

ジコホルについて（案）

ジコホル（別添 1 参照）は既存化学物質であり、経済産業省が実施した既存化学物質の点検結果から、下記のとおり化学的变化を生じにくく（難分解性）かつ、生物の体内に蓄積されやすい（高蓄積性）という性状を有することが判明している。さらに、これまでに得られている毒性等に関する知見に基づき、継続的に摂取される場合には、人の健康を損なうおそれ（長期毒性）があるかどうかについて評価検討を行ったところ、下記のとおりであった。

これらの結果から、ジコホルについては、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（昭和 48 年法律第 117 号）第 2 条第 2 項に該当する第一種特定化学物質として政令で定めることが適当であると考えられる。

記

1. 分解性について

別添 2 のとおり、難分解性である。

【試験結果の概要】

BOD による平均分解度 0% (0, 0)

GC による平均分解度 3% (1, 6)

2. 蓄積性について

別添 2 のとおり、高蓄積性である。

【試験結果の概要】

BCF_{ss} (第 1 濃度区): 8200 倍

BCF_{ss} (第 2 濃度区): 6100 倍

3. 人への長期毒性等について

別添 3 のとおり、第一種特定化学物質に相当する長期毒性を有するものと考えられる。なお、鳥類の繁殖に及ぼす影響に関して、別添 4 のとおり報告されている。

(別添1)

IUPAC名：2,2,2-トリクロロ-1,1-ビス(4-クロロフェニル)エタノール

一般名(英名)：ジコホル、ケルセン(dicofol)

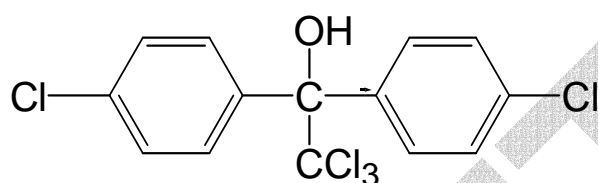
官報公示整理番号：4-0226

CAS NO：115-32-2

分子式：C₁₄H₉Cl₅O

分子量：370.50

化学構造式：



p,p'-dicofol

用途等：防ダニ剤

製造・輸入量：無（「平成14年度化学物質の製造・輸入に関する実態調査」より）

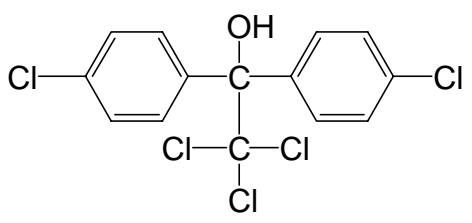
環境分布・モニタリングデータ：

環境省による環境調査の結果は以下のとおり。

昭和53年度 水質：不検出、底質：不検出

平成10年度 水質：不検出、底質：不検出、土壌：不検出
魚類：不検出～43ppm

平成12年度 水質：不検出～0.01ppm、底質：不検出
魚類：5～66ppm

| | | | | | | | |
|--|--|----------------------------|--|------------------------|--|--|--|
| NEDO番号 248 (K-328, 4-0226) | | 分解度試験 | | 分解度試験 | | 分解度試験 | |
| 1,1-ビス(p-クロロフェニル)-2,2,2-トリクロロエタノール | | 指示 51年 11月 29日 | | 事業対象年度 平成15年度 | | 契約 年 月 日 | |
| [別名: ケルセン、ジコホール] (115-32-2) | | 試験期間 52. 8.10~52.11. 7 | | 試験期間 15.11. 7~16. 2.20 | | 試験期間 . . . ~ . . . | |
| [PRTR 1-215] | | 試験装置 (標)・揮 | | 試験装置 (標)・揮 | | 試験装置 標・揮 | |
| 構造式(示性式)・物理化学的性状 | | 試験濃度 | | 試験濃度 | | 試験濃度 | |
|  | | 被験物質 100 mg/L | | 被験物質 100 mg/L | | 被験物質 mg/L | |
| | | 汚泥 30 mg/L | | 汚泥 30 mg/L | | 汚泥 mg/L | |
| 分子式 C ₁₄ H ₉ Cl ₅ O 分子量 370.49 | | 本試験期間 2 週間 | | 本試験期間 4 週間 | | 本試験期間 週間 | |
| 純度 83.4%*1 99.3%*2 97.9%*3 98.2%*4 | | 間接 BOD 0, 0 (0)% | | 間接 BOD 0, 0 0 (0)% | | 間接 | |
| | | 直接 GC 1, 6 (3)% | | 直接 HPLC 1, 1 2 (2)% | | 直接 | |
| 外観 白色結晶性粉末 | | 判定部会 第38回 | | 審査部会 第33回 | | 審査部会 第 回 | |
| 溶解度(対水, その他) | | 52年12月22日開催 | | 16年 4月23日開催 | | 年 月 日開催 | |
| 不純物*4(物質名, 含有率) 残りの成分については不明 | | 判定 × | | 判定 | | 判定 | |
| 融点*4 73.3 | | 備考 試料 | | 備考 試料 | | 備考 | |
| 沸点*5 180 (0.1 mmHg) | | 1.回収率 (水+被験物質)系 96.0% | | 平成15年度再試験指示 | | 1.回収率 (水+被験物質)系 96.6% (汚泥+被験物質)系 95.4% | |
| 比重*5 1.130(20) | | | | | | | |
| LD50*6 >5g/m ³ /4H(ラット, 吸入) 575mg/kg(ラット, 経口) 420mg/kg(ラット, 経口) | | 2.実施機関 ・財団法人 化学物質評価研究機構 | | | | | |
| 安定性 | | | | | | | |
| IRチャートの有無 (有)・無 | | | | | | | |
| 用途*7 殺ダニ剤 | | | | | | | |
| 生産量(年) | | | | | | | |
| 試料 提供者 東京有機化学工業 購入先 和光純薬工業 ケルセン標準品 購入先 林純薬工業 Dicofol 購入先 和光純薬工業 残留農薬試験用 RWL9077 | | | | | | | |
| 経済産業公報発表年月日 昭和53年12月12日(難分解、中濃縮) 平成15年10月14日(高濃縮性) | | | | | | | |

