

# 詳細リスク評価書(案)

No. 54 (詳細)

ジメチル-2, 2-ジクロロビニルホスフェイト  
(Dimethyl-2, 2-dichlorovinylphosphate)

## 目次

本文	1
別添1 有害性総合評価表	9
別添2 有害性評価書	14
別添3 ばく露作業報告集計表	33
別添4 測定分析法	34

2013年7月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

## 1 物理的性状等

### (1) 化学物質の基本情報

名 称：ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイト

別 名：ジクロロボス、DDVP

化 学 式：C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P

分 子 量：220.98

CAS 番号：62-73-7

労働安全衛生法施行令別表 9（名称を通知すべき有害物）第 291 号

### (2) 物理的・化学的性状

外観：特徴的な臭気のある無～琥珀色の液体 溶解性（水）：溶ける

比重（水=1）：1.4

オクタノール/水分分配係数 log Pow：1.47

沸点：140 °C (2.7kPa)

換算係数：

蒸気圧：1.6 Pa (20°C)

1ppm = 9.04 mg/m<sup>3</sup> (25°C)

引火点：>80 °C

1mg/m<sup>3</sup> = 0.11 ppm (25°C)

### (3) 生産・輸入量、使用量、用途

生産量（農薬）：135.5 トン（原体）、272.7 トン（50%乳剤）、290 トン（75%乳剤）、  
1.2 トン（18%くん煙剤）、180.1 トン（30%くん煙剤）、17.3 トン（16%くん蒸剤）、  
1.1 トン（16.7%くん蒸剤）／2007 農薬年度

生産中止（原体）、50kg 未満（50%乳剤）、-0.1 トン（75%乳剤）、不明若しくは出荷・生産がない（くん煙剤、くん蒸剤）／2011 農薬年度

輸入量（農薬）：なし（原体、製剤）／2011 農薬年度

用途：家庭用殺虫剤若しくは文化財用燻蒸剤として使用

製造業者：クマイ化学、サンケイ化学、三井アグロ、日本曹達、日本農薬、北興化学工業、国際衛生、協友アグリ、ホクサン、アース製薬、日産化学／2012 年度版 16112 の化学物質

## 2 有害性評価の結果（詳細を別添 1 及び別添 2 に添付）

### (1) 重視すべき物質性状とばく露ルート（吸入、経口、経皮）

ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイト（以下、「DDVP」と言う。）は、常温で液体であり、一定の蒸気圧があることから、蒸気の吸入ばく露が問題となる。また、皮膚への刺激性があること、経皮ばく露によって有機リン中毒症状を生じること、吸入、経口および経皮のいずれのばく露経路においても神経毒性が発現することから、注意が必要である。

### (2) 重視すべき有害性

① 発がん性：ヒトに対する発がんの可能性がある

IARC（国際がん研究機関）では、2B（ヒトに対する発がんの可能性がある）に区分されるとともに、日本産業衛生学会で 2B（ヒトに対しておそらく発がん性がある物質で、証拠が比較的十分でない物質）に区分されている。

なお、ACGIH（米国産業衛生専門家会議）では A4（ヒト発がん性因子として分類できない）に区分されている。

○閾値の有無：判断できない

*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。

② 発がん性以外の有害性

○急性毒性：

- 吸入毒性：  $LC_{50} = 15 \text{ mg/m}^3$  (4h) (ラット)  
 $LC_{50} = 13 \sim 310 \text{ mg/m}^3$  (4h) (マウス)
- 経口毒性：  $LD_{50} = 17 \sim 110 \text{ mg/kg bw}$  (ラット)  
 $LD_{50} = 61 \sim 275 \text{ mg/kg bw}$  (マウス)  
 $LD_{50} = 13 \sim 23 \text{ mg/kg bw}$  (ウサギ)
- 経皮毒性：  $LD_{50} = 75 \sim 900 \text{ mg/kg bw}$  (ラット)  
 $LD_{50} = 206 \sim 395 \text{ mg/kg bw}$  (マウス)  
 $LC_{50} = 107 \text{ mg/kg bw}$  (ウサギ)

ヒトへの影響： DDVP 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。

○皮膚腐食性／刺激性：あり

○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：報告なし

○皮膚感作性：あり

○変異原性：判断できない

○生殖毒性：判断できない

○反復投与毒性：

- NOAEL =  $0.05 \text{ mg/m}^3$  (ラット、吸入ばく露、104 週間試験)

雌雄 CFE ラットに DDVP 0、0.05、0.5、5  $\text{mg/m}^3$  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  $0.5 \text{ mg/m}^3$  で認められた。

- NOAEL =  $0.05 \text{ mg/kg bw/日}$  (イヌ、経口投与、52 週間試験)

ビーグル犬 (6~7 ヶ月齢、雌雄各 4 匹/群) にカプセル入りの DDVP を 0、0.1 (投与 22 日目から 0.05 に減量)、1.0、3.0  $\text{mg/kg bw/日}$  の用量で連続 52 週間経口投与した試験において、1.0  $\text{mg/kg}$  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、1.0  $\text{mg/kg}$  群の雄および 3.0  $\text{mg/kg}$  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。

・神経毒性

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、DDVP 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。

(3) 許容濃度等

○ACGIH TLV-TWA : 0.01 ppm (0.1 mg/m<sup>3</sup>) (Inhalable Fraction & Vapor)、  
Skin (経皮吸収に注意)

ヒトおよび動物のデータに基づき、TLV-TWA として 0.1mg/m<sup>3</sup> 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。

○日本産業衛生学会 許容濃度：設定なし

○DFG MAK : 0.11 ppm (1 mg/m<sup>3</sup>)、皮膚吸収(H)  
ピークばく露限度：カテゴリー II (2)

(4) 評価値

○一次評価値：評価値なし

○二次評価値：0.01 ppm (0.1 mg/m<sup>3</sup>)

米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) が提言しているばく露限界値 (TLV-TWA) を二次評価値とした。

3 ばく露評価の結果

(1) 主なばく露作業 (詳細を別添 3 に添付)

平成 21 年における DDVP の有害物ばく露作業報告は、合計 13 事業場から、39 作業についてなされ、作業従事労働者数の合計は 223 人 (延べ) であった。また、対象物質の取扱量の合計は 402 トン (延べ) であった。

主な用途は、「他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用」等、主な作業の種類は、「ろ過、混合、攪拌、混練又は加熱の作業」、「充填又は袋詰め作業」、「計量、配合、注入、投入又は小分けの作業」等であった。

39 作業のうち、作業時間が 20 時間/月以下の作業が 85%、局所排気装置の設置

がなされている作業が 100%、防毒マスクの着用がなされている作業が 74%であった。

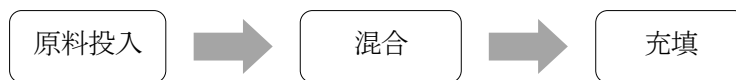
ばく露実態調査により把握したばく露作業は次の図のとおり、

#### 図 DDVP を製造し、又は取り扱う主な作業の概要

##### ○DDVP を含有する製剤の成形加工、包装



##### ○DDVP を混合した製剤の製造



#### (2) ばく露実態調査結果の概要

平成 22 年度のばく露実態調査においては、有害物ばく露作業報告のあった、DDVP を製造し、又は取り扱っている事業場から、「労働者の有害物によるばく露評価ガイドライン」に基づき、ばく露予測モデル（コントロールバンディング）を用いて、ばく露レベルが高いと推定される事業場を選定した。

しかしながら、ばく露実態調査においては、選定した事業場にすでに DDVP の取扱を止めている事業場が含まれていたことから、調査を実施できたのは 2 事業場にとどまった。これらの事業場において、作業実態の聞き取り調査を行った上で、特定の作業に従事する 8 人の労働者に対する個人ばく露測定（※）を行うとともに、1 単位作業場において作業環境測定基準に基づく A 測定を行い、7 地点についてスポット測定を実施した。

※ 個人ばく露測定は、呼吸域でのばく露条件下でのサンプリングである。

平成 22 年度のばく露実態調査事業場における DDVP の用途は「他の製剤等の製造を目的とした原料としての使用（板状の蒸散型殺虫剤の原料としての使用）」であった。また、DDVP へのばく露の可能性のある主な作業は、原料の投入、製剤の巻き取り（先端部を巻き取って廃棄する作業）、製剤の一時保管と一時保管後のライン戻し、製剤の誘導（製剤を冷却機、切断機等に送る作業）、サンプリング等であった。

初期評価の結果、1 事業場の 3 名について二次評価値を上回るばく露が確認された。また、個人ばく露濃度が二次評価値を下回ったもう一つの事業場においても、一部の作業場ではスポット測定で高い測定値がみられた。

平成 23 年度においては、DDVP に共通した問題か、作業特有の問題かを分析するため、DDVP を混合して殺虫剤の製造を行う 1 事業場と、DDVP の板状の蒸散型殺虫剤を成形加工する 1 事業場の計 2 事業場を調査対象に追加し、対象物質の製造・取扱い作業に従事する 5 人の労働者に対する個人ばく露測定を行うとともに、

3 単位作業場所において作業環境測定基準に基づく A 測定を行い、5 地点においてスポット測定を実施した。

その結果、板状の蒸散型殺虫剤を成形加工する事業場の 3 名について、二次評価値を上回るばく露が確認された。しかしながら、成形工程では、成形品作業環境への露出時間が短いことから低ばく露が予想されていたため、二次評価値を上回るばく露となった原因が、調査時に発生した成形機のトラブルによるものと推定された。

なお、DDVP を混合して殺虫剤の製造を行う事業場については、DDVP を混合した殺虫剤を混合槽から自動充填しており、測定した 2 名の労働者の個人ばく露濃度はいずれも二次評価値を下回った。

このため、改めて、平成 24 年度において、平成 23 年度と同一の板状の蒸散型殺虫剤を成形加工する事業場を調査した。平成 24 年度のばく露実態調査においては、測定時間中に混練機のトラブルが発生したため、翌日改めて再測定を行った。両日とも、それぞれ、3 人の労働者に対する個人ばく露測定を行い、2 単位作業場所において作業環境測定基準に基づく A 測定を行い、1 地点においてスポット測定を実施した（個人ばく露測定は延べ 6 名、A 測定は延べ 4 単位作業場所、スポット測定は延べ 2 地点を実施。）。

