

No.1 DDT

ポジティブリスト制度施行に伴う
暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品
及び飼料添加物に係る食品健康影響評価
に関する調査

調査報告書

平成25年1月

(株) 東レリサーチセンター

目 次

ページ

1. 調査の概要	1
2. 作業内容	1
2. 1 専門家の選定等	1
2. 2 翻訳	2
2. 3 評価書の情報の整理	3
3. 調査期間	3
4. 調査結果	3

1. 調査の概要

ポジティブリスト制度導入に伴い、食品安全委員会において、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価が行われている。

国際的な評価機関である FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議（以下「JMPR」という。）及び FAO/WHO 合同添加物専門家会議（以下「JECFA」という。）と最新の評価を行っている欧州食品安全機関（以下「EFSA」という。）、欧州医薬品庁（以下「EMA」という。）の評価書が我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後、評価を行うべき農薬、動物用医薬品及び飼料添加物（以下「農薬等」という。）のうち、JMPR、JECFA、EFSA 及び EMA の評価結果を有しているものについて、それぞれの評価書の翻訳を行うとともに必要な情報を整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

2. 作業内容

ポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準が設定された農薬等のうち、平成24年度に要請される予定の物質のうち表1に示す物質を調査対象とし、JMPR、JECFA、EFSA 及び EMA における評価書の翻訳を行うとともに、必要な情報の整理を行った。

表 1 調査対象の農薬等

No.	物質名	用途
1	DDT	農薬・殺虫剤

2. 1 専門家の選定等

本調査では、5分野（①動物代謝、②植物代謝及び環境中運命（土壤中、水中、土壌残留）、③毒性（一般毒性、病理、発がん性）、④生殖発生毒性、⑤遺伝毒性）の専門家に、翻訳確認のご協力を頂いた。専門家一覧を表2に示した（五十音順）。

専門家の選定は、食品安全委員会事務局担当官殿の了解のもとに実施した。

表 2 専門家一覧

分野	氏名	所属※
② 植物代謝及び環境運命	上路 雅子	日本植物防疫協会 顧問
① 動物代謝、③ 毒性	宇佐見 誠	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部 第4室長
④ 生殖発生毒性	江馬 眞	(独)産業技術総合研究所 安全科学研究部門 招聘研究員
① 動物代謝	黒瀬 陽平	北里大学獣医学部 准教授
③ 毒性	三枝 順三	(独)科学技術振興機構 技術参事

⑤ 遺伝毒性	下位 香代子	静岡県立大学 環境科学研究所 教授
① 動物代謝	須藤 まどか	(独)農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所 栄養素代謝研究チーム長
③ 毒性	高木 篤也	国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 室長
④ 生殖発生毒性	高橋 研	(財)残留農薬研究所 毒性部 生殖毒性研究室 主任
② 植物代謝及び 環境運命 ③ 毒性	中田 晴彦	熊本大学大学院 自然科学研究科 准教授
⑤ 遺伝毒性	松元 郷六	(財)残留農薬研究所 毒性部副部長 兼 遺伝毒性研究室長
② 植物代謝及び 環境運命	與語 靖洋	(独)農業環境技術研究所 有機化学物質研究領域 研究コーディネータ

(※平成 25 年 1 月現在)

2. 2 翻訳

JMPR、JECFA、EFSA 及び EMA における評価書の必要部分を原文に忠実に翻訳を行った。調査対象の評価書を表 3 に示した。

翻訳に際しては「食品の安全性に関する用語集（食品安全委員会第 4 版）」等を用いて翻訳し、原文に記載の略称等は英語での正式名称、日本語訳をまとめた表を作成した。

2. 1 に示した専門家には、専門分野に係る試験方法、試験結果等（数値及び単位を含む。）の専門的な表現、記述等について翻訳文の確認を依頼した。

表 3 調査対象の評価書

番号	物質名	評価書タイトル	文書番号 (物質名_発行機関_通し番号)
1	DDT	014. DDT (FAO Meeting Report PL/1965/10/1)	DDT_JMPR_01
		060. DDT (FAO/PL:CP/15)	DDT_JMPR_02
		081. DDT (FAO/PL:1967/M/11/1)	DDT_JMPR_03
		121. DDT (FAO/PL:1968/M/9/1)	DDT_JMPR_04
		152. DDT (FAO/PL:1969/M/17/1)	DDT_JMPR_05
		471. DDT (Pesticide residues in food: 1979 evaluations)	DDT_JMPR_06
		695. DDT (Pesticide residues in food: 1984 evaluations)	DDT_JMPR_07
		Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain [CONTAM] related to DDT as an undesirable substance in animal feed	DDT_EFSA_01

2. 3 評価書の情報の整理

JMPR、EFSA における評価書の次の①～③の項目について情報の整理を行った。

- ① JMPR、EFSA の評価書について、評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成。
- ② 翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載。
- ③ 評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめ。該当する試験がない場合はその旨を記載。

3. 調査期間

平成 24 年 6 月 19 日～平成 25 年 1 月 31 日

4. 調査結果

表 1 に示した物質における評価書（表 3）について「毒性試験とその結果の概要一覧」および「評価書の翻訳文」（以下、「和訳版」）を作成した。その結果を物質ごとに整理して、調査報告書にまとめた。

以上

添 付 資 料

評価書 (受領文書番号) : 8 報

- DDT_JMPR_01
- DDT_JMPR_02
- DDT_JMPR_03
- DDT_JMPR_04
- DDT_JMPR_05
- DDT_JMPR_06
- DDT_JMPR_07
- DDT_EFSA_01

DDT の毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 014. DDT (FAO Meeting Report PL/1965/10/1))

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性 (経口)	ラット		LD50 = 150-420 mg/kg bw *性別や溶媒タイプによって大きく変わる。	2	3
急性毒性 (経静脈)	ラット		LD50 = 40-60 mg/kg bw		
急性毒性 (経口)	マウス		LD50 = 150-400mg/kg bw *性別や溶媒タイプによって大きく変わる。	2	3
急性毒性 (経口)	モルモット		LD50 = 400 mg/kg bw	2	3
急性毒性 (経口)	ウサギ		LD50 = 250-400mg/kg bw *性別や溶媒タイプによって大きく変わる。	2	3
急性毒性 (腹腔)	ウサギ		LD50 = 2100 mg/kg bw		
急性毒性 (経静脈)	イヌ		LD50 = およそ 50mg/kg bw	2	3
急性毒性 (経口)	ネコ		LD50 = 400-600mg/kg bw *性別や溶媒タイプによって大きく変わる。	2	3
急性毒性 (経口)	サル		LD50 > 200 mg/kg bw	2	3
急性毒性 (経口)	ウマ		LD50 > 300mg/kg bw	2	3
急性毒性 (経口)	ニワトリ		LD50 > 1300mg/kg bw	2	3
急性毒性 (経口)	ヒト		一般的に 500mg/kg bw 程度とみなされている。10mg/kg bw 程度の用量では、全員ではないものの一部の被験者において中毒症状（悪心、頭痛、発汗）が生じ、16mg/kg bw 以上の用量では、痙攣が生じることが多い。	3	4
亜急性毒性 (経口)	ラット	5、10、50ppm で混餌投与 (23 週間)	5ppm とそれ以上の濃度で、肝臓の組織病理学的変化。	3	4

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
亜急性毒性 (経口)	ラット	微量~5000ppm で混餌投与 (1~14 ヶ月)	<ul style="list-style-type: none"> 400ppm を超えるレベルで、成長速度の変化。 200ppm 以上で、肝臓の腫脹。5ppm 以上の雄と 200ppm 以上の雌で、肝臓に特異的な病理組織学的病変(柔細胞の肥大、脂質蓄積の増進、細胞質顆粒の周辺部局在、脂肪球の出現)。 1000ppm を超える濃度でのみ、壊死性の病変。 	3	4
亜急性毒性	ラット	5~1000ppm (2~18 ヶ月)	肝臓において、小胞体のわずかな増殖；リボソームの末梢分布や脂質豊富な細胞膜の凝集から成る細胞質内封入。	3	5
亜急性毒性 (経口)	ラット	0.2mg/kg (毎日、10 日間)	条件反射パターン機能的変化が、5~7 回の投与後に現れ、暴露終了後 5~7 日間持続。	4	5
(不明)	ラット	100、200、400、 600 ppm	問題解決と運動速度への影響なし。運動パターンには著しい変化があり、視覚的刺激に伴って生じるストレスへの反応は抑制された。	4	5
慢性毒性 (経口)	イヌ	50、80、100 mg/kg bw/日	<ul style="list-style-type: none"> 100mg/kg bw/日を投与されたイヌは 7 週間以内に死亡。 実験を 3 年間継続した場合、50 および 80mg/kg bw を投与されたイヌは黄疸および出血症状を発症。10mg/kg bw/日を投与されたイヌは、有害影響を示さなかった。 	4	5
亜急性毒性 (経口)	イヌ	150 ~ 350 mg/kg bw (90 日間)	<ul style="list-style-type: none"> 一部のイヌは死亡。 小脳の関与を示す神経症状あり。 	4	5
亜急性毒性 (筋肉)	イヌ	100 mg/kg bw (25~30 日間)	<ul style="list-style-type: none"> 投与群で体重の一時的な減少。肝臓が変色、組織学的検査では尿細管の損傷あり。 リンパ系組織(リンパ節、脾臓、骨髄)と小腸壁に増殖が認められたが、血液では白血病の特徴を示さなかった。 	4	5
亜急性毒性 (経口)	サル	0.2 mg/kg bw (7~9 ヶ月)	<ul style="list-style-type: none"> 肝炎を発症。 1 年後、肝臓の腫脹と高血糖症。 <p>*別のサルでの 7.5 年間試験ではこのような肝臓変化はなし。</p>	4	6

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
慢性毒性	ラット	試験 1 : 100、200、400、 800ppm (2 年間) 試験 2 : 200、400、600、 800ppm (2 年間) 追加群に 600、 800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 400ppm 以上投与した群で、投与量に関連して死亡率が増加。神経症状 すべての濃度で典型的な肝臓病変あり。 75 匹中 4 匹で肝細胞がん、その他の 11 匹のラットで結節性の腺腫様過形成。 	5	6
慢性毒性	ラット	10ppm の濃度 で混餌投与 (2 年間)	組織学的な肝臓病変	5	6
慢性毒性	ラット	0.25、 12.5、 25 ppm	肝臓で認められた組織学的病変は常にわずかであり、著者らによれば、非特異的であったが、比較の目的で、同一濃度で投与したアルドリンやジエルドリンよりも、DDT ではより高頻度であった	5	6
慢性毒性	ラット	10 μ g を毎日胃 管投与。(17 ヶ 月) (食 餌 摂 取 0.1-0.15ppm 相 当)	有害性を全く示さなかった	5	6
慢性毒性	サル	5, 50, 200 and 5000 ppm (7.5 年以上)	<ul style="list-style-type: none"> 5000ppm 群の全サルは痙攣、食欲減退、体重減少。 200ppm 以下の群では有害症状なし。 	5	7
ヒト試験	ヒト	17 名 : 通常の 食事、17 名 : 3.5mg/kg bw、 17 名 : 35mg の DDT(0.5mg/kg bw に相当) (18 ヶ月間、毎 日摂取)	<ul style="list-style-type: none"> 脂肪組織への農薬の蓄積と代謝物質である DDA の尿中排出は、摂取した DDT に比例。 約 1 年後に平衡状態に到達し、35mg 群では、脂肪組織中に蓄積した DDT の平均濃度は 234ppm(101-367ppm)。 実験を通じて、倦怠感や DDT の摂取による有害作用を訴えた被験者はいなかった。 	5	7
ヒト試験	ヒト	14 名の男性 : 35 mg/人/日、6 名 : 3.5mg/人/ 日 (21 ヶ月間)	DDT の蓄積と DDA の尿中排出の関連性が明らかになり、さらに人に蓄積した DDT の投与停止後の減少は遅く、27 ヶ月でわずか 2/3 程度であった。	5	7
ADI	ヒト		ADI 0-0.01 mg/kg/体重	6	9

FAO Meeting Report No. PL/1965/10/1
WHO/Food Add./27.65

食品中に存在する農薬残留物の毒性評価

本文書の内容は、FAO 農薬部会及び農薬に関するWHO専門家グループによる合同会議(1965年3月15-22日、ローマで開催)¹における審議の結果である。

国際連合食糧農業機関
世界保健機関
1965年

国際化学物質安全性計画(IPCS)の支援のもとで、FAOとWHOによる共催。

DDT

化学名(原文、1ページ)

1, 1, 1-trichloro-2, 2-di-(p-chlorophenyl) ethane; trichloro-di-(4'-chlorophenyl) ethane.

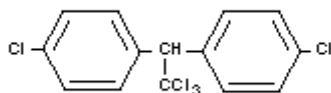
別名(原文、1ページ)

Chlorophenothane; Zeidane, Gesarol, Neocid, Dicophane

実験式(原文、1ページ)

$C_{14}H_9Cl_5$

構造式(原文、1ページ)



¹ Report of the second joint meeting of the FAO Committee on Pesticides in Agriculture and the WHO Expert Committee on Pesticide Residues, FAO Meeting Report No. PL/1965/10; WHO/Food Add./26.65

生物学的データ

生化学的側面(原文、2 ページ)

DDT は、皮膚による吸収はごくわずかであるが、吸収の程度は用いられる溶媒によって異なる。DDT は、吸入を経て吸収される。

経口投与の後、ほとんどの用量では未変化のまま糞便中に検出されるが、特に脂質の存在下において、多少の吸収が起こる。吸収された DDT は、2,2-di-(p-chlorophenyl)-1,1-dichloro-ethylene (DDE) (Pearce et al., 1952; Mattson et al., 1953) と 2,2-di-(p-chlorophenyl)-acetic acid (DDA) (Spicer et al., 1947; Judah, 1949; Hayes et al., 1956) に変化する。さらに、未知化合物も見出されている (Spicer et al., 1947; Hayes et al., 1956, Rothe et al., 1957; Cueto et al., 1956)。脂肪中に一定量の DDT と DDE が蓄積する (Laug et al., 1950; Hayes et al., 1958; Maier-Bode, 1960; Laug et al., 1951)。DDA は、尿中と複合体で胆汁中で排出される。DDT は、乳中にも検出される Spicer et al., 1947; Telford & Guthrie, 1945; Wilson et al., 1946; Woodard et al., 1945; Smith et al., 1948; Biddulph et al., 1950; Gannon & Decker, 1960)。この殺虫剤の相対的な化学的安定性と相いまった脂肪への溶解性が、物質の蓄積する性質を説明する。ラットにおいて食餌中 10ppm 濃度では、貯蔵と肝臓のビタミン A 代謝の阻害がみられた (Phillips, 1963)。

急性毒性

動物	経路	LD50 mg/kg 体重	参考文献
ラット	経口	150-420*	Negherbon, 1959
ラット	経静脈	40-60	Negherbon, 1959
マウス	経口	150-400*	Negherbon, 1959
モルモット	経口	400	Negherbon, 1959
ウサギ	経口	250-400*	Negherbon, 1959
ウサギ	腹腔	2 100	Negherbon, 1959
イヌ	経静脈	およそ 50	Negherbon, 1959
ネコ	経口	400-600*	Negherbon, 1959
サル	経口	>200	Negherbon, 1959
ウマ	経口	>300	Negherbon, 1959
ニワトリ	経口	>1 300	Negherbon, 1959

* DDT の LD50 値は、性別と溶媒タイプによって大きく変わる。

毒性作用 (toxic effects) は、腹腔内投与の 5-10 分以内、経口投与後、数時間の潜伏期間後に中枢神経系の障害 (過敏性、興奮性、全身性震え (trembling)、けいれん、麻痺) が発生することを明らかにしている。ラット、ウサギ、ネコ、サルでは呼吸停止、イヌでは心室細動により死に至る。

心室細動が発生する際は、交感神経系の刺激により副腎髄質から放出されたアドレナリンにより誘発される(Phillips & Gilman, 1946)。

約半数を死亡させる DDT を単回経口投与したラットでは、症状の重篤度は脳内の未変化体の濃度に比例した (Dale et al., 1963)。さらに、投与が急性、亜急性、または慢性に関わらず、およそ同一濃度の DDT が、DDT によって死亡したラットの脳内で検出された (Hayes & Dale, 1964)。

人の致死量を設定することは難しいが、一般的に 500mg/kg 体重程度であるとみなされている。10mg/kg 体重程度の用量では、全員ではないものの一部の被験者において中毒症状 (悪心、頭痛、発汗) が生じ、16mg/kg 体重以上の用量では、痙攣が生じることが多い (Anon., 1951)。

短期試験 (原文、4 ページ)

ラット (原文、4 ページ)

雌雄とも 1 群 8 匹からなるラットに、DDT を 23 週間にわたって、1、5、10、50ppm の濃度で混餌投与した。5ppm とそれ以上の濃度で、肝臓の組織病理学的変化が認められた (Laug et al., 1950)。

少数の群を用いた一連の試験を、全体で雄 178 匹、雌 104 匹のラットを用いて行った。1 から 14 ヶ月の試験期間範囲で、濃度が微量から 5000ppm の DDT を混餌投与した。いくつかのケースでは、投与中断後も動物の観察を継続した。400ppm を超えるレベルでは成長速度の変化が認められた。200ppm 以上では、肝臓の腫脹 (liver enlargement) が認められた。5ppm 以上摂取した雄には、肝臓に特異的な病理組織学的病変が認められた。それらの病変は、柔細胞の肥大 (hypertrophy of the parenchymal cells)、脂質蓄積の増進 (increased lipid deposits)、細胞質顆粒の周辺部局在 (marginal localization of cytoplasmic granules) から成っており、そして特に“脂肪球”と呼ばれる脂肪質が封入された複合細胞質の出現がみられた。雌では、そのような肝臓の病変は、200ppm 以上を含む給餌でのみ認められた。壊死性の病変は、1000ppm を超える濃度でのみ認められた (Ortega et al., 1956)。著者らは、DDT の特徴である脂肪球やその他の変化は、雌が化合物をより多く蓄積し中毒の感受性が高いにもかかわらず、雄でより顕著であると記している。この理由およびその他の理由により、著者らはこの変化が適応可能であると推測した。また、著者らは、先行研究では、他の動物種において同様な変化を明らかにすることができていないことを言及した (Ortega et al., 1956)。同研究室によって後に行われた研究においても、7.5 年間 DDT を投与したサルの研究では、そのような変化の実証はできていない (Durham et al., 1963)。

5-1000ppm の DDT を 2-18 ヶ月投与したラットの肝臓の電子顕微鏡検査によると、次のような異常細胞が認められた：小胞体のわずかな増殖 (slight proliferation of the endoplasmic reticulum)；リボソームの末梢分布 (peripheral distribution of the ribosomes) や脂質豊富な細胞膜の凝集から成る細胞質内封入 (intracytoplasmic inclusions consisting of aggregates of membranes very rich in lipids) (Ortega, 1962)。

0.2mg/kg の用量を毎日 10 日間経口投与では、条件反射パターンの機能的変化が生じた。この変化は 5~7 回の投与後に現れ、暴露終了後 5~7 日間持続した (Andronova, 1956)。

100、200、400、600 ppm の DDT を混餌投与したラット群の行動的研究も行われた。これらの投与量では、問題解決と運動速度への影響はなかった。それらラットの運動パターンには著しい変化があり、視覚的刺激に伴って生じるストレスへの反応は抑制された (Khairy, 1959)

イヌ(原文、5 ページ)

イヌに DDT を経口投与した。100mg/kg 体重/日を投与されたイヌは 7 週間以内に死亡した。低用量を投与したイヌは生存し、50 週間後でも正常であるように思われた (Draize et al., 1944)。実験を 3 年間継続した場合、50 および 80mg/kg 体重を投与されたイヌは黄疸および出血症状を発症した。10mg/kg 体重/日を投与されたイヌは、有害影響を示さなかった (Hayes et al., 1956; Lehman, 1952)。

イヌに 150~350mg/kg 体重の DDT を 10%ピーナッツオイル溶液として約 90 日間胃管投与した。一部のイヌは死亡した。著者らは、組織学的病変によって明らかになった小脳の関与を示す神経症状を認めた (Haymaker et al., 1946)。

3 頭のイヌに 100 mg/kg 体重の DDT をオリーブオイル 10%溶液として、25 から 30 日間、毎日筋肉内投与した。対照動物は、同様の方法で 1ml のオリーブオイルを投与した。実験群は体重の一時的な減少を示した。肝臓が変色し、組織学的検査では尿細管の損傷がみられた。同時に、リンパ系組織 (リンパ節、脾臓、骨髄) と小腸壁に増殖が認められたが、血液では白血病の特徴を示さなかった (Gerebtzoff et al., 1950; Gerebtzoff & Philippot, 1952)。

サル(原文、6 ページ)

7-9 ヶ月間、DDT を 0.2 mg/kg 体重で経口投与を行ったサルは、肝炎を発症した。1 年後、サルは肝臓の腫脹と高血糖症を示した (Shillinger et al., 1955)。このような肝臓変化は、サルを対象として 7.5 年間にわたって実施した別の実験では確認されなかった (Durham et al., 1963)

長期試験(原文、6 ページ)

ラット(原文、6 ページ)

1 群 12 匹の雄ラットに DDT を 10%のコーンオイル溶液で 2 年間にわたって、100、200、400、800ppm の濃度で混餌投与した。別の実験では、雌雄 24 匹 (12 匹の雌、12 匹の雄) に同期間、200、400、600、800 ppm を投与した。また、さらに 24 匹の追加群に 600、800ppm を乾燥状態で投与した。400ppm 以上投与した群では、投与量に関連して死亡率が増加した。400ppm 以上の投与群で認められた神経症状以外に、すべての濃度で典型的な肝臓病変 (typical liver lesions) が認められた。肝細胞がんが 75 匹中 4 匹で認められ、その他の 11 匹のラットで結節性の腺腫様過形成 (nodular adenomatoid hyperplasia) を示した (Fitzhugh & Nelson, 1947)。

ラットに DDT を 2 年間にわたって 10ppm の濃度で混餌投与した実験においても、組織学的な肝臓病変は同様に観察された (Fitzhugh, 1948)。1 群 80 匹 (雄 40 匹、雌 40 匹) からなる雌雄若齢ラットに DDT を 0.25、12.5、25 ppm の濃度で投与した。肝臓で認められた組織学的病変は常にわずかであり、著者らによれば、非特異的であったが、それでもなお比較の目的で同一濃度で投与したアルドリンやジエルドリンよりも、DDT ではより高頻度であった (Treon & Cleveland, 1955)。

若齢ラット 25 匹に DDT を 10 μ g、食餌摂取 0.1-0.15 ppm 相当を 17 ヶ月、毎日胃管投与した実験では、有害性を全く示さなかった (Klimmer, 1955)。

サル(原文、7 ページ)

24 頭の雌雄アカゲザル (雄 12 頭、雌 12 頭) を 2 群に分け、7.5 年あるいはそれ以上にわたって、DDT を 5、50、200 and 5000 ppm の濃度で混餌投与した。5000ppm の濃度を投与した全てのサルは痙攣、食欲の減退と体重減少を示した。200ppm (1 日投与量が 2.2-5.54 mg/kg 体重に相当) とそれより低い濃度では、有害な影響は認められず、特に肝臓の組織学的病変やブロムスルファレイン試験が示したように、肝臓の機能に関する障害はなかった (Durham et al., 1963)。

ヒトにおける所見(原文、7 ページ)

ヒトに対する DDT (ミルク中のカプセル中油性溶液もしくは乳液として) の長期間少量摂取の影響について実証的な研究が行われた。著者らは、本研究に 51 名のボランティアを用いた。17 名は通常の食事、17 名は 3.5mg/kg 体重、17 名が 35mg の DDT を毎日摂取した。35mg とは、およそ 0.5mg/kg 体重に相当する。摂取は、18 ヶ月間継続した。著者らは、脂肪組織への農薬の蓄積と代謝物質である DDA の尿中排出は、摂取した DDT に比例していたことを認めた。およそ 1 年後に平衡状態に到達し、35mg の DDT を毎日摂取した人では、脂肪組織中に蓄積した DDT の濃度は平均 234ppm (101-367ppm) に達した。実験を通じて、倦怠感や DDT の摂取による有害作用を訴えた被験者はいなかった (Hayes et al., 1956)。極めて重要な成果は、DDT の摂取が 21 ヶ月間継続され、さらに 27 ヶ月間観察を継続した別の研究で確認された。14 人の男性に 35 mg/人/日、6 人に 3.5mg/人/日を投与し、4 名を対照群とした。本研究においても DDT の蓄積と DDA の尿中排出の関連性が明らかになり、さらに人に蓄積した DDT の投与停止後の減少は遅く、27 ヶ月でわずか 2/3 程度であったことを示した (Hayes et al., in preparation)。

肌を防護する適切な予防策がまだとられていなかった状況下で、DDT を基にした特殊製品の製造業に数年以上従事してきた 40 人の労働者の調査が行われた。尿中から検出された DDA の濃度によると、これらの被験者は、先に記述した研究において 1 日当たり 35mg の殺虫剤を投与されたボランティアと同程度の DDT を毎日吸収していた。医学的、生物学的試験では、毒性のある製品に 6.5 年間暴露されていた労働者であっても、中毒症状は全く検出できなかった (Ortelée, 1958)。

同様に労働者を対象とした最近の研究では、より長い暴露を受けた人の一部から、重要な所見が確認されている。

Durham et al. (1965) は、人の DDT の蓄積量は、広い範囲にわたり摂取量 (0.04 to 35.0 mg/人/

日) と正比例するため、脂肪の蓄積レベルから1日摂取量が推定できると示された。この関係性と人の脂肪に蓄積されたDDTの近年の測定(Dale et al., 1965)より、DDTの平均1日摂取量が0.68mg/人/日より高い人は確認されていない。しかしながら、繰り返しサンプルが得られている唯一の国において、一般市民のDDTの蓄積は1950年~1963年の間は増加していない。昨年(1964年)の情報が今、入手可能となった(Quinby et al., 1965)。

報告された実験研究に関するコメント(Comments on experimental studies reported) (原文、8ページ)

DDTは様々な動物種において集中的に研究が行われてきた。

ラットは特に感受性が高い。飼料中5ppmや10ppmの低い濃度において雄ラットで変化を引き起こしたが、これらは不規則、可逆的であり、最も感受性が低い性において常に最も顕著であった(they are always most prominent in the least susceptible sex)。

さらに重要なことは、本物質のヒトへの影響についての膨大な量の研究が行われてきたことである。およそ0.5mg/kg 体重/日の投与において、DDTが脂肪中に貯蔵されるかどうかは別として、21ヶ月程度の長期で影響のない場合もあるとの知見が実験的に得られた。

評価(原文、8ページ)

ヒトにおける研究に基づいたものである。

ヒトにおける一日摂取許容量の推定は、

0-0.01 mg/kg/体重。

以下も参照:

[Toxicological Abbreviations](#)

[DDT \(ICSC\)](#)

[DDT \(PDS\)](#)

[DDT \(JECFA Evaluation\)](#)

[DDT \(PIM 127\)](#)

[DDT \(FAO/PL:CP/15\)](#)

[DDT \(FAO/PL:1967/M/11/1\)](#)

[DDT \(FAO/PL:1968/M/9/1\)](#)

[DDT \(FAO/PL:1969/M/17/1\)](#)

[DDT \(Pesticide residues in food: 1979 evaluations\)](#)

[DDT \(Pesticide residues in food: 1980 evaluations\)](#)

[DDT \(Pesticide residues in food: 1984 evaluations\)](#)

[DDT \(JMPR Evaluations 2000 Part II Toxicological\)](#)

原文目次

BIOLOGICAL DATA.....	2
Biochemical aspects	2
Acute toxicity	3
Short-term studies	4
Long-term studies	6
Comments on experimental studies reported	8
EVALUATION	8
REFERENCES	9

略称等

略称等	正式名称 (英語)	日本語訳
DDA	2,2-bis(4-chlorophenyl) acetic acid	2,2-ビス(4-クロロフェニル) 酢酸
DDE	dichlorodiphenyldichloroethylene	ジクロロジフェニルジクロロエチレン
DDT	dichlorodiphenyltrichloroethane	ジクロロジフェニルトリクロロエタン
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
LD50	Lethal Dose 50%	半数致死量
WHO	World Health Organization	世界保健機関

DDT の毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 060. DDT (FAO/PL:CP/15))

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性 (経口)	マウス		LD50=150-400mg/kg bw *性別と溶媒タイプによって大きく変わる。	3	3
急性毒性 (経口)	新生児 ラット		LD50>4000mg/kg bw	3	3
急性毒性 (経口)	離乳前 ラット		LD50=437mg/kg bw	3	3
急性毒性 (経口)	成熟ラ ット		LD50=194mg/kg bw	3	3
急性毒性 (経口)	ラット		LD50=150-420mg/kg bw *性別と溶媒タイプによって大きく変わる。	3	3
急性毒性 (経口)	ラット		LD50=800mg/kg bw	3	3
急性毒性 (経口)	モルモ ット		LD50=400mg/kg bw	3	3
急性毒性 (経口)	ウサギ		LD50=250-500mg/kg bw *性別と溶媒タイプによって大きく変わる。	3	3
急性毒性 (静脈)	イヌ		LD50=およそ 50mg/kg bw	3	3
急性毒性 (経口)	ネコ		LD50=400-600mg/kg bw *性別と溶媒タイプによって大きく変わる。	3	3
急性毒性 (経口)	サル		LD50>200mg/kg bw	3	3
急性毒性 (経口)	ウマ		LD50>300mg/kg bw	3	3
急性毒性 (経口)	ニワト リ		LD50>1300mg/kg bw	3	3
急性毒性 (経口)	ヒト		一般的に 500mg/kg bw 程度とみなされている。10mg/kg bw 程度の用量では、全員ではないものの一部の被験者において中毒症状(悪心、頭痛、発汗)が生じ、16mg/kg bw 以上の用量では、痙攣が生じることが多い。	3	4
亜急性毒 性(経口)	ラット	0.2mg/kg (毎日、10 日 間)	条件反射パターンの機能的変化が、5~7 回の投与後に現れ、暴露終了後 5~7 日 間持続。	3	

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
(不明)	ラット	100、200、 400、600 ppm	問題解決と運動速度への影響なし。運動パターンには著しい変化があり、視覚的刺激に伴って生じるストレスへの反応は抑制された。	4	
亜急性毒性(経口)	ラット	5、10、50ppm で混餌投与 (23週間)	5ppmとそれ以上の濃度で、肝臓の組織病理学的変化。	4	
亜急性毒性(経口)	ラット	微量～ 5000ppm で 混餌投与 (1～14 ヶ月)	<ul style="list-style-type: none"> 400ppmを超えるレベルで、成長速度の変化。 200ppm以上で、肝臓の腫脹。5ppm以上の雄と200ppm以上の雌で、肝臓に特異的な病理組織学的病変(柔細胞の肥大、脂質蓄積の増進、細胞質顆粒の周辺部局在、脂肪球の出現)。 1000ppmを超える濃度でのみ、壊死性の病変。 	4	
亜急性毒性	ラット	5～2500ppm (2～18 ヶ月)	肝臓において、小胞体のわずかな増殖；リボソームの末梢分布や脂質豊富な細胞膜の凝集から成る細胞質内封入。100ppmでは、2ヶ月後に変化が認められた。 ※10ppmのDDTを混餌投与した別の試験でも同様の変化。	4	5
亜急性毒性	ラット	3.6mg/kg/日 (最大10 ヶ月)	高脂肪食で肥満を誘導したラットでの試験。緑色白血病の発生率は、DDTを投与したラットと高脂肪食のみを与えたラットで同等であった。	4	6
(不明)	ラット	100、200、 400、600 ppm	問題解決と運動速度への影響なし。運動パターンには著しい変化があり、視覚的刺激に伴って生じるストレスへの反応は抑制された。	4	5
慢性毒性(経口)	イヌ	50、80、100 mg/kg bw/ 日	<ul style="list-style-type: none"> 100mg/kg bw/日を投与されたイヌは7週間以内に死亡。 実験を3年間継続した場合、50および80mg/kg bwを投与されたイヌは黄疸および出血症状を発症。 10mg/kg bw/日を投与されたイヌは、有害影響を示さなかった。 	5	6
亜急性毒性(経口)	イヌ	150～350 mg/kg bw (90日間)	<ul style="list-style-type: none"> 一部のイヌは死亡。 小脳の関与を示す神経症状あり。 	5	6
亜急性毒性(筋肉)	イヌ	100 mg/kg bw (25～30 日間)	<ul style="list-style-type: none"> 投与群で体重の一時的な減少。肝臓が変色、組織学的検査では尿細管の損傷あり。 リンパ系組織(リンパ節、脾臓、骨髄)と小腸壁に増殖が認められたが、血液では白血病の特徴を示さなかった。 	5	6

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
亜急性毒性(経口)	サル	0.2 mg/kg bw (7~9ヶ月)	<ul style="list-style-type: none"> 肝炎を発症。 1年後、肝臓の腫脹と高血糖症。 *別のサルでの7.5年間試験ではこのような肝臓変化はなし。	5	6
慢性毒性	マウス	0.3 ~ 0.6mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> 白血病およびその他の悪性腫瘍の全発生率は、対照群ではそれぞれ0.2および0.9%で、実験群ではそれぞれ3.5および5.4%。差は、各世代間において明白であった。 腫瘍の発生率が最も高かったのは、第4および第5世代であった 	5	7
慢性毒性	ラット	試験1: 0、100、 200、400、 800ppm (2年間) 試験2: 0、200、 400、600、 800ppm (2年間) 追加群に 600、800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 400ppm以上投与した群で、投与量に関連して死亡率が増加。神経症状あり。 すべての濃度で典型的な肝臓病変あり。 75匹中4匹で肝細胞がん、その他の11匹のラットで結節性の腺腫様過形成。 	5	7
慢性毒性	ラット	10ppmの濃度で混餌投与 (2年間)	組織学的な肝臓病変	5	7
慢性毒性	ラット	0.25、12.5、 25 ppm	肝臓で認められた組織学的病変は常にわずかであり、著者らによれば、非特異的であったが、比較の目的で、同一濃度で投与したアルドリンやジエルドリンよりも、DDTではより高頻度であった	6	8
慢性毒性	ラット	10μgを毎日 胃管投与。 (17ヶ月) (食餌摂取 0.1-0.15ppm 相当)	有害性を全く示さなかった	6	8
慢性毒性	サル	5, 50, 200 and 5000 ppm (7.5年以上)	<ul style="list-style-type: none"> 5000ppm群の全サルは痙攣、食欲減退、体重減少。 200ppm以下の群では有害症状なし。 	6	8

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
ヒト試験	ヒト	17名：通常の食事、17名：3.5mg/kg bw、17名：35mgのDDT(0.5mg/kg bwに相当) (18ヶ月間、毎日摂取)	<ul style="list-style-type: none"> 脂肪組織への農薬の蓄積と代謝物質であるDDAの尿中排出は、摂取したDDTに比例。 約1年後に平衡状態に到達し、35mg群では、脂肪組織中に蓄積したDDTの平均濃度は234ppm(101-367ppm)。 実験を通じて、倦怠感やDDTの摂取による有害作用を訴えた被験者はいなかった。 	6	8
ヒト試験	ヒト	14名の男性：35mg/人/日、6名：3.5mg/人/日 (21ヶ月間)	DDTの蓄積とDDAの尿中排出の関連性が明らかになり、さらに人に蓄積したDDTの投与停止後の減少は遅く、27ヶ月でわずか2/3程度であった。	6	8
ADI	ヒト		ADI 0-0.01 mg/kg/体重	7	10

FAO, PL:CP/15

WHO/Food Add./67.32

食品中に存在する農薬残留物の評価

本文書の内容は、FAO 作業部会及び農薬に関するWHO専門家グループによる合同会議(1966年11月14-21日、ジェノバで開催)¹における審議の結果である。

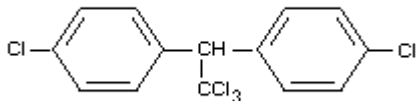
DDT

物質情報(原文、1ページ)別名(原文、1ページ)Chlorophenothane, Dicophane; Zeidane, Gesarol[®], Neocid[®].概説(原文、1ページ)

ここで検討されたデータは、本文書内で示されている場合を除き、以下に詳細を示した75%~85%のparaの異性体を含む混合物であるDDT原体(ジクロロ・ジフェニル・トリクロロ・エタン)に関連するものである。

化学名(原文、1ページ)

1,1,1-trichloro-2,2-di-(p-chlorophenyl) ethane;
trichloro-di-(4'-chlorophenyl) ethane,

化学式(原文、1ページ)

¹ Report of a Joint Meeting of the FAO Working Party and the WHO Expert Committee on Pesticide Residues, FAO Agricultural Studies, in press; Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser., 1967, in press

生物学データと毒性学的評価(原文、2 ページ)

生化学的側面(原文、2 ページ)

DDT はごく少量が皮膚から吸収されるが、その吸収度は使用される溶媒に依存する (Cameron & Burgess, 1945)。

経口投与の後、ほとんどの用量では未変化のまま糞便中に検出されるが、特に脂質の存在下において、多少の吸収が起こる。吸収された DDT は、2,2-di-(p-chlorophenyl)-1,1-dichloro-ethylene (DDE) (Pearce et al., 1952; Mattson et al., 1953) と 2,2-di-(p-chlorophenyl)-acetic acid (DDA) (Spicer et al., 1947; Judah, 1949; Hayes et al., 1956) に変化する。さらに、未知化合物も見出されている (Spicer et al., 1947; Hayes et al., 1956, Rothe et al., 1957; Cueto et al., 1956)。脂肪中に一定量の DDT と DDE が蓄積する (人での観察結果を参照)。DDA は、尿中に、また、複合体として胆汁中に排出される。

同類の農薬である 1,1-ジクロロ-2,2-ジ-(p-クロロフェニル)-エタン(DDD)は、DDT を投与したラットの肝臓で認められた (Klein et al., 1964)。また、DDT から DDD への変換がラットの腸内フローラによって可能になるというエビデンスも示された (Mendel & Walton, 1966)。

ラットに DDT を 500ppm の濃度で 2 週間混餌投与、あるいは 25mg/kg/日の 3 日間投与により、複数薬物の肝ミクロソーム酵素代謝が上昇した (Harts & Fouts, 1963)。同様の作用が、5mg/kg/日を 7 日間投与したサルにおいて認められた (Juchau et al., 1966)。わずか 1mg/kg の投与であっても、ラットのペントバルビタール睡眠時間を短縮させるのに十分であった (Gerboth & Schwabe, 1964)。また、Morello (1966) は、ラットへの DDT 単回投与の 3~4 日後に、肝ミクロソームの DDT 代謝能力が著しく増加したことを示した。Street & Blau (1966) は、DDT がミクロソーム酵素によるディルドリンの代謝も促進し、ラットの飼料中にわずか 5ppm の DDT を添加して投与するだけでも、同時に摂取されたディルドリンの脂肪貯蔵を低下させると主張した。しかしながら、四塩化炭素の投与 1 週間前に (DDT を) 75mg/kg を単回投与すると、完全食あるいは無蛋白食を与えたラットにおいて、後者の LD50 が低下した (McLean & McLean, 1966)。さらに、5~200ppm の濃度による DDT の混餌投与では、ラットの肝臓グルコース 6 リン酸デヒドロゲナーゼ活性が低下した (Tinsley, 1965)。

成熟ラットでは、10ppm または 100ppm の濃度の DDT を混餌投与すると、肝臓中のビタミン A の貯蔵および代謝を妨げることが示された。これはビタミン A の貯蔵量が低い新生児ラットあるいは若齢ラットでは認められなかった (Phillips, 1963; Read et al., 1965)。さらに、離乳ラットおよび成熟ラットにおいて、DDT により肝臓カルボキシルエステラーゼ活性が顕著に増加したが、新生児ラットでは同様の作用は示されなかった (Read et al., 1965)。

中枢神経系の関与を表す毒性作用 (過敏性、興奮性、全身の振戦、痙攣、麻痺など) は、静脈内投

与後5～10分以内、また経口投与後の数時間の潜伏期後に発生する。死亡は、ラット、ウサギ、ネコおよびサルにおいては呼吸停止により、イヌにおいては心室細動によって生じる。DDTが神経系に対して顕著な作用を与えるということは文献間で一致している。つまり、心室細動が発生する際、交感神経系の刺激によって副腎髄質から分泌されるアドレナリンによって引き起こされている(Phillips & Gilman, 1946)。

急性毒性(原文、3 ページ)

動物	経路	LD50 mg/kg 体重	出典
マウス	経口	150-400*	Draize et al., 1944 Bishopp, 1946
新生児ラット	胃内	>4 000	Lu et al., 1965
離乳前ラット	経口	437	Lu et al., 1965
成熟ラット	経口	194	Lu et al., 1965
ラット	経口	150-420*	Smith & Stohlman, 1944 Woodard et al., 1944
ラット	経口	800	Cameron & Burgess, 1945
モルモット	経口	400	Draize et al., 1944
ウサギ	経口	250-500*	Cameron & Burgess, 1945 Bishopp, 1946
イヌ	静脈	およそ 50	Philips & Gilman, 1946
ネコ	経口	400-600*	Philips & Gilman, 1946
サル	経口	>200	Bishopp, 1946
ウマ	経口	>300	Bishopp, 1946
ニワトリ	経口	>1 300	Bishopp, 1946

*DDTのLD₅₀は、性別と溶媒タイプによって大きく変わる。

約半数を死亡させる DDT を単回経口投与したラットでは、症状の重篤度は脳内の未変化体の濃度に比例した (Dale et al., 1963)。さらに、投与が急性、亜急性、または慢性に関わらず、およそ同一濃度の DDT が、DDT によって死亡したラットの脳内で検出された (Hayes & Dale, 1964)。

人の致死量を設定することは難しいが、一般的に 500mg/kg 体重程度であるとみなされている。10mg/kg 体重程度の用量では、全員ではないものの一部の被験者において中毒症状(悪心、頭痛、発汗)が生じ、16mg/kg 体重以上の用量では、痙攣が生じることが多い (Anon., 1951)。

特別試験(原文、4 ページ)

0.2mg/kg の用量を毎日 10 日間経口投与では、条件反射パターンの機能的変化が生じた。この変化

は5~7回の投与後に現れ、暴露終了後5~7日間持続した(Andronova, 1956)。

100、200、400、600 ppmの DDT を混餌投与したラット群の行動的研究も行われた。これらの投与量では、問題解決と運動速度への影響はなかった。それらラットの運動パターンには著しい変化があり、視覚的刺激に伴って生じるストレスへの反応は抑制された(Khairy, 1959)。

短期試験(原文、5 ページ)

ラット(原文、5 ページ)

雌雄とも1群8匹からなるラットに、DDT を23週間にわたって、1、5、10、50ppmの濃度で混餌投与した。5ppmとそれを超える濃度で、肝臓の組織病理学的変化が認められた(Laug et al., 1950)。

少数の群を用いた一連の試験を、全体で雄178匹、雌104匹のラットを用いて行った。1から14ヶ月の試験期間範囲で、濃度が微量から5000ppmのDDTを混餌投与した。いくつかのケースでは、投与中断後も動物の観察を継続した。400ppmを超えるレベルでは成長速度の変化が認められた。200ppm以上では、肝臓の腫脹(liver enlargement)が認められた。5ppm以上摂取した雄には、肝臓に特異的な病理組織学的病変が認められた。それらの病変は、柔細胞の肥大(hypertrophy of the parenchymal cells)、脂質蓄積の増進(increased lipid deposits)、細胞質顆粒の周辺部局在(marginal localization of cytoplasmic granules)から成っており、そして特に”脂肪球”と呼ばれる脂肪質が封入された複合細胞質の出現がみられた。雌では、そのような肝臓の病変は、200ppm以上を含む給餌でのみ認められた。壊死性の病変は、1000ppmを超える濃度でのみ認められた。著者らは、DDTの特徴である脂肪球やその他の変化は、雌が化合物をより多く蓄積し中毒の感受性が高いにもかかわらず、雄でより顕著であると記している。この理由およびその他の理由により、著者らはこの変化が適応可能であると推測した。また、著者らは、先行研究では、他の動物種において同様な変化を明らかにすることができていないことを言及した(Ortega et al., 1956)。

5-2500ppmのDDTを2-18ヶ月投与したラットの肝臓の電子顕微鏡検査によると、次のような異常細胞が認められた：小胞体のわずかな増殖(slight proliferation of the endoplasmic reticulum)；リボソームの末梢分布(peripheral distribution of the ribosomes)や脂質豊富な細胞膜の凝集から成る細胞質内封入(intracytoplasmic inclusions consisting of aggregates of membranes very rich in lipids)。100ppmでは、2ヶ月後に変化が認められた(Ortega, 1962, 1966)。

10ppmのDDTを混餌投与した別の試験において、同様な変化が認められた。小胞体の蓄積は、細胞肥大のエビデンスとみなされてきた(Stemmer & Hamdi, 1964)。

高脂肪食で肥満を誘導したラットの試験では、DDTを3.6mg/kg/日の用量で最大10ヵ月間混餌投与した。同等の緑色白血病の発生率が、DDTを投与したラットならびに高脂肪食のみを与えたラットで認められた(Kimbrough et al., 1964)。

イヌ(原文、6 ページ)

イヌに DDT を経口投与した。100mg/kg 体重/日を投与されたイヌは7 週間以内に死亡した。低用量を投与したイヌは生存し、50 週間後でも正常であるように思われた (Draize et al., 1944)。実験を3 年間継続した場合、50 および 80mg/kg 体重を投与されたイヌは黄疸および出血症状を発症した。10mg/kg 体重/日を投与されたイヌは、有害影響を示さなかった (Hayes et al., 1956; Lehman, 1952)。

イヌに 150~350mg/kg 体重の DDT を 10%ピーナッツオイル溶液として約 90 日間胃管投与した。一部のイヌは死亡した。著者らは、組織学的病変によって明らかになった小脳の関与を示す神経症状を認めた (Haymaker et al., 1946)。

3 頭のイヌに 100 mg/kg 体重の DDT をオリーブオイル 10%溶液として、25 から 30 日間、毎日筋肉内投与した。対照動物は、同様の方法で 1ml のオリーブオイルを投与した。実験群は体重の一時的な減少を示した。肝臓が変色し、組織学的検査では尿細管の損傷がみられた。同時に、リンパ系組織 (リンパ節、脾臓、骨髄) と小腸壁に増殖が認められたが、血液では白血病的特徴を示さなかった (Gerebtzoff et al., 1950; Gerebtzoff & Philippot, 1952)。

サル(原文、7 ページ)

7-9 ヶ月間、DDT を 0.2 mg/kg 体重で経口投与を行ったサルは、肝炎を発症した。1 年後、サルは肝臓の腫脹と高血糖症を示した (Shillinger et al., 1955)。このような肝臓変化は、サルを対象として 7.5 年間にわたって実施した別の実験では確認されなかった (Durham et al., 1963)

