

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¹⁾

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：C₄H₇Cl₂O₄P / CCl₂=CHOPO(OCH₃)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¹⁾

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 ³ (25°C) 1mg/m ³ = 0.11 ppm (25°C)
蒸気圧：1.6 Pa (20°C)	
引火点：>80 °C	

(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

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ェ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ェームを生じる。
金属、プラスチック、ゴムを侵す。

3. 生産・輸入量／使用量／用途²⁾

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

(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^{3, 15)}。

	マウス	ラット	ウサギ	イヌ
吸入、LC ₅₀ (mg/m ³)	13-310(4時間) ¹⁵⁾	83-455(1時間) ¹⁵⁾ 15(4時間) ³⁾	データなし	22-316 (ppm) ¹⁵⁾
経口、LD ₅₀ (mg/kg 体重)	61-275 ¹⁵⁾	17-110 ¹⁵⁾	10 ³⁾ 約 13-23 ¹⁵⁾	100 ³⁾
経皮、LD ₅₀ (mg/kg 体重)	206-395 ¹⁵⁾	75-900 ¹⁵⁾	107 ¹⁵⁾	データなし
腹腔内 LD ₅₀ (mg/kg 体重)	22-41 ¹⁵⁾	15-18 ¹⁵⁾	データなし	データなし

健康影響

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。

吸入ばく露

- ・吸入ばく露の急性毒性症状として、流涎、流涙、眼球突出、振戦、痙攣が報告されている¹⁵⁾。ジクロロボスで飽和した空気(約 230-341mg/m³)を吸入ばく露したラットではばく露後 2 時間以内にコリン作動性の神経症状が観察された¹⁵⁾。

経口投与

- ・経口投与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、痙攣、昏睡が報告されている¹⁵⁾。

経皮ばく露

- ・サルにキシレンに溶解したジクロロボスを 50、75、100mg/kg 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¹⁵⁾。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¹⁴⁾。

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^{15, 19)}。

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、中等度の感作性と判定された^{15, 19)}。

- ・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ア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^{15, 19)}。

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

- ・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/m³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腫が認められた。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化学的検査及び病理学的検査に変化はみられなかった¹⁵⁾。
- ・マウス、ラット、モルモットにジクロロボスを0、0.03mg/m³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/m³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¹⁵⁾。
- ・ラットにジクロロボスを0.11、1.1mg/m³の濃度で4ヶ月間、5.2mg/m³の濃度で2ヶ月間、8.2mg/m³の濃度で45日間吸入ばく露した試験で、5.2mg/m³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/m³群で中毒症状及び死亡がみられた¹⁵⁾。
- ・アカゲザル（雌雄各4匹/群）にジクロロボスを0、0.05mg/m³の濃度で、3ヶ月間吸入ばく露した試験で、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¹⁵⁾。
- ・CFEラット（5週齢、雌雄各50匹/群）にジクロロボス（純度97%以上）を0、0.05、0.5、5mg/m³の濃度（実質濃度0、0.05、0.48、4.7mg/m³）で23時間/日、7日/週、104週間吸入ばく露した試験で、0.48mg/m³以上の群で脳、血漿及び赤血球中コリンエステラーゼ活性の用量に依存した低下が見られた^{4), 15), 22)}。0.48mg/m³以上の群で脳中コリンエステラーゼ活性に有意な低下を認めた^{4), 22)}。4.7mg/m³群で体重減少、赤血球中コリンエステラーゼ活性に有意な低下を認めたが、剖検及び血液検査で異常は見られなかった^{15), 22)}。この試験からIPCSおよびEPAは、脳中コリンエステラーゼ活性の低下を指標としたLOAELは0.48mg/m³、NOAELは0.05 mg/m³と判断している^{4), 15)}。

経口投与

- ・雄NMRI/Hanマウス（14匹/群）にジクロロボスを40mg/kgの用量で単回強制経口投与した試験および10mg/kg/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巢の病理組織学的検査を実施した。両試験の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¹⁵⁾。
- ・B6C3F₁マウス（7週齢、雌雄各10匹/群）にジクロロボスを0、5、10、20、40、80、160mg/kg/日の用量で5日/週、13週間強制経口投与した試験¹⁷⁾で、80mg/kg/日群で雄