個人ばく露測定結果は、「労働者の有害物によるばく露評価ガイドライン」に基づき、8 時間加重平均濃度（8 時間 TWA）を算定するとともに、統計的手法を用い最大値の推定を行い、実測値の最大値と当該推定値のいずれか大きい方を最大値とした。その概要を以下に示す。

① 測定分析法（詳細な測定分析方法については別添 4 に添付）

- ・ サンプルング（個人ばく露測定、A 測定及びスポット測定）  
： グラスファイバーろ紙+XAD2（SKC 社製）で捕集
- ・ 分析法：ガスクロマトグラフィー質量分析法

② 測定結果

3 年間のばく露実態調査における 5 事業場（延べ）の 19 人（延べ）の個人ばく露測定の結果、8 時間 TWA の最大値及び対数変換データを用い信頼率 90% で区間推定した上側限界値（上側 5%）は次のようになった。

○最大値の推定

- ・ 測定データの最大値：0.627mg/m<sup>3</sup>
- ・ 全データの区間推定上側限界値：1.022 mg/m<sup>3</sup>

(3) ばく露の高い作業の詳細

3 年間のばく露実態調査の結果、8 時間 TWA の値が、二次評価値を超えたのは、平成 22 年度の 1 事業場で 3 名、平成 23 年度の 1 事業場で 3 名、平成 24 年度の 1 事

業場（23年度と同一事業場）で6名（延べ）であり、最大0.627mg/m<sup>3</sup>のばく露が確認された。

これらの事業場のDDVPの用途については、いずれもDDVPを他の原料（合成樹脂、着色剤など）と混合溶解し、成形加工することにより、板状の蒸散型殺虫剤を製造する用途であった。

平成22年度の1事業場については、8時間TWAの値が二次評価値を超えた労働者の主な作業は、原料投入、半製品ライン戻し、半製品一時保管の作業であった。この事業場では、スポット測定及びA測定の結果は、二次評価値を下回った。しかしながら、8時間TWAの値が二次評価値を下回ったもう一つの事業場については、スポット測定の結果、製剤の誘導を行う作業場で0.441mg/m<sup>3</sup>であり、一部の作業場で高い数値がみられた。この作業場において8時間TWAの数値が比較的低いのは、製剤誘導の作業時間が短いことが影響していると考えられる。

平成23年度の1事業場については、8時間TWAの値が二次評価値を超えた労働者の主な作業は、計量・移送、樹脂成形、包装、成形機トラブル処理の作業であった。なお、スポット測定の結果、計量・移送、樹脂成形の作業場でそれぞれ0.15 mg/m<sup>3</sup>、0.16mg/m<sup>3</sup>であり、A測定の結果、包装の作業場で最大値が0.37mg/m<sup>3</sup>であった。

平成24年度の1事業場で、1日目に8時間TWAの値が二次評価値を超えた労働者の主な作業は、樹脂成形、樹脂成形清掃、計量・移送、包装、混練機のトラブル処理の作業であった。スポット測定の結果、計量・移送の作業場で0.13mg/m<sup>3</sup>であり、A測定の結果、計量・移送、樹脂成形の作業場で、それぞれ0.13mg/m<sup>3</sup>、0.82mg/m<sup>3</sup>であった。また、2日目に8時間TWAの値が二次評価値を超えた労働者の主な作業は、樹脂成形、樹脂成形清掃、包装の作業であった。スポット測定の結果、樹脂成形の作業場で0.11mg/m<sup>3</sup>であり、A測定の結果、包装、樹脂成形の作業場でそれぞれ0.69mg/m<sup>3</sup>、1.15mg/m<sup>3</sup>であった。

なお、これらの作業については、屋内で行われており、一部は、局所排気装置が設置されていない場所で行われていた。また、ほぼ全ての作業において、手作業で行われているものが多く、呼吸用保護具として有機ガス用防毒マスクが使用されていた。

特に、成形加工の工程では、DDVPと樹脂等を加温すること、また、板状の加工や小さく切断する等によって表面積が大きくなることから、包装されるまでの間に、DDVPが作業場内へ発散し易い状況であると考えられる。

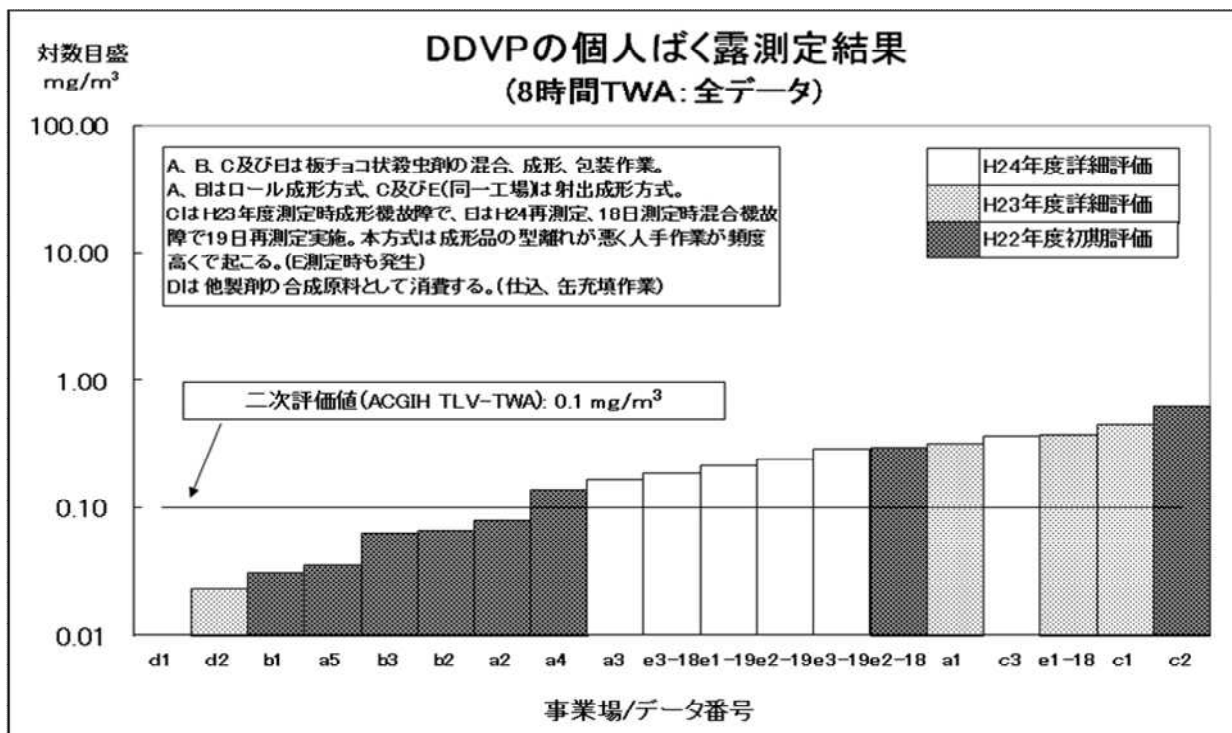
以上から、DDVPを含有する製剤を成形加工し、包装する業務については、事業場に共通したリスクの高い作業があると考えられる。

#### 4 リスク評価の詳細

(1) 評価値との関係（8時間TWAの分布と最大値）

DDVPを製造し、取り扱う労働者の個人ばく露測定（8時間加重平均濃度（8時間TWA））の結果、測定を実施した延べ19人中、延べ3事業場の延べ12人（63%）が二次評価値（0.1mg/m<sup>3</sup>）を超えた。個人ばく露濃度の最大値は二次評価値を上回る0.627mg/m<sup>3</sup>であり、これらの事業場においてはリスクが高いと考えられる。

また、個人ばく露測定の全データについて信頼率90%（上側5%）で区間推定した上側限界値については、1.022 mg/m<sup>3</sup>となり、二次評価値を上回った。



(2) 判定結果（措置の要否）

区分	評価値との比較結果 (測定点数、%)				(参考) 区間推定上限値 (上側5%) 全体 (mg/m <sup>3</sup> )	判定 結果
	2次評価 値超	2次評価 値以下	全体	8hTWAの 最大値 (mg/m <sup>3</sup> )		
合計	12 (63)	7 (37)	19 (100)	0.627	1.022	—
他製剤の製造 (対象物質を含有する製剤の成形加工、包装)	12 (71)	5 (29)	17 (100)	0.627		要
他製剤の製造 (対象物質の混合、製品充填)	0 (0)	2 (100)	2 (100)	0.023		不要



## 5 ばく露要因の解析

DDVP は、取扱い時に発散した蒸気を吸入するおそれがあり、発散源近傍での高いばく露の見られた作業では、ばく露レベルを低減させるための取り組みが考慮されるべきである。

区分	判定結果	判定の理由・根拠	リスク低減措置の方針
DDVP を含有する製剤の成形加工又は包装の業務	作業工程共通のリスクあり	当該物質の蒸気にばく露	発散抑制措置、呼吸用保護具の使用等を考慮

## 6 結論（まとめ）

ばく露の高い作業の詳細とその要因解析の結果、リスクの高い作業としては、DDVP を含有する製剤の成形加工又は包装の業務が確認された。

当該業務のばく露レベルは、二次評価値  $0.1\text{mg}/\text{m}^3$  を超えるものであった。また、その要因を解析したところ、DDVP を含有する製剤の成形加工又は包装の業務については、作業工程に共通する問題であり、当該作業工程については、健康障害防止措置の導入が必要と考える。

また、DDVP については皮膚の刺激性、経皮ばく露による有機リン中毒症状や神経毒性が指摘されており、健康障害防止措置の検討に際しては、開放系で作業する場合における皮膚の保護等の措置を併せて検討する必要がある。

