

# リスク評価書

No. 115 (初期)

## 2,4-ジクロロフェノキシ酢酸 (2,4-Dichlorophenoxyacetic acid)

### 目次

本文	2
別添1 有害性総合評価表	14
別添2 有害性評価書	19
別添3 ばく露作業報告集計表	38
別添4 標準測定分析法	39

1 1 物理化学的性質

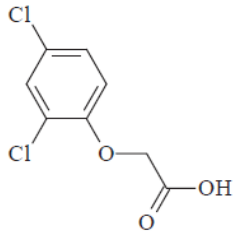
2 (1) 化学物質の基本情報

3 名称：2,4-ジクロロフェノキシ酢酸

4 別名：2,4-D、2,4-PA

5 化学式：C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

6 構造式：



7

8 分子量：221.0

9 CAS番号：94-75-7

10 労働安全衛生法施行令別表9（名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物）第251号

11 (2) 物理的・化学的性状

外観：無色の結晶、又は白色の粉末

発火点：—

比重（水=1）：0.7-0.8

爆発限界（空气中）：—

沸点：分解する

溶解性（水）：0.031 g/100 mL（非常に溶けにくい）（25℃）

蒸気圧：0.01 Pa（25℃）（ほとんどない）

融点：140℃

オクターブ/水分配係数 log Pow：2.81

引火点（C.C.）：—

換算係数：1 ppm=9.06 mg/m<sup>3</sup>（25℃）

1 mg/m<sup>3</sup>=0.11 ppm（25℃）

12 (3) 物理的・化学的危険性

13 ア 火災危険性：

14 不燃性。有機溶剤を含む液体製剤は、引火性のあることがある。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。

16 イ 爆発危険性：—

17 ウ 物理的危険性：—

18 エ 化学的危険性：

19 加熱すると、分解する。塩化水素などの有毒なフェームを生じる。強酸化剤と反応する。火災や爆発の危険を生じる。ある種の被覆剤及び金属類を侵す。

21 (4) 製造・輸入量、用途等

22 製造・輸入量：2017 農薬年度 原体 165.0 t（ナトリウム塩一水化物）、水溶剤 0.2 t、液剤 237.2 kL、粒剤 83.9 t、輸出=0.2 t（製剤）

24 用途：除草剤

25 製造業者：日産化学工業、石原産業

26 2 有害性評価の結果（別添1及び別添2参照）

27 (1) 発がん性

28 ○ ヒトに対する発がん性が疑われる

29 根拠：マウスを用いた多くの動物試験において、発がん性は認められなかった。ラットを用  
30 いた2,4-Dの混餌投与試験で、雄で脳の星状細胞腫の発生率が、高用量を使用した2  
31 回目の混餌投与試験では増加はみられなかったが、1回目の試験では傾向検定で有意  
32 に増加がみられた。ヒトにおける疫学研究において、発がん性を示唆する十分な証拠  
33 はない。IARCは2Bに分類している。

34

35 (各評価区分)

36 IARC：2B（ヒトに対して発がん性が有る可能性がある）（2016：設定年）

37 産衛学会：設定なし

38 EU CLP：設定なし

39 NTP 14<sup>th</sup>：設定なし

40 ACGIH：A4（ヒト発がん性因子として分類できない）（設定年 2013）

41 DFG：設定なし

42

43 閾値の有無：判断できない

44 根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

45 発がんの定量的リスク評価：吸入ばく露については調査した範囲で報告なし

46

47 閾値ありの場合

48 （ラット、混餌、2年間）

49 NOAEL = 14.8 mg/kg体重/日

50 根拠：Fischerラット〔主群：雌雄各50匹/群、サテライト群（52週解剖群）：雌雄各10匹/群〕を  
51 用いた混餌（2,4-D（純度：97.5%）：0、1、5、15、45 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量：  
52 雄：0.99、4.95、14.8、44.5 mg/kg 体重/日、雌：0.99、4.96、14.9、44.7 mg/kg 体重/日）  
53 投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。腫瘍性病変として、45  
54 mg/kg群の雄において、試験104週の最終解剖動物で星状細胞腫の発生頻度が有意  
55 に増加したが、全動物では対照群にも発生していて有意差はなかった。IARC（2016）は、  
56 全動物における星状細胞腫の発生頻度について、傾向検定で有意（P = 0.0026）で  
57 あったと記載している。

58

59 不確実係数 UF=100

60 根拠：種差（10）、がんの重大性（10）

61 評価レベル = 0.78 mg/m<sup>3</sup>（0.1 ppm）

62 計算式：14.8 mg/kg 体重/日 × 7/5 × 60 kg 体重/10m<sup>3</sup> × 1/100（種差、発がん）= 0.78 mg/m<sup>3</sup>

63 (2) 発がん性以外の有害性

64 ○ 急性毒性

65 致死性

66 ラット

67 吸入毒性：LC<sub>50</sub> = >1,800 mg/m<sup>3</sup> (4h)

68 経口毒性：LD<sub>50</sub> = 443~764 mg/kg 体重

69 経皮毒性：LDL<sub>0</sub> = 1,500 mg/kg 体重

70 マウス

71 経口毒性：LD<sub>50</sub> = 429~509 mg/kg 体重

72 ウサギ

73 吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 1,800 mg/m<sup>3</sup>

74 経口毒性：LD<sub>50</sub> = 699 mg/kg 体重

75 経皮毒性：LDL<sub>0</sub> = >2,000 mg/kg 体重

76

77 健康影響

- 78 ・ 石油中の 2,4-D 純品を約 1/2 リットル飲んだ 76 歳の老人性認知症の男性は、昏睡状態と  
79 なり、胃腸炎及び骨格筋と心筋の筋緊張を認め、服毒 6 日後に死亡した。剖検所見とし  
80 て、血管周囲性脱髄、心拡張、肺浮腫、腎臓のうっ血及び、心臓、肝臓、副腎、精巣上  
81 体にリポクロムの大量蓄積がみられた。
- 82 ・ 数時間にわたり 2,4-D 除草剤の飛行機による空中散布を見ていた 72 歳の男性は、翌日に  
83 嘔吐、吐き気、頭痛、眼震、協調障害及び反応遅延等の症状を発現させた。
- 84 ・ 吸入すると咳、咽頭痛、頭痛、吐き気、脱力感、経口摂取では腹痛、灼熱感、下痢、頭  
85 痛、吐き気、意識喪失、嘔吐、脱力感を生じる。高濃度のばく露では神経系に影響を  
86 与える。肝臓及び腎臓の障害を起こし、蛋白尿、ヘモグロビン尿、排尿時膀胱部痛などを  
87 生じることがある。
- 88 ・ ラットの急性吸入毒性試験において、1,800 mg/m<sup>3</sup>にて、死亡は認めなかったが、活動低  
89 下、閉眼、流涎、流涙、粘液様鼻汁、呼吸困難、眼及び鼻周囲に赤又は褐色物付着、粗  
90 毛、肛門生殖器部の被毛の汚れを認めた。

91

92 ○皮膚刺激性／腐食性：あり（軽度刺激性）

93 根拠：

- 94 ・ ヒトで皮膚を刺激し、発赤を生じる。
- 95 ・ 2,4-D のナトリウム塩を用いたウサギ皮膚刺激性試験において、軽度の刺激性がみられ  
96 た。

97

98 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり（軽度刺激性）

99 根拠：

- 100 ・ ヒトで眼を刺激し、眼に入ると発赤を生じる。
- 101 ・ 2,4-D のナトリウム塩を用いたウサギ眼刺激性試験において、重度の刺激性を示したが、  
102 180 倍希釈液では刺激性はみられなかった。

103

104 ○皮膚感作性：あり

- 105 根拠：
- 106 ・ 2,4-D の Hartley モルモットを用いた Buehler 法による皮膚感作性試験では、感作性は
- 107 みられなかった。
- 108 ・ 種々の農薬にばく露した接触性皮膚炎の 30 名の農業従事者の内、3 名がワセリン中の
- 109 2,4-D の 1%溶液を用いたパッチテストで陽性反応を示した。

110

111 ○呼吸器感作性：調査した範囲で報告なし

112

113 ○反復投与毒性（生殖毒性／遺伝毒性／発がん性／神経毒性は別途記載）

114 （A：イヌ、混餌、1 年間／B：ラット、混餌、2 年間）

115 NOAEL = 1 mg/kg 体重/日

116 根拠：

117 A) ビーグル犬 (雌雄各 5 匹/群)を用いた混餌 (2,4-D : 0、1、5、10/7.5 mg/kg 体重/日、平均

118 検体摂取量：雄：1.0、5.2、8.2 mg/kg 体重/日、雌：1.0、5.0、7.9 mg/kg 体重/日)投与に

119 よる 1 年間慢性毒性試験が実施された。5 mg/kg 以上の群の雌雄で、体重増加抑制、

120 Glu 減少、ALT、BUN 及び Cr 増加、肝臓の血管周囲性慢性活動性炎症、腎尿細管上皮

121 細胞色素沈着を、さらに雄で T.Chol 増加を認めた。10/7.5 mg/kg 群の雄では、さらに摂

122 餌量減少を認めた。

123 注 10 mg/kg 群において、投与初期に体重減少が認められたため、投与 8 週時に 7.5

124 mg/kg に引き下げて投与が継続された。

125 B) Fischer ラット [主群：雌雄各 50 匹/群、サテライト群 (52 週解剖群)：雌雄各 10 匹/

126 群]を用いた混餌 (2,4-D : 0、1、5、15、45 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量：雄：

127 0.99、4.95、14.8、44.5 mg/kg 体重/日、雌：0.99、4.96、14.9、44.7 mg/kg 体重/日)投与

128 による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。非腫瘍性病変として、雄で

129 は、5 mg/kg 以上の群で腎尿細管褐色色素沈着、15 mg/kg 以上の群で腎絶対及び相対重

130 量増加及び腎乳頭部石灰沈着を、45 mg/kg 群で ALT の増加を認めた。雌では、5 mg/kg

131 以上の群で腎皮質細胞細胞質空胞化及び腎尿細管褐色色素沈着を、45 mg/kg 群で体重

132 増加抑制及び摂餌量減少、T4 減少、腎絶対及び相対重量増加、腎移行上皮過形成及び

133 腎乳頭部石灰沈着を認めた。

134

135 不確実係数 UF=10

136 根拠：種差 (10)

137 評価レベル=0.84 mg/m<sup>3</sup> (0.09 ppm)

138 計算式：1 mg/kg 体重/日 × 7/5 × 60 kg 体重/10 m<sup>3</sup> × 1/10 (種差)=0.84 mg/m<sup>3</sup>

139

140 ○生殖毒性：あり

141 NOAEL = 5 mg/kg 体重/日

142 根拠：Fischer ラット (雌雄各 30 匹/群)を用いた混餌 (2,4-D : 0、5、20、80 mg/kg 体重/

143 日)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。80 mg/kg 群において、F1b 児動物に対

144 して強い毒性 (体重減少及び生存率低下)が認められたため、同投与群は F1b 児動物

145 の離乳時で試験が中止された。本試験において、親動物では 20 mg/kg 以上の群の P  
146 及び F1 雄で腎限局性髓質尿管変性、80 mg/kg 群の P 雌で体重増加抑制等が、児  
147 動物では 20 mg/kg 以上の群の F1b 哺育児で低体重が認められ、80 mg/kg 群で死産  
148 児数増加、生存産児数減少、生存率低下、体重増加抑制を認めた。

149

150 不确实係数 UF=10

151 根拠：種差 (10)

152 評価レベル = 3 mg/m<sup>3</sup> (0.33 ppm)

153 計算式：5 mg/kg 体重/日 × 60 kg 体重/10 m<sup>3</sup> × 1/10 (種差) = 3 mg/m<sup>3</sup>

154

155 [付言]

156 農薬登録では 2,4-D について、「生殖毒性なし」としているが、上記の試験結果に加えて、発  
157 達神経毒性影響を示唆する報告もある。従って、本評価結果では「生殖毒性：あり」とする。

158

159 ○遺伝毒性：判断できない

160 根拠：

161 ・ *In vitro* での細菌を用いた復帰突然変異試験、染色体異常試験、*in vivo* での不定期  
162 DNA 合成試験、小核試験及び優性致死試験で陰性の結果が得られている。一方、*in*  
163 *vitro* でのコメット試験、姉妹染色分体交換試験及び HPR1 試験、*in vivo* での DNA 傷  
164 害試験、染色体異常試験、ショウジョウバエの伴性劣性試験等で陽性の結果が得られて  
165 いる。2,4-D を含む農薬製剤にばく露したヒトで、コメットアッセイ陽性、小核又は姉  
166 妹染色分体交換の誘発の報告があるが、遺伝毒性を示唆する十分な証拠はない。

167 ・ 他機関評価：

168 (遺伝毒性なし) 食品安全委員会、ACGIH、MAK

169 (弱い遺伝毒性) IARC

170

171 生殖細胞変異原性等：判断できない

172 根拠：生殖細胞変異原性を判断する十分な情報がない。

173

174 ○神経毒性：あり

175 根拠：

176 ・ 吸入すると咳、咽頭痛、頭痛、吐き気、脱力感、経口摂取では腹痛、灼熱感、下痢、頭  
177 痛、吐き気、意識喪失、嘔吐、脱力感を生じる。高濃度のばく露では神経系に影響を与  
178 える。

179 ・ 数時間にわたり 2,4-D 除草剤の飛行機による空中散布を見ていた 72 歳の男性は、翌日  
180 に嘔吐、吐き気、頭痛、眼震、協調障害及び反応遅延等の症状を発現させた

181 ・ 2,4-D 及び 2,4,5-T (TCDD の検出可能な汚染あり) の生産に従事した 56 名の作業者の下  
182 肢の腓腹部神経の神経伝達速度が測定され、雇用期間の長さに伴い神経伝達速度の有意  
183 な低下がみられた。

184 ・ Fischer ラット (雌雄各 10 匹/群) を用いた強制経口 (2,4-D : 0、15、75、250 mg/kg 体

185 重、溶媒：コーン油)投与による急性神経毒性試験が実施された。250 mg/kg 群の雌雄で  
186 運動協調性失調、異常歩行及び自発運動量の減少が、75 mg/kg 群の雌で軽度ではあるが  
187 異常歩行がいずれも投与 5～6 時間後に認められた。