長期試験(原文、7 ページ)マウス(原文、7 ページ)

5 世代にわたる 683 匹のマウスに対して、DDT を 0.3~0.6mg/kg/日の用量で投与した。406 匹の対照群に投与した飼料中のバックグラウンドの DDT 量は、0.03~0.05mg/kg/日の摂取に相当した。白血球およびその他の悪性腫瘍の全発生率は、対照群ではそれぞれ 0.2 および 0.9%であったのに対し、実験群ではそれぞれ 3.5 および 5.4%であった。差は、各世代間において明白であった。腫瘍の発生率が最も高かったのは、第 4 および第 5 世代であった (Kemény & Tarján, 1966)

ラット(原文、7 ページ)

1 群 12 匹の雄ラットに DDT を 10%のコーンオイル溶液で 2 年間にわたって、0、100、200、400、800ppm の濃度で混餌投与した。別の実験では、雌雄 24 匹 (12 匹の雌、12 匹の雄) に同期間、0、100、200、400、800 ppm を投与した。また、さらに 24 匹の追加群に 600、800 ppm を乾燥状態で投与した。400ppm 以上投与した群では、投与量に関連して死亡率が増加した。400ppm 以上の投与群で認められた神経症状以外に、すべての濃度で典型的な肝臓病変 (typical liver lesions) が認められた。肝細胞がんが 75 匹中 4 匹で認められ、その他 11 匹のラットで結節性の腺腫様過形成 (nodular adenomatoid hyperplasia) を示した (Fitzhugh & Nelson, 1947)。

ラットに DDT を 2 年間にわたって 10ppm の濃度で混餌投与した実験においても、組織学的な肝臓病変は同様に観察された (Fitzhugh, 1948)。1 群 80 匹 (雄 40 匹、雌 40 匹) からなる雌雄若齢ラットに DDT を 0、0.25、12.5、25 ppm の濃度で投与した。肝臓で認められた組織学的病変は常にわずかであり、著者らによれば、非特異的であったが、それでもなお比較の目的で同一濃度で投与したアルドリンやジエルドリンよりも、DDT ではより高頻度であった (Trean & Cleveland, 1955)。

25 匹の若齢ラットの実験では、17 カ月間、10 μ g/kg/日の用量による胃管投与では有害な影響は全く認められなかった (Klimmer, 1955)。

サル(原文、8 ページ)

24 頭の雌雄アカゲザル (雄 12 頭、雌 12 頭) を 2 群に分け、7.5 年あるいはそれ以上にわたって、DDT を 0、5、50、200、5000 ppm の濃度で混餌投与した。5000ppm の濃度を投与した全てのサルは食欲の減退と体重減少を伴う痙攣を示した。200ppm (1 日投与量が 2.2-5.54 mg/kg 体重に相当) とそれより低い濃度では、有害な影響は認められず、特に肝臓の組織学的病変やブロムスルファレイン試験が示したように、肝臓の機能に関する障害はなかった (Durham et al., 1963)。

ヒトにおける所見(原文、8 ページ)

人に対する DDT (ミルク中のカプセル中油性溶液もしくは乳液として) の長期間少量摂取の影響について実証的な研究が行われた。著者らは、本研究に 51 名のボランティアを用いた。17 名は通常の食事、17 名は 3.5mg/kg 体重、17 名が 35mg の DDT を毎日摂取した。35mg とは、およそ 0.5mg/kg 体重に相当する。摂取は、18 ヶ月間継続した。著者らは、脂肪組織への農薬の蓄積と代謝物質である DDA の尿中排出は、摂取した DDT に比例していたことを認めた。およそ 1 年後に平衡状態に到達し、35mg の DDT を毎日摂取した人では、脂肪組織中に蓄積した DDT の濃度は平均 234ppm (101-367ppm) に達した。実験を通じて、倦怠感や DDT の摂取による有害作用を訴えた被験者はいなかった (Hayes et al., 1956)。極めて重要な成果は、DDT の摂取が 21 ヶ月間継続され、さらに 27 ヶ月間観察を継続した別の研究で確認された。14 人の男性に 35 mg/人/日、6 人に 3.5mg/人/日を投与し、4 名を対照群とした。本研究においても DDT の蓄積と DDA の尿中排出の関連性が明らかになり、さらに人に蓄積した DDT の投与停止後の減少は遅く、27 ヶ月でわずか 2/3 程度であったことを示した (Hayes et al., 1964)。

肌を防護する適切な予防策がまだとられていなかった状況下で、DDT を基にした特殊製品の製造業に数年以上従事してきた 40 人の労働者の調査が行われた。尿中から検出された DDA の濃度によると、これらの被験者は、先に記述した研究において 1 日当たり 35mg の殺虫剤を投与されたボランティアと同程度の DDT を毎日摂取していた。医学的、生物学的試験では、毒性のある製品に 6.5 年間暴露されていた労働者であっても、中毒症状は全く検出できなかった (Ortelee, 1958)。

世界の数カ所における人の脂肪中の DDT および DDE の蓄積についての研究が示されてきた (Laug, 1951; Hayes et al., 1956; Hayes et al., 1958; Denes 1962; Maier-Bode, 1960; Dale et al., 1963; Hunter et al., 1963; Hoffmann et al., 1964; Dale et al., 1965; Egan et al., 1965; Halacka, et al., 1965; Quinby et al., 1965b; Robinson et al., 1965; Zvon et al., 1965)。

DDT は死産児および極めて幼い乳児においても検出された(Halacka et al., 1965)。

これらの研究では、ヒトの脂肪の全平均成分は 2-30 ppm の範囲にわたり、全 DDT 中に占める DDE の割合は 34-77% の範囲であった。人における DDT の蓄積は、その摂取量の大小に直接比例することが示されており(0.04 から 35.0 mg/人/日)、それにより脂肪中のそのレベルから一日摂取量が推定できる。従って、これまでに観察されたどのような人の集団についても、DDT の最高レベルの摂取量は、約 0.7-0.8 mg/人/日であると計算できる。これまでに報告されたデータから、人の脂肪中の DDT のレベルが、何年にもわたって一般住民において繰返し調査されてきた米国において、1950 年以來増加していないことも明らかである(Durham et al., 1965)。

女性およびウシが乳汁中に DDT を分泌することも、繰返し示唆されてきた。近年の 2 件の研究では、平均の合計 DDT(すなわち DDT + DDE)は 0.128 ppm (DDE として 57%) と 0.170 ppm (DDE として 58%) と示している。牛の乳汁中の DDT の成分はより低いことが分かった(Egan et al., 1965 ; Quinby et al., 1965)。乳汁中に排出される全 DDT 摂取量からの割合は、女性よりウシにおいてより低いことが明らかにされている(Quinby et al., 1965)。

コメント(原文、9 ページ)

DDT の評価が難しいのは、幅広い種差が生じるからである。ラットは最も感受性の高い種であるように思われ、食事摂取において 5 ppm で肝細胞変化が出現した。イヌおよびサルでは、このような変化は見られなかった。3 年間 10 mg/kg 体重/日を投与したイヌ、および 7 年間 2-5 mg/kg 体重/日を投与したサルは、何の有害作用も示さなかった。しかし、他の研究においては、1 年間 0.2 mg/kg 体重/日を投与したサルは肝炎および肝臓腫脹を示した。人では、21 カ月に及ぶ 0.5 mg/kg 体重/体重の投与は、脂肪中の蓄積は別として、影響を及ぼさなかった。しかし、後者が後の生活に悪影響を受けるかもしれないという可能性は否定できない。加えて、ラットにおいて観察されたものに匹敵する肝細胞中の代謝変化が、人において起きないということは立証されていない。委員会は、ADI に関する推定値として得られた数字が、世界のどこかにおける実際の摂取量より少なくなり得ることは理解している。それは、母乳のみで育てられた赤ん坊の DDT 摂取量に相当するかもしれない。(この点では、新生児ラットに関する、DDT のより低い急性毒性の重大性は不明である。)更に、未変化 DDT に加えて、残留物も DDT の代謝物を含んでいる。残留分析の結果報告において一貫性が必要である。報告は少なくとも未変化 DDT、DDE および TDE の比率を表示すべきである。いくつかの代謝産物は、DDT 自体よりおそらく毒性が低いであろう。しかし、この点については、より多くの情報が必要である。現在、本委員会は、すべての種に生じる DDT の蓄積と、DDT および化学的にそれと関連する他化合物によってラットの肝臓に起きる細胞変化について、懸念をもち続けている。

毒性学的評価(原文、10 ページ)

ヒトにおける一日摂取許容量の推定(原文、10 ページ)

0-0.01 mg/kg 体重

追加研究の必要性(原文、10 ページ)

DDT が肝臓細胞代謝に影響を与える化合物のひとつである、という所見の重要性の解明 (p3)。

使用上の安全性について残っている懸念を取り除くという観点から、過去の関連論文で報告された DDT の生体内の変化を定義・解明することを目的とした、毒性学的試験手法の開発、

残留農薬とその評価(RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION) (原文、11 ページ)

使用パターン(原文、11 ページ)

(a) 収穫前処理(原文、11 ページ)

DDT は土壌処理として、主に野菜作物を攻撃する根切り虫をコントロールするために、軽度で使用されている。多くの国において、幅広い種類の食用作物に対して使用することが提案されている。堅果類および他の食用作物の昆虫のコントロールとともに、木質茎植物の実を攻撃する約 20 種の昆虫、野菜を攻撃する約 50 種の昆虫、樹木果物を攻撃する約 50 種の昆虫をコントロールするために提案されている。通常の使用率は 1 エーカー当たり約 1-2 ポンドの活性化学物質であり、処理によっては 1 エーカー当たり 10 ポンドまで高いこともある。

(b) 収穫後処理(原文、11 ページ)

保存食品に対する適用はもはや推奨されていない。しかし、貯蔵場および運送施設の周辺ではある程度使用されており、そのことが貯蔵および運搬中に少量の取り込みを容認する可能性がある。

(c) その他の用途(原文、11 ページ)

DDT は多くの自家菜園、多くの家庭（オランダでは禁止されている）、敷物や衣類の防蟻剤としてレストランおよび公共建築で使用されている。多くの蚊駆逐プログラムが DDT を利用している。

国の許容量 (National tolerances) (原文、11 ページ)

オーストリア	7 ppm – 一般的な非公式な許容量 (a general informal tolerance.)
カナダ	7 ppm 多くの果物と野菜、肉畜の脂肪
米国	7 ppm 多くの果物と野菜、肉畜の脂肪
	3.5 ppm とうもろこし
	1 ppm ばれいしょ

農薬の作物試験から得られた残留物 (原文、12 ページ)

農産物中の DDT について実施された多くの分析があったが、その多くは、適用後の残留物運命を確認するために明確に計画された管理実験はなされなかった。あまりにも長過ぎてここには復元できない、また関連する著書目録を含む膨大な数のデータの要約が、ローマの FAO 本部に保管されている。表 1 はこの要約から整えられた。表 1 は DDT の実用の結果と思われる、異なる食品を攻撃する昆虫をコントロールするため、あるいは「避けられない」もしくはごく限られた餌の残留に暴露された動物の動物製品中における、平均的な高濃度の残留物の推定値を含んでいる。

TABLE 1. 実用から推定される DDT の残留

食品	残留 ppm
野菜	
葉物	7
その他	1-7
肉類、魚類、家禽類	7 (脂肪中)
果樹果物	7
ベリー類 (茎)	1
柑橘類	4
殻つきナッツ (shelled nuts)	1

商業的に移動する食品中の残留 (原文、13 ページ)

継続的で広範囲に広がった DDT の使用があるとしても、商取引における食品の大部分は少量の DDT しか含有せず、引用した許容量に達する残留物を伴う検査試料が見つかることはほとんどない。

米国で 1961 年以来分析されたトータルダイエツト検査試料の大部分のうち、高い割合のものが検出可能な DDT の量を有していたが、いずれの商品群の試料も 0.05 ppm を超えなかった (Mills 1963; Williams 1964; Cummings 1965)。

英国の国立化学研究所は、1962 年以来多くの食物製品を分析してきた。彼らは、さまざまな食肉用動物の牛乳、バターおよび脂肪など、DDT の残留物を含有する可能性が一番高い、それらの試料を選択した。1964 と 1965 年の年間 900 を超えるサンプルでは、DDT、DDE および DDD の残留物は、4.6 ppm であり、検出された最も高い値は平均して 0.15 ppm であった。(Lewis 1964 and 1965 ; Egan et al 1966.)

オランダ政府は多くの輸入シリアル製品を分析し、大部分がいくらかの DDT 残留物を含有することを見出した。1964 年および 1965 年の間に調べられた 227 点の検査試料のうち、36% が DDT を含有していた。最も高い検査試料の残留は 2.85 ppm であったが、ほとんどのサンプルは 0~0.5 ppm であった (Report CCPR 66-17 January 1966 Ministry of Social Affairs and Public Health, Ministry of Agriculture, Committee on Phytopharmacy.)

残留運命(原文、13 ページ)

DDT およびその代謝産物のあるものは化学的な手段で容易に変化させうが、多くの生物学的媒体においてはかなり安定した化合物である。高い脂肪溶解度と相まったこの低生分解性は、残留性および脂肪組織での濃縮傾向をある程度説明する。その安定性と溶解性も、食物連鎖においてある生物に濃縮する原因となる (Metcalf 1966)。

(a) 動物中(In animals) (原文、14 ページ)

DDE および DDA が DDT から生成することは以前より知られていた (Menzie, 1966)。DDA は酸であり、比較的水溶性で、油溶性の形態よりはるかに容易に排出され、動物由来の食物製品の可食部分にはそれほど容易には出現しない。一方で、DDE は脂溶性であり、ほとんどの場合動物食品中に DDT とともに残留物として出現する。

DDD (TDE) が DDT の代謝産物であることが立証されたのは、ごく最近のことである (Kalman and Andrews 1963; Peterson and Robison 1964; Klein et al 1964; Miskus and Blair 1965.)。動物製品において DDT に関連する残留物として何年も見出されてきたが、しかし、それが商業的な除虫剤としても用途を有していたので、ほとんどの研究者はそれを代謝産物と考えなかった。それが動物にとって、内因性の酵素作用の結果として形成されるか、あるいは動物に付随する腸内細菌アまたは他の微生物にのみ由来するのかは、まだ十分明らかにされていない。

1964 年の Klein らによる研究により、o, p-DDT は in vivo で p, p'-DDT に変化することが示された。

DDE および DDD は多くの生体系において DDT より安定しており、従って多くの場合、動物組織の脂肪において DDT と同様またはそれ以上の濃度にやがて蓄積する。DDT の水酸基類似体(ケルセン) および DDD の水酸基類似体は、それぞれ DDT および DDD から生じることがあり、それぞれから 4, 4'-ジクロロベンゾフェノンが生じることがある (Menzie 1966)。

(b) 植物中(原文、14 ページ)

会議は DDT に対する植物酵素系の影響には意識しなかったが、DDT を含有する多くの食用作物で、低度の残留として DDE が出現することが知られている (U. S. F. D. A., unpublished data)。

(c) 貯蔵ならびに加工(In storage and processing) (原文、14 ページ)

DDT は、食品での残留である場合、主流であるほとんどの条件で安定している。そのため、出荷および保存中、食品中の残留は通常大きく減少することがない。脂肪媒体で特に安定している。

国立缶詰協会 (米国) による最近の研究では、華氏 45 度、2 週間の保存で、グリーンピースの DDT 量は変化しないことを示した (私信)。

DDT は非脂肪性製品にあまり浸透しないので、皮むき、殻外し、強いブラッシング、粉ひきなどにより表面を取り除くと、大幅に喪失されることが示されている。

1966 年の Farrow らの近年の研究では、缶詰ほうれん草の通常の熱処理中に、元々の DDT の約 50% が破壊されることを示した。しかし、元の DDT の約 20% に相当する DDD が形成され、約 30% の純減少となった。

残留分析の方法 (Methods of residue analysis) (原文、15 ページ)

DDT の検出および決定には、数多くの多検出システムが使用可能である (DDE および DDDD を含む数多くの他の化合物の残留物と共に)。一例は AOAC システム (1966) であり、その中ではアセトニトリル隔壁およびフロリジル柱清掃活動が識別され、薄層または紙クロマトグラフィーと組み合わせたガスクロマトグラフィーによって測定された。その他の精製システム、例えばジメチルフォルムアルミドを使用する、de Faubert Maunder ら (1964) のもの、および、例えば赤外線分光光度法を使用する同一性確認といった他の方法が使用可能である。好ましい条件下で適合すれば、より高い感度が得られるが、これらの手法は通常ミルクにおいて 0.003 ppm、他の大部分の食品において 0.05 ppm という感度を有している。

分析が、DDE および DDD などの DDT の分解産物の成分に関する情報を提供したケースにおいては、これらの化合物に関する数字が分析報告に含まれるべきである。

許容量に関する勧告 (RECOMMENDATION FOR TOLERANCES) (原文、15 ページ)

許容量に関する勧告は表 2 に示した。

これらの許容量は暫定的なものと考えられており、検討の下におかれて、これから 3 年以内に再考されるであろう。これらの値は、本冊子の他の化合物に関する許容量の値を検討する際に使用される諸因子をもとにして算出される値を超えている。

毒性、代謝または残留物の新しい研究が恒常的認識を可能にする、この 3 年以内にこれらのレベルのより恒常的な認識、あるいは一方で、許容量を大幅に引き下げることが必要になるかもしれない。将来の許容量勧告がここに記載されたものより高くなることは思われない。

TABLE 2. DDT の推奨許容量

食品	暫定 3 年間に限定 ppm
野菜	1.0-7.0
肉類、魚類、家禽類	7.0 (脂肪中)

果樹果物	7.0
ベリー類（茎）	1.0
柑橘類	4.0
殻つきナッツ(shelled nuts)	1.0
牛乳(全乳)	管理上の決定 .0045ppm
乳製品	実用的な残留 0.2ppm

幅広い DDT の使用とその安定性により、少量の残留が偏在しているため、「管理上の決定」と「実用的な残留(practical residue)」勧告がなされる。ほとんどの乳製品中に少量の残留が存在することが明らかとなっている。これは望ましくないと考えられるが、現状では不可避といえる。この残留は一般に、動物またはその飼料への直接散布から存在するわけではないので、許容量の勧告は行われない。

しかしながら、規制当局が不可避なレベルを大きく超えた残留を有する検査試料を識別するのを支援するため、0.20 ppmの「実用残留限界（実際残留限度、practical residue limit)²」を提案する。

畜産物における DDT の残留は、DDT の代謝産物である DDE および DDD のさまざまな量と必ず関連している。多くの場合、これらかまたは両者の合計のいずれかの残留物は、DDT の残留を超える。除虫剤残留に関する WHO 専門委員会(The WHO Expert Committee on Pesticide Residues)は、他の 2 つではなく DDT に関する ADI を推定した。彼らは 3 物質すべての残留物を決定すべきであると注記したが、DDE および DDD についての検討は持ち越した。そのため、DDT に関する暫定許容量を整備する際、DDT の残留のみが考慮された。

以下も参照:

[Toxicological Abbreviations](#)

[DDT \(ICSC\)](#)

[DDT \(PDS\)](#)

[DDT \(JECFA Evaluation\)](#)

[DDT \(PIM 127\)](#)

[DDT \(FAO Meeting Report PL/1965/10/1\)](#)

[DDT \(FAO/PL:1967/M/11/1\)](#)

[DDT \(FAO/PL:1968/M/9/1\)](#)

[DDT \(FAO/PL:1969/M/17/1\)](#)

[DDT \(Pesticide residues in food: 1979 evaluations\)](#)

² practical residue limit の訳は、文部省学術用語集農学編(平成 4 年発行第 1 版 2 刷)では「実用残留限界」、昭和 46 年 6 月 15 日環乳第 60 号各都道府県知事・各指定都市市長あて厚生省環境衛生局長通知では、「実際残留限度」となっている。

[DDT \(Pesticide residues in food: 1980 evaluations\)](#)

[DDT \(Pesticide residues in food: 1984 evaluations\)](#)

[DDT \(JMPR Evaluations 2000 Part II Toxicological\)](#)

原文目次

IDENTITY	1
BIOLOGICAL DATA AND TOXICOLOGICAL EVALUATION	2
Biochemical aspects	2
Acute toxicity	3
Special studies	4
Short-term studies	5
Long-term studies	7
Comments	9
TOXICOLOGICAL EVALUATION	10
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	11
Use pattern	11
Residues resulting from supervised trials.....	12
Residues in food moving in commerce.....	13
Fate of residues.....	13
Methods of residue analysis.....	15
RECOMMENDATION FOR TOLERANCES.....	15
REFERENCES PERTINENT TO BIOLOGICAL DATA.....	17

略称等

略称等	正式名称 (英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
ALAT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AOAC	Association of Analytical Communities	AOAC(米国の分析に関する非営利団体)
CNS	Central nervous system	中枢神経系
DDA	2,2-bis(4-chlorophenyl) acetic acid	2,2-ビス(4-クロロフェニル) 酢酸
DDD	dichlorodiphenyldichloroethane	ジクロロジフェニルジクロロエタン
DDE	dichlorodiphenyldichloroethylene	ジクロロジフェニルジクロロエチレン
DDT	dichlorodiphenyltrichloroethane	ジクロロジフェニルトリクロロエタン
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際がん研究機関
LD50	Lethal Dose 50%	半数致死量
TDE	1,1-dichloro-2,2-bis(P-chlorophenyl)ethane	DDD(ジクロロジフェニルジクロロエタン) の同義語
WHO	World Health Organization	世界保健機関

DDT の毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 081. DDT (FAO/PL:1967/M/11/1))

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性 (経口)	ラット		DDD : LD50 3400 mg/kg bw	3	3
急性毒性 (経口)	ラット		DDT : LD50 250 mg/kg bw	3	3
急性毒性 (経口)	マウス		DDE : LD50 700 mg/kg bw	3	3
急性毒性 (経口)	マウス		DDE : LD50 1000 mg/kg bw	3	3
急性毒性 (経口)	ラット		DDE : LD50 1000 mg/kg bw	3	3
亜急性毒性 (経口)	ウサギ	DDE および DDT を 50 mg/kg/日 (毎日投与)	<ul style="list-style-type: none"> • DDE を投与した 5 頭のウサギは 11~18 日後に死亡し、DDT を投与した 6 頭のウサギは 15~25 日で死亡。 • DDE は DDT ほどには肝臓に障害を与えなかったが、腎障害はわずかに多かった。著者らは DDE の毒性は DDT の毒性の約 1/6 であると推定。 	3	3
亜急性毒性 (経口)	イヌ	DDD 100、500、 1000 ppm で 混餌投与 (6 ヶ月~2 年 間)	<ul style="list-style-type: none"> • 1000 ppm で中等度の副腎の萎縮。 • より低い用量では軽度の萎縮。 	3	4
亜急性毒性 (経口)	イヌ	DDT 異性体、 DDT 製剤、 DDD、DDE 80mg/kg/日で 混餌投与 (最大 120 日 間)	<ul style="list-style-type: none"> • DDT 異性体および DDT 製剤では、37~55 日で死亡。 • DDD では 80 日で死亡。 • DDE を投与したイヌは全期間生存。 	3	4

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
慢性毒性 ／発がん性	マウス	DDT 2.8 ～ 3 ppm で混餌投与 (5 世代長期 毒性試験)	<ul style="list-style-type: none"> 投与群では、合計 196 カ所の腫瘍 (28.7%)、85 例の白血病(12.4%)。対照群ではそれぞれ 13 例(3.2%)、10 例(2.4%)。 新生物(neoplasia)の発生率は、雄より雌の方が高かった。 いずれの群の親世代にも腫瘍は全くみられなかった。新生物はまず F1 世代に現れ、投与群と対照群の間の発生の顕著な差異が F2 世代以降で観察された。 最もよくみられた新生物は白血病で、細網肉腫および肺腺がんがそれに続いた。 F3、F4、F5 世代のマウスにおける脂肪組織の DDT は、対照群で 0.7 ～2 ppm、投与群では 5～11 ppm。DDE は微量のみであった。 	3	4
慢性毒性	ラット	DDD 150、300、 600、900、 1200、1800、 2500、5000、 10,000ppm (1 年間)	<ul style="list-style-type: none"> 5,000ppm および 10,000ppm では、10 週以内で全動物が死亡。 900ppm 以上の濃度のラットで肝臓病変が生じた。 別の試験では、DDD100 ppm 投与で軽度の肝臓病変が生じた。著者はDDDの毒性はDDTの毒性の1/2と推定。 	4	5
ヒト試験 (経口)	ヒト (クッシングの 症候群の女性 患者)	DDD 13.3mg/kg /日 で 18 日間、 39 日間休薬、 34.6mg/kg /日 で 30 日間、 73 日間休薬、 63.1mg/kg /日 で 3 日間、2 日間休薬、 15.8 mg/kg / 日で 4 日間	<ul style="list-style-type: none"> 168 日間で総量 127g を投与。 尿中 17-ケトステロイド、11-オキシ-コルチステロイドは変化なし。 副腎肥大の改善の徴候なし。 最後の 2 つの治療経過中、中毒の著しい症状 (傾眠、抑うつ、頭痛、眩暈および悪心や嘔吐) が見られ、2 日間の休薬期間に寛解した。 DDD によるこの治療の失敗のため、副腎部分切除術を実施した結果、左副腎は組織構造は正常、全組織としての DDD 量も 50 ppm と正常。脂肪組織の DDD 濃度は、140 ppm。 	4	5

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
ヒト試験 (経口)	ヒト (転移性副腎皮質がんを有する男女患者)	o,p'-DDD8-40 g/日を投与 (4~8週間)	<ul style="list-style-type: none"> 全例において食欲不振症と悪心。多くの例で心理検査の結果に変化がない状態で中枢神経系(CNS)の抑制。 5例で、脳波検査(EEG)が非特異的な悪化の徴候。 14例で、17ケトステロイドおよび17ヒドロキシコルチコステロイドの尿排泄の低下。 7例で転移の退縮。 副胃皮質の損傷と機能障害(発症数や検査数は不明)。 経口投与した DDD のうち、30~40%は吸収され、主に脂肪含有組織に蓄積。一日吸収用量の約25%が代謝産物として尿中に排出され、それよりも少量かつ様々な割合で糞便に排出された。脂肪組織における DDD の濃度は、460~8750ppm の範囲、副腎における濃度は114~987ppm の範囲。 	4	6
ヒト試験	ヒト (男女各1名)	o, p'-DDD 男性(1ヶ月) 女性(8ヶ月)	<ul style="list-style-type: none"> 男女両方で中枢神経系(CNS)の抑制、悪心や嘔吐あり。 男性は重度の皮膚反応を経験。 男性では、尿中17ケトステロイドおよび17-ヒドロキシコルチコステロイドは減少、血漿17-ヒドロキシコルチコステロイドはわずかに減少。 男性の副腎の組織学的検査では、正常な構造が認められた。 女性の剖検では薬物中毒を示唆する変化はどの臓器にもみられなかった。副胃皮質は治療に起因すると思われる病巣壊死の部位を含んでいた。 	4	7
ヒト試験	ヒト (女性1名)	o, p'-DDD 105日に渡って合計382gを投与	<ul style="list-style-type: none"> 若干の食欲不振が認められた。 17-ケトステロイドの尿中排泄は減退した。 針生検による肝生検は顕著な脂質変化を示したが、肝機能に対する臨床化学試験の結果では変化なし。 	5	7

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
ヒト試験	ヒト (患者)	o, p'-DDD 4~9g/日を経口投与を (3~42日間)	<ul style="list-style-type: none"> 副腎腺腫あるいは過形成の患者 5名、副腎機能のない患者 8名 尿中 17-ヒドロキシコルチコステロイドは、両症例で減少。血漿 17-ヒドロキシコルチコステロイドレベルおよびコルチゾル分泌率は影響を受けなかった。 薬物が副腎機能に影響しなかったことを示すと解釈された。 テトラヒドロコルチゾールおよびテトラヒドロコルチソンとして排泄したコルチゾルの比率が著しく減退し、6-ヒドロキシコルチゾールとして排泄した割合が増加したというさらなる所見から、DDD がヒトにおけるステロイド排泄に及ぼす影響がコルチゾルの副腎外(おそらく肝臓の)代謝の変化によって達成されるという結論が導きだされた。 肝機能の臨床化学的パラメータは変化なし。 	5	7
ADI	ヒト		DDT、DDD、または DDE または 3つの中でのいずれかの組み合わせに対して、0~0.01mg/kg bw。	6	8

FAO/PL:1967/M/11/1
WHO/Food Add./68.30

食品中に存在する農薬残留物の1967年評価

モノグラフ

本文書の内容は、FAO 専門作業部会及び残留農薬に関する WHO 専門委員会による合同会議(1967 年 12 月 4-11 日、ローマで開催)における審議の結果である。(FAO/WHO, 1968)

国際連合食糧農業機関
世界保健機関
ローマ、1968 年

DDT(原文、1 ページ)

この農薬は、残留農薬に関する FAO 調査委員会および WHO 専門委員会による 1966 年の合同会議によって評価した (FAO/WHO, 1967)。前回の公表以来、追加の実験研究の結果が報告された。この新規の研究、および DDT とその代謝産物である DDD と DDE の比較をしているいくつかの過去の試験を以下のモノグラフ補遺に要約、検討している。

1 日許容摂取量の評価(原文、1 ページ)

生化学的側面(原文、1 ページ)

肝ミクロゾーム酵素活性の誘導は食餌中の DDT 1-50ppm のレベルで用量依存的に起こることが見出されたが、0.2 ppm ではまったく誘導が見られなかった。最大の誘導は最初の 3 週間以内に起こり、その後もかなり恒常的なレベルの活性上昇が試験期間中(13 週)も維持されていた(Kinoshita et al., 1966)。

モルモットにおける原体 DDT の 150 mg/kg 体重の毎日の経口投与は、尿中のコルチゾル極性代謝産物の生成を活性化した。再結晶化 DDT の投与は、そのような代謝変化を誘発しなかった(Balazs and Kupfer, 1966)。

ラットに DDT を 4、8 および 12 週間にわたって 0、1、5、10 および 50 ppm の濃度で混餌投与し、4 週間の休薬に続き 12 週間、同様に投与した。ラットは、1ppm 群は例外的な可能性があるが、それ以外のすべてのレベルで体脂肪に蓄積があることが示された。食餌中の DDD 含有量の増加は、蓄積

度の増加につながった。DDD の継続的な摂取によって、DDD の脂肪中の蓄積は 12 週間にわたり進行した。DDD は DDT に関して報告されたデータと同様の体脂肪中への蓄積パターンを示すが、大きな相違点は、食餌による摂取を中止すると DDD は DDT より急速に消失するという点である (Haag and Kampmeier, 1955)。

DDD および DDT の組織蓄積の比較試験では、5 頭のイヌに 25mg/kg/日の DDD、5 頭のイヌに同様の量の DDT を投与した。両物質ともトウモロコシ油 10%溶液として経口投与した。脂肪は両物質を同程度に貯蔵する主要部位であることが見出された。皮膚および副腎組織における含有量が次に高く、微量ながら測定可能な量が他の組織に認められた。実験の過程で数頭の犬から産まれた児動物の組織を分析した結果、DDD と DDT の両方が胎盤関門を通過することが示された (Finnegan et al, 1949)。

p, p'-DDD 純品、原体 DDD、および原体用化合物から単離された種々の分画を正常のイヌに経口投与し、副腎皮質毒性を比較した。ACTH の投与に対する末梢好酸球の反応、尿中の 17- ヒドロキシコルチコステロイドの排泄、および健常性および病的状態の全般観察により測定した結果、p, p'-DDD 純品では、80-200mg/kg 体重/日の投与で 60 日間まで効果は認められなかったが、原体および o, p'-DDD を含む分画は強い活性をもっていた。p, p'-DDD 純品を投与した動物には、副腎の組織学的変化が全くみられなかったが、顕著な萎縮を起こした。o, p'-DDD 純品は 4mg/kg 体重/日で副腎皮質に広範な壊死および萎縮を引き起こすことが見出された (Cueto et al, 1958)。

ラットでは、3 日間の o, p'-DDD の 300 mg/kg/日の経口投与または 100 mg/kg/日の皮下投与、およびの 3-30 日間の 100-200 mg/kg/日の p, p'-DDD の経口投与は、バルビタール睡眠時間を著しく短縮することが明らかとなった。この作用は *in vitro* 肝代謝酵素活性の増加および滑面小胞体の増殖と関連しており、エチオン投与によって消失する (Straw et al, 1965; Azarnoff et al, 1966)。

ラットと異なり、イヌではヘキサバルビタール睡眠時間は減少するが、200 mg/kg/日の p, p'-DDD を混餌給与した後のペントバルビタール睡眠時間およびセコバルビタール睡眠時間は非常に増加する (Azarnoff et al, 1966)。イヌに、200mg/kg/日の原体 DDD または再結晶化した p, p'-DDD、もしくは 50mg/kg/日の再結晶化時の原体残留液を、14 日間投与したところ、ペントバルビタール睡眠時間の増加がすべての群に認められ、2 週間の投与後に最も顕著で、原体 DDD を与えられた動物で最も影響が大きかった；この群の 5 頭の動物のうち、1 頭は 40 mg/kg ペントバルビタール試験注射の直後死亡し、2 頭が回復することなく 36 時間後に屠殺された。視床下部における肉眼または顕微鏡的变化はどの群にも見出されず、肝臓の変化は非常にわずかもしくは存在しなかった。副腎の変化は、p, p'-DDD 投与群にはまったく見られなかったが、他の 2 群は典型的な萎縮を示した。血液からのバルビツレートのクリアランス速度は、DDD 投与によって影響を受けなかった (Nichols et al, 1958)。

DDE のラット心臓のコハク酸オキシダーゼおよびシトクロムオキシダーゼ系阻害は、DDT よりも低い (Johnson, 1951)。

急性毒性(原文、3 ページ)

物質	度婦物	経路	LD50 mg/kg 体重	参考文献
DDD	ラット	経口	3400)	Haag and Kampmeier, 1955
DDT	ラット	経口	250)	
DDE	マウス	経口	700	von Oettingen and Sharpless (1946)
DDE	マウス	経口	1,000	Domerjocz (1946)
DDE	ラット	経口	1,000	Smith, et al (1946)

短期試験(原文、3 ページ)ウサギ(原文、3 ページ)

50 mg/kg/日のDDEを毎日投与した5頭のウサギは11~18日後に死亡したが、それに対して同じ投与のDDTを与えた6頭のウサギは15~25日で死亡した。DDEを投与したウサギは、DDTを投与したウサギほど臨床効果¹を示さなかった。ラットの急性試験の組織と同様のウサギの組織学的検査により、DDEはDDTほどには肝臓に障害を与えなかったが、腎障害はわずかに多かった。著者らはDDEの毒性はDDTの毒性の約1/6であると推定した(Smith et al, 1946)。

イヌ(原文、4 ページ)

イヌにDDDを6ヶ月~2年間にわたって100、500および1000 ppmの濃度で混餌投与した。イヌは、1000 ppmで中等度の副腎の萎縮(atrophy of the adrenals)を示し、より低い用量では軽度の萎縮を示した。萎縮の程度は、最初の6カ月以降、進行が大きくなる様子はなかった(Haag and Kampmeier, 1955)。

イヌに、DDT異性体、DDT製剤、DDDおよびDDEを最大120日間、80mg/kg/日の濃度で混餌投与した。DDT異性体とDDT製剤では、37~55日でイヌが死亡した。DDDでは80日でイヌが死亡したが、それに対してDDEを投与したイヌは全期間生存した(Woodard et al, 1948)

長期試験(原文、4 ページ)マウス(原文、4 ページ)

BALB/c近交系マウスをDDTの5世代長期毒性試験に用いた。15の複婚家系(bigamous families)が、各世代での繁殖に用いられた。合計683頭の動物は、投与群の5世代および対照群の406頭から選択された。

投与群にDDTを2.8~3 ppmの濃度で混餌投与した。食品は、DDTをバックグランドのコンタミネーションを0.2~0.4 ppmの濃度で含んでいた。2群の食餌におけるDDTのレベルの差を別にして、

¹ clinal effects をclinical effects のスペルミスと判断した。

実験動物は同一実験条件下におかれた。離乳前死亡率は投与群と対照群の両方のF1 およびF2 世代において非常に高く、50~60%の範囲であった； その後の世代では死亡率が低下したものの、通常観察されるよりも高かった。

投与群では、合計 196 カ所の腫瘍(tumours) (28.7%)、さらに 85 例の白血病(12.4%)が認められた。対照群に対応する数値は次の通り:13 例(3.2%)、10 例(2.4%)。新生物(neoplasia)の発生率は、雄より雌の方が高かった。いずれの群の親世代にも腫瘍(tumours)は全くみられなかった。新生物(neoplasia)はまずF1 世代に現れ、投与群と対照群の間の発生の顕著な差異がF2 世代以降で観察された。この差は、後の世代で増加した。高齢になってから腫瘍(tumours)が出現するという徴候があるものの、腫瘍(tumours)の潜伏期は明確に説明されていない； また、1 つ以上の腫瘍(tumour)が同一動物で起こったかどうかとも示されていない。最もよくみられた新生物(neoplasm)は白血病(leukaemia)で、細網肉腫(reticulosarcoma)および肺腺がん(pulmonary adenocarcinoma)がそれに続いた。肺腺腫の発生率はコロニー中 5%で、上記のパーセンテージには含めておらず、DDT 投与によって変化はなかった。

F3、F4 およびF5 世代のマウスにおける脂肪組織の DDT 量は対照群で 0.7~2 ppm で投与群では 5~11 ppm であった。DDE は極微量であった(Kemény and Tarján, 1966; Tarján unpublished, 1967)。

ラット(原文、5 ページ)

1 群 7 匹のラット雄に、DDD を 150、300、600、900、1200、1800、2500、5000 および 10,000ppm の濃度で 1 年間混餌投与した。5,000ppm および 10,000ppm では、10 週以内で全動物が死亡した。肝臓病変は、900ppm 以上の濃度のラットで生じた(Haag et al, 1948)。別の研究では、DDD を 100 ppm 投与したラットに軽度の肝臓病変が生じた。著者はDDDの毒性はDDTの毒性の1/2であると推定した(Lehman, 1965)。

ヒトにおける所見(原文、5 ページ)

DDT の人への蓄積は広範囲の用量(0.04~35.0 mg/人/日)にわたる摂取に直接比例するため、脂肪中のレベルから 1 日摂取量が推定できることが示された。したがって、これまでに観察された一般市民の DDT の最大平均摂取量はわずか 2mg/man/日未満であることが計算できる。報告されたデータより、人の脂肪中の DDT および DDE のレベルが長年にわたって一般集団で研究されてきた米国で、1955 年以来、濃度の増加が認められていないことも明らかである(Hayes, 1966)。

11-19 年間大量に DDT に暴露された 20 人の産業労働者では、体内脂肪の DDT 成分および尿中の DDA 排泄から、平均的な DDT 摂取量が 17.5-18mg/人/日であることが推定された。これらの労働者に DDT に起因する異常はみられなかった(Laws et al, unpublished)。

DDT への産業的暴露が全くない男性群は、血液における p,p'-DDT, o,p'-DDE, p,p'-DDE の平均濃度はそれぞれ 0.0058 ppm, 0.0010 ppm, 0.0114 ppm であり、血清中での各物質の割合は、90% (p, p-DDT)、

45% (o,p'-DDT) および 87% (p,p'-DDE) であった (Dale et al, 1966)。

クッシングの症候群の女性患者に、DDD (異性体の割合は示されていない) を 18 日間にわたって 13.3mg/kg /日 で油中懸濁して経口投与し、39 日間休薬し、30 日間 34.6mg/kg /日 で投与し、73 日間休薬し、3 日間 63.1mg/kg /日 で投与し、2 日間休薬し、それから 4 日間 15.8 mg/kg /日 で投与した。合計で、168 日間に総量 127g を投与した。尿中 17-ケトステロイド(17-ketosteroids) または 11-オキシコルチステロイド(11-oxy-corticosteroids) には変化が見られず、副腎肥大の改善の徴候も全く見られなかった。最後の 2 つの治療経過中、中毒の著しい症状が見られた、すなわち、傾眠(somnolence)、抑うつ(depression)、頭痛(headache)、眩暈および悪心や嘔吐(vertigo and nausea and vomiting)が見られ、2 日間の休薬期間に寛解した。DDD によるこの治療の失敗のため、副腎部分切除術を実施した。左副腎は正常な組織構造および DDD 含有量も 50 ppm (全組織として) で正常であった。脂肪組織の DDD 濃度は、140 ppm であった (Sheehan et al, 1953)。

転移性副腎皮質がんを有する男性 6 名および女性 12 名に、平均的な治療単位として o,p'-DDD を 4-8 週間にわたって 8-40g/日 を投与した。全例において食欲不振と悪心が投与経路に関わらず認められ、多くの例で心理検査の結果に変化がない状態で中枢神経系(CNS)の抑制が認められた。5 例で、脳波検査(EEG)が非特異的な悪化の徴候を示した。肝臓、腎臓、あるいは脊髄の損傷の臨床的・化学的証拠は一切見られなかった。17 ケトステロイド(17-ketosteroids) および 17 ヒドロキシコルチコステロイド(17-hydroxycorticoids)の尿排泄の低下が 14 例で報告され、また目的であった転移の退縮が 7 例で報告された。副腎皮質の損傷と機能障害の組織学的エビデンスは報告されたが、発症率および顕微鏡的検査を行った腺の数(the number of glands)は不明である。経口投与した DDD のうち、用量の 30-40%は吸収され、その後、主に脂肪含有組織に蓄積した。一日吸収用量の約 25%が代謝産物として尿中に排出され、それよりも少量かつ様々な割合で糞便に排出された。脂肪組織における DDD の濃度は、460~8750ppm の範囲であり、副腎における濃度は 114~987ppm の範囲であった (Bergental et al, 1960; Moy, 1961)。

男性 1 名および女性 1 名に、o,p'-DDD をそれぞれ 1 ヶ月および 8 ヶ月の間、1-10g/日 (「通常の維持量」は 1-1.5 g/日 であると述べられた) で投与した。中枢神経系(CNS)の抑制、悪心や嘔吐は両方に見られ、男性は重度の皮膚反応を経験した。男性では、尿中 17 ケトステロイド(17-ketosteroids) および 17-ヒドロキシコルチコステロイド(17-hydroxy-corticosteroids)は減少し、血漿 17-ヒドロキシコルチコステロイド(17-hydroxy-corticosteroids)はわずかに減少した。男性の副腎の組織学的検査では、正常な構造が認められた。全剖検が女性に対して実施され(死亡は心筋梗塞および心室破裂によるものであった)、薬物中毒を示唆する変化はどの臓器にもみられなかった。副腎皮質は治療に起因すると思われる病巣壊死の部位を含んでいた。3 例目の患者については、詳細に報告されていないが、同様の治療計画の後、副腎の組織学的変化が全く出現していないことが認められた (Wallace et al, 1961; Weisenfeld and Goldner, 1962)。

女性 1 名に o,p'-DDD を 105 日に渡って合計 382g を投与した。若干の食欲不振が認められた。17-ケトステロイド(17-ketosteroids)の尿中排泄は減退した。針生検による肝生検は顕著な脂質変化を示したが、肝機能に対する臨床化学試験の結果では、変化は見られなかった。副腎組織は、検査が

行われなかった(Gayer, 1962)。

5名の副腎腺腫あるいは過形成の患者および副腎機能のない8名に、外因性のコルチゾルで維持し、o, p'-DDDを3~42日間、1日あたり4~9g/日を経口投与した。尿中17-ヒドロキシコルチコステロイド(17-hydroxy-corticosteroids)は、両症例で減少した、しかし、血漿17-ヒドロキシコルチコステロイド(17-hydroxy-corticosteroid)レベルおよびコルチゾル分泌率は影響を受けず、結果は、薬物が副腎機能に影響しなかったことを示すと解釈された。テトラヒドロコルチゾールおよびテトラヒドロコルチソンとして排泄したコルチゾルの比率が著しく減退し、6-ヒドロキシコルチゾール(6-hydroxy-cortisol)として排泄した割合が増加したという、さらなる所見から、DDDがヒトにおけるステロイド排泄に及ぼす影響がコルチゾルの副腎外(おそらく肝臓の)代謝の変化によって達成されるという結論が導きだされた。肝機能の臨床化学的パラメーターのいずれにも変化は見られなかった。副腎組織は、本研究では検査されなかった(Bledsoe et al, 1964)。

コメント(原文、8ページ)

前回の評価以降、マウスでの数世代実験のDDTの長期毒性に関する詳細が得られており、DD群における新生物性(neoplastic)疾病のより高い発症率を示している。まだこれらの研究はまだ完了していないが、結果は、却下できない疑問を提起する。これらの所見を人に外挿することが困難であることを考慮すると、DDTのADIを変更することは、これら知見の重要性の評価の結果がでるまで、正当化されないものと考えられた。

動物データは、イヌのDDDにおける実験を除き、DDDとDDEの両方がDDTより毒性が小さいことを示す。大用量のDDDは男性の副腎機能障害の治療に使用されてきた。農産物のDDTの残留に伴うDDDの比較的少量の残留は、ヒトの副腎に対して有害作用を引き起こさないと結論に達した。

DDTの混合物とその代謝物をDDTのように扱い、混合物あるいはそれぞれを個別のADIを確立することにした。

毒性学的評価(原文、8ページ)

ヒトの1日許容摂取量の推定(原文、8ページ)

DDT、DDD、またはDDEまたは3つの中でのいずれかの組み合わせに対して、0~0.01mg/kg 体重。

追加研究の必要性(原文、8ページ)

これは、新しいデータに照らした当該化学物質の発がん性の追加的な再評価の結果に基づくことになる。追加の実験が必要であった場合、それらを最優先にすべきであることが会議は強く要求した

許容量の評価(原文、9 ページ)

使用パターン(原文、9 ページ)

収穫前処理(原文、9 ページ)

DDT は土壌処理として、主に野菜作物を攻撃する根切り虫をコントロールするために、軽度で使用されている。多くの国において、幅広い種類の食用作物に対して使用することが提案されている。堅果類および他の食用作物の昆虫のコントロールとともに、木質茎植物の実を攻撃する約 20 種の昆虫、野菜を攻撃する約 50 種の昆虫、樹木果物を攻撃する約 50 種の昆虫をコントロールするために提案されている。通常の使用率は 1 エーカー当たり約 2-4 ポンドの活性化学物質であり、処理によっては 1 エーカー当たり 12 ポンドまで高いこともある。

管理条件下での試験における残留 (原文、9 ページ)