*1 東京有機化学工業添付資料による。 *2,4 和光純薬工業添付資料による。 *3 林純薬工業添付資料による。 *5 Hazardous Substances Data Bank(U.S. National Library of Medicine)(2002/8)による。 *6 化学物質管理促進法 対象物質全データ PRTR・MSDS(化学工業日報社)による。 *7 14102の化学商品(化学工業日報社)による。
分解度試験及び濃縮度試験 物理化学性状試験 濃縮度試験 分解度試験

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|--|-------------|--|--------|-------------------------------|---------|--|-------|-------|------------------------|------|------|-------|----|----------------------------------|-------------|--|--------|--|-------------|--|--------|--|--------|--|--------|--|
| 濃縮度試験指示 | | | | | 53年 1月 13日 | | | | | 濃縮度試験 | | | | | 事業対象年度 平成14年度 | | | | | 毒性試験 年月日 | | | | | | | |
| 試験期間 | | | | | 53. 1. 27 ~ 53. 6. 15 | | | | | 試験期間 | | | | | 14. 10. 28 ~ 15. 2. 28 | | | | | | | 依 頼 | | | | | |
| 試験装置 (標)・揮 | | | | | LC50値 1.14 mg/L(48hr)魚種(ヒメダカ) | | | | | 試験装置 (標)・揮 | | | | | LC50値 >0.500 mg/L(96hr)魚種(ヒメダカ) | | | | | 経過 | | | | | | | |
| 水槽設定濃度 (μg/L) | | | | | | | | | | 水槽設定濃度 (μg/L) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 被験物質 | | 分散剤 | | | | | | | 被験物質 | | 分散剤 | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | HCO-20 | | HCO-100 | | | | | アセトン | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第1濃度区 | | 10 | | 25 | | 25 | | | 第1濃度区 | | 1 | | 20000 | | | | | | | | | | | | | | |
| 第2濃度区 | | 1 | | 2.5 | | 2.5 | | | 第2濃度区 | | 0.1 | | 20000 | | | | | | | | | | | | | | |
| 第3濃度区 | | | | | | | | | 第3濃度区 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 濃縮倍率 | | | | | 脂質含有率 - | | | | | 濃縮倍率 | | | | | 脂質含有率 開始前 4.22% 終了後 4.94% 魚種(コイ) | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 1W | | 2W | | 4W | | 6W | | 8W | | | | 13日後 | | 27日後 | | 41日後 | | 48日後 | | 60日後 | | | |
| 第1 | | 水槽濃度 (μg/L) | | 12.4 | | 10.7 | | 10.5 | | 10.3 | | 10.4 | | 第1 | | 水槽濃度 (μg/L) | | 0.978 | | 0.979 | | 0.914 | | 0.968 | | 0.917 | |
| | | 倍率 | | 2500 | | 5500 | | 6600 | | 6700 | | 1100 | | | | 倍率 | | 7100 | | 9500 | | 8000 | | 7700 | | 6200 | |
| | | | | 2800 | | 3300 | | 10000 | | 4500 | | 2500 | | | | | | 8700 | | 9000 | | 10000 | | 8600 | | 8000 | |
| 第2 | | 水槽濃度 (μg/L) | | 1.15 | | 1.01 | | 0.92 | | 0.92 | | 0.96 | | 第2 | | 水槽濃度 (μg/L) | | 0.0965 | | 0.0928 | | 0.0934 | | 0.0948 | | 0.0931 | |
| | | 倍率 | | 3100 | | 3600 | | 1600 | | 3300 | | 4500 | | | | 倍率 | | 6600 | | 6800 | | 6100 | | 5700 | | 5700 | |
| | | | | 3600 | | 5100 | | 1500 | | 2300 | | 1800 | | | | | | 6900 | | 6700 | | 6800 | | 7000 | | 5200 | |
| 第3 | | 水槽濃度 () | | | | | | | | | | | | 第3 | | 水槽濃度 () | | | | | | | | | | | |
| | | 倍率 | | | | | | | | | | | | | | 倍率 | | | | | | | | | | | |
| 判定部会 第44回 53年 7月 14日 開催 | | | | | 審査部会 第25回 15年 6月 20日 開催 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 判定結果 中濃縮性 | | | | | 判定結果 × | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 備考 試料 | | | | | 備考 試料 | | | | | 備考 試料 | | | | | 備考 試料 | | | | | | | | | | | | |
| [回収率] | | | | | [回収率] | | | | | [回収率] | | | | | [回収率] | | | | | | | | | | | | |
| 試験水 第1濃度区 93.4% | | | | | 試験水 第1濃度区 93.4% | | | | | 試験水 第1濃度区 90.4% | | | | | 試験水 第1濃度区 90.4% | | | | | | | | | | | | |
| 第2濃度区 89.0% | | | | | 第2濃度区 89.0% | | | | | 第2濃度区 89.0% | | | | | 第2濃度区 89.0% | | | | | | | | | | | | |
| 供試魚 85.0% | | | | | 供試魚 85.0% | | | | | 供試魚 81.3% | | | | | 供試魚 81.3% | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | [定量下限濃度] | | | | | [定量下限濃度] | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | 試験水 第1濃度区 0.046 μg/L | | | | | 試験水 第1濃度区 0.046 μg/L | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | 第2濃度区 0.0046 μg/L | | | | | 第2濃度区 0.0046 μg/L | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | 供試魚 24 ng/g | | | | | 供試魚 24 ng/g | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | [実施機関] 財団法人 化学物質評価研究機構 | | | | | [実施機関] 財団法人 化学物質評価研究機構 | | | | | | | | | | | | |

有害性情報調査報告書

1. ジコホルについて

一般名(英名): ジコホル、ケルセン(dicofol)

