPENDIX H 3 BIOCHEMISTRY (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE
- APPENDIX H 4 BIOCHEMISTRY (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX I 1 URINALYSIS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE
- APPENDIX I 2 URINALYSIS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE
- APPENDIX I 3 URINALYSIS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE
- APPENDIX I 4 URINALYSIS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX J 1 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX J 2 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX J 3 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX J 4 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX J 5 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX J 6 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX J 7 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX J 8 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

A P P E N D I X E S (CONTINUED)

- APPENDIX K 1 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY), ABSOLUTE
RAT:MALE
- APPENDIX K 2 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY), ABSOLUTE
RAT:FEMALE
- APPENDIX K 3 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY), ABSOLUTE
MOUSE:MALE
- APPENDIX K 4 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY), ABSOLUTE
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX L 1 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY), RELATIVE
RAT:MALE
- APPENDIX L 2 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY), RELATIVE
RAT:FEMALE
- APPENDIX L 3 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY), RELATIVE
MOUSE:MALE
- APPENDIX L 4 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY), RELATIVE
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX M 1 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX M 2 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX M 3 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX M 4 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX M 5 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS
- APPENDIX M 6 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:DEAD AND MRIBUND ANIMALS
- APPENDIX M 7 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS
- APPENDIX M 8 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDIES:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

A P P E N D I X E S (CONTINUED)

- APPENDIX N 1 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
RAT:MALE
- APPENDIX N 2 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
RAT:FEMALE
- APPENDIX N 3 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
MOUSE:MALE
- APPENDIX N 4 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX O 1 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND TIME OF TUMOR OCCURRENCE
RAT:MALE
- APPENDIX O 2 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND TIME OF TUMOR OCCURRENCE
RAT:FEMALE
- APPENDIX O 3 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND TIME OF TUMOR OCCURRENCE
MOUSE:MALE
- APPENDIX O 4 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND TIME OF TUMOR OCCURRENCE
MOUSE:FEMALE
- APPENDIX P 1 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS
RAT:MALE
- APPENDIX P 2 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS
RAT:FEMALE
- APPENDIX P 3 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS
MOUSE:MALE
- APPENDIX P 4 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS
MOUSE:FEMALE

A P P E N D I X E S (CONTINUED)

- APPENDIX Q 1 IDENTITY AND PURITY OF 1,2-DICHLOROETHANE PERFORMED
AT THE JAPAN BIOASSAY LABORATORY (TWO-YEAR STUDIES)
- APPENDIX Q 2 STABILITY OF 1,2-DICHLOROETHANE AT THE JAPAN BIOASSAY LABORATORY
(TWO-YEAR STUDIES)
- APPENDIX R 1 CONCENTRATION OF 1,2-DICHLOROETHANE IN INHALATION CHAMBER
(THIRTEEN-WEEK STUDIES)
- APPENDIX R 2 ENVIRONMENT OF INHALATION CHAMBER (THIRTEEN-WEEK STUDIES)
- APPENDIX S 1 NUTRIENTS IN RAT FEED
CONTAMINANTS IN RAT FEED
- APPENDIX S 2 NUTRIENTS IN MOUSE FEED
CONTAMINANTS IN MOUSE FEED
- APPENDIX T 1 METHODS FOR HEMATOLOGY, BIOCHEMISTRY AND URINALYSIS
- APPENDIX T 2 UNITS AND DECIMAL PLACE FOR HEMATOLOGY AND BIOCHEMISTRY

要約

1,2-ジクロロエタンの吸入によるがん原性を検索する目的でラットとマウスを用いて全身暴露による2年間(104週間)の試験を実施した。

試験に使用した動物はF344/DuCrj(Fischer)ラットとCrj:BDF₁マウスで、雌雄各群とも50匹とし、被験物質投与群3群と対照群1群の計4群の構成で、ラット400匹、マウス400匹を用いた。

急性、2週間及び13週間の予備試験を行い、これらの結果から、がん原性試験の投与濃度はラットでは160ppm、40ppm、10ppm、マウスでは90ppm、30ppm、10ppmとし、1日6時間、週5日、104週間にわたり投与した。観察・検査項目は一般症状の観察、体重・摂餌量の測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

1,2-ジクロロエタン投与群では対照群と比べて投与の影響によると思われる生存動物数(率)の有意な低下はラット及びマウスとも認められなかった。

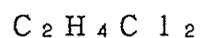
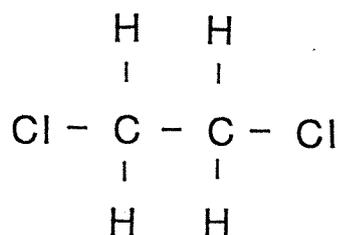
1,2-ジクロロエタンを投与したラットでは雄に乳腺の線維腺腫、皮下組織の線維腫、腹膜の中皮腫、雌に乳腺の腺癌、腺腫及び線維腺腫、皮下組織の線維腫の発生が増加傾向を示した。また、対照群に比べて160ppm群で雄に乳腺の線維腺腫、雌に乳腺の腺腫と線維腺腫、皮下組織の線維腫の発生が有意な増加を示した。

1,2-ジクロロエタンを投与したマウスでは雄の90ppm群と30ppm群に肝臓の血管肉腫の発生が対照群に比べて有意な増加を示した。また、雌に肺の細気管支-肺胞上皮癌と腺腫、乳腺の腺癌、肝臓の肝細胞腺腫及び子宮の内膜間質性ポリープの発生が増加傾向を示した。

以上のことから1,2-ジクロロエタンのF344/DuCrj(Fischer)ラット及びCrj:BDF₁マウスに対するがん原性が証明された。

1,2-ジクロロエタンについて

<構造式、分子量>



分子量 : 98.96

CAS.No. : 107-06-2

<名称と別名>

名称 : 1,2-ジクロロエタン(1,2-Dichloroethane)

別名 : Ethylene dichloride

Ethylene chloride

1,2-Bichloroethane

α , β -Dichloroethane

Dichloroethane

Dichloroethylene

<物理化学的性状等>

性状 : 無色、引火性の液体、甘味がありクロロホルム様の臭気

沸点 : 83.7℃

凝固点 : -42.0℃

比重 : d_4^{20} 1.28034

蒸気圧 : 63mmHg(20℃)

溶解性 : 水には難溶(溶解度0.87/100g 20℃)

アルコール、エーテル、その他各種有機溶剤に易溶

保存条件 : 室温、遮光条件下で気密容器に保存

<用途>

日本においては、1,2-ジクロロエタンは主に塩化ビニルの製造原料として使用されている他、エチレンジアミンの製造原料、合成樹脂原料(ポリアミノ酸樹脂)、フィルム洗浄剤、有機溶剤、混合溶剤、殺虫剤、医薬品(ビタミン抽出)、くん蒸剤、イオン交換樹脂などに使用されている。

アメリカにおいても、主に塩化ビニルの製造原料として使用され、その他に1,1,1-トリクロロエタン、エチレンジアミン、テトラクロロエチレンの製造原料の他、くん蒸剤、抽出剤としても使用されている。

(文献 1, 2, 3, 4, 5)

<生産量>

日本では1965年に1,2-ジクロロエタンの商業生産が開始され、生産量は、およそ1976年に180万t(輸入9万t)、1978年に184万t、1987年に205万t(輸入58万t)、1988年に230万t(輸入59万t)であった。アメリカでは1922年に商業生産が開始され、1976年には360万t(輸出21万t)であった。

(文献 1, 2, 3, 4, 8)

<許容濃度>

作業環境中での1,2-ジクロロエタンの許容濃度は日本(日本産業衛生学会, 1990)、アメリカ(ACGIH, 1988)とも10ppmである。(文献 6, 7)

<人への影響>

Martinら(1968)によると、1,2-ジクロロエタンの急性中毒の多数例に血液凝固因子の減少と血小板減少症に起因する充血と出血病変がみられたと報告されている。また、Byers(1943)及びその他の報告では、1,2-ジクロロエタンの職場環境での繰り返し暴露により、食欲不振、吐気、腹痛、粘膜刺激症状、肝臓・腎臓の機能障害及び中枢神経抑制作用があるとされている。(文献 1)

産業中毒便覧(1981)によると液状の1,2-ジクロロエタンは、通常の皮膚接触では著変をみないが、反復接触では皮膚の脱脂をきたし、わずか数mlの誤飲により死亡した例では、肝臓・腎臓・副腎に壊死像が認められたと記述されている。(文献 8)

<代謝>

1,2-ジクロロエタンの代謝は、Yllner(1971)の報告によると、¹⁴Cでラベル化した1,2-ジクロロエタンをマウスに投与すると、尿中から51~73%、糞中から非常に少量、呼気中から0.6~1.3%の排泄が確認された。その尿中成分についてペーパークロマトグラフ法により、代謝産物としてクロロ酢酸、カルボキシメチルシステイン、チオジ酢酸が確認された。(文献9)

また、渡部ら(1988)は、1,2-ジハロアルカン類について記述している。その中では、1,2-ジクロロエタンは発癌物質であるが、活性代謝物はグルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)によって生成する2-クロロエチル-グルタチオンである。この抱合体は非酵素的にエピスルホニウムイオンを経て、グルタチオン-エチルカルボニウムイオンを生じるため、DNA及び蛋白質に対するアルキル化剤となる。(Figure 1)(文献10)

<変異原性>

Rannugら(1978)は、1,2-ジクロロエタンについてTA1535のS-9添加で弱い変異原性を示し、これにグルタチオンを添加すると変異原性は上昇することを報告している。(文献11)

Barberら(1981)は、気体での1,2-ジクロロエタンについてTA1535、TA100の系でS-9の添加に係らず弱い変異原性を示したと報告している。(文献12)

<急性毒性試験>

1,2-ジクロロエタンの単回経口投与によるLD₅₀値についてはMcCollisterら(1956)がラットで680mg/kgと報告している。(文献13)

また、Spencerら(1951)によるラットを用いた吸入試験の報告では、20000ppmの濃度で12分、3000ppmで1時間、300ppmで7時間の暴露で生存し、3000ppm以上では中枢神経系への抑制作用による麻痺や活動低下、肝臓・腎臓・副腎に病理組織学的変化がみられたと述べている。(文献13)

さらに、RTECS(Registry of Toxic Effects of Chemical Substances 1985-1986)では以下に示したごとく、吸入試験に関するいくつかの報告がまとめられている。(文献14)

| | | |
|------------|--------------------|--|
| guinea pig | ; LCL ₀ | : 1500ppm/7hr |
| man | ; TCL ₀ | : 4000ppm/1hr |
| mouse | ; LCL ₀ | : 5000mg/m ³ /2hr (1120ppm/2hr) |
| pig | ; LCL ₀ | : 3000ppm/7hr |
| rat | ; LC ₅₀ | : 1000ppm/7hr |
| rabbit | ; LCL ₀ | : 3000ppm/7hr |

