

有害性総合評価表

物質名：ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイト (DDVP)

有害性の種類	評 価 結 果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 15 mg/m³/4H 経口毒性：LD₅₀ = 17～110 mg/kg bw 経皮毒性：LD₅₀ = 75～900 mg/kg bw</p> <p><u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 13～310 mg/m³/4H 経口毒性：LD₅₀ = 61～275 mg/kg bw 経皮毒性：LD₅₀ = 206～395 mg/kg bw</p> <p><u>ウサギ</u> 吸入毒性：データなし 経口毒性：LD₅₀ = 13～23 mg/kg bw 経皮毒性：LD₅₀ = 107 mg/kg bw</p> <p><u>健康影響</u></p> <p><u>実験動物への影響</u>（神経毒性が認められる）</p> <ul style="list-style-type: none"> ジクロロボスにより脳のコリンエステラーゼ活性が阻害されるため、吸入ばく露、経口投与、経皮ばく露のいずれにおいても急性の神経毒性を示し、コリン作動性の神経症状が観察されている。流涎、流涙、嘔吐、協調運動失調、振戦、けいれん、努力性呼吸、昏睡などの症状が認められた。 <p><u>ヒトへの影響</u>（神経毒性が認められる）</p> <ul style="list-style-type: none"> ジクロロボスによりコリンエステラーゼ活性が阻害される。経皮および経口ばく露により神経毒性がみられることもある。 NIOSH は、ジクロロボス急性中毒予防のために、IDLH 値（Immediately Dangerous to Life or Health: 労働者に対する急性中毒の指標値）として 100 mg/m³ を勧告。
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <p>根拠：雄 NZW ウサギの皮膚に 5～20%ジクロロボス水溶液を適用した試験で、他の有機リン系殺虫剤と比較して強度の刺激性がみられた。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：報告なし</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：あり</p> <p>根拠：ヒトでのジクロロボスの皮膚貼付試験で陽性反応を示したことが報告され</p>

	<p>ている。また、およびモルモットのマキシマイゼーション法による皮膚感作性試験において、0.5%群の動物の35%に紅斑がみられ、感作性ありと判定された。</p> <p>呼吸器感作性：報告なし</p>
<p>エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)</p>	<p>反復投与毒性：あり</p> <p><u>吸入ばく露</u></p> <p>NOAEL = 0.05 mg/m³ (ラット、吸入ばく露、104 週間試験)</p> <p>根拠：雌雄 CFE ラットにジクロロボス 0、0.05、0.5、5 mg/m³ を 23 時間/日、7 日/週、104 週間吸入ばく露した発がん性試験において、雌雄ラットともに、ばく露に関係する有意な腫瘍頻度の増加は認められなかったが、血漿中と脳中のコリンエステラーゼ活性の有意な低下が 0.5 mg/m³ で認められた。従って、本有害性評価書では、脳中コリンエステラーゼを指標とした中枢神経系毒性の NOAEL は 0.05 mg/m³ であると判断した。</p> <p>労働補正：労働時間補正 23/8、労働日数補正 7/5</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 0.02 mg/m³</p> <p>計算式： 0.05 mg/m³ × 23/8 × 7/5 × 1/10 = 0.02 mg/m³</p> <p><u>経口ばく露</u></p> <p>NOAEL = 0.05 mg/kg bw/日 (イヌ、経口投与、52 週間試験)</p> <p>根拠：ビーグル犬 (6~7 ヶ月齢、雌雄各 4 匹/群) にカプセル入りのジクロロボスを 0、0.1 (投与 22 日目から 0.05 に減量)、1.0、3.0 mg/kg bw/日の用量で連続 52 週間経口投与した試験において、1.0mg/kg 以上の群で血漿及び赤血球中コリンエステラーゼ活性の有意な低下、1.0mg/kg 群の雄および 3.0mg/kg 群の雌雄で脳中コリンエステラーゼ活性の有意な低下を認めた。しかし、0.05mg/kg 群ではこれらの影響はみられなかった。従って、本有害性評価書では、脳中コリンエステラーゼを指標とした中枢神経系毒性の NOAEL は 0.05 mg/kg bw/日であると判断した。</p> <p>労働補正：労働日数補正 7/5</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル = 0.042 mg/m³</p> <p>経口から吸入への換算を行った評価レベルは以下の通りである。</p> <p>計算式： 0.05 mg/kg × 60kg/10m³ × 7/5 × 1/10 = 0.042mg/m³</p> <p>[神経毒性]</p>