CAS NO: 115-32-2

化学名: 2,2,2-トリクロロ-1,1-ビス(4-クロロフェニル)エタノール

分子式: C₁₄H₉Cl₅O

分子量: 370.50

物性等: 外観 純粋なジコホルは無色の固体であるが、工業用ジコホルは粘性のある暗い琥珀色の油状の液体。

溶解性 水には難溶。ほとんどの脂肪族系、芳香族系の溶媒には可溶。

安定性 酸には安定だが、アルカリにより分解する。金属に対しわずかに腐食性がある。

不純物: 一般に、純度 > 95%の工業用ジコホルには、p,p'-dicofol を 80-85%、o,p'-dicofol を 15-20%、0.1%未満の DDT(DDT 類似物質: DDT、alpha-chloro-DDT、DDE、DDD 等)を含む。

2. 実験動物及び *in vitro* 系における毒性影響

(1) 急性毒性試験

急性毒性の試験の結果要約を表 1 に示す。

自発運動の低下、運動失調、受動性、傾眠傾向、頻繁な振戦が共通に観察された。

表 1: ジコホルの急性毒性試験結果

| 種 | 性 | 投与方法 | | 結果(サンプル純度) | 文献(報告年) |
|------------------------|-----|------|-----------|----------------------|------------------------|
| ラット(CD) | 雄 | 経口 | LD50 | 595 mg/kg (94-96%) | Krzywicki et al.(1985) |
| ラット(CD) | 雌 | 経口 | LD50 | 587 mg/kg (94-96%) | Krzywicki et al.(1985) |
| マウス(CRJ:CD-1 ICR) | 雄 | 経口 | LD50 | 669 mg/kg (94-96%) | Onishi(1989) |
| マウス(CRJ:CD-1 ICR) | 雌 | 経口 | LD50 | 675 mg/kg (94-96%) | Onishi(1989) |
| ウサギ(New Zealand White) | 雄 雌 | 経皮 | LD50 | >2500 mg/kg (94-96%) | Krzywicki et al.(1985) |
| ラット(Crl:CDBR) | 雄 雌 | 吸入 | LC50(4hr) | >5mg/L air(94.4%) | R&H(1987) |
| ラット(Wistar) | 雄 雌 | 腹腔内 | LD50 | 1150 mg/kg | deGroot(1974) |

(2) 反復投与毒性試験

1 群雌雄各 10 匹のマウス(CD-1 ICR)にジコホル(純度 95.6%、DDTr0.1%未満)を 13 週間混餌投与(0, 10, 125, 250, 500, 1000ppm:換算値雄 0, 1.6, 18, 38, 84, 180mg/kg/day、雌 0, 2.1, 29, 56, 110, 190mg/kg/day)した。体重は、雌で 125ppm 以上用量群において減少した。血液生化学的検査においては、雌雄とも 250ppm 以上で GPT が上昇し、

500ppm 以上で血清タンパク質及び脂質の増加がみとめられた。肝の相対及び絶対重量は、雄 250ppm 以上、雌 125ppm 以上の群において増加し、肝 MFO(mixed function oxidase)活性は、雌雄で 125ppm 以上の群において上昇した。また、小葉中心性肝細胞肥大及び肥大肝細胞の壊死や空胞化が 250ppm 以上の群においてみとめられた。雌 500ppm 以上では腎の退行性変化がみとめられた。また、500ppm 以上の群においては、副腎皮質細胞の肥大がみとめられた。以上より、NOAEL は、10ppm(1.6mg/kg/day に相当)とされた。(Goldman and Harris, 1986b)

1 群雄各 10 匹のマウス(B₆C₃F₁)にジコホル(純度>95%)を 13 週間混餌投与(0, 250, 500, 750ppm:換算値 0, 36, 71, 107mg/kg/day)した。体重、摂餌量及び心臓重量が、500ppm 以上の群において減少した。全ての用量群において、肝細胞の小葉中心性肥大、好酸性化及び硝子化あるいは多核肝細胞などの病理組織学的変化がみとめられた。以上より、NOAEL は算出されなかった。(Sato et al., 1987)

1 群雌雄各 10 匹のラット(Crl-CD(SD))にジコホル(純度 95.6%、DDTr0.1%未満)を 13 週間混餌投与(0, 1, 10, 100, 500, 1500ppm:換算値雄 0, 0.07, 0.64, 6.5, 32, 96mg/kg/day、雌 0, 0.08, 0.78, 7.8, 36, 110mg/kg/day)した。1500ppm 群では雄 5 匹、雌 8 匹が投与期間中に死亡した。500ppm 以上の用量群では、体重と摂餌量が減少し、肝重量が増加し、血中コルチコステロン濃度が減少し、また、副腎皮質の空胞化の頻度が上昇した。100ppm 以上の用量群では、肝 MFO(mixed function oxidase)活性の上昇及び肝細胞肥大が、500ppm 以上で肝細胞壊死がみとめられた。甲状腺濾胞上皮細胞の肥大が雄では 10ppm 以上、雌では 500ppm 以上の用量群でみとめられた。以上より、NOAEL は 1ppm(0.07mg/kg/day に相当)とされた。(Goldman et al., 1986a)

1 群雌雄 6 匹のラット(Crl-CD BR) に Kelthane MF-B (ジコホル 44.8%)を、4 週間経皮投与(2 対照群(水あるいは基剤投与)及び 4 投与群(1, 2.5, 4, 40mg 活性成分/kg/day、6h/day、5days/week))した。その結果、最高用量群において肝の相対重量の増加、細胞質の好酸性変化をともなう小葉中心性肝細胞肥大の増加が雌雄ともにみとめられ、さらに雄では GPT の上昇、肝の炎症性変化、体重増加の抑制がみとめられた。体重及び肝臓への影響を根拠として、NOAEL は 4mg/kg/day とされた。(Lampe and Baldwin, 1990)