<慢性毒性試験>

Spencerら(1951)は、ラットに関して1,2-ジクロロエタンを400ppm、200ppm、100ppmで7時間/日、5日/週、212日間、反復暴露した結果、400ppmにおいて、多数の死亡例がみられ、体重減少、肝臓、腎臓の軽度な重量の増加が観察され、病理組織学的にも軽度な変化がみられた。また、200ppm以下では、特に異常所見はみられなかったと報告している。(文献13)

<発がん性試験>

1,2-ジクロロエタンの強制経口投与による試験では、NCI(National Cancer Institute.)(1978 NCI-CG-TR-55)はラット(雌雄: 95mg/kg, 47mg/kg)、マウス(雄: 195mg/kg, 97mg/kg 雌: 299mg/kg, 149mg/kg)を用いて78週間の投与を行った。その結果、雄のラットでは量依存的に前胃の扁平上皮癌、循環器の血管肉腫及び皮下組織の線維腫の発生増加がみられ、雌ラットでは乳腺の腺癌の発生増加がみられた。また、マウスでは雌雄共に肺の細気管支-肺胞上皮腺腫の発生増加がみられ、雌マウスに乳腺の腺癌及び子宮内膜の腫瘍の発生増加がみられたと報告している。(文献15)

吸入暴露試験では、Maltoniら(1979)は、ラット、マウスを用いて7時間/日、78週(250ppm~150ppm, 100ppm, 5ppm)暴露を行っている。その結果、ラット、マウスとも特異的な腫瘍の発生増加はなかったと報告している。(文献16)

< I A R C における評価 >

IARC(International Agency for Research on Cancer)Monographs
(1987)では、実験動物に対し発がん性の証拠は十分にあるが、人に対する
発がん性の適切なデータがないことから、総合的な評価はGroup 2Bに分類
している。(文献17)

I 試験材料

I-1 被験物質の使用ロット等

使用ロット番号

急性試験：CDR2383

2週間試験：CDR2383

13週間試験：CDR2383

がん原性試験：STP5367, STK4635, STE4618, LAF4597

製造元：和光純薬工業株式会社

グレード：特級

純度：99%以上

水分：0.03%以下

不揮発物：0.002%以下

塩素：0.0005%以下

I-2 被験物質の同一性・安定性

I-2-1 同一性

被験物質として使用する1,2-ジクロロエタンを各ロット毎に沸点、赤外吸収スペクトルを測定し、文献値と比較することにより、同一であることを確認した。なお、それらの結果について、急性試験、2週間試験及び13週間試験はAppendix A 5-1、がん原性試験はAppendix Q 1に示した。

I-2-2 安定性

被験物質として使用する1,2-ジクロロエタンを各ロット毎に受領時及びその使用終了時に、沸点、赤外吸収スペクトル、ガスクロマトグラムを測定し、安定であることを確認した。なお、それらの結果について、急性試験、2週間試験及び13週間試験はAppendix A 5-2、がん原性試験はAppendix Q 2に示した。

I - 3 試験動物

動物は日本チャールス・リバー(株)のF344/DuCrj(Fischer)ラット(SPF)及びCrj:BDF₁マウス(SPF)の雌雄を使用した。

急性試験で使用した動物は、ラット、マウスとも雌雄各72匹を生後5週齢で導入し、1週間の検疫・馴化を経た後、発育順調で一般症状に異常を認めなかった動物から、体重値の中央値に近い雌雄各60匹(投与開始時体重範囲、ラット雄:104~119g, 雌:86~95g/マウス雄:19.9~22.0g, 雌:15.9~18.1g)を選別し、試験に供した。

2週間試験で使用した動物は、ラット、マウスとも雌雄各72匹を生後4週齢で導入し、各1週間の検疫、馴化を経た後、発育順調で一般症状に異常を認めなかった動物から、体重値の中央値に近い雌雄各60匹(投与開始時体重範囲、ラット雄:125~141g, 雌:100~109g/マウス雄:22.2~24.9g, 雌:18.6~20.7g)を選別し、試験に供した。

13週間試験で使用した動物は、ラット、マウスとも雌雄各72匹を生後4週齢で導入し、各1週間の検疫、馴化を経た後、発育順調で一般症状に異常を認めなかった動物から、体重値の中央値に近い雌雄各60匹(投与開始時体重範囲、ラット雄:123~137g, 雌:97~107g/マウス雄:21.8~24.9g, 雌:17.9~19.8g)を選別し、試験に供した。

がん原性試験で使用した動物は、ラット、マウスとも雌雄各240匹を生後4週齢で導入し、各1週間の検疫、馴化を経た後、発育順調で一般症状に異常を認めなかった動物から、体重値の中央値に近い雌雄各200匹(投与開始時体重範囲、ラット雄:125~145g, 雌:99~110g/マウス雄:22.1~25.7g, 雌:18.1~20.6g)を選別し、試験に供した。

なお、試験でF344/DuCrj(Fischer)ラット及びCrj:BDF₁マウスを選択した理由は、以下のとおりである。

動物の選択理由

- イ) 遺伝的に安定している。
- ロ) 腫瘍の自然発生率が低い。
- ハ) 過去にがん原性試験のデータがあり、化学物質による腫瘍発生の感受性が知られている。

II 試験方法

II-1 投与

II-1-1 投与経路、投与方法及び投与期間

投与経路は全身暴露による経気道投与とした。

投与は吸入チャンバー内の試験動物に1,2-ジクロロエタンの設定濃度の蒸気を暴露することにより行った。

各試験における投与期間及び暴露回数は以下の通りである。

急性試験 4時間, 1回

2週間試験 6時間/日, 5日/週, 10回/2週間

13週間試験 6時間/日, 5日/週

ラット: 62回/13週間

マウス: 62回/13週間

(祝祭日を除く)

がん原性試験 6時間/日, 5日/週

ラット: 488回/104週間

マウス: 488回/104週間

(祝祭日を除く)

II-1-2 投与濃度及びその設定理由

急性試験

投与濃度は雌雄のラット及びマウスとも 16000ppm, 8000ppm, 4000ppm, 2000ppm, 1000ppm, 500ppm(公比2)と設定した。

Spencerらの報告(文献13)によれば、ラットでは1,2-ジクロロエタンの暴露に耐えうる濃度として 300ppm・7時間、マウスはLCL₀: 5000mg/m³/2hr (1120ppm)としている。こうした報告をもとに4時間暴露における最低投与濃度を検討した結果、ラット及びマウスとも 500ppmと判断した。また最高投与濃度は使用した発生装置が安定して供給可能な 16000ppmとした。

以上のことから、ラット及びマウスとも投与濃度は最低投与濃度の500ppmから公比2で上げ、以下 1000ppm, 2000ppm, 4000ppm, 8000ppm, 16000ppmとした。

2週間試験

投与濃度はラットが雌雄とも 3200ppm, 1600ppm, 800ppm, 400ppm, 200ppm (公比2)、マウスが雌雄とも 800ppm, 400ppm, 200ppm, 100ppm, 50ppm (公比2)と設定した。

急性試験の結果、ラットは雌雄とも、4000ppm以上の群で全例死亡し、2000ppm以下の群は全例生存した。また、剖検で2000ppm群の雌雄とも特徴的な所見は認められなかった。したがって、ラットの雌雄の最高投与濃度は4000ppmと2000ppmの間と考え、3200ppmとし、以下公比2で下げ、1600ppm, 800ppm, 400ppm, 200ppmと設定した。

また、マウスは雄が500ppm以上(但し、500ppm群は1/10例)、雌が1000ppm以上の群で死亡がみられた。剖検においては、1000ppm以下の生存動物の雌雄とも特徴的な所見は認められなかった。したがって、マウスの最高投与濃度は1000ppmと500ppmの間と考え、800ppmとし、以下公比2で下げ、400ppm, 200ppm, 100ppm, 50ppmとした。

13週間試験

投与濃度はラットが雌雄とも 320ppm, 160ppm, 80ppm, 40ppm, 20ppm (公比2)、マウスが雌雄とも 160ppm, 80ppm, 40ppm, 20ppm, 10ppm (公比2)と設定した。

2週間試験の結果、ラットは雌雄とも400ppm以上の群で死亡がみられ、200ppmの群は全例生存した。剖検では雌雄とも200ppm群に著変がみられなかった。したがって、最高投与濃度は400ppmと200ppmの間と考え、320ppmとし、以下公比2で下げ、160ppm, 80ppm, 40ppm, 20ppmとした。

また、マウスは雄の400ppm以上、雌の200ppm以上の群で死亡がみられ、雄の200ppm以下、雌の100ppm以下は全例生存した。剖検では100ppm群の雌雄とも著変がみられなかった。したがって、最高投与濃度は200ppmと100ppmの間と考え160ppmとし、以下公比2で下げ、80ppm, 40ppm, 20ppm, 10ppmとした。

がん原性試験

投与濃度はラットが雌雄とも 160ppm, 40ppm, 10ppm (公比4)、マウスが雌雄とも 90ppm, 30ppm, 10ppm (公比3)と設定した。

13週間試験の結果、ラットは雌雄とも320ppm群で全例死亡した。160ppm以下の群では全例生存し、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査等において投与による毒性として顕著な変化が認められなかった。したがって、最高投与濃度を160ppmとし、最低投

与濃度は許容濃度(TLV)から判断し、10ppmとした。また中間投与濃度は公比4として40ppmとした。

マウスは雌の160ppm群に死亡がみられ、雄の160ppm以下及び雌の80ppm以下の群は全例生存した。最終体重は雄のみに40ppm以上の群で対照群と比べ、約10%の体重減少がみられた。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査等においては80ppm以下の群の雌雄とも投与による影響として顕著な変化が認められなかった。これより、最低投与濃度は許容濃度(TLV)から10ppmとし、中間投与濃度は雄の体重減少がみられた40ppmと対照群と差がみられなかった20ppmの間である30ppmとし、公比3として最高投与濃度群は90ppmとした。

II-1-3 被験物質の発生方法と濃度調整

被験物質の発生方法はFigure 2に示す通り、1,2-ジクロロエタン(液体)の入った発生容器①を循環水式恒温槽②で加熱しながら、清浄空気③をバブラー④を用いてバブリングして蒸発させた被験物質蒸気を、一定温度に冷却⑤し、さらに加熱⑥することにより安定した濃度でラインミキサー⑦に供給した。次にそれぞれの吸入チャンバー内の1,2-ジクロロエタン濃度をガスクロマトグラフ⑧により監視しながら設定値になるように蒸気の供給量⑨を調整した。

II-1-4 被験物質濃度の測定

各試験における吸入チャンバー内の1,2-ジクロロエタンの濃度は自動サンプリング装置付ガスクロマトグラフを用い、暴露開始前から暴露終了後まで15分毎に測定した。

急性試験はAppendix A 6-1、2週間試験はAppendix B 6-1、13週間試験はAppendix C 11-1、がん原性試験はAppendix R 1に測定結果を示した。