一方、DDVP を含有する製剤の成形加工又は包装の業務以外の業務については、個人ばく露濃度が二次評価値を超えるような状況にはないため、ばく露による健康障害のリスクが比較的低いと考えられるものの、DDVP を製造し、又は取り扱うその他の業務においても、当該業務に従事する労働者に対する自主的なリスク管理を行うことが望ましい。

## 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：LC<sub>50</sub> = 15 mg/m<sup>3</sup>/4H  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 17～110 mg/kg bw  経皮毒性：LD<sub>50</sub> = 75～900 mg/kg bw</p> <p><u>マウス</u>  吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 13～310 mg/m<sup>3</sup>/4H  経口毒性：LD<sub>50</sub> = 61～275 mg/kg bw  経皮毒性：LD<sub>50</sub> = 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：LD<sub>50</sub> = 13～23 mg/kg bw  経皮毒性：LD<sub>50</sub> = 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"> <li>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。</li> </ul> <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"> <li>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。</li> <li>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/m<sup>3</sup> を勧告。</li> </ul>
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/m<sup>3</sup> (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/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup></p> <p>計算式： 0.05 mg/m<sup>3</sup> × 23/8 × 7/5 × 1/10 = 0.02 mg/m<sup>3</sup></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/m<sup>3</sup></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/10m<sup>3</sup> × 7/5 × 1/10 = 0.042mg/m<sup>3</sup></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 B6C3F<sub>1</sub> 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（ $1 \times 10^{-4}$  の生涯発がん確率） =  $0.013 \text{ mg/m}^3$

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 B6C3F<sub>1</sub> 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/m<sup>3</sup></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/ 10m<sup>3</sup> × 5/5 × 1/100 = 1.2 mg/m<sup>3</sup></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/m<sup>3</sup>) (Inhalable Fraction &amp; 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/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup>)、皮膚吸収(H)</p> <p>ピークばく露限度：カテゴリー II (2)</p>

## 有害性評価書

物質名：ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイト (DDVP)

1. 化学物質の同定情報<sup>1)</sup>

名称：ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイト

別名：ジクロロボス、DDVP

化学式： $C_4H_7Cl_2O_4P / CCl_2=CHOPO(OCH_3)_2$ 

分子量：220.98

CAS 番号：62-73-7

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 291 号

## 2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状<sup>1)</sup>

外観：特徴的な臭気のある無～琥珀色の液体 溶解性(水)：溶ける

比重(水=1)：1.4

オクタノール/水分配係数(log Pow)：1.47

沸点：140 °C (2.7kPa)

換算係数：1ppm = 9.04 mg/m<sup>3</sup> (25°C)

蒸気圧：1.6 Pa (20°C)

1mg/m<sup>3</sup> = 0.11 ppm (25°C)

引火点：&gt;80 °C

(2) 物理的・化学的危険性<sup>1)</sup>

ア 火災危険性：可燃性である。有機溶剤を含む液体製剤は引火性のことがある。  
火災時に刺激性あるいは有毒なフュームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：報告なし

ウ 物理的危険性：報告なし

エ 化学的危険性：分解し、リン酸化物、ホスゲン、塩素を含む有毒なフュームを生じる。  
金属、プラスチック、ゴムを侵す。

3. 生産・輸入量／使用量／用途<sup>2)</sup>

生産量：135.5 トン(原体)、272.7 トン(50%乳剤)、290 トン(75%乳剤)、1.2 トン (18%くん  
煙剤)、180.1 トン(30%くん煙剤)、17.3 トン(16%くん蒸剤)／2007 農薬年度

輸入量：265 トン(原体)

用途：茶、桑など残留毒を嫌う作物の殺虫剤

製造業者：井筒屋化学産業、大塚化学、クレハ、サンケイ化学、三井アグロ、住友化学、  
日産化学工業、日本曹達、日本農薬、北興化学工業、国際衛生、協友アグリ、  
第一農薬、北海三共、琉球サンケイ、三光化学工業、新富士化成薬、日曹商事  
アース製薬

#### 4. 健康影響

[体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）]

・情報なし。

##### (1) 実験動物に対する毒性

###### ア 急性毒性

###### 致死性

実験動物に対するジメチル-2-2-ジクロロビニルホスフェイト(ジクロロボス)の急性毒性試験結果を以下にまとめる。

	マウス	ラット	ウサギ	イヌ
吸入、LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	13-310/4H <sup>5)</sup>	340/1H <sup>4)</sup> 15/4H <sup>7)</sup> 9.05(雌)-49.6 (雄) /1H <sup>5)</sup>	データなし	22-316 (ppm) <sup>5)</sup>
経口、LD <sub>50</sub> (mg/kg bw)	61-275 <sup>5,7)</sup> 140-275 <sup>6)</sup> 130-184 <sup>3,4)</sup>	17 <sup>7)</sup> 25-80 <sup>6)</sup> 50-100 <sup>4)</sup> 17-110 <sup>5)</sup>	約 13-23 <sup>5)</sup>	データなし
経皮、LD <sub>50</sub> (mg/kg bw)	206-395 <sup>5)</sup>	75-900 <sup>5)</sup> 75-100 <sup>4)</sup>	107 <sup>3, 5)</sup>	データなし
腹腔内 LD <sub>50</sub> (mg/kg bw)	22 -41 <sup>5)</sup> 46 <sup>4)</sup>	15-18 <sup>3,5)</sup>	データなし	データなし

#### 健康影響

##### 吸入ばく露

- ・ジクロロボスで飽和した空気（約 230-341mg/m<sup>3</sup>）を吸入ばく露したラットでは、ばく露後に緩徐な努力性呼吸、流涎、四肢の白色化等のコリン作動性の神経症状が観察され、投与後 7 から 62 時間に死亡した<sup>4)</sup>。

##### 経口投与

- ・LD<sub>50</sub> に相当する濃度のジクロロボスを、雄 F344 ラットに経口投与した場合の急性毒性症状として、自発運動の低下、流涎、脱糞、チアノーゼ、あえぎ呼吸、嘔吐、協調運動失調、後弓反張、振戦、けいれん、昏睡（クロルフェンビンホスと同一症状）が報告されている<sup>27)</sup>。

##### 経皮投与

- ・カニクイザルにキシレンに溶解したジクロロボスを 50、75、100mg/kg bw の用量で単回経皮投与した試験で、投与終了後 15～20 分以内に神経毒性の症状がみられた。症状として、神経質、歯ぎしり、協調運動失調、筋攣縮、流涎、努力性呼吸、縮瞳が認められた<sup>4, 5)</sup>。



#### イ 刺激性及び腐食性

- ・雄 NZW ウサギの皮膚に 5~20%ジクロロボス水溶液（適用量および期間は不明）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<sup>5,8)</sup>。

#### ウ 感作性

- ・モルモットに 0.05、0.5%（溶媒は不明）のジクロロボスを適用した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<sup>5,8)</sup>。
- ・雄モルモットに 0.1mL のジクロロボスを 3 日間耳介外側皮膚に適用したイーフランク法による皮膚感作性試験において、陰性と判定された<sup>5,8)</sup>。

#### エ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

##### 吸入ばく露

- ・ラットにジクロロボスを 0.11、1.1mg/m<sup>3</sup> の濃度で 4 ヶ月間、5.2mg/m<sup>3</sup> の濃度で 2 ヶ月間、8.2mg/m<sup>3</sup> の濃度で 45 日間吸入ばく露した試験で、5.2mg/m<sup>3</sup> 以上の群にコリンエステラーゼ活性及び血糖値の低下、8.2mg/m<sup>3</sup> 群で中毒症状及び死亡(2/8 匹)がみられた<sup>5)</sup>。
- ・マウス (100 匹)、ラット (50 匹)、ウサギ (22 匹)、ネコ (13 匹) にジクロロボスを 0、16.5、45、160mg/m<sup>3</sup> の濃度で 2 時間/日、40 日間吸入ばく露した試験で、ウサギに一過性の縮瞳が認められた。しかし、いずれの動物種においても血中コリンエステラーゼ活性を含む血液生化学的検査及び病理学的検査に変化はみられなかった<sup>5)</sup>。
- ・マウス、ラット、モルモットにジクロロボスを 0、0.03mg/m<sup>3</sup> の濃度で 23 時間/日、28 日間吸入ばく露した試験で、いずれの動物種においても剖検所見に変化はみられなかった。0.14~0.15mg/m<sup>3</sup> の濃度で 5 日間の吸入ばく露では雄マウスおよび雄モルモットで血漿中コリンエステラーゼ活性の低下、雄マウスおよび雌ラットで脳中コリンエステラーゼ活性の低下がみられた<sup>5)</sup>。
- ・アカゲザル（雌雄各 4 匹/群）にジクロロボスを 0、0.05mg/m<sup>3</sup> の濃度で、3 ヶ月間吸入ばく露した試験（ばく露時間が不詳）で、血漿及び赤血球中コリンエステラーゼ活性の低下がみられたが、一般状態、行動、血液学的検査及び筋誘発性電位にも変化はみられなかった<sup>5)</sup>。

##### 経口投与

- ・雄 Wistar ラット (16 匹/群) にジクロロボス 20mg/kg bw/日を生後 4 日と 5 日に投与するか、10mg/kg bw/日の用量で生後 4 日から 23 日まで強制経口投与した試験で、10mg/kg 群の生後 6、12、18、26、34、50 日に 1 群あたり 2 匹の精巢の病理組織学的検査を実施した結果、精上皮細胞およびライディッヒ細胞数の軽度な減少がみられた。これらの変化は投与期間終了 50 日後には回復した<sup>5)</sup>。
- ・雌 Sherman ラット (若齢、10 匹/群) にジクロロボス（純度 90%）を 0、5、20、50、200、500、1,000mg/kg 飼料（0、0.4、1.5、3.5、14.2、35.7、69.9mg/kg bw/日相当）

の用量で 90 日間経口（混餌）投与した試験で、コリン作動性の中毒症状はみられなかった<sup>4,5)</sup>。血漿中コリンエステラーゼは 3.5mg/kg 以上の群で用量依存性に阻害されたのに対し、赤血球中コリンエステラーゼ活性は 14.2mg/kg 以上の群で用量依存性に阻害された<sup>5)</sup>。