	<p>ヒトおよび動物において、吸入ばく露、経口投与および経皮投与のいずれのばく露経路においても、ジクロロボスによりコリンエステラーゼ活性が阻害され、種々の神経毒性が発現される。</p>
オ 生殖・発生毒性	<p>生殖・発生毒性：判断できない</p> <p>根拠：児動物の行動に影響がみられる報告（下記に参考として示す）はあるが、その報告では、離乳後から生涯にわたっても投与が続けられたため、胎児期の影響か、出生後の投与の影響かどうか判断できないことから、生殖・発生毒性については、判断できないとした。</p> <p>[参考]Wistar ラットの母動物は妊娠 1 日から出産までと分娩後授乳の期間に経口投与で、児動物は離乳から生涯にわたってジクロロボス 0.97、1.46、1.94、3.88mg/kg bw/日を強制経口投与した試験で、母動物では、分娩、授乳、妊娠期間、出産率、一般状態、剖検所見などに異常は見られなかった。児動物では、すべての投与群において、オープンフィールド検査で水平行動の増加、垂直行動及び脱糞数の減少、T 型迷路検査で移動時間及び錯誤数の増加などの行動異常がいずれも 0.97mg/kg bw 以上の群において用量依存的にみられた。また、0.97mg/kg bw 以上の群でオープンフィールド検査での睡眠スコア（睡眠姿勢）の減少もみられ、睡眠は 12 週齢で影響を受けた。脳および血液中アセチルコリンエステラーゼ活性は、投与した用量を反映して、対照群の 40%～65%に低下した。ジクロロボス処理ラットの有意に変化した行動学的諸指標は、中枢神経系の性質の機能的損傷を判定するバイオマーカーとして有用である。</p>
カ 遺伝毒性 (変異原性を含む)	<p>遺伝毒性：判断できない</p> <p>根拠：ジクロロボスは <i>in vitro</i> で DNA と結合し、微生物や哺乳動物細胞に DNA 損傷を引き起こす。また微生物を用いた多くの試験で S9 無添加で突然変異を誘発する。哺乳動物細胞を用いた試験でも染色体異常、姉妹染色分体交換、細胞形質転換を引き起こす。しかし、哺乳動物を用いた <i>in vivo</i> の DNA 結合試験、染色体異常試験、優性致死試験などでは陰性を示す。以上より総合的にみて、遺伝毒性は判断できないと考えられる。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性の有無：ヒトに対する発がんの可能性はある</p> <p>根拠：IARC、日本産業衛生学会は 2B に分類しているが、ACGIH は A4 に分類している。</p> <p>ヒトでは、症例対照研究において、殺虫剤として使用したジクロロボスと白血病との関連性が報告されている。しかし、研究対象者数が少なく、他の複数の農薬ばく露との関連も認められていることから、ヒトに対する発がん性の証拠は不十分である。</p> <p>実験動物では、マウスおよびラットへの 2 年間の経口投与試験において発</p>

がん性が報告されている。ジクロロボスを2年間強制経口投与したマウスでは、前胃の乳頭腫の発生率が用量依存性に増加した。また、ジクロロボスを2年間強制経口投与した雄ラットでは、単核球性白血病および脾臓の腺房細胞腺腫の発生率が用量依存的に増加した。以上のことから、実験動物に対する発がん性の証拠は十分である。

閾値の有無：判断できない。

根拠：カ項の「遺伝毒性」の評価結果の通り、*in vitro* 試験において微生物や哺乳動物細胞で陽性結果が示されているが、*in vivo* 試験では遺伝毒性が認められないので、遺伝毒性に関しては結論できない。従って、「閾値なし」と「閾値あり」との両者の場合の評価レベルを計算する。