各試験とも投与濃度の平均値は設定濃度を満足する結果を示した。なお、がん原性試験における結果(平均値±標準偏差)を記述すると、ラットでは160ppm群：159.7±2.1ppm、40ppm群：39.8±0.6ppm、10ppm群：10.0±0.1ppmであり、マウスでは90ppm群：89.8±1.2ppm、30ppm群：30.0±0.4ppm、10ppm群：10.0±0.2ppmであった。

II - 2 動物管理

II - 2 - 1 群分け及び個体識別方法

試験に使用する動物の各投与群への割り当ては、体重の偏りを小さくする群分け方法(適正層別方式:文献 18)により実施した。

試験期間中の動物の個体識別は、ケージに個体識別番号を付すことにより行った。

なお、ラットとマウスは、バリア区域内の独立した室にそれぞれ収容し、各室に試験番号、動物種及び動物番号を表示し、他試験と区別した。

II - 2 - 2 飼育条件

動物は、急性試験の投与中及び2週間試験、13週間試験、がん原性試験の馴化期間及び投与期間中は吸入チャンバー内で飼育し、各試験で使用した吸入チャンバー内の環境条件をTable 1に示した。その計測結果を急性試験はAppendix A 6-2に、2週間試験はAppendix B 6-2に、13週間試験はAppendix C 11-2に、がん原性試験はAppendix R 2に示した。また、急性試験の検疫・馴化期間及び観察飼育期間、2週間試験、13週間試験及びがん原性試験の検疫期間の動物飼育は、温度 $24 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 5\%$ 、明暗サイクル:12時間点灯(8:00~20:00)/12時間消灯(20:00~8:00)、換気回数15~17回/時の環境の飼育室で行った。

各試験の検疫期間中は1ケージ当り5匹の群飼(ステンレス製網ケージ、ラット:340W×294D×176H mm、マウス:220W×212D×120H mm)、急性試験の観察飼育期間は1ケージ当り1匹の単飼(ステンレス製二連網ケージ、ラット:170W×294D×176H mm、マウス:112W×212D×120H mm)、2週間試験、13週間試験及びがん原性試験馴化期間中は1ケージ当り1匹の単飼(ステンレス製六連網ケージ、ラット:125W×220D×176H mm、マウス:95W×120D×120H mm)、急性試験の投与中と2週間試験、13週間試験及びがん原性試験の投与期間中は1ケージ当り1匹の単飼(ステンレス製五連網ケージ、ラット:150W×220D×176H mm、マウス:100W×120D×120H mm)の条件下で飼育した。なお、ケージは2週間毎に交換した。

飼料は、オリエンタル酵母工業(株)のCRF-1固型飼料(3Mrad=30K Gy- γ 線照射滅菌飼料)を飼育全期間を通して固型飼料給餌器により自由摂取させた。なお、急性試験、2週間試験の1,2-ジクロロエタン暴露中は給餌しなかった。また、飲水は、全飼育期間を通して、市水(秦野市水道局供給)をフィルターろ過した後、紫外線滅菌し、自動給水により自由摂取させた。

なお、がん原性試験における使用飼料の品質管理は、栄養成分についてはオリエンタル酵母工業(株)の自社分析データ資料を、夾雑物については、(財)日本食品分析センターの分析データ資料を使用ロットごとに入手し、異常のないことを確認した。これら品質管理のデータのまとめは、Appendix S 1,2に示した。

II - 3 観察・検査項目及び方法

II - 3 - 1 動物の一般症状の観察

急性試験では投与日は1,2-ジクロロエタン投与後2時間に、それ以降は毎日1回、また2週間試験、13週間試験、がん原性試験では毎日1回、動物の一般症状の観察を行った。

II - 3 - 2 体重測定

急性試験では観察期間の1週1日、1週2日、1週3日、1週7日、2週3日及び2週7日、2週間試験では投与開始後1週1日、1週2日、1週3日、1週7日、2週3日及び2週7日、13週間試験では投与開始後週1回、がん原性試験では投与開始後14週間までは週1回、それ以降は2週に1回、体重を測定した。

II - 3 - 3 摂餌量測定

2週間試験及び13週間試験では週1回、がん原性試験では投与開始後14週間までは週1回、それ以降は4週に1回、摂餌量を測定した。

II - 3 - 4 血液学的検査

13週間試験及びがん原性試験の定期解剖時まで生存した動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈より採血したEDTA-2K加血液を用いて血液学的検査を行った。

なお、検査対象動物は解剖日前日より絶食(18時間以上)させた。

検査項目はTable 1、検査方法はAppendix T 1に示した。

II - 3 - 5 血液生化学的検査

13週間試験及びがん原性試験の定期解剖時まで生存した動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈より採血したヘパリンナトリウム加血液を遠心分離(3000rpm, 30分)して得られた血漿を用いて血液生化学的検査を行った。

なお、検査対象動物は解剖日前日より絶食(18時間以上)させた。

検査項目はTable 1、検査方法はAppendix T 1に示した。

II - 3 - 6 尿検査

13週間試験及びがん原性試験の投与最終週まで生存した動物について、新鮮尿を採取し、尿検査を行った。

検査項目はTable 1、検査方法はAppendix T 1に示した。

II - 3 - 7 病理学的検査

各試験とも解剖時に全動物について肉眼的に観察を行った。急性試験と2週間試験では各群の雌雄2~4例の動物の臓器を、13週間試験とがん原性試験では全動物の臓器を10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液にて固定後、Table 1に示した臓器及び肉眼的に変化のみられた臓器を、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色し、光学顕微鏡にて病理組織学的に検査した。なお、鼻腔については切歯の後端(レベル1)、切歯乳頭(レベル2)、第一臼歯の前端(レベル3)の3カ所で切り出し(横断)、検査した。

臓器重量は13週間試験及びとがん原性試験の定期解剖時まで生存した動物についてTable 1に示した臓器の湿重量を測定した。

腫瘍性病変についてはPeto検定に用いるコンテクス(0:定期解剖例に発見された腫瘍、1:死亡/瀕死例に発見された腫瘍で、かつ、直接死因に関係しない腫瘍、2:多分1だと思いが、確かでない腫瘍、3:多分4だと思いが、確かでない腫瘍、4:死亡/瀕死例に発見された腫瘍で、直接死因に関係する腫瘍)を付与した。(文献19)

II - 4 数値処理と統計学的方法

(1) 数値の取扱いと表示

各数値データは計測機器の精度に合わせて表示した。

体重についてはgを単位とし、ラットでは小数点以下第1位を四捨五入して整数値で、マウスでは小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

摂餌量についてはgを単位とし、1週間(7日)を通しての摂餌量を小数点以下第1位まで計測し、この値を7で除し、1日当りの平均摂餌量を算出し、小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

臓器実重量についてはgを単位とし、小数点以下第3位まで計測し、表示した。臓器重量体重比については臓器実重量値を解剖時体重で除し、パーセント単位で小数点以下第4位を四捨五入し、小数点以下第3位までを表示した。

血液学的検査、血液生化学的検査についてはAppendix T 2 に示した精度により表示した。A/G比はアルブミン/(総蛋白-アルブミン)による計算で求め小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

なお、各数値データにおける平均値、及び標準偏差は、上記に示した桁数と同様になるよう四捨五入を行った。

(2) 母数の取扱いと表示

各種統計検定における群内動物数(母数)は総括表に示した。

体重及び摂餌量については、各計測時に生存している全動物を対象に計測し、欠測となったデータについては「-」で表示し、母数より除いた。

臓器重量、血液学的検査、血液生化学的検査は、定期解剖時まで生存した動物を対象とし、欠測となったデータについては「-」で表示し母数より除いた。

尿検査は、投与最終週まで生存した動物を対象に行い、検査数を母数とした。

剖検と病理組織学的検査データは、各群の有効動物数(供試動物より事故等の理由で外された動物数を減じた動物数)を母数とした。

ただし、腫瘍性病変については臓器別に、検査不能臓器を除いたものを母数とした。

(3) 統計方法

本試験で得られた測定値は対照群を基準群として、まずBartlett法により等分散の予備検定を行い、その結果が等分散の場合には一元配置分散分析を行い、群間に有意差が認められた場合はDunnettの多重比較により平均値の検定を行った。

また、分散の等しくない場合には各群を通して測定値を順位化して、Kruskal-Wallisの順位検定を行い、群間に有意差が認められた場合にはDunnett(型)の多重比較を行った。

予備検定については5%の有意水準で両側検定を行い、最終検定では5%及び1%で両側検定を行った。

なお、病理組織学的検査のうち非腫瘍性病変については、所見のみられなかった動物をグレード0として χ^2 検定を行った。また、尿検査についても χ^2 検定を行った。なお χ^2 検定は対照群と各投与群間との検定である。

腫瘍性病変については、各臓器、腫瘍ごとに、各群いずれかの発生率が5%を越える腫瘍について、Peto検定、Cochran-Armitage検定、Fisher検定を行った。またPeto検定は病理組織学的検査時に付与されたコンテックス(II-3-7 病理学的検査を参照)を用いて、死亡率法(コンテックス3, 4を付与された腫瘍についての検定)、有病率法(コンテックス0, 1, 2を付与された腫瘍についての検定)、死亡率法+有病率法(コンテックス0~4の総計で検定)を行った。Fisher検定は対照群と各投与群間の検定を行った。

II-5 試資料の保管

試験計画書、標本、生データ、記録文書、最終報告書、信頼性保証証明書、被験物質、その他本試験に係る資料は日本バイオアッセイ研究センターの標準操作手順書にしたがって、試資料保管施設に保管する。保管期間は最終報告書提出後10年間とする。

Ⅲ 試験成績

Ⅲ-1 ラットを用いた試験

Ⅲ-1-1 急性試験

(1) 動物の状態観察

生死状況をTable 2,3に示した。

動物の死亡は、雌雄とも4000ppm以上の群で1,2-ジクロロエタン投与当日から1週2日の間に認められた。雄では16000ppm群で10/10例(投与日:10/10例)、8000ppm群で10/10例(1週1日:10/10例)、4000ppm群で10/10例(1週1日:3/10例, 1週2日:7/10例)、雌では16000ppm群で10/10例(投与日:10/10例)、8000ppm群で10/10例(1週1日:10/10例)、4000ppm群で10/10例(1週1日:5/10例, 1週2日:5/10例)が死亡した。

一般症状の観察結果をAppendix A 1-1,2に示した。

死亡動物では、雌雄の16000ppm群では全ての動物が1,2-ジクロロエタン暴露中に死亡し、多くの例に流涙が認められた。雌雄の8000ppm及び4000ppm群においては、投与後から死亡までに円背位、自発運動量減少、失調性歩行、立毛、流涙、眼または鼻血性分泌物、触反射消失、音反射消失、異常呼吸(不整呼吸、呼吸抑制、呼吸困難)、異常呼吸音(異常鼻音、異常呼吸音)、体温低下等の症状が多くの例に認められ、腹臥または横臥姿勢で死亡した。一方、生存動物では、1週3日まで立毛が雄の各群で2~4例、雌の各群で4~7例認められた。