1 群雌雄各 6 匹のイヌ(Beagle)にジコホル(純度 93.3%、DDTr0.1%未満)を 13 週間混餌投与(0, 10, 100, 300, 1000ppm:換算値雄 0, 0.29, 3.3, 9.9, 26mg/kg/day、雌 0, 0.31, 3.4, 9.8, 27mg/kg/day)した。1000ppm 群において、雄 5/6 雌 5/6 が死亡した。また、300ppm 以上の用量群において、過度の流涎、不活発、協調運動障害、脱水と赤みをおびた下痢がみとめられた。肝に関連した影響として、相対重量の増加、関連する血液生化学的指標の変動が 300ppm 以上の用量群にみとめられた。その他に、300ppm 以上の用量群では、心臓における QT 及び PR 時間の延長、精子形成低下がみとめられた。

100ppm 以上の群においては、ACTH 刺激によるコルチゾール分泌の減少がみとめられ、NOAEL は 10ppm(0.29mg/kg/day)とされた。(Shellenberger et al., 1986)

1 群雌雄各 6 匹のイヌ(Beagle)にジコホル(純度 93.3%、DDTr0.1%未満)を 52 週間混餌投与(0, 5, 30, 180ppm: 換算値雄 0, 0.12, 0.82, 5.7mg/kg/day、雌 0, 0.13, 0.85, 5.4mg/kg/day)した。最高用量群において、主に肝と副腎に毒性がみとめられた。ACTH 刺激によるコルチゾール分泌の有意な減少、肝細胞の肥大、ALP の上昇とアルブミンの低下、雄における肝の相対重量及び脳の絶対重量の増加を根拠として、NOAEL は 30ppm(0.82mg/kg/day)とされた。

*EPA のピア・レビュー委員会は、ACTH 刺激によるコルチゾール分泌の減少傾向を根拠として、NOAEL を 5ppm(0.12mg/kg/day)に引き下げるのが適当であると判断した。(Tegeris and Shellenberger, 1988)

1 群雌雄 6 匹のウサギ(New Zealand White) に Kelthane MF (ジコホル 40.7%)を、4 週間経皮投与(2 対照群(水あるいは基剤投与)及び 3 投与群(4.1, 10.2, 61.1mg 活性成分/kg、6h/day、5days/week))した。雄の中用量群以上、雌の高用量群にみられた有意な体重増加の抑制より、NOAEL は、4.1mg/kg とされた。(Bonin et al. 1986)

(3)長期投与毒性試験及びがん原性試験

1 群雌雄各 50 匹(対照群は 20 匹)のマウス(B₆C₃F₁)にジコホル(純度 90%、DDTr1%未満)を 78 週間混餌投与(雄平均 0, 264, 528ppm、雌 0, 122, 243ppm: 換算値 雄 0, 36.9, 79.2mg/kg/day、雌 0, 18.3, 36.5mg/kg/day)し、その後 14 週間通常の餌を与えた。試験終了時の生存率は、対照群、低用量群、高用量群の順に、雄では各 35, 76, 76%、雌では 95, 84, 96%であった。雌の 122 及び 243 ppm では 40 週目の以降の体重が低かった。また、雄では、用量依存的に肝細胞癌及び肝細胞腺腫の頻度が有意に増加した。(NCI,1978)

1 群雌雄各 100 匹のラット(CrI-CD BR)にジコホル(純度 93.9%、DDTr0.1%未満)を 24 ヶ月混餌投与(0, 5, 50, 250ppm: 換算値雄 0, 0.22, 2.2, 11mg/kg/day、雌 0, 0.27, 2.7, 14mg/kg/day)した。雌雄とも 250ppm 群において体重が 15-28%低下し、雌 50ppm 以上及び雄 250ppm 群において摂餌量が減少した。50ppm 以上の群において、小葉構造の明瞭化、限局性変色などの肉眼的変化及び小葉中心性肝細胞肥大及び細胞肥大に伴う好酸性変化がみとめられ、また、肝 MFO(mixed function oxidase)活性が、12 ヶ月以前の検査で上昇した。さらに、高用量群の雌においては限局性の肝細胞の過形成及び好酸性変異細胞巣が増加した。副腎皮質の束状帯及び網状帯においてびまん性の空胞化が 18 ヶ月後の 250ppm 群及び 24 ヶ月後の 50ppm 以上の群においてみとめられた。さらに、雌の 24 ヶ月高用量群において慢性の膀胱炎が観察された。いずれの群においても発がん性はみとめられなかった。50ppm 以上の群においてみとめられた肝、副腎の毒性学的変

化より、NOEL は、5ppm(0.22mg/kg/day に相当)とされた。(Hazelton and Harris,1989)
*EPA 及び JMPR では、この試験におけるジコホルの NOAEL は 0.22mg/kg/day とされた。

1 群雌雄各 50 匹(対照群は 20 匹)のラット(Osborne-Mendel)にジコホル(純度 87-93%、DDTr1%未満)を 78 週間混餌投与 (雄平均 0, 471, 942ppm、雌 0, 380, 760ppm : 換算値雄 0, 23.6, 47.1mg/kg/day、雌 0, 19, 38mg/kg/day) し、その後 34 週間通常の餌を与えた。試験終了時の生存率は、対照群、低投与群、高投与群の順に、雄では各 55, 64, 72%、雌では各 80, 92, 88%であった。ジコホル投与群では雌雄とも、投与期間を通じて対照群より体重が低かったが、発がん性を示唆する変化はみとめられなかった。(NCI,1978)

(4)生殖発生毒性試験

1 群雌雄各 25 匹(P1)のラット(Crl:CD BR)にジコホル(純度 93.3%)を P1 については、交配 10 週前から交配、妊娠、分娩を経て F1 の離乳まで、F1 の一部(P2)については、成長から 2 回(F2a,F2b)の出産を経て、F2b の離乳まで混餌投与(0, 5, 25, 125, 250ppm : 換算値雄 0, 0.5, 2.1, 10, 21mg/kg/day、雌 0, 0.5, 2.2, 11, 18mg/day) して 2 世代繁殖試験(one-two litter study)を行った。

