

（案）

## 農薬評価書

# アルドリン 及び ディルドリン

2012年9月27日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

	頁
○ 審議の経緯	9
○ 食品安全委員会委員名簿	9
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	10
○ 要約	14
I. 評価対象農薬の概要	16
1. 用途	16
2. 有効成分の一般名	16
3. 化学名	16
4. 分子式	17
5. 分子量	17
6. 構造式	17
7. 開発の経緯	17
II. 安全性に係る試験の概要	18
II-1. 【アルドリン】	18
1. 動物体内運命試験	18
(1) 吸収（ラット①）[1975年]	18
(2) 吸収（ラット②）[1966年]	18
(3) 吸収（ラット③）[1964年]	18
(4) 吸収（ラット④）[1987年]	19
(5) 分布（ラット①）[1966年]	19
(6) 分布（ラット②）[1969年]	19
(7) 分布（ラット③）[1973年]	19
(8) 代謝（ラット①）[1964年]	19
(9) 代謝（ラット②）[1966年]	20
(10) 排泄（ラット）[1964年]	20
(11) 動物体内運命試験（マウス）[1975年]	20
(12) 動物体内運命試験（ウサギ）[1966年]	21
(13) 動物体内運命試験（イヌ①）[1969年、1971年]	21
(14) 動物体内運命試験（イヌ②）[1969年]	21
(15) 動物体内運命試験（ <i>in vitro</i> 試験）[1965年、1975年、1984年]	21
(16) 動物体内運命試験（動物種差）[1971、1972、1976年]	21
2. 植物体内運命試験	22
(1) キャベツ[1970年]	22

1	(2) とうもろこし[1970年] .....	22
2	3. 土壌中運命試験 .....	22
3	(1) リーチング試験(カラム①)[1969、1971、1981年] .....	22
4	(2) リーチング試験(カラム②)[1970年] .....	22
5	(3) リーチング試験(圃場①)[1962、1966年] .....	23
6	(4) リーチング試験(圃場②)[1971年] .....	23
7	(5) リーチング試験(圃場③)[1971年] .....	23
8	(6) リーチング試験(圃場④)[1972年] .....	23
9	(7) リーチング試験(圃場⑤)[1977年] .....	23
10	4. 水中運命試験[1985年] .....	24
11	5. 土壌残留試験 .....	24
12	6. 作物等残留試験 .....	24
13	(1) 作物残留試験[1966~1973年] .....	24
14	(2) 後作物残留試験[1966~1973年] .....	24
15	(3) 脂肪組織への蓄積率[1990年] .....	25
16	7. 一般薬理試験 .....	25
17	8. 急性毒性試験 .....	25
18	(1) ラット等[1951~1976年] .....	25
19	(2) 畜産動物[1955~1960年] .....	25
20	(3) 代謝物[1965~1972年] .....	26
21	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....	26
22	(1) 皮膚刺激性試験(ウサギ①)[1953年] .....	26
23	(2) 皮膚刺激性試験(ウサギ②)[1982年] .....	26
24	(3) 眼刺激性試験(ウサギ) .....	27
25	(4) 皮膚感作性試験(モルモット)[1982年] .....	27
26	10. 亜急性毒性試験 .....	27
27	(1) 亜急性毒性試験(ラット①)[1952年] .....	27
28	(2) 亜急性毒性試験(ラット②)[1952年] .....	27
29	(3) 亜急性毒性試験(ラット③)[1955年] .....	27
30	(4) 亜急性毒性試験(家畜①)[1961年] .....	28
31	(5) 亜急性毒性試験(家畜②)[1954年] .....	28
32	(6) 亜急性毒性試験(家畜③)[1961年] .....	28
33	(7) 亜急性毒性試験(代謝物V)(1973年) .....	29
34	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	29
35	(1) 慢性毒性試験(ラット①)[1953年度] .....	29
36	(2) 慢性毒性試験(ラット②)[1952年] .....	29
37	(3) 慢性毒性試験(ラット③)[1966年] .....	29
38	(4) 慢性毒性試験(ラット④)[1964年] .....	30

1	(5) 慢性毒性試験(ラット⑤) [1970年、1974年]	30
2	(6) 慢性毒性試験(ラット⑥) [1967年]	30
3	(7) 慢性毒性試験(ラット⑦) [1974年、1979年]	31
4	(8) 慢性毒性試験(ラット⑧) [1955年]	31
5	(9) 慢性毒性試験(イヌ①) [1952年]	31
6	(10) 慢性毒性試験(イヌ②) [1955年]	31
7	(11) 慢性毒性試験(イヌ③) <参考資料> [1964年]	32
8	(12) 慢性毒性試験(イヌ④) [1969年]	32
9	(13) 慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) [1978年]	33
10	(14) 慢性毒性/発がん性併合試験(マウス) [1978年]	34
11	(15) 発がん性試験(ラット) [1970年]	35
12	(16) 発がん性試験(マウス①) [1962年、1965年]	35
13	(17) 発がん性試験(マウス②) [1962年]	35
14	1 2. 神経毒性試験	36
15	(1) 神経毒性試験(ラット) [1992年]	36
16	(2) 神経毒性試験(イヌ) [1978年]	36
17	1 3. 生殖発生毒性試験	36
18	(1) 3世代繁殖試験(ラット) [1955年]	36
19	(2) 6世代繁殖試験(マウス) [1970年]	37
20	(3) 1世代繁殖試験(イヌ①) [1953年]	37
21	(4) 1世代繁殖試験(イヌ②) [1971年]	38
22	(5) 発生毒性試験(ラット) [1992年]	38
23	(6) 発生毒性試験(マウス) [1974年]	38
24	(7) 発生毒性試験(ハムスター) [1974年]	39
25	1 4. 遺伝毒性試験	39
26	II-2. 【ディルドリン】	42
27	1. 動物体内運命試験	42
28	(1) 分布(ラット①) [1971年]	42
29	(2) 分布(ラット②) [1969年]	42
30	(3) 分布(ラット③) [1964年]	42
31	(4) 分布(ラット④) [1968年]	43
32	(5) 分布(ラット⑤) [1968年、1969年]	43
33	(6) 分布(ラット⑥) [1970年]	43
34	(7) 分布(ラット⑦) [1971年]	44
35	(8) 分布(ラット⑧) [1973年]	44
36	(9) 分布(ラット⑨) [1974年]	44
37	(10) 分布(ラット⑩) [1964年]	45
38	(11) 分布(ラット⑪) [1969年]	45

1	(12) 代謝(ラット)[1971年].....	45
2	(13) 排泄(ラット①)[1964年].....	45
3	(14) 排泄(ラット②)[1964年].....	46
4	(15) 排泄(ラット③)[1966年].....	46
5	(16) 排泄(ラット④)[1970年].....	46
6	(17) 排泄(ラット⑤)[1970年].....	46
7	(18) 排泄(ラット⑥)[1964年].....	46
8	(19) 排泄(ラット⑦)[1970年].....	47
9	(20) 動物体内運命試験(イヌ①)[1967年].....	47
10	(21) 動物体内運命試験(イヌ②)[1969年].....	47
11	(22) 動物体内運命試験(イヌ③)[1969年].....	47
12	(23) 動物体内運命試験(アカゲザル①)[1975年].....	48
13	(24) 動物体内運命試験(アカゲザル②)[1978年、1979年].....	48
14	(25) 動物体内運命試験(サル肝細胞)[1978年、1979年].....	48
15	(26) 動物体内運命試験( <i>in vitro</i> ①)[1964年、1989年].....	49
16	(27) 動物体内運命試験( <i>in vitro</i> ②)[1976年].....	49
17	(28) 動物体内運命試験(種差:吸収)[1975年].....	49
18	(29) 動物体内運命試験(種差:分布①)[1969年].....	50
19	(30) 動物体内運命試験(種差:分布②)[1976年].....	50
20	(31) 動物体内運命試験(種差:分布④)[1972年].....	51
21	(32) 動物体内運命試験(家畜)[1959年].....	51
22	(33) 動物体内運命試験(ニワトリ)[1986年、1987年].....	51
23	(34) 動物体内運命試験まとめ(アルドリン及びディルドリン).....	51
24	2. 植物体内運命試験[1970年] <u>上路専門委員修文</u> .....	52
25	3. 土壌中運命試験.....	52
26	(1) リーチング試験[1965年].....	52
27	4. 作物等残留試験.....	53
28	(1) 作物残留試験.....	53
29	(2) 畜産物残留試験.....	53
30	(3) 乳汁及び組織への移行率並びに蓄積率.....	55
31	5. 一般薬理試験[1967年].....	55
32	6. 急性毒性試験.....	55
33	(1) ラット等[1951~1979年].....	55
34	(2) 畜産動物[1955~1960年].....	56
35	7. 皮膚に対する刺激性試験[1959年].....	56
36	8. 亜急性毒性試験.....	57
37	(1) 亜急性毒性試験(ラット①)[1952年].....	57
38	(2) 亜急性毒性試験(ラット②)[1952年].....	57

1	(3) 亜急性毒性試験(ラット③) [1957年].....	57
2	(4) 亜急性毒性試験(ラット④) [1986年].....	57
3	(5) 亜急性毒性試験(ラット⑤) [1986年].....	57
4	(6) 亜急性毒性試験(ラット⑥) [1978年].....	58
5	(7) 亜急性毒性試験(ラット⑦) [1996年].....	58
6	(8) 亜急性毒性試験(マウス①) [1996年].....	58
7	(9) 亜急性毒性試験(マウス②) [1978年].....	58
8	(10) 亜急性毒性試験(マウス③) [1996年].....	59
9	(11) 亜急性毒性試験(マウス④) [1996年].....	59
10	(12) 亜急性毒性試験(ウサギ①) [1977年].....	59
11	(13) 亜急性毒性試験(ウサギ②) [1952年].....	60
12	(14) 亜急性毒性試験(イヌ①) [1969年].....	60
13	(15) 亜急性毒性試験(イヌ②) [1969年].....	60
14	(16) 亜急性毒性試験(家畜①) [1959年].....	60
15	(17) 亜急性毒性試験(家畜②) [1993年].....	60
16	(18) 亜急性毒性試験(家畜③) [1970年].....	61
17	(19) 亜急性毒性試験(家畜④) [1959年].....	61
18	9. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	61
19	(1) 慢性毒性試験(ラット①) [1955年].....	61
20	(2) 慢性毒性試験(ラット②) [1964年].....	61
21	(3) 慢性毒性試験(ラット③) [1964年].....	62
22	(4) 慢性毒性試験(マウス) [1972年].....	62
23	(5) 慢性毒性試験(イヌ①) [1967年].....	62
24	(6) 慢性毒性試験(イヌ②) [1969年].....	63
25	(7) 慢性毒性試験(イヌ③) [1964年] <参考資料>.....	63
26	(8) 慢性毒性試験(イヌ④) [1953年].....	64
27	(9) 慢性毒性試験(イヌ⑤) [1955年].....	64
28	(10) 慢性毒性試験(イヌ⑥) [1952年].....	64
29	(11) 慢性毒性試験(サル) [1966年、1967年、1975年、1977年、1978年].....	64
30	(12) 慢性毒性試験(家畜) [1963年].....	65
31	(13) 慢性毒性/発がん性併合試験(ラット①) [1977年、1978年].....	65
32	(14) 慢性毒性/発がん性併合試験(ラット②) [1977年、1978年].....	66
33	(15) 慢性毒性/発がん性併合試験(ラット③) [1969年].....	67
34	(16) 慢性毒性/発がん性併合試験(マウス) [1977年、1978年].....	67
35	(17) 発がん性試験(マウス①) [1962年].....	68
36	(18) 発がん性試験(マウス②) [1970年、1972年、1975年].....	68
37	(19) 発がん性試験(マウス③) [1973年].....	69
38	(20) 発がん性試験(マウス④) [1977年].....	69

1	(21) 発がん性試験 (マウス⑤) [1984年].....	69
2	(22) 発がん性試験 (マウス⑥) [1962年].....	70
3	(23) 発がん性試験 (マウス⑦) [1965年].....	70
4	(24) 発がん性試験 (マウス⑧) [1972年].....	70
5	(25) 発がん性試験 (マウス⑨) [1972年].....	71
6	(26) 発がん性試験 (マウス⑩) [1979年、1981年].....	71
7	(27) 発がん性試験 (マウス⑪) [1982年].....	71
8	(28) 発がん性試験 (マウス⑬) [1983年].....	71
9	(29) 発がん性試験 (マウス⑭) [1975年].....	72
10	(30) 発がん性試験 (ハムスター①) [1977年].....	72
11	(31) 発がん性試験 (ハムスター②) [1979年].....	72
12	10. 神経毒性.....	72
13	(1) 神経毒性 (ラット) [1964年].....	72
14	11. 生殖発生毒性試験.....	73
15	(1) 3世代繁殖試験 (ラット①) [1967年].....	73
16	(2) 3世代繁殖試験 (ラット②) [1955年].....	73
17	(3) 繁殖試験 (ラット③) [1970年].....	73
18	(4) 繁殖試験 (ラット④) [1970年].....	74
19	(5) 繁殖試験 (マウス①) [1969年].....	74
20	(6) 繁殖試験 (マウス②) [1975年].....	74
21	(7) 繁殖試験 (マウス③) [1977年].....	75
22	(8) 繁殖試験 (マウス④) [1970年].....	75
23	(9) 繁殖試験 (イヌ) [1953年].....	75
24	(10) 繁殖試験 (ヒツジ) [1963年].....	76
25	(11) 発生毒性試験 (ラット①) [1980年].....	76
26	(12) 発生毒性試験 (ラット②) [1975年].....	76
27	(13) 発生毒性試験 (ラット③) [1998年].....	76
28	(14) 発生毒性試験 (マウス①) [1978年].....	77
29	(15) 発生毒性試験 (マウス②) [1975年].....	77
30	(16) 発生毒性試験 (ウサギ) [1971年].....	77
31	12. 遺伝毒性試験.....	77
32	13. その他の試験.....	81
33	(1) ディルドリンの胎盤透過性 (ラット) [1971年].....	81
34	(2) ディルドリンの胎盤透過性 (マウス) [1965年].....	81
35	(3) ディルドリンの胎盤透過性 (ウサギ) [1967年].....	81
36	(4) 肝臓限局性病変の選択的な促進 (ラット及びマウス) [1996年].....	81
37	(5) プロモーション作用 (ラット) [1983年].....	82
38	(6) 酵素誘導試験 (ラット①) [1967年].....	82

1	(7) 酵素誘導試験(家畜①)[1976年].....	83
2	(8) 酵素誘導試験(家畜②)[1976年].....	83
3	(9) 免疫抑制作用(マウス①)[1981年].....	83
4	(10) 免疫抑制作用(マウス②)[1982年].....	83
5	II-3. ヒトへの影響.....	84
6	1. 吸収、分布、代謝及び排泄.....	84
7	(1) 吸収①[1966年].....	84
8	(2) 吸収②[1973年].....	84
9	(3) 吸収③[1970年].....	84
10	(4) 吸収④[1969年].....	84
11	(5) 半減期[1969年].....	84
12	(6) 分布①[2004年].....	85
13	(7) 分布②[1967年、1969年].....	85
14	(8) 分布③[1978年].....	85
15	(9) 分布④[1977年].....	86
16	(10) 代謝①[1970年].....	86
17	(11) 代謝②[1971年].....	86
18	(12) 排泄[1974年].....	86
19	2. 毒性.....	86
20	(1) 急性毒性①[1951年].....	86
21	(2) 急性毒性②[1984年].....	87
22	(3) 急性毒性③[1974年].....	87
23	(4) 長期毒性①[1970年].....	87
24	(5) 長期毒性②[1967年].....	87
25	(6) 長期毒性③(1967年).....	87
26	3. 酵素誘導.....	88
27	(1) 酵素誘導[1970年].....	88
28	4. 疫学的調査.....	88
29	(1) 疫学的調査①(1991年).....	88
30	(2) 疫学的調査②[1997年].....	88
31	(3) 疫学的調査③[1981年、1992年、1995年].....	89
32	(4) 疫学的調査④[1992年].....	89
33	(5) 疫学的調査⑤[1995年].....	89
34	(6) 疫学的調査⑥[1992年].....	89
35	II-4. フォトディルドリン(代謝物III).....	90
36	1. 動物体内運命試験.....	90
37	(1) 吸収(ラット①)[1967年].....	90
38	(2) 分布(ラット②)[1970年].....	90

1	(3) 分布 (ラット③) [1971 年].....	90
2	(4) 分布 (ラット④) [1971 年].....	91
3	(5) 分布 (ラット⑤) [1969 年].....	91
4	(6) 分布 (イヌ①) [1967 年].....	91
5	(7) 分布 (イヌ②) [1967 年].....	91
6	(8) 代謝 (ラット) [1970 年].....	91
7	(9) 代謝 (サル) [1979 年] .....	91
8	(10) 排泄 (ラット①) [1970 年].....	92
9	(11) 排泄 (ラット②) [1970 年].....	92
10	(12) 排泄 (サル①) [1979 年].....	92
11	(13) 排泄 (サル②) [1979 年].....	93
12	2. 植物体内運命試験[1970 年].....	93
13	3. 作物等残留試験 .....	93
14	(1) 後作物残留試験[1970 年].....	93
15	4. 急性毒性試験 .....	93
16	5. 亜急性毒性試験 .....	94
17	(1) 亜急性毒性試験 (ラット①) [1971 年].....	94
18	(2) 亜急性毒性試験 (ラット②) [1970 年、1971 年] .....	94
19	(3) 亜急性毒性試験 (ラット③) [1967 年].....	94
20	(4) 亜急性毒性試験 (マウス) [1967 年].....	95
21	(5) 亜急性毒性試験 (イヌ) [1971 年].....	95
22	6. 慢性毒性試験 .....	95
23	(1) 慢性毒性試験 (ラット) [1977 年].....	95
24	(2) 慢性毒性試験 (マウス) [1977 年].....	96
25	7. 発生毒性試験 .....	96
26	(1) 発生毒性試験 (ラット) [1975 年].....	96
27	(2) 発生毒性試験 (マウス) [1975 年].....	96
28		
29	Ⅲ. 食品健康影響評価 .....	97
30		
31	・別紙 1：代謝物/分解物略称 .....	105
32	・別紙 2：検査値等略称 .....	106
33	・別紙 3：作物残留試験 .....	107
34	・参照 .....	110
35		

1 <審議の経緯>

2 ー清涼飲料水関連ー

- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701015号）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受（参照1）
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年 10月 8日 追加資料受理（参照2）  
（アルドリン及びディルドリンを含む要請対象93農薬を特定）
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会

3 ーポジティブリスト制度関連ー

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照3）
- 2010年 12月 10日 厚生労働大臣から食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1210第4号）
- 2010年 12月 10日 関係書類の接受（参照4、7～17）
- 2010年 12月 16日 第360回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 5月 16日 厚生労働大臣から食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0516第6号）
- 2012年 5月 21日 関係書類接受（参照5～6）
- 2012年 5月 24日 第432回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 9月 27日 第86回農薬専門調査会幹事会

4

5 <食品安全委員会委員名簿>

（2006年6月30日まで）	（2006年12月20日まで）	（2009年6月30日まで）
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子

本間清一  
見上 彪

畑江敬子  
本間清一

廣瀬雅雄\*\*  
本間清一

\* : 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉直子 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

\* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

小泉直子 (委員長)  
熊谷 進 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

\* : 2011年1月13日から

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)  
佐藤 洋 (委員長代理)  
山添 康 (委員長代理)  
三森国敏 (委員長代理)  
石井克枝  
上安平冽子  
村田容常

1

2 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
廣瀬雅雄 (座長代理)  
石井康雄  
江馬 眞  
太田敏博

小澤正吾  
高木篤也  
武田明治  
津田修治\*  
津田洋幸

出川雅邦  
長尾哲二  
林 眞  
平塚 明  
吉田 緑

\* : 2005年10月1日から

3

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
廣瀬雅雄 (座長代理)  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
江馬 眞  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

三枝順三  
佐々木有  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎  
布柴達男

根岸友恵  
林 眞  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

1

（2008年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	西川秋佳**
林 真（座長代理*）	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	若栗 忍

\*：2007年4月11日から

\*\*：2007年4月25日から

\*\*\*：2007年6月30日まで

\*\*\*\*：2007年7月1日から

（2010年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三***	根本信雄	

\*：2009年1月19日まで

\*\*：2009年4月10日から

\*\*\*：2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人(座長)	佐々木有	平塚 明
林 真(座長代理)	代田真理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

1

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人(座長)	三枝順三	松本清司
西川秋佳(座長代理)	永田 清	吉田 緑
赤池昭紀	長野嘉介	
上路雅子	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子(座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀(座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑(座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司(座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充

・評価第三部会

三枝順三(座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人(座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	代田眞理子	森田 健
長野嘉介（座長代理）	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

1

2 <第86回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾	林 真
------	-----

3

4

## 要 約

有機塩素系殺虫剤であるアルドリン (CAS No.309-00-2) 及びディルドリン (CAS No.60-57-1) について、JMPR、EU 及び米国が行った評価を用いて食品健康影響評価を実施した。

## 【吉田専門委員コメント】

「JMPR、EU 及び米国が行った評価」について：評価対象試験を絞るべきと考えます。海外評価機関が主に評価した試験と NOAEL(LOAEL)が設定できる試験のみ選択し、1950 年代あるいは試験の内容が不十分な試験、家畜の毒性試験は参考資料としたほうがわかりやすいと思います。今回のように数多くの試験が併記されていると、どの試験が評価にとって重要なのか、重みづけがわかりません。

食品安全委員会農薬専門調査会では、参照した資料には評価に当たって十分な試験が記載されており、本剤の評価は可能であると判断した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命 (ラット、マウス等)、植物体内運命 (キャベツ及びとうもろこし)、作物等残留、亜急性毒性 (ラット、イヌ等)、慢性毒性 (ラット、イヌ等)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット及びマウス)、神経毒性 (ラット、マウス等)、3 世代繁殖 (ラット)、2 世代繁殖 (ラット、マウス等)、発生毒性 (ラット、ウサギ等)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、アルドリン投与による影響は、主に肝臓 (CHIRL 等)、腎臓 (遠位尿細管空胞化等)、神経 (振戦、痙攣、運動失調等) に認められ、ディルドリン投与による影響は、主に肝臓 (CHIRL 等)、神経 (振戦、痙攣等) に認められた。

## 【西川専門委員コメント】

CHIRL：好酸性変化を伴う小葉中心性肝細胞肥大または単に小葉中心性肝細胞肥大でもよいのでは。

## 【吉田専門委員コメント】

CHIRL ではよくわかりません。上記コメントに賛成です。

アルドリン及びディルドリン投与による繁殖能に対する影響は認められなかった。

ラットを用いたアルドリンの慢性毒性/発がん性併合試験において甲状腺ろ胞細胞腺腫及び細胞癌の増加、マウスを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、雄に肝細胞癌の有意な増加、マウス発がん性試験において、肝細胞癌の有意な増加が認められた。

ラット及びハムスターを用いた発生毒性試験において、アルドリン投与による切歯の萌出時間の短縮及び精巣降下時間の延長、マウスでは母動物に毒性が認められる用量において、水かき足、口蓋裂及び眼瞼開存が認められた。西川専門委員修文

ラットを用いたディルドリンの慢性毒性/発がん性試験において、副腎皮質腺腫及び癌腫の総和、ラット雄において肝細胞癌の発生頻度の有意な増加、マウスを用いた発癌性試験において、肝腫瘍及び肝細胞癌の有意な増加が認められた。西川専門委員修文

アルドリンの遺伝毒性試験において、*in vivo*におけるマウス又はラットを用いた染色

- 1 体異常試験において陽性であったが、マウスを用いた小核試験において陰性であった。
- 2 ディルドリンの遺伝毒性試験において、*in vivo*におけるマウスを用いた染色体異常試
- 3 験において軽度陽性であったが、*in vivo*におけるほかの染色体異常試験、相互転座試験
- 4 及び小核試験において陰性であり、ディルドリンには生体にとって問題となる遺伝毒性
- 5 はないものと考えられた。
- 6 各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、アルドリンについては、
- 7 ラットを用いた慢性毒性試験の最小毒性量 0.025 mg/kg 体重/日であり、ディルドリンに
- 8 ついては、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 0.005 mg/kg 体重/日
- 9 であったので、これを根拠とし、安全係数をアルドリンについては 1,000、ディルドリ
- 10 ンについては 100 とし、アルドリンについては 0.000025 mg/kg 体重/日、ディルドリン
- 11 については、0.00005 mg/kg 体重/日をそれぞれ ADI と設定した。
- 12

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺虫剤

4

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：アルドリン

7 英名：Aldrin (ISO名)

8

9 和名：ディルドリン

10 英名：Dieldrin (ISO名)

11

12 **3. 化学名**

13 アルドリン

14 **IUPAC**

15 和名：(1R,4S,5S,8R)-1,2,3,4,10,10-ヘキサクロロ-1,4,4a,5,8,8a-

16 ヘキサヒドロ-1,4:5,8-ジメタノナフタレン

17 英名：(1R,4S,5S,8R)-1,2,3,4,10,10-hexachloro-1,4,4a,5,8,8a-

18 hexahydro-1,4:5,8-dimethanonaphthalene

19

20 **CAS (No. 309-00-2)**

21 和名：1,2,3,4,10,10-ヘキサクロロ-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,4a- $\beta$ ,5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ ,8a- $\beta$ -

22 ヘキサヒドロ-1,4:5,8-ジメタノナフタレン

23 英名：1,2,3,4,10,10-hexachloro-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,4a- $\beta$ ,5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ ,8a- $\beta$ -

24 hexahydro-1,4:5,8-dimethanonaphthalene

25

26 ディルドリン

27 **IUPAC**

28 和名：(1R,4S,5S,8R)-1,2,3,4,10,10-ヘキサクロロ

29 -1,4,4a,5,6,7,8,8a-オクタヒドロ-6,7-エポキシ-1,4:5,8-ジメタノナフタレン

30 英名：(1R,4S,5S,8R)-1,2,3,4,10,10-hexachloro-1,4,4a,5,6,7,8

31 ,8a-octahydro-6,7-epoxy-1,4:5,8-dimethanonaphthalene

32

33 **CAS (No. 60-57-1)**

34 和名：3,4,5,6,9,9-ヘキサクロロ

35 -1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,6 $\beta$ ,6 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ -オクタヒドロ-2,7:3,6-ジメタノナフト

36 [2,3-b]オキシレン

37 英名：3,4,5,6,9,9-hexachloro-1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,

38 6 $\beta$ ,6 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ -octahydro-2,7:3,6-dimethanonaphth[2,3-b]oxirene

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17

#### 4. 分子式

アルドリン  
 $C_{12}H_8Cl_6$

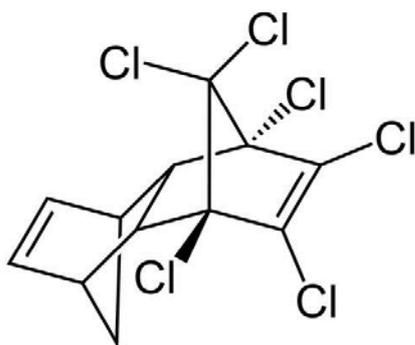
ディルドリン  
 $C_{12}H_8Cl_6O$

#### 5. 分子量

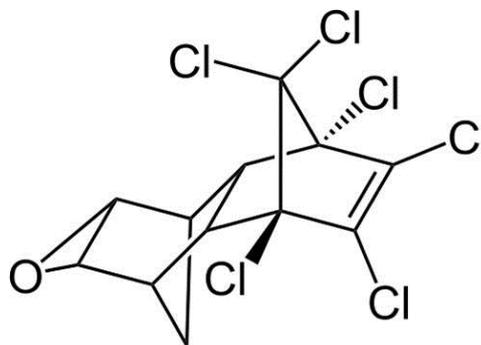
アルドリン  
364.9

ディルドリン  
380.9

#### 6. 構造式



アルドリン



ディルドリン

26  
27

【本間専門委員コメント】  
アルドリン、ディルドリンの構造式が逆転しています。  
【永田専門委員コメント】  
アルドリンとディルドリンの構造が入れ替わっています。  
【事務局より】  
修正しました。

28  
29  
30  
31  
32  
33  
34

#### 7. 開発の経緯

アルドリン及びディルドリンは、有機塩素系の殺虫剤であり、GABA受容体に作用し、神経を興奮させることで痙攣を起こし、殺虫効果を示すものと考えられる。

国内での登録は既に失効しており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36

## II. 安全性に係る試験の概要

JMPR、EU、米国が行った評価を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。  
(参照 1～17)

各種運命試験 [II. 1.] 及び [II. 2.] は、アルドリンを  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（標識位置不明、以下「 $^{14}\text{C}$ -アルドリン」という。）、ディルドリンを  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（標識位置不明、以下「 $^{14}\text{C}$ -ディルドリン」という。）ディルドリンを  $^{36}\text{Cl}$  で標識したもの（標識位置不明、以下「 $^{36}\text{C}$ -ディルドリン」という。）及びフォトディルドリンを  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（標識位置不明、以下「 $^{14}\text{C}$ -フォトディルドリン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はアルドリン、ディルドリン及びフォトディルドリンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### II-1. 【アルドリン】

#### 1. 動物体内運命試験

##### (1) 吸収（ラット①）[1975年]

ラット（系統、性別及び匹数不明）に標識されたアルドリンを経口投与し、投与 1 時間後に血中に放射能が検出されたことから、これらの化合物の吸収は速やかであると考えられた。（参照 6）（EFSA : 26 頁）

##### (2) 吸収（ラット②）[1966年]

ラット（雌雄、系統及び匹数不明）に  $^{14}\text{C}$ -アルドリンを  $4.3 \mu\text{g}/\text{動物}$ （ $0.2 \text{ ppm}$  相当）の用量で混餌投与して、動物体内運命試験が実施された。雄では約 50 日後、雌では 200 日後に飽和平衡に達した。投与終了後の生物学的半減期は雄で 10～11 日、雌で 100 日であった。（参照 7）（JMPR① : 2 頁）

##### (3) 吸収（ラット③）[1964年]

Wistar ラット（雄 2 匹）に  $^{14}\text{C}$ -アルドリンを  $4.3 \mu\text{g}/\text{日}/\text{動物}$  で 3 か月間強制経口投与し、吸収試験が実施された。定常状態には投与開始 53 日後に達し、最終投与 24 時間後のカーカス<sup>1</sup>、腹部脂肪及び他の組織の放射能濃度はそれぞれ、3.60、1.77 及び 1.83% TAR であった。消化管からの吸収率は約 10% と計算された。82 日後のカーカス中の残留量は 0.21% TAR に低下し、カーカス及び腹部脂肪にみられたディルドリン及びアルドリン比は、それぞれ約 15:1 及び 18:1 であった。

（参照、6、8、9）（EFSA : 26 頁、EPA : 6-1 頁、6-5 頁、WHO-IPCS① : 56

<sup>1</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

1 頁）

2  
3 **(4) 吸収（ラット④） [1987 年]**

4 ラット（雌、系統及び匹数不明）にアルドリンを経皮（0.006、0.06 及び 0.6mg/cm<sup>2</sup>）  
5 投与し、吸収試験が実施された。アルドリンは速やかに、また、用量に比例して皮  
6 膚から吸収され、全ての投与群で 1 時間後には皮膚中にアルドリン及びディルドリ  
7 ンが検出された。（参照 8）（US EPA : 6-2 頁）

8  
9 **(5) 分布（ラット①） [1966 年]**

10 吸収（ラット②） [II-1.1. (2)] で採取した組織において、組織中残留放射能濃度  
11 は雌が雄の約 2 倍であった。また、肺、肝臓、脾臓及び腎臓において代謝物濃度の  
12 雌雄差が認められ、雌において親水性代謝物の量は雄より低く、ディルドリン濃度  
13 は雄より高かった。（参照 7）（JMPR① : 2 頁）

14  
15 **(6) 分布（ラット②） [1969 年]**

16 消化管より吸収されたアルドリン及びディルドリンの大部分は脂肪組織に蓄積  
17 される。げっ歯類において、アルドリン及びディルドリンの組織中の濃度は脂肪組  
18 織で最も高く、肝臓、脳、血液の順であった。（参照 6）（EFSA : 26 頁）

19  
20 **(7) 分布（ラット③） [1973 年]**

21 SD ラット（性別及び匹数不明）の新生児にアルドリンを単回経口（原体：10 mg/kg  
22 体重）投与して動物体内運命試験が実施された。アルドリンは投与開始 6 日後まで  
23 胃及び小腸で検出されたが、腎臓での検出は 72 時間までであった。肝臓において  
24 はアルドリン濃度は最初の 6 時間に 13% TAR まで増加したが、72 時間後には  
25 1% TAR 未満まで減少した。ディルドリンは投与開始約 2 時間後から検出され、24  
26 時間後に 31% TAR に達した後減少した。肝臓で検出された代謝物はディルドリン  
27 のみであった。アルドリン投与数時間以内に分析する場合を除き、アルドリンの濃  
28 度はディルドリンに比べると非常に低値であった。（参照 8、9）（EPA : 6-5 頁）、  
29 （WHO-IPCS① : 56 頁）

30  
31 **(8) 代謝（ラット①） [1964 年]**

32 吸収（ラット②） [II-1.1. (2)] において尿及び糞が採取された。尿中の放射能は  
33 第 1 週の約 2% TAR から 12 週間後に約 10% TAR に増加した。糞中においては、排  
34 泄された放射能は第 1 週の 48% TAR から 12 週間後に 93% TAR に増加した。投与  
35 開始後 12 週間で糞及び尿中アルドリン含量は減少した。一方、親水性代謝物が増  
36 加し、糞中で 75% TAR、尿中で 95% TAR に達した。ディルドリン量はほぼ一定で  
37 あった。（参照 9）（WHO-IPCS① : 63 頁）

【永田専門委員コメント】

ページ19の「一方、親水性代謝物が増加し、糞中で75%TAR、尿中で95%TARに達した。ディルドリン量はほぼ一定であった。」及び「親水性代謝物は、投与開始12週には糞中及び尿中に、それぞれ約75及び95%TARの放射能が排泄された。」中のTARは、TRRではないでしょうか。

【事務局より】

原文では、「In the faeces, excreted radioactivity increased from about 48% during the first week to about 93% during the 12th week.」及び「The hydrophilic metabolites increased, reaching 75%(faeces) and 95%(urine) of total radioactivity after 12 weeks.」と記載されておりましたので、12週間の総(投与)放射能の何%を示していると判断しました。

1

## 2 (9) 代謝(ラット②) [1966年]

3 ラットに<sup>14</sup>C-アルドリンを静脈内投与した結果、1時間以内に胆汁中に放射性代  
4 謝物が認められ、4時間後には16.2%TARの放射能が胆汁中に排泄された。放射能  
5 の大部分は親水性代謝物として認められた。(参照7)(JMPR①:2頁)