5/10 匹、160mg/kg/日群で雄 10/10 匹、雌 9/10 匹に死亡がみられた。しかし、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¹⁵⁾。

- 雄 Wistar ラット (16 匹/群) にジクロロボス 20mg/kg/日を生後 4 日と 5 日目に投与するか、10mg/kg/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/日群の生後 6、12、18、26、34、50 日目に 1 群あたり 2 匹の精巣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見られた。これらの変化は投与期間終了 50 日後には回復した¹⁵⁾。
- 雄 Wistar ラット (5 ヶ月齢、5 匹/群、11 群) にジクロロボスを 5、10mg/kg/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 グループに分割し、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。これらの変化は投与終了 8 週間後には回復した¹⁵⁾。
- F344 ラット (7 週齢、雌雄各 10 匹/群) にジクロロボスを 0、2、4、8、16、32、64mg/kg/日の用量で 5 日/週、13 週間強制経口投与した試験¹⁷⁾で、雌の 8、16mg/kg/日群に体重の増加抑制、雄の 32mg/kg/日以上および雌の 16mg/kg/日以上の群に死亡がみられたが、病理組織学的検査に異常は見られなかった¹⁵⁾。
- 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 餌 (0、0.4、1.5、3.5、14.2、35.7、69.9mg/kg/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^{14、15)}。血漿中コリンエステラーゼは 3.5mg/kg/日以上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/日以上以上の群で用量依存性に阻害された¹⁴⁾。
- 雌白色 Leghorn ニワトリにジクロロボス (純度 99.9%) を 90 日間強制経口投与した試験で、6mg/kg 以上の群で流涎および痙攣を含むコリン作動性の症状、死亡がみられた¹⁵⁾。
- 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 餌 (0、0.0025、0.025、0.25、2.5、12.5mg/kg/日相当) を 2 年間経口 (混餌) 投与した試験で、2.5mg/kg/日以上以上の群で、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がみられた^{15、22)}。脳中コリンエステラーゼ活性の低下は 12.5mg/kg/day 群でのみみられたが^{15、22)}、麻酔時間、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¹⁵⁾。また 2.5mg/kg/day 群の大部分の雌と数匹の雄、および 12.5mg/kg/day 群の全数で肝細胞の脂肪変性がみられた²²⁾。この結果から、NOAEL は 0.25mg/kg/day であった²²⁾。
- ビーグル犬 (6~7 ヶ月齢、雌雄各 4 匹/群) にジクロロボスを 0、0.1、1.0、3.0mg/kg/日の用量で連続 52 週間経口投与した。0.1mg/kg/日群で投与後 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 日目から投与量を 0.05mg/kg/日に減量した。その結果、1.0mg/kg/日以上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/日群の雄および 3.0mg/kg/日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が、0.05mg/kg/日群ではこれらの影響はみられなかった^{15)、22)}。この結果から NOAEL は 0.05mg/kg/日であった^{15)、22)}。
- 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 餌 (0、0.002、0.008、0.08、0.8、6.4mg/kg/日相当) の用量で 2 年間経口 (混餌) 投与

した試験で、0.08mg/kg/日以上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/日以上に血漿中コリンエステラーゼ活性の低下、6.4mg/kg/日群の雌雄に肝臓の重量増加、雄に肝細胞の変化が見られたが、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¹⁵⁾。

- Wistar ラットの母動物は妊娠 1 日から分娩後授乳中に、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/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。児動物においては、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 0.97mg/kg/日以上に群において用量依存的にみられた。また、0.97mg/kg/日以上でオープンフィールド検査での睡眠スコア（睡眠姿勢）の減少と脳および血液中アセチルコリンエステラーゼ活性の低下がみられた¹⁵⁾。このことからこの試験での児動物に対する LOAEL は二次評価書¹⁵⁾において 0.97mg/kg/日と判断されている。