188 ・ Wistar ラットに 70 mg/kg 体重/日の 2,4-D を妊娠 16 日～出産後 23 日まで毎日経口投与  
189 し、離乳後、児は出生後 90 日まで無処置飼料を与える群と 2,4-D 含有飼料を与える群  
190 に割り当てた。児への影響を神経毒性試験バッテリーで評価した。種々の出生年齢で神  
191 経運動反射、自発運動量、セロトニン症候群、旋回及びカタレプシーを測定した。母動  
192 物に投与の影響はみられなかった。2,4-D 投与により、新生児に、立ち直り反射及び背  
193 地走性 (negative geotaxis)の遅延がみられ、自発運動量の異常、常動行動 (過剰なグル  
194 ーミングと頭部垂直運動 (vertical head movements))及びオープンフィールドにおける  
195 活動亢進もみられた。2,4-D 含有飼料群の成熟ラット雌雄で、歩行と立ち上がり行動の  
196 減少がみられたが、過度のグルーミング反応は雄でのみ認められた。さらに、これらの  
197 動物は、セロトニン症候群様の行動、カタレプシー及び右旋回嗜好を示した。いくつか  
198 の行動は可逆的であったが、他の行動は永続的であり、一部は投与終了後にのみ認めら  
199 れた。

200 ・ Wistar 新生児ラット (10 匹/群)に、0 (グループ 1)、70、100 mg/kg 体重の 2,4-D を、  
201 出生後 7 日～17 日及び 7 日～25 日 (70 mg : グループ 2、100 mg : グループ 3)、12 日  
202 ～17 日及び 12 日～25 日 (70 mg : グループ 4、100mg : グループ 5)まで隔日皮下投与  
203 した。17 日齢の児では、全てのグループで体重、脳のタンパク質及び DNA 含量に変化  
204 はみられなかったが、脳重量の減少がグループ 2、3 及び 5 でみられた。25 日齢の児で  
205 は、体重の減少がグループ 2、3 及び 5 で、脳重量の減少がグループ 2 及び 3 で、脳の  
206 タンパク質及び DNA 含量の減少がグループ 3 でみられ、投与量及び期間に依存してい  
207 た。脳のガングリオシド含量及び組成 (GM<sub>1</sub>、GD<sub>1a</sub>、GD<sub>1b</sub>、GT<sub>1b</sub>)は、17 日齢では僅  
208 かに変化がみられたのみであったが、25 日齢では高投与量又は長期投与で分析した全て  
209 のパラメーターで減少がみられた。

### 210 (3) 許容濃度等

211 ACGIH : TLV-TWA 10 mg/m<sup>3</sup> Inhalable particulate matter (2013 : 設定年)

212 根拠：げっ歯類の慢性混餌試験において甲状腺と腎臓でみられた影響から保護するた  
213 め、2,4-D の TLV-TWA として、吸収量が約 1.5 mg/kg 体重/日となるように、吸  
214 引可能な物質として 10 mg/m<sup>3</sup>を勧告する。吸入ばく露で実施された試験の報告は  
215 ない。2,4-D は、腎臓により能動的に分泌される。この用量は、排泄機構を飽和す  
216 るに必要な用量を十分に下回る。従って、さらなる蓄積を生じることなく、身体  
217 負荷量は定常状態となる。

218  
219 日本産業衛生学会：設定なし

220  
221 DFG MAK : 2 mg/m<sup>3</sup> I (inhalable fraction of the aerosol) (2012 : 設定年)、H、C

222 根拠：

223 MAK 値：

224 1994年に、イヌに2,4-Dをカプセルで13週間投与した試験におけるNOAEL 0.3  
225 mg/kg体重/日に基づいてMAK値は1 mg/m<sup>3</sup>とされた。この値は、2008年に、イ  
226 ヌでの1年間混餌投与試験のNOAEL 1 mg/kg体重/日に基づいて確認された。これ  
227 までのMAK値の正当性についてトキシコキネティクスによって検討する。  
228 2,4-Dを飼料に添加して長期投与した試験で、ラットでは15 mg/kg体重/日から甲状  
229 腺、腎臓及び造血系に影響が見られ、マウスでは15 mg/kg体重/日以上で腎臓毒性  
230 が、イヌでは5 mg/kg体重/日から肝臓及び腎臓に影響が見られた。長期投与試験で  
231 のNOAELはラット及びマウスでは5 mg/kg体重/日、イヌでは1mg/kg体重/日であ  
232 る。2,4-Dは経口投与によりよく吸収され、すべての種で吸収は100%と仮定され  
233 る。ラット及びマウスにおけるNOAELをトキシコキネティクスにより作業環境濃  
234 度に換算する：ばく露日数補正(7:5)、ラットとマウスの種特異性、毒物動態の差に  
235 よる補正(1:4及び1:7)、経口吸収100%、ヒトの体重70 kg、呼吸量10 m<sup>3</sup>、吸入  
236 での吸収100%と仮定すると、対応する作業閑居濃度は12又は7mg/m<sup>3</sup>と計算さ  
237 れる。イヌでは血中濃度の半減期は99時間とヒトの16時間以下よりかなり長く、  
238 イヌのNOAELの毒物動力学による補正1:1.4は必要ない。

#### 239 皮膚吸収：

240 2,4-Dをジメチルアミン塩として殺虫剤(除草剤の間違い)に用いたとき、大気中平  
241 均濃度2.1 µg/m<sup>3</sup>(最大0.1 mg/m<sup>3</sup>)での経皮吸収は平均約15 µg/kg体重/日との記  
242 録がある。経皮吸収の最高記録は244 µg/kg体重であった。2.1µg/m<sup>3</sup>での吸入ばく露  
243 では、内部ばく露への寄与は2%のみである。従って、殺虫剤使用時に通常起こる大  
244 気中濃度では、経皮吸収された2,4-Dによる毒性影響は小さいと考えられる。しか  
245 しながら、大気中濃度はMAK値よりかなり低い。MAK値2 mg/m<sup>3</sup>にばく露され  
246 ると、吸入による吸収は最大20 mg(呼吸量10 m<sup>3</sup>、体重70 kg、吸入吸収100%と  
247 して285µg/kg体重)となるが、経皮ばく露による負荷もはるかに高くなる。2,4-D  
248 の経皮吸収性がよいことから、全身の濃度がNOAEL285µg/kgを超えないとは保証  
249 できない。それゆえ、2,4-DについてH表記はそのままとする。

#### 250 生殖毒性：

251 ラットで、2,4-Dの出生前投与により、多くの研究で、100 mg/kg体重/日から母動  
252 物に毒性を示す用量で、発生毒性(波状肋骨、第14肋骨、胸骨の変化又は骨形成遅  
253 延)が見られている。発生毒性のNOAELはラットでは75 mg/kg体重/日、ウサギ  
254 では30 mg/kg体重/日であった。このNOAELの職場の環境濃度への転換をトキシ  
255 コキネティクスにより考察する：ラット及びウサギとヒトとのトキシコキネティク  
256 の差による種間補正(1:4及び1:2.4)、経口吸収100%、ヒトの体重70 kg、呼吸量  
257 10 m<sup>3</sup>、吸入吸収100%と仮定すると、対応する濃度は131又は88 mg/m<sup>3</sup>と計算さ  
258 れ、それぞれMAK値2 mg/m<sup>3</sup>より66及び44倍高くなる。2,4-D及びその塩、エ  
259 ステルは母動物に毒性がある濃度でのみ発生毒性を示し、計算された濃度は十分高  
260 くMAK値に影響しないことから、生殖毒性Cは維持する。

261 ラットでの2,4-D混餌投与、2世代生殖毒性試験における出生後発生毒性のNOAEL  
262 5 mg/kg/体重/日は、大気中濃度8.75 mg/m<sup>3</sup>に相当し、MAK値2 mg/m<sup>3</sup>より4倍高  
263 い。次に高い用量、20 mg/kg体重/日での影響(F1bでの授乳中の体重増加の減少)



264 の妥当性には疑問がある（より高い用量の誤投与、体重、授乳中の幼若動物の飼料  
265 摂取量について詳細情報がない）ことから、この結果は生殖毒性 C の維持と矛盾し  
266 ない。

267

268 NIOSH REL : TWA 10 mg/m<sup>3</sup>

269 OSHA PEL : TWA 10 mg/m<sup>3</sup>

#### 270 (4) 評価値

271 ○一次評価値 : 0.78 mg/m<sup>3</sup> (0.1 ppm)

272 発がん性に関し動物試験から導き出された無毒性量 (NOAEL) から不確実係数を考慮して  
273 算定した評価レベルを一次評価値とした。

274 ※一次評価値 : 労働者が勤労生涯を通じて週 40 時間、当該物質にばく露した場合に、  
275 それ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。

276

277 ○二次評価値 : 10 mg/m<sup>3</sup>

278 ACGIH が勧告している TLV-TWA を二次評価値とした。

279 ※二次評価値 : 労働者が勤労生涯を通じて当該物質にばく露した場合にも、当該ばく露  
280 に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推測される濃度で、  
281 これを超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」に基づき、原則とし  
282 て日本産業衛生学会の許容濃度又は ACGIH のばく露限界値を採用している。

### 283 3 ばく露実態評価

#### 284 (1) 有害物ばく露作業報告の提出状況

285 2,4-ジクロロフェノキシ酢酸の有害物ばく露作業報告については、概要下表のとおり提出が  
286 あった (詳細は別添 3)。なお、主な用途は「他の製剤等の原料として使用」及び「試験分析用  
287 の試薬として使用」であった。また、作業の種類は「計量、配合、注入、投入又は小分けの作  
288 業」及び「サンプリング、分析、試験又は研究の業務」であった。

報告数	1事業場	計2件
年間製造・取扱量	～500kg未満	50%
	500kg～1t未満	
	1t～10t未満	
	10t～100t未満	
	100t～1000t未満	50%
	1000t～	
作業1回当たり製造・取扱量 (単位kg又はL)	～1未満	50%
	1～1000未満	
	1000～	50%
1日当たり 作業時間	～15分未満	50%
	15分～30分未満	
	30分～1時間未満	50%
	1時間～3時間未満	
	3時間～5時間未満	
	5時間～	
発散抑制措置	密閉化設備	
	局所排気装置	
	プッシュプル	
	全体換気装置	50%

289

290 (2) ばく露実態調査結果

291 有害物ばく露作業報告のあった事業場から調査の実施に同意が得られたため、1事業場（平  
292 成29年度1事業場）についてばく露実態調査を実施した。

293 対象事業場においては、製造・取扱作業に従事する1人について個人ばく露測定を行うとと  
294 もに、1地点についてスポット測定を実施した。個人ばく露測定結果については、ガイドライ  
295 ンに基づき、8時間加重平均濃度（8時間TWA）を算定した。

296 ○測定分析法（詳細な測定分析法は別添4に添付）

- 297 ・サンプリング：ガラス繊維ろ紙を用いて捕集
- 298 ・分析法：高速液体クロマトグラフ分析法（HPLC）

299 ○対象事業場における作業の概要

300 対象事業場における2,4-ジクロロフェノキシ酢酸の用途は、「他製剤の原料」であった。

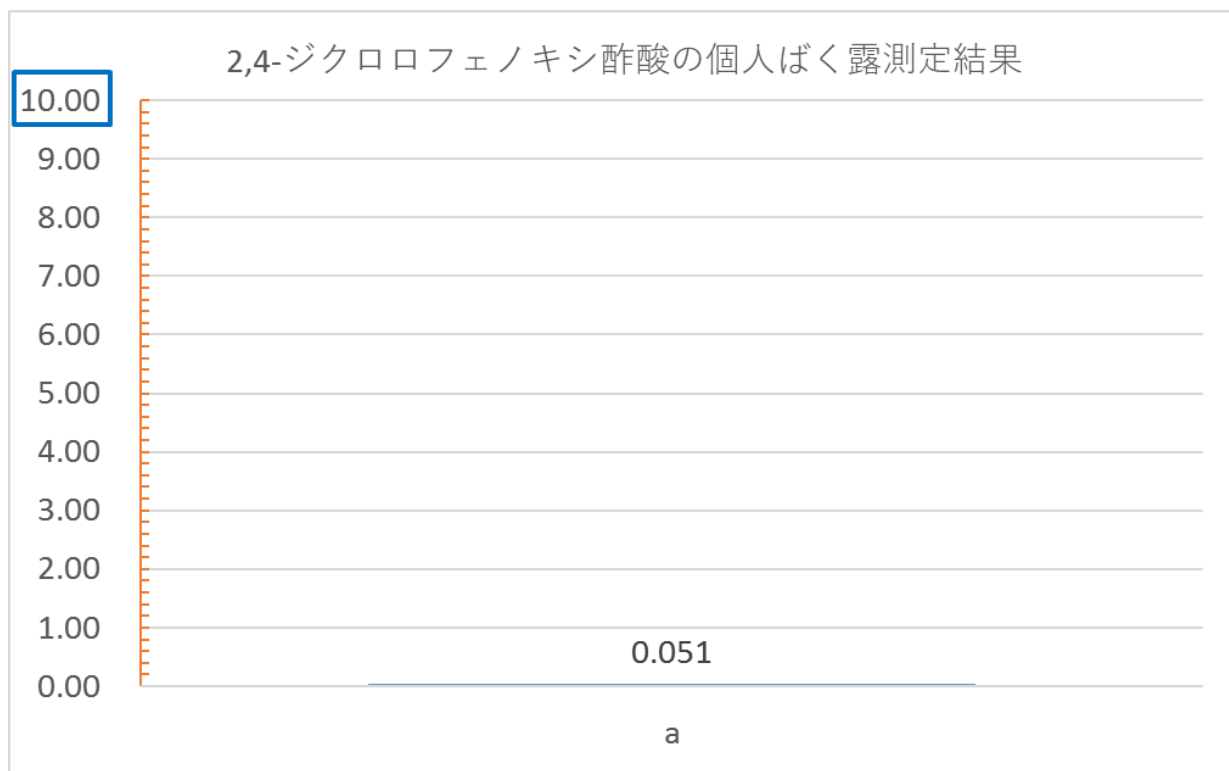
301 2,4-ジクロロフェノキシ酢酸のばく露の可能性のある主な作業（その1回当たり作業時間）  
302 は、「原料の投入作業」（約80分）であった。

303 また、作業環境に関しては、調査対象の作業は屋内で行われており、呼吸用保護具が使用  
304 されていた（局所排気装置の設置は無し。）。

305 ○測定結果

306 測定は、1人の労働者に対し実施し、当該者に係る8時間TWAは0.051mg/m<sup>3</sup>であった（有

307 効な評価データが1データのみであるため、区間推定上側限界値の推定は行わない。)。複数の  
 308 の評価データが得られないため、ばく露評価ガイドラインの規定（区間推定上側限界値又は  
 309 ばく露最大値の高い方を最大値とする。）に準拠したばく露最大値の算出はできないが、少  
 310 なくとも当該評価データについては二次評価値に比べて低いTWA値を示した。  
 311 なお、スポット測定の実測データ（1データ）は、定量下限値を下回っていた。