6

7 (10) 排泄(ラット) [1964年] **事務局修文**

8 Wistarラット(雄、系統及び匹数不明)に<sup>14</sup>C-アルドリンを4.3µg(約0.2ppm)  
9 の用量で3か月間投与して、排泄試験が実施された。

10 尿中の約9倍の放射能が糞中に排泄され、尿中の排泄は1~9週では最大2%TAR  
11 であったが、12週には10%TARに増加した。尿及び糞中への排泄は、2日目の  
12 31%TARから第2週には約80%TARに増加し、第8週から12週には100%TAR  
13 となり、定常状態となった。また、最終投与後24時間、6週間及び12週間後には、  
14 それぞれ88%TAR、98%TAR及び98%TAR以上が排泄された。尿中及び糞中のア  
15 ルドリン含量は投与期間中及び投与終了後に減少した一方で、ディルドリンの含量  
16 は若干増加した。親水性代謝物は、投与開始12週には糞中及び尿中に、それぞれ  
17 約75%TAR及び95%TARの放射能が排泄された。(参照8)(EPA:6-18頁)

18

## 19 (11) 動物体内運命試験(マウス) [1975年]

20 Swiss-Websterマウスにアルドリンを7世代(F<sub>4</sub>を除き、各世代とも離乳から  
21 260日齢まで)混餌(0、5、10ppm:約0、0.75及び1.5mg/kg/日)投与して、  
22 分布試験が実施された。4世代以降腹部脂肪及びカーカスの総脂質中のディルドリ  
23 ンが有意に増加した。カーカスにおけるディルドリンの残留量の有意な増加はF<sub>1</sub>  
24 世代に認められ、F<sub>2</sub>及びF<sub>3</sub>世代では増加傾向が認められた。F<sub>0</sub>世代のカーカスの  
25 総脂質におけるディルドリン濃度は60mg/kgであった。一方、F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>及びF<sub>3</sub>世代  
26 の平均は雌雄でそれぞれ100及び132mg/kgであった。雌は雄よりも体脂肪により  
27 多く保持されていた。離乳から260日齢まで、F<sub>4</sub>世代はアルドリンを含まない飼料  
28 を与えられ、子宮内及び授乳時に吸収されたアルドリンの残留物はと殺時には完全  
29 に排泄されていた。F<sub>5</sub>児動物のディルドリン濃度は1mg/kg未満であり、アルドリ  
30 ンを含む飼料はF<sub>5</sub>児動物の離乳時に再開された。F<sub>4</sub>世代からF<sub>6</sub>世代への変化は

1 F<sub>0</sub>から F<sub>2</sub>への変化とほとんど同じであった。（参照 8、9）（EPA：6-5 頁、  
2 WHO-IPCS①：55 頁）

3  
4 **（1 2）動物体内運命試験（ウサギ）[1966 年]**

5 <sup>14</sup>C-アルドリンをウサギに静脈内投与した尿中の主要代謝物はIVの 2 種類の鏡像  
6 異性体の一つと同定された。（参照 7）（JMPR①：2 頁）

7  
8 **（1 3）動物体内運命試験（イヌ①）[1969 年、1971 年]**

9 ビーグル犬（雄 3 匹、雌 4 匹）にアルドリンを 14 か月間カプセル（雄：0.3 mg/kg  
10 体重、雌：0.15 及び 0.3 mg/kg 体重、5 日間/週投与）投与して、動物体内運命試験  
11 が実施された。最後の 10 か月間の血液及び皮下脂肪中のディルドリン濃度は 0.3  
12 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 0.042～0.183 mg/L 及び 37～208 mg/kg であった。  
13 0.15 mg/kg 体重/日投与群では、0.040～0.130 mg/L 及び 12～67 mg/kg であった。  
14 皮下脂肪の血液に対する分配比は約 1,000 であった。（参照 8、9）（EPA：6-5 頁、  
15 WHO-IPCS①：56 頁）

16  
17 **（1 4）動物体内運命試験（イヌ②）[1969 年]**

18 ビーグル犬（雄 6 匹）にアルドリンを 10 か月間（0.6 mg/kg 体重/日）投与した。  
19 体脂肪及び肝臓中のディルドリン濃度はそれぞれ 70 及び 20 mg/kg まで増加した後、  
20 投与開始 12 か月後に 25 及び 6 mg/kg に減少した。（参照 8）（EPA：6-5 頁）

21  
22 **（1 5）動物体内運命試験（*in vitro*試験）[1965 年、1975 年、1984 年]**

23 ラット肝細胞培養系及びラット肝臓の還流において、ラット肝臓ミクロゾームに  
24 よりアルドリンがエポキシ化されディルドリンに代謝された。また、ウサギの還流  
25 肺においてアルドリン（0.2～3.0 μM）は単純拡散により取り込まれ、アルドリン  
26 の取り込みは 2 相性を示し、その後、緩徐なディルドリンへの代謝が認められ、デ  
27 イルドリンは試験開始 3 分後に初めて認められた。（参照 7、8、9）（JMPR①：2  
28 頁、EPA：6-2 頁、WHO-IPCS①：61 頁）

29  
30 **（1 6）動物体内運命試験（動物種差）[1971、1972、1976 年]**

31 哺乳類において、アルドリンの代謝の第一段階はディルドリンの生成であり、デ  
32 イルドリンは主に、①9 位の炭素の酸化によるVIの生成及び②エポキシドの加水分  
33 解によるIVの生成であると考えられた。

34 IV及びVIはグルクロン酸抱合された後に排泄され、そのほか、排泄物中にはペン  
35 タクロロケトン（ディルドリンの骨格の再構成により生成）及びV（IVから生成）  
36 が存在することが示唆された。

37 フォトディルドリンは通常ディルドリンの UV 照射により生成され、ニワトリに  
38 僅かに認められる代謝物で、主に肝臓及び腎臓に認められた。

1 9-ヒドロキシディルドリン誘導体はラット、マウス、ヒツジ及びサルにおいて主  
2 要な排泄物中の代謝物で、一方、ウサギではディルドリンは主に 6,7-trans-ジヒド  
3 ロキシ代謝物として排泄される。げっ歯類において種及び性による代謝速度に差が  
4 認められ、ディルドリンの代謝速度は雌ラットより雄ラットで 3~4 倍速く、加水  
5 分解反応はマウスよりラットで速かった。

6 VIIはラットの尿中に排泄される主要代謝物であったが、マウスの尿中には認めら  
7 れなかった。（参照 6）（EFSA：28 頁、29 頁）

## 8 9 2. 植物体内運命試験

### 10 (1) キャベツ[1970 年]

11 キャベツの葉の上部に  $^{14}\text{C}$ -アルドリンを約 75 mg/kg の用量で散布して、植物体内  
12 運命試験が実施された。散布 4 週間後のキャベツ及び土壌から 17% TAR の残留放射  
13 能が回収された。76% TRR は親水性の代謝物であり、ほかにアルドリン及びディルド  
14 リンを含む 5 種類の代謝物が認められた。（参照 12）（JMPR③：22 頁）

### 15 16 (2) とうもろこし[1970 年]

17 とうもろこしを  $^{14}\text{C}$ -アルドリンを 3 kg/ha の用量で処理した土壌で栽培して、植物  
18 体内運命試験が実施された。穀粒及び穂軸には放射能は検出されなかった。とうもろ  
19 こしの外皮にアルドリン及びディルドリンがともに 0.004 mg/kg、複数の代謝物とし  
20 て 0.032 mg/kg 認められた。葉には 0.35 mg/kg の残留が認められ、そのうち 0.02  
21 mg/kg はアルドリン、0.05 mg/kg はディルドリンであった。（参照 12）（JMPR③：  
22 22 頁）

## 23 24 3. 土壌中運命試験

### 25 (1) リーチング試験（カラム①）[1969、1971、1981 年]

26 6 種類の異なる土壌におけるアルドリンの水を通過させるリーチング試験が実施  
27 された。6 種類のうち砂質土壌においては処理したアルドリンの 16% が溶出液中に  
28 認められ、ほかの 5 種類の土壌では微量のアルドリンが溶出液から検出された。（参  
29 照 9）（WHO-IPCS①：14 頁）上路専門委員修文

### 30 31 (2) リーチング試験（カラム②）[1970 年]

32 7 種類の土壌（いずれも米国、水分含量を 0、5、10 及び 15% に調製）をガラス  
33 カラムに充填し、アルドリンの乳液（0.365 kg/m<sup>2</sup>）を最上部に注ぎ、乳液の添加約  
34 24 時間後に土壌層のアルドリン濃度が測定された。いずれの土壌においてもアルド  
35 リンの 20 cm 以上の浸透は認められなかった。水分含有量は浸透に影響を与えた。  
36 （参照 9）（WHO-IPCS①：14 頁）

1 (3) リーチング試験(圃場①)[1962、1966年]

2 複数の異なる種類の土壌にアルドリンを1.8~20.7 kg/haの用量で土壌表面散布  
3 又は15 cmの深さに土壌混和して、リーチング試験が実施された。

4 散布5年後においても、アルドリン及びディルドリンは処理層に存在し、処理さ  
5 れた土壌層の直下の土壌層への浸透は認められず、アルドリン及びディルドリンの  
6 土壌中の移動はないと考えられた。(参照9)(WHO-IPCS①:14頁)

7  
8 (4) リーチング試験(圃場②)[1971年]

9 4か所の芝地にアルドリンを3.3、4.4及び6.6 kg/haの用量で散布し、リーチン  
10 グ試験が実施された。処理後9~13年後に深さ30cmまでの壤土及びシルト質の土  
11 壌の試料が採取された。土壌中にアルドリンは検出されず、総ディルドリンの93  
12 ~100%は表面から15 cmまでの層に認められた。(参照9)(WHO-IPCS①:15  
13 頁) 上路専門委員修文

14  
15 (5) リーチング試験(圃場③)[1971年]

16 シルト質壤土にアルドリンを4.4 kg/haの用量で散布後、10~12.5 cmの深さに  
17 混和され、リーチング試験が実施された。10年後、0~22.5 cm層で0.18%TARが  
18 アルドリン、5.2%TARがディルドリンとして認められた。0~15 cm層の15~22.5  
19 cm層に対する濃度比はアルドリンで2.5、ディルドリンで4.9であった。(参照9)  
20 (WHO-IPCS①:15)

21  
22 (6) リーチング試験(圃場④)[1972年]

23 <sup>14</sup>C-アルドリンをジャガイモが栽培されている砂壤土(独国)に2.9 kg/ha又は  
24 砂質埴壤土(英国)に3.2 kg/haの用量で散布し、後15 cmの深さに混和されリー  
25 チング試験が実施された。6か月後、両圃場のアルドリンの濃度は0~10 cmで0.58  
26 及び0.59 mg/kg、10~20 cmで0.23及び0.01 mg/kg未満、20~40 cmで0.02及  
27 び0.01 mg/kg未満並びに40~60 cmで両圃場とも0.01 mg/kg未満であった。

28 また、深さ60 cmの溶出水を採取して放射能が測定された。10%TARが処理後3  
29 年間の溶出水中に認められた。この間の積算降雨量は160 cmであった。回収され  
30 た放射能は、ほぼ全てがジヒドロクロルデンジカルボン酸であった。(参照9)

31 (WHO-IPCS①:15頁) 上路専門委員修文

32  
33 (7) リーチング試験(圃場⑤)[1977年]

34 砂壤土にアルドリンを5.6又は11.2 kg/haの用量で散布後15 cmの深さに連続し  
35 て3年間混和された。14年間種々の作物が栽培され、土壌試料が採取された。アル  
36 ドリン及びディルドリンは15 cmより深い土壌では最初の混和の10年目にはほ  
37 とんど認められなかった。一方で、0~15 cm層におけるアルドリン及びディルド  
38 リンの残留量の合計は、5.6 kg/ha処理で0.2及び11.2 kg/haの処理で1.7 mg/kg

であった。（参照 9）（WHO-IPCS①：15）上路専門委員修文

#### 4. 水中運命試験[1985 年]

酸素負荷水溶液中のアルドリノ水溶液に紫外線を照射して水中光分解試験が実施された。アセトン又はアセトアルデヒドの添加によりエポキシ化が生じた。ケージ構造物は認められなかった。

水田の水中のアルドリノはエポキシ化されたが、紫外線照射がない状態ではエポキシ化されなかった。上路専門委員修文

自然水に含まれるアミノ酸及びフミン酸によっても自然太陽光下においてアルドリノのディルドリンへの光酸化が認められた。（参照 9）（WHO-IPCS①：23～24 頁）

#### 5. 土壤残留試験

アルドリノ並びにアルドリノ及びディルドリンの推定半減期は表 1 に示されている。（参照 13）（JMPR④：3 頁）

表 1 アルドリノの土壤中における半減期

対象化合物	半減期
アルドリノ	約 70 日
	約 10 か月
アルドリノ及びディルドリン	1 か月未満
	19 か月

#### 6. 作物等残留試験

##### (1) 作物残留試験[1966～1973 年]

野菜、果物及び穀類を用い、アルドリノ及びディルドリンを分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。アルドリノの可食部における最大残留値は、ばれいしょ（塊茎）の 0.03 mg/kg、ディルドリンではばれいしょ（塊茎）の 0.13 mg/kg であった。また、アルドリノ及びディルドリンの合計値としては、にんじんの 0.51 mg/kg であった。（参照 12、13）（JMPR③：13～19 頁、JMPR④：2 頁）

##### (2) 後作物残留試験[1966～1973 年]

とうもろこしを 35 の処理場で、2～11 年間輪作し、アルドリノを 1.12～5.61 kg/ha の用量で散布して後作物残留試験が実施された。穀粒にディルドリンは検出されず、茎葉の最大残留量は 0.02 mg/kg であった。未成熟なとうもろこしには残留は認められなかった。（参照 12）（JMPR③：13 頁）

1  
2 **(3) 脂肪組織への蓄積率[1990 年]**

3 蓄積されたデータに基づいてアルドリンの泌乳牛、家禽及び豚の蓄積率が計算さ  
4 れた。アルドリンの脂肪組織における値は、それぞれ 3.0、11~14 及び 1.4~3.8 で  
5 あった。（参照 6）（EFSA：30 頁）  
6

7 **7. 一般薬理試験**

8 参照した評価書には記載はなかった。  
9

10 **8. 急性毒性試験**

11 **(1) ラット等[1951~1976 年]**

12 アルドリンのラット等を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 2 に示されて  
13 いる。（参照 7、8、9）（JMPR①：3 頁、US EPA：7-5 頁、WHO-IPCS①：  
14 82~83 頁）  
15

16 **表 2 急性毒性試験結果概要（アルドリン）**

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> ( mg/kg 体重)	
		雄	雌
経口	ラット	38~54(V)	46~67(V)
		39~60	
	マウス	44(C)	
	ウサギ	—	50~80(C)
	モルモット	33(C)	
	イヌ	65~95(C)	
経皮	ハムスター	320(O)	
	ラット	<100(X)	
経皮	ウサギ	150(D)	
	ラット	—	18

17 —：データなし

18 (C)：コーンオイル、(D)：ジメチルフタレート、(O)：オリーブオイル、(V)：種々、(X)：キシレン  
19 及び無印：溶媒不明。  
20

21 **(2) 畜産動物[1955~1960 年]**

22 アルドリンの畜産動物を用いた経口急性毒性試験が実施された。結果は表 3 に示さ  
23 れている。（参照 6、9）（EFSA：19~20 頁、WHO-IPCS①：83 頁）  
24 三枝専門委員

25 修文

26 **【三枝専門委員】**

投与経路を明示すること。⇒修文しました。

1 表 3 急性毒性試験結果概要（畜産動物）

動物種	齢数	アルドリン	
		最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小毒性量 (mg/kg 体重)
子ウシ	1～2 週	2.5	5
ウシ	1 年	10	25
ヒツジ	1～2 年	10	15

2

3

## 4 (3) 代謝物[1965～1972 年]

5 アルドリン及びディルドリンの代謝物の急性毒性試験が実施された。結果は表 4  
6 に示されている。（参照 7、9）（JMPR①：2 頁、WHO-IPCS①：98 頁）

7

8

表 4 急性毒性試験結果概要（代謝物、マウス）

化合物	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体 重)
IV	経口	1,250
	静脈内	51
V	経口	>850
VI	経口	>400

9

## 10 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

## 11 (1) 皮膚刺激性試験（ウサギ①）[1959/1953 年]

12 ウサギを用いたアルドリン又はディルドリンの皮膚刺激性試験が実施され、稀に軽  
13 度の紅斑を誘発した。また、乾燥粉末として反復塗布したが、皮膚に変化は認められ  
14 ず、植物油に溶解することにより軽度の刺激性が認められた。（参照 9）（WHO-IPCS  
15 ①：86 頁）

## 【長野専門委員コメント】

EHC91(86/154)の Treon et al. 1953 は、「アルドリン又はディルドリン」としての結果なの  
で、この頁のアルドリンと 53 頁ディルドリンの記載を合わせた方が良いと思います。

## 【事務局より】

実施年を再度確認し 1953 年に修正しました。統合につきご検討ください。

16

## 17 (2) 皮膚刺激性試験（ウサギ②）[1982 年]

18 ウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施され、軽度の紅斑が認められた。

19 また、アルドリンの濃縮乳化剤（アルドリン含有率：48%）を希釈せずにウサギの  
20 無処置及び剃毛した皮膚に 0.5mL の用量で 24 時間閉塞塗布し、重篤な皮膚刺激性及  
21 び壊死が認められ、雄の 1 例で 13 日目に死亡が認められた。（参照 9）（WHO-IPCS  
22 ①：86 頁）

1

**【長野専門委員コメント】**

①EHC91(86/154)の Rose 1982 には、溶剤に混合したアルドリンの塗布により「重度の刺激と壊死」と記載されています。

②眼に対する刺激性について、EHC91(86/154)に Rose 1982 の報告が記載されています。

**【事務局より】**

ご指摘の皮膚及び眼の刺激性に関しましては、製剤を使用した試験結果と考え記載しませんでした。追記しましたので書きぶりについてご検討ください。

2

3 **(3) 眼刺激性試験（ウサギ）**

4 アルドリンの濃縮乳化剤（アルドリン含有率：48%）を希釈せずにウサギの眼に  
5 点眼し、重篤な初期の痛み及び中等度の刺激性を示した。（参照 9）（WHO-IPCS  
6 ①：86 頁）

7

8 **(4) 皮膚感作性試験（モルモット）[1982 年]**

9 モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果は陽  
10 性であった。（参照 9）（WHO-IPCS①：86 頁）

11

12 **10. 亜急性毒性試験**

13 **(1) 亜急性毒性試験（ラット①）[1952 年]**

14 ラット（系統不明、一群雌雄各 6 匹）を用いたアルドリンの混餌（0、0.5、2.5、  
15 75 及び 150 ppm、検体摂取量（計算値<sup>2</sup>）：0、0.025、0.125、3.75 及び 7.5 mg/kg  
16 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

17 75 ppm 以上投与群で肝重量の増加が認められ、150 ppm 投与群の死亡率が増加  
18 した。（参照 7）（JMPR①：4 頁）

19

20 **(2) 亜急性毒性試験（ラット②）[1952 年]**

21 ラット（系統不明、一群雌 20 匹）を用いたアルドリンの混餌（0、5、15、25 及  
22 び 45 ppm、検体摂取量（計算値）：0、0.25、0.75、1.25 及び 2.25 mg/kg 体重/  
23 日）投与による 9 か月間亜急性毒性試験が実施された。

24 45 ppm 投与群において肝比重量<sup>3</sup>の増加が認められた。（参照 7）（JMPR①：4  
25 頁）

**【西川専門委員コメント】**

9 か月間：慢性毒性試験に移動。

26

27 **(3) 亜急性毒性試験（ラット③）[1955 年]**

28 Carworth ラット（主群：一群雌雄各 2 匹、11 週間回復群：一群雌雄各 3 匹）を

<sup>2</sup> 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 10）。以下同じ。

<sup>3</sup> 体重比重量を比重量という。以下同じ。

1 用いたアルドリノの混餌 (0、2.5、5、25、75 及び 300 ppm、検体摂取量 (計算値) :  
2 0、0.125、0.25、1.25、3.75 及び 15 mg/kg 体重/日) 投与による 26 週間亜急性毒  
3 性試験が実施された。

4 300 ppm 投与群の全ての動物が 2 週間以内に死亡した。75 ppm 投与群の生存率  
5 には影響はなかった。肝比重量が 25 ppm 投与群の雄及び 75 ppm 以上投与群の雌  
6 雄で増加した。小葉中心性肝細胞肥大が認められ、周辺部の細胞にしばしば細胞質  
7 顆粒の分布が認められたが、5 ppm 以下投与群における発生頻度は対照群と同様で  
8 あった。25 ppm 及びそれ以上の投与群において顕著な毒性が認められたが、投与  
9 終了後は回復した。(参照 7、8) (JMPR① : 4 頁、US EPA : 7-6 頁)

【吉田専門委員コメント】  
匹数が 2 匹のため、参考資料扱いでは?

10

#### 11 (4) 亜急性毒性試験 (家畜①) [1961 年]

12 去勢ウシ及びヒツジ (系統不明、各動物種 4~5 投与群、各動物種一群 2~3 匹)  
13 を用いて、アルドリノの混餌 (最高約 0.3 mg/kg 体重/日 (10 mg/kg 飼料)) 投与  
14 による 12 週間亜急性毒性試験が実施された。

15 臨床症状又は肉眼的病理検査における異常は認められなかった。(参照 6)  
16 (EFSA : 20 頁)

【吉田専門委員コメント】  
参考資料では?

17

#### 18 (5) 亜急性毒性試験 (家畜②) [1954 年]

19 乳牛を用いてアルドリノを 43~44 日間カプセル (0.8、1、1.5 及び 2.2 mg/kg 体  
20 重/日) 投与して、亜急性毒性試験が実施された。

21 2.2 mg/kg 体重/日投与群で 27 日後に過剰興奮性が認められ、痙攣を誘発してそ  
22 の後死亡した。肝臓の僅かな退色及びうっ血並びに腎臓の僅かな肥大及びうっ血が  
23 認められた。0.8、1 及び 1.5 mg/kg 体重投与群では 48 日間死亡は認められなかつ  
24 た。(参照 6、9) (EFSA : 20 頁、WHO-IPCS① : 85~86 頁)

【吉田専門委員コメント】  
参考資料では?

25

#### 26 (6) 亜急性毒性試験 (家畜③) [1961 年]

27 去勢ウシ、ヒツジ及びブタ (各群 2~3 匹、対照群 : 2 匹) を用いてアルドリノを  
28 混餌 (0、0.25、0.75 及び 10 ppm、検体摂取量 (計算値) : 0、0.004、0.011 及び  
29 0.15 mg/kg 体重/日 (去勢牛)、0、0.01、0.03 及び 0.4 mg/kg 体重/日 (羊及び豚))  
30 投与して、12 週間亜急性毒性試験が実施された。

31 同時期に 2 匹の去勢牛が 2 ppm (0.03 mg/kg 体重/日) の用量で混餌投与された。  
32 臨床症状及び病理学的検査における異常は認められなかった。(参照 9) (WHO-IPCS

1 ①：86 頁)

【吉田専門委員コメント】  
参考資料では？

2

3 (7) 亜急性毒性試験（代謝物 V）（1973 年）

4 ラット（系統不明、一群雌雄各 12 匹、対照群は雌雄各 24 匹）を用いた V の混餌  
5 (0、0.1、1、10、100 及び 1,000 ppm、検体摂取量（計算値）：0、0.005、0.05、  
6 0.5、5 及び 50 mg/kg 体重/日）投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

7 一般状態、行動、体重、血液生化学検査、血液学的検査、臓器重量及び病理組織  
8 学的検査結果において毒性影響は認められなかった。（参照 9）（WHO-IPCS①：  
9 98 頁）

10

【事務局より】  
本試験は、代謝物 V に関する試験なので、表 19 には記載しておりません。

11

12 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

13 (1) 慢性毒性試験（ラット①）[1953 年度]

14 ラット（系統不明、一群雌 25 匹）を用いたアルドリンの混餌（0、5、10 及び 20  
15 ppm、検体摂取量（計算値）：0、0.25、0.5 及び 1 mg/kg 体重/日）投与による 64  
16 週間慢性毒性試験が実施された。

17 20 ppm 投与群で体重増加が認められ、摂餌量の増加と関連していた。10 及び 20  
18 ppm 投与群で性周期に影響が認められた。（参照 7）（JMPR①：4 頁）

19

20 (2) 慢性毒性試験（ラット②）[1952 年]

21 SD ラット（系統不明、一群雌雄各 10 匹）を用いたアルドリンの混餌（0、5、10、  
22 50、100 及び 150 ppm、検体摂取量（計算値）：0、0.25、0.5、2.5、5 及び 7.5 mg/kg  
23 体重/日）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

24 100 ppm 以上投与群で 16 か月後に死亡率が増加し、10 ppm 以上投与群で肝の  
25 病理組織学的な影響が認められ、10 ppm 投与群の 1 匹に特異的な肝への影響が認  
26 められた。5 ppm 投与群には顕著な肝への影響は認められなかった。全ての投与群  
27 で組織中にアルドリンの蓄積が認められた。（参照 7、9）（JMPR①：4 頁、WHO-IPCS  
28 ①：88 頁）

29

30 (3) 慢性毒性試験（ラット③）[1966 年]

31 Carworth ラット（一群雌雄各 40 匹）を用いたアルドリンの混餌（原体：0、2.5、  
32 12.5 及び 25 ppm、検体摂取量（計算値）：0、0.125、0.625 及び 1.25 mg/kg 体重  
33 /日）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

1 全投与群の雄において肝比重量の増加、病理組織学的な CHIRL<sup>4</sup>の特徴を示す肝  
2 細胞の変化が認められた。腫瘍性病変は認められなかった。（参照 9）（WHO-IPCS  
3 ①：88 頁）

#### 4 5 **（4）慢性毒性試験（ラット④）[1964 年]**

6 Osborne-Mendel ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いてアルドリンの混餌（0、0.5、  
7 2、10、50、100 及び 150 ppm、検体摂取量：0、0.025、0.1、0.5、2.5、5.0 及び  
8 7.5 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間の慢性毒性試験が実施された。

9 50 ppm 以上投与群で用量依存的な死亡率の増加、有意な（ $p < 0.05$ ）肝比重量の  
10 増加、膀胱の出血、腎炎の発生頻度の増加が認められ、全投与群で CHIRL が認め  
11 られた。本試験において、0.5 ppm 以上投与群で CHIRL が認められたことから、  
12 無毒性量は 0.5 ppm 未満（0.025 mg/kg 体重/日未満）未満であると考えられた。事  
13 務局修文（参照 7、8、9）（US EPA：7-16 頁、WHO-IPCS①：88 頁、JMPR①：  
14 5 頁）

#### 15 16 **（5）慢性毒性試験（ラット⑤）[1970 年、1974 年]**

17 Osborne-Mendel ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いたアルドリンの混餌（0、20、  
18 30 及び 50 ppm、検体摂取量（計算値）：0、1、1.5 及び 2.5 mg/kg 体重/日）投与  
19 による 31 か月間慢性毒性試験が実施された。

20 検体投与群において振戦及び間代性痙攣が認められた。肝比重量は 30 及び 50  
21 ppm 投与群の雄に認められた。用量依存的ではないが、全投与群の雌雄において肝  
22 小葉中心性混濁肥大腫脹及び細胞壊死の発現頻度が増加し、対照群には認められな  
23 かった。本試験において、20 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞壊死が認められたの  
24 で、無毒性量は雌雄で 20 ppm 未満（1 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。  
25 （参照：8、9）（US EPA：7-16 頁、WHO-IPCS①：88～89 頁）長野専門委員修

26 文

#### 27 28 **（6）慢性毒性試験（ラット⑥）[1967 年]**

29 Osborne-Mendel ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いたアルドリンの混餌（5 ppm、  
30 検体摂取量（計算値）：0.25 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間慢性毒性試験が実  
31 施された。

32 アルドリン投与群において、死亡率、肝比重量及び腫瘍発現頻度の増加は認めら  
33 れなかった。（参照 9）（WHO-IPCS①：88 頁）

34  

---

<sup>4</sup> 有機塩素系殺虫剤げっ歯類肝（Chlorinated Hydrocarbon Insecticide Rodent Liver）：細胞質の好酸性の増加及び好塩基顆粒の周辺への移動を伴う小葉中心性肝細胞肥大。以下同じ。

1 (7) 慢性毒性試験 (ラット⑦) [1974 年、1979 年]

2 Osborne-Mendel 及び SD ラット (一群雌 50 匹) を用いたアルドリノの混餌 (0、  
3 20 及び 50 ppm、検体摂取量 (計算値) : 0、1、2.5 mg/kg 体重/日) 投与による慢  
4 性毒性試験 (投与期間不明) が実施された。

5 乳腺及び肝臓の腫瘍発生率の増加は認められなかった。50 ppm 投与群において  
6 生存率の低下がみられたが、20 ppm 投与群では影響は認められなかった。(参照 9)  
7 (WHO-IPCS① : 89 頁)

8  
9 (8) 慢性毒性試験 (ラット⑧) [1955 年]

10 Carworth ラット (一群雌雄各 40 匹) を用いてアルドリノの混餌 (0、2.5、12.5  
11 及び 25 ppm、検体摂取量 : 0.125、0.625 及び 1.25 mg/kg 体重/日) 投与による 2  
12 年間の慢性毒性試験が実施された。

13 投与群の死亡率は対照群より高値となり、試験終了時の生存率は 2.5 及び 12.5  
14 ppm 投与群では 50%、25 ppm 投与群では 40%であった。(参照 8) (US EPA :  
15 7-15 頁)

16  
17 (9) 慢性毒性試験 (イヌ①) [1952 年]

18 雑種犬 (雌雄、総数 7 匹) を用いたアルドリノの経口 (0.2、0.6 及び 2 mg/kg 体  
19 重/日) 投与による最長 228 日間の慢性毒性試験<sup>5</sup>が実施された。

20 2 mg/kg 体重/日投与群では顕著な体重減少が認められ、60~90 日の間に同群の  
21 全動物が死亡した。0.6 mg/kg 体重/日以下投与群では、投与に関連した影響は認め  
22 られなかった。本試験において、2 mg/kg 体重/日投与群で体重減少が認められたの  
23 で、無毒性量は 0.6 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 8) (US EPA : 7-17  
24 頁)

25  
26 (10) 慢性毒性試験 (イヌ②) [1955 年]

27 ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) を用いたアルドリノの混餌 (1 及び 3 ppm、検体  
28 摂取量 : 0.043~0.091 及び 0.12~0.25 mg/kg 体重/日) 投与 (5 日/週投与) による  
29 15.6 か月間慢性毒性試験が実施された。

30 3 ppm 投与群において、肝絶対及び比重量に有意な ( $p<0.05$ ) 増加、肝臓の脂肪  
31 変性及び腎臓尿細管細胞の空胞化が認められた。1 ppm 投与群の雌において腎臓の  
32 遠位尿細管の空胞化が認められた。本試験において 1 ppm 投与群の雌で腎臓の遠位  
33 尿細管の空胞化が認められたので、無毒性量は 1 ppm 未満 (0.043~0.091 mg/kg  
34 体重/日未満) と考えられた。(参照 6、8) (EFSA : 24 頁、US EPA : 7-17 頁)

35  
【事務局より】

<sup>5</sup> 0.2 mg/kg 体重/日投与群は 190 日間、0.6 mg/kg 体重/日投与群は 228 日間投与。2 mg/kg 体重/日投与群の投与期間は不明。

EFSA は、3 ppm 投与群における肝比重量増加を根拠に、本試験の NOAEL を 1 ppm (0.043 ~0.091) としています。

【長野専門委員より】

事務局案 (無毒性量は 1 ppm 未満) に同意します (腎臓への影響は他のイヌの試験 (イヌ③と④) でも報告されていますので、エンドポイントとして腎臓への影響を採用して良いと思います。

1

2 (1 1) 慢性毒性試験 (イヌ③) <参考資料> [1964 年]

3 雑種犬 (12 匹、雌雄) を用いたアルドリノの経口 (0.2、0.5、1、2 及び 5 mg/kg  
4 体重/日) 投与 (6 日/週投与) による 25 か月間慢性毒性試験が実施された。各試験  
5 において、0.5 mg/kg 体重/日投与群は雌雄各 2 匹とし、そのほかの投与群では雌雄  
6 各 1 匹とした。

7 5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 匹及び 2 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 匹が 3~4  
8 週間後に死亡した。2 mg/kg 体重/日投与群の残りの雄 1 匹は臨床症状の悪化のため  
9 25 週後に切迫と殺された。4 匹のイヌ全てにおいて体重が減少し、肝臓の脂肪変性  
10 及び腎臓の尿細管に異常が認められた。骨髄においては、成熟した顆粒球及び赤血  
11 球数の減少が認められた。1 mg/kg 体重/日投与群では、2 匹が 15 及び 49 週間生存  
12 し、2 mg/kg 体重/日投与群同様の変化が認められた。0.5 mg/kg 体重/日投与群では、  
13 1 匹は 4 日後に死亡したが、残りの 3 匹は 2 年間生存し、雄 1 匹に最後の 2 か月間  
14 で痙攣が認められた。0.2 mg/kg 体重/日投与群では影響は認められなかった。

15 本試験における無毒性量は、0.2 mg/kg 体重/日であると考えられたが、EPA では  
16 動物数が少ないことから無毒性量設定に用いる試験としての妥当性に欠けると考え  
17 られた。(参照 6、7、8、9) (WHO-IPCS① : 85 頁、US EPA : 7-17 頁、EFSA :  
18 24~25 頁、JMPR① : 4 頁)

【三枝専門委員コメント】

当委員会では EPA と見解が同じということ？

【事務局より】

事務局案として<参考資料>といたしました。無毒性量一覧に本試験の無毒性量を記載しましたが、長野専門委員より、参考資料であるので不要ではないかとの指摘を受けております。参考資料にするかどうかについてご検討ください。

19

20 (1 2) 慢性毒性試験 (イヌ④) [1969 年]

21 ビーグル犬 (6 匹、性別不明) を用いたアルドリノの経口 (0 及び 0.6 mg/kg 体  
22 重/日) 投与 (5 日/週投与) による 10 か月間慢性毒性試験が実施された。また、12  
23 か月間の回復期間が設けられた。

24 アルドリノ投与群では、過興奮、振戦及び体重減少が認められた。1 例が死亡し  
25 た。投与 14~18 か月後に病理組織学的検査において、肝臓の混濁腫脹及び脂肪変  
26 性及び肝細胞肥大、尿血管のうっ血、尿細管の変性、脳のうっ血及び浮腫が認めら  
27 れた。(参照 6、9) (WHO-IPCS① : 85 頁、EFSA : 24 頁)

28

## 1 (13) 慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) [1978年]

2 Osborne-Mendel ラット(一群雌雄各50匹)を用いたアルドリンの混餌(30及  
3 び60ppm、検体摂取量:1.5及び3.0mg/kg体重/日)投与による雄では74週間及  
4 び雌では80週間の慢性毒性試験が実施された。投与終了後、雄は37~38週間、雌  
5 は32~33週間の回復期間が設けられた。統計解析のために、本試験の対照群の雌  
6 雄各10匹及び他の同様な試験における対照群の雄58匹及び雌60匹をプール対照  
7 群とした。