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/日の用量で 5 日/週、90 日間経皮適用した試験で、21.4mg/kg/日群に皮膚及び精巢の病理組織学的検査で異常は見られなかった¹⁵⁾。
- 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/日の用量で 8 日間経皮投与した試験で、25mg/kg/日以上に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¹⁵⁾。
- 雌白色 Leghorn ニワトリにジクロロボス（純度 99.9%）を 90 日間経皮投与した試験で、1mg/kg/日以上に群で流涎および痙攣を含むコリン作動性の症状がみられ、3.3mg/kg/日の群で運動失調および死亡がみられた¹⁵⁾。なお遅発性の神経疾患は観察されなかった¹⁵⁾。
- 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 の用量で 5 日間/週、死亡するまで（それぞれ 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サルで中毒症状がみられたほか、75mg/kg 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¹⁵⁾。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

- 雌 Carworth E ラット（15 匹/群）にジクロロボス 0、0.25、1.25、6.25mg/m³ 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 1.25mg/m³ 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/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^{4, 14, 22)}。（なお、文献 15 では母動物の 6.25mg/m³ 以上の群で血漿、赤血球中コリンエステラーゼ活性の有意な低下がみられたが、

児動物では 0.25mg/m³以上の群で影響はみられなかったと記載されている。)

- ・雌 Dutch ウサギ (20 匹/群) にジクロロボス 0、0.25、1.25、2、4mg/m³の濃度で妊娠 1～28 日に 23 時間/日、7 日/週、吸入ばく露した試験で、母動物の 1.25mg/m³以上で血漿、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、4mg/m³で死亡 (6/20 匹)、胎児体重の有意な低値がみられた。胚/胎児死亡数、生存胎児数に対照群とばく露群で差はなく、また内臓及び骨格に異常は見られなかった¹⁵⁾。

経口投与

- ・雌 CF-1 マウスにジクロロボス (純度 96%) を 0、5、60mg/kg/日を妊娠 6～15 日に強制経口投与した試験で、生存胎児数、内臓及び骨格に異常はみられなかった¹⁵⁾。
- ・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、500mg/kg 餌 (0、0.0025、0.025、0.25、2.5、12.5mg/kg/日相当) の用量で 2 年間経口 (混餌) 投与した三世代繁殖試験で、各群の母動物の受胎率、産児数、体重及び生存率に異常は見られなかった。生後 7 日齢の F₁ 及び F₂ 児での剖検及び病理組織学的検査においても、各群に異常は見られなかった^{15), 22)}。
- ・雌 SD ラット (25 匹/群) にジクロロボス 0、0.1、3.0、21mg/kg/日の用量で妊娠 6～15 日に強制経口投与した試験で、21mg/kg/日群の母動物で節水量の減少、異嗜(床敷)、耳介振戦、振戦、後肢開脚、啼鳴、呼吸困難、腹臥位がみられた。児に影響はみられなかった^{15), 22)}。児の NOEL は 21mg/kg/日以上であった²²⁾。
- ・雌 NZW ウサギ (15～26 匹/群、10 群、計 168 匹) にジクロロボス 0、12、36mg/kg/日を妊娠 6～18 日、または 0、62mg/kg/日を妊娠 6～11 日にそれぞれ 3 種類のカプセルを使用して強制経口投与した試験で、62mg/kg/日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¹⁵⁾。

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、哺乳動物を用いた *in vivo* 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¹⁵⁾。有害性評価書¹⁵⁾では、ジクロロボスは、*in vitro* 試験の S9 無添加系で遺伝毒性を示すが、*in vivo* 試験では大部分が遺伝毒性を示さないと判断されている。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vitro	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 ¹⁵⁾ TA98, TA100, TA1535, TA1536, TA1537, TA1538 (S9-)	+