農産物中の DDT について実施された多くの分析があったが、その多くは、適用後の残留物運命を確認するために明確に計画された管理実験はなされなかった。あまりにも長過ぎてここには復元できない、また関連する著書目録を含む膨大な数のデータの要約が、ローマの FAO 本部に保管されている。表 1 はこの要約から整えられた。表 1 は DDT の実用の結果と思われる、異なる食品を攻撃する昆虫をコントロールするため、あるいは「避けられない」もしくはごく限られた餌の残留に暴露された動物の動物製品中における、平均的な高濃度の残留物の推定値を含んでいる。

表 1

農作物	農業生産工程管理 ² による DDT 残留結果		
	収穫前処理日数	使用量 lbs/A	残留結果 ppm
果樹果物			
リンゴとマルメロ	30 (3 回以上使用する 場合は 42)	12	7
西洋ナシ	"	12	7
アプリコットとネクタリン	30 (3 回以上使用する 場合は 42)	12	7
サクランボ	30	8	3.5
モモ	30	8	7
プラム	30	8	3.5
柑橘類			
すべての柑橘類	30	4	3.5

² Good Agricultural Practice は農林水産省が用いている "農業生産工程管理" を訳語とした (<http://www.maff.go.jp/j/seisan/gizyutu/gap/index.html>)。

表1(続き)

農業生産工程管理による DDT 残留結果			
農作物	収穫前処理日数	使用量 lbs/A	残留結果 ppm
熱帯果実			
アボガド	30	12	3.5
グアバ	土壌へ使用のみ		1
マンゴー	30	12	7
パパイヤ	30	8	3.5
パイナップル	90	3	1
クランベリーと小果樹 類			
ブラックベリー)			
ポイゼンベリー)	果実形になってから	2	1
ローガンベリー)	使用しないこと		
ラズベリー)			
ブルーベリー	21	2	7
クランベリー	35	6	7
ブドウ	40	1.5 lbs/100 gal.	7
イチゴ	果実形になってから 使用しないこと	4	1
メロン	5	12	7
葉物野菜			
セロリ	3-4 週間	1.2	1
コラード	21	2.5	3.5
エンダイブ	幼苗期以降 使用しないこと	2	1
ケール	21	2.5	3.5
葉レタス	幼苗期以降 使用しないこと	2.5	1

表1(続き)

農業生産工程管理による DDT 残留結果			
農作物	収穫前処理日数	使用量 lbs/A	残留結果 ppm
カラシナ	21	2.5	3.5
ハウレンソウ	21	2.5	3.5
スイスチャード	21	2.5	3.5
カブ, パースニップ, その他の先端部 アブラナ属作物	21	2.5	3.5
ブロッコリー	可食形になってから 使用しないこと	4	1
芽キャベツ	可食形になってから 使用しないこと	4	1
キャベツ	14 (外葉を除去する条件で)	1.2	7
カリフラワー	可食形になってから 使用しないこと	1.2	1
コールラビ	可食形になってから 使用しないこと	4	1
根菜類			
ビーツ		1.5	1
ニンジン		1.5	1
乾燥タマネギ		1.5	1
パースニップ		1.5	1
ダイコン		1.5	1
ルタバガ		1.5	1
カブ		1.5	1

表1(続き)

農業生産工程管理による DDT 残留結果			
農作物	収穫前処理日数	使用量 lbs/A	残留結果 ppm
豆科植物とその他の野菜			
アーチチョーク	可食形になってから 使用しないこと	2.5	1
アスパラガス	収穫期中に 使用しないこと	3	1
豆類	7	2	3.5
キュウリ		10 (土壌のみ y)	
カボチャとウリ		2 (土壌のみ)	
OR			
キュウリ	5	4	2
カボチャとウリ	5	2	2
ナス	5 (洗いもしくはブラシかけ)	2	7
レタス (球)	7 (外葉を除去する条件で)	2.5	7
キノコ	キノコ類が出現する前に菌 舎に噴霧		1
オクラ	7	1.2	1
コショウ	5	3	7
エンドウマメ	鞘形になってから 使用しないこと	1.2	3.5

摂食時における食品中の残留(原文、13 ページ)

トータルダイエツスタディによる多くの試料が米国で分析されてきた。高い割合で検出可能量の DDT、DDE および DDD を含んでいたが、平均値は非常に低かった (Mills, 1963 ; Williams, 1964 ; Cummings, 1965)。最高値は、食事の肉と食肉製品の一部に認められた。2 年間のまとめ (Duggan, Barry and Johnson, 1967) によると、すべての肉・肉製品試料の平均値は、0.30 ppm DDT、0.25 ppm DDE および 0.14 ppm TDE であった。しかし、全食事値を 1 日摂取量の値に換算すると (Duggan and Dawson, 1967)、0.0005 mg/kg / 日という値が求められ、それは WHO の ADI 値 0.01 mg/kg/ 日を大幅に下回った。

残留運命(原文、14 ページ)

貯蔵ならびに加工(原文 14 ページ)

DDT は、食品での残留である場合、主流であるほとんどの条件で安定している。そのため、出荷および保存中、食品中の残留は通常大きく減少することがない。脂肪媒体で特に安定している。

Lamb ら(1967)に報告された近年の研究では、トマト(55° F で 6 日)、インゲンマメ(45° F での 16 日間)、ホウレンソウ(冷蔵温度での 15 日間)、およびジャガイモ(45° F での 40 日間)の短期保管期間中に、DDT の残留が消失したり残留物の異性体組成が変化しないことが報告された。

一方、洗浄および加工により、残留の顕著な低減をもたらした。湿潤性粉末として散布された DDT の表面残留は、特にトマトから簡単に除去された。高い比率で、インゲンマメおよびホウレンソウから除去された。たとえば、インゲンマメの冷水洗浄では、o, p'-DDT、p,p'-DDT の約 75%および p,p'-DDE の 40%が除去された。じゃがいもの表面にある DDT および関連化合物は、皮を除去すればほぼ完全に除去できるが、皮むき無しでの洗浄あるいは皮を除去せず調理した場合、十分な程度まで除去することはできない。

また、データにより、一定の加熱処理により、DDT から DDD への非常に顕著な変換を示すことが示された。DDT が DDD に変換する程度は、加工の時間および温度により異なる。250° F で 12 分間のインゲンマメ処理後、缶詰製品で DDT および DDD が認められたが、252° F 50 分間のホウレンソウ処理後では、DDD および DDE のみが認められた。これらの製品に含まれる DDD および DDE は、DDT の半分未満の割合を占める(Lamb, et al, 1967 and Farrow, et al, 1966)。

国の許容量 (National tolerances) (原文、14 ページ)

国の許容量についての追加情報は、Codex Committee on Pesticide Residues (殺虫剤残留に関する規格委員会) (FAO/WHO, 1967b) の第 2 回会議のレポートで確認できる。

許容量と実用残留限界(PRACTICAL RESIDUE LIMITS)³についての勧告(原文、15 ページ)

合同会議は、上記に要約された追加データを考慮して、1966 年の基準書(FAO/WHO, 1967a)の 63 ページおよび 64 ページに公表済の許容量に関する勧告を撤回し、それを以下に代える。

暫定許容量

³ practical residue limit の訳は、文部省学術用語集農学編(平成 4 年発行第 1 版 2 刷)では「実用残留限界」、昭和 46 年 6 月 15 日環乳第 60 号各都道府県知事・各指定都市市長あて厚生省環境衛生局長通知では、「実際残留限度」となっている。

DDT が、必要な際に虫害の対策として農業生産工程管理 (good agricultural practice) に従って食品を保護するために利用される場合、処理済み製品は下記に示されたものと同程度に高い残留を有する可能性がある。

果実

リンゴ、西洋ナシ、モモ、アプリコット	7
サクランボ、プラム、柑橘類、熱帯果実	3.5
小果樹類(イチゴを除く)	7
イチゴ	1

野菜

葉物野菜とアブラナ属	7
根菜類	1
その他	7

肉、魚、家きん 7 (脂肪中)

(注: 上記数値は原文通りの記載とした (ppm の単位記載はなかった))

これらの製品のすべてのサンプルはこの量の残留を含まない。実際には、これらのカテゴリにおいて、まだ知られていないが、各製品の比較的小さな一部のみが処理されている可能性が高い。また、洗浄およびその他の食品加工の前処理に関する広範囲な研究 (Lamb, et al, 1967) は、受けてしまった残留のかなりの量を削減させることを示している (上記で概説したデータ)。

上記の要因を支持するその他のデータは、米国トータルダイエツトサンプルにおいて DDT および代謝物 DDD および DDE が極めて低いレベルで認められることである (上記で概説したデータ)。

合同会議は、実際の使用条件下で、保護すべき必要がある上記に示した製品の残留は、DDT および代謝性類似体の量を含むトータルダイエツトを DDT の ADI を上回って発生しないだろうことを確信している。

1 日許容摂取量の評価にはさらなる研究が必要であるため、会議では上記に示された製品の残留値については、1970 年 12 月 31 日までの期間、暫定許容量を採択することを推奨する。暫定許容量は、DDT およびその関連化合物 DDD および DDE に適用される。

実用残留限界:

ミルク	0.005 ppm
乳製品	0.2 ppm (脂肪ベース)

幅広い DDT の使用とその安定性により、少量の残留が偏在しているため、「実用的な残留 (practical residue)」勧告がなされる。ほとんどの乳製品中に少量の残留が存在することが明らかとなっている。これは望ましくないと考えられるが、現状では不可避といえる。この残留は一般に、動物またはその飼料への直接散布から存在するわけではないので、許容量の勧告は行われない。検査試料を識別するのを支援するため、0.20 ppm の「実用残留限界 (practical residue limit)」を提案する。

畜産物における DDT の残留は、DDT の代謝産物である DDE および DDD のさまざまな量と必ず関連している。多くの場合、これらかまたは両者の合計のいずれかの残留物は、DDT の残留を超える。加工処理中の残留運命のパラグラフに示されるように、DDD および DDE は、加工処理による変換によって加工食品に含まれる可能性がある。

追加研究(原文 17 ページ)

望ましい追加研究

食品の洗浄、調理およびその他調製時に実行可能な残留の消失に関する追加データ。

以下も参照:

[Toxicological Abbreviations](#)

[DDT \(ICSC\)](#)

[DDT \(PDS\)](#)

[DDT \(JECFA Evaluation\)](#)

[DDT \(PIM 127\)](#)

[DDT \(FAO Meeting Report PL/1965/10/1\)](#)

[DDT \(FAO/PL:CP/15\)](#)

[DDT \(FAO/PL:1968/M/9/1\)](#)

[DDT \(FAO/PL:1969/M/17/1\)](#)

[DDT \(Pesticide residues in food: 1979 evaluations\)](#)

[DDT \(Pesticide residues in food: 1980 evaluations\)](#)

[DDT \(Pesticide residues in food: 1984 evaluations\)](#)

[DDT \(JMPR Evaluations 2000 Part II Toxicological\)](#)

原文目次

EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE.....	1
Biochemical aspects	1
Acute Toxicity.....	3
Short-term studies	3
Long-term studies	4
Observations in man.....	5
Comments.....	8
TOXICOLOGICAL EVALUATION	8
Estimate of acceptable daily intake for man	8
Further work required.....	8
EVALUATION FOR TOLERANCES.....	9
USE PATTERN.....	9
Pre-harvest treatments	9
RESIDUES RESULTING FROM SUPERVISED TRIALS.....	9
RESIDUES IN FOOD AT TIME OF CONSUMPTION.....	13
FATE OF RESIDUES	14
NATIONAL TOLERANCES.....	14
RECOMMENDATIONS FOR TOLERANCES AND PRACTICAL RESIDUE LIMITS	15
Temporary tolerances	15
Practical residue limits.....	16
FURTHER WORK	17
REFERENCES PERTINENT TO EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKES.....	17

略称等

略称等	正式名称 (英語)	日本語訳
ACTH	adrenocorticotropic hormone	臨床的意義 副腎皮質刺激ホルモン
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
CNS	Central nervous system	中枢神経系
DDA	2,2-bis(4-chlorophenyl) acetic acid	2,2-ビス(4-クロロフェニル) 酢酸
DDD	dichlorodiphenyldichloroethane	ジクロロジフェニルジクロロエタン
DDE	dichlorodiphenyldichloroethylene	ジクロロジフェニルジクロロエチレン
DDT	dichlorodiphenyltrichloroethane	ジクロロジフェニルトリクロロエタン
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際がん研究機関
TDE	1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane	DDD(ジクロロジフェニルジクロロエタン) の同義語
WHO	World Health Organization	世界保健機関

DDT の毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 121. DDT (FAO/PL:1968/M/9/1))

一覧表に記入すべき毒性情報はなかった。

試験 種類	供試 動物等	投与量 (投与期間等)	結 果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)

FAO/PL:1968/M/9/1

WHO/FOOD ADD./69.35

食品中に存在する農薬残留物の1968年評価

モノグラフ

FAO と WHO による共同発行

本文書の内容は、FAO 専門作業部会及び残留農薬に関する WHO 専門委員会による合同会議(1968 年 12 月 9-16 日、ジェノバで開催)における審議の結果である。

国際連合食糧農業機関

世界保健機関

ジェノバ、1969 年

DDT

前回の評価(FAO/WHO, 1968)の後、追加データが得られ、以下のモノグラフ補遺に要約、検討している。

残留農薬とその評価(原文、ページ1)

背景(原文、ページ1)

農薬残留に関するコーデックス委員会の第2回会合では、オーストラリアの代表が卵のDDT残留について実用残留限界¹を設定すべきと提案し、DDTと代謝産物の合計で0.5 ppmの制限を提案した(CCPR, 1967)。1967年の合同会議は、関連するデータの欠如のため、この提案を検討しなかった。農薬残留に関するコーデックス委員会の第3回会合(CCPR, 1968)では、オーストラリアが1968年の合同会議(オーストラリア, 1968)までに、検討のための提案(a submission for consideration)を作成することで合意がなされた。

¹ practical residue limit の訳は、文部省学術用語集農学編(平成4年発行第1版2刷)では「実用残留限界」、昭和46年6月15日環乳第60号各都道府県知事・各指定都市市長あて厚生省環境衛生局長通知では、「実際残留限度」となっている。

管理条件下での試験における残留 (原文、2 ページ)

家きんとその周囲で管理された状態で使用された DDT や家きん飼料に含まれている既知量の DDT に起因する家きんの脂肪中および卵中の残留についての文献が最も多い。Bearsé(1966)は、家きん生産物の農薬残留について公表されている文献の全体的な見直しを行った。

飼料源から鶏卵への DDT の沈着は、Rubin らによって実証された(1947)。彼らは、飼料の DDT レベルが上昇するにつれ、卵の中の残留が増加することを示した。

DDT を含むアルファルファを含有する飼料に起因した卵および家きん組織中の残留が Draper ら(1950 および 1952) および Bryson ら(1950)によって報告された。Liska ら(1964)は、雌ニワトリに DDT を 0.1 ppm の濃度で 30 日間混餌投与し、卵黄に 0.1 ppm を下回る残留を生じたことを示した。0.5 ppm の DDT を含む飼料は、卵黄中に 1.3 ppm の DDT の残留を引き起こした。

Bryson ら(1950)は、DDT に汚染されたアルファルファミールを雌ニワトリの飼料中に与えることによる卵への影響について多数の研究を実施した。卵中の DDT 量は、DDT 摂取量と相関していた。DDT 処理を行った畑からのアルファルファを 15%含む飼料の摂取により、卵中 DDT は最大 5ppm となった。

Stadelman ら(1965)は、産卵鶏に DDT を 0.1~0.15 ppm の濃度で 14 日間、カプセルによって投与することにより、卵黄中に残留が生じることを見出した。投与期間終了後 5 週間で分析したサンプルには、残留はなかった。DDT 10-15 ppm の 5 日間の投与は、卵で著しい残留を引き起こし、極めて持続性があった。DDT は、投与停止から 26 週後に消失したが、DDE (分解生成物)はその時期を超えて残った。

1966/67 年にオーストラリアで検査された液卵の 537 点のサンプルのうち、40%は DDT の代謝物の痕跡を含むことが分かり、大半は、0.25ppm 未満であった。検査されたすべてのサンプルのうち、0.5 ppm を上回る残留を含有するものは 1%のみであったが、9%のサンプルは、0.26~0.5 ppm の範囲にあった。1968 年調査を実施する方法を修正し、事前の調査で最も顕著な残留が認められた地点からサンプルを採取した。検査した 944 点のサンプルのうち、47%が検出可能量の DDT および代謝産物を含有していた。19%は 0.25 ppm 未満、15%は 0.26 ppm-0.5 ppm、12%は 0.51-1.0 ppm を含有した。対象サンプルの 1.4%のみが、合計 1.0 ppm を超える DDT および代謝物を含有していた。この調査では、検出可能な残留がすべて記録され、総量を見積もるために加算された(Australia, 1968)。

Wesley ら(1966)は、一定量の農薬に曝露したコマーシャル産卵鶏の卵中 DDT 残留の減少について、管理方法の影響を明らかにするための調査を行った。DDT の投与後、卵黄中の残留 DDT は、4.5ppm のピークから 17 週間でわずか 0.38 ppm に減少した。

Cummings ら(1966)は、農薬の混合物を用いた産卵鶏による低レベルの給餌実験を行った。60 羽の雌ニワトリにリンデン、ヘプタクロルエポキシド、ディルドリン、エンドリンおよび DDT の組み

合わせを 20 週間にわたって 0.05、0.15 または 0.45 ppm の濃度で混餌投与し、卵中の残留レベルを調べた。DDT は p, p'-DDT と o, p'-DDT が 70/30 の合成混合物だった。基本飼料は、それぞれの農薬（および DDE）が 0.01 ppm 未満であった。DDD または o, p' DDT の量についての報告は行われなかった。96 日給餌終了時の p, p'-DDT および DDE 残留を表 1 に示す。p, p'-DDT はこの時点でほぼ平衡状態に達したが、DDE は一定の速度で増加を続けた。

表 1 全卵中の残留

給餌レベル	ppm		
	p,p'-DDT	DDE	pp' DDT と DDE 合計
0.05	0.06	0.03	0.09
0.15	0.11	0.04	0.15
0.45	0.28	0.09	0.37

DDT の 97%が卵黄中、3%が卵白中に存在した。

商業的に移動する食品中および摂食時における食品中の残留に関するエビデンス（原文、ページ 4）

米国食品医薬品局は、1964-1967 年に検査した 2444 サンプルの国内の殻付き卵の 66.4% および 116 サンプルの輸入殻付き卵の 26%に、DDT またはその代謝産物が含まれていたと報告している。これらの残留の平均レベルはそれぞれ 0.08 の ppm および 0.02 ppm であったが、サンプルの多くの割合で 0.1 ppm を上回る残留を含有していた。群を抜いて、残留を最も高い割合で含んでいたのは、DDE の形であった。

1966-67 年にオーストラリアで検査された液卵の 537 点のサンプルのうち、40%は DDT の代謝物の痕跡を含むことが分かり、大半は、0.25ppm 未満であった。検査されたすべてのサンプルのうち、0.5 ppm を上回る残留を含有するものは 1%のみであったが、9%のサンプルは、0.26~0.5 ppm の範囲にあった。

データは、飼料中の残留が DDT 0.5 ppm を下回ると、DDT、DDE および TDE の総残留が 0.5 ppm を下回る卵をもたらすことを示唆した。

許容量と実用残留限界に関する勧告（原文、4 ページ）

評価（Appraisal）（原文、4 ページ）

家きんの DDT による処理が許可されておらず、DDT を穀物および動物飼料の処理に使用していない米国、カナダ、豪州といった国においても、有意な水準の DDT 残留が卵に発生することが示され

た。

入手可能な情報は、DDT が環境からあるいは動物の飼料から除去できないことを示唆している。卵黄中の少量の DDT 代謝物の存在は、昆虫による襲撃から人、食用作物および動物を保護した結果として発生する。

また、ココアおよびチョコレートに関するコーデックス委員会は、ココアおよびおよびココア製品中の DDT 許容量を要請したが、決定に達するまでの十分なデータを会議に提供しなかった。

本会議は、1967 年の合同会議 (FAO/WHO, 1968a および b) で作成された報告およびモノグラフに含まれているミルクおよび乳製品中の DDT に関する実用残留限界に関して、これらの勧告に誤りがあったことに合意した。ミルクと乳製品に対する実用残留限界 (脂肪ベース) は、それぞれ 0.05 ppm および 1.25 ppm であるべきとしている。

1967 年の報告およびモノグラフ文 (FAO/WHO, 1968a および b) 中にある、以前に推奨した、殻無しを基本としたナッツに関する暫定許容量の記載漏れにも注目すべきである (FAO/WHO, 1967)。

勧告 (原文、5 ページ)

以前に推奨された一時的許容量および実用残留限界 (修正されたもの) に加え、1970 年まで有効:

暫定許容量 (原文、5 ページ)

リンゴ、洋ナシ、モモ、アプリコット、 小果樹類 (イチゴを除く)、 野菜 (根菜類を除く)、 肉、魚もしくは家きん (脂肪ベース)	7.0 ppm
ナッツ (殻つき)	1.0 ppm
イチゴ、根菜類	1.0 ppm
サクランボ、プラム、柑橘類、 熱帯果実	3.5 ppm

実用残留限界 (原文、5 ページ)

全乳	0.05 ppm
乳製品 (脂肪ベース)	1.25 ppm

会議は、次の実用残留限界を推奨し、1970 年まで有効:

卵 (殻なしベース)	0.5 ppm
------------	---------

上記の暫定許容量および実用残留限界は、特段の表示がない限り、流通している原料農産物に適用する。果物や野菜の場合、許容量は、収穫後および一般に小売される前に実用可能な限りすぐに適用されるべきである。国際貿易に参入している商品の場合、適用可能な限りすぐに入国時に輸入国が許容量を適用すべきである。

原文目次

RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	1
Background.....	1
Residues resulting from supervised trials.....	2
Evidence of residues in food moving in commerce or at consumption	4
RECOMMENDATIONS FOR TOLERANCES AND PRACTICAL RESIDUE LIMITS	4
Appraisal	4
Recommendations.....	5
REFERENCES	6

略称等

略称等	正式名称（英語）	日本語訳
DDE	dichlorodiphenyldichloroethylene	ジクロロジフェニルジクロロエチレン
DDT	dichlorodiphenyltrichloroethane	ジクロロジフェニルトリクロロエタン
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際がん研究機関
TDE	1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane	DDD(ジクロロジフェニルジクロロエタン) の同義語
WHO	World Health Organization	世界保健機関

DDT の毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 152. DDT (FAO/PL:1969/M/17/1))

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
発がん性 (経口)	アカゲザル	0、5、50、200 および 5000 ppm を混餌投与 (7.5 年以上)	組織病理学的に、いずれの動物においても腫瘍形成なし。	1	2
発がん性 (経口)	マウス	DDT 2.8~3 ppm (0.4~0.7 mg/kg bw/日) で混餌投与	白血病の発生は、試験動物で総計 85 匹 (12.4%)、対照群で 10 匹(2.5%)。F3 世代で明らかな有意となった。腫瘍の発生率は、F2 群で有意となった。しかし、全 5 世代の結果を利用する場合、各世代の腫瘍発症率で累進的増加を起こしたことによる世代間累積影響の疑いを裏付けられなかった。DDT 群では合計 196 匹の有がん動物 (28.7%)、対照群では 13 匹(3.2%)。最も多い腫瘍型は、白血病、肺がん、血管内皮腫および細網細胞がんであった。	2	2
発がん性 (経口)	マウス	DDT 7 日齢~4 週齢 (離乳時) : 46 mg/kg bw を強 制経口投与 離乳以降 : 140 ppm を混餌投 与 (18 ヶ月)	肝がんの発生率 ; <ul style="list-style-type: none"> 投与群 : 雄 35 匹のうち 18 匹 (51%)、雌 24 匹のうち 5 匹(21%) 対照群 : 雄 162 匹のうち 13 匹 (18%)、雌 158 匹のうち 7 匹 (0.6%)。 	2	2
発がん性	マウス	DDT 0、100 ppm で 混餌投与 (最大 2 年間)	BALB/cJ および C3HeB/FeJ の 2 系統で検討。 <ul style="list-style-type: none"> BALB/cJ 系統 : 対照群と比べて、DDT 投与群での腫瘍の有意な増加なし。ただし、死亡率が高かったため、本結果は不確かなものと思われた。 C3HeB/FeJ 系統 : 死亡数ははるかに低かった。雌での肝がん (hepatoma) の発生率は DDT 投与群で 24%、対照群で 9%であった。しかし、対照群と比べて他部位での腫瘍の漫然とした発生があり、結果的に腫瘍の全発生率の全体的な増加は無いという結果がもたらされた。 肝細胞がん(hepatocarcinoma)の発生率は、両系統の雌雄の投与群と対照群で、同様に低かった。 	2	2

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
発がん性	ラット	DDT 試験 1 : 0、100、200、 400、800ppm (2年間) 試験 2 : 0、200、400、 600、800ppm (2年間) 追加群に 600、 800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 400ppm 以上投与した群で、投与量に関連して死亡率が増加。神経症状あり。 すべての濃度で典型的な肝臓病変あり。 75 匹中 4 匹で肝細胞がん、その他の 11 匹のラットで結節性の腺腫様過形成。 	2	3
発がん性	マス	DDT 0~9600 ppm (2年間)	<ul style="list-style-type: none"> 75 ppm 群:15 ヶ月の DDT 投与後に 19 匹中 7 匹の魚に肝がんを呈した。 死亡率は、2400 および 9600 ppm 群で高かった。 	3	3
ADI	ヒト		条件付き ADI(CONDITIONAL ACCEPTABLE DAILY INTAKE) : 0~0.005 mg/kg bw	4	5

FAO/PL:1969/M/17/1

WHO/FOOD ADD./70.38

食品中に存在する農薬残留物の 1969 年評価

モノグラフ

FAO と WHO による共同発行

本文書の内容は、FAO 専門作業部会及び残留農薬に関する WHO 専門委員会による合同会議(1969 年 12 月 8-15 日、ローマで開催)における審議の結果である。

国際連合食糧農業機関

世界保健機関

ローマ、1970 年

DDT

説明(原文、1 ページ)

本殺虫剤は、1966 年に殺虫剤残留に関する合同 FAO/WHO 合同会議によって評価を行った (FAO/WHO, 1967b)。特に代謝に関する追加情報を 1967 年に再度検討し、モノグラフ補遺 (FAO/WHO, 1968b) とした。DDT の危険に対する最近の社会的関心、特に DDT で投与した実験動物における腫瘍発現率の増加の報告について、そして生体および一般に環境全域における DDT の広範な発生に対するものは、本合同会議の審理続行 (further consideration) をもたらした。本モノグラフ補遺は、DDT の腫瘍を誘発する働きの可能性について有効なデータを要約する。会議の報告書 (general report) (FAO/WHO, 1970a) 2.6 節は、一般環境上の側面に関するコメントを含む。

一日許容摂取量の評価 E(原文、1 ページ)

毒性試験(原文、1 ページ)

発がん性試験(原文、2 ページ)

サル

雌雄混合のアカゲザル(雄 12 匹および雌 12 匹)を群に分け、0、5、50、200 および 5000 ppm を混餌投与し、7.5 年以上の期間にわたり飼育した。いくつかの臓器について生検を行った。組織病理

学的には、いずれの動物においても腫瘍形成の記録は得られなかった(Durham et al., 1963)

マウス

合計 683 匹のBALB/c系マウスに 5 世代にわたり DDT を 2.8~3 ppm(0.4~0.7 mg/kg体重/日)の濃度で 6 日間混餌投与した。406 匹の対照群に投与した飼料のバックグラウンドの DDT 量は、0.03~0.05mg/kg体重/日の摂取に相当した。総計で 85 匹の試験動物(12.4%)に白血病が生じたが、対照群は 10(2.5%)のみであった。F3 世代で明らかな有意になった。DDT 群における腫瘍の発生率は、1 世代前に有意に達した(F2 群で)。しかし、全 5 世代の結果を利用する場合、各世代の腫瘍発症率で累進的増加を起こしたことによる世代間累積影響の疑いを裏付けられなかった。DDT 群では合計 196 匹の有がん動物(28.7%)、対照群では 13 匹(3.2%)であった。最も多い腫瘍型は、白血病、肺がん、血管内皮腫および細網細胞がん(reticulum cell carcinoma)¹であった(Kemény and Tarjan, 1966; Tarjan and Kemény, 1969)。

1 群 18 匹の 2 つの交雑系統の雌雄マウスに DDT を 18 ヶ月投与した。7 日齢から 4 週齢での離乳時まで強制経口投与で 46 mg/kg 体重を与え、その後 140 ppm に該当する量の DDT を混餌投与した。肝がんの発生率は、投与群雄 35 匹のうち 18 匹(51%)、投与群雌 24 匹のうち 5 匹(21%)で、対照群では、雄 162 匹のうち 13 匹(18%)および雌 158 匹のうち 7 匹(0.6%)であった(Innes et al., 1969)。

BALB/cJ および C3HeB/FeJ の 2 系統のマウスを 2 群に分割し、各群に各系統の雌雄をそれぞれ 100 匹とした。最大 2 年間、0、100 ppm の DDT を混餌投与した。BALB/cJ 系統では、対照群と比べると、DDT 投与群における腫瘍の有意な増加はなかったが、この系統での死亡率が高かったため、本結果は不確かなものと思われた。C3HeB/FeJ 系統では、死亡数をはるかに低かった。この系統の雌は、対照群の 9%と比較すると、DDT 投与群では肝がん(hepatoma)の発生率 24%を示した。しかし、対照群と比べるとこの群には他部位での腫瘍の漫然とした発生(loiter incidence)があり、結果的に腫瘍の全発生率の全体的な増加は無いという結果がもたらされた。肝細胞がん(hepatocarcinoma)の発生率は、両系統の雌雄の投与群と対照群で、同様に低かった(Fitzhugh, 1969)。

ラット

1 群 12 匹の雄ラットに DDT を 2 年間にわたって、0、100、200、400、800ppmの濃度で混餌投与した。別の実験では、雌雄 24 匹(12 匹の雌、12 匹の雄)に同期間²、0、200、400、600、800 ppm を投与した。また、さらに 24 匹の追加群に 600、800 ppm を乾燥状態で投与した。400ppm以上投与した群では、投与量に関連して死亡率が増加した。400ppm以上の投与群で認められた神経症状以外に、すべての濃度で典型的な肝臓病変(typical liver lesions)が認められた。肝細胞がんが 75 匹中 4

¹ 原文"reticulum cell"は、reticulum cellのスペルミスであると解釈した。

² FAO Meeting Report No. PL:1965/10/1 には同文献を引用した同文章があり、本文書の原文"during the came period"は、"during the same period" のスペルミスであると解釈した。

匹で認められ、その他 11 匹のラットで結節性の腺腫様過形成(nodular adenomatoid hyperplasia)を示した。著者らは、肝細胞腫瘍の形成のための最低限の兆候は明らかであり、この特徴は 18 ヶ月間の投与後に初めて明らかとなったと結論づけた(Fitzhugh and Nelson, 1947)。

マス

ニジマスに DDT を 2 年間にわたって、0~9600 ppm の範囲の種々のレベルで投与した。75 ppm レベルでは、15 ヶ月の DDT 投与後に 19 匹中 7 匹の魚に肝がんを呈した。死亡率は、2400 および 9600 ppm 群で高かった(Halver, 1967)。

マウスやラットへの DDT の潜在的発がん性の調査に関する研究(WHO 後援)は、International Agency for Research on Cancer, Lyon, France (がん研究のための国際機関フランス・リヨン) ; National Institute for the Study and Cure of Tumours, Milan, Italy (がんの研究および治療のための国立研究所(イタリア・ミラノ)、実験腫瘍学および臨床腫瘍学研究所(モスクワ、U. S. S. R.)、および腫瘍学研究所(レニングラード、U. S. S. R) で現在実施されている。これらの研究結果は、1971 年に得られる見込みである。

ヒトにおける所見(原文、4 ページ)

DDT を生産する工場で本化合物に 11~19 年暴露された 35 人の男性に対する研究が行われた。これらの労働者における DDT とその代謝産物の濃度は、38-647 ppm の範囲であった。身体検査および臨床検査では、どのようながん発症や血液疾患も明らかにならず、唯一の異常は 5 人の男性における高いリンパ球顆粒球比率(lymphocyte-granulocyte ratio) (>1.0)であった(Laws et al., 1967)。

死亡前に、肝臓、脳および他の臓器の多様な病理を示した 271 例について、脂肪の生検により有機塩素系農薬の濃度を定量した。これらの農薬の濃度を無作為の解剖症例の脂肪に含まれるものと比較した。DDT の濃度は、肺、胃、直腸、膵、前立腺、および膀胱のがんで死亡した患者において正常値の 2-3 倍であった。また、近親者への面談によって得られたデータにより、DDT の家庭使用と脂肪中の DDT とその代謝物の濃度間の顕著な関係性を明らかにした。多くの患者の衰弱状態により、農薬濃度は脂肪組織の脂肪の損失に関連して高くなり、残った脂肪中においてはより高い農薬の濃度が上昇する可能性があると考えた。しかし、体重減少と農薬濃度と比べても、そのような関係は認められなかった。

したがって、疾患が高い農薬濃度を引き起こしたか、あるいはその逆であるのか不明である(Radomski et al., 1968)

他の疫学研究では、ヒトのがんと DDT との間のいかなる関連性も明らかにされなかった(Hayes, 1961; New York, 1969)

コメント(原文、4 ページ)

利用可能な実験データでは、DDT の潜在的発がん性の明確な評価を可能にする十分な情報を提供できない。しかし、このことは DDT について広範囲にわたって試験を実施しなければならないことを強く示している。実際、1967 年の FAO/WHO 合同会議では、すでに追加研究の必要性を認識していた。この勧告後、WHO および IARC によって作業が開始された。これらの研究結果は、1971 年までは利用できないだろう。これらの理由のため、DDT の人への潜在的危険性に関する明確な知見は、現在得ることができない。しかし、DDT から人への危険性を除外しなかったため、DDT の使用は十分な代替がないような状況に限定すべきであることが推奨される。

この配慮に照らし、絶対に必要な場合を除いて DDT の使用を制限するため、1 日許容摂取量を下げ、それを条件付 1 日許容摂取量に変更することを決定した。

毒性学的評価(原文、5 ページ)

重要な毒性学的影響を起こさないレベル(Level causing no significant toxicological effect) (原文、5 ページ)

ラット: 飼料中 1 ppm、0.05 mg/kg 体重/日に相当

ヒトの条件付一日許容量の推定(原文、5 ページ)

0-0.005 mg/kg 体重

食品中の残留とその評価(原文、5 ページ)

使用パターン(原文、5 ページ)

会議は、複数の国で DDT の使用パターンおよびの使用規模が改正されていることを認識した。結果として、多くの農作物の残留濃度は、大幅に低下する可能性が高い。暫定許容量についての勧告を再度検討するために、適切な臨床試験に基づく残留の詳細を含めた、各国の修正された使用パターンの新しい情報が必要である

これらの勧告の検討を優先する必要があるかどうかを考慮する際、実施された少数のトータルダイエット試験により、DDT とその代謝産物の最大摂取量は本会議で設定した 1 日許容摂取量を十分下回ることが明らかになったことを留意した。

許容量、暫定許容量あるいは実用残留限界の勧告(原文、6 ページ)

取引経路で移動する魚の残留濃度についての十分な情報が入手できないために取り下げられた、魚

に関する以前に提案された許容量を除き、会議は、研究統報の結果がでるまでその他の許容量が事実上有効であることについて合意した。

必要な追加研究あるいは情報(1971年7月30日以前) (原文、6ページ)

1. 現在進行中である発がん性試験の結果。
2. 農産物の正式に認可された使用に関する情報と適切な試験に由来するその残留物。

以下も参照:

[Toxicological Abbreviations](#)

[DDT \(ICSC\)](#)

[DDT \(PDS\)](#)

[DDT \(JECFA Evaluation\)](#)

[DDT \(PIM 127\)](#)

[DDT \(FAO Meeting Report PL/1965/10/1\)](#)

[DDT \(FAO/PL:CP/15\)](#)

[DDT \(FAO/PL:1967/M/11/1\)](#)

[DDT \(FAO/PL:1968/M/9/1\)](#)

[DDT \(Pesticide residues in food: 1979 evaluations\)](#)

[DDT \(Pesticide residues in food: 1980 evaluations\)](#)

[DDT \(Pesticide residues in food: 1984 evaluations\)](#)

[DDT \(JMPR Evaluations 2000 Part II Toxicological\)](#)

原文目次

EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE.....	1
TOXICOLOGICAL STUDIES.....	1
OBSERVATIONS IN MAN	4
COMMENTS.....	4
TOXICOLOGICAL EVALUATION	5
ESTIMATE OF CONDITIONAL ACCEPTABLE DAILY INTAKE FOR MAN.....	5
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	5
USE PATTERN.....	5
RECOMMENDATIONS FOR TOLERANCES, TEMPORARY TOLERANCES OR PRACTICAL.....	6
FURTHER WORK OR INFORMATION	6
REFERENCES	6

略称等

略称等	正式名称（英語）	日本語訳
DDT	dichlorodiphenyltrichloroethane	ジクロロジフェニルトリクロロエタン
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際がん研究機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関

DDT の毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 471. DDT (Pesticide residues in food: 1979 evaluations))

一覧表に記入すべき毒性情報はなかった。

試験 種類	供試 動物等	投与量 (投与期間等)	結 果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)

食品中に存在する農薬残留物 – 1979 年

FAO と WHO による共催

1979 年の評価

食品および環境中の残留農薬に関する FAO 専門家会議及び残留農薬に関する WHO 専門家グループによる合同会議

ジェノバ、1979 年 12 月 3-12 日

DDT

毒性学

第 1969 回の会合により、DDT について、条件付き摂取許容量 0-0.005 mg/kg 体重が設定された。本会合においては、新規の発がん性試験に関する詳細データおよび WHO 基準文書 No. 9 に含まれるいくつかの毒性試験の要約が提供された。さらに、会議では、主として熱帯の国々では農業における DDT の重要な用途があること、熱帯環境下では DDT の分解は従来信じられてきたよりも迅速に進むことが情報提供された。本会議は、今後の早急な会議により、DDT の再評価を行うべきであることを勧告する。

以下も参照のこと：

[Toxicological Abbreviations](#)

[DDT \(ICSC\)](#)

[DDT \(PDS\)](#)

[DDT \(JECFA Evaluation\)](#)

[DDT \(PIM 127\)](#)

[DDT \(FAO Meeting Report PL/1965/10/1\)](#)

[DDT \(FAO/PL:CP/15\)](#)

[DDT \(FAO/PL:1967/M/11/1\)](#)

[DDT \(FAO/PL:1968/M/9/1\)](#)

[DDT \(FAO/PL:1969/M/17/1\)](#)

[DDT \(Pesticide residues in food: 1980 evaluations\)](#)

[DDT \(Pesticide residues in food: 1984 evaluations\)](#)

[DDT \(JMPR Evaluations 2000 Part II Toxicological\)](#)

原文目次

(省略)

略称等

略称等	正式名称（英語）	日本語訳
DDT	dichlorodiphenyltrichloroethane	ジクロロジフェニルトリクロロエタン
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関

DDT の毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 695. DDT (Pesticide residues in food: 1984 evaluations))

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
発がん性	マウス	p,p'-DDT 3mg/kg を混餌 投与 (5 世代)	<ul style="list-style-type: none"> DDT の平均 1 日摂取量は 0.4～0.7mg/kg。 純粋 DDT を含有した飼料を与えられた F3 世代にて白血病の増加。 F4 および F5 世代に見つかる全悪性腫瘍の少なくとも 3 分の 1 は、骨髄性白血病であった。 肺癌の発生率が高かった (マウス 196 匹中 116 匹)。 他の多くの腫瘍が報告されたが、肝細胞癌は極めて少なかった。 	5	6
発がん性	マウス	DDT 0、100 ppm で混 餌投与 (最大 2 年間)	<p>BALB/cJ および C3HeB/FeJ の 2 系統で検討。</p> <ul style="list-style-type: none"> BALB/cJ 系統: 対照群と比べて、DDT 投与群での腫瘍の有意な増加なし。ただし、死亡率が高かったため、本結果は不確かなものと思われた。 C3HeB/FeJ 系統: 死亡数は非常に低かった。雌での肝がん (hepatoma) の発生率は DDT 投与群で 24%、対照群で 9%であった。しかし、対照群と比べて他の部位の腫瘍発生率がより低かったため、結果として腫瘍の総発生率については全体的な増加とならなかった。 肝細胞がん (hepatocarcinoma) の発生率は、両系統の雌雄の投与群と対照群で、同様に低かった。 	5	6
発がん性	マウス	DDT 当初 4 週間： 46 mg/kg bw を 強制経口投与 その後： 約 21mg/kg/日 で混餌投与 (約 18 ヶ月)	<p>投与群の雄および雌の多くに肝臓癌がみられ、リンパ腫は有意に対照群を上回り、肺およびリンパ腺の腫瘍、特に腺腫が報告された。</p>	5	7
発がん性	マウス	DDT 0.3～37.5mg/kg/ 日 (2 世代)	<ul style="list-style-type: none"> 雌マウス: 0.3 および 3.0mg/kg/日投与群では、癌発生率の増加なし。7.5 mg/kg/日の投与では微増、37.5 mg/kg/日ではより高い率で発症。 雄マウス: すべての投与量において、自然発生癌を上回る割合で肝臓を発症。 	5	7

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
発がん性	マウス	DDT 7.5、15 mg/kg (104 週間)	<ul style="list-style-type: none"> 肝腫瘍の発達においては、用量反応が認められ、15 mg/kg/日では 53%、7.5mg/kg/日では 37%、対照群では 13%に腫瘍が認められた。 雌ではより多くの腫瘍が存在するようであり、特に高用量群と対照群に多いようであった。 同様の研究では、対照群の雄と雌の両方に 23%の腫瘍があったが、高用量群の雄での発生率は 77%、雌では 87%であった。 	6	7
発がん性	マウス	DDT 親動物：1.5、 7.5mg/kg/日 F1～F5 の児動物： 6-8 週齢から 10 mg/kg/日 強制経口投与 (生涯)	<ul style="list-style-type: none"> 肺腺腫の増加は、最高用量でのみ認められた。 肝腫瘍は検出されなかった。 	6	7
発がん性	マウス	DDT 0.3、3、37.5 mg/kg/日 (生涯)	<ul style="list-style-type: none"> 0.3 および 3.0 mg/kg/日：腫瘍形成、組織学的異常なし。 37.5mg/kg/日：肝がんの発生率の増加が認められた。悪性リンパ腫が減少。 	6	7
発がん性	マウス	DDT 37.5 mg/kg/日 (15 週または 30 週)	<ul style="list-style-type: none"> 暴露期間が短いほど、肝臓腫瘍の発現率は低かった。 剖検において、肝癌の数およびサイズは、暴露期間と相関。 周辺組織への侵入能の痕跡、細胞の異常増殖または転移性は、なし。 	6	8
発がん性	マウス	DDE、DDD それぞれ 37.5 mg/kg/日 DDE と DDD 18.75 mg/kg/日 の混合物	<ul style="list-style-type: none"> DDE では、DDD より多くの肝腫瘍が発生。 肺腺腫は、DDD のみの場合に増加。 DDE が DDD と混合された場合、または DDE が単独で投与された場合に、肺腺腫は減少。 DDD および DDE を組み合わせで投与した場合、肝細胞腫瘍の頻度は雌雄両方で増加。 	6	8
発がん性	マウス	DDT 15mg/kg/日で混 餌投与 あるいは 10 mg/kg/日 で 経管栄養 (80 週間)	<ul style="list-style-type: none"> 40 週後に DDT の毒性症状あり。 DDT 投与により、リンパ組織、肺および肝臓の腫瘍は有意に増加。感受性は、雌雄同等であった。 	6	8

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
発がん性	マウス	DDT 3.3-26mg/kg/日 DDD 62-124mg/kg/日 DDE 22-38 mg/kg/日 を混餌投与 (78 週)	<ul style="list-style-type: none"> DDT および DDD には発がん性なし。 DDE は、雌雄両方で、有意に用量相関性の肝細胞癌発生率の上昇。 	7	8
発がん性	ハムスター	DDT 40-80 mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> 通常の発生率を超える腫瘍は観察されなかった。 別の試験においても、80mg/kg/日相当の用量では、腫瘍形成なし。 	7	8
発がん性	ハムスター	DDT 0、125、250、 500ppm で混餌 投与 (生涯)	<ul style="list-style-type: none"> 腫瘍の発生率：対照群の雄では8%、投与群の雄では17%～28%。対照群の雌では13%、投与群の雌では11%～20%。 投与群の雄の副腎皮質における腫瘍には、用量と相関する増加があるようであった。 著者らは、対照群と投与群の間には有意差がないと結論づけた。 	7	9
発がん性	ハムスター	DDE 500、1000ppm (生涯) 実験対照群には DDT 1000ppm を投与	<ul style="list-style-type: none"> DDE は、ハムスターの寿命の後期に肝細胞腫瘍を発生させた。 500ppm 投与群では、雌の15%および雄の47%が腫瘍性結節を有した。1000ppm 投与群では、雌の21%および雄の33%で腫瘍が認められた。 シリアンゴールデンハムスターは、通常、老化とともに副腎皮質腺腫を発症するが、DDE 群と DDT 群とも、対照群より多くの腫瘍あり。 	7	9
発がん性	ラット	DDT 試験 1： 0、100、200、 400、800ppm (2 年間) 試験 2： 0、200、400、 600、800ppm (2 年間) 追加群に 600、 800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 400ppm 以上投与した群で、投与量に関連して死亡率が増加。神経症状あり。 すべての濃度で肝臓病変あり。 75 匹中 4 匹で肝細胞がん、その他の 11 匹のラットで結節性の腺腫様過形成。 	10	11
発がん性	ラット	高脂肪、低脂肪 および通常の 飼料を DDT あり、 DDT なしで 投与	白血病の発生率の上昇は飼料に 関連しており、DDT とは相関なし。	10	11

