

## ヘキサクロロエタン



[CAS No. 67-72-1]

許容濃度 1 ppm (9.7 mg/m<sup>3</sup>) (皮)

発がん性分類 第2群B

### 1. 物理化学的性質ならびに用途

ヘキサクロロエタンはエタンの水素がすべて塩素に置き換わった化合物で分子量 236.74 g/mol である。常温で無色（白色）結晶の固体で、温度によって菱面体晶系、三斜晶系、立方晶系と変わり、樟脳様の臭気がある。融点・沸点はほぼ一致し184.4–186.8℃で昇華する。飽和蒸気圧は 0.21–1.0 mmHg (0.28–1.3 hPa, 20–32.7℃) である。比重は2.091 (水 = 1.0)、オクタノール/水分係数 (log P<sub>ow</sub>) 3.4–4.62、水溶解度は14–50 mg/l (22–25℃) で、主な溶剤に溶解する。気体換算係数は 1 ppm = 9.7–10 mg/m<sup>3</sup> が用いられ、本提案書での引用は引用元のままとし、許容濃度提案では25℃、24.47 l/mol を用いた。軍事訓練や消防訓練に使われる発煙剤、金属や合金精錬での脱気、セルロイド合成時の樟脳の代用、ゴム製造の加硫促進剤、家畜の駆虫剤、発酵抑制剤に使われてきた。塩素系漂白剤中に副産物として含まれる。高温の鉄、亜鉛、アルミニウムなどの金属と反応する。アルカリと金属の存在下で脱塩化して不安定な塩化アセチレンを生成し強い酸化剤となる。以上はいくつかの報告をまとめたものである<sup>1-7)</sup>。

### 2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

#### 体内分布

雄ヒツジに 0.5–1.0 × 10<sup>3</sup> mg/kg 体重 (以降の/kg は体重 1 kg あたり) 単回経口投与し、ガスクロマトグラフィーで臓器、排泄物中の濃度を測定した<sup>8)</sup>。投与15分で胆汁中に出現し、血液中出现するのは27分以降であった。便に排泄される量の80%以上が24時間以内に排泄され、尿中排泄は少量であった。便、尿中には投与後24–72時間で痕跡レベルとなり、5日経過で血中からはほとんど消失した。

放射性標識した 0.5 × 10<sup>3</sup> mg/kg をウサギに経口投与したところ、投与後3日で放射活性の5%が尿中に、14–24%が呼気に排出された<sup>9)</sup>。残りは臓器と消化管内であったが区別できなかった<sup>9)</sup>。この報告はプロシーディングである。

雌雄 Fischer344ラットに1日 62 mg/kg の用量で8週間経口投与したのち、経過3–31日に臓器ごとの半減期をガスクロマトグラフィーで測定した<sup>10)</sup>。脂肪組織で最も濃度が高く、腎臓の2.5–5倍、肝臓、血液の100倍以上であった。半減期は2.3–2.7日で、減衰は一次過程であった。雄ヒツジへの単回経口投与でも、脂肪組織中濃度は

筋肉中濃度よりも高かった<sup>8)</sup>。

亜慢性実験での16週間経口投与後には、すべての用量 (1, 15, 62 mg/kg) で腎臓中濃度は雄ラットで雌ラットのよりも高く、雄ラットではほぼ用量に比例していた<sup>10)</sup>。雌ラットの血中濃度も用量に比例していたが、雌ラットの低用量群では用量に比して腎臓、雌雄ラット血液、肝臓中濃度がやや高かった。

以上の報告から、体内半減期は約2.5日で、脂肪組織に蓄積しやすく、特に雄ラットでは雌ラットに比較して腎臓に蓄積しやすい。

#### 代謝産物

雄ヒツジへの 0.5–1.0 × 10<sup>3</sup> mg/kg 単回経口投与後ガスクロマトグラフィーで測定できた代謝物はテトラクロロエチレンと、ペンタクロロエタンであり、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのピークは同定できなかった<sup>8)</sup>。雄ニワトリでも同じように代謝物は主にテトラクロロエチレンで、少量のペンタクロロエタンもあった<sup>11)</sup>。

放射性標識した 0.5 × 10<sup>3</sup> mg/kg を経口投与したウサギの尿中の代謝物をクロマトグラフィー/同位体希釈法を用いて測定し、トリクロロエタノール1.3%、ジクロロエタノール0.4%、トリクロロ酢酸1.3%、ジクロロ酢酸0.8%、モノクロロ酢酸0.7%、シュウ酸0.1%であった<sup>9)</sup>。呼気中には二酸化炭素、ヘキサクロロエタン、テトラクロロエチレン、1,1,2,2-テトラクロロエタンを検知したが、トリクロロエチレンはなかった。この報告はプロシーディングで方法の詳細、結果にあるパーセントは何に対する割合か記載がない。

雄 Osborne-Mendel ラットと雄 B6C3F1マウスに最大耐性用量 (MTD) であるそれぞれ500, 1,000 mg/kg、およびそれぞれの MTD の1/4用量を、5日/週、4週間経口投与したのち、放射性標識物を単回投与した<sup>12)</sup>。投与後48時間でラットとマウスに投与した放射活性のそれぞれ93.28%、95.47%が回収でき、呼気中 (文脈から揮発性代謝物のみで、未変化体と想定してると考えられる) にそれぞれ投与量の64.55%、71.51%が排出された。残りは呼気中の二酸化炭素、排泄物 (文脈から尿、便の合計と考えられる)、体内で (これら3つを合わせて総代謝物とみなしている)、排泄物中はそれぞれ投与量の6.33%、16.21%であった。メタノール抽出高速液体クロマトグラフィーで測定した尿中代謝物は、トリクロロエタノールあるいはトリクロロ酢酸で、ラットとマウスでほとんど同じであったが、投与物質による差異の詳細な記述はなかった。