		ネズミチフス菌 ¹⁵⁾ TA1535 (S9-) TA1535 (S9+)	+ -
		ネズミチフス菌 ¹⁵⁾ TA1535, TA1536, TA1537, TA1538 (S9-)	+
		大腸菌 WP2 (S9-) ¹⁵⁾	-
		大腸菌 WP2 uvrA (S9-) ¹⁵⁾	+
		大腸菌 WP2 hcr (S9-) ¹⁵⁾	+
		大腸菌 B/r (S9-, +) ¹⁵⁾	+
	前進突然変異試験	大腸菌 B (S9-) ¹⁵⁾ (用量及び時間依存性)	(+)
		大腸菌 WP2 ¹⁵⁾	+
		酵母 ade6 (S9+) ¹⁵⁾	+
		チャイニーズ・ハムスターV79細胞 ¹⁵⁾	-
	遺伝子変換試験	酵母 D4 (S9-) ¹⁵⁾ (用量依存性)	+
	細胞形質転換試験	シリアンハムスターSA7胎児細胞 (S9-) ¹⁵⁾	+
	不定期DNA合成試験	ヒトEUE細胞 (S9-) ¹⁵⁾ (用量依存性)	+
		ヒトリンパ球 (S9-) ¹⁸⁾	+
	DNA損傷試験	大腸菌 (DNA鎖切断) ¹⁵⁾	+
		チャイニーズ・ハムスターV79細胞 (DNA鎖切断) (S9-) ¹⁵⁾	+
		ヒト腎臓T細胞 (DNA一本鎖切断) (S9-) ¹⁵⁾	-
	DNA結合試験	ウシ胸腺DNA ¹⁵⁾	+
		大腸菌 ¹⁸⁾	+
		HeLa細胞 ¹⁵⁾	-
	染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター細胞 (S9-) ¹⁸⁾	+
		ヒトリンパ球 ¹⁵⁾	-
	姉妹染色分体交換試験	CHO細胞 (S9-) ¹⁵⁾	+
		チャイニーズ・ハムスター V79細胞 (S9-) ¹⁵⁾	+
		マウスリンパ球 (S9-) ¹⁵⁾	-
		ヒトリンパ球及び胎児肺線維芽細胞 ¹⁵⁾	-
In vivo	不定期DNA合成試験	ラット、肝細胞 ¹⁸⁾	-
	DNA結合試験	マウス ¹⁵⁾	-
		ラット 吸入 ¹⁵⁾	-

DNA損傷試験	ラット (肝臓) ¹⁵⁾ 単回腹腔内投与、10mg/kg	—
突然変異試験 (宿主経由法)	ネズミチフス菌、セラチア菌 ^{15), 18)} 宿主: NMRIマウス、腹腔内投与、25mg/kg	—
	ネズミチフス菌 ^{15), 18)} 宿主: NMRIマウス、経口投与、0.2mg/動物	—
	酵母D4 ^{15), 18)} 宿主: NMRIマウス、経口投与、50, 100mg/kg	—
	酵母D4 ^{15), 18)} 宿主: CF-1マウス、吸入ばく露、90mg/m ³ 、 5時間	—
伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ ¹⁵⁾ 経口(混餌)投与、0.009-0.09mg/kg餌	—
	ショウジョウバエ ¹⁵⁾ 吸入ばく露、0.035%	—
	ショウジョウバエ ¹⁵⁾ 吸入ばく露、0.0006-0.6μmol	—
常染色体致死試験	ショウジョウバエ (多世代) ¹⁵⁾ 経口(混餌)投与、18ヶ月間、0.75mg/kg餌 まで漸次増加 (バリデーション不十分)	+
染色体異常試験	ショウジョウバエ (雌) ¹⁵⁾ 混餌投与、1-50mg/kg餌 (1mg/kg餌)疑わしい	+
	Qマウス(雄) (骨髄、精原細胞、第1精母細胞) ¹⁵⁾ 経口(飲水)投与、2mg/L(0.32mg/kg/日相当)、5日/週、7週間	—
	Qマウス(雄) ¹⁵⁾ 単回腹腔内投与、10mg/kg	—
	チャイニーズ・ハムスター (骨髄) ¹⁵⁾ 単回経口投与、15mg/kg(雄), 10mg/kg(雌)	—
	CF-1マウス(雄) (骨髄、精母細胞) ¹⁵⁾ 吸入ばく露、64-72mg/m ³ 、16時間または 5mg/m ³ 、23時間/日、21日間	—
	雄チャイニーズ・ハムスター (骨髄) ¹⁵⁾ 吸入ばく露、28-36 mg/m ³ 、16時間	—
	シリアンハムスター (骨髄) ¹⁵⁾ 腹腔内投与、3, 6, 15, 30mg/kg	+