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
発がん性	ラット	DDT 7.5、12.0mg/kg/ 日 (2年間)	相乗効果または相加作用ならびに いかなる腫瘍形成における変化も なし。	10	11
発がん性	ラット	DDT 200ppm (27ヶ月間) ※ DDT は 12mg/kg/日のア ラマイト、メト キシクロル、チ オ尿素とそれ ぞれ混合	<ul style="list-style-type: none"> 投与群では、対照群より腫瘍形 成が少なかった。しかし、高用 量の DDT では、肝重量および肝 臓の病態特性の増加あり。 DDT およびアラマイト、あるい はこれら二つとメトキシクロル およびチオ尿素との混合物を投 与されたラットでいくつかの肝 臓腫瘍が見つかったが、腫瘍形 成の発生率は有意ではなかつ た。 	10	11
発がん性	ラット	DDT 10-30 mg/kg/日	肝細胞毒性または肝腫瘍は観察さ れなかった。しかし、少量の 2-AAF の単回投与を追加すると、特に雄 で、それよりは少ないが雌でも、肝 腫瘍が大幅に増加。	10	12
発がん性	ラット	DDT 25mg/kg/日	より高い肝細胞腫瘍発生率を示し た。	10	12
発がん性	ラット	DDT とフェノ バルビタール、 それぞれ 25mg/kg/日の同 時投与 (生涯)	肝細胞癌（雌では 79.3%、雄では 46.4%）を含む原発性肝腫瘍を起こ した。	10	12
発がん性	ラット	DDT、DDD、 DDE (78週間)	<ul style="list-style-type: none"> 雌雄とも、DDT または DDE に よる発癌性の証拠なし。 DDD は雌の腫瘍形成を起こさ なかったが、雄では甲状腺の濾 胞細胞腺腫および癌が増加。 DDE は肝毒性であることが証 明され、小葉の中心壊死および 脂肪変性は観察されたが、肝臓 の腫瘍数の増加はなし。 	10	12
発がん性	ラット	DDT 125、250、 500ppm で混餌 投与 (生涯)	<ul style="list-style-type: none"> 全群について、体重増加、成長、 生存率について、有害な変化は 認められなかった。 雌で肝細胞癌の大幅な増加。雄 ではなし。いかなる種類の転移 もなし。 	11	12
発がん性	アカゲ サル	0、5、50、200 および 5000 ppm を混餌投与 (7.5年以上)	組織病理学的に、いずれの動物にお いても腫瘍形成なし。	13	13

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
発がん性	アカゲザル	DDT 20 mg/kgを週に 5日強制経口投与 (134ヶ月間)	<ul style="list-style-type: none"> 5匹のサルが死亡。いずれの動物にも腫瘍なし。死亡した全動物に、死亡前に激しい痙攣および振戦あり。これは、中枢神経系毒性を引き起こす DDT に関連したものと仮定された。 19匹の生存アカゲザルは正常であると思われ、腫瘍形成に関する証拠なし。 αフェトプロテイン生化学検査で変化なし。 	13	13
ADI	ヒト		0~0.02 mg/kg bw/日	17	19

食品中に存在する農薬残留物 – 1984 年

FAO と WHO による共催

1984 年の評価

モノグラフ

食品および環境中の残留農薬に関する FAO 専門家会議及び残留農薬に関する WHO 専門家グループの
合同会議によるデータおよび勧告
ローマ、1984 年 9 月 24 日 – 10 月 3 日

国際連合食糧農業機関
世界保健機関
ローマ、1985 年

DDT

説明

この農薬は 1963、1965、1966、1967、1968、1969、1971、1974、1977、1978、1979、1980 および 1983 年の合同会議によって 1 日許容摂取量を評価された¹。ADI 0-0.005 mg/kg bwは 1963 年に割り当てられ、1965 年に 0-0.01 mg/kg bwに変更された。1967 年に、ADI は代謝産物 DDD および DDE (あるいはその 3 つの組み合わせのどれでも) に拡張された。1969 年に、DDT の潜在的発がん性に関する懸念のため、合同会議は ADI を 0.005 に下げ、そしてそれを条件付きの状況に変更した。1983 年に、合同会議は完全な再評価のための毒性データベースのレビューを推奨した。

最近、DDT 毒性のレビューがいくつか発表された (適切な参考文献がテキストで示されている (appropriate references are given in the text)) ことを考慮し、このモノグラフでは、これらの最近のレビューで報告されていない新しいデータと、関連化学的特性、代謝、がん原性についての特殊試験およびヒトでの観察に関する新しいおよびまたは古いデータのみを報告する。会議は、これらのデータでの DDT に関する再評価および決定を基礎とした。

¹ FAO および WHO 文書については付属書 2 参照

同一性 (IDENTITY) (原文、2 ページ)

異性体の化学名、構造式、製剤および命名法に関する情報は、前の FAO/WHO レビュー (FAO/WHO 他 [WHO, 1979; IARC, 1974; NIOSH, 1978]) から入手できる。

他の関連化学的特性

DDT の光化学的挙動の研究が最近報告されている (Parlar, 1980a, b)。

表面に吸着した DDT の吸収スペクトルと、n-ヘキサン中の吸収スペクトルを比較することにより、吸着が紫外線挙動に影響することが実証された。 DDT の分解を担う L_p バンドはより高い波長へと変化し、結果として対流圏 (290nm 超) の分光領域に入る。

したがって、各バンドの明度の 10-20nm から 5 倍増までのシフトは、吸着相に記録される (Gab 他、1974、1975)。

発色団を持たない DDT は、吸着状態において 290nm 超の波長によって励起される可能性がある。実験により、290 nm 超の波長で照射された場合でさえも、DDT および DDE が二酸化炭素および塩化水素に分解されることが示された。いくつかの塩素化芳香族化合物では、無機化生成物の形成は検出できない。表 1 は、DDT および DDE が非常に簡単に CO_2 および HCl に分解される可能性があることを示している (Parlar, 1981)。

表 1 塩素化アルカリと比較した DDT の光無機化 (Photomineralization)

物質	Quartz (3d) ¹		Pyrex (6d) ¹	
	HCl and/or Cl ₂ (%)	CO ₂ 形成 (%)	HCl and/or Cl ₂ (%)	CO ₂ 形成 (%)
DDT	75	82	35	42
DDE	78	85	45	55
ヘキサクロロブ タジェン	40	42	44	40
テトラクロロエ チレン	35	37	25	26

¹ パーセンテージは、実際に形成された CO_2 /Cl 量を、最初に吸着された量の全無機化から期待される CO_2 /Cl の量で割ったもの (200ug の ¹⁴C-化合物 / 200g のシリカゲル)。

DDT および DDE は日射の影響下で、固相で、酸素の存在下で反応し、直接 CO_2 および HCl になる (Parlar, 1981)。結果を表 2 にまとめて示す。

表2 酸素の流れを用いた固体形態における DDT およびさまざまな有機塩素系化合物の光無機化 (Photomineralization)

化合物 (それぞれ 80mg)	Quartz (2 日間)		Pyrex (6 日間)	
	CO ₂	HCl	CO ₂	HCl
ディルドリン	51	19	8	3
ヘキサクロロベンゼン	46	19	n. d.	n. d.
ペンタクロロベンゼン	51	25	n. d.	n. d.
2, 2', 4', 5, 5' -ヘキサクロロビフェニル	47	21	n. d.	n. d.
DDT	82	85	15	8

n. d. = 検出されず

水または有機溶媒での日射は、DDT がほとんど DDE およびジクロロジベンゾケトン (dichlorodibenzoketone) に変換される可能性があることを示す。DDT は、対流圏に存在する波長でのこれらの条件下で分解可能である (Plimmer 他、1970; Wichmann 他、1946; Roburn 他、1983)。

気相での DDT は DDE に少量変換される。そのプロセスはパラフィンなどのプロトン供与体の存在下で促進される可能性がある (Parlar, 1983)。

これらの実験、特に DDT が表面で吸着される場合、の結果は、DDT が世界中で起こっている自然条件の下で容易に生分解性であることを示す。

1 日許容摂取量の評価 (原文、2 ページ)

生化学的側面 (原文、4 ページ)

吸収、分布および排出 (原文、4 ページ)

DDT の吸収、分布および排出については、FAO/WHO (1963 年、1965 年、1966 年、1967 年) やその他の著者 (Hayes, 1965; IARC, 1974; EPA, 1975; NIOSH, 1978; WHO, 1979) によるレビューが行われた。

代謝 (原文、4 ページ)

DDT の代謝については、JMPR (1963 年、1965 年、1966 年、1967 年) および他の著者 (Hayes, 1965 年; IARC, 1974 年; NIOSH, 1978 年; WHO, 1979 年) によって検討された。

シリアンゴールデンハムスターの雄雌に 1000mg/kg ¹⁴C-DDT を経口投与し、3 日間糞便および尿を採取した。総投与量の約 60 パーセントが回収され、放射能回収率は糞便中の方が尿中よりも高か

った(約50パーセント対10パーセント)。経口致死量(5×1000 mg/kgまで)投与後、脳中DDTは、投与12時間後に約25 ppm、死亡時に約50～70ppmとなった。

25mg/kgで経口投与したDDTおよびその代謝産物DDA、DDDおよびDDEは、以下のように総DDAとして、尿中に排出された：それぞれ10、60、50、0パーセント(Gingell & Wallcave, 1974年)。シリアンゴールデンハムスターに¹⁴C-DDTを250 mg/kgで経口投与し、5日間採尿を実施した。

主な尿中代謝物は、DDAの抱合体であった。尿中のヘキサン抽出物のオートラジオクロマトグラムプロファイルでは、DDEの存在が示されなかった(Gingell, 1976年)。

スイスマウスの雄雌に25 mg/kgで¹⁴C-DDTを経口投与し、3日間糞便および尿を採取した。総投与量の約60パーセントが回収され、放射能回収率は糞便中の方が尿中よりも高かった(約55パーセント対5パーセント)。経口致死量(500 mg/kg)投与後、脳中DDTは、投与12時間後に39～46 ppm、死亡時に49～58となった。DDTおよびその代謝産物DDA、DDDおよびDDEを25mg/kgで経口投与した結果、尿中に排出された総DDAは以下の通りであった：それぞれ、5、47、13、0パーセント(Gingell & Wallcave, 1974年)。

CF-1マウスの雄雌に25 mg/kg ¹⁴C-DDT を経口投与し、5日間採尿を実施した。約15%の¹⁴Cが回収された。主な尿中代謝物は、DDAの抱合体であった。ヘキサン抽出物のオートラジオクロマトグラムにより、投与した¹⁴Cの0.8パーセントがDDEとして排泄されることが示された(Gingell, 1976年)。

DDTおよび代謝物質の組織中残留は、連続投与を行った数種の動物について測定された(Hays, 1965年; IARC, 1974年; NIOSH, 1978年; WHO, 1979年)。げっ歯類肝臓中のDDTおよび代謝産物の残留について、表3にまとめた。

表3. 食事性DDTにおいて維持されたげっ歯類中のDDT、DDE、DDDの肝残留

動物種	投与量 (ppm)	投与期間 (日)	肝臓中の全残留量 (range-ppm)	DDT/DDE 比率	参考文献
マウス	250	42	56-70	1.8	Gingell & Wallcave, 1974
ラット	200	140	13-35	5	IARC, 1974
ハムスター	250	42	8-9.3	9	Gingell & Wallcave, 1974

酵素および他の生化学パラメーターにおける影響 (原文、5 ページ)

これらの影響については、FAO/WHO (1963年、1965年、1967年)、WHO (1979年)、NIOSH (1978年) によってレビューされている。

毒性学研究 (原文、5 ページ)

繁殖試験 (原文、5 ページ)

これらの研究は、NIOSH (1978 年) および WHO (1979 年) によってレビューされている。

変異原性試験 (原文、6 ページ)

これらの研究は、WHO (1979 年)、NIOSH (1978 年) および IARC (1982 年) によってレビューされている。

がん原性試験 (原文、6 ページ)

マウス

6 世代にわたって、BALB/C マウスに 3mg/kg の p, p'-DDT を混餌投与した。対照群のマウスは 406 匹、実験群のマウスは 683 匹であり、DDT の平均 1 日摂取量は 0.4~0.7mg/kg であった。白血病の増加は、特に純粋 DDT を含有した飼料を与えられた F3 世代において観察された。F4 および F5 世代に見つかる全悪性腫瘍の少なくとも 3 分の 1 は、骨髄性白血病であった。肺癌の発生率が高いことが認められた (マウス 196 匹中 116 匹)。本研究から他の多くの腫瘍が報告されたが、肝細胞癌 (hepatocellular carcinomas) は極めて少なかった (Tarján & Kemény, 1969 年)。

2 種のマウス系統 (BALB/cJ および C₃HeB/FeJ) を群分けし、各群にはそれぞれ、両系統の雄 100 匹 および雌 100 匹が含まれた。各群に、最長 2 年間 0 または 100ppm の DDT を混餌給与した。BALB/cJ 系統では、DDT 投与群において対照群と比較して有意な腫瘍の増加は認められなかったが、本系統は両群とも死亡率が高いため、結果は疑わしいと考えられた。C₃HeB/FeJ 系統では、死亡数が非常に低かった。この系統の雌では、肝細胞癌 (hepatoma) の発生率は DDT 投与群で 24 パーセント、対照群で 9 パーセントであった。しかしながら、対照群と比較して、本群の他の部位の腫瘍発生率がより低かったため、結果として腫瘍の総発生率については全体的な増加とならなかった。肝細胞癌 (hepatocarcinoma) の発生率は、両系統の雄雌の投与群および対照群において等しく低かった (Fitzhugh, 1969 年)。

C₃H/Amf または AKR 系統のいずれかに C-57 BL/6 を交配させることによって産生される交雑系マウスに DDT を投与した。開始時には、DDT を 46.4mg/kg/日の最大耐量で強制経口投与し、4 週間後から実験終了時 (約 18 ヶ月) までは約 21mg/kg/日で混餌投与した。

DDT を投与された雄および雌の多くに肝臓癌がみられ、リンパ腫は有意に対照群を上回り、肺およびリンパ腺の腫瘍、特に腺腫が報告された (Innes et al., 1969)。

2 世代の CF-1 マウスに対して、生涯にわたって 0.3~37.5mg/kg/日で DDT を投与した。0.3 および 3.0mg/kg/日投与の雌マウスでは、癌発生率の増加はみられなかった。しかし、7.5mg/kg/日から微

増が始まり、37.5 mg/kg/日ではより高くなった。これに対し雄マウスでは、すべての投与量において、自然発生癌を上回る割合で肝癌を発症した(Tomatis et al., 1972)。

CF-1 マウスに対し、104 週にわたって、7.5mg/kg および 15 mg/kg の DDT を食事に混入して投与した。肝腫瘍の発達においては、用量反応が認められ、高用量である 15 mg/kg/日では 53%と高く、7.5mg/kg/日では 37%であった；対照群では 13%に腫瘍が認められた。雌ではより多くの腫瘍が存在するようであり、特に高用量群と対照群に多いようであった(Walker et al., 1973)。同様の研究では、対照群の雄と雌の両方に 23%の腫瘍があったが、一方で、高用量群の雄での発生率は 77%、雌では 87%であった。短命化は、すべてのグループの雌雄いずれにもみられなかった(Thorpe&Walker, 1973)。

strainAマウスに対し、生涯にわたって、ヒマワリ油にまぜたDDTを強制経口投与した。親動物に対し生涯、1.5 および 7.5 mg/kg/日で毎日投与し、F₁からF₅の児動物には、6-8 週齢から 10 mg/kg/日で投与した。肺腺腫の増加は、最高用量でのみ認められた。肝腫瘍は検出されなかった(Shabad et al., 1973)。

2 世代の BALB/C マウスに、生涯にわたって 0.3、3、37.5 mg/kg/日の DDT を投与した。0.3 および 3.0 mg/kg/日の用量では、腫瘍形成またはいかなる組織学的異常も見られなかった。37.5mg/kg/日の高用量では、肝がんの発生率の増加が認められた。37.5mg/kg/日では、悪性リンパ腫に減少が見られ、コロニーで観察されるレベルが正常の 50%から、実験コロニーでは一つが 14%、もう一方が 36%であった(Terracini et al., 1973)。

CF-1 マウスに、DDT を 37.5 mg/kg/日で、15 週または 30 週にわたって投与した。研究の開始から 65 週、95 週、120 週で、これらのマウスの剖検を行った。暴露期間が短いほど、肝臓腫瘍の発現率は低かった。剖検において、肝癌の数およびサイズは、暴露期間と相関関係にあることが観察された。周辺組織への侵入能の痕跡(invasiveness into surrounding tissues)、細胞の異常増殖(hyperplasia of the cells)または転移性(metastases)は、見られなかった(Tomatis et al., 1974a)。

DDE および DDD の各化合物それぞれ 37.5 mg/kg/日を用量として CF-1 マウスの食事に混ぜ、また、両化合物 18.75 mg/kg/日の混合物を投与した。DDE では、DDD より多くの肝腫瘍が発生することが確認された。さらに、肺腺腫は、DDD のみの場合に増加した。DDE が DDD と混合された場合、または DDE が単独で投与された場合に、肺腺腫の減少が観察された。しかし、DDD および DDE を組み合わせて投与した場合、肝細胞腫瘍の頻度は雌雄両方で増加した(Tomatis et al., 1974b)。

近交系スイスマウスに対し、80 週間にわたって食餌(15mg/kg/日)あるいは経管栄養(10 mg/kg/日)によって DDT 製剤の経口投与を行った。DDT の毒性症状は、40 週後に投与マウスで観察された。DDT 投与により、リンパ組織、肺および肝臓の腫瘍は有意に増加した。感受性は、雌雄同等であった(Kashyap et al., 1977)。

B6C3F1 マウスの雄 50 匹および雌 50 匹の群に対し、78 週にわたって食餌に混入した DDT (3.3-26mg/kg/日)、DDD (62-124mg/kg/日) または DDE (22-38 mg/kg/日) を投与した。DDT および DDD には発がん性がみられなかった。DDE は、雌雄両方で統計学的に有意な用量と相関する肝細胞癌発生率の上昇を引き起こした(米国国立癌研究所, 1978)。マウスでのがん原性研究について表 4 にまとめた。

ハムスター

シリアンゴールデンハムスターに、40-80 mg/kg/日の用量で DDT を投与した。通常の発生率を超える腫瘍は観察されなかった(Agete et al., 1970)。DDT は、80mg/kg/日相当の用量では、ハムスターにおいて腫瘍形成を引き起こさなかった(Graillet et al., 1975)。

シリアンゴールデンハムスターに、生涯にわたり 0ppm、125ppm、250ppm および 500ppm の DDT を混餌投与した。対照群の雄における腫瘍の発生率は 8%であったが、それに対して投与群の雄でみつけた腫瘍の数は 17%~28%の範囲であった。雌では、対照群でみつけた腫瘍の数は 13%であり、投与群の雌では 11%~20%の範囲であった。DDT を投与された雄の副腎皮質における腫瘍には、用量と相関する増加があるようであった。著者らは、対照群と DDT を含む飼料を投与された群の間には有意差がないと結論づけた(Cabral et al., 1982a)。

雌雄のシリアンゴールデンハムスターに、生涯にわたり、500ppm または 1000ppm の DDE を混餌投与した。実験対照群の動物は、DDT を 1000ppm 投与され、また第 4 群は対照群とした。各群は、雌雄各 40 匹のハムスターによって形成されていた。1000ppm の DDT を投与されたハムスターにおいて、DDT は腫瘍形成を起こさなかった。DDE は、ハムスターの寿命の後期に肝細胞腫瘍を発生させた。用量レベル 500ppm の DDE を投与された雌の 15%および雄の 47%は腫瘍性結節(neoplastic nodules)を有したが、それに対して用量レベル 1000ppm の DDE を投与された雌の 21%および雄の 33%で腫瘍が認められた。シリアンゴールデンハムスターは、通常、老化とともに副腎皮質腺腫(adrenocortical adenomas)を発症するが、DDE 群と DDT 群のどちらにおいても、対照群に比べて多くの腫瘍が認められた(Rossi et al., 1983)。

ハムスターにおけるがん原性試験を表 5 にまとめる。

表 4. マウスでの長期 DDT 腫瘍形成能研究

系統	暴露 動物数	最長暴 露期間	投与量 (mg/kg/day)	結果: 食事における腫瘍原性の エビデンス ¹	参考文献
BALB/C	683	5 世代	0.45	肺がん、リンパ腫、他の腫瘍の 発生率増加	Tarján & Kemény, 1969
BALB/CJ	200	104 週	15	影響なし (高い死亡率)	Fitzhugh, 1969
C ₃ HeB/FeJ	200	104 週	15	肝細胞がんの発生率増加	Fitzhugh, 1969
(C57BL/6x C3H/Anf)F ₁	36	78 週	21 ²	肝細胞がんとリンパ腫の発生 率増加	Innes et al., 1969
(C57BL/6x AKR)F ₁	36	78 週	21 ²	肝細胞がんとリンパ腫の発生 率増加	Innes et al., 1969
CFI	881	2 世代 生涯	0.3-37.5	雄では全ての投与量で、雌では 7.5 mg/kg 以上の投与で肝細胞 がんの発生率増加	Tomatis et al., 1972
CFI	120	104 週	7.5-15	どちらの投与量でも肝細胞が んの発生率増加	Walker et al., 1973
CFI	60	110 週	15	肝細胞がんの発生率増加	Thorpe & Walker, 1973
A	264	5 世代 生涯	1.5-7.5	肺アデノーマの発生率増加	Shabad et al., 1973
BALB/C	946	2 世代 生涯	0.3-37.5	高投与量群で肝細胞がんの発 生率増加	Terracini et al., 1973

表 4. (つづき)

系統	暴露動物数	最長暴露期間	投与量 (mg/kg/day)	結果: 飼料における腫瘍原性のエビデンス ¹	参考文献
CFI	960	15-30 週	37.5	肝細胞がんの発生率増加—短期間の暴露時や早期に屠殺された場合には発生率は低かった	Tomatis et al., 1974a
CFI	118	生涯	37.5 DDD	肺アデノーマの発生率増加	Tomatis et al., 1974b
	108	生涯	37.5 DDE	肝細胞がんの発生率増加	
	111	生涯	18.75 DDD と 18.75 DDE	肝細胞がんの発生率増加	
Swiss	120	80 週	10-15	肺アデノーマ、肝細胞がん、リンパ腫の発生率増加	Kashyap et al., 1977
B6C3F1	200	78 週	3.3-26 DDT	影響なし	National Cancer Institute, 1978
	200	78 週	62-124 DDD	影響なし	
	200	78 週	22-38 DDE	肝がんの発生率増加	

¹ Shabadら(1973)、Kashyapらを除くすべてのケースで混餌投与されている。Shabadら(1973)はひまわり油を用いて、Kashyapらは、オリーブ油を用いて 10 mg/kg groupで強制経口投与している。

² 7 から 28 日目は、DDTは最大耐容量 46.4 mg/kgで強制経口投与された。

表 5. シリアンゴールデンハムスターにおける長期 DDT 腫瘍形成能研究

暴露動物数	最長暴露期間	投与量 (mg/kg/day)	結果: 食腫瘍原性のエビデンス	参考文献
115	44 週	40-80	影響なし	Agthe et al., 1970
180	78 週	20-80	影響なし	Graillet et al., 1975
200	生涯	10-40	影響なし	Cabral et al, 1982a
80	生涯	80	影響なし	Rossi et al., 1983
160	生涯	40-80 DDE	肝細胞がんの発生率増加	

ラット

12匹の雄ラット群に対して、2年間にわたって DDT を 0ppm、100ppm、200ppm、400ppm および 800ppm 含んでいる飼料を投与した。別の実験では、24匹のラット(雄12および雌12)からなる複数のラット群に対して、同期間にわたって 0ppm、200ppm、400ppm、600ppm および 800ppm 含んでいる飼料を与えられた。また、24匹の実験動物からなる複数の追加群では、600ppm および 800ppm を乾燥状態で飼料に混入して与えた。400ppm 以上を投与された群では、用量に相関して死亡率の増加がみられた。400ppm 以上では神経症状がみられ、中央部肥大(hypertrophy of the central)、小葉の肝細胞(lobular hepatic cells)、局所壊死(focal necrosis)などの肝臓病変がすべての濃度で見つかった。肝細胞腫瘍は75匹中4匹にみられ、他の11匹のラットには結節性類腺腫性過形成(nodular adenomatoid hyperplasia)がみられた。著者らは、肝細胞腫瘍の形成が最低限であるという傾向は明らかであり、この特徴は、18ヶ月間投与した後で初めて明らかになったと、結論づけた(Fitzhugh&Nelson, 1947)。

ラットに、精製した高脂肪、低脂肪および通常の飼料を DDT あり、DDT なしで投与した。白血病の発生率の上昇は飼料に相関しており、DDT とは相関がなかった(Kimbrough et al., 1964)。

Osborne-Mendel ラットに、3段階の用量レベルで DDT を投与した：7.5mg/kg/日、12.0mg/kg/日で2年間；DDT は12mg/kg/日のアラマイト、メトキシクロルおよびチオ尿素とそれぞれ混合された。2年後、相乗効果または相加作用ならびにいかなる腫瘍形成における変化も報告されなかった(Radomski et al., 1965)。同様の実験として27ヶ月間ラットに200ppmのDDTを混餌投与した報告がある。DDTに暴露されたラットでは、対照群より検出された腫瘍形成が少なかった。しかし、高用量のDDTでは、肝重量および肝臓の病態特性の増加がみられた。DDTおよびアラマイト、あるいはこれら二つとメトキシクロルおよびチオ尿素との混合物を投与されたラットでいくつかの肝臓腫瘍が見つかったが、腫瘍形成の発生率は有意ではなかった(Deichmann et al., 1967)。

離乳期のFisher344ラットに対して、10-30mg/kg/日でDDTを投与したところ、肝細胞毒性または肝腫瘍は観察されなかった。しかし、少量の2-AAFの単回投与を追加すると、特に雄で、そしてそれよりは少ないが雌でも、肝腫瘍(hepatomas)が大幅に増加した(Weisburger & Weisburger, 1968)。

DDTを25mg/kg/日で投与されたWistarラットは、より高い肝細胞腫瘍発生率を示した(Rossi et al., 1977)。Wistarラットに対するDDT(25mg/kg/日の混餌投与)とフェノバルビタール(同じ投与量)の同時投与での生涯暴露においては、肝細胞癌(雌では79.3%、雄では46.4%)を含む原発性肝腫瘍を起こした(Barbieri et al., 1983)。

雌雄のOsborne-Mendelラットに対して行ったDDT、DDDおよびDDEの78週間のバイオアッセイでは、雌雄両性においてDDTまたはDDEによる発癌性の証拠はみられなかった。同様に、DDDは雌の腫瘍形成を起こさなかったが、雄では甲状腺の濾胞細胞腺腫および癌が増加した。DDEは肝毒性であることが証明され、小葉の中心壊死および脂肪変性は観察されたが、肝臓の腫瘍数の増加は一切なかった(NCI, 1978)。

雌雄のPorton Wistar ラットに対して、125ppm、250ppm または 500ppm の DDT が生涯投与された。体重増加または成長、あるいは生存率について、DDT を混餌投与された全群において有害な変化は認められなかった。肝細胞癌の大幅な増加は、雄ではみられなかったが、雌にみられた。いかなる種類の転移も一切みられなかった(Cabral et al., 1982b)。

表 6 では、げっ歯類における DDT、DDE および DDD のがん原性を比較する。ラットにおけるがん原性試験を表 7 にまとめる。

表 6. げっ歯類における DDT、DDE および DDD の比較がん原性比較のまとめ

	マウス	ラット	ハムスター
DDT	+	±	-
DDE	+	-	+
DDD	±	±	報告なし

+=陽性 -=陰性 ±=不確定

表 7. ラットにおける長期 DDT 催腫瘍性研究

系統	暴露 動物数	最長暴露 期間 (週)	飼料中投与量 (mg/kg/day) ¹	結果: 腫瘍原性のエビデ ンス	参考文献
Osborne-Mendel	192	104	5-40	肝臓腫瘍の増加 at unspecified dose	Fitzhugh & Nelson, 1947
Carworth	240	104	2.5-25	影響なし	Treon & Cleveland, 1955
Sherman	75	Variable (最大 40)	1-2	白血病発生率の増加なし	Kimbrough et al., 1964
Osborne-Mendel	60	104	7.5-12	12 mg/kg/day では影響な し。7.5 mg/kg/day では 肝臓腫瘍の発生率が微増	Radomski et al., 1965
Osborne-Mendel	60	116	10	影響なし	Deichmann et al., 1967
Fischer	30	52	10-30	影響なし	Weisburger & Weisburger, 1968
Wistar	72	152	25	45%の動物で肝臓腫瘍	Rossi et al., 1977
Osborne-Mendel	200 200 200	78 78 78	DDT 10-31 DDD 43-165 DDE 12-42	DDT および DDE では有意 な腫瘍発生なし; DDD は 甲状腺がんを増加	National Cancer Institute, 1978
MRS Porton (Wistar derived)	196	144	25 (max) (125-500 ppm)	メスのみで肝細胞がんの 増加; 転移なし。生存率 は正常。発がん性作用は 弱い。	Cabral et al., 1982b.

¹ すべてのケースにおいて、飼料に混合して投与。

サル

アカゲザル(雄 12 匹および雌 12 匹)をグループ分けし、7.5 年以上までの期間にわたり、DDT を 0、5、50、200 および 5000ppm で混餌投与した。いくつかの臓器について生検を行った。組織病理学において、いずれの動物においても腫瘍形成の結果は出ていない。(Durham ら、1963 年)

24 匹のサルに、134 ヶ月間、11 年強に渡って、20 mg/kg の DDT を週に 5 日強制経口投与した。この実験の過程で、5 匹のサルが死亡し、いずれの動物にも腫瘍は認められなかった。死亡した動物のすべては死亡の前に激しい痙攣および振戦があったので、彼らはその理由が中枢神経系毒性を引き起こす DDT に関連するものと仮定した。現在まで、19 匹の生存した赤毛サルは正常であると思われ、生検と生化学的に変化がないことから、腫瘍形成に関する証拠はみあたらない。αフェトプロテイン生化学検査で変化は認められなかった(Adamson & Sieber, 1983)。

リンパ組織および免疫応答に対する影響試験 (原文、14 ページ)

これらの研究は、NIOSH(1978) および WHO(1979)においてレビューされた。

内分泌への影響試験 (原文、14 ページ)

これらの研究は、NIOSH(1978) および WHO(1979)においてレビューされた。

催奇形性試験 (原文、14 ページ)

これらの研究は、NIOSH(1978) および WHO(1979)においてレビューされた。

急性毒性 (原文、14 ページ)

これらの研究は、FAO/WHO(1963, 1965, 1966, 1968)、IARC(1974)、NIOSH(1978) および WHO(1979)においてレビューされた。

短期試験 (原文、14 ページ)

これらの研究は、FAO/WHO(1963, 1965, 1966, 1968)、IARC(1974)、NIOSH(1978) および WHO(1979)においてレビューされた。

長期試験 (原文、14 ページ)

これらの研究は、FAO/WHO(1963, 1965, 1966, 1968)、IARC(1974)、NIOSH(1978) および WHO(1979)においてレビューされた。

ヒトの観察所見（原文、14 ページ）

ヒトにおける DDT の薬物動態および毒性は、いくつかのレビュー (FAO/WHO, 1963, 1965, 1966, 1967 ; Hayes, 1965 ; IARC, 1974 ; EPA, 1975 ; NIOSH, 1978 ; WHO, 1979 ; Spindler, 1983) に要約されている。

一般集団の臓器、血液、脂肪および乳汁における DDT とその代謝物のレベルに関する総合的な要約が最近発表された。(WHO, 1979)

中央アフリカにあるルワンダの農村部および都市部から得た母乳 77 検体を検査した。都市部と比較して農村部で、より高いレベルの p, p' -DDE および p, p' -DDT が測定され、p, p' -DDD は検出されなかった。これらのデータをベルギーの Ghent の大学病院で入手した母乳と比較すると、ルワンダの農村部から得られた DDT レベルは、1969 年来のベルギーの検体の 2 倍であった。しかし、ベルギーで得られた 1983 年の検体を 1969 年および 1979 年に同じ病院で得られたものと比較すると、DDT レベルは有意に減少したが、DDE レベルは変わらなかった。(Warnez et al., 1983 年)

ヘルシンキ市の母親からの 50 例の母乳検体の DDT を検査した。女性の年齢は 22 歳～38 歳であり、約 100～200 ポンドの体重範囲であった。食習慣に関するデータは、得られなかった。母乳全体に存在する DDT の総量は、1973 年の、0.058 mg/kg から 1982 年には 0.031 に減少した。(DDT の使用は、1970 年代の初めにフィンランドで制限され、1977 年に完全に禁止された。) (Wickstrom et al., 1983 年)

授乳期のインドの母親から直接採取された 50 例の母乳の検体について DDT とその代謝産物を検査した。さらに、乳水牛およびヤギから採取した乳と比較した。50 例のヒト母乳の検体のうち 45 例は、測定可能な量の DDT を含んでいた。平均値は、0.523ppm であった。水牛とヤギの乳と比較して、母乳は、動物乳で見つかったものより、それぞれ、12 倍および 13 倍多く含んでいた。(Saxena & Siddiqui, 1982 年)

100 人のインド人の女性の臍帯血について、DDT とその代謝産物の分析を行った。都市部の住人にわずかに多くの DDE が認められたものの、住居地域(都市 vs 農村部集団)の如何に関わらず、DDT の量とその代謝産物における違いはなかった。高齢の母親(26～34 歳)は若年の母親(18～25 歳)より臍帯血中に存在する DDT が多く、若年の女性群と比較して、高齢の母親により多くの DDE が認められた。菜食主義の女性と非菜食主義の女性間では明白な差はなかった。(Siddiqui et al., 1981 年)

普通に生活する人の集団および労働者として職業上曝露を受けている集団の血漿および脂肪組織について、DDT とその代謝物が測定された。職業上曝露男性の血漿中の DDT とその代謝産物の平均濃度は 0.2ppm であり、子供で 0.023ppm、女性で 0.023ppm、および男性で 0.028ppm である普通に生活する人の集団の約 7 倍であった。一般集団における DDE レベルは、職業上曝露労働者より高かった。

ヒトの脂肪組織検体における DDT の平均値は 1.754ppm であり、インドの他の著者によって述べられている値(総 DDT は 0.325~6.611ppm、DDE レベルは 1.05) よりも低い。(Kaphalia & Seth, 1983)

汚染された魚を食べることにより、主に DDD と DDE に一時的に暴露された、米国のあるコミュニティの住民 499 人について、最近、横断研究が行われた。血清中の総 DDT 量は平均 76.2 ng/ml (国民平均の約 5 倍)であった。DDE は DDT 全体の 87%を占めた。総 DDT レベルは年齢とともに増加した。魚の消費量を含め、他の独立要因と、DDT レベルとの間には有意な関係は得られなかった。総 DDT レベルは、特定の病気または健康障害に関連していなかった。(Kreiss et al., 1981)

コメント (原文、16 ページ)

DDT は条件付きの ADI、0-0.005 mg/kg 体重が割り充てられており、入手可能な全データの全面的な見直しは 1983 年に JMPR によって推奨された。

ヒトの健康に対する DDT の潜在的な危険性に関して、以下の重要な側面が特定された。

1. 化学的に安定であるため、ヒトの体脂肪における DDT および代謝産物の蓄積、およびヒト環境における農薬の強い蓄積の可能性;
2. 幼児に与える母乳および他のミルクにおける DDT および代謝物の残留の存在。化学物質を解毒する能力が未発達である新生児において危険性がより大きい可能性。
3. 高用量でマウスにおける肝腫瘍を誘発する傾向があるという報告によって示されている、ヒトに対する DDT の潜在的発がん性。

1969 年の JMPR による最後の包括的要約以降、DDT とその代謝物は、特に分子膜のような表面に吸着した場合に、光化学的に分解されることが示された。更に、脂肪組織における DDT とその代謝物は、循環血液中の DDT と動的平衡となり、連続的な代謝および排泄、ならびにおそらく腸肝を循環する。

DDT は脂溶性のため選択的に乳中で濃縮するが、新生児は、DDT による有害作用に対して特に感受性が高くないため、リスクは高くない。

主としてマウスにおいて肝臓腫瘍が増加したという証拠から、DDT はしばしばヒトにおいて発がん性の可能性を持つと考えられてきた。もっとも、そのような発癌性において DDT の因果関係はまだ解明されていない。遺伝毒性の腫瘍形成能についての知られている分子機構として、ウイルス作用(癌遺伝子)、DNA 上の活性酸素種やフリーラジカル(電離放射線、キノンなどによって生成される種)の作用、また DNA をアルキル化またはアリル化する求電子の反応中間体の形成(多環芳香族炭化水

素、芳香族アミン、ニトロソアミン)があるが、おそらく後半部分のみがDDTの何らかの遺伝毒性を説明すると思われ、これがDDEのエポキシド形成に関与している可能性がある。

実際、DDEはDDTよりマウスにおける肝臓腫瘍形成に関して、より大きく関連しており、この種における発がん性の原因となる代謝物であると考えられてきた。しかし、DDTは多種多様な検査システムにおいて変異原性でないことが示されているものの、わずかに染色体異常誘発性である可能性がある(染色体破壊的)。更に、DDTはいくつかのマウス試験で肝臓腫瘍の増加を発生させたが、明らかな肝細胞癌の浸潤および転移に繋がる証拠は、示されてこなかった。ラットでは、DDTが不規則に肝臓腫瘍を非常に軽微な程度で、性差を伴って誘発し、ハムスターや他の動物種では、同様の腫瘍化影響は示されていない。

DDTによる肝臓腫瘍形成に対するマウスの感受性は、DDTの代謝や、この種による化学的発癌物質の活性化における種差による可能性がある。マウスはヒトや他の種より多くのDDEを形成し、ヒトは極性代謝物であるDDAをより多く形成する。

しかし、DDTはチトクロームP-450の強力な誘発因子であり、フェノバルビトンのように、適切な順序で投与された場合に、2-アセトアミドフルオレンのような公知の遺伝毒性の発がん物質を増強する可能性がある。それゆえDDTは、フェノバルビトンのように、促進剤として作用する可能性がある。

ヒトにおけるDDTの急性毒性作用は、非常にまれである。労働者における平均投与量0.25 mg/kg/日での25年間の反復暴露では、有害影響はみられず、これはヒトにおける無影響量と解釈してもよい。ヒトの疫学的観察、および10mg/kg/日までの用量におけるイヌの3世代試験、およびげっ歯類およびウサギに対する試験からは、DDTがなんらかの生殖影響や催奇形作用を有するという確固たる証拠はない。ヒトにおけるすべての疫学調査はDDTがヒトに対して発がん性でないことを示しており、ラット、ハムスターおよびサルにおいては、50 mg/kg bw/日以下の用量のDDTによる腫瘍形成能は、いかなる著者によっても観察されていない。米国国立癌研究所で実施されたサルでの詳細研究では、DDTが10 mg/kg bw/日で11年間強制経口投与され、腫瘍化の影響はなかった；サルにおける無毒性影響レベル(no-effect toxicological level) 10 mg/kg bw/日は、米国FDAで行われた7年間の食餌研究に基づくものである。

ラットにおける最近の生涯がん原性試験は、飼料中レベルが250および500 ppmのみの雌において、肝細胞癌の僅かな増加を示し、125ppmでは影響がなく、雄はこれらの用量のいずれでも、腫瘍形成能の上昇を示さなかった。したがって125 ppmが、ラットにおける腫瘍形成能に関する無影響量と考えられる。

したがって、マウスは、ヒトや他の動物との遺伝的および代謝的差異のために、DDTに対する感受性が特に強く、ヒトにおいてはDDTが腫瘍を形成する有意なリスクはないと考えられる。腫瘍形成に関する無影響量はラットに対して設定され(6.25 mg/kg/日)、全般的な毒性の無影響量はヒトに対し0.25 mg/kg/日と設定された。

ADI は、動物とヒトのデータの両方を十分に考慮したうえで推定された。

毒性学的評価（原文、19 ページ）

毒性作用を引き起こさない量

ラット：飼料中 125 ppm、すなわち 6.25 mg/kg bw/日

サル：10 mg/kg bw/日

ヒト：0.25 mg/kg bw/日

ヒトにおけるADI推定値

0-0.02 mg/kg bw/日

以下も参照：

[Toxicological Abbreviations](#)

[DDT \(ICSC\)](#)

[DDT \(PDS\)](#)

[DDT \(JECFA Evaluation\)](#)

[DDT \(PIM 127\)](#)

[DDT \(FAO Meeting Report PL/1965/10/1\)](#)

[DDT \(FAO/PL:CP/15\)](#)

[DDT \(FAO/PL:1967/M/11/1\)](#)

[DDT \(FAO/PL:1968/M/9/1\)](#)

[DDT \(FAO/PL:1969/M/17/1\)](#)

[DDT \(Pesticide residues in food: 1979 evaluations\)](#)

[DDT \(Pesticide residues in food: 1980 evaluations\)](#)

[DDT \(JMPR Evaluations 2000 Part II Toxicological\)](#)

原文目次

IDENTITY	2
EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE.....	4
BIOCHEMICAL ASPECTS	4
Absorption, Distribution and Excretion.....	4
Metabolism	4
Effects on Enzymes and Other Biochemical Parameters.....	5
TOXICOLOGICAL STUDIES.....	5
Special Studies on Reproduction.....	5
Special Studies on Mutagenicity.....	6
Special Studies on Carcinogenicity.....	6
Special Studies on Influence on Lymphatic Tissue and Immune Response	14
Special Studies on Endocrine Effects	14
Special Studies on Teratogenicity	14
Acute Toxicity	14
Short-Term Studies.....	14
Long-Term Studies.....	14
OBSERVATIONS IN HUMANS	14
COMMENTS.....	16
TOXICOLOGICAL EVALUATION	19
REFERENCES	19

DDT の毒性試験と結果の概要一覧

(評価書：EFSA, OPINION OF THE SCIENTIFIC PANEL ON CONTAMINANTS IN THE FOOD CHAIN ON A REQUEST FROM THE COMMISSION RELATED TO DDT AS AN UNDESIRABLE SUBSTANCE IN ANIMAL FEED)

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
慢性毒性	カニクイザル、アカゲザル	p,p'-DDT 20mg/kg bw/day (130 ヶ月間)	投与群では 24 個体中 13 個体、 対照群では 17 個体中 5 個体で 肝臓の脂肪の変化。	18	16
発がん性 (経口)	マウス	DDT 75mg/kg bw 以上	雌雄：肝細胞腫瘍 雄：胚芽種	18	16
発がん性 (経口)	ラット	DDT 25~40 mg/kg bw	雌雄：肝腫瘍の発生増加。	18	16
発がん性 (経口)	ハムスター	DDT	副腎皮質腺腫の増加	18	16
発がん性 (経口)	マウス、ハムスター	p,p'-DDE	雌雄：肝腫瘍の発生	18	16
発がん性 (経口)	マウス	DDD	雄：肝腫瘍の発生増加、甲状腺 腫瘍の発生。 雌雄：肺腫瘍の増加	18	16
遺伝毒性	齧歯類や ヒトの細胞系、 真菌類や細菌類	DDT	齧歯類やヒトの細胞系：遺伝毒性 作用を誘発せず。 真菌類や細菌類に対する変異 原性なし	19	17
遺伝毒性	齧歯類の 培養細胞、 哺乳動物 細胞と昆虫類、 細菌類	p,p'-DDE	齧歯類の培養細胞：染色体異常 を誘発。 哺乳動物細胞と昆虫類：突然変 異をわずかに誘発。 細菌類：突然変異誘発せず。	19	17
遺伝毒性		p,p'-DDD o,p'-DDD	in vitro での短期試験において 遺伝的影響示さず。	19	17
遺伝毒性	マウス脾 臓細胞	p,p'-DDT	染色体構造異常を誘発。	19	17
急性毒性	魚類	DDT	96 時間 LC50=1.5~56 μ g/L	30	27
亜急性毒性 (経口)	タラ	DDT 0.5、1、5mg/kg bw 単回経口投与	5mg/kg bw 群：3~4 日以内で死 亡した。 1mg/kg bw 群：健康状態の有意 な悪化を示し、回流水槽内での 姿勢制御能低下。	30	27
亜急性毒性 (経口)	ヒラメ	p,p'-DDT 総量 2.5、 12.5mg/kg bw (1 週間に 3 回)	次の週に、対照群と比べて活動 亢進と日周リズムの異常を示 した。	30	27

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
亜急性毒性(経口)	マスノスケとギンザケの幼魚	DDT 製剤 精製 p,p'-異性体 (最大 95 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 精製 p,p'-DDT は DDT 製剤よりも僅かに毒性が高かった。 ・ 95 日間の暴露中に累積死亡率の増加を認めなかった濃度の最高値は、6.25mg/kg diet。 ・ 90 日 LD50 の推定値は、マスノスケ 0.028、ギンザケ 0.064mg/kg bw/日 (DDT 製剤と精製 p,p'-DDT との区別はされていない) 	30	27
亜急性毒性	ニジマスの幼魚	p,p'-DDT 0.2、1.0mg/kg bw/ 週 (140 日間)	ニジマス幼魚の成長には影響なし。死体の脂質含量は高用量が、低用量・対照群よりも多かった。	31	27
亜急性毒性(経口)	アトランティックメンハーデン(ニシン科)の幼魚	p,p'-DDT 最大 93mg/kg diet(1.9~2.8mg/kg bw/日) (48 日間)	メンハーデンの成長に及ぼす影響は認められなかった。	31	28
慢性毒性(経口)	ファットヘッドミノ(コイ科)	DDT 46mg/kg diet (生殖期間に 226 日間)	供試魚の生存率は低下したが、幼魚の孵化率もしくは生存率は低下しなかった。	31	28
急性毒性(経口)	ウシ	DDT 100、250、 500mg/kg bw 単回投与	100mg/kg bw : 臨床影響なし 50mg/kg bw : 1 頭で軽度の症状あり。 500mg/kg bw : 1 頭で顕著な震えや発作を伴う著しい神経症状あり。	31	28
急性毒性(経口)	ウシ	p,p'-DDT 100mg/kg bw 単回投与	臨床影響なし。肝臓のアミノピリン-N-脱メチル化酵素の誘導なし。	31	28
急性毒性(経口)	去勢牛	DDT 500mg/kg bw 単回投与	神経症状を引き起こしたが、投与 6 日後に回復。	31	28
亜急性毒性(経口)	乳牛	DDT 2 頭: 100 mg/kg bw で 6 日間、6 日かけて 150mg/kg bw まで増加、さらに 6 日間かけて 200mg/kg bw まで増加。 1 頭: 100 mg/kg bw で 18 日間 1 頭: 200mg/kg bw で 6 日間	<ul style="list-style-type: none"> ・ 当初 100 mg/kg bw 投与の 3 頭はいずれも最初の週で神経症状を示したが、全て生存。 ・ 200mg/kg bw(6 日間投与)牛は、著しく影響を受けたが、生存。 	31	28