以上の報告から、代謝物は主にテトラクロロエチレンであり、少量のペンタクロロエタンも生成され、さらにそれらの代謝物が体内、排泄物に現れる。これらは複数の動物種で似た結果であった。

### 代謝機序

ミクロソーム分画を用いた代謝実験で、チトクローム P450 の関与が報告されている<sup>13-16</sup>。Nastainczyk らの報告では、フェノバルビタールで前処置した雄 Sprague-Dawley ラットの肝臓ミクロソーム分画における代謝物は、99.5% がテトラクロロエチレンで、0.5% がペンタクロロエタンであった<sup>13</sup>。条件を変えたいいくつかの実験結果は、チトクローム P450 依存的な過程で、NADPH とチトクローム b<sub>5</sub> からの電子供与による還元脱ハロゲン化を示唆し、第一段階でラジカルを形成し、第二段階でカルバニオンを形成し、その後塩素イオンのβ消失でアルケンを生成すると考えられた。

Town らは、雄 Holtzman ラット、雄 New Zealand 白ウサギ、雄 ICR マウスの細胞分画で代謝過程を調べた<sup>15</sup>。ラット肝臓で代謝活性があるのは細胞質分画ではなくミクロソーム分画であった。マロンジアルデヒド、抱合ジエンの生成を確認し、フリーラジカルの生成があると推測した。代謝物はテトラクロロエチレンが主で、わずかにペンタクロロエタン、トリクロロエチレンが検知された。マウスの場合でもラットの場合と同様であったが、ウサギではテトラクロロエチレンの生成は確認できなかった。

しかし、Salmon らの報告では、雄 Wistar 系ラットと雄 New Zealand 白ウサギの肝臓ミクロソーム分画およびウサギのチトクローム P450 を含む人工膜小胞で、NADPH : チトクローム P450 還元酵素による代謝活性を確認した<sup>14</sup>。代謝物はテトラクロロエチレンとわずかなペンタクロロエタンであった。

以上の報告から、複数の動物種でフェノバルビタールで誘導されるミクロソーム中のチトクローム P450 によって代謝される。しかし酵素のタイプは特定されていない。主としてテトラクロロエチレンとわずかなペンタクロロエタンが代謝物であり、中間代謝物としてフリーラジカルを生成する。

Lattanzi らは、DNA, RNA, たんぱく質結合試験を *in vivo*, *in vitro* で行った<sup>17</sup>。 *In vivo* 実験では雄 Wistar ラットと雄 BALB/c マウスに放射性標識物を腹腔内投与し、22時間後の肝臓、腎臓、肺、胃を調べた。DNA, RNA, たんぱく質への結合量は肝臓で最も多かった。いずれの臓器でも RNA との結合量が最も多く、DNA との結合量は最も少なかった。どの臓器でもラットよりもマウスでの結合量が多く、特に肝臓の DNA では9倍も高かった。報告者の文献的考察では、DNA への結合は他のクロロエタンと比べて、1,1,2,2-テトラクロロエタンほど強くなく、1,2-ジクロロエタンと同程度であると記述していた。 *In vitro* 実験では、肝臓、腎臓、肺、胃の細胞質分画とミクロソーム分画で DNA との結合を調べた。肝臓、腎臓では細胞質分画でもミクロソーム分画でも DNA に結合

し、肺と胃では細胞質分画で DNA に結合した。報告者は他のクロロエタンと同様にチトクローム P450 依存性代謝と細胞質グルタチオン転移酵素の働きと考察していた。

### 3. ヒトに対する影響

煙幕などの装置の製造では、ヘキサクロロエタンを扱う<sup>18</sup>。この製造ラインの労働者に、皮膚、粘膜の刺激症状、頭髪の乾燥感があったと記述はあるが、症状に関連する気中濃度、発生頻度は不明である<sup>18</sup>。

ヘキサクロロエタンを含む混合物の曝露による健康障害の報告のほとんどは、発煙剤の使用や誤用によるもので、その症状は呼吸器の刺激性、肝機能障害、造血管障害である<sup>19-22</sup>。発煙剤の反応生成物は主に塩化亜鉛で、周囲の水を吸着したエアゾルの空気力学的直径の中央値は2μm ぐらいとなる<sup>23</sup>。気道への急性影響は塩化亜鉛が原因と考えられる<sup>19,24</sup>。塩化亜鉛以外の生成物は一酸化亜鉛、二酸化亜鉛と、中間産物のオキシ塩化亜鉛である<sup>20,25</sup>。またヘキサクロロエタンから、高温、加熱による変性で四塩化炭素、テトラクロロエチレン、ヘキサクロロベンゼン、塩化水素、ホスゲン、塩化水素、二塩化アセチレンなどが生成され<sup>26,27</sup>、発煙剤の点火の熱によっても生じる<sup>20,25</sup>。発煙後の未燃焼のヘキサクロロエタンは低い濃度だと考えられる<sup>23</sup>。アルミニウム精錬時の脱気にヘキサクロロエタンを用いる場合にはヘキサクロロベンゼン、オクタクロロスチレンが生成され、この生成物によるヒトの発がんの可能性はあるが、これらの報告にヘキサクロロエタンの残留は測定されていない<sup>28,29</sup>。