体重増加及び摂餌量の低下が、交配前の P1 雌 125ppm 以上の群にみとめられた。投与に関連した組織学的変化は、肝、副腎及び卵巣にみとめられた。肝では、25ppm 以上の群で 2 世代を通して、雌雄とも小葉中心性の肝細胞肥大が、雄には加えて小葉中心帯の空胞化がみとめられた。その他に胆管の過形成が最高用量群の雌においてみとめられた。副腎では、副腎皮質細胞のびまん性肥大及び細胞質の空胞化が P1、P2 とともに、250ppm 以上の雌においてみとめられた。卵巣では、ステロイド産生増大に伴うと思われる間質細胞の肥大及び空胞化が P1 では 250ppm 以上、P2 では 25ppm 以上の雌においてみとめられた。P1、P2 のいずれにおいても交配、妊娠及び分娩には投与の影響はみとめられなかったが、250ppm の F2 では死産が増加し、250ppm の F1 及び 125ppm 以上の F2 の授乳期中の新生児の体重及び生存率が低下した。以上より、本試験の NOAEL は 5ppm(0.5mg/kg/day)とされた。(Solomon and Kulwich, 1991)

1 群雌各 25 匹のラット(Crl:CDBS CD(SD BR)にジコホル(純度 95.6%)を妊娠 6 日から 15 日まで経口投与 (0, 0.25, 2.5, 25mg/kg/day) した。2.5mg/kg/day 以上の用量群において過度の流涎が、25mg/kg/day 群において体重、摂餌量の低下及び肝細胞の小葉中心性肥大がみとめられた。児動物には、投与の影響はみとめられなかった。以上より、母体毒性の NOAEL は 0.25mg/kg/day、発生毒性の NOAEL は、25mg/kg/day とされた。催奇形作用はみられなかった。(Hoberman and Christian, 1986b)

1 群雌各 20 匹のウサギ(New Zealand White)にジコホル(純度 95.6%)を妊娠 7 日から 19 日まで経口投与 (0, 0.4, 4, 40mg/kg/day) した。母動物では、中用量群以上にお

いて、肝細胞の病理組織学的変化（好酸性変化及び硝子化）が、高用量群においては、体重増加の抑制がみとめられた。流産の頻度が対照群(1/18)と比較して、高投与量群(4/19)では高かった。以上より、NOAELは、母体毒性については0.4mg/kg/day、発生毒性については40mg/kg/dayとされた。催奇形作用はみられなかった。(Hoberman and Christian, 1986a)

(5)神経毒性試験

1群雌雄各10匹のラット(Crl:CD^R BR VAF/Plus^R)にジコホル（純度95.5%）を単回経口投与（0, 15, 75, 350mg/kg）して急性神経毒性スクリーニング試験を行った。雌の最高用量群において、運動失調及び非協調着地の頻度が上昇し、傾眠傾向がみとめられたが、中枢及び末梢神経系に病理組織学的変化はみとめられなかった。体重の増加抑制及び摂餌量の減少が75 mg/kg以上の群で観察され、NOAELは15mg/kgとされた。(Foss, 1992)

1群雌雄各10匹のラット(Crl:CCD^R BR VAF/Plus^R)にジコホル（純度95.1%）を90日間混餌投与（0, 5, 100, 500ppm：換算値雄0, 0.3, 5.6, 27.8mg/kg/day、雌0, 0.3, 6.5, 31.3mg/kg/day）して亜慢性神経毒性試験を行った。中枢及び末梢神経系にジコホル投与による病理組織学的変化はみとめられなかった。運動量の低下及び肝重量の増加が500 ppmで観察され、NOAELは100ppm(5.6mg/kg/day)とされた。(Foss, 1993)

(6)変異原性試験

以下表2に変異原性試験の要約を示す。

表2：各種変異原性試験の結果要約

| 試験法 | 試験対象 / 用量 | 代謝活性化系 | 結果 | 出典 |
|----------------------------|--|---------------------------|----|-----------------------------|
| 復帰突然変異(Ames)試験 | <i>S. tryphimurium</i> *TA100, TA1535, TA1537, TA98 (3.3-1000µg/plate) | ± (rat and hamster S9) | 陰性 | Mortelmans et al. (1986) |
| 伴性劣性致死突然変異試験 | <i>D. melanogaster</i> 100,000ppm 混餌・注射 | | 陰性 | Woodruff et al. (1985) |
| 染色体異常試験 | CHO 50-500µg/ml | ± | 陰性 | Galloway et al. (1985) |
| <i>in vitro</i> 姉妹染色分体交換試験 | CHO 5-50 µg/ml 50-500 µg/ml | - + | 陰性 | Galloway et al. (1985) |

(7)体内動態

雌ラット(Crl:CD BR) 1群 4匹に、芳香環に標識された ^{14}C -p,p'-dicofol あるいは ^{14}C -o,p'-dicofol を 50mg/kg 単回投与した。どちらの異性体とも、主に糞便中に排泄されたが、p,p'-dicofol の方の消失がより遅く、半減期は o,p'-dicofol が 1.5-4 日であるのに対し、p,p'-dicofol については 4-7 日であった。多くの組織濃度は 6 時間後に、脂肪組織では 1-2 日後にそれぞれピークを迎えた。ピーク時には、p,p'-dicofol の 51%、o,p'-dicofol の 26%が、全体重の約 7%を占める脂肪組織に蓄積していた。10 日後の組織濃度は、p,p'-dicofol について、脂肪組織(144ppm)、副腎(30ppm)、甲状腺(16ppm)、肝(6ppm)、全血(1ppm)の順であった。それに対して、o,p'-dicofol については、脂肪組織(3ppm)、副腎(1ppm)、甲状腺(1ppm)、全血(0.6ppm)、肝(0.5ppm)の順であった。(DiDonato *et al.*, 1987)