- F344 ラット（7 週齢、雌雄各 10 匹/群）にコーン油に溶かしたジクロロボスを 0、2、4、8、16、32、64mg/kg bw/日の用量で 5 日/週、13 週間強制経口投与した試験で、雌雄の 2、8、16mg/kg bw 群に体重増加抑制はみられなかった。雄の 32mg/kg bw 以上および雌の 16mg/kg bw 以上の群に死亡がみられた。投与群に投与と関連した肉眼的および病理組織学的検査に異常はみられなかった<sup>11)</sup>。（GLP 試験）
- ラットに 0、0.1、1.5、15 mg/kg bw/日のジクロロボスを 5 日/週、13 週間強制経口投与した。コリン作動性の症状（流涎および尿の着色）は 15 mg/kg 群で投与 30～60 分後に認められた。7 週間後に血漿および赤血球のコリンエステラーゼ活性の有意な低下は雄の 1.5 mg/kg 群と雌雄の 15 mg/kg 群において認められた。14 週後に 1.5 mg/kg bw 群の脳と血漿の酵素活性は有意に低下し、赤血球の同酵素活性は 1.5 及び 15mg/kg bw 群で有意に低下した。雌の 1.5 mg/kg bw 群の脳でコリンエステラーゼ活性は、対照群の 49%に低下した。雄の 15 mg/kg bw 群の脳のコリンエステラーゼ活性は対照群の 28%まで低下したが、有意ではなかった<sup>4)</sup>。
- 雄 Wistar ラット（5 ヶ月齢、5 匹/群）にジクロロボスを 5、10mg/kg bw/日の用量で 1 日おきに 8 週間強制経口投与を行い、投与群を 5 グループに分け、4 週ごとに精細管の病理組織学的検査を実施した試験で、投与 4～8 週間後に精細管内の細胞の減少がみられた。しかし、これらの変化は投与終了 8 週間後には回復した<sup>5)</sup>。
- SD ラット（4～5 週齢、雌雄各 40 匹/群）にジクロロボス（純度 93%）を 0、0.1、1、10、100、500mg/kg 飼料（0、0.0025、0.025、0.25、2.5、12.5mg/kg bw/日相当）を 2 年間経口（混餌）投与した試験で、2.5mg/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低下、肝細胞の脂肪変性、12.5mg/kg bw 群に脳中のコリンエステラーゼ活性の低下がみられたが、行動、生存率、体重増加、摂餌量、器官重量、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査に異常はみられなかった<sup>5)</sup>。
- 雄 NMRI/Han マウス（14 匹/群）にジクロロボスを 10mg/kg bw/日の用量で 18 日間強制経口投与した試験で、投与開始後 9、18、27、36、54、63 日に各群 2 匹の動物について精巣の病理組織学的検査を実施した。ジクロロボス投与群に精細管およびセルトリ細胞の障害、精子形成の阻害、ライディッヒ細胞の数的増加および腫大がみられた<sup>5)</sup>。
- B6C3F1 マウス（7 週齢、雌雄各 50 匹/群）にコーン油に溶かしたジクロロボスを 0、5、10、20、40、80、160mg/kg bw/日の用量で 5 日/週、13 週間強制経口投与した試験<sup>17)</sup>で、80mg/kg bw 群で雄 5/10 匹、160mg/kg bw 群で雄 10/10 匹、雌 9/10 匹に死亡がみられた。しかし、対照群と比べて、全ての投与群の最終体重は同じであった。投与に関連した他の一般状態および病理組織学的検査に異常はみられなかった<sup>11)</sup>。
- 雌白色 Leghorn ニワトリにジクロロボスを 3.1、4.4、6.1mg/kg bw/日の用量で 35 日

間強制経口投与した試験で、3.1、4.4 mg/kg bw 群で毒性は認められなかったが、6.1 mg/kg bw 群ではよろめき歩行に代表される神経毒性が認められ、流涎およびコリン作動性の症状および死亡が認められた<sup>4)</sup>。

- 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（22 日目から 0.05 mg/kg bw に減量）、1.0、3.0mg/kg bw/日の用量で連続 52 週間経口投与した。0.1mg/kg bw 群で投与後 12 日目に血漿中コリンエステラーゼ活性阻害が現れたため、22 日目から 0.1 mg/kg bw/日の投与量を 0.05mg/kg bw に減量した。試験終了時には、投与群と対照群との間に体重の差はなかった。1.0mg/kg bw 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 bw 群の雄および 3.0mg/kg bw/日群の雌雄で脑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 bw/日群ではこれらの影響はみられなかった<sup>29)</sup>。  
US.EPA IRIS Report<sup>29)</sup>では、この試験結果から、全身性毒性に対する NOEL は 0.05 mg/kg bw/日と判断した。製品評価技術基盤機構のリスク評価書<sup>5)</sup>と環境省のリスク評価書<sup>7)</sup>では、NOAEL を 0.05 mg/kg bw/日と判断した。
- イヌ（雌雄各 3 匹/群）にジクロロボス（純度 93%）を 0、0.1、1、10、100、500mg/kg 飼料（0、0.002、0.008、0.08、0.8、6.4mg/kg bw/日相当）の用量で 2 年間（混餌）投与した試験で、0.08mg/kg 以上の群に赤血球中コリンエステラーゼ活性の低下、雌に肝細胞の変化、0.8mg/kg bw 以上の群に血漿中コリンエステラーゼ活性の低下、6.4mg/kg bw 群の雌雄に肝臓の重量増加、雄に肝細胞の変化がみられたが、一般状態所見、生存率、体重変化、摂餌量、血液学的検査、血液化学的検査および尿検査に異常はみられなかった<sup>5)</sup>。
- ビーグル犬にジクロロボス（純度 93%）をカプセルに詰めて 0、0.125、0.375、0.625 mg/kg bw/日（0、5、15、25 ppm）で 90 日間投与した。投与 21 日後に 0.125 mg/kg bw 群は 1.25mg/kg bw 群に増量し、新しく 0.125 mg/kg 群を追加した。0.625、1.25 mg/kg bw 群ではコリン作動性の症状（興奮および過剰運動）を示した。0.625 mg/kg bw 群では脳のコリンエステラーゼ活性は低下し、赤血球および血漿の同活性は間歇的に阻害された。US.EPA IRIS Report では、全身毒性に対する NOEL を 0.375 mg/kg bw/日（15 ppm）と判断した<sup>30)</sup>。
- ウサギに 0.31-2.5 mg/kg bw/日を 5 日/週を 6 週間経口投与したところ、液性および細胞免疫が阻害された。免疫抑制は 120 mg/kg bw/日を経口投与されたマウスでも認められた。しかし著者は、他の有機リン化合物の場合と同様にこれらの現象はコリン作動性の阻害による二次的作用であるとコメントしている<sup>6)</sup>。

### 経皮投与

- 雄ラット（12～48 匹/群）にジクロロボス（純度 96%）を 0、21.4mg/kg bw/日の用量で 5 日/週、90 日間経皮適用した試験で、21.4mg/kg 群に皮膚及び精巣の病理組織学的検査で異常はみられなかった<sup>5)</sup>。
- モルモット（雌雄各 5 匹/群）にジクロロボス（純度 94%）を 0、25、50、100mg/kg

bw/日の用量で8日間経皮投与した試験で、25mg/kg bw以上の群に用量依存性の血漿及び赤血球中コリンエステラーゼ活性の低下がみられた。コリンエステラーゼ活性は、血漿中では投与終了後1週間以内に、赤血球中では2週間以内にそれぞれ正常範囲内に回復した<sup>15)</sup>。

- ・雌白色 Leghorn ニワトリにジクロロボス（純度99.9%）を0.65, 1, 1.7, 3.3 mg/kg bw/日の用量で90日間経皮投与した試験で、1mg/kg bw以上の群で流涎およびけいれんを含むコリン作動性の症状がみられ、死亡した。1.7mg/kg bw以上の群で運動失調および死亡がみられた。なお遅発性の神経疾患(OPIDN)は観察されなかった<sup>5)</sup>。
- ・カニクイザル（3匹）にジクロロボス（キシレンとの混合物）を50、75、100mg/kg bw/日の用量で5日間/週、死亡するまで（それぞれの用量で8、10、4回投与後死亡）経皮投与した試験で、ジクロロボスを投与されたすべての投与群のサルに中毒症状がみられたほか、75mg/kg bw群では血漿及び赤血球中コリンエステラーゼ活性の低下がみられ、赤血球中コリンエステラーゼ活性は重度の低下を示した<sup>5)</sup>。

### [神経毒性]

- ・ジクロロボスは、実験動物で、興奮、自発運動および攻撃性の亢進、コリン作動性様症状、脳、血漿および赤血球中コリンエステラーゼ活性ならびに脳中アセチルコリンエステラーゼ活性の低下がみられ、吸入ばく露試験、経皮投与試験でも同様の変化が認められている。神経毒性の誘発性はニワトリ、ラットなどで比較検討した結果、流涎、けいれんおよびコリン作動性の症状、脳および血小板のNTE活性の低下、運動失調、運動性、反射の抑制（自発運動量、常同行動時間、能動的回避反応ならびに回転棒検査で棒保持時間の有意な低下）および攻撃性の亢進が認められた<sup>5)</sup>。
- ・雌雄ビーグル犬にジクロロボスを52週強制経口投与した試験での血漿および赤血球、脳中のコリンエステラーゼ活性の低下から経口経路でのNOAELは0.05 mg/kg bw/日と判断された。またCFEラットにジクロロボスを104週吸入ばく露した試験での脳中のコリンエステラーゼ活性の低下から吸入ばく露でのNOAELは0.05 mg/m<sup>3</sup>と判断された。