Seldén らは煙幕装置製造での血液バイオマーカーを測定した<sup>18</sup>。工場ではヘキサクロロエタンを粉砕し、他の物質と混合し、圧縮成形し、装置に組み立てる作業をしている。装置を組み立てる作業環境では検出限界未満 (< 0.52 ppm = 5 mg/m<sup>3</sup>) であったが、粉砕・混合・成形作業環境では、0.52-3.1 ppm (5-30 mg/m<sup>3</sup>) で、保管室は > 20.6 ppm (200 mg/m<sup>3</sup>) であった。保護具には、使い捨ての不織布オーバーオール、木綿製下着、木綿製手袋、空気呼吸器あるいは顔面マスクを使用していた。12人の労働者の製造工程休止期間5週間後(曝露前)と、製造工程再開5週間後(曝露後)に、血漿ヘキサクロロエタンを測定した。労働者個人ごとの採血時の曝露濃度、測定曜日、採血時間は不明である。曝露前後の血漿濃度は、それぞれ0.08 ± 0.14, 7.30 ± 6.04 μg/l であった。そのうち一人の労働者で、前記の曝露ののち1.5か月間曝露なしの状態の血漿からは検出できなかったことから、この報告者はヒトの半減期は1週間以内であると推測していた。また、作業環境濃度が検出限界(0.52 ppm)未満であった装置組み立て作業従事者や、曝露業務歴はあるが現在曝露のない労働者の血漿濃度は検出限界(0.02 μg/l)未

満であった。この報告には労働者におけるがんの発生の有無の記載はなく、また渉猟した文献にヘキサクロロエタン曝露によるヒトにおける発がんを記述したものはなかった。

#### 4. 動物に対する影響

##### 4.1 急性毒性

##### 単回全身性影響

雄 New Zealand 白ウサギ、雄 Hartley モルモット、雌雄 Sprague-Dawley ラットにコーン油あるいはメチルセルロースに混ぜて経口投与を、雄ウサギに水ペーストのパッチ経皮曝露を行った<sup>2,30)</sup>。この実験でモルモットのLD<sub>50</sub>は4.97×10<sup>3</sup> mg/kg、ラットのLD<sub>50</sub>は4.46–7.08×10<sup>3</sup> mg/kgで、ウサギの経口推定致死量は>1.0×10<sup>3</sup> mg/kg、経皮曝露LD<sub>50</sub>は>32×10<sup>3</sup> mg/kgだった。ラットへの腹腔内投与（コーン油希釈）の推定致死量は2.9×10<sup>3</sup> mg/kgであった。ラットは致死量で運動失調、振戦、痙攣が出現した。他の報告では、雄 Wistar ラットの経口投与LD<sub>50</sub>は5.9×10<sup>3</sup> mg/kg（95%信頼区間5.3–6.5×10<sup>3</sup> mg/kg）であったが<sup>31)</sup>、系統不明雄ラットに6.16×10<sup>3</sup> mg/kg投与しても24時間生存した<sup>32)</sup>。雄ヒツジに0.5–1.0×10<sup>3</sup> mg/kg 経口投与後1–4時間で3/12匹に顔面筋振戦が現れたが、その後の摂餌に影響はなかった<sup>8)</sup>。イヌに0.325×10<sup>3</sup> mg/kg 静脈投与し死亡したが、6.0×10<sup>3</sup> mg/kg 経口投与では死亡せず、ラットで4.0×10<sup>3</sup> mg/kg 皮下投与5日後に死亡した<sup>33)</sup>。

ラットに260 ppm (2.5 mg/l<sub>air</sub>) 8時間の吸入曝露しても症状はなかった<sup>2)</sup>。5,900 ppm (57 mg/l<sub>air</sub>) の吸入曝露では、6時間で1/6匹によるめき歩行が出現し、8時間後に2/6匹が死亡した。加熱して得られた濃度であり、吸入実験中にチェンバー内で結晶化した。

##### 亜急性毒性

F344/N ラットの雌雄それぞれ5匹の群に1日187–3,000 mg/kg（コーン油希釈）の用量で16日間強制経口投与した<sup>34)</sup>。高用量の1,500, 3,000 mg/kg ではすべて死亡し、750 mg/kg では雄4/5匹、雌3/5匹が死亡した。750 mg/kg 群では0 mg/kg の対照群に比べて体重が25–37%少なく、呼吸困難、運動失調、虚脱、流涙過多が出現した。低用量の187, 375 mg/kg 群を含めてすべての雄群には尿細管上皮細胞に硝子滴変性があった。

雄 New Zealand 白ウサギに、5%メチルセルロース水溶液に懸濁して(3 ml/kg)、1日0, 100, 320, 1,000 mg/kg を12日間経口投与した<sup>2)</sup>。100 mg/kg 群は対照群と体重変化の差はなかった。320 mg/kg 群で10日目から現れた体重減少、および1,000 mg/kg 群に7日目から現れた体重減少は有意 ( $p < .05$ ) で、臓器の相対的重量は増加した。組織学的には高用量2群に、肝細胞の変性、壊死、腎尿細管の変性、腎石灰化があった。また高用量2

群では血清カリウムと血糖が有意に低下した。

##### 4.2 刺激性

New Zealand 白ウサギの眼、皮膚にそれぞれ0.1, 0.5 g を一日接触させ5/6匹に角膜混濁、虹彩炎、腫脹、匹数不明の皮膚に軽度の発赤が出現した<sup>2)</sup>。皮膚刺激性は乾燥物ではなく、水ペーストにしたときにあった。いずれも72時間後に消失した。経皮曝露致死量で皮膚刺激性はなかった。