## 【西川専門委員コメント】

統計解析法について:他の試験でも同様な記載がありますが、この統計手法については議  
論の余地があります。

8  
9 死亡率に対するアルドリンの影響は認められなかったが、2年目における平均体  
10 重増加量は対照群より低値となった。

11 有機塩素中毒の典型的な症状である過興奮性、振戦及び痙攣の頻度及び重篤度が  
12 増加し、2年目に顕著であった。試験1年目の後半6か月に痙攣が60ppm投与群  
13 雌の数匹に認められた。粘膜の退色、被毛の乱れ、体重減少及び臍出血などの臨床  
14 症状が全ての検体投与群で認められた。

15 肉眼及び病理検査において、非腫瘍性の毒性所見(呼吸器、循環器、消化管、筋  
16 一骨格系、肝臓、腎臓、内分泌、皮膚及び眼)は認められなかった。

17 雌雄とも甲状腺ろ胞細胞腺腫及び甲状腺ろ胞細胞癌が認められ、合計発現数は、  
18 プール対照群、30及び60ppm投与群で、それぞれ雄で4/48、14/38及び8/38、雌  
19 で3/52、10/39及び7/46であり、30ppm投与群の雌雄において有意差(p=0.001)  
20 が認められたが、60ppm投与群では有意差は認められなかった。副腎における皮  
21 質腺腫の有意(p=0.001)な増加が30ppm投与群の雌に認められた。

22 有機塩素中毒の典型的な症状である過興奮性、振戦及び痙攣の頻度及び重篤度が  
23 増加し、2年目に顕著であった。試験1年目の後半6か月に痙攣が60ppm投与群  
24 雌の数匹に認められた。粘膜の退色、被毛の乱れ、体重減少及び臍出血などの臨床  
25 症状が全ての検体投与群で認められた。

26 肉眼及び病理検査において、非腫瘍性の毒性所見(呼吸器、循環器、消化管、筋  
27 一骨格系、肝臓、腎臓、内分泌、皮膚及び眼)は認められなかった。

## 【吉田専門委員コメント】

通常は慢性毒性の次に発がん性について記載しているので。

28 (参照8、9、10) (US EPA:7-16頁、7-21頁、WHO-IPCS①:89頁、JMPR  
29 ②:5頁)

30 <WHO>

31 腫瘍性病変の意義のある増加は認められなかったと判断されている。

32 <EPA>

33 甲状腺及び副腎皮質の使用腫瘍の発現はアルドリンのラットに対する発がん性  
34 を有する可能性を示唆又は疑わしいと考えられるべきである。長野専門委員、吉田

1

**専門委員修文**

**【吉田専門委員コメント】**

「可能性」について: Potential と possibility は分けて訳さないと誤解を生ずると思います。

**【事務局より】**

「ラットに対する発がん性を有する可能性・・・」を「ラットに対する潜在的な発がん性を有する・・・」と修文提案します。ご検討ください。

2

3 **(1 4) 慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) [1978 年]**

4 B6C3F1 マウス(一群雌雄各 50 匹)を用いたアルドリノの混餌(雄:4 及び 8 ppm、  
5 検体摂取量: 0.6 及び 1.2 mg/kg 体重/日、雌; 3 及び 6 ppm、検体摂取量: 0.45 及  
6 び 0.90 mg/kg 体重/日) 投与による 80 週間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施さ  
7 れた。投与終了後 10~13 週間の回復期間が設けられた。統計解析のために本試験  
8 の対照群の雄 20 匹及び雌 10 匹に加え、他の同様な試験の対照群の雄 92 及び雌 79  
9 匹をプール対照群とした。

10 肝細胞癌の発生率は表 5 に示されている。

11 傾向検定 (検定法不明) において、雌に死亡率の有意な (p=0.037) 増加が認め  
12 られたが、雄には認められなかった。過興奮性が全ての暴露群で認められ、2 年目  
13 に頻度及び重篤度が増加した。平均体重は 1 年目には影響がなかったが、2 年目に  
14 対照群より若干低値を示した。また、2 年目に粗毛、脱毛及び腹部膨満の発現頻度  
15 が増加した。肉眼及び病理組織学検査により、投与に関連した非腫瘍性に毒性所見  
16 病変 (呼吸器症状、消化管、筋-骨格系、肝臓、腎臓、内分泌、皮膚及び眼) は認  
17 められなかった。

18 肝細胞癌の発生率は表 5 に示されている。**吉田専門委員修文**

19 雄に肝細胞癌の発現率の有意な (p≤0.001) 用量依存的な増加が認められたが、  
20 雌では認められなかった。また、ほかの組織における腫瘍発生頻度に差はなかった。

21 本試験における無毒性量は 3 ppm (0.45 mg/kg 体重/日) であった。(参照 8、9、

22 10) (WHO-IPCS①: 87 頁、US EPA: 7-16 頁、7-20 頁、JMPR②: 7 頁)

**【長野専門委員コメント】**

「無毒性量は 3 ppm」について再考する必要があると考えます (理由: 1) 過興奮性が全  
ての暴露群で認められる。2) 肝細胞腫瘍の発生増加が雄の 4 ppm で認められる。)。な  
お、EPA(7-17) 1978 でも、「無毒性量は設定しなかった」と記載されています。

**【事務局より】**

EPA 資料を再確認し、当該文書を削除しました。

23

24 **表 5 マウスにおける肝細胞腫瘍癌の発生頻度** **吉田専門委員修正**

投与群	投与量 (ppm)	雄	雌
対照群	0	3/20(15)	0/10(0)
プール対照群	0	17/92(18)	3/78(4)
アルドリノ	4	16/49(33)	

	8	25/45(56)	
	3	/	5/48(10)
	6		2/43(5)

(n) : 発生頻度 (%)  
 / : 該当なし

1  
2  
3  
4 **(15) 発がん性試験（ラット）[1970年]**

5 離乳ラットを用いた（系統、性別及び匹数不明）アルドリンの混餌（0、20、30  
6 及び 50 ppm、検体摂取量（計算値）：0、1、1.5 及び 2.5 mg/kg 体重/日）又はデ  
7 イルドリンの混餌（20、30 及び 50 ppm、検体摂取量（計算値）：1、1.5 及び 2.5  
8 mg/kg 体重/日）又はエンドリンの混餌（2、6 及び 12 ppm、検体摂取量（計算値）：  
9 0.1、0.3 及び 0.6 mg/kg 体重/日）投与による生涯にわたる発がん性試験が実施され  
10 た事務局修文。

11 良性及び悪性の腫瘍が 23 の組織及び器官（投与群 800 匹のうち 199 匹、対照群  
12 163 匹のうち 79 匹）に認められたが、投与により発生頻度の増加した腫瘍は認め  
13 られなかった。（参照 12）（JMPR③：5 頁）

14 **【事務局より】**

本試験は、アルドリン、ディルドリン及びエンドリンについての試験で、それぞれの剤毎  
にまとめるべきですが、それぞれに分離することが困難なため、同一試験としてアルドリ  
ンに記載した。

15 **【吉田専門委員コメント】**

本試験の投与期間は？

16 **【事務局より】**

「for a lifetime」の記載がありましたので追記しました。

17 **(16) 発がん性試験（マウス①）[1962年、1965年]**

18 C3H マウス（雌雄各 100 匹）を用いたアルドリンの混餌（0 及び 10 ppm、検体  
19 摂取量（計算値）：1.5 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間の慢性毒性試験が実施さ  
れた。

20 検体投与群及び対照群の肝細胞癌の発現率は雄で 82%及び 30%、雌で 85%及び  
21 4%であり、投与群において有意 (p<0.05) に増加した。（参照 7、8、9）（US EPA：  
22 7-20 頁、JMPR①：4 頁、WHO-IPCS①：86 頁）

23  
24 **(17) 発がん性試験（マウス②）[1962年]**

25 C3HeB/Fe マウス（215 匹、一群雌雄をほぼ同数とした）を用いたアルドリンの  
26 混餌（10 ppm、検体摂取量：1.5 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間の発がん性試  
27 験が実施された。

28 検体投与群の平均長期生存率は対照群に比べ約 2 か月間短縮され、併発する肺炎  
29 及び腸管への寄生虫症の影響である可能性が考えられた。雌雄を合わせると、肝細

1 胞腺腫の発現率 (35/215 又は 23%) が対照群 (9/217 又は 7%) に対し有意に  
 2 ( $p<0.001$ ) 増加した。これらの肝細胞腺腫の大部分は肝癌であった。本試験は生  
 3 存率が低く、詳細な病理学的検査が実施されておらず、結果報告が雌雄別ではない  
 4 が、アルドリンがこの系統のマウスに対して肝臓癌発癌性を示すと考えられた。(参  
 5 照 8) (US EPA : 7-20 頁)

【西川専門委員コメント】

下線部を考慮すると参考資料にすべきでは。

【吉田専門委員コメント】

本試験は(16)の follow up study として実施されているのであれば、(16)の同じ項に記載すべきではないでしょうか。このデータは EPA が評価に使用しています。

6

7 **1 2. 神経毒性試験**8 **(1) 神経毒性試験 (ラット) [1992 年]**

9 Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いたアルドリンの強制経口 (1mg/kg 体  
 10 重/日) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

11 雌雄でローター・ロッド試験により 15 日以降筋肉の協調性の阻害が認められ、  
 12 雄においてより大きな運動の失調が認められた。また、刺激に反応する動物数が対  
 13 照群に対してアルドリン投与群で有意 ( $p<0.05$ ) に低く、学習能力及び条件回避反  
 14 応 (ポール・クライミング試験) の阻害と考えられた。(参照 8) (US EPA : 7-9  
 15 頁)

16

17 **(2) 神経毒性試験 (イヌ) [1978 年]**

18 イヌにアルドリンを 0.809~1.78 mg/kg 体重/日の用量で 9 か月間投与して神経毒  
 19 性試験が実施された。

20 大脳皮質の神経変性及び痙攣が認められた。これらの用量において、刺激に対す  
 21 る過敏性、単攣縮、振戦がみられ、高用量では、基底核及び小脳に変性変化が認め  
 22 られた。(US EPA : 7-10~7-11 頁)

23

24 **1 3. 生殖発生毒性試験**25 **(1) 3 世代繁殖試験 (ラット) [1955 年]**

26 Carworth ラットを用いたアルドリンの混餌 (2.5、12.5 及び 25 ppm、検体摂取  
 27 量 (計算値) : 0.125、0.625 及び 1.25 mg/kg 体重/日) 投与による 3 世代 (2 腹/  
 28 世代) 繁殖試験が実施された。

29 12.5 及び 25 ppm 投与群で初期に妊娠数の低下が認められたが、世代を経ると  
 30 に徐々に影響は消失した。全ての投与群において、同腹児数及び児動物の体重には  
 31 影響は認められなかった。12.5 及び 25 ppm 投与群において離乳前の児動物の死亡  
 32 が顕著に増加した。死亡原因は母動物の乳汁中の高濃度のディルドリンによると考  
 33 えられている。軽微から中程度の離乳前死亡率の増加以外に、2.5 ppm 投与群にお  
 34 いて影響は認められなかった。

1 本試験における無毒性量は求まらず、最小毒性量は 2.5 ppm (0.125 mg/kg 体重/  
 2 日) と考えられた。納屋専門委員修文 (参照 7、8、9) (WHO-IPCS① : 91 頁、  
 3 JMPR① : 5 頁、JMPR⑤ : 4 頁、US EPA : 7-13 頁)

4  
 5 **(2) 6 世代繁殖試験 (マウス) [1970 年]**

6 Swiss white マウス (一群雄 4 匹、雌 14 匹) を用いたアルドリンの混餌 (0、3、  
 7 5、10 及び 25 ppm、計算値 : 0、0.45、0.75、1.5 及び 3.75 mg/kg 体重/日) 投与  
 8 による 6 世代 (2 腹/世代) 繁殖試験が実施された。

9 25 ppm 投与群は妊娠に達した少数の母動物の胎児の死亡率増加により中断され  
 10 た。最も顕著な影響は 10 ppm 投与群における生存授乳児数の減少であり、5 ppm  
 11 投与群においても低頻度で認められた。3 ppm 投与群では繁殖能、妊娠の維持、児  
 12 の生存性に影響は認められなかった。

13 本試験における無毒性量は 3 ppm (0.45 mg/kg 体重/日) と考えられた。納屋専  
 14 門委員修文 (参照 8) (US EPA : 7-14 頁)

15  
 16 **(3) 1 世代繁殖試験 (イヌ①) [1953 年]**

17 雑種犬 (一群雌雄総数 3 匹 (少なくとも雌雄各 1 匹を含む) ) を用いたアルドリ  
 18 ンの混餌 (検体摂取量 : 0、0.2、0.6 及び 2 mg/kg 体重/日、1 年間) 投与による繁  
 19 殖試験が実施された。

20 11 匹の雌のうち 9 匹が妊娠した。全ての妊娠イヌで、腹当り少なくとも 4 匹の児  
 21 動物を出産したが、ほとんどの児動物は出産後 3 日以内に死亡した。

**【吉田専門委員コメント】**

このような状態では、評価することは難しいと思います。参考資料とした他方がよいと思  
 います

22 死亡児動物の病理組織学的検査において、肝臓及び軽度の腎尿細管の変性性変化  
 23 が認められた。肝臓の変化は検体投与群の母動物にも認められた。0.2 mg/kg 体重/  
 24 日投与群では影響は認められなかった。EFSA では、児動物の生存に関する用量依  
 25 存性を推定するには限界があるが、0.2 mg/kg 体重/日投与群において検体投与によ  
 26 る影響は認められなかったとされている。(参照 6、8、9) (WHO-IPCS① : 91  
 27 頁、US EPA : 7-14 頁、EFSA : 25 頁)

28 <EPA>

29 本試験は使用動物数及び試験デザインのパラメーターに制限があるとされてい  
 30 る。

**【西川専門委員コメント】**

網掛け部分より、参考資料にすべきでは。

**【納屋専門委員コメント】**

この判断が EPA のものであるなら、その旨を明記するのがよいでしょう。例えば、“EPA  
 では使用動物数及び試験デザインのパラメーターに制限があると評価している”。そのう  
 えで、EFSA や EPA の判断を農薬専門調査会がどのように評価したのかを記載することが  
 必要です。私としてはそれぞれの評価機関の判断を支持します。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38

#### (4) 1 世代繁殖試験（イヌ②） [1971 年]

ビーグル犬を用いたアルドリンのカプセル（0.15 mg/kg 体重/日（雌 4 匹）及び 0.3 mg/kg 体重/日（雄 4 匹、雌 3 匹）、14 か月）投与による繁殖試験が実施された。

雌イヌの発情周期は 7 か月から 12 か月に遅れ、0.15 mg/kg 体重/日投与群の雌 4 匹のうち 2 匹はアルドリン暴露中止後 8 か月間も発情しなかったが、0.3 mg/kg 体重/日投与群では影響は認められなかった。授乳期において、0.15 及び 0.3 mg/kg 体重/日投与群の母動物から授乳された児動物の生存率は減少し、0、0.15 及び 0.3 mg/kg 体重/日投与群で、それぞれ、84、75 及び 44%の児動物が離乳まで生存した。児動物の生存率の低下は胎児期の影響又は母動物の乳汁中のディルドリンの毒性によると考えられた。乳腺の発育及び乳汁生成も著しく抑制された。報告によれば数匹の雄は、性的衝動の抑制を示した。

本試験における無毒性量は求まらず、最少毒性量は 0.15 mg/kg 体重/日と考えられた。納屋専門委員修文（参照 8）（US EPA : 7-11 頁）

#### (5) 発生毒性試験（ラット） [1992 年]

妊娠ラット（一群雌 10~20 匹）に、妊娠 1 日目から出産まで、アルドリンを皮下（0、1.0 mg/kg 体重/日、0.9%NaCl 及び Tween80 に懸濁）投与して発生毒性試験が実施された。納屋専門委員修文

アルドリン投与群の児動物は切歯の萌出の 50%影響時間（TE<sub>50</sub>）の短縮及び精巣降下の TE<sub>50</sub>の延長が認められた。耳介の孤立（pinna detachment）、毛皮及び耳の発育、開眼等の肉体的発育に影響は認められなかった。体重の変化について出生日、離乳児及び生後 90 日に対照群とアルドリン投与群で差は認められなかった。

アルドリンの胎児期における暴露は、生後 90 日の血清中のアルドリン及びディルドリン濃度、大脳皮質神経細胞の細胞及び組織構造並びに成獣の回避学習テストによる行動に影響を及ぼさなかった。一方、生後 21 及び 90 日に自発運動量の有意な（p<0.05）増加が、成体ラットのホール・ボード試験における総数及び頭を入れる時間の長さの有意（p<0.05）な高値が認められた。（参照 8）（US EPA : 7-11、7-15 頁）

#### (6) 発生毒性試験（マウス） [1974 年]

ICR マウス（一群雌 10 匹）の妊娠 9 日目にアルドリンの大量単回経口（0 及び 25 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与による発生毒性試験が実施された。25 mg/kg 体重/日は LD<sub>50</sub> の 1/2 量に相当する。納屋専門委員修文

胎児の生存率及び体重に影響は認められなかった。水かき足、口蓋裂、眼瞼開存等の異常が両投与群において増加したが、これらは母動物の毒性に関連すると考え

1 られた。奇形の認められた胎児の発生率は 33%であった。（参照 8、9）（WHO-IPCS  
2 ①：91～92 頁、US EPA：7-14 頁）

3  
4 **（7）発生毒性試験（ハムスター）[1974 年]**

5 Syrian Golden ハムスター（一群 41～43 匹）の妊娠 7、8 又は 9 日にアルドリン  
6 の単回経口（50 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与による発生毒性試験が実施され  
7 た。

8 アルドリンの投与により生存胎児数の減少、胎児重量の減少、口蓋裂、眼瞼開存、  
9 水かき足等の奇形の発現頻度の上昇が認められた。その影響は妊娠 9 日より 7 又は  
10 8 日投与でより顕著であった。水かき足及び眼瞼開存は胎児重量の低下を伴ってい  
11 たので、これらの影響は成長の遅延によるものである可能性が示唆された。

12 （WHO-IPCS①：92 頁、JMPR②：4 頁）

13  
14 **1 4. 遺伝毒性試験**事務局修文

15 アルドリンの細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト線維芽細胞、ラット初代培養  
16 肝細胞等を用いた UDS 試験、ラット肝細胞を用いた DNA 鎖切断試験、培養ヒト  
17 リンパ球を用いた染色体異常試験、マウス又はラットを用いた *in vivo* 染色体異常  
18 試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

19 結果は表 6 に示されているとおり、*Saccharomyces cerevisiae* を用いた復帰突然  
20 変異試験、ヒト線維芽細胞（VA-4 株）を用いた UDS 試験、ラット胸腺細胞及び  
21 ヒトリンパ球細胞を用いた UDS 試験、ラット肝細胞を用いた DNA 鎖切断試験、  
22 培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及び、チャイニーズハムスター肺由来細  
23 胞（V79 細胞株）を用いた遺伝子突然変異試験並びにマウス又は及びラットを用い  
24 た *in vivo* 染色体異常試験において陽性であったが、マウスを用いた小核試験にお  
25 いて陰性であり、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参  
26 照 8、9、15）（US EPA：7-24～7-25 頁、WHO-IPCS①：94 頁、WHO-IPCS②：  
27 12 頁）

28  
**【事務局より】**

*in vitro* 染色体異常試験（培養ヒトリンパ球）及び *in vivo* 染色体異常試験（マウス及びラ  
ット）で陽性であったことについて、EPA（参照 8、7-24～7-25 頁）は、「観察された染  
色体異常の頻度の増加は細胞毒性が認められる用量でのみ認められているため *in vivo* の染  
色体異常誘発反応は幾分不明瞭である。更に、染色体及び染色分体のギャップが異常総数  
に含まれており、より意義のある、ギャップ以外の染色体異常が確認されていない」とコ  
メントしています。

**【本間専門委員コメント】**

1. アルドリンの遺伝毒性の事務局からのコメントを確認しました(p.36)。原文（Georgian  
Mutation Res, 1975）を調べましたが、染色体異常の分類がされておらず、ギャップ以外  
の染色体異常が確認されません。また、観察細胞数もかなり低く（30 細胞/動物）、さら

に用量相関性も認められません。データも古く、1975年のルーマニアからの報告であることから、信頼性にも問題があるかもしれません。1980年の小核試験データでは陰性、また、エポキシ体のディルドリンでも *in vivo* 遺伝毒性は確認されないことから、アルドリノの生体に対する遺伝毒性は無いものと考察します。尚、表では”マウスまたはラット”となっていますが、”マウスおよびラット”として下さい。

2. *In vitro* 試験で *S.cerevisiae* を用いている試験は”復帰突然変異試験”ではなく”遺伝突然変異試験”に分類してください(p.37) (もしかすると一部は体細胞組み換え試験(TG481)かもしれませんが、確認できませんでした)。
3. 海外評価書の遺伝毒性試験結果の全てが記載されていないようですが、ほとんどは陰性の報告であり、重要な試験では無いので問題にしません。

【事務局より】

表6の小核試験の対象動物及び試験名を修正しました。(途中に削除行があると行結合できませんので審議後表の修正をします。)

1  
2

表6 遺伝毒性概要(原体)

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>Try</i> <sup>-</sup> 株	1,000 µg/プレート(-S9)	陰性 [参照9: 93~94 頁 1972年]
		<i>E. coli</i> WP2 <i>hcr</i> 株	~5,000 µg/プレート(+S9)	陰性 [参照9: 93~94 頁 1983年]
		<i>E.coli Gal R</i> <sup>+</sup> 株 <i>Serratia marcescens</i> <i>alpha 21,742</i> 株 <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	処理濃度不明(-S9)	陰性 [参照9: 93~94 頁 1974年]
		<del><i>S. cerevisiae</i> 632/4株</del>	<del>5 µg/ディスク (-S9)</del>	陽性 [参照9: 93~94 頁 1976年]
		<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538株)	処理濃度不明(+S9)	陰性 [参照9: 93~94 頁 1977年]
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100株)	364及び380 µg/プレート (+S9)	陰性 [参照9: 93~94 頁 1982年]
		<del><i>S. cerevisiae</i> (株不明)</del>	濃度不明	陽性 [参照8: 7-24頁 1978年]
		<i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1536、TA1537、 TA1538株) <i>E. coli</i> WP2 <i>hcr</i> <sup>+</sup> , <i>hcr</i> <sup>-</sup> 株	処理濃度不明 (-S9)	陰性 [参照9: 93~94 頁 1975年]

	遺伝子突然変異試験	<i>S. cerevisiae</i> 632/4株	5 µg/ディスク (-S9)	陽性 [参照9: 93~94 頁 1976年]
		<i>S. cerevisiae</i> (株不明)	濃度不明	陽性 [参照8: 7-24頁 1978年]
		<i>S. cerevisiae</i> (株不明)	10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性 [参照8: (7-24 頁 1978年)]
	DNA修復試験	<i>Bacillus subtilis</i>	処理濃度不明 (-S9)	陰性 [参照9: 93~94 頁 1975年]
	UDS試験	ヒト線維芽細胞 (VA-4株)	0.365~365 µg/mL(+/-S9)	陽性 [参照15: 12頁、 参照8: 7-25頁、 参照9: 94-95頁 1977年]
		ラット (初代培養肝細胞)	36.5 mg/mL	陰性 [参照15: 12頁 1981年]
		ラット (初代培養肝細胞) (5~20時間暴露)	0.183~365 mg/L	陰性 [参照8: 7-25頁 1980年]
		ヒトリンパ球細胞	~100 µg/mL	陰性 [参照8: 7-25頁 1981年]
		ラット胸腺細胞、ヒトリンパ球細胞	100 µg/mL	陽性 [参照9: 95 頁 1980年]
		ラット初代培養肝細胞	36.5 mg/L	陰性 参照9: 95頁 1983年)
	DNA鎖切断試験	ラット肝細胞 (アルカリ溶出法)	0.110~1.10 mg/mL	陽性 [参照15: 12頁 1983年、 参照8: 7-25頁 1983年]
	染色体異常試験	培養ヒトリンパ球	19、38 µg/mL	陽性 [参照9: 94頁 1975年]
	遺伝子突然変異試験 ( <i>Hprt</i> )	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79細胞株)	2.5~10 µg/mL	陽性 [参照9: 95頁 1982年]

<i>in vivo</i>	染色体異常試験	マウス又は及びラット (骨髓細胞、腹腔内投与) 【本間専門委員修正】	19 mg/kg 体重	陽性 参照 9 : 94 頁 1975 年]
	小核試験	マウス (系統、性別及び匹数不明)	13 mg/kg 体重	陰性 [参照 8、7-24 頁 1980 年]

+/-S9 : 代謝活性系存在下及び非存在下

\* : 細胞毒性がみられる濃度で陽性であった。

主として動物由来の代謝物 *syn-12*-ヒドロキシディルドリン、V、*cis*-アルドリンジオール、IV 及び VII について細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 7 に示されているとおり、いずれの代謝物も陰性であった。

表 7 遺伝毒性概要 (代謝物)

試験	対象	被験物質	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (6 種、菌株不明)	<i>syn-12</i> -ヒドロキシディルドリン、V、 <i>cis</i> -アルドリンジオール、IV、VII	処理濃度不明	陰性 [参照 11、3 頁 1977 年]

## II-2. 【ディルドリン】

### 1. 動物体内運命試験試験

#### (1) 分布 (ラット①) [1971 年]

ラット (系統、性別及び匹数不明) にディルドリンを混餌 (1.25 ppm、検体摂取量 (計算値) : 0.063 mg/kg 体重/日) 投与による 8 週間の分布試験が実施された。

脂肪組織中の平衡濃度は 50 µg/g 脂肪であった。(参照 6) (EFSA : 26 頁)

#### (2) 分布 (ラット②) [1969 年]

ラットにディルドリンを混餌 (10 ppm、検体摂取量 (計算値) : 0.5 mg/kg 体重/日) 投与後の最高濃度は脂肪で認められ、次いで肝臓、脳及び血液の順であった。

また、脂肪組織及び脳におけるディルドリンの半減期はそれぞれ 10 及び 3 日と考えられた。(参照 12) (JMPR③ : 1 頁)

#### (3) 分布 (ラット③) [1964 年]

胸管にカニューレションしたラットを用いて、<sup>36</sup>Cl-ディルドリンの消化管からリンパ管への移行について検討された。

吸収されたディルドリンの 1/7 はリンパ管に回収されたが、大部分のディルドリ

1           ンは門脈を介して吸収されたと考えられた。（参照 9）（WHO-IPCS①：56 頁）

2  
3           **（4）分布（ラット④）[1968 年]**

4           Osborne-Mendel ラット（雌、匹数不明）を用いたディルドリンの混餌（原体：  
5           50 ppm、約 2.5 mg/kg 体重/日）投与による 6 か月間の分布試験が実施された。

6           最初の 9 日間で血液及び肝臓で速やかに増加し、最初の 16 日間で脂肪組織で増  
7           加し、その後、定常状態となった。血液（0.240 µg/mL）を 1 とした場合の分布率  
8           及び平均濃度は、肝臓で 28（6.8 µg/g）、脂肪で 665（160 µg/g）であった。（参  
9           照 8、9）（US EPA：6-6 頁、WHO-IPCS①56 頁）

10  
11           **（5）分布（ラット⑤）[1968 年、1969 年]**

12           Carworth Farm E ラット（一群雌雄各 25 匹、対照群：雌雄各 45 匹）を用いた  
13           ディルドリンの混餌（原体：0、0.1、1.0 及び 10 ppm、検体摂取量（計算値）：0.005、  
14           0.05 及び 0.5 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間の分布試験が実施された。動物は  
15           26、52、78 及び 104 週目にと殺され、血液、脳、肝臓及び脂肪中のディルドリン  
16           濃度が測定された。

17           104 週後の各臓器中のディルドリン濃度は表 8 に示されている。

18           血液及び各組織において、26 週までに平衡濃度に達し、雌のディルドリンの組織  
19           取り込み率（組織濃度/飼料濃度）は血液で 0.056、脳で 0.19、肝臓で 0.35 及び脂  
20           肪で 8.8 であり、雄に比べ有意な高値を示した。分布率（組織濃度/血液濃度）の雄  
21           /雌の比は血液で 1/1、脳で 3.3/2.6、肝臓で 7.8/5.9 及び脂肪で 104/137 であった。  
22           104 週間後において、組織濃度は雌の方が雄より 2～10 倍高値を示した。（参照 8、  
23           9）（US EPA：6-6 頁、WHO-IPCS①：57 頁）

24  
25           **表 8 104 週後の各臓器中のディルドリン濃度（mg/kg）**

性別	投与量	ディルドリン濃度*			
		血液	脂肪	肝臓	脳
雄	0	0.0009	0.0598	0.0059	0.0020
	0.1	0.0021	0.259	0.0159	0.0069
	1.0	0.0312	1.49	0.155	0.104
	10.0	0.147	19.7	1.48	0.432
雌	0	0.0015	0.311	0.0112	0.0077
	0.1	0.0065	0.897	0.0348	0.0224
	1.0	0.086	13.9	0.430	0.289
	10.0	0.395	57.8	2.97	1.13

26           \*：幾何学的平均値を示す。

27  
28           **（6）分布（ラット⑥）[1970 年]**

29           Osborne-Mendel ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた <sup>14</sup>C-ディルドリンの経口（50

1 mg/kg 体重/日) 投与 (5 日/週投与) による 9 週間体内分布試験が実施された。最  
2 終投与の 24 時間後にと殺され、9 種の組織における放射能が測定された。

3 腎臓 (雌:雄は約 0.3:1) を除き、雄より雌の組織中に多く放射能が検出された。  
4 ディルドリンは主に脂肪組織に残留した。脾臓、脳及び心臓における残留量は低く、  
5 肝臓、肺及び副腎で高く、腎臓では特に高濃度であった。(参照 9) (WHO-IPCS  
6 ①:57 頁)

### 7 8 (7) 分布 (ラット⑦) [1971 年]

9 Osborne-Mendel ラット (雄、匹数不明) に非標識ディルドリンを 8 週間混餌 (原  
10 体:25 ppm (検体摂取量 (計算値):1.25 mg/kg 体重/日)) 投与し、9 週間目の  
11 最初の 4 日間に 1 日当たりの検体摂取量 (1.25 mg/kg 体重/日) に相当する非標識  
12 ディルドリンとともに <sup>14</sup>C-ディルドリンを経口投与して、分布試験が実施された。  
13 投与群の 5 匹のラットが 9 週目の 1~4 日目にと殺された。残りのラットは 2 つの  
14 群に分けられ、25 ppm (検体摂取量 (計算値):1.25 mg/kg 体重/日) のディルド  
15 リンを含む飼料又は基礎飼料のみが与えられた。

16 脂肪組織中のディルドリンは 8 週間までに平衡濃度の 50 mg/kg に達した。9 週  
17 間目に基礎飼料のみを与えられた動物の脂肪組織におけるディルドリン濃度はその  
18 後の 18 日間に急速に減少し、半減期は約 4~5 日であった。(参照 8,9) (WHO-IPCS  
19 ①:57 頁、US EPA:6-7 頁)

### 20 21 (8) 分布 (ラット⑧) [1973 年]

22 SD ラット (一群雌雄各 2 匹) を用いた 39 週間混餌 (<sup>14</sup>C-ディルドリン 0.04 ppm、  
23 <sup>14</sup>C-ディルドリン 0.04 ppm 及び 0.16 ppm 非標識ディルドリン又は <sup>14</sup>C-ディルドリ  
24 ン 0.04 ppm 及び 1.96 ppm 非標識ディルドリンを添加;ディルドリン総含有量:  
25 0.04、0.2、又は 2.0 ppm、検体摂取量 (計算値):0.002、0.01 及び 0.1 mg/kg 体  
26 重/日) 投与による分布試験が実施された。

27 総カーカス中の放射能の回収率は総投与量に比例し、雄ラット (平均 2.1%) より  
28 雌ラット (平均 6.9%) で有意な高値を示した。(参照 8,9) (WHO-IPCS①:57  
29 頁、US EPA:6-7 頁)

### 30 31 (9) 分布 (ラット⑨) [1974 年]

32 SD ラット (雄、匹数不明) にディルドリンを単回強制経口 (原体:10 mg/kg 体  
33 重) 投与し、投与後 240 時間までにと殺して、ディルドリンの組織濃度が測定され  
34 た。

35 血漿において、ディルドリンは 2 時間後に最大の 0.5 µg/mL に達し、48 時間ま  
36 では 0.2~0.5 µg/mL で推移したが、240 時間後には約 0.01 µg/mL に低下した。脳  
37 においては、投与 4 時間後に最大の 1 µg/kg に達し、48 時間後まではほぼ一定であ  
38 り、240 時間後までに 0.2 µg/g 未満に低下した。筋肉、腎臓及び肝臓においても血

1 液及び脳と同様であった。後腹膜脂肪におけるディルドリン濃度の上昇はよりゆっ  
2 くりであり、4 及び 24 時間後の濃度は 10 及び 40  $\mu\text{g/g}$  であった。48 時間後には、  
3 血漿及び脳と同様な減衰が認められた。（参照 8、9）（WHO-IPCS①：57 頁、US  
4 EPA：6-8 頁）

#### 5 6 (10) 分布（ラット⑩）[1964 年]

7 ラット（系統、性別及び匹数不明）に  $^{14}\text{C}$ -ディルドリンを腹腔内に投与し、血漿  
8 と赤血球の分布が測定された。

9 投与 2 時間後の血漿/赤血球比は 2.1/1、4 日後には 1.6/1 であった。放射能は血漿  
10 で 49%、赤血球で 32%に減少した。（参照 9）（WHO-IPCS①：57 頁）

#### 11 12 (11) 分布（ラット⑪）[1969 年]

13 Carworth ラット（性別及び匹数不明）ラットにディルドリンを 8 週間混餌（原  
14 体：10 ppm、検体摂取量（計算値）：0.5 mg/kg 体重/日）投与し、投与終了後に  
15 12 日間の回復期間を設けた、分布試験が実施された。

16 ディルドリンの最大濃度は脂肪組織に認められ、次いで肝臓、脳及び血液の順で  
17 あった。暴露後の組織中のディルドリン濃度は指数関数的に減少し、脂肪組織及び  
18 脳における半減期はそれぞれ 10.3 及び 3 日であった。肝臓からの減衰は 2 相性を  
19 示し、半減期は 1.3 及び 10.2 日であった。血液の半減期も同様であった。（参照 8、  
20 9）（US EPA：6-7 頁、WHO-IPCS①：64 頁）

#### 21 22 (12) 代謝（ラット）[1971 年]

23 ラット（雌雄、系統及び匹数不明）にディルドリンを混餌（10 ppm の  $^{14}\text{C}$ -ディ  
24 ルドリンを含む 3g の飼料）投与し、投与終了後に基礎飼料のみ投与して代謝試験  
25 が実施された。