体重の推移をTable 2,3及びAppendix A 2-1,2に示した。

投与終了時まで生存動物のいた各群の体重推移は、雄の500ppm群を除いた雌雄の各群において、1週1日に1,2-ジクロロエタン暴露前の体重と比較して僅かな減少が認められ、その減少は投与量に対応していた。しかし、1週2日以降は雌雄の各群で増加に転じ、各群の最終時(2週7日)には差は認められなかった。

(2) 病理学的検査

剖検

解剖時に観察された剖検所見をAppendix A 3-1~4に示した。

死亡動物では雌雄とも多くの例に肺の赤色化が観察された。また雌雄とも8000ppm群、4000ppm群の多くの例に胸水の貯留が観察され、胸水が貯留したものの多くは腹水の貯留も併せて観察された。その他、雌雄の4000ppm群の少数例と雌の16000ppm群の少数例に胸腺の赤色点/斑が観察された。また4000ppm群の雌の少数例に脾臓の萎縮、肝臓の腫大、腎臓の貧血様色調が観察された。

定期解剖動物では雌雄ともに特徴的な所見は認められなかった。

病理組織学的検査

死亡動物では16000ppm群と8000ppm群で雌雄各2例、4000ppm群では雄3例、雌4例、定期解剖動物では2000ppm以下の各群で雌雄各2例について病理組織学的検査を行った。その結果をAppendix A 4-1~4に示した。

腎臓：雌雄ともに投与当日~投与後2日に死亡した4000ppm以上の群と定期解剖例の雌の1000ppm群に腎臓の皮髄境界部に尿細管の壊死がみられた。

鼻腔：雌雄ともに投与当日に全例死亡した16000ppm群には変化がみられず、投与後1日に死亡がみられた8000ppm群、4000ppm群の雄では両群とも嗅上皮の萎縮、雌では8000ppm群で嗅上皮の萎縮、4000ppm群で嗅上皮の萎縮と配列不整がみられた。投与後2日に死亡した4000ppm群では雌雄ともに嗅上皮の萎縮と配列不整がみられた。定期解剖例では雌雄ともに2000ppm群で嗅上皮の配列不整がみられた。

肝臓：投与後1~2日に死亡した雄の4000ppm群では小葉中心性壊死、巣状壊死がみられた。

精巣：投与後1日に死亡した4000ppm群に精上皮の萎縮がみられた。

循環器・その他：死亡例では右心房の拡張を伴う肺の鬱血や胸腺の出血が多くみられ、肺の出血、脾臓の鬱血、副腎皮質の出血、リンパ節の出血、心臓の出血もみられた。この他、定期解剖例では下垂体の嚢胞もみられた。

Ⅲ - 1 - 2 2週間試験

(1) 動物の状態観察

生死状況をTable 4,5に示した。

動物の死亡は、雌雄の400ppm以上の群に認められ、3200ppm群では雌雄ともに10/10例(1週1日:10/10例)、1600ppm群では雄で7/10例(1週1日:1/10例,1週2日:1/10例,1週4日:4/10例,1週5日:1/10例)、雌で9/10例(1週1日:8/10例,1週3日:1/10例)、800ppm群では雄で7/10例(1週2日:1/10例,1週4日:2/10例,1週6日:2/10例,1週7日:1/10例,2週3日:1/10例)、雌で7/10例(投与開始日:2/10例,1週1日:4/10例,1週4日:1/10例)、400ppm群では雄で10/10例(1週1日:1/10例,1週2日:2/10例,1週3日:5/10例,1週4日:1/10例,1週6日:1/10例)、雌で9/10例(投与開始日:2/10例,1週1日:4/10例,1週7日:1/10例,2週3日:1/10例,2週7日:1/10例)であった。

一般症状の観察結果をAppendix B 1-1,2に示した。

死亡動物では、雌雄ともに、投与期間初期より自発運動量減少、立毛、円背位、流涙、異常呼吸(不整呼吸、呼吸抑制)、異常呼吸音(異常鼻音、異常呼気音)、鼻血性分泌物または眼血性分泌物、尿による外陰部周囲の汚染、失調性歩行、痲痺性歩行等がみられ、時間経過に伴い動物は衰弱し、呼吸困難、体温低下等が認められ、死に至った。また生存動物では、1600ppm群で雌雄ともに自発運動量減少、立毛、円背位、流涙、呼吸抑制、失調性歩行が、800ppm群で円背位、立毛が多くの動物に認められた。なお、1600ppm群でみられた自発運動量減少、立毛、円背位、失調性歩行は最終観察時(2週7日)まで認められた。一方、全例生存した200ppm群では特に異常と思われる所見はみられなかった。

体重の推移をTable 4,5及びAppendix B 2-1~2に示した。

雌雄とも400ppm以上の群で対照群に比べて体重増加の抑制が認められ、最終計測日(2週7日)まで生存した動物の体重値は対照群に対して、雄では1600ppm群:43%、800ppm群:88%、200ppm群:99%、雌では1600ppm群:59%、800ppm群:92%、400ppm群:72%、200ppm群:101%であった。

摂餌量(1日1匹当り)をTable 6,7及びAppendix B 3-1,2に示した。

雄の1600,800ppm群及び雌の1600,800,400ppm群で、投与期間を通して、対照群と比較して低下が認められ、それらの摂餌量の対照群に対する百分率は、雄で1600ppm群:29~39%、800ppm群:59~86%、雌で1600ppm群:37~41%、800ppm群:63~77%、400ppm群:43~51%であった。

(2) 病理学的検査

剖検

解剖時に観察された剖検所見をAppendix B 4-1~4に示した。

死亡動物では雌雄とも肺の赤色化ないし赤色点/斑が多く、例に観察された。

雄では3200ppm群で胸水の貯留が全例に、また胸腺の出血と腎臓の腫脹が数例にみられ、1600ppm群、800ppm群、400ppm群では全例ないし数例に胸腺の赤色点/斑が観察された。雌では3200ppm群に胸水の貯留した例が多くみられ、1600ppm群で胸水の貯留と胸腺の出血が数例に、800ppm群と400ppm群に胸腺の赤色化または赤色点/斑が数例に観察された。また、気管の泡沫液貯留が雌雄の400ppm以上の群に、腎臓の腫脹が雄の400ppm群と雌の3200ppm群に1例ずつみられた。

定期解剖動物では雄の1600ppm群の全例に胸腺・脾臓・膵臓・精巣の萎縮が観察された。雌には投与群に特徴的な所見あるいは対照群と比較して顕著に高い発生を示した所見は認められなかった。

病理組織学的検査

死亡動物では3200ppm群で雌雄各2例、1600ppm群で雄2,雌3例、800ppm群で雄3,雌1例、400ppm群で雌雄各4例、定期解剖動物は1600ppm群で雄2,雌1例、800ppm群で雌雄各2例、400ppm群で雌1例、200ppm群と対照群で雌雄2例について病理組織学的検査を行った。その結果をAppendix B 5-1~4に示した。

死亡動物の雄では鼻腔の嗅上皮の萎縮・配列不整が1600ppmを除く400ppm以上、腎臓の皮髄境界部に尿細管の壊死が1600ppm以上の各群にみられ、肝臓の巣状壊死が3200ppm群、精巣の精上皮の萎縮が800ppm、3200ppm群にみられた。この他、肺の鬱血、右心房の拡張、胸腺の出血、胸腺・脾臓の萎縮、骨髄の鬱血、副腎の出血、脾臓の鬱血、心筋炎がみられた。雌では鼻腔の嗅上皮の萎縮が400ppm,1600ppm群、嗅上皮の配列不整が400ppm群、肝臓の巣状壊死が1600ppm群、腎臓の皮髄境界部に尿細管の壊死が1600ppm以上の群でみられた。この他、肺の鬱血、胸腺の出血、右心房の拡張、脊髄・肺・副腎の出血、脾臓の鬱血、胸腺の核崩壊像が見られた。

定期解剖動物の雄では1600ppm群で鼻腔の嗅上皮の萎縮、肝臓の巣状壊死、膵臓の萎縮、腎臓の皮髄境界部に尿細管の壊死及び再生像、副腎皮質の出血と巣状壊死、精巣の萎縮、胸腺の萎縮、骨髄の鬱血、800ppm群で嗅

上皮の配列不整、肺の出血がみられた。雌では400ppm以上の群で鼻腔の嗅上皮の配列不整、800ppm以上の群で肝臓の巣状壊死、1600ppm群で腎臓の皮髄境界部に尿細管の再生像、胸腺の萎縮、核崩壊像がみられた。対照群では雌に鼻涙管の炎症がみられただけであった。

Ⅲ - 1 - 3 13週間試験

(1) 動物の状態観察

生死状況をTable 8,9に示した。

動物の死亡は、雌雄の320ppm群でのみ、投与開始後2週以内に認められ、雌雄共に全例(10/10例)が死亡した。

一般症状の観察結果をAppendix C 1-1,2に示した。

雌において暴露開始日の暴露中に死亡した動物では、鼻血性分泌物、眼血性分泌物が認められた。暴露開始翌日(1週1日)以降の死亡動物においては、雌雄ともに立毛、円背位、失調性歩行がみられ、暴露回数を重ねることにより鼻血性分泌物、眼血性分泌物、鼻漿液性分泌物、鼻粘液性分泌物、流涙、異常呼吸、異常鼻音、自発運動量減少、体温低下、衰弱等が認められ死に至った。また、生存動物では、各群とも投与期間中に特記すべき所見は認められなかった。

体重の推移をTable 8,9及びAppendix C 2-1,2に示した。

雌雄とも160ppm以下の全ての投与群で対照群に比べて顕著な差は認められなかった。

摂餌量(1日1匹当り)をTable 10,11及びAppendix C 3-1,2に示した。

投与期間中を通して、雌雄の160ppm以下の全ての投与群で対照群と比較して顕著な差は認められなかった。

(2) 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

血液学的検査

血液学的検査の結果をAppendix C 4-1,2に示した。

雌雄ともに特記すべき変化は認められなかった。

血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果をAppendix C 5-1,2に示した。

雌雄ともに特記すべき変化は認められなかった。

尿検査

尿検査の結果をAppendix C 6-1,2に示した。

蛋白については、雌の160ppm群、80ppm群、40ppm群では増加がみられ、逆に雄の160ppm群では減少がみられた。

(3) 病理学的検査

剖検

解剖時に観察された剖検所見をAppendix C 7-1~4に示した。

死亡動物(320ppm群)では雌雄ともほとんど全例に肺の赤色点/斑ないし赤色化が観察され、さらに雄では胸水の貯留、胸腺の出血及び胃の出血がほぼ半数例にみられ、雌では胸水の貯留が多く例に、胸腺の出血がほぼ半数例、胃の赤色点/斑が少数例に観察された。

定期解剖動物では雌雄とも投与群に特徴的な所見あるいは対照群と比較して顕著に高い発生を示した所見は認められなかった。

臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比をAppendix C 8-1,2、C 9-1,2に示した。