##### 4.3 感作性

皮膚感作性確認のために、雄 Hartley モルモット30匹に0.1%プロピレングリコール生理食塩水懸濁液 0.1 ml/皮内投与とチャレンジテストをしたが、感作性反応はなかった<sup>2)</sup>。陽性対照として既知感作性物質であるジニトロクロロロベンゼンでは10/10匹とも感作性を示した。

##### 4.4 亜慢性・慢性毒性

亜慢性曝露の報告のうち最も低用量で毒性を示したのは Gorzinski らの報告である<sup>10)</sup>。Fischer 344ラットの雌雄それぞれ10匹の各群に1日0, 1, 15, 62 mg/kg の用量（揮発による38–67%損失を考慮）で16週間混餌経口投与した。雄ラットでは、尿細管肥大、拡張をそれぞれの用量群で0/10, 1/10, 7/10, 10/10匹に認め、尿細管萎縮、変性を1/10, 2/10, 7/10, 10/10匹に認めた。肝細胞腫脹を4/10, 3/10, 6/10, 8/10匹に認め、いずれも15 mg/kg 以上で障害の頻度が増加していた。硝子滴存在の記述はなかった。腎臓と肝臓の平均重量は最大用量 62 mg/kg で対照群と比べて有意に大きかった（Dunnet 検定）。雌ラットでは、尿細管萎縮、変性を1/10, 1/10, 2/10, 6/10匹に認めたが、尿細管肥大、拡張、肝細胞腫脹は認めなかった。雌の臓器重量に群間差を認めなかった。雌雄ラットとも死亡はなかった。最大用量の混餌でも摂餌行動にほとんど影響はなく、体重にも差がなかった。以上の組織学的変化からこの報告者は、NOAELは1 mg/kg-日と記述していた。頻度で表した二値データについて検定していなかったため、本提案者が各用量群と対照群との比較に Fisher 正確検定（Tukey 補正なし）、用量依存性に Cochran-Armitage 検定を行った。雄ラットの1, 15, 62 mg/kg の各群を対照群と比較して、尿細管肥大でそれぞれ  $p = 1.000, < .001, < .001$ 、尿細管萎縮で  $p = 1.000, = .020, < .001$ 、肝細胞腫脹で  $p = 1.000, = .656, = .170$  であり、傾向性検定は3つの組織学的変化でそれぞれ  $p < .001, < .001, = .034$  であった。雌ラットの尿細管萎縮について傾向性検定で  $p = .009$  であった。

National Toxicology Program の報告では、発がん性試験の曝露用量決定のための予備実験として、F 344/N ラット雌雄それぞれ10匹の群に1日0, 47, 94, 188, 375, 750 mg/kg の用量で5日/週、13週間の強制経口投与（コーン油 5 ml/kg）を行った<sup>34)</sup>。最大用量 750 mg/kg で雄ラット5/10、雌ラット8/10匹が最終観察日まで生存し

た。雄ラットでは、最小用量 47 mg/kg で9/10匹の腎臓に硝子滴変性、尿細管再生、尿細管円柱を認め、用量が高くなるほど変化が強くなっていた。雌ラットには腎臓障害を認めなかった。肝細胞壊死を雄ラットで 375, 750 mg/kg 群のそれぞれ1/10, 2/5匹に認め、雌ラットで 188 mg/kg 以上の群でそれぞれ2/10, 4/10, 8/10匹に認めた。行動異常は 94 mg/kg 以上の用量で雌雄ラットに観察された。体重は最大用量のとき雄ラットで対照群に比べて 19% 少なく、雌ラットで 4% 少なかった。組織学的変化で雄ラットは雌ラットに比べて腎臓毒性が強くと現れやすい結果は前記の報告と似ていた。

National Cancer Institute の報告では、Osborne-Mendel ラットと、B6C3F1マウスの雌雄それぞれ 5 匹ずつで群分けし、対照群のほかにラット、マウスそれぞれ 1 日 178–1,780 mg/kg, 316–3,160 mg/kg の用量で 5 日/週、6 週間の強制経口投与を行った<sup>35)</sup>。ラットで 562 mg/kg 以上で体重減少、1,000 mg/kg 以上で投与後 2 週間を含む 8 週間の観察期間中の死亡があり、マウスで 1,780 mg/kg 以上で体重減少、3,160 mg/kg で死亡（雄4/5, 雌3/5 匹）があった。慢性曝露として78週間、ラットに 1 日加重平均 212, 423 mg/kg, マウス加重平均 590, 1,179 mg/kg の用量で 5 日/週、経口投与をした。体重の減少はラットでは雄の低・高用量群で、雌の高用量群で明らかであった。腎臓の組織障害は、雌雄のラットとマウスにあり、雌より雄にやや高い頻度で見つかった。ラットに硝子滴存在の記述はなかった。雄マウスは雌マウスに比べて障害を受けやすい結果は前記の報告と共通していた。