26 雄の腎臓中の放射能は雌の 10 倍であった。投与 9 日目において、雄の腎臓では  
27 大部分の放射能は代謝物 VII であった。一方、雌の腎臓ではディルドリンのみ認め  
28 られた。（参照 9）（WHO-IPCS①：64 頁）

#### 29 30 (13) 排泄（ラット⑬）[1964 年]

31 ラット（系統、性別及び匹数不明）に  $^{36}\text{Cl}$ -ディルドリンを投与（経路、濃度等詳  
32 細不明）して排泄試験が実施された。

33 放射能は投与初期には組織全体に分布し、投与の 2~3 時間では脂肪組織により  
34 多く残留した。 $^{36}\text{Cl}$  の排泄は平均すると 1 日当たり約 5%であり、体内脂肪が減少  
35 するような食餌制限により顕著に増加した。カニュレーションされた胆管からの排  
36 泄は、ラットの体重の減少に伴い数日後には 1 日に 10%以上に増加した。胆管にカ  
37 ニュレーションされた場合、ディルドリンの排泄率は、10%TAR に達するが、胆管  
38 にカニュレーションされない場合、3%TAR のディルドリンとして排泄された。残

1 りの放射能は代謝物として認められ、これらは糞中に 90%TAR、尿中に 10%TAR  
2 排泄された。(参照 14) (JMPR⑤:1 頁)

3  
4 **(14) 排泄(ラット②)[1964年]**

5 ラット(雌、系統及び匹数不明)に  $^{36}\text{Cl}$ -ディルドリンを静脈内(総投与量:8~  
6 16 mg/kg 体重、680  $\mu\text{g}/\text{h}$  で 2.5~5 時間)投与して排泄試験が実施された。

7 放射能は尿中の 7 倍量が糞中に排泄され、ディルドリンの排泄は胆汁を経由す  
8 ると考えられた。(参照 9) (WHO-IPCS①:64 頁)

9  
10 **(15) 排泄(ラット③)[1966年]**

11 ラット(系統、性別及び匹数不明)の排泄経路及び代謝物が検討された。

12 ラットにおいては、ディルドリンの主要な排泄経路は糞中であり、糞中に認めら  
13 れた主要な代謝物はモノ-ヒドロキシ置換体であった。(参照 16) (JMPR⑥:2  
14 頁)

15  
16 **(16) 排泄(ラット④)[1970年]**

17 胆管にカニューレを挿入又は挿入しないラット(雄、系統及び匹数不明)に  $^{14}\text{C}$ -  
18 ディルドリンを静脈内(0.25 mg/kg 体重)投与し、排泄試験が実施された。

19 胆管カニューレ無処置の動物の糞、尿及びカーカス中の平均総放射能回収率は  
20 96.9%TAR であった。糞中に 90%以上の放射能が認められた。胆管に挿管した動物  
21 では、平均総放射能回収率は 86.9%TAR で、その 90%以上は胆汁に認められた。  
22 ディルドリンの立体異性体であるエンドリンとの比較がされ、エンドリンはディル  
23 ドリンより速やかな糞中排泄又は胆汁中排泄が認められた。(参照 12) (JMPR③:  
24 2 頁)

25  
26 **(17) 排泄(ラット⑤)[1970年]**

27 ラット(雄、匹数及び系統不明)に  $^{14}\text{C}$ -ディルドリンを単回静脈内(0.25mg/kg  
28 体重)投与して排泄試験が実施された。

29 最初の 24 時間に約 30%TAR の放射能が胆汁を介して排泄された。4 日後の総排  
30 泄量は 60%TAR であった。分離還流肝臓においては、投与量の約 20%が 8 時間に  
31 胆汁に回収された。(参照 9) (WHO-IPCS①:64 頁)

32  
33 **(18) 排泄(ラット⑥)[1964年]**

34 ラット(雌、匹数及び系統不明)に  $^{36}\text{Cl}$ -ディルドリンを 2.5~5 時間、注入(総  
35 投与量 8~16 mg/kg)して、排泄試験が実施された。

36 投与後 42 日間に、糞及び尿中にそれぞれ約 70%TAR 及び約 10%TAR 排泄され、  
37 主要な排泄経路は胆汁中であると考えられた。摂餌量の制限により脂肪に残留した  
38 ディルドリンが放出され血液中のディルドリン濃度が顕著に増加した。(参照 8)

1 (US EPA : 6-18 頁)

2  
3 **(19) 排泄 (ラット⑦) [1970 年]**

4 胆管にカニューレを挿入又は挿入しないラット (雄、系統及び匹数不明) に  $^{14}\text{C}$ -  
5 ディルドリンを静脈内 (0.25 mg/kg 体重) 投与し、排泄試験が実施された。

6 7 日後に、約 80%TAR が糞中に排泄された。(参照 8) (US EPA : 6-19 頁)

7  
8 **(20) 動物体内運命試験 (イヌ①) [1967 年]**

9 ビーグル犬 (一群 2~3 匹、性別不明) に、ディルドリンを 128 日間混餌 (0.1mg/kg  
10 体重/日) 投与して、ディルドリン投与終了 1 週間後にと殺され、血液、脂肪、心臓、  
11 肝臓、腎臓、膵臓、脾臓、肺及び筋肉を採取し、分布試験が実施された。

12 血液中のディルドリン濃度は投与開始 93 日まで増加し、平均平衡濃度は約 0.13  
13  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

14 臓器及び組織中の平均ディルドリン濃度は、血液中に 0.15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、心臓に 1.09  
15  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、肝臓に 4.42  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、腎臓に 2.33  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、膵臓に 14.0  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、脾臓に 0.71  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、肺  
16 に 1.23  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、脂肪に 25.3  $\mu\text{g}/\text{g}$  及び筋肉に 0.566  $\mu\text{g}/\text{g}$  であった。脂肪/血液の平均  
17 分配比は 161 であった。血液中のディルドリン濃度及び投与期間それぞれの対数値  
18 に有意な直線関係が認められた。(参照 8、9) (WHO-IPCS① : 58 頁、US EPA :  
19 6-8 頁)

20  
21 **(21) 動物体内運命試験 (イヌ②) [1969 年]**

22 雑種犬 (雄 4 匹、雌 : 2 匹、対照群 : 6 匹) にディルドリンを 5 日間経口 (1 mg/kg  
23 体重/日) 投与後 0.2 mg/kg 体重/日の用量で 54 日間経口投与して、分布試験が実施  
24 された。

25 全ての動物の血液中のディルドリン濃度は 7 日後から 59 日後まで少量であるが  
26 有意に増加した。皮下脂肪が 16 日後及び 50 日後に採取され、脂肪/血液の分配比  
27 率は 16 日後で 216、50 日後で 117 であった。(参照 8、9) (WHO-IPCS① : 58  
28 頁、US EPA : 6-9 頁)

29  
30 **(22) 動物体内運命試験 (イヌ③) [1969 年]**

31 ビーグル犬 (一群雄 : 5 匹、雌 : 5 匹) にディルドリンをカプセル (0、0.005、  
32 0.05 mg/kg 体重/日) 投与して、2 年間分布試験が実施された。

33 血液中のディルドリンは全ての動物において投与開始後 12~18 週間に増加し、  
34 18 週から 76 週目にほぼ定常状態となり、最後の 6 か月間に、18~76 週の漸近値  
35 からの逸脱がみられた。飼料中のディルドリン濃度と血液、脳、肝臓及び脂肪組織  
36 中の濃度に統計学的に有意な相関関係が認められた。理由は明らかではないが、対  
37 照群においてもディルドリン濃度が上昇する傾向を示した。組織の取り込み比率は  
38 雄と雌で同等であり、飼料中濃度を 1 とした場合、雄においては血液で 0.06、脳で

1 0.22、肝臓で 4.4 及び脂肪組織で 10.0 であった。血液中のディルドリン濃度と他の  
2 3 つの組織中の濃度に統計的に有意な相関関係が認められ、血液中のディルドリン  
3 濃度を 1 として、雄の脳で 3.7、肝臓で 10、脂肪組織で 169 であった。(参照 8、  
4 9) (WHO-IPCS① : 58 頁、US EPA : 6-9 頁)

### 5 6 (23) 動物体内運命試験 (アカゲザル①) [1975 年]

7 アカゲザル(雌雄各 2 匹)に <sup>14</sup>C-ディルドリンを 2.5 mg/kg 体重で静脈内又は 0.36  
8 若しくは 0.5 mg/kg 体重で単回経口投与し、雌は 75 日後、雄は 10 日後にと殺し、  
9 糞及び尿を分別採取して、動物体内運命試験が実施された。

10 静脈内投与群では、投与 5 日後に 13%TAR が排泄され、20 日後には約 0.05%TAR  
11 に減少した。試験最終日までに 20%TAR が排泄された。初期排泄相では 10%TAR  
12 が尿中に排泄された。投与 20 日以降、尿中排泄率は 30~40%に増加した。排泄物  
13 中に VI、IV 及びジオールのグルクロン酸抱合体と推定される 3 種の代謝物が同定  
14 された。

15 経口投与群においては、投与 10 日後に 0.36 及び 0.5 mg/kg 体重投与群で 17 及  
16 び 25%TAR が排泄された。投与 2 日後に糞中には主にディルドリンが認められ、  
17 投与 3 日後から尿及び糞中に静脈内投与群と同様な代謝物が認められた。0.36 及び  
18 0.5 mg/kg 体重投与群において未変化のディルドリンが 7 及び 11%TAR、12-ヒド  
19 ロキシディルドリンが 8 及び 12%TAR 排泄された。

20 両投与経路において、高い放射能は脂肪、骨髄及び肝臓に見られた。脳内の放射  
21 能は比較的 low 脂肪の約 2%であった。臓器中には代謝物は認められず、胆汁中に  
22 認められた。(参照 8、9、11) (JMPR② : 2 頁、WHO-IPCS① : 58 頁、US EPA :  
23 6-9 頁)

### 24 25 (24) 動物体内運命試験 (アカゲザル②) [1978 年、1979 年]

26 アカゲザル (一群雄 1~5 匹) にディルドリンを 70~74 か月間混餌 (0、0.01、  
27 0.1、0.5 及び 1 ppm、検体摂取量 (計算値) : 0.0005、0.005、0.025 及び 0.05 mg/kg  
28 体重/日) 投与若しくはアカゲザル (一群 1~2 匹) に 64~69 か月間混餌(5/2.5/1.75  
29 ppm 又は 5/2.5/1.75/5 ppm)投与して、分布試験が実施された。

30 肝臓中のディルドリン濃度は、0.01 ppm 投与群で 1.2 µg/g、0.1 ppm 投与群で  
31 1.3 µg/g、0.5 ppm 投与群で 4.1 µg/g、1 ppm 投与群で 5.5 µg/g であった。5.0/2.5/1.75  
32 ppm 投与群では 13.6 µg/g、5/2.5/1.75/5ppm 投与群では 23.3 µg/g であった。(参  
33 照 8、9) (WHO-IPCS① : 58 頁、US EPA : 6-9 頁)

### 34 35 (25) 動物体内運命試験 (サル肝細胞) [1978 年、1979 年]

36 標識されたディルドリンを用いて肝細胞中でのディルドリンの分布が検討され  
37 た。

38 ディルドリンはミクロソーム分画に最も多く分布し、細胞成分分画で約 60%、可

1 溶性分画で約12.5%認められた。核、ミトコンドリア及びリソゾーム各分画では同  
2 様な分布比率でそれぞれ約9%であった。(参照8、9) (WHO-IPCS①:58頁、  
3 US EPA:6-9頁)

【小澤専門参考人コメント】

動物種は前項のアカゲザルでしょうか。それなら、本文中にアカゲザル肝細胞中でのディルドリンの分布が検討された。など、動物種を確定して頂けると幸いです。

【事務局より】

サルであることを確認いたしました。

4

5 (26) 動物体内運命試験 (*in vitro*①) [1964年、1989年]

6 <sup>14</sup>C-ディルドリンを用いて血液中の可溶性タンパク質及び細胞構成物間での分配  
7 が *in vitro* で検討された。放射能は主にラット及びウサギの血漿及び赤血球に分布  
8 し、白血球、血小板及び赤血球の膜では低値を示した。赤血球内の放射能はヘモグ  
9 ロビン及び未知構成成分によるものであった。ラットの血清中の放射能は、pH 8.6  
10 の電気泳動によるプレ及びポストアルブミン画分に、ウサギではアルブミン及びα-  
11 グロブリン画分に認められた。pH 4.5における電気泳動では、ラットとウサギで同  
12 様なパターンを示したが、pH 8.6とは異なっていた。そのほかに4つの分離しない  
13 ピークが認められた。(参照8、9) (WHO-IPCS①:57頁、US EPA:6-8頁)

14

15 (27) 動物体内運命試験 (*in vitro*②) [1976年]

16 ペントバルビタールで前処理された雄ラットの未洗浄マイクロゾームによる<sup>14</sup>C-デ  
17 イルドリンの *in vitro* における代謝が検討された。UDPGAの添加により、極性代  
18 謝物の生成が増加した。9-ヒドロキシ誘導体はUDPGAの存在/非存在にかかわらず  
19 検出されず、極性代謝物は、9-ヒドロキシ誘導体のグルクロン酸抱合体であった。  
20 ディルドリンの9-ヒドロキシ誘導体のグルクロン酸抱合体への代謝速度は、30分  
21 間のインキュベーション後で0.0028 nmols/min/mg proteinであった。UDPGA非  
22 存在下では、ディルドリンの9-ヒドロキシ誘導体への代謝速度は測定出来なかつた  
23 が、0.0002 nmols/min/mg proteinと推定された。(参照9) (WHO-IPCS①:61  
24 頁)

25

26 (28) 動物体内運命試験 (種差:吸収) [1975年]

27 マウス、ラット、ウサギ、アカゲザル及びチンパンジー(1例)に<sup>14</sup>C-ディルド  
28 リンを0.5 mg/kg体重の用量で単回経口投与し、10日間尿及び糞を採取して分析さ  
29 れた。

30 尿中に対する糞中排泄の比率はラット及びマウスで19:1、ウサギで1:5。アカゲ  
31 ザル及びチンパンジーで4:1であった。投与10日後までに、マウスで37、ラット  
32 で11、ウサギで2、アカゲザルで20及びチンパンジーで6% TARが排泄された。  
33 主要排泄経路は、ウサギを除く全ての種で糞中であり、マウス、ラット、ウサギ、

1 アカゲザル及びチンパンジーにおいて、それぞれ、排泄された放射能の 95、95、  
2 18、79 及び 79%が糞中に排泄された。5 種の動物全てにおいて、主要な代謝物は  
3 VI 及び IV であった。ラット、アカゲザル及びチンパンジーでは、未変化ディルド  
4 リン、VI 及びそのグルクロン酸抱合体が主であり、マウス及びウサギでは IV が多  
5 く認められた。IV のグルクロン酸抱合体はウサギ及びアカゲザルの尿中に同定され、  
6 V はラット、アカゲザル及びチンパンジーの糞中に少量認められた。

7 哺乳類における代謝経路として、シトクロム酸化酵素による直接酸化による ~~12-~~  
8 ~~ヒドロキシディルドリン~~IV の生成、エポキシドヒドラーゼ ~~エポキシヒドロラーゼ~~ に  
9 によるエポキシド環の開裂によるアルドリン-~~4,5-*trans*~~ジヒドロジオールVIの生成が  
10 考えられた。事務局修正（参照 8、11）（JMPR②：1 頁、US EPA：6-19 頁）

【小澤専門参考人コメント】

今は、「エポキシドヒドラーゼ」が一般的ですが、「エポキシドヒドラーゼ」は間違い  
とも言い切れません。このような場合はどうしますか？同一文書内である箇所は直ってい  
るのに、別の箇所は直っていない、という不統一をしてしまうくらいなら昔の言い回しの  
まま、でもよいと思います。

【事務局より】

2 箇所ですので、修正しました。

11  
12  
13 **(29) 動物体内運命試験（種差：分布①）[1969 年]**

14 ラット及びイヌにディルドリンを 2 年間混餌投与（投与量不明）して、動物体内  
15 運命試験が実施された。

16 ラットにおいて混餌投与 6 か月後に組織濃度は平衡状態に達し、その後 18 か月  
17 の変化は僅かであった。イヌにおいても同様であったが、18 か月後にディルドリン  
18 の血中濃度の有意な増加が認められた。雌ラットにおける組織内ディルドリン濃度  
19 は、同濃度投与された雄ラットの 2~10 倍高値を示したが、イヌにおいては性差は  
20 認められなかった。（参照 12：JMPR③：1~2 頁）

21  
22 **(30) 動物体内運命試験（種差：分布②）[1976 年]**

23 CFE ラット並びに CF1 及び LACG マウスに、ディルドリンを 20 ppm（ラット、  
24 検体摂取量（計算値）：1 mg/kg 体重/日）又は 10 ppm（マウス、検体摂取量（計  
25 算値）：1.5 mg/kg 体重/日）含む飼料を前投与（4 週間）又は非前投与後、約 3 mg/kg  
26 体重の <sup>14</sup>C-ディルドリンを単回経口投与し、投与後 8 日目にと殺して分布試験が実  
27 施された。

28 ラット及びマウスの各試料におけるペンタクロロケトン（VII）の濃度が表 9 に  
29 示されている。

30 ディルドリン濃度は肝臓及び腎臓中より脂肪中で高濃度であり、ラットの脂肪及  
31 び肝臓（5.6 及び 0.11 µg/g）よりマウスの脂肪及び肝臓（11.6 及び 0.94 µg/g）で  
32 高値であった。

IV の脂肪、肝臓及び腎臓中の濃度は全ての動物で検出限界（0.02 µg/g）未満であった。VI の脂肪及び腎臓中の濃度は検出限界（0.03 µg/g）未満又は検出されても僅かであった。マウスの肝臓において約 0.4 µg/g が認められた。（参照 8、9）  
（WHO-IPCS①：56 頁、US EPA：6-5～6-6 頁）

表 9 ラット及びマウスの各試料中のペンタクロロケトン（VII）濃度（µg/g）

試料	ラット	マウス
腎臓（前投与）	6.11	約 0.15
腎臓（非前投与）	2.48	<0.02
脂肪（前投与）	平均 0.17	約 1.3
脂肪（非前投与）		<0.04
肝臓	約 0.04	0.5

### （3 1）動物体内運命試験（種差：分布④）[1972 年]

CFE ラット及び CF1 マウスにおけるディルドリンの排泄が比較検討された。投与 7～8 日後に排泄された放射量はラットとマウスで同様であった。糞中には尿中の約 10 倍の放射能が認められ、50～70%TAR が 1 週間の採取期間に排泄された。VII はラットの尿中に有意な量が認められたが、マウスの尿中では検出されなかった。（参照 8）（US EPA：6-19 頁）

### （3 2）動物体内運命試験（家畜）[1959 年]

乳牛、去勢ウシ、去勢ブタ及び子ヒツジに 0.1～2.25 ppm で 12 週間ディルドリンを混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。

全ての投与群においてディルドリンが脂肪組織に認められた。主要組織中の濃度は、脂肪組織で最も高く、次いで肉、肝臓及び腎臓の順であった。。最高用量を投与された各動物の脂肪中のディルドリン量は去勢ウシ、乳牛、ブタ及び子ヒツジで 8.7、4.3、5.5 及び 1.7 µg/g であった。（参照 6）（EFSA：27 頁）

### （3 3）動物体内運命試験（ニワトリ）[1986 年、1987 年]

ニワトリに 0.75 ppm のディルドリンを 12 週間混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。

ディルドリンの脂肪中の残留量は 35 µg/g であった。脂肪以外では、ディルドリンは肝臓及び腎臓に残留する傾向があった。筋肉では最も低い残留量が認められた。（参照 6）（EFSA：27 頁）

### （3 4）動物体内運命試験まとめ（アルドリン及びディルドリン）

アルドリンからディルドリンへのエポキシ化が、ラット、マウス、ウサギ、イヌ、ウシ、ヒツジ及び家禽で認められ、アルドリンからディルドリンへはラットの肝ミ

1 クロゾームにおいて、NADPHに依存的な熱に不安定な複合機能オキシダーゼを介  
2 して生成される。

3 ウサギを用いた初期の検討において、アルドリンの主要代謝物は6,7-trans-ジヒ  
4 ドロキシジヒドロアルドリン(代謝物:IV)と同定され、~~エポキシド・ヒドラーゼ~~  
5 ~~エポキシヒドロラーゼ~~により生成される。

【小澤専門参考人コメント】

47ページではエポキシドヒドラーゼになっています。前出のコメントと同じ趣旨ですが、真ん中に・を入れるか入れないかは統一すべきと思います。エポキシドヒドラーゼの方が一般的かと思います。

【事務局より】

エポキシヒドロラーゼに修正しました。

6  
7 IVはラット、マウス、ウサギ、アカゲザル及びチンパンジーで認められ、さらに  
8 アルドリンジカルボン酸(代謝物V)に酸化され、又はグルクロン酸と抱合体を生  
9 成した。

10 ラットの糞中から9-ヒドロキシディルドリン(化合物VI)が同定された。この化  
11 合物は肝ミクロゾームのモノオキシゲナーゼにより生成される。この化合物はマウ  
12 ス、ラット、ヒツジ、アカゲザル及びチンパンジーの主要代謝物であった。

13 雄ラットの尿中の主要成分の一つはペンタクロロケトン(PCK、化合物:VII)と  
14 同定された。この代謝物は雌ラット、マウス及びほかの種においては少量認められ  
15 るのみであった。

16 フォトディルドリン(代謝物:III)はディルドリンの光分解物であり、雌アカゲ  
17 ザルに<sup>14</sup>C-フォトディルドリンを投与し、フォトディルドリン *trans*-ジオール(代  
18 謝物:XI)が同定された。(参照8、9)(US EPA:6-11~6-17頁、WHO-IPCS  
19 ①62頁

20

## 21 2. 植物体内運命試験[1970年]

22 キャベツの葉の上部に約75 mg/kgの<sup>14</sup>C-ディルドリンが散布され、散布4週間後  
23 に40%TARが回収され、34%~~TRR~~TAR 事務局修文は少なくとも2種類の親水性代謝  
24 物によであ上路専門委員修文ると考えられた。(参照12)(JMPR③:22頁)

25

## 26 3. 土壌中運命試験

### 27 (1) リーチング試験[1965年]

28 6種類の土壌(詳細不明)をカラムに充填して、水によるディルドリンの溶出に  
29 ついて検討された。

30 総溶出液中のディルドリン含量は、ディルドリンの添加量に比例し、壤土では1%、  
31 93%砂を含む土壌では65%であった。(参照9)(15頁)

32

## 4. 作物等残留試験

## (1) 作物残留試験

アルドリノの項目を参照

## (2) 畜産物残留試験

## ① 乳汁及び組織への移行[1959年、1964年、1970年]

泌乳牛(16匹)に非標識ディルドリンを含む飼料を35日間若しくは12週間又は<sup>14</sup>C-ディルドリンを21日間混餌投与して乳汁及び組織へのディルドリンの移行試験が実施された。

飼料中のディルドリンの乳汁への移行は表10、組織中への移行は表11に示されている。

ディルドリンを含む飼料の給餌を中止した後、乳汁中のディルドリンの濃度は10～15日又はそれ以上の半減期で減少した。半減期に一貫性がないのは、数匹の泌乳牛は授乳期の終了時期に来ており、一日当たりの乳汁生成量が減ったためと考えられた。(参照12)(JMPR③:19～21頁)

脂肪組織と飼料中ディルドリンの比の平均値は乳牛で2.75、肉牛で3.95であった。(

表10 各投与期間における試料中ディルドリンの乳汁中への移行

飼料中ディルドリン (mg/kg 乾燥重量)	ミルク中残留量(μg/g)		乳脂肪当量(μg/g)		乳脂肪当量/ 飼料中濃度
給餌期間	35日		35日		35日
0	0.004		0.11		—
0.09	0.021		0.53		5.9
0.23	0.058		1.52		6.6
0.50	0.11		2.89		5.9
給餌期間	4週	12週	4週	12週	12週
0	<0.01	0.01	—	—	—
0.1	<0.01	0.02	—	0.5	5.0
0.25	0.02	0.06	0.5	1.5	6.0
0.75	0.07	0.11	1.75	2.8	3.1
2.25	0.16	0.28	4.0	7.0	3.0
給餌期間	15～21日		15～21日		15～21日
0.102	0.018		0.41		4.0
0.120	0.017		0.35		2.9
0.111	0.015		0.38		3.5

—:記載なし

表11 飼料中ディルドリンの乳牛及び肉牛組織への移行(μg/g)

飼料中ディルドリン濃度 (mg/kg)	乳牛		肉牛			
	0.25	2.25	0.1	0.25	0.75	2.25
脳	<0.1	0.1	/	/	/	/
心臓	0.2	0.6	/	/	/	/
肝臓	0.2	0.7	/	0.1	/	0.7
腎臓	<0.1	<0.1	/	<0.1	/	0.2
肉切り身	0.1	1.3	/	<0.1	/	1.0
焼いた肉	0.2	1.2	/	/	/	/
腎臓周囲脂肪	0.9	6.2	/	0.9	/	9.7
体脂肪	0.9	4.8	0.4	0.8	3.5	8.7
心臓周囲脂肪	/	7.0	/	/	/	/
乳房脂肪	/	5.6	/	/	/	/

/ : 該当なし

## ② 乳汁への移行[1970年]

乳牛に 0.1 mg/kg 体重/日のディルドリンを 4 か月間投与し、投与終了後 2 週間後に乳汁中のディルドリン濃度は急激に減少し、11 週間後にはより緩やかに減衰した。(参照 12) (JMPR③ : 2 頁)

## ③ 家禽及び卵

米ぬか(ディルドリンの残留量 : 0.05 mg/kg) を摂取した家禽において、ディルドリン残留量は卵で 0.012 µg/g、脂肪で 0.20 µg/g 及び肉で 0.02 µg/g 認められた。

家禽に用いられた飼料中ディルドリンの家禽試料における残留量のまとめは表 12 に示されている。(参照 12) (JMPR③ : 19~21 頁)

表 12 飼料中ディルドリンの家禽試料における残留量

家禽産出物	給餌期間	飼料中の濃度 (mg/kg)	飼料中/産出物比
卵	12	0.1~0.75	0.8~1.6
卵	16	0.006~5.0	1.0~3.0
卵	14	0.05~0.45	1.1~1.2
腹部脂肪	2	0.1~0.15	20~29
脂肪	12	0.1~0.75	41~48
腹部脂肪	14	0.05~0.45	8.8~9.7
肉	2	0.1~0.15	2~4
肉	12	0.1~0.75	<0.2
肉	14	0.05~0.45	0.1

1 (3) 乳汁及び組織への移行率並びに蓄積率

2 ① 乳汁及び卵への移行率[1990 年]

3 泌乳牛及び産卵鶏にディルドリンを投与して乳汁及び卵への移行率が算出され  
4 た。乳汁へのディルドリンの移行率は 0.15~0.39、乳脂肪への移行率は 4.5~8.2  
5 であった。

6 卵への移行率はアルドリンで約 1.2、ディルドリンで 0.7~2.5 であった。（参照  
7 6）（EFSA：30 頁）

8  
9 ② 組織中への蓄積率（1990 年）

10 ディルドリンに対する蓄積率（飼料中の濃度に対する組織中の濃度（定常濃度）  
11 比）が泌乳牛、去勢ウシ、子ヒツジ及び産卵鶏の脂肪組織について検討された。

12 反芻動物におけるこの蓄積率は 1.1~3.9 の間でばらついており、産卵鶏の腎臓の  
13 体脂肪で 43.1 に達した。

14 ディルドリンの泌乳牛、家禽及びブタの蓄積率はそれぞれ 1.3、2.5~70 及び 0.8  
15 ~2.7 であった。（参照 6）（EFSA：30 頁）

16  
17 5. 一般薬理試験[1967 年]

18 マウスに 15~60 mg/kg 体重のディルドリンを経口投与し、ストリキニン及びレプ  
19 タゾールの痙攣閾値に対するディルドリンの影響が検討された。

20 ディルドリンの急性毒性は末梢神経系ではなく、中枢神経系の神経伝達が促進され  
21 ていると考えられた。（参照 16）（JMPR⑥：2 頁）

22  
23 6. 急性毒性試験

24 (1) ラット等[1951~1979 年]

25 ディルドリンのラット等を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示  
26 されている。（参照 8、9、14、17）（JMPR⑤：2 頁、JMPR⑦：2~3 頁、WHO-IPCS  
27 ①：82~83 頁、US EPA：7-6 頁）

28  
29 表 13 急性毒性試験結果概要（ディルドリン）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
経皮的胃内	ラット（新生児）	168(A)
	ラット（離乳前児）	25(A)
経口	ラット（成体）	37(A)
	ラット	51~64(A)
		37~87(V)
	マウス	38(C)
		75(O)
	ウサギ	45~50(C)

	モルモット	49(C)
		10~25(O)
	イヌ	56~80(C)
	ハムスター	330(O)
		100(C)
	ヒツジ	50~75
経皮	ラット	60~90 (X)
	マウス	40~80(N)*
	ウサギ	150(D)
	モルモット	120(N)*
腹腔内	ラット	56(G)
静脈内	ラット	8~9(G)

1 溶媒; (A): 落花生オイル、(C): コーンオイル、(D): ジメチルナフタレン、(G): グリセロール、(N):  
2 ソルベントナフサ、(O): オリーブオイル、(V): 種々、(X): キシレン及び無印: 溶媒不明。

3 \*: 動物は試験液に浸漬された。

## 5 (2) 畜産動物[1955~1960年]

6 ディルドリンの畜産動物を用いた経口急性毒性試験が実施された。結果は表 14  
7 に示されている。(参照 6、9) (EFSA: 19~21 頁、WHO-IPCS①: 83 頁)

8 三枝専門委員修文

9 表 14 急性毒性試験結果概要(畜産動物)

動物種	齢数	ディルドリン	
		最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小毒性量 (mg/kg 体重)
子ウシ	1~2 週	5	10
ウシ	1 年	10	25
ヒツジ	1~2 年	/	/
ウマ	—	—	25
ブタ	3 週	25	50
ヒツジ	1 年	15	25

10 —: データなし。

11 /: 該当せず。

## 13 7. 皮膚に対する刺激性試験[1959年]

14 ウサギを用いたディルドリンの皮膚刺激性試験が実施され、乾燥粉末として塗布し  
15 た皮膚には変化が認められず、植物油に溶解することにより軽度の刺激性及びうろこ  
16 状の変化が認められた。(参照 9) (WHO-IPCS①: 86 頁)

1 **8. 亜急性毒性試験**

2 **(1) 亜急性毒性試験 (ラット①) [1952 年]**

3 ラット (系統不明、一群雌雄各 6 匹) を用いたディルドリンの混餌 (原体 : 25、  
4 50 及び 125 ppm、検体摂取量 (計算値) : 1.25、2.5 及び 6.25 mg/kg 体重/日) 投  
5 与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

6 125 ppm 投与群で死亡率の増加が認められた。 (参照 14) (JMPR⑤ : 3 頁)

7  
8 **(2) 亜急性毒性試験 (ラット②) [1952 年]**

9 ラット (系統不明、一群雌雄各 10 匹) を用いたディルドリンの混餌 (原体 : 2、  
10 5、10、50、100 及び 150 ppm、検体摂取量 (計算値) : 0.1、0.25、0.5、2.5、5  
11 及び 7.5 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。

12 150 ppm 投与群の全ての動物が死亡した。組織学的な肝臓の変化が 10 ppm 投与  
13 群以上で認められた。 (参照 14) (JMPR⑤ : 3 頁)

14

15 **(3) 亜急性毒性試験 (ラット③) [1957 年]**

16 ラット (系統不明、一群雌雄 6 匹) を用いたディルドリンの混餌 (原体 : 2.5 及  
17 び 25 ppm、検体摂取量 (計算値) : 0.125 及び 1.25 mg/kg 体重/日) 投与による 8  
18 か月間の亜急性毒性試験が実施された。動物は投与開始 2、4、6 及び 8 か月後にと  
19 殺された。

20 摂餌量及び体重増加に変化は認められなかった。肝重量の有意な変化は認められ  
21 なかった。肝細胞の細胞質変化が両投与群の雌雄で認められた。 (参照 14) (JMPR  
22 ⑤ : 3 頁)

【西川専門委員コメント】

8 か月 : 慢性毒性試験に移動。

23

24 **(4) 亜急性毒性試験 (ラット④) [1986 年]**

25 ラット (雄) を用いた混餌 (2 mg/kg 体重/日相当量) 投与によるディルドリンの  
26 6 か月間亜急性毒性試験が実施された。

27 6 か月後に血清中の ALP、AST、ALT 及び LDH 活性が増加し、3 か月後には  
28 BUN が減少し、ほかのパラメータも変化した。動物の成長は顕著に阻害された。  
29 (参照 9) (WHO-IPCS① : 84~85 頁)

【西川専門委員コメント】

6 か月間 : 慢性毒性試験に移動。

30

31 **(5) 亜急性毒性試験 (ラット⑤) [1986 年]**

32 Fischer ラット (雄、一群 5 匹) を用いた、ディルドリンの混餌 (0、0.1、1.0、  
33 3.0 及び 10.0 ppm、検体摂取量 : 0、0.005、0.05、0.15 及び 0.5 mg/kg 体重/日)  
34 投与による 7 日又は 14 日間の亜急性毒性試験が実施された。

1 肝比重量の明らかな増加は投与7日後の10.0 ppm 投与群でのみ認められた。ALT  
2 及びAST 活性並びに組織学的な影響は認められなかった。(参照:8) (US EPA :  
3 7-7 頁)

4  
5 **(6) 亜急性毒性試験 (ラット⑥) [1978 年]**

6 Fischer ラット (雄) を用いたディルドリンの混餌 (0.1、1.0、3.0 及び 10.0ppm、  
7 検体摂取量 : 0.005、0.05、0.15 及び 0.5mg/kg 体重/日) 投与による 21、28 又は  
8 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

9 体重、摂餌量及び摂水量に統計学的な有意差は認められなかった。また、血清中  
10 の ALT 及び AST 活性並びに明確な病理組織学的変化は認められなかった。(参照  
11 8) (US EPA : 7-8 頁)

12  
13 **(7) 亜急性毒性試験 (ラット⑦) [1996 年]**

14 Fischer ラット (雄、一群 5 匹) を用いたディルドリンの混餌 (0.1、1.0 及び 10  
15 ppm、検体摂取量 : 0.005、0.05 及び 0.5 mg/kg 体重/日) 投与による 30 日又は 60  
16 日間の亜急性毒性試験が実施された。

17 対照群を含めた全ての動物に肝障害形成腫瘍性病変を促進するため、ディルドリ  
18 ン投与前にジエチルニトロソアミンが 150 mg/kg 体重の用量で 2 回腹腔内投与され  
19 た。吉田専門委員修文