参考【閾値がない場合】

根拠：雌 B6C3F₁ マウスにジクロロボスを 0、20、40mg/kg bw/日で 5 日/週、103 週間強制経口投与した試験で、前胃の乳頭腫が雌（対照群 5/49、20mg/kg bw 群 6/49、40mg/kg bw 群 18/50； $p=0.002$ ）で統計学的に有意な用量依存性増加を示し、40mg/kg bw 群では、前胃の乳頭腫の増加は対照群と比較して有意で（ $p=0.004$ ）、50 匹のうち 2 匹に扁平上皮がん（悪性腫瘍）がみられた。NTP は、雌マウスにみられた前胃の乳頭腫の発生率増加に基づいてジクロロボスの発がん性には明らかな証拠があると結論した。本有害性評価書では、前胃腫瘍（乳頭腫と扁平上皮がんを合わせた腫瘍発生率：対照群 5/49、20mg/kg bw 群 6/49、40mg/kg bw 群 19/50）のスロープファクターは $1.1 \times 10^{-1}/(\text{mg/kg bw})/\text{日}$ であると判断した。

評価レベル（ 1×10^{-4} の生涯発がん確率） = 0.013 mg/m^3

スロープファクターより求めた評価レベルは、労働生涯(75/45)補正で下記のように計算される。

計算式： $1 \times 10^{-4} / 1.1 \times 10^{-1}/(\text{mg/kg bw})/\text{日} = 0.91 \times 10^{-3} \text{ mg/kg bw}$

$0.91 \times 10^{-3} \text{ mg/kg bw} \times 7 \text{ 日/5 日} \times 75/45 \times 60 \text{ kg/10m}^3 = 0.013 \text{ mg/m}^3$

参考【閾値がある場合】

NOAEL = 20 mg/kg bw/日（マウス、経口投与、雌の前胃乳頭腫）

根拠：雌 B6C3F₁ マウスにジクロロボスを 0、20、40mg/kg bw/日で 5 日/週、103 週間強制経口投与した試験で、前胃の乳頭腫が雌（対照群 5/49、20mg/kg bw 群 6/49、40mg/kg 群 18/50； $p=0.002$ ）で統計学的に有意な用量依存性増加を示し、40mg/kg 群では、前胃の乳頭腫の増加は対照群と比較して有意で（ $p=0.004$ ）、50 匹のうち 2 匹に扁平上皮がん（悪性腫瘍）がみられた。NTP は、雌マウスにみられた前胃の乳頭腫の発生率増加に基づいてジクロロボスの発がん性には明らかな証拠があると結論した。本有害性評価書では、前胃

	<p>乳頭腫を指標とした NOAEL は 20 mg/kg bw/日であると判断した。</p> <p>労働補正：労働日数補正 5/5</p> <p>不確実性係数 UF = 100</p> <p>根拠：種差(10)、がんの重大性(10)</p> <p>評価レベル = 1.2 mg/m³</p> <p>経口から吸入への換算を行った評価レベルは以下の通りである。</p> <p>計算式：20 mg/kg bw/日 × 60 kg/ 10m³ × 5/5 × 1/100 = 1.2 mg/m³</p>
<p>コ</p> <p>許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH</p> <p>TLV-TWA：0.01 ppm (0.1 mg/m³) (Inhalable Fraction & Vapor)、Skin (経皮吸収に注意)</p> <p>TLV-STEL：設定なし</p> <p>C：設定なし</p> <p>根拠：ヒトおよび動物のデータに基づき、TLV-TWA として 0.1mg/m³ を勧告している。この値は、コリン作動性影響から作業者を安全に防護するための十分な余地を与える。TLV-STEL を付すには十分なデータは得られていない。経皮ばく露により有機リン中毒症状を生じていることから、経皮吸収性「Skin」表記を付す。</p> <p>日本産業衛生学会</p> <p>許容濃度：未設定</p> <p>DFG</p> <p>MAK：0.11 ppm(1 mg/m³)、皮膚吸収(H)</p> <p>ピークばく露限度：カテゴリー II (2)</p>