吸入曝露実験は Weeks らが報告した<sup>2)</sup>。雌雄 Sprague-Dawley ラット、雄 Hartley モルモット、雌雄 Coturnix Japonica ウズラ、雄ビーグル犬に 0, 15, 48, 260 ppm（それぞれ 0, 145, 465, 2,520 mg/m<sup>3</sup>）の濃度で、6 時間/日、5 日/週、6 週間、吸入曝露させた。肉眼的観察、行動について、15–48 ppm 曝露ではどの動物にも異常所見はなかった。260 ppm の曝露初日から、イヌに振戦、運動失調、流涎、異常な首振り、顔面筋痙攣、眼瞼閉鎖が起きた。最初の曝露 5 時間で1/4匹のイヌが死亡した。260 ppm の曝露でモルモットの体重は減少し2/10匹が死亡し、ラットの体重も減少し、4 週以降に振戦、眼の浸出液があり、雄1/40, 雌1/25匹が死亡した。別の実験である生殖毒性試験の妊娠ラットでは 260 ppm の曝露 7 日目以降に振戦が出現した（下記）。ウズラには最大濃度でも影響はなかった。イヌの呼吸機能は濃度の異なる群間で差はなく、値も正常範囲であった。ラットの酸素消費量は 260 ppm 群で有意に低下した。原因となる病理学的所見はなく、上気道刺激による正常な反応と考えていた。組織学的所見では、48, 260 ppm の曝露でラットのそれぞれ85, 100%に上気道に粘液膿性浸出液があり、260 ppm 曝露で見られたマイコプラズマ感染の所見に關

連する変化と考えていた。ウズラには 260 ppm で炎症細胞のない浸出液があったが、イヌ、モルモットにはなかった。

以上の結果から、雌雄ラット、雌雄マウスに慢性曝露による腎臓毒性がある。雌雄ラットに肝臓毒性もある。高濃度の吸入曝露による神経毒性はあるが、症状の発現は時期は早く急性、亜急性毒性である。

#### 4.5 生殖毒性

Sprague-Dawley ラットで生殖毒性、催奇形性を確認するため、経口曝露、吸入曝露実験を行った<sup>2)</sup>。経口曝露は、22匹ずつの 6 群に、妊娠 6 日から16日まで毎日50, 100, 500 mg/kg, 対照群コーン油 5 ml/kg, 陽性対照群アスピリン 250 mg/kg を強制経口投与した。吸入曝露実験と比較するため、1 日のうち 6 時間だけ摂餌・飲水できないようにした。吸入曝露は、22匹ずつの 3 群に、妊娠 6 日から16日まで毎日 6 時間15, 48, 260 ppm 蒸気を吸入曝露させた。いずれの実験でも妊娠20日で解剖した。経口曝露、吸入曝露とも最大用量（それぞれ 500 mg/kg, 260 ppm）で、妊娠ラットのそれぞれ妊娠 15–16 日、12–16 日に振戦が出現し、体重増加量は有意に減少した。経口曝露 500 mg/kg では、対照群に比べて生存胎児数は少なく、吸収胚は多かったが、発生頻度の記述はなかった。しかし、アスピリン投与群にみられた胎児の奇形はなく、骨格や内臓の異常もなかった。この報告者は、母ラットへの毒性影響により胎児に軽度の発育阻害を示したが、母体毒性の生じる用量においても催奇形性はないと考えていた。

Wistar ラットの各群20から21匹に妊娠 7–17 日まで毎日 0, 56, 167, 500 mg/kg（オリブ油希釈 5 ml/kg）で強制経口投与した<sup>36)</sup>。167, 500 mg/kg 投与群の妊娠ラットは摂餌量の減少と、体重増加の減少あるいは体重減少があった。167 mg/kg 投与群の投与 2–4 日目に降自動運動の減少、500 mg/kg 投与群ではさらに立毛、眼周囲および下腹部の血様物質の汚れがあった。妊娠20日に解剖し、500 mg/kg 群では死亡胎児及び吸収胎児の発現率が増加していた。500 mg/kg の雌雄生存胎児の体重は対照群に比べ有意に低下していた。骨格奇形、内臓奇形はなかった。骨格異常として、腰肋痕が167, 500 mg/kg 投与群にあり、500 mg/kg 投与群には化骨進行度（胸骨核化骨数、前肢指骨および後肢指骨の化骨数、腰椎後椎骨化骨数）が有意に低下した。

#### 4.6 遺伝毒性

サルモネラ属の株 TA98, TA100, TA1535, TA1537 を用いた復帰突然変異試験（100–10,000 µg/l）は代謝活性化の有無に関わらず変異原性を示さなかった<sup>34)</sup>。哺乳類細胞であるチャイニーズ・ハムスター卵巣由来細胞でも、代謝活性化の有無に関わらず染色体異常（150–1,000 µg/l）、姉妹染色分体交換（10–1,000 µg/l）は現れ

なかった<sup>34)</sup>。ただし、細胞周期の遅れはあった。濃度の高い条件で実験中にヘキサクロロエタンが析出した。

#### 4.7 発がん性

National Cancer Institute の1978年の報告では、雌雄 Osborne-Mendel ラットと雌雄 B6C3F1 マウスに週5日、合計78週間強制経口投与した<sup>35)</sup>。雌雄ラットには、無処置、コーン油のみと、1日加重平均212, 423 mg/kgの用量を用いた(雌雄4群ずつ)。腎臓、肝臓を含めた臓器に、投与による統計学的に有意な発がんを認めなかった。最終的に雄ラット14/50匹、雌ラット24/50匹だけが生存し、高用量群では投与開始1か月ごろから死亡例があった。特に雄ラットでは早期死亡が多く、生存52週未満を除いて統計検定した結果であった。