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
亜急性毒性(経口)	泌乳牛	DDT 100mg/kg bw/日 (23日間)	<ul style="list-style-type: none"> 最初の16日間は毒性症状なし。その後、体重が急速に減少し始め、投与の最後3日間は興奮の症状が僅かに認められた。 解剖では、肉眼的病変なし。 	32	28
亜急性毒性(経口)	乳牛、未経産牛	DDT 製剤 30、300、600mg/kg total diet (平均 0.85、8.7、17mg/kg bw/日) 分娩予想日の90 ~30日前に投与	最高用量でも、悪影響なし。	32	28
急性毒性(経口)	ヒツジ	DDT 500、1000、1500、 2000mg/kg bw 単回投与	2000mg/kg bw でのみ、僅かな神経症状あり。	32	29
急性毒性(経口)	ヒツジ	DDT 500、1000、 2000mg/kg bw 単回投与	<ul style="list-style-type: none"> 500mg/kg bw：僅かな神経症状あり、24時間後に回復。 1000mg/kg bw：筋肉の震え、協調運動失調あり、48時間後に回復。 2000mg/kg bw：深刻な神経症状が5日間続き、9日後に回復。 	32	29
急性毒性(経口)	ヒツジ	DDT 500mg/kg bw 単回投与	4頭のうち3頭に著しい臨床影響あり。4頭目には影響なし。	32	29
急性毒性(経口)	ヒツジ	DDT 1000mg/kg bw 単回投与	2頭のヒツジに著しい臨床影響を与えた。	32	29
急性毒性(経口)	ヒツジ	DDD 1000mg/kg bw 単回投与	5頭の成体ヒツジに全く臨床影響を与えなかった。	32	29
急性毒性(経口)	ヒツジ	p,p'-DDT 100mg/kg bw 単回投与	臨床症状なし。肝臓のアミノピリン-N-脱メチル化酵素の誘導あり。酵素活性は3週間で投与前レベルに低下。	32	29
亜急性毒性	ヒツジ	DDT 100mg/kg bw(6日間) +150mg/kg bw(6日間) +200mg/kg bw(6日間)	体重の減少以外の中毒症状なし。	32	29
亜急性毒性	ヒツジ	DDT 100mg/kg bw (10日間)	深刻な神経症状あり。	33	29

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
慢性毒性 (経口)	ヒツジ	o,p' -DDT 10mg/kg diet (約 0.3 mg/kg bw/日) (2~9ヶ月間)	エストロゲン感受性の子宮および卵巣因子に影響なし。	32	29
亜急性毒性 (経口)	ヒツジ	DDT 製剤 250mg/kg (約 7mg/kg bw/日) (10もしくは16週間)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 飼料消費量、体重、肝臓重量、子宮重量、水分およびグリコーゲン、卵巣に異常なし。 ・ 肝臓のミクロソーム酵素活性 (アニリンヒドロキシラーゼおよびN-デメチラーゼ) を増加 	33	29
急性毒性 (経口)	ヤギ	500、1000mg/kg bw 単回投与	神経症状が現れたが、1週間以内に消失。	33	29
亜急性毒性	ヤギ	1000mg/kg bw 毎日投与	4頭のうち、2頭は6回目の投与後に瀕死状態、1頭は9回目の投与後に死亡、1頭は11日後に死亡。 脂肪含量が最も高かったヤギは投与回数が最多となっても生き残っていたことから、著者らはヤギのDDT中毒に対する感受性は少なくとも一部は体脂肪の量に依存すると結論。	33	29
亜急性毒性	ヤギ	DDT 50~100mg/kg bw/ 日 (週に5日で8週間)	投与中に神経の緊張を示したが、このヤギの乳を飲んだ仔ヤギにはDDT中毒の兆候なし。	33	29
亜急性毒性 (経口)	ウマ	DDT 200mg/kg bw (6日間)	症状は体重の減少のみ。	33	30
亜急性毒性 (経口)	ウマ	DDT 100mg/kg bw(6日間) +150mg/kg bw(6日間) +200mg/kg bw(6日間)	体重の減少以外の中毒症状なし。	33	30
急性毒性 (経口)	ポニー	p,p' -DDT 100mg/kg bw 単回投与	臨床影響なし。肝臓のアミノピリン-N-脱メチル化酵素の活性誘導。酵素活性は4週間後に投与前レベルにまで低下。	33	30
急性毒性 (経口)	ニワトリ	DDT 2500、5000mg/kg	5000mg/kg : 著しい震えと興奮性亢進を示し、36~114時間後に死亡。 2500mg/kg : 54~162時間以内に死亡。	34	30

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
亜急性毒性	若雄鶏 4週齢	DDT 製剤 12.5、25、37.5 mg/kg bw/日 (約 125、250、 375mg/kg diet) 24 週間	LOAEL 125 mg/kg diet (12.5mg/kg b.w.) 全ての DDT 用量において、 対照群と比べて精巣の縮小と 病理変化があり。精巣に及ぼす 影響は用量依存的。	34, 59	30, 64
亜急性毒性 (経口)	若雄鶏 >5 週齢	DDT 製剤 100mg/kg diet 10~30 日間	LOAEL 100 mg/kg diet (10mg/kg b.w.)* コルチコステロン合成の阻 害あり。	34, 59	30, 64
亜急性毒性 (経口)	若雄鶏 >5 週齢	<i>o,p'</i> -DDD 100mg/kg diet 10~30 日間	LOAEL 100 mg/kg diet (10mg/kg b.w.)* コルチコステロン合成の阻 害あり。	34, 59	30, 64
亜急性毒性 (経口)	若雄鶏 >5 週齢	<i>p,p'</i> -DDT 100mg/kg diet 10~30 日間	NOAEL 100 mg/kg diet (10mg/kg b.w.)* コルチコステロン合成の阻 害なし。	34, 59	30, 64
亜急性毒性 (経口)	若雄鶏 >5 週齢	DDT 製剤 5、50、500mg/kg diet 57 日間	LOAEL 5 mg/kg diet (0.5mg/kg b.w.) 副腎コルチコステロンおよ び肝臓グリコーゲン濃度の低 下。	34, 59	30, 64
亜急性毒性 (経口)	ニワトリ 8 日齢	<i>p,p'</i> -DDT 10、30、50mg/kg bw 一日おきに 8~38 日齢に投与	LOAEL 50 mg/kg diet (5mg/kg b.w.) 5mg/kg bw/日 (50mg/kg diet に相当) 以上で、免疫機能低下。	35, 59	31, 64
亜急性毒性 (経口)	ブロイラ ー(雄) 4 週齢	DDT 製剤 最大 2700mg/kg feed 4 週間	臨床症状に対する NOAEL 300 mg/kg diet (30mg/kg b.w.) ・ 900mg/kg diet : いずれも試 験終了前に尾の震え、よろ めき歩行および飼料摂取 量の減少などの軽度の中 毒症状あり。 ・ 2700mg/kg diet : 明らかな運 動失調を示し、飼料投与 12 日以内に死亡。	35, 59	31, 64
生殖毒性 (経口)	雄鶏 成鳥	<i>p,p'</i> -DDT 100mg/kg diet 32 週間	LOAEL 100 mg/kg diet (6mg/kg b.w.)* 精液量、血中血球容積、受精 率、孵化率および精巣重量に及 ぼす影響なし。体重減少、震え あり。	35, 59	31, 64
生殖毒性 (経口)	雄鶏 成鳥	<i>p,p'</i> -DDE 100mg/kg diet(16 週間)+ 200mg/kg diet(16 週間)+	LOAEL 100~200 mg/kg diet (6 ~12mg/kg b.w.)* 生殖能力や体重には影響な し。震えあり。	35, 59	31, 64

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
生殖毒性 (経口)	産卵鶏	DDT 310、620、1250、 2500mg/kg 12週間	産卵率の低下に対するLOAEL 310 mg/kg diet (20 mg/kg b.w.) ・ 310 および 620mg/kg : 臨床 症状や体重への影響なし。 ・ 310mg/kg : 産卵数が減少。 620mg/kg : 孵化率の低下。 ・ 1250 および 2500mg/kg : 強 い毒性症状あり。	35, 59	31, 64
生殖毒性 (経口)	産卵鶏	DDT 0、1、2.5、5、7.5、 10mg/kg diet 2ヶ月間	NOAEL 7.5 mg/kg diet (0.5mg/kg b.w.) 10mg/kg diet で産卵率の減少 と卵殻の薄化。	35, 59	32, 65
生殖毒性 (経口)	若雌鶏	DDT 製剤 0.1、1.0、10mg/kg 10週間	LOAEL 0.1 mg/kg diet (0.006 mg/kg b.w.) 全用量で、胚の死亡率の増 加、孵化率、産卵数の減少、卵 殻の薄化。	36, 60	32, 65
生殖毒性 (経口)	若雌鶏	<i>p,p'</i> -DDT 100、200mg/kg diet 12週間	NOAEL 200 mg/kg diet (12mg/kg b.w.) 産卵数と卵殻厚に影響なし。	36, 60	32, 65
生殖毒性 (経口)	若雌鶏	<i>p,p'</i> -DDT <i>o,p'</i> -DDT <i>p,p'</i> -DDE のいずれか 5、25、50mg/kg diet 28週間	NOAEL 50 mg/kg diet (3mg/kg b.w.) 生殖能力への影響無しだが、 体重が増加。	36, 60	32, 65
生殖毒性 (経口)	若雌鶏	<i>p,p'</i> -DDT <i>o,p'</i> -DDT <i>p,p'</i> -DDE のいずれか 5、25、50mg/kg diet (28週間) + 50、 150、300mg/kg diet (12週間)	LOAEL 5 mg/kg diet (28週間) + 50 mg/kg diet(12週間) (0.3 + 3 mg/kg b.w.) 産卵数の減少	36, 60	32, 65
生殖毒性 (経口)	雌鶏 1歳齢	DDT 製剤 DDT 異性体 <i>p,p'</i> -DDT のいずれか 10、50mg/kg diet 40週間	卵殻薄化に対するLOAEL 10 mg/kg diet (0.6mg/kg bw) 両用量の DDT 製剤におい て、卵殻薄化。	36, 60	32, 65
生殖毒性 (経口)	雌鶏	DDT 20、100mg/kg diet 10週間	NOAEL 100 mg/kg diet (6mg/kg b.w.) 産卵数、受精卵の孵化率、も しくは卵の破壊強度に及ぼす 有意な影響なし。	37, 61	32, 66

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
生殖毒性 (経口)	雌鶏	DDT 製剤 300、600、 1200mg/kg diet 84 日間	産卵数と卵殻の質に対する NOAEL 300 mg/kg diet (18mg/kg b.w.) 300mg/kg : 有意な影響なし。 600mg/kg : 3 期全てにおいて卵 殻薄化。第 3 期目に産卵数と卵 重の減少。 1200mg/kg : 3 期いずれにおい ても卵殻薄化、第 2 期と第 3 期 には卵重の減少、第 3 期には震 え、死亡率の増加、産卵数の減 少。	37, 61	32, 66
亜急性毒 性(経口)	シチメン チョウ 6 週齢	<i>o,p'</i> -DDT <i>p,p'</i> -DDT のいずれか 265mg/kg diet 15 週間	NOAEL 265 mg/kg diet (16mg/kg b.w.)* 臨床パラメータ、肉眼的およ び微視的病理学に異常なし。	38, 61	33, 66
亜急性毒 性(経口)	ウズラ 25 日齢 50 日齢	DDT 製剤 0、100、300、500、 700mg/kg diet 55 日間	LOAEL 100 mg/kg diet (6mg/kg b.w.) ・ 100 および 300mg/kg diet : DDT 暴露終了後に絶食し た時の生存率の低下。 ・ 300mg/kg : 絶食前の死亡率 の増加。 ・ 500 および 700mg/kg diet : 体重増加、飼料消費量およ び産卵数の低下、暴露期間 内の致死率 100%。	38, 61	33, 66
生殖毒性 (経口)	ウズラ 成鳥	<i>p,p'</i> -DDT 100、200、 400mg/kg diet 最大 60 日間	死亡率と生殖能力に対する NOAEL 200 mg/kg diet (12mg/kg b.w.) 400mg/kg diet、30日間暴露： 受精率の著しい低下を示し、成 熟個体の50%が死亡。児ウズラ (1日齢)は、運動失調と痙攣を発 現。	38, 61	34, 67
生殖毒性 (経口)	ウズラ 若鳥	<i>p,p'</i> -DDT もしく は <i>o,p'</i> -DDT 100mg/kg diet 45 日間	LOAEL 100 mg/kg diet (6mg/kg b.w.)* 産卵の遅れ、卵殻中カルシウ ム含量の低下、破損卵の増加。 <i>p,p'</i> -DDT 群は卵サイズが小さ かった。	38, 61	34, 67
生殖毒性 (経口)	ウズラ 若鳥	<i>p,p'</i> -DDT 100mg/kg diet 74 日間	LOAEL 100 mg/kg diet (6mg/kg b.w.)* 産卵の遅れ、卵殻中カルシウ ムの有意な減少。	38, 61	34, 67
生殖毒性 (経口)	ウズラ 若鳥	<i>p,p'</i> -DDE 100mg/kg diet 74 日間	LOAEL 100 mg/kg diet (6mg/kg b.w.)* 産卵の遅れ。	38, 61	34, 67

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
生殖毒性 (経口)	ウズラ 若鳥	DDT 100mg/kg diet 120 日間	LOAEL 100 mg/kg diet (6mg/kg b.w.)* 生殖効率の低下と甲状腺濾胞の肥大。	39, 62	34, 67
生殖毒性 (経口)	ウズラ 若鳥	DDE 150mg/kg diet 120 日間	LOAEL 150 mg/kg diet (9mg/kg b.w.)* 生殖効率の低下と甲状腺濾胞の肥大。	39, 62	34, 67
生殖毒性 (経口)	ウズラ 若鳥	DDA 200mg/kg diet 120 日間	NOAEL 200 mg/kg diet (12mg/kg b.w.) 影響なし。	39, 62	34, 67
生殖毒性 (経口)	ウズラ	<i>p,p'</i> -DDT 15mg/kg diet 3 世代	LOAEL 15 mg/kg diet (0.9mg/kg b.w.)* 第 2 および第 3 世代：産卵数と受精率の有意な低下と異常卵の増加。	39, 62	34, 67
生殖毒性 (経口)	ウズラ 成鳥	<i>p,p'</i> -DDE 100mg/kg diet 224 日間 <i>p,p'</i> -DDE 100, 300mg/kg diet 168 日間	LOAEL 100 mg/kg diet (6mg/kg b.w.) 100mg/kg diet：卵殻厚、亀裂卵、産卵数、飼料摂取量、卵重、受精率および孵化率に影響なし。雄で体重減少あり。 300mg/kg diet：雌の体重減少、致死率増加。低カルシウムと組み合わせた投与では、受精率低下。	39, 62	35, 67
生殖毒性 (経口)	ウズラ 成鳥	<i>p,p'</i> -DDT 100mg/kg diet 168 日間	NOAEL 100 mg/kg diet (6mg/kg b.w.)* 影響なし。	39, 62	35, 67
生殖毒性 (経口)	ウズラ 成鳥	DDT 5、50mg/kg diet 4 世代	NOAEL 5 mg/kg diet (0.3mg/kg b.w.) 50mg/kg diet：第 2 世代で孵化率の僅かな低下、受精率の若干の低下。	39, 62	35, 67
亜急性毒性 (経口)	ウズラ 幼鳥	DDT 製剤 50、250mg/kg diet 9 週間	NOAEL 250 mg/kg diet (15mg/kg b.w.) 副腎の重量および組織学的・組織化学的構造に及ぼす影響なし。	39, 62	35, 68
亜急性毒性 (経口)	ウズラ 幼鳥	<i>p,p'</i> -DDT 250mg/kg diet 5 週間	LOAEL 250 mg/kg diet (15mg/kg b.w.)* 副腎皮質組織の割合の増加。	39, 62	35, 68
亜急性毒性 (経口)	ウズラ 幼鳥	<i>p,p'</i> -DDE 300mg/kg diet 5 週間	LOAEL 300 mg/kg diet (18mg/kg b.w.)* 副腎重量の増加。	39, 62	35, 68
生殖毒性、 亜急性毒性 (経口)	ウズラ 成鳥	<i>o,p'</i> -DDT 0.020mg/bird/日 120 日間	LOAEL 0.020mg/bird/日* 生殖腺重量指数、精子濃度および細精管の直径の減少などの影響あり。肝臓の脂肪湿潤あり。	40, 62	35, 68

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
亜急性毒性(経口)	コリンウズラ成鳥	DDT 製剤 5、50、500mg/kg diet 4ヶ月間	NOAEL 50 mg/kg diet (3mg/kg b.w.) 500mg/kg 群：甲状腺の放射性ヨウ素の吸収、甲状腺重量および肝臓重量が増加。	40, 62	35, 68
亜急性毒性(経口)	ウズラ 7日齢	DDE 50mg/kg diet 8日間	NOAEL 50 mg/kg diet (3mg/kg b.w.) * 回避反応に及ぼす影響なし。	40, 62	35, 68
慢性毒性(経口)	マガモ成鳥	<i>p,p'</i> -DDT 2.5、10、25～ 40mg/kg diet 1年間	NOAEL 10 mg/kg diet (0.6mg/kg b.w.) 最高濃度で、卵殻薄化と孵化直後の雛の生存率の低下。	40, 63	36, 68
慢性毒性(経口)	マガモ成鳥	<i>p,p'</i> -DDE 10、40mg/kg diet 1年間	LOAEL 10 mg/kg diet (0.6mg/kg b.w.) 両濃度で、生殖成功率が著しく低下、卵殻薄化のため卵が割れてしまい、全ての卵で孵化率が低下。孵化直後の雛の生存率は有意な影響なし。	40, 63	36, 68
慢性毒性(経口)	マガモ成鳥	DDD 製剤 10、40mg/kg diet 1年間	LOAEL 10 mg/kg diet (0.6mg/kg b.w.) 卵殻には明らかな変化を生じなかったが、両濃度において生殖成功率低下。	40, 63	36, 68
慢性毒性(経口)	マガモ成鳥	<i>p,p'</i> -DDE 1、5、10mg/kg diet 1/2年間(晩秋～春の期間)	NOAEL 1 mg/kg diet (0.06mg/kg b.w.) 5および10 mg/kg diet で卵殻の無機成分組成変化。	41, 63	36, 68
亜急性毒性(経口)	マガモ成鳥	DDT 75mg/kg diet 4、6、7週間	LOAEL 75 mg/kg diet (5mg/kg b.w.) * 雌において、卵殻薄化とともに絨毛状突起の浮腫、腺上皮の核濃縮、蓋上皮の細胞質内の空胞形成あり。	41, 63	36, 68
慢性毒性(経口)	マガモ成鳥	DDT 50mg/kg diet 6ヶ月間	LOAEL 50 mg/kg diet (3mg/kg b.w.)* 卵殻腺において、カルシウム輸送が関与する細胞(Ⅱ型上皮細胞)内の浮腫と細胞質内空胞が認められた。	41, 63	36, 69
慢性毒性(経口)	アメリカマガモ成鳥	<i>p,p'</i> -DDE 10、30mg/kg diet 1/2年間(晩秋～春の期間)	LOAEL 10 mg/kg diet (0.6mg/kg b.w.) 両用量において、有意な卵殻薄化と卵殻亀裂率の増加。胚と孵化直後の個体の生存率も低下。	41, 63	36, 69

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
亜急性毒性(経口)	ペキンアヒル 6ヶ月齢	<i>p,p'</i> -DDE 250mg/kg diet 10日間	LOAEL 250 mg/kg diet (10mg/kg b.w.)* 卵殻は対照群よりも約 20% 薄く、卵殻厚の回復は遅かった。	41, 63	37, 69
亜急性毒性(経口)	ハト成鳥	<i>p,p'</i> -DDT 18、36、72mg/kg bw (約 150、300、 600mg/kg diet) 42日間	LOAEL 150 mg/kg diet (18mg/kg b.w.)* 全容量で、甲状腺重量と甲状腺 腺のコロイド含量の増加、肝臓 重量の増加。	41, 63	37, 69
亜急性毒性(経口)	ジュズカケバト 成鳥	<i>p,p'</i> -DDT 10mg/kg 4週間(交尾3週間 前から交尾8日後 あるいは産卵周期 が完了まで)	LOAEL 10 mg/kg diet (0.6mg/kg b.w.)* 交尾8日後：血中エストラジオー ール濃度の低下、下肢骨中のカル シウム量の低下、肝ミクロソ ーム酵素系のエストラジオー ール代謝活性は増加。 産卵周期完了後：血中エストラ ジオーール濃度、下肢骨中のカル シウム量には影響なし。卵殻重 と卵殻中のカルシウム量は減 少。交尾～産卵期間が長くなっ た。	42, 63	37, 69
亜急性毒性(経口)	ジュズカケバト 成鳥	DDE 2、20、200mg/kg diet 8週間	NOAEL 2 mg/kg diet (0.12mg/kg b.w.) 20および200mg/kg 群：脳内ド ーパミン量およびノルエピネ フリン量が低下、飼料消費量が 若干減少、肝臓重量が増加。	42, 63	37, 69
生殖毒性 (経口)	ウサギ	<i>p,p'</i> -DDT 50mg/kg bw 妊娠7、8および9 日目に投与	早産、胎児吸収の増加、および 生存胎児重量の減少を引き起 こしたが、催奇形作用の兆候は なし。	42	38
慢性毒性	ビーグル 犬	DDT 0、24mg/kg bw 週5日で10ヶ月	明らかな臨床症状は認められ なかったが、DDT投与を受けた 6匹中2匹に局所的な肝組織の 変性あり。	42	38
亜急性毒性	ビーグル 犬	<i>o,p'</i> -DDT 0、50mg/kg bw 32日間	明らかな毒性の兆候はなし。 副腎皮質によるコルチコステ ロイドの合成や放出の阻害は なかったが、副腎は有意に肥大 し、束状帯に組織病理学的変化 が認められた。 肝ミクロソーム酵素系の活性 は促進。	43	38
亜急性毒性	イヌ	<i>o,p'</i> -DDT 50mg/kg 7日間	血漿中コルチコステロイド濃 度が減少。 ※ <i>p,p'</i> -DDTを用いた同様の投 与では影響なし。	43	38

* = 1つの用量だけで試験をおこなったもの

動物飼料中の不適切物質としてのDDTに関する委員会からの要請に応じたフードチェーン内の汚染物質に関する科学パネルの意見

質問 N° EFSA-Q-2005-182

2006年11月22日採択

要約（原文、1 ページ）

DDTは1940年代に殺虫剤として商業的に導入された。DDT製剤は、65～80%の*p,p'*-DDTを含む。工業銘柄製品のその他の重要成分は、*o,p'*-DDT、*p,p'*-DDEおよび*p,p'*-DDDである。後者2つの化合物は（*o,p'*-DDTから形成されるそれらのオルト、パラ類似体とともに）、生体内での主要分解産物でもある。この意見では特に指定がない限り、“DDTおよびその関連化合物”もしくは“全DDT”は、*p,p'*-DDT、*o,p'*-DDT、*p,p'*-DDE、*o,p'*-DDE、*p,p'*-DDDおよび*o,p'*-DDDを指す。DDTの主な殺虫作用は、*p,p'*-DDTによるものと考えられる。さらに、DDTは農薬ジコホルの生産において中間体として用いられ、最終製品に主要不純物として存在する可能性がある。DDTは1970年代前半に多くのヨーロッパ諸国でほとんどの用途で使用が禁止された。EU内でのDDTの農薬としての使用は1981年から大幅に制限され、1986年以降は禁止された。世界中のほとんどの国々で禁止されているにもかかわらず、DDTはまだ病原体媒介昆虫の防除のために特にマラリア多発地域で使用されており、最近ではWHOによってマラリア制圧のために室内残留噴霧への延長使用が推奨された。

DDTおよびその関連化合物は、その親油性と環境中における残留性により、生体内に蓄積してフードチェーンで生物濃縮される。DDTは残留性有機汚染物質（persistent organic pollutants : POP）に関するストックホルム条約¹と、国連欧州経済委員会（United Nations Economic Commission for Europe : UNECE）において長距離越境大気汚染条約のPOP議定書（long-range transboundary air pollution protocol on POPs : CLRTAP-POP）の対象となっている。

DDTはヒトおよび動物体内に速やかに吸収され、DDTの半減期はラットの1ヶ月からヒトの4年まで多様である。一般的に動物やヒトではDDEはDDTよりも残留性が高い。DDTおよびその関連化合物は母乳や卵に移動し、家畜や魚類の体内に蓄積する。DDTの哺乳動物とほとんどの鳥類種に対する急性毒性は低い。

主要標的組織は神経系と肝臓である。DDTはホルモン系組織、生殖、胎児の発達および免疫系にも影響を与える。DDTは、*p,p'*-DDEとDDDを含め、主に実験動物の肝臓で腫瘍を生

¹ http://www.pops.int/documents/convtext/convtext_en.pdf

じさせ、遺伝毒性試験ではほとんど陰性である。DDTはIARCによって“ヒトに対して発がん性を示す可能性がある”（グループ2B）の類に分類されている。FAO/WHO合同残留農薬専門家会議（Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues : JMPR）は、DDTの暫定一日許容摂取量（provisional tolerable daily intake : PTDI）を0.01mg/kg 体重と定めた。

DDTの評価では、CONTAMパネルがその存在量のデータを調べ、これまでに環境、食品および飼料中に認められた量を見積もった。一般的に動物由来飼料、特に魚由来製品は、植物由来飼料よりも高度に汚染されている。動物由来飼料試料では、代謝産物である*p,p'*-DDEが全DDTの50%以上を占めている。全DDTに対する*p,p'*-DDEの割合がかなり低いということは、DDTが最近に使用されたことを示唆している。一般的に植物由来試料は、親化合物である*p,p'*-DDTが最も多くを占めている。市販飼料は、魚由来製品を含めて一般的にμg/kgレベルの低いDDT濃度であり、魚類や家畜に悪影響が生じることが認められている量よりも遥かに低い。しかし、DDTが最近使われた、もしくは現在まだ使われている地域から流通した市販飼料にDDTレベルの増加が認められる可能性は排除することができない。

DDTは環境中、多くの食品および動物飼料中に存在しているにもかかわらず、データは過去30年間にヒトへのDDTおよびその関連化合物の暴露が最大90%も大幅に減少したことを示している。動物由来食品はヒトへの主要暴露源であり、EU加盟国でおこなわれた最近の研究では、成人および小児のDDT平均食事摂取量を5~30ng/kg 体重/日としている。この暴露量はPTDIの0.01mg/kg 体重を二桁以上も下回る値である。

TABLE OF CONTENTS

SUMMARY	1
BACKGROUND..	5
1. General Background	5
2. Specific Background	6
TERMS OF REFERENCE	8
ASSESSMENT	9
1. Introduction.....	9
1.1. Synthesis and chemistry.....	10
1.2. Production, use and environmental fate.....	13
1.3. Toxicology in laboratory animals and hazard assessment for humans	15
1.3.1. Long-term studies of toxicity and carcinogenicity.....	16
1.3.2. Genotoxicity.....	17
1.3.3. Intercellular communication and other biochemical effects	18
1.3.4. Reproductive/developmental toxicity	18
1.3.5. Hormonal effects.....	19
1.3.6. Evaluation and classification.	19
2. Methods of analysis	20
3. Statutory limits.....	22
4. Occurrence in feed and animal exposure	22
5. Adverse effects on fish, livestock and pets, and exposure-response relationship	26
5.1. Introduction.....	26
5.2. Fish	27
5.3. Ruminant.....	28
5.4. Horse	30
5.6. Domestic bird.....	30
5.7. Rabbit.....	38
5.8. Dog and cat	38
6. Toxicokinetics and tissue disposition	38
6.1. Absorption.	38
6.2. Distribution	39
6.3. Metabolism.	39
6.4 Excretion	41
7. Carry-over and tissue concentration	42
7.1 Transfer into milk and eggs	42
7.2 Tissue levels and bioaccumulation	43
8. Human dietary exposure	44
8.1. Dietary intake assessments	44
8.2. Levels in humans	46
8.3. Time Trend	46
CONCLUSIONS	48
REFERENCES	51
SCIENTIFIC PANEL MEMBERS.....	63
ACKNOWLEDGEMENT	63
DOCUMENTATION PROVIDED TO EFSA	63
ANNEX.	64

略語および頭字語（原文、4ページ）

ASE	高速溶媒抽出 (Accelerated solvent extraction)
ATSDR	米環境有害物質特定疾病対策庁 (Agency for Toxic Substances and Disease Registry)
B.w.	体重 (Body weight)
CAS	ケミカルアブストラクトサービス (Chemical Abstract Service)
CEN	欧州標準化委員会 (European Committee for Standardization)
CLRTAP	長距離越境大気汚染条約 (Convention on long-range transboundary air pollution)
DDA	2,2-ビス (4-クロロフェニル) 酢酸 (2,2-bis(4-chlorophenyl) acetic acid)
DDD	ジクロロジフェニルジクロロエタン (dichlorodiphenyldichloroethane)
DDE	ジクロロジフェニルジクロロエチレン (dichlorodiphenyldichloroethylene)
DDMU	1-クロロ-2,2-ビス (4-クロロフェニル) エタン (1-chloro-2,2-bis(4-chlorophenyl) ethane)
DDT	ジクロロジフェニルトリクロロエタン (dichlorodiphenyltrichloroethane)
ECD	電子捕獲検出 (Electron capture detection)
EI	電子衝撃 (Electron impact)
EMRL	外因性最大残留基準 (Extraneous maximum residue limits)
FAO	食糧農業機関 (Food and Agriculture Organization)
GPC	ゲル透過クロマトグラフィー (Gel permeation chromatography)
HR	高分解能 (High resolution)
IARC	国際癌研究機関 (International Agency on Research on Cancer)
IPCS	国際化学物質安全性計画 (International Programme on Chemical Safety)
JMPR	WHO/FAO合同残留農薬専門家会議 (Joint WHO/FAO meeting on pesticide residues)
LD ₅₀	半数致死量 (投与動物の50%が死亡する用量)
LOAEL	最低影響量 (Lowest observed adverse effect level)
MAE	マイクロ波溶媒抽出 (Microwave assisted extraction)
ML	基準値 (Maximum level)
MRL	最大残留基準 (Maximum residue level)
MS	質量分析 (Mass spectrometry)
NCI	負化学イオン化 (Negative chemical ionization)
NOAEL	無毒性量 (No observed adverse effect level)
PCB	ポリ塩化ビフェニル (Polychlorinated biphenyl)
POP	残留性有機汚染物質 (Persistent organic pollutant)
PTDI	暫定一日耐容摂取量 (Provisional tolerable daily intake)
SCAN	動物栄養に関する科学委員会 (Scientific Committee on Animal Nutrition)
SFE	超臨界流体抽出 (Supercritical fluid extraction)

SPE	固相抽出 (Solid phase extraction)
TDE	DDD (ジクロロジフェニルジクロロエタン) の同義語
UNECE	国連欧州経済委員会 (United Nation Economic Commission for Europe)
WHO	世界保健機関 (World Health Organization)

背景（原文、5ページ）

1. 一般的背景（原文、5ページ）

欧州議会と2002年5月7日の動物飼料の不適切物質に関する委員会の指令2002/32/EC²が、1999年4月22日の動物栄養における不適切物質と製品に関する委員会指令1999/29/EC³に代わるものとして2003年8月1日に発令された。

主な変更は以下のようにまとめることができる：

- 食品添加物中の不適切物質の最大基準値の設定可能性を盛り込むための指令の範囲拡大
- 汚染物質の除去や分解の代わりに汚染飼料原料を希釈することが可能であることの削除（希釈禁止の原則の導入）
- 地域特有の理由による最大基準値緩和が可能であることの削除
- 汚染源の特定（“早期警告システム”）および汚染を低減もしくは除去する措置（“積極的な取り組み”）をおこなうための調査を開始する動機となる作用閾値の設定可能性の導入

特に、希釈禁止の原則の導入は重要かつ広く影響が及ぶ措置である。一般市民および動物の健康を守るため、食品および飼料チェーン全体の汚染を合理的に実現可能な限り低く抑えて高レベルの公衆衛生および動物衛生を保障することは重要である。希釈の可能性の削除は、チェーン全体の全担当者に汚染回避に必要な防止策の可能な限りの実施を促すのに有効な措置である。希釈禁止は必須規制措置とともに、安全な飼料の供給に大いに貢献するであろう。

指令2002/32/ECの承認に関する議論中に、委員会は最新の科学的リスク評価に基づき、汚染された不適切な動物飼料用製品の希釈の全面的禁止を考慮して、付録Iに示した規定を見直すことを約束した。そして、委員会はこの見直しをできるだけ早く終わらせるため、2001年3月に動物栄養に関する科学委員会（Scientific Committee on Animal Nutrition : SCAN）に対して最新の科学的リスク評価の提供を求めた（飼料中の不適切物質に関する質問121）⁴。

² OJ L140, 30.5.2002, p. 10

³ OJ L 115, 4.5.1999, p. 32

⁴ 第135回SCAN総会、2001年3月21～22日、ブリュッセル、“point 8 – New questions”の概略報

SCANに2003年2月20日に承認されて2003年4月25日⁵に更新された飼料中の不適切物質に関する意見には、動物飼料中の不適切物質の存在がもたらす公衆衛生および動物衛生への潜在的风险に関する概要が述べられている。

いずれにせよ、指令2002/32 ECの付録1にある規定の徹底的な見直しを図るには幾つかの不適切物質に対して詳細なリスク評価を追加する必要があることが、SCANのみならずフードチェーンと動物衛生に関する常任委員会にも認知された。

2. 個別的背景（原文、6ページ）

DDT（ジクロロジフェニルトリクロロエタン）は、農業害虫とマラリアなどの病原媒介昆虫の防除のための農薬として広く用いられてきた。DDE（ジクロロジフェニルジクロロエチレン）とDDDもしくはTDE（ジクロロジフェニルジクロロエタン）は、市販のDDT製剤に混入するDDT類似化学物質である。DDEとDDDはDDT製剤の混入物質もしくはDDTの分解産物として環境中に入る。

EUでは、特定の物質を含む植物保護製品の市場投入と使用を禁止する1978年12月21日の委員会指令79/117/EEC⁶によって、DDTの農薬としての使用は1981年から大幅に制限され、1986年以降は禁止されている。

EUの農薬の最大残留基準（maximum residue levels : MRL）に関する法律は、以下の4つの委員会指令に定められている：

- 果実および野菜の中および表面の残留農薬の基準値の設定に関する1976年11月23日の委員会指令76/895/EEC⁷

- 穀物の中および表面の残留農薬の最大残留基準に関する1986年7月24日の委員会指令86/362/EEC⁸

告 (http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scan/out61_en.pdf)

⁵ 飼料中の不適切物質に関する動物栄養に関する科学委員会の意見、2003年2月20日採択、2003年4月25日更新 (http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scan/out126_bis_en.pdf)

⁶ OJ L 33, 8.2.1979, p. 36

⁷ OJ L 340, 09.12.1976, p.26

⁸ OJ L 221, 07.08.1986, p. 37

- 動物由来食品の中および表面の残留農薬の最大残留基準に関する1986年7月24日の委員会指令86/363/EEC⁹

- 果実や野菜を含む特定の植物由来製品の中および表面の残留農薬の最大残留基準に関する1990年11月27日の委員会指令90/642/EEC¹⁰

1997年まで、MRLは原料商品だけに対して定められていた。加工製品および複合食品のMRLを定めるため、原料農業製品に対して定められたMRLに基づいて上記の指令を改正した1997年6月25日の委員会指令1997/41/EC¹¹が、1991年1月1日より適用可能なシステムに対して発令された。加工製品および複合食品のMRLは、農産物に対して定められたMRLに基づいて適切な希釈係数もしくは濃縮係数を用いて計算された。そして、複合食品のMRLは複合食品の成分の相対的濃度を考慮して計算された。指令1997/41/ECの実施により、この農薬残留規制は1999年1月1日から動物用飼料に対しても適用されるようになった。

2005年2月23日の動植物由来の食品および飼料の中および表面の農薬の最大残留基準に関する欧州議会および委員会規則(EC) No 396/2005と改正委員会指令91/414/EEC¹²は、上記のかつて適用された指令に代わるものである。

しかし、この動物飼料に対する農薬残留規制の施行において幾つかの問題がこれまでに認められた。以下の問題が既に確認されている：

- 複合飼料は比較的に数多くの成分で構成され、そのうちの一部は加工産物（副産物）である。多くの計算や不確実性および“未知の要素”（プロセス因子）を含むため、MRLがそのような化合物に適用可能であるかどうかは不明である。

- 農薬残留規制は、まだ動物飼料に通常用いられている海産物由来製品（非直接利用）を対象としていない。

- 農薬残留規制は、まだ牧草、食用ぬか、飼い葉、魚油および魚粉などの動物飼料（非食品用途）に一般的に用いられている製品を対象としていない。

DDT (DDT-、DDD-およびDDE-異性体をまとめてDDTとして表現された)は、指令2002/32/ECの付録に列挙されている。

⁹ OJ L 221, 07.08.1986, p. 43

¹⁰ OJ L 350, 14.12.1990, p. 71

¹¹ OJ L 184, 12.07.1997, p. 33

¹² OJ L 70, 16.3.2005, p. 1

表1. 指令2002/32/ECの付録に示されたDDTの基準値に関する規定と農薬取締法における規定（脚注6～11）との比較

指令2002/32/EC		EU - 農薬残留規制	
含水率12%の飼料に対するDDT（DDT-、DDD-およびDDE-異性体をまとめてDDTとして表現された）のML		販売される製品に適用可能な DDT（DDT-、DDD-およびDDE-異性体をまとめてDDTとして表現された）のMRL	
製品	mg/kg	製品	mg/kg
脂肪	0.5	果物および野菜	0.05
その他の飼料	0.05	油料種子	0.05
		穀物	0.05
		肉（脂肪）	1.00
		牛乳	0.04
		卵	0.05

委託事項（原文、8ページ）

条項29 (1) 規定（EC）No 178/2002に従い、欧州委員会は欧州食品安全機関に対して動物飼料中のDDTの存在に関する科学的意見を提供するように求めた。

この科学的意見は以下の内容で構成される：

- ・以下のレベルを超える各関連動物種に対するDDTの毒物暴露量（一日暴露量）の調査（動物種間の感受性の差異）
 - ・毒性の兆候が認められる（動物衛生／動物の健康に及ぼす影響）
 - ・飼料から動物由来製品へのDDTの移動／キャリーオーバーの量が、高レベルな公衆衛生を保障するには許容できないほどの動物由来製品中のDDTもしくはDDT代謝物濃度に至る
- ・DDTの汚染ソースと考えられる飼料原料の特定と、できれば、汚染レベルの分布特性の調査
- ・特定された各飼料原料のDDT汚染ソースとしての寄与の評価
 - ・各関連動物種の総 DDT 暴露量に対して、

- ・動物衛生に及ぼす影響に対して、
- ・動物由来食品の汚染（公衆衛生に及ぼす影響）に対して、食事の違いやキャリーオーバー率を考慮して

・評価を完全なものにするために埋めなければならない入手可能データの最終的なギャップの確認

評価（原文、9ページ）

1. 序論（原文、9ページ）

4,4'-ジクロロジフェニルトリクロロエタン（4,4'-DDT, *p,p'*-DDT）は、1874年に既にOthmar Zeidlerによって合成された。1939年には、その優れた殺虫特性がスイス人科学者Paul Müllerによって発見され、この発見によりPaul Müllerは1948年にノーベル医学生理学賞を受賞した。DDTは1942年にGeigyによって商業的に導入された。1944年にナポリにおいてヨーロッパで初めて大規模に使用され、流行性チフスを封じることができた。第二次世界大戦中においては、DDTはマラリアやアタマジラミの対策のための同盟軍のフィールドパックの一つであった。1940年代中頃から、DDTはその優れた害虫防除特性により、世界中で工業的および商業的目的のために農地、森林、家の周囲および庭で大量に使用された。DDTの使用は1960年頃にピークに達し、その頃には年間約80,000トンが散布された。1962年にはレイチェル・カーソンが“沈黙の春”を出版し、DDTなどの農薬が鳥や動物に取り返しのつかない害を及ぼし、世界中のフードサプライを汚染したと結論付けた。害虫の抵抗性の増加、環境（特に鳥類）への副次的な悪影響、生物濃縮、および哺乳動物への長期的毒性についての懸念の広がり、1960年代後半における厳しい制限と、最終的には1970年代前半における多くのヨーロッパ諸国でのDDTの使用禁止につながった。1986年以降は、欧州連合内のDDTの農薬としての使用は完全に禁止されたが、マラリアが多発している国々ではまだ病原媒介動物の防除のために使用されている。DDTは残留性有機汚染物質（persistent organic pollutants : POP）に関するストックホルム条約¹³と、国連欧州経済委員会（United Nations Economic Commission for Europe : UNECE）のPOPの長距離越境大気汚染プロトコルに関する条約（Convention on long-range transboundary air pollution protocol on POPs : CLRTAP-POP）¹⁴の対象となっている。WHOは最近、マラリア制圧のためのDDTの屋内噴霧への大規模な使用を段階的に廃止する提言の後でもDDTは約30年にわたりマラリア対策において重要な

¹³ http://www.pops.int/documents/convtext/convtext_en.pdf

¹⁴ <http://www.unece.org/env/lrtap/full%20text/1998.POPs.e.pdf>

役割を担い続けていると述べている¹⁵。今では、WHOはDDTの屋内表面噴霧の使用をマラリア多発地域のみならず、アフリカ全土を含むマラリア常在および高感染率地域でも推奨している。

DDTおよび特にその分解産物であるDDEは、環境中の至る所に存在する。

この意見では特に指定がない限り、“DDTおよびその関連化合物”もしくは“全DDT”は、*p,p'*-DDT、*o,p'*-DDT、*p,p'*-DDE、*o,p'*-DDE、*p,p'*-DDDおよび*o,p'*-DDDを指す。

1.1. 合成と化学（原文、10ページ）

DDT製剤は、抱水クロラールとクロロベンゼンを用いて濃硫酸中で濃縮することによって合成される（図1）。得られた反応混合物は、一般的に殺虫剤として用いられ、65～80%の*p,p'*-DDTを含む。他に確認された13種の化合物は、より低い殺虫作用を有し、15～21%の*o,p'*-DDT、最大4%の*p,p'*-DDD、最大1.5%の1-(*p*-クロロフェニル)-2,2,2-鳥クロロエタノールを含む（ATSDR 2002）。また、*p,p'*-DDEは原体混合物の成分として濃度4%で認められた（WHO-IPCS,1989）。

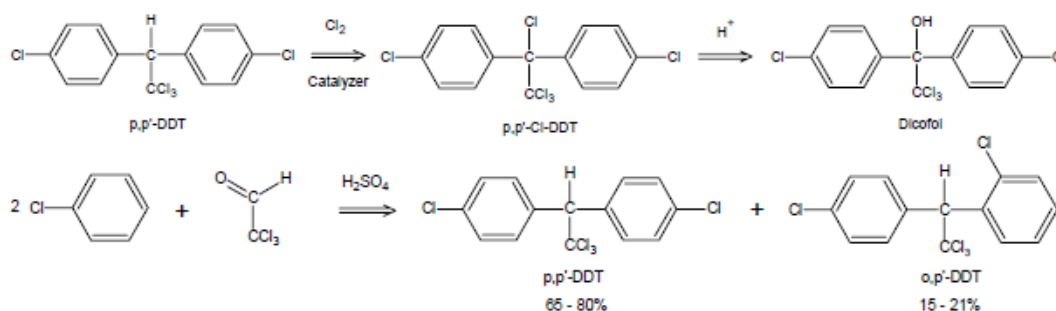


図1 抱水クロラールとクロロベンゼンを考慮したDDT合成

表2は、DDT製剤とその主要分解産物および生体変化産物（第6.3章も参照）の主要成分の構造と幾つかの重要な物理化学特性を示す。工業製品は白色の非晶質粉末であり、無臭もしくは僅かな芳香がある。80～94℃で溶解する。DDT製剤は、25℃で0.15mg/L未満の溶解度を有する。脂質およびほとんどの有機溶媒に極めて溶解しやすい。*p,p'*-DDT（CAS No. 50-29-3）は、融点を超える温度において特に触媒や光の存在下で脱塩化水素化してDDEを

¹⁵ <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr50/en/index.html>

形成する。有機溶媒溶液は、アルカリや有機塩基によって脱塩化水素化される。しかし、上記のようなことが無ければ、DDT製剤は非常に安定である（WHO-IPCS, 1979）。

DDTは、農薬ジコホール（2,2,2-トリクロロ-1,1-ビス(*p*-クロロフェニル)エタノール）の製造において中間体として今でも用いられ、閉鎖系生産システム内で扱われる（図2）。

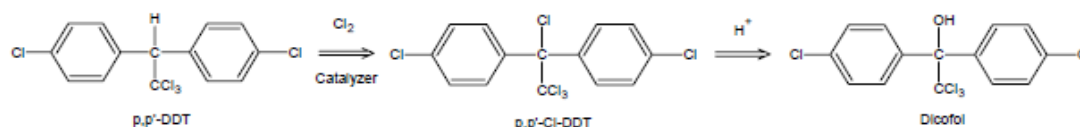


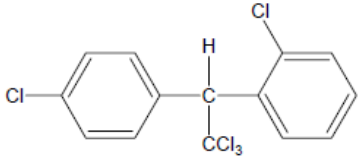
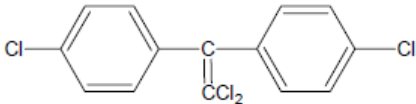
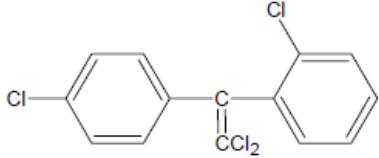
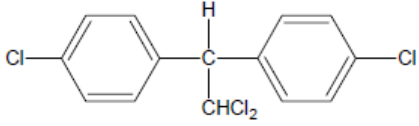
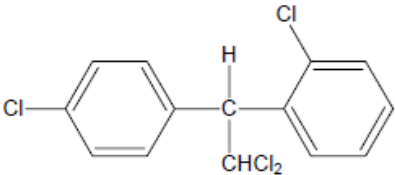
図2 *p,p'*-DDTからのジコホールの合成

ジコホール製剤には*p,p'*-DDT、*p,p'*-DDEおよび中間体の1,1,1,2-テトラクロロ-2,2-ビス(*p*-クロロフェニル)エタン（*p,p'*-Cl-DDT）が存在している可能性が、分析試験によって示されている（ATSDR, 2002）。EUではジコホール中のDDTおよびその関連化合物の量は0.1%に制限されているが（Directive 79/117/EEC）¹⁶、中国の7つの製造者から集めた23個のジコホール製剤を分析した結果、*o,p'*-DDT、*p,p'*-Cl-DDT、*o,p'*-DDEおよび*p,p'*-DDTの平均濃度はそれぞれ11.4、6.9、4.4および1.7%であった（Qiu *et al.*, 2005）。

表2. DDTおよびその関連化合物の化学的特定名および特性（ATSDR, 2002より出典）

構造	名称/同義語	特性
	1,1,1-トリクロロ-2,2- ビス (<i>p</i> -クロロフェニル) エタン <i>p,p'</i>-DDT 4,4'-DDT	融点: 109°C 溶解度(水): 0.025 mg/L (25°C) Log K _{ow} /Log K _{oc} : 6.91 / 5.18 ヘンリー定数: 8.4 × 10 ⁻¹ Pa m ³ /mol
	1,1,1-トリクロロ-2-(<i>o</i> -クロ ロフェニル)-2-(<i>p</i> -クロロフ	融点: 74.2°C 溶解度(水):