312

313

表：最大ばく露濃度の推定

有効測定データ数	N = 1
コルモゴロフ・スミルノフ検定 (N<5のため計算できない)	
測定データの最大値 (TWA 値)	0.051 mg/m <sup>3</sup>
対数正規分布の適合を判定できないため、区間推定 上側限界値を表示しない	
N<10のため区間推定上側限界値の計算を行わない	
二次評価値	10 mg/m <sup>3</sup>

314 4 リスクの判定及び今後の対応

315 以上のとおり、2, 4-ジクロロフェノキシ酢酸の製造・取扱事業場においては、最大ばく露  
 316 量（8時間TWAの最大値）0.051 mg/m<sup>3</sup>は二次評価値 10 mg/m<sup>3</sup>を下回っており、経気道からのば  
 317 く露のリスクは低いと思われる。

318 他方、本物質については経皮吸収が指摘されていることから（DFG MAK：区分H）、経皮吸収  
 319 に関する知見や保護具等作業実態のデータを積み重ねた上で、経皮吸収の観点も含めてリスク評  
 320 価を確定させるべきである。

321 なお、本物質は、労働安全衛生法に基づくラベル表示及びSDS交付、並びにリスクアセスメン

322 トの義務対象物質となっている。本物質の製造・取扱作業に労働者等を従事させる事業者は、今  
323 後実施する詳細リスク評価の結果を待たず、本物質が皮膚刺激性、眼に対する刺激性、皮膚感作  
324 性、反復投与毒性、生殖毒性及び神経毒性がある物質であることを踏まえてリスクアセスメント  
325 を実施し、その結果に基づくリスク低減措置を講ずることが必要である。

表：ばく露実態調査集計表

	対象事業場数 (※1)	個人ばく露測定結果 [mg/m <sup>3</sup> ]				スポット測定結果 [mg/m <sup>3</sup> ]			作業環境測定結果 (A測定準拠) [mg/m <sup>3</sup> ]		
		測定数	平均(※1)	8時間TWA 平均(※2)	最大(※3)	単位 作業場所数	平均(※4)	最大(※3)	単位 作業場所数	平均(※5)	最大(※3)
2 ばく露作業報告対象物を含有する製剤その他の物の製造を目的とした原料としての使用	1	1	0.0731	0.0510	0.051	1	<u>0.350</u>	<u>0.350</u>			
計	1	1	0.073	0.051	0.051	1	0.350	0.350			

集計上の注：定量下限未満の値及び個々の測定値は測定時の採気量（測定時間×流速）により有効桁数が異なるが、集計にはこの値を用いて小数点以下3桁で処理した（1以上は有効数字3桁）

※1：測定値の幾何平均値

※2：8時間TWAの幾何平均値

※3：個人ばく露測定結果においては8時間TWAの、それ以外については測定値の、最大値を表す

※4：短時間作業を作業時間を通じて測定した値の単位作業場所ごとの算術平均を代表値とし、その幾何平均

※5：単位作業ごとの幾何平均を代表値とし、その幾何平均

※6：同一事業場で複数の作業を行っている場合があるので、対象事業場数とばく露実態調査を行った事業場数は一致しない。

別添1：有害性総合評価表

物質名：2,4-ジクロロフェノキシ酢酸

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p>致死性</p> <p>ラット</p> <p>吸入：LC<sub>50</sub> = &gt;1,800 mg/m<sup>3</sup> (4h)</p> <p>経口：LD<sub>50</sub> = 443～764 mg/kg 体重</p> <p>経皮：LD<sub>50</sub> = 1,500 mg/kg 体重</p> <p>マウス</p> <p>経口：LD<sub>50</sub> = 429～509 mg/kg 体重</p> <p>ウサギ</p> <p>吸入：LC<sub>50</sub> = 1,800 mg/m<sup>3</sup></p> <p>経口：LD<sub>50</sub> = 699 mg/kg 体重</p> <p>経皮：LD<sub>50</sub> = &gt;2,000 mg/kg 体重</p> <p>健康影響</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・石油中の2,4-D純品を約1/2リットル飲んだ76歳の老人性認知症の男性は、昏睡状態となり、胃腸炎及び骨格筋と心筋の筋緊張を認め、服毒6日後に死亡した。剖検所見として、血管周囲性脱髄、心拡張、肺浮腫、腎臓のうっ血及び、心臓、肝臓、副腎、精巣上体にリポクロムの大量蓄積がみられた。</li> <li>・数時間にわたり2,4-D除草剤の飛行機による空中散布を見ていた72歳の男性は、翌日に嘔吐、吐き気、頭痛、眼震、協調障害及び反応遅延等の症状を発現させた。</li> <li>・吸入すると咳、咽頭痛、頭痛、吐き気、脱力感、経口摂取では腹痛、灼熱感、下痢、頭痛、吐き気、意識喪失、嘔吐、脱力感を生じる。高濃度のばく露では神経系に影響を与える。肝臓及び腎臓の障害を起こし、蛋白尿、ヘモグロビン尿、排尿時膀胱部痛などを生じることがある。</li> <li>・ラットの急性吸入毒性試験において、1,800 mg/m<sup>3</sup>にて、死亡は認めなかったが、活動低下、閉眼、流涎、流涙、粘液様鼻汁、呼吸困難、眼及び鼻周囲に赤又は褐色物付着、粗毛、肛門生殖器部の被毛の汚れを認めた。</li> </ul>
イ 刺激性/ 腐食性	<p>皮膚刺激性：あり（軽度刺激性）</p> <p>根拠：ヒトで皮膚を刺激し、発赤を生じる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・2,4-Dのナトリウム塩を用いたウサギ皮膚刺激性試験において、軽度の刺激性がみられた。</li> </ul> <p>眼に対する刺激性：あり（軽度刺激性）</p> <p>根拠：ヒトで眼を刺激し、眼に入ると発赤を生じる。</p>

	<p>・2,4-D のナトリウム塩を用いたウサギ眼刺激性試験において、重度の刺激性を示したが、180 倍希釈液では刺激性はみられなかった。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：あり</p> <p>根拠：2,4-DのHartley モルモットを用いたBuehler法による皮膚感作性試験では、感作性はみられなかった。</p> <p>・種々の農薬にばく露した接触性皮膚炎の 30 名の農業従事者の内、3 名がワセリン中の 2,4-D の 1%溶液を用いたパッチテストで陽性反応を示した。</p> <p>呼吸器感作性：報告なし。</p>
エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載)	<p>NOAEL = 1 mg/kg 体重/日</p> <p>根拠①：ビーグル犬 (雌雄各5匹/群)を用いた混餌 (2,4-D : 0、1、5、10/7.5 mg/kg体重/日、平均検体摂取量：雄：1.0、5.2、8.2 mg/kg 体重/日、雌：1.0、5.0、7.9 mg/kg 体重/日)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。5 mg/kg以上の群の雌雄で、体重増加抑制、Glu 減少、ALT、BUN及びCr増加、肝臓の血管周囲性慢性活動性炎症、腎尿管上皮細胞色素沈着を、さらに雄でT.Chol増加を認めた。10/7.5 mg/kg群の雄では、さらに摂取量減少を認めた。</p> <p>注 10 mg/kg群において、投与初期に体重減少が認められたため、投与8週時に7.5 mg/kgに引き下げて投与が継続された。</p> <p>根拠②：Fischerラット [主群：雌雄各50 匹/群、サテライト群 (52週解剖群)：雌雄各10 匹/群] を用いた混餌 (2,4-D : 0、1、5、15、45 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量：雄：0.99、4.95、14.8、44.5 mg/kg 体重/日、雌：0.99、4.96、14.9、44.7 mg/kg 体重/日)投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。非腫瘍性病変として、雄では、5 mg/kg以上の群で腎尿管褐色色素沈着、15 mg/kg以上の群で腎絶対及び相対重量増加及び腎乳頭部石灰沈着を、45 mg/kg群でALTの増加を認めた。雌では、5 mg/kg以上の群で腎皮質細胞細胞質空胞化及び腎尿管褐色色素沈着を、45 mg/kg群で体重増加抑制及び摂取量減少、T4減少、腎絶対及び相対重量増加、腎移行上皮過形成及び腎乳頭部石灰沈着を認めた。</p> <p>不確実係数 UF=10</p> <p>根拠：種差 (10)</p> <p>評価レベル=0.84 mg/m<sup>3</sup> (0.09 ppm)</p> <p>計算式：1 mg/kg 体重/日 × 7/5 × 60 kg 体重/10 m<sup>3</sup> × 1/10 (種差)=0.84 mg/m<sup>3</sup></p>
オ 生殖毒性	<p>生殖毒性：あり</p> <p>NOAEL = 5 mg/kg 体重/日</p> <p>根拠：Fischerラット (雌雄各30 匹/群)を用いた混餌 (2,4-D : 0、5、20、80</p>

	<p>mg/kg体重/日)投与による2世代繁殖試験が実施された。80 mg/kg群において、F1b児動物に対して強い毒性 (体重減少及び生存率低下)が認められたため、同投与群はF1b児動物の離乳時で試験が中止された。本試験において、親動物では20 mg/kg以上の群のP 及びF1雄で腎限局性髄質尿管変性、80 mg/kg群のP雌で体重増加抑制等が、児動物では20 mg/kg以上の群のF1b哺育児で低体重が認められ、80 mg/kg群で死産児数増加、生存産児数減少、生存率低下、体重増加抑制を認めた。</p> <p>不確実係数 UF=10  根拠：種差 (10)  評価レベル = 3 mg/m<sup>3</sup> (0.33 ppm)  計算式：5 mg/kg 体重/日 × 60 kg 体重/10 m<sup>3</sup> × 1/10 (種差) = 3 mg/m<sup>3</sup></p> <p>[付言]  農薬登録では2,4-Dについて、「生殖毒性なし」としているが、上記の試験結果に加えて、発達神経毒性影響を示唆する報告もある。従って、本評価結果では「生殖毒性：あり」とする。</p>
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性：判断できない</p> <p>根拠：In vitroでの細菌を用いた復帰突然変異試験、染色体異常試験、in vivoでの不定期DNA合成試験、小核試験及び優性致死試験で陰性の結果が得られている。一方、in vitroでのコメット試験、姉妹染色分体交換試験及びHPRT試験、in vivoでのDNA傷害試験、染色体異常試験、ショウジョウバエの伴性劣性試験等で陽性の結果が得られている。2,4-Dを含む農薬製剤にばく露したヒトで、コメットアッセイ陽性、小核又は姉妹染色分体交換の誘発の報告があるが、遺伝毒性を示唆する十分な証拠はない。</p> <p>他機関評価：遺伝毒性なし：食品安全委員会、ACGIH、MAK  弱い遺伝毒性：IARC</p> <p>生殖細胞変異原性等：判断できない  根拠：生殖細胞変異原性を判断する十分な情報がない。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性：ヒトに対する発がん性が疑われる</p> <p>根拠：マウスを用いた多くの動物試験において、発がん性は認められなかった。ラットを用いた2,4-Dの混餌投与試験で、雄で脳の星状細胞腫の発生率が、高用量を使用した2回目の混餌投与試験では増加はみられなかったが、1回目の試験では傾向検定で有意に増加がみられた。ヒトにおける疫学研究において、発がん性を示唆する十分な証拠はない。IARCは2Bに分類している。</p>



	<p>閾値の有無：判断できない 根拠：カ項の「遺伝毒性」の判断を根拠とする。</p> <p>閾値なしの場合 ユニットリスクの報告なし</p> <p>閾値ありの場合 NOAEL = 14.8 mg/kg体重/日 根拠：Fischerラット [主群：雌雄各50匹/群、サテライト群 (52週解剖群)：雌雄各10匹/群] を用いた混餌 (2,4-D (純度：97.5%)：0、1、5、15、45 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量：雄：0.99、4.95、14.8、44.5 mg/kg 体重/日、雌：0.99、4.96、14.9、44.7 mg/kg 体重/日)投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。腫瘍性病変として、45 mg/kg群の雄において、試験104 週の最終解剖動物で星状膠細胞腫の発生頻度が有意に増加したが、全動物では対照群にも発生していて有意差はなかった。IARC (2016)は、全動物における星状膠細胞腫の発生頻度について、傾向検定で有意 (P = 0.0026)であったと記載している。</p> <p>不確実係数 UF=100 根拠：種差 (10)、がんの重大性 (10) 評価レベル = 0.78 mg/m<sup>3</sup> (0.1 ppm) 計算式：14.8 mg/kg 体重/日 × 7/5 × 60 kg 体重/10m<sup>3</sup> × 1/100 (種差、発がん) = 0.78 mg/m<sup>3</sup></p>
ク 神経毒性	<p>神経毒性：あり</p> <p>根拠：吸入すると咳、咽頭痛、頭痛、吐き気、脱力感、経口摂取では腹痛、灼熱感、下痢、頭痛、吐き気、意識喪失、嘔吐、脱力感を生じる。高濃度のばく露では神経系に影響を与える。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・数時間にわたり2,4-D除草剤の飛行機による空中散布を見ていた72歳の男性は、翌日に嘔吐、吐き気、頭痛、眼震、協調障害及び反応遅延等の症状を発現させた</li> <li>・2,4-D及び2,4,5-T (TCDDの検出可能な汚染あり)の生産に従事した56名の作業者の下肢の腓腹部神経の神経伝達速度が測定され、雇用期間の長さに伴い神経伝達速度の有意な低下がみられた。</li> <li>・Fischerラット (雌雄各10匹/群)を用いた強制経口 (2,4-D：0、15、75、250 mg/kg体重、溶媒：コーン油)投与による急性神経毒性試験が実施された。250 mg/kg群の雌雄で運動協調性失調、異常歩行及び自発運動量の減少が、75 mg/kg群の雌で軽度ではあるが異常歩行がいずれも投与5～6時間後に認められた。</li> <li>・Wistarラットに70 mg/kg体重/日の2,4-Dを妊娠16日～出産後23日まで毎日</li> </ul>