雌雄ともに実重量においても体重比においても対照群と比較して有意な変化はみられなかった。

病理組織学的検査

病理組織学的検査の結果をAppendix C10-1～4に示した。

死亡した320ppm群の雄では特徴的な所見として、ほとんどの例に鼻腔の嗅上皮の配列不整、萎縮、肺の鬱血(1例は気管支肺炎を伴う)、ほぼ半数例に胸腺の出血、心筋炎、少数例で脳幹の変性がみられた。雌でも死亡例がみられた320ppm群では雄とほぼ同様の変化がみられたが、鼻腔の嗅上皮の配列不整と心筋炎の発生が雄に比べて少なく、脳幹に変性がみられた例では出血も併せてみられるものがあった。

定期解剖動物において観察された所見のうち、雄の腎臓の好酸体出現が40ppm以上の群で減少がみられた。その他には対照群と比べて有意な変化を示した所見はみられなかった。

Ⅲ-1-4 ラットを用いたがん原性試験

(1) 動物の状態観察

生死状況

投与期間中における群別の生存状況をTable 12,13及びFigure 3,4に示した。

雌雄の各投与群における動物の生死状況は対照群と比較して顕著な差は認められなかった。なお、最終計測週(104週)における生存数(生存率)は、雄では160ppm群:37/50例(74%)、40ppm群:32/50例(64%)、10ppm群:35/50例(70%)、対照群:37/50例(74%)、雌では160ppm群:38/50例(76%)、40ppm群:37/50例(74%)、10ppm群:41/50例(82%)、対照群:35/50例(70%)であった。

一般症状

一般症状の観察結果をAppendix D 1,2に、また、外部腫瘍の発生動物数を生存動物及び死亡動物それぞれにまとめてTable 16に示した。

外部腫瘍の発生状況を全動物(死亡及び生存動物)についてみると、雌雄ともに各投与群で対照群と比較しその発生数が増加した。その発生数は雄では160ppm群:25例、40ppm群:26例、10ppm群:25例、対照群:20例、雌では160ppm群:28例、40ppm群:12例、10ppm群:14例、対照群:9例であった。外部腫瘍の多くは胸部、腹部、背側前部、背側後部、外陰部に認められた。外部腫瘍の発生時期は、概ね1,2-ジクロロエタン暴露開始後1年以降であり、各群でその発生時期に差は認められなかった。また、外部腫瘍以外では、1,2-ジクロロエタン投与による特徴的な所見は死亡動物及び生存動物のいずれにも認められなかった。

体重

投与期間中における群別の体重推移をTable 12,13、Figure 5,6及びAppendix E 1,2に示した。

雌雄各投与群とも対照群と比較して顕著な体重増加抑制はみられなかった。

摂餌量

投与期間中における群別の摂餌量(1日1匹当りの摂餌量)をTable 14,15、Figure 7,8 及びAppendix F 1,2に示した。

投与群の摂餌量は雌雄とも対照群に比べほとんどの週で低下が認められたが、その低下は10%以内にとどまった。

(2) 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

血液学的検査

血液学的検査の結果をAppendix G 1,2に示した。

雄の160ppm群で桿状核好中球比の増加がみられた。

その他には、特記すべき変化は認められなかった。

血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果をAppendix H 1,2に示した。

雄の160ppm群で尿素窒素の減少がみられた。

その他には、特記すべき変化は認められなかった。

尿検査

尿検査の結果をAppendix I 1,2に示した。

雄の40ppm群で蛋白の減少がみられ、雌の160ppm群でケトン体の陽性例の増加が認められた。

(3) 病理学的検査

剖検

解剖時に観察された剖検所見をAppendix J 1~4に示した。それらのうち、対照群と比較して投与群に特徴的あるいは発生率の高かった所見について以下に述べる。

雄の死亡/瀕死例は対照群と投与群の間に顕著な差は認められなかったが、定期解剖例では脂肪組織の結節が全投与群、皮下組織の腫瘤と精巣の萎縮が40ppm以上の群、肺と肝臓の結節が160ppm群で発生率が高かった。

雌の死亡/瀕死例では対照群と比較して皮下組織の腫瘤が160ppm群で発生率が高く、脾臓の腫大が全投与群で発生率が低かった。定期解剖例でも皮下組織の腫瘤が160ppm群で高率に観察された。

臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比をAppendix K 1,2, L 1,2に示した。

雄は対照群と比較して、40ppm群に精巣の実重量と体重比の有意な低値が認められた。

雌では対照群と各投与群の間に有意な差は認められなかった。

病理組織学的検査

非腫瘍性病変の結果をAppendix M 1,2に示した。腫瘍性病変の結果はAppendix N 1,2に担腫瘍動物数及び腫瘍数、Appendix O 1,2に発生率を解剖時期とともに、Appendix P 1,2に統計解析(Peto検定、Cochran-Armitage検定、Fisher検定)の結果とともに示した。

皮下組織

雄の線維腫(160ppm群:15/50例, 40ppm群:12/50例, 10ppm群:9/50例, 対照群:6/50例)はPeto検定(有病率法、死亡率法+有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を示した。雌でも線維腫(160ppm群:5/50例, 40ppm群:1/50例, 10ppm群:0/50例, 対照群:0/50例)はPeto検定(有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を示し、Fisher検定で160ppm群に対照群と比較して有意な発生率の増加をみた。

(Table 17,18)

下垂体

雄の腺癌(160ppm群:2/49例, 40ppm群:0/50例, 10ppm群:1/50例, 対照群:5/50例)はFisher検定で40ppm群に対照群と比較して有意な発生率の低下をみた。また、過形成の発生増加が雌の40ppm群の定期解剖例に対照群と比較して有意にみられた。

乳腺

雄の線維腺腫(160ppm群:5/50例, 40ppm群:1/50例, 10ppm群:0/50例, 対照群:0/50例)はPeto検定(有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を示し、また、Fisher検定で160ppm群に対照群と比較して有意な発生率の増加をみた。なお、腺腫(160ppm群:2/50例, 40ppm群:0/50例, 10ppm群:2/50例, 対照群:1/50例)と線維腺腫を合わせた統計処理でも同様の結果を得た。

雌では腺腫(160ppm群:11/50例, 40ppm群:5/50例, 10ppm群:5/50例, 対照群:3/50例)はPeto検定(有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を示し、また、Fisher検定では160ppm群に対照群と比較して有意な発生率の増加をみた。線維腺腫(160ppm群:13/50例, 40ppm群:6/50例, 10ppm群:1/50例, 対照群:4/50例)はPeto検定(有病率法、死亡率法+有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を示し、Fisher検定では160ppm群に対照群と比較して有意な発生率の増加をみた。また、腺癌(160ppm群:5/50例, 40ppm群:0/50例, 10ppm群:2/50例, 対照群:1/50例)はPeto検定(死亡率法、死亡率法+有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を示した。なお、腺腫、線維腺腫及び腺癌を合わせた統計処理でも、Peto検定(死亡率法、有病率法、死亡率法+有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を認め、Fisher検定で160ppm群に対照群と比較して有意な発生率の増加が示された。(Table 19, 20)

陰核腺

雌の腺腫(160ppm群:2/50例, 40ppm群:3/50例, 10ppm群:6/50例, 対照群:0/50例)はFisher検定で10ppm群に対照群と比較して有意な発生率の増加をみた。

腹膜

雄の中皮腫(160ppm群:5/50例, 40ppm群:1/50例, 10ppm群:1/50例, 対照群:1/50例)はPeto検定(死亡率法、死亡率法+有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を示した。(Table 21)

脾臓

髄外造血の発生減少が雄の10ppm群の定期解剖例に対照群と比較して有意にみられた。また、ヘモジデリン沈着の発生増加が雌の定期解剖例の40ppm群に対照群と比較して有意にみられた。

肝臓

肉芽形成の発生減少が雌の40ppm群の定期解剖例に対照群と比較して有意にみられた。

甲状腺

C細胞増生の発生増加が雄の10ppm群の定期解剖例に対照群と比較して有意にみられた。

副腎

紫斑症様変化の発生減弱が雌の160ppm群の定期解剖例に対照群と比較して有意にみられた。

精巣上体

変性の発生は雄の160ppm群の定期解剖例と対照群の間に有意な差をみた。

死因

病理学的にみた死亡／瀕死例の死因を Table 22 に示した。雌雄とも対照群と投与群の間に顕著な差がなかった。

Ⅲ - 2 マウスを用いた試験

Ⅲ - 2 - 1 急性試験

(1) 動物の状態観察

生死状況をTable 23, 24に示した。

動物の死亡は、雌の1000ppm群を除く雌雄の全投与群で1,2-ジクロロエタン投与日から1週4日の間に認められた。雄では16000ppm群で10/10例(投与日:10/10例)、8000ppm群で10/10例(投与日:4/10例, 1週1日:6/10例)、4000ppm群で10/10例(1週1日:10/10例)、2000ppm群で10/10例(1週1日:10/10例)、1000ppm群で9/10例(1週1日:7/10例, 1週3日:1/10例, 1週4日:1/10例)、500ppm群で2/10例(1週1日:2/10例)、雌では16000ppm群で10/10例(投与日:10/10例)、8000ppm群で10/10例(投与日:6/10例, 1週1日:4/10例)、4000ppm群で10/10例(1週1日:10/10例)、2000ppm群で10/10例(1週1日:6/10例, 1週2日:3/10例, 1週4日:1/10例)、500ppm群で1/10例(1週1日:1/10例)が死亡した。

一般症状の観察結果をAppendix A 1-3, 4に示した。

死亡動物のうち、1,2-ジクロロエタン暴露中に死亡した動物(16000ppm群:雌雄の全例, 8000ppm群:雄4/10例、雌6/10例)では、多くの例に流涙、眼球混濁が認められた。1週1日以降に死亡した動物では、雌雄ともに投与後から死亡までに円背位、躯体下垂、自発運動量減少、失調性歩行、痙攣性歩行、振戦、立毛、流涙、尿による外陰部周囲の汚染、鼻血性分泌物、触反射消失、音反射消失、正向反射消失、呼吸抑制等の症状が多くの例に認められ、腹臥または横臥姿勢で死亡した。一方、生存動物では、雄の500ppm群で1週1日より立毛が多数例に認められた。

体重の推移をTable 23, 24及びAppendix A 2-3, 4に示した。

多数の生存例の認められた500ppm群の体重推移は、雌雄ともに1週1日に1,2-ジクロロエタン暴露前の体重と比較して僅かな減少が認められたが、以降は増加に転じた。

(2) 病理学的検査

剖検

解剖時に観察された剖検所見をAppendix A 3-5~8に示した。

死亡動物では、雌雄とも多くの例に肺の赤色化が観察された。その他、

雄では16000ppm群で膀胱の著しい拡張、1000ppm群で肝臓と腎臓の貧血様色調が半数以上の例に観察された。また、雌では2000ppm群で肝臓と腎臓の貧血様色調が半数以上の例に観察された。