¹⁶ 特定の活性物質を含む植物保護製品の市場投入と使用を禁止した1978年12月21日の委員会指令79/117/EEC (OJ L 033, 08.02.1979, pp36-40)

	エニル)エタン <i>o,p'</i>-DDT 2,4'-DDT	0.085 mg/L (25°C) Log K _{ow} /Log K _{oc} : 6.79 / 5.35 ヘンリー定数: 6.0 × 10 ⁻² Pa m ³ /mol
	1,1-ジクロロ-2,2- ビス (p-クロロフェニル) エチレン <i>p,p'</i>-DDE 4,4'-DDE	融点: 89°C 溶解度(水): 0.12 mg/L (25°C) Log K _{ow} /Log K _{oc} : 6.51 / 4.70 ヘンリー定数: 2.12 Pa m ³ /mol
	1,1-ジクロロ-2-(o-クロロ フェニル)-2-(p-クロロフェ ニル)エチレン <i>o,p'</i>-DDE 2,4'-DDE	融点: データ無し 溶解度(水): 0.14 mg/L (25°C) Log K _{ow} /Log K _{oc} : 6.00 / 5.19 ヘンリー定数: 1.82 Pa m ³ /mol
	1,1-ジクロロ-2,2-ビス (p-クロロフェニル)エタン <i>p,p'</i>-DDD 4,4'-DDD TDE	融点: 109~110°C 溶解度(水): 0.090 mg/L (25°C) Log K _{ow} /Log K _{oc} : 6.02 / 5.18 ヘンリー定数: 4.1 × 10 ⁻¹ Pa m ³ /mol
	1,1-ジクロロ-2-(o-クロロ フェニル)-2-(p-クロロフェ ニル)エタン <i>o,p'</i>-DDD 2,4'-DDD	融点: 76~78°C 溶解度(水): 0.10 mg/L (25°C) Log K _{ow} /Log K _{oc} : 5.87 / 5.19 ヘンリー定数: 8.3 × 10 ⁻¹ Pa m ³ /mol

1.2. 製造、使用および環境運命（原文、13ページ）

製造と使用（原文、13ページ）

DDTは有効性、長期作用性、哺乳動物への比較的低い急性毒性および低コストなことで良く知られた汎用殺虫剤である。DDTは、1939年に最初に殺虫剤として使用され、1970年頃までに広く使用されるようになった（Van Metre *et al.*, 1997）。DDTは第二次世界大戦の間に軍隊や一般市民をマラリア、発疹チフスおよびその他の病原媒介生物による疾患の蔓延から守るために使用された。DDTは農業で様々な種類の作物の害虫を防除するためや、病原媒介生物の防除に広く用いられている。1972年には、全米のDDT使用の67～90%がワタ用であり、残りは主にラッカセイとダイズ用であった。DDTは、マイマイガやトウヒノシントメハマキなどの森林害虫の撲滅にも広く使用されている。また、家の中でも防蚊剤として使用されたり、シラミの防除に使用されたりした。マラリアが問題となっている世界の一部の地域では、DDTは蚊による病気の発生や蔓延を減らすために家の内面に噴霧される（Attaran *et al.*, 2000; Roberts *et al.*, 2000）。DDTは蚊に対して接触毒であるだけでなく、接触刺激剤および防虫剤でもある。そのようなものとして、DDTは蚊の生存率を低く抑えるだけでなく、噴霧した家の中で蚊に刺される可能性を減らすことにより、マラリアの抑止に有効に働くものと見られてきた。

1950～1993年における世界でのDDTの総累積使用量は、260万トンと推定されている

（Voldner and Li, 1995）。1970～1995年のヨーロッパでのDDTの使用に関するレビューでは、Pacyna *et al.* (2003)がDDTの使用量を、1970年に最大の27,900トンであったが1993年には320トンまで減少したと推定した。ヨーロッパでの使用のほとんどは東ヨーロッパとスペイン、イタリアおよびフランスでおこなわれた。1986年以降は、欧州連合内でのDDTの農薬としての使用は完全に禁止されている。さらに、2003年には60カ国の非EU諸国での使用も禁止された。UNEPによってストックホルム条約の交渉の一部として提供された情報によると、25ヶ国以上の国におけるマラリアやその他の昆虫媒介疾病の対策のため、DDTの製造は中国とインドで続いている（AMAP, 2004）。しかし、このようなDDTの使用は熱帯諸国で減少しており、例えばメキシコでの使用量は1991年に1800トンであったのが1997年には497トンまで減少し、更なる削減が計画されている（UNEP, 2002）現在の最大の生産国として知られているのはインドであり、毎年約7トンを生産している。

マラリア対策のための主要手段としてDDTの屋内噴霧を促進する最近のWHOの動きは、世界中でDDT生産を増加させる可能性がある¹⁷。

¹⁷ <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr50/en/print.html>

p,p'-DDDも少量ながら殺虫剤として使用され、*o,p'*-DDD（ミトタン）は副腎の癌治療において医療用で使用されている（PDR, 1999）。DDEは商業的に使用されていない。

環境運命（原文、13ページ）

DDTは、農業害虫や病原媒介昆虫の防除剤として広範囲に使用されていた時期に大気中に大量に放出され、また、製造、輸送および廃棄中にも大気中に放出された。DDTの使用は1970年代前半に多くのヨーロッパ諸国でほとんどの用途で禁止されたため、最近のヨーロッパにおけるDDTの放出はごく僅かなはずである。

土壌中では、一般的に微生物の作用によってほとんどのDDTがDDEやDDDにゆっくり分解される。好気的および嫌気的条件下でのDDTの分解経路は、Zook and Feng (1999)とAislabie *et al.* (1997)によって概説されている。工業製品としてのDDTには不純物（副産物）のDDEとDDDを含んでいる可能性もあるが、現実には環境中に認められたDDEとDDDの全てが環境中でのDDTの分解産物といえる。

ミミズにおけるDDT、DDEおよびDDDのバイオアベイラビリティ研究において（Morrison *et al.*, 1999）、49年間、これらの化合物が残留する土壌に暴露されたミミズ体内のDDT、DDE、DDD濃度およびΣ DDTは、同濃度の一連の化合物を新しく添加した土壌に暴露されたミミズよりも一貫して低かった。DDTおよびその分解産物のミミズによる吸収率は、49年間の残留土壌で1.30～1.75%の範囲であったが、新しく添加した土壌では4.00～15.2%であった（Morrison *et al.*, 1999）。

DDTが放出や揮散発によって大気中に入り込むことを示す実験結果は豊富にある。土壌や水からの揮散発過程は何回も繰り返される可能性があり、そのためDDTは温暖な発生源地域から寒冷な南北両極地域へのいわゆる“地球規模の蒸留作用”によって大気中を長距離輸送される可能性がある（Bard, 1999; Bidleman *et al.*, 1992; Goldberg, 1975; Ottar, 1981; Wania and MacKay, 1993）。その結果、DDTおよびその分解産物は、北極地域の大气、堆積物および雪の中にも認められ、それらの地域に暮らす動物、海洋哺乳類およびヒトの体内に結構多く蓄積されている。

大気中のDDTの約50%が粒状物質に吸着された形で認められ、50%が気相中に存在する（Bidleman, 1988）。DDEとDDDは、これより少ない割合で粒状物質に吸着される。気相中のDDT、DDEおよびDDDは、大気中で光化学的に生成されたヒドロキシラジカルと反応する。それらの半減期は、それぞれ37、17および30時間と推定されている。

DDTは、湿性および乾性沈着や水系への拡散によって大気中から除去される。大気中からのDDTの最大の除去要因は、降雨によるものと信じられている (Woodwell *et al.*, 1971)。DDT、DDEおよびDDDは、オクタノール／水の分配係数 (log Kow) に示されるように脂溶性が高い (表2も参照)。この親油性は、非常に長い生物学的半減期や、水生生物における高度な生物濃縮性 (すなわち、生物体内の濃度が生息する水中の濃度を超えていること) の原因となっている。

堆積物は、水中に放出されたDDTのシンクである。そこでは、海底生物などの生き物により利用される可能性がある。Reich *et al.* (1986)は、アラバマ川の北方で432~8000トンのDDTが垂れ流されて14年が経過しても、DDT、DDEおよびDDDがまだ水中生物の体内に吸収され利用されている可能性があると報告した。

一般的に北半球は南半球よりも高度に汚染されていることが、南アフリカ、オーストラリアおよび南アメリカ西部から収集した世界中に分布する海洋哺乳類などの体内で、DDTおよびその関連化合物の濃度が低いことによって明らかになった。一方、温暖な北大西洋の東部と西部、カリブ海、日本周辺の海域、インド洋と太平洋の熱帯および温帯地域では、比較的高レベルのDDTおよびその関連化合物が認められる (O'Shea and Brownell, 1994; Aguilar *et al.*, 2002)。地中海とカリフォルニア沖では、著しく高濃度のDDTおよびその関連化合物が海洋哺乳類 (ネズミイルカとハンドウイルカ) で認められた。また、大西洋の深海に生息するクロタチモドキ (*Aphanopus carbo*) に関する研究では、アイルランド西部のロッコール島からマデイラ諸島まで南下するに伴って、DDT濃度が連続的に増加 (10倍) したことを示している (Mormede and Davies, 2003)。

この発見は、DDTおよびその関連化合物の濃度の増加が、大気中のPOPsの全球モニタリング調査結果と同様に、ヨーロッパで最も頻繁に認められている。最近報告された世界で最も大気中 p,p' -DDE濃度が高かった場所は、ラスパルマス (カナリア諸島) とカリフォルニア州である。一方、 p,p' -DDTはマニラ、フィリピンおよびクウェートと、意外ではあるがアイルランドのマリンヘッドから得た大気試料においてのみ報告されただけであった (Pozo *et al.*, 2006)。

1.3. 実験動物における毒性学およびヒトに対する有害性評価 (原文、15ページ)

DDTはWHO内の様々な国際機関 (WHOIPCS, 1979; 1989; FAO/WHO 1985; IARC, 1991; FAO/WHO, 2001) と米国環境有害物質特定疾病対策庁 (Agency for Toxic Substances and

Disease Registry : ATSDR) (ATSDR, 2002) によって何度か評価を受けている。多くの研究 (特に古いもの) では、工業銘柄と純品の *p,p'*-DDT のどちらが用いられたかが明記されていない。以下では、供試された化学物質が明記されている。報告に明記されていない、もしくは要約を引用している場合は、ただ “DDT” とだけ記した。

DDT の主な急性影響は、ニューロン膜内におけるイオン輸送の混乱による伝達物質の放出と中枢神経系の興奮の強化である。DDT はヒトにおける最大 285 mg/kg の非致死用量での急性毒性が比較的低い。実験動物の経口急性毒性も同程度であり、LD₅₀ 値はラット 113~800 mg/kg per day、マウス 237~300 mg/kg per day、モルモット 400 mg/kg per day およびウサギ 300 mg/kg per day であった (ATSDR, 2002)。

急性毒性の症状は神経系からくるものである。中枢神経と末梢神経の両方が、ある程度の影響を受ける。動物では、DDT は興奮性亢進 (hyperexcitability)、震え (tremor)、運動失調 (ataxia) および最終的にはてんかん用痙攣 (epileptiform convulsion) を引き起こす。ヒトでは、舌と口の周囲の穿痛感 (prickling in the tongue and periorally)、知覚障害 (paraesthesia)、吐き気 (nausea)、めまい (dizziness)、精神錯乱 (confusion)、頭痛 (headache)、倦怠感 (malaise)、情動不安 (restlessness) および発疹 (rashes) などがあつた (FAO/WHO, 2001; ATSDR, 2002; Beard, 2006)。

低用量では、肝臓が主な標的臓器である。DDT は全ての供試動物種においてミクロソーム酵素を誘導する。一部の齧歯類だけが (マウスおよびラットにそれぞれ 2 および 5 mg/kg 体重の用量で長期間投与した場合)、小胞体が全ての肝臓細胞が拡大するほど増加するとともに、通常は細胞質全体に分散している顆粒が細胞の端に偏って、脂肪粒が中程度に増加する。雄の Fischer 344/NCr ラットの肝臓では、*p,p'*-DDT (純度 98%)、*p,p'*-DDE (純度 99%) および *p,p'*-DDD (純度 99%) の血清中モル濃度に基づく CYP2B 誘導能は同等であることがわかつた (Nims *et al.*, 1998)。雌の Wistar ラットの肝臓では CYP3A を通常は発現しないが、DDT 製剤 (*p,p'*-DDT 80% ; *o,p'*-DDT 20%) はこの酵素を強く誘導した。一方、雄では有意な誘導は認められなかつた。DDT 製剤がラットにおいて CYP2B とその関連酵素に及ぼす影響は、雄が雌よりも誘導の閾値が低いことを示唆している。ヒトではこのような性差は知られていない (Sierra-Santoyo *et al.*, 2000)。0.05~0.25 mg/kg 体重/日の暴露を受けた労働者では、肝機能の変化は全く認められなかつた (FAO/WHO, 2001)。

ウサギおよび齧歯類における DDT による様々な体液性および細胞性免疫反応の影響が報告されている (FAO/WHO 2001)。

ヒトにおける影響は、疫学的横断研究において報告された (Karmaus *et al.*, 2005)。

1.3.1. 毒性および発癌性に関する長期試験とヒトにおける観察（原文、16ページ）

動物（原文、16ページ）

マウス、ラットおよびサルにおけるDDTの慢性暴露は、肝腫瘍（liver tumour）などの肝臓毒性を引き起こす。20mg/kg 体重/日の*p,p'*-DDTを130ヶ月間暴露されたカニクイザルとアカゲザル（Takayama *et al.*, 1999）では、投与群および対照群でそれぞれ、24個体中13個体および17個体中5個体で肝臓の脂肪の変化が認められた。

DDTを経口投与したマウスを用いた多くの長期試験（大抵は用量7.5mg/kg 体重以上）では、雄雌両方の動物において癌腫（carcinomas）を含む肝細胞の腫瘍、および雄では肺芽腫（lung carcinomas）を引き起こした。他の試験では、肺空洞（lung carcinomas）と悪性リンパ腫（malignant lymphomas）が認められた。ラットへのDDT経口投与（25～40mg/kg 体重）は、雄雌両方において肝腫瘍の発生を増加させた。ハムスターでは、マウスやラットで肝腫瘍が認められたのと同様もしくはそれより高い用量でDDTが経口投与され、副腎皮質腺腫（adrenocortical adenomas）の増加が認められた。したがって、DDTはマウス、ラットおよびハムスターにおいては発癌性が十分に試験されたものと見なされている。*p,p'*-DDEの発癌性は、マウスとハムスターの経口投与によって調べられ、いずれの種および性においても肝腫瘍が生じた。DDDは、雄のマウスにおいて肝腫瘍の発生を、雄雌両方のマウスにおいて肺腫瘍（lung tumour）を増加させた。また、甲状腺腫瘍（thyroid tumour）が雄のラットで認められた（FAO/WHO, 2001）。

13匹のカニクイザルおよび11匹のアカゲザルに、*p,p'*-DDTが20mg/kg 体重/日の用量で130ヶ月間経口投与された（Takayama *et al.*, 1999; Tomatis and Huff, 2000）（上記参照）。対照群の17匹のサルにはトウモロコシ油が与えられた。投与群において悪性腫瘍（malignant tumour）が認められた2例は、233ヶ月齢の雄の転移性の肝細胞癌（hepatocellular carcinoma）と212ヶ月齢の雄の高分化型前立腺癌（well-differentiated adenocarcinoma of the prostate）であった。良性腫瘍（benign tumour）は、3例の平滑筋腫（leiomyoma）を含めて投与群において認められた。対照群のサル17匹には腫瘍は認められなかった。さらに、*p,p'*-DDT投与群の雌では2例の胸部の管内乳頭腫（intraductal hyperplasia）が認められたが、対照群では認められなかった。FAO/WHO合同残留農薬専門家会議（Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues : JMPR）（FAO/WHO, 2001）は、このサルにおける単独の用量での130ヶ月間のDDTの発癌性に関する実験証拠については結論をまとめることができなかった。

ヒト（原文、17ページ）

多くの疫学的研究が、DDTの環境暴露および職業暴露とヒトの癌との関係に関しておこなわれてきた。そして、*p,p'*-DDTを製造する労働者の肺癌に関して、様々な結果が得られた（IARC, 1991）。その他の研究では、リンパ腺、造血器、膵臓（特に強い職業暴露）および肝臓癌のリスク増加が報告されているが、研究間の矛盾、他の農薬の暴露による交絡、研究規模や暴露評価および試験計画の制限が明確な結論を出すのを阻んでいる（IARC, 1991; ATSDR, 2002; Cocco *et al.*, 2005）。最近の癌死亡率の研究では、1946～1950年に抗マラリア活動中にDDT暴露を受けた4552人の男性労働者を1955～1999年に追跡調査した（Cocco *et al.*, 2005）ものがある。この研究の最も重要な点は、抗マラリア活動時の業務に基づく外部暴露情報が得られることである。著者らは、これまでにDDT暴露との関与が示唆されている全ての癌による死亡率と*p,p'*-DDTの職業暴露との関係について、僅かな実験証拠を得た。しかし、膵臓癌（pancreatic cancer）などの一部の癌の数は比較的少なく、より小さなリスクを確認できる可能性は限られていた。

幾人かの研究者が、癌保有者および非癌保有者間のDDTやDDEの血清および組織中濃度を比較してきたが、それらの研究結果には矛盾がある（IARC, 1991; ATSDR, 2002）。特に、*p,p'*-DDEおよびその他のDDT代謝産物の血清および組織中濃度と乳癌に関する研究は、矛盾した結果を示してきた。López-Cervantes *et al.* (2004)は最近、22個の研究のメタ分析をおこない、これまで疑われていた*p,p'*-DDEと乳癌リスクとの間の関係を明らかにする強力な証拠を発見した。

1.3.2. 遺伝毒性（原文、17ページ）

一部の遺伝毒性の評価項目（異数性の誘発、昆虫の優性致死率および哺乳動物細胞の染色体異常など）に関しては矛盾したデータがあるが、ほとんどの研究では、DDT（IARCによって特定されなかった異性体、1991）は齧歯類やヒトの細胞系で遺伝毒性作用を誘発せず、真菌類や細菌類に対する変異原性も示さなかった。*p,p'*-DDEは、齧歯類の培養細胞に染色体異常を、哺乳動物細胞と昆虫類に突然変異を僅かに誘発したが、細菌類には突然変異を誘発しなかった。ほとんどの研究では、*p,p'*-DDDと*o,p'*-DDDは*in vitro*での短期試験において遺伝的影響を示さなかった（IARC, 1991）。*p,p'*-DDT（5.5mg/kg 体重腹腔内投与）は、マウス脾臓細胞に染色体構造異常を誘発した（Amer *et al.*, 1996）。

DDTと幾つかの他の農薬の暴露を受けた労働者集団の末梢リンパ球に、染色体異常と姉妹染色分体交換の増加が認められている（Rupa *et al.*, 1988; 1989; 1991）。DDT代謝産物のヒトにおける遺伝的影響および遺伝に関連した影響に関するデータは得られなかった（IARC,

1991; FAO/WHO, 2001; ATSDR, 2002)。

本科学パネルは、*p,p'*-DDEとDDDを含めてDDTは遺伝毒性研究においてほとんど陰性であることを認めた。

1.3.3. 細胞間情報伝達などの生化学的影響（原文、18ページ）

DDTは齧歯類とヒトの細胞系においてギャップ結合による細胞間情報伝達を阻害し、*in vivo*でラット肝臓細胞のギャップ結合領域を減少させた。齧歯類の培養細胞では、*p,p'*-DDEおよび*p,p'*-DDDがギャップ結合による細胞間情報伝達を阻害した (FAO/WHO, 2001; IARC, 1991)。

最近、DDTおよびその代謝産物がp38マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (mitogen activated protein kinase : MAPK) のシグナル伝達系の活性化を通じて、アクチベータ蛋白質-1 (activator protein-1 : AP-1) 介在性遺伝子の発現を促進することもできるという実験証拠が提供されている (Frigo *et al.*, 2004)。DDTは、p38 MAPK依存性機構を通じてデスリガンドTNF- α の発現とアポトーシスの両方を誘導する (Frigo *et al.*, 2005)。

1.3.4. 生殖/発達毒性（原文、18ページ）

有機塩素系化合物工場（スペインのカタルーニャ州フリックス市）の周辺（1 km）の農村住民5000人から抽出した1歳児を対象として神経発生学的研究がおこなわれた (Ribas-Fitó *et al.*, 2003)。DDTは1971年までの一定期間製造されていた。高濃度のヘキサクロロベンゼンに接触していた成人では、血清中のDDE濃度（4.6 ng/ml）は予想したほどには高くなかった (Sala *et al.*, 1999)。臍帯血清中のDDE濃度には隣村の集団との差異は無かった (Sala *et al.*, 2001)。出生前の *p,p'*-DDE暴露は、13ヶ月児の知的および精神的発達の遅れと関連性があったが、出生前HCB暴露は小児の神経発達に影響を及ぼさなかった (Ribas-Fitó *et al.*, 2003)。最近、この集団とDDT暴露が高かったメノルカの集団の追跡調査が4歳以下の児を対象としておこなわれた。臍帯血清中DDT濃度が0.20ng/mlを超える小児は、0.05ng/ml未満の小児よりも言語能力と記憶力が劣っており、女兒間でより強い関連性が認められた。DDEに関しては、有意な関連性は認められなかった (Ribas-Fito *et al.*, 2006a)。

1959～1996年に生まれた小児1712人の前向きコホートでは、7歳以下の児の身長低下が出生前の*p,p'*-DDE暴露（最も高い出生前暴露で60 μ g/L以上）と関連していることが示されている (Ribas-Fitó *et al.*, 2006b)。

ヒト（原文、19ページ）

ヒトの生殖影響に関しては僅かなデータしか得られず、それらはDDTと死産、流産もしくは早期破水および神経発生的影響との相関を示していない（FAO/WHO, 2001）。最近のメキシコでの研究では、2000年までDDTが噴霧されたマラリア多発地域に住む27歳の男性116人の横断的調査において、精子運動性パラメータと精子形態に対する影響は血漿中の p,p' -DDE濃度と正の相関を示すことが報告されている（De Jager *et al.*, 2006）。

米国の1959～1996年に生まれた小児1712人の前向きコホートでは、7歳以下の児の身長低下は出生前の p,p' -DDE暴露（最も高い出生前暴露で $60\mu\text{g/L}$ 以上）と関連していることが報告されている（Ribas-Fitó *et al.*, 2006b）。

1.3.5. ホルモンへの影響（原文、19ページ）

結合蛋白質競合測定試験の結果は、 o,p' -DDT、 o,p' -DDD、 o,p' -DDEおよび p,p' -DDTはいずれもヒトのエストロゲン受容体と結合し、 o,p' -DDTが最も強い親和性を有することを示した。これらの化合物の結合親和力は、エストラジオールの約1000分の1の弱さであった。 p,p' -DDTと o,p' -DDEは、*in vitro*および*in vivo*の両方においてエストロゲン活性を示すとともに、アンドロゲン受容体にも結合した。 p,p' -DDE、ヒドロキシ-DDEおよび一部 o,p' -DDTは、抗アンドロゲン物質として作用し、5-ジヒドロテストステロン誘導性の転写活性化を阻害した（FAO/WHO, 2001; Hartig *et al.*, 2002; Schrader and Cook, 2000）。

ラット、マウスおよびヒトにおけるDDTのマイナー残留性代謝産物である3-メチルスルホニル-DDEは、マウスにおいては強力な副腎毒性物質である。この化合物は、胎盤を通じて胎児に、そして母乳を通じて産仔に移動する。マウスへの 3mg/kg の3-メチルスルホニル-DDEの単回投与は、本化合物と蛋白質との共有結合を生じさせ、副腎皮質束状帯においてミトコンドリアの破壊を引き起こした（Lund *et al.*, 1988）。この結合と損傷は、恐らく副腎ミトコンドリアにおけるCYP11Bの活性化によるものである（Jonsson *et al.*, 1991; 1995）。

1.3.6. 評価と分類（原文、19ページ）

IARC（1991）は、発癌性に関するヒトでの僅かな実験証拠と実験動物での十分な実験証拠をもとに、DDTを“ヒトに対して発癌性があるかもしれない”（グループ2）の類に分類し

た。JMPR (FAO/WHO, 2001) は、ATSDRによってまとめられたラットの神経発達学的影響に対する最も低いNOAEL1mg/kg 体重/日に基づいて、暫定一日耐容摂取量 (provisional tolerable daily intake : PTDI) を0.01mg/kg 体重と定めた (ATSDR, 1994)。

DDTが禁止されているEU内での現在のヒトへの暴露は、主に食品中の残留物によるものであり、DDEの形での暴露である。IARCとJMARによる評価は、主に純品もしくはDDT製剤を用いた試験に基づいており (第1.1項を参照)、関連化合物に関する研究は少ない。DDTは関連化合物に代謝され、関連化合物のどれが影響を及ぼしているのかを調べることはできない。殺虫活性およびホルモンへの影響は*p,p'*-DDTと他の化合物との間で異なるが、肝臓などの幾つかの毒性評価項目に関してはDDTに似た影響が、DDEおよびDDD暴露後にも認められる。したがって、DDTで認められたPTDIを全DDT (*p,p'*-DDT、*o,p'*-DDT、*p,p'*-DDE、*o,p'*-DDE、*p,p'*-DDDおよび*o,p'*-DDDを含む) の値と解釈することは理にかなっている。

2. 分析方法 (原文、20ページ)

有効殺虫剤*p,p'*-DDTの合成中に、かなりの濃度の*o,p'*-DDTが合成される可能性がある。また、*p,p'*-DDD、*o,p'*-DDEおよび*p,p'*-DDEは、いずれも*p,p'*-DDT製剤の代謝産物であり不純物でもある。そのため、飼料や食品試料の分析は、*p,p'*-DDTに加えてこれらの化合物も網羅するべきである。一方、飼料の分析にはメチルスルホニル-DDEを含める必要は無いようである。なぜなら、この代謝産物は重要な飼料給餌対象ではないアザラシやシロクマなどの特定の海洋哺乳類以外にはマイナーな代謝産物であるからである。

規定No 882/2004¹⁸の付録11によると、公的規制の関係で用いられる分析法は、関連する地域のルールに従うべきである。もしくは、(a) もしもそのようなルールが存在しない場合は、国際的に認められたルールやプロトコル、例えば欧州標準化委員会 (European Committee for Standardisation : CEN) が認めたルールや国の法律に合致したルールやプロトコルに従うべきである。または (b) 上記のルールやプロトコルが無い場合は、目的に合った他の方法や、科学的プロトコルに従って開発された方法に従うべきである。

他の多くの不適切物質とは異なり、動物飼料中のDDTおよびその関連化合物の測定は決まった分析方法が欧州委員会によって定められているわけではない。現在、HRGC/ECDおよ

¹⁸ 2004年4月29日の飼料および食品法ならびに動物衛生および動物福祉規定の遵守の検証を保証するために履行された公的規制に関する欧州議会および委員会の規則(EC) No 396/2005 (OJ L 165, 30/04/2004 P. 0001 – 0141)

びHRGC/MSを用いた動物飼料中のPCBとDDT、DDEおよびDDD異性体などの農薬の残留物多重分析法が、欧州標準化委員会の技術委員会CEN/TC 327 “動物飼料—試料採取と分析の方法” に詳しく述べられている (CEN,2005)。HRGC/ECDおよびHRGC/MSを用いた場合のDDT、DDEおよびDDD異性体の定量限界は、それぞれ2.0および0.5ng/gとされている。

他にも多くの十分に検証された有効な残留物多重分析法が、食品、飼料および他の生物試料などを含めた様々な環境マトリックス中のDDTおよびその関連化合物の定量に利用できる。植物由来か動物由来かなどといった飼料原料のタイプによって、抽出やその後に必要な不純物除去の方法はかなり異なる可能性がある。一般的に固体の試料は粉碎した後で沸騰した有機溶媒を用いて従来のTwisselmann法、Soxhlet法、高速溶媒抽出法 (accelerated solvent extraction : ASE)、マイクロ波利用抽出法 (microwave assisted extraction : MAE) または超臨界流体抽出法 (supercritical fluid extraction : SFE) によって抽出されるが、液体の試料はほとんどが液液分配によって抽出される。同時抽出された脂肪やその他の化合物は、DDTおよびその関連化合物の測定を妨げる可能性があるが、フロリジルやアルミナなどの様々な固相抽出 (solid phase extraction : SPE) とゲル透過クロマトグラフィー (gel permeation chromatography : GPC) もしくは吸着クロマトグラフィーとの組み合わせによって除去することができる。

DDTおよびその代謝産物を分析する場合、濃硫酸やアルカリ鹼化などによる不純物の除去方法は避けるべきである。抽出物のアルカリ鹼化は、DDTからDDEへの部分的な転換を招く。DDEは、DDTと構造的に似ている認定有機塩素系農薬のジコホールが試料中に存在する場合には、硫酸による抽出物の処理中にも形成される。

DDTおよびその関連化合物の4つもしくは5つの塩素原子によって生じる高い電気陰性度によって、電子捕獲検出法を用いた高分解能ガスクロマトグラフィー (high-resolution gas chromatography with electron capture detection : HRGC/ECD) はDDTの様々な類似体や代謝産物の識別のみならず、分析の干渉をする共抽出物からそれらを分離するためにも広く用いられている分析法である。

DDTおよびその関連化合物を他の有機塩素系農薬やポリ塩化ビフェニル (polychlorinated biphenyl : PCB) などの他の干渉物質から効率的に分離することは、HRGC/ECDを用いる場合に特に重要である。そのため、定期的なモニタリング調査では、極性が異なる2つのキャピラリーカラムを用いたガスクロマトグラフィーによる分離が必要不可欠である。共溶出の問題も、電子衝撃 (electron impact : EI) モードもしくは負化学イオン化 (negative chemical ionization : NCI)モードでの高分解能ガスクロマトグラフィー/質量分析 (high resolution gas chromatography/mass spectrometry : HRGC/MS) によって克服することができる。

後者の負化学イオン化技術は非常に高感度で、DDTの定量をフェムトグラム (10^{-15}) の領域までおこなうことができる。感度の向上に加え、質量分析法は一般的に ^{13}C で標識した内部標準を用いた同位体希釈による分析の実施を可能にする。これらの化合物は定量の極めて初期に試料中に加えられてネイティブな分析物として挙動するため、分析中の損失に関する貴重な情報を与えるとともに、分析結果の精度を著しく高める。

相互比較試験に参加して評価を得ることは、研究所にとって質の高い結果を提供できるようになるための必要条件である。1969年から有機塩素系農薬の研究所間試験が、研究所間の変動係数を大きく改善することなくおこなわれている (de Boer and Law, 2003)。この30年間に改善がおこなわれていないのには、幾つかの理由がある。主な理由の一つは、恐らく供試材料の濃度の低下である。海洋研究所間の相互比較試験で得られた試験結果に関する最近の報告は、DDTおよびその関連化合物の分析が多くの研究室にとって今でも難しいということを示しており (Carvalho *et al.*, 1999; Villeneuve *et al.*, 2004; de Boer and Law, 2003)、特に研究所の約4分の1しか $10\mu\text{g}/\text{kg}$ レベルの十分な生物相のデータを提供することができない p,p' -DDTの分析は難しい (Wells and de Boer, 2006)。しかし、相互比較試験で得られた海洋生物相の p,p' -DDEに関する試験結果は、他のDDTよりも遥かに質がよい。恐らく、それは試料中のDDE濃度が高かったためである。また、現在利用可能な方法では、 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ を下回る分析の場合にあまり正確なデータが得られない (de Boer and Wells, 1997; de Boer and Law, 2003) が、DDTおよびその関連化合物だけに的を絞った分析では、GC-MS法を用いることができれば間違いなく相互比較試験の全体的なパフォーマンスを向上させられるであろう (de Boer and Law, 2003)。したがって、分析精度の向上のための取り組みが活発化することが大いに期待される。

3. 法定基準 (原文、22ページ)

DDTは、1970年代前半に多くのヨーロッパ諸国でほとんどの用途で使用が禁止された。EU内でのDDTの農薬としての使用は、特定の物質を含む植物保護製品の市場投入と使用を禁止した指令79/117/EEC¹⁹によって、1981年から大幅に制限され、1986年以降は禁止された。

DDTは、動物栄養の不適切物質および製品に関する指令1999/29/EC²⁰に代わって2003年8月1日に発令された動物飼料中の不適切物質に関する指令2002/32/EC²¹の付録に列挙されている。DDTとして表現されるDDT-、DDD(TDE、表2参照)-およびDDE-異性体の全てに対して

¹⁹ OJ L33, 8.2.1979, p. 36

²⁰ OJ L115, 4.5.1999, p. 32

²¹ OJ L140, 30.5.2002, p. 10

適用する基準値は、含水率12%の飼料を基準に定められている。個別的背景の項も参照せよ。

コーデックス委員会は“外因性最大残留基準” (extraneous maximum residue limits : EMRL) をDDT (*p,p'*-DDT、*o,p'*-DDT、*p,p'*-DDEおよび*p,p'*-TDE (DDD))を合わせたものと定義する) に対して幾つかの動植物由来の商品を対象に導入した²²。EMRLは環境ソース (前述の農業用途を含む) や農薬の使用から発生する残留農薬や汚染物質、もしくは直接的または間接的に商品に含まれる汚染物質を対象としている。そして、EMRLは食品、農業用商品もしくは動物飼料の中や表面における存在が許容できる量として法律上許される、もしくは認められる濃度としてコーデックス委員会が推奨する残留農薬もしくは汚染物質の最大濃度である。

4. 飼料中の存在と動物暴露 (原文、22ページ)

DDTは不適切物質の類に属し、加盟国では公的な飼料規制の一環として定期的に分析されている。これらのモニタリング調査の目的は、指令2002/32/ECの付録に定められた法定基準を遵守しているかどうかをチェックすることにある。残念なことに、委員会は加盟国に対して遵守しているか否かの要約した形で結果報告を求めただけなので、検出された農薬名と検出された量などの実際の飼料汚染に関する情報の多くが伝えられていない。さらに、要約された概略の報告書では、各加盟国の分析法でどこまでの化合物が網羅されているのかが明記されていないことが多く、報告された検出限界さえも明確でないことが多い。そして、多くの場合は多数の分析法や試料があつて、それらをそれぞれ識別することが難しい。データがもっと詳細な形で報告されれば、意義あるリスク評価とするために不可欠な飼料中の特定不適切物質の存在の評価に対して加盟国に生じる多くの懸念は、避けることができるであろう。

殺虫剤として、DDTは主に噴霧剤の形で使用された。そのため、DDTが使用され続けている、もしくは最近使用された地域で栽培された表面が蛹質の広葉を有する野菜や作物は、高濃度のDDTを含む可能性が高い。一方、DDTは水溶性が低いため、根によるDDTの吸収は一般的に低い。動物に一度吸収されると、DDTは代謝されて主にDDEやDDDに変わる (第6項参照)。したがって、動植物由来の飼料では様々な汚染パターンが予想される。

EU加盟国および利害関係者からの最近の試験結果 (原文、23ページ)

²² http://www.codexalimentarius.net/mrls/pestdes/jsp/pest_q-e.jsp.

ベルギーでは、2000～2004年に全部で870個の単体飼料および複合飼料試料を収集して分析した。DDTを3、10および20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 含んだ試料3個とDDEを2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 含んだ試料1個を除いて、いずれの飼料もDDTおよびその関連化合物は陰性であった。このときの分析方法は、検出限界2～10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で、*p,p'*-DDT、*o,p'*-DDT、*p,p'*-DDE、*o,p'*-DDEおよび*p,p'*-DDDを網羅していた。1999年におけるベルギーのダイオキシン/PCB汚染事件の関連で、Schepens *et al.* (2001)は輸出肉試料750個に含まれるDDTおよびその関連化合物をPCBとともに測定した。その結果、肉試料の約98%が20 $\mu\text{g}/\text{kg fat}$ 以下の濃度の“DDTおよびその関連化合物”を含んでいたが、一部の試料はEUの基準値である1000 $\mu\text{g}/\text{kg fat}$ を超えていた。汚染源を特定するため、動物飼料生産に用いられる魚粉 (n=6) と穀粒 (n=15) が分析された。魚粉はDDTとDDEを、それぞれ25 \pm 17および86 \pm 71 $\mu\text{g}/\text{kg fat}$ 含んでいた。ペルー産の魚粉試料の1つは、北欧諸国から輸入された他の5つの試料よりも大幅に濃度が低かった。一方、穀粒飼料15個の“DDTおよびその関連化合物”の濃度は、0.33 \pm 0.55 $\mu\text{g}/\text{kg product}$ であった。

エストニアは、穀粒や完全飼料を中心として2004年5月～2005年3月に分析された42個の飼料試料の不適切物質の分析結果を報告した。検出限界10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ では、いずれの試料からもDDTは検出できなかった。

デンマークでは、1998年1月～2004年10月に993個の飼料試料の不適切物質が分析された。DDTの分析結果は、異性体DDT、DDEおよびDDDの総計として示された。飼料試料98個には、DDTが1～132 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の濃度で検出された。陽性試料98個のうちの39個の製品がミンク用の完全飼料で、DDT濃度は1～39 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、20個の製品が魚用の完全飼料ミックスであった。後者の製品の1つは、最も高いDDT濃度である132 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を含んでいた。

フィンランドでは、動植物由来飼料試料14個の不適切物質が最近に分析された。いずれの試料も、DDT (DDT、DDDおよびDDEをまとめてDDTとして表現された) は検出限界以下であった。この検出限界は、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の検出限界を有した肝油試料1つを除いて50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、いずれも88%乾物重ベースの値であった。

ドイツは、2004年に収集・分析された290個の植物由来飼料試料の不適切物質の分析結果を報告した。これらの試料は主に大豆製品、柑橘パルプペレット、トウモロコシペレットおよび椰子核由来製品で構成されたが、いずれの試料も検出限界の5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を超えるDDTを含んでいなかった。2002年には、幾つかの飼料 (eco-wheat) が高濃度のDDT (11～180 $\mu\text{g}/\text{kg}$) とニトロフェンおよびメトキシクロルを含むことが判明した (BgVV, 2002)。汚染源は農薬の大量貯蔵に使用されたことがある倉庫でのeco-wheatの貯蔵まで遡ることができた。このことは、二次汚染の可能性を避けるためには飼料の適切な貯蔵条件が必要であることを示している。

ノルウェーは、2000～2004年における飼料127個のDDT存在量の分析結果を報告した。分析は、*p,p'*-DDT、*o,p'*-DDT、*p,p'*-DDE、*o,p'*-DDE、*p,p'*-DDDおよび*o,p'*-DDDを網羅し、それぞれの検出限界は1μg/kg以下であった。全DDTとして表現され、配合飼料98個、魚粉10個、魚油2個、菜種油6個、魚類サイレージ2個および野菜飼料原料（大豆ミール、トウモロコシグルテンミールなど）9個の濃度は、それぞれ5～65、4～17、27～36、3～13、11～13および<0.1μg/kgであった。他の51個の飼料試料は2005年に分析された。魚類飼料試料18個の全DDTの濃度は7.1～52μg/kg（平均24）であったが、2.3～15、27～201および1.6～12μg/kgの高濃度のDDTが魚粉（n=18、平均7.8μg/kg）、魚油（n=10、平均95μg/kg）および野菜油（n=12、平均5.4μg/kg）に認められた。これらの試料における全DDTに対する*p,p'*-DDEの濃度は、完全魚類飼料、魚粉および魚油では0.5以上であったが、野菜油では0.25μg/kgであった。一方、全DDTに対する*p,p'*-DDTの濃度は、魚由来製品で約0.1以下に過ぎず、野菜油では約1/3であった。Julshamn *et al.* (2002)は、養殖のサケとその関連魚類飼料のDDTと代謝産物を1995～2001年に3回試料採取して測定した。測定結果は全DDTの濃度として示された。3回の試料採取での魚類飼料の全DDT濃度は、5～68μg/kg productであった。サケの切り身の測定値は、大体20μg/kg wet weight前後であり、最大濃度は56μg/kg wet weightであった。

2004年には、チェコ共和国で魚粉試料18個のDDTおよびその関連化合物の詳細な分析がおこなわれた。いずれの試料も、*p,p'*-DDEは0.5未満～11.9μg/kgの範囲で、最も濃度が高いことがわかった。*p,p'*-DDT、*o,p'*-DDT、*o,p'*-DDE、*p,p'*-DDDおよび*o,p'*-DDDの濃度は、それぞれ0.5未満～1.7、0.5未満～4.0、0.5未満、0.5未満～4.6および0.5未満～0.82μg/kgであった。

アイスランドは、2003年と2004年におこなわれた魚粉試料33個と魚油試料21個の有機塩素系農薬の分析結果を報告した。*p,p'*-DDT、*o,p'*-DDT、*p,p'*-DDE、*o,p'*-DDE、*p,p'*-DDDおよび*o,p'*-DDDをまとめてDDTとして表現され、DDT濃度はそれぞれ2.1～30.8および20.4～370μg/kgであった。いずれの場合も、*p,p'*-DDEが全DDTの50%以上を占めた。最も高い濃度は、産卵中もしくは産卵直後に釣った直後ブルーホワイティング（タラ科）の試料3個に認められた。

欧州飼料工業会によって提供されたサケ科魚類の飼料試料16個の最近のデータは、5未満～15μg/kgの*p,p'*-DDE濃度を示した。他のDDT異性体もしくは分解産物は、検出限界5μg/kgでは検出されなかった。さらに9個のサケ科魚類飼料試料を、より高感度な方法で分析した結果、DDT濃度（*p,p'*-DDT、*o,p'*-DDT、*p,p'*-DDE、*o,p'*-DDE、*p,p'*-DDDおよび*o,p'*-DDDをまとめてDDTとして表現された）は6.7～35μg/kgであった。後者の試料はいずれも、*p,p'*-DDEが全DDTの50%以上を占めた。

結論として、飼料中のDDTの存在に関するデータは、一般的に魚由来製品が植物由来飼料原料よりも高度に汚染されていることを示唆している（DDTが使用され続けている地域から入手された商品や二次汚染を受けている製品を除く）。さらに、動物由来飼料試料では *p,p'*-DDEが通常はDDT全体の50%以上を占める最多の成分となっている。一方、植物由来飼料は主にDDTの親化合物が多くを占めている。

汚染の地理的差異（原文、25ページ）

POPは強い生物濃縮ポテンシャルを有する環境汚染物質であるため、これらの化学物質は最大のヒト暴露源である家畜や動物由来食品中の存在が予想される（Weiss *et al.*, 2005）。バター試料の分析は、残留性有機汚染物質の世界的汚染の評価に有効な手段であることがわかっている。バターは、通常は多数の農場から得られた乳脂肪で構成され、均質で脂肪が多い基質であることから、乳製品を代表する試料と見なすことができる。37ヶ国のバター試料64個のDDT（*o,p'*-*p,p'*-DDE、DDDおよびDDTをまとめてDDTとして表現された）の分析結果を図3に示している（Weiss *et al.*, 2005）。全般的に、このデータは各国のバター中のDDT濃度が広範囲にわたることを示唆している。東ヨーロッパの一部の国々のバター試料は、DDTとその代謝産物の濃度が高くなっており、特にウクライナが高く、続いてブルガリア、ロシア、ハンガリー、ポーランドおよびスロベニアの試料が高かった。多くの国々では1つの試料しか分析されなかったが、これらの結果はこの国々では著しいDDT汚染がある（大きな差異を有する、ロシアからのデータを参照）ことと、そのために各々の地域で生産された飼料原料が高濃度のDDTを含む可能性があることを示唆している。ロシアからのデータは、この分析で認められた高い濃度が例外であり標準的ではない可能性も示唆している。

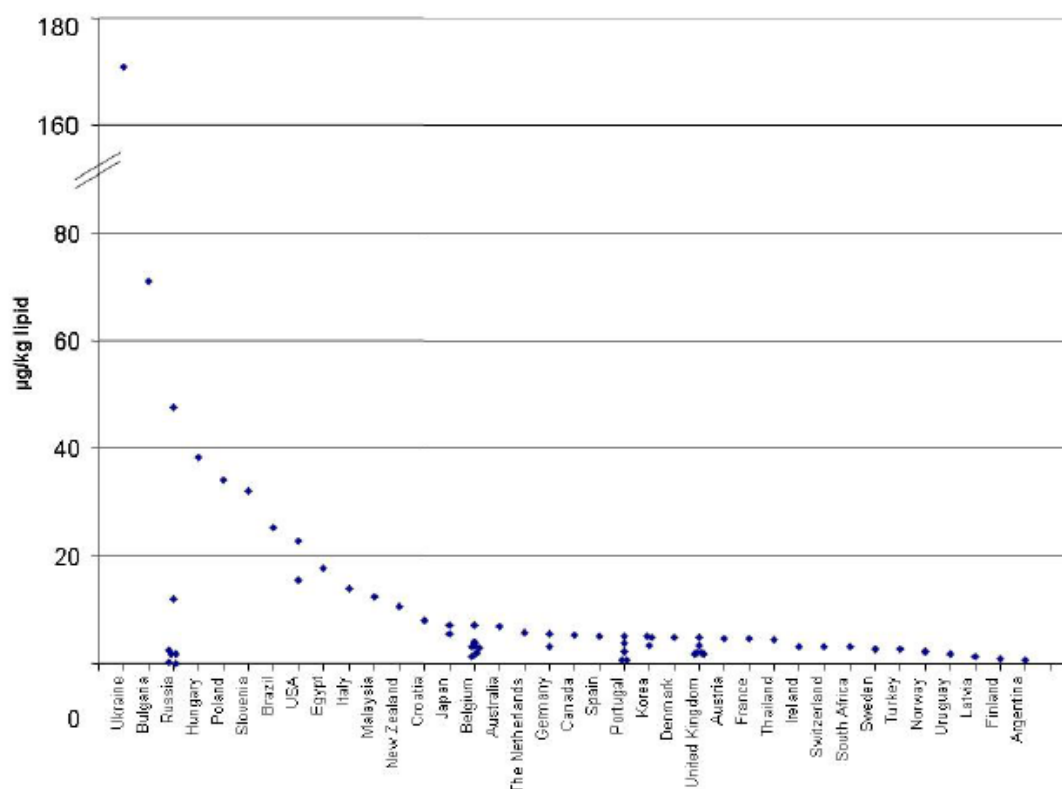


Figure 3. Concentrations ($\mu\text{g/kg lipid}$) of DDT (sum of *o,p'* - *p,p'*-DDE, DDD and DDT) in butter samples from various countries. Each dot is representing a single butter sample (data from Weiss *et al.*, 2005). The countries are arranged in order of the highest concentrations.