雌雄マウスには、無処置、コーン油のみと、1日加重平均590, 1,179 mg/kgの用量を用いた(雌雄4群ずつ)<sup>35)</sup>。いずれの群にも肝細胞がんが見つかった。雄マウスはそれぞれ1/18 (0.06), 3/20 (0.15), 15/50 (0.30), 31/49 (0.63) 匹、雌マウスでそれぞれ0/18 (0.00), 2/20 (0.10), 20/50 (0.40), 15/49 (0.31) 匹であった。投与開始4か月ごろから死亡例があり、最終的に雄マウスはそれぞれ1/20, 5/20, 7/50, 29/50匹が生存し、雌マウスはそれぞれ17/20, 16/20, 40/50, 34/50匹が生存した。コーン油のみの対照群(単独対照群)の生存率が低かったため、同時に発がん性試験を行った他の化学物質のコーン油のみ群を合わせた、雌雄それぞれ60匹をプール対照群とした場合と比較統計検定を行った。プール対照群の肝細胞がんの発生は雄マウスで6/60 (0.10) 匹、雌マウスで2/60 (0.03) 匹であった。プール対照群を含めた傾向性検定の Cochran-Armitage 検定結果は有意で、曝露群はプール対照群との比較でも  $p \leq 0.008$  とすべて有意で、単独対照群との比較も一部有意であった。

上記報告の実験では、早期死亡例が多いこと、曝露期間中用量が一定しないこと、曝露期間の休止期間があることから、National Toxicology Program は追加実験として、F344ラットに5日/週、2年間の強制経口投与を行い、1989年に報告した<sup>34)</sup>。用量は雄ラットに1日0, 10, 20 mg/kg で、雌ラットに1日0, 80, 160 mg/kg であった。1年くらい経過して死亡例が出現し、2年後には約4割が死亡したが、群間に生存率の差はなかった。雄ラットにはそれぞれの用量で、腎臓(尿細管)腺腫が1/50, 2/50, 4/50匹に、腎臓がんが0/50, 0/50, 3/50匹に、腺腫とがんを合わせて1/50, 2/50, 7/50匹に見つかった。用量依存性の確認のための傾向性の検定と、高用量群を対照群と比較した検定で有意であった ( $p \leq 0.026$ )。がんの1例は肺転移していた。雌ラットにはいずれの腫瘍も見つからなかった。腫瘍以外の腎臓障害の所見は、雌雄ラットにあり、尿細管変性と再生、尿細管の拡張と萎縮、糸球体硬化、間質線維化、慢性炎症で、

硝子滴存在の記述はなかった。雄ラットには副腎褐色細胞腫がそれぞれの用量で15/50 (0.30), 28/45 (0.62), 21/49 (0.43) 匹に見つかり、低用量群は対照群と比較して有意に多かった ( $p \leq 0.003$ )。雌ラットには見つからなかった。

以上の動物の発がん性実験では、雌雄マウスに用量依存的な肝臓がんの発生、雄ラットに用量依存的な腎臓がんと1例の肺転移の発生があり、合わせて2種の動物種で悪性腫瘍の発生が確認された。

#### 5. 許容濃度の提案

ヒトを対象とした疫学データはなく、動物実験データから許容濃度を設定した。Gorzinski らの経口曝露実験では、雄ラットで用量依存的に組織学的な腎臓尿管障害、肝細胞障害があり、1日15,あるいは62 mg/kg 用量群の発生率は対照群と比較して有意な差があった<sup>10)</sup>。Gorzinski らの報告した雄ラットの腎臓障害は他の報告にもあること、肝臓障害もあること、雌ラット、雌雄マウス、ウサギでも腎臓障害の報告があったこと、 $\alpha_{2u}$  グロブリン蓄積に起因する腎臓障害だけでは説明できないこと、その中で用量が最も低いものであったことから、ラットでの経口用量 15 mg/kg を LOAEL として本提案に採用した。この値は労働者の勤務条件を考慮して作業環境空气中濃度 10.8 ppm に相当する。このラットの実験は混餌投与であり揮発による損失の可能性もあることも考慮すべき点である。不確実係数を加味して、本提案の許容濃度は腎臓尿管障害を対象とした  $1 \text{ ppm} \approx 9.7 \text{ mg/m}^3$  とした。皮膚吸収による雄ウサギの致死量は他の経路の致死量の10倍近い値であったが致死性があるので、皮膚吸収の注意書きを添えた。

ヒトの発がん性の報告はなかったが、マウスとラットの2種の動物種で悪性を含む腫瘍の発生が確認されたことから、動物実験からの証拠は十分であるとして、発がん性分類第2群Bとした。代謝物のたんぱく質あるいはRNAへの結合が関与している閾値のある発がんモデルが推察されるが、マウスの実験は対照群の早期死亡が多いので提案する許容濃度設定の LOAEL としなかった。

感作性は一つの動物実験の結果で証拠に乏しく分類しなかった。生殖毒性についてヒトの報告はなかった。ラットの実験で統計的に有意でない着床障害はあったが、催奇形性の証拠はなく、統計的に有意な所見は胎児の骨格変異のみであり、母動物への影響の結果と考え分類しなかった。最大許容濃度は曝露限界を得る情報がなく提案しなかった。

#### 6. 他機関の提案値

ACGIH TLV-TWA : 1 ppm; 皮膚; 発がん性 : A3 (1996)<sup>1)</sup>  
NIOSH PEL-TWA : 1 ppm; 皮膚; IDLH : 300 ppm (1990)<sup>26)</sup>

DFG MAK 1 ppm (ml/m<sup>3</sup>)  $\equiv$  9.8 mg/m<sup>3</sup> (2002)<sup>37)</sup>