### オ 生殖・発生毒性

#### 吸入ばく露

- ・雌CFEラット（15匹/群）にジクロロボス0、0.25、1.25、6.25mg/m<sup>3</sup>を妊娠1～20日に23時間/日、7日/週、吸入ばく露した試験で、母動物の1.25 mg/m<sup>3</sup>以上の群で脳及び赤血球中コリンエステラーゼ活性が有意に低下した。しかし、胚および胎児死亡数、生存胎児数、体重、外表、内臓及び骨格に異常は見られなかった<sup>13)</sup>。  
環境省のリスク評価書<sup>7)</sup>では、この結果から、児のNOAELを6.25 mg/m<sup>3</sup>と判断した。
- ・雌Dutchウサギ（20匹/群）にジクロロボスを0、0.25、1.25、6.25 mg/m<sup>3</sup>の濃度で妊娠1～28日に23時間/日、7日/週、吸入ばく露した。追加試験では2、4 mg/m<sup>3</sup>ジクロロボスの吸入ばく露試験も実施した。母動物の1.25mg/m<sup>3</sup>以上の群で血漿、赤血球及び

脳中コリンエステラーゼ活性の用量依存的な低下、 $4\text{mg}/\text{m}^3$ で死亡（6/20匹）および胎児体重の有意な低値がみられた。しかし、対照群とばく露群で胚・胎児死亡数、生存胎児数の差はなく、また内臓及び骨格に異常は見られなかった。母動物の死亡と血漿、赤血球、脳中コリンエステラーゼの低下をもたらすばく露濃度であってもジクロロボスの催奇形性はみられなかった<sup>13)</sup>。

US.EPA IRIS Report<sup>29)</sup>は、ラットおよびウサギにおける脳のコリンエステラーゼ活性の阻害から母動物に対するNOAELは $1.25\text{mg}/\text{m}^3$ 、胎児の死亡に対するNOAELは $6.25\text{mg}/\text{m}^3$ と判断した。

- ・NZWウサギにジクロロボス $4\mu\text{g}/\text{L}$ を7時間/日、妊娠6～18日間に吸入ばく露したが、胚、胎児死亡数および生存胎児数、及び体重に異常はみられなかった。また、CF-1マウスにジクロロボス $4\mu\text{g}/\text{L}$ を7時間/日、6-15日に吸入ばく露したが、妊娠18日において、胚、胎児の死亡数及び体重に異常は見られなかった<sup>3)</sup>。

### 経口投与

- ・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 $0.97$ 、 $1.46$ 、 $1.94$ 、 $3.88\text{mg}/\text{kg bw}/\text{日}$ 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、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 $0.97\text{mg}/\text{kg bw}$ 以上の群において用量依存的にみられた。また、 $0.97\text{mg}/\text{kg bw}$ 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、睡眠の減少は12週齢で顕著に認められた。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った<sup>14)</sup>。
- ・SDラット（25匹/群）にジクロロボス $0$ 、 $0.1$ 、 $3.0$ 、 $21\text{mg}/\text{kg bw}/\text{日}$ の用量で妊娠6～15日に強制経口投与した試験で、 $21\text{mg}/\text{kg}$ 群の母動物で摂水量の減少、営巣行動異常、耳介振戦、振戦、後肢開脚、啼鳴、呼吸困難、腹臥位がみられた。胎児に影響はみられなかった<sup>5)</sup>。
- ・雌CF-1マウスにジクロロボス（純度96%）を $0$ 、 $5$ 、 $60\text{mg}/\text{kg bw}/\text{日}$ を妊娠6～15日強制経口投与した試験で、生存胎児数、内臓および骨格に異常はみられなかった<sup>5,6)</sup>。
- ・離乳後の雌雄SDラットにジクロロボス（純度93%）を $0$ 、 $0.1$ 、 $1$ 、 $10$ 、 $100$ 、 $500\text{mg}/\text{kg}$ 飼料（ $0$ 、 $0.0025$ 、 $0.025$ 、 $0.25$ 、 $12.5$ 、 $2.5\text{mg}/\text{kg bw}$ ）用量で2年間混餌投与した三世代繁殖試験を実施した。各群の母動物の受胎率、産児数、体重及び生存率に異常はみられなかった。生後7日齢のF<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>児での剖検及び病理組織学的検査においても、各群に異常はみられなかった<sup>5,7)</sup>。
- ・雌NZWウサギ（15～26匹/群、10群、計168匹）にジクロロボス $0$ 、 $12$ 、 $36\text{mg}/\text{kg bw}/\text{日}$ を妊娠6～18日、または $62\text{mg}/\text{kg bw}/\text{日}$ を妊娠6～11日にそれぞれ3種類のDDPVをカプセルを使用して強制経口投与した試験で、 $62\text{mg}/\text{kg bw}$ 群の母動物で死亡率の増加が

みられたが、胎児の死亡率及び骨格検査に異常は見られなかった<sup>5)</sup>。

カ 遺伝毒性（変異原性）

ジクロロボスは、*in vitro* 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、*in vivo* の哺乳動物を用いた 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した。ジクロロボスは、*in vitro* 試験の S9 無添加条件で遺伝毒性を示すものの、*in vivo* 試験では大部分の試験において遺伝毒性を示さない<sup>4,5)</sup>。

試験方法	使用細胞種・動物種	結果	
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 <sup>5)</sup> TA98, TA100, TA1535, TA1536, TA1537, TA1538 (S9-/S9+)	-/+
		ネズミチフス菌 <sup>5)</sup> TA1535 (S9-およびS9+)	+/-
		ネズミチフス菌 <sup>5)</sup> TA98, TA100, TA1535, TA1536, TA1537, TA1538 (S9-)	+
		大腸菌 WP2 (S9-) <sup>5)</sup>	-
		大腸菌 WP2 <i>uvrA</i> (S9-) <sup>5)</sup>	+
		大腸菌 WP2 <i>hcr</i> (S9-) <sup>5)</sup>	+
		大腸菌 B/r (S9-/S9+) <sup>5)</sup>	+/+
	前進突然変異試験	大腸菌 B (S9-) <sup>5)</sup>	(+) (用量及び処理時間依存性あり)
		大腸菌 WP2 <sup>5)</sup>	+
		酵母 <i>ade6</i> (S9-) <sup>5)</sup>	+
		チャイニーズ・ハムスターV79細胞 <sup>5)</sup>	-
	遺伝子変換試験	酵母 D4 (S9-) <sup>5)</sup>	+ (用量依存性あり)
	細胞形質転換試験	シリアンハムスターSA7胎児細胞 (S9-) <sup>5)</sup>	+
	不定期DNA合成試験	ヒトEUE細胞 (S9-) <sup>5)</sup>	+ (用量依存性あり)
ヒトリンパ球 (S9-) <sup>6)</sup>		+	
DNA損傷試験	大腸菌 (DNA鎖切断) <sup>5)</sup>	+	

		チャイニーズ・ハムスターV79細胞 (DNA鎖切断) (S9-) <sup>5)</sup>	+
		ヒト腎臓T細胞 (DNA一本鎖切断) (S9-) <sup>5)</sup>	-
	DNA結合試験	ウシ胸腺DNA <sup>5)</sup>	+
		大腸菌 <sup>6)</sup>	+
		HeLa細胞 <sup>15)</sup>	-
	染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター細胞 (S9-) <sup>6)</sup>	+
		ヒトリンパ球 <sup>5)</sup>	-
	姉妹染色分体交換試験	CHO細胞 (S9-) <sup>5)</sup>	+
		チャイニーズ・ハムスター V79細胞 (S9-) <sup>5)</sup>	+
		マウスリンパ球 (S9-) <sup>5)</sup>	-
		ヒトリンパ球及び胎児肺線維芽細胞 <sup>15)</sup>	-
<i>In vivo</i>	不定期DNA合成試験	ラット、肝細胞 <sup>6)</sup>	-
	DNA結合試験	マウス	-
		ラット	-
	DNA損傷試験	ラット (肝臓) <sup>5)</sup>	-
		単回腹腔内投与、10mg/kg bw	-
	突然変異試験 (宿主経由法)	ネズミチフス菌、セラチア菌 <sup>5, 6)</sup> 宿主: NMRIマウス、腹腔内投与、25mg/kg bw	-
		ネズミチフス菌 <sup>5, 6)</sup> 宿主: NMRIマウス、経口投与、0.2mg/マウス	-
		酵母D4 <sup>5, 6)</sup> 宿主: NMRIマウス、経口投与、50, 100mg/kg bw	-
		酵母D4 <sup>5, 6)</sup> 宿主: CF-1マウス、吸入ばく露、90mg/m <sup>3</sup> 、5時間	-
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ <sup>5)</sup> 経口 (混餌) 投与、0.009-0.09mg/kg 飼料	-
ショウジョウバエ <sup>5)</sup> 吸入ばく露、0.035%		-	
ショウジョウバエ <sup>5)</sup> 吸入ばく露、0.0006-0.6μmol		-	

染色体異常試験	Qマウス(雄) (骨髄、精原細胞、第1精母細胞) <sup>5)</sup> 経口(飲水)投与、2mg/L(0.32mg/kg bw/日相当)、5日/週、7週間	—
	Qマウス(雄) <sup>15)</sup> bw 単回腹腔内投与、10mg/kg bw	—
	チャイニーズ・ハムスター (骨髄) <sup>5)</sup> 単回経口投与、15mg/kg bw(雄), 10mg/kg bw(雌)	—
	CF-1マウス(雄) (骨髄、精母細胞) <sup>5)</sup> 吸入ばく露、64-72mg/m <sup>3</sup> 、16時間または5mg/m <sup>3</sup> 、23時間/日、21日間	—
	雄チャイニーズ・ハムスター (骨髄) <sup>15)</sup> 吸入ばく露、28-36 mg/m <sup>3</sup> 、16時間	—
	シリアンハムスター (骨髄) <sup>5)</sup> 腹腔内投与、3, 6, 15, 30mg/kg bw	+
	Swissマウス (骨髄) <sup>5)</sup> 腹腔内投与、0.0075, 0.015mg/kg bw/日、2日間	—
小核試験	ICRマウス <sup>5)</sup> 経口投与、5, 10mg/kg bw/日、5日間	—
優性致死試験	ICRマウス <sup>5)</sup> 単回腹腔内投与、13, 16.5mg/kg bw	—
	Qマウス(雄) <sup>5)</sup> 経口(飲水)投与、2mg/L(0.32mg/kg bw/日相当)、5日/週、7週間	—
	CF-1マウス(雌) <sup>5)</sup> 単回経口投与、25, 50mg/kg bw	—
	CF-1マウス(雌) <sup>5, 9)</sup> 吸入ばく露、2, 8 mg/m <sup>3</sup> 、離乳後11週齢まで	—
	CF-1マウス(雄) <sup>5, 9)</sup> 吸入ばく露、30, 55 mg/m <sup>3</sup> 、16時間	—
	CF-1マウス(雄) <sup>5, 9)</sup> 吸入ばく露、2.1, 5.8 mg bw/m <sup>3</sup> 、23時間/日、4週間	—
	Qマウス(雄) <sup>5)</sup> 単回腹腔内投与、10mg/kg bw	+