図3

5. 魚類、家畜およびペットに及ぼす悪影響および暴露 - 反応関係 (原文、26ページ)

5.1. 序論 (原文、26ページ)

多くの研究 (特に古いもの) では、DDT製剤と精製されたDDTのどちらが用いられたのかが明記されていなかった。

魚類および陸生動物は汚染された飼料を介してDDTおよびその関連化合物の暴露を受ける可能性がある。この化合物は油剤に混ぜると毒性が高くなる。また、魚類は水や沈殿物を通じて、家畜は皮膚への散布によって暴露を受ける可能性がある。DDTは急性毒性が非常に低く、仔ウシ、去勢牛、仔ヒツジ、成体ヒツジ、小児、ヤギ、ブタおよびウシの毒性研究において、DDTの単回もしくは反復経皮投与 (通常は濃度1.5%、溶媒は不明) は中毒を

示さなかった (Radeleff *et al.*, 1955)。Howell *et al.* (1947)は、乳牛に5.0%のDDT懸濁液を毎日14日間散布したが、中毒の症状は現れなかった。

DDT暴露に対する感受性は種、品種、年齢、性別、健康状態および脂肪組織によって異なる。この殺虫剤は脂肪に沈着するため、痩せた動物は太った動物よりも中毒に対する感受性が高い。

急性中毒は、中枢神経系の興奮を通じて発現する。急性中毒の症状は非常に多様であるが、大部分は神経筋の異常である。臨床症状の始まりは、投与もしくは摂取された用量に依存する (Humphreys, 1988)。

慢性毒性の兆候は、急性毒性の兆候とほぼ同じであるが、もっと時間をかけながら進行する傾向にあり、震え (tremor)、痙攣 (convulsion) および抑うつ (depression) が数週間生じることがある。肝臓の肥大と壊死も多く認められる症状である (Humphreys, 1988)。

5.2. 魚類 (原文、27ページ)

一般的に、DDTは水を介して暴露された魚類に対して毒性が高い。96時間LC₅₀は、1.5～56µg/Lである (WHO, 1989)。DDDとDDEの魚類に対する毒性は、DDTほどには研究されていないが、得られたデータはこれらの化合物がDDTよりも毒性が低いことを示している。

0.5、1もしくは5mg/kg 体重 DDTの単回経口投与がタラの健康に及ぼす毒性影響が調べられた (Olofsson and Lindahl, 1979)。5mg/kg 体重で投与されたいずれの魚も、3～4日以内に死亡した。1mg/kg 体重を与えたタラは健康状態の有意な悪化を示し、回流水槽内での姿勢制御能の低下が認められた。0.5mg/kg 体重では、有意な変化は認められなかった。

p,p'-DDTをゼラチンカプセルに入れて1週間に3回経口投与 (総用量2.5もしくは12.5mg/kg 体重) したヒラメの行動は、次の週に対照群と比べて活動亢進 (hyperactivity) と日周リズムの異常を示した (Bengtsson and Larsson, 1981)。

Buhler *et al.* (1969)は、マスノスケとギンザケの幼魚に異なる濃度のDDTを最大95日間与えた。DDT製剤 (77.2%*p,p'*-異性体) と精製した*p,p'*-異性体を用い、魚にはゆっくり沈みゆく餌を食べるのを止めるまで与えた。精製した*p,p'*-DDTは、これらの2つの魚種に対してDDT製剤よりも僅かに毒性が高かった。95日間の暴露中に累積死亡率の増加を認めなかった濃度の最高値は、6.25mg/kg dietであった。マスノスケとギンザケの幼魚におけるDDT の90日LD₅₀

の推定値（DDT製剤と精製された p,p' -DDTとの区別はおこなわれていない）は、それぞれ0.028および0.064mg/kg 体重/日であった。肝臓は小さくなり、死体の脂質含量はDDTを与えた期間が長いほど増加した。また、ギンザケでは鼻先の表面に著しい腫瘍が認められ、腎臓には遠位尿細管の変性が認められた。体の大きさは毒性に大きく影響し、小さいギンザケ幼魚は大きい幼魚よりも感受性が高かった（Buhler and Shanks, 1970）。6.25mg/kg diet（0.1～0.3mg/kg 体重/日に相当）での悪影響は、本試験では認められなかった。

ニジマスの幼魚に、 ^{14}C - p,p' -DDTを0.2もしくは1.0mg/kg 体重 per weekの用量で140日間与えた（Macek *et al.*, 1970）。ニジマス幼魚の成長は影響を受けなかったが、死体の脂質含量は高用量のほうが低用量および対照群よりも多かった。

アトランティックメンハーデン（Atlantic menhaden：ニシン科）の幼魚に、最大93mg/kg diet（1.9～2.8mg/kg 体重/日）の ^{14}C - p,p' -DDTを48日間与え、蓄積、残留および魚の成長を調べた（Warlen *et al.*, 1977）。メンハーデンの成長に及ぼす影響は認められなかった。

ファットヘッドミノー（コイ科）に46mg/kg diet のDDTを、ライフサイクルのうちの生殖期の期間に226日間暴露した（Jarvinen *et al.*, 1977）。暴露により、供試魚の生存率は低下したが、幼魚の孵化率もしくは生存率は低下しなかった。

5.3. 反芻動物（原文、28ページ）

ウシ（原文、28ページ）

ウシ8頭（1～2週齢）への100mg/kg 体重のDDTの単回投与は、臨床影響を生じなかったが、1頭のウシへの250mg/kg 体重の単回投与は軽度の症状を生じさせ、他の1頭のウシへの500mg/kg 体重の投与は顕著な震え（tremor）や発作（seizure）を伴う著しい神経症状を引き起こした（Radeleff *et al.*, 1955）。DDDのウシに対する急性影響は、DDTと似ていた。

3ヶ月齢のウシへの100mg/kg 体重の p,p' -DDTの単回経口投与は、臨床影響を生じず、肝臓のアミノピリン-N-脱メチル化酵素も誘導しなかった（Ford *et al.*, 1976）。

去勢牛への500mg/kg 体重のDDTの単回経口投与は、神経症状を引き起こしたが、供試動物は投与6日後に回復した（Welch, 1948）。

乳牛3頭に100mg/kg 体重のDDTを6日間与えた。このうちの2頭の乳牛は用量を150mg/kg 体

重まで6日かけて毎日増加させ、さらにもう6日間かけて200mg/kg 体重まで用量を毎日増加させた。3頭目の乳牛には、全期間を通じて100mg/kg 体重のDDTを与えた (Orr and Mott, 1945)。3頭の乳牛はいずれも最初の週で神経症状を示したが、全て生き残った。200mg/kg 体重のDDTを毎日6日間与えた第4の乳牛は著しく影響を受けたが、生き残った。

Radeleff *et al.* (1955)は、泌乳牛に100mg/kg 体重 dailyのDDTを23日間与えた。最初の16日間は毒性症状が認められなかったが、その後で泌乳牛は体重が急速に減少し始め、投与の最後3日間は興奮の症状が僅かに認められた。死体解剖では、肉眼的病変は認められなかった。

乳牛と未経産牛にDDT製剤を30、300もしくは600mg/kg total diet (平均0.85、8.7もしくは17mg/kg 体重/日) の用量で分娩予想日の90~30日前に与え、乳汁、皮下脂肪、血液および尿中の残留濃度を調べた (Laben *et al.*, 1965)。毒性症状と生殖毒性も調べた。最も高い用量 (600mg/kg diet、17mg/kg 体重/日に相当) でも、悪影響は認められなかった。

ヒツジ (原文、29ページ)

成体ヒツジに500、1000、1500もしくは2000mg/kg 体重のDDTを単回経口投与した (各用量につき1群1頭) (Orr and Mott, 1945)。その結果、2000mg/kg 体重の用量でのみ、僅かな神経症状が認められた。Welch (1948)は成体ヒツジに500、1000 もしくは2000mg/kg 体重のDDTを単回経口投与した。500mg/kg 体重では僅かな神経症状が認められ、24時間後に回復した。1000mg/kg 体重では筋肉の震え (muscular tremor) と協調運動失調 (incoordination) が認められ、48時間後に回復した。2000mg/kg 体重では深刻な神経症状が5日間続き、9日後に回復した。

Radeleff *et al.* (1955)は、500mg/kg 体重のDDTを単回経口投与した4頭の成体ヒツジのうち3頭が著しい臨床影響を受けたことを認めたが、4頭目の個体は影響を受けなかった。1000mg/kg 体重のDDTの単回投与は、2頭のヒツジに著しい臨床影響を与えた。1000mg/kg 体重のDDDの単回投与は、5頭の成体ヒツジに全く臨床影響を与えなかった。

Ford *et al.* (1976)は、6~9ヶ月齢のヒツジに100mg/kg 体重の*p,p'*-DDTを単回経口投与した結果、臨床症状は認められなかったが、肝臓のアミノピリン-N-脱メチル化酵素の誘導が認められた。この肝臓のアミノピリン-N-脱メチル化酵素の活性は3週間で投与前のレベルまで低下した。

Orr and Mott (1945)は、ヒツジにDDTを6日間毎日100mg/kg 体重投与し、その後6日間150mg/kg 体重、さらに6日間200mg/kg 体重を投与した。これらのヒツジは、体重の減少以

外の中毒症状を示さなかった。Welch (1948)は、100mg/kg 体重のDDTを10日間与えられたヒツジに深刻な神経症状を認めた。

1.5歳齢の雌のヒツジに10mg/kg diet (約0.3 mg/kg 体重/日) の*o,p'*-DDTを2~9ヶ月間与え (Wrenn *et al.*, 1971)、生殖機能を調べた。エストロゲン感受性の子宮および卵巣因子に影響は全く見られなかった。

1歳齢の雌のヒツジに250mg/kg (約7mg/kg 体重/日)のDDT製剤を飼料に混ぜて10もしくは16週間与えた (Cecil *et al.*, 1975)。飼料消費量、体重、肝臓重量、子宮重量、水分およびグリコーゲンに影響は認められなかった。卵巣を調べた結果、いずれの個体も周期を保っていた。また、本投与は肝臓のミクロソーム酵素活性 (アニリンヒドロキシラーゼおよびN - デメチラーゼ) を増加させた。

ヤギ (原文、29ページ)

ヤギでは、500もしくは1000mg/kg 体重の単回経口投与により神経症状が現れたが、この神経症状は1週間以内に消えた (Spicer *et al.*, 1947)。毎日1000mg/kg 体重を投与された4頭のヤギのうち、2頭は6回目の投与後に瀕死状態となって屠殺され、1頭は9回目の投与後に死亡し、最後の1頭は11日後に死亡した (Spicer *et al.*, 1947)。脂肪含量が最も高かったヤギは最も投与回数が最多となっても生き残っていたことから、著者らはヤギのDDT中毒に対する感受性は少なくとも一部は体脂肪の量に依存すると結論した。

授乳中のヤギに50~100mg/kg 体重/日のDDTを週に5日のペースで8週間与えた (Spicer *et al.*, 1947)。ヤギは投与中に神経の緊張を示したが、このヤギの乳を飲んだ仔ヤギはDDT中毒の兆候を示さなかった。

5.4. ウマ (原文、30ページ)

1頭のウマに200mg/kg 体重のDDTを6日間毎日経口投与した結果、体重の減少だけが唯一の症状として認められた (Orr and Mott, 1945)。次のウマには100mg/kg 体重を6日間毎日経口投与し、続いて150mg/kg 体重を6日間毎日投与し、更に200mg/kg 体重を6日間投与した。このウマも体重の減少を示したが、他の中毒症状は認められなかった。

2頭のポニーに100mg/kg 体重の*p,p'*-DDTを単回経口投与した。その結果、臨床影響は何も生じなかったが、肝臓のアミノピリン-N-脱メチル化酵素の活性が誘導された。この酵素の

活性は4週間後に投与前のレベルにまで低下した (Ford *et al.*, 1976)。

5.5. ブタ (原文、30ページ)

ブタに関する毒性研究は確認することができなかった。

5.6. 家禽類 (原文、30ページ)

DDT化合物は、鳥類において低い～中程度の毒性を有する。5日暴露後のDDTの飼料中の平均致死濃度は、幼鳥のコリンウズラ、ウズラ、マガモおよびキジでそれぞれ610、570、1870 および310mg/kgであった (Hill *et al.*, 1975)。DDEの同様の飼料中の平均致死濃度は、それぞれ830、1360、3570および830mg/kgであった。DDDの場合は、それぞれ2180、3170、4810 および450mg/kgであった。より長期的な試験では、鳥たちのDDTおよびその代謝産物に対する感受性は種間で大きく異なった。家禽類はこれらの化合物に対する感受性が比較的低い、捕食性の鳥は感受性が非常に高い。

ニワトリ、雄鶏および産卵鶏 (原文、30ページ)

ニワトリに2500もしくは5000mg/kgのDDTを混餌して7日齢から与えた (Rosenberg and Adler, 1950)。5000mg/kgを与えたニワトリは、著しい震え (tremor) と興奮性亢進 (hyperexcitability) を示し、36～114時間後に死亡した。2500mg/kgを与えたニワトリは54～162時間以内に死亡した。

4週齢の雄鶏の雛に、12.5、25もしくは37.5mg/kg 体重/日 (約125、250および375mg/kg diet) のDDT製剤を24週間与えて、精巢の病理学的研究をおこなった (Balasubramaniam and Sundararaj, 1993)。全てのDDT用量において、対照群と比べて精巢の縮小と病理変化が認められた。精巢に及ぼす影響は用量依存的であった。

5週齢以上の雄鶏に、100mg/kg dietのDDT製剤、*p,p'*-DDTもしくは*o,p'*-DDDを10～30日間 (約10mg/kg 体重/日) 与え、副腎皮質機能を調べた (Srebocan and Pompe, 1970)。DDT製剤と*o,p'*-DDDはコルチコステロン合成を阻害したが、*p,p'*-DDTは阻害しなかった。副腎中のコルチコステロン濃度と肝臓のグリコーゲンを調べるため、5、50もしくは500mg/kg dietのDDT製剤も5週齢以上の雄鶏に57日間与えた (Srebocan *et al.*, 1970)。いずれの用量においても、副腎中のコルチコステロンおよび肝臓のグリコーゲンの濃度は低下した。本試験から導か

れる副腎中のコルチコステロンおよび肝臓のグリコーゲンの濃度の低下に基づくDDT製剤のLOAELは、約0.5mg/kg 体重/日 (5mg/kg diet)であった。

ニワトリに10、30もしくは50mg/kg 体重の*p,p'*-DDTをゼラチンカプセルに入れて一日おきに8~38日齢に投与した (Radhakrishnan *et al.*, 1972)。最初のDDT投与から6日後に、ニワトリに原生動物*Histomonas meleagridis*を感染させた線虫*Heterakis gallinarum*の孵化卵を経口暴露した。*p,p'*-DDTを暴露したニワトリのほとんどがヒストモナス症に特徴的な盲腸病変を示した。DDT暴露を受けなかったニワトリにこの線虫の卵を与えた場合には、盲腸病変は認められなかった。本試験により、5mg/kg 体重/日 (50mg/kg dietに相当) 以上の*p,p'*-DDT用量は免疫機能を低下させることがわかった。

4週齢の雄のブロイラーに、最大2700mg/kg feedの各飼料中濃度のDDT製剤を与えた。主な目的は、不活性化*Salmonella pullorum*もしくは精製したウシ血清アルブミンの静脈内暴露後における抗体産生に及ぼす影響を調べることであった (Latimer and Siegel, 1974)。免疫性に関しては、DDTが抗体力価に及ぼす一貫した影響は認められなかった。臨床症状は、300mg/kg diet以下の飼料を与えたブロイラーでは報告されなかった。900mg/kg dietのDDTを与えたブロイラーは、いずれも試験終了前に尾の震え (tail tremor)、よろめき歩行 (stumbling gait) および飼料摂取量の減少などの軽度の中毒症状を示した。2700mg/kg dietを与えたブロイラーは、明らかな運動失調 (ataxia) を示して飼料を与え始めてから12日以内に死亡した。臨床症状に対するNOAELは約30mg/kg 体重/日 (300 mg/kg diet)であった。

成熟した白色レグホン種の雄のニワトリに、100mg/kg dietの*p,p'*-DDTを32週間与えて生殖能力に及ぼす影響を調べた (Arscott *et al.*, 1972)。精液量、血中血球容積、受精率、孵化率および精巣重量に及ぼす影響は認められなかった。暴露個体の体重は対照群よりも少なかった。震え (tremor) の発生が15週目に認められた。*p,p'*-DDEを用いた並行試験では、雄に100mg/kg dietを16週間与えて、その後続いて200mg/kgを16週間与えた。生殖能力や体重には影響が認められなかったが、震えが31週目に1個体で認められた。本試験により、100mg/kg diet (約6mg/kg 体重/日) の*p,p'*-DDTは体重を減少させて震えの発生を誘導することがわかった。100~200mg/kg diet (約6~12mg/kg 体重/日) の*p,p'*-DDEは、1個体に震えを誘導した。

産卵鶏 (原文、31ページ)

310、620、1250もしくは2500mg/kgのDDTを含む飼料を与えた産卵鶏の全身および生殖影響に関する12週間の試験 (Rubin *et al.*, 1947) で、310および620mg/kgを与えた産卵鶏に毒性を示す臨床症状や体重への影響は認められなかった。しかし、310mg/kgの飼料を与えた産卵鶏では産卵数が減少し、620mg/kgを与えた産卵鶏では孵化率の低下が認められた。1250お

よび2500mg/kgのDDTを与えた産卵鶏は、脱羽 (molting)、著しい震え (tremor)、協調運動不全 (poor coordination)、頭を下げた状態での首のねじれ、竜骨の上や横向きに休みたがる、衰弱および死亡などの強い毒性症状を示した。本試験により導かれる産卵率の低下に対するLOAELは、約20mg/kg 体重/日 (310 mg/kg diet) である。

産卵率や卵殻厚に及ぼす影響を調べるため、Smith *et al.* (1970)は産卵鶏に0、1、2.5、5、7.5 および10mg/kg dietのDDTを含む飼料を2ヶ月間与えた。その結果、10mg/kg dietを与えた投与群に産卵率の減少と卵殻の薄化が認められた。本試験によって導かれる産卵率の減少と卵殻薄化に対するNOAELは、約0.5mg/kg 体重/日 (7.5 mg/kg diet) である。

低用量のDDT製剤が受精率と孵化率に及ぼす影響を、白色レグホン種の雌のニワトリに0.1、1.0および10mg/kgのDDTを混餌して10週間与えて調べた (Sauter and Steele, 1972)。いずれの用量においても、胚の死亡率の増加、孵化率、産卵数の減少および卵殻の薄化が認められた。本科学パネルは、本試験ではニワトリに通常認められる量よりもずっと低い用量で影響を示したことに注目した。

Davison and Sell (1972)は、100もしくは200mg/kg dietのDDTを白色レグホン種の雌のニワトリに12週間与えた (約6および12mg/kg 体重/日) 場合に産卵数や卵殻厚に影響が無かったことを報告した。

白色レグホン種の雌のニワトリに、5、25もしくは50mg/kgの*p,p'*-DDT、*o,p'*-DDTもしくは*p,p'*-DDEを含む飼料を28週間与え (約0.3、1.5および3mg/kg 体重/日)、生殖能力と卵殻特性を調べた (Cecil *et al.*, 1972; Lillie *et al.*, 1972)。いずれの異性体も (特にDDEは)、体重の増加を引き起こすことがわかった。生殖能力と卵殻の質は悪影響を受けなかった。しかし、次の12週間に化合物の濃度を高める (50、150および300mg/kg) と、産卵数は減少した。このように、*p,p'*-DDT、*o,p'*-DDTもしくは*p,p'*-DDEを5mg/kg dietで28週間与え、続いて50mg/kg dietで12週間与えると産卵数は低下したが、これらの化合物のどれかを50mg/kg dietで28週間与えても産卵数は低下しなかった。

白色レグホン種の雌のニワトリと1歳齢の雌のニワトリに、10もしくは50mg/kgのDDT製剤、DDT異性体、もしくは*p,p'*-DDTを、通常量もしくは少量のカルシウムを含む飼料に混ぜて最大40週間与え、生殖能力に及ぼす影響を調べた (Cecil *et al.*, 1973; Lillie *et al.*, 1973)。最も顕著に認められた影響は、通常量のカルシウムと両用量のDDT製剤を与えた1歳齢の雌のニワトリの卵殻薄化であった。本試験によって導かれる卵殻薄化に対するLOAELは、約0.6mg/kg 体重/日 (10mg/kg diet) である。

白色レグホン種の雌のニワトリに20もしくは100mg/kgの市販のDDT製品を、適正量もしくは少量のカルシウムを含む飼料に混ぜて与えた10週間の試験から、産卵数、受精卵の孵化率、もしくは卵の破壊強度に及ぼす有意な影響は報告されなかった (Scott *et al.*,1975)。

白色レグホン種の雌のニワトリにDDT製剤を300、600もしくは1200mg/kg含む飼料を、1期28日として連続3期与え、死亡率、産卵数および卵殻の質を調べた (Britton, 1975a)。対照群と比較して、最も低い用量の300mg/kgでは有意な影響は認められなかった。中間の600mg/kgでは、卵殻薄化が3期全てにおいて認められ、産卵数と卵重の減少が第3期目に認められた。最も高い1200mg/kgでは、3期いずれにおいても卵殻厚の低下が認められ、第2期と第3期には卵重の減少が、第3期には震え (tremor)、死亡率の増加および産卵数の減少が認められた。Britton (1975b)は、産卵鶏に与えたいずれのDDT濃度も*in vitro*での肝臓ミクロソーム酵素のエストロゲン代謝能を高めたことを示した。代謝に及ぼす最大の影響 (約2倍の増加) は1200、600および300mg/kg dietを与えた個体において、それぞれ14、21および35日に現れた。産卵数と卵殻の質に対するNOAELは約18mg/kg 体重/日 (300mg/kg diet) であったが、この用量でもエストロゲン代謝酵素の誘導は生じる。

DDT製剤を用いた試験の1つでは、0.006 mg/kg 体重/日 (0.1mg/kg diet) で産卵数の減少と生殖影響が認められた (Sauter and Steele, 1972)。しかし、この試験はDDT製剤を用いておこなわれ、*p,p'*-DDTで同じ生物種に対して遥かに低い感受性を示した他の試験も存在する。この矛盾がDDT製剤にもっと毒性の高い化合物が混入したことによるものである可能性は排除できず、そのため、この研究について本意見ではこれ以上は考察しないこととする。

ニワトリ、雄鶏および産卵鶏のまとめ (原文、33ページ)

ニワトリでは、副腎皮質機能と肝臓のグリコーゲン濃度が約0.5mg/kg 体重/日 (5mg/kg diet) のDDT製剤によって影響を受けた。臨床症状は、高濃度のDDT製剤で認められた (NOAELは約30mg/kg 体重/日 (300mg/kg diet))。免疫系機能の低下が、*p,p'*-DDTを用いた試験において5mg/kg 体重/日 (50mg/kg diet) 以上の用量で生じるように思われた。

成熟した雄鶏では、6mg/kg 体重/日 (100mg/kg diet) の*p,p'*-DDTが体重を減少させ、震え (tremor) の発生を誘導した。6~12mg/kg 体重/日 (100~200mg/kg diet) の*p,p'*-DDEは、1羽のニワトリに震えを誘導した。

産卵鶏に対しては、産卵数の減少と卵殻厚の低下がNOAEL0.5~18mg/kg 体重/日 (7.5~300mg/kg diet) での臨床症状であるようだった。DDT化合物間の差異に関しては、結論を出すに十分なデータが無かった。

シチメンチョウ (原文、33ページ)

6週齢の雌雄のシチメンチョウに、*o,p'*- もしくは *p,p'*-DDTを265mg/kg (約16mg/kg 体重 per kg) 含む飼料を最大15週間与えた (Simpson *et al.*, 1972)。そして、血圧、血漿中カルシウム濃度およびコレステロール濃度などの臨床パラメータを調べた。また、肉眼的および微視的病理学検査もおこなった。その結果、影響は全く認められなかった。

ウズラ (原文、33ページ)

未熟な (25日齢) および成熟した (50日齢) のウズラに、DDT製剤 (0、100、300、500もしくは700mg/kg diet) を80日齢に達するまで与え、飼料消費量、体重増加、産卵数、受精率および絶食の影響を調べた (Cross *et al.*, 1962)。100および300mg/kg dietを与えた個体は、対照群の個体と比べてDDT暴露終了後に絶食した時の生存率の低下を示した。また、300mg/kgを与えた成熟個体は絶食前の死亡率の増加も示した。高いDDT濃度 (500および700mg/kg diet) は、体重増加、飼料消費量および産卵数を低下させ、暴露期間内に致死率100%に至った。本試験から導き出した絶食後の生存率の低下に基づくLOAELは、約6mg/kg 体重/日 (100mg/kg diet) であった。

ウズラ成鳥に、100、200もしくは400mg/kgの*p,p'*-DDTを含む飼料を最大60日間与え、死亡率、産卵数、受精率および孵化率に及ぼす影響を調べた (Smith *et al.*, 1969)。100もしくは200mg/kg dietでは、暴露をしなかった対照群と比べて何の影響も認められなかった。しかし、400mg/kg dietを30日間暴露されたウズラは、受精率の著しい低下を示し、成熟個体の50%が死亡した。400 mg/kg dietを30日間与えたウズラの1日齢の児動物は、運動失調 (ataxia) と痙攣 (spasms) を発現した。本試験から導き出した死亡率と生殖能力に対するNOAELは、約12mg/kg 体重/日 (200mg/kg diet) であった。

ウズラ若鳥に100mg/kgの*p,p'*-DDTもしくは*o,p'*-DDTを少量のカルシウムを含む飼料に混ぜて (6mg/kg 体重/日) 45日間与えた場合、Bitman *et al.* (1969)はDDTを与えなかった対照群のウズラと比べて、両化合物の暴露が産卵の約3週間の遅れ、卵殻中のカルシウム含量の低下、および破損卵の増加が生じることを発見した。また、*p,p'*-DDTを与えた個体が産んだ卵は、*o,p'*-DDTを与えた個体や対照群の個体が産んだ卵よりも小さかった。

100 mg/kg dietの*p,p'*-DDTもしくは*p,p'*-DDEと適正量のカルシウムを含む飼料を与えたウズラ若鳥の産卵と卵殻厚に及ぼす影響が、Cecil *et al.* (1971)によって74日間 (6mg/kg 体重/日) 調べられた。いずれの暴露群においても、対照群と比較して産卵の3週間の遅れが認められ、

有意ではないが暴露群では破損卵の数が多い傾向にあった。また、*p,p'*-DDTを含む飼料を与えたウズラは、卵殻中カルシウム含量が有意に低いことがわかった。

雌のウズラ若鳥に、100mg/kgのDDT、150mg/kgのDDEもしくは200mg/kg dietsのDDAを120日間（それぞれ約6、9および12mg/kg 体重/日）与え、生殖効率と甲状腺への影響を調べた（Richert and Prahlad, 1972）。その結果、DDTおよびDDEのいずれの試験においても、生殖効率の低下と甲状腺濾胞の肥大が認められた。

15mg/kg diet（約0.9mg/kg 体重/日）の*p,p'*-DDTがウズラの3世代にわたる産卵、受精率および異常卵の数に及ぼす影響が、Carnio and McQueen (1973)によって調べられた。この試験では、DDT暴露を受けたウズラと対照群との間の差異が、後の世代になるほど大きくなり、産卵数と受精率の有意な低下と異常卵の増加が第2および第3世代のウズラで認められた。

詳細な研究が、少量もしくは適正量のカルシウムを含む飼料を用いて100mg/kg dietの*p,p'*-DDEを1期28日として8期、もしくは100、300mg/kg dietの*p,p'*-DDEあるいは100mg/kg dietの*p,p'*-DDTを1期28日として6期与えたウズラで続けられた（Robson et al., 1976）。100mg/kgのDDT（約6mg/kg 体重）を含む飼料では、影響は全く認められなかった。100mg/kgのDDEを含む飼料では、卵殻厚、亀裂卵、産卵数、飼料摂取量、卵重、受精率および孵化率に影響は認められなかった。しかし、100mg/kg dietのDDEは、雄の体重を減らし、300mg/kg dietのDDEも雌の体重を減らして致死率を増加させた。また、低カルシウムと300mg/kg dietのDDEとの組み合わせは、受精率を低下させた。

飼料中濃度5および50mg/kgのDDTの混餌が、成長、生存率および次世代の生殖に及ぼす影響が、ウズラの4世代にわたる試験によって調べられた（Shellenberger, 1978）。50mg/kg dietでは、第2世代の孵化率の僅かな低下が認められ、これは受精率の若干の低下が認められたことと関係があると思われた。この試験から導かれる受精率と孵化率の低下に基づくNOAELは、約0.3mg/kg 体重/日（5mg/kg diet）である。

DDT製剤（50もしくは250mg/kg dietを9週間；約3および15mg/kg 体重/日）、*p,p'*-DDT（250mg/kg dietを5週間；約15mg/kg 体重/日）もしくは*p,p'*-DDE（300 mg/kg dietを5週間；約18mg/kg 体重/日）の摂取がウズラの副腎の重量および組織学的・組織化学的構造に及ぼす影響が、Biessmann and Von Faber (1981)によって調べられた。この試験では、全投与群の全個体において副腎重量と副腎皮質組織の割合が対照群よりも増加する傾向が認められた。しかし、統計的有意な影響は、*p,p'*-DDE含有飼料における副腎重量の増加と*p,p'*-DDT含有飼料における副腎皮質組織の割合の増加のみに認められた。

雄のウズラの成鳥に0.020mg/bird per dayの低用量の*o,p'*-DDTの経口投与を120日間おこなって、生殖パラメータと肝臓の組織学に及ぼす影響を調べた (El-Gawish and Maeda, 2005)。その結果、生殖腺重量指数、精子濃度および細精管の直径の減少などの影響が認められた。また、投与個体では各試験期間において、対照群と比べて肝臓の脂肪湿潤も認められた。

成熟したコリンウズラにDDT製剤を飼料中濃度5、50もしくは500mg/kgで4ヶ月間（それぞれ約0.3、3および30mg/kg 体重/日）与えた (Hurst *et al.*, 1974)。500mg/kgでは、甲状腺の放射性ヨウ素 (¹³¹I) の吸収、甲状腺重量および肝臓重量が増加した。体重や副腎重量への一貫した影響は認められなかった。

ウズラにおいては、DDEが動く影に対する回避反応に及ぼす影響が調べられた (Kreitzer and Heinz, 1974)。ウズラには50mg/kg dietのDDEが7~15日齢に（約5mg/kg 体重/日）与えられ、回避反応は毎日測定された。その結果、ウズラの行動には何の影響も認められなかった。

ウズラに関して結論を述べると、2つの多世代試験はリスク評価に特に重要なものである。3世代にわたってウズラに与えた15mg/kg diet（約0.9mg/kg 体重/日）の*p,p'*-DDTは、産卵数と受精率を有意に低下させ、第2および第3世代の個体の異常卵の数を増加させた。50mg/kg dietのDDTを与えたウズラの4世代にわたる試験では、第2世代において孵化率の僅かな増加が生じた。この試験から算出された受精率と孵化率の低下に基づくNOAELは、約0.3mg/kg 体重/日（5mg/kg diet）であった。各種のDDT化合物の影響を比較したウズラの試験の結論は、DDT製剤と*p,p'*-DDT、*o,p'*-DDTおよび*p,p'*-DDEが、産卵に及ぼす影響に関しておよそ同等の潜在力を有しているということであった。

カモ（原文、36ページ）

p,p'-DDT（2.5、10もしくは25~40mg/kg）、*p,p'*-DDE（10もしくは40mg/kg）もしくはDDD製剤（10もしくは40mg/kg）を含む飼料が及ぼす生殖影響が、最初の産卵期が始まる前から翌年の産卵期まで数週間の暴露を受けた檻の中のマガモにおいて調べられた (Heath *et al.*, 1969)。最高濃度でのDDTの暴露は、卵殻薄化と孵化直後の雛の生存率の低下を生じさせた。DDEは、いずれの濃度でも生殖成功率を著しく低下させ、卵殻厚が薄くなって卵が直ぐに割れてしまい、全ての卵で孵化率が低下した。孵化直後の雛の生存率はDDEによって有意に影響を受けなかった。DDDは卵殻に明らかな変化を生じなかったが、いずれの濃度においても生殖成功率を低下させた。この試験から導かれる生殖影響に基づく*p,p'*-DDTのNOAELは約0.6mg/kg 体重/日（10mg/kg diet）、*p,p'*-DDEおよびDDDのLOAELは約0.6mg/kg 体重/日（10mg/kg diet）である。

卵殻組成に関する試験では、捕獲したマガモの雌雄に1、5もしくは10mg/kg dietの p,p' -DDEを晩秋～春に与えた（Longcore *et al.*, 1971a）。その結果、卵殻の無機成分組成の変化が5および10mg/kg dietで認められた。この試験から導かれる卵殻の無機成分組成に基づくNOAELは、約0.06mg/kg 体重/日（1mg/kg diet）である。

マガモにDDT（75mg/kg diet；約5mg/kg 体重/日）を与え、薄い卵殻が作られる間に卵殻腺の形態的变化が生じるかどうかを調べた（Kolaja and Hinton, 1976）。4、6および7週間後に雌のマガモを調べた結果、卵殻薄化とともに絨毛状突起の浮腫、腺上皮の核濃縮、および蓋上皮の細胞質内の空胞形成が認められた。

他の試験では、50mg/kg diet（約3mg/kg 体重/日）のDDTを与えたマガモの卵殻腺上皮の微細構造の変化を調べた（Kolaja and Hinton, 1978）ものがある。5ヶ月後に産卵が誘導され、それから1ヶ月後の産卵が本格化した頃に卵殻腺を調べた。カルシウム輸送が関与する細胞（II型上皮細胞）内の浮腫と細胞質内空胞が認められた。

捕獲したアメリカガモに10もしくは30mg/kg diet（約0.6および1.8mg/kg 体重/日）の p,p' -DDEを晩秋～春に与えて、卵殻の質と生殖成功率を調べた（Longcore *et al.*, 1971b）。いずれの用量も、非投与マガモの卵と比べて有意な卵殻薄化と卵殻亀裂率の増加を生じさせた。また、胚と孵化直後の個体の生存率も低下した。

6ヶ月齢の白色系のペキンアヒルに250mg/kg dietの p,p' -DDEを10日間（約10mg/kg 体重/日）与え、その後27週間の卵殻厚の経時変化を調べた（Peakall *et al.*, 1975）。DDEを与えたアヒルの卵殻は対照群よりも約20%薄く、卵殻厚の回復は遅くて、観察期間の最後になってもまだ半分も回復していなかった。

カモの試験について結論をまとめると、生殖影響に基づく p,p' -DDTのNOAELは0.6 mg/kg 体重/日（10mg/kg diet）、 p,p' -DDEとDDDのLOAELは0.6mg/kg 体重/日（10 mg/kg diet）と導き出された。卵殻の無機成分組成に基づくと、 p,p' -DDEのNOAELは約0.06mg/kg 体重/日（1mg/kg diet）と導き出された。

ハト（原文、37ページ）

デンショバトに18、36および72mg/kg 体重の p,p' -DDTをゼラチンカプセルに入れて一日おきに42日間経口投与（9、18および36mg/kg 体重/日に相当；約150、300および600mg/kg diet）した後で、甲状腺に及ぼす影響を調べた（Jefferies and French, 1969）。いずれの用量においても、甲状腺重量と甲状腺のコロイド含量の増加が、肝臓重量の増加とともに認められた。

死亡した個体は無かったが、72mg/kg 体重のDDTを与えた4個体のうち1個体は、試験30日目に震え (tremor) が発現した。

ジュズカケバトに、10mg/kgの*p,p'*-DDT (約0.6mg/kg 体重/日) を含む飼料を交尾3週間前から交尾8日後に屠殺するまで、もしくは2羽の個体の産卵周期が完了したときに屠殺するまで与えた (Peakall, 1970)。DDTを与えて交尾8日後に屠殺した個体は、血中エストラジオール濃度の低下と下肢骨中のカルシウム量の低下を示した。肝ミクロソーム酵素系のエストラジオール代謝活性は増加した。産卵周期完了後に屠殺した個体では、血中エストラジオール濃度にも下肢骨中のカルシウム量にも差異が認められなかった。しかし、卵殻重と卵殻中のカルシウム量はDDT投与群で減少し、交尾から産卵までの期間が長くなった。

ジュズカケバトの成鳥にDDTを飼料中濃度2、20もしくは200mg/kgで8週間与えた (Heinz *et al.*, 1980)。20および200mg/kgでは、脳内ドーパミン量およびノルエピネフリン量が低下し、飼料消費量が若干減少するとともに肝臓重量が増加した。この試験から導き出したNOAELは、約0.12mg/kg 体重/日 (2mg/kg diet) であった。

これらの鳥類の試験をまとめると、DDT製剤およびその関連化合物に対する感受性には試験間で大きな差異があることがわかった。しかし、各供試化合物の臨床影響の潜在性の差異は、全体的に非常に小さい。この影響の結果の差異は、試験計画や鳥の試験前の健康状態の違い、供試飼料の組成、供試化合物に潜在する不純物によって生じた可能性がある。

家禽類に関する試験は付録にまとめられている。

5.7. ウサギ (原文、38ページ)

妊娠中のウサギに50mg/kg 体重の*p,p'*-DDTを妊娠7、8および9日目に経口投与し、子宮内 (*in utero*) の胎児の発達に及ぼす影響を調べた (Hart *et al.*, 1971)。本投与は、早産、胎児吸収の増加、および生存胎児重量の減少を引き起こしたが、催奇形作用の兆候は無かった。

5.8. イヌおよびネコ (原文、38 ページ)

雄のビーグル犬の成犬に0もしくは24mg/kg 体重のDDTをゼラチンカプセルに入れて週に5日のペースで10ヶ月間経口投与した (24mg DDT/kg 体重)。明らかな臨床症状は認められなかったが、DDT投与を受けた6匹中2匹が局所的な肝組織の変性を示した。

他の試験では、ビーグル犬の成犬に0もしくは50mg/kg 体重の*o,p'*-DDT（純度99%以上）をゼラチンカプセルに入れて毎日32日間経口投与した（約2500mg/kg diet）。副腎機能と肝臓の混合機能オキシダーゼ系に及ぼす影響を調べることを目的とした（Copeland and Cranmer, 1974）。その結果、体重への有意な影響は認められず、明らかな毒性の兆候は無かった。*o,p'*-DDTの投与は副腎皮質によるコルチコステロイドの合成や放出を阻害しなかったが、副腎は有意に肥大し、束状帯に組織病理学的変化が認められた。肝ミクロソーム酵素系の活性は促進された。この試験結果は、50mg/kgの*o,p'*-DDTを毎日7日間与えたイヌの血漿中コルチコステロイド濃度が減少した報告をしたBerndt *et al.*(1967)の試験結果と異なった。*p,p'*-DDTを用いた同様の投与は、このような影響を示さなかった（Berndt *et al.*, 1967）。しかし、DDT代謝産物である*o,p'*-DDDは、副腎皮質機能阻害作用に関しては、より活性の高い化合物であることが先行研究において明らかとなった（Nelson and Woodard, 1949; Cueto and Brown, 1958）。

ネコに関する毒性研究は確認できなかった。

6. 毒物動態および組織内分布（原文、38ページ）

6.1. 吸収（原文、38ページ）

消化管からのDDTの吸収は、用量と溶媒に依存する。ラットでは油性溶媒に溶かして経口投与した後のDDTは、投与量の約70～90%が吸収される（Keller and Yeary, 1980; Rothe *et al.*, 1957）。可消化性油に溶かして与えたDDTは、油に溶かさないで与えたDDTよりも実験動物の体内で1.5～10倍効率良く吸収される（Smith, 2001）。食品中の残留として認められるような低用量のDDTは、ほぼ完全に吸収され、その吸収は食品中の脂肪の存在によって促進される。

DDTの吸収は主にリンパ管を通じておこなわれ、ほんの一部だけが門脈循環に吸収される（Palin *et al.*, 1982; Pocock and Vost, 1974; Rothe *et al.*, 1957; Sieber, 1976）。

家畜におけるDDTの経口暴露後の吸収について特に述べている定量的データは、文献中には見つけられなかった。しかし、これらの塩素化合物の食餌暴露を受けた動物の組織、卵もしくは母乳中における残留DDTの存在（Noble, 1990）は、これらの種で消化管吸収が高度に起きたことを示唆する。

6.2. 分布 (原文、39ページ)

DDT、DDEおよびDDDは、親油性化合物である。一度吸収されると、これらはリンパ液や血液を介して全身の組織に速やかに分布し、一般的にそれぞれの脂質含量の比率に応じて各組織に貯蔵される。反復投与後の脂肪への蓄積は、最初は急速に増加するが、次第にゆっくり増加するようになり、ラットでは約6か月で蓄積量は平衡に達する。ヒトを含めてほとんどの動物種では、DDEの蓄積はDDTよりも効率が良い (Smith, 2001)。妊娠中のラットにおけるDDEの体内動態モデルの作成では、You *et al.* (1999)が脂肪組織、肝臓、腎臓、胎盤および乳腺の組織/血液分配係数は50、7、6、2および12であることを明らかにした。

DDTとその関連代謝産物は胎盤を通過することが、実験動物とヒトにおいて示されている。ヒトでは、メキシコの90組の母親と乳児に関する研究 (Waliszewski *et al.*, 2000)において、90組全ての臍帯血試料が検出可能レベルの p,p' -DDEを有し、9組の臍帯血試料が検出可能レベルの o,p' -DDEを、44組の臍帯血試料が測定可能レベルの p,p' -DDTを有したことが明らかにされた。

6.3. 代謝 (原文、39ページ)

幾人かの研究者が、ヒトを含めた全ての哺乳動物において2,2-ビス-クロロフェニル酢酸 (DDA) 異性体が p,p' -DDTと o,p' -DDTの主な尿中代謝産物であることを突きとめた (Smith, 2001)。DDTからDDDもしくはDDEへの変換は、DDA生成の最初のステップである (図5参照)。DDDからDDAへの変換は主に水酸化によるもので、それによって塩化アシルDDAが生成され、さらに加水分解によってDDAが生成される。この塩化アシルはエポキシ化経路を介してDDEからも生成される。DDDからのDDA生成の過程で生じる可能性がある他の中間体は、1-クロロ-2,2-ビス(4-クロロフェニル) エタン (DDMU) である (Gold and Brunk, 1984; Fawcett *et al.*, 1987)。

DDAの生成に加え、DDEからは幾つかの水酸化化合物が生成され得る。 p,p' -DDEを与えたラットの糞便中に認められた主要代謝産物は、 m -ヒドロキシ- p,p' -DDEであった (Sundström *et al.*, 1975)。排泄物中には、 o -ヒドロキシ- p,p' -DDE、 p -ヒドロキシ- m,p' -DDEおよび p -ヒドロキシ- p' -DDEも存在した。

第1相の生体内変化 (酸化、還元および水酸化などの反応) の後に、多くのDDT代謝産物 (特に o,p' -DDTから生じた代謝産物) が最終的にはグリシン、セリンおよびグルクロン酸抱合体

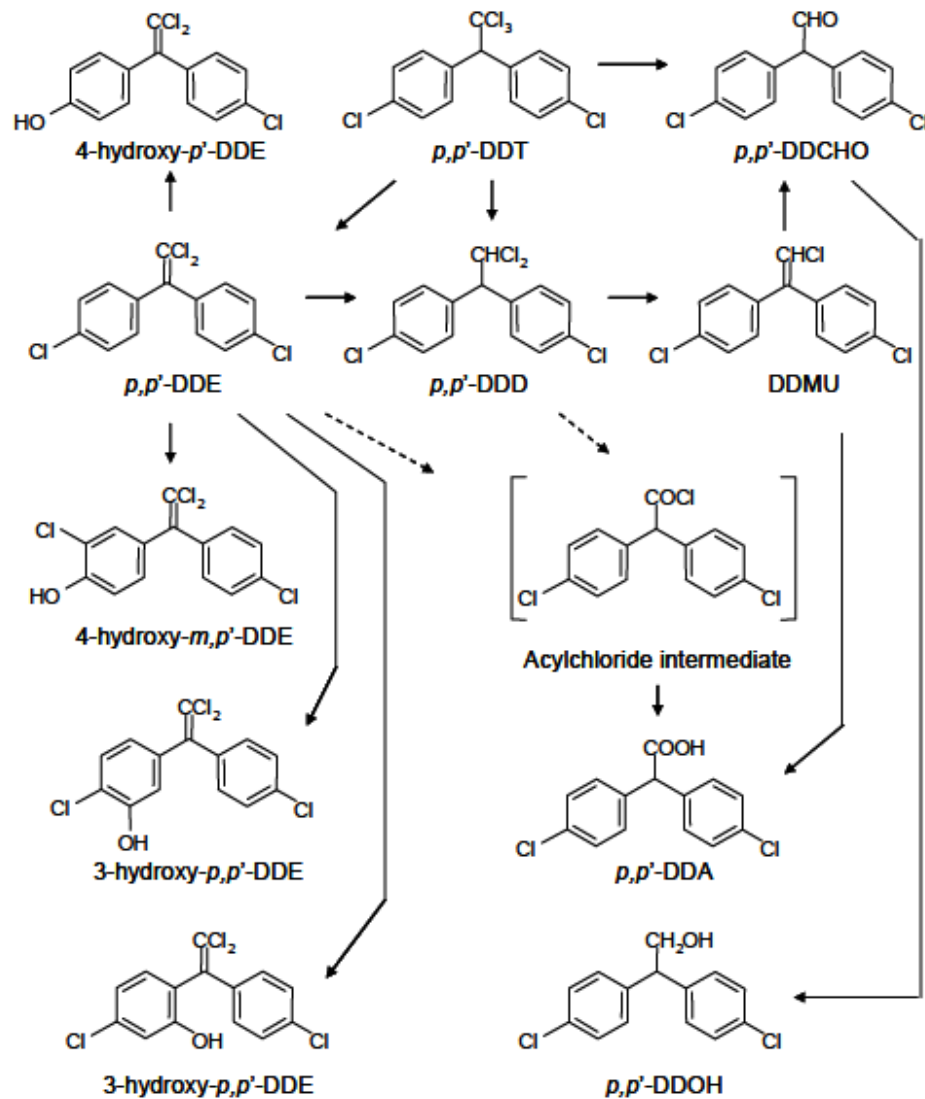
などの抱合体の形で排出される (Gingell, 1975, 1976; Reif and Sinsheimer, 1975)。

DDEは、排出されやすいフェノール類のみならず、3-メチルスルホニル-*p,p'*-DDEにも代謝される。このことは、第1相代謝産物のグルタチオンとの最初の抱合体形成、C-Sリアーゼによる切断、メチル化および更には硫黄の酸化によって3-メチルスルホニル-*p,p'*-DDEが生成されることを示唆している (Smith, 2001)。3-および2-メチルスルホニル-DDEは、幾つかの動物種 (Bergman *et al.*, 1994) およびヒト (Weistrand and Norén, 1997, Norén *et al.*, 1999, Chu *et al.*, 2003) において認められている。家畜中の3-および2-メチルスルホニル-DDEの存在に関するデータは見つからなかった。3-メチルスルホニル-DDEは、様々な海洋哺乳類や北極圏の動物種において検出され、肝臓に最も高濃度に存在した。

o,p'-DDTから*p,p'*-DDTへの変換は、ラット (Klein *et al.*, 1965) とニワトリの雛 (Abou-Donia and Menzel, 1968) において記載されているが、この知見はラットについてはCranmer (1972) によって否定されている。

p,p'-DDTと比べて、*o,p'*-DDTがより速やかに排泄されることの少なくとも一部は、ラット (Feil *et al.*, 1973; Reif and Sinsheimer, 1975)、ニワトリ (Feil *et al.*, 1975) およびヒト (Reif *et al.*, 1974) で認められた親化合物やその代謝産物である*o,p'*-DDDの環水酸化反応によって説明される。環水酸化反応は*p,p'*-DDTや*p,p'*-DDDでは認められてはおらず (ただし*p,p'*-DDEでは認められている)、全動物種で生じるが、幾らかの質的および量的差異がある (Smith, 2001)。例えば、ニワトリの排泄物には3種類の水酸化された*o,p'*-DDEが認められたが、ラットの排泄物には認められなかった。

100mgの¹⁴C-*o,p'*-DDDをラットに単回経口投与した場合の代謝を調べた (Reif and Sinsheimer, 1975) 結果、尿および糞便中に少なくとも12種類の代謝産物が検出され、そのほとんどがDDMU、DDAおよび芳香族水酸化によって生じた代謝産物に代表されるような*o,p'*-DDTに関して報告された代謝産物と似ていた。マウスの肺では、*o,p'*-DDD代謝産物と組織中の高分子との共有結合がLund *et al.* (1986, 1989)によって認められた。恐らくこれは、ウサギClara細胞とヒト気管支上皮細胞に対するDDDの毒性について示唆されたチトクロームP450が介在する塩化アシルの活性化 (Nichols *et al.*, 1995) が関係していると思われる。



Most of the metabolites are excreted in a conjugated form.