IARC 発がん性: Group 2B (1999)<sup>7)</sup>

EPA-IRIS 経口慢性 RfD:  $7 \times 10^{-4}$  mg/kg-day; 吸入慢性 RfC:  $3 \times 10^{-2}$  mg/m<sup>3</sup>; 発がん性経口 slope factor: 0.007–0.04 (mg/kg-day)<sup>-1</sup> (1987)<sup>3)</sup>

## 7. 勧告の履歴

なし

## 文 献

- 1) The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Hexachloroethane: TLV (R) Chemical Substances 8th Edition Documentation. Cincinnati, Ohio, U.S.: 2001 Contract No.: 8DOC-302-CS.
- 2) Weeks MH, Angerhofer RA, Bishop R, et al. The toxicity of hexachloroethane in laboratory animals. *Am Ind Hyg Assoc J* 1979;40:187–99.
- 3) U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Toxicological Review of Hexachloroethane: In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC, U.S.: U.S. Environmental Protection Agency, 2011 235882 Contract No.: EPA/635/R-09/007F.
- 4) Davidson KA, Hovatter PS, Ross RH. Water Quality Criteria for Hexachloroethane, Final Report. Oak Ridge, TN, U.S.: 1988 ORNL-6469.
- 5) Information NcFb. PubChem Compound Summary for CID 6214, Hexachloroethane. Bethesda, MD, U.S.: PubChem; 2021 [cited 2021 February 11]; Available from: [HTTPS://PUBCHEM.NCBI.NLM.NIH.GOV/COMPOUND/HEXACHLOROETHANE](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hexachloroethane).
- 6) Odabasi M. Halogenated volatile organic compounds from the use of chlorine-bleach-containing household products. *Environ Sci Technol* 2008;42:1445–51.
- 7) Humans IWGotEoCRt. Hexachloroethane. In: (IARC) IAFRoC, editor. Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. 2000/05/11 ed. Lyon, France: IARC Press; 1999. 295–306.
- 8) Fowler JS. Some hepatotoxic actions of hexachloroethane and its metabolites in sheep. *Br J Pharmacol* 1969;35:530–42.
- 9) Jondorf WR, Parke DV, Williams RT. The metabolism of [<sup>14</sup>C] hexachloroethane. in Proceedings of the Biochemical Society. *Biochem J* 1957;65:14P–15P.
- 10) Gorzinski SJ, Nolan RJ, McCollister SB, et al. Subchronic oral toxicity, tissue distribution and clearance of hexachloroethane in the rat. *Drug Chem Toxicol* 1985;8:155–69.
- 11) Fowler JS. Chlorinated hydrocarbon toxicity in the fowl and duck. *J Comp Pathol* 1970;80:465–71.
- 12) Mitoma C, Steeger T, Jackson SE, et al. Metabolic disposition study of chlorinated hydrocarbons in rats and mice. *Drug Chem Toxicol* 1985;8:183–94.
- 13) Nastainczyk W, Ahr HJ, Ullrich V. The reductive metabolism of halogenated alkanes by liver microsomal cytochrome P450. *Biochem Pharmacol* 1982;31:391–6.
- 14) Salmon AG, Nash JA, Walklin CM, et al. Dechlorination of halocarbons by microsomes and vesicular reconstituted cytochrome P-450 systems under reductive conditions. *Br J Ind Med* 1985;42:305–11.
- 15) Town C, Leibman KC. The in vitro dechlorination of some polychlorinated ethanes. *Drug Metab Dispos* 1984;12:4–8.
- 16) Thompson JA, Ho B, Mastovich SL. Reductive metabolism of 1,1,1,2-tetrachloroethane and related chloroethanes by rat liver microsomes. *Chem Biol Interact* 1984;51:321–33.
- 17) Lattanzi G, Colacci A, Grilli S, et al. Binding of hexachloroethane to biological macromolecules from rat and mouse organs. *J Toxicol Environ Health* 1988;24:403–11.
- 18) Seldén A, Nygren M, Kvamlöf A, et al. Biological monitoring of hexachloroethane. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65:S111–S114.
- 19) Greenfield RA, Brown BR, Hutchins JB, et al. Microbiological, biological, and chemical weapons of warfare and terrorism. *Am J Med Sci* 2002;323:326–40.
- 20) Loh CH, Liou SH, Chang YW, et al. Hepatic injuries of hexachloroethane smoke inhalation: the first analytical epidemiological study. *Toxicology* 2008;247:119–22.
- 21) Chou CH, Kao TW, Liou SH, et al. Hematological abnormalities of acute exposure to hexachloroethane smoke inhalation. *Inhal Toxicol* 2010;22:486–92.
- 22) Fitzpatrick WJ, Yeager LB. Respiratory complications from military screening smoke bomb. *Q Bull Northwest Univ Med Sch* 1952;26:313–4.
- 23) Marrs TC, Colgrave HF, Edginton JA, et al. The repeated dose toxicity of a zinc oxide/hexachloroethane smoke. *Arch Toxicol* 1988;62:123–32.
- 24) El Idrissi A, van Berkel L, Bonekamp NE, et al. The toxicology of zinc chloride smoke producing bombs and screens. *Clin Toxicol (Phila)* 2017;55:167–74.
- 25) Jarvis A. The combustion reactions of a pyrotechnic white smoke composition. *Combustion and Flame* 1970;14:313–20.
- 26) The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Current Intelligence Bulletin 27: Chloroethanes Review of Toxicity. Atlanta, GA, U.S.: NIOSH, 1978 Contract No.: 78–181.
- 27) Agency for Toxic Substance and Disease Registry (ASTDR). Toxicological Profile for Hexachloroethane. Atlanta, GA, U.S.: Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, 1997.
- 28) Seldén A, Jacobson G, Berg P, et al. Hepatocellular carcinoma and exposure to hexachlorobenzene: a case report. *Br J Ind Med* 1989;46:138–40.
- 29) Grimalt JO, Sunyer J, Moreno V, et al. Risk excess of soft-tissue sarcoma and thyroid cancer in a community exposed to airborne organochlorinated compound mixtures with a high hexachlorobenzene content. *Int J Cancer* 1994;56:200–3.