1群各 4匹の雌雄ラット(SD)に 50mg/kg の ^{14}C -p,p'-dicofol を単回経口投与した。7 日後までに、全放射活性のうち、雄では 78%、雌では 51%が体内より消失した。うち糞便中に排泄が 32-61%を占め、残り 16-19%については尿中排泄された。投与 7 日後の組織濃度は、脂肪組織(雄 30ppm、雌 148ppm)、肝(雄 2ppm、雌 8ppm)と、雄より雌のほうが高い傾向を示した。雌雄とも、脂肪組織中の放射活性は、80-90%未代謝物として存在するのに対して、肝では FW-152 が 70-80%を占めた。糞便中の排泄は、雄ではほぼ FW-152 及び DCBH であるのに対し、雌では FW-152 及び OH-DCBP がほとんどを占めていた。尿中の排泄は、DCBH のグリシン抱合体、OH-DCBP または DCBH であった。また、DDT の代謝物である DDE については、脂肪組織(抽出物の 0.2%、0.34ppm)及び肝(抽出物の 0.25-0.34%、0.02-0.29ppm)において検出されたが、代謝物に占める割合は小さく、DDT とジコホルは異なる経路で代謝されることが示唆された(図 1)。(Tillman and Mazza, 1986)

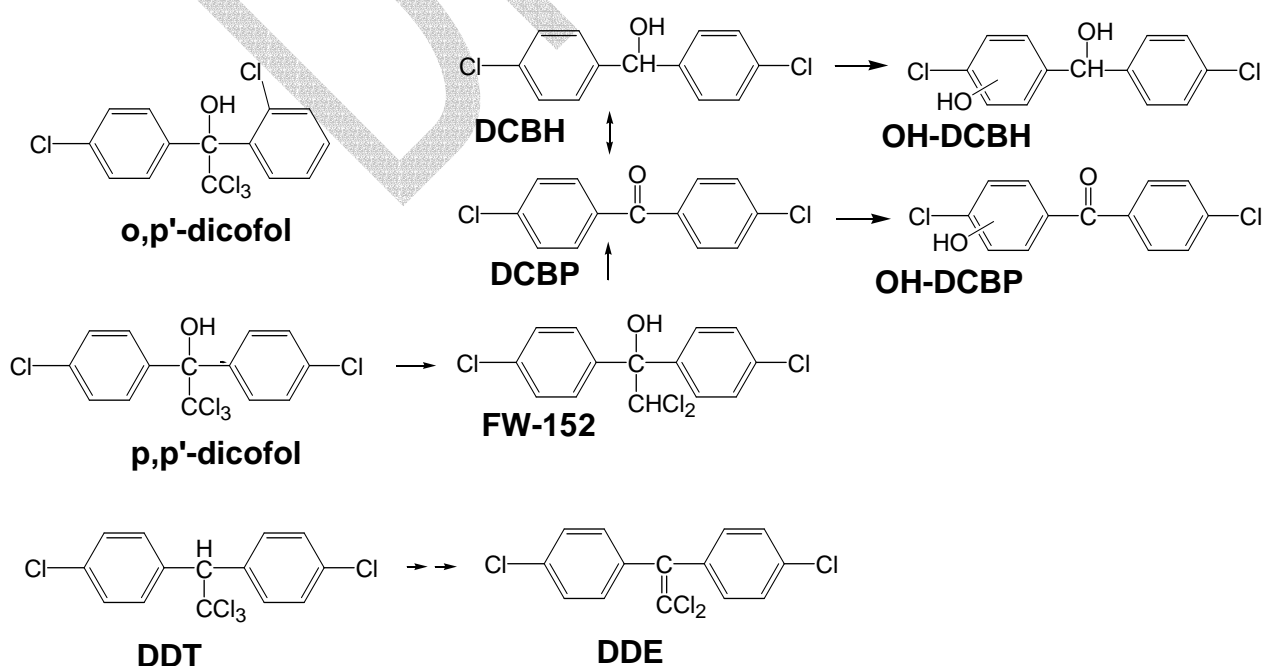


図 1 : ジコホルと DDT の代謝経路

3 . ヒトに与える影響

(1) 急性毒性

1979 年、米国 EPA (環境保護庁) 農薬事故モニタリング制度により、ジコホルへの被曝が 78 件報告された。14 件についてはジコホルのみが関係し、うち 8 件の症状について報告がなされている。ジコホル(量は不明)を経口摂取した 1 件においては、悪心、めまい、嘔吐をもよおした。吸入暴露された 3 件のうち 2 件では、めまい、脱力及び嘔吐が、1 件については鼻閉がみとめられた。経皮暴露された 2 件のうち、1 件は皮膚炎症、もう 1 件では発疹がみとめられた。(USEPA, 1979)

ジコホル製剤原液がこぼれてできた水たまりに、12 才の少年が過って落ち、擦過傷を負い、着衣が汚染された。少年には、初期症状として、悪心、めまい、見当識障害、錯乱、嗜眠、頭痛がみとめられた。また、水平眼振と、平衡感覚の低下がみとめられた。これらの症状は 3 週間で消失し、このときジコホルの血漿中濃度は 1.1mg/L、脂肪組織中の濃度は 0.153mg/kg であった。ジコホルは被曝 16 週間後の血漿中には検出されなかった。被曝 8 ヶ月後、聴覚反射、直接記憶、不適切な反応を抑制する能力などの認知機能に障害がみとめられた。認知障害及び情緒障害は被曝後 18 ヶ月以上にわたりみとめられた。(Lessenger and Riley, 1991)

(2) 疫学研究

1990-92 年にかけて、過去 35 年間(1950 年-85 年)にわたる農薬への被曝と、前立腺癌の関係について評価するため、イタリアの 5 つの地域でマルチサイトケースコントロールスタディ研究を行った。124 件の前立腺癌について調査を行った結果、有機塩素系殺虫剤及び殺ダニ剤(OR(オッズ比)=2.5, 95%CI(信頼区間)=1.4-4.2)、特に DDT(OR=2.1,95%CI=1.2-3.8)、ジコホル(OR=2.8,95%CI=1.5-5.0)に被曝した農業従事者では、他の部位についての癌のリスクと比較して、前立腺癌のリスクが高かった。(Settimi et al., 2003)

4 . 毒性等の評価

- (1) 実験動物の急性及び反復投与毒性試験、またヒトにおける急性毒性の症例報告より、ジコホルには神経行動学的毒性がみとめられる。
- (2) 反復投与毒性試験においては、主に肝や副腎に対する毒性が共通にみとめられているほか、精巣や甲状腺、腎に対する影響も報告されている。13 週間反復毒性試験における NOAEL は、マウス、ラット及びイヌにおいて、それぞれ 1.6mg/kg/day、0.07mg/kg/day、