定期解剖動物では雌雄ともに特徴的な所見は認められなかった。

病理組織学的検査

死亡動物では16000ppm群、8000ppm群、4000ppm群で雌雄各2例、2000ppm群で雄2例、雌3例、1000ppm群で雄3例、500ppm群で雌雄各1例、定期解剖動物は1000ppm群で雄1例、雌2例、500ppm群で雌雄各2例について病理組織学的検査を行った。その結果をAppendix A 4-5~8に示した。

腎臓：雄1000ppm群の投与後1日、3日死亡例には変化がみられず、投与後4日死亡例では皮髄境界部に尿細管の壊死がみられ、また雌2000ppm群の1日死亡例に尿細管の腫脹がみられた。定期解剖では雄1000ppm群に近位尿細管の再生像がみられた。

鼻腔：雌雄ともに投与当日死亡例には変化がみられず、投与後1~3日死亡例では雄1000ppm群と雌2000ppm群に嗅上皮の変性がみられた。定期解剖動物では雄1000ppm群に呼吸上皮の好酸性変化、嗅上皮の呼吸上皮化生・配列不正及び萎縮がみられ、500ppm群は呼吸上皮の炎症、嗅上皮の呼吸上皮化生・配列不正及び萎縮がみられた。雌の1000ppm群、500ppm群で嗅上皮の配列不正及び萎縮がみられた。

循環器、肺：死亡した例では右心房の拡張を伴う肺の鬱血が多く例にみられた。

肝臓：雌2000ppm群の投与後2日の死亡例に門脈周囲の脂肪変性がみられた。

Ⅲ - 2 - 2 2週間試験

(1) 動物の状態観察

生死状況をTable 25, 26に示した。

動物の死亡は、雄の400ppm及び雌の200ppm以上の群に認められ、雄では800ppm群、400ppm群ともに10/10例(1週1日:10/10例)、雌では800ppm群で10/10例(1週1日:9/10例, 1週2日:1/10例)、400ppm群で10/10例(1週1日:10/10例)、200ppm群で6/10例(1週1日:1/10例, 1週6日:1/10例, 1週7日:1/10例, 2週1日:2/10例, 2週7日:1/10例)が死亡した。

一般症状の観察結果をAppendix B 1-3, 4に示した。

死亡動物では、雌雄の各群ともに自発運動量減少、立毛、円背位、失調性歩行、流涙、不整呼吸がみられ、時間経過に伴い動物は衰弱し、異常呼

吸(呼吸抑制、呼吸困難)、体温低下が認められ、死に至った。また、生存動物では、雌雄の200ppm群で雄では自発運動量減少、立毛、円背位、雌では円背位、立毛が多くの動物に認められた。

体重の推移をTable 25,26及びAppendix B 2-3,4に示した。

雌雄とも200ppm群では全投与期間に対照群に比べて体重増加の抑制が認められた。100ppm群、50ppm群ではほとんど体重増加の抑制はみられなかった。なお、各群の最終(2週7日)体重値は対照群に対して、雄で200ppm群:87%、100ppm群:99%、50ppm群:98%、雌で200ppm群:78%、100ppm群:101%、50ppm群:100%であった。

摂餌量(1日1匹当り)をTable 27,28及びAppendix B 3-3,4に示した。

投与期間を通して雌雄とも200ppm群で対照群と比較して低下が認められ、それらの摂餌量の対照群の雄で88~93%、雌で92~94%であった。

(2) 病理学的検査

剖検

解剖時に観察された剖検所見をAppendix B 4-5~8に示した。

死亡動物では雄の400ppm以上の群で肺の赤色化が多くの例に観察された。雌の200ppm以上の群で右心房の拡張を伴った肺の赤色化が少数例に、400ppm群に胃の出血が半数例に観察された。

定期解剖動物では雌雄とも投与群に特徴的あるいは対照群と比較して高い発生率を示した所見は認められなかった。

病理組織学的検査

死亡/瀕死動物では800ppm、400ppm群で雌雄各2例、200ppm群で雌3例、定期解剖動物は200ppm以下の群で雌雄各2例について病理組織学的検査を行った。その結果をAppendix B 5-5~8に示した。

死亡動物では雌雄とも多くの例に右心房の拡張を伴った肺の鬱血がみられた。雄の800ppm群に膵臓の空胞変性、400ppm群に腺胃の糜爛、潰瘍、肝臓の空胞変性、膵臓の空胞変性がみられた。雌の800ppm群に肝臓の空胞変性、200ppm群に膵臓の空胞変性が認められた。

定期解剖動物では雌雄とも投与群に特徴的な所見は認められなかった。

Ⅲ - 2 - 3 13週間試験

(1) 動物の状態観察

生死状況をTable 29,30に示した。

動物の死亡は、雌の160ppm群でのみ6/10例(1週:1/10例,2週:1/10例,7週:2/10例,8週:2/10例)認められた。

一般症状の観察結果をAppendix C 1-3,4に示した。

死亡動物においては、半数例ではほぼ共通して自発運動量減少、失調性歩行、痲痺性歩行、尿による外陰部周囲の汚染、異常呼吸、体温低下等が認められ、貧血、眼血性分泌物、流涙、鼻漿液性分泌物、振戦、痙攣等も散見された。また、生存動物においては、全投与群において特記すべき所見は認められなかった。

体重の推移をTable 29,30及びAppendix C 2-3,4に示した。

雌雄の160ppm群、80ppm群、40ppm群で、投与期間中期より対照群に比べて体重増加の抑制が認められたが10%以内の低下にとどまった。

摂餌量(1日1匹当り)をTable 31,32及びAppendix C 3-3,4に示した。

投与期間中を通して雌雄の全投与群で対照群と比較して顕著な差は認められなかった。

(2) 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

血液学的検査

血液学的検査の結果をAppendix C 4-3,4に示した。

雄の160ppm群、80ppm群、40ppm群で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少が認められた。雌では特記すべき変化は認められなかった。

血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果をAppendix C 5-3,4に示した。

雄では160ppm群でLAP活性の低下、40ppm群で総蛋白の減少がみられ、雌では160ppm群でA/G比の増加、20ppm群でALP活性の上昇がみられた。

尿検査

尿検査の結果をAppendix C 6-3,4に示した。
雌雄ともに特記すべき変化は認められなかった。

(3) 病理学的検査

剖検

解剖時に観察された剖検所見をAppendix C 7-5~7に示した。
死亡動物(160ppm群の雌)では胃の出血、肝臓の貧血様色調がそれぞれ半数以上の例に観察された。
定期解剖動物では雌雄ともに投与群に特徴的あるいは対照群と比較して高い発生を示した所見は認められなかった。

臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比をAppendix C 8-3,4、
C 9-3,4に示した。
雄では対照群と比較して160ppm群は腎臓の実重量と体重比に、肺、心臓、肝臓及び脳では体重比に有意な高値をみた。80ppm群では肺と腎臓の体重比に有意な高値、40ppm群では肺、腎臓及び脳の体重比に有意な高値をみた。
雌では対照群と比較して160ppm群は腎臓の実重量と体重比に有意な高値をみた。

病理組織学的検査

死亡/瀕死動物、定期解剖動物ともに雌雄全例について病理組織学的検査を行った。その結果をAppendix C 10-5~7に示した。
死亡/瀕死動物では雌の160ppm群の少数例に右心房の拡張を伴った肺の鬱血、腺胃の糜爛、肝臓の門脈周囲性の脂肪変性がみられた。
定期解剖動物では雌雄ともに投与群に特徴的あるいは対照群と比較して高い発生を示した所見は認められなかった。

Ⅲ-2-4 マウスを用いたがん原性試験

(1) 動物の状態観察

生死状況

投与期間中における群別の生存状況をTable 33,34及びFigure 9,10に示した。

雄の各投与群では、対照群と比較して顕著な差を認めなかった。また、雌では、30ppm群において96週以降で生存率に有意な低下をみた。最終計測週(104週)の生存数(生存率)は、雄では90ppm群:37/50例(74%)、30ppm群:35/50例(70%)、10ppm群:32/49例(65%)、対照群:39/50例(78%)、雌では90ppm群:26/50例(52%)、30ppm群:19/50例(38%)、10ppm群:28/50例(56%)、対照群:34/49例(69%)であった。なお、雄の10ppm群で1週に1例及び雌の対照群で36週に1例が事故(吸入チャンバーの気液分離装置水槽へ転落)により死亡した。

一般症状

一般症状の観察結果をAppendix D 3,4に、外部腫瘍の発生动物数を生存動物及び死亡動物それぞれにまとめTable 37に示した。

外部腫瘍については、雄では90ppm群:3例,30ppm群:1例,10ppm群:2例,対照群:3例、雌では90ppm群:9例,30ppm群:4例,10ppm群:5例,対照群:3例に認められ、雌の90ppm群で対照群と比較してその発生动数の増加が観察された。しかし、その他の一般症状では、1,2-ジクロロエタン投与による特徴的な所見は死亡動物及び生存動物のいずれにも認められなかった。

体重

投与期間中における群別の体重推移をTable 33,34、Figure 11,12及びAppendix E 3,4に示した。

雄では、90ppm群、30ppm群で、対照群に比べ若干の体重増加の抑制傾向が認められたがすべて10%以内にとどまった。

雌では、90ppm群で22週以降に対照群に比べ5%以上の体重増加の抑制傾向が認められた。

摂餌量

投与期間中における群別の摂餌量(1日1匹当りの摂餌量)をTable 35,36、Figure 13,14及びAppendix F 3,4に示した。

全投与期間中の摂餌量は、雌雄の全投与群ともに、対照群と比較して顕著な差を認めなかった。

(2) 血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

血液学的検査

血液学的検査の結果をAppendix G 3,4に示した。

雄の90ppm群、10ppm群で好酸球比の増加がみられ、雌の90ppm群で分葉核好中球比の増加及びリンパ球比の減少がみられた。

血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果をAppendix H 3,4に示した。

雌の30ppm群でGOT活性の上昇がみられた。

その他には、特記すべき変化は認められなかった。

尿検査

尿検査の結果をAppendix I 3,4に示した。

雄の全投与群、雌の90ppm群、10ppm群でケトン体の陽性例の減少がみられた。雄の90ppm群、30ppm群及び雌の90ppm群で蛋白の増加がみられた。

(3) 病理学的検査

剖検

解剖時に観察された剖検所見をAppendix J 5~8に示した。それらのうち、対照群と比較して投与群に特徴的あるいは発生の高かった所見について以下に述べる。

雄の死亡/瀕死例は肺の結節が全投与群で発生率が高く、定期解剖例では精巢の硬化と脂肪組織の結節が30ppm以上の群、肝臓の赤色点/斑が90ppm群で発生率が高かった。

雌の死亡/瀕死例は肺の結節と腹腔の出血が90ppm群で発生率が高く、定

期解剖例では肝臓の赤色点/斑と結節が全投与群、皮下組織の腫瘤、肺の結節及び子宮の結節が90ppm群で発生率が高かった。

臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比をAppendix K 3,4, L 3,4に示した。