	<p>経口投与し、離乳後、児は出生後90日まで無処置飼料を与える群と2,4-D含有飼料を与える群に割り当てた。児への影響を神経毒性試験バッテリーで評価した。種々の出生年齢で神経運動反射、自発運動量、セロトニン症候群、旋回及びカタレプシーを測定した。母動物に投与の影響はみられなかった。2,4-D投与により、新生児に、立ち直り反射及び背地走性 (negative geotaxis)の遅延がみられ、自発運動量の異常、常動行動(過剰なグルーミングと頭部垂直運動 (vertical head movements))及びオープンフィールドにおける活動亢進もみられた。2,4-D含有飼料群の成熟ラット雌雄で、歩行と立ち上がり行動の減少がみられたが、過度のグルーミング反応は雄でのみ認められた。さらに、これらの動物は、セロトニン症候群様の行動、カタレプシー及び右旋回嗜好を示した。いくつかの行動は可逆的であったが、他の行動は永続的であり、一部は投与終了後にのみ認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wistar新生児ラット (10匹/群)に、0(グループ1)、70、100 mg/kg 体重の2,4-Dを、出生後7日～17日及び7日～25日 (70 mg : グループ2、100 mg : グループ3)、12日～17日及び12日～25日 (70 mg : グループ4、100mg : グループ5)まで隔日皮下投与 した。17日齢の児では、全てのグループで体重、脳のタンパク質及びDNA含量に変化はみられなかったが、脳重量の減少がグループ2、3及び5でみられた。25日齢の児では、体重の減少がグループ2、3及び5で、脳重量の減少がグループ2及び3で、脳のタンパク質及びDNA含量の減少がグループ3でみられ、投与量及び期間に依存していた。脳のガングリオシド含量及び組成 (GM<sub>1</sub>、GD<sub>1a</sub>、GD<sub>1b</sub>、GT<sub>1b</sub>)は、17日齢では僅かに変化がみられたのみであったが、25日齢では高投与量又は長期投与で分析した全てのパラメーターで減少がみられた。</li> </ul>
<p>ケ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH TLV : TWA 10 mg/m<sup>3</sup> Inhalable particulate matter (2013 : 設定年)</p> <p>根拠 : げっ歯類の慢性混餌試験において甲状腺と腎臓でみられた影響から保護するため、2,4-DのTLV-TWAとして、吸収量が約1.5 mg/kg 体重/日となるように、吸引可能な物質として10 mg/m<sup>3</sup>を勧告する。吸入ばく露で実施された試験の報告はない。2,4-Dは、腎臓により能動的に分泌される。この用量は、排泄機構を飽和するのに必要な用量を十分に下回る。従って、さらなる蓄積を生じることなく、身体負荷量は定常状態となる。</p> <p>日本産業衛生学会 : 設定なし</p> <p>DFG MAK : 2 mg/m<sup>3</sup> I (measured as the inhalable fraction of the aerosol) (2012 : 設定年)</p> <p>NIOSH REL : TWA 10 mg/m<sup>3</sup></p> <p>OSHA : TWA 10 mg/m<sup>3</sup></p>

## 別添2：有害性評価書

329

330 物質名：2,4-ジクロロフェノキシ酢酸

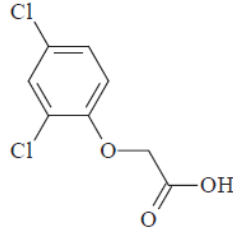
331

332 1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2005) (IARC 2016)

333 名 称：2,4-ジクロロフェノキシ酢酸

334 別 名：2,4-D、2,4-PA

335 化学式：C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>



336 分子 量：221.0

337 CAS番号：94-75-7

338 労働安全衛生法施行令別表9 (名称等を表示し、又は通知すべき有害物) 第251号

339

340 2. 物理化学的情報

341 (1) 物理化学的性状 (ICSC 2005)

外観：無色の結晶、又は白色の粉末。

発火点：—

比重 (水=1)：0.7-0.8

爆発限界 (空气中)：—

沸 点：分解する

溶解性 (水)：0.031 g/100 mL (非常に溶  
けにくい) (25°C)

蒸気圧：0.01 Pa (25°C) (ほとんどない)

融 点：140°C

オクタノール/水分配係数 log Pow：2.81

引火点 (C.C.)：—

換算係数：1 ppm=9.06 mg/m<sup>3</sup> (25°C)

1 mg/m<sup>3</sup>=0.11 ppm (25°C)

342

343 (2) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2005)

344 ア 火災危険性：不燃性。有機溶剤を含む液体製剤は、引火性のことがある。火災時  
345 に、刺激性あるいは有毒なフェームやガスを放出する。

346 イ 爆発危険性：—

347 ウ 物理的危険性：—

348 エ 化学的危険性：加熱すると、分解する。塩化水素などの有毒なフェームを生じる。

349 強酸化剤と反応する。火災や爆発の危険を生じる。ある種の被覆剤

350 及び金属類を侵す。

351

352 3. 生産・輸入量/使用量/用途 (化工日 2015)

353 製造・輸入量：2013農薬年度 水溶剤 0.5 t、液剤204.6 kL、粒剤272.6 t、輸出=0.4 t (製剤)、

354 輸入=60.0 t (原体)

355 用途：除草剤

356 製造業者：日産化学工業、石原産業

357

358 4. 健康影響

359 【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

360 1) ヒト体内動態 (吸収・代謝・排泄)

- 361 ・ 男性 1 名に非標識 2,4-ジクロロフェノキシ酢酸 (以下 2,4-D と略す)を 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、吸収及び排泄が検討された。血漿中濃度は、投与 2、24 及び 48 時間後においてそれぞれ 35、25 及び 3.5 µg/mL、全血中濃度は、投与 2 及び 48 時間後においてそれぞれ 21 及び 2.1 µg/mL であった。投与後 48 時間で投与量の 73%が尿中に排泄された。この結果から、ヒトにおいて 1 mg/kg 体重の 2,4-D は 24 時間以内に排泄されると推定された (食安委 2017)。
- 362
- 363
- 364
- 365
- 366 ・ 健康成人ボランティア 6 名 (年齢 22~30 歳、性別不明)に、非標識 2,4-D を 5 mg/kg 体重でゼラチンカプセルを用いて単回経口投与して、吸収、代謝及び排泄が検討された。2,4-D の吸収は極めて速やかで、投与 1 時間後には血中に相当量が検出され、血漿中における Tmax は 7~24 時間であった。排泄も速やかで、投与後 96 時間で投与量の 75%が未変化の 2,4-D として尿中に排泄された。尿中から代謝物は検出されなかった (食安委 2017)。
- 367
- 368
- 369
- 370
- 371 ・ 男性 5 名 (年齢 29~40 歳)に非標識 2,4-D を 5 mg/kg 体重で、牛乳スラリーとして、又は粉末に続いて水を用いて単回経口投与して、吸収、代謝及び排泄について検討された。2,4-D の吸収半減期は平均 3.8 時間 (最小値 1.7~最大値 4.2 時間)、血漿中における消失半減期は 11.6 時間、尿中における消失半減期は平均 17.1 時間 (最小値 10.2~最大値 28.4 時間)であった。投与量の約 82%が未変化体で、約 13%が抱合体として排泄された (食安委 2017)。
- 372
- 373
- 374
- 375

376

377 2) 動物体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)

378 吸収

- 379 ・ Fischer ラット雄 (4 匹/群)に、<sup>14</sup>C-2,4-D を 1 mg/kg 体重又は 100 mg/kg 体重で単回経口投与して、血中濃度推移について検討した。Tmax は、両用量ともに 4 時間であり、T<sub>1/2</sub> は、1 mg/kg 群の α 相、β 相は、それぞれ 1.5、7.2 時間であり、100 mg/kg 群の α 相は 2.4 時間であった。又、AUC は、1 mg/kg 群及び 100 mg/kg 群でそれぞれ、8.1 及び 1,990 hr・µg/g であった (食安委 2017)。
- 380
- 381
- 382
- 383
- 384 尿中排泄率、ケージ洗浄液及び組織中放射能の合計から、経口投与後 48 時間における体内吸収率は 1 mg/kg 群で少なくとも 95.0%、100 mg/kg 群で少なくとも 92.6%と算出された (食安委 2017)。
- 385
- 386
- 387 ・ Fischer ラット雄 (3 匹/群)に、<sup>14</sup>C-2,4-D を 10、50 若しくは 150 mg/kg 体重で単回経口投与、又は 5 若しくは 90 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、尿及び糞中放射能が経時的に測定された。又、Fischer ラット雄 (6 匹/群)に、<sup>14</sup>C-2,4-D を 10、25、50、100 又は 150 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 6 時間後に、血漿、尿及び腎の放射能が測定された。静脈内及び経口投与群において、α 相の半減期はそれぞれ 0.92 及び 1.0 時間、β 相ではそれぞれ 14 及び 18 時間であった。経口投与後 12 時間における尿中排泄率は 85%総投与放射能 (Total Administered Radioactivity 以下 TAR)超であり、経口投与群では 10 及び 150 mg/kg 体重でそれぞれ 97%TAR 及び 95%TAR が尿中に排泄された。5 及び 90 mg/kg 体重の静脈内投与群では、投与後 12 時間でそれぞれ 99%TAR 及び 86%TAR が、投与後 72 時間でそれぞれ 100%TAR 及び 91%TAR が尿中に排泄された (食安委 2017)。
- 388
- 389
- 390
- 391
- 392
- 393
- 394
- 395
- 396
- 397 ・ B6C3F1 マウス雄 (26 匹/群)に、<sup>14</sup>C-2,4-D を 5、45 若しくは 90 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は 90 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、血中濃度推移について検討された。少なくとも
- 398

399 も 50%TAR が投与後 12 時間で消失した。AUC (hr・ $\mu\text{g}/\text{mL}$ )は、5、45 及び 90 mg/kg 体重の  
400 単回経口投与群でそれぞれ 95、1,090 及び 2,260、90 mg/kg 体重の単回静脈内投与群で 2,550  
401 であった。尿及び糞中排泄試験において、5 及び 90 mg/kg 体重単回経口投与群における尿中  
402 排泄率がそれぞれ 63%TAR 及び 53%TAR、静脈内投与群における尿中排泄率がそれぞれ  
403 84%TAR 及び 65%TAR であったことから、投与後 168 時間における体内吸収率は 5 mg/kg 体  
404 重投与群で少なくとも 75%、90 mg/kg 体重投与群で少なくとも 81.5%と算出された (食安委  
405 2017)。

#### 406 分布

407 ・ Fischer ラット (雌雄各 5 匹/群)に、 $^{14}\text{C}$ -2,4-D を 1 mg/kg 若しくは 100 mg/kg で単回経口投与、  
408 非標識 2,4-D を 1 mg/kg で 14 日間反復経口投与した後、 $^{14}\text{C}$ -2,4-D を 1 mg/kg で単回経口投与、  
409 又は  $^{14}\text{C}$ -2,4-D の Na 塩を 1 mg/kg で単回静脈内投与して、体内分布試験が実施された。いづ  
410 れの投与群においても腎臓及び心臓で比較的高い残留放射能が認められたが、全体的に臓器  
411 及び組織中の残留放射能は低く、高用量での脂肪組織以外に特定の組織に蓄積する傾向は認  
412 められなかった (食安委 2017)。

413 ・ B6C3F1 マウス (性別不明、5 匹/群)に、 $^{14}\text{C}$ -2,4-D を 5、45 若しくは 90 mg/kg 体重で単回経  
414 口投与し、又は 5 若しくは 90 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、投与 168 時間後に、体内分布  
415 試験が実施された。投与経路及び投与量にかかわらず、投与 168 時間後の体内残留放射能は  
416 1.1%TAR 未満であった (食安委 2017)。

#### 417 代謝

418 ・ Fischer ラット (雌雄各 5 匹/群)に、 $^{14}\text{C}$ -2,4-D を 1 mg/kg 若しくは 100 mg/kg で単回経口投与、  
419 非標識 2,4-D を 1 mg/kg で 14 日間反復経口投与した後、 $^{14}\text{C}$ -2,4-D を 1 mg/kg で単回経口投与、  
420 又は  $^{14}\text{C}$ -2,4-D の Na 塩を 1 mg/kg で単回静脈内投与し、各試験において投与後 12 時間で得ら  
421 れた尿試料を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。各投与群の尿試料において、96.8%  
422 総残留放射能 (Total Radioactive Residues、以下 TRR)~98.5%TRR が未変化の 2,4-D であり、ほ  
423 かに少量の未同定代謝物が認められた。ラットに投与した 2,4-D はほとんど代謝されること  
424 なく、急速に尿中に排泄されるものと考えられた (食安委 2017)。

#### 425 排泄

426 ・ Fischer ラット (雌雄各 5 匹/群)に、 $^{14}\text{C}$ -2,4-D を 1 mg/kg 若しくは 100 mg/kg で単回経口投与、  
427 非標識 2,4-D を 1 mg/kg で 14 日間反復経口投与した後、 $^{14}\text{C}$ -2,4-D を 1 mg/kg で単回経口投  
428 与、又は  $^{14}\text{C}$ -2,4-D の Na 塩を 1 mg/kg で単回静脈内投与して、尿及び糞中排泄試験が実施さ  
429 れた。いずれの投与群においても排泄は速やかで、投与後 48 時間で 85.5%TAR 以上が尿中  
430 に排泄された。排泄速度に性差は認められず、単回投与及び反復投与で差は認められなかった  
431 (食安委 2017)。

432 ・ B6C3F1 マウス (性別不明、5 匹/群)に、 $^{14}\text{C}$ -2,4-D を 5、45 若しくは 90 mg/kg 体重で単回経口  
433 投与し、又は 5 若しくは 90 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、尿及び糞中排泄試験が実施さ  
434 れた。2,4-D は、主に尿中に排泄された。いずれの投与群においても尿中排泄は速やかであり、  
435 5 mg/kg 体重の静脈内投与群では投与後 6 時間、5 mg/kg 体重の経口投与群では投与後 12 時  
436 間、45 及び 90 mg/kg 体重投与群では投与 6 時間後から 24 時間後までの間にほとんどの放  
437 射能が排泄された (食安委 2017)。

438

439 (1) 実験動物に対する毒性

440 ア 急性毒性

441 致死性

442 実験動物に対する2,4-Dの急性毒性試験結果を以下にまとめる (RTECS 2017) (食安委  
443 2017) (MAK 1998)。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC <sub>50</sub>	-	>1,800 mg/m <sup>3</sup> (4h)	1,800 mg/m <sup>3</sup>
経口、LD <sub>50</sub>	雄429 mg/kg体重 雌509 mg/kg体重	雄550 mg/kg体重 雌420 mg/kg体重  雄639 mg/kg体重 雌764 mg/kg体重  443 mg/kg体重	699 mg/kg体重
経皮、LD <sub>50</sub>	-	1,500 mg/kg体重	>2,000 mg/kg体重