0.29mg/kg/day と報告されている。

- (3) 長期投与毒性試験及びがん原性試験は、マウス及びラットでおこなわれ、主に肝、副腎に毒性がみとめられており、マウスでは肝腫瘍の増加が報告されている。ラットの 24 ヶ月反復投与試験においては、NOEL が 0.22mg/kg/day とされている。
- (4) 変異原性試験については、in vitro 及び in vivo 系においても陰性であった。
- (5) 最近、ヒトの疫学研究において、ジコホルへの被曝と前立腺癌との関係が報告されている。
- (6) ラットの 2 世代繁殖試験において、ステロイド産生活性の上昇に伴うと考えられる卵巣に対する影響がみとめられ、兎動物に対する影響も報告されている。また、ウサギで流産の誘発がみとめられている。
- (7) 体内動態については、吸収されたジコホルは未代謝体として脂肪組織に蓄積されやすく、異性体については、p,p'-dicofolの方がo,p'-dicofolより消失が約2倍遅い。また、ラットでは雌の方が雄より体内からの消失が遅く、半減期は、雄で1.5~4日、雌においては4~7日と報告されている。主な代謝様式は、脱ハロゲン化及びベンゼン環の水酸化であり、DDTの代謝物DDEのジコホル代謝物に占める割合は小さい。
- (8) IARC(International Agency for Research on Cancer)では、ジコホルのがん原性について、Group3(「ヒトに対する発がん性について分類できない」としている。(IARC, 1987)
- (9) WHO/FAOによるJMPR(Joint Meeting on Pesticide Residues)では、ラットの24ヶ月間反復投与試験におけるNOAEL0.22mg/kg/dayを基に、不確実係数を100として、ジコホルのADI(Acceptable Daily Intake for Human)を0~0.002mg/kg/dayと算出している。(JMPR 1992)
- (10) 米国EPAのRED(Reregistration Eligibility Decision)では、ジコホルの慢性RfD(Reference Dose)値を、イヌの52週間反復投与試験における、NOAEL0.12mg/kg/dayを基に、不確実係数を300として、慢性RfD値を0.0004mg/kg/dayと算出している。(RED, 2000)

5. 毒性に関する総合評価

ジコホルの毒性については、主として、肝臓及び副腎に対する軽微とは言い難い毒性影響が認められており、継続的に摂取される場合には人の健康を損なうおそれ(長期毒性)があるものと考えられる。また、長期毒性の発現の程度は、既存の「第一種特定化

学物質」と比較してほぼ同程度であり、第一種特定化学物質に相当する長期毒性を有するものと考えられる。

DRAFT

参考文献

Bonin R, Hazelton GA, Kulwich BA (1986) Dicofol (Kelthane MF miticide) : 4-Week dermal toxicity study in rabbits. Unpublished report No. 86R-047 from Rohm and Haas Company, Spring House, PA, USA.

de Groot AP (1974) Determination of the acute intraperitoneal toxicity of Kelthane technical in rats. Unpublished report No. 74RC-1096 Central Institute for Nutrition and Food Research.

DiDonato LJ, Steigerwalt RB, Longacre SL (1987) o,p'-Dicofol and p,p'-dicofol: Kinetic study in female rats. Unpublished report No. 86R-173 from Rohm and Haas Company, Spring House, PA, USA.

Foss J(1992) Acute neurotoxicity study of dicofol (Kelthane Technical B Miticide) administered orally via gavage to Crl:CDBR VAF/Plus Rats : Final report: Lab project No : 018-018 : 92RC-005. Unpublished report from Argus Research Labs., Inc.

Foss J(1993) Subchronic neurotoxicity study of dicofol (Kelthane Technical B Miticide) administered orally via gavage to Crl:CDBR VAF/Plus Rats : Final report: Lab project No : 018-017 : 92P-005. Unpublished report from Argus Research Labs., Inc.

Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B (1985) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in chinese hamster ovary cells : evaluation of 108 chemicals. Environ Mol Mutagen 10(Suppl.10):1-175.

Goldman PR, Bernacki HJ, Quinn DL. (1986a) Kelthane: Three-month dietary toxicity study in rats. Unpublished report No. 85R-093 from Rohm and Haas Company, Spring House, PA, USA.

Goldman PR and Harris JC (1986b) Dicofol (Kelthane technical miticide): Three month dietary toxicity study in mice. Unpublished report No. 85R-104 from Rohm and Haas Company, Spring House, PA, USA.

Hazelton GA. and Harris JC (1989) Dicofol (Kelthane technical miticide): 24-Month dietary chronic/oncogenic study in rats. Unpublished report No. 89R-190 from Rohm and Haas Company, Spring House, PA, USA.

Hoberman AM and Christian MS (1986a) A developmental toxicity study of dicofol administered via stomach tube to New Zealand White rabbits. Unpublished report No. 018-009 (Rohm and Haas report No. 86RC-15) from Argus Research Laboratories, Inc., Horsham, Pennsylvania, USA.

Hoberman AM and Christian MS (1986b) A developmental toxicity study of dicofol (Kelthane technical miticide) administered via gavage to Crl:COBS CD (SD)BR presumed pregnant rats. Unpublished report No. 018-010 (Rohm and Haas report No. 85RC-69) from Argus Research Laboratories, Inc., Horsham, Pennsylvania, USA.

Krzywicki K and Bonin R (1985a) Acute definitive oral LD₅₀ in rats in Kelthane technical. Unpublished report No. 85R-034A/B from Rohm and Haas Company, Spring House, PA, USA.

Krzywicki K and Bonin R (1985b) Acute definitive dermal LD₅₀ in rats/rabbits in Kelthane technical. Unpublished report No. 85R-033A/B/C/D from Rohm and Haas Company, Spring House, PA, USA.