雄は対照群と各投与群の間に有意な差が認められなかった。

雌では対照群と比較して、90ppm群に副腎の実重量の有意な低値と肺の体重比の有意な高値が認められた。

病理組織学的検査

非腫瘍性病変の結果をAppendix M 5~8に示した。腫瘍性病変の結果はAppendix N 3,4に担腫瘍動物数及び腫瘍数、Appendix O 3,4に発生率を解剖時期とともに、Appendix P 3,4に統計解析(Peto検定、Cochran-Armitage検定、Fisher検定)の結果とともに示した。

肺/気管支

雌の細気管支-肺胞上皮腺腫(90ppm群:8/50例, 30ppm群:3/50例, 10ppm群:1/50例, 対照群:4/49例)はPeto検定(有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を示し、また、細気管支-肺胞上皮癌(90ppm群:3/50例, 30ppm群:1/50例, 10ppm群:0/50例, 対照群:1/49例)はPeto検定(有病率法)で増加傾向を示した。なお、細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺胞上皮癌を合わせた統計処理でも、Peto検定(有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を示した。(Table 38)

リンパ節

雌の悪性リンパ腫(90ppm群:12/50例, 30ppm群:22/50例, 10ppm群:17/50例, 対照群:6/49例)はFisher検定で30ppm群と10ppm群に対照群と比較して有意な発生率の増加をみた。

脾臓

髓外造血の発生は雄の90ppm群の定期解剖例と対照群の間に有意な差をみた。雌の定期解剖例では、メラニン沈着の発生減少が90ppm群に、濾胞増生の発生低下が30ppm群以上の群に、また白血病細胞浸潤の発生増加が30ppm群と10ppm群に対照群と比較して有意にみられた。

肝臓

雄の血管肉腫(90ppm群:5/50例, 30ppm群:6/50例, 10ppm群:4/49例, 対照群:0/5例)はFisher検定で90ppm群と30ppm群に対照群と比較して有意な発生率の増加をみた(Table 39)。肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた統計処理は(90ppm群:14/50例, 30ppm群:20/50例, 10ppm群:14/49例, 対照群:28/50例)、Cochran-Armitage検定で減少傾向を示した。

雌の肝細胞腺腫(90ppm群:6/50例, 30ppm群:1/50例, 10ppm群:1/50例, 対照群:1/49例)はPeto検定(有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を示した。なお、肝細胞癌(90ppm群:0/50例, 30ppm群:1/50例, 10ppm群:0/50例, 対照群:1/49例)と肝細胞腺腫を合わせた統計処理でも、Peto検定(有病率法、死亡率法+有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を示した。(Table 40)

また、血管拡張の発生増加が雌の30ppm群の定期解剖例に対照群と比較して有意にみられた。

卵巣

雌の嚢胞腺腫(90ppm群:1/50例, 30ppm群:0/50例, 10ppm群:5/50例, 対照群:0/49例)はFisher検定で10ppm群に対照群と比較して有意な発生率の増加をみた。

子宮

子宮内膜間質性ポリープ(90ppm群:6/48例, 30ppm群:1/50例, 10ppm群:0/50例、対照群:2/49例)はPeto検定(有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を示した。(Table 41)

乳腺

雌の腺癌(90ppm群:6/50例, 30ppm群:1/50例, 10ppm群:2/50例, 対照群:1/49例)はPeto検定(有病率法、死亡率法+有病率法)とCochran-Armitage検定で増加傾向を示した。(Table 42)

全臓器

雄の血管肉腫の発生を全臓器で集計して統計処理すると(90ppm群:6/50例, 30ppm群:7/50例, 10ppm群:9/49例, 対照群:2/50例)、Fisher検定で10ppm群に対照群と比較して有意な発生率の増加が示された。

雌の悪性リンパ腫の発生を全臓器で集計して統計処理すると(90ppm群:16/50例, 30ppm群:23/50例, 10ppm群:19/50例, 対照群:10/49例)、Fisher検定で30ppm群に対照群と比較して有意な発生率の増加が示された。

鼻腔

嗅上皮のエオジン好性変化の発生減少が雄の90ppm群と30ppm群の定期解剖例に対照群と比較して有意にみられた。

精巣

鉍質沈着の発生増加が雄の全投与群の定期解剖例に対照群と比較して有意にみられた。

包皮腺

嚢胞の発生減少が雄の90ppm群の定期解剖例に対照群と比較して有意にみられた。

死因

病理学的にみた死亡/瀕死例の死因を Table 43 に示した。雄では投与群と対照群の間に顕著な差はみられなかった。雌では悪性リンパ腫が死因と考えられた例が投与群に多かった(90ppm群:9例, 30ppm群:19例, 10ppm群:12例, 対照群:6例)。

IV 考察：結論

<生死の状況>

1,2-ジクロロエタンの投与による影響と思われる生存率の有意な低下はラット及びマウスとも認められなかった。ただし、マウスの雌の30ppm群で96週以降に生存率の有意な低下(最終生存数 90ppm群:26例, 30ppm群:19例, 10ppm群:28例, 対照群:34例)が認められたが、これは投与濃度に対応していないことから、1,2-ジクロロエタンの投与による影響とは考えられなかった。

なお、30ppm群の生存率の低下は、悪性リンパ腫が原因で死亡した例(90ppm群:9例, 30ppm群:19例, 10ppm群:12例, 対照群:6例)が対照群に比べ多かったためと考えられた。

<被験物質と腫瘍発生の関係について>

今回のがん原性試験において、我々は各群の生存動物数(率)にあまり差がなかったことから、1,2-ジクロロエタンの投与による腫瘍の発生増加の検討にPeto、Cochran-Armitage、Fisherの3種類の検定方法を用いた。Peto検定、Cochran-Armitage検定は量・反応の原則に基づき検定する方法で、腫瘍発生の傾向をみるものである。次にFisher検定は個々の投与群と対照群とが独立して比較検定されるものである。ただし、量・反応が伴わない場合もしばしばみられる。例えば最高用量群に有意の差がないが、中用量群あるいは低用量群に有意の差がある場合、この検定結果は1,2-ジクロロエタンの投与によって生じたものではなく、腫瘍の発生は陰性であると判断する。

この3つの検定がいずれもプラスである腫瘍については1,2-ジクロロエタンの投与によって発生の増加がみられたことを強く肯定するものである。さらに、Peto検定とCochran-Armitage検定あるいはFisher検定の2種類の方法でプラスの場合も上述と同様に考える。また、Peto検定、Fisher検定のいずれか1つがプラスになったものについても腫瘍の発生増加を肯定するものである。

なお、Cochran-Armitage検定でプラスの場合とFisher検定で有意の減少がある場合は腫瘍の発生の抑制あるいはその傾向があると判断されるわけであるが、当該試験の目的はがん原性の有無の検索にあるので、腫瘍の抑制については検討から除外した。

ラット

がん原性試験の結果から1,2-ジクロロエタンの投与によって発生の増加あるいはその傾向がみられた腫瘍は皮下組織では、雄に線維腫(Peto、Cochran-Armitage検定でプラス)、雌に線維腫、乳腺では雄に線維腺腫、雌に腺癌、腺腫及び線維腺腫(以上、3種類の検定でプラス)、腹膜では雄に中皮腫(Peto、Cochran-Armitage検定でプラス)であり、1,2-ジクロロエタンの明らかながん原性が証明された。

Fisher検定で陰核腺の腺腫が雌の10ppm群に対照群に比較して有意の差がみられたが、この腫瘍は投与濃度に対応していなかったことから、1,2-ジクロロエタンの投与による影響とは考えられなかった。

マウス

1,2-ジクロロエタンの投与によって発生の増加あるいはその傾向がみられた腫瘍は、肺では雌に細気管支-肺胞上皮癌(Peto検定のみプラス)と腺腫(Peto、Cochran-Armitageの検定でプラス)、肝臓では雄に血管肉腫(Fisher検定のみプラス)、雌に肝細胞腺腫、子宮では雌に子宮内膜間質性ポリープ、乳腺では雌に腺癌(以上、Peto、Cochran-Armitageの検定でプラス)であり、1,2-ジクロロエタンの明らかながん原性が証明された。

Fisher検定でリンパ節の悪性リンパ腫が雌の30ppm群と10ppm群に、卵巣の嚢胞腺腫が10ppm群に対照群に比較して有意の差がみられたが、投与濃度に対応していなかったことから、1,2-ジクロロエタンの投与による影響とは考えられなかった。

<被験物質の投与濃度と腫瘍発生との関係について>

1,2-ジクロロエタンの投与による腫瘍の発生増加の検討には3種類の検定方法を用いたが、Peto検定とCochran-Armitage検定は腫瘍の発生増加の傾向をみるもので、どの投与量(濃度)で腫瘍が発生するかについては検索出来ないため、これにはFisher検定を用いた。

即ち、前項(被験物質と腫瘍発生との関係について)で1,2-ジクロロエタンの投与によって明らかな発生増加が示された腫瘍について投与濃度と腫瘍発生の関係をFisher検定の結果より検討した。

ラット

Fisher検定で160ppmの濃度において、皮下組織で雌に線維腫、乳腺で雄に線維腺腫、雌に腺腫と線維腺腫の有意な発生増加がみられた。

これより、1,2-ジクロロエタンの投与による腫瘍の発生増加は40ppm以下の濃度では生じないが、160ppmでは明らかに生じることが示された。なお、この160ppmは今回の試験の最高濃度であり、しかも13週間の予備試験で示された致死濃度の1/2の数値であることから、1,2-ジクロロエタンのラットに対する腫瘍の発生は動物の生存しうる限界値に近い高濃度で生じるものと考えられた。

マウス

Fisher検定で1,2-ジクロロエタンの90ppmと30ppmの濃度において、雄の肝臓で血管肉腫にのみ有意な発生増加がみられた。なお、傾向検定でプラスとなった肺の細気管支、肺胞上皮癌と腺腫(雌)、肝臓の肝細胞腺腫(雄)、子宮の内膜間質性ポリープ(雌)、乳腺の腺癌(雌)などについては最高用量の90ppmの濃度でも発生の増加は示されず、これらの腫瘍の有意な発生増加が生ずる濃度は90ppm以上であるものと判断された。また、13週間の予備試験から160ppmの濃度でかなりの死亡動物が出現しているため、これらの腫瘍が発生すると考えられる1,2-ジクロロエタンの濃度は動物の生存しうる限界値に近い高濃度であるものと考えられた。

<設定濃度の評価>

2年間投与のがん原性試験の設定濃度はラットで160ppm, 40ppm, 10ppm, マウスで90ppm, 30ppm, 10ppmであった。

ラットのがん原性試験において、生存率は最高投与濃度の160ppm群が雄:74%、雌:76%で対照群の雄:74%、雌:70%と比較し有意な差が認められず、全投与群に腫瘍発生以外の毒性もみられず、かつ、160ppm群での腫瘍発生率が明らかに増加した。このことから、ラットにおける試験での投与濃度の設定が適切であったと判断された。