		B6C3F <sub>1</sub> マウス(雄) (末梢血リンパ球) <sup>5,6)</sup> 腹腔内投与、5, 15, 25, 35mg/kg bw	—
	姉妹染色分体交換試験		

— : 陰性、 + : 陽性、 (+) : 弱陽性

## キ 発がん性

### 吸入ばく露

・雌雄 CFE ラット (5 週齢、雌雄各 50 匹/群) に純度 97%以上の工業用ジクロロボスを 0、0.05、0.5、5mg/m<sup>3</sup> (実質濃度 0、0.05、0.48、4.7 mg/m<sup>3</sup>) の濃度で 23 時間/日、7 日/週、104 週間吸入ばく露試験を実施した。全ばく露群、特に、雄ばく露群で体重増加の抑制がみられた。5 mg/kg bw 群で生存率が上昇した。コリンエステラーゼ活性を除いて、摂餌量、臓器重量、血液学的及び血液生化学的指標値には投与群と対照群の間に有意な差はなかった。0.5 mg/m<sup>3</sup>以上の群雌雄に、脳と血漿中コリンエステラーゼ活性の用量依存性の低下がみられた。顕微鏡観察によるラット組織の変化はみられなかった。5.0 mg/kg 群と対照群ラットの呼吸器系組織の電子顕微鏡による微細構造の観察にも変化はなかった。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<sup>10)</sup>。

IARC は、この試験では剖検及び病理組織学的検査に供した動物の割合は、雄で 20～32%、雌で 22～38%であり、動物数が少なかったことを指摘した<sup>6)</sup>。US EPA の発がん性 Peer Review 委員会(CPRC)は、ジクロロボスは吸入ばく露による発がん性のないという十分な証拠を示す研究であると考察した (ACGIH<sup>4)</sup> より引用)。IPCS<sup>8)</sup>と US.EPA IRIS Report<sup>30)</sup>では、脳と血漿中のコリンエステラーゼ活性を指標として、NOAEL を 0.05 mg/m<sup>3</sup>と判断した。

### 経口投与

・Osborne-Mendel ラット (5-7 週齢、雌雄各 50 匹/群) にジクロロボス (純度 94%以上) を 0、150、1000 mg/kg 飼料 (0、7.5、16.3mg/kg bw/日相当) 含む飼料を 80 週間投与した。なお、高用量群は投与開始 3 週間後から 300 mg/kg に用量を下げた。その後飼料にジクロロボスを含まない飼料でさらに 30 週間飼育した。時間経過で補正した用量はそれぞれ 150 および 326 mg/kg 飼料であった。その結果、悪性線維性組織球腫の発生率が雄 (マッチした対照群 1/10、プールした対照群で 2/58、150 mg/kg 群で 4/48、326mg/kg 群で 8/50 ;  $p=0.018$ ) で用量依存性に増加した<sup>15)</sup>。

ジクロロボス IARC Working Group は、本試験の投与期間は短いことを指摘している<sup>6)</sup>。US.EPA IRIS Report<sup>29)</sup>は、この結果から、全身毒性に対する NOEL は 150 mg/kg (7.5 mg/kg bw/日)と判断した。

・F344 ラット (7 週齢、雌雄各 50 匹/群) にコーンオイルに溶解したジクロロボス (純度 99%) を 0、4、8mg/kg bw/日、5 日/週、103 週間強制経口投与した試験において、両投与群の生存率と最終体重は対照群と変わらなかった。雄では膵臓の腺房細胞腺腫の発生率 (対照群 16/50、4 mg/kg 群 25/49、8mg/kg 群 30/50 ;  $p<0.001$ )、及び単核球性白血病の

発生率（対照群 11/50、4mg/kg 群 20/50、8 mg/kg 群 21/50 ;  $p=0.011$ ）がともに統計学的に有意に増加しており、用量に依存した増加を示した。また雄 8mg/kg 群で、細気管支/肺胞上皮腺腫が 3/49 例みられたが、対照群(0/50) との間には有意差はみられなかった。一方、雌では、乳腺の線維腫および線維腺腫の発生率が用量に依存した有意な増加を示した（対照群 9/50、4mg/kg 群 19/50、8 mg/kg 群 17/50 ;  $p=0.028$ ）。NTP は、雄ラットの膵臓の腺房細胞腺腫と単核球性白血病の発生率増加に示されるように、ジクロロボスの発がん性にはある程度の証拠(some evidence)があると結論し、また、雌ラット乳腺の線維腫および線維腺腫の発生率増加に示されるようにジクロロボスの発がん性には不確実な証拠(equivocal evidence)があると結論した<sup>11)</sup>。(GLP 試験)しかし、米国環境保護庁発がん性評価委員会(US.EPA Carcinogenicity Peer Review Committee)<sup>31)</sup>は、ジクロロボス投与による実験動物の発がん性を示す証拠は非線形的な用量-反応関係を示し、ジクロロボスは二次的または間接的なメカニズムによる弱い発がん物質であると結論した。

- B6C3F<sub>1</sub> マウス (5-7 週齢、雌雄各 50 匹/群) にジクロロボス (純度 94%以上) を 0、318、635ppm (0、47.7、95.25mg/kg bw/日相当) 含む飼料を 80 週間投与し、その後ジクロロボスを含まない飼料で 12-14 週間飼育した試験では、食道の扁平上皮がんは 318ppm 群の雄 1 匹と 635ppm 群の雌 1 匹でしかみられなかった<sup>5, 6, 15)</sup>。
- B6C3F<sub>1</sub> マウス (8 週齢、雌雄各 50 匹/群) にコーンオイルに溶解したジクロロボス (純度 99%) を雄に 0、10、20mg/kg bw/日、雌に 0、20、40mg/kg bw/日で 5 日/週、103 週間強制経口投与した試験において、両投与群の生存率と最終体重は対照群と変わらなかった。前胃の乳頭腫が雄 (対照群 1/50、10mg/kg 群 1/50、20mg/kg 群 5/50 ;  $p=0.032$ ) 及び雌 (対照群 5/49、20 mg/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た。雌の 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 匹に扁平上皮がんがみられた。生存率には影響はみられなかった<sup>11)</sup>。NTP は、雄マウス前胃の乳頭腫の発生率増加に示されるようにジクロロボスの発がん性にはある程度の証拠があると結論し、また、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<sup>11)</sup>。(GLP 試験)。

## (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

### ア 急性毒性

#### 吸入ばく露

- 2 人の男性ボランティアにジクロロボス 0.25mg/m<sup>3</sup> (0.03ppm) を 10 時間または 0.7mg/m<sup>3</sup> (0.08ppm) を 20 時間吸入ばく露した試験で、ばく露直後のボランティアの血中にジクロロボスは検出されなかった (検出限界 1µg/g)<sup>4, 5)</sup>。
- 28 人のボランティアに 0.9mg/m<sup>3</sup> (0.1ppm) を 7.5~8.5 時間吸入させた結果、血漿中コリンエステラーゼ活性が 20~25%低下した<sup>7)</sup>。
- 男性ボランティア 107 人にジクロロボスを 1~32mg/kg bw の用量で単回経口投与した試験でコリンエステラーゼ活性の低下は 1~3mg/kg bw 以上の用量では血漿中で、さらに数

名の患者に軽度の頭痛がみられた以外中毒症状はなかったが、コリンエステラーゼ活性が20～25%低下した<sup>5)</sup>。

- ・ NIOSH は、ジクロロボス急性中毒防止のため、IDLH (Immediately Dangerous to Life or Health: 生命と健康にただちに危険となる濃度：労働者への急性中毒指標値)として 100 mg/m<sup>3</sup> を勧告している<sup>26)</sup>。

#### 経口投与

- ・ 男性ボランティア 107 名にジクロロボスを 1～32mg/kg bw の用量で単回投与した成績では、コリンエステラーゼ活性の低下は 6 mg/kg bw 以上の用量群で認められた<sup>5)</sup>。
- ・ 蠕虫寄生患者(108 人)にジクロロボス 6, 12mg/kg bw の用量を駆虫薬として単回服用させた例で、約 40%の患者に重度の貧血による衰弱、血漿中コリンエステラーゼ活性の重度低下がみられた<sup>5)</sup>。しかし、赤血球中コリンエステラーゼ活性の低下は軽度から中等度で、コリンエステラーゼ活性を除く血液学的検査、肝臓及び腎臓の機能に異常は見られなかった<sup>5)</sup>。
- ・ 患者 705 人にジクロロボス 6、12mg/kg bw の用量を駆虫薬として単回服用させた例で、6mg/kg bw 以上で血漿及び赤血球中コリンエステラーゼ活性の低下が見られたが、臨床症状、血液学的検査並びに肝臓及び腎臓の機能に異常はみられなかった<sup>5)</sup>。
- ・ 高濃度のジクロロボスを駆虫薬として服用した患者 2 人で抗コリンエステラーゼ作用によると考えられる重度の中毒症状が生じ、回復後には遅発性の神経毒性として神経軸索の重度変性がみられた<sup>5)</sup>。