- 30) Weeks MH, Thomasino JA. Assessment of Acute Toxicity of Hexachloroethane in Laboratory Animals. Aberdeen Proving Ground, MD, U.S.: U.S. Army Environmental Hygiene Agency, 1976;51-0075-78.
- 31) Thorp E. Chemotherapy of experimental fascioliasis in the albino rat. *J Comp Pathol* 1965;75:45-53.
- 32) Reynolds ES, Yee AG. Liver parenchymal cell injury: VI. Significance of early glucose 6-phosphatase suppression and transient calcium influx following poisoning. 1968;19:273-81.
- 33) Barsoum GS, Saad K. Relative toxicity of certain chlorine derivatives of the aliphatic series. *Quarterly Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1934;7:205-14.
- 34) National Toxicology Program (NTP). Technical Report on the Toxicological and Carcinogenesis Studies of Hexachloroethane in F344/N Rats (Gavage Studies). Research Triangle Park, NC, U.S.: U.S. Department of Health and Human Services, 1989 Contract No.: NTP TR 361; NIH Publication No. 89-2816.
- 35) National Toxicology Program (NTP). Bioassay of hexachloroethane for possible carcinogenicity. Washington, DC, U.S.: 1978 0163-7185 Contract No.: NCI-CG-TR-68.
- 36) 清水 充, 野田 勉, 山野哲夫, 山田明男, 森田 茂. 家庭用品に使用される化学物質の安全性試験 (XII): Hexachloroethane のラットにおける催奇形性に関する研究. 大阪市立環境科学研究所報告 1992;54:70-5.
- 37) German Research Foundation (Duetsche Forschungsgemeinschaft, DFG). Hexachloroethan. In: Duetsche Forschungsgemeinschaft (DFG), The MAK - Collection for Occupational Health and Safety 2002.

## 二酸化チタン



[CAS No. 13463-67-7]

許容濃度 総粉塵  $2 \text{ mg/m}^3$

吸入性粉じん  $1.5 \text{ mg/m}^3$

以前より粉じんを毒性別に1種から3種に分類し、その分類に応じた吸入性粉じんと総粉じんの許容濃度を許容濃度委員会が提案しているが、その後の有害性データの蓄積があり、表に基づいた許容濃度の提案の妥当性を検討する必要がある。従って表に掲載されている物質毎に有害性・リスクに関するデータを提示して許容濃度を提案することとした。まず第2種粉塵の二酸化チタンの許容濃度である総粉じん  $4 \text{ mg/m}^3$ 、吸入性粉じん  $1 \text{ mg/m}^3$  の検討を行った。

### 1. 物理化学的性質・用途

二酸化チタン ( $\text{TiO}_2$  と略す) には、アナターゼ (Anatase; 鋭錐石), ルチル (Rutile; 金紅石), ブルカイト (Brookite; 板チタン石) の3種の結晶形態がある。このうち、工業的に利用されているのはルチルとアナターゼで、ブルカイトは工業面の利用はない。

外観としては、無色～白色の結晶性粉末であり、密度は  $3.9\sim 4.3 \text{ g/cm}^3$ 、沸点  $2,500\sim 3,000^\circ\text{C}$ 、融点は  $1,855^\circ\text{C}$ 、難溶性の粒子である。

対象とした  $\text{TiO}_2$  は、1次粒径が  $100 \text{ nm}$  以上の粒子であり、かつ繊維状物質 (アスペクト比3以上 長さが  $5 \mu\text{m}$  以上 径が  $3 \mu\text{m}$  未満) は除外する。

### 2. 体内動態 (吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄)

結晶構造の異なる  $\text{TiO}_2$  をラットに7時間吸入曝露 (アナターゼ: 空気動学的径:  $1.0 \mu\text{m}$ ,  $16.5 \text{ mg/m}^3$ , ルチル 空気動学的径:  $0.83 \mu\text{m}$ ,  $19.3 \text{ mg/m}^3$ ) を行い、その後の観察期間を最大132日間において、肺内滞留性を調べた。曝露終了時の  $\text{TiO}_2$  の肺沈着量は、アナターゼ  $136 \mu\text{g}$ 、ルチル  $151 \mu\text{g}$  であり、 $\text{TiO}_2$  の肺内半減期は51日及び53日であった<sup>1)</sup>。肺からのクリアランスに時間を要し、難溶性の粒子である。

### 3. ヒトに対する影響

#### 1) 非発がん性

米国の  $\text{TiO}_2$  製造工場で1984年以前に1年以上雇用され、 $\text{TiO}_2$  曝露のあった1,576人の男性労働者を対象としたコホート研究では、米国の白人男性の死亡率または DuPont 男性労働者の死亡率との比較において、有意な慢性呼吸器疾患の死亡率の増加が、いずれの場合でも認められなかった<sup>2)</sup>。また、同コホートにおけるコホート内症例対照研究では、 $\text{TiO}_2$  の曝露レベルをもとに4群 (非曝露群