マウスのがん原性試験において、生存率は最高投与濃度の90ppm群が雄:74%、雌:52%で対照群の雄:78%、雌:68%と比較し有意な差が認められず、全投与群に腫瘍発生以外の毒性もみられず、かつ、30ppm以上の投与群での腫瘍発生率が明らかに増加した。このことから、マウスにおける試験での投与濃度の設定が適切であったと判断された。

<他の文献との比較>

National Cancer Institute (NCI) (文献15)がOsborne-MendelラットとB6C3F₁マウスに1,2-ジクロロエタン(工業用)を2年間強制経口投与したがん原性試験を実施している。期間平均の投与量(mg/kg/day)は、ラットでは雌雄とも高投与群:95、低投与群:47、マウスは雄が高投与群:195、低投与群:97、雌が高投与群:299、低投与群:149である。このNCIの試験と日本バイオアッセイ研究センター(以下、「JBL」という。)の結果を比較検討してみると下表に示したごとく、両者が一致した腫瘍は、ラットの雄の皮下組織の線維腫と雌の乳腺の腺癌、マウスの雌の細気管支/肺胞上皮腺腫、乳腺の腺癌及び子宮内膜の腫瘍であった。他方、NCIだけが認めた腫瘍はラットの雄の前胃の扁平上皮癌と循環器の血管肉腫、マウスの雄の細気管支/肺胞上皮腺腫であった。また、JBLだけに認められた腫瘍はラットの雄の乳腺の線維腺腫と腹膜の中皮腫、雌の皮下組織の線維腫及び乳腺の腺腫と線維腺腫、マウスの雄の肝臓の血管肉腫、雌の細気管支/肺胞上皮癌と肝細胞腺腫であった。このように、NCIとJBLの試験において供試動物の系統、投与経路に違いがあるものの標的臓器は近似しており、1,2-ジクロロエタンのがん原性の再現性が確認された。

発生腫瘍の比較

| ラットにおける 1,2-Dichloroethaneによる 発生腫瘍 | | NCI (Osborne-Mendel) | | JBL (F344:Fischer) | |
|--|-------|-------------------------|---|-----------------------|---|
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 前胃 | 扁平上皮癌 | ○ | — | — | — |
| 循環器 | 血管肉腫 | ○ | — | — | — |
| 皮下組織 | 線維腫 | ◎ | — | ◎ | ○ |
| 乳腺 | 腺癌 | — | ◎ | — | ◎ |
| | 腺腫 | — | — | — | ○ |
| | 線維腺腫 | — | — | ○ | ○ |
| 腹膜 | 中皮腫 | — | — | ○ | — |

| マウスにおける 1,2-Dichloroethaneによる 発生腫瘍 | | NCI (B6C3F ₁) | | JBL (BDF ₁) | |
|--|-----------------|------------------------------|---|----------------------------|---|
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 肺 | 細気管支/ 肺胞上皮腺癌 | — | — | — | ○ |
| | 細気管支/ 肺胞上皮腺腫 | ○ | ◎ | — | ◎ |
| 肝臓 | 血管肉腫 | — | — | ○ | — |
| | 肝細胞腺腫 | — | — | — | ○ |
| 乳腺 | 腺癌 | — | ◎ | — | ◎ |
| 子宮 | 内膜腫瘍 | — | ◎ | — | ◎ |

◎ : NCI and JBL ○ : NCI or JBL

Maltoniら(文献16)は吸入によるがん原性試験を実施し、その結果1,2-ジクロロエタンは発がん性を示さなかったと報告している。下表に示したようにJBLの試験では最高投与群はラット160ppm、マウス90ppmであり、Maltoniらの投与濃度(最高投与群250~150ppm)に比べて、ラットでは同程度、マウスではやや低い濃度であったが、明らかな発がん性が確認されMaltoniらの結果と異なっていた。この結果の違いは試験に使用した動物の系統・週齢、投与濃度及び投与期間等が異なったことから生じたものと考えられた。この差に加えて重要なことは、動物の生存率の差異で、Maltoniらの実験では特に対照群の生存率が非常に低いことから試験が適切に実施されたとは考え難く、実験条件の差ががん原性試験の結果に大きく影響を及ぼしたと考えられた。

Maltoniらの試験とJBLの試験との比較

| | Maltoniら | JBL |
|--------------------------|----------------------------|------------------|
| 動物系統：ラット | SD | F344 |
| ：マウス | Swiss | BDF ₁ |
| 投与濃度：ラット(ppm) | 250~150, 50, 10, 5, 0, (0) | 160, 40, 10, 0 |
| ：マウス(ppm) | 250~150, 50, 10, 5, (0) | 90, 30, 10, 0 |
| 投与期間：ラット・マウス <投与開始週齢> | 78週間ラット<12> マウス<11> | 104週間<6> |
| 動物生存率% | 雄 対照群 13(18) | 88 |
| ラット：投与開始後92週目 | 最高投与群 11 | 86 |
| | 雌 対照群 24(40) | 90 |
| マウス：投与開始後52週目 | 最高投与群 23 | 92 |
| | 雄 対照群 -(63) | 98 |
| マウス：投与開始後67週目 | 最高投与群 43 | 100 |
| | 雌 対照群 -(84) | 100 |
| マウス：投与開始後67週目 | 最高投与群 64 | 96 |
| | 雄 対照群 -(37) | 96 |
| マウス：投与開始後67週目 | 最高投与群 29 | 98 |
| | 雌 対照群 -(57) | 96 |
| | 最高投与群 49 | 92 |

()：チャンバー外対照群

< 結論 >

F344/DuCrj (Fischer) ラット及びCRJ:BDF₁ マウスを用いて、1,2-ジクロロエタンの2年間(104週間)にわたる吸入によるがん原性試験を行った。

ラットでは雄に乳腺の線維腺腫、皮下組織の線維腫、腹膜の中皮腫、雌に皮下組織の線維腫、乳腺の腺癌、腺腫、線維腺腫の発生の増加傾向が認められ、さらに投与濃度で見ると、160ppmで雄に乳腺の線維腺腫、雌に乳腺の腺腫、線維腺腫と皮下組織の線維腫が発生増加し、1,2-ジクロロエタンのF344/DuCrj (Fischer) ラットに対するがん原性が証明された。

マウスでは、雌に乳腺の腺癌、肺の細気管支-肺胞上皮癌と腺腫、肝臓の肝細胞腺腫及び子宮の内膜間質性ポリープの発生の増加傾向が認められ、また、30ppm以上の濃度で雄に肝臓の血管肉腫の発生増加が示され、1,2-ジクロロエタンのCRJ:BDF₁ マウスに対するがん原性が証明された。

VI 文献

1. International Agency for Research on Cancer (1979)
Some Halogenated Hydrocarbons, IARC Monographs on the Evaluation of
Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 20, pp. 429-448.
International Agency for Research on Cancer, Lyon.
2. 化学工業日報社 (1980)
7680の化学商品
pp. 305-306, 化学工業日報社, 東京.
3. 化学工業日報社 (1989)
10889の化学商品
pp. 668-669, 化学工業日報社, 東京.
4. 化学工業日報社 (1990)
11290の化学商品
pp. 674-675, 化学工業日報社, 東京.
5. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology (1988)
1,2-Dichloroethane
Vol 106, pp. 69-79, Springer-Verlag New York Inc., New York, N.Y.
6. 日本産業衛生学会 (1990)
許容濃度等の勧告 (1990)
産業医学, **32**, 381-401.
7. (社)日本作業環境測定協会
ACGIH, 化学物質と物理因子因子のTLV, 化学物質のBEI (1987~88年度用)
日測協資料 No. 12, pp. 25, (社)日本作業環境測定協会, 東京.
8. 後藤稠、池田正之、原一郎編 (1981)
産業中毒便覧(増補版), pp. 590-591, 医歯薬出版, 東京.

- 9 . Yllner S. (1971)
Metabolism of 1,2-dichloroethane-¹⁴C in the mouse.
Acta Pharmacol. et Toxicol., 30, 257-265.
- 1 0 . 渡辺 烈、平塚 明 (1988)
グルタチオン抱合反応
蛋白質核酸酵素, 33, 1405-1416.
- 1 1 . Rannug, U., Sundvall, A. and Ramel, C. (1978)
The mutagenic effect of 1,2-dichloroethane on Salmonella
typhimurium I. Activation through conjugation with glutathion
in vitro.
Chem-Biol. Interactions, 20, 1-16.
- 1 2 . Barber, E. D., Donish, W. H. and Mueller, K. R. (1981)
A procedure for the quantitative measurement of the
mutagenicity of volatile liquids in the Ames Salmonella/
microsome assay.
Mutation Res., 90, 31-48
- 1 3 . Torkelson, T. R. and Rowe, V. K. (1982)
Halogenated aliphatic hydrocarbons.
In: Clayton, G. D. and Clayton, F. E. (eds),
Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Vol 2B, pp. 3491-3497,
John Wiley and Sons, New York, N. Y.
- 1 4 . Sweet, D. V. (ed) (1987)
Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (1985-86 ed.),
Vol 3, pp. 2230,
NIOSH, U. S. Dept. Health and Human Services, Washington, D. C.
- 1 5 . National Cancer Institute (1978)
Bioassay of 1,2-Dichloroethane for Possible Carcinogenicity,
NCI Carcinogenesis Technical Report Series No. 55,
NCI, U. S. Department of Health, Education and Welfare, Washington, D. C.

- 1 6 . Maltoni, C., Valgimigli, L. and Scarnato, C. (1980)
Long-term carcinogenic bioassays on ethylene dichloride
administered by inhalation to rats and mice.
In: Ames, B., Infante, P. and Reitz, R. (eds),
Ethylene Dichloride: A Potential Health Risk?
Banbury Report No. 5, pp. 3-33, Cold Spring Harbor Laboratory,
Cold Spring Harbor, N. Y.
- 1 7 . International Agency for Research on Cancer, (1987)
Overall Evaluation of Carcinogenicity: An Updating of IARC
Monographs Volumes 1 to 42.
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of
Chemicals to Humans, Suppl. 7, pp. 62,
International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- 1 8 . 阿部正信 (1986)
長期毒性試験に用いるラット、マウスの体重変化の解析による群分けの
適正層別方式の確立。
薬理と治療, 14, 7285-7302.
- 1 9 . Peto, R., Pike, M. C., Day, N. E., Gray, R. G., Lee, P. N., Parish, S., Peto, J.,
Richrds, S. and Wahrendorf. J. (1980)
Guidlines for simple, sensitive significance test for carcinogenic
effects in long-term animal experiments.
In: Long-Term and Short-Term Screening Assays for Carcinogenes:
A Critical Appraisal, IARC Monographs, Suppl. 2, pp. 311-426,
International Agency for Research on Cancer, Lyon.