#### 経皮ばく露

- ・ 身体の一部に付着した濃縮されたジクロロボス溶液を速やかに洗い流さなかった労働者 2 人が死亡したが、洗い流した労働者は中毒症状が見られたが回復した<sup>5)</sup>。
- ・ 害虫駆除作業中に噴霧器から漏れたジクロロボス 1%鉍物油溶液でばく露された作業者に、背部皮膚に接触性皮膚炎、眩暈、呼吸困難、衰弱が見られた。4 日後、血中コリンエステラーゼ活性の低下が見られたが、全身性の症状はみられなかった。作業者は治療することなく回復し、コリンエステラーゼ活性は 1 ヶ月以内に標準の 72%まで回復した。皮膚炎は溶剤によって引き起こされたと推察された<sup>5)</sup>。
  - ・ ジクロロボスの 5%溶液 (溶媒：15%石油留分、80%トリクロロエタン) を輸送するトラック運転手が事故でジクロロボスに皮膚接触し、2 ヶ月間接触皮膚炎がみられた。さらに頭痛、軽度の鼻漏、舌の灼熱感および口中に苦味感を経験した。血中コリンエステラーゼ活性は最初低く、2 週間後には高値を示したが、いずれも基準値の範囲内であった。石油留分に溶解したジクロロボス 0.1、1%溶液を用いた皮膚貼付試験の結果は陰性であった。これらの症状及び軽度のコリンエステラーゼ活性の低下から、皮膚炎はトリクロロエタンによる影響と考えられている<sup>5)</sup>。

#### イ 刺激性及び腐食性

- ・ 害虫駆除作業中に噴霧器から漏れたジクロロボス 1%鉍物油溶液でばく露された作業者に、背部皮膚に接触皮膚炎が見られた<sup>5)</sup>。

## ウ 感作性

- ・花の栽培者を対象とした研究で、男性 59 人中 6 人、女性 48 人中 9 人でジクロロボスの皮膚貼付試験で陽性反応を示した。全体の陽性率は 15 % であった。triforine(1,4-bis(2,2,2-trichloro-1-formamidoethyl)piperazine)の皮膚貼付試験で陽性反応を示した 18 名のうち 12 名でジクロロボスにも陽性反応を示した<sup>4)</sup>。

## エ 反復ばく露毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

### 吸入ばく露

- ・ジクロロボスの古い噴霧器と新しい噴霧器の交換作業（ジクロロボスの室内濃度 0.3-2.1mg/m<sup>3</sup>、5 日/週、3 週間）を屋内で行った作業員 16 人に血漿中コリンエステラーゼ活性の低下がみられたが、中毒症状はみられなかった<sup>5)</sup>。
- ・ジクロロボス製品製造工場でジクロロボス（平均 0.7mg/m<sup>3</sup>、最高 3 mg/m<sup>3</sup>）に 8 ヶ月間ばく露された工場労働者（男性 11 人、女性 2 人）を対象にばく露を受けた期間およびばく露終了後 4 ヶ月間の血液、尿を調査した<sup>7)</sup>。ばく露開始後数日以内に血漿中コリンエステラーゼ活性の低下がみられたが、赤血球中コリンエステラーゼ活性の低下はより遅延してみられた<sup>5)</sup>。ばく露期間中に血漿中コリンエステラーゼ活性が 60%、赤血球中コリンエステラーゼ活性は 35%低下した<sup>7)</sup>。ばく露中止 1 ヶ月後に、血漿及び赤血球中コリンエステラーゼ活性は正常レベルに回復した<sup>5,7)</sup>。他の血液学的検査を含む検診結果でジクロロボスばく露に起因する変化はみられなかった<sup>5,7)</sup>。
- ・新生児室で殺虫剤として使用されたジクロロボス（平均 0.152 または 0.159mg/m<sup>3</sup> の濃度）に 18 時間/日、生後 5 日間ばく露された新生児 22 名で、血漿および赤血球中コリンエステラーゼ活性の有意な変化および健康影響は認められなかった<sup>4,16)</sup>。

### 経口投与

- ・ヒト（囚人ボランティア）に 0.9 mg のジクロロボスを 1 日 3 回、21 日間経口摂取させた。その結果、コリン作動性影響の兆候はみられず、赤血球のアセチルコリンエステラーゼ活性も阻害されなかった。唯一みられた兆候は血漿コリンエステラーゼ（ChE）活性の低下であった。その低下の程度は摂食の形態によって異なった。ジクロロボスをゼラチンサラダに処方して食事中に摂取した場合には、綿実油を含むカプセルで食事前に与えられた時に比べて、64%の活性が阻害されたのみであり、処理後の ChE 活性回復は酵素分子の置換に起因した。この酵素の再生に要する時間は 13.7 日であった<sup>17)</sup>。
- ・男性ボランティア 38 人に 1~32mg/kg bw/日の用量で 2~7 日及び 1~16mg/kg bw/日の用量で 3 週間反復経口投与した試験で、8~32mg/kg bw ではコリンエステラーゼの活性低下に伴う一時的な胃腸及び中枢神経系への影響がみられた<sup>5,16)</sup>。
- ・男性ボランティア 6 人を 1 群とし、本物質を綿実油に混ぜて食事前にカプセルで摂取する群、食事中にゼラチンに混ぜて摂取する群それぞれに 2.7mg/ヒト/日を 21 日間投与した結果、両群とも血漿中コリンエステラーゼ活性が低下し、ばく露開始前のレベルに回復する

までの半減期は約 14 日であった<sup>4)</sup>。一方、赤血球中コリンエステラーゼ活性の低下や神経毒性の臨床所見はみられなかった<sup>4,5,7)</sup>。環境省環境リスク初期評価書では、この結果から、NOAEL 2.7mg/人/日に基づいて<sup>17)</sup>、単位体重あたりの用量に換算すると、平均体重 81 kg で、0.033mg/kg bw/日となる<sup>7)</sup>。

- ・男性ボランティア 5 人に 0、1.0、1.5、2.0、2.5mg/ヒト/日の用量で 28 日間反復経口摂取させた結果、2.0mg/ヒト以上の群で血漿中コリンエステラーゼ活性の低下がみられ、最大 30%程度低下した<sup>4,5,7)</sup>。しかし、摂取中止後 2 週間程度で正常値に回復した<sup>7)</sup>。なお、赤血球中コリンエステラーゼ活性への影響および臨床症状はみられなかった<sup>4,7)</sup>。
- ・ジクロロボスの製造工場の労働者 13 人(男性 11 人、女性 2 人)を対象とし、平均 0.7mg/m<sup>3</sup> に 8 ヶ月間 (216 時間) のばく露を受けた期間およびばく露終了後 4 ヶ月間の血液、尿を調査した結果、ばく露期間中に血漿コリンエステラーゼ活性が 60%、赤血球コリンエステラーゼ活性が 35%低下したが、ばく露終了後 1 ヶ月でこれらの活性は正常値に回復し、この他の血液、尿検査での結果には異常はみられず、健康影響もみられなかった<sup>5,7)</sup>。

### [神経毒性]

ヒトにおける脳・末梢の神経細胞に及ぼす神経症状については、血漿、血清および脳組織中のコリンエステラーゼ活性の低下による中枢神経系への影響が認められている。

#### オ 生殖・発生毒性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

#### カ 遺伝毒性

- ・ヒトにおける遺伝毒性に関するデータは得られていない。

#### キ 発がん性

- ・発がん性については、白血病との関連性が、ジクロロボスを含めた害虫駆除片使用と小児の間や、殺虫剤として使用したジクロロボスと成人男性との間でみられるという症例対照研究が報告されている<sup>5)</sup>。
- ・小児がんと家庭での殺虫剤使用との関連について、米国のデンバーの 15 歳以下の小児でケース・コントロール研究が実施された。1976 年～1983 年の間にがんと診断された 252 人の親および対照の小児 222 人の親から家庭での殺虫剤使用状況、庭の処理法、害虫駆除片について聴取した。最も強い関連がみられたのは、庭の処理と軟組織肉腫との間 (オッズ比: 約 4) であり、害虫駆除片と小児との白血病との関連はオッズ比(1.7～3.0)であった。これらの結果は家庭での殺虫剤使用は小児癌と関連性があることを示唆している<sup>18)</sup>。
- ・白血病と農薬や殺虫剤との使用の関連について、1981 年～1984 年に米国アイオワ州とミネソタ州で 30 歳以上の白人男性の 578 名の白血病患者と 1,245 名の対照者に対して聞き取り調査が行われた。その結果、ジクロロボスと白血病との間に関連性がみいだされた (オッズ比 2.0; 95%信頼区間 1.2～3.5)。白血病と診断される 20 年以上前にジクロロボスを最初

に使用した群およびジクロロボスを1年間に10日以上使用した群で、白血病のリスクが増加しており、それぞれのオッズ比は2.4(95%信頼区間 1.1-5.4)、3.8(95%信頼区間 1.0-14.8)であった<sup>6)</sup>。しかし、白血病のリスクは、クロトキシフォスを含む他の6種類の農薬使用との関連も認められており、ジクロロボスのみのばく露を評価することはできなかった<sup>5,6)</sup>。

### 発がんの定量的リスク評価

ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイトについてのユニットリスクに関して、US.EPA IRIS Report では、マウス及びラットの経口投与毒性試験の結果から、ジクロロボスの経口摂取による発がん(マウスの前胃腫瘍、ラットの膵臓腫瘍、ラットの白血病)のスロープファクターを $2.9 \times 10^{-4}(\text{mg/kg bw})/\text{日}$ 、飲料水ユニットリスクを $8.3 \times 10^{-6}/\mu\text{g/L}$ として算出している<sup>9)</sup>。