DDOH = 2,2-bis-(4-chlorophenyl)ethanol.

DDCHO = 2,2-bis-(4-chlorophenyl)ethanal.

For other abbreviation see the text.

Figure 5. Metabolic scheme for *p,p'*-DDT in rats (adapted from Smith, 2001).

図5

o,p'-DDTの代謝経路は*p,p'*-DDTに似ている。

6.4. 排出 (原文、41ページ)

ラット、マウスおよびハムスターを用いた試験は、DDTおよびその関連代謝産物が主に糞

便中に排出されることを示している。雌雄のマウスおよびハムスターに¹⁴C-*p,p'*-DDT (25 mg/kg 体重、挿管により)を単回経口投与してから3日後の放射能の糞便排出は、ハムスターで投与量の24~37%、マウスで29~34%であり、尿中排出はハムスターで10~18%、マウスで10~12%であった (Gingell and Wallcave, 1974)。全てのDDA (遊離体+抱合体)が尿中から、マウス (投与量の5%)とハムスター (投与量の10%)のいずれにおいても回収された。本試験では、有意な性差は認められなかった。ラットでは、幾つかの試験が投与手段に関係なくDDTおよびその代謝産物の糞便中排出が尿中排出を上回ることが示唆された (Hayes, 1965)。Bishara and co-workers (1972)は、ラットに経口投与された10mgの*p,p'*-DDTの2.6%が5日以内に尿中に、59.4%が糞便中に排出されたことを報告した。尿中排出に対する糞便中排出の優位性は、*o,p'*-DDT (Feil *et al.*, 1973)、*o,p'*-DDD (Reif and Sinsheimer, 1975)および*p,p'*-DDE (Mühlebach *et al.*, 1991)でも認められた。胆汁は糞便中のDDT代謝産物の主要ソースであるらしい。Burns *et al.* (1957)は、放射性同位体で標識したDDTを与えたラットにおける胆管結紮後に放射性物質の尿中排出の増加があったことを発見した。さらに、¹⁴C-DDTの静脈注射前に胆管にカニューレを挿入すると、投与量の65%が胆汁中に回収され、2%が尿中に、0.3%が糞便中に回収された。

DDTの排出半減期は、ラットとイヌの約1ヶ月から魚類の6~14ヶ月まで多様である (Morgan and Roan, 1974, Macek *et al.*, 1970, Warlen *et al.*, 1977)。ヒツジと肉牛に関して報告された値は、DDTが約12~15週間、DDDが4~7週間、DDEが30~32週間である (Reynolds *et al.*, 1976; McCully *et al.*, 1966)。

母乳は、DDTおよびその関連代謝産物の重要な排出経路の1つとして報告されている。25mg/kg dietの*p,p'*-DDTを慢性暴露されたラットでは、母乳中 (全乳ベース)に認められた残留物は、*p,p'*-DDTが32.7mg/kg、*p,p'*-DDDが0.7mg/kgおよび*p,p'*-DDEが2.9mg/kgであった

(Woolley and Talens, 1971)。これらのデータを踏まえて泌乳中のラットが1日あたり60gの飼料を消費して母乳を1日あたり20ml生産すると仮定すると、母体のDDT摂取量に対する母乳から親化合物および代謝産物として回収されたDDTの割合は約50%となった。

ボランティアのヒトにおける試験は、一般的に齧歯類で認められるよりも高い尿中排出率 (10~30%)を示す。*p,p'*-DDTおよび*p,p'*-DDE排出の生物学的半減期は、それぞれ約4および6年と推定された (Norén and Meironyté, 2000)。貯蔵損失は最も早いものから最も遅いものまで、Morgan and Roan (1974)によって、*p,p'*-DDA > *p,p'*-DDD > *o,p'* DDT > *p,p'*-DDT > *p,p'*-DDEというように順位づけられた。

DDAとその抱合体は、ヒト (Smith, 2001) やウズラ (Ahmed and Walker, 1980; Fawcett *et al.*, 1987) を含めた哺乳動物のDDTの主要排出産物であるが、ハトでは極めてマイナーな代謝

産物に過ぎない (Sidra and Walker, 1980)。

7. キャリーオーバーおよび組織中濃度 (原文、42ページ)

7.1. 母乳および卵への移動 (原文、42ページ)

初期のレビューでは、Hayes (1959)が、DDTを与えたウシは一般に投与量の10%もしくはそれよりも若干多い割合のDDTを母乳中に排出し、その量は30%を若干超えていることを示した。Fries *et al.* (1969)は、*p,p'*-DDT、*p,p'*-DDDおよび*p,p'*-DDEを毎日25mg、60日間与えた乳牛における各化合物の母乳への移動を比較した。母乳中濃度が平衡状態 (最高濃度で一定) になった40~60日には、*p,p'*-DDEの25.8%、*p,p'*-DDDの7.6%および*p,p'*-DDTの5.1%が母乳中に排出された。

Noble (1990)は、乳牛と産卵鶏にDDTを与える試験から、移動率 (飼料中濃度に対する母乳中もしくは卵中濃度) を計算した。その結果、DDTの移動率の計算値は、全乳では0.11であったが、乳脂肪ベースで報告された値は1.5~2.7の範囲内であった。また、後者の値はDDEでは4.8~10.9となった。

全卵において調べられた全DDTの移動率は、1.3~1.6であった (Noble,1990)。5mg/kg feedの*p,p'*-DDT、*o,p'*-DDTもしくは*p,p'*-DDEを含む飼料を28週間与えた産卵鶏では、卵中濃度は12週目に平衡に達し、*p,p'*-DDTおよび*p,p'*-DDE飼料群では飼料中濃度とほぼ等しくなった (Cecil *et al.*, 1972)。しかし、*o,p'*-DDTの卵中濃度は飼料中濃度の10%だけであった。これらのデータは、*p,p'*-DDT、*o,p'*-DDTおよび*p,p'*-DDEの一日摂取量に対する卵中排出量の割合がそれぞれ34、3.5および42%であることを示唆している。平衡状態では、*p,p'*-DDTの暴露を受けた産卵鶏の卵中残留物の75%が*p,p'*-DDTであり、25%が*p,p'*-DDEであった。

7.2. 組織中濃度および生物濃縮 (原文、43ページ)

家禽およびヒツジの脂肪組織中のDDTおよびその類似体の蓄積率 (飼料中濃度に対する組織中濃度の割合、通常は安定値で計算) が報告されている ((Kan, 1978; Reynolds *et al.*, 1976)。これらの割合は、腹部脂肪および皮下脂肪中の*p,p'*-DDT+*p,p'*-DDE残留物について計算され、飼料中の*p,p'*-DDTの場合はヒツジで2.2であったのに対して、ブロイラーでは6~30の範囲であった。もっと最近になって、Noble (1990)は古くに公表されたデータをもとに、肉牛、家禽およびブタにおけるDDTの蓄積率を計算した。報告された値は、それぞれ0.7~0.9、11~

12および0.4であった。DDEは、肉牛の脂肪中の蓄積率が11～26の範囲内であった。

Macek *et al.* (1970)は、ニジマスに500もしくは100mg/kg feedの p,p' -DDTを含む飼料を24週間与えた。平衡状態（蓄積と排出がつり合ったとき）には暴露20週後に達し、試験終了時にニジマスはDDTの飼料摂取量の20～24%を保有した。同様の結果がWarlen *et al.* (1977)によってアトランティックメンハーデン（Atlantic menhaden：ニシン科）において得られた。しかし、もっと高い値（55および48.2%）がBuhler *et al.* (1969)によって6.25mg/kg feedの p,p' -DDTを含む飼料を65日間与えたマスノスケの幼魚と、同濃度のDDT製剤を39日間食餌暴露したギンザケで報告された。より最近の研究では、Bayen *et al.* (2005)が12もしくは70 μ g/kg feedの p,p' -DDTを含む飼料を42日間与えたバラマンディ（*Lates calcarifer*：アカメ科）が摂取したDDTのほとんど全部を主に p,p' -DDT（総残留量の97.5%）として保有していたことを発見した（ p,p' -DDEや p,p' -DDDの痕跡も肝臓や脂肪組織を中心に認められた）。これらの研究から、魚類における生物蓄積係数（組織中濃度/飼料中濃度）は飼料中のDDT濃度などの因子に依存するが、通常は1よりも低いことがわかった。

魚類におけるDDT残留物のソースとしての飼料や水の相対的重要度を評価するため、Rhead and Perkins (1984)はキングョ（*Carassius auratus*）に p,p' -DDTを飼料（ ^{36}Cl - p,p' -DDT）と水（ ^{14}C - p,p' -DDT）から同時に暴露した。 p,p' -DDTの飼料中濃度は約1mg/kgに維持されたが、水の p,p' -DDT濃度は各試験によって様々であった（2、20および177ng/L）。これらの試験において、体内の全残留物に対する飼料由来の p,p' -DDTの寄与率は暴露期間中に変化し、水中濃度が約2ng/Lの場合は0～81%、水中濃度が約171ng/Lの場合は3.8～4.8%であった。このデータは、魚類体内の p,p' -DDT残留物が飼料と水の両方から由来している可能性を示唆している。各ソースの重要度は暴露期間中の相対濃度によって調べられる。キングョに取り込まれた p,p' -DDTは p,p' -DDEに、最初はゆっくりであるが次第に急速に転換され、水および飼料のいずれのソースから取り込まれた場合でも、その転換率は約40日後に80%以上の最大値に達した。飼料中の p,p' -DDTは水中の p,p' -DDTよりも多く p,p' -DDDに変換された（最大2.8%に対して15.9%）。

Morgan and Roan (1974) はボランティアのヒトに1日あたり5～20mgのDDT製剤（ p,p' 異性体77%および o,p' 異性体23%）を6ヶ月間経口投与した。その結果、試験終了時に安定状態には達しなかった。脂肪組織中の全残留物の濃度は75～160mg/kgであり、 p,p' -DDT、 o,p' -DDTおよび p,p' -DDEがそれぞれ全体量の75、10および15%を占めた。

動物における3-メチルスルホニル-DDEの生物濃縮に関するデータは見つからなかった。ヒトでは、法医解剖中にChu and co-workers (2003)によって集められた11名のベルギー人被験者の全組織において、3-メチルスルホニル-DDE/ p,p' -DDEが約1/100であった。

8. ヒトへの食事性暴露（原文、44ページ）

8.1. 食事性摂取の評価（原文、44ページ）

最近のDDTの食事性摂取（食事による摂取）に関する研究は少ない。それは、恐らく世界中のほとんどの国でDDTが長いこと禁止されており、ヒトの体内のDDTおよびその代謝産物は母乳や血清試料の分析によって示されたように時間の経過とともに減少し続けるためである。

2003年の4～5月に、幾つかの残留性有機汚染物質の食事性摂取量が、ドイツのシュレーズヴィヒ＝ホルシュタイン州の20～40歳の女性11人を対象に調べられた。全部で55個の陰膳食サンプルが集められた。各被験者のサンプリング期間は5日間であった。その結果、*p,p'*-DDTおよび*p,p'*-DDEの摂取量は、それぞれ0.10未満～45.5および0.40～35.7ng/kg 体重/日であることがわかった。*p,p'*-DDTおよび*p,p'*-DDE摂取量の平均値、中央値、95パーセンタイル値は、それぞれ2.8、1.5、6.0および5.3、3.8、14.7ng/kg 体重/日であった。最近のDDT（*p,p'*-DDTと*p,p'*-DDEの合計）の食事性摂取量の中央値の5.1ng/kg 体重/日という値は1997年と比べて約23%低い（LGASH, 2005）が、比較研究での摂取量の中央値は6.27ng/kg 体重/日であった。また、1995年4～5月にはドイツの1.5～5.3歳の小児14人を対象に、DDTを含めた残留性有機汚染物質（persistent organic pollutants : POP）の食事性摂取量が調べられた。全部で98個の陰膳食サンプルが集められた。各被験者のサンプリング期間は7日間であった。*p,p'*-DDTおよび*p,p'*-DDEの1日あたりの摂取量の中央値は、それぞれ3.4および11.2 ng/kg 体重/日であった。*p,p'*-DDTおよび*p,p'*-DDEの摂取量の最小値、95パーセンタイル値、最大値は、それぞれ0.56、11.8、280および2.4、28.6、101ng/kg 体重/日であった（Wilhelm *et al.*, 2002）。

スウェーデンでは、1999年に実施されたマーケットバスケット法による調査に基づき、DDTその他の有機塩素系汚染物質の食事性暴露が評価された。DDTの推定平均摂取量（*p,p'*-DDT、*o,p'*-DDT、*p,p'*-DDEおよび*p,p'*-DDDの合計として計算）は、7.1ng/kg 体重/日であった。魚の消費がこの摂取量に49%寄与し、続いて肉、乳製品および脂肪/油脂がそれぞれ16、14および14%寄与した。この食事性DDT暴露は1994年と比較して大幅に低く、1994年はこれよりも約4倍も高いDDT摂取量であったことが比較評価により判明した（Damerud *et al.*, 2006）。

チェコ共和国では1994～2003年に、全国規模のマーケットバスケット法による食事性暴露評価がおこなわれた（Adamikanova *et al.*, 2003）。この期間に、全DDTの食事性摂取量は約40%減少した。1999～2003年の食品中の存在量とチェコ国民消費データベースの個人データに

基づいて、全DDT (*p,p'*-DDT、*o,p'*-DDT、*p,p'*-DDE、*o,p'*-DDE、*p,p'*-DDDおよび*o,p'*-DDDの合計)の食事性摂取量の中央値(男女それぞれ4~90歳)は29.1 ng/kg 体重/日と計算された。全DDTに対する*p,p'*-DDEと*p,p'*-DDTの寄与率は、それぞれ56および12%であった。90、95、97.5および99パーセンタイル値として示された高濃度に暴露を受けたヒトの全DDT摂取量は、それぞれ51.8、61.8、71.8および84.6ng/kg 体重/日であった。

1980および1990年代には、幾つかのヨーロッパの国々で全DDTの食事性摂取量の評価がおこなわれた。フィンランド(1986年)、オランダ(1988/1989年)、ポーランド(1997年)、スペイン(1988~1990年)およびイギリス(1992年)の摂取量は、それぞれ26、17、78、23および2ng/kg 体重/日であった。アメリカで1984~1986年および1991年におこなわれた研究では、21.3から5.6ng/kg 体重/日への全DDT摂取量の減少が示された(WHOより引用、1998)。

カナダで1993~1998年におこなわれた食事性摂取研究では、ヒトの全DDT摂取量の平均値(全年齢、男女両方)は、2.4および4.0 ng/kg 体重/日(Health Canada, 2004)であった。日本では、1980/1984は食事性全DDT摂取量が71ng/kg 体重/日であったのが、1992/1993には24ng/kg 体重/日に減少した。中国(1990年)とインド(1994年)からは、かなり高い値の食事性全DDT摂取量が、342および321ng/kg 体重/日という値で報告された(WHOより引用、1998)。

先進工業国で最近おこなわれた暴露評価は、一般的に動物由来食品がDDTおよびその関連化合物の食事性摂取に最も多く寄与していることを示唆している。魚油の消費は、ヒトへのDDT暴露の重要な貢献者かもしれない。栄養補助食品として使用されるタラの肝油の製造者が推奨する用量での消費による全DDTの食事性摂取量は、4~1240ng per dayであった(Storelli *et al.*, 2004)。

まとめると、最近の暴露データが入手可能なこれらのEU加盟国におけるDDTおよびその関連化合物の実際の日常的な食事性摂取量はng/kg 体重の範囲の低レベルであり、PTDIの0.01mg/kgを二桁以上も下回る。

8.2. ヒト体内濃度(原文、46ページ)

先進工業国と開発途上国との間のDDTの食事性暴露量の大きな差異は、ヒトの母乳汚染における地理的差異にも反映されている。多くの先進工業国が1970年代にDDTの使用を禁止もしくは制限し始めたのに対し、同じ時期に開発途上国ではDDTの使用はピークにあった。

したがって、先進工業国の多くでは濃度が安定的に減少しているが、農業利用、マラリア対策もしくは汚染された食品によって人々が依然としてDDT暴露を受けている国々では高濃度汚染地が無くならない。そのため、アフリカ、アジアおよびラテンアメリカの幾つかの国々の住民は、ヨーロッパやアメリカの住民よりも、かなり高レベルのDDTおよびその関連化合物をヒト組織中に有している。DDTおよびDDEのヒト組織中濃度の世界規模調査およびヒト母乳中のそれらの濃度の世界的傾向が、Jaga and Dharmani (2003年) とSmith (1999年) によって総合的に要約された。データは、国家間の大きな差異と、国によっては国内の地域間差異も示している。さらに、DDTとDDEの比率も著しく異なる。DDT/DDE比が低いことは環境持続性が高いことと生物濃縮が進行していることを意味するが、逆にDDT/DDE比が高いことはDDT暴露が続いていることを意味する。

1998年には、その数10年前から大規模な農地開発がおこなわれてDDT (スペインでは1977年に禁止された) が以前に大量に散布された温室が集約栽培に使用されたカナリア諸島のヒト (682個の血清試料) において、DDTおよびその関連化合物の暴露量が調べられた。全DDTの濃度の中央値は0.37mg/kg fatであり、ヨーロッパ諸国で認められた値に近かった。4番目の調査対象集団では、DDT濃度は0.72mg/kg fatよりも高かった。極めて高いDDT/DDE比が認められ、28%が1より大きい値を示し、DDT暴露が続いていることが示唆された。なお、暴露ソースは不明である (Zumbado *et al.*, 2005)。

第3次WHOヒト母乳フィールドスタディー (Malisch *et al.*, 2004) の一環において、ヨーロッパ諸国10ヶ国 (ブルガリア、チェコ共和国、ドイツ、アイルランド、イタリア、ルクセンブルグ、ノルウェー、ロシア、スペインおよびウクライナ) から集めた母乳16プールと、非ヨーロッパ諸国6ヶ国 (ブラジル、エジプト、フィジー、香港、フィリピンおよびアメリカ) から集めた11プールの p,p' -DDT、 p,p' -DDE、 p,p' -DDD、 o,p' -DDT、 o,p' -DDEおよび o,p' -DDDが分析された。全DDT濃度は0.12~2.05mg/kg milk fatであり、中央値は0.36 mg/kg milk fatであった。ヨーロッパ諸国だけを見ると、全DDT濃度は0.12~1.1mg/kg milk fatであり、中央値は0.19 mg/kg milk fatであった。最低濃度はノルウェー、ルクセンブルグ、ドイツおよびアメリカの試料に認められ、最高濃度はフィリピン、フィジー、ウクライナおよび香港の試料に認められた。全DDTに対する p,p' -DDEと p,p' -DDTの寄与率は、それぞれ79~98および2~17%であった。

8.3. 経時動向 (原文、46ページ)

DDTの使用が続いている地域のヒト体内濃度は依然として高いが、世界中でおこなわれた暴露試験は、DDTのヒト母乳中濃度に反映されるヒト体内濃度が世界のほとんどの地域で減少していることを示唆している (Smith 1999)。この減少は、1970年代に既にDDTの使用

が禁止された国々で最も顕著である。例えば、ドイツはヒト母乳中の汚染物質のモニタリングに関して長い歴史を持っている。1970年代後半から個人別にヒト母乳試料のDDTおよびその関連化合物とその他の有機塩素系農薬が分析され、その結果が毎年報告されている。これらのデータは、信頼性の高いヒト母乳汚染の経年変化の概観を可能にする。図6は、ドイツで1979～2003年に収集・分析された7000人の個人別ヒト母乳試料の全DDT濃度の中央値を示している。1979～1983年の試料の結果は、BgVV (2000)によっておこなわれた資料から得たもので、1984～2001年のデータはFürst (2006)から、そして最も最近の2002～2003年のデータはNLGA (2004)によって公表された報告から得た。明らかにわかるように、1970年代のDDTの禁止は、DDTのヒト体内における蓄積と、母乳を飲む乳児への暴露の大幅な減少をもたらした。1979年以降は、全DDTの濃度は90%以上減少している。1979～1981年 (n=3390) の平均濃度は1.83mg/kg milk fatもあったが、2003年の濃度の中央値は、0.12mg/kg milk fatしかなかった。周知された暴露を最近に受けていない母親から得た実際の試料からは、ほとんど代謝産物である*p,p'*-DDEだけしか検出されず、親化合物である*p,p'*-DDTは事実上全く検出されなかった (Fürst, 2006)。

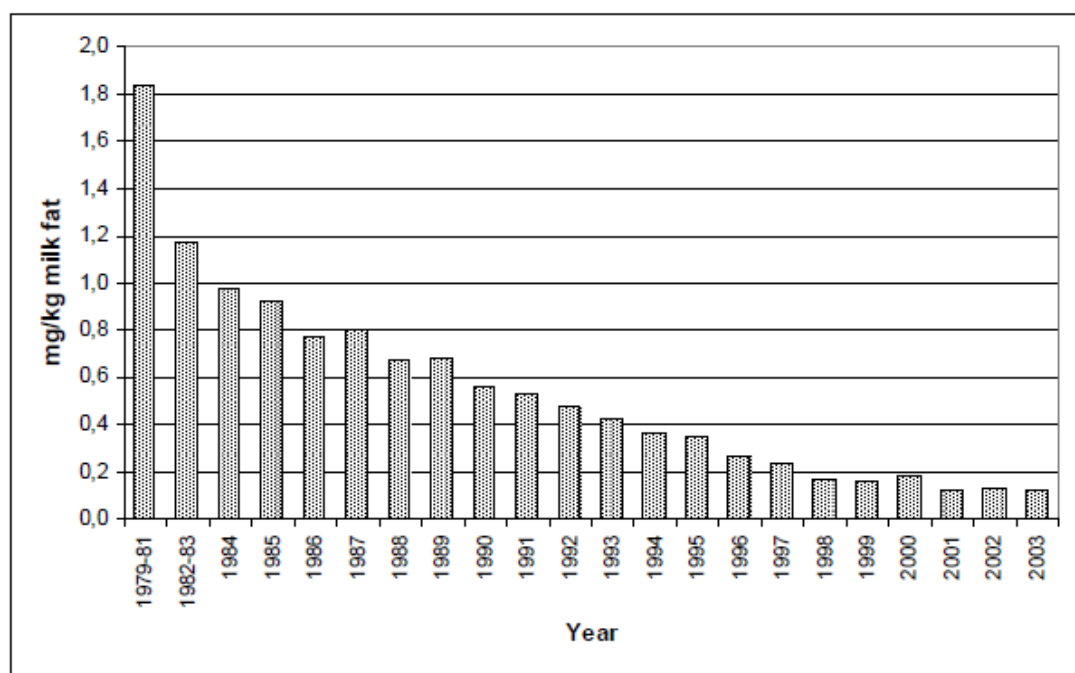


Figure 6. Temporal trend of total DDT levels in human milk samples (> 7000 individual samples from Germany) (BgVV, 2000; NLGA, 2004; Fürst, 2006).

図6

同様の減少傾向は、スウェーデン (Norén and Meironyté, 2000) や世界中のその他の国々

(Smith, 1999) のヒト母乳からも認められた。

母乳だけを栄養源とする体重5kgの乳児の母乳の平均一日摂取量を脂肪含量3.5%の母乳800mlと仮定すると、全DDT濃度0.19mg/kg fat (第3次WHOヒト母乳フィールドスタディにおけるヨーロッパ諸国の中央値) では、DDTの平均一日摂取量は1.1µg/kg 体重ということになる。

結論 (原文、48ページ)

製造、使用および環境運命 (原文、48ページ)

- ・ DDTは1940年代に殺虫剤として商業的に導入された。DDT製剤は、65～80%の*p,p'*-DDTを含む。製剤製品のその他の重要成分は、*o,p'*-DDT、*p,p'*-DDEおよび*p,p'*-DDDである。後者2つの化合物は、生体系内での主要分解産物でもある。この意見では特に指定がない限り、“DDTおよびその関連化合物” もしくは“全DDT” は、*p,p'*-DDT、*o,p'*-DDT、*p,p'*-DDE、*o,p'*-DDE、*p,p'*-DDDおよび*o,p'*-DDDを指す。

- ・ DDTは農薬ジコホルの生産において中間体として用いられ、最終製品に主要不純物として存在する可能性がある。EUではジコホル中のDDTは0.1%に制限されている。

- ・ 世界中のほとんどの国々で禁止されているにもかかわらず、DDTはマラリア多発地域ではまだ病原媒介動物の防除のために使用されている。最近ではWHOによってマラリア制圧のために室内残留噴霧への延長使用が推奨された。

- ・ DDTおよびその関連化合物は、その親油性と環境中における残留性により、生体内に蓄積してフードチェーンで生物濃縮される。

一般的な毒性影響 (原文、48ページ)

- ・ 主要標的組織は神経系と肝臓である。DDTはホルモン系組織、生殖、胎児の発達および免疫系にも影響を与える。DDTは、*p,p'*-DDEとDDDを含め、主に実験動物の肝臓で腫瘍を生じさせ、遺伝毒性試験ではほとんど陰性である。DDTはIARCによって“ヒトに対して発がん性を示す可能性がある”(グループ2B)の類に分類されている。JMPRは、DDTのPTDIを0.01mg/kg 体重と定めた。

標的動物におけるDDTの悪影響（原文、48ページ）

- ・ DDTおよびその関連化合物の哺乳動物とほとんどの鳥類種に対する急性毒性は低い。
- ・ DDTは水を介して暴露された魚類に対して毒性が高い（96時間LC₅₀は1.5～56μg/L）。経口試験により、マスノスケとギンザケにおける影響に基づき、無影響量は、6.25mg/kg diet（0.1～0.3mg/kg 体重/日）が得られている。
- ・ 分娩予定日の前に最大600mg/kg diet（17mg/kg 体重/日）のDDTを2ヶ月間与えた乳牛と未経産牛には、臨床影響や生殖影響は認められなかった。
- ・ 10mg/kg diet（0.3mg/kg 体重/日）の*o,p'*-DDT投与量では、雌のヒツジに生殖への影響は認められなかった。250mg/kg diet（7mg/kg 体重/日）のDDT製剤を与えたヒツジは、肝ミクロソーム酵素の活性が増加した。
- ・ ヤギ、ウマおよびブタにおける長期暴露に関する情報は確認できなかった。
- ・ 24mg/kg 体重のDDTを週5日のペースで10ヶ月間与えたイヌは臨床影響を示さなかったが、肝臓に組織病理学的変化が認められた。ネコに関する情報は確認できなかった。
- ・ ニワトリでは、5mg/kg diet（0.5mg/kg 体重/日）のDDT製剤によって副腎皮質機能と肝臓のグリコーゲン濃度が減少した。産卵鶏における試験から導かれる産卵数と卵殻厚の減少に基づき、NOAELは0.5～18mg/kg 体重/日（7.5～300mg/kg diet）が得られている。
- ・ ウズラの4世代にわたる試験で導かれる受精率と孵化率の低下に基づくNOAELは、5mg/kg diet（0.3mg/kg 体重/日）である。
- ・ カモでは、生殖影響に基づき、*p,p'*-DDTのNOAELは10mg/kg diet（0.6mg/kg 体重/日）、*p,p'*-DDEおよびDDDのLOAELは10mg/kg diet（0.6 mg/kg 体重/日）が得られている。卵殻の無機成分組成に基づき、*p,p'*-DDTのNOAELは、1mg/kg 体重/日（0.06mg/kg 体重/日）が得られている。
- ・ ジュズカケバトでは、飼料中10mg/kg（0.6mg/kg 体重/日）の*p,p'*-DDTがエストラジオールの血中濃度と骨中および卵殻中カルシウム濃度を低下させた。脳内伝達物質の濃度は

DDEを与えたときに低下し、NOAELは2mg/kg diet (0.12mg/kg 体重/日) が得られている。

飼料の汚染 (原文、49ページ)

- ・最近の存在量に関するデータは、一般的に魚由来製品が植物由来飼料原料よりも高度に汚染されていることを示唆している。
- ・動物由来飼料試料では、代謝産物であるDDEが、通常は全DDTの50%以上を占めている。寄与率がかなり低いということは、DDTが最近に使用されたことを示唆する。一方、植物由来試料は一般的に親化合物であるDDTが多くを占めている。
- ・魚由来製品を含め市販飼料で測定された濃度は、一般的に $\mu\text{g}/\text{kg}$ レベルの低いDDT濃度であり、魚類や家畜に悪影響が生じることが認められている量よりも遥かに低い。しかし、DDTが最近使われた、もしくは現在まだ使われている地域から流通した市販飼料にDDTレベルの増加が認められる可能性は排除することができない。

動物体内での運命およびキャリーオーバー (原文、50ページ)

- ・低用量 (1mg/kg 体重未満) では、脂肪を含む飼料が与えられた全供試動物種において、ほとんど全部のDDTが吸収された。
- ・DDT代謝の最初のステップは、DDDとDDEの生成である。これらの代謝産物は、通常は幾つかの水酸化化合物に転換され、抱合体の形で胆汁や尿中に排出される。DDT、DDEおよびそれらより少量のDDDは、脂肪組織に蓄積する親油性化合物である。
- ・DDTの半減期は、ラットとイヌの約1ヶ月から魚類の6~14ヶ月やヒトの4年まで多様である。DDEは一般的に、DDTよりも組織中に残留しやすい。
- ・反芻動物では、DDTおよびその関連化合物の母乳への移動率 (摂取量に対する割合) は、*p,p'*-DDT、*p,p'*-DDDおよび*p,p'*-DDEがそれぞれ5、8および26%である。産卵鶏における*p,p'*-DDT、*o,p'*-DDTおよび*p,p'*-DDEの卵内容物への移動は、それぞれ34、3.5および42%である。
- ・魚類における投与量に対するDDTの残留率は20~95%で、飼料中濃度に依存して変化する。

る。飼料中の*p,p'*-DDTに対する脂肪組織中の*p,p'*-DDTと*p,p'*-DDE残留量の合計から計算された蓄積率は、ヒツジの2.2からブロイラーの6~30まで多様であった。肉牛のみにおいて報告されたDDTの値は0.7~0.9であったのに対し、DDEの値は11~26であった。

ヒトへの暴露（原文、50ページ）

- ・様々なEU加盟国でおこなわれたトータルダイエツスタディとヒト母乳モニタリング調査のデータは、過去30年間にヒトへのDDTおよびその関連化合物の暴露が最大90%も大幅に減少したことを示している

- ・動物由来食品は、DDTおよびその関連化合物の主要ヒト暴露ソースである。幾つかのEU加盟国でおこなわれた最近の研究は、成人および小児の平均食事性摂取量が5~30ng/kg 体重/日であることを示唆しており、この量は暫定一日耐容摂取量（PTDI）の0.01mg/kg 体重を二桁以上も下回る値である。

- ・最近の母乳栄養の乳児の暴露量は、0.001mg/kg 体重前後と推定された。

データの必要性および提案（原文、50ページ）

- ・飼料試料の分析は、親化合物の*p,p'*-DDTに加えて*o,p'*-DDT、*p,p'*-DDE、*o,p'*-DDEおよび*p,p'*-DDDも測定に含めるべきである。なぜなら、これらの化合物は原体混合物に含まれる不純物であるだけでなく、主要代謝産物でもあって生物活性を有するからである。

- ・試料の不純物除去では、広く用いられていて市販飼料中に存在する可能性がある認定農薬ジコホールからのDDEの生成を防ぐため、酸による処理は避けるべきである。

- ・生物試料に対しておこなわれた技能試験（相互比較試験）は研究所間の分析結果の大きな相違を露呈し、分析方法の改善の余地を示唆した。

- ・幾つかの標的動物種に関する毒性データが欠けているが、飼料中に確認された量は比較的低レベルであったことから、追加的な毒性研究をおこなう緊急の必要性は無いと思われる。

- ・加盟国は動物飼料中の不適切物質のモニタリング調査の結果を、法定基準を遵守してい

るか否かの形だけで報告することを委員会から求められている。暴露評価および異常に高レベルに汚染された地域の特定のためには、要約された概略の報告書よりも化合物名やそれらの濃度を示した詳細な存在量データが得られるようになることが必要であろう。これらの課題をスムーズに解決できるヨーロッパの報告体系が確立されるべきである。

- ・バター試料中のDDTおよびその関連化合物の濃度に大きな差があることから、比較的高レベルの汚染が報告されている地域からもっと多くのデータを集めるべきと思われる。

- ・DDTがまだ使用されている、もしくは最近に使用された世界の地域から流通する飼料原料の管理には、特別な注意を払うべきである。

付録 家禽類における DDT とその関連化合物の長期毒性試験の調査

種/品種	齢	化合物	LOAEL mg/kg diet	NOAEL mg/kg diet	期間	臨床影響/調査された 影響	参考文献
若雄鶏	4 週齢	DDT 製剤	125 (12.5mg/kg 体重)		24 週間	精巣病理	Balasubramaniam and Sundararaj, 1993
若雄鶏	>5 週齢	DDT 製剤	100 (10mg/kg 体重)*		10~30 日間	コルチコステロン合成 の阻害	Srebocan and Pompe,1970
若雄鶏		<i>o,p'</i> -DDD	100 (10mg/kg 体重)*		10~30 日間	コルチコステロン合成 の阻害	
若雄鶏		<i>p,p'</i> -DDT		100 (10mg/kg 体重)*	10~30 日間	コルチコステロン合成 の阻害	
若雄鶏	>5 週齢	DDT 製剤	5 (0.5mg/kg 体重)		57 日間	副腎コルチコステロン および肝臓グリコーゲン 濃度の減少	Srebocan <i>et al.</i> , 1970
ニワトリ	8 日齢	<i>p,p'</i> -DDT	50 (5mg/kg 体重)		38 日間	免疫抑制	Radhakrishnan <i>et al.</i> ,1972
ブロイラー (雄)	4 週齢	DDT 製剤		300 (30mg/kg 体重)	4 週間	中毒の兆候	Latimer and Siegel,1974
雄鶏	成鳥	<i>p,p'</i> -DDT	100 (6mg/kg 体重)*		32 週間	体重減少、震え	Arcott <i>et al.</i> , 1972
雄鶏		<i>p,p'</i> -DDE	100~200 (6~ 12mg/kg 体重)*		32 週間	震え	
産卵鶏		DDT	310 (20 mg/kg 体重)		12 週間	産卵数の減少	Rubin <i>et al.</i> , 1947
産卵鶏		DDT		7.5 (0.5mg/kg 体重)	2 ヶ月間	産卵数と卵殻厚	Smith <i>et al.</i> , 1970

種/品種	齢	化合物	LOAEL mg/kg diet	NOAEL mg/kg diet	期間	臨床影響/調査された 影響	参考文献
若雌鶏		DDT 製剤	0.1 (0.006 mg/kg 体重)		10 週間	胚の死亡率の増加、孵化率、産卵数および卵殻厚	Sauter and Steele, 1972
若雌鶏		<i>p,p'</i> -DDT		200 (12mg/kg 体重)	12 週間	産卵数と卵殻厚	Davison and Sell, 1972
若雌鶏		<i>p,p'</i> -DDT		50 (3mg/kg 体重)	28 週間	生殖能力への影響無し だが、体重が増加	Cecil <i>et al.</i> , 1972
		<i>o,p'</i> -DDT		50 (3mg/kg 体重)	28 週間	生殖能力への影響無し だが、体重が増加	
		<i>p,p'</i> -DDE		50 (3mg/kg 体重)	28 週間	生殖能力への影響無し だが、体重が増加	
若雌鶏		<i>p,p'</i> -DDT	5 + 50 (0.3 + 3 mg/kg 体重)		28+12 週間	産卵数の減少	Cecil <i>et al.</i> 1972
		<i>o,p'</i> -DDT	5 + 50 (0.3 + 3 mg/kg 体重)			産卵数の減少	
		<i>p,p'</i> -DDE	5 + 50 (0.3 + 3 mg/kg 体重)			産卵数の減少	
若雌鶏		DDT 製剤		50 (3mg/kg 体重)	40 週間	生殖能力	Cecil <i>et al.</i> , 1973
		DDT 異性体		50 (3mg/kg 体重)		生殖能力	
若雌鶏		<i>p,p'</i> -DDT		50 (3mg/kg 体重)	40 週間	生殖能力	Cecil <i>et al.</i> , 1973
雌鶏	1 歳齢	DDT 製剤	10 (0.6mg/kg 体重)		28 週間	卵殻薄化	
		<i>p,p'</i> -DDT	10 (0.6mg/kg 体重)		28 週間	卵殻薄化	

種/品種	齢	化合物	LOAEL mg/kg diet	NOAEL mg/kg diet	期間	臨床影響/調査された 影響	参考文献
雌鶏		DDT		100 (6mg/kg 体重)	10 週間	生殖能力	Scott <i>et al.</i> , 1975
雌鶏		DDT 製剤		300 (18mg/kg 体重)	84 日間	産卵数と卵殻の質	Britton, 1975b
雌鶏		DDT 製剤	300 (18mg/kg 体重)		84 日間	ミクロソーム酵素の誘導	Britton, 1975a
シチメンチ ヨウ	6 週齢	<i>o,p'</i> -DDT		265 (16mg/kg 体重)*	15 週間	臨床的影響	Simpson <i>et al.</i> , 1972
		<i>p,p'</i> -DDT		265 (16mg/kg 体重)*	15 週間		
ウズラ	25 日齢	DDT 製剤	100 (6mg/kg 体重)		55 日間	暴露後の飢餓時の生存率の減少 暴露後の飢餓時の生存率の減少 暴露中の死亡率	Cross <i>et al.</i> , 1962
	50 日齢	DDT 製剤	100 (6mg/kg 体重)		30 日間		
	50 日齢	DDT 製剤		100 (6mg/kg 体重)	30 日間		
ウズラ	成鳥	<i>p,p'</i> -DDT		200 (12mg/kg 体重)	60 日間	臨床および生殖	Smith <i>et al.</i> , 1969
ウズラ	若鳥	<i>p,p'</i> -DDT	100 (6mg/kg 体重)*		45 日間	産卵の遅れ、卵殻強度低下 産卵の遅れ、卵殻強度低下	Bitman <i>et al.</i> , 1969
		<i>o,p'</i> -DDT	100 (6mg/kg 体重)*		45 日間		
ウズラ	若鳥	<i>p,p'</i> -DDT	100 (6mg/kg 体重)*		74 日間	産卵の遅れ、卵殻中 Ca の減少 産卵の遅れ	Cecil <i>et al.</i> , 1971
		<i>p,p'</i> -DDE	100 (6mg/kg 体重)*		74 日間		

種/品種	齢	化合物	LOAEL mg/kg diet	NOAEL mg/kg diet	期間	臨床影響/調査された 影響	参考文献
ウズラ	若鳥	DDT	100 (6mg/kg 体重)*		120 日間	生殖および甲状腺への 影響	Richert and Prahlad,1972
		DDE	150 (9mg/kg 体重)*		120 日間	生殖および甲状腺への 影響	
		DDA		200 (12mg/kg 体重)	120 日間	生殖および甲状腺への 影響	
ウズラ		<i>p,p'</i> -DDT	15 (0.9mg/kg 体重)*		3 世代	産卵数と受精率の減少	Carnio and McQueen,1973
ウズラ	成鳥	<i>p,p'</i> -DDT		100 (6mg/kg 体重)*	168 日間	生殖能力	Robson <i>et al.</i> , 1976
		<i>p,p'</i> -DDE	100 (6mg/kg 体重)		168 日間	体重の減少	
ウズラ		DDT		5 (0.3mg/kg.体重)	4 世代	孵化率の減少	Shellenberger, 1978
ウズラ	幼鳥	DDT 製剤		250 (15mg/kg 体重)	9 週間	副腎への影響	Biessmann and Von Faber, 1981
		<i>p,p'</i> -DDT	250 (15mg/kg 体重)*		5 週間	副腎への影響	
		<i>p,p'</i> -DDE	300 (18mg/kg 体重)*		5 週間	副腎への影響	
ウズラ	成鳥	<i>o,p'</i> -DDT	0.020mg/bird per day*		120 日間	雄の生殖機能	El-Gawish and Maeda,2005
コリンウズ ラ	成鳥	DDT 製剤		50 (3mg/kg 体重)	4 ヶ月間	肝臓重量、甲状腺の重 量および機能	Hurst <i>et al.</i> , 1974
ウズラ	7 日齢	DDE		50 (3mg/kg 体重)*	8 日間	行動への影響	Kreitzer and Heinz, 1974

種/品種	齢	化合物	LOAEL mg/kg diet	NOAEL mg/kg diet	期間	臨床影響/調査された 影響	参考文献
マガモ	成鳥	<i>p,p'</i> -DDT		10 (0.6mg/kg 体重)	1年間	生殖影響	Heath <i>et al.</i> , 1969
		<i>p,p'</i> -DDE	10 (0.6mg/kg 体重)		1年間	生殖影響	
		DDT 製剤	10 (0.6mg/kg 体重)		1年間		
マガモ	成鳥	<i>p,p'</i> -DDE		1 (0.06mg/kg 体重)	1/2 年間	卵殻の無機成分組成	Longcore <i>et al.</i> , 1971a
マガモ	成鳥	DDT	75 (5mg/kg 体重)*		4週間	卵殻腺	Kolaja and Hinton, 1976
マガモ	成鳥	DDT	50 (3mg/kg 体重)*		6ヶ月間	卵殻腺	Kolaja and Hinton, 1978
アメリカガモ	成鳥	<i>p,p'</i> -DDE	10 (0.6mg/kg 体重)		1/2 年間	卵殻の質の低下および生殖毒性	Longcore <i>et al.</i> , 1971b
ペキンアヒル	6ヶ月齢	<i>p,p'</i> -DDE	250 (10mg/kg 体重)*		10日間	卵殻薄化	Peacall <i>et al.</i> , 1975
ハト	成鳥	<i>p,p'</i> -DDT	150 (18mg/kg 体重)*		42日間	甲状腺への影響、肝臓重量	Jefferies and French, 1969
ジュズカケバト	成鳥	<i>p,p'</i> -DDT	10 (0.6mg/kg 体重)*		4週間	血液中エストロゲンと骨中 Ca の減少	Peacall, 1970
ジュズカケバト	成鳥	DDE		2 (0.12mg/kg体重)	8週間	脳内伝達物質、肝臓重量	Heinz <i>et al.</i> , 1980

* = 1つの用量だけで試験をおこなった

略称等

略称等	正式名称 (英語)	日本語訳
ASE	Accelerated solvent extraction	高速溶媒抽出
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry	米環境有害物質特定疾病対策庁
B. w.	Body weight	体重
CAS	Chemical Abstract Service	ケミカルアブストラクトサービス
CEN	European Committee for Standardization	欧州標準化委員会
CLRTAP	Convention on long-range transboundary air pollution	長距離越境大気汚染条約
DDA	2,2-bis(4-chlorophenyl) acetic acid	2,2-ビス(4-クロロフェニル) 酢酸
DDD	dichlorodiphenyldichloroethane	ジクロロジフェニルジクロロエタン
DDE	dichlorodiphenyldichloroethylene	ジクロロジフェニルジクロロエチレン
DDMU	1-chloro-2,2-bis(4-chlorophenyl) ethane	1-クロロ-2,2-ビス(4-クロロフェニル) エタン
DDT	dichlorodiphenyltrichloroethane	ジクロロジフェニルトリクロロエタン
ECD	Electron capture detection	電子捕獲検出
EI	Electron impact	電子衝撃
EMRL	Extraneous maximum residue limits	外因性最大残留基準
FAO	Food and Agriculture Organization	食糧農業機関
GPC	Gel permeation chromatography	ゲル透過クロマトグラフィー
HR	High resolution	高分解能
IARC	International Agency on Research on Cancer	国際癌研究機関
IPCS	International Programme on Chemical Safety	国際化学物質安全性計画
JMPR	Joint WHO/FAO meeting on pesticide residues	WHO/FAO 合同残留農薬専門家会議
LD50	Lethal Dose 50%	半数致死量
LOAEL	Lowest observed adverse effect level	最低影響量
MAE	Microwave assisted extraction	マイクロ波溶媒抽出
ML	Maximum level	基準値
MRL	Maximum residue level	最大残留基準
MS	Mass spectrometry	質量分析
NCI	Negative chemical ionization	負化学イオン化
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
PCB	Polychlorinated biphenyl	ポリ塩化ビフェニル
POP	Persistent organic pollutant	残留性有機汚染物質
PTDI	Provisional tolerable daily intake	暫定一日耐容摂取量
SCAN	Scientific Committee on Animal Nutrition	動物栄養に関する科学委員会
SFE	Supercritical fluid extraction	超臨界流体抽出
SPE	Solid phase extraction	固相抽出
TDE	1,1-dichloro-2,2-bis(P-chlorophenyl) ethane	DDD の同義語
UNECE	United Nation Economic Commission for Europe	国連欧州経済委員会
WHO	World Health Organization	世界保健機関