444

445 健康影響

- 446
- 447
- 448
- 449
- 450
- 451
- 452
- 453
- 454
- 455
- 456
- 457
- ラットの急性吸入毒性試験において、2,4-D 1,800 mg/m<sup>3</sup>にて、死亡は認めなかったが、活動低下、閉眼、流涎、流涙、粘液様鼻汁、呼吸困難、眼及び鼻周囲に赤又は褐色物付着、粗毛、肛門生殖器部の被毛の汚れを認めた (食安委 2017)。
  - SD ラットの急性経口毒性試験 (2,4-D 投与量：0、197 (雌のみ)、250、318、403、512、650、826 mg/kg 体重)において、雄の 250 mg/kg 以上、雌の 197 mg/kg 以上の群で投与 1 時間後以降に活動低下、歩行異常を、投与 1 日後以降に雄の 512 mg/kg 以上、雌の 318 mg/kg 以上で外陰部及び鼻吻部汚れ、赤色眼脂、流涎、尿暗赤色化を認めた。雄の 403 mg/kg 以上、雌の 250 mg/kg 以上で死亡例を認めた (食安委 2017)。
  - ICR マウスの急性経口毒性試験 (2,4-D 投与量：0、200、264、348、460、670、801 mg/kg 体重)において、雌雄の 200 mg/kg 以上の群で活動低下、歩行異常 (投与 1 時間後以降)を、雌雄の 348 mg/kg 以上で外陰部の汚れ (投与 1 日後以降)を認め、雄の 264 mg/kg 以上、雌の 348 mg/kg 以上で死亡例を認めた (食安委 2017)。

458

459 イ 刺激性及び腐食性

- 460
- 461
- 462
- 463
- 464
- 2,4-D の眼及び皮膚刺激性に対する報告は、調査した範囲内ではなかった。  
(参考)
  - 2,4-D の Na 塩は、NZW ウサギを用いた眼刺激性試験で重度の刺激性を示したが、3%蒸留水希釈液では刺激性はみられなかった。又、NZW ウサギを用いた皮膚刺激性において、軽度の刺激性を示した (食安委 2017)。

465

466 ウ 感作性

- 467
- 468
- 2,4-D の Hartley モルモットを用いた Buehler 法による皮膚感作性試験では、感作性はみられなかった (食安委 2017)。

469

470 (参考)

- 471
- 2,4-D の Na 塩及びジメチルアミン (DMA)塩の Hartley モルモットを用いた Maximization

472 法による皮膚感作性試験では、感作性はみられなかった (食安委 2017)。

473

474 エ 反復投与毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

475 吸入ばく露

476 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

477

478 経口投与/経皮投与/その他の経路等

479 ・ Fischer ラット (雌雄各 20 匹/群)を用いた混餌 (2,4-D : 0、1、5、15、45 mg/kg 体重/日)投  
480 与による 90 日間亜急性毒性試験において、45 mg/kg 群の雌雄で腎絶対及び相対重量増加  
481 が、5 mg/kg 以上の群の雌雄で腎病変 (腎皮質の細胞質の均質化及び染色性変化並びに空  
482 胞化)が認められた。NOAEL は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた (食安委  
483 2017)。

484 ・ Fischer ラット (雌雄各 10 匹/群)を用いた混餌 (2,4-D : 0、1、15、100、300 mg/kg 体重/日、  
485 平均検体摂取量は雄 : 0.93、14.0、93.9、278 mg/kg 体重/日、雌 : 0.96、14.4、96.2、293 mg/kg  
486 体重/日)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。100 mg/kg 以上の群の雌雄で、  
487 体重増加抑制及び摂餌量減少、血小板減少、サイロキシン (T4)減少、さらに雄で血糖減  
488 少、雌でトリヨードサイロニン (T3)減少及び副腎の皮質球状帯細胞肥大 (雌)を認めた。  
489 300 mg/kg 群では、雌雄で赤血球数及びヘモグロビン減少、白血球数及びリンパ球数減少、  
490 肝相対重量増加、肺泡マクロファージ集簇、脾臓萎縮、小葉中心性肝細胞肥大、腎尿細管  
491 刷子縁消失、胸腺萎縮、骨髄 (胸骨)の細胞密度減少を認め、さらに雄では、T3 減少、副  
492 腎相対重量増加、精巣絶対及び相対重量減少、甲状腺相対重量増加、副腎皮質の球状層肥  
493 大及び精巣萎縮を、雌では、白内障、卵巣、胸腺及び下垂体絶対及び相対重量減少及び甲  
494 状腺濾胞細胞肥大を認めた。NOAEL は雌雄とも 15 mg/kg 体重/日 (雄 : 14.0 mg/kg 体重  
495 /日、雌 : 14.4 mg/kg 体重/日)であると考えられた (食安委 2017)。

496 ・ Fischer ラット (雌雄各 15 匹/群)を用いた混餌 (2,4-D 精製品 : 0、15、60、100、150 mg/kg  
497 体重/日)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。60 mg/kg 以上の群の雌雄で腎  
498 尿細管の病変、雌でさらに体重増加抑制、T4 減少、腎絶対重量増加を認め、100 mg/kg 以  
499 上の群の雌雄で ALT、AST、ALP 及び T4 の変化、腎絶対及び相対重量増加、肝相対重量  
500 増加を、さらに雄で体重増加抑制を認めた。100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重  
501 増加抑制等が認められたので、NOAEL は雌雄とも 15 mg/kg 体重/日であると考えられた  
502 (食安委 2017)。

503 ・ B6C3F1 マウス (雌雄各 20 匹/群)を用いた混餌 (2,4-D : 0、5、15、45、90 mg/kg 体重/日)  
504 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、5 mg/kg 以上の群の  
505 雌雄で腎病変 (腎皮質の細胞質の均質化及び染色性変化等)の用量に依存した増加が認め  
506 られた。NOAEL は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた (食安委 2017)。

507 ・ B6C3F1 マウス (雌雄各 10 匹/群)を用いた混餌 (2,4-D : 0、1、15、100、300 mg/kg 体重/  
508 日、平均検体摂取量 雄 : 0.98、14.7、98.2、293 mg/kg 体重/日、雌 : 0.99、14.8、98.8、  
509 296 mg/kg 体重/日)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。雄では、100 mg/kg  
510 以上の群で、T4 減少を、300 mg/kg 群で腎尿細管変性、肝細胞核過染性及び門脈周囲性肝  
511 細胞萎縮を認めた。雌では、100 mg/kg 以上の群で、血糖 (Glu)減少、肝細胞核過染性及  
512 び門脈周囲性肝細胞萎縮を、300 mg/kg 群でさらに T4 減少を認めた。NOAEL は雌雄と

513 も 15 mg/kg 体重/日 (雄：14.7 mg/kg 体重/日、雌：14.8 mg/kg 体重/日)であると考  
514 られた (食安委 2017)。

515 ・ ビーグル犬 (雌雄各 5 匹/群)を用いたカプセル経口 (2,4-D：0、0.3、1、3、10 mg/kg 体重  
516 /日)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。3 mg/kg 以上の群の雄及び 10 mg/kg  
517 群の雌で、尿素窒素 (BUN)及びクレアチニン (Cr)増加、腎近位尿細管細胞の変化を、10  
518 mg/kg 群の雌雄で、体重増加抑制、削瘦、無気力、食欲不振、嘔吐を、さらに雄で精巣腫  
519 大を、雌で腎相対重量増加を認めた。NOAEL は雄で 1 mg/kg 体重/日、雌で 3 mg/kg 体  
520 重/日であると考えられた (食安委 2017)。

521 ・ ビーグル犬 (雌雄各 4 匹/群)を用いた混餌 (2,4-D：0、0.5、1、3.75、7.5 mg/kg 体重/日)投  
522 与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。3.75 mg/kg 以上の群の雌雄で体重増加抑  
523 制、摂餌量減少、BUN、Cr 及び ALT 増加を、7.5 mg/kg 群の雌雄で、中等度の肝臓の血  
524 管周囲性慢性活動性炎症 (perivascular, chronic active inflammation)を、さらに雄で精巣絶対  
525 及び相対重量減少を認めた。NOAEL は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日 (雌雄：1.0 mg/kg 体重  
526 /日)であると考えられた (食安委 2017)。

527 ・ Fischer ラット [主群：雌雄各 50 匹/群、サテライト群 (52 週解剖群)：雌雄各 10 匹/群]  
528 を用いた混餌 (2,4-D：0、1、5、15、45 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量：雄：0.99、4.95、  
529 14.8、44.5 mg/kg 体重/日、雌：0.99、4.96、14.9、44.7 mg/kg 体重/日)投与による 2 年間慢  
530 性毒性/発がん性併合試験が実施された。非腫瘍性病変として、雄では、5 mg/kg 以上の群  
531 で腎尿細管褐色色素沈着、15 mg/kg 以上の群で腎絶対及び相対重量増加及び腎乳頭部石  
532 灰沈着を、45 mg/kg 群で ALT 増加を認めた。雌では、5 mg/kg 以上の群で腎皮質細胞細  
533 胞質空胞化及び腎尿細管褐色色素沈着を、45 mg/kg 群で体重増加抑制及び摂餌量減少、  
534 T4 減少、腎絶対及び相対重量増加、腎移行上皮過形成及び腎乳頭部石灰沈着を認めた。  
535 NOAEL は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日 (雌雄：0.99 mg/kg 体重/日)であると考えられた (食  
536 安委 2017)。

537 ・ Fischer ラット [主群：雌雄各 50 匹/群、サテライト群 (52 週解剖群)：雌雄各 10 匹/群]  
538 を用いた混餌 (2,4-D：0、5、75、150 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量：雄：4.77、73.2、  
539 145 mg/kg 体重/日、雌：4.89、73.1、144 mg/kg 体重/日)投与による 2 年間慢性毒性/発がん  
540 性併合試験が実施された。毒性所見として、雄では、75 mg/kg 以上の群で腎近位尿細  
541 管変性、尿比重低下、ALT、ALP、アルブミン (Alb)及び Cr 増加、コレステロール (Chol)  
542 及び T4 減少が、150 mg/kg 群で、体重増加抑制及び摂餌量減少、赤血球数 (RBC)、ヘマ  
543 クトリット値 (Ht)及び血小板数 (PLT)低下、グロブリン (Glob)、Glu 及びトリグリセライ  
544 ド (TG)減少、眼底血管狭窄及び眼底動脈壁反射亢進、精巣絶対及び相対重量減少、甲状  
545 腺絶対及び相対重量増加、白内障、網膜変性重篤化、肝細胞細胞質の好酸性化、細胞質の  
546 好酸性化を伴う肝細胞肥大、肺の亜急性/慢性炎症、心筋変性重篤化、精細管萎縮重篤化  
547 傾向が認められた。雌では、75 mg/kg 以上の群で体重増加抑制及び摂餌量減少、RBC、  
548 Hb、Ht 及び PLT 減少、ALP 及び Cre 増加、Glob、Glu、Chol、TG 及び T4 減少、尿比  
549 重低下、甲状腺絶対及び相対重量増加、網膜変性重篤化、細胞質の好酸性化を伴う肝細胞  
550 肥大、腎近位尿細管変性及び肺の亜急性/慢性炎症が認められ、150 mg/kg 群で、総蛋白質  
551 (TP)及びカルシウム減少、水晶体混濁、白内障、肺の多発性組織球症、甲状腺濾胞内分泌  
552 減少及び骨髄造血低下がみられた。NOAEL は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日 (雄：4.77 mg/kg  
553 体重/日、雌：4.89 mg/kg 体重/日)であると考えられた (食安委 2017)。



- 554 • B6C3F1 マウス (主群:雌雄各 50 匹/群、サテライト群:雌雄各 10 匹/群)を用いた混餌(2,4-  
555 D : 0、1、15、45 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量:雄:0.98、149、44.8 mg/kg 体重/日、  
556 雌:1.00、14.9、44.8 mg/kg 体重/日)投与による 2 年間発がん性試験が実施された。毒性所  
557 見として、15 mg/kg 以上の群の雄で腎尿管上皮細胞質均質化を、45 mg/kg 群の雄で体  
558 重増加抑制を、雌で腎絶対及び相対重量増加が認められた。NOAEL は雄で 1 mg/kg 体重  
559 /日 (0.98 mg/kg 体重/日)、雌で 15 mg/kg 体重/日 (14.9 mg/kg 体重/日)であると考えられた  
560 (食安委 2017)。
- 561 • B6C3F1 マウス (主群:雌 50 匹/群、サテライト群:雌 10 匹/群)を用いた混餌 (2,4-D : 0、  
562 5、150、300 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量:雌:5.01、150、310 mg/kg 体重/日)投与に  
563 による 2 年間発がん性試験が実施された。当初雌雄のマウスを用いて開始されたが、150  
564 mg/kg 以上の群の雄で体重増加量の有意な減少 (150 mg/kg 群で 7%~11%、300 mg/kg 群  
565 で 20%~27%)が認められたため、投与 419 日で雄の試験が中止され、雌のみ試験が継続  
566 された。毒性所見として、150 mg/kg 以上の群の雌で腎絶対及び相対重量増加、腎近位尿  
567 細管細胞過形成・腎尿管変性/再生、脾髄外造血亢進、300 mg/kg 群で体重増加抑制及び  
568 腎尿管鉍質沈着を認めた。NOAEL は雌で 5 mg/kg 体重/日 (5.01 mg/kg 体重/日)である  
569 と考えられた (食安委 2017)。
- 570 • B6C3F1 マウス (主群:雄 50 匹/群、サテライト群:雄 10 匹/群)を用いた混餌 (2,4-D : 0、  
571 5、62.5、125 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量:雄:5.0、61.9、129 mg/kg 体重/日)投与に  
572 による 2 年間発がん性試験が実施された。本試験は、マウスを用いた 2 年間発がん性試験  
573 (上記)において、雄の 150 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少が認められ、投与 419 日  
574 で試験が中止されたため、雄について投与量を引き下げて実施された。毒性所見として、  
575 62.5 mg/kg 体重/日以上以上の群の雄で腎相対重量増加、腎近位尿管変性/再生、腎近位尿管  
576 管空胞化減少、腎皮質変性/再生及び腎尿管鉍質沈着を、125 mg/kg 群の雄で腎絶対重量  
577 増加を認めた。NOAEL は雄で 5 mg/kg 体重/日 (5.0 mg/kg 体重/日)であると考えられた  
578 (食安委 2017)。
- 579 • ビーグル犬 (雌雄各 5 匹/群)を用いた混餌 (2,4-D : 0、1、5、10/7.5<sup>注</sup> mg/kg 体重/日、平  
580 均検体摂取量:雄:1.0、5.2、8.2 mg/kg 体重/日、雌:1.0、5.0、7.9 mg/kg 体重/日)投与に  
581 による 1 年間慢性毒性試験が実施された。5 mg/kg 以上の群の雌雄で、体重増加抑制、Glu  
582 減少、ALT、BUN 及び Cr 増加、肝臓の血管周囲性慢性活動性炎症、腎尿管上皮細胞色  
583 素沈着を、さらに雄で総コレステロール (T.Chol)の増加を認めた。10/7.5 mg/kg 群の雄で  
584 は、さらに摂取量減少を認めた。NOAEL は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日 (雌雄:1.0 mg/kg  
585 体重/日)であると考えられた (食安委 2017)。
- 586 <sup>注</sup> 10 mg/kg群において、投与初期に体重減少が認められたため、投与8週時に7.5 mg/kg体  
587 重/日に引き下げて投与が継続された。