小核試験	Swissマウス (骨髄) ¹⁵⁾ 腹腔内投与、0.0075, 0.015mg/kg/日、2日間	—	
	優性致死試験	ICRマウス ¹⁵⁾ 経口投与、5, 10mg/kg/日、5日間	—
		ICRマウス ¹⁵⁾ 単回腹腔内投与、13, 16.5mg/kg	—
		Qマウス(雄) ¹⁵⁾ 経口(飲水)投与、2mg/L(0.32mg/kg/日相当)、5日/週、7週間	—
		CF-1マウス(雌) ¹⁵⁾ 単回経口投与、25, 50mg/kg	—
		CF-1マウス(雌) ¹⁵⁾ 吸入ばく露、28 mg/m ³ 、離乳後11週齢まで	—
		CF-1マウス(雄) ¹⁵⁾ 吸入ばく露、30, 55 mg/m ³ 、16時間	—
		CF-1マウス(雄) ¹⁵⁾ 吸入ばく露、2.1, 5.8 mg/m ³ 、23時間/日、4週間	—
		Qマウス(雄) ¹⁵⁾ 単回腹腔内投与、10mg/kg	+
		姉妹染色分体交換試験	B6C3F ₁ マウス(雄)(末梢血リンパ球) ^{15), 18)} 腹腔内投与、5, 15, 25, 35mg/kg

— : 陰性 + : 陽性 ? : どちらとも言えない, (+) : 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/m³ (実質濃度 0、0.05、0.48、4.7mg/m³) の濃度で 104 週間吸入ばく露した試験で、全ばく露群で体重増加の抑制がみられたが、有意な腫瘍頻度の増加はみられなかった^{15), 18)}。生存率については、ばく露 99~102 週間の雄の 0、0.05、0.5、5mg/m³ でそれぞれ 11/50、21/50、15/50、32/50 であり、ばく露 104 週間の雌で、それぞれ 22/47、27/47、26/47、34/47 であった。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%であった^{15), 18)}。(IARC は剖検及び病理組織学的検査に供した動物数が少ないことを指摘している。)
- 吸入ばく露による発がん性試験については、このほか数報報告があるが、いずれも生存率が低い、病理組織学的検査が行われた組織数が少ない、組織融解がみられるなどの理由から発がん性を評価できる適切なデータはない¹⁵⁾。

経口投与

- B6C3F₁ 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/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が 318ppm 群の雄 1 匹と 635ppm 群の雌 1 匹でしかみられなかった^{16),18)}。(IARC では投与期間が短いことを指摘している¹⁸⁾)。
- B6C3F₁ 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/日、雌に 0、20、40mg/kg/日で 5 日/週、103 週間強制経口投与した試験で、前胃の乳頭腫が雄 (対照群 1/50、10mg/kg/日群 1/50、20mg/kg/日群 5/50; $p=0.032$) 及び雌 (対照群 5/49、20mg/kg/日群 6/49、40mg/kg/日群 18/50; $p=0.002$) で統計学的に有意な用量に依存した増加傾向を示した。雌の 40mg/kg/日群では、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^{15), 17), 18)}。
- 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、326ppm (0、7.5、16.3mg/kg/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 30 週間飼育した試験では、悪性線維組織球性腫の発生率が雄 (マッチした対照群 1/10、プールした対照群 2/58、150ppm 群 4/48、326ppm 群 8/50 ; $p=0.018$) で用量依存性に増加した^{16),18)}。(IARC では投与期間が短いことを指摘している¹⁸⁾。また EPA IRIS では、対照動物数が十分な数でないことを指摘している⁴⁾。)
- F344 ラット (7 週齢、雌雄各 50 匹/群) にジクロロボス (純度 99%) を 0、4、8mg/kg/日、5 日/週、103 週間強制経口投与した試験で、雄では膵臓の腺房細胞腺腫の発生率 (対照群 16/50、4mg/kg/日群 25/49、8mg/kg/日群 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/日群 20/50、8mg/kg/日群 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傾向も示した。また雄 8mg/kg/日群で、肺胞/気管支の腺腫が 3/49 例みられたが (対照群 0/50)、有意差はみられなかった^{15), 17), 18)}。一方、雌では、乳腺の線維腫および線維腺腫の発生率が統計学的に有意な用量に依存した増加傾向を示した (対照群 9/50、4mg/kg/日群 19/50、8mg/kg/日群 17/50 ; $p=0.028$)¹⁸⁾。