Lampe KR and Baldwin RC (1990) Dicofol (Kelthane MF-B miticide) four week dermal toxicity study in rats. Unpublished report No. 89R-085 from Rohm and Haas Company, Spring House, PA, USA.

Lessenger JE and Riley N (1991) Neurotoxicities and behavioral changes in a 12-year-old male exposed to dicofol, an organochlorine pesticide. *J Toxicol Environ Health*. 33:255-61

Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E(1986) *Szlm*onella mutagenicity tests 2.Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen* 8(Suppl 7):1-119.

NCI (1978) Bioassay of dicofol for possible carcinogenicity. National Cancer Institute carcinogenesis technical report series No. 90.

Onishi M (1989) Acute oral toxicity of DICOFOL (Kelthane) TECH.B in mice. Unpublished report No. 89RC-1025 from Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., Kagoshima 891-13, Japan.

Sato H, Toyoda K, Furukawa F, Hasegawa R, Takahashi M, Hayashi Y (1987)

Subchronic oral toxicity test of dicofol (1,1-*bis*(*p*-chlorophenyl)-2,2,2-trichloro- ethanol) as the basis for the design of a long-term carcinogenicity study in B₆C₃F₁ mice. Eisei Shikenjo Hokoku 105: 42-45.

Settimi L, Masina A, Andrion A, Axelson (2003) Prostate cancer and exposure to pesticides in agricultural settings. Int J Cancer 104:458-61

Shellenberger TE (1986) Dicofol (Kelthane miticide): Three-month dietary toxicity study in dogs. Unpublished report No. 85014 (Rohm and Haas report No. 86RC-23) from Tegeris Laboratories Inc., Laurel, Maryland, USA.

Solomon H. and Kulwich BA (1991) Dicofol: Two-generation study in rats. Unpublished report No. 89R-028 from Rohm and Haas Company, Spring House, PA, USA.

Tegeris AS and Shellenberger TE (1988) Dicofol (Kelthane technical miticide): One year dietary toxicity study in beagle dogs. Unpublished report No. 86014 (Rohm and Haas report No. 87RC-027) from Tegeris Laboratories Inc., Laurel, Maryland, USA.

Tillman AM and Mazza LS (1986) Part I: Absorption and excretion of ¹⁴C-dicofol in male and female rats. Part II: A metabolism study of ¹⁴C-dicofol in male and female rats. Unpublished report No. 31L-86-02 from Rohm and Haas Company, Spring House, PA, USA.

USEPA (1979) (US Environmental Protection Agency) pesticide incident monitoring system. Summary of reported pesticide incidents involving Kelthane, Report No. 173. Office of Pesticide Programs.

Woodruff RC, Mason JM, Valencia R, Zimmering S (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. V. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology Program. Environ Mutagen 7: 677-702.

ジコホル《鳥類の繁殖に及ぼす影響》

ニホンウズラ *Coturnix coturnix japonica* への 10 日間反復毒性試験

NOEC : 160 mg/kg/day

ジコホル(純度 21%)水溶液をニホンウズラ雌雄に 10 日間反復投与した(0, 160, 320, 640, 1280mg/kg/day)

320, 640, 1280mg/kg/day 群では低体重が認められた。640 及び 1280mg/kg/day 群では、投与直後に吐き戻した例や死亡例があった。死亡例では、死亡前に立毛、呼吸困難が見られ、剖検では胆嚢及び胆管の膨張が認められた。

(Huntington, 1965)

コリンウズラ *Colinus virginianus* への 133 日間混餌投与繁殖毒性試験

NOEC : 120ppm

ジコホル(純度 93.3%)を成熟コリンウズラ雌雄に 133 日間(19 週間)混餌投与した(0, 30, 120ppm)

投与期間中、すべての群において投与に起因する死亡、体重・摂餌量の変化、明らかな毒性影響は認められなかった。すべての群において繁殖パラメータへの影響も認められなかった。

(Frank et al., 1986)

マガモ *Anas platyrhynchos* への 126 日間混餌投与繁殖毒性試験

NOEC : 0.5ppm

ジコホル(純度 93.3%)を成熟マガモ雌雄に 126 日間混餌投与した(0, 0.5, 2.5, 10, 40ppm)

すべての群において投与に起因する死亡、親動物の体重・摂餌量の変化、産卵数、営巣行動に対する明らかな毒性影響は認められなかった。40ppm 群において孵化率のわずかな低下及び孵化した雛の生存率の低下が認められた。2.5ppm 以上の群では用量依存的に卵殻の強度が減少し、40ppm 群では卵殻の厚みが減少し、卵が割れる率も増加した。

体内への残留量は 3 週から 6 週で投与レベルと同じレベルで定常状態となった。卵内でも同レベルであったが、孵化した幼鳥ではその半量であった。肝臓以外では 95%以上が p,p'-dicofol として残留していたが、肝臓では 25%と低く、他は代謝物 p,p'-FW152 として残留していた。ジコホルの体内半減期は 17 から 20 日、DDE を含めた全残留物の体内半減期は 34 から 36 日であった。卵殻の厚みは卵中の p,p'- dicofol 濃度の対数と負の相関を示した。繁殖率は 40ppm 群で卵殻の性状では 2.5ppm 以上の群で影響があった。

(Beavers et al, 1988)

(出典 : IUCLID)

Huntington Research Centre, Toxicity of Kelthane AP to the Japanese quail(*Coturnix japonica*), report n.1162/65/79, 24.2.1965

Frank P, Beavers J, Jaber M (1986) Dicofol (Kelthane Technical Miticide): A one-generation reproduction with the Bobwhite (*Colinus virginianus*): Wildlife International Ltd. Project No. 129-126: Rohm and Haas Co. Report No.86RC-47. Unpublished study prepared by Wildlife International Ltd. 134 p.

Beavers J, Marselas G, Jaber M (1988) Dicofol (Kelthane Miticide): A one-generation reproduction study with mallard (*Anas platyrhynchos*) using parental incubation: Project No. 129-127; Report No. 88RC-0087. Unpublished study prepared by Wildlife International Ltd. 373 p.

DRAFT