588  
589 オ 生殖毒性

590 吸入ばく露

- 591 • 調査した範囲内では、報告はない。

592  
593 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 594 • Fischer ラット (雌雄各 30 匹/群)を用いた混餌 (2,4-D : 0、5、20、80 mg/kg 体重/日)投与に

595 よる 2 世代繁殖試験が実施された。80 mg/kg 群において、F1b 児動物に対して強い毒性  
596 (体重減少及び生存率低下)が認められたため、同投与群は F1b 児動物の離乳時で試験が中  
597 止された。本試験において、親動物では 20 mg/kg 以上の群の P 及び F1 雄で腎臓局性髓  
598 質尿細管変性、80 mg/kg 群の P 雌で体重増加抑制等が、児動物では 20 mg/kg 以上の群の  
599 F1b 哺育児で低体重が認められ、80 mg/kg 群で死産児数増加、生存産児数減少、生存率低  
600 下、体重増加抑制を認めた。NOAEL は親動物の雄で 5 mg/kg 体重/日 (P 及び F1 雄 : 5.0  
601 mg/kg 体重/日)、雌で 20 mg/kg 体重/日 (P 雌 : 19.9 mg/kg 体重/日、F1 雌 : 20.2 mg/kg 体  
602 重/日)、児動物で 5 mg/kg 体重/日 (P 雌雄及び F1 雌雄 : 5.0 mg/kg 体重/日)であると考えら  
603 れた。繁殖能に対する影響は認められなかった (食安委 2017)。

- 604 • SD ラット [主群 : 雌雄各 27 匹/群、サテライト群 (妊娠 17 日まで観察) : 雌 12 匹/群] を  
605 用いた混餌 [2,4-D : 0、100、300 及び 800 (雄)/ 600 (雌) ppm] 投与による拡張 1 世代繁殖  
606 試験が実施された。P 世代の雄では交配 4 週間前から 11 週間、雌では交配 4 週間前から  
607 F1 児動物の離乳 (哺育 22 日)まで、F1 世代の動物では離乳から生後 139 日まで 2,4-D が  
608 投与された。F1 児動物の離乳後に実施された発達神経毒性試験及び発達免疫毒性試験  
609 (SRBC 法、NK 細胞活性検査)では、いずれの投与群においても投与の影響は認められな  
610 かった。本試験において、P 世代では 800 ppm 投与群の雄で腎絶対及び相対重量増加及び  
611 腎近位尿細管変性が認められ、雌ではいずれの投与群においても毒性所見は認められず、  
612 F1 世代では最高用量投与群の雌雄で体重増加抑制及び腎近位尿細管変性が認められた。  
613 NOAEL は P 世代の雄で 300 ppm (16.6 mg/kg 体重/日)、雌で 600 ppm (40.2 mg/kg 体重/日)、  
614 F1 世代では雌雄とも 300 ppm (雄 : 20.9 mg/kg 体重/日、雌 : 23.3 mg/kg 体重/日)であると  
615 考えられた。繁殖能に対する影響、発達神経毒性及び発達免疫毒性は認められなかった  
616 (食安委 2017)。
- 617 • SD ラット (雌 15~19 匹/群)の妊娠 6~15 日に強制経口 (2,4-D : 0、12.5、25、50、75、88  
618 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油)投与して発生毒性試験が実施された。母動物ではいずれ  
619 の投与群でも毒性所見は認められず、胎児では 50 mg/kg 以上の群で低体重、皮下水腫、  
620 骨格変異 (腰肋骨、波状肋骨及び化骨遅延)増加等が認められた。NOAEL は母動物で 88  
621 mg/kg 体重/日、胎児で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかつ  
622 た (食安委 2017)。
- 623 • Fischer ラット (雌 35 匹/群)の妊娠 6~15 日に強制経口 (2,4-D : 0、8、25、75 mg/kg 体重  
624 /日、溶媒 : コーン油)投与して発生毒性試験が実施された。本試験において、75 mg/kg 群  
625 の母動物で体重増加抑制 (妊娠 6~15 日)が認められ、胎児では有意差はないが、骨格変  
626 異 (胸骨分節不整列、頸肋骨、第 14 肋骨)増加が認められた。NOAEL は母動物及び胎児  
627 とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった (食安委 2017)。
- 628 • Wistar ラットの母動物に 2,4-D 100 mg/kg を、児動物の急速なミエリン形成期 (出生後 15  
629 日~25 日)に腹腔内投与し、児の脳に対する母乳を介した影響を検討した。母動物に投与  
630 の影響はみられなかった。児の雌雄の脳において、ミエリンマーカーであるモノヘキソシ  
631 ルセラミド、リン脂質及び遊離脂肪酸の減少と、コレステリルエステルが増加した。病理  
632 組織学的にはいくつかの脳領域においてミエリン欠損がみられた (Duffard et al. 1996)  
633 (ACGIH 2013)。
- 634 • Wistar ラットに 70 mg/kg 体重/日の 2,4-D を妊娠 16 日~出産後 23 日まで毎日経口投与  
635 し、離乳後、児は出生後 90 日まで 2,4-D 含有飼料を与える群と無処置飼料を与える群に

636 割り当てた。児への影響を神経毒性試験バッテリーで評価した。種々の出生年齢で神経運  
 637 動反射、自発運動量、セロトニン症候群、旋回及びカタレプシーを測定した。母動物に投  
 638 与の影響はみられなかった。2,4-D 投与により、新生児に、立ち直り反射及び背地走性  
 639 (negative geotaxis)の遅延がみられ、自発運動量の異常、常動行動 (過剰なグルーミングと  
 640 頭部垂直運動 (vertical head movements))及びオープンフィールドにおける活動亢進もみら  
 641 れた。2,4-D 含有飼料群の成熟ラット雌雄で、歩行と立ち上がり行動の減少がみられたが、  
 642 過度のグルーミング反応は雄でのみ認められた。さらに、これらの動物は、セロトニン症  
 643 候群様の行動、カタレプシー及び右旋回嗜好を示した。いくつかの行動は可逆的であった  
 644 が、他の行動は永続的であり、一部は投与終了後にのみ認められた (Bortolozzi et al. 1999)  
 645 (ACGIH 2013)。

646 • NZW ウサギ (雌 20 匹/群)の妊娠 6~18 日に強制経口 (2,4-D : 0、10、30、90 mg/kg 体重/  
 647 日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液)投与して発生毒性試験が実施された。90 mg/kg 群の母動物  
 648 で流産 (妊娠 21 日以降)、臨床症状 [運動失調 (妊娠 16 日以降)、自発運動低下、正向反  
 649 射消失及び体温低下 (いずれも妊娠 20 日以降)] 並びに体重増加抑制 (妊娠 6~19 日、有  
 650 意差なし)が認められ、胎児にはいずれの投与群においても 2,4-D 投与に関連した影響は  
 651 認められなかった。NOAEL は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 90 mg/kg 体重/日である  
 652 と考えられた。催奇形性は認められなかった (食安委 2017)。

653  
 654 カ 遺伝毒性

655 • *In vitro* 試験では、復帰突然変異試験においてネズミチフス菌では代謝活性化系の有無に  
 656 かかわらず陰性であったが、出芽酵母では陽性であった。大腸菌及びバクテリオファージ  
 657 を用いた DNA 修復試験、出芽酵母を用いた有糸分裂遺伝子変換試験は、陰性であった。  
 658 出芽酵母を用いた遺伝子組換え試験は陽性であった。ハムスターSHE 細胞を用いたコメ  
 659 ット試験、バクテリオファージを用いた DNA 鎖切断試験は陽性であった。チャイニーズ  
 660 ハムスター卵巣 (CHO)細胞を用いた場合、姉妹染色分体交換試験は、代謝活性化系存在  
 661 下で陽性、非存在下で陰性、染色体異常試験は、陰性もしくは疑陽性であった。ウシ胎児  
 662 腎臓及び末梢血リンパ球、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞  
 663 を用いた不定期 DNA 合成試験は陰性であった。チャイニーズハムスターV79 細胞を用い  
 664 た HPRT 試験は陽性であった (食安委 2017) (IARC 2016)。

665 • *In vivo* 試験では、ラットを用いた不定期 DNA 合成試験、マウスを用いた小核試験及び優  
 666 性致死試験の結果は陰性であった。げっ歯類を用いた姉妹染色分体交換試験、染色体異常  
 667 試験及びショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験では、陽性及び陰性の結果が得ら  
 668 れている。ラットを用いた DNA 傷害試験、ショウジョウバエを用いた Wing-spot 及び White-  
 669 ivory eye spot 試験では陽性であった (食安委 2017) (IARC 2016)。

670

試験方法		使用細胞種/動物種・S9の有無・濃度/用量	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	
		100~10,000 µg/plate (+S9) 66.7~6,670 µg/plate (-S9)	— —

		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 ～1,000 µg/plate (S9の有無不明)	—
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 ～1,000 µg/plate (S9の有無不明)	—
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1538 ～2,000 µg/plate (S9の有無不明)	—
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1538 ～5,000 µg/plate (S9の有無不明)	—
	DNA修復試験	大腸菌 K12、WP2株 ～2,000 µg/plate	—
		大腸菌 PQ37株 ～200 µg/plate	—
		バクテリオファージPM2 から分離したDNA ～100 nmol/L	—
	酵母・カビを用いた試験	復帰突然変異試験 出芽酵母 D7 ts1 8 mM	+
		遺伝子組換え試験 出芽酵母 D7 ts1 8 mM	+
	コメット試験	シリアンゴールデンハムスターSHE細胞 11.5 µM	+
		CHO細胞 2 µg/mL	+
		CHO細胞 1,600 µM	—
	DNA鎖切断試験	バクテリオファージ PM2 100 mM	—
		バクテリオファージ PM2 25 mM	+
	不定期DNA合成試験	Fischerラット初代培養肝細胞 0.969～2,890µg/mL	—
	姉妹染色分体交換試験	CHO細胞 50～299 µg/mL (-S9)	+
		500～4,200 µg/mL (+S9)	—
		CHO細胞 2 µg/mL (-S9)	+
	HPRT試験	チャイニーズハムスター V79細胞 10 µg/mL	+
	染色体異常試験	CHO細胞 500～920 µg/mL (-S9)	—
		1,900～5,000 µg/mL (+S9)	?
		ウシ胎児腎臓及び末梢リンパ球 1～1,000 ppm	—
		ヒトリンパ球 0.125～0.35 mmol/L	—
<i>In vivo</i>	不定期DNA合成試験	ラット (Han Wistar) 1,000 mg/kg体重 単回経口投与、肝細胞	—
	姉妹染色分体交換試験	ラット 100 mg/kg体重、リンパ球	—
		マウス 100 mg/kg/体重、単回経口投与、 骨髄・精原細胞	+

DNA傷害試験	ラット (Wistar) 7 mg/kg/体重、単回腹腔内投与、肝・腎細胞	+
	70 mg/kg/体重、単回腹腔内投与、脾・肺・骨髄細胞	+
染色体異常試験	ラット ~350 µg/kg体重腹腔内投与、骨髄細胞	-
	ラット 17.5、35、70 mg/kg体重、2回腹腔内投与、骨髄細胞	-
	ラット (Wistar) 35 mg/kg体重 2回腹腔内投与、骨髄細胞	+
	マウス (Swiss) 3.3 mg/kg/体重、3又は5日間経口投与、骨髄及び精母細胞	+
	マウス 100 mg/kg/体重 単回経口投与、骨髄細胞	+
	マウス (C57BL) 3.5 mg/kg体重、単回腹腔内投与、骨髄細胞	+
小核試験	マウス (ICR) 40、133、400 mg/kg体重、単回経口投与、骨髄細胞	-
	マウス (CBA) 100 mg/kg体重、単回腹腔内投与、骨髄細胞	-
	マウス (CD-1) 442、884、1,768 mg/kg体重、経皮投与、骨髄細胞	-
優性致死試験	マウス (Swiss) 125 mg/kg体重、単回腹腔内投与	-
	75 mg/kg/体重 5回経口投与	-
伴性劣性致死試験	シヨウジョウバエ成虫 1,000~10,000 ppm (混餌)	-
	10,000ppm (注入)	-
	シヨウジョウバエ 5 mM (混餌)	+
Wing-spot試験	シヨウジョウバエ 5 mM (混餌)、生殖系細胞	+
	シヨウジョウバエ 2.5 mM (混餌)、体細胞	+
	シヨウジョウバエ 2.5 mM (混餌)、体細胞	+
White-ivory eye spot試験	シヨウジョウバエ 2.5 mM (混餌)、体細胞	+

671 - : 陰性    + : 陽性    ? : どちらとも言えない

672

673            キ 発がん性

674            吸入ばく露

675            ・ 調査した範囲内では、報告はない。

676

677            経口投与/経皮投与/その他の経路等

678            ・ Fischer ラット [主群 : 雌雄各 50 匹/群、サテライト群 (52 週解剖群) : 雌雄各 10 匹/群]

679            を用いた混餌 (2,4-D (純度 : 97.5%) : 0、1、5、15、45 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量 :

680            雄 : 0.99、4.95、14.8、44.5 mg/kg/日、雌 : 0.99、4.96、14.9、44.7 mg/kg/日)投与による 2

681            年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。腫瘍性病変として、45 mg/kg 群の雄にお

682 いて、試験 104 週の最終解剖動物で星状膠細胞腫の発生頻度が有意に増加したが、全動物  
683 物では対照群にも発生していて有意差はなかった。

性別		雄					雌				
投与群 (mg/kg/体重/日)		0	1	5	15	45	0	1	5	15	45
最終解剖動物	検査動物数	32	43	47	41	36	40	37	37	38	36
	星状膠細胞腫	0	0	0	0	5*	0	0	2	1	1
全動物	検査動物数	50	50	50	48	50	50	50	50	50	50
	星状膠細胞腫	1	0	0	2	6	0	0	2	1	1

684 \*P<0.05 (pair-wise test)

685  
686 食品安全委員会は、同系統のラットでより高用量で実施された発がん性試験 (下記に記載)  
687 載)では、2,4-D投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかったことから、本試験  
688 で認められた星状膠細胞腫の増加は投与とは関連のないものとしている (食安委2017)。  
689 IARC (2016)は、雄の全動物における星状膠細胞腫の発生頻度について、45 mg/kg群で有  
690 意ではなかったが (pair-wise test)、傾向検定で有意 (P = 0.0026)であったと記載して  
691 いる (IARC 2016)。