#### 推定根拠 (要約) :

US.EPA IRIS Report <sup>9)</sup>は、B6C3F<sub>1</sub>マウスに発生した前胃の腫瘍、F344ラットに発生した膵臓の腫瘍および白血病のデータに基づく経口スロープファクターを、それぞれ、 $1.1 \times 10^{-4}(\text{mg/kg bw})/\text{日}$ 、 $5.8 \times 10^{-4}(\text{mg/kg bw})/\text{日}$ 、 $3.8 \times 10^{-4}(\text{mg/kg bw})/\text{日}$ とし、これら3つのスロープファクターはほぼ同等であるとして、最終的な経口スロープファクターは3つの値の幾何平均値である $2.9 \times 10^{-4}(\text{mg/kg bw})/\text{日}$ と計算した。

NTPは、ジクロロボス投与によるマウスの前胃の腫瘍を明らかな証拠(Clear evidence)、ラットの膵臓腫瘍と白血病をある程度の証拠(some evidence)とし、発がん性の証拠の重みに差があると評価している。ACGIH <sup>4)</sup>によれば、米国環境保護庁発がん性評価委員会(US.EPA CPRC)はラットの白血病は生物学的に意味を持たないと結論している<sup>30)</sup>。本有害性評価書では、ラットの単核球性白血病は自然発生腫瘍であり、3種の腫瘍のスロープファクターを幾何平均する根拠はみいだせないとして、明らかな発がん証拠を示したマウス前胃腫瘍のスロープファクター ( $1.1 \times 10^{-4}(\text{mg/kg bw})/\text{日}$ )のみを用いた。

### 発がん性分類

IARC : 2B (1991) <sup>16)</sup>

産衛学会 : 2B (2008) <sup>19)</sup>

EU Annex I : EU Annex VI (2008) : 発がん物質として分類していない。<sup>20)</sup>

NTP 11<sup>th</sup>: 報告なし。<sup>21)</sup>

ACGIH : A4 (2000) <sup>12)</sup>

US.EPA IRIS Report (2012) : 2B <sup>9)</sup> (おそらくヒト発がん性物質)

### (3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.1 mg/m<sup>3</sup> (Inhalable Fraction & Vapor)、Skin、SEN (Dichlorvos、1998 <sup>12)</sup>

#### 勧告根拠 <sup>4)</sup> (要約) :

ヒトおよび動物のデータに基づき、TLV-TWA として 0.1mg/m<sup>3</sup> を勧告する。この値は、

コリン作動性及び他の生物学的な副作用から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。ヒトでのジクロロボスの皮膚貼付試験およびモルモットのマキシマイゼーション試験で陽性を認めたデータに基づき、感作性「SEN」表記を付す。

ジクロロボスによるヒトへの発がん性は示されていない。動物ではマウスの生涯にわたる経口投与試験でラット（単核細胞白血病）とマウス（前胃のがん）など、ある程度の腫瘍発生の増加が認められたが、それらのヒトにおける妥当性は不明瞭であったことから、発がん性はA4に分類した。なお、TLV-STEL を勧告するために十分情報は入手できなかった。

日本産業衛生学会：設定なし<sup>19)</sup>

DFG MAK：1 mg/m<sup>3</sup><sup>23)</sup>

#### 引用文献（番号確認のこと）

- 1) IPCS 化学物質安全性カード(ICSC)日本語版：ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイト ICSC 番号 0690 (1998 年更新)
- 2) 化学工業日報社:15509 の化学商品 (2009)
- 3) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) purchased from Canadian Centre for Occupational Health and Safety (CD 版(2010)).
- 4) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : Dichlorvos. In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Dichlorvos. ACGIH, Cincinnati, OH, USA (2002) .
- 5) 新エネルギー産業技術総合開発機構・(財) 化学物質評価研究機構・(独) 製品評価技術基盤機構、リスク評価書 りん酸ジメチル 2,2-ジクロロビニル(別名 ジクロロボス、DDVP) Ver 1.0、38 (2008 年 3 月改定)
- 6) International Agency for Research on Cancer (IARC): IARC Monograph Vol.53. Dichlorvos. IARC, Lyon, France (1999)
- 7) 環境省、化学物質の環境リスク初期評価 第 4 巻\_ジクロロボス (2005)  
(<http://www.env.go.jp/chemi/risk/index.html>)
- 8) International Programme on Chemical Safety (IPCS), Environmental Health Criteria: 79, Dichlorvos (1989)
- 9) US. Environmental Protection Agency (EPA). Integrated Risk Information System (IRIS). Dichlorvos. EPA, Washington DC, 2003 (<http://www.epa.gov/iris/subst/0151.htm>) accessed on December 20, 2012
- 10) Blair D, Dix KM, Hunt PF, Thorpe E, Stevenson DE, Walker AIT. Dichlorvos: A 2-year inhalation carcinogenesis study in rats. Arch Toxicol. 1976; 35: 281-294.
- 11) National Toxicology Program (NTP), TR-342. Toxicology and Carcinogenesis Studies of

- Dichlorvos (CAS NO. 62-73-7) in F344 Rats and B6C3F<sub>1</sub> Mice (Gavage Studies). (1989)
- 12) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2009)
  - 13) Thorpe E, Wilson AB, Dix KM, Blair D. Teratological studies with dichlorvos vapour in rabbit and rats. Arch Toxicol. 30, 29-38, 1972
  - 14) Schulz H, Nagymajtenyi, Dese I. Life-time exposure to dichlorvos affects behavior of mature rats. Human Exp Toxicol. 14, 721-726, 1995
  - 15) National Cancer Institute, TR-10. Bioassay of Dichlorvos for Possible Carcinogenicity. (1977)
  - 16) IARC Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans. List of all agents evaluated to date (2009) (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
  - 17) Boyer AC, Brown LJ, Slomka MB, Hine CH. Inhibition of human plasma cholinesterase by ingested dichlorvos: effect of formation vehicle. Toxicol Appl Pharmacol. 41, 389-394, (1977)
  - 18) Leiss JK, Savitz DA. Home pesticide use and childhood cancer: a case-control study. Am J Public Health 85, 249-252.
  - 19) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 54 巻 5 号 (2012) 194 – 224.
  - 20) (社) 日本化学物質安全・情報センター : EU 危険な物質のリスト日本語版 第 8 版(2009) 第 31 次適応化委員会指令 2009/2/EC 対応)
  - 21) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report (<http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=035E5806-F735-FE81-FF769DFE5509AF0A>)
  - 22) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): List of MAK and BAT values. (2008)
  - 23) WHO "Air Quality Guidelines – global update 2005 ([http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_SDE\\_PHE\\_OEH\\_06.02\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf))
  - 24) California EPA(OEHHA). Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values ([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/pdf/TSDlookup2002.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDlookup2002.pdf))
  - 25) Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Toxicological profile for dichlorvos (1997)
  - 26) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
  - 27) 環境省、化学物質の環境リスク初期評価 第 2 巻 ジクロロボス (2003) (<http://www.env.go.jp/chemi/risk/index.html>)
  - 28) Ikeda T, Kojima T, Yoshida M et al. Pretreatment of rats with an organophosphorus insecticide, chlorfenvinphos, protects against subsequent challenge with the same compound. Fundam Appl Toxicol 1990; 14: 560 – 567.
  - 29) AMVAC chemical Corp. A 52-week chronic toxicity study on DDUP in dogs. Unpublished report dated August 6, 1990 submitted by AMUAC Chemical Corp, Los Angeles, CA, USA (cited from IRIS, 2003)
  - 30) US. Environmental Protection Agency (EPA). Dichlorvos (DDVP). Risk Assessment



Issues for the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide ACT (FIFRA) Science Advisory Panel (SAP). Session 3: Background document for FIFRA SAP, July 29 – 30, 1998.

- 31) Schwetz BA, Ioset HD, Leong BK et al. Teratogenic potential of dichlorvos given by inhalation and gavage to mice and rabbits. *Teratology* 1979; 20: 383 – 387.



## ジメチル-2, 2-ジクロロビニルホスフェイト標準測定分析法

構造式: $C_4H_7Cl_2O_4P$	分子量:220.98	CASNo.: 62-73-7
許容濃度等: OSHA 1mg/m <sup>3</sup> (Skin) NIOSH 1mg/m <sup>3</sup> (Skin) ACGIH 0.1mg/m <sup>3</sup>	物性等 比重: 1.415(at 25°C) BP: 140°C(2.7kp); 引火点: >80°C VP: 1.6Pa(20°C)	
別名	2, 2-Dichlorovinyl Dimethyl Phosphate	ジクロロボス DDVP
サンプリング	分析	
サンプラー: SKC 捕集管 Glass Fiber Filter /XAD-2(270/140mg) サンプリング流量: 1 L/min 1 L/min (個人サンプラー) サンプリング時間: 10min(定点) 240min (個人サンプラー) 採気量: 10L(定点) 240L(個人サンプラー) 保存性: 冷蔵(4°C)において 5 日間保存しても変化はなかった。 ブランク: 検出せず	分析方法: ガスクロマトグラフ-質量分析法 脱着: トルエン (IS: DDVP-d <sub>6</sub> 2 μg/mL) 2mL 60min 静置 機器: AgilentGC6890-5973MS カラム: DB-5 MS 60m×0.25mm×0.25 μm 温度-注入口 250°C 検出器トランスファー 280°C 昇温:35°C (0min) →7°C/min→210°C (0min) 注入法: スプリット 2:1 試料液導入量: 1 μL キャリアーガス: He 0.7mL/min ヘッド圧 10.4psi メイクアップ: N <sub>2</sub> 検量線: トルエン溶媒で調整 0 μg/mL 0.01 μg/mL 0.1 μg/mL 1.0 μg/mL 2.0 μg/mL 25 μg/mL 25 μg/mL 内部標準法 DDVP d <sub>6</sub> 2 μg/mL	
精度		
脱着率 直接添加法 トルエン 2mL 脱着 添加量 0.010 μg~50 μg 91.9%		
定量下限 (10σ) 0.010 μg/mL の標準液繰り返し 5 回分析 10σ を定量下限とすると 0.0045 μg/mL 0.9 μg/m <sup>3</sup> (採気量 10L として) 0.04 μg/m <sup>3</sup> (採気量 240L として)		
適用		
妨害		
参考: OSHA Sampling Analytical Method 6 2		

作成日平成 21 年 2 月 27 日