ア ヒトへの影響 (疫学調査及び事例) 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/m³ (0.03ppm) を 10 時間または 0.7mg/m³ (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)^{14), 15)}。
- 28 人のボランティアに 0.9mg/m³ (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²²⁾。

経口投与

- 男性ボランティア 107 人にジクロロボスを 1~32mg/kg 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 以上の用量では血漿中で、さらに約 4~12mg/kg 以上の用量では赤血球中でもみられた¹⁵⁾。

- ・ 蠕虫寄生患者(108人)にジクロロボス 6, 12mg/kg 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¹⁵⁾。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みられなかった。数名の患者に軽度の頭痛が見られた以外中毒症状はなかった¹⁵⁾。
- ・ 患者 705 人にジクロロボス 6, 12mg/kg の用量を駆虫薬として単回服用させた例で、6mg/kg 以上に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¹⁵⁾。
- ・ 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¹⁵⁾。

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¹⁵⁾。
- ・ 害虫駆除作業中に噴霧器から漏れたジクロロボス 1% 鉱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ている¹⁵⁾。
- ・ 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¹⁵⁾。

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% 鉱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¹⁵⁾。

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 14% 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¹⁴⁾。

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 $0.3\text{-}2.1\text{mg}/\text{m}^3$ 、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見られたが、中毒症状はみられなかった¹⁵⁾。
- ・ジクロロボス製品製造工場でジクロロボス（平均 $0.7\text{mg}/\text{m}^3$ 、最高 $3\text{ mg}/\text{m}^3$ ）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²²⁾。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¹⁵⁾。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²²⁾。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^{15), 22)}。他の血液学的検査を含む検診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^{15), 22)}。
- ・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 $0.159\text{mg}/\text{m}^3$ 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¹⁴⁾。

経口投与

- ・男性ボランティア 38 人に $1\sim 32\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の用量で 2~7 日及び $1\sim 16\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の用量で 3 週間反復経口投与した試験で、 $8\sim 32\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 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¹⁵⁾。
- ・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 $2.7\text{mg}/\text{人}/\text{日}$ 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¹⁴⁾。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^{14), 15), 22)}。この結果から、NOAEL は $2.7\text{mg}/\text{人}/\text{日}$ であり、単位体重あたりの用量に換算すると $0.033\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ となる²²⁾。
- ・男性ボランティア 5 人に 0、1.0、1.5、2.0、 $2.5\text{mg}/\text{人}/\text{日}$ の用量で 28 日間反復経口摂取させた結果、 $2.0\text{mg}/\text{人}/\text{日}$ 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^{14), 15), 22)}。しかし、摂取中止後 2 週間程度で正常値に回復した²²⁾。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^{14), 22)}。

オ 生殖・発生毒性.