692 • Fischer ラット [主群 : 雌雄各 50 匹/群、サテライト群 (52 週解剖群) : 雌雄各 10 匹/群]  
693 を用いた混餌 (2,4-D (純度 : 96.4%) : 0、5、75、150 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量 : 雄 :  
694 4.77、73.2、145 mg/kg 体重/日、雌 : 4.89、73.1、144 mg/kg 体重/日)投与による 2 年間慢  
695 性毒性/発がん性併合試験が実施された。投与に関連した腫瘍性病変の増加は星状膠細胞  
696 腫を含めて認められず、発がん性は認められなかった (食安委 2017)。

性別	雄				雌			
投与群 (mg/kg/体重/日)	0	5	75	150	0	5	75	150
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
星状膠細胞腫	0	0	0	1	1	0	0	1

697  
698 IARCの Working Groupは、本試験はEPAに提出された試験 (上記に記載)において認めら  
699 れた脳の星状膠細胞腫の発生頻度が傾向検定で有意な結果であったことを検討するため  
700 計画されたが、脳の星状膠細胞腫の発生頻度に有意な増加はみられなかったと記述して  
701 いる (IARC 2016)。

702 • B6C3F1 マウス (主群 : 雌雄各 50 匹/群、サテライト群 : 雌雄各 10 匹/群)を用いた混餌  
703 (2,4-D : 0、1、15、45 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量 : 雄 : 0.98、149、44.8 mg/kg 体重/  
704 日、雌 : 1.00、14.9、44.8 mg/kg 体重/日)投与による 2 年間発がん性試験が実施された。投  
705 与に関連した腫瘍性病変の増加は認められず、発がん性は認められなかった (食安委  
706 2017)。

707 • B6C3F1 マウス (主群 : 雌 50 匹/群、サテライト群 : 雌 10 匹/群)を用いた混餌 (2,4-D : 0、  
708 5、150 及び 300 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量 : 雌 : 5.01、150、310 mg/kg 体重/日)投与  
709 による 2 年間発がん性試験が実施された。当初雌雄のマウスを用いて開始されたが、150  
710 mg/kg 以上の群の雄で体重増加量の有意な減少 (150 mg/kg 群で 7%~11%、300 mg/kg 群  
711 で 20%~27%)が認められたため、投与 419 日で雄の試験が中止され、雌のみ試験が継続  
712 された。投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められず、発がん性は認められなかった  
713 (食安委 2017)。

714 ・ B6C3F1 マウス (主群：雄 50 匹/群、サテライト群：雄 10 匹/群)を用いた混餌 (2,4-D：0、  
715 5、62.5、125 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量：雄：5.0、61.9、129 mg/kg 体重/日)投与に  
716 による 2 年間発がん性試験が実施された。本試験は、マウスを用いた 2 年間発がん性試験  
717 (上記)において、雄の 150 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少が認められ、投与 419 日  
718 で試験が中止されたため、雄について投与量を引き下げて実施された。毒性所見として、  
719 62.5 mg/kg 体重/日以上以上の群の雄で腎相対重量増加、腎近位尿細管変性/再生、腎近位尿細  
720 管空胞化減少、腎皮質変性/再生及び腎尿細管鉍質沈着を、125 mg/kg 群の雄で腎絶対重量  
721 増加を認めた。投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められず、発がん性は認められな  
722 かった (食安委 2017)。

723

724 ク 神経毒性

725 吸入ばく露

726 ・ 調査した範囲内では、報告はない。

727

728 経口投与/経皮投与/その他の経路等

729 ・ Fischer ラット (雌雄各 10 匹/群)を用いた強制経口 (2,4-D：0、15、75、250 mg/kg 体重、  
730 溶媒：コーン油)投与による急性神経毒性試験が実施された。250 mg/kg 群の雌雄で運動協  
731 調性失調、異常歩行及び自発運動量の減少が、75 mg/kg 群の雌で軽度ではあるが異常歩  
732 行がいずれも投与 5～6 時間後に認められた。NOAEL は雄で 75 mg/kg 体重、雌で 15 mg/kg  
733 体重であると考えられた (食安委 2017)。

734 ・ 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の一部として、Fischer ラット (雌雄各 15 匹/群)を用い  
735 た混餌 (2,4-D：0、5、75、150 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量 雄：4.77、73.2、145 mg/kg  
736 体重/日、雌：4.89、73.1、144 mg/kg 体重/日)投与による 1 年間慢性神経毒性試験が実施さ  
737 れた。75 mg/kg 以上の群の雌雄で体重増加抑制が認められ、150 mg/kg 体重/日投与の雌  
738 で尿量増加及び網膜変性を認めた。慢性神経毒性は認められなかった (食安委 2017)。

739 ・ Wistar 新生児ラット (10 匹/群)に、0 (グループ 1)、70、100 mg/kg 体重の 2,4-D を、出生  
740 後 7 日～17 日及び 7 日～25 日 (70 mg：グループ 2、100 mg：グループ 3)、12 日～17 日  
741 及び 12 日～25 日 (70 mg：グループ 4、100 mg：グループ 5)まで隔日皮下投与した。17  
742 日齢の児では、全てのグループで体重、脳のタンパク質及び DNA 含量に変化はみられな  
743 かったが、脳重量の減少がグループ 2、3 及び 5 でみられた。25 日齢の児では、体重の減  
744 少がグループ 2、3 及び 5 で、脳重量の減少がグループ 2 及び 3 で、脳のタンパク質及び  
745 DNA 含量の減少がグループ 3 でみられ、投与量及び期間に依存していた。脳のガングリ  
746 オシド含量及び組成 (GM<sub>1</sub>、GD<sub>1a</sub>、GD<sub>1b</sub>、GT<sub>1b</sub>)は、17 日齢では僅かに変化がみられたの  
747 みであったが、25 日齢では高投与量又は長期投与で分析した全てのパラメーターで減少  
748 がみられた (Rosso et al. 1997) (ACGIH 2013)。

749 ・ Wistar ラットに 70 mg/kg 体重/日の 2,4-D を妊娠 16 日～出産後 23 日まで毎日  
750 経口投与し、離乳後、児は出生後 90 日まで無処置飼料を与える群と 2,4-D 含有飼料を与  
751 える群に割り当てた。児への影響を神経毒性試験バッテリーで評価した。種々の出生年齢  
752 で神経運動反射、自発運動量、セロトニン症候群、旋回及びカタレプシーを測定した。母  
753 動物に投与の影響はみられなかった。2,4-D 投与により、新生児に、立ち直り反射及び背  
754 地走性 (negative geotaxis)の遅延がみられ、自発運動量の異常、常動行動 (過剰なグルーミ

755           ングと頭部垂直運動 (vertical head movements))及びオープンフィールドにおける活動亢進  
756 もみられた。2,4-D 含有飼料群の成熟ラット雌雄で、歩行と立ち上がり行動の減少がみら  
757 れたが、過度のグルーミング反応は雄でのみ認められた。さらに、これらの動物は、セロ  
758 トニン症候群様の行動、カタレプシー及び右旋回嗜好を示した。いくつかの行動は可逆的  
759 であったが、他の行動は永続的であり、一部は投与終了後にも認められた (Bortolozzi et  
760 al. 1999) (ACGIH 2013)。

761

## 762   (2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

### 763       ア 急性毒性

- 764       • 石油中の 2,4-D 純品を約 1/2 リットル飲んだ 76 歳の老人性認知症の男性は、昏睡状態と  
765 なり、胃腸炎及び骨格筋と心筋の筋緊張を認め、服毒 6 日後に死亡した。2,4-D の各組織  
766 中濃度は、血液：58 ppm、脳：93 ppm、筋肉：117 ppm、腎臓：193 ppm、肝臓：407 ppm  
767 であった。剖検所見として、血管周囲性脱髄、心拡張、肺浮腫、腎臓のうっ血及び、心臓、  
768 肝臓、副腎、精巣上体にリポクロムの大量蓄積がみられた (MAK 1998)。
- 769       • 数時間にわたり 2,4-D 除草剤の飛行機による空中散布を見ていた 72 歳の男性は、翌日に  
770 嘔吐、吐き気、頭痛、眼震、協調障害及び反応遅延等の症状を発現した。その患者は、非  
771 常にゆっくりとしか回復せず、ばく露 5 日後の 2,4-D の血中濃度 (10.8 mg/L 血液)は、予  
772 想外に尿 (3.6 mg/L 尿)より高かった。血中の 2,4-D の高値、影響の重症性及び遅い回復  
773 は、患者の慢性糸球体腎炎及び 2,4-D の遅い腎排泄に起因するものである (MAK 1998)。
- 774       • 吸入すると咳、咽頭痛、頭痛、吐き気、脱力感、経口摂取では腹痛、灼熱感、下痢、頭痛、  
775 吐き気、意識喪失、嘔吐、脱力感を生じる。高濃度のばく露では神経系に影響を与える。  
776 肝臓及び腎臓の障害を起こし、蛋白尿、ヘモグロビン尿、排尿時膀胱部痛などを生じるこ  
777 とがある (環境省 2006)。

778

### 779       イ 刺激性及び腐食性

- 780       • 眼、皮膚、気道を刺激し、眼に入ると発赤、痛み、皮膚に付くと発赤を示した (環境省  
781 2006)。

782

### 783       ウ 感作性

- 784       • 種々の農薬にばく露した接触性皮膚炎の 30 名の農業従事者の内、3 名がワセリン中の 2,4-  
785 D の 1%溶液を用いたパッチテストで陽性反応を示した (MAK 1998)。

786

### 787       エ 反復ばく露毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)

- 788       • 1 日当たり 500 mg を 3 週間経口摂取した人で、慢性中毒が生じ、縮瞳が著しかったとの  
789 記録がある (環境省 2006)。
- 790       • 2,4-D にばく露した農業従事者 11 人 (女性、35～52 歳)を 2 年間経過観察した調査で、初  
791 期に全員に心臓の痛み、2 人に部分的な記憶喪失、数人に動悸、呼吸困難、周期的な頭痛  
792 と眩暈、疲労、麻痺、腕や脚の痛みや刺激がみられ、ばく露後 1～1.5 ヶ月以内に 9 人に  
793 希発月経、6 人に単球及びリンパ球の増加が生じ、全員で末梢白血球の酸化酵素群の活  
794 性に有意な低下を認めた。又、2 人に慢性中毒性肝炎、9 人に脳・多発神経炎、心筋ジス  
795 トロフィー、血管の障害 (ジストニー)、8 人に慢性結膜炎がみられた (ACGIH 2013)。



796

797

#### オ 生殖毒性

798

799

800

801

802

803

- ・主として 2,4-D 製剤に 3 ヶ月ばく露した除草剤散布者において、生殖ホルモンの変化が検討された。血清黄体形成ホルモンレベルは、尿中 2,4-D 濃度とともに増加したが、散布時期の終了時にはコントロールレベルに回復した。卵胞刺激ホルモンと遊離テストステロンレベルには変化はみられなかった。総テストステロンレベルは、先立つ黄体形成ホルモンの上昇時期に明らかに応答して、ばく露終了後に上昇した。これらのホルモンの変動に関連した臨床症状あるいは行動はみられなかった (ACGIH 2013)。

804

805

#### カ 遺伝毒性

806

807

808

809

810

811

812

813

814

815

- ・ 2,4-D のみにばく露した作業者の循環血液リンパ球に小核は誘発されなかった。2,4-D を含む農薬製剤にばく露した男性のリンパ球には小核が誘発された (IARC 2016)。
- ・ 森林/道路脇の除草剤取扱者におけるリンパ球の染色体異常は、使用した除草剤の量と関連したが、2,4-D のみを散布した者、又は尿中の 2,4-D 濃度との関連性はみられなかった (IARC 2016)。
- ・ 2,4-D を含む農薬製剤にばく露した男性労働者のリンパ球において、コメットアッセイによる DNA 損傷の誘発がみられた (IARC 2016)。
- ・ 2,4-D を含む農薬製剤にばく露した男性で、姉妹染色分体交換試験の陽性が報告されているが、別試験で 2,4-D 及び 4-クロロ-2-メチルフェノキシ酢酸 (MCPA) にばく露した男性森林作業者においては、影響はみられなかった (IARC 2016)。

816

817

#### キ 発がん性

818

819

820

821

822

823

824

825

826

827

- ・ フェノキシ系除草剤とその混入物にばく露された労働者の IARC 国際登録を用いて、非ホジキンリンパ腫 (32例) と軟部肉腫 (11例) の発生についてのコホート内症例対照研究が実施された。1例当たり5例のマッチした症例を対照とした。2,4-D とその前駆体物質 (2,4-dichlorophenoxypropionic acid 及び 2,4-dichlorophenoxybutyric acid) のばく露後5年で、軟部肉腫のリスクの上昇がみられた (OR, 5.72; 95% CI, 1.14-28.65)。さらに、2,4-D の累積ばく露レベルを低、中及び高の3段階に分けて非ばく露群と比較解析した結果、ばく露群のリスクは傾向検定で有意 (P=0.01) であり、最も高いリスク上昇が、高ばく露群でみられた (OR, 13.71; 95% CI, 0.90-309.00)。非ホジキンリンパ腫におけるオッズ比は、1.11 (95% CI, 0.46-2.65) であり、非ホジキンリンパ腫のリスクと 2,4-D ばく露レベルに有意な傾向はみられなかった (IARC 2016)。

828

829

830

831

832

833

834

835

836

- ・ 米国カリフォルニア州の農業作業労働組合のヒスパニック系農場労働者において、リンパ造血系がん (白血病51例、非ホジキンリンパ腫60例、多発性骨髄腫20例) のコホート内症例対照研究が実施された。1例当たり5例のマッチした症例を対照とした。2,4-D の低ばく露歴集団と比較した場合、高ばく露歴集団 (2,4-D 使用量が多いエリアの労働者) は、非ホジキンリンパ腫のリスクを3.8倍上昇させた (95% CI, 1.85-7.81)。白血病と 2,4-D との関連性はみられなかった (OR, 1.03; 95% CI, 0.41-2.61) (IARC 2016)。
- ・ 米国において、前立腺がんのリスクが1993年～2007年の農業健康調査 (AHS) で解析された。919例の高浸潤性がんを含む前立腺がん1962例が、54412人の農薬散布者中でみられたが、2,4-D を使用した散布者において、前立腺がんの過剰発生はみられなかった (IARC