20 ディルドリン投与 30 又は 60 日後に、いずれの投与群においても肝臓の巣状障害  
21 限局性病変の数及びその体積に有意な影響は認められなかった。また、用量に依存  
22 しない肝比重量の増加が認められた。体重又は肝巣状障害限局性病変のアポトーシ  
23 ス・インデックスの変化はいずれの用量又は期間においても認められなかった。(参  
24 照 : 8) (US EPA : 7-8 頁) 吉田専門委員修文

25  
26 **【西川専門委員コメント】**  
網掛け部分より、その他の試験では。

27 **【吉田専門委員コメント】**  
28 参考資料かその他の試験では。

29  
30 **(8) 亜急性毒性試験 (マウス①) [1996 年]**

31 B6C3F1 マウス (雄、一群 5 匹) を用いた、ディルドリンの混餌 (0、0.1、1.0、  
32 3.0 及び 10.0 ppm、検体摂取 (計算値) : 0.015、0.15、0.45 及び 1.5 mg/kg 体重/  
33 日) 投与による 7 日又は 14 日間の亜急性毒性試験が実施された。

34 全ての投与群で肝比重量が有意に増加した。血清 ALT 及び AST 活性並びに組織  
学的な影響は認められなかった。(参照 8) (US EPA : 7-7 頁)

35  
36 **(9) 亜急性毒性試験 (マウス②) [1978 年]**

37 B6C3F1 マウス (雄) を用いたディルドリンの混餌 (0.1、1.0、3.0 及び 10.0 ppm、

1 検体摂取量：0.015、0.15、0.45 及び 1.5 mg/kg 体重/日) 投与による 21、28 又は  
2 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

3 体重、摂餌量及び摂水量に統計学的な有意差は認められなかった。また、血清中  
4 の ALT 及び AST 活性並びに明確な病理組織学的変化は認められなかった。最高用  
5 量投与群で肝比重量の有意な増加が認められた。(参照 8) (US EPA : 7-8 頁)

#### 7 (10) 亜急性毒性試験 (マウス③) [1996 年]

8 B6C3F1 マウス (雄) を用いたディルドリンの混餌 (1、3、10 ppm、検体摂取  
9 量 : 0.15、0.45 及び 1.5 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間の亜急性毒性試験が実  
10 施された。

11 最高用量で、ディルドリン投与により、肝肥大、肝細胞における DNA 合成増加、  
12 小葉中心性肝細胞肥大、肝臓の ethoxyreosruvin O-deethylase (ミクロゾーム複合  
13 機能オキシダーゼ) 活性の誘導等の増加が認められた。(参照 8) (US EPA : 7-8~  
14 7-9 頁)

#### 16 (11) 亜急性毒性試験 (マウス④) [1996 年]

17 B6C3F1 マウス (雄、一群 5 匹) を用いたディルドリンの混餌 (0.1、1.0 及び 10  
18 ppm、検体摂取量 : 0.015、0.15 及び 1.5 mg/kg 体重/日) 投与による 30 日又は 60  
19 日間の亜急性毒性試験が実施された。

20 対照群を含めた全ての動物に肝障害形成腫瘍性病変を促進するため、ディルドリ  
21 ン投与前にジエチルニトロソアミンが 25 mg/kg 体重の用量で 8 回腹腔内投与され  
22 た。吉田専門委員 修文

23 ディルドリン投与 30 及び 90 日後に 1.5 mg/kg 体重/日投与群において、肝臓の  
24 巣状障害限局性病変の数、その体積及び DNA ラベリング指数に有意な ( $p < 0.05$ )  
25 影響が認められた。また、用量に依存しない肝比重量の増加が認められた。体重又  
26 は肝巣状障害限局性病変のアポトーシス・インデックスの変化はいずれの用量又は  
27 は期間においても認められなかった。(参照 8) (US EPA : 7-8 頁) 吉田専門委員

28 修文

【西川専門委員コメント】  
網掛け部分より、その他の試験では。

【吉田専門委員コメント】  
参考資料かその他の試験では。

#### 30 (12) 亜急性毒性試験 (ウサギ①) [1977 年]

31 ウサギ (系統、性別及び匹数不明) を用いたディルドリンの隔日経口 (2.5 mg/kg  
32 体重/日) 投与による 100 日間亜急性毒性試験が実施された。

33 投与開始 7 日後及びそれ以降の血液生化学試験で肝逸脱酵素の変化が認められた。  
34 検体投与により肝比重量の増加及び体重減少が認められた。検体投与群の酸素消費

1 量は対照群より増加した。(参照6)(EFSA:24頁)

2  
3 **(13) 亜急性毒性試験(ウサギ②)[1952年]**

4 ウサギ(系統不明、一群雌雄各10匹)を用いたディルドリンの強制経口(原体:  
5 0.625、1.25、2.5、5及び10mg/kg体重/日)投与による90日間亜急性毒性試験が  
6 実施された。

7 全ての投与群で生存率に影響が認められた。2.5mg/kg体重/日以上投与群の動物  
8 は全て死亡した。(参照14)(JMPR⑤:3頁)

9  
10 **(14) 亜急性毒性試験(イヌ①)[1969年]**

11 イヌ(系統不明、性別及び匹数不明)を用いたディルドリンの経口(2.0mg/kg  
12 体重/日)投与(5回/週)し、亜急性毒性試験(投与期間不明)が実施された。

13 35~67日後に主に痙攣が誘発され、中毒症状が現れるまでの時間は体脂肪量に比  
14 例した。(参照6)(EFSA:25頁)

15 **【西川専門委員コメント】**

16 網掛け部分より、参考資料とすべきでは。

17 **(15) 亜急性毒性試験(イヌ②)[1969年]**

18 雑種犬(6匹、性別不明)を用いたディルドリンのカプセル(1mg/kg体重/日:  
19 1~5日、0.2mg/kg体重/日:6~62日、2.0mg/kg体重/日:63日以降)投与(5  
20 日/週)による18~85日間亜急性毒性試験が実施された。

21 血中ディルドリン濃度と中毒症状の重症度との間に直接的な関連性があること  
22 が認められた。筋痙攣を生じた最初の日の血中ディルドリン濃度は0.50mg/L、最  
23 初の全身性痙攣の時の血中濃度は0.90mg/Lであった。血中濃度と脂肪組織中濃度  
24 にも直接的な関連性が認められた。(参照9、12)(WHO-IPCS①:85頁、JMPR  
25 ③:10頁)

26 **(16) 亜急性毒性試験(家畜①)[1959年]**

27 乳牛、去勢ウシ、ブタ及び子ヒツジ(各系統及び匹数不明)を用いてディルドリ  
28 ンの混餌(最大2.25ppm、検体摂取量:0.08、0.06及び0.11mg/kg体重/日)投与  
29 による12週間亜急性毒性試験が実施された。

30 試験終了時のと殺時点及び回復期間(6週間摂取)とも疾病又は異常は認められ  
31 なかった。(参照6)(EFSA:20頁)

32 **【吉田専門委員コメント】**

33 参考資料では。

34 **(17) 亜急性毒性試験(家畜②)[1993年]**

若齢雌ブタ(系統及び匹数不明)を用いたディルドリンの混餌(40ppm、検体摂

1 取量：約 1.2 mg/kg 体重/日) 投与による 60 日間亜急性毒性試験が実施された。  
2 血清のプロゲステロン・プロファイル及び性周期に関連する機能は対照群と差は  
3 なかった。行動上の異常や肉眼所見に影響は認められなかった。(参照：6) (EFSA22  
4 頁)

【吉田専門委員コメント】  
参考資料では。

#### 5 6 (18) 亜急性毒性試験 (家畜③) [1970 年]

7 子ヒツジ (30~40kg、系統及び匹数不明) を用いたディルドリンの混餌 (0、0.5、  
8 1、2 及び 4 mg/kg 体重/日) 投与による 32 週間亜急性毒性試験が実施された。  
9 4 mg/kg 体重/日投与群で 12 匹中 10 匹の子ヒツジが 4 週間以内に死亡した。2  
10 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、体脂肪及び血漿中のビタミン A の減少が認  
11 められた。それ以下の用量においては、これらの影響は認められなかった。無毒性  
12 量は 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 6) (EFSA : 20 頁)

【吉田専門委員コメント】  
参考資料では。

#### 13 14 (19) 亜急性毒性試験 (家畜④) [1959 年]

15 泌乳牛 (4 匹) を用いたディルドリンの混餌 (0、0.1、0.25、0.75 及び 2.25 ppm、  
16 総検体摂取量は 0、0.293、0.75、2.17 及び 6.55 mg/kg 体重) 投与による 12 週間  
17 亜急性毒性試験が実施された。  
18 試験期間の終了時のと殺時及び回復期間 (ディルドリンを含まない飼料を 6 週間  
19 摂取) とも病的徴候及び異常は認められなかった。(参照 9) (WHO-IPCS① : 86  
20 頁)

【吉田専門委員コメント】  
参考資料では。

### 21 22 9. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### 23 (1) 慢性毒性試験 (ラット①) [1955 年]

24 ラット (系統不明、一群雌雄 20 匹) を用いたディルドリンの混餌 (原体 : 0、2.5、  
25 12.5 及び 25 ppm、検体摂取量 (計算値) : 0、0.125、0.625 及び 1.25 mg/kg 体重  
26 /日) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

27 全ての投与群で肝比重量が増加し、肝臓に特徴的な組織学的障害が認められた。  
28 (参照 14) (JMPR⑤ : 4 頁)

#### 29 30 (2) 慢性毒性試験 (ラット②) [1964 年]

31 Osborne-Mendel ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いたディルドリンの混餌 (0、  
32 0.5、2、10、50、100 及び 150 ppm、検体摂取量 : 0、0.025、0.1、0.5、2.5、5.0  
33 及び 7.5 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年間の慢性毒性試験が実施された。

50 ppm 以上の投与群では生存率が顕著に減少した。肝比重量は全ての検体投与量で有意に増加し、雌では 0.5 ppm 以上で、雄では 10 ppm 以上で増加が認められた。病理組織学的検査においては、有機塩素暴露に典型的な所見が認められた。これらの変化は 0.5 ppm 投与群で最も小さかった。雄ラットでは、100 及び 150 ppm 投与群で、腎炎を伴う膀胱の出血及び又は膨張が認められた。本試験において最小毒性量は 0.025 mg/kg であると考えられた。(参照 8、14) (US EPA : 7-17 頁、JMPR⑤ : 4 頁)

**【三枝専門委員】**

(2) 及び (3) において「有機塩素暴露に典型的な所見 (障害)」を CHIRL に統一したほうが better ではないでしょうか?

**(3) 慢性毒性試験 (ラット③) [1964 年]**

ラット (系統不明、一群雌雄各 40 匹、対照群雌雄各 20 匹) を用いたディルドリンの混餌 (75 ppm、検体摂取量 : 3.75 mg/kg 体重/日) 投与による 440 日間慢性毒性試験が実施された。

検体投与群の全ての雌雄 22 匹及び対照群の雄 5 匹が試験終了までに自然死した。300 から 440 日の間に状態が良い 7 匹の雄及び 440 日目以降に生存していた 11 匹の雄がと殺された。肝比重量が投与期間中に顕著に増加したが、投与終了後に回復した。ラット肝臓に認められた障害は有機塩素系殺虫剤の典型的な障害と考えられ、この障害は、検体投与期間にと殺された動物にのみ認められ、自然死又は回復期間を設けた動物では認められなかった。(参照 14) (JMPR⑤ : 4 頁)

**(4) 慢性毒性試験 (マウス) [1972 年]**

CF1 マウス (一群雌雄各 30 匹) を用いた、ディルドリンの混餌 (0、1.25、2.5、5、10 及び 20 ppm、検体摂取量 : 0.19、0.38、0.75、1.5 及び 3 mg/kg 体重/日) 投与による 128 週間慢性毒性試験が実施された。

20 ppm 投与群において、雄の約 25% 及び雌の約 50% 近くが最初の 3 か月間に死亡した。明らかな腹部内部の腫瘍が 10、5 及び 2.5 ppm 投与群で、それぞれ、40、75 及び 100 週に認められた。1.25 ppm 投与群において、肝臓の肥大は明らかではなく、死亡率は対照群と同等であった。EPA では、生化学的検査が実施されていないため、本試験における無毒性量を設定することはできないとされている。(参照 8) (US EPA : 7-18 頁)

**【西川専門委員コメント】**

網掛けの部分より、参考資料では。

**(5) 慢性毒性試験 (イヌ①) [1967 年]**

イヌ (系統不明、雌雄各 1 匹) を用いてディルドリンの経口 (0 及び 0.2 mg/kg 体重/日) 投与による 253 週間慢性毒性試験が実施された。

血漿 ALP 活性が 134 週及び 215 週後に顕著に上昇した。全血中ディルドリン濃

1 度は50週後に0.4~0.5 mg/kg及び225週後に0.065~0.08 mg/kgであった。一般  
2 状態、行動、血液学的検査、BSP保持時間及び尿検査において群間の差は認められ  
3 なかった。(参照16) (JMPR⑥:4頁)

#### 5 (6) 慢性毒性試験(イヌ②) [1969年]

6 ビーグル犬(一群雌雄各5匹)を用いたディルドリンのカプセル(0、0.1及び1  
7 ppm、検体摂取量:0、0.005及び0.05 mg/kg体重/日)投与による2年間慢性毒性  
8 試験が実施された。

9 一般症状、行動、体重、EEG及び尿化学分析において検体投与による影響は認め  
10 られなかった。1 ppm投与群の雌雄で血漿ALP活性の有意な増加、同投与群の雄  
11 で有意な血清TPの減少が認められたが、臨床症状及び病理学的所見を伴わなかつ  
12 た。1 ppm投与群の雌で肝絶対及び比重量の有意な増加が認められたが、肉眼的及  
13 び病理組織学的変化は認められなかった。

14 本試験における無毒性量は0.005 mg/kg体重/日であると考えられた。発がん性は  
15 認められなかった。(参照6、8、9、12) (US EPA:7-19頁、EFSA:25頁、JMPR  
16 ③:10頁、WHO-IPCS①:85頁)

#### 18 (7) 慢性毒性試験(イヌ③) [1964年] <参考資料>

19 雑種犬(14匹、雌雄)を用いたディルドリンの経口(0.2、0.5、1、2、5及び10  
20 mg/kg体重/日)投与(6日/週投与)による25か月間慢性毒性試験が実施された。  
21 各試験において、0.5 mg/kg体重/日投与群は雌雄各2匹とし、そのほかの投与群で  
22 は雌雄各1匹とした。

23 2、5及び10 mg/kg体重/日投与群の雌雄6匹全てが投与2~5週後に死亡した。  
24 これらのイヌは体重が減少し、肝臓の脂肪変性及び軽度の肝細胞萎縮が認められ、  
25 腎臓に少量の変則的に分布した脂肪が認められた。骨髄では、成熟した顆粒球及び  
26 赤血球の数の減少が認められた。1 mg/kg体重/日投与群の2匹は12及び43週間生  
27 存したが、死後解剖では同様な影響が認められた。0.5 mg/kg体重/日投与群の1匹  
28 は食欲不振及び削瘦のために2週後に切迫と殺された。脳を含めた詳細な組織学的  
29 な検査の結果、明瞭な器官障害は認められなかった。0.5 mg/kg体重/日投与群の残  
30 りの3匹は終末期痙攣による死亡又は29、43及び81週後に臨床症状の悪化のため  
31 切迫と殺された。2匹のイヌに体重減少が認められた。0.2 mg/kg体重/日投与群で  
32 は影響は認められなかった。

33 本試験における無毒性量は、0.2 mg/kg体重/日であると考えられるが、EPAでは  
34 動物数が少ないことから無毒性量設定に用いる試験としての妥当性に欠けると考え  
35 られるとされ、WHOのレポートでは、報告された骨髄の所見は他の試験で再現さ  
36 れておらず、臨床検査データが不適切なために骨髄所見についての判断ができない  
37 とし、また、対照群が設定されていないとされた。(参照8、9、14) (WHO-IPCS  
38 ①:85頁、EFSA:24~25頁、JMPR⑤:3頁)

1

2 **(8) 慢性毒性試験(イヌ④)[1953年]**3 イヌ(系統不明、雌雄、3匹、3群)を用いたディルドリンの強制経口(原体：  
4 0.2及び0.6 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 3匹の雌が出産したが、0.6 mg/kg 体重/日投与群の児動物はいずれも死亡した。  
6 おそらく、母乳中のディルドリン量が高かったためと考えられた。親動物の肝臓及  
7 び又は腎臓に組織学的な変化が認められた。(参照6、14)(EFSA:25頁、JMPR  
8 ⑤:3頁)9 **(9) 慢性毒性試験(イヌ⑤)[1955年]**10 イヌ(系統不明、性別不明、一群1~4匹)を用いたディルドリンの混餌(原体：  
11 0、1、3、10、25及び50 ppm、検体摂取量:0、0.025、0.075、0.25、0.625及び  
12 1.25 mg/kg 体重/日)投与(6日/週)による慢性毒性試験(試験期間不明)が実施され  
13 た。14 25及び50 ppm投与群の動物はそれぞれ5及び33日後に死亡した。10 ppm投  
15 与群では9か月後、1及び3 ppm投与群で15か月後に死亡した。1及び3 ppm投  
16 与群では、対照群に比較して肝臓が肥大し、組織学的変化が脳、肝臓及び腎臓に認  
17 められた。(参照14)(JMPR⑤:3頁)

## 【西川専門委員コメント】

網掛け部分より、参考資料では。

18

19 **(10) 慢性毒性試験(イヌ⑥)[1952年]**20 イヌ(系統不明、一群雌雄各2匹)を用いたディルドリンの混餌(原体:0、1  
21 及び3 ppm、検体摂取量(計算値):0、0.025及び0.075 mg/kg 体重/日)投与に  
22 による68週間慢性毒性試験が実施された。23 3 ppm投与群において、肝臓の比重量の増加が認められ、雌の1例に腎障害が認  
24 められた。1 ppm投与群で、肝臓の肥大が認められたが組織学的な変化は認められ  
25 なかった。ディルドリンの脂肪組織中の残留量は3 ppm投与群で45.5 mg/kg、1  
26 ppm投与群で3.4 mg/kgであった。その他の臓器では、脳の0.05 mg/kgから肝臓  
27 の2.9 mg/kgの範囲内であった。(参照14)(JMPR⑤:3頁)

28

29 **(11) 慢性毒性試験(サル)[1966年、1967年、1975年、1977年、1978年]**30 アカゲザル(一群雄5匹)を用いたディルドリンの混餌(0、0.01、0.1、0.5、1  
31 及び5 ppm(0.0002-0.07 mg/kg 体重))投与による約6年間慢性毒性試験が実施  
32 された<sup>6</sup>。

33 臨床症状、血液学的試験、肝及び腎の機能試験、尿検査及び病理試験において異

<sup>6</sup> 5 ppm投与群の2匹が死亡した後、残る3匹にはディルドリン用量を2.5 ppmに減量し、さらに1.75 ppmに減量された。その結果、これらのサルの1匹はディルドリン摂取量が2年目の最後の時点まで連続的に増加し、ディルドリンの初期の濃度である5 ppmを摂取した。

1 常は認められず、肝比重量、DNA 及び RNA については対照群と差は認められなかつた。  
 2 肝細胞に変化は認められなかつた。1 ppm 以上投与群において、ミクロゾームのシトクロム P-450  
 3 及び肝モノオキシゲナーゼシステムの活性が用量依存的に増加した。肝ミクロゾームのシトクロム P-450  
 4 は 0.1 ppm 以上投与群で有意に増加した。0.01 ppm 投与群では変化は認められなかつた。西川専門委員修文

5  
 6 0.1 ppm 投与群のサルの下脂肪中のディルドリン濃度は同様な濃度のディルドリンを経口摂取したヒトでの測定値と同様であった。サル肝臓中のディルドリン濃度は、サルへの投与量の 3 倍量を投与された雄ラットより 200 倍高く、50 倍量の用量を摂取した雄マウスと同様な濃度であった。(参照 9、16) (WHO-IPCS① : 90 頁、JMPR⑥ : 3 頁)

### 12 (1 2) 慢性毒性試験 (家畜) [1963 年]

13 ヒツジ (系統不明、雌 36 匹) を用いてディルドリンの混餌 (0、1、5 及び 25 ppm、  
 14 検体摂取量 (計算値) : 0、0.04、0.2 及び 1 mg/kg 体重/日) 投与による 40 か月慢性毒性試験が実施された。

15  
 16 この間の妊娠期間は 4 回であった。25 ppm 投与群の児動物は出産後すぐに死亡した。親動物の肝機能は、他の生理学的な検査同様にディルドリンの投与に関連する変化は認められなかつた。(参照 14 : JMPR⑤ : 4 頁)

### 20 (1 3) 慢性毒性/発がん性併合試験試験 (ラット①) [1977 年、1978 年]

21 Osborne-Mendel ラット (一群雌雄各 50 匹、対照群 : 一群雌雄各 10 匹) を用いたディルドリンの混餌 (原体 : 0、29 及び 65 ppm、検体摂取量 : 0、1.45 及び 3.25 mg/kg 体重/日) 投与による 80 週間 (29 ppm 投与群、観察期間 : 30~31 週)、59 週間 (65 ppm 投与群、観察期間 : 51~52 週間) 慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

26 統計処理のために本試験対照群に別の同様な試験の無処置群 (雄が 58 匹、雌が 60 匹) が加えられた。全ての動物は 110~111 週後にと殺された。

27 検体投与群において、試験開始 2 年目に体重増加抑制が認められた。試験開始 6 か月で、65 ppm 投与群で痙攣を認めた以外に行動及び外観に対照群との差はなかつた。試験開始 6 か月以降に、下痢、脱毛、鼻出血、血尿、被毛の変色、振戦及び体重減少などの臨床症状が認められ、試験開始 2 年にはその頻度が増加した。また、粘膜炎の退色、膣出血、皮膚炎、呼吸異常、運動失調、頻呼吸、腹部膨満、被毛の乱れ、尿の変色等が同時に認められた。試験開始 90 週に顕著な死亡率の増加が認められたが、残りの試験期間において対照群の死亡率が増加したために、死亡率と検体投与の関連性は明らかとならなかつた。(参照 8、9、11) (JMPR② : 5 頁、US EPA : 7-18、7-23、WHO-IPCS① : 89 頁)

37 <JMPR>

38 29 ppm 投与群雌において副腎皮質腺腫及び癌の総和が有意に増加し、対照群の

1 0/55 に対して 6/45 であった。

【吉田専門委員コメント】

中間用量であり、高用量では副腎の腫瘍に対する記載はないので、投与による増加とは考えられない。

2  
3 Osborne-Mendel ラットにおける肝細胞腫瘍の発生頻度が表 15 に示されている。  
4 検体投与群のみに認められる腫瘍として、副腎皮質腺腫、脾臓血管肉腫が認められ、  
5 下垂体嫌色素性腺腫は対照群より増加したが、腫瘍の発生頻度及び重症度はディルド  
6 ドリンのラットに対する発がん性の明確な根拠として考えられなかった。

7 <EPA>

8 検体投与に関連した腫瘍の増加は認められなかった。

11 (14) 慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット②) [1977 年、1978 年]

12 Fischer ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いたディルドリンの混餌 (0、2、10 及  
13 び 50 ppm、検体摂取量 : 0、0.1、0.5 及び 2.5 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年  
14 間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

15 全ての動物は投与 104~105 週後にと殺された。

16 体重への影響は認められなかったが、50 ppm 投与群の雄で 76 週以降、雌で試験  
17 開始 80 週以降に有機塩素系化合物に特徴的な中毒症状である過興奮、振戦、痙攣  
18 及びこん睡が認められた。生存率への影響は認められず、腫瘍の発生頻度は対照群  
19 で 88~92%、2 及び 10 ppm 投与群で 75~83%、50 ppm 投与群で 67~70%であ  
20 った。

21 精巣間質細胞腫瘍 (80~100%)、リンパ球性又は顆粒球性白血病 (8~21%) が  
22 認められた。肝腫瘍は観察されず、腫瘍の有意な増加は認められなかった。様々な  
23 腫瘍が対照群及び検体投与群に認められたが、発生は検体投与と関連性がなかった。  
24 Fischer ラットにおける肝細胞腫瘍の発生頻度が表 15 に示されている。

25 本試験において、ディルドリンには Fischer ラットに対して発がん性は示さ  
26 ないと考えられた。(参照 8、9、11) (JMPR②:6 頁、WHO-IPCS①:89 頁、US EPA7-18  
27 頁、7-23 頁)

28 <EPA>

29 発がん性は認められない。

31 表 15 Osborne-Mendel ラット及び Fischer ラットにおける肝細胞腫瘍の発生頻度

系統	投与群	投与量	雄	雌
Osborne-Mendel ラット	対照群	0	1/10(10%) <sup>a)</sup>	0/9(0%) <sup>a)</sup>
	プール対照群	0	—	5/59(8.5%)
	ディルドリン	(20~40 ppm) <sup>b)</sup>	0/44(0%)	1/47(2%)

		(40~80 ppm) <sup>c)</sup>	1/47(2%)	1/44(2.3%)
Fischer ラット	対照群	0	2/24(8.3%)	0/24(0%)
	プール対照群	0	—	—
	ディルドリン	2 ppm	0/23(0%)	0/24(0%)
		10 ppm	0/23(0%)	0/24(0%)
50 ppm		4/23(17%) <sup>d)</sup>	0/23(0%)	

1 a) : ディルドリン投与群の並行対照群

2 b) : 時間加重平均用量 : 29 ppm

3 c) : 時間加重平均用量 : 65 ppm

4 d) : 結節性過形成

5 — : 記載なし

### 7 (15) 慢性毒性/発がん性併合試験(ラット③) [1969年]

8 Carworth Farm “E”ラット(一群雌雄各25匹)を用いたディルドリンの混餌(0、  
9 0.1、1.0及び10 ppm、検体摂取量 : 0、0.005、0.05及び0.5 mg/kg 体重/日)投与  
10 による2年間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

11 死亡率、体重、摂餌量、血液及び尿に影響は認められなかった。10 ppm 投与群  
12 において、投与開始後8~13週後に全ての動物が過敏性となり、振戦及び痙攣が発  
13 現した。肝絶対及び比重量は1.0及び10 ppm 投与群の雌で有意に増加した。病理  
14 学的検査において、10 ppm 投与群の雄1例及び雌6例にCHIRLが認められた。  
15 雌の1例においては肝臓に結節が認められた。結節は2年後に10 ppm 投与群雌  
16 2例及び対照群雌1例に認められた。西川専門委員修文

#### 【西川専門委員コメント】

肉眼所見であり削除。⇒削除しました。

17  
18 1.0 ppm 以上投与群の雌で肝臓の絶対及び比重量の増加が認められたので、本試  
19 験における無毒性量は0.1 ppm (0.005 mg/kg 体重/日)であると考えられた。発が  
20 ん性は認められなかった。(参照8、9、12) (US EPA : 7-18頁、JMPR③ : 5頁、  
21 10頁、WHO-IPCS① : 88頁)

### 23 (16) 慢性毒性/発がん性併合試験(マウス) [1977年、1978年]

24 B6C3F1マウス(一群雌雄各50匹、対照群 : 雄20匹、雌10匹)を用いたディ  
25 ルドリンの混餌(原体 : 0、2.5及び5 ppm、検体摂取量 : 0.375及び0.75 mg/kg  
26 体重/日)投与による80週間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

27 検体投与終了後10~13週間の観察期間が設けられた。統計処理のために対照群  
28 として別の同様な試験の無処置群(雄92匹、雌79匹)が加えられた。

29 マウスの平均体重及び生存率に影響は認められなかった。試験開始6か月~1年  
30 に、振戦、腹部膨満、脱毛、頻呼吸及び興奮性亢進などの臨床症状が認められ、試  
31 験開始2年にはそれらの頻度の増加が認められ、粘膜の変色及び被毛の乱れを伴っ  
32 ていた。肉眼的及び顕微鏡的観察において、呼吸器、循環器、消化器、筋—骨格系、

1 肝臓、腎臓、内分泌系、皮膚及び眼に毒性兆候所見は認められなかった。西川専門  
2 委員修文

3 雄において、用量相関性のある肝細胞癌の発生頻度の有意な増加が認められ、対  
4 照群では 17/92 (18.5%)、2.5 ppm 投与群で 12/50 (24%)、5 ppm 投与群で 16/45  
5 (36%) であった。肝細胞癌の発生頻度は対照群及び投与群とも雌よりも雄で多か  
6 った。また、雌においては、肝細胞癌の発生頻度は用量相関性がなく、対照群で 3.8%、  
7 2.5 ppm 投与群で 12%、5 ppm 投与群で 4% であった。また、高用量投与群で有意  
8 な肝細胞腫瘍の増加が認められた。そのほかの腫瘍性病変の発生頻度は低く、対照  
9 群との差は認められなかった。(参照 8、11) (JMPR②: 4 頁、US EPA : 7-19  
10 頁、7-22 頁)

### 11 12 (17) 発がん性試験 (マウス①) [1962 年]

13 C3HeB/Fe マウス (雌雄、合計 200 匹) を用いたディルドリンの混餌 (10 ppm、  
14 検体摂取量 (計算値) : 0.5 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年間の発がん性試験が実  
15 施された。

16 ディルドリン投与群の生存期間は対照群に比べ 2 か月間短く、肝腫瘍の発生頻度  
17 が有意に増加した。(参照 14) (JMPR⑤: 4 頁)

### 18 19 (18) 発がん性試験 (マウス②) [1970 年、1972 年、1975 年]

20 CF1 マウス (4 週齢、雌雄合計 125~300 匹) を用いたディルドリンの混餌 (原  
21 体: 0、0.1、1.0 及び 10 ppm) 投与による 132 週間発がん性試験が実施された。

22 陽性対照として、50 匹のマウス (性別不明) に 600 ppm の発がん性物質である  
23 4-アミノ-2,3-ジメチルアゾベンゼンが投与された。

24 肝腫瘍の初期診断は試験開始 16 週以降後全動物を対象に触診で行われ、16 週か  
25 ら腫瘍発生が確認されても直ちに検査するのではなく、腫瘍が動物の健康を害  
26 するほど大きくなった時点で当該動物をと殺された。三枝専門委員修文

27 各投与群における肝腫瘍の発現頻度は表 16 に示されている。

28 試験開始 9 か月は健康状態及び行動への影響はなく、肝腫瘍は 37 週より前には  
29 検出されなかった。10 ppm 投与群の死亡率は 9 か月後に増加し、15 か月後には雌  
30 雄各 50% が死亡するか腫瘍の大きさによりと殺された。対照群の動物は 20~24 か  
31 月で死亡し、0.1 及び 1.0 ppm 投与群の生存期間は同じであった。また、同投与群  
32 で明白な腫瘍は認められなかった。陽性対照群では最初に肝癌が認められた試験開  
33 始 6 か月後に投与が中止されたが、全ての動物が 14 か月後に死亡した。

34 腫瘍は対照群では非常に稀であった。肝細胞癌の数例においては、肺の細胞腫瘍  
35 塞栓を示した。ディルドリン投与により肝臓の良性及び悪性腫瘍の発生率が増加し  
36 た。陽性対照群では、4-アミノ-2,3-ジメチルアゾベンゼンを投与されたマウスに認  
37 められる肝線維化や胆管増殖は認められなかった。西川専門委員修文

38 腫瘍形成が可逆的かどうかを確認するため、ディルドリンの 10 ppm 投与群のマ

ウス数例に0、2、4、8、16、32及び64週後からディルドリン無添加の飼料を与え、104週後にと殺された。ディルドリン投与を中止しても腫瘍の回復又は消失はなかった。ディルドリン投与により生じた肝肥大及び細胞質内変化は可逆的であった。(参照:9、11)(JMPR②:5頁、WHO-IPCS①:86~87頁)

表16 肝腫瘍の発生頻度(%)

投与群(ppm)	雄				雌			
	0	0.1	1.0	10.0	0	0.1	1.0	10.0
検査動物数	288	124	111	176	297	90	87	148
type(良性)	10	22	23	37	13	23	31	37
type(悪性)	4	4	8	57	—	4	6	55
(良性)+(悪性)	20	26	31	94	13	27	37	92
二次性肺腫瘍沈着	0.7	0.8	0.9	0.6	—	—	1.1	4.1

## 【西川専門委員コメント】

網掛け部分は、肺転移の方が分かりやすいと思います。

## (19) 発がん性試験(マウス③)[1973年]

CF1マウス(雌雄各30匹、対照群:雌雄各45匹)を用いたディルドリンの混餌(0及び10ppm、検体摂取量:0及び1.5mg/kg体重/日)投与による110週間の発がん性試験が実施された。

統計的に有意な( $p<0.01$ )悪性肝腫瘍(多くは肺に転移)の増加が認められ、腫瘍発現までの期間が短縮した。(参照8、9)(US EPA:7-22頁、WHO-IPCS①:87頁)

## (20) 発がん性試験(マウス④)[1977年]

ICRマウス(雌雄各100匹、9群、対照群:雌雄各600匹)を用いたディルドリンの混餌(0.15~15ppm、検体摂取量(計算値):0.0075~0.75mg/kg体重/日)投与による25か月間発がん性試験が実施された。

初期の肝臓の変化は、様々な程度の小葉中心性の肥大及び周囲性の肥大であった。これらの変化と関連して肝結節が認められた。肝結節は肥大した肝細胞からなり、過形成性の変化と混在した例が数例認められた。様々な程度の小葉構造の欠損及びゆがみが結節中に認められた。肺への転移は25か月間15ppm投与群の結節を示す動物(3例)で認められた。これらの転移巣には初期の肝細胞腫瘍のような肥大性の肝細胞が認められた。(参照9)(WHO-IPCS①:87頁) 西川専門委員修文

## (21) 発がん性試験(マウス⑤)[1984年]

離乳期のC3H/HEマウス(雄23匹、対照群:21匹)を用いたディルドリンの混餌(原体:0、10ppm、検体摂取量(計算値):0、0.5mg/kg体重/日)投与によ

1 る67週間発がん性試験が実施された。

2 57週以降、12匹にディルドリン無添加の飼料、11匹にディルドリン含有飼料が  
3 10週間投与された。

4 各ディルドリン投与群では腫瘍が認められた場合、開腹後生検試料が採取され、  
5 さらに約10週間後にも生検試料が採取された。最初の開腹時の腫瘍発現頻度は対  
6 照群で6/21、ディルドリン投与群で14/23であった。二回目の開腹時に最初の開腹  
7 時に腫瘍が認められなかった数匹のマウスに腺腫が認められた。ディルドリンを連  
8 続投与した1例に腺腫から肝細胞癌への進行が認められた。また、2年齢の死後解  
9 剖時に数例に肝細胞癌が認められた。ディルドリン処理及び対照群の両者に強い腫  
10 瘍進行傾向が認められた。(参照9)(WHO-IPCS①:87頁)

## 11 12 (22) 発がん性試験(マウス⑥)[1962年]

13 C3HeB/Feマウス(雌雄合計約218匹)を用いたディルドリンの混餌(0及び10  
14 ppm、検体摂取量:0、1.5 mg/kg体重/日)投与による2年間の発がん性試験が実  
15 施された。

16 生存率が低く、多くの動物の損失及び性別のデータの処理の欠如がみられるが、  
17 検体投与群(36/148又は24%)において対照群(9/134又は7%)と比較して肝腫  
18 瘍の有意な増加が認められた。(参照8)(US EPA:7-21頁)

## 19 20 (23) 発がん性試験(マウス⑦)[1965年]

21 C3Hマウス(雌雄各100匹)を用いたディルドリンの混餌(0及び10 ppm、検体  
22 摂取量:0及び1.5 mg/kg体重/日)投与により発がん性試験(マウス⑥)[II-2.9.(22)]  
23 補足として2年間の発がん性試験が実施された。

24 生存率が低く、多くの動物の損失及び性別のデータの処理の欠如がみられるが、  
25 ディルドリン投与群で対照群と比較して、良性の肝腫瘍(良性の肝腫瘍及び肝細胞  
26 癌を合計した発現頻度)が有意に増加した。(参照8)(US EPA:7-21頁)

27 <EPA>

28 本試験のレトロスペクティブ検査において、大部分の肝腫瘍は肝細胞癌とされた。  
29 (1975年)。

## 30 31 (24) 発がん性試験(マウス⑧)[1972年]

32 Swiss-Websterマウス(一群雌雄各100匹)を用いたディルドリンの混餌(0、3  
33 及び10 ppm、検体摂取量:0、0.45及び1.5 mg/kg体重/日)投与による発がん性  
34 試験が実施された(投与期間不明)。

35 著者によりディルドリンに発がん性はないと結論付けられたが、肝臓に用量依存  
36 的な結節の増加(0、3及び10 ppm投与群で、それぞれ0、2.5及び48%)を含む  
37 様々な非腫瘍性病変が認められた。しかし、病理組織データの再評価により、高用  
38 量投与群の肝臓の半分に肝細胞癌が認められ、ディルドリンの発がん性が確認され

1 た。(参照8) (US EPA : 7-22 頁)

2  
3 **(25) 発がん性試験(マウス⑨) [1972年]**

4 CF1 マウス(用量当たり雌雄各 29~200 匹、対照群は雌雄 29~300 匹)を用い  
5 たデイルドリンの混餌(0.1~20 ppm、検体摂取量: 0.015~3.0 mg/kg 体重/日)投  
6 与による2~132週間の複数の発がん性試験が実施された。

7 肝臓の良性腫瘍の発現頻度の用量依存的で有意な増加が2.5 ppm以上投与群で認  
8 められた。一方、悪性腫瘍の発現頻度は5、10及び20 ppm投与群で有意に増加し  
9 た。デイルドリン投与群では肝臓腫瘍の発現時期が対照群に比べ早かった。これらの  
10 試験のうちの一つで、デイルドリン投与により雌マウスの肺、リンパ球及びほかの  
11 腫瘍が有意に増加した。(参照8) (US EPA : 7-22 頁)

12 **(26) 発がん性試験(マウス⑩) [1979年、1981年]**

13 CF1 マウス(雄 19~82 匹)を用いたデイルドリンの混餌(0、10 ppm、検体摂  
14 取量: 0、1.5 mg/kg 体重/日)投与による110週間の発がん性試験が実施された。

15 デイルドリン投与により、肝臓の腫瘍発現までの期間が短縮され、総肝臓腫瘍の発  
16 現率が10から81%に増加した。また、有意な( $p < 0.01$ )肝細胞癌の増加(1から  
17 39%)及び肺への転移(0~14%)が認められた。(参照8) (US EPA : 7-23 頁)

18  
19 **(27) 発がん性試験(マウス⑪) [1982年]**

20 CF1 マウス(用量当たり雌雄各 17~297 匹、総数 1,800 匹)を用いたデイルド  
21 リンの混餌(0、0.1、1、2.5、5、10及び20 ppm、検体摂取量: 0、0.015、0.15、  
22 0.375、0.75、1.5及び3.0 mg/kg 体重/日)投与による生涯にわたる発がん性試験が  
23 実施された。

24 10 ppm以下投与群の雌雄において、肝臓の良性及び悪性腫瘍の合計並びに悪性  
25 腫瘍の発現頻度が用量依存的に増加した。20 ppm投与群において発現頻度が低値  
26 を示したのは、有意な毒性/致死性の結果であると考えられた。デイルドリン投与に  
27 より、用量依存的に腫瘍発現までの期間が短縮された。腫瘍発現までの期間の中央  
28 値の有意( $p < 0.05$ )な減少を示した最低用量は雄で1.0 ppm、雌で0.1 ppmであっ  
29 た。1日当たりの検体摂取量及び腫瘍発現までの期間の中央値又は総投与量の中央  
30 値の関係が直線的ではないことから、デイルドリンは腫瘍のイニシエーションより  
31 むしろプロモーションに作用すると考えられた。(参照8) (US EPA : 7-23 頁)

32  
33 **(28) 発がん性試験(マウス⑬) [1983年]**

34 C57Bl6JC57BL/6J、C3H/He及び~~C57Bl6J~~=C3H/HeハイブリッドB6C3F1(雄、  
35 50~71 匹/系統、対照群: 50~76 匹/系統)を用いたデイルドリンの混餌(10 ppm、  
36 検体摂取量(計算値): 1.5 mg/kg 体重/日)投与による85週間発がん性試験が実  
37 施された。松本専門委員修文

38 投与開始4か月後、少数の動物の肝臓の小葉中心域に異型性の核をもつ肝細胞の

1 肥大、好塩基性及び好酸性巣をもつ結節並びに多様な腫瘍が認められた。  
 2 C57Bl6JC57Bl6J/6J、C3H/He 及び C57Bl6J—C3H/He—ハイブリッド—B6C3F1 の各  
 3 系統において、良性腫瘍の発生頻度はそれぞれ 28、20 及び 29%であり、対照群で  
 4 はそれぞれ 19、18 及び 4%であった。肝細胞癌の頻度は 30、38 及び 42%、対照群  
 5 では 0、12 及び 4%であった。ディルドリンを投与した良性又は悪性のどちらかの  
 6 腫瘍をもつマウス全てにマロリー小体が認められたが、腫瘍を持たないマウスでは  
 7 非常に稀であった。(参照 8、9) (US EPA : 7-23 頁、WHO-IPCS① : 88 頁)

8 松本専門委員修文

### 9 10 (29) 発がん性試験 (マウス④) [1975 年]

11 CF1、LACG 及び CF1LACGF1CF1-LACG—ハイブリッド—マウス (雌雄各 30 匹)  
 12 を用いたディルドリンの混餌 (10 ppm、検体摂取量 (計算値) : 1.5 mg/kg 体重/  
 13 日、対照群 : 雌雄各 45 匹) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

14 ディルドリン投与群において、肝腫瘍、特に肝細胞癌の発生頻度は CF1 及び  
 15 CF1-LACG—ハイブリッド—CF1LACGF1 の雄並びに全ての系統の雌で対照群より高  
 16 値を示した。LACG (雄) において肝腫瘍の発生頻度は低値を示した。腫瘍に関し  
 17 て定性的な系統間の差はなく、他の組織における腫瘍の発現や異常な腫瘍も認めら  
 18 れなかった。肝細胞癌の転移は数匹のマウスにおいて肺に認められた。(参照 9)

19 (WHO-IPCS① : 87 頁) 松本専門委員修文

### 20 21 (30) 発がん性試験 (ハムスター①) [1977 年]

22 Syrian ハムスター (一群雄 147 匹、雌 145 匹) を用いたディルドリンの混餌(0、  
 23 20、60、180 ppm)投与による生涯にわたる発がん性試験が実施された。

24 試験 50 週における生存率は対照群と同等で 66%であった。腫瘍の発生頻度は雄  
 25 で対照群の 8%に対して検体投与群で 16~23%、雌で対照群の 12%に対して検体投  
 26 与群では 3~15%であった。検体投与による腫瘍発生頻度の有意な増加は認められな  
 27 かった。(参照 11) (JMPR② : 6 頁)

### 28 29 (31) 発がん性試験 (ハムスター②) [1979 年]

30 Syrian golden ハムスター (一群雌雄各 34~40 匹) を用いたディルドリンの混餌  
 31 (0、20、60 及び 180 ppm)投与による 120 週間発がん性試験が実施された。

32 検体投与による腫瘍発生頻度の有意な増加は認められなかった。(参照 9)  
 33 (WHO-IPCS① : 89 頁)

## 34 35 10. 神経毒性

### 36 (1) 神経毒性 (ラット) [1964 年]

37 ラット (系統不明、1 群雄 8 匹) を用いたディルドリンの混餌 (原体 : 0、25 及  
 38 び 50 ppm) 投与による 60 日間の神経毒性試験が実施された。

1 体重及び学習に対する影響は認められなかったが、250 cm の助走路に重量が増  
2 加するように設定された重りを引っ張ることで測定された筋効率は減少した。(参  
3 照 9) (WHO-IPCS① : 96 頁)

#### 4 5 1 1. 生殖発生毒性試験

##### 6 (1) 3 世代繁殖試験 (ラット①) [1967 年]

7 Long Evans ラット (一群雄 10 匹及び雌 20 匹) 及び各世代の 2 腹を用い、ディ  
8 ルドリンを混餌 (原体 : 0、0.1、1 及び 2 ppm、検体摂取量 (計算値) : 0.0005、  
9 0.05 及び 0.1 mg/kg 体重/日) 投与して 3 世代繁殖試験が実施された。

10 次世代の動物は第 2 産児から得られた。各世代の親動物は肉眼的試験が実施され、  
11 21 日齢の選択された F<sub>3b</sub> 動物で病理組織学的試験が実施された。2 ppm 投与群の  
12 F<sub>1b</sub> 児動物で死亡率の増加が認められたが、いずれの投与群においても、一般症状、  
13 行動、妊娠腹数、腹当りの平均児動物数、親動物及び児動物の体重、臓器重量比及  
14 び病理学的変化は認められなかった。

15 本試験における無毒性量は 1 ppm (0.05 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

16 納屋専門委員修文 (参照 9、16) (JMPCR⑥ : 3 頁、WHO-IPCS① : 91 頁)

##### 17 18 (2) 3 世代繁殖試験 (ラット②) [1955 年]

19 ラット (系統不明、雌 16 匹) を用いたディルドリンの混餌 (原体 : 2.5、12.5 及  
20 び 25 ppm、検体摂取量 (計算値) : 0.125、0.625 及び 1.25 mg/kg 体重/日) 投与  
21 による 3 世代繁殖試験が実施された。

22 2.5 及び 12.5 ppm 投与群においては、初期に妊娠動物数の減少が認められたが、  
23 継続投与によりこの影響は消失する傾向を示した。全ての投与群において授乳期の  
24 児動物の死亡率が増加した。12.5 及び 25 ppm 投与群において、授乳期の生存に対  
25 する著しい影響が認められた。

26 本試験における無毒性量は求まらず、最少毒性量は 2.5 ppm (0.125 mg/kg 体重/  
27 日) であると考えられた。 納屋専門委員修文 (参照 16) (JMPCR⑥ : 4 頁)

##### 28 29 (3) 繁殖試験 (ラット③) [1970 年]

30 28 日齢で離乳したラット (系統、性別及び匹数不明) を用いたディルドリンの混  
31 餌 (原体 : 0.01~40 ppm、検体摂取量 (計算値) : 0.0005~2 mg/kg 体重/日、10  
32 群) 投与による繁殖試験が実施された。

33 最長 750 日齢までの 10 区の等しい対数期間でと殺された。0.08~0.16 ppm 投与  
34 群の雌において、受胎率、児動物の生存率及び離乳児の数は正常であった。2.5 ppm  
35 以上投与群では数匹の児動物が生存したが、20 ppm では、生存児動物はなかった。

36 本試験において、体脂肪中のディルドリン濃度は飼料中濃度の 18 倍となり、母  
37 乳中では 17 倍高値となった。最大排泄率は 0.42 mg/kg 体重/日と考えられ、乳汁へ  
38 の最大分泌量は授乳期間当たり 1~4 mg であった。

1 繁殖能に対する無毒性量は 0.24 ppm (0.012 mg/kg 体重/日) と考えられた。参  
2 照 12) (JMPR③ : 1 頁、7 頁)

#### 4 (4) 繁殖試験 (ラット④) [1970 年]

5 OSU-Wistar ラット (28 日齢、一群雌雄各 20 匹) に、146 日齢で交配するまで  
6 ディルドリンを混餌 (0、0.08、0.16、0.31、0.63、1.25、2.5、10、20 及び 40 ppm、  
7 検体摂取量 (計算値) : 0、0.004、0.008、0.016、0.032、0.063、0.125、0.25、  
8 0.5 及び 2 mg/kg 体重/日) 投与して繁殖試験が実施された。

9 20 及び 40 ppm 投与群の母動物で死亡例が認められた。また、受精率及び同腹児  
10 数の減少が数群において認められたが、用量依存的ではなかった。離乳期において、  
11 2.5 ppm 以上投与群で生存児数の減少が認められ、20 及び 40 ppm 投与群では生存  
12 児は認められず、これらの用量において、児動物は痙攣 (43%) 又は飢え (57%)  
13 で死亡した。飢えの原因は、母動物及び児動物の知覚過敏のために適切な授乳がで  
14 きなかったためと考えられる。神経障害 (大脳浮腫及び水頭等) が 0.08 ppm 投与  
15 群の児動物で認められたが、より高用量では認められなかった。0.31 ppm 以上投  
16 与群においてラットに肝障害が認められた。(参照 8、9) (US EPA : 7-12 頁、  
17 WHO-IPCS① : 91 頁)

18 <EPA>

19 EPA においては、本試験は統計解析のないこと及び半合成飼料の使用によって  
20 生じる不確定な影響があると考えられている評価している。納屋専門委員修文

#### 22 (5) 繁殖試験 (マウス①) [1969 年]

23 CFWSwiss マウス (雌雄各 100 匹) を用いてディルドリンを混餌 (5 ppm、検体  
24 摂取量 (計算値) : 0.75 mg/kg 体重/日) 投与、交配前の 30 日間及び交配後 90 日  
25 間継続投与して、繁殖試験が実施された。

26 受精率、受胎率、妊娠期間、同腹第 1 産児数及び 1 日の出産児数に影響は認めら  
27 れなかった。繁殖性における毒性は全ての腹の平均児数の僅かな減少 (6%) のみで  
28 あった。(参照 8、9、12) (US EPA : 7-12 頁、WHO-IPCS① : 90 頁、JMPR③ :  
29 7 頁)

#### 31 (6) 繁殖試験 (マウス②) [1975 年]

32 Swiss-Vancouver マウス (一回出産雌、一群 18~19 匹) を用いたディルドリン  
33 の混餌 (0、2.5、5、10、15、20 及び 25 ppm、検体摂取量 (計算値) : 0、0.375、  
34 0.75、1.5、2.25、3.0 及び 3.75 mg/kg 体重/日) 投与、交配前 4 週間から分娩後  
35 28 日まで継続投与して、繁殖試験が実施された。

36 20 及び 25 ppm 投与群で分娩前の死亡率が有意に増加した (89 及び 56%)。10  
37 及び 15 ppm 投与群の受胎率は減少したが、より高用量の生存動物は繁殖力を示し  
38 た。性周期及び妊娠期間に影響は認められなかったが、25 ppm 投与群の同腹児数

1 の減少が認められた。主な影響は離乳前の児動物の死亡であり、対照群では 31%に  
 2 対して、2.5 ppm で 47%、5 ppm で 80%、10 ppm 以上で 100%であった。10 ppm  
 3 以上投与群の母動物は過活動性を示し、これが高い児動物の死亡の原因と考えられ  
 4 た。肉眼検査において児動物に異常は認められず、振戦及び痙攣を示さなかった。  
 5 2.5 及び 5 ppm 投与群においては、児動物の生存率に対照群と差はなかった。2.5  
 6 ppm 投与群の雌でみられた繁殖能又は児動物の生存への唯一の影響は、離乳前児動  
 7 物の死亡率の増加であった。(参照 8、9) (US EPA : 7-13 頁、WHO-IPCS① :  
 8 90 頁)

### 9 (7) 繁殖試験 (マウス③) [1977 年]

10 Swiss-Vancouver マウス (初産雌、匹数不明) の交配前 4 週間にディルドリンを  
 11 混餌 (0、5、10 及び 15 ppm、検体摂取量 (計算値) : 0、0.75、1.5 及び 2.25 mg/kg  
 12 体重/日) 投与して、繁殖試験が実施された。

13 高用量の 2 用量に暴露された母動物の授乳が減少したが、血清プロゲステロン量、  
 14 乳汁生成及び営巣及び児動物を回収する能力に影響は認められなかった。ディルド  
 15 リンに暴露されていない母動物によって 10 ppm 投与群の児動物が授乳され、全て  
 16 の児動物は 4 日以内に死亡した。当該母動物の出産した児動物の死亡率は明らかに  
 17 低く、授乳期まで生存した。同様な結果は 5 ppm 投与群でも認められた。(参照 8、  
 18 9) (US EPA : 7-13 頁、WHO-IPCS① : 90~91 頁)

### 19 (8) 繁殖試験 (マウス④) [1970 年]

20 Swiss white マウス (一群雄 4 匹、雌 14 匹) を用いたディルドリンの混餌 (0、  
 21 22 3、10 及び 25 ppm、検体摂取量 : 0、0.45、1.5 及び 3.75 mg/kg 体重/日) 投与に  
 23 24 による繁殖試験が実施された。

25 ディルドリンの 25 ppm 投与群は著しい胎児の死亡率が認められたため中断され、  
 26 27 10 ppm 投与群は最初の世代で児動物の生存率が低かったため中断された。3 ppm  
 28 29 投与群では、受胎率、生存率及び妊娠率に影響は認められなかった。授乳児動物の  
 生存率の減少が F<sub>2b</sub> の腹に認められたが、同様な減少が対照群 (6 群) のうちの 1  
 群にも認められた。(参照 8) (US EPA : 7-14 頁)

### 30 (9) 繁殖試験 (イヌ) [1953 年]

31 イヌ (系統不明、一群雌雄合計 3 匹 (少なくとも雌雄各 1 匹を含む) ) を用いた  
 32 33 ディルドリンを混餌 (0、8、24 及び 80 ppm、検体摂取量 (計算値) : 0、0.2、0.6  
 34 及び 2 mg/kg 体重/日、1 年間) 投与による繁殖試験が実施された。

35 11 匹の雌のうち 9 匹が妊娠した。全ての妊娠イヌで、腹当り少なくとも 4 匹の児  
 36 37 動物を出産したが、0.6 及び 2.0 mg/kg 体重/日投与群の児動物は出産後 3 日以内に  
 38 死亡した。死亡児動物の病理組織学的検査において、肝臓及び軽度の腎尿細管の変  
 性変化が認められた。肝臓の変化は検体投与群の母動物にも認められた。0.2

1 mg/kg 体重/日投与群では影響は認められなかった。EFSA では、児動物の生存に関  
 2 する用量依存性を推論するには限界があるが、0.2 mg/kg 体重/日投与群において検  
 3 体投与による影響は認められなかったとされている。(参照 6、8、9) WHO-IPCS  
 4 ① : 91 頁、US EPA : 7-14 頁、EFSA : 25 頁) <EPA>

5 本試験は使用動物数及び試験デザインのパラメーターに制限があるとされてい  
 6 る。

#### 8 (10) 繁殖試験(ヒツジ) [1963年]

9 ヒツジ(系統不明、雌 36 匹)を用いたディルドリンの混餌(0、1.0、5.0 及び 25.0  
 10 ppm、検体摂取量(計算値) : 0、0.04、0.2 及び 1 mg/kg 体重/日)投与による 40  
 11 か月間(2回妊娠期間を含む)繁殖試験が実施された。

12 催奇形性は認められず、繁殖能は正常であった。しかし、25 ppm 投与群で児動  
 13 物は出生後すぐに死亡した。(参照 12) (JMPR③ : 8 頁)

#### 15 (11) 発生毒性試験(ラット①) [1980年]

16 Long-Evans ラット(一群雌 18~20 匹)の妊娠 15 日目から分娩後 21 日までデ  
 17 イルドリンを 4 mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与し、発生毒性試験が実施された。

18 受胎能、妊娠の維持、死産児の数、周産期の死亡数及び総胎児重量に对照群との  
 19 差はなかった。催奇形性は認められなかった。納屋専門委員修文(参照 8、9)  
 20 (WHO-IPCS① : 91 頁、92 頁、US EPA : 7-12 頁)

#### 22 (12) 発生毒性試験(ラット②) [1975年]

23 SD ラット(一群雌 9~25 匹)の妊娠 7 日目から 16 日目にディルドリンを強制  
 24 経口(0、1.5、3 及び 6 mg/kg 体重/日、溶媒 : ピーナッツ油)投与による発生毒性  
 25 試験が実施された。

26 6 mg/kg 体重/日投与群において、母動物に死亡率の増加と体重増加抑制がみられ  
 27 たが、肝比重量の増加は認められなかった。3 mg/kg 体重/日投与群において母動物  
 28 の体重増加抑制がみられた。胎児においては、いずれの投与群においても死亡率、  
 29 体重及び奇形の発現に对照群と差がなかった。発生毒性試験(マウス②) [II  
 30 -2.11. (15)]でみられたような平均の胸骨数及び及び尾部骨化中心の数に変化はな  
 31 かった。本試験における無毒性量は母動物では 1.5 mg/kg 体重/日、胎児では 6 mg/kg  
 32 体重/日であると考えられた。納屋専門委員修文(参照 9) (WHO-IPCS① : 92 頁)

#### 34 (13) 発生毒性試験(ラット③) [1998年]

35 ラット(系統不明、雌)の E12~E16 (12~16 胎児齢 胎齢 12-16 日)にディ  
 36 ルドリンを腹腔内(0、5 及び 10 mg/kg 体重/日)投与による発生毒性試験が実施さ  
 37 れた。納屋専門委員修文

38 出生時体重、性比、開眼日及び体重増加量について对照群と差がなかった。(参

1 照 8) (US EPA : 7-15 頁)

2  
3 (14) 発生毒性試験 (マウス①) [1978 年]

4 CF-1 マウス (一群雌 7~14 匹) を用いてディルドリンを妊娠 6 日目から 14 日目  
5 までコーン油 (原体 : 0、1.5 及び 4 mg/kg 体重/日) 又は DMSO (0、0.25、0.5 及  
6 び 1 mg/kg 体重/日) に溶解し、強制経口投与して、発生毒性試験が実施された。

7 コーン油に溶解されたディルドリン投与群及び対照群には母動物及び胎児に影  
8 響は認められなかったが、DMSO に溶解されたディルドリン投与群及び対照群に僅  
9 かに影響が認められた。催奇形性は認められなかった。(参照 9) (WHO-IPCS① :  
10 92 頁)

11  
12 (15) 発生毒性試験 (マウス②) [1975 年]

13 ICR マウス (一群雌 6~16 匹) を用いてディルドリンを妊娠 7 日目から 16 日目  
14 まで強制経口 (原体 : 0、1.5、3 及び 6 mg/kg 体重/日、溶媒 : ピーナッツ油) 投与  
15 して、発生毒性試験が実施された。

16 6 mg/kg 体重/日投与群の母動物において体重増加抑制及び肝比重量の増加が認  
17 められた。同群の胎児において過剰肋骨及び尾部の骨化中心の数の減少が認められ  
18 た。過剰肋骨は全ての投与群で増加し、3 mg/kg 体重/日以上投与群で有意であった。

19 別の試験では、6 mg/kg 体重/日投与群の過剰肋骨の増加は有意ではなかった。過  
20 剰肋骨の増加が認められたことから、発生毒性の可能性が示唆された。(参照 8、9、  
21 11) (WHO-IPCS① : 92 頁、US EPA : 7-12 頁、JMPR② : 3 頁)

22  
23 (16) 発生毒性試験 (ウサギ) [1971 年]

24 Banded Dutch ウサギ (匹数不明) を用いて妊娠 6~18 日目にディルドリン (溶  
25 媒 : CMC) を 2 又は 6 mg/kg 体重投与して、発生毒性試験が実施された。母動物  
26 は妊娠 28 日目にと殺され、胎児の内臓及び骨格試験が実施された。

27 催奇形性は認められなかった。(参照 6、9) (WHO-IPCS① : 92 頁、EFSA :  
28 25 頁)

29  
30 12. 遺伝毒性試験 事務局修文

31 ディルドリンの細菌を用いた復帰突然試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS  
32 試験、チャイニーズハムスター由来細胞 (V79) を用いた DNA 鎖切断試験、シリ  
33 アンハムスター腎由来細胞 (BHK-21C3) 又はヒト肺由来細胞 (WI-38) を用いた細  
34 胞形質変換試験、マウスを用いた宿主経由試験、マウスを用いた優性致死試験、マ  
35 ウス又はチャイニーズハムスターを用いた染色体異常試験、マウスを用いた相互転  
36 座試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

37 結果は表 17 に示されている。

38 *Salmonella. typhimurium*(TA98、TA100、TA1535 株)を用いた復帰突然変異試

1 験において、代謝活性化系存在下で陽性であり、ヒト繊維芽細胞 (VA-4 株) 又は  
 2 ラット胸腺細胞及びヒトリンパ球細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムルタ  
 3 一肺由来細胞 (V79 細胞株) を用いた遺伝子突然変異試験で陽性であり、マウスを  
 4 用いた染色体異常試験において軽度陽性であったが、*in vivo*におけるほかの染色体  
 5 異常試験、相互転座試験及び小核試験において陰性であり、ディルドリンには生体  
 6 にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 8、9、11、15)  
 7 (WHO-IPCS① : 93~94 頁、JMPR② : 3 頁、US EPA : 7-26 頁、WHO-IPCS② :  
 8 12 頁)

表 17 遺伝毒性概要 (原体)

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Aspergillus nidulans</i> diploid P1、haploid strain 35 株	4.9 又は 9.91 mg(-S9)	陰性 [参照 9 : 94 頁、1986 年]
		<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>Tr</i> <sup>-</sup> 株	1,000 µg/プレート(-S9)	陰性 [参照 9 : 94 頁、1972 年]
		<i>E. coli</i> WP2 <i>hcr</i> 株	~5,000 µg/プレート (+S9)	陰性 [参照 9 : 93 頁、1983 年]
		<i>E. coli Gal R</i> <sup>+</sup> 株 <i>Serratia marcescens</i> <i>alpha 21,742</i> 株 <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	処理濃度不明(-S9)	陰性 [参照 9 ; 94 頁、1974 年]
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	364 及び 380 µg/プレ ート(+S9)	陰性 [参照 9 : 94 頁 1982 年]
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1536、TA1537、TA1538、 G46 株)	10、50、100、500 µg/ プレート(+S9)	陰性 [参照 9 : 93~94 頁、 参照 11 : 2 頁、1975 年]
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	処理濃度不明(+S9)	陰性 [参照 9 : 94 頁、1975 年]
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1536、TA1537、TA1538 株)	1,000 µg/プレート(+S9)	陰性 [参照 9 : 93~94 頁、 1976 年]

	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100株)	10、30、100、300、1,000、 3,000 µg/プレート(-S9)	陰性 [参照9:93~94頁、 1983年]
	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538株)	~5,000 µg/プレート (+S9)	陰性 [参照9:93~94頁、 1983年]
	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538、TA1950、 TA1978株)	1,000 µg/プレート(+S9)	陰性 [参照9:93~94頁、 1976年]
	<i>S. typhimurium</i> (使用株不明)	処理濃度不明(+S9)	弱陽性 [参照9:93~94頁、 1977年]
	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535株)	1、25、50 µg/mL(+S9)	陽性 (EHC91Mut(93~ 94/154) 参照9 [参 照9:93~94頁、 1977年]
	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1538株)	~2,500 µg/プレート (+S9)	陰性 [参照9:93~94頁、 1978年]
	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100株)	50又は1,000 µg/プレー ト(+S9)	陰性 [参照9:93~94頁、 1979年]
	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538株)	2.6x10 <sup>4</sup> nmols/プレー ト(+S9)	陰性 [参照9:93~94頁、 1981年]
UDS 試 験	ラット (初代培養肝細胞)	190 mg/mL	陰性 [参照15:12頁、 1981年]
	ヒト繊維芽細胞 (VA-4株)	0.365~365 µg/mL(+/-S9)	陽性 [参照8:7-25頁、参 照9:94~95頁、参 照15:12、1977年]
	ラット胸腺細胞、ヒトリンパ球 細胞	100 µg/mL	陽性 [参照9:94~95頁、 1980年]
	ラット初代培養肝細胞	191 mg/L	陰性 [参照9:93~94頁、 1983]

	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> <i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1536、TA1537、 TA1538 株) <i>E. coli</i> WP2 <i>hcr+</i> , <i>hcr-</i> 株	処理濃度不明 (-S9)	陰性 [参照 9 : 93~94 頁、 1975 年]
	遺伝子突然変異試験 ( <i>Hprt</i> )	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79 細胞株)	2.5~5 µg/mL	陽性 [参照 9 : 95 頁、1982 年]
	DNA 鎖切断試験	チャイニーズハムスター由来細胞株 (V79) (アルカリ溶出法)	38.1~381 mg/L (+S9)	陰性 [参照 9 : 94 頁、1976 年]
	細胞形質変換試験	シリアンハムスター腎臓由来細胞株 (BHK-21 C13)、ヒト肺由来細胞株 (WI-38)	0.08~250 mg/L	陰性 (EHC91(94/154)1 978) 参照 9 [1978 年]
宿主 経路 試験	復帰突然変異試験	B6D2F1/J マウス (性別及び匹数不明)、 <i>Salmonella</i> テスター株	20 mg/kg 体重/日 (5 日間反復投与)	陰性 [参照 9 : 94 頁、参照 11 : 3 頁、1975 年]
宿主 経路 試験	復帰突然変異試験	マウス (系統、性別及び匹数不明)	20 mg/kg 体重、単回投与	陰性 [参照 11 : 3 頁、1975 年]
宿主 経路 試験	復帰突然変異試験	CF1 マウス (性別及び匹数不明、 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ade-2 及び trp-5 異質対立遺伝子を持つ))	単回 : 25 又は 50 mg/kg 体重 反復 : 5 又は 10 mg/kg 体重/日、5 日後に <i>Saccharomyces cerevisiae</i> 投与	陰性 [参照 9 : 94 頁、参照 11 : 3 頁、1975 年]
<i>in vivo</i>	優性致死試験	CF1 マウス (雄、匹数不明)	単回 : 12.5、25、50 mg/kg 体重 反復 : 0.08、0.8、8 mg/kg 体重/日、5 日間投与	陰性 [参照 8 : 7-26 頁、参照 11 : 3 頁、1975 年]
	優性致死試験	マウス (雄、系統及び匹数不明)	~26 mg/kg 体重	陰性 [参照 8 : 7-26 頁、 1972 年]
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター (一群雌雄各 4 匹) (骨髓細胞)	30、60 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性 [参照 9 : 94 頁、参照 11 : 3 頁、1975 年]
	染色体異常試験	STS マウス (性別、匹数不明) (骨髓細胞)	1、30、50 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	軽度陽性 [参照 9 : 94 頁、1976 年]
	相互転座試験	マウス (雄、系統及び匹数不明) (体細胞 (小核) 及び精子)	0.008、0.08、0.2 mg/kg 体重/日、6 週間以上投与	陰性 [参照 11 : 3 頁、1975 年]

	小核試験	マウス (系統、性別及び匹数不明)	0.8、8 mg/kg 体重/日、5 日間投与	陰性 [参照 11:3 頁、1975 年]
--	------	-------------------	-------------------------	--------------------------

### 13. その他の試験

#### (1) ディルドリンの胎盤透過性 (ラット) [1971 年]

SD ラット (匹数不明) を用いて、妊娠 13、16 及び 21 日目に  $^{14}\text{C}$ -ディルドリンの静脈内投与による胎盤透過性が検討された。

投与後 5 分後の胎児において高い放射能が認められ、40~60 分間は増加を続け、その後 2~3 日後には約 60%まで減少した。放射能の透過は妊娠後期の方が大きかった。フェノバルビタールで前処置することにより、胎児における放射エネルギーが減少した。(参照 9) (WHO-IPCS①: 59 頁)

#### (2) ディルドリンの胎盤透過性 (マウス) [1965 年]

妊娠マウス (系統、匹数不明) に 0.4 mg の  $^{14}\text{C}$ -ディルドリンを筋肉内投与し、その分布が全身オートラジオグラフィーで検討された。

その結果、母動物において最も高い放射能は脂肪、肝臓、小腸及び乳房に認められ、中程度の放射能が卵巣及び脳に認められた。胎児では、中程度の放射能が肝臓、脂肪及び小腸に認められ、ディルドリンは胎盤を透過すると考えられた。(参照 9) (WHO-IPCS①: 58 頁)

#### (3) ディルドリンの胎盤透過性 (ウサギ) [1967 年]

NZW ウサギに 0.14 mg/kg 体重の  $^{14}\text{C}$ -ディルドリンが耳静脈内投与され、放射能の母動物から胎盤へ、また母動物から胎児への透過性が検討された。

妊娠 6 日目に投与されたウサギの胎盤における放射能は母動物の血液中の放射能に比較して低値を示した。しかし、40~60 分後の放射能は母動物に近い値となった。60 分後、胎盤における放射能は母動物の血液に比べて急速に減少し、妊娠 16 日目に静脈内投与されたウサギにおいては、放射能は胎盤を透過し、尿や羊水には検出されなかった。投与後 100 分間は全胎児における放射能及び母動物の血液中的放射能比はほぼ一定であり、胎児と母動物間の平衡が成り立っていると考えられた。妊娠 24 日目に投与されたウサギにおいては、双方向性の胎盤輸送が示唆された。(参照 9) (WHO-IPCS①: 59 頁)

#### (4) 肝臓巢状障害限局性病変の選択的な促進 (ラット及びマウス) [1996 年]

7 日間のディルドリンの混餌投与において、B6C3F1 雄マウスの肝限局性病変の促進が認められたが、Fisher ラットには認められなかったため、Fischer ラット (一群雄 5 匹)、B6C3F1 (一群雄 5 匹) に肝臓に対する障害性を増強するため、ディルドリン投与の前に肝発癌物質であるジエチルニトロソアミンを腹腔内に

1 150mg/kg 体重/週を 2 回 (ラット)、25mg/kg 体重/週を 8 回 (マウス) 投与し、  
 2 ディルドリンを混餌 (0、0.1、1.0 及び 10.0 ppm、検体摂取量 : 0.005、0.05 及び  
 3 0.5 mg/kg 体重/日 (ラット)、0.015、0.15 及び 1.5 mg/kg 体重/日 (マウス)) 投  
 4 与にして 7 日間の肝障害試験が実施された。

5 ラットにおいては、肝臓の限局性病変の数及び体積 (総合)、DNA 標識指標及  
 6 び肝比重量に有意な影響は認められなかった。一方、マウスではディルドリン 10.0  
 7 ppm 投与群で肝臓の限局性病変の数及び体積、DNA 標識指標及び肝比重量に有意  
 8 な ( $p < 0.05$ ) 影響が認められた。体重及び肝臓の限局性病変のアポトーシス・イン  
 9 デックスは、ラット及びマウスにおけるいずれの用量においても変化は認められな  
 10 かった。(参照 8) (US EPA : 7-7 頁、7-8 頁)

**【吉田専門委員コメント】**

アルドリノでは同じ内容がその他の試験ではなく、別の取り扱いとなっています。統一す  
 ること。

**【事務局より】**

毒性試験の取り扱いに合わせます。

11  
 12 **(5) プロモーション作用 (ラット) [1983 年]**

13 短期試験系による過形成性 (腫瘍性) 肝結節の誘導性についてディルドリンのプ  
 14 ロモーション作用が検討された。

15 Fishcer ラットに 200 mg/kg 体重の N-ニトロソジエチルアミンを単回投与し、2  
 16 週間後に 100 ppm (検体摂取量 (計算値) : 5 mg/kg 体重/日) のディルドリンが 6  
 17 週間混餌投与された。

18 この試験系において、ディルドリンに弱いプロモーション作用が認められた。(参  
 19 照 9) (WHO-IPCS① : 89 頁)

20  
 21 **(6) 酵素誘導試験 (ラット①) [1967 年] 吉田専門委員修文**

22 ラット (系統不明、一群雄 4 匹) にディルドリンを 4~14 日間混餌 (0 及び 200  
 23 ppm ; 検体摂取量 (計算値) : 0 及び 10 mg/kg 体重/日) 投与後に 2,000 ppm (摂  
 24 取量 (計算値) : 100 mg/kg 体重/日) のフェノバルビタールが 4~28 日間投与され  
 25 た。同様に、200 ppm (摂取量 (計算値) : 10 mg/kg 体重/日) のディルドリンを  
 26 12 日間混餌投与後に 4~28 日間ディルドリン無添加の飼料が与えられ、ディルド  
 27 リンとフェノバルビタールの影響が比較検討された。

28 ディルドリンとフェノバルビタールの細胞下における影響は同様であり、肝細胞  
 29 に脂肪粒子滴、小胞化された滑面小胞体の進行性で顕著な蓄積が認められた。肝ミ  
 30 クロソームの加水分解活性の顕著な増加は検体投与の 4 日後に認められた。試験動  
 31 物の一匹を用いた回復試験において、肝臓への影響は検体投与終了後 14 日間で正  
 32 常に戻り、ミクロソームの加水分解活性は 28 日後には対照群と同様であった。(参  
 33 照 16) (JMPR⑥ : 3 頁)

1 (7) 酵素誘導試験 (家畜①) [1976 年]

2 3 か月齢の子ウシに 5 又は 10 mg/kg 体重のディルドリンが投与された。

3 ディルドリン投与による臨床症状は認められなかったが、肝の薬物代謝酵素である  
4 アミノピリジン-N-デメチラーゼの誘導が投与後 12~13 週持続した。(参照 6)

5 (EFSA : 20 頁)

6  
7 (8) 酵素誘導試験 (家畜②) [1976 年]

8 6~9 か月齢のヒツジに 25 mg/kg 体重のディルドリンが単回経口投与された。

9 ディルドリン投与による臨床症状は認められなかったが、肝のアミノピリジン-N-  
10 デメチラーゼの誘導が投与後 18~24 週持続した。(参照 6) (EFSA : 20 頁) (Act

11  
12 (9) 免疫抑制作用 (マウス①) [1981 年]

13 Balb/c マウス (一群雄 7~10 匹) にディルドリンを混餌 (0、0.5、5 及び 50 ppm、  
14 検体摂取量 (計算値) : 0、0.025、0.25 及び 2.5 mg/kg 体重/日) 混餌投与し、免疫  
15 抑制作用について検討された。

【松本専門委員コメント】

Balb/c ← 系統名が見当たりません。

【事務局より】

日本クレアのホームページに以下の記述がありました。ご検討ください。

Bagg が維持していたアルビノマウスが McDowell と Snell に渡り、Bagg のアルビノから  
"BALB" と命名され、Snell の維持する BALB/c から多数の亜系が作出されました。BALB/cA  
は、1973 年に Dr.C.W.Friis(Denmark) から BALB/cA-nu と共に(財)実験動物中央研究所が  
導入、1989 年に F<sup>?</sup>+21 で日本クレア(株)に導入されました。また、BALB/c は Bailey に渡り  
(BALB/cBy)、1974 年にジャクソン研究所が導入(BALB/cByJ)、1986 年 F156 でジャクソン  
研究所から日本クレア(株)に導入され生産を開始しました。

16  
17 ディルドリン投与により、マクロファージの抗原処理に顕著な障害が認められた。  
18 50 ppm 投与群のクッパー細胞、0.5、5 及び 50 ppm 投与群の肺及び脾臓マクロファ  
19 ージ、5 及び 50 ppm 投与群の腹腔内マクロファージにおいて統計的に有意に抑制さ  
20 れた。5 及び 50 ppm で 8 週間投与群において *in vivo* の食作用によるクリアランスの  
21 障害が認められたが、0.5 ppm 投与群では認められなかった。この変化は血清中のフ  
22 イブロネクチンの減少に関連した。1 又は 5 ppm のディルドリンを混餌投与されたマ  
23 ウスに接種された EL-4、P388 又は mKSA 腫瘍細胞の殺活性が有意に阻害された。  
24 EL-4 細胞の接種後の平均生存時間は 3 週間までに減少し、P388 及び mKSA 細胞で  
25 は 3 及び 18 週間後であった。休止状態又は食食中の分離マクロファージの酸素取り  
26 込み量に変化はなく、*in vitro* における食食の活性、能力及び走化性に影響は認めら  
27 れなかった。(参照 9) (WHO-IPCS① : 96 頁)

28  
29 (10) 免疫抑制作用 (マウス②) [1982 年]

30 BALB/c マウス (一群雄 12 匹) にディルドリンを 10 週間混餌 (0、1 及び 5 ppm、

1 検体摂取量（計算値）：0、0.05 及び 0.25 mg/kg 体重/日）投与し、*Leishmania tropica*  
2 を皮内接種して、免疫抑制作用が検討された。

3 ディルドリンは用量及び時間依存的に致死率に相乗的に作用した。また、PVP（T-  
4 非依存性抗原（直接脾臓プラークアッセイ））に対する抗体生成が低下した。ディル  
5 ドリン投与されたマウスの培養 T 細胞のフィトヘムアグルチニン(PHA)に対する有糸  
6 分裂反応は抑制された。マイトマイシン C 及び抗 Thy-1 抗体は有糸分裂を停止させた。  
7 処理されたマウスの脾臓 T 細胞を対照群の T 細胞と混合すると PHA による有糸分裂  
8 刺激が抑制され、活性化細胞による抑制と考えられた。肝クッパー細胞由来（肺及び  
9 腹腔内マクロファージではない）の可溶性マクロファージ因子が PHA に対する T 細  
10 胞の反応を抑制した。5 ppm のディルドリンの 10 週間のマウスへの投与により、マ  
11 クロファージの抗原処理に対する顕著な障害が引き起こされることが示唆された。

12 （参照 9）（WHO-IPCS①：96 頁）

## 13 14 II-3. ヒトへの影響

### 15 1. 吸収、分布、代謝及び排泄

#### 16 (1) 吸収①[1966 年]

17 アルドリンを摂取した成人男性の摂取 18 時間後（最後の痙攣から 10 時間後）の  
18 血漿中にアルドリンが 0.036 µg/g、ディルドリンが 0.279 µg/g 認められ、20 日後  
19 にはそれぞれ 0.0018 µg/g、0.090 µg/g であった。（参照 7）（JMPR①：2 頁）

#### 20 21 (2) 吸収②[1973 年]

22 10 人の男性ボランティアの試験において、アルドリンを 1.31 µg/m<sup>3</sup> 及び数週間  
23 後に 15.5 µg/m<sup>3</sup> の 60 分間暴露による吸収率は 20%程度であると考えられた。（参  
24 照 8、9）（US EPA：6-1 頁、WHO-IPCS①：55 頁）

#### 25 26 (3) 吸収③[1970 年]

27 ディルドリン暴露を終了した 43 名の作業者におけるディルドリンの半減期は 7  
28 か月と考えられた。血液中の平均ディルドリン濃度は暴露期間の最後の半年で 0.1  
29 mg/kg であった。この量は平均 1 日経口摂取量が 0.17 mg/kg 体重の場合に相当し  
30 た。（参照 12）（JMPR③：2 頁）

#### 31 32 (4) 吸収④[1969 年]

33 児童の 1 名の急性中毒 3 日後のディルドリンの血液中濃度は 0.27 mg/L であり、  
34 2 週間以内に 0.11 mg/L に減少した。（参照 8）（US EPA：6-1 頁）

#### 35 36 (5) 半減期[1969 年]

37 ヒトボランティア（12 名、性別不明）にディルドリン（投与用量不明）が 24 か  
38 月間投与され、血液中濃度について、投与終了後 8 か月間測定された。

1 3名のボランティアの血液中のディルドリン濃度は変化しなかった。残りの9名  
2 について、血液中のディルドリンの平均半減期は369日（範囲：141～592日）で  
3 あった。（参照8、9）（US EPA：6-18頁、WHO-IPCS①：66頁）

#### 4 5 **（6）分布①[2004年]**

6 ヒト（女性、スペイン南部居住、200名）を対象として脂肪組織及び血液中の残  
7 留量が分析された。

8 アルドリンは40%の脂肪試料で認められ、平均値は $0.0256 \pm 0.0247 \mu\text{g/g}$ 、最高  
9 値は $0.137 \mu\text{g/g}$ であった。血清中では56%の試料で検出され、平均値は $0.00217$   
10  $\pm 0.00240 \mu\text{g/mL}$ 、血清中の最高値は $0.0142 \mu\text{g/mL}$ であった。

11 ディルドリンは28.5%の脂肪試料で認められ、平均値は $0.017 \pm 0.0168 \mu\text{g/g}$ 、最  
12 高値は $0.0841 \mu\text{g/g}$ であった。血清中では7%の試料で検出され、平均値は $0.00121$   
13  $\pm 0.00122 \mu\text{g/mL}$ 、最高値は $0.00635 \mu\text{g/mL}$ であった。

14 脂肪組織及び血清中の残留値の比率はアルドリン及びディルドリンでそれぞれ  
15 25及び16であった。ヒトの組織においてアルドリンがディルドリンより多いこと  
16 は非常に稀で、脂肪含量に基づいた血清と脂肪組織の関連性は、持続的な有機塩素  
17 剤暴露において期待される比率からかなり乖離していると考えられた。（参照6）  
18 （EFSA：27頁）

#### 19 20 **（7）分布②[1967年、1969年]**

21 ヒト（男性、一群3名、対照群：4名）を対象としたディルドリンの経口（0、10、  
22 50及び $211 \mu\text{g/日}^7$ ：約0.0001、0.0007及び $0.003 \text{ mg/kg 体重/日}$ に相当）投与によ  
23 る体内分布試験が実施された。

24 18か月後の血液中のディルドリン濃度はそれぞれ、約2、4及び10倍（約3、5  
25 及び $15 \mu\text{g/L}$ ）に増加した。10 $\mu\text{g/日}$ 投与群においては5か月まで増加したが、そ  
26 れ以後は変化しなかった。18～24か月における50 $\mu\text{g/日}$ 投与群の血液中ディルド  
27 リン濃度は有意な変化はなく、211 $\mu\text{g/日}$ 投与群では18か月から21か月に僅かに  
28 増加したが、それ以後は有意な変化はなかった。最後の18か月から24か月にかけ  
29 て、対照群及び10 $\mu\text{g/日}$ 投与群は、211 $\mu\text{g/日}$ に増量されたが、血液中ディルドリン  
30 濃度は3倍に増加した。18か月後の脂肪組織中のディルドリン濃度はそれぞれ約3、  
31 4及び11倍（0.4、0.7及び $2 \text{ mg/kg}$ ）に増加した。定常状態における脂肪組織の血  
32 液に対するディルドリンの分布比は136であった。（参照8）（US EPA：6-3頁）

#### 33 34 **（8）分布③[1978年]**

35 ヒト（性別不明、6名）にアルドリンを5週間吸入又は経皮暴露して血液中の赤

<sup>7</sup> 対照群：18か月以降3名は211 $\mu\text{g/日}$ で6か月間投与、10 $\mu\text{g/日}$ 投与群：18か月以降211 $\mu\text{g/日}$ 6か月  
投与、50及び211 $\text{mg/日}$ 投与群：24か月間投与

1 血球、血漿、 $\alpha$ 及び $\beta$ -リポタンパク質画分におけるアルドリン及びディルドリンの  
2 分布が検討された。

3 アルドリンのエポキシ化によりディルドリンが生成され、結果としてディルドリン  
4 の血漿中濃度がより高濃度となり、ディルドリンが約0.1~0.3 mg/kg、アルドリ  
5 ンが約0.01~0.13 mg/kgであった。血漿中のディルドリンの平均残留量は赤血球  
6 に比べ約4倍高値となり、この比率は血液中のディルドリン濃度の増加とともに増  
7 加する傾向を示した。より高濃度のディルドリンは $\alpha$ -リポタンパク質画分より $\beta$ -リ  
8 ポタンパク質画分に認められた。ヒト血液画分の *in vitro* の試験において、ディル  
9 ドリンがアルブミン及び $\beta$ -リポタンパク質に結合する可能性が考えられた。(参照  
10 8) (US EPA : 6-4)

#### 11 12 (9) 分布④[1977年]

13 分娩時の母親及び出生児についてディルドリン分析が実施された。

14 ディルドリンは母親の血液中に0.53 mg/kg、胎児の血液中に1.22 mg/kg、胎盤  
15 に0.8 mg/kg 及び子宮に0.54 mg/kg であり、ディルドリンの胎盤透過性が示唆さ  
16 れた。(参照8) (US EPA : 6-4 頁)

#### 17 18 (10) 代謝①[1970年]

19 妊娠している女性の脂肪中のディルドリン濃度は0.08 mg/kg であり、非妊娠女  
20 性では0.17 mg/kg であり、妊娠期間にディルドリンの代謝がより速くなることが  
21 示唆された。ディルドリンは、また、母体血液及び臍帯血に認められ、胎児の血液  
22 中のディルドリン濃度は母親の血液濃度に非常に近い値を示した。(参照12)

23 (JMPR③ : 2 頁)

#### 24 25 (11) 代謝②[1971年]

26 ヒト糞中のディルドリンの代謝物はVIであった。(参照9) (WHO-IPCS① : 62  
27 頁)

#### 28 29 (12) 排泄[1974年]

30 ボランティアの腕に4  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  の用量で塗布された<sup>14</sup>C-ディルドリンは、5日間で  
31 尿中に7.7% TAR 排泄された。

32 同様に、単回静脈内投与(投与量詳細不明)の3.3% TAR が5日間の尿中に排泄  
33 された。(参照8) (US EPA : 6-18 頁)

## 34 35 2. 毒性

### 36 (1) 急性毒性①[1951年]

37 アルドリンを25.6 mg/kg の用量で摂取した23歳の男性が、20分後に痙攣を引  
38 き起こした。ペントバルビタールで治療後痙攣は治療されたが、不穏状態、低体温

1 症、頻脈及び高血圧が 5 日間継続し、EEG の異常が 6 か月間継続した。（参照 7、  
2 8）（JMPR①：3 頁、US EPA：7-1 頁）

3  
4 **（2）急性毒性②[1984 年]**

5 ディルドリンは過敏症及び筋肉線維束性収縮を引き起こし、その後痙攣及び EEG  
6 パターンの変化を伴うと考えられている。中毒による急性症状は過興奮、痙攣及び  
7 又はこん睡で、吐き気、嘔吐及び頭痛を伴う場合があり、慢性的な中毒症状として  
8 は、気絶、筋肉痙攣、振戦及び体重減少が認められる。ディルドリンのヒトの致死  
9 量は 5.0 g と考えられた。（US EPA：7-1 頁）

10  
11 **（3）急性毒性③[1974 年]**

12 120 mg/kg のディルドリンを摂取した男性に頻脈、血圧上昇及び痙攣が認められ  
13 た。これらの循環器系に対する影響はβ-アドレナリン拮抗薬によりコントロールさ  
14 れるので、中枢神経系の活動の変化すなわち交感神経優位によると考えられた。継  
15 続する頭痛、興奮性及び短期の記憶喪失が痙攣からの回復後に認められた。（参照  
16 8）（US EPA：7-12 頁）

17  
18 **（4）長期毒性①[1970 年]**

19 20 年以上にわたってアルドリン及びディルドリンの製造及び製剤化に携わった  
20 1,000 人以上の労働者において、皮膚感作性は認められなかった。（参照 9）  
21 （WHO-IPCS①：86 頁）

22  
23 **（5）長期毒性②[1967 年]**

24 ボランティアにディルドリンを 0.003 mg/kg 体重/日の用量で毎日 18 か月間投与  
25 した結果、中枢神経系（EEG）、末梢神経系及び筋肉活動性に影響は認められな  
26 かった。（参照 8）（US EPA：7-3 頁）

27  
28 **（6）長期毒性③（1967 年）**

29 成人男性（一群 3 名）に 0、0.01、0.05 及び 0.21 mg のディルドリンが 18 か月  
30 間投与され、ディルドリンのヒトへの影響が検討された。

31 いずれの被験者においても健康被害、臨床症状、血清 ALP 活性、赤血球及び血  
32 漿 ChE 活性に影響は認められず、EEG、ECG 及び筋電図測定結果は試験期間中で  
33 正常範囲内であった。血液及び脂肪組織中のディルドリン濃度は投与量に比例して  
34 おり、濃度は血液及び脂肪組織においてそれぞれ 10～18 か月及び 9～15 か月の間  
35 に平衡に達すると考えられた。ディルドリンの脂肪組織中の濃度に対する血液中の  
36 濃度は約 156：1 であった。脂肪組織中のディルドリンの濃度は投与開始前の 0.21  
37 µg/g に対して、最大 2.15 µg/g となった。（参照 16）（JMPR⑥：4 頁）

### 3. 酵素誘導

#### (1) 酵素誘導[1970年]

工場労働者について検討された結果、ヒトでは約0.010 mg/kg 体重/日の用量で長期暴露されても測定可能な濃度のミクロソーム酵素の誘導は生じないと結論された。また、ディルドリンをより高濃度(0.020 mg/kg 体重/日)で吸収した作業員においてもミクロソーム酵素の活性化が生じているという根拠はない。(参照12)(JMPR ③:4頁)

### 4. 疫学的調査

#### (1) 疫学的調査①(1991年)

1954~1970年の間に少なくとも1年間殺虫剤に暴露されたコホート(オランダ、総コホート数:570)の20年間のフォローアップとして死亡率が調査された。

生存の確認時(1987年1月)に、570名のうち、445名(78%)は生存、76名(13.3%)は死亡、34名(6.0%)は移住、15名(2.6%)は追跡できなかった。

観察対象とされた労働者は14,740人年であった。暴露の推定は343名の労働者から集められた血液中ディルドリンに基づいてなされた。労働者は毎日の平均アルドリン/ディルドリン摂取量を90、419及び1,019 µg(平均生涯摂取量は88、419及び1,704 mgに相当する)として、それぞれ低、中及び高用量暴露群に分けられた。アルドリン/ディルドリンに暴露された労働者に対して全ての死因について標準化死亡比(SMR)はオランダの国民死亡率に対して、低、中及び高用量暴露群で80.6、86.8及び68.9であった。(参照8)(US EPA:7-3頁)

#### (2) 疫学的調査②[1997年]

疫学的調査①[II-3.4(1)]と同一コホートについてカットオフ日を1993年1月1日とした疫学的調査が行われた。570名のうち、402名(70.5%)は生存、118名(20.7%)は死亡、35名(6.2%)は移住、15名(2.6%)は追跡できなかった。

総コホートから観察された総死亡率は、年齢、期間及び特定の死因に基づく国民のデータから計算された期待された死亡率より低かった。期待死亡数156名に対して観察死亡数は118名であり、SMRは75.6であった。循環器疾患及び非悪性呼吸器疾患の死亡率が低い傾向を示した。全てのタイプの癌のうち、直腸と肝臓の2種においてのみ期待値より高頻度であったが、用量依存的ではなかった。期待値が1.5に対して6例の直腸癌の死亡がコホートに観察された(SMR:390)。肝臓癌による死亡は2例で期待値の0.9より大きかった(SMR:225)。仕事のタイプ(オペレーター、保全業務、管理者)によるデータの階層化においては、オペレーターグループでのみ、直腸癌の死亡率の増加が認められた。(参照8)(US EPA:7-3~7-4頁)

**1 (3) 疫学的調査③[1981年、1992年、1995年]**

2 農薬工場（米国）に1964年以前に少なくとも6か月間従事した1,155名を対象  
3 としての疫学的調査が実施された。

4 1,155名のうち、カットオフ日の1976年12月31日時点で870名（75%）は生  
5 存、173名（15%）は死亡、112名（10%）は不明であった。観察対象とされた労  
6 働者数は24,939人年であった。労働者は主に白人男性で、暴露コホートの死亡要  
7 因が米国の白人男性の死亡要因と比較された。全ての死因（悪性腫瘍、循環器系、  
8 非悪性呼吸器系及び神経系の組み合わせ）に対する死亡率は対照群より暴露コホ  
9 ートにおいて有意に低い値となった（SMR=84）。肝臓及びリンパ/造血系腫瘍は100  
10 に対して有意な差は認められず、値は225及び147であった。しかし、有意な非悪  
11 性呼吸器系疾患に対するSMRの増加が認められ、212であった。（参照8）（US  
12 EPA：7-4頁）

**13 (4) 疫学的調査④[1992年]**

14 疫学調査③ [Ⅱ-3.4(3)] と同一コホートにおいて、カットオフ日を1987年12月  
15 31日としての疫学的調査が実施された。

16 1,158名のうち、803名(70%)は生存、337名(29%)は死亡、13名(10%)は不明であ  
17 った。観察対象とされた労働者数は34,479人年であった。全ての死因（悪性、循環  
18 器系、非悪性呼吸器、脳血管疾患の組み合わせ）による死亡率は対照群より暴露コホ  
19 ートで低値であった。国民、州及び郡による統計的なコホートの死亡率の比較におい  
20 て、全ての死因に対するSMRに影響はなかった。しかし、肝/胆管癌のSMRでは期  
21 待値より高値を示し、国、州、郡で、それぞれ393、510及び486であった。肝臓及  
22 び胆管癌の5例のうち2例にはジブロモクロプロパンの記録もあった。（参照8）  
23 （US EPA：7-4頁）

**24 (5) 疫学的調査⑤[1995年]**

25 疫学的調査④ [Ⅱ-3.4(4)] の工場従業員（大部分の従業員は工場で1952～1982  
26 年の間に就労）を対象として、人種が報告された2,384名及び人種が不明（白人に  
27 分類）な262名について、カットオフ日を1991年1月1日としての疫学的調査が実  
28 施された。

29 生存状態は、1,764名(74%)が生存、496名(21%)が死亡、124名(5.0%)が不明で  
30 あった。コホート内の人種は、87%が白人男性(2,072例)、10%は白人女性(234例)、  
31 3%は黒人男性(68例)及び1%未満が黒人女性(10例)であった。アルドリン/ディ  
32 ルドリン暴露と肝癌又は他の原因（呼吸器、循環器及び神経系）による死亡との間  
33 に相関性は認められなかった。（参照8）（US EPA：7-4頁）

**34 (6) 疫学的調査⑥[1992年]**

35 1989～1990年にデリーに居住する18～24歳の女性12名の脂肪組織、乳汁及び  
36

1 血清中のアルドリン及びディルドリンについて調査された。

2 対象者は低社会経済状態で、自動車汚染の激しいデリーに住んでいた。アルドリ  
3 ン濃度は、脂肪組織、乳汁及び血清中で、それぞれ 0.048、0.003 及び 0.004  $\mu\text{g}/\text{kg}$   
4 であり、ディルドリン濃度は、それぞれ 0.099、0.06 及び 0.002  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった。  
5 アルドリン/ディルドリンは脂肪組織に多く検出され、アルドリン/ディルドリンの  
6 脂肪組織中の濃度と血清中濃度に有意な相関性が認められた。アルドリン及びディ  
7 ルドリン濃度は、初産女性の乳汁中で 2 回目以降の経産女性に比べて高値となった。  
8 デリー居住者のアルドリン/ディルドリン濃度は先進国に見られる値より低い値を  
9 示した。（参照 8）（US EPA：7-5 頁）

## 11 II-4. フォトディルドリン（代謝物 III）

### 12 1. 動物体内運命試験

#### 13 (1) 吸収（ラット①）[1967 年]

14 ラットにフォトディルドリンを混餌（0、3 及び 10 ppm、検体摂取量：0、0.15  
15 及び 0.5 mg/kg 体重/日）投与して 26 日間の分布試験が実施された。

16 10 ppm 投与群は、さらにフォトディルドリン無添加の飼料を 2 又は 8 日間投与  
17 された。

18 脂肪組織におけるフォトディルドリンの半減期は雄で 1.7 日、雌で 2.6 日であっ  
19 た。脂肪中の蓄積比率は雄で 0.45～0.47、雌で 0.76～1.8 であった。（参照 9、16）  
20 （WHO-IPCS①：60 頁、JMPR⑥：3 頁）

#### 22 (2) 分布（ラット②）[1970 年]

23 若齢ラットに 5  $\mu\text{g}$ /ラットの  $^{14}\text{C}$ -フォトディルドリンを 12 週間経口又は腹腔内投  
24 与して、分布試験が実施された。

25 ばらつきが認められたが、投与経路にかかわらず、雌における組織中の放射能は、  
26 腎臓を除き雄の 3～10 倍高い濃度であり、腎臓における雄の放射能は雌の約 13 倍  
27 であった。（参照 9）（WHO-IPCS①：60 頁）

#### 29 (3) 分布（ラット③）[1971 年]

30 ラットを用いたフォトディルドリンを混餌（0、0.1、1、10 及び 30 ppm、検体  
31 摂取量（計算値）：0、0.005、0.05、0.5 及び 1.5 mg/kg 体重/日）投与して 13 週  
32 間の分布試験が実施された。

33 10 ppm までの投与群における雌ラットの組織中のフォトディルドリン濃度は同  
34 群の雄の 2～15 倍であった。30 ppm 投与群の雄の腎臓のフォトディルドリンが 29  
35  $\mu\text{g}/\text{g}$  であるのに対し、VIIが 276  $\mu\text{g}/\text{g}$  であった。同投与群の雌では、VIIが 13.6  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、  
36 フォトディルドリンが 1.85  $\mu\text{g}/\text{g}$  であった。（参照 9）（WHO-IPCS①：60 頁）

1 (4) 分布 (ラット④) [1971 年]

2 離乳ラットを用いたフォトディルドリンを混餌 (0、1、5 及び 25/12.5 ppm、検  
3 体摂取量 (計算値) : 0、0.05、0.25 及び 1.25/0.625 mg/kg 体重/日) 投与して 90  
4 日間の分布試験が実施された。

5 雌ラットにおける脂肪組織中のフォトディルドリン及びディルドリンの濃度は  
6 雄より高値を示した。(参照 9) (WHO-IPCS① : 60 頁) (PhotDistR④  
7 EHC91(60/154)1971 参照 9)

8  
9 (5) 分布 (ラット⑤) [1969 年]

10 ラットを用いたフォトディルドリンを混餌 (10 及び 30 ppm、検体摂取量 (計算  
11 値) : 0.5 及び 1.5 mg/kg 体重/日) 投与して 13 週間分布試験が実施された。

12 試験期間の終了時に脳、肝及び脂肪について分析され、未変化のフォトディルド  
13 リン及びVIIが認められた。(参照 12) (JMPR③ : 8 頁)

14  
15 (6) 分布 (イヌ①) [1967 年]

16 イヌ(系統不明、雌雄各 1 匹)にフォトディルドリンを単回経口 (雄 : 160 mg/kg  
17 体重、雌 : 120 mg/kg 体重) 投与して分布試験が実施された。

18 雌の組織中のフォトディルドリン濃度は肝臓を除いて、雄より高値を示した。(参  
19 照 9) (WHO-IPCS① : 60 頁)

20  
21 (7) 分布 (イヌ②) [1967 年]

22 イヌ (系統不明、性別及び匹数不明) にフォトディルドリンを混餌 (0、0.005、  
23 0.05 及び 0.2 mg/kg 体重/日) 投与して 3 か月間の分布試験が実施された。

24 肝臓におけるフォトディルドリン濃度は雌雄で同様であり、用量に相関した。腎  
25 臓においては、フォトディルドリン及びVIIの濃度は雌雄で同様 (0.1~0.2 µg/g) で  
26 ラットより低値を示した。(参照 9) (WHO-IPCS① : 60 頁)

27  
28 (8) 代謝 (ラット) [1970 年]

29 Osborne-Mendel ラットに <sup>14</sup>C-フォトディルドリンを 12 週間の経口又は腹腔内  
30 投与 (5 日/週) して、代謝試験が実施された。

31 雄の尿中の代謝物はVIIであった。より極性の高い尿中代謝物も少量認められた。  
32 (参照 9) (WHO-IPCS① : 63 頁)

33  
34 (9) 代謝 (サル) [1979 年]

35 アカゲザル (雌) を用いて <sup>14</sup>C-フォトディルドリンを 0.8 mg/kg 体重/日の用量で  
36 175 日間経口投与して、代謝試験が実施された。

37 尿中に XI 及びそのグルクロン酸抱合体が認められた。糞中の代謝物は XI と推定  
38 された。ほかに、尿及び糞中の代謝物として、フォトディルドリンのモノヒドロキ

シ誘導体の存在が示唆された。(参照9) (WHO-IPCS①:63頁)

2 (10) 排泄(ラット①) [1970年]

3 幼若ラットに5 µg/ラット/日の<sup>14</sup>C-フォトディルドリンを経口又は腹腔内(投与  
4 して12週間の排泄試験が実施された。

5 投与経路にかかわらず、雌の尿中の放射能は雄に比べかなり少なかった。経口又  
6 は腹腔内投与後の尿中の放射能は12週間の間にゆっくりと増加(雄:10%、雌:  
7 5%)し、排泄量は腹腔内投与されたオスの尿中で最大33%であった。放射能の糞  
8 中への排泄は、初期には雌で低値を示したが、後半になってより多くなった(20~  
9 40%)。雄では全期間を通じて約30%であった。(参照9) (WHO-IPCS①:65  
10 頁)

12 (11) 排泄(ラット②) [1970年]

13 ラット(系統不明、雌雄)に5 mg/日の<sup>14</sup>C-ディルドリンを強制経口又は5 mg/  
14 日の<sup>14</sup>C-フォトディルドリンを経口若しくは腹腔内投与して12週間の排泄試験が  
15 実施された。

16 <sup>14</sup>C-フォトディルドリンは尿及び糞中に合せて、雌雄それぞれ47%TAR及び  
17 60%TAR排泄され、<sup>14</sup>C-ディルドリンでは、雄で60%TAR、雌で37%TARであっ  
18 た。永田専門委員修文

19 フォトディルドリン投与後の体内には雄に比べ雌で3~10倍多い残留放射能が認  
20 められた。雄ラットにディルドリンを投与した場合を除き、組織内濃度においても  
21 同様の雌雄差が認められた。<sup>14</sup>C-フォトディルドリン投与ラットの雄で腎に非常に高  
22 い残留放射能が認められたが、雌には認められなかった。(参照12) (JMPR③:  
23 9頁)

【永田専門委員コメント】

ラット(系統不明、雌雄)に5 mg/日の<sup>14</sup>C-ディルドリンを強制経口又は5 mg/日の<sup>14</sup>C-  
フォトディルドリンを経口若しくは腹腔内投与して12週間  
の排泄試験が実施された。<sup>14</sup>C-フォトディルドリンは尿及び糞中 合せて 雌雄それぞ  
れ47%TAR及び60%TAR排泄され、<sup>14</sup>C-ディルドリンでは、雄で60%TAR、雌で37%TAR  
であった。」合せて”を加えた方がわかりやすいと思います。

【事務局より】

修正しました。

25 (12) 排泄(サル①) [1979年]

26 幼若アカゲザル(雌)に2 mg (0.8 mg/kg 体重/日相当量)の<sup>14</sup>C-フォトディル  
27 ドリンを経口投与して70日~76日間の排泄試験が実施された。

28 放射能の排泄量は摂取量に比例した。投与終了時にフォトディルドリンの総投与  
29 量の約50%が体内に残留した。排泄物の採取はさらに100日間継続され、100日後  
30 までに30.1%TARが排泄された。投与期間においては、糞中の主要な成分は消化管  
31 からの完全に吸収されなかったフォトディルドリンであり、尿中には20~50%TAR

1 が排泄された。投与終了後 60%TAR は尿中に排泄された。(参照 9) (WHO-IPCS  
2 ① : 65 頁)

### 4 (13) 排泄 (サル②) [1979 年]

5 幼若アカゲザル (雌雄各 1 匹) に 4.5 mg (2 mg/kg 体重) の <sup>14</sup>C-フォトディルドリンを単回静脈内投与して排泄試験が実施された。

7 放射能の排泄は最初の 7 日間で高く (雄 : 39%TAR、雌 : 27.3%TAR)、その後  
8 速やかに減少し、0.2%TAR でほぼ一定になった。21 日目までに雄で約 45%TAR、  
9 雌で 34%TAR が排泄された。(参照 9) (WHO-IPCS① : 65 頁)

## 10 2. 植物体内運命試験[1970 年]

11 <sup>14</sup>C-フォトディルドリンを白キャベツに茎葉散布した後の消失速度は、アルドリン  
12 及びディルドリンの消失速度より遅かった。散布 4 週間後では、75%TAR が残留して  
13 いた。15~33%の代謝物は主に葉に認められ、非常に親水性のある主要代謝物と少な  
14 くとも 2 種類のより弱い親水性を示す代謝物からなっていた。(参照 12) (JMPR③ :  
15 22 頁)

## 17 3. 作物等残留試験

### 18 (1) 後作物残留試験[1970 年]

19 5.61 kg/ha のアルドリンで 5 年間処理された後に、5 年間処理を行わなかった土  
20 壌中のフォトディルドリン残留量は 0.015 mg/kg であった。この土壌で栽培された  
21 ばれいしょ及びにんじんには 0.0006 及び 0.002 mg/kg のフォトディルドリンが認  
22 められた。(参照 12) (JMPR③ : 22 頁)

## 24 4. 急性毒性試験

25 ディルドリン及びフォトディルドリンの急性毒性試験が実施された。結果は表 18  
26 に示されている。(参照 9、16) (WHO-IPCS① : 97 頁、JMPR⑥ : 2 頁)

29 表 18 急性毒性試験結果概要 (フォトディルドリン)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> ( mg/kg 体重)
		フォトディルドリン
経口	ラット(D)	9.6
	マウス(D)	6.8
	モルモット(D)	2.3~3.9
	イヌ (雄) (G)	120~160
	イヌ (雌) (G)	80~120
	ニワトリ	80
	ハト	75~100

	キジ	90
--	----	----

(D) : DMSO、 (G) : ゼラチンカプセル

## 5. 亜急性毒性試験

### (1) 亜急性毒性試験 (ラット①) [1971 年]

ラット (系統不明、一群雌雄各 28 匹) を用いたフォトディルドリン又はディルドリンの混餌 (原体 : 0、1、5 及び 25/12.5<sup>8</sup> ppm、検体摂取量 (計算値) : 0、0.05、0.25 及び 1.25/0.625 mg/kg 体重/日) 投与による 3 か月間亜急性毒性試験が実施された。

成長又は摂取量に有意差は認められなかった。また、肉眼的な毒性所見も認められなかった。12.5 ppm 投与群で肝比重量が増加した。5 ppm 以上投与群において、肝混合機能オキシダーゼ及びミクロソームシトクロム P-450 の活性又は濃度が増加し、用量依存的な酵素誘導が示された。肝の総たんぱく質量に影響はなかった。短期の試験におけるフォトディルドリンとディルドリンの毒性は同様であることが示された。(参照 9) (WHO-IPCS① : 97 頁)

### (2) 亜急性毒性試験 (ラット②) [1970 年、1971 年]

Carworth Farm E ラット (一群雌雄 12 匹、対照群 : 雌雄各 24 匹) を用いたフォトディルドリンの混餌 (原体 : 0、0.1、1、10 及び 30 ppm、検体摂取量 (計算値) : 0、0.005、0.05、0.5 及び 1.5 mg/kg 体重/日) 投与による 3 か月間亜急性毒性試験が実施された。

30 ppm 投与群の雌 6 匹及び 10 ppm 投与群の雌 2 匹が死亡した。これらの群の生存動物は過興奮で取扱い時に振戦を示した。30 ppm 投与群の雌では成長の抑制、BUN 及び ALT の増加並びに肝比重量の増加が認められた。10 ppm 以上投与群の雄において腎比重量の増加がみられた。肉眼的検査では影響は認められなかった。10 及び 30 ppm 投与群の数匹に CHIRL 及び肝の小葉中心性脂肪変性が認められた。10 及び 30 ppm 投与群の雄において、好酸性小滴が近位尿細管曲部細胞の細胞質及び影響を受けた腎臓尿細管腔にみられた。ネフロンへの影響は認められなかった。1 ppm 投与群では影響は認められなかった。(参照 9、12) (WHO-IPCS① : 97 頁、JMPR③ : 10 頁)

### (3) 亜急性毒性試験 (ラット③) [1967 年]

Carworth Farm E ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いてフォトディルドリンの混餌 (3 及び 10 ppm、検体摂取量 (計算値) : 0.15 及び 0.5 mg/kg 体重/日) 投与による 1 か月の亜急性毒性試験が実施された。

死亡例は認められなかった。肉眼的検査において異常は認められていない。組織中の残留量の測定の結果、フォトディルドリンの生物学的半減期は雄で 1.7、雌で 2.6 であった。(参照 9、12) (JMPR③ : 9 頁、WHO-IPCS① : 97 頁)

<sup>8</sup> 第 1 週における死亡率が高いため、25 ppm 投与群は 12.5 ppm に減量された。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34

#### (4) 亜急性毒性試験 (マウス) [1967 年]

マウス (系統不明、一群雌雄各 5 匹) を用いてフォトディルドリンの混餌 (1、3 及び 10 ppm、検体摂取量 (計算値) : 0.15、0.45 及び 1.5 mg/kg 体重/日) 投与又はディルドリンの混餌 (3、10 及び 30 ppm、検体摂取量 : 0.15、0.5 及び 1.5 mg/kg 体重/日) 投与による 1 か月間亜急性毒性試験が実施された。

フォトディルドリン 3 ppm 以上投与群の雌雄各 1 例、10 ppm 投与群で全例死亡した。30 ppm 投与群で雄 3、雌 4 匹死亡した。肉眼的検査で異状は認められなかった。フォトディルドリン 1 ppm 投与群及びディルドリンの 3 又は 10 ppm 投与群に影響は認められなかった。(参照 9、12、16) (JMPR③ : 9 頁、WHO-IPCS① : 97 頁、JMPR⑥ : 3 頁)

#### (5) 亜急性毒性試験 (イヌ) [1971 年]

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹、対照群 : 雌雄各 6 匹) を用いたフォトディルドリンのカプセル (0.005、0.05 及び 0.2 mg/kg 体重/日) 投与による 3 か月間の亜急性毒性試験が実施された。

0.2 mg/kg 体重/日投与群の雄で ALP 及び ALT の増加が認められ、13 週間後には TP が僅かに減少した。0.2 mg/kg 体重/日投与群の雌雄及び 0.05 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝比重量の増加が認められた。肉眼的検査において、フォトディルドリン投与に関連した病理学的な変化は認められなかった。0.005 mg/kg 体重/日投与群では影響は認められなかった。(参照 9) (WHO-IPCS① : 97 頁)

### 6. 慢性毒性試験

#### (1) 慢性毒性試験 (ラット) [1977 年]

Osborne-Mendel ラット (一群雌雄各 50 匹、対照群 : 一群雌雄各 10 匹) を用いたフォトディルドリンの混餌 (0、5 及び 10 ppm<sup>9</sup>、検体摂取量 (計算値) : 0、0.25 及び 0.5 mg/kg 体重/日) 投与による 80 週間の慢性毒性試験が実施された。80 週以降、111~112 週までフォトディルドリン無添加の飼料が給餌された。

本試験の対照群として同様な試験の 6 試験で対照群に用いられた雌雄各 65 匹を加えて統計処理が行われた。

平均体重及び死亡率に影響は認められなかったが、検体投与群の雌雄に痙攣及び過活動性が認められた。本試験において発がん性は認められなかった。(参照 9)

(WHO-IPCS① : 98 頁)

<sup>9</sup> 神経毒性のため雌の投与量が 30 週目に減量され、雌の時間加重平均用量は 3.4 及び 7.5 ppm (検体摂取量 (計算値) : 0.17 及び 0.38 mg/kg 体重/日) であった。

1 (2) 慢性毒性試験（マウス）[1977 年]

2 B6C3F1 マウス（一群雌雄各 50 匹、対照群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（0、  
3 0.32 及び 0.64 ppm、検体摂取量（計算値）：0、0.048 及び 0.096 mg/kg 体重/日）  
4 投与による 80 週間慢性毒性試験が実施された。松本専門委員修文

5 80 週以降、92～93 週までフォトディルドリン無添加の飼料が給餌された。。本  
6 試験の対照群として同様な試験の 6 試験で対照群に用いられた雌雄各 60 匹を加え  
7 て統計処理が行われた。平均体重及び死亡率に影響は認められなかった。検体投与  
8 群の雄に痙攣及び過活動性がみられた。腫瘍の発現頻度に有意な差は認められな  
9 かった。（参照 9）（WHO-IPCS①：98 頁）

10  
11 7. 発生毒性試験

12 (1) 発生毒性試験（ラット）[1975 年]

13 SD ラット（一群雌 24～27 匹）の妊娠 7 日目から 16 日目にフォトディルドリン  
14 の経口（0、0.15、0.3 及び 0.6 mg/kg 体重/日）投与による発生毒性試験が実施され  
15 た。

16 0.6 mg/kg 体重/日投与群において 24 例中 5 例の死亡が認められた。肝比重量、  
17 胎児死亡率、胎児の重量及び検体投与群の腹ごとの奇形の発生頻度に対照群との差  
18 は認められなかった。0.6 mg/kg 体重/日までのフォトディルドリン投与群に催奇形  
19 性は認められなかった。（参照 9）（WHO-IPCS①：98 頁）

20  
21 (2) 発生毒性試験（マウス）[1975 年]

22 ICR マウス（一群雌 16～20 匹）の妊娠 7 日目から 16 日目にフォトディルドリ  
23 ンの経口（0、0.15、0.3 及び 0.6 mg/kg 体重/日）投与による発生毒性試験が実施さ  
24 れた。

25 0.6 mg/kg 体重/日投与群で 1 例が死亡した。肝比重量が用量依存的に増加したが、  
26 全ての投与量において胎児の死亡率、同腹児重量、過剰肋骨、胸骨及び尾骨化骨中  
27 心の発生頻度に差はなかった。フォトディルドリン投与は ICR マウスに対して 0.6  
28 mg/kg 体重/日の用量まで催奇形性及び胎児毒性は認められなかった。（参照 9）

29 （WHO-IPCS①：98 頁）（Rpro①EHC91(98/154) 1975 参照 9）

1 **III. 食品健康影響評価**

2 参照に挙げた資料を用いて農薬「アルドリン及びディルドリン」について **JMPR**、  
3 **EU** 及び米国が行った評価結果を検討したところ、食品安全委員会農薬専門調査会  
4 は、参照した資料には評価に当たって十分な試験が記載されており、本剤の評価は可  
5 能であると判断した。

## 【吉田専門委員コメント】

- ①ヒトに関するデータについて、評価には記載しないのですか?  
②JMPR 資料について：EPA と EU に比較し、かなり古い評価ですが、使用できますか?  
③古い試験ばかりであり、「評価可能」であっても「十分」とは言えないと思います。

6  
7 <sup>14</sup>C-アルドリンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、消化管からの吸収率は  
8 約 10%であった。生物学的半減期は雄で 10~11 日、雌で 100 日であった。組織中残  
9 留放射能濃度は雄より雌で高く、性差が認められた。アルドリンの組織中濃度は脂肪  
10 組織に最も高く、肝臓、脳、血液の順であった。

11 <sup>14</sup>C-ディルドリンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、<sup>14</sup>C-ディルドリンの  
12 半減期は 4~5 日であった。ディルドリンの大部分は門脈を介して吸収された。臓器  
13 及び組織中の分布は脂肪、肝臓、脳及び血液で多く認められた。<sup>36</sup>Cl-ディルドリンの  
14 静脈内投与により胆汁を経由し糞中に排泄され、主要排泄経路は胆汁中であると考  
15 えられ、マウス及びサルにおいても同様であった。一方、ウサギの主要排泄経路は尿中  
16 であった。

17 アルドリンの代謝の第一段階はディルドリンの生成であり、ディルドリンはさらに  
18 IV及びVIに代謝され、ほかにV及びVIIが認められた。また、UV 照射によりIIIが生成  
19 された。VIはラット、マウス、ヒツジ及びサルの主要代謝物であり、ウサギではIVが  
20 主要代謝物であった。VIIは雄ラットの尿中の主要成分であったが、雌ラット及びマ  
21 スの尿中には認められなかった。

22 キャベツ及びとうもろこしを用いた植物体内運命試験の結果、キャベツにおける主  
23 要代謝物は親水性化合物で、アルドリン及びディルドリンも認められた。とうもろこ  
24 しにおいては、穀粒及び穂軸には放射能は検出されず、外皮及び葉には複数の代謝物、  
25 アルドリン及びディルドリンが認められた。

26 作物残留試験の結果、アルドリンの可食部における最大残留値はばれいしょ(塊茎)  
27 の 0.03 mg/kg、ディルドリンではばれいしょ(塊茎)の 0.13 mg/kg であった。アル  
28 ドリン及びディルドリンの合計値ではにんじんの 0.51 mg/kg であった。とうもろこ  
29 しを用いた後作物残留試験において、穀粒にはディルドリンは検出されなかった。デ  
30 イルドリンの反復投与後の乳汁中の半減期は 10~15 日であった。

31 各種毒性試験結果から、アルドリン投与による影響は、主に肝臓(**CHIRL** 等)、  
32 腎臓(遠位尿細管空胞化等：イヌ)、神経(振戦、痙攣、運動失調等)に認められ、  
33 ディルドリン投与による影響は、主に肝臓(**CHIRL** 等)、神経(振戦、痙攣等)に  
34 認められた。三枝専門委員修文

## 【三枝専門委員コメント】

げっ歯類に特定した表現なので、肝細胞変性等の一般的表現の方が better ではないでしょうか？

1  
2 アルドリン及びディルドリン投与による繁殖能に対する影響は認められなかった。  
3 ラット及びハムスターを用いた発生毒性試験において、アルドリン投与による切歯  
4 の萌出時間の短縮及び精巣降下時間の延長、マウスでは母動物に毒性が認められる用  
5 量において、水かき足、口蓋裂及び眼瞼開存が認められた。ディルドリン投与による  
6 催奇形性は認められなかった。

7 アルドリンのラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において甲状腺ろ胞細胞  
8 腺腫及び癌の増加、マウスを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、雄に肝細胞  
9 癌の有意な増加、マウスを用いた発がん性試験において、肝細胞癌の有意な増加が認  
10 められた。

【長野専門委員コメント】

「ラットを用いた慢性毒性/発がん性試験において甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の増加、」につ  
いて再考した方が良いと考えます。

理由：「甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の増加」は雌雄とも用量に対応していないと思います。

【吉田専門委員コメント】

数多くの試験が実施されているので、まとめていただけるとわかりやすいと思います。

11 ディルドリンのラットを用いた慢性毒性/発がん性試験において、副腎皮質腺腫及び  
12 癌の総和、雄に肝細胞癌の発生頻度の有意な増加、マウスを用いた発がん性試験にお  
13 いて、肝腫瘍及び肝細胞癌の有意な増加が認められた。西川専門委員修文

【長野専門委員コメント】

「ラットを用いた慢性毒性/発がん性試験において、副腎皮質腺腫及び癌の総和、雄に肝細胞  
癌の発生頻度有意な増加、」について再考した方が良いと考えます。

理由：慢性毒性/発がん性試験ラット①の「副腎皮質腺腫及び癌の総和」は雌の低用量群のみ  
の増加です。「肝細胞癌の発生頻度の有意な増加」は記載が見つかりません。ディルドリンの  
ラットに対する発がん性の証拠は無いように思います

【吉田専門委員コメント】

アルドリンでは、副腎皮質腺腫が equivocal evidence of carcinogenicity ですが、ディルドリ  
ンでは副腎腫瘍は投与による増加を示していません。確認をお願いします。

【事務局より】

ラットにおける副腎皮質腺腫及び癌に関する記載を以下に示します。

<JMPR②4 頁><評価書：II-2.9.(13)ラット①>

A significant increase was found in the combined incidence of adrenal cortical adenoma  
and carcinoma in the low-dosed females (6/45) compared with the pooled controls (0/55).

No dose-relationship could be seen. There were instances where neoplasms occurred only in  
treated animals (adrenal cortical adenoma, spleen haemangiosarcoma) or with increased  
frequency when compared to control groups (pituitary chromophobe-adenoma). Incidence  
and severity of the lesions were not considered to provide clear evidence of a carcinogenic  
effect of dieldrin on rat (NCI, 1977).

<US EPA7-23頁><評価書：II-2.9.(13)ラット①>

Osborne-Mendel rats treated with dieldrin (>96% purity) at time-weighted average

concentrations of 29 or 65 ppm in the diet (approximate doses of 1.45 or 3.25 mg/kg bw/day, respectively, based on Lehman, 1959) for 80 weeks, and then observed for an additional 30 to 31 weeks, did not show any treatment-related increase in tumors (NCI, 1978).

1 アルドリンの遺伝毒性試験において、*in vivo*におけるマウス又はラットを用いた染  
2 色体異常試験において陽性であったが、マウスを用いた小核試験においては陰性であ  
3 った。

4 ディルドリンの遺伝毒性試験において、*in vivo*におけるマウスを用いた染色体異常  
5 試験において軽度陽性であったが、*in vivo*におけるほかの染色体異常試験、相互転座  
6 試験及び小核試験においては陰性であり、ディルドリンには生体において問題となる  
7 遺伝毒性はないものと考えられた。

8 植物における主要成分が明確ではないため農産物における暴露評価対象物質の設  
9 定は困難であるが、植物体内運命試験及び作物残留試験においてアルドリン及びディ  
10 ルドリンが認められ、最大残留量はアルドリンではばれいしょ（塊茎）の0.03 mg/kg、  
11 ディルドリンではばれいしょ（塊茎）の0.13 mg/kg及びアルドリン及びディルドリン  
12 の総和として0.51 mg/kgであり、とうもろこしを用いた後作物残留試験では穀粒に  
13 ディルドリンが認められておらず、また、動物体内運命試験で認められた代謝物IV、  
14 V及びVIの急性毒性はアルドリン及びディルドリンより低かったことから、農産物及  
15 び畜産物中の暴露評価対象物質をアルドリン及びディルドリンとすることが妥当と  
16 考えられた。上路専門委員修文

17 各評価機関の評価結果及び各試験におけるアルドリン及びディルドリンの無毒性  
18 量等は表 19 及び 20 に示されている。

19 食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のう  
20 ち最小値は、アルドリンについては、ラットを用いた慢性毒性試験の**最小毒性量 0.025**  
21 **mg/kg 体重/日**であり、ディルドリンについては、イヌを用いた慢性毒性試験及びラッ  
22 トを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量**0.005 mg/kg 体重/日**であったので、  
23 これを根拠とし、安全係数をアルドリンについては 1,000、ディルドリンについては  
24 100 とし、アルドリンについては**0.000025 mg/kg 体重/日**、ディルドリンについては、  
25 **0.00005 mg/kg 体重/日**をそれぞれ ADI と設定した。三枝専門委員修文

**【三枝専門委員コメント】**

アルドリンの最小毒性量 0.025 mg/kg 体重/日に対する追加安全係数が 10 の根拠は？

**【事務局より】**

以下に長野専門委員のコメントもありますので、合わせて安全係数についてご検討下さい。

26

27 <アルドリン>

ADI (ADI 設定根拠資料) (動物種)	0.000025 mg/kg 体重/日 慢性毒性試験 ラット
------------------------------	--------------------------------------

(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	0.025 mg/kg 体重/日
(安全係数)	1,000

1

**【長野専門委員コメント】**

安全係数 1,000 は大きすぎると思います。（理由：最小毒性量の根拠となった慢性毒性試験（ラット④）の最低用量 0.5 ppm 群における肝臓の病理組織変化（CHIRD）は、少数のラットに軽度（trace）にみられただけです。また、この用量では肝臓重量の体重比にも変化がないと思います。

**【吉田専門委員コメント】**

追加の安全係数を 10 かけたことに対する理由は、LOAEL だけですか？データ不足（データか古い）やそのほかの理由を盛り込んだ 10 でしょうか？

**【事務局より】**

資料 US-EPA（8-2 頁）に以下の記載があります。

1000 = uncertainty factor; this composite uncertainty factor was chosen in accordance with EPA or NAS/OW guidelines in which uncertainty factors of 10 each were applied to extrapolate from rats to humans, to account for uncertainty in the range of human sensitivity (i.e., to protect sensitive human subpopulations), and to account for additional uncertainty because the study identified a LOAEL (but not a NOAEL).

2

3 <ディルドリン>

ADI	0.00005 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.005
(安全係数)	100

4

5 <JMPR>

ADI	0.0001 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	詳細不明
(動物種)	ラット及びイヌ
(期間)	詳細不明
(投与方法)	詳細不明
(無毒性量)	0.025 mg/kg 体重/日
(安全係数)	詳細不明

6

**【事務局より】**

JMPR では、アルドリン又はディルドリンそれぞれに対して 0.0001 mg/kg 体重/日又はアルド

リン及びディルドリンの総和で0.0001 mg/kg 体重/日としています。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11

<EFSA>

ADI	0.0001 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	詳細不明
(動物種)	ラット及びイヌ
(期間)	詳細不明
(投与方法)	詳細不明
(無毒性量)	0.025 mg/kg 体重/日
(安全係数)	詳細不明

<EPA : アルドリン>

<u>ADI</u> <u>cRfD</u>	0.0000253 mg/kg 体重/日
( <u>ADI</u> <u>cRfD</u> 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	0.025 mg/kg 体重/日
(安全係数)	1,000

**【長野専門委員コメント】**

EPA(1-10)には、ADIは $3 \times 10^{-5}$  (0.00003 ) mg/kg 体重/日と記載されています。

**【事務局より】**

EPA (8-2) に数字を四捨五入した旨の記載がありましたので、cRfD 値を修正しました。

<EPA : ディルドリン>

ADI	0.00005 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.005 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

1 表19 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量(アルドリン)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>			
			JMPR	EU	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	慢性毒性試験 ④	0、0.5、2、 10、50、100、 150 ppm			LOAEL : 0.025	LOAEL : 0.025
		0.025、0.1、 0.5、2.5、5.0、 7.5			雌雄 : 肝の病理 変化	雌雄 : 肝の病理 変化
イヌ	慢性毒性試験 ⑤ <span style="border: 1px solid black; padding: 1px;">事務局修正</span>	0、20、30、 50 ppm			LOAEL : 1	LOAEL : 1
		0、1、1.5、 2.5			雌雄 : 肝小葉中 心性混濁肥大等	雌雄 : 肝小葉中 心性混濁肥大等
		<del>0.005~0.325</del>				
		<del>0、0.375、</del> <del>0.75、1.5、3、</del> <del>6、12</del>				
雄 : <del>0.6、1.2</del> 雌 : <del>0.45、0.9</del>						
イヌ	慢性毒性試験 ①	0.2、0.6、2			0.6	0.6
		体重減少			体重減少	
イヌ	慢性毒性試験 ②	1、3 ppm		0.043~0.091	LOAEL : 0.043 ~0.091	0.043~0.091
		1 ppm : 0.043 ~0.091 3 ppm : 0.12 ~0.25				
ADI (cRfD)			NOAEL : 0.025 SF : 詳細不明 PTDI : 0.0001	NOAEL : 0.025 SF : 詳細不明 PTDI : 0.0001	LOAEL : 0.025 UF : 1,000 cRfD : 0.000025	LOAEL : 0.025 SF : 1,000 ADI : 0.000025
ADI (cRfD) 設定根拠資料			詳細不明	詳細不明	ラット慢性毒性 試験	ラット慢性毒 性試験

2 /: 試験記載なし NOAEL: 無毒性量 LOAEL: 最小毒性量 ADI: 一日摂取許容量 SF: 安全係数 UF: 不確実係数 cRfD: 慢性参照用量 PTDI: Provisional tolerable daily intake

4  
5

1 表20 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量(ディルドリン)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>			
			JMPR	EU	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	2年間慢性毒性試験②	0、0.5、2、 10、50、100、 150 ppm	/	/	LOAEL : 0.025  肝比重量増加、 有機塩素剤肝変 性	LOAEL : 0.025  肝比重量増加、 有機塩素剤肝変 性
		0、0.025、0.1、 0.5、2.5、5.0、 7.5				
	慢性毒性/発 がん性併合試 験③	0、0.1、1.0、 10 ppm	/	/	0.005  肝重量増加	0.005  肝重量増加
		0、0.005、 0.05、0.5			発がん性は認め られない	発がん性は認め られない
イヌ	2年間慢性毒性試験②	0、0.005、0.05	/	0.005  ALP 上昇、TP 減少	/	0.005  ALP 上昇、TP 減少
		25 か月間慢性 毒性試験③ 長野専門委員 コメント:本 文では参考資 料になっています。 【事務局よ り】 修正しまし た。		0.2  食欲不振、消瘦 等		0.2  食欲不振、消瘦 等
家畜	32週間亜急性 毒性試験③ ④事務局修正	0、0.5、1、2、 4	/	1  体重増加抑制	/	1  体重増加抑制
ADI (cRfD)			NOAEL : 0.025 SF : 詳細不明 PTDI : 0.0001	NOAEL : 0.025 SF : 詳細不明 PTDI : 0.0001	NOAEL : 0.0005 SF : 100 UF : 100 cRfD : 0.00005 長野専門委員修 正	NOAEL : 0.005 SF : 100 ADI : 0.00005 長野専門委員 修正

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>			
			JMPR	EU	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
					正	
ADI (cRfD) 設定根拠資料			詳細不明	詳細不明	ラット慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット慢性毒 性/発がん性併 合試験

1 / : 試験記載なし NOAEL : 無毒性量 LOAEL : 最小毒性量 ADI : 一日摂取許容量 SF : 安全係数

2 UF : 不確実係数 cRfD : 慢性参照用量 PTDI : Provisional tolerable daily intake

3

## 1 &lt;別紙1:代謝物/分解物略称&gt;

記号	略号	化学名
III	photodieldrin	1,1,2,3,3a,7a-hexachloro-6,7-epoxy-2,4,7-metaheno-decahydro-3H-cyclopenta[a]-pentalene
IV	aldrin trans-diol	trans-6,7-dihydroxy-1,2,3,4,10,10-hexachloro-1,4,4a,6,7,5,8,8a-hexahydro-1,4-endo-5,8-exo-dimethanonaphthalene
V	aldrin dicarboxylic acid	4,5,6,7,8,8-hexachloro-4,7-methano-3a,4,7,7a-tetrahydro-indane-1,3-dicarboxylic acid
VI	9-hydroxy dieldrin	9-hydroxy-1,2,3,4,10,10-hexachloro-6,7-epoxy-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-1,4-endo-5,8-exo-dimethanonaphthalene
VII	pentachloroketone (PCK)	3,5,6,6,7-pentachloro-11,12-exoketone epoxy-pentacyclo[6.4.0.0 <sup>2,10</sup> .0 <sup>3,7</sup> .0 <sup>5,9</sup> ]dodecan-4-one
VIII	Dechloro-aldin dicarboxylic acid	4,5,6,7,8-pentachloro-4,7-methanodicarboxylic-3a,4,7,7a-tetrahydro-indane-1,3-acid
IX	Dieldrin ketone	1,2,3,4,10,10-hexachloro-1,4,4a,5,1,8,9,10,11,11-hexachloro-2,3-7,6-endo-6,7,8,8a-octahydro-6-keto-endo-2,1-7,8-exo-tetracyclo[6.2.1.13,6.02,7]-1,4-exo-5,8-dimethanonaphthalene
X	Photodieldrin ketone	3-exo-4,5,6,6,7-hexachloro-pentacyclo[6.4.0.0 <sup>2,10</sup> .0 <sup>3,7</sup> .0 <sup>5,9</sup> ]dodecan-11-one
XI	Photodieldrin trans-diol (caged aldrin trans-diol)	3,exo-4,5,6,6,7-hexachloro-11,12dihydroxy-pentacyclo[6.4.0.0 <sup>2,10</sup> .0 <sup>3,7</sup> .0 <sup>5,9</sup> ]dodecane
XII	Photoaldin dicarboxylic acid (caged aldrin acid)	1,7,8,exo-9,10,10-hexachlorotetra-cyclo[5.2.1.0 <sup>2,6</sup> .0 <sup>4,8</sup> ]decane-3,5-exo,exo-dicarboxylic acid
XIII	Photoaldin	3,exo-4,5,6,6,7-hexachloropentacyclo[6.4.0.0 <sup>2,10</sup> .0 <sup>3,7</sup> .0 <sup>5,9</sup> ]dodec-11-ene

2

3

## 1 &lt;別紙 2：検査値等略称&gt;

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
CHIRL	Chlorinated hydrocarbon insecticide rodent liver
CMC	カルボキシメチルセルロース
DMSO	ジメチルスルホキシド
ECD	心電図
EEG	脳波
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV) ]
LDH	乳酸脱水素酵素
LD <sub>50</sub>	半数致死量
TAR	総投与 (処理) 放射能
TE <sub>50</sub>	半有効時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDPGA	ウリジン-5'-ジホスホグルクロン酸
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

2

3

## 1 &lt;別紙3:作物残留試験&gt;

作物名 (分析部位)	使用量 (kg ai/ha)	残留値 (mg/kg)	
		アルドリノ	ディルドリン
小麦 (穀粒)	2又は4	<0.01	
小麦 (わら)	2又は4	<0.01~0.16	
大麦 (穀粒)	2又は4	<0.01	
大麦 (わら)	2又は4	<0.01~0.20	
とうもろこし (穀粒)	1.12、2.24、3.36、4.48、 6.72	<0.001~<0.01	0.002~0.02
とうもろこし (グリーン茎葉)	1.12、2.24、3.36、4.48、 6.72	<0.034 (合計値)	
とうもろこし (わら)	1.12、2.24、3.36、4.48、 6.72	<0.01 (合計値)	
とうもろこし (穀粒)	1~5	<0.01 (合計値)	
とうもろこし (乾燥葉)	1~5	0.01~0.07 (合計値)	
エンドウ豆	2~3 (種子又は土壤散布)	ND	
豆類	2~3 (種子又は土壤散布)	ND	
ばれいしょ (全塊茎)	2~5	<0.01~0.24 (合計値)	
ばれいしょ (皮むき塊茎)	2~5	<0.01~0.15 (合計値)	
ばれいしょ (塊茎)	2~10	未検出~0.03	<0.01~0.13
ばれいしょ (全塊茎)	2~3	<0.01~0.16 (数年間散布)	
ばれいしょ (皮むき塊茎)	2~3	<0.01~0.05 (数年間散布)	
ばれいしょ	3 (作条処理散布)	0.09~0.27	
ばれいしょ	3 (広域散布、混合肥料)	0.04~0.07	
ばれいしょ	3 (広域散布、EC)	0.05~0.16	
ばれいしょ (塊茎)	2~4	<0.01~0.07	
ばれいしょ	2~4	<0.01~0.03	

作物名 (分析部位)	使用量 (kg ai/ha)	残留値 (mg/kg)	
(皮むき塊茎)			
ばれいしょ (塊茎)	2~5	<0.01~0.11	
ばれいしょ (塊茎)	2~5	0.01~0.02 (2年間連続作付)	
ばれいしょ (皮むき塊茎)	3.36~4.48	0.0~0.14	
てんさい	2	<0.01~0.03	
てんさい	4	<0.01~0.05	
てんさい (全植物)	5.61	0.19	
てんさい	1~6	<0.001~0.01	
てんさい (根部)	2~4	<0.01~0.07 (2回以上/3年間)	
てんさい (地上部)	2~4	<0.01~0.02 (2回以上/3年間)	
てんさい (根部)	2~4	ND	<0.01~0.03
てんさい (地上部)	2~4	ND	<0.01
てんさい根部	2~3 (種子又は土壌散布)	0.01~0.22	
さとうきび	2 (2回)	ND	
さとうきび (葉)	5.61~11.2	0.004	/
さとうきび (茎葉)	5.61~11.2		
アブラナ科の根菜 <sup>1)</sup>	2~3 (種子又は土壌散布)	0.02~0.08	
アブラナ属作物 <sup>2)</sup>	2~3 (種子又は土壌散布)	0.01~0.02	
レタス	2~3 (種子又は土壌散布)	0.10~0.16	
玉ねぎ	2~3 (種子又は土壌散布)	ND	
にんじん	2~3 (種子又は土壌散布)	0.02~0.51	
セロリ	2~3 (種子又は土壌散布)	ND~0.02	
トマト	2~3 (種子又は土壌散布)	0.10	
ウリ科作物 <sup>3)</sup>	2~3 (種子又は土壌散布)	0.01~0.07	
オレンジ (全果実)	2.0~5.0	/	0.01~0.02
オレンジ (刻んだ皮)	2.0~5.0		0.02
オレンジ	2.0~5.0		0.03~0.04

作物名 (分析部位)	使用量 (kg ai/ha)	残留値 (mg/kg)	
(乾燥果肉)		/	
グレープフルーツ (全果実)	2.0~5.0	ND	
グレープフルーツ (皮)	2.0~5.0	0.006~0.007	
グレープフルーツ (乾燥果肉)	2.0~5.0	0.01	

- 1 1): 大根、かぶ、ルタバガ、スウェーデンかぶを含む。  
 2 2): キャベツ、ブロッコリー、芽キャベツ及びカリフラワーを含む。  
 3 3): きゅうり、かぼちゃ及びメロンを含む。  
 4 - : 該当せず、ND: 検出されず、/: 該当なし  
 5 (Res①pim186(13/33) 参照 12) (④pim076(2/7)1967 参照 13) (③pim076(2/7)1965、1967 参照 13)  
 6 (Res②pim186(13~14/33) 参照 12) (①pim076(2/7)1965、1967 参照 13) (Res④pim186(17/33) 参  
 7 照 12) (⑥pim076(2/7)1967 参照 13) (Res⑤pim186(17~18/33) 参照 12) (②pim076(2/7)1967 参  
 8 照 13) (pim186Res⑥(18~19/33) 参照 12) (Res⑦pim186(19/33) 参照 12) (Res⑦pim186(19/33) 参  
 9 照 12) (⑤pim076(2/7)1967 参照 13)  
 10

1 <参照>

- 2 1 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）  
3 2 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、飼料飲料水の規格基準の改  
4 正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6  
5 3 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する  
6 件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）  
7 4 食品健康影響評価について（平成 22 年 12 月 10 日付け厚生労働省発食安 1210  
8 第 4 号）  
9 5 食品健康影響評価について（平成 24 年 5 月 16 日付け厚生労働省食安 0516 第 6  
10 号）  
11 6 EU EFSA : Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain  
12 on a request from the commission related to ALDRIN and DIELDRIN as  
13 undesirable substance in animal feed, EFSA Journal, 285(1-43), 2005  
14 7 JMPR① : “Aldrin” , Evaluations of some pesticides residues in food, nos 57 on  
15 INCHEM(1966)  
16 8 US EPA : Health Effects Support Document for Aldrin/Dieldrin(2003)  
17 9 WHO-IPCS ① ( WHO-International Programme on Chemical Safety )  
18 Monograph of Environment Health Criteria 91(EHC 91, Aldrin and Dieldrin) ,  
19 on INCHEM(1989)  
20 10 JMPR : Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the  
21 WHO Core Assesment Group of the Joint Meeting on Pesticide  
22 Residues.(2000)  
23 11 JMPR② : “Aldrin/Dieldrin” , Pesticide Residues in food-1977 Toxicological  
24 Evaluations. nos 380 on INCHEM(1977)  
25 12 JMPR③ : “Dieldrin” , Evaluations of some pesticides in food-1970 The  
26 Monograph, nos 186 on INCHEM(1970)  
27 13 JMPR④ : “Aldrin” , Evaluations of some pesticides in food-1967, The  
28 Monographs, nos 76 on INCHEM(1967)  
29 14 JMPR⑤ : “Dieldrin” , Evaluation of the toxicity of pesticide residues in  
30 food-1965, The Report, nos19 on INCHEM(1965)  
31 15 WHO-IPCS ② ( WHO-International Programme on Chemical Safety )  
32 Monograph-573、ALDRIN ,nos 573 on INCHEM(1999)  
33 16 JMPR⑥ : “Dieldrin” , Evaluations of some pesticide residues in food-1967, The  
34 Monographs, nos 85 on INCHEM(1967)  
35 17 JMPR⑦ : “Dieldrin” , Evaluation of some pesticides in food-1966, nos58 on  
36 INCHEM(1966)  
37