- ・ヒトにおける生殖・発生毒性に関するデータは得られていない¹⁸⁾。

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¹⁸⁾。

キ 発がん性

発がん性については、白血病との関連性が、ジクロロボスを含ませ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¹⁵⁾。

・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歳以下の小児で聞き取り調査された。1976年～1983年の間にがんと診断された252人および対照の小児222人の親から家庭での殺虫剤使用状況を聴取した結果、ジクロロボスを含ませた害虫駆除片(pest strips)の使用と白血病との間に関連性が見いだされた。生まれてから病気と診断される2年前まで害虫駆除片にばく露された群のオッズ比は1.7、母親の妊娠期間のうち少なくとも3ヶ月間ばく露された群のオッズ比は3.0であった¹⁵⁾。

・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¹⁵⁾。その結果、ジクロロボスと白血病との間に関連性が見いだされた(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は増加しており、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¹⁸⁾。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ができなかった¹⁸⁾。

IARCは、ジクロロボスのヒトに対する発がん性の証拠は不十分であるが、実験動物に対する発がん性の証拠は十分であるとして、グループ2B(ヒトに対して発がん性が疑われる)に分類している¹⁸⁾。

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、EPA IRIS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のスロープファクターを $2.9 \times 10^{-1}(\text{mg/kg})/\text{日}$ 、飲料水ユニットリスクを $8.3 \times 10^{-6}/\mu\text{g/L}$ と算出している⁴⁾(7/24/09参照資料により確認した)。

推定根拠(要約):

B6C3F₁マウスで発生した前胃の腫瘍、F344ラットで発生した脾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はそれぞれ、 $1.1 \times 10^{-1}(\text{mg/kg})/\text{日}$ 、 $5.8 \times 10^{-1}(\text{mg/kg})/\text{日}$ 、 $3.8 \times 10^{-1}(\text{mg/kg})/\text{日}$ である。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 $2.9 \times 10^{-1}(\text{mg/kg})/\text{日}$ とした。

発がん性分類

IARC : 2B⁸⁾

産衛学会 : 2B⁹⁾

EU Annex I : EU Annex I : 発がん物質として分類していない。¹⁰⁾

NTP 11th: 報告なし。 11)

ACGIH : A4 12)

EPA IRIS : 2B (おそらくヒト発がん性物質)

(2) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.1 mg/m³ (Inhalable Fraction & Vapor)、Skin、Sen (Dichlorvos、1998) 12)

勧告根拠 14) (要約) :

ヒトおよび動物のデータに基づき、TLV-TWA として 0.1mg/m³ を勧告する。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。

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。ラットとマウスの生涯にわたる経口投与試験で前胃のがんなどある種の腫瘍発生の増加が認められたが、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 (ヒトに対する発がん物質として分類できない) 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 9)

DFG MAK : 1 mg/m³ 13)

引用文献

- 1) IPCS:国際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 更新)
- 2) 化学工業日報社:15509 の化学商品 (2009)
- 3) NIOSH: RTECS (CD 版(2009))
- 4) IRIS Cancer Unit Risk Values、US EPA
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 5) WHO air quality guidelines for Europe, 2nd edition (2000)
(http://www.euro.who.int/air/activities/20050223_4)
- 6) WHO "Air Quality Guidelines – global update 2005
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- 7) California EPA (OEHHA)、Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDlookup2002.pdf)
- 8) IARC Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans. List of all agents evaluated to date (2009)
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 9) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 50 巻 5 号 (2008)
- 10) (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 次の適応化委員会指令 2009/2/EC 対応)

- 11) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report
(<http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=035E5806-F735-FE81-FF769DFE5509AF0A>)
- 12) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2009)
- 13) Deutsche Forschungsgemeinschaft : List of MAK and BAT values. (2008)
- 14) ACGIH : Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Dichlorvos. (2002)
- 15) 化学物質評価研究機構: CERI 有害性評価書ジメチル-2,2-ジクロロビニルホスフェイト、(2006)
- 16) National Cancer Institute, TR-10. Bioassay of Dichlorvos for Possible Carcinogenicity. (1977)
- 17) National Toxicology Program, TR-342. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Dichlorvos (CAS NO. 62-73-7) in F344 Rats and B6C3F₁ Mice (Gavage Studies). (1989)
- 18) IARC: IARC Monograph Vol.53. Dichlorvos.(1999)
- 19) International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria: 79, Dichlorvos (1989)
- 20) NIOSH : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards
(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)
- 21) 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>)
- 22) 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>)