- 837 2016)。
- 838 ・農業健康調査 (AHS)において、両親の農薬散布と小児がんのリスクについて、アイオワ
- 839 州の農薬散布者の子供17357人で解析が行われた。母親の2,4-Dの使用と小児がんのリス
- 840 クのオッズ比は、0.72 (95% CI, 0.32-1.60; 7ばく露症例)であり、父親の使用の場合は1.29
- 841 (95% CI, 0.71-2.35; 26ばく露症例)であった (IARC 2016)。
- 842 ・1993年～2005年の農業健康調査 (AHS)において皮膚黒色腫のリスクが検討され、皮膚黒
- 843 色腫271例において2,4-Dのばく露との関連はみられなかった (IARC 2016)。
- 844 ・米国のダウ ケミカル社で1945年～1982年に2,4-D及びそのアミン体、又はエステル体の製
- 845 造、製剤化、又は包装作業に従事した男性1108人を対象としたコホート研究が行われ
- 846 た。2007年までの追跡解析では、すべてのがんを合算した発生率に増加はみられなかつ
- 847 た。非ホジキンリンパ腫については、標準化発症率 (SIR)は1.71 (95% CI, 0.93-2.87)であ
- 848 った。非ホジキンリンパ腫の最も高いリスク上昇は、5年以上のばく露 (SIR, 3.08; 95%
- 849 CI, 0.84-7.88)でみられた。就業開始からの10年では非ホジキンリンパ腫のリスクに明ら
- 850 かなパターンはみられなかった (IARC 2016)。
- 851 ・カンザス州において、1976～1982年に非ホジキンリンパ腫と診断された170例と948例
- 852 の地域住民対照の症例対照研究において、農業に従事していない集団と比較した場合、
- 853 phenoxy系除草剤のばく露は、非ホジキンリンパ腫のリスクを2.2倍上昇させ (OR, 2.2;
- 854 95% CI, 1.2-4.1; 24ばく露例)、2,4-Dにのみばく露もリスクを上昇させた (OR, 2.6, 95%
- 855 CI, 1.4-5.0) (IARC 2016)。
- 856 ・ネブラスカ州において、1983～1986年に非ホジキンリンパ腫と確認された201症例と725
- 857 例を対照とした研究において、非ホジキンリンパ腫のリスクが有意ではないが、2,4-Dを
- 858 混合もしくは散布した経験を有する者 (OR, 1.5; 95%CI, 0.9-2.5)及び農場にて年間21日以
- 859 上使用した者で上昇し、使用頻度によりリスク上昇の傾向がみられた (IARC 2016)。
- 860 ・アイオワ州とミネソタ州において、1980～1984年に非ホジキンリンパ腫 (n=622)及び白
- 861 血病 (n=578)と診断された症例と1,245例の頻度マッチングした対照の症例対照研究にお
- 862 いて、2,4-Dの使用との間に強い関連性はみられなかった (非ホジキンリンパ腫: OR, 1.2;
- 863 95%CI, 0.9-1.6、慢性リンパ性白血病: OR, 1.3; 95%CI, 0.8-2.0) (IARC 2016)。
- 864 ・1987～1992年にスウェーデンがん登録に報告された有毛細胞白血病と診断された121名
- 865 の患者と484人の年齢及び国をマッチさせた地域住民対照の症例-対照研究において、2,4-
- 866 Dに最低1日8時間ばく露、1年以上の潜伏期間で有毛細胞白血病に関連性がみられた
- 867 (OR, 1.6; 95%CI, 0.3-8.3) (IARC 2016)。
- 868 ・イタリアでの慢性リンパ性白血病を含む非ホジキンリンパ腫についての症例対照研究に
- 869 いて、2,4-Dの使用との関連性はみられなかったが、保護具無着用での2,4-Dの高い使
- 870 用ではリスクの上昇がみられた (OR, 4.4; 95% CI, 1.1-29.1; 9ばく露例) (IARC 2016)。
- 871 ・カリフォルニア州での農場労働組合のヒスパニック組合員における乳がんの症例対照研
- 872 究が実施された。研究は、1998～2001年に乳がんと診断された128名の発症例と640名
- 873 の対照例を含む。1995～2001年に診断された症例では2,4-Dのばく露は、乳がんのリス
- 874 クの上昇と関連性がみられたが (OR, 2.14; 95% CI, 1.06-4.32; 21名の2,4-Dの高ばく露例)、
- 875 1988～1994年に診断された症例で年齢、組合加入日、組合加入期間、出産及び社会経済
- 876 的レベルで調整した解析では関連性はみられなかった (IARC 2016)。
- 877 ・2,4-Dの職業的ばく露と非ホジキンリンパ腫全般との関連性の評価のため5つの症例-対

878 照研究から成るメタ分析において、メタ相対-リスクは 1.40 (95% CI, 1.03-1.91,  $I^2 = 61.5\%$ )  
879 であった (IARC 2016)。

880 ・ IARC のワーキンググループによる 2,4-D と非ホジキンリンパ腫についてのメタ分析が、  
881 主要な解析は 13 の報告から、副次的解析では 15 の報告で実施された。2,4-D は、非ホジ  
882 キンリンパ腫のリスクの関連性はみられなかった (RR, 1.04; 95% CI; 0.88-1.22;  $I^2 = 6\%$ ,  
883 Pheterogeneity = 0.386)。他の殺虫剤で調整された副次的解析では正の関連性と異質性が大  
884 きかった (meta relative risk, 1.31; 95% CI, 1.10–1.56;  $I^2 = 37.6\%$ ) (IARC 2016)。

885

#### 886 発がんの定量的リスク評価

887 (IRIS 2002)、(WHO/AQG-E 2000)、(WHO/AQG-G 2005)、(CalEPA 2011)に、ユニットリス  
888 クに関する情報なし。

889

#### 890 発がん性分類

891 IARC : 2B (2016 : 設定年) (IARC 2016) ヒトに対して発がん性が有る可能性がある。

892 根拠 : 2,4-D の発がん性について、ヒトでは inadequate evidence、実験動物では limited  
893 evidence があるとし、発がん性分類を 2B とした。

894

895 産衛学会 : 情報なし (産衛 2016)

896 EU CLP : 情報なし (EU CLIP)

897 NTP RoC 14<sup>th</sup> : 情報なし (NTP 2016)

898 ACGIH : A4 (2013 : 設定年) (ACGIH 2013)

899 DFG : 情報なし (MAK 2013)

900

#### 901 ク 神経毒性

902 ・ 吸入すると咳、咽頭痛、頭痛、吐き気、脱力感、経口摂取では腹痛、灼熱感、下痢、頭痛、  
903 吐き気、意識喪失、嘔吐、脱力感を生じる。高濃度のばく露では神経系に影響を与える  
904 (環境省 2006)。

905 ・ 数時間にわたり 2,4-D 除草剤の飛行機による空中散布を見ていた 72 歳の男性は、翌日に  
906 嘔吐、吐き気、頭痛、眼震、協調障害及び反応遅延等の症状を発現した (MAK 1998)。

907 ・ 2,4-D 及び 2,4,5-T (TCDD の検出可能な汚染あり) の生産に従事した 56 名の作業者の下肢  
908 の腓腹部神経の神経伝達速度が測定され、雇用期間の長さに伴い神経伝達速度の有意な  
909 低下がみられた (MAK 1998)。

910

#### 911 (3) 許容濃度の設定

912 ACGIH TLV : TWA 10 mg/m<sup>3</sup>、Inhalable particulate matter、Skin (2013 : 設定年) (ACGIH 2013)

913 根拠 : げっ歯類の慢性混餌試験において甲状腺と腎臓でみられた影響から保護するため、

914 2,4-D の TLV-TWA として、吸収量が約 1.5 mg/kg/日となるように、吸引可能な物質と

915 して 10 mg/m<sup>3</sup> を勧告する。吸入ばく露で実施された試験の報告はない。2,4-D は、腎

916 臓により能動的に分泌される。この用量は、排泄機構を飽和するのに必要な用量を十

917 分に下回る。従って、さらなる蓄積を生じることなく、身体負荷量は定常状態とな

918 る。

919  
920 日本産業衛生学会：設定なし（産衛 2016）  
921 DFG MAK：2 mg/m<sup>3</sup>I (measured as the inhalable fraction of the aerosol) (2012：設定  
922 年)、H (1990：設定年)、Pregnancy risk group C (1994：設定年) (MAK  
923 2013)  
924 NIOSH REL：TWA 10 mg/m<sup>3</sup> (NIOSH 2016)  
925 OSHA：TWA 10 mg/m<sup>3</sup> (OSHA) (2017/6/18検索)

#### 引用文献

- (ACGIH 2013) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)：2015 TLVs and BELs with 7th Edition Documentation CD-ROM
- (Bortolozzi et al. 1999) Bortolozzi AA, Duffard RO, Evangelista de Duffard AM. Behavioral alterations induced in rats by a pre- and postnatal exposure to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Neurotoxicol Teratol.* 1999; 21(4): 451-65.
- (CalEPA 2011) California EPA: “Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values” (updated 2011) ([http://www.oehha.ca.gov/air/hot\\_spots/2009/AppendixA.pdf](http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf))
- (Duffard et al. 1996) Duffard R, Garcia G, Rosso S, Bortolozzi A, Madariaga M, di Paolo O, Evangelista de Duffard AM. Central nervous system myelin deficit in rats exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid throughout lactation. *Neurotoxicol Teratol.* 1996; 18(6):691-6.
- (EU CLP) The European Chemicals Agency (ECHA): Substance information. 2,4-D. Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC)No 1272/2008 (CLP Regulation) (<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/87589>)
- (IARC 2016) Agents Classified by the IARC Monographs. 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid. Vol.113 (2016) (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol113/mono113-03.pdf>)
- (ICSC 2005) 国際化学物質安全性カード (ICSC)日本語版 2,4-D、ICSC番号0033 (2005) ([http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p\\_lang=ja&p\\_card\\_id=0033&p\\_version=1](http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0033&p_version=1))
- (IRIS 2002) Integrated Risk Information System (IRIS)US EPA：Chemical Assessment Summary. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D); CASRN 94-75-7 (2002 revision) ([https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\\_documents/documents/subst/0150\\_summary.pdf](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0150_summary.pdf))
- (MAK 2013) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure (2,4-D) (einschließlich Salze und Ester) [MAK Value Documentation, 2013] (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb9475verd0054/pdf>)
- (NIOSH 2016) NIOSH：NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. 2,4-D. (Page last updated:April 11, 2016)

(<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>)

- (NTP 2016) National Toxicology Program (NTP):14th Report on Carcinogens (2016)  
(<https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index-1.html>)
- (OSHA) Occupational Safety and Health Administration (OSHA) : OSHA Occupational Chemical Database. 2,4-DICHLOROPHENOXYACETIC ACID  
(<https://www.osha.gov/chemicaldata/chemResult.html?recNo=750>)
- (Rosso et al. 1997) Rosso SB, Di Paolo OA, Evangelista de Duffard AM, Duffard R. Effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on central nervous system of developmental rats. Associated changes in ganglioside pattern. Brain Res. 1997; 769(1): 163-7
- (WHO/AQG-E 2000) WHO Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition”, (2000)  
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- (WHO/AQG-G 2005) 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))
- (化工日 2015) 化学工業日報社 : 16615の化学商品 (2015)
- (産衛 2016) 日本産業衛生学会 (JSOH) : 許容濃度の勧告 (2016年度)、産業衛生学雑誌 58巻5号 (2016)
- (食安委2017) 食品安全委員会 : 農薬評価書 2,4-D 2017年5月



別添4：標準測定分析法

925 物質名：2,4-ジクロロフェノキシ酢酸

化学式：C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	分子量：221.04	CASNo：94-75-7
許容濃度等： ACGIH：TLV-TWA：TWA 10 mg/m <sup>3</sup> NIOSH：TLV-TWA：TWA 10 mg/m <sup>3</sup> OSHA：TLV-TWA：TWA 10 mg/m <sup>3</sup> 日本産業衛生学会：設定されていない	物性等 沸 点：160°C (0.4 mmHg) 融 点：139.18°C 蒸気圧：1.866×10 <sup>-5</sup> Pa (25°C) 形 状：白色粉末	
別名：2,4-D、2,4-PA		
サンプリング	分析	
<p>サンプラー：NOBIAS RP-SG1WA（日立ハイテクサイエンス製）、ガラス繊維濾紙入り、ジビニルベンゼンメタクリレート共重合体 440 mg。</p> <p>サンプリング流量：0.2 L/min</p> <p>サンプリング時間：4 時間（48 L）</p> <p>※サンプリング時は、SG1WA をアルミホイルで覆い光を遮へいする。</p> <p>保存性：添加量 5 µg、50 µg、1000 µg において常温保存で少なくとも 3 日間までは変化がない事を確認。</p>	<p>分析方法：高速液体クロマトグラフ法</p> <p>抽出溶液：メタノール 10 mL</p> <p>脱着操作：バックフラッシュ</p> <p>検量線作成用 2,4-D 標準溶液： 2,4-D を 10 mg 秤量し、メタノールで溶解後、全量 10 mL に定容する（1000 µg/mL）。 この標準原液をメタノールで段階的に希釈する。</p> <p>捕集試験用 2,4-D 標準溶液： 2,4-D を 100 mg 秤量し、ジクロロメタンで溶解後、全量 10 mL に定容する（10000 µg/mL）。この標準原液をジクロロメタンで段階的に希釈する。</p> <p>分析条件： 機器：Chromaster （日立ハイテクサイエンス製） カラム：LaChrom II C18 （4.6 mmI.D.×150 mmL, 5 µm） カラム温度：40°C 移動相：(A) 10 mM リン酸緩衝液 pH6.9 /(B)メタノール 30%B(0-1 min), 30-80%B(1-10 min), 30%B(10.1-15 min)</p> <p>流速：1.0 mL/min</p> <p>検出器：DAD (200~400 nm)</p> <p>測定波長：230 nm</p> <p>試料注入量：15 µL</p> <p>リテンションタイム：9 min</p> <p>検量線：0.532~106.4 µg/mL (R<sup>2</sup>=1.0000)</p> <p>定量法：絶対検量線法</p>	
精度		
<p>脱着率；添加量 5.0 µg の場合 98.7 % 50.0 µg 98.2 % 1000 µg 96.9 %</p> <p>回収率；添加量 5.0 µg の場合 98.2 % (4 時間) 50.0 µg 98.4 % 1000 µg 96.4 %</p> <p>定量下限 (S/N=10) 0.1344 µg/mL 0.02799 mg/m<sup>3</sup></p> <p>検出限界 (S/N=3) 0.0403 µg/mL 0.00840 mg/m<sup>3</sup></p>		
適用：個人ばく露濃度測定、作業環境測定		
妨害：確認されていない		
文献：1)厚生労働省 職場の安全サイト GHS モデル SDS 情報 2)国際化学物質安全性カード (ICSC) 2,4-D 3)2,4-D、METHOD: 5001, Issue 2、NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM)		

作成日：平成 30 年